2.5 ID-078A302 試験（モジュール 5.3.5.1.2）

2.5.1 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	11 ヵ国 81 施設：ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ共和国、ドイツ、フィンランド、フランス、ハンガリー、韓国、スウェーデン、米国		
治験期間	2018 年 5 月 29 日～2020 年 5 月 14 日 （最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日）	臨床試験の相	3
目的	主要目的： 不眠障害患者にダリドレキサント 10 mg 又は 25 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 10 mg 又は 25 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終了後における、安全性及び忍容性を評価する。		
試験デザイン	多施設、国際共同、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、スクリーニングフェーズ、二重盲検期及び安全性フォローアップ期で構成され（図 2.5-1）、治験薬投与（二重盲検期及びプラセボ run-out 治療）を完了した被験者は、継続投与試験（ID-078A303 試験）への参加が可能であった。 スクリーニングフェーズ：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、被験者は毎日の睡眠日誌（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 回の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、連続 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 10 mg、25 mg、又はプラセボ群に 1：1：1 の比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）。連続 2 夜の PSG 測定により客観的睡眠パラメータの評価を計 2 回行った［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 継続投与試験への組み入れ日、又は継続投与試験への参加を希望しない場合は、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）］。本フェーズは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期：EOT（Day 92、Visit 10）から EOS まで［EOS は、ID-078A303 継続投与試験への組み入れ日、又は継続投与試験への参加を希望しない場合、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、二重盲検、又はプラセボ run-out 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。自宅での治験薬服用は、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基準に沿って実施されることを確保した。非盲検データの作成は、独立統計解析センターが行った。 独立安全性委員会（ISB）：有害事象盲検下での臨床データ及び安全性の評価の審査及び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、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か、所定の国際医薬用語集（MedDRA）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） 無作為割付け例数（Full analysis set）： 924 例（ダリドレキサント 10 mg 群：307 例、25 mg 群：309 例、プラセボ群：308 例） 二重盲検期の治験薬投与例数（Safety set）： 920 例（ダリドレキサント 10 mg 群：306 例、25 mg 群：308 例、プラセボ群：306 例） 薬物動態解析対象例数（PK set）： 595 例（ダリドレキサント 10 mg 群：301 例、25 mg 群：294 例） 単盲検プラセボ run-out 治療例数（Treatment withdrawal set）： 851 例（ダリドレキサント 10 mg 群：282 例、25 mg 群：284 例、プラセボ群：285 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、試験要件を理解し、意識清明で見当識もあると治験担当医師が判断した患者 (6) Visit 2 から Visit 3 までの期間に本人が自宅で記入した SDQ 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： • 入眠までの時間が 30 分以上 • 睡眠時の覚醒時間が 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 までの期間に本人が記入した SDQ で、通常の就床時刻が 21:30～00:30 (8) Visit 2 から Visit 3 までの期間に本人が記入した 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最終投与後 30 日まで、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等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、又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 点未満の患者 (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、明らか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刺激薬（市販薬及び漢方薬を含む）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で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、又はその意思のない患者 (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、又はその意思のない患者 (18)Periodic limb 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)米国睡眠医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が 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（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 (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［補正した QT 間隔（QTc）、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）］の 450 ms 超の延長 • トルサード・ド・ポアントのその他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 の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した場合（既往歴：Visit 1、来院時：Visit 2、3 及び 4） • C-SSRS の自殺行動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（ベンゾジアゼピン系、バルビツール酸系、カンナビノイド系、アヘン剤、アンフェタミン系、phencyclidine、又はコカイン）の結果が陽性の患者、又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 10 mg 及び 25 mg 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[a] におけるベースライン[b] からの変化量 • WASO の Month 3[a] におけるベースライン[b] からの変化量 • LPS の Month 1[a] におけるベースライン[b] からの変化量 • LPS の Month 3[a] におけるベースライン[b] からの変化量 a：Month 1、Month 3：Visit 6、8 それぞれの 2 夜 PSG 測定での平均値 b：ベースライン：Visit 3 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[a] におけるベースライン[b] からの変化量 • sTST の Month 3[a] におけるベースライン[b] 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）sleepiness スコアの Month 1[a] におけるベースライン[b] からの変化量 • IDSIQ sleepiness スコアの Month 3[a] におけるベースライン[b] からの変化量 a：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 b：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 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、被験者より報告された TST とした。IDSIQ は、3 領域（Alert/Cognition、Mood、Sleepiness）から構成された Patient reported outcome の評価尺度である。IDSIQ sleepiness スコアは、4 項目の質問への被験者の回答を元に 0～40 点（整数のみ）でスコアリングされ、スコアが高いほど日中の眠気が強いことを示す。 探索的評価項目： • 患者報告による不眠障害症状とその影響 – 睡眠の質 – 睡眠の深さ – 日中の覚醒度 – 日中の活動能力 – ISI • 睡眠構造 – 持続睡眠の開始から REM 睡眠 – 入眠から REM 睡眠 – 消灯から最初のエポック – 一晩の TST の各睡眠段階における長さ • 睡眠連続性 • 睡眠効率 • 入眠潜時 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

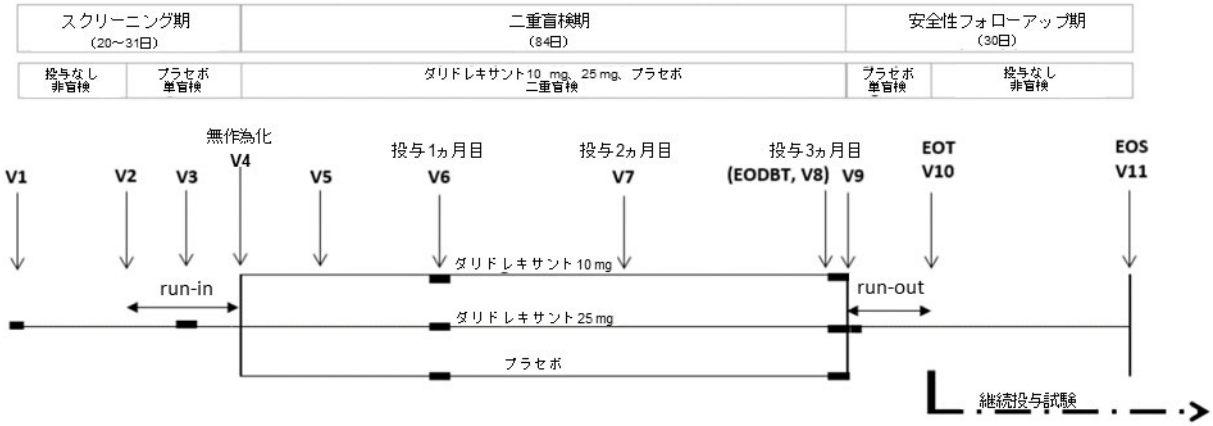
	までに治療下で発現した有害事象 • 二重盲検期終了（中止）後 30 日又は継続投与試験に移行するまでに発現した重篤な有害事象 • 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象 • ISB の判定による AESI – ナルコレプシー様症状： – 日中の過剰な眠気 – 幻覚／睡眠時麻痺を含む、睡眠時異常行動 – カタプレキシー – 自殺／自傷行為 バイタルサイン（2 夜 PSG 測定時の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値）の Month 1（Visit 6）及び Month 3（Visit 8）におけるベースライン（Visit 3）からの変化量 • 体重の Month 3（Visit 8）におけるベースライン（Visit 1）からの変化量 • 二重盲検期において発生した顕著な ECG 異常 • ECG パラメータの Month 3（Visit 8）及びプラセボ run-out 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 • 臨床検査値のベースライン（Visit 3）から Month 1（Visit 6）及び Month 3（Visit 8）までの変化量 • 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、関連する有害事象及び離脱症状関連の顕著な ECG 異常で評価 • 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）との比較及び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 及び 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 及び 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 3：Visit 8 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 プラセボ run-out 期：Visit 9 の PSG 測定の直後 7 日間に被験者が自宅で記入した 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 及び 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／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 試験の第 2 相データに基づく)、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%で検出するには、ダリドレキサント 25 mg 群、10 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）が必要となった。
統計手法	仮説検証方法： 主要評価項目及び副次評価項目を、2 種の用量（10 mg、25 mg）の治験薬を用いて Month 1 及び 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 個の帰無仮説を設定した。 • H1：「25 mg 群」–「プラセボ群」= 0（Month 1） • H2：「25 mg 群」–「プラセボ群」= 0（Month 3） • H3：「10 mg 群」–「プラセボ群」= 0（Month 1） • H4：「10 mg 群」–「プラセボ群」= 0（Month 3） ここで、「25 mg 群」、「10 mg 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、10 mg 群及びプラセボ群の各評価項目のベースラインから各評価時点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。仮説検証方法及び各帰無仮説の α 水準には、Bonferroni 法による補正とゲートキーピング法を適用し、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 2.5-2 に示した。 2 種類の異なる評価項目（例えば睡眠維持と入眠潜時）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入眠潜時いずれかに対する有効性について、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 25 mg 群における 1 ヵ月から 3 ヵ月、10 mg 群の 1 ヵ月から 3 ヵ月の順で検定を行った。事前に定められた有意水準は、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る。ある帰無仮説が棄却できなかった場合、有意水準はそのノード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。これらの測定値は、年齢グループ別（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。これら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（25 mg 群、10 mg 群、プラセボ）、評価時点（Month 1、Month 3）、投与群 × 評価時点の交互作用項及びベースライン値 × 評価時点の交互作用項を適用した。 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変化量の、ダリドレキサント 25 mg 群 vs プラセボ群間及びダリドレキサント 10 mg 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（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。

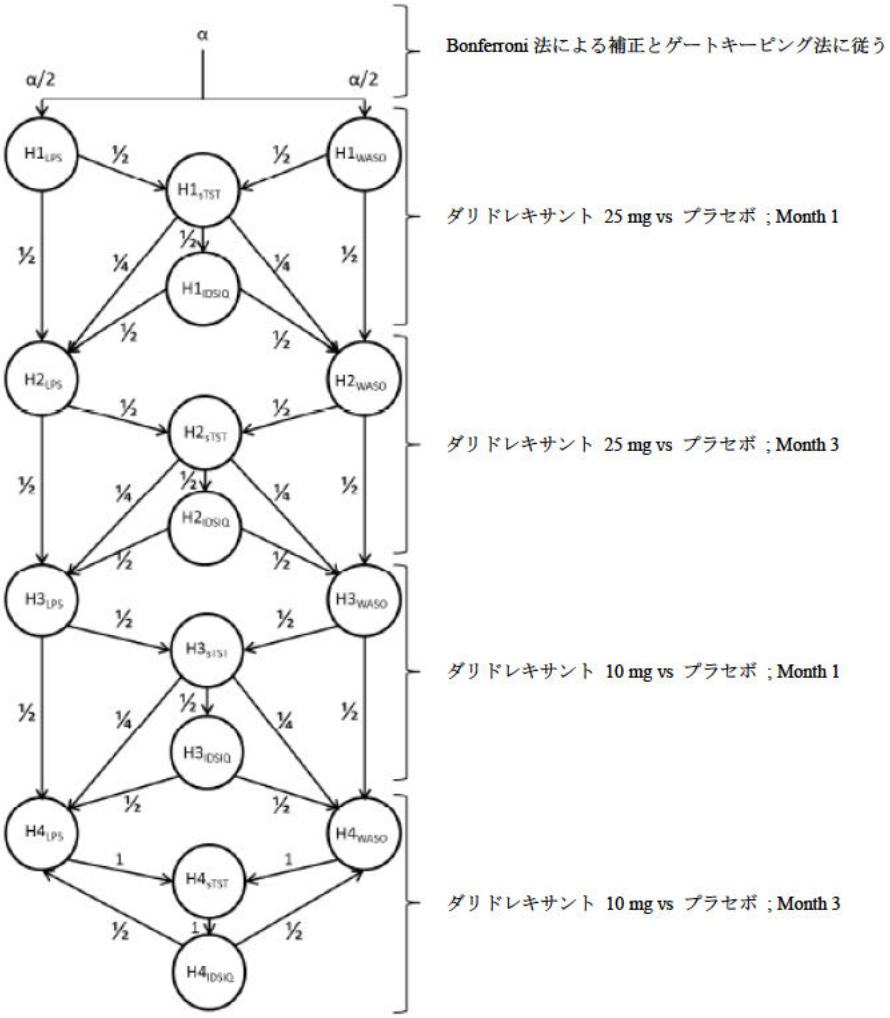
	薬物動態の解析、安全性解析： 薬物動態及び安全性の評価項目は、二重盲検期に実際に投与された治験薬に基づき評価した。 ダリドレキサント血漿中濃度の記述統計解析は、プラセボ群を除いた、二重盲検期の開始後に薬物動態サンプルを 1 つ以上採取したすべての被験者（PK set）を対象に実施した。 プラセボ run-out、離脱症状及び反跳性不眠に関わる安全性評価項目の記述統計解析は、プラセボ run-out 期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（Treatment withdrawal set）を対象に行い、その他の安全性評価項目の記述統計解析は、二重盲検期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（Safety set）を対象に行った。 有害事象は、全期間及び／又は各試験期で発現したものを別々に記述的に要約した。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 2.5-1. 試験デザイン（ID-078A302 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 5.3.5.1.2 Figure 9-1 改変

図 2.5-2. 仮説検証方法（ID-078A302 試験）



出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 9-2 改変

2.5.2 試験の結果

2.5.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

2.5.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.5-3 に示した。11 ヵ国、81 施設から 3683 例の被験者が本試験のスクリーニングを受け、2759 例（スクリーニング期 1482 例、プラセボ run-in 期 1277 例）が除外となった。スクリーニングフェーズ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 1351 例、プラセボ run-in 期 1184 例）及び同意撤回（スクリーニング期 116 例、プラセボ run-in 期 66 例）であった。

スクリーニング検査で適格となった 924 例は、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群に 1：1：1 の比で無作為に割付けられ（10 mg 群 307 例、25 mg 群 309 例、プラセボ群

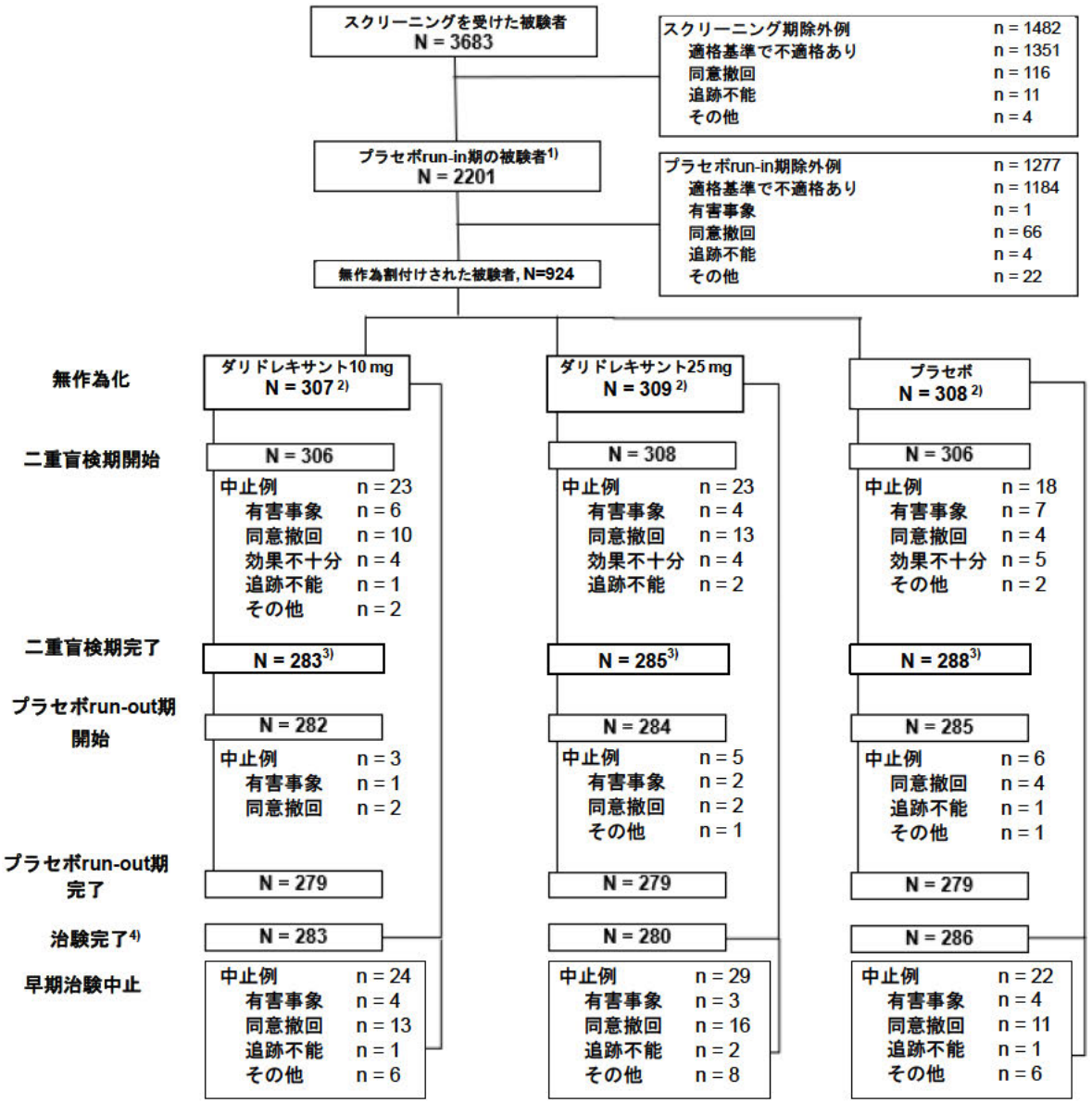
308 例)、そのうち 920 例（99.6%）（10 mg 群 306 例、25 mg 群 308 例、プラセボ群 306 例）が二重盲検期の治験薬投与を開始し、その大部分の 856 例（93.0%）が、二重盲検期を完了した。

二重盲検期の治験薬投与を中止した被験者は 64 例 6.9%であり、その主な理由は、同意撤回（27 例：ダリドレキサント 10 mg 群 10 例、25 mg 群 13 例、プラセボ群 4 例)、有害事象（17 例：10 mg 群 6 例、25 mg 群 4 例、プラセボ群 7 例）及び効果不十分（13 例：10 mg 群 4 例、25 mg 群 4 例、プラセボ群 5 例）であった。

プラセボ run-out 期に移行した 851 例（ダリドレキサント 10 mg 群 282 例、25 mg 群 284 例、プラセボ群 285 例）のうち、14 例（1.6%）（10 mg 群 3 例、25 mg 群 5 例、プラセボ群 6 例）がプラセボ run-out 期を中止し、その主な理由は、同意撤回（10 mg 群 2 例、25 mg 群 2 例、プラセボ群 4 例）及び有害事象（10 mg 群 1 例、25 mg 群 2 例、プラセボ群 0 例）であった。

無作為割付けされた被験者の大部分［849/924 例（91.9%)］は治験を完了し、このうち 414 例（治験完了例数の 48.8%）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 10 mg 群 143 例（50.5%)、25 mg 群 138 例（49.3%)、プラセボ群 133 例（46.5%)］。

図 2.5-3. 被験者の内訳（ID-078A302 試験）



1) プラセボ run-in 期治療を 1 回以上受けた被験者
2) 4 例は、無作為割付けされたが二重盲検期の治験薬投与を受けず、治験を中止した。2 例（ダリドレキサント 10 mg 群 1 例、25 mg 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、1 例（プラセボ群）は同意を撤回し、1 例（プラセボ群）は治験担当医師の判断により治験を中止した。
3) 5 例（ダリドレキサント 10 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例、プラセボ群 3 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。これらの被験者は治験完了した。
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 5.3.5.1.2 Figure 10-1 改変

各解析対象集団の被験者数を表 2.5-1 に示した。無作為割付けされたすべての被験者（924

例）を Full analysis set に含めた（N = 924）。このうち、11.1%（103/924 例）を Per protocol set（N = 821）から除外した。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）（4.3%、40/924 例）又は除外基準に抵触（1.5%、14/924 例）であった。

二重盲検期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を Safety set に含め（N = 920）、実際に投与された治験薬に基づき評価した。なお、実際に投与された治験薬は、無作為割付けされた治験薬と相違しなかった。

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を Treatment withdrawal set に含めた（N = 851）。

PK set（N = 595）は、ダリドレキサント 10 mg 又は 25 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 19 例については除外した。

表 2.5-1. 解析対象集団の概要（ID-078A302 試験）

	ダリドレキサント 10 mg 群	ダリドレキサント 25 mg 群	プラセボ群	合計
N：無作為割付けされた被験者数	N = 307 n (%)	N = 309 n (%)	N = 308 n (%)	N = 924 n (%)
Full analysis set				
対象被験者	307 (100)	309 (100)	308 (100)	924 (100)
Per protocol set				
対象被験者	273 (88.9)	274 (88.7)	274 (89.0)	821 (88.9)
除外された被験者	34 (11.1)	35 (11.3)	34 (11.0)	103 (11.1)
N：治験薬投与を 1 回以上受けた被験者数	N = 306 n (%)	N = 308 n (%)	N = 306 n (%)	N = 920 n (%)
Safety set				
対象被験者	306 (100)	308 (100)	306 (100)	920 (100)
Treatment withdrawal set				
対象被験者	282 (92.2)	284 (92.2)	285 (93.1)	851 (92.5)
除外された被験者	24 (7.8)	24 (7.8)	21 (6.9)	69 (7.5)
PK set				
対象被験者	301 (98.4)	294 (95.5)	NA	595 (64.7)
除外された被験者	5 (1.6)	14 (4.5)	NA	19 (2.1)

n：該当する被験者数、NA：該当なし
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 10-1 改変

2.5.2.1.2 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.5-2 に示した。被験者は女性（69.0%）及び白人（87.8%）の割合が高く、スクリーニング時の被験者の年齢の中央値は 59 歳（範囲：19～85 歳）であった。65 歳以上の高齢者が 39.3%を占め、そのうち 65 歳以上 75 歳未満は 33.2%であった。BMI の平均

値（SD）は 26.1（4.3）kg/m^2 で、過体重（BMI 25.0 以上 30.0 未満）は 38.2%、肥満（BMI 30.0 以上）は 16.8%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 2.5-2. 人口統計学的特性（ID-078A302 試験、Full analysis set）

変数 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308	合計 N = 924
スクリーニング時の年齢 (歳)				
n	307	309	308	924
平均値 (SD)	57.1 (14.0)	56.3 (14.4)	56.7 (14.1)	56.7 (14.2)
中央値	59	59	59	59
最小値、最大値	19, 84	22, 84	20, 85	19, 85
Q1, Q3	48, 68	46, 68	47, 68	47, 68
スクリーニング時の年齢 (歳) [n (%)]				
n	307	309	308	924
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	186 (60.6)	188 (60.8)	187 (60.7)	561 (60.7)
65 - < 75	99 (32.2)	110 (35.6)	98 (31.8)	307 (33.2)
75 - < 85	22 (7.2)	11 (3.6)	22 (7.1)	55 (6.0)
> = 85	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
年齢層別 (歳) [n (%)]				
n	307	309	308	924
< 65	186 (60.6)	188 (60.8)	187 (60.7)	561 (60.7)
>= 65	121 (39.4)	121 (39.2)	121 (39.3)	363 (39.3)
性別 [n (%)]				
n	307	309	308	924
男性	92 (30.0)	91 (29.4)	103 (33.4)	286 (31.0)
女性	215 (70.0)	218 (70.6)	205 (66.6)	638 (69.0)
人種 [n (%)]				
n	307	309	308	924
黒人又はアフリカ系アメリカ人	16 (5.2)	26 (8.4)	29 (9.4)	71 (7.7)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
ハワイ又は他の太平洋諸島先住民	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
アジア人	14 (4.6)	11 (3.6)	10 (3.2)	35 (3.8)
白人	273 (88.9)	271 (87.7)	267 (86.7)	811 (87.8)

表 2.5-2. 人口統計学的特性（ID-078A302 試験、Full analysis set）（続き）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308	合計 N = 924
人種 [n (%)]				
法律／規制により非公開	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
その他	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
民族 [n (%)]				
n	307	309	308	924
ヒスパニック又はラテン系	17 (5.5)	14 (4.5)	16 (5.2)	47 (5.1)
非ヒスパニック又は非ラテン系	288 (93.8)	295 (95.5)	290 (94.2)	873 (94.5)
不明	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
法律／規制により非公開	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
スクリーニング時の BMI (kg/m^2)				
n	307	309	308	924
平均値	26.043	26.105	26.229	26.126
（SD）	(4.293)	(4.209)	(4.320)	(4.270)
中央値	25.39	25.72	25.69	25.52
最小値、最大値	17.58, 38.54	18.03, 39.02	18.56, 39.67	17.58, 39.67
Q1, Q3	22.98, 28.72	23.01, 28.65	23.15, 28.12	23.04, 28.52
スクリーニング時の BMI (kg/m^2) [n (%)]				
n	307	309	308	924
< 25.0	146 (47.6)	135 (43.7)	135 (43.8)	416 (45.0)
25.0 - <= 30.0	114 (37.1)	120 (38.8)	119 (38.6)	353 (38.2)
> 30.0	47 (15.3)	54 (17.5)	54 (17.5)	155 (16.8)
地域 [n (%)]				
n	307	309	308	924
米国	103 (33.6)	108 (35.0)	114 (37.0)	325 (35.2)
その他 (米国以外)	204 (66.4)	201 (65.0)	194 (63.0)	599 (64.8)

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 5.3.5.1.2 Table 10-3 改変

2.5.2.1.3 不眠障害に関するベースライン特性

ベースライン時の睡眠パラメータ及び ISI スコアは、投与群間で類似しており、スクリーニング時に ISI スコアが 15 以上である中等度から重度の不眠障害の患者集団を代表していた

（表 2.5-3）。ベースライン時（プラセボ run-in 期 Visit 3）の ISI スコアの平均値（SD）は、ダリドレキサント 10 mg 群 19.9（3.8）、25 mg 群 19.5（4.0）、プラセボ群 19.6（4.1）であった。

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 10 mg 群 8.3 年（3.2、18.8）、25 mg 群 8.2 年（3.3、15.7）、プラセボ群 7.4 年（2.7、15.0）であった。

表 2.5-3. 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-078A302 試験、Full analysis set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
WASO (分)			
n	306	309	308
平均値 (SD)	104.593 (46.173)	106.031 (49.103)	108.073 (48.713)
中央値	96.88	97.25	103.13
(最小値、最大値)	(30.00, 265.75)	(30.50, 338.00)	(23.50, 352.00)
LPS (分)			
n	306	309	308
平均値 (SD)	67.417 (41.680)	68.877 (40.545)	71.815 (46.089)
中央値	55.50	56.00	58.50
(最小値、最大値)	(20.00, 268.25)	(20.00, 217.00)	(4.75, 255.50)
sTST (分)			
n	306	309	308
平均値 (SD)	308.423 (51.440)	308.489 (52.849)	307.570 (51.521)
中央値	315.71	313.57	310.71
(最小値、最大値)	(106.43, 411.43)	(77.14, 436.43)	(107.14, 423.14)
IDSIQ sleepiness スコア			
n	305	308	307
平均値 (SD)	22.743 (6.327)	22.242 (6.193)	22.571 (5.757)
中央値	22.29	22.14	22.14
(最小値、最大値)	(0.57, 38.29)	(2.00, 37.43)	(6.29, 39.29)
ISI スコア			
n	305	308	306
平均値 (SD)	19.9 (3.8)	19.5 (4.0)	19.6 (4.1)
中央値	20	20	20
(最小値、最大値)	(5, 28)	(5, 28)	(9, 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 5.3.5.1.2 Table 10-4 改変

2.5.2.1.4 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（不眠障害に関連する疾患及び症状を除く）のある被験者は 496 例（53.7%）であった。外科および内科処置が 415 例（44.9%）で最も多く、精神障害は 63 例（6.8%）、神経系障害は 33 例（3.6%）であった。同意取得時点において合併症（不眠障害に関連する疾患及び症状を除く）を有する被験者は 678 例（73.4%）であった。このうち最も多かったのは、血管障害［287 例、31.1%：高血圧（28.5%）など］で、筋骨格系および結合組織障害［240 例、26.0%：変形性関節症（10.6%）、背部痛（3.8%）など］及び代謝および栄養障害［212 例、22.9%：高脂血症（6.1%）、高コレステロール血症（5.5%）、2 型糖尿病（5.2%）、肥満（4.9%）、など］がこれに続いた。なお、神経系障害を有する被験者は 178 例［19.3%：頭痛（73 例、7.9%）、傾眠（46 例、5.0%）、片頭痛（33 例、3.6%）など］、精神障害を有する被験者は 23 例［2.5%：不安（8 例、0.9%）、うつ病（6 例、0.6%）など］であった。上記以外に、4 例の被験者で、本試験のデータ固定前に報告されず、継続投与試験（ID-078A303 試験）にて有害事象として報告された既往歴があったが、これらは本試験の総括報告書の統計解析には含めなかった。

2.5.2.1.5 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治療薬がある被験者は、60 例（6.5%）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（13 例、1.4%）、その他催眠薬及び鎮静薬（8 例、0.9%）、ベンゾジアゼピン誘導剤（5 例、0.5%）及びメラトニン受容体アゴニスト（5 例、0.5%）であった。ベースライン時（二重盲検期の開始時点）において使用中の治療薬がある被験者は、593 例（64.5%）であった。このうち ATC 分類で最も多かったのは、甲状腺ホルモン剤（98 例、10.7%）、選択型ベータ遮断薬（89 例、9.7%）、hydroxymethylglutaryl-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（84 例、9.1%）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬単剤（82 例、8.9%）及びプロピオン酸誘導剤（81 例、8.8%）であった。

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いなかったが、9 例（1.0%：ダリドレキサント 10 mg 群 2 例、25 mg 群 4 例、プラセボ群 3 例）で治療の失敗歴があった。

2.5.2.2 有効性

2.5.2.2.1 主要評価項目及び副次評価項目

2.5.2.2.1.1 仮説検定結果

計 16 個の帰無仮説のうち 10 個の仮説が検定可能であった（有意水準 α を割り当てることができた）（図 2.5-4、表 2.5-4）。これらのうち、4 個の仮説が対立仮説（プラセボに対してダリドレキサントが各評価項目を改善）を支持して棄却された。6 個の仮説は検定したものの残りの有意水準 α で棄却されなかったため、最後の 6 個の仮説（仮説 11～16）の検定を行うことができなかった。

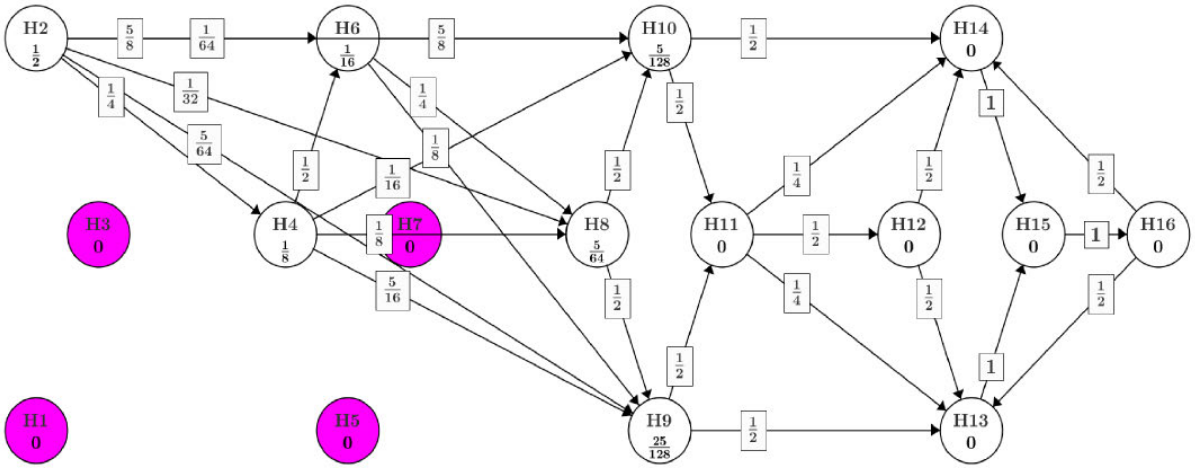
主要評価項目である客観的な睡眠持続のパラメータ（WASO）及び副次評価項目の sTST では、Month 1 及び Month 3 にダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群に対して統計学的有意なベースラインからの変化が認められた（表 2.5-4）。

残り 6 個の仮説は検定したものの棄却されず、Month 1 及び Month 3 の LPS 及び IDSIQ sleepiness スコアでは、ダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群に対して、また、Month 1 の WASO 及び LPS では、ダリドレキサント 10 mg 群でプラセボ群に対して、統計学的に有意なベースラインからの変化が認められなかった。

最後の 6 個の仮説について、Month 3 の WASO 及び LPS、並びに Month 1 及び Month 3 の sTST 及び IDSIQ sleepiness スコアで、ダリドレキサント 10 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意性の検定を行わなかった。

統計学的有意差が認められなかった 6 項目と検定を実施しなかった 6 項目ではすべて、ダリドレキサント群においてプラセボ群に対して数値上の改善傾向が認められた。

図 2.5-4. 主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定：4 個の帰無仮説を棄却後（ID-078A302 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 5.3.5.1.2 Figure 11-1

表 2.5-4. 主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定結果（ID-078A302 試験、Full analysis set）

仮説	対比（ダリドレキサント群 vs.プラセボ群）	p 値（両側）	調整された有意水準	統計学的有意性
H1	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、WASO	0.0001	0.025	Yes
H2	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、LPS	0.0303	0.025	No
H3	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、sTST	< 0.0001	0.0125	Yes
H4	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、IDSIQ sleepiness スコア	0.0733	0.00625	No
H5	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、WASO	0.0028	0.01563	Yes
H6	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、LPS	0.0053	0.00313	No
H7	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、sTST	< 0.0001	0.00781	Yes
H8	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、IDSIQ sleepiness スコア	0.0120	0.00391	No
H9	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 1、WASO	0.3669	0.00977	No
H10	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 1、LPS	0.3782	0.00195	No
H11	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 1、sTST	0.0009	0	No
H12	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 1、IDSIQ sleepiness スコア	0.3048	0	No
H13	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 3、WASO	0.5686	0	No
H14	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 3、LPS	0.3233	0	No
H15	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 3、sTST	0.0028	0	No
H16	ダリドレキサント 10 mg 群：Month 3、IDSIQ sleepiness スコア	0.1393	0	No

両側 p 値は反復測定による混合効果モデルに基づく。
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 5.3.5.1.2 Table 11-2 改変

2.5.2.2.1.2 WASO - 主要評価項目

Month 1 及び Month 3 において、WASO のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群で数値上大きかった（表 2.5-5）。ダリドレキサント 10 mg 群では、ベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化量はプラセボ群と同程度であった。

表 2.5-5. WASO（分）：Month 1、Month 3 における測定値とベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	104.593 (46.173)	106.031 (49.103)	108.073 (48.713)
中央値	96.88	97.25	103.13
(最小値、最大値)	(30.00, 265.75)	(30.50, 338.00)	(23.50, 352.00)
Month 1			
n	302	295	300
平均値 (SD)	87.839 (51.191)	80.003 (44.375)	92.898 (49.742)
中央値	76.00	72.25	84.13
(最小値、最大値)	(10.50, 285.50)	(8.00, 243.75)	(6.25, 360.50)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	302	295	300
平均値 (SD)	–16.147 (39.296)	–26.027 (43.818)	–15.263 (41.313)
中央値	–15.75	–24.25	–15.50
(最小値、最大値)	(–141.50, 136.25)	(–314.50, 119.25)	(–179.00, 152.25)
Month 3			
n	278	281	283
平均値 (SD)	87.388 (48.327)	79.570 (48.833)	90.580 (46.644)
中央値	79.75	72.00	81.50
(最小値、最大値)	(12.00, 322.00)	(7.50, 396.50)	(8.00, 326.25)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	278	281	283
平均値 (SD)	–16.863 (45.483)	–26.059 (45.202)	–17.086 (51.717)
中央値	–17.25	–23.50	–15.75
(最小値、最大値)	(–157.50, 218.25)	(–198.50, 170.25)	(–287.50, 148.25)

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 5.3.5.1.2 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は、Month 1 及び Month 3 のいずれの時点でも、ダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた（Month 1：p = 0.0001、Month 3：p = 0.0028）（表 2.5-6）。ダリドレキサント 10 mg 群では、プラセボ群との差は小さく、統計学的有意差は認められなかった。

表 2.5-6. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	LS Mean [95% CL]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CL]	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 10 mg 群 (N = 307)	–15.31 [–19.531, –11.087]	–2.74 [–8.693, 3.215]	0.3669
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	–24.19 [–28.466, –19.911]	–11.62 [–17.604, –5.633]	0.0001*
プラセボ群 (N = 308)	–12.57 [–16.817, –8.323]	–	–
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 10 mg 群 (N = 307)	–15.95 [–20.734, –11.165]	–1.95 [–8.666, 4.764]	0.5686
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	–24.25 [–29.021, –19.474]	–10.25 [–16.950, –3.548]	0.0028*
プラセボ群 (N = 308)	–14.00 [–18.756, –9.241]	–	–

反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = 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
* 統計学的有意（試験あたりの第 1 種の過誤を 5%に制御）
CL：信頼限界、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 5.3.5.1.2 Table 11-4 改変

2.5.2.2.1.3 LPS - 主要評価項目

Month 1 及び Month 3 において、LPS のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群で数値上大きかった（表 2.5-7）。ダリドレキサント 10 mg 群では、ベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化量はプラセボ群と同程度であった。

表 2.5-7. LPS（分）：Month 1、Month 3 における測定値とベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	67.417 (41.680)	68.877 (40.545)	71.815 (46.089)
中央値	55.50	56.00	58.50
(最小値、最大値)	(20.00, 268.25)	(20.00, 217.00)	(4.75, 255.50)
Month 1			
n	302	295	300
平均値 (SD)	45.356 (43.163)	42.162 (39.407)	50.028 (40.006)
中央値	33.38	30.25	39.00
(最小値、最大値)	(3.50, 347.00)	(0.00, 279.50)	(1.00, 230.25)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	302	295	300
平均値 (SD)	–21.896 (48.963)	–26.595 (39.270)	–21.928 (41.105)
中央値	–20.38	–24.00	–17.88
(最小値、最大値)	(–224.50, 194.75)	(–178.25, 144.25)	(–158.25, 118.75)
Month 3			
n	278	281	283
平均値 (SD)	44.070 (41.428)	38.890 (36.956)	49.234 (45.760)
中央値	32.25	30.00	35.50
(最小値、最大値)	(0.00, 277.75)	(1.25, 300.00)	(2.00, 344.75)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	278	281	283
平均値 (SD)	–23.105 (46.989)	–28.062 (41.836)	–21.829 (47.583)
中央値	–22.75	–25.25	–21.75
(最小値、最大値)	(–239.00, 210.25)	(–153.00, 263.75)	(–193.25, 247.75)

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 5.3.5.1.2 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は、Month 1 及び Month 3 のいずれの時点でも、ダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群と比較して数値上で改善傾向が認められたが（表 2.5-8）、プラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった（Month 1：p = 0.0303、Month 3：p = 0.0053）。

表 2.5-8. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	LS Mean [95% CL]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CL]	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 10 mg 群 (N = 307)	–22.62 [–26.733, –18.503]	–2.61 [–8.410, 3.197]	0.3782
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	–26.46 [–30.626, –22.292]	–6.45 [–12.282, –0.614]	0.0303
プラセボ群 (N = 308)	–20.01 [–24.148, –15.875]	–	–
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 10 mg 群 (N = 307)	–23.09 [–27.600, –18.571]	–3.19 [–9.528, 3.146]	0.3233
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	–28.91 [–33.413, –24.399]	–9.01 [–15.339, –2.684]	0.0053
プラセボ群 (N = 308)	–19.89 [–24.384, –15.405]	–	–

反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = 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
CL：信頼限界、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 5.3.5.1.2 Table 11-6 改変

2.5.2.2.1.4 sTST - 副次評価項目

Month 1 及び Month 3 において、すべての群で sTST の平均値及び中央値が増加（改善）していた。数値上、増加量はプラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（表 2.5-9）。

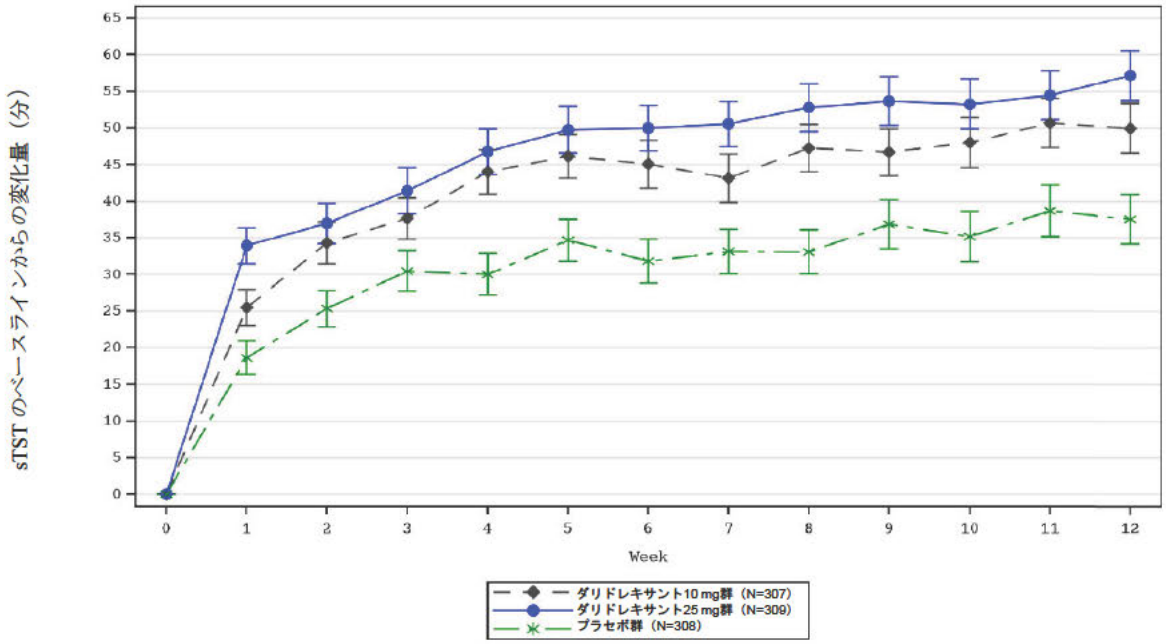
表 2.5-9. sTST（分）：Month 1、Month 3 における測定値とベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	308.423 (51.440)	308.489 (52.849)	307.570 (51.521)
中央値	315.71	313.57	310.71
(最小値、最大値)	(106.43, 411.43)	(77.14, 436.43)	(107.14, 423.14)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	350.225 (64.798)	353.267 (66.741)	336.160 (62.517)
中央値	356.55	360.00	344.29
(最小値、最大値)	(96.67, 502.14)	(154.29, 623.60)	(132.86, 492.86)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	41.674 (51.342)	44.457 (50.673)	28.287 (48.603)
中央値	35.00	36.43	24.28
(最小値、最大値)	(–95.00, 277.86)	(–130.71, 280.71)	(–103.57, 179.71)
Month 3			
n	289	285	287
平均値 (SD)	360.389 (64.745)	365.456 (69.725)	347.015 (64.698)
中央値	362.14	370.71	353.33
(最小値、最大値)	(99.43, 569.29)	(157.14, 540.00)	(129.29, 531.43)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	285	287
平均値 (SD)	51.856 (56.732)	55.912 (56.621)	38.043 (54.986)
中央値	47.14	52.85	34.43
(最小値、最大値)	(–90.00, 270.36)	(–127.86, 295.71)	(–91.71, 212.86)

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 5.3.5.1.2 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、プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で数値上大きかった（図 2.5-5）。

図 2.5-5. sTST（分）：ベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時推移（ID-078A302 試験、Full analysis set）



N：該当する投与における被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 11-2 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、すべての群で、sTST の推定平均値はベースラインから増加し、その変化量はプラセボ群と比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった。ベースラインからの変化量において、Month 1 及び Month 3 のいずれの時点でも、ダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた［両側 p 値：< 0.0001（Month 1、Month 3 とも）］（表 2.5-10）。10 mg 群での両側 p 値は小さかったが［両側 p 値：0.0009（Month 1）、0.0028（Month 3）］、ダリドレキサント 10 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意性の検定を行わなかった。

表 2.5-10. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	LS Mean [95% CL]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CL]	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 10 mg 群 (N = 307)	41.01 [35.439, 46.584]	13.37 [5.507, 21.226]	0.0009
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	43.77 [38.136, 49.412]	16.13 [8.224, 24.035]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 308)	27.64 [22.015, 33.274]	–	–
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 10 mg 群 (N = 307)	50.70 [44.398, 57.008]	13.58 [4.691, 22.475]	0.0028
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	56.18 [49.812, 62.547]	19.06 [10.125, 27.994]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 308)	37.12 [30.776, 43.464]	–	–

反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = 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
CL：信頼限界、LS Mean：最小二乗平均、N：該当する投与における被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 11-10 改変

2.5.2.2.1.5 IDSIQ sleepiness スコア - 副次評価項目

Month 1 及び Month 3 において、IDSIQ sleepiness スコア（0～40 点）の平均値及び中央値は減少（改善）していた。数値上、減少量は Month 1 の変化量の中央値以外は、プラセボ群に比べてリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（表 2.5-11）。

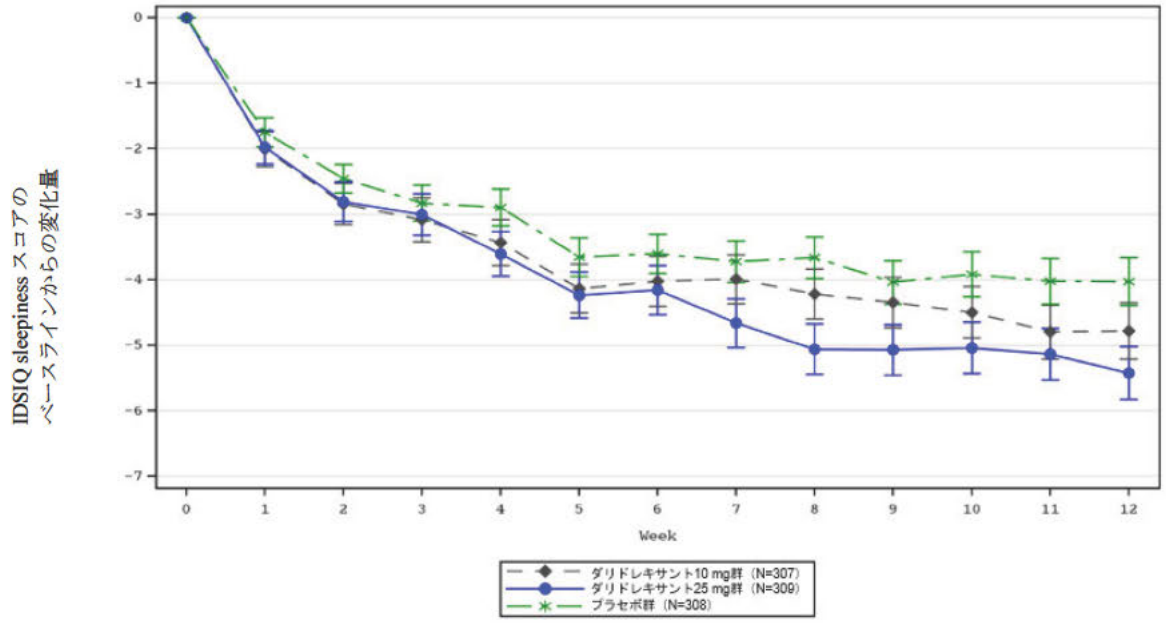
表 2.5-11. IDSIQ sleepiness スコア：Month 1、Month 3 における測定値とベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	308	307
平均値 (SD)	22.743 (6.327)	22.242 (6.193)	22.571 (5.757)
中央値	22.29	22.14	22.14
(最小値、最大値)	(0.57, 38.29)	(2.00, 37.43)	(6.29, 39.29)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	19.434 (7.087)	18.728 (6.454)	19.772 (6.263)
中央値	19.64	19.14	20.14
(最小値、最大値)	(0.71, 38.67)	(0.14, 37.57)	(0.14, 39.33)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	–3.290 (6.071)	–3.447 (5.613)	–2.825 (4.612)
中央値	–2.24	–2.71	–2.38
(最小値、最大値)	(–32.29, 9.86)	(–26.29, 12.71)	(–26.43, 7.31)
Month 3			
n	286	283	289
平均値 (SD)	17.857 (7.188)	16.974 (6.986)	18.394 (6.589)
中央値	18.33	17.71	18.67
(最小値、最大値)	(0.00, 37.86)	(0.00, 35.67)	(0.00, 36.29)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	289
平均値 (SD)	–4.845 (6.963)	–5.293 (6.491)	–4.081 (5.973)
中央値	–3.52	–3.85	–3.00
(最小値、最大値)	(–35.00, 11.16)	(–30.00, 14.43)	(–30.43, 11.71)

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 5.3.5.1.2 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、プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（図 2.5-6）。

図 2.5-6. 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-078A302 試験、Full analysis set）



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。
N：該当する被験者数、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 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、すべての群で、IDSIQ sleepiness スコアの推定平均値のベースラインからの減少（改善）が認められ、この減少量は、プラセボ群と比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で数値上大きかった（表 2.5-12）。ベースラインからの変化量において、Month 1 及び Month 3 のいずれの時点でも、ダリドレキサント 25 mg 群ではプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった［両側 p 値：0.0733（Month 1）、0.0120（Month 3）］。また、ダリドレキサント 10 mg 群の p 値は、Month 1 及び Month 3 でそれぞれ 0.3048、0.1393 であり、プラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.5-12. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	LS Mean [95% CL]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CL]	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 10 mg 群 (N = 307)	–3.18 [–3.763, –2.599]	–0.43 [–1.251, 0.392]	0.3048
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	–3.51 [–4.096, –2.917]	–0.75 [–1.581, 0.071]	0.0733
プラセボ群 (N = 308)	–2.75 [–3.340, –2.163]	–	–
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 10 mg 群 (N = 307)	–4.75 [–5.437, –4.056]	–0.73 [–1.706, 0.239]	0.1393
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 309)	–5.27 [–5.964, –4.569]	–1.25 [–2.230, –0.276]	0.0120
プラセボ群 (N = 308)	–4.01 [–4.705, –3.322]	–	–

反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = 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
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、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 11-12 改変

2.5.2.2.1.6 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）を仮定していた。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 種類のデルタ多重代入法（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 imputation を用いて解析を行った（表 2.5-13、表 2.5-14、表 2.5-15、表 2.5-16）。

主解析で統計学的有意差が認められたのは、ダリドレキサント 25 mg 群の WASO 及び sTST（ともに Month 1 及び Month 3）であった。25 mg 群のこれらの評価項目における分析結果は、jump to reference では両評価項目で MAR を仮定した主解析の結果と一致し、delta-adjusted imputation では WASO の Month 3（delta ≥ 32 分の時）の値のみ、tipping point（p = 0.05）に達して主解析結果が逆転した。以上の感度分析の結果から、欠測データの仮定を変更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、主要、副次評価項目の各項目で低く、3 群間で類似しており、非単調の欠測パターンの発生はわずかであった（副次評価項目でのみ発生）。

表 2.5-13. 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-078A302 試験）

	ダリドレキサント 10 mg 群		ダリドレキサント 25 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	–2.74	–1.95	–11.62	–10.25
感度分析	–2.75	–1.53	–11.08	–9.10
- jump to reference (FAS)				
感度分析				
- delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	–2.88	–1.88	–11.63	–10.09
Delta = 15 分	–2.51	–0.58	–10.93	–8.55
Delta = 30 分	–2.26	0.86	–10.21	–7.09
Delta = 45 分	–2.01	2.38	–9.66	–5.46
Delta = 60 分	–1.78	3.81	–8.95	–3.90

delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：ダリドレキサント 10 mg 群：すべての delta 値で p > 0.05（Month 1、Month 3 とも）；25 mg 群：32 分（Month 3）
FAS：Full analysis set、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 11-13 改変

表 2.5-14. 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-078A302 試験）

	ダリドレキサント 10 mg 群		ダリドレキサント 25 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	–2.61	–3.19	–6.45	–9.01
感度分析	–2.69	–3.05	–6.14	–7.92
- jump to reference (FAS)				
感度分析				
- delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	–2.71	–3.01	–6.25	–8.87
Delta = 15 分	–2.54	–1.75	–5.88	–7.45
Delta = 30 分	–2.35	–0.53	–5.19	–6.04
Delta = 45 分	–2.11	0.90	–4.61	–4.65
Delta = 60 分	–1.82	2.52	–3.88	–2.98

delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：ダリドレキサント 10 mg 群：すべての delta 値で p > 0.05（Month 1、Month 3 とも）；25 mg 群：17 分（Month 1）、27 分（Month 3）
FAS：Full analysis set、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 11-14 改変

表 2.5-15. 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-078A302 試験）

	ダリドレキサント 10 mg 群		ダリドレキサント 25 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	13.37	13.58	16.13	19.06
感度分析	13.33	12.92	15.50	16.48
- jump to reference (FAS)				
感度分析				
- delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	13.37	13.57	16.10	19.18
Delta = –20 分	13.23	12.28	15.39	17.02
Delta = –40 分	13.10	11.00	14.67	14.86
Delta = –60 分	12.97	9.71	13.96	12.70
Delta = –80 分	12.91	8.38	13.42	10.48

delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：ダリドレキサント 10 mg 群：–66 分（Month 3）
FAS：Full analysis set、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 11-15 改変

表 2.5-16. 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-078A302 試験）

	ダリドレキサント 10 mg 群		ダリドレキサント 25 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	–0.43	–0.73	–0.75	–1.25
感度分析	–0.41	–0.61	–0.71	–1.19
- jump to reference (FAS)				
感度分析				
- delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	–0.42	–0.73	–0.75	–1.23
Delta = 2.5	–0.39	–0.54	–0.65	–0.96
Delta = 5	–0.38	–0.34	–0.59	–0.70
Delta = 7.5	–0.36	–0.19	–0.50	–0.48
Delta = 10	–0.33	0.00	–0.41	–0.24

delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：ダリドレキサント 10 mg 群：すべての delta 値で p > 0.05（Month 1、Month 3 とも）；25 mg 群：すべての delta 値で p > 0.05（Month 1）、2.4 点（Month 3）
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 5.3.5.1.2 Table 11-16 改変

更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 の結果は主解析の

結果と同様であった。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（各治療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類似していた。

2.5.2.2.1.7 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（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 2.5-7、図 2.5-8、図 2.5-9、図 2.5-10）。主解析と同様に、測定値の結果は年齢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の結果（平均値及び中央値）並びにベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化量は全体集団とおおむね類似した傾向を示した。線形混合効果モデルでは、ベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化量はいずれの年齢層でもすべての評価項目でプラセボ群との差にダリドレキサント 25 mg 群で良好な結果が認められた。

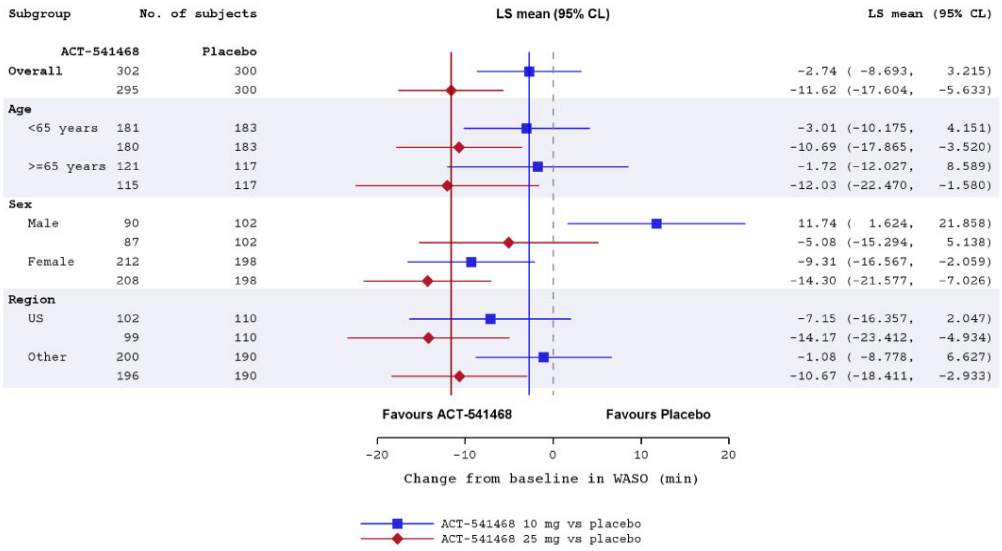
性別及び地域別のサブグループでは、LPS 以外のすべての評価項目で、ベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化量のプラセボ群との差にダリドレキサント 25 mg 群で良好な結果が認められた。一方、LPS では米国の被験者のサブグループで、ベースラインから Month 1 までの変化量にプラセボ群に対する改善は認められなかった。

ダリドレキサント 10 mg 群では、年齢、性別及び地域のサブグループでの治療効果は全体集団の結果とおおむね類似していた。男性被験者での Month 1 の WASO では、ダリドレキサント 10 mg 群でプラセボ群に対する治療効果は認められなかった。

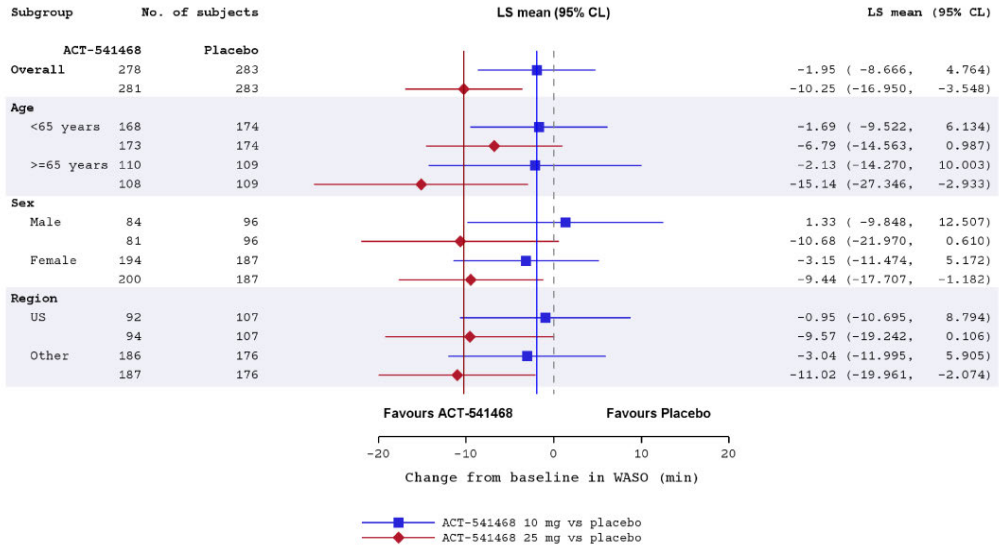
全体として、プラセボと比較したダリドレキサントの治療効果の傾向は、主解析で認められた結果と総じて一致していた。

図 2.5-7. 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-078A302 試験、Full analysis set）

Month 1



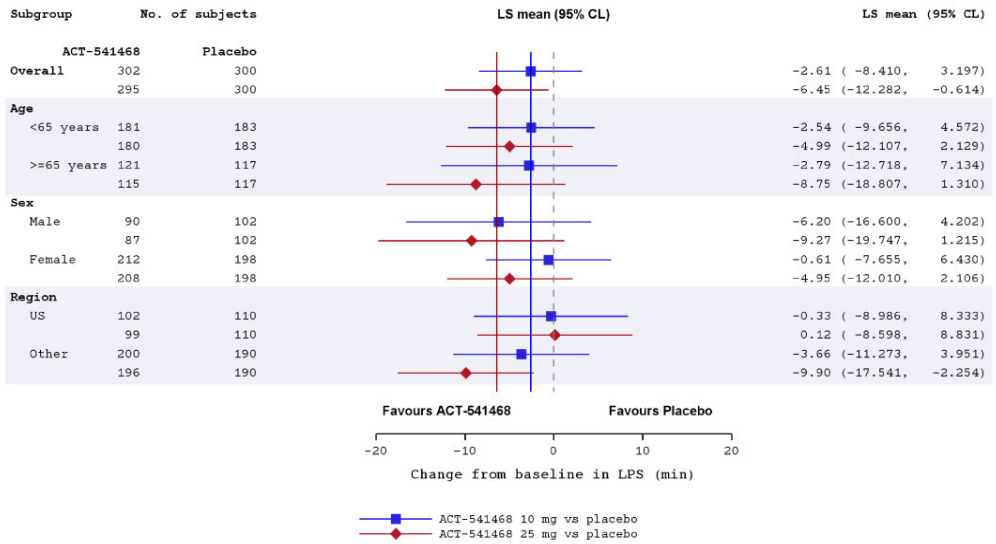
Month 3



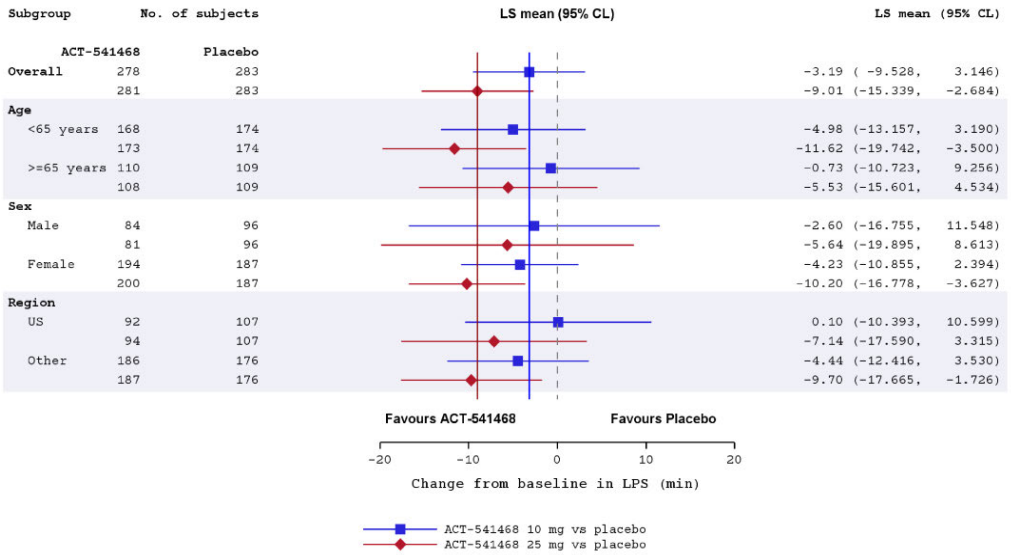
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
年齢別サブグループ解析では、上記のモデルから「年齢層」を除く。
No. of subjects は、推定値の計算に含められた症例の数を示す。
縦の実線は、ダリドレキサント各群の全体集団における推定値を示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CL：信頼限界、LS Mean：最小二乗平均、US：米国、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 11-4

図 2.5-8. 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-078A302 試験、Full analysis set）

Month 1



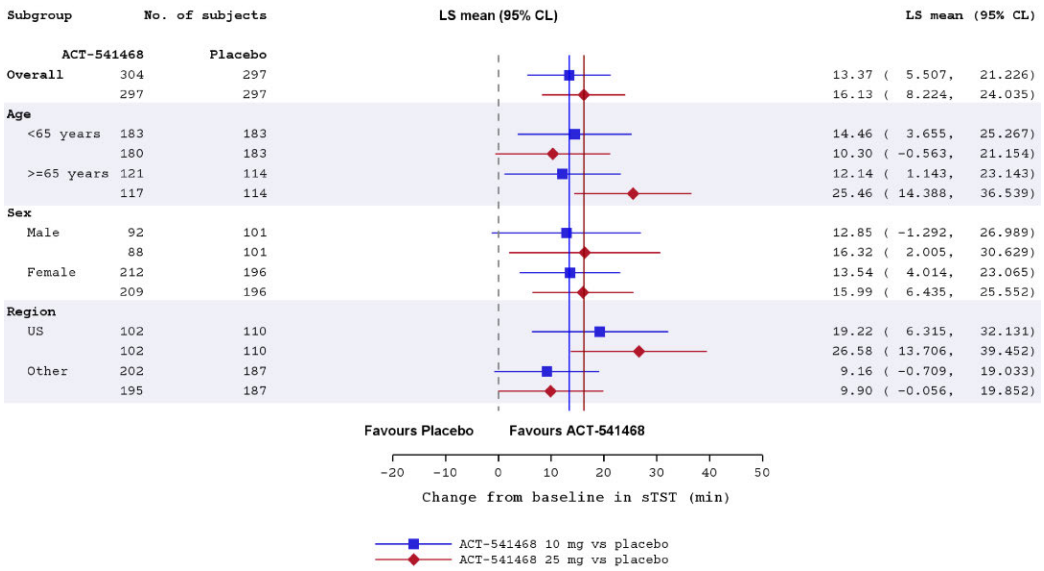
Month 3



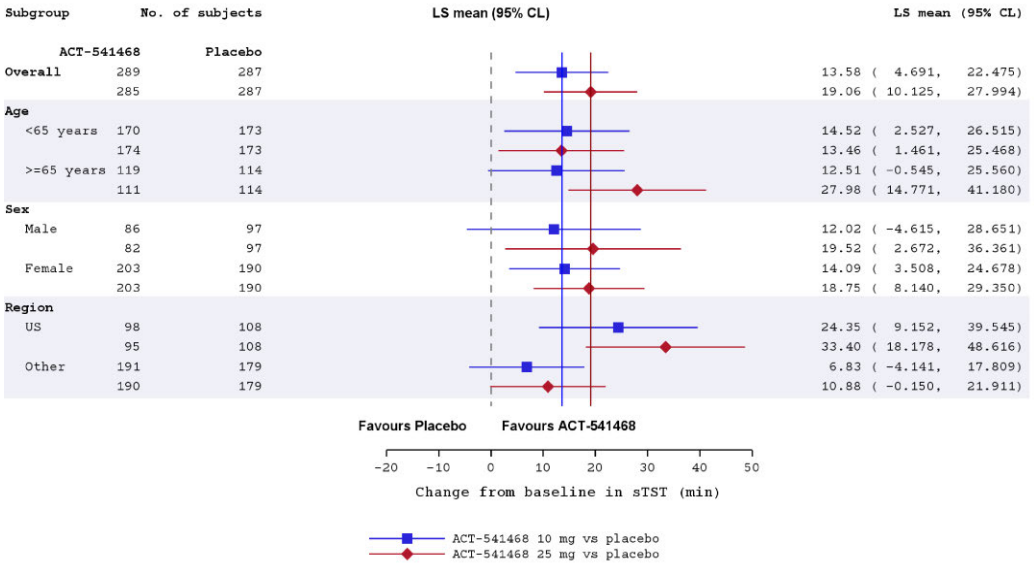
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
年齢別サブグループ解析では、上記のモデルから「年齢層」を除く。
No. of subjects は、推定値の計算に含められた症例の数を示す。
縦の実線は、ダリドレキサント各群の全体集団における推定値を示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CL：信頼限界、LPS：持続入眠潜時、LS Mean：最小二乗平均、US：米国
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 11-5

図 2.5-9. 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-078A302 試験、Full analysis set）

Month 1



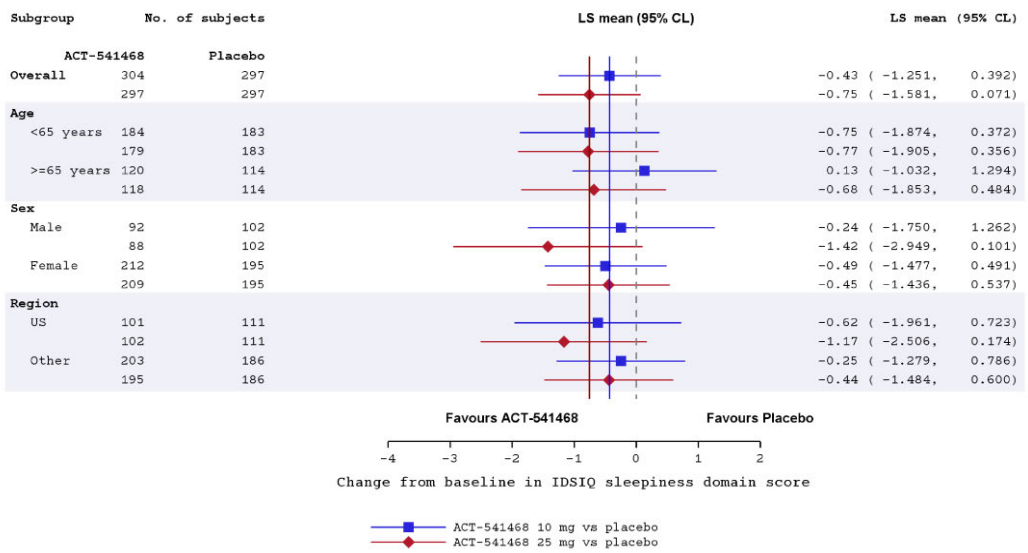
Month 3



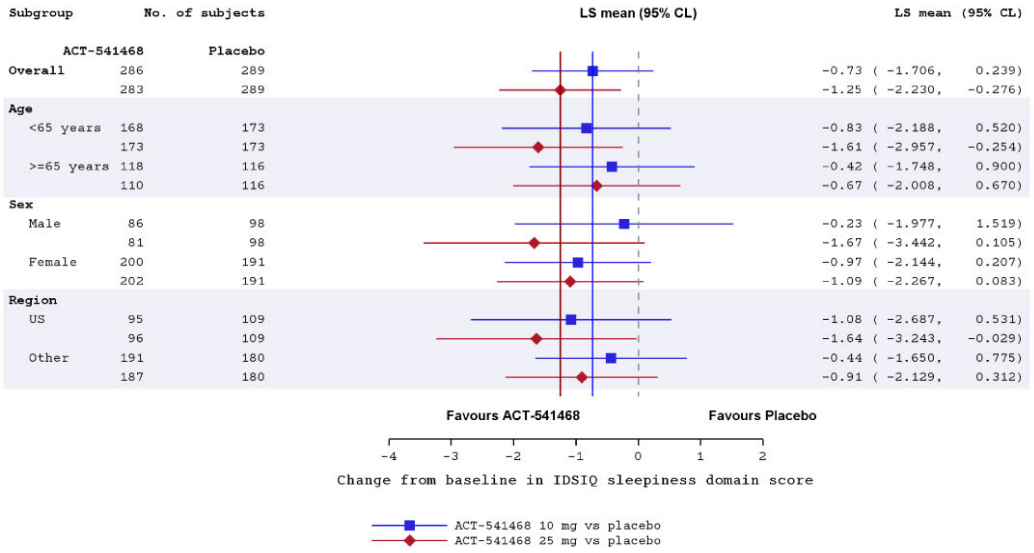
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
年齢別サブグループ解析では、上記のモデルから「年齢層」を除く。
No. of subjects は、推定値の計算に含められた症例の数を示す。
縦の実線は、ダリドレキサント各群の全体集団における推定値を示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CL：信頼限界、LS Mean：最小二乗平均、sTST：主観的総睡眠時間、
US：米国
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 11-7

図 2.5-10. 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-078A302 試験、Full analysis set）

Month 1



Month 3



反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = 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 5.3.5.1.2 Figure 11-8

2.5.2.2.2 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 測定による総睡眠時間）、SDQ の被験者回答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）及び 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。

2.5.2.2.2.1 TST

Month 1 及び 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。数値上、増加量はダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群に比べ大きく、ダリドレキサント 10 mg 群とプラセボ群は同程度であった（表 2.5-17）。

表 2.5-17. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	316.184 (63.457)	312.643 (68.803)	307.442 (69.019)
中央値	328.50	325.50	320.13
(最小値、最大値)	(39.00, 419.25)	(46.75, 414.75)	(57.25, 447.75)
Month 1			
n	302	295	300
平均値 (SD)	353.559 (66.021)	362.667 (62.986)	341.365 (65.459)
中央値	366.25	374.25	353.13
(最小値、最大値)	(69.25, 457.50)	(116.75, 458.50)	(80.50, 465.00)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	302	295	300
平均値 (SD)	36.727 (53.878)	49.810 (51.437)	34.114 (51.447)
中央値	33.50	48.25	32.38
(最小値、最大値)	(–180.00, 193.75)	(–93.25, 311.25)	(–171.50, 198.75)
Month 3			
n	278	281	283
平均値 (SD)	353.522 (64.328)	364.873 (65.405)	343.662 (65.704)
中央値	366.50	379.00	359.00
(最小値、最大値)	(92.00, 454.75)	(23.75, 459.00)	(81.00, 459.25)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	278	281	283
平均値 (SD)	37.010 (56.840)	49.769 (52.469)	35.134 (56.194)
中央値	38.88	45.50	35.25
(最小値、最大値)	(–235.00, 213.75)	(–175.00, 233.25)	(–168.25, 230.00)

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 5.3.5.1.2 Table 11-17 改変

2.5.2.2.2.2 sWASO

Month 1 及び 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）した（表 2.5-18）。数値上、Month 1 での減少量は、ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群で同程度であり、ダリドレキサント 10 mg 群でプラセボ群に比べ大きかった。Month 3 でのベースラインから減少量は、ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群でプラセボ群に比べ大きかった。

表 2.5-18. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	79.149 (45.287)	78.303 (43.596)	79.561 (46.083)
中央値	66.43	68.57	68.57
(最小値、最大値)	(13.14, 285.00)	(12.00, 284.29)	(18.57, 278.57)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	55.537 (47.132)	57.958 (48.041)	60.323 (43.644)
中央値	45.00	45.71	50.00
(最小値、最大値)	(0.00, 312.40)	(0.00, 467.40)	(0.00, 260.00)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	–23.551 (44.682)	–20.168 (46.816)	–19.716 (43.406)
中央値	–20.71	–18.57	–17.14
(最小値、最大値)	(–202.15, 191.40)	(–178.33, 412.40)	(–190.00, 146.33)
Month 3			
n	289	285	287
平均値 (SD)	51.062 (43.448)	49.193 (42.481)	56.219 (45.722)
中央値	40.00	37.86	45.50
(最小値、最大値)	(0.00, 240.00)	(0.00, 195.71)	(0.00, 237.86)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	285	287
平均値 (SD)	–27.530 (44.609)	–28.700 (40.249)	–23.077 (44.106)
中央値	–25.00	–25.71	–19.29
(最小値、最大値)	(–214.29, 152.15)	(–158.57, 128.57)	(–182.14, 120.00)

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 5.3.5.1.2 Table 11-19 改変

2.5.2.2.2.3 sLSO

Month 1 及び 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てダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（表 2.5-19）。

表 2.5-19. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	66.382 (36.619)	62.451 (34.951)	67.256 (38.260)
中央値	55.36	51.43	54.29
(最小値、最大値)	(14.17, 225.71)	(18.00, 240.00)	(11.14, 270.00)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	46.884 (32.407)	43.440 (32.596)	52.092 (35.906)
中央値	37.14	35.00	40.86
(最小値、最大値)	(0.00, 214.29)	(5.00, 332.00)	(4.57, 258.57)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	–19.244 (33.466)	–18.702 (34.996)	–14.418 (32.515)
中央値	–14.29	–14.29	–9.29
(最小値、最大値)	(–205.71, 125.00)	(–181.43, 282.71)	(–155.00, 85.00)
Month 3			
n	289	285	287
平均値 (SD)	41.421 (29.494)	37.511 (27.104)	48.799 (37.179)
中央値	31.43	30.71	36.43
(最小値、最大値)	(0.00, 188.57)	(2.86, 180.00)	(0.00, 263.33)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	285	287
平均値 (SD)	–24.534 (33.327)	–23.433 (32.296)	–17.228 (34.439)
中央値	–19.14	–20.00	–12.86
(最小値、最大値)	(–215.71, 75.43)	(–171.43, 131.67)	(–160.71, 96.43)

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 5.3.5.1.2 Table 11-21 改変

2.5.2.2.2.4 IDSIQ 合計スコア

Month 1 及び 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。数値上、平均値の減少量はプラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（表 2.5-20）。

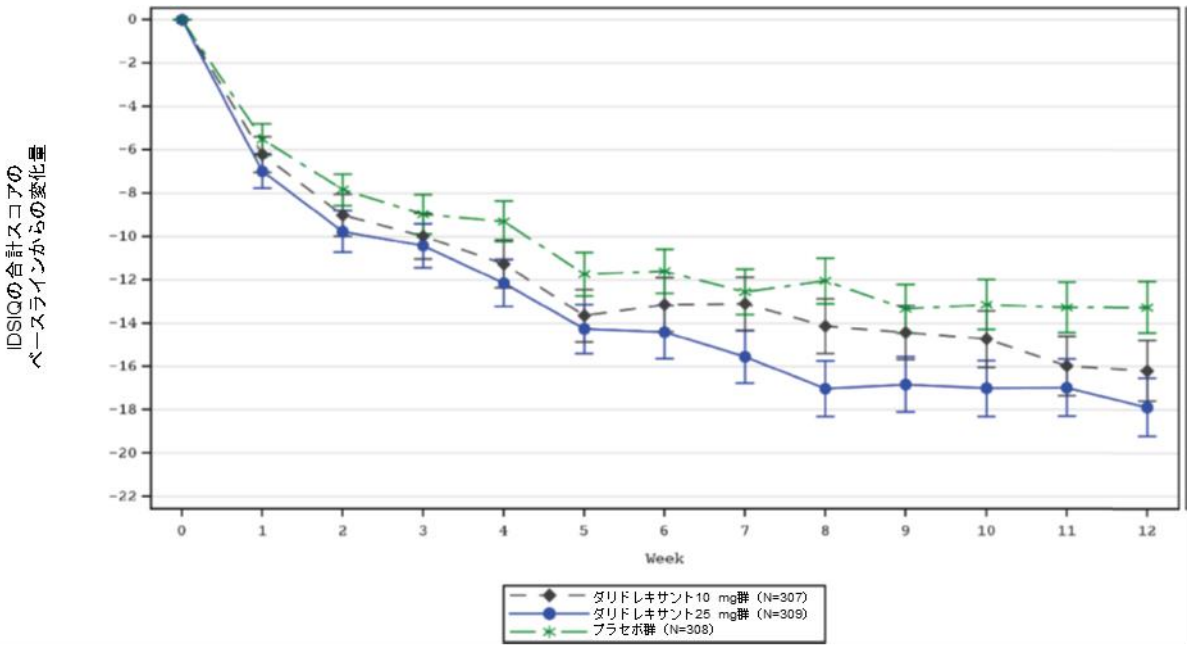
表 2.5-20. IDSIQ の合計スコア：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	308	307
平均値 (SD)	75.060 (21.516)	73.137 (21.208)	74.484 (20.255)
中央値	73.86	73.57	72.40
(最小値、最大値)	(8.14, 135.71)	(12.86, 126.14)	(14.14, 130.57)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	64.357 (24.329)	61.126 (22.040)	65.444 (21.216)
中央値	64.79	62.14	66.43
(最小値、最大値)	(1.71, 134.83)	(0.71, 127.43)	(0.86, 122.57)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	–10.622 (19.096)	–11.658 (18.122)	–9.034 (15.764)
中央値	–6.58	–9.06	–7.17
(最小値、最大値)	(–91.86, 32.69)	(–89.29, 37.57)	(–89.72, 30.47)
Month 3			
n	286	283	289
平均値 (SD)	58.685 (24.332)	55.729 (24.236)	60.776 (22.137)
中央値	60.15	57.83	63.00
(最小値、最大値)	(0.00, 132.33)	(2.14, 121.00)	(0.00, 126.14)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	289
平均値 (SD)	–16.121 (22.743)	–17.387 (21.846)	–13.341 (19.647)
中央値	–10.86	–13.00	–10.00
(最小値、最大値)	(–100.14, 34.50)	(–100.86, 31.29)	(–103.29, 29.71)

IDSIQ スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が強いことを示す。
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 5.3.5.1.2 Table 11-25 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、数値上プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（図 2.5-11）。

図 2.5-11. IDSIQ の合計スコア：ベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時推移（ID-078A302 試験、Full analysis set）



IDSIQ スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が強いことを示す。
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
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 11-9 改変

2.5.2.2.2.5 IDSIQ Alert/Cognition スコア

Month 1 及び 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。数値上、減少量は Month 1 のダリドレキサント 10 mg 群の中央値以外では、プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（表 2.5-21）。

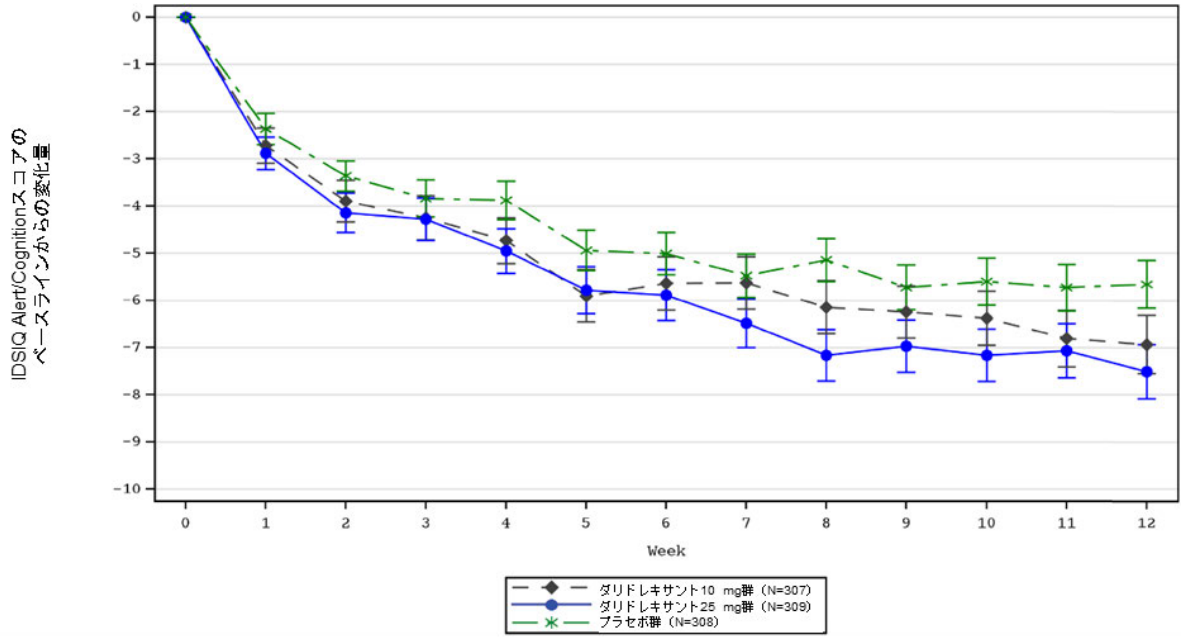
表 2.5-21. IDSIQ Alert/Cognition スコア：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	308	307
平均値 (SD)	32.520 (8.908)	31.705 (8.753)	32.245 (8.362)
中央値	32.14	31.79	31.71
(最小値、最大値)	(6.86, 58.57)	(6.14, 56.00)	(5.00, 55.43)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	28.046 (10.036)	26.803 (9.247)	28.382 (8.694)
中央値	28.57	27.29	29.29
(最小値、最大値)	(0.29, 58.86)	(0.00, 54.71)	(0.71, 52.33)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	–4.446 (8.347)	–4.743 (7.981)	–3.861 (6.809)
中央値	–2.97	–3.57	–3.29
(最小値、最大値)	(–45.00, 16.00)	(–39.83, 20.17)	(–39.00, 14.60)
Month 3			
n	286	283	289
平均値 (SD)	25.536 (10.291)	24.376 (10.152)	26.406 (9.346)
中央値	26.54	25.57	27.29
(最小値、最大値)	(0.00, 56.14)	(1.14, 52.86)	(0.00, 54.43)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	289
平均値 (SD)	–6.908 (10.094)	–7.312 (9.410)	–5.689 (8.309)
中央値	–4.57	–5.71	–4.15
(最小値、最大値)	(–48.57, 15.72)	(–44.00, 12.85)	(–45.00, 13.60)

IDSIQ スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が強いことを示す。
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 5.3.5.1.2 Table 11-27 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、数値上プラセボ群に比べてダリドレキサントの各投与群で大きかった（図 2.5-12）。

図 2.5-12. IDSIQ Alert/Cognition スコア：ベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時推移（ID-078A302 試験、Full analysis set）



IDSIQ スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が強いことを示す。
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
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 11-10 改変

2.5.2.2.2.6 IDSIQ Mood スコア

Month 1 及び 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。数値上、減少量はプラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で大きかった（表 2.5-22）。

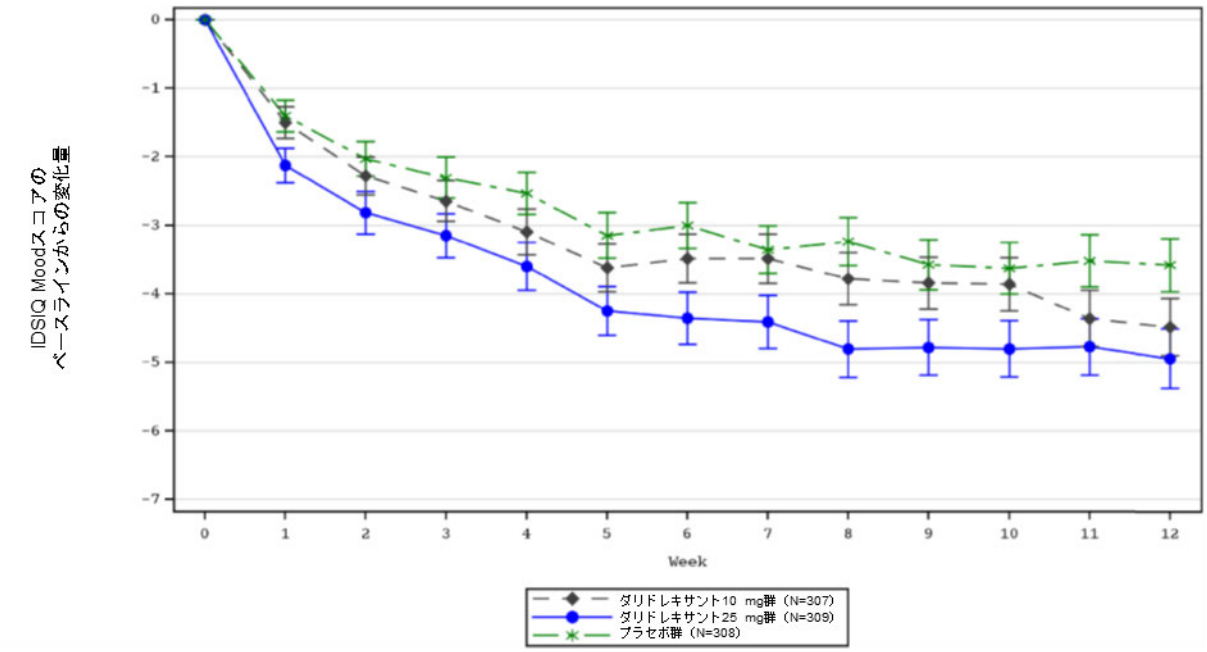
表 2.5-22. IDSIQ Mood スコア：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	308	307
平均値 (SD)	19.798 (7.781)	19.191 (7.660)	19.668 (7.553)
中央値	20.57	19.86	20.00
(最小値、最大値)	(0.00, 40.00)	(0.00, 39.14)	(0.00, 39.00)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	16.877 (8.419)	15.595 (7.728)	17.290 (7.498)
中央値	17.07	16.14	17.29
(最小値、最大値)	(0.00, 40.00)	(0.00, 36.86)	(0.00, 35.86)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	–2.886 (5.697)	–3.468 (5.800)	–2.347 (5.379)
中央値	–2.22	–2.71	–1.75
(最小値、最大値)	(–26.42, 13.71)	(–25.00, 14.28)	(–24.29, 13.85)
Month 3			
n	286	283	289
平均値 (SD)	15.291 (8.221)	14.380 (8.185)	15.976 (7.484)
中央値	15.43	15.29	15.86
(最小値、最大値)	(0.00, 40.00)	(0.00, 37.43)	(0.00, 37.29)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	289
平均値 (SD)	–4.368 (6.746)	–4.782 (7.058)	–3.570 (6.479)
中央値	–3.28	–3.83	–3.14
(最小値、最大値)	(–29.15, 9.71)	(–26.86, 17.00)	(–27.86, 15.00)

IDSIQ スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が強いことを示す。
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 5.3.5.1.2 Table 11-29 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、ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群でプラセボ群に比べ大きかった（図 2.5-13）。

図 2.5-13. IDSIQ Mood スコア：ベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時推移（ID-078A302 試験、Full analysis set）



IDSIQ スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が強いことを示す。
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
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 11-11 改変

2.5.2.2.3 探索的評価項目

2.5.2.2.3.1 患者報告による不眠障害症状とその影響

2.5.2.2.3.1.1 睡眠の質

Month 1 及び 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、その増加量は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で数値上大きかった（表 2.5-23）。

表 2.5-23. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	36.43 (15.25)	37.94 (15.02)	36.91 (14.77)
中央値	37.4	38.6	38.8
(最小値、最大値)	(1.1, 87.0)	(5.3, 83.0)	(0.8, 82.8)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	48.08 (20.22)	49.38 (18.13)	46.32 (17.46)
中央値	48.4	49.7	46.9
(最小値、最大値)	(0.3, 98.3)	(9.3, 94.9)	(2.6, 93.0)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	11.62 (16.96)	11.20 (15.55)	9.41 (14.44)
中央値	9.9	9.1	8.7
(最小値、最大値)	(–29.3, 83.3)	(–30.6, 80.1)	(–26.6, 73.7)
Month 3			
n	289	285	287
平均値 (SD)	53.03 (21.46)	55.76 (20.05)	50.34 (19.51)
中央値	52.4	55.9	50.7
(最小値、最大値)	(1.6, 99.0)	(6.4, 97.6)	(3.6, 97.0)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	285	287
平均値 (SD)	16.58 (19.97)	17.77 (18.55)	13.18 (17.33)
中央値	13.3	15.0	11.3
(最小値、最大値)	(–29.9, 82.6)	(–28.5, 87.1)	(–31.3, 87.9)

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 5.3.5.1.2 Table 11-31 改変

2.5.2.2.3.1.2 睡眠の深さ

Month 1 及び 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 6～17 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 10 mg 群及び 25 mg 群で数値上大きかった。

2.5.2.2.3.1.3 日中の覚醒度

Month 1 及び 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 10 mg 群及び 25 mg 群で数値上大きかった（表 2.5-24）。

表 2.5-24. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	308	307
平均値 (SD)	39.20 (17.49)	40.16 (17.20)	38.83 (16.63)
中央値	39.3	40.7	40.1
(最小値、最大値)	(0.7, 100.0)	(5.3, 97.3)	(0.9, 95.2)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	48.74 (20.52)	49.86 (18.85)	46.75 (18.47)
中央値	46.6	49.3	46.9
(最小値、最大値)	(0.3, 99.7)	(7.3, 99.4)	(0.0, 96.7)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	9.49 (16.23)	9.51 (16.00)	8.03 (13.72)
中央値	5.6	7.2	7.0
(最小値、最大値)	(–27.0, 74.9)	(–38.1, 80.6)	(–26.0, 79.9)
Month 3			
n	286	283	289
平均値 (SD)	53.55 (21.61)	55.95 (20.87)	51.61 (20.13)
中央値	52.2	55.7	51.0
(最小値、最大値)	(0.5, 100.0)	(8.1, 97.6)	(3.3, 98.3)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	289
平均値 (SD)	14.41 (19.66)	15.80 (19.54)	12.51 (18.08)
中央値	10.6	13.1	10.0
(最小値、最大値)	(–24.4, 82.6)	(–39.6, 90.1)	(–34.9, 90.0)

VAS はスコアが高いほど日中の覚醒度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 5.3.5.1.2 Table 11-32 改変

2.5.2.2.3.1.4 日中の活動能力

Month 1 及び 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 10 mg 群及び 25 mg 群で数値上大きかった（表 2.5-25）。

表 2.5-25. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	308	307
平均値 (SD)	40.46 (17.82)	41.70 (16.82)	40.37 (16.53)
中央値	41.1	42.7	42.4
(最小値、最大値)	(1.3, 99.6)	(3.3, 98.7)	(1.1, 88.1)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	49.54 (20.17)	50.46 (18.73)	47.86 (18.35)
中央値	48.1	51.0	48.1
(最小値、最大値)	(0.1, 100.0)	(4.7, 99.1)	(2.6, 96.9)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	9.08 (16.49)	8.56 (15.16)	7.57 (14.15)
中央値	5.2	6.6	5.3
(最小値、最大値)	(–26.5, 80.1)	(–47.6, 77.4)	(–25.4, 80.1)
Month 3			
n	286	283	289
平均値 (SD)	53.85 (21.23)	56.18 (20.45)	51.94 (20.08)
中央値	52.8 (0.5, 100.0)	56.0 (6.3, 97.9)	51.1 (3.9, 99.0)
(最小値、最大値)			
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	289
平均値 (SD)	13.54 (19.67)	14.42 (18.88)	11.40 (17.80)
中央値	9.1 (–23.7, 87.6)	12.2 (–45.6, 87.0)	9.1 (–30.3, 90.9)
(最小値、最大値)			

VAS はスコアが高いほど活動能力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 5.3.5.1.2 Table 11-33 改変

2.5.2.2.3.1.5 Insomnia Severity Index

Month 1 及び 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 10 mg 群及び 25 mg 群で数値上大きかった（表 2.5-26）。

表 2.5-26. ISI：各 PSG 測定来院時における ISI スコアの測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	308	306
平均値 (SD)	19.9 (3.8)	19.5 (4.0)	19.6 (4.1)
中央値	20	20	20
(最小値、最大値)	(5, 28)	(5, 28)	(9, 28)
Month 1（2 夜目）			
n	297	287	294
平均値 (SD)	15.2 (5.7)	14.4 (5.8)	15.8 (5.4)
中央値	15	15	16
(最小値、最大値)	(0, 28)	(0, 28)	(3, 28)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	297	287	294
平均値 (SD)	–4.7 (5.1)	–5.1 (5.2)	–3.8 (4.6)
中央値	–4	–4	–3
(最小値、最大値)	(–24, 5)	(–25, 6)	(–18, 4)
Month 3（2 夜目）			
n	272	280	277
平均値 (SD)	12.9 (6.3)	12.5 (6.0)	14.1 (5.9)
中央値	13	12	14
(最小値、最大値)	(0, 28)	(0, 28)	(0, 27)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	272	280	277
平均値 (SD)	–6.9 (6.2)	–6.9 (6.0)	–5.4 (5.5)
中央値	–6	–6	–5
(最小値、最大値)	(–25, 8)	(–26, 5)	(–23, 7)

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 5.3.5.1.2 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 10 mg 群 37.7%、25 mg 群 38.0%、プラセボ群 29.6%、Month 3 では、ダリドレキサント 10 mg 群 54.8%、25 mg 群 55.0%、プラセボ群 45.8%であった。

2.5.2.2.3.2 睡眠構造

2.5.2.2.3.2.1 睡眠構造：持続睡眠の開始から REM 睡眠

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の平均値及び中央値は、Month 1 及び Month 3 でプラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で短かった（表 2.5-27）。

表 2.5-27. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	306	306
平均値 (SD)	84.657 (48.999)	87.359 (47.973)	85.119 (52.759)
中央値	74.00	75.38	69.75
(最小値、最大値)	(1.75, 395.75)	(7.25, 391.50)	(9.75, 394.25)
Month 1			
n	300	292	298
平均値 (SD)	77.628 (41.779)	71.563 (40.312)	80.875 (40.319)
中央値	68.50	63.13	69.50
(最小値、最大値)	(0.50, 361.00)	(2.50, 327.50)	(10.00, 267.00)
Month 3			
n	277	276	281
平均値 (SD)	80.863 (50.378)	73.203 (44.201)	81.751 (48.629)
中央値	67.25	62.25	68.50
(最小値、最大値)	(4.00, 395.00)	(2.00, 310.25)	(10.50, 338.00)

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 5.3.5.1.2 Table 11-35 改変

2.5.2.2.3.2.2 睡眠構造：入眠から REM 睡眠

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の平均値は、Month 1 及び Month 3 で、プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で短かった

（表 2.5-28）。

表 2.5-28. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	305	306	306
平均値 (SD)	106.678 (52.687)	107.610 (53.345)	107.832 (57.739)
中央値	95.00	94.00	91.63
(最小値、最大値)	(15.75, 428.25)	(8.50, 446.50)	(8.00, 406.25)
Month 1			
n	300	292	298
平均値 (SD)	92.646 (45.698)	84.946 (46.156)	96.984 (45.165)
中央値	81.13	71.13	85.00
(最小値、最大値)	(9.50, 382.00)	(1.75, 359.00)	(11.75, 279.00)
Month 3			
n	277	276	281
平均値 (SD)	94.718 (52.759)	84.604 (48.850)	97.653 (54.430)
中央値	82.25	70.88	81.25
(最小値、最大値)	(3.00, 397.00)	(2.50, 317.25)	(20.75, 361.50)

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 5.3.5.1.2 Table 11-36 改変

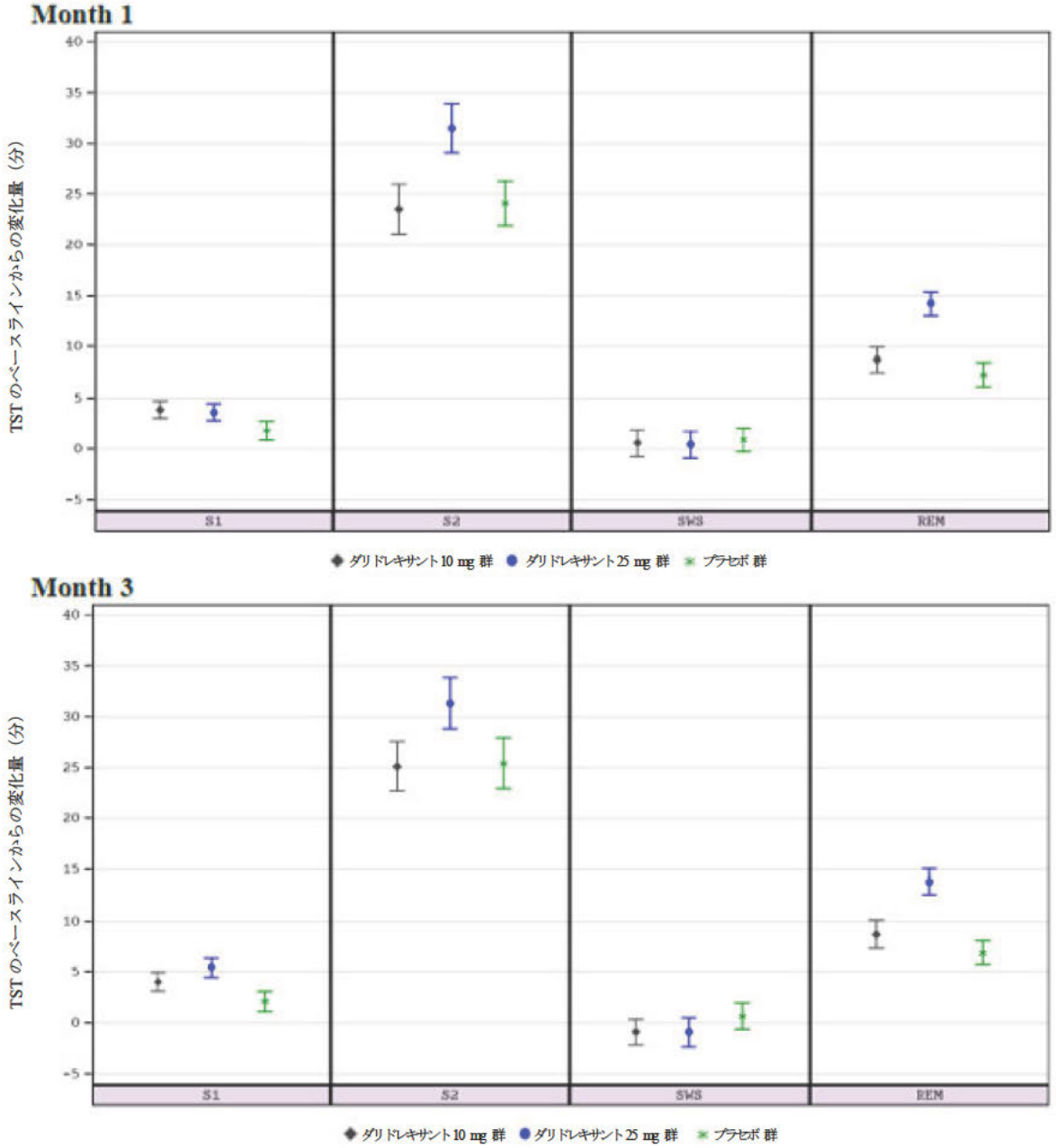
2.5.2.2.3.2.3 睡眠構造：消灯から最初のエポック

消灯から各睡眠段階（S1、S2、SWS 及び REM 睡眠）の最初のエポックまでの潜時の平均値は、Month 1 及び Month 3 で、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群で短かった。10 mg 群では、プラセボ群と比べたベースラインからの変化は一貫しておらず、睡眠段階や評価時点によって相違した。

2.5.2.2.3.2.4 睡眠構造：一晩の TST の各睡眠段階における長さ

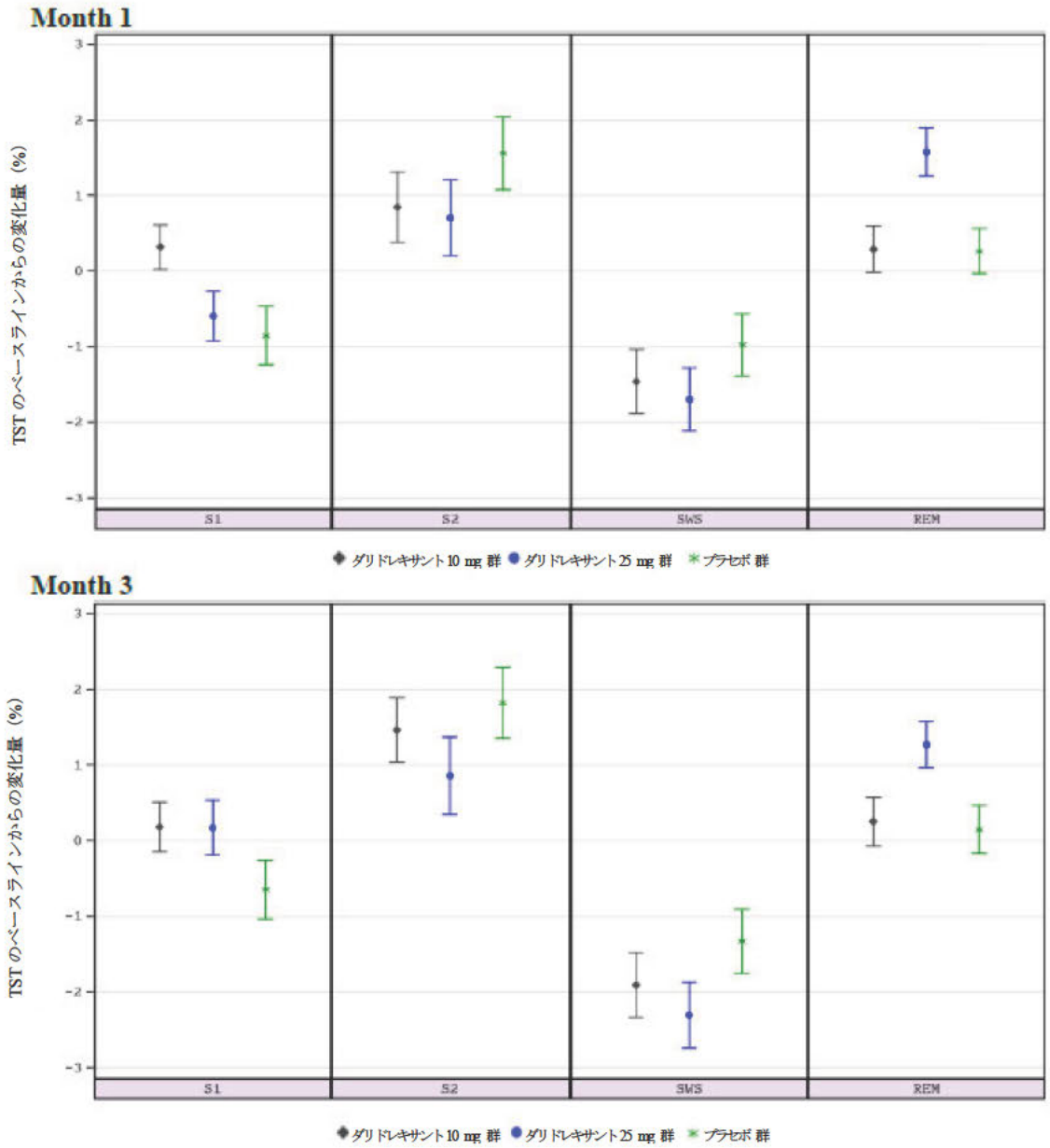
一晩の TST の各睡眠段階における長さは、各睡眠段階でベースラインより増加したが、S2 の増加量がいずれの群でも最も大きかった（図 2.5-14）。一晩の TST の各睡眠段階における割合は、ベースラインからの変化傾向が 3 群で類似しており、投与群に関連する各睡眠段階の割合の変化は認められなかった（図 2.5-15）。

図 2.5-14. 一晩の 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-078A302 試験、Full analysis set）



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 5.3.5.1.2 Figure 11-12 改変

図 2.5-15. 一晩の 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-078A302 試験、Full analysis set）



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 5.3.5.1.2 Figure 11-13 改変

2.5.2.2.3.3 睡眠連続性

第 1 四半夜間での WASO の平均値及び中央値のベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化は、すべての群で 1.7 分未満と小さかった。すべての四半夜間で、WASO の減少は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群で数値上大きかった。

すべての四半夜間で TST のベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化は、すべての投

与群で増加（改善）した。入眠から起床時の点灯までの覚醒時間のベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化は、すべての投与群で減少（改善）した。

PSG 測定による夜間覚醒回数のベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化は、すべての投与群で認められ、夜間覚醒回数の平均値及び中央値はダリドレキサント群では増加し（範囲：0.5～1.0）、夜間覚醒回数の平均値はプラセボ群では Month 1 に減少し、Month 3 に増加した（表 2.5-29）。

表 2.5-29. 睡眠連続性：PSG 測定による夜間覚醒回数の Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	12.70 (5.09)	12.47 (5.43)	12.08 (4.83)
中央値	12.0	11.5	11.5
(最小値、最大値)	(0.5, 34.5)	(1.0, 48.0)	(1.5, 31.5)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	302	295	300
平均値 (SD)	0.95 (4.50)	0.75 (5.04)	–0.22 (4.52)
中央値	0.5	0.5	0.0
(最小値、最大値)	(–11.0, 14.0)	(–17.5, 18.5)	(–24.5, 14.5)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	278	281	283
平均値 (SD)	0.72 (5.03)	0.78 (5.31)	0.05 (4.88)
中央値	1.0	1.0	0.0
(最小値、最大値)	(–16.0, 15.0)	(–32.0, 16.0)	(–13.5, 20.0)

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 5.3.5.1.2 Table 11-37 改変

患者報告による夜間覚醒回数のベースラインから Month 1 及び Month 3 までの変化量（減少）の平均値は、投与群間で 0.33～0.65 回と小さかった（表 2.5-30）。

表 2.5-30. 睡眠連続性：患者報告による夜間覚醒回数の Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	2.80 (2.20)	2.53 (1.95)	2.66 (2.27)
中央値	2.3	2.3	2.3
(最小値、最大値)	(0.3, 18.6)	(0.2, 20.4)	(0.5, 25.0)
Q1, Q3	1.6, 3.1	1.6, 2.9	1.7, 3.0
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	–0.59 (1.87)	–0.33 (2.77)	–0.52 (1.20)
中央値	–0.4	–0.3	–0.3
(最小値、最大値)	(–13.0, 11.6)	(–13.8, 38.3)	(–9.3, 2.4)
Q1, Q3	–1.0, 0.0	–0.9, 0.1	–0.9, 0.1
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	285	287
平均値 (SD)	–0.64 (1.86)	–0.65 (1.76)	–0.54 (1.49)
中央値	–0.4	–0.4	–0.4
(最小値、最大値)	(–13.3, 9.7)	(–17.4, 2.9)	(–6.5, 14.4)
Q1, Q3	–1.3, 0.0	–1.0, 0.1	–1.0, 0.1

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 5.3.5.1.2 Table 11-38 改変

2.5.2.2.3.4 睡眠効率

睡眠効率は、100 × [TST (分)／就床時間 (480 分)] で表され、その平均値及び中央値はベースラインから Month 1 及び Month 3 においてすべての群で増加し、増加量はダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群に比べて大きく、ダリドレキサント 10 mg 群とプラセボ群で同程度であった（表 2.5-31）。

表 2.5-31. 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-078A302 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 307	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 309	プラセボ群 N = 308
ベースライン			
n	306	309	308
平均値 (SD)	65.88 (13.21)	65.13 (14.33)	64.05 (14.38)
中央値	68.4	67.8	66.7
(最小値、最大値)	(8.1, 87.3)	(9.7, 86.4)	(11.9, 93.3)
Month 1			
n	302	295	300
平均値 (SD)	73.66 (13.75)	75.56 (13.12)	71.18 (13.68)
中央値	76.3	78.0	73.7
(最小値、最大値)	(14.4, 95.3)	(24.3, 95.5)	(16.8, 96.9)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	302	295	300
平均値 (SD)	7.64 (11.22)	10.38 (10.72)	7.17 (10.72)
中央値	7.0	10.1	6.9
(最小値、最大値)	(–37.5, 40.4)	(–19.4, 64.8)	(–35.7, 41.4)
Month 3			
n	278	281	283
平均値 (SD)	73.65 (13.40)	76.02 (13.63)	71.72 (13.57)
中央値	76.4	79.0	74.8
(最小値、最大値)	(19.2, 94.7)	(5.0, 95.6)	(16.9, 95.7)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	278	281	283
平均値 (SD)	7.70 (11.84)	10.37 (10.93)	7.44 (11.65)
中央値	8.1	9.5	7.4
(最小値、最大値)	(–49.0, 44.5)	(–36.5, 48.6)	(–35.1, 47.9)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 11-39 改変

2.5.2.2.3.5 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まで（30 秒）、若しくは S1 の連続した 3 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 及び Month 3 においてすべての群で減少（改善）し、減少量はダリドレキサント 25 mg 群でプラセボ群に比べて大きく、ダリドレキサント 10 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

2.5.2.3 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 でダリドレキサント 10 mg 群 112.5 ng/mL、25 mg 群 266.5 ng/mL、Month 3 で 115.5 ng/mL、265.0 ng/mL（同順）であった。Month 1 及び Month 3 の投与翌朝の血漿中濃度で、ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群の確率密度分布の重なりはかなり大きかった。また、Month 1 から Month 3 の二重盲検期において、ダリドレキサントの血漿中の蓄積は認められなかった。

ダリドレキサント 25 mg 群の 1 例（65 歳以上）で、濃度が 1250 ng/mL を超えていたが、二重盲検期に重篤な有害事象、AESI、又は神経学的検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

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 10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 27 例であり、うち 3 例が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、日中の覚醒度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 及び 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、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も、Month 1 及び 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。

PK set の 2 例（ダリドレキサント 10 mg 群）で、Month 1 に神経学的検査で臨床的に意味のある所見が認められ、つぎ足歩行検査異常が 1 例、先天性涙管遮断の病歴に関連する所見が 1 例で 2 夜 PSG 測定日の翌日に報告され、各被験者のダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度はそれぞれ 129.0 ng/mL 及び 243.0 ng/mL であり、顕著ではなかった。

2.5.2.4 安全性

2.5.2.4.1 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 2.5-32、表 2.5-33）。

ほとんどの被験者（すべての群で 89%以上）は、二重盲検期の治験薬投与を 11～13 週の期間受けた［計画時の二重盲検期は 84 ± 2 日（12 週 ± 2 日）］。

表 2.5-32. 試験治療の曝露量：プラセボ run-in 期、二重盲検期（ID-078A302 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 306
プラセボ run-in 期間（日）			
n	306	307	306
平均値 (SD)	18.1 (3.8)	18.7 (4.3)	18.4 (4.4)
中央値 (最小値、最大値)	18 (12, 35)	18 (11, 44)	18 (9, 46)
Q1, Q3	15, 21	15, 21	15, 21
二重盲検期間（日）			
n	306	308	306
平均値 (SD)	82.1 (12.7)	81.0 (14.5)	81.8 (13.1)
中央値 (最小値、最大値)	84 (5, 121)	84 (3, 117)	84 (2, 101)
Q1, Q3	83, 85	83, 85	83, 86
二重盲検期の曝露量			
人年	68.8	68.3	68.6

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 5.3.5.1.2 Table 12-1 改変

表 2.5-33. 治験薬投与の曝露量：プラセボ run-out 期（ID-078A302 試験、Treatment withdrawal set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 282	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 285
プラセボ run-out 治療の期間（日）			
n	282	284	283
平均値 (SD)	8.4 (2.4)	8.4 (3.8)	8.6 (5.0)
中央値 (最小値、最大値)	8 (5, 22)	8 (1, 35)	7 (3, 49)
Q1, Q3	7, 9	7, 8	7, 9

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 5.3.5.1.2 Table 12-2 改変

2.5.2.4.2 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、二重盲検期の治験薬の最終投与後 1 日までの間に併用されたもの）は、68.3%（628/920 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類似しており、主な併用薬（ATC 分類）は、プロピオン酸誘導体（12.8%、118/920 例）、甲状腺ホルモン（10.8%、99/920 例）、選択的ベータ遮断薬（9.9%、91/920 例）及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬（9.6%、88/920 例）であった。

2.5.2.4.3 有害事象

2.5.2.4.3.1 治療下で発現した有害事象（TEAE）

本試験の治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約を、以下に示した（TEAE 及びプラセボ run-in 期に発現した有害事象）。

TEAE の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 43.1%（132/306 例）、25 mg 群 41.2%（127/308 例）、プラセボ群 36.3%（111/306 例）であった（表 2.5-34）。

表 2.5-34. 治療下で発現した有害事象の要約（ID-078A302 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 10 mg 群	ダリドレキサント 25 mg 群	プラセボ群
Safety set (N)	306	308	306
1 件以上の有害事象を発現した被験者 [n (%)]			
TEAE [1)]	132 (43.1)	127 (41.2)	111 (36.3)
二重盲検期に発現した TEAE [2)]	117 (38.2)	121 (39.3)	100 (32.7)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE [2)]	31 (10.1)	37 (12.0)	25 (8.2)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った AE	6 (2.0)	4 (1.3)	7 (2.3)
二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った AE	5 (1.6)	7 (2.3)	2 (0.7)
治療下で発現した SAE [1)]	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)
治療下で発現した治験薬と関連のある SAE [1)]	1 (0.3)	0	0
ISB 判定による治療下で発現した AESI [1)]	2 (0.7)	7 (2.3)	1 (0.3)
死亡に至った TEAE [1)]	0	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	42 (13.7)	42 (13.6)	40 (13.1)
Treatment withdrawal set (N)	282	284	285
1 件以上の有害事象を発現した被験者 [n (%)]			
プラセボ run-out 期に発現した TEAE [3)]	24 (8.5)	15 (5.3)	19 (6.7)

1) 二重盲検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、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、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 5.3.5.1.2 Table 12-3 改変

2.5.2.4.3.2 二重盲検期に発現した TEAE

二重盲検期に発現した TEAE の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 38.2%（117/306 例）、25 mg 群 39.3%（121/308 例）、プラセボ群 32.7%（100/306 例）であった（表 2.5-35）。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、また、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、用量依存性は認められなかった。

二重盲検期に認められた主な有害事象は、頭痛［ダリドレキサント 10 mg 群 3.9%（12/306 例）、25 mg 群 4.9%（15/308 例）、プラセボ群 3.6%（11/306 例）］及び上咽頭炎［10 mg 群 10.5%

（32/306 例）、25 mg 群 4.2%（13/308 例）、プラセボ群 5.2%（16/306 例）］であった。二重盲検期に発現した TEAE の発現割合は、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発現割合が 2%以上の有害事象で、プラセボ群に比べてダリドレキサント群で発現割合が 1%以上高かった TEAE は、頭痛及び上咽頭炎（上述）、疲労［10 mg 群 2.3%（7/306 例）、25 mg 群 3.6%（11/308 例）、プラセボ群 0.7%（2/306 例）］及び傾眠［10 mg 群 2.0%（6/306 例）、25 mg 群 3.2%（10/308 例）、プラセボ群 1.3%（4/306 例）］であった。

表 2.5-35. 二重盲検期に発現した主な TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（ID-078A302 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 306 n (%)
1 件以上の TEAE を発現した被験者	117 (38.2)	121 (39.3)	100 (32.7)
頭痛	12 (3.9)	15 (4.9)	11 (3.6)
上咽頭炎	32 (10.5)	13 (4.2)	16 (5.2)
疲労	7 (2.3)	11 (3.6)	2 (0.7)
傾眠	6 (2.0)	10 (3.2)	4 (1.3)
上気道感染	5 (1.6)	3 (1.0)	6 (2.0)

二重盲検期に発現した TEAE には、二重盲検期に発現（発症又は悪化）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 5.3.5.1.2 Table 12-4 改変

転倒が報告された被験者数は投与群間で同程度あり、ダリドレキサント 10 mg 群 4 例、25 mg 群 3 例（うち 1 例で 2 件の転倒）、プラセボ群 3 例で認められた。いずれの事象も、傾眠、浮動性めまい、傾眠状態、薬剤性の中枢神経系抑制作用、又は筋力低下に関連していなかった。

潜在的な自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現は、4 例であった。プラセボ群 2 例で企図的過量投与が報告され、いずれも自殺／自傷行為との関連が ISB により否定された。ダリドレキサント群 2 例（10 mg 群及び 25 mg 各 1 例）で自殺念慮が報告され、いずれも ISB により AESI と判定された。

二重盲検期に発現した重度の TEAE の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 1.0%（3/306 例）、25 mg 群 1.3%（4/308 例）、プラセボ群 1.3%（4/306 例）であった。

二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 10.1%（31/306 例）、25 mg 群 12.0%（37/308 例）、プラセボ群 8.2%（25/306 例）で認められた。いずれかの投与群で 3 例（1.0%）以上に認められた有害事象は、傾眠［ダリドレキサント 10 mg 群 1.3%（4/306 例）、25 mg 群 3.2%（10/308 例）、プラセボ群 1.0%（3/306 例）］（以下同順）、頭痛［1.0%（3/306 例）、2.6%（8/308 例）、2.0%（6/306 例）］、疲労［1.6%（5/306 例）、2.6%（8/308 例）、0.7%（2/306 例）］、浮動性めまい［1.0%（3/306 例）、0.3%（1/308 例）、0.7%

（2/306 例）］であった。

年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び BMI（25 kg/m^2 未満、25～30 kg/m^2、30 kg/m^2 超）別では、二重盲検期の TEAE の発現割合に治療群間での臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 2.5-36）。

表 2.5-36. 二重盲検期における TEAE の発現割合（サブグループ別）（ID-078A302 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 n/N (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)
全体集団	117/306 (38.2)	121/308 (39.3)	100/306 (32.7)
年齢層：			
スクリーニング時の年齢 (歳)			
＜65	65/185 (35.1)	66/187 (35.3)	53/186 (28.5)
≥65	52/121 (43.0)	55/121 (45.5)	47/120 (39.2)
BMI：			
スクリーニング時の BMI (kg/m^2)			
＜25	62/146 (42.5)	51/134 (38.1)	44/135 (32.6)
25–30	38/114 (33.3)	41/120 (34.2)	34/117 (29.1)
＞30	17/46 (37.0)	29/54 (53.7)	22/54 (40.7)

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：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 5.3.5.1.2 Table 12-5 改変

プラセボ run-out 期に発現した TEAE は、2.5.2.4.7.2 項に記載した。

2.5.2.4.4 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

2.5.2.4.4.1 死亡

試験期間中に死亡例はなかった。

2.5.2.4.4.2 重篤な有害事象

治療下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 1.0%（3/306 例）、25 mg 群 1.0%（3/308 例）、プラセボ群 1.3%（4/306 例）であった（表 2.5-37）。

重篤な各有害事象（基本語）はそれぞれ 1 例にのみ認められた。ダリドレキサント 10 mg 群 1 例に認められた微小血管性冠動脈疾患以外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。微小血管性冠動脈疾患が報告された 6[redacted] 歳女性患者は、喫煙歴を有しており、ベースライン時に境界域高コレステロール血症を認めた。浮動性めまい及び胸部圧迫感／胸痛の報告があり、ECG で V5 の ST 部分下降及び心室性期外収縮（単一エピソード）が

認められた。入院中、高コレステロール血症、動脈硬化性心疾患及び冠動脈硬化症と診断され、スタチン及びアセチルサリチル酸の投与が開始された。本重篤な有害事象により治験薬投与を中止し、EOS 時点で本事象は未回復であった。

表 2.5-37. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A302 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 306 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)
喀血	0	1 (0.3)	0
腰髄神経根障害	0	1 (0.3)	0
統合失調症	0	1 (0.3)	0
虫垂炎 1)	1 (0.3)	0	0
微小血管性冠動脈疾患	1 (0.3)	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.3)
関節脱臼	0	0	1 (0.3)
半月板損傷	0	0	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.3)

1) 虫垂炎は安全性観察期に認められた。
重篤な有害事象には、二重盲検期の治療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 5.3.5.1.2 Table 12-6 改変

2.5.2.4.4.3 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の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 1.6%（5/306 例）、25 mg 群 2.3%（7/308 例）、プラセボ群 0.7%（2/306 例）であった（表 2.5-38）。

4 例（ダリドレキサント 10 mg 群 1 例、25 mg 群 3 例）で、二重盲検期の治験薬投与中断に至った有害事象が 2 件以上認められた。

表 2.5-38. 二重盲検期の治験薬投与中断に至った有害事象（ID-078A302 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 306 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	5 (1.6)	7 (2.3)	2 (0.7)
腹痛	0	1 (0.3)	0
関節痛	0	1 (0.3)	0
頚腕症候群	0	1 (0.3)	0
挫傷	0	1 (0.3)	0
脱水	0	1 (0.3)	0
浮動性めまい	0	1 (0.3)	0
歯内療法	0	1 (0.3)	0
隅角切開	0	1 (0.3)	0
帯状疱疹	0	1 (0.3)	0
腎結石症	0	1 (0.3)	0
精神運動制止遅滞	0	1 (0.3)	0
嘔吐	0	1 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0	0
胃腸炎	1 (0.3)	0	0
上咽頭炎	1 (0.3)	0	0
悪心	1 (0.3)	0	0
動悸	1 (0.3)	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	0
頭痛	0	0	1 (0.3)
上気道感染	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 5.3.5.1.2 Table 12-7 改変

2.5.2.4.4.4 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象

二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 2.0%（6/306 例）、25 mg 群 1.3%（4/308 例）、プラセボ群 2.3%（7/306 例）であった（表 2.5-39）。

表 2.5-39. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象（ID-078A302 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 306 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	6 (2.0)	4 (1.3)	7 (2.3)
無感情	0	1 (0.3)	0
混合性幻覚	0	1 (0.3)	0
睡眠の質低下	0	1 (0.3)	0
統合失調症	0	1 (0.3)	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0	0
微小血管性冠動脈疾患	1 (0.3)	0	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	0
関節リウマチ	1 (0.3)	0	0
自殺念慮	1 (0.3)	0	0
健忘	0	0	1 (0.3)
うつ病	0	0	1 (0.3)
不快感	0	0	1 (0.3)
過剰警戒	0	0	1 (0.3)
易刺激性	0	0	1 (0.3)
錯感覚	0	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	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 5.3.5.1.2 Table 12-8 改変

2.5.2.4.4.5 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 10 mg 群 0.7%（2/306 例）、25 mg 群 2.3%（7/308 例）、プラセボ群 0.3%（1/306 例）で認められた（表 2.5-40）。

- 「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 6 例で報告され、傾眠が 4 例（ダリドレキサント 10 mg 群 1 例、25 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）、疲労が 1 例（25 mg 群）、異常感及び嗜眠が 1 例（25 mg 群）で認められた。
- 「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」に分類される AESI がダリドレキサント 25 mg 群 3 例で報告され、睡眠時麻痺及び入眠時幻覚（1 例）、傾眠及び入眠時幻覚（1 例）及び睡眠時麻痺及び混合性幻覚（1 例）が認められた。混合性幻覚を認めた 1 例では、本事象により治験薬投与を中止した。
- 「カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI は認められなかった。

- 「自殺／自傷行為」（基本語：自殺念慮）に分類される AESI が 2 例で報告され、ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群の各 1 例で認められた。このうち 10 mg 群の 1 例では、うつ病及び不安の病歴があり、Day 42 に娘との喧嘩中に自殺念慮が発現し、同日、本事象により治験薬投与を中止し、C-SSRS に基づき自殺念慮又は自殺行動も報告された。本事象は、ISB により治験薬投与と関連する可能性があると判断された。25 mg 群の 1 例では、以前から認められていた被害妄想及び幻聴を伴う妄想型統合失調症が悪化（重篤な有害事象）し、Day 15 に自殺念慮を発現した。同日、自殺念慮は消失し、ISB により治験薬投与との関連が否定され、本事象の他の要因として、精神病薬の中止による統合失調症の悪化が考えられた。医学的レビューの結果、いずれの事象も自殺リスクに関係するとして知られる既存の精神障害（妄想型統合失調症及びうつ病）を有する被験者で報告されたため、ダリドレキサント投与との因果関係は確認できなかった。

AESI はすべて非重篤であり、大部分は軽度又は中等度であった。重度の AESI は、ダリドレキサント 25 mg 群 2 例（睡眠時麻痺及び混合性幻覚 1 例、自殺念慮 1 例）で認められた。自殺念慮 1 例（ダリドレキサント 25 mg 群）以外の AESI はすべて、治験薬投与と関連する可能性があると ISB により判断された。

表 2.5-40. 治療下で発現した AESI（ID-078A302 試験、Safety set）

AESI のカテゴリー 基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 306 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	2 (0.7)	7 (2.3)	1 (0.3)
日中の過剰な眠気を伴うナルコレプシー様症状	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)	2 (0.6)[2)]	1 (0.3)
疲労	0	1 (0.3)	0
異常感	0	1 (0.3)[4)]	0
嗜眠	0	1 (0.3)[4)]	0
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	0	3 (1.0)	0
入眠時幻覚	0	2 (0.6)[1), 2)]	0
睡眠時麻痺	0	2 (0.6)[1), 3)]	0
混合性幻覚	0	1 (0.3)[3)]	0
傾眠	0	1 (0.3)[2)]	0
自殺／自傷行為	1 (0.3)	1 (0.3)	0
自殺念慮	1 (0.3)	1 (0.3)	0
カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状	0	0	0

1) 睡眠時麻痺及び入眠時幻覚は、被験者番号[redacted] で認められた。
2) 傾眠及び入眠時幻覚は、被験者番号[redacted] で認められた。傾眠は、ISB により「日中の過剰な眠気を伴うナルコレプシー様症状」及び「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」の両カテゴリーに分類された。
3) 睡眠時麻痺及び混合性幻覚は、被験者番号[redacted] で認められた。
4) 異常感［間欠的な朝の fogginess（もやもや感）］及び嗜眠は、被験者番号[redacted] 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。
基本語の「傾眠」には、医師報告用語の「日中の眠気の増加」、「日中の眠気悪化」及び「過剰な眠気」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 5.3.5.1.2 Table 12-9 改変

2.5.2.4.5 臨床検査

2.5.2.4.5.1 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量は、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 2.5-41 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 10 mg 群

20.5%（62/302 例）、25 mg 群 23.1%（68/294 例）、プラセボ群 20.1%（60/298 例）であった。顕著な好酸球数増加（5.0 × 10^9/L 超）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 10 mg 群 5.0%（15/302 例）、25 mg 群 3.1%（9/295 例）、プラセボ群 3.4%（10/298 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、リンパ球数 0.8 × 10^9/L 未満［ダリドレキサント 10 mg 群 0.3%（1/302 例）、25 mg 群 1.7%（5/294 例）、プラセボ群 1.3%（4/298 例）］及び好中球数 1.5 × 10^9/L 未満［10 mg 群 0.7%（2/296 例）、25 mg 群 1.7%（5/287 例）、プラセボ群 0.3%（1/293 例）］で投与群間にわずかな違いが認められた。概して、血液学的検査値に対する治験薬の影響は認められなかった。

表 2.5-41. 二重盲検期の顕著な血液学的検査値異常（ID-078A302 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 10 mg 群 N = 306 n/Nn (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 306 n/Nn (%)
ヘモグロビン (g/L)			
< 100	1/302 (0.3)	1/295 (0.3)	2/298 (0.7)
ヘマトクリット (L/L)			
< 0.32 (男性) 又は< 0.28 (女性)	1/302 (0.3)	0/295	0/298
白血球数 (10^9/L)			
< 3.0	1/302 (0.3)	1/295 (0.3)	0/298
> 20.0	0/302	1/295 (0.3)	0/298
好酸球数／白血球数 (%)			
> 5.0	62/302 (20.5)	68/294 (23.1)	60/298 (20.1)
リンパ球数 (10^9/L)			
< 0.8	1/302 (0.3)	5/294 (1.7)	4/298 (1.3)
> 4.0	6/302 (2.0)	8/294 (2.7)	7/298 (2.3)
好中球数 (10^9/L)			
< 1.5	2/296 (0.7)	5/287 (1.7)	1/293 (0.3)
血小板数 (10^9/L)			
> 600	0/302	0/295	1/297 (0.3)
網状赤血球数／赤血球数 (%)			
> 2.5	15/302 (5.0)	9/295 (3.1)	10/298 (3.4)

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）
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 12-10 改変

2.5.2.4.5.2 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量は、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 2.5-42 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 10 mg 群 15.6%（47/302 例）、25 mg 群 9.8%（29/295 例）、プラセボ群 8.0%（24/299 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 10 mg 群 6.6%（20/302 例）、25 mg 群 6.4%（19/295 例）、プラセボ群 6.0%（18/299 例）であり、投与群間で同程度であった。
- 二重盲検期に肝酵素（AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、ビリルビン）の上昇は認められなかった。

表 2.5-42. 二重盲検期の顕著な血液生化学的検査値異常（ID-078A302 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 10 mg 群 N = 306 n/Nn (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 306 n/Nn (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (U/L)			
> 2.5 × ULN	7/302 (2.3)	4/295 (1.4)	7/299 (2.3)
> 5 × ULN	0/302	0/295	2/299 (0.7)
グルコース (mmol/L)			
< 3.0	0/302	1/295 (0.3)	0/299
> 8.9	20/302 (6.6)	19/295 (6.4)	18/299 (6.0)
> 13.9	2/302 (0.7)	4/295 (1.4)	4/299 (1.3)
クレアチンキナーゼ (U/L)			
> 5 × ULN	5/302 (1.7)	1/295 (0.3)	4/299 (1.3)
> 10 × ULN	3/302 (1.0)	0/295	1/299 (0.3)
尿酸 (μmol/L)			
> 590	3/302 (1.0)	1/295 (0.3)	2/299 (0.7)
> 720	1/302 (0.3)	0/295	0/299
ナトリウム (mmol/L)			
< 130	1/302 (0.3)	1/295 (0.3)	0/299
> 150	0/302	1/295 (0.3)	0/299
カリウム (mmol/L)			
< 3.0	0/302	0/295	1/299 (0.3)
< 3.2	0/302	0/295	2/299 (0.7)
> 5.5	0/302	2/295 (0.7)	5/299 (1.7)
カルシウム (mmol/L)			
< 2.0	1/302 (0.3)	1/295 (0.3)	4/299 (1.3)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
< 30	0/302	0/295	1/299 (0.3)
< 60	47/302 (15.6)	29/295 (9.8)	24/299 (8.0)
アルブミン (g/L)			
< 30	0/302	0/295	1/299 (0.3)
トリヨードチロニン (nmol/L)			
< 0.9	3/302 (1.0)	4/295 (1.4)	5/299 (1.7)
> 3.6	2/302 (0.7)	1/295 (0.3)	2/299 (0.7)
遊離トリヨードチロニン (pmol/L)			
< 2.8	3/302 (1.0)	3/295 (1.0)	5/299 (1.7)
> 7.8	1/302 (0.3)	1/295 (0.3)	3/299 (1.0)
サイロキシン (nmol/L)			
< 53	3/302 (1.0)	1/295 (0.3)	2/299 (0.7)

表 2.5-42. 二重盲検期の顕著な血液生化学的検査値異常（ID-078A302 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 10 mg 群 N = 306 n/Nn (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 306 n/Nn (%)
遊離サイロキシン (pmol/L)			
＜ 7.2	1/302 (0.3)	0/295	0/299
＞ 24	0/302	3/295 (1.0)	5/299 (1.7)
甲状腺刺激ホルモン (mIU/L)			
＜ 0.28	6/302 (2.0)	8/295 (2.7)	12/299 (4.0)
＞ 6.6	7/302 (2.3)	5/295 (1.7)	12/299 (4.0)
トリグリセリド (mmol/L)			
＞ 5.7	1/302 (0.3)	2/295 (0.7)	4/299 (1.3)

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 5.3.5.1.2 Table 12-11 改変

2.5.2.4.6 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

2.5.2.4.6.1 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 期までの変化量は、ダリドレキサント両群で変化量はおおむね小さく、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量は小さく、体重の変化量の中央値は、ダリドレキサント両群ではいずれも 0 kg、プラセボ群では 0.2 kg であった。

2.5.2.4.6.2 心電図（ECG）

12 誘導 ECG のベースラインから各評価時点までの変化量は、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 10 mg 群、25 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の割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 22.9%、25 mg 群 20.8%、プラセボ群 24.5%であった。

二重盲検期の ECG 所見で、平均心拍数が 50 bpm 未満であった被験者の割合は、投与群間で同程度（4.3～5.8%）であったものの、45 bpm 未満であった被験者はダリドレキサント 10 mg 群及びプラセボ群（各群 1.4%）であった。平均心拍数がベースラインから 10 bpm 超 20 bpm 以下の低下が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度（6.9～8.0%）であったものの、ベースラ

インから 20 bpm 超低下した被験者の割合は、ダリドレキサント 10 mg 群（1.4%）に比べて 25 mg 群（2.9%）及びプラセボ群（2.5%）でわずかに高かった。

QTcB 及び QTcF でベースラインから 30 msec 超 60 msec 以下の延長を認めた被験者の割合は、すべての投与群で低かった（QTcB：2.2～5.5%、QTcF：2.1～4.0%）。

これらのパラメータとダリドレキサントの用量との関連は認められなかった。

2.5.2.4.7 離脱症状

離脱症状は、プラセボ run-out 期のベンゾジアゼピン離脱症状質問票の合計スコア、有害事象及び ECG 所見に基づき評価した。

2.5.2.4.7.1 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（表 2.5-43）。合計スコアの平均値は、二重盲検期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 2.5-43. BWSQ の合計スコア：二重盲検期の最終評価時及びプラセボ run-out 期の各規定 Visit における測定値及び変化量（ID-078A302 試験、Treatment withdrawal set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 282	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 285
二重盲検期の最終評価時			
n	282	283	285
平均値 (SD)	2.2 (3.7)	2.1 (3.3)	1.7 (2.9)
中央値 (最小値、最大値)	1 (0, 25)	1 (0, 25)	0 (0, 18)
run-out 期 Visit 9			
n	251	264	261
平均値 (SD)	1.9 (3.2)	1.7 (2.9)	1.3 (2.4)
中央値 (最小値、最大値)	0 (0, 20)	0 (0, 19)	0 (0, 12)
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	251	264	261
平均値 (SD)	–0.3 (1.8)	–0.4 (1.6)	–0.3 (1.5)
中央値 (最小値、最大値)	0 (–7, 18)	0 (–6, 6)	0 (–12, 6)
run-out 期 Visit 10			
n	272	271	265
平均値 (SD)	1.7 (3.1)	1.7 (3.0)	1.2 (2.5)
中央値 (最小値、最大値)	0 (0, 19)	0 (0, 16)	0 (0, 17)
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	272	271	265
平均値 (SD)	–0.5 (2.6)	–0.4 (1.9)	–0.4 (1.4)
中央値 (最小値、最大値)	0 (–21, 9)	0 (–10, 8)	0 (–10, 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 5.3.5.1.2 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数例認められ、その発現割合はベースラインのスコアであるプラセボ run-in 期で最も高かった（ダリドレキサント 10 mg 群 0.7%、25 mg 群 1.1%、プラセボ群 1.1%）。Month 1 ではすべての群で 0.4%、Month 3 では 25 mg 群で 0.4%（10 mg 群及びプラセボ群は 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 0 例であった。

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、ベースラインのスコアであるプラセボ run-in 期で最も高く（ダリドレキサント 10 mg 群 12.0%、25 mg 群 10.1%、プラセボ群 11.6%）（以下同順）、Month 1 及び Month 3 で徐々に下がり、プラセボ run-out 期終了時で最も低くなった（5.5%、6.6%、3.4%）。プラセボ run-out 期の被験者の割合は、プラセボ群に比べ各ダリドレキサント投与群で高かった（投与中止時）。

2.5.2.4.7.2 プラセボ run-out 期の TEAE

プラセボ run-out 期に発現した TEAE の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 8.5%（24/282 例）、25 mg 群 5.3%（15/284 例）、プラセボ群 6.7%（19/285 例）であった（表 2.5-44）。主な有害事象のうち最も報告の多かった有害事象は、上咽頭炎及び偶発的過量投与であり、ダリドレキサント投与群のみで報告された有害事象は、悪心、頭痛及び嘔吐であった。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 2.5-44. プラセボ run-out 期に発現した主な TEAE［いずれかの投与群で 2 例（0.7%）以上］（ID-078A302 試験、Treatment withdrawal set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 282 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 284 n (%)	プラセボ群 N = 285 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	24 (8.5)	15 (5.3)	19 (6.7)
上咽頭炎	4 (1.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
悪心	1 (0.4)	2 (0.7)	0
偶発的過量投与	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)
浮動性めまい	0	1 (0.4)	2 (0.7)
上気道感染	2 (0.7)	0	1 (0.4)
頭痛	2 (0.7)	0	0
嘔吐	2 (0.7)	0	0

プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象には、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 の来院日とした。
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 5.3.5.1.2 Table 12-14 改変

2.5.2.4.7.3 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、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群で概して同程度であった。

ECG の平均心拍数の低下（10 bpm 超 20 bpm 以下）が認められた被験者の割合は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で高かった（ダリドレキサント 10 mg 群 6.5%、25 mg 群 8.1%に対し、プラセボ群 3.4%）。プラセボ run-out 期に何らかの ECG 所見が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 19.5%、25 mg 群 19.7%、プラセボ群 22.5%であったが、概してこれらの所見は顕著ではないと判断された。

2.5.2.4.8 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 治療の 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（改善）し、その変化量はプラセボ群で最も大きかった（表 2.5-45、表 2.5-46）。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（改善）した（表 2.5-47）。

表 2.5-45. 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-078A302 試験、Treatment withdrawal set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 282	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 285
ベースライン			
n	282	284	285
平均値（SD）	104.546 (46.590)	106.864 (48.795)	108.328 (49.141)
中央値	96.75	97.63	102.00
(最小値、最大値)	(30.00, 265.75)	(31.50, 338.00)	(30.25, 352.00)
run-out 期 Visit 9			
n	273	276	275
平均値（SD）	92.342 (60.711)	99.364 (64.616)	80.791 (55.055)
中央値	76.00	84.50	72.00
(最小値、最大値)	(9.00, 335.50)	(9.50, 406.50)	(6.50, 376.00)
run-out 期 Visit 9 までの変化量			
n	273	276	275
平均値（SD）	–11.566 (58.333)	–5.092 (57.901)	–26.175 (53.536)
中央値	–15.75	–8.88	–25.75
(最小値、最大値)	(–233.75, 224.75)	(–215.00, 184.75)	(–190.25, 254.75)

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 5.3.5.1.2 Table 12-16 改変

表 2.5-46. 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-078A302 試験、Treatment withdrawal set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 282	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 285
ベースライン			
n	282	284	285
平均値 (SD)	67.642 (42.043)	67.518 (39.845)	71.614 (44.495)
中央値	55.25	55.00	58.50
(最小値、最大値)	(20.00, 268.25)	(20.00, 217.00)	(4.75, 251.75)
run-out 期 Visit 9			
n	275	277	276
平均値 (SD)	49.964 (63.507)	55.760 (68.555)	52.842 (63.526)
中央値	31.50	34.50	34.50
(最小値、最大値)	(0.00, 480.00)	(0.00, 480.00)	(0.00, 480.00)
run-out 期 Visit 9 までの変化量			
n	275	277	276
平均値 (SD)	–17.304 (67.205)	–10.264 (67.287)	–18.278 (63.785)
中央値	–22.50	–20.00	–21.38
(最小値、最大値)	(–222.75, 412.50)	(–157.50, 312.25)	(–229.25, 368.75)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Table 12-17 改変

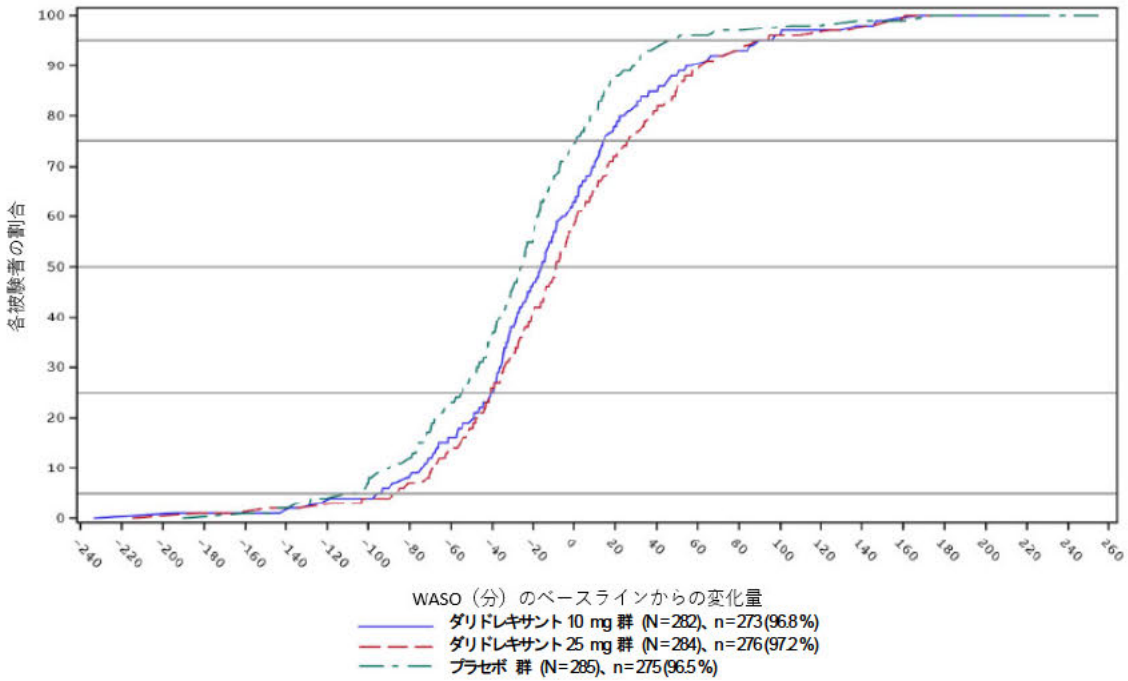
表 2.5-47. sTST（分）：プラセボ run-out 期における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A302 試験、Treatment withdrawal set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 282	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 285
ベースライン			
n	282	284	285
平均値 (SD)	307.904 (51.961)	309.691 (51.567)	308.749 (51.501)
中央値	315.71	314.29	311.43
(最小値、最大値)	(106.43, 411.43)	(77.14, 415.00)	(107.14, 423.14)
run-out 期			
n	279	279	279
平均値 (SD)	351.579 (66.406)	356.116 (66.626)	351.566 (63.674)
中央値	355.71	360.00	360.00
(最小値、最大値)	(90.00, 525.00)	(120.00, 502.86)	(102.50, 495.83)
run-out 期までの変化量			
n	279	279	279
平均値 (SD)	43.318 (52.888)	46.750 (55.356)	42.299 (53.788)
中央値	37.33	45.57	39.53
(最小値、最大値)	(–96.43, 220.14)	(–165.00, 271.43)	(–98.57, 200.12)

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 5.3.5.1.2 Table 12-18 改変

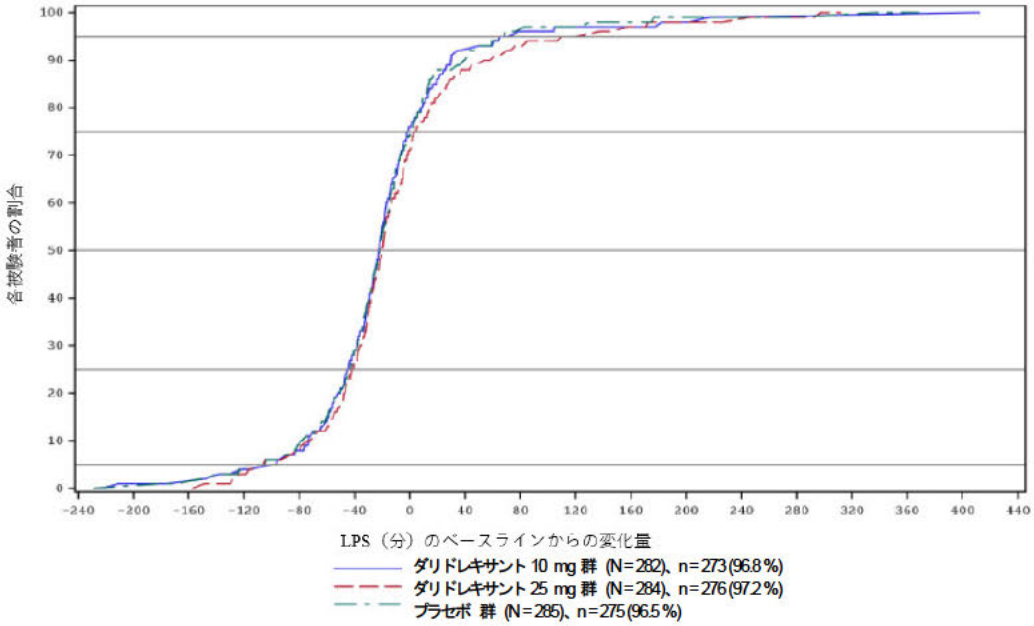
WASO、LPS 及び sTST のベースラインからの変化量の経験的累積分布では、各投与群の被験者の大部分で、ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化及び改善は認められなかった（図 2.5-16、図 2.5-17、図 2.5-18）。

図 2.5-16. 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（評価時点：プラセボ run-out 期 Visit 9）（ID-078A302 試験、Treatment withdrawal set）



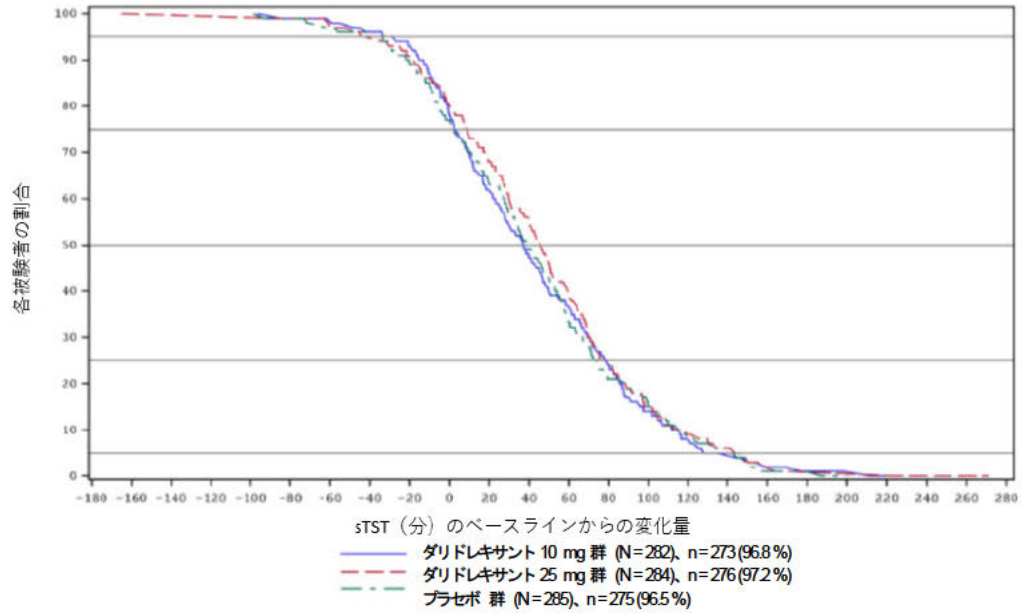
N：母集団内の被験者数、n：欠損値のない被験者数、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 12-1 改変

図 2.5-17. 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（評価時点：プラセボ run-out 期 Visit 9）（ID-078A302 試験、Treatment withdrawal set）



LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、n：欠損値のない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 12-2 改変

図 2.5-18. 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（評価時点：プラセボ run-out 期 Visit 9）（ID-078A302 試験、Treatment withdrawal set）



N：母集団内の被験者数、n：欠損値のない被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.2 Figure 12-3 改変

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。

2.5.2.4.9 翌朝の持ち越し効果及び日中の眠気

過度な翌朝の持ち越し効果［Coding sub-test の合計スコア、神経学的検査、朝の眠気の VAS スコア及び日中の過剰な眠気（ESS）］の評価を行った。

2.5.2.4.9.1 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（表 2.5-48）。

表 2.5-48. Coding sub-test の合計スコア：Month 1、Month 3、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-078A302 試験、Safety set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 306
ベースライン			
n	306	308	306
平均値 (SD)	60.26 (17.63)	58.85 (16.73)	56.72 (17.53)
中央値 (最小値、最大値)	59.5 (19.5, 114.5)	59.5 (20.5, 108.5)	56.0 (19.5, 131.0)
Month 1			
n	302	295	299
平均値 (SD)	65.89 (18.96)	63.76 (18.29)	62.62 (19.20)
中央値 (最小値、最大値)	66.5 (21.0, 110.0)	65.0 (22.5, 118.0)	62.0 (18.5, 131.0)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	302	295	299
平均値 (SD)	5.78 (9.03)	5.12 (9.90)	5.95 (9.42)
中央値 (最小値、最大値)	5.5 (–34.5, 42.5)	5.5 (–43.5, 43.0)	6.0 (–35.0, 36.0)
Month 3			
n	280	282	283
平均値 (SD)	67.67 (19.51)	66.07 (18.46)	65.49 (19.41)
中央値 (最小値、最大値)	68.0 (22.5, 118.0)	66.8 (19.0, 126.0)	65.5 (21.5, 129.0)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	280	282	283
平均値 (SD)	7.49 (9.59)	6.77 (10.94)	8.34 (9.54)
中央値 (最小値、最大値)	7.8 (–29.0, 41.0)	7.5 (–54.5, 35.0)	8.5 (–23.0, 34.5)
run-out 期 Visit 9			
n	277	281	280
平均値 (SD)	71.23 (20.69)	69.54 (20.30)	68.50 (20.43)
中央値 (最小値、最大値)	72.0 (22.0, 123.0)	70.0 (16.0, 131.0)	69.0 (21.0, 133.0)
run-out 期 Visit 9 におけるベースラインからの変化量			
n	277	281	280
平均値 (SD)	11.12 (11.17)	10.17 (11.74)	11.48 (11.87)
中央値 (最小値、最大値)	11.5 (–25.5, 45.0)	11.5 (–26.0, 44.0)	11.5 (–20.0, 49.0)

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 5.3.5.1.2 Table 12-19 改変

2.5.2.4.9.2 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 2.5-49）。Month 1 及び Month 3 では、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、プラセボ群に比べてダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で高かった。

表 2.5-49. 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-078A302 試験、Safety set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 306
ベースライン			
n	306	308	306
平均値 (SD)	37.84 (16.99)	38.60 (16.32)	37.41 (15.66)
中央値 (最小値、最大値)	37.8 (2.0, 96.1)	37.8 (5.9, 98.7)	38.6 (1.5, 83.9)
Month 1			
n	304	297	297
平均値 (SD)	46.86 (20.40)	47.18 (18.22)	44.48 (17.94)
中央値 (最小値、最大値)	45.8 (0.4, 99.9)	46.7 (6.7, 96.0)	45.1 (0.0, 91.4)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	304	297	297
平均値 (SD)	8.98 (15.54)	8.53 (14.87)	7.13 (13.26)
中央値 (最小値、最大値)	6.2 (–25.0, 68.9)	7.6 (–32.3, 71.6)	6.1 (–32.0, 62.9)
Month 3			
n	289	285	287
平均値 (SD)	51.33 (21.34)	53.50 (20.39)	48.95 (20.27)
中央値 (最小値、最大値)	50.6 (1.7, 100.0)	53.3 (7.0, 97.6)	49.7 (0.0, 96.2)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	285	287
平均値 (SD)	13.38 (18.56)	14.91 (18.38)	11.40 (16.47)
中央値 (最小値、最大値)	10.9 (–62.0, 78.6)	11.3 (–28.6, 84.9)	9.3 (–23.0, 88.0)

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 5.3.5.1.2 Table 12-20 改変

2.5.2.4.9.3 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、全体で 10 例であった。

- スクリーニング期及びプラセボ run-in 期で 6 例：ダリドレキサント 10 mg 群 4 例［多発ニューロパチー：1 例、つぎ足歩行検査異常：2 例（うち 1 例は、下記の二重盲検期でも発現）、ロンベルグ試験陽性：1 例］及び 25 mg 群 2 例（ロンベルグ試験陽性及びつぎ足歩行

検査異常：1 例、歩行障害 1 例）

- 二重盲検期で 5 例：ダリドレキサント 10 mg 群 2 例［つぎ足歩行検査異常：2 例（うち 1 例はプラセボ run-in 期でも発現）］、25 mg 群 2 例（つぎ足歩行検査異常、歩行障害：各 1 例）及びプラセボ群 1 例（運動失調）。報告されたすべての有害事象は、二重盲検期中に回復した。

このほかに、ダリドレキサント 10 mg 群の 2 例で、現病歴に関わる臨床的に意味のある神経学的検査所見が認められた。

2.5.2.4.9.4 エプワース眠気尺度（ESS）

ESS の合計スコア（0～24 点、高い点ほど悪化を示す）の平均値及び中央値は、ベースラインでは投与群間で同程度であった（表 2.5-50）。Month 1、Month 3 及びプラセボ run-out 期では、合計スコアの平均値はすべての群でベースラインより減少（改善）し、その減少量は小さいが各評価時点においてすべての群で同程度であった。

表 2.5-50. 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-078A302 試験、Safety set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 306
ベースライン			
n	306	308	306
平均値 (SD)	6.6 (5.2)	6.7 (5.3)	6.2 (5.1)
中央値 (最小値、最大値)	5 (0, 21)	5 (0, 24)	5 (0, 21)
Month 1 第 2 夜			
n	297	287	294
平均値 (SD)	5.9 (4.7)	5.6 (4.4)	5.7 (4.6)
中央値 (最小値、最大値)	5 (0, 22)	5 (0, 22)	5 (0, 22)
Month 1 第 2 夜におけるベースラインからの変化量			
n	297	287	294
平均値 (SD)	–0.6 (3.5)	–1.0 (3.5)	–0.5 (3.4)
中央値 (最小値、最大値)	0 (–16, 10)	0 (–21, 13)	0 (–11, 17)
Month 3 第 2 夜			
n	273	280	276
平均値 (SD)	5.5 (4.4)	5.2 (4.0)	5.4 (4.5)
中央値 (最小値、最大値)	5 (0, 23)	4 (0, 18)	4 (0, 19)
Month 3 第 2 夜におけるベースラインからの変化量			
n	273	280	276
平均値 (SD)	–1.2 (3.9)	–1.5 (3.7)	–1.0 (3.5)
中央値 (最小値、最大値)	–1 (–16, 11)	–1 (–16, 10)	0 (–18, 12)
run-out 期 Visit 10			
n	274	271	267
平均値 (SD)	5.1 (4.2)	4.8 (3.9)	4.6 (4.0)
中央値 (最小値、最大値)	4 (0, 22)	4 (0, 18)	3 (0, 17)
run-out 期 Visit 10 におけるベースラインからの変化量			
n	274	271	267
平均値 (SD)	–1.5 (3.6)	–2.0 (3.7)	–1.7 (3.7)
中央値 (最小値、最大値)	–1 (–15, 9)	–1 (–16, 9)	–1 (–18, 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 5.3.5.1.2 Table 12-21 改変

2.5.2.4.10 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った（表 2.5-51）。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、その改善度は 25 mg 群が一貫して最も大きかった。

表 2.5-51. SDS の合計スコア：Month 1、Month 3、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-078A302 試験、Safety set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 306	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 306
ベースライン			
n	281	287	285
平均値 (SD)	17.24 (6.23)	16.93 (6.55)	17.10 (6.24)
中央値 (最小値、最大値)	18.0 (0.0, 30.0)	18.0 (0.0, 30.0)	18.0 (0.0, 30.0)
Month 1			
n	262	255	265
平均値 (SD)	13.60 (7.38)	13.04 (7.21)	14.32 (6.31)
中央値 (最小値、最大値)	14.5 (0.0, 29.0)	12.5 (0.0, 30.0)	14.5 (0.0, 30.0)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	262	255	265
平均値 (SD)	–3.59 (5.96)	–3.92 (5.98)	–2.86 (4.76)
中央値 (最小値、最大値)	–2.0 (–27.0, 15.0)	–3.0 (–30.0, 18.0)	–2.5 (–17.0, 10.0)
Month 3			
n	242	252	257
平均値 (SD)	11.96 (7.34)	11.37 (7.28)	12.61 (6.82)
中央値 (最小値、最大値)	12.0 (0.0, 28.0)	10.5 (0.0, 30.0)	12.0 (0.0, 29.0)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	242	252	257
平均値 (SD)	–5.26 (6.60)	–5.57 (6.86)	–4.41 (6.09)
中央値 (最小値、最大値)	–4.5 (–24.0, 21.0)	–4.5 (–27.0, 9.0)	–4.0 (–25.5, 13.0)
run-out 期 Visit 9			
n	226	243	243
平均値 (SD)	11.48 (7.56)	11.24 (7.68)	12.36 (7.02)
中央値 (最小値、最大値)	11.0 (0.0, 27.0)	10.0 (0.0, 30.0)	12.0 (0.0, 29.0)
run-out 期 Visit 9 におけるベースラインからの変化量			
n	226	243	243
平均値 (SD)	–5.55 (6.57)	–5.83 (6.81)	–4.82 (6.27)
中央値 (最小値、最大値)	–4.5 (–22.0, 21.0)	–5.0 (–27.0, 10.5)	–4.0 (–26.0, 14.5)

SDS の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 5.3.5.1.2 Table 12-22 改変

2.5.3 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症状の改善が認められた。

ダリドレキサント 25 mg 群では、Month 1 及び Month 3 の WASO でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められ、主要評価項目を達成した。

なお、事前に計画していた LPS の正規分布解析では、主要評価項目は達成されなかったものの、事後解析で対数正規分布解析を行ったところ、プラセボ群に対してダリドレキサント 25 mg 群で LPS の改善が認められ、プラセボ群に対する p 値は低かった。

ダリドレキサント 25 mg 群では、sTST で統計学的に有意な改善が認められた。IDSIQ sleepiness スコアでは、プラセボ群に対する統計学的有意差は認められなかったものの、Month 1 及び Month 3 のいずれの時点でも数値上で改善傾向が認められた。プラセボ群に対するダリドレキサント 25 mg 群の治療効果は、性別、年齢（成人及び高齢者）及び地域（米国の被験者のサブグループにおける LPS の Month 1 を除く）の、すべてのサブグループで一貫して認められた。

ダリドレキサント 10 mg 群では、主要評価項目及び副次評価項目で数値上の改善傾向が認められたものの、プラセボ群に対する統計学的有意差は認められなかった。

成人及び高齢の不眠障害患者のいずれでも、ダリドレキサント（10 mg 及び 25 mg）の忍容性は良好で、安全性上の新たな懸念は認められなかった。TEAE で、安全性上懸念される所見及び用量依存的に発現するものは認められなかった。ダリドレキサント 25 mg 群で睡眠時麻痺及び／又は幻覚が報告されたものの、AESI の発現割合は低かった。自殺念慮に関する AESI が 2 例（ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群各 1 例）で認められたが、いずれの被験者も寄与因子となる既存疾患を有していた。

本試験では、翌朝の持ち越し効果、薬物乱用、若しくは投与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、ダリドレキサント 10 mg 投与では、患者報告による睡眠パラメータでプラセボに対する数値上の改善が認められたものの、不眠障害患者に対する大幅なベネフィットは示されなかった。一方、ダリドレキサント 25 mg 投与によって、客観的な睡眠パラメータ（WASO、LPS の対数変換値）及び患者報告による睡眠パラメータ（sTST）で患者に対するベネフィットが得られ、日中の活動性への効果も若干認められた。いずれの用量でも、安全性プロファイルは許容可能であり、明らかな用量反応性を示す有害事象は認められなかった。

2.5.4 被験者の叙述

2.5.4.1 重篤な有害事象

2.5.4.1.1 非無作為化被験者

被験者 [redacted]
事象： 胆嚢結石症［基本語（PT）：胆石症］
試験： ID-078A302
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。文書同意取得時の既往歴及び継続中の併用薬は不明であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は重篤な事象である中等度の胆石症（PT）を発現し、入院が必要となった。ALT 増加（ULN の 8.6 倍超）及び AST 増加（ULN の 16.7 倍超）であることが確認された。胆嚢切除後、本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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た。治験責任医師は本事象を AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

治験実施計画書の除外基準に抵触したため、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニング脱落となった。

被験者 [redacted]
事象： 失神（PT：失神）
試験： ID-078A302
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 7[redacted] 歳の白人男性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングに組み入れられた。文書同意取得時の既往歴及び合併症は、徐脈、良性前立腺肥大症、緑内障、多発性関節炎及び高脂血症があった。併用薬は、緑内障に対するラタノプロスト（1 滴、1 日 1 回）、高脂血症に対するアトルバスタチンカルシウム水和物（20 mg、1 日 1 回）、良性前立腺肥大症に対するテラゾシン塩酸塩水和物（10 mg、1 日 1 回）、予防のための数種類のビタミン類及びサプリメントであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プラセボ run-in 期の前に、被験者は重篤な事象である中等度の失神（PT）を発現し、入院が必要となった。22 時 00 分頃、被験者が治験実施施設滞在中に失神が連続で 3 回発現した。被験者は収縮期血圧が 50 台前半の非重篤な事象である中等度の低血圧（PT）、心拍数が 30～40 bpm の非重篤な事象である中等度の徐脈（PT）と診断された。救急医

療サービスが要請され、到着時に体外ペーシングを開始した。病院到着時の心拍数は 70 bpm で、状態を維持するには 85 mA 必要であった。血圧は 141/108 mmHg であった。被験者は安定した状態で循環器科に入院した。アトロピン硫酸塩水和物（0.5 mg、1 回）及び静脈注射用溶液（種類及び用量不明、1 回）が投与され、ペーシングは中止された。トロポニンは 0.006（基準範囲 0.000～0.040）であった。心拍数は 60 bpm 超を維持し、血行動態は安定していた。胸部 X 線検査において間質性水腫を伴わない肺血管のうっ血を示す所見が認められた。ECG において、洞調律で第一度房室ブロックが顕著であった。被験者によれば、テラゾシン塩酸塩水和物は定期的に投与しているわけではなく、その夜に投与したとのことであった。失神及び低血圧を伴う症候性徐脈は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復し、同日、被験者は退院した。

3 つの事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師はこれらの事象を AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

被験者はスクリーニング期の継続を望まず、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意を撤回した。

被験者 [redacted]
事象： 血圧上昇のため入院（PT：血圧上昇）
試験： ID-078A302
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] 歳の白人女性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングに組み入れられた。継続中の既往歴及び合併症は季節性アレルギーがあった。文書同意取得時に継続中の併用薬は、季節性アレルギーに対するロラタジン（5 mg、1 日 1 回）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（必要に応じて 1 回噴霧）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プラセボ run-in 期の前に、被験者は重篤な事象である重度の血圧上昇（PT）を発現し、入院が必要となった。被験者は喘息発作を主訴として救急治療室を受診した。血圧は 220/100 mmHg を超えていたため、被験者は入院した。不安が要因であると判断されたため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より塩酸デュロキセチン（10 mg、1 日 2 回）が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、本事象は回復し、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断された。治験責任医師は本事象を AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

治験実施計画書の除外基準に抵触したため、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニング脱落となった。

被験者 [redacted]
事象： 入院を要する足の蜂巣炎（PT：蜂巣炎）
試験： ID-078A302

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 7[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性であり、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、緑内障、非ホジキンリンパ腫、高血圧及び骨減少症があり、いずれも文書同意取得時に継続していた。併用薬は、高血圧に対するカルベジロール（12.5 mg、1 日 2 回）、骨減少症に対するビタミン D（1.25 mg、週 1 回）及びアレンドロン酸ナトリウム水和物（70 mg、週 1 回）、緑内障に対するラタノプロスト（2 滴、1 日 1 回、点眼）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は重篤な事象である重度の蜂巣炎（PT）を発現し、入院が必要となった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、足底に痛みを伴う発疹が発現し、歩けなくなったため、被験者は入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、本事象に対してバンコマイシン塩酸塩（用量不明、静脈内投与）が投与されたが、EOS 時点で未回復であり、被験者は依然として入院していた。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た。治験責任医師は本事象を AESI と判断せず、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、治験参加に必要な睡眠パラメータを満たしていなかったため、被験者はスクリーニング脱落となった。

被験者 [redacted]
事象： 上気道感染（PT：上気道感染）
試験： ID-078A302
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] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングに組み入れられた。既往歴及び併用薬は報告されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プラセボ run-in 期の前に、被験者は重篤な事象である重度の上気道感染（PT）を発現し、入院が必要となった。報告された症状は、息切れ、咳嗽、胸部うっ血及び発熱（39.4℃）であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は入院となった。インフルエンザ検査及び肺炎検査（詳細不明）は陰性であった。

本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復し、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断された。治験責任医師は本事象を AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

除外基準に抵触していたため、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニング脱落となった。

2.5.4.1.2 ダリドレキサント 10 mg

被験者 [redacted]
事象： 急性虫垂炎（PT：虫垂炎）
試験： ID-078A302
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 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 10 mg の投与を開始した。既往歴及び合併症は、心室性不整脈、胃食道逆流性疾患及び過敏性腸症候群があり、いずれも文書同意取得時に継続していた。併用薬は、心室性不整脈に対するメトプロロール酒石酸塩（25 mg、1 日 2 回）、胃食道逆流性疾患に対するランソプラゾール（30 mg、1 日 1 回、Day 20 に投与中止）及びラベプラゾールナトリウム（20 mg、1 日 1 回、Day 35 に開始し EOS 時継続中）であった。

Day 7、被験者は非重篤な事象である軽度の気管支炎（PT）を発現した。Day 14～Day 18 にアジスロマイシン水和物（250 mg、1 日 1 回）が投与された。本事象は Day 24 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 AESI 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。

安全性フォローアップ期の Day 96 の 14 時 00 分、被験者は重篤な事象である重度の虫垂炎（PT）を発現した。Day 97 に全身麻酔薬（静脈内投与）とセファゾリンナトリウム（用量不明）、Day 97～Day 99 にアセトアミノフェン（500 mg、必要に応じて投与）が投与された。虫垂切除術が施行され、本事象は Day 97 の 22 時 00 分に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、AESI 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。

その他の事象は認められず、被験者は治験で規定されたすべての手順を継続し、Day 92 にプラセボ run-out 期の投与を完了し、Day 100 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： 冠微小循環障害（PT：微小血管性冠動脈疾患）
試験： ID-078A302
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 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 10 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頭痛（詳細不明）があった。治験

開始日の併用薬は、頭痛に対するイブプロフェン（200 mg、必要に応じて投与）及びアセチルサリチル酸（100 mg、必要に応じて投与）であった。

Day −14、被験者は非重篤な事象である中等度の食欲減退（PT）を発現し、治療は不要であった。本事象は Day 86 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。治験への組み入れ時の BMI は 19.58 kg/m^2 であった。治験責任医師は、本事象を AESI 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 21、被験者は非重篤な事象である上腹部痛（PT）及び頭痛（PT）を発現し、両事象とも軽度であり、治療は不要であった。これらの事象は Day 23 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 AESI 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 75、被験者は非重篤な事象である重度の心室性期外収縮（PT）を発現し、治療は不要であった。本事象は Day 76 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 AESI 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 76、被験者は重篤な事象である重度の微小血管性冠動脈疾患（PT）を発現し、入院が必要となった。Day 76、11 時 15 分の電話連絡時に、被験者は期外収縮及び浮動性めまいが約 24 時間発生したと報告した。被験者は治験実施施設を受診するよう助言され、ECG 検査を受けたところ、V5 に borderline ST 低下及び心室性期外収縮 1 回が認められた。被験者は救急治療室に搬送され、微小血管性冠動脈疾患のため入院した。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ありと判断された。治験責任医師は、本事象を AESI と判断しなかった。Day 75、本有害事象により、治験薬投与は中止された。本治験中及び本事象発現前に、ECG において異常は認められず、血圧は正常範囲内であり、甲状腺臨床検査では生理学的範囲からの逸脱はなかったと報告された。被験者は Day 76 に冠微小循環障害と診断され、Day 79 から nebivolol（2.5 mg、1 日 1 回）の投与を開始し、Day 80 に循環器科病棟を退院した。Day 80、追加の採血及び ECG 検査が行われ、いずれも異常は認められなかった。

Day 77、被験者は入院中に非重篤な事象である高コレステロール血症（PT）を発現し、Day 79 からロスバスタチンカルシウム（20 mg、1 日 1 回）の投与が必要となった。非重篤な事象である拡張機能障害（PT）に対する治療は不要であった。両事象は軽度であった。両事象は 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た。治験責任医師は両事象を AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

Day 78、被験者は入院中に非重篤な事象である軽度の冠動脈硬化症（PT）を発現し、Day 79 からアセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）の投与が必要となった。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た。治験責任医師は本事象を AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

被験者は Day 75 にプラセボ run-out 期の投与を早期に中止し、重篤な有害事象である微小血管性冠動脈疾患により、Day 118 に本治験を中止した。

被験者 [redacted]

事象： 回転性めまい（PT：回転性めまい）
試験： ID-078A302
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 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 10 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、耳鳴、高血圧及び高コレステロール血症があった。併用薬は、高血圧に対するメトプロロール酒石酸塩（47.5 mg、1 日 1 回）及びカンデサルタン シレキセチル（8 mg、1 日 1 回）、並びに高コレステロール血症に対するアトルバスタチンカルシウム水和物（10 mg、1 日 1 回）であった。

Day 25 の 08 時 00 分、被験者は非重篤な事象である中等度の浮動性めまい（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 29 の 09 時 00 分に回復した。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、AESI 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。本事象は、有害事象に関連する評価の質問票における否定的な回答（ナルコレプシー様事象を除く）により、ISB の判断を受けるための送付は行わなかった。

Day 85 の 18 時 00 分、被験者は非重篤な事象である重度の悪心（PT）とともに重篤な事象である重度の回転性めまい（PT）を発現し、入院が必要となった。入院後、等張液の輸液が行われた。血圧は 158/69 mmHg、心拍数は 50 bpm であった。脳 CT 検査、MRI 検査、心エコー検査、脳波、頚動脈ドップラー検査、24 時間血圧測定及び臨床検査値については特に記載すべきことはなかった。身体的及び神経学的異常所見は認められなかった。両事象は Day 85 に回復し、被験者は Day 87 に退院した。両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、AESI と判断されなかった。回転性めまいが発現したため、Day 85～Day 87 まで治験薬投与を一時的に中断した。本事象（回転性めまい）は、有害事象に関連する評価の質問票における否定的な回答（ナルコレプシー様事象を除く）により、ISB の判断を受けるための送付は行わなかった。
その他の事象は認められず、被験者は Day 99 にプラセボ run-out 期の投与を完了し、Day 119 に治験実施計画書に従って本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加しないと決定した。

2.5.4.1.3 ダリドレキサント 25 mg

被験者 [redacted]
事象： 左腰髄神経根障害（L4～L5）（PT：腰髄神経根障害）
試験： ID-078A302
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 6[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。文書同意取得時に既往歴及び合併症は認められず、併用薬はなかった。

Day 20、被験者は重篤な事象である軽度の腰髄神経根障害（PT）を発現し、入院が必要となった。Day 18 から左側腰部に疼痛が認められ、歩行困難が報告された。Day 19、被験者はアセトアミノフェン（500 mg、1 回）を投与したが、症状は軽減しなかった。Day 20、被験者は入院し、Day 20～Day 25 までアセトアミノフェン（500 mg、1 日 2 回）を、Day 20～Day 54 まで magnesium（500 mg、1 日 1 回）を投与した。本事象は Day 25 に回復し、被験者は退院した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。治験責任医師は、本事象を AESI 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。

被験者の ESS 総スコアは 4（Day −28）、5（Day −16）、3（Day −5）、16（Day 25）、4（Day 89）及び 3（Day 99）であった。Day −5 から Day 25 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。治験責任医師はこの上昇を臨床的に意味があると判断せず、追加の治療は不要と判断した。ISB により 4 ポイント超の上昇と判断され、AESI と判断されなかった。

被験者は、治験で規定されたすべての手順を継続し、Day 99 に治験実施計画書に従って本治験を完了し、継続投与試験に参加した。

被験者 [redacted]
事象： 妄想型統合失調症の悪化（PT：統合失調症）
試験： ID-078A302
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。既往歴及び合併症は、自己免疫性甲状腺炎、頭痛及び統合失調症があり、いずれも文書同意取得時に継続していた。併用薬は、自己免疫性甲状腺炎に対するレボチロキシン（150 µg、175 µg を隔日）及び頭痛に対するアセトアミノフェン（500 mg、必要に応じて投与）であった。

Day 15、被験者は重篤な事象である統合失調症（PT）及び非重篤な事象である自殺念慮（PT）を発現し、両事象とも重度であり、同日に入院が必要となった。自殺念慮は同日回復し、治験責任医師により AESI と判断されず、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は車を故意に柱／ランタンに当て、駅で注目を集めた。被験者は救助隊員に対して、柱に当たったのは、「お前の頭を切り落としてやる」という複数の声が聞こえたからだと述べた。病院到着後、被験者は喜んで入院し、敵意もなかった。直ちにオランザピン（10 mg、1 回）が投与された。被験者は失見当識となり、具合が悪いと報告し、自分を支配しようとしている 2 人

の人間によって迫害されていると想像していた。また、被験者はその日の早い時間に病院にいる息子を訪問したと報告した。被験者は車中で、目の前でナイフが腹部に突き立てられている像が見え、パニックになった。被験者は自殺志向を報告し、過労になったときに精神異常が生じるが、現在はそれに当てはまらないと述べた。しかし、被験者は病室で想像上の人物に話しかけ、声を聞いていた。被験者は消耗し、睡眠が必要であった。同日から Day 36 まで本事象に対してロラゼパム（3 mg、必要に応じて投与）が投与された。不明日から Day 37 まで、オランザピン（20 mg、1 日 1 回）も投与された。この治療により被験者は落ち着いたが、精神病性の症状は依然として変わらなかった。Day 20、被験者はアリピプラゾール（経口）の漸増投与を開始した。開始用量は 10 mg で、Day 20 から Day 31 まで漸増投与された。次に Day 32～Day 36 まで 20 mg 投与された。最終的に、Day 37 にアリピプラゾール（400 mg、筋肉内注射）が投与された。被験者の状態は改善し、落ち着いて、妄想は回復した。

本事象（統合失調症）は EOS 時点で依然として継続しており、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 AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「中止」と報告した。ISB により自殺念慮と判断され、自殺／自傷及び統合失調症関連の AESI と判断された。提出された以下を含む情報に基づき、別の寄与因子として精神病薬の中止が考えられた。

- 被験者は、有害事象（統合失調症）のために20[redacted]年、同一病院に入院していた。入院は、既知の妄想型統合失調症の悪化が原因であった。その際、オランザピン（10 mg、1日1回）の投与が行われた。精神病の詳細な既往歴は明確にできなかった。被験者は、自身が病気及び治療に関して応じる意志を示さず、医学的助言に反して退院した。

- 治験実施計画書で規定された評価について、本事象の前に報告された所見はなかった。

その他の事象は認められず、被験者は Day 29 に当該有害事象により二重盲検期の投与を中止し、Day 37 に本治験を中止した。

被験者 [redacted]
事象： 喀血（PT：喀血）
試験： ID-078A302
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。既往歴は血栓症があった。継続中の医学的状態は、耳鳴、血中コレステロール増加、高血圧、慢性腎臓病、良性前立腺肥大症及び心房細動であった。併用薬は、心房細動に対するリバーロキサバン（20 mg、1 日 1 回）及び heparin（用量及び頻度不明、静脈内投与）、血中コレステロール増加に対するシンバスタチン（20 mg、1 日 1 回）、良性前立腺肥大症に対するタムスロシン塩酸塩（0.4 mg、1 日 1 回）、高血圧に対するアムロジピンベシル酸塩（5 mg、1 日 1

回）及びメトプロロール酒石酸塩（50 mg、1 日 2 回）、予防のためのコレカルシフェロール（2000 IU、1 日 1 回）であった。

Day 36、被験者は重篤な事象である重度の喀血（PT）を発現し、入院が必要となった。被験者は頭が冷たいと感じたため救急治療室を受診し、喀血のため入院した。胸部造影 CT 検査により、後肺底部における石灰化を伴う 2～3 cm の腫瘤／腫瘤様の浸潤及び気管支陰影が認められた（広範な左冠動脈の石灰化及び右上極の腎結石）。Day 39、被験者は退院した。

Day 39～Day 40、本事象に対してアジスロマイシン水和物（500 mg、1 日 1 回）が投与され、本事象は Day 51 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 AESI 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 Day 93 にプラセボ run-out 期の投与が完了し、他の事象の発現はなく Day 94 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加した。

2.5.4.1.4 プラセボ

被験者 [redacted]
事象： 両手の振戦の急性エピソード（ストレス起因）（PT：振戦）
試験： ID-078A302
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 8[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、高血圧、変形性関節症及び振戦（ストレス起因。発現日不明）があった。併用薬は、高血圧に対するメトプロロール酒石酸塩（25 mg、1 日 2 回）及び変形性関節症に対するアセトアミノフェン（500 mg、必要に応じて投与）であった。

Day −15、被験者は重篤な事象である軽度の振戦（PT）を発現し、Day −14～Day −11 まで入院が必要となった。本事象は被験者により「ストレス起因」と報告された。被験者は、治験薬投与中に振戦は悪化しなかったと報告した。Day −14～Day 14 まで magnesium（500 mg、1 日 1 回）及び Gingko biloba extract（120 mg、1 日 2 回）が投与された。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。治験責任医師は、本事象を AESI 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。

いずれの来院時にも、治験責任医師から神経学的検査時に臨床的に意味のある所見は報告されなかった。

被験者は治験で規定されたすべての手順を継続し、他の事象の発現はなく Day 87 に治験実施計画書に従って本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加した。

被験者 [redacted]

事象： 左膝半月板症（PT：半月板損傷）
試験： ID-078A302
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、甲状腺機能低下症、筋骨格痛、高血圧、変形性関節症、骨粗鬆症、尿失禁及び細菌性膀胱炎があり、いずれも文書同意取得時に継続中であった。治験開始日の併用薬は、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（50 µg、1 日 1 回）、高血圧に対するカンデサルタン シレキセチル（16 mg、1 日 1 回）、アムロジピンベシル酸塩（2.5 mg、1 日 1 回）及びヒドロクロロチアジド（6.25 mg、1 日 1 回）、骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム水和物（70 mg、週 1 回）、尿失禁に対するコハク酸ソリフェナシン（10 mg、1 日 1 回）、細菌性膀胱炎に対するニトロフラントイン（50 mg、1 日 1 回）、予防のためのアセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）、パントプラゾールナトリウム水和物（40 mg、必要に応じて投与）、過去の骨折内固定術に対するイブプロフェン（600 mg、必要に応じて投与）であった。本手術は Day 1 から 33 年前に終了したが、投与は継続中であった。

Day 28、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。Day 52～Day 54 まで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 51 からスルピリン水和物（500 mg、1 日 3 回）が投与され、本事象は EOS 時点で依然として継続していた。また、Day 28、被験者は重篤な事象である中等度の半月板損傷（PT）を発現し、入院が必要となった。Day 36 の MRI 検査により、半月板損傷及び変形性関節症と確定診断された。Day 51、左膝の腫脹及び疼痛により、被験者は入院した。本事象に対して関節鏡下手術が施行され、Day 51 からイブプロフェン（600 mg、必要に応じて投与）及びスルピリン水和物（500 mg、1 日 3 回）が投与された。本事象は Day 51 に回復し、被験者は Day 53 に良好な状態で退院した。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、両事象を AESI 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 92、被験者は治験実施計画書に従って本治験を完了し、継続投与試験に参加した。

被験者 [redacted]
事象： 右肩インピンジメント症候群手術（PT：肩回旋筋腱板症候群）
試験： ID-078A302
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 2[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。文書同意取得時に既往歴及び併用薬は認められなかった。

Day −15、被験者は非重篤な事象である中等度の肩回旋筋腱板症候群（PT）を発現した。被験者は本事象に対してスルピリン水和物（500 mg、1 日 2 回）を投与した。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 AESI と判断しなかった。本事象は、EOS 時点で未回復であり、依然として継続していた。治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

Day 42、2 回目の肩回旋筋腱板症候群（PT）が発現した。今回、本事象は重篤かつ重度であり、入院が必要となった。関節鏡検査が行われ、Day 42 から本事象に対してセレコキシブ（200 mg、1 日 2 回）が投与された。本事象は Day 44 に回復し、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断され、AESI 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 Day 90 にプラセボ run-out 期の投与が完了し、他の事象の発現はなく Day 91 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：高血圧クリーゼ（PT：高血圧クリーゼ）
試験： ID-078A302
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、高血圧、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、頚動脈狭窄及び大動脈弁狭窄であった。治験薬開始日の併用薬は、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）、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）、メトプロロール酒石酸塩（47.5 mg、1 日 1 回）及びニフェジピン（10 mg、必要に応じて投与）、頚動脈狭窄に対するアセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）であった。

Day −3、被験者は非重篤な事象である軽度の頭痛（PT）を発現した。本事象は治療なしで Day −2 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 AESI 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 41、被験者は重篤な事象である中等度の高血圧クリーゼ（PT）を発現し、入院が必要となった。被験者は治験実施施設がかかりつけ医に連絡をとることを許可しなかったため、病院から詳細な情報は得られなかった。本事象は治療なしで Day 42 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。本事象発現前の各来院時の血圧は、仰臥位で 158/82、143/79、186/82、172/85、152/79、152/80、131/80 及び 167/78 mmHg であった。治験責任医師は本事象を AESI と判断せず、治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

Day 83 の 06 時 48 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。仰臥位で測定した血圧は、06 時 48 分が 209/90 mmHg、09 時 00 分が 175/93 mmHg であった。本事象

に対してニトログリセリン（舌下に 2 回噴霧、1 日 1 回）が投与され、本事象は同日の 12 時 00 分に回復した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断し、AESI 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。

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 期の投与が完了した。Day 98 に本治験を完了し、継続投与試験に参加した。

被験者 [redacted]
事象： 右膝内障（PT：関節脱臼）
試験： ID-078A302
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] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性であり、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、高血圧、2 型糖尿病、慢性腎臓病及び変形性関節症があった。併用薬は、糖尿病に対するメトホルミン塩酸塩（500 mg、1 日 1 回）及び高血圧に対するロサルタンカリウム（10 mg、1 日 1 回）であった。

Day 36、被験者は重篤な事象である重度の関節脱臼（PT）を発現し、入院が必要となった。被験者は、自動車事故に遭ったと報告した。治験責任医師は、内的寄与因子はないと判断した。右膝 X 線検査において変形性関節症が認められ、人工膝関節全置換術が施行された。本事象は Day 53 に回復し、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断され、AESI 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 Day 105 にプラセボ run-out 期の投与が完了し、他の事象の発現はなく Day 106 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加した。

2.6 ID-078A303 試験（参考 モジュール 5.3.5.1.3）

2.6.1 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長期安全性及び忍容性を評価する多施設共同、二重盲検、並行群間、無作為化、プラセボ対照、3 用量、ID-078A301 及び ID-078A302 試験の 40 週継続投与試験		
実施国	14 ヵ国 94 施設：ベルギー、ブルガリア、カナダ、スイス、ドイツ、デンマーク、スペイン、フィンランド、フランス、ハンガリー、韓国、ポーランド、スウェーデン、米国		
治験期間	2018 年 10 月 9 日～2021 年 2 月 22 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： ダリドレキサント 10、25 及び 50 mg の長期安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的： 不眠障害患者を対象に、ダリドレキサント 10、25 及び 50 mg 長期投与中の主観的睡眠パラメータ［睡眠日誌（SDQ）を使用］及び日中の活動性［専用の不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票（IDSIQ）を使用］における有効性を評価する。		
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、並行群間、無作為化、プラセボ対照、3 用量、ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験の継続投与、第 3 相試験		
方法	本試験では、ID-078A301 及び ID-078A302 試験でダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群又は 50 mg 群に割付けられた被験者は同用量のダリドレキサント群に割付けられた。ID-078A301 及び ID-078A302 試験でプラセボ群に割付けられた被験者は、プラセボ群又はダリドレキサント 25 mg 群（プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群）に 1：1 の比で再度無作為に割付けられた。割付け時に被験者を ID-078A301 及び ID-078A302 試験のスクリーニング時の年齢（65 歳未満、65 歳以上）で層別化した。 本試験は、投与期及び安全性フォローアップ期で構成された（図 2.6-1）。 投与期：同意取得［Visit 1、ID-078A301 又は ID-078A302 試験の投与終了（EOT）後、プラセボ run-out 期のすべての評価が完了した日又はその 7 日後まで］～Week 40（Visit 5）までとした。 • 二重盲検期：被験者への二重盲検期の割付け～Week 40（Visit 5）の二重盲検期の投与終了（EODBT）まで。二重盲検		

	での治験薬投与は 1 日 1 回就寝前に実施した。有害事象及び併用薬の情報収集のため、安全性確認の電話連絡を 1 回実施した［Day 7～Day 14（Visit 2）の期間のいずれかの日］。各被験者の安全性パラメータの評価を Week 14（Visit 3）、Week 27（Visit 4）及び Week 40（Visit 5）の来院時に実施した。二重盲検期中、4 週ごとの期間の最終週に被験者は自宅にて毎日 SDQ 及び IDSIQ への記入を行った。被験者の記入遵守のため、これらの質問票への記入 1 週間前以内にリマインダーの電話連絡を行うこととした。治験薬投与の中止後も治験を継続している被験者は、試験終了（EOS、プラセボ run-out 期を除く）までに予定されたすべての試験手順を継続することが推奨された。 安全性フォローアップ期：EODBT～EOS（30 日後の電話による追跡調査）まで。7 日間のプラセボ run-out 期と安全性フォローアップ期から構成された。 • プラセボ run-out 期：Week 40 の来院日（Visit 5）の夕方～Week 41（Visit 6）の EOT まで。単盲検のプラセボ投与を 1 日 1 回就寝前に実施した。被験者は自宅にて毎日 SDQ 及び IDSIQ への記入を行った。 • 安全性フォローアップ期：プラセボ run-out 期後～二重盲検期の治験薬投与の最終投与 30 日後［30 日間追跡調査の電話連絡日（Week 44、Visit 7）（有害事象及び重篤な有害事象の情報収集）］まで。 安全性及び有効性の中間解析が計画され（Global Protocol Amendment 2 に追加）、6 ヵ月以上の二重盲検期の治験薬投与（検証試験及び継続投与試験）の累積データを示すため、治験薬投与を中止しなかったすべての被験者が Week 14（Visit 3）に到達した時点で実施された。中間解析の結果は、中間解析報告書に記載され、2020 年 7 月 22 日までのすべての安全性及び有効性のデータを含めた。 独立データモニタリング委員会：本試験で入手された安全性及び有効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被験者の利益保護に関して全体の責務を負い、本試験が科学的及び倫理的基準に沿って実施されていることを確保した。非盲検データの作成は、独立統計解析センターが行った。 独立安全性委員会（ISB）：選択された有害事象における被験者の盲検化臨床データ及び安全性の評価結果の審査及び提出症例における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、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の委員が行った。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 の定義に基づき治験担当医師が行うか、所定の医薬品規制調和国際会議（ICH）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	無作為割付け例数（Full analysis set）： 804 例（ダリドレキサント 10 mg 群：142 例、25 mg 群：270 例、50 mg 群：137 例、プラセボ群：128 例、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群：127 例） 二重盲検期の治験薬投与例数（Safety set）： 801 例（ダリドレキサント 10 mg 群：142 例、25 mg 群：268 例、50 mg 群：137 例、プラセボ群：128 例、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群：126 例） プラセボ run-out 期の単盲検治療例数（Treatment withdrawal set）： 547 例（ダリドレキサント 10 mg 群：99 例、25 mg 群：189 例、50 mg 群：93 例、プラセボ群：78 例、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群：88 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（Visit1） (2) ID-078A301 及び ID-078A302 試験の二重盲検期及びプラセボ run-out 期を完了している患者（Visit 1） (3) 妊娠可能な女性の場合は、妊娠尿検査結果（ID-078A301 及び ID-078A302 試験の EOT）が陰性であり、治験実施計画書に定める避妊法を Visit 1 から EODBT 後 30 日まで使用することに同意している患者
除外基準	(1) ID-078A301 又は ID-078A302 試験期間中に不安定な医学的状態、著明な医学的障害若しくは急性疾患、又は心電図（ECG）、C-SSRS、血液学的検査若しくは血液生化学的検査で顕著な検査値を認め、これらが患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場合（Visit 1） (2) 授乳中の女性患者、又は試験期間中に妊娠を計画している女性患者（Visit 1） (3) 薬物尿検査（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（Visit 1）
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	被験薬：ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg フィルムコーティング錠 用法・用量：二重盲検期（280 ± 7 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：二重盲検期（280 ± 7 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	安全性評価項目： • EODBT（中止）後 30 日までに治療下で発現した有害事象 • EODBT（中止）後 30 日までに発現した重篤な有害事象 • 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象 • 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／自傷行為 • ESS 合計スコアのベースライン [a]から Visit 3（Week 14）、Visit 4（Week 27）、Visit 5（Week 40）及び Visit 6（Week 41、プラセボ run-out 期）までの変化量 • バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）のベースライン [a]から Visit 3（Week 14）、Visit 4（Week 27）及び Visit 5（Week 40）までの変化量 • 体重のベースライン [a]から Visit 5（Week 40）までの変化量 • 二重盲検期に発生した顕著な ECG 異常 • ECG パラメータのベースライン [a]から Visit 3（Week 14）、Visit 4（Week 27）、Visit 5（Week 40）及び Visit 6（Week 41、プラセボ run-out 期）までの変化量 • 二重盲検期に発生した顕著な臨床検査値異常 • 臨床検査パラメータのベースライン [a]から Visit 3（Week 14）、Visit 4（Week 27）、Visit 5（Week 40）及び Visit 6（Week 41、プラセボ run-out 期）までの変化量 • 二重盲検期及びプラセボ run-out 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） • 治験薬投与中止後の離脱効果（身体的依存）：二重盲検期の最終評価（Visit 5、Week 40）からプラセボ run-out 期（Visit 6、Week 41）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、関連する有害事象及び顕著な ECG 異常で評価 • 反跳性不眠：主観的総睡眠時間（sTST）のベースライン [b]から

	プラセボ run-out 期までの変化量に基づき評価 • 翌朝の持ち越し効果：朝の眠気の SDQ 視覚的アナログ尺度（VAS）スコア（mm）のベースライン [a]からの変化量に基づき評価。VAS スコアは被験者自身による朝の眠気の評価（「朝の気分」に基づく）である。 • シーハン機能障害評価尺度（SDS）のベースライン [a]から Visit 3（Week 14）、Visit 4（Week 27）及び Visit 5（Week 40）までの変化量 探索的有効性評価項目： • sTST のベースライン [b]からの変化量：SDQ の item 9（「昨晩の総睡眠時間は？」）への回答として報告された総睡眠時間 • 主観的入眠潜時（sLSO）のベースライン [b]からの変化量：SDQ の item 5（「眠りにつくまでの時間は？」）への回答として報告された患者申告による睡眠までの時間 • 主観的睡眠の維持性［主観的中途覚醒時間（sWASO）］のベースライン [b]からの変化量：SDQ の item 7（「総覚醒時間は？」）への回答として報告された患者申告による睡眠開始後の覚醒時間 • IDSIQ スコア（合計スコア、Alert/Cognition、Mood 及び Sleepiness 領域スコア）のベースライン [b]からの変化量 • SDQ VAS スコア（mm）のベースライン [a]からの変化量：「昨晩の睡眠の質」、「睡眠の深さ」、日中の覚醒度（「今日の日中の覚醒度」に基づく）及び日常の活動能力（「今日の日常の活動能力」に基づく）の質問に対する評価 • 不眠重症度指数（ISI）スコアのベースライン [a]から Visit 3（Week 14）、Visit 4（Week 27）及び Visit 5（Week 40）までの変化量 • ISI 合計スコアのベースライン [a]から Visit 3（Week 14）、Visit 4（Week 27）及び Visit 5（Week 40）までの減少が 6 ポイント以上であった被験者数（%） • 患者申告による覚醒回数の平均値のベースライン [a]からの変化量：SDQ の item 6（「最後の覚醒を除く覚醒回数は？」）への回答として報告された患者申告による覚醒回数 • 被験者による日中の全般的な疾患重症度の評価（PGA-S）のベースライン [a]からの変化量 • 被験者による日中及び夜間の症状の全般改善度の評価（PGI-C）のベースライン [a]からの変化量

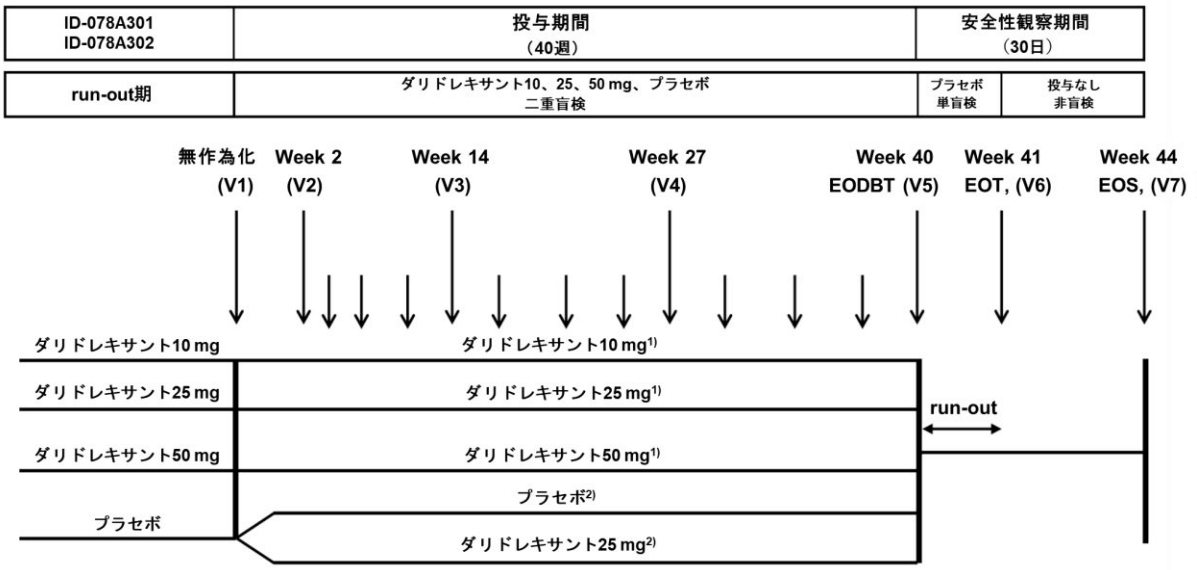
	a) ベースライン：ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン。プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースライン。 b) ベースライン：ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群では検証試験のベースライン。プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースライン。プラセボ群では、ベースラインからの変化量は検証試験のベースラインからの変化量（当初の計画どおり）及び継続投与試験のベースラインからの変化量（中間解析のための盲検解除後に追加）の二つの定義で算出された。
症例数の設定根拠	本試験は第 3 相試験である ID-078A301 及び ID-078A302 試験からの継続投与試験であることから、被験者数を統計学的に設定しなかった。ID-078A301 及び ID-078A302 試験に参加したすべての治験実施施設が本試験にも参加すると仮定し、約 1260 例（ID-078A301 及び ID-078A302 試験に無作為割付けされた被験者の約 70%）が本試験に登録されると予測した。
統計手法	最終解析 最終解析は、二重盲検期の治験薬投与を中止しなかったすべての被験者が Week 44（Visit 7、EOS）に到達した時点で計画どおり実施した。 6 ヵ月の中間解析のための盲検解除後に、中間解析報告書作成のための安全性及び有効性の追加解析を定義した事後統計解析計画書が作成され、その後、120-Day Safety Update Report 作成のための安全性データの追加中間解析について米国食品医薬品局の同意のもと改訂された。これらの解析は最終総括報告書にも適用された。最終治験総括報告書作成にあたり、長期有効性の結果の解釈を裏付けるため及び試験実施中に中央臨床検査施設の報告様式が変更されたことによる無効な推定糸球体ろ過率（eGFR）の結果を修正するため、事後統計解析計画書が更に改訂された。 多重検定の調整は行わなかった。 評価項目の解析： ベースラインからの変化量に関する安全性及び有効性の評価項目の解析では、ベースラインを以下のとおり定義した： • 検証試験のベースライン：ID-078A301 又は ID-078A302 試験の二重盲検期の治験薬投与の開始前若しくは開始日の時点での最終評価（不明を除く）又は測定値（検証試験のベースラインの定義と同一） • 継続投与試験のベースライン：継続投与試験の二重盲検期の治験薬投与の開始前若しくは開始日の時点での最終評価（不明を除く）又は測定値（検証試験又は継続投与試験）

	ベースラインからの変化量の解析では、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースラインを用いた。これらの群では、ベースラインからの変化量の解析は継続投与試験の Week 12、Week 24 及び Week 36 に実施し、それぞれの時点の二重盲検期の合計期間である 6、9 又は 12 ヵ月のデータとして報告した。 また、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群及びプラセボ群の安全性の評価項目のうち反跳性不眠、有効性評価項目の sTST、IDSIQ スコア、sLSO 及び sWASO については、ベースラインからの変化量の解析に継続投与試験のベースラインを用いた。このように、本試験のプラセボ群では二つの異なるベースラインを用いた。 安全性評価項目の解析： 安全性評価項目の解析は、プラセボ run-out 期、離脱症状又は反跳性不眠に関する評価項目を除き Safety set（801 例）を対象に実施した。プラセボ run-out 期、離脱症状又は反跳性不眠に関する評価項目の解析は Treatment withdrawal set（547 例）を対象に実施した。 治療下で発現した有害事象は、治療期で発現したもの及び／又は二重盲検期若しくはプラセボ run-out 期に発現したものを別々に記述的に要約した。AESI 及び重篤な有害事象は、治療期で発現したもののみを記述的に要約した。治療期は、治験実施計画書に定めたとおり、二重盲検期の治験薬投与開始から当該治験薬投与の終了（中止）後 30 日までとした。 ベースラインからの変化量に関する安全性評価項目は、前述のベースラインの定義を用い Safety set 及びサブグループ別に記述的に要約した。 探索的有効性評価項目の解析： すべての有効性評価項目の解析は、intention-to-treat の原則に従い、無作為割付けされたすべての被験者を含む Full analysis set（804 例）を対象に実施した。 (1) ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群における検証試験のベースラインからの変化量 測定値及び変化量は、前述のベースラインの定義を用い、検証試験のスクリーニング時の年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）及び全体で記述的に要約した。 ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群における継続投与試験中の二重盲検期の治験薬投与を評価するため、ベ

	ースライン（検証試験のベースライン）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、各応答変数（sTST、IDSIQ Sleepiness 領域スコア、IDSIQ 合計スコア、IDSIQ Alert/Cognition 領域スコア、IDSIQ Mood 領域スコア、sLSO 又は sWASO）のベースライン値（検証試験のベースライン）、年齢層（65 歳未満、65 歳以上）、投与群（10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ）、評価時点［Month 6（継続投与試験の Week 12）、Month 9（Week 24）、Month 12（Week 36）］、投与群 × 評価時点の交互作用項及びベースライン × 評価時点の交互作用項を当てはめた。 (2) プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群及びプラセボ群における継続投与試験のベースラインからの変化量 プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群及びプラセボ群におけるベースライン（継続投与試験のベースライン）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、各応答変数（sTST、IDSIQ Sleepiness 領域スコア、IDSIQ 合計スコア、IDSIQ Alert/Cognition 領域スコア、IDSIQ Mood 領域スコア、sLSO 又は sWASO）のベースライン値（継続投与試験のベースライン）、年齢層（65 歳未満、65 歳以上）、投与群（プラセボ／ダリドレキサント 25 mg、プラセボ）、評価時点（Week 12、Week 24、Week 36）、投与群 × 評価時点の交互作用項及びベースライン × 評価時点の交互作用項を当てはめた。 これら二つの時系列データ解析法について、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 近似を用いて分母の自由度を推定し、標準誤差を調整した。 適切な対比を用いて、対象の群間差（各評価時点のベースラインからの最小二乗平均変化量の、各ダリドレキサント群 vs プラセボ群の差）を検定した。 検証試験のベースラインからの変化量のサブグループ解析では、治療効果（ダリドレキサント vs プラセボ）を各サブグループ［すべての評価項目では検証試験のスクリーニング時の年齢（65 歳未満、65 歳以上；75 歳未満、75 歳以上）、sTST 及び IDSIQ スコアでは性別（男性、女性）、地域（米国、米国以外）、検証試験のスクリーニング時の体格指数（BMI）（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）及び人種］に対し、上述の線形混合効果モデルを用いて評価した。 睡眠の質（VAS）、睡眠の深さ（VAS）、日中の覚醒度（VAS）、日常の活動能力（VAS）、ISI、患者申告による覚醒回数、PGA-S 及び PGI-C の評価項目は、上述のベースラインの定義を用い、測定値とともに

	記述的に要約した。

図 2.6-1. 試験デザイン（ID-078A303 試験）



→：毎月の電話連絡
1) 検証試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）でダリドレキサント群に割付けられた被験者は、本試験でも同用量のダリドレキサントが投与された。
2) 検証試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）でプラセボ群に割付けられた被験者は、本試験ではプラセボ又はダリドレキサント 25 mg に 1：1 の比で無作為に割付けられた。
Visit 2 及び Visit 7 は電話連絡、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、V：Visit
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Figure 9-1 改変

2.6.2 試験の結果

2.6.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

2.6.2.1.1 被験者の内訳

15 ヵ国、109 施設の 1684 例が検証試験である ID-078A301（847 例）及び ID-078A302 試験（837 例）の二重盲検期及びプラセボ run-out 期を完了した。そのうち 14 ヵ国、94 施設の 47.7%（804/1684 例）が 303 試験への参加に同意し、無作為割付けされた（ダリドレキサント 10 mg 群 142/804 例、25 mg 群 270/804 例、50 mg 群 137/804 例、プラセボ群 128/804 例、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 127/804 例）（図 2.6-2）。

本試験への不参加の理由は収集されなかった。

無作為割付けされた 804 例のうち、99.6%（801/804 例）が二重盲検期の治験薬投与を開始し、3 例が二重盲検期の治験薬投与開始前に治験を中止した。中止理由は同意撤回が 2 例（ダリドレキサント 25 mg 群）、除外基準違反（薬物尿検査陽性）が 1 例（プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群）であった。

無作為割付けされた 804 例のうち、二重盲検期の治験薬投与を中止した被験者は 31.2%

（251/804 例）であった。最も多かった中止理由は効果不十分で全体の 11.9%であり、その割合はプラセボ群（22.7%）で最も高かった（ダリドレキサント 10 mg 群 10.6%、25 mg 群 10.7%、50 mg 群 9.5%、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 7.9%）。

二重盲検期の治験薬投与を完了（Week 40、累積投与期間 52 週間相当）した被験者は 550 例（無作為割付けされた被験者の 68.4%）であり、そのうち 547 例（二重盲検期の治験薬投与を完了した被験者の 99.5%）がプラセボ run-out 期を開始した。プラセボ run-out 期を中止した被験者は 2 例であり、そのうち 1 例は試験を完了した。

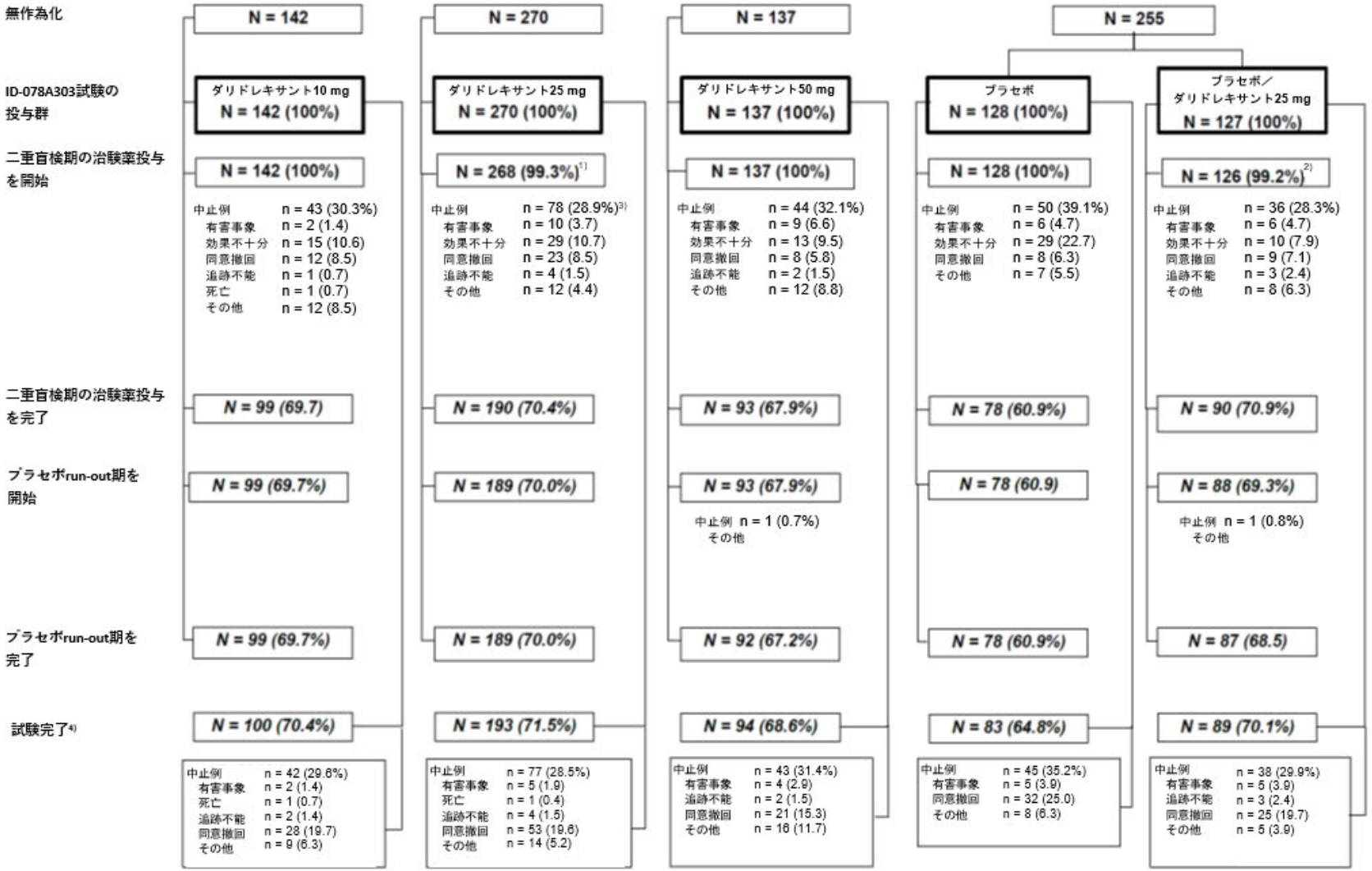
無作為割付けされた被験者のうち 69.5%（559/804 例）は EOS 来院を実施し（Week 44 又は同意撤回日）、治験を完了し、30.5%（245/804 例）は治験を中止した。最も多かった中止理由は同意撤回［19.8%（159/804 例）］であり、その割合はプラセボ群（25.0%）で最も高く、用量依存性の傾向は認められなかった（ダリドレキサント 10 mg 群 19.7%、25 mg 群 19.6%、50 mg 群 15.3%、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 19.7%）。

有害事象により試験を中止した被験者の割合は低く［(2.6%）21/804 例］、各群での割合は 1.4%（ダリドレキサント 10 mg 群）から 3.9%（プラセボ群及びプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群）の範囲であった。死亡は 2 例（ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群の各 1 例）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

COVID-19 により二重盲検期の治験薬投与又は治験を中止した被験者は 8 例（二重盲検期の治験薬投与中止 4 例、治験中止 1 例、両方中止 3 例）であった。COVID-19 により二重盲検期の治験薬投与を中止した 4 例は、COVID-19 発現後すぐに同意を撤回し、治験を中止した。

治験を中止した 245 例の中止時期は、Week 14 前が無作為割付けされた被験者の 18.2%（146/804 例）、Week 14～27 が 9.9%（65/804 例）、Week 27～40 が 4.6%（27/804 例）であった。

図 2.6-2. 被験者の内訳（ID-078A303 試験）



1) 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）は、二重盲検期の治験薬投与開始前に同意を撤回した。
2) 1 例（被験者番号[redacted]）は、薬物尿検査陽性のため二重盲検期の治験薬投与開始前に治験を中止した。
3) 1 例（被験者番号[redacted]）では、二重盲検治験薬投与の中止理由が「有害事象」ではなく「その他：重篤な有害事象後の医学的理由」と報告された。
4) 30 日間の電話での追跡調査を完了した被験者

割合は無作為割付けされた被験者を分母として算出した。
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 5.3.5.1.3 Figure 10-1 改変

各解析対象集団の被験者数を表 2.6-1 に示した。

無作為割付けされたすべての被験者（804 例）を Full analysis set に含めた。そのうち、本試験中に二重盲検期の治験薬投与を 1 回以上受けた 801 例を Safety set に含め、実際に投与された治験薬に基づき評価した。なお、実際に投与された治験薬は、無作為割付けされた治験薬と相違しなかった。

プラセボ run-out 治療を 1 回以上受けた 547 例（68.3%）を Treatment withdrawal set に含めた。

表 2.6-1. 解析対象集団の概要（ID-078A303 試験）

	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	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
無作為割付けされた被験者						
	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127	N = 804
Full analysis set	142 (100)	270 (100)	137 (100)	128 (100)	127 (100)	804 (100)
治験薬投与を受けた被験者						
	N = 142	N = 268	N = 137	N = 128	N = 126	N = 801
Safety set	142 (100)	268 (100)	137 (100)	128 (100)	126 (100)	801 (100)
Treatment withdrawal set	99 (69.7)	189 (70.5)	93 (67.9)	78 (60.9)	88 (69.8)	547 (68.3)

N：該当する集団内の被験者数、n：各解析対象集団の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 10-1 改変

2.6.2.1.2 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（検証試験である ID-078A301 及び ID-078A302 試験のスクリーニング時のデータ）は、Full analysis set の投与群間で類似しており、検証試験全体の被験者の人口統計学的特性と類似していた（表 2.6-2）。

表 2.6-2. 人口統計学的特性（ID-078A303 試験、Full analysis set）

	ダリドレキサントト 10 mg 群	ダリドレキサントト 25 mg 群	ダリドレキサントト 50 mg 群	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群	合計
	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127	N = 804
スクリーニング時の年齢 (歳)						
n	142	270	137	128	127	804
平均値 (SD)	58.6 (12.8)	57.6 (14.1)	56.9 (13.6)	59.2 (12.6)	56.5 (15.5)	57.7 (13.8)
中央値 (最小値、最大値)	60 (20, 83)	61 (21, 84)	59 (22, 81)	61 (30, 85)	61 (19, 82)	61 (19, 85)
Q1, Q3	50, 68	49, 68	48, 68	51, 69	46, 69	49, 68
スクリーニング時の年齢 (歳) [n (%)]						
n	142	270	137	128	127	804
< 18	0	0	0	0	0	0
18 - < 65	80 (56.3)	166 (61.5)	83 (60.6)	70 (54.7)	70 (55.1)	469 (58.3)
65 - < 75	50 (35.2)	88 (32.6)	46 (33.6)	48 (37.5)	50 (39.4)	282 (35.1)
75 - < 85	12 (8.5)	16 (5.9)	8 (5.8)	9 (7.0)	7 (5.5)	52 (6.5)
>= 85	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
年齢層別 (歳) [n (%)]						
n	142	270	137	128	127	804
< 65	80 (56.3)	166 (61.5)	83 (60.6)	70 (54.7)	70 (55.1)	469 (58.3)
>= 65	62 (43.7)	104 (38.5)	54 (39.4)	58 (45.3)	57 (44.9)	335 (41.7)
性別 [n (%)]						
n	142	270	137	128	127	804
男性	39 (27.5)	71 (26.3)	39 (28.5)	36 (28.1)	44 (34.6)	229 (28.5)
女性	103 (72.5)	199 (73.7)	98 (71.5)	92 (71.9)	83 (65.4)	575 (71.5)
人種 [n (%)]						
n	142	270	137	128	127	804
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (4.2)	19 (7.0)	15 (10.9)	8 (6.3)	7 (5.5)	55 (6.8)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	3 (0.4)
ハワイ又は他の太平洋諸島先住民	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
アジア人	5 (3.5)	8 (3.0)	0	2 (1.6)	5 (3.9)	20 (2.5)
白人	128 (90.1)	243 (90.0)	121 (88.3)	115 (89.8)	115 (90.6)	722 (89.8)
その他	0	0	0	2 (1.6)	0	2 (0.2)
法律／規制により非公開	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)

表 2.6-2. 人口統計学的特性（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

	ダリドレキサントン 10 mg 群	ダリドレキサントン 25 mg 群	ダリドレキサントン 50 mg 群	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群	合計
	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127	N = 804
民族 [n (%)]						
n	142	270	137	128	127	804
ヒスパニック又はラテン系	6 (4.2)	33 (12.2)	19 (13.9)	10 (7.8)	13 (10.2)	81 (10.1)
非ヒスパニック又は非ラテン系	135 (95.1)	237 (87.8)	118 (86.1)	118 (92.2)	114 (89.8)	722 (89.8)
不明	0	0	0	0	0	0
法律／規制により非公開	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
スクリーニング時の BMI (kg/m^2)						
n	142	270	137	128	127	804
平均値 (SD)	26.153 (4.249)	26.567 (4.645)	25.890 (4.238)	25.904 (4.039)	26.685 (4.320)	26.292 (4.365)
中央値 (最小値、最大値)	25.35 (18.56, 37.15)	26.23 (18.61, 39.02)	25.49 (18.96, 39.63)	25.43 (18.56, 36.21)	26.42 (18.67, 38.82)	25.79 (18.56, 39.63)
Q1, Q3	23.05, 28.73	22.93, 29.50	23.39, 28.04	23.15, 28.38	23.73, 29.00	23.13, 28.71
スクリーニング時の BMI (kg/m^2) [n (%)]						
n	142	270	137	128	127	804
< 25.0	67 (47.2)	113 (41.9)	60 (43.8)	57 (44.5)	45 (35.4)	342 (42.5)
25.0 - <= 30.0	49 (34.5)	99 (36.7)	59 (43.1)	49 (38.3)	58 (45.7)	314 (39.1)
> 30.0	26 (18.3)	58 (21.5)	18 (13.1)	22 (17.2)	24 (18.9)	148 (18.4)
地域 [n (%)]						
n	142	270	137	128	127	804
米国	47 (33.1)	90 (33.3)	36 (26.3)	46 (35.9)	38 (29.9)	257 (32.0)
その他 (米国以外)	95 (66.9)	180 (66.7)	101 (73.7)	82 (64.1)	89 (70.1)	547 (68.0)

すべて ID-078A301 又は ID-078A302 試験の人口統計学的特性データに基づく。
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 5.3.5.1.3 Table 10-3 改変

2.6.2.1.3 不眠障害に関するベースライン特性

検証試験の Full analysis set のすべての被験者が、ベースライン時に睡眠の量又は質に不満を感じ、睡眠障害により苦痛が生じていると報告した。睡眠の量又は質への不満に関連した症状として、入眠困難（99.3%）、睡眠維持困難（99.6%）、早朝覚醒（94.7%）が報告された。

本試験で検証試験と同じ治療を継続した被験者では、有効性評価項目のベースライン値（検証試験のベースライン値）は投与群間で類似していた（表 2.6-3）。

また、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群の被験者のベースライン値は、継続投与試験のプラセボ群のベースライン値と概して類似していた。

表 2.6-3. ベースライン時の sTST、sLSO、sWASO 並びに IDSIQ 合計スコア及び領域スコアの要約（ID-078A303 試験、Full analysis set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
	検証試験のベースライン				継続投与試験のベースライン	
sTST (分)						
n	142	270	137	128	127	124
平均値 (SD)	300.607 (49.632)	299.515 (61.453)	303.792 (65.084)	305.071 (56.506)	352.496 (69.021)	351.647 (71.428)
中央値 (最小値、最大値)	308.8 (107.14, 411.43)	304.29 (77.14, 431.43)	320.71 (77.14, 424.29)	308.22 (107.86, 403.00)	360.00 (115.00, 496.67)	359.29 (128.57, 562.50)
IDSIQ Sleepiness 領域スコア						
n	141	269	137	128	126	122
平均値 (SD)	22.574 (6.785)	22.540 (6.761)	22.374 (6.562)	21.792 (6.564)	17.726 (7.646)	18.435 (7.378)
中央値 (最小値、最大値)	22.29 (0.57, 38.29)	22.29 (2.00, 40.00)	21.29 (1.00, 38.43)	21.79 (0.00, 37.50)	17.88 (0.00, 38.86)	19.00 (3.57, 39.86)
IDSIQ 合計スコア						
n	141	269	137	128	126	122
平均値 (SD)	74.952 (22.455)	74.205 (23.775)	74.864 (23.519)	70.297 (22.125)	57.318 (25.830)	60.759 (25.791)
中央値 (最小値、最大値)	74.50 (8.14, 135.71)	73.86 8.71, 137.14)	72.43 (4.71, 129.57)	72.07 (0.00, 130.00)	56.99 (0.00, 136.00)	64.69 (11.50, 136.71)
IDSIQ Alert/Cognition 領域スコア						
n	141	269	137	128	126	122
平均値 (SD)	32.356 (9.391)	32.236 (9.798)	32.389 (9.999)	30.826 (9.138)	24.950 (10.774)	26.267 (10.947)
中央値 (最小値、最大値)	32.33 (6.86, 58.57)	32.00 (4.14, 58.57)	31.29 (3.71, 54.14)	30.93 (0.00, 55.17)	25.45 (0.00, 58.29)	28.00 (5.17, 57.86)
IDSIQ Mood 領域スコア						
n	141	269	137	128	126	122
平均値 (SD)	20.022 (7.786)	19.429 (8.486)	20.101 (8.014)	17.679 (8.005)	14.642 (8.621)	16.057 (8.738)
中央値 (最小値、最大値)	20.86 (0.00, 38.86)	20.00 (0.00, 39.14)	20.00 (0.00, 38.14)	18.22 (0.00, 37.33)	14.30 (0.00, 38.86)	16.47 (0.00, 39.20)

表 2.6-3. ベースライン時の sTST、sLSO、sWASO 並びに IDSIQ 合計スコア及び領域スコアの要約（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
	検証試験のベースライン				継続投与試験のベースライン	
sLSO (分)						
n	142	270	137	128	127	124
平均値 (SD)	67.910 (34.972)	66.441 (40.891)	63.409 (40.300)	64.821 (39.952)	47.723 (35.584)	47.401 (33.943)
中央値 (最小値、最大値)	58.57 (14.17, 171.43)	51.43 (19.57, 310.00)	48.57 (19.29, 287.86)	51.72 (11.14, 294.29)	34.29 (6.67, 170.00)	37.50 (5.14, 190.00)
sWASO (分)						
n	142	270	137	128	127	124
平均値 (SD)	85.943 (45.190)	90.470 (60.259)	80.114 (57.327)	82.675 (52.388)	54.277 (46.237)	52.924 (44.805)
中央値 (最小値、最大値)	74.65 (13.14, 237.86)	72.50 (15.71, 412.14)	64.29 (19.29, 330.00)	66.67 (14.00, 276.43)	42.00 (0.00, 244.29)	39.73 (0.00, 215.00)

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、sLSO：主観的入眠潜時、sTST：主観的総睡眠時間、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 10-4 改変

2.6.2.2 有効性

2.6.2.2.1 sTST

sTST の検証試験のベースラインからの変化量（増加、改善）の平均値及び中央値は、検証試験と同じ治療を継続したすべての群で維持された（表 2.6-4）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、Week 4 から Week 40 までの sTST の平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

表 2.6-4. sTST（分）：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）

	ダリドレキサント	ダリドレキサント	ダリドレキサント	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント
	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群		25 mg 群
評価時点 統計量 (分)	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127
	検証試験				継続投与試験
ベースライン					
n	142	270	137	128	124
平均値 (SD)	300.607 (49.632)	299.515 (61.453)	303.792 (65.084)	305.071 (56.506)	351.647 (71.428)
中央値	308.81	304.29	320.71	308.22	359.29
(最小値、最大値)	(107.14, 411.43)	(77.14, 431.43)	(77.14, 424.29)	(107.86, 403.00)	(128.57, 562.50)
Month 4 (継続投与試験の Week 4)					
n	116	214	115	102	105
平均値 (SD)	363.900 (63.718)	360.056 (78.054)	372.055 (88.467)	356.709 (70.076)	373.646 (76.629)
中央値	368.15	368.45	376.43	367.92	377.14
(最小値、最大値)	(135.00, 496.67)	(100.00, 553.33)	(37.14, 600.00)	(105.00, 525.71)	(126.43, 595.00)
Month 4 におけるベースラインからの変化量					
n	116	214	115	102	105
平均値 (SD)	61.923 (53.049)	61.836 (63.593)	69.481 (63.466)	50.898 (60.789)	22.590 (51.202)
中央値	56.43	61.91	68.57	45.06	12.86
(最小値、最大値)	(–44.00, 207.38)	(–127.14, 309.04)	(–111.43, 276.43)	(–83.00, 205.00)	(–75.00, 196.43)
Month 6 (継続投与試験の Week 12)					
n	108	220	105	98	99
平均値 (SD)	365.850 (60.900)	358.843 (80.277)	375.355 (89.137)	356.893 (77.030)	378.698 (73.726)
中央値	372.86	368.93	381.67	358.93	381.43
(最小値、最大値)	(128.57, 492.86)	(110.00, 508.57)	(37.50, 600.00)	(46.67, 535.00)	(180.00, 553.57)
Month 6 におけるベースラインからの変化量					
n	108	220	105	98	99
平均値 (SD)	62.206 (50.850)	58.063 (58.615)	67.738 (68.653)	50.300 (65.726)	28.334 (56.280)
中央値	59.64	53.93	63.57	47.50	15.42
(最小値、最大値)	(–83.43, 185.00)	(–89.29, 264.29)	(–58.93, 285.00)	(–124.43, 201.42)	(–82.15, 247.50)
Month 9 (継続投与試験の Week 24)					
n	99	191	97	80	87
平均値 (SD)	371.391 (65.052)	368.077 (73.757)	378.954 (83.468)	368.645 (69.818)	389.957 (70.807)
中央値	372.86	372.86	372.33	380.30	395.00
(最小値、最大値)	(64.29, 533.57)	(77.14, 530.00)	(190.00, 600.00)	(180.00, 480.17)	(212.14, 619.17)
Month 9 におけるベースラインからの変化量					
n	99	191	97	80	87
平均値 (SD)	68.126 (52.275)	65.116 (58.748)	68.858 (65.890)	58.971 (62.622)	38.563 (63.122)
中央値	66.50	57.97	71.57	56.48	20.83
(最小値、最大値)	(–76.86, 183.57)	(–64.00, 219.29)	(–117.86, 248.57)	(–60.00, 268.57)	(–80.00, 271.67)

表 2.6-4. sTST（分）：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

評価時点 統計量（分）	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
		検証試験			継続投与試験
Month 12 (継続投与試験の Week 36)					
n	88	170	87	70	83
平均値 (SD)	374.704 (58.991)	368.410 (73.578)	386.015 (88.196)	370.463 (80.389)	388.880 (71.961)
中央値	377.14	376.43	378.33	377.14	390.00
(最小値、最大値)	(114.29, 510.00)	(100.00, 510.00)	(184.29, 634.29)	(180.00, 540.00)	(208.57, 612.00)
Month 12 におけるベースラインからの変化量					
n	88	170	87	70	83
平均値 (SD)	68.984 (56.367)	65.969 (61.089)	75.551 (69.899)	62.635 (72.418)	33.429 (51.568)
中央値	65.48	60.00	75.00	72.98	17.29
(最小値、最大値)	(–30.00, 224.00)	(–80.00, 347.86)	(–70.72, 270.00)	(–120.00, 293.14)	(–70.00, 226.07)
EODBT (継続投与試験の Week 40)					
n	66	139	73	52	60
平均値 (SD)	374.452 (66.105)	363.670 (76.608)	377.156 (94.399)	369.700 (68.825)	386.611 (63.709)
中央値	374.29	377.14	380.00	376.07	381.79
(最小値、最大値)	(120.00, 528.33)	(120.00, 532.14)	(139.29, 630.00)	(207.86, 495.00)	(209.17, 533.75)
EODBT におけるベースラインからの変化量					
n	66	139	73	52	60
平均値 (SD)	68.793 (62.902)	64.775 (60.657)	68.088 (70.535)	53.835 (67.340)	28.107 (63.301)
中央値	62.09	63.86	53.57	41.37	16.97
(最小値、最大値)	(–48.57, 252.33)	(–82.15, 223.00)	(–70.71, 265.71)	(–72.14, 254.20)	(–125.28, 241.07)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。そのため、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群と他の投与群との間でベースライン値及びベースラインからの変化量を直接比較できない。
EODBT：二重盲検期の投与終了、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-2 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの時点でも、すべての群で sTST の検証試験のベースラインからの変化量（増加、改善）が認められた。Month 6、Month 9 及び Month 12 での sTST の検証試験におけるベースラインからの増加のプラセボ群に対するダリドレキサント 50 mg 群の差（最小二乗平均）は、それぞれ 20.35 分（p = 0.0138）、15.82 分（p = 0.0625）及び 17.77 分（p = 0.0546）であった（表 2.6-5）。

表 2.6-5. sTST（分）：Month 6、Month 9 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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 6 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	108	63.42 [52.392, 74.443]	14.57 [–1.455, 30.590]	0.0747
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	220	58.73 [50.825, 66.635]	9.88 [–4.162, 23.924]	0.1675
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	105	69.20 [57.922, 80.485]	20.35 [4.168, 36.539]	0.0138
プラセボ群 (N = 128)	98	48.85 [37.196, 60.503]	-	-
Month 9 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	99	66.91 [55.715, 78.110]	12.47 [–4.009, 28.949]	0.1377
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	191	61.63 [53.528, 69.722]	7.18 [–7.359, 21.724]	0.3323
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	97	70.26 [58.802, 81.713]	15.82 [–0.827, 32.458]	0.0625
プラセボ群 (N = 128)	80	54.44 [42.324, 66.560]	-	-
Month 12 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	88	67.85 [55.659, 80.035]	10.46 [–7.506, 28.418]	0.2533
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	170	62.65 [53.847, 71.455]	5.26 [–10.592, 21.113]	0.5148
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	87	75.16 [62.718, 87.611]	17.77 [–0.353, 35.900]	0.0546
プラセボ群 (N = 128)	70	57.39 [44.166, 70.615]	-	-

Month 6 の評価時点には検証試験の期間が含まれ、継続投与試験の Week 12 に相当する。Month 9（Week 24）及び Month 12（Week 36）についても同様である。
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点
プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：不明の値がない被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-3 改変

2.6.2.2.2 IDSIQ スコア

2.6.2.2.2.1 IDSIQ Sleepiness 領域スコア

IDSIQ Sleepiness 領域スコアのベースラインからの変化量（減少、改善）の平均値及び中央値は、検証試験と同じ治療を継続したすべての群で継続投与試験中維持された（表 2.6-6）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、Month 4 以降の IDSIQ Sleepiness 領域スコアの平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

表 2.6-6. IDSIQ Sleepiness 領域スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）

	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	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群
評価時点					
統計量	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127
	検証試験				継続投与試験
ベースライン					
n	141	269	137	128	122
平均値 (SD)	22.574 (6.785)	22.540 (6.761)	22.374 (6.562)	21.792 (6.564)	18.435 (7.378)
中央値	22.29	22.29	21.29	21.79	19.00
(最小値、最大値)	(0.57, 38.29)	(2.00, 40.00)	(1.00, 38.43)	(0.00, 37.50)	(3.57, 39.86)
Month 4 (継続投与試験の Week 4)					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	17.083 (7.409)	16.800 (7.467)	15.244 (8.025)	17.915 (6.962)	17.477 (7.390)
中央値	18.43	17.15	16.00	17.86	18.00
(最小値、最大値)	(0.86, 38.71)	(0.00, 37.86)	(0.00, 36.00)	(0.00, 39.43)	(2.86, 39.71)
Month 4 におけるベースラインからの変化量					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	–5.622 (6.280)	–6.109 (6.853)	–7.472 (7.635)	–4.816 (5.857)	–0.933 (4.280)
中央値	–4.20	–4.90	–6.75	–3.29	–0.24
(最小値、最大値)	(–26.29, 8.43)	(–31.71, 16.43)	(–29.28, 10.43)	(–20.72, 7.43)	(–18.54, 13.00)
Month 6 (継続投与試験の Week 12)					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	16.878 (7.081)	16.363 (7.538)	15.005 (7.748)	17.200 (7.731)	17.280 (7.197)
中央値	17.86	16.07	14.71	17.86	17.00
(最小値、最大値)	(1.14, 36.67)	(0.00, 37.00)	(0.00, 35.29)	(0.29, 40.00)	(2.67, 38.71)
Month 6 におけるベースラインからの変化量					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	–5.833 (6.972)	–6.184 (6.759)	–7.641 (7.432)	–4.935 (6.519)	–1.001 (4.652)
中央値	–4.76	–5.24	–7.14	–3.14	–1.04
(最小値、最大値)	(–26.50, 7.37)	(–29.29, 22.71)	(–29.71, 9.57)	(–21.93, 11.07)	(–16.40, 14.03)
Month 9 (継続投与試験の Week 24)					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	15.736 (7.316)	16.069 (7.937)	15.112 (7.990)	16.345 (7.451)	15.686 (7.410)
中央値	15.15	16.54	14.57	17.29	15.43
(最小値、最大値)	(1.29, 38.57)	(0.00, 37.14)	(0.00, 35.86)	(0.00, 33.80)	(0.14, 36.29)
Month 9 におけるベースラインからの変化量					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	–6.808 (6.877)	–6.813 (6.817)	–7.676 (7.438)	–5.604 (6.458)	–2.548 (4.382)
中央値	–5.49	–6.29	–7.29	–5.22	–2.32
(最小値、最大値)	(–25.00, 6.20)	(–27.28, 13.71)	(–29.85, 4.43)	(–23.72, 6.00)	(–19.11, 8.23)

表 2.6-6. IDSIQ Sleepiness 領域スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
		検証試験			継続投与試験
Month 12 (継続投与試験の Week 36)					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	15.429 (6.950)	15.879 (8.096)	14.289 (8.262)	16.251 (8.343)	16.373 (7.847)
中央値	16.43	15.57	14.80	16.79	16.00
(最小値、最大値)	(0.00, 32.33)	(0.00, 38.57)	(0.00, 35.57)	(0.00, 40.00)	(0.57, 36.71)
Month 12 におけるベースラインからの変化量					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	–7.216 (6.858)	–6.904 (7.927)	–8.363 (7.421)	–6.211 (7.460)	–2.047 (4.569)
中央値	–5.89	–6.20	–8.28	–5.14	–2.15
(最小値、最大値)	(–25.57, 5.86)	(–31.29, 13.31)	(–29.57, 9.57)	(–24.29, 7.19)	(–11.91, 19.75)
EODBT (継続投与試験の Week 40)					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	15.349 (7.140)	15.647 (8.059)	14.522 (8.206)	15.932 (7.902)	15.312 (8.378)
中央値	16.75	16.00	14.29	16.40	15.86
(最小値、最大値)	(0.00, 30.00)	(0.00, 39.29)	(0.00, 36.29)	(0.50, 40.00)	(0.00, 36.00)
EODBT におけるベースラインからの変化量					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	–7.532 (7.024)	–6.808 (7.878)	–8.699 (8.231)	–6.377 (7.201)	–2.395 (4.247)
中央値	–6.14	–6.29	–6.72	–6.14	–1.67
(最小値、最大値)	(–28.72, 5.42)	(–30.86, 14.07)	(–33.00, 5.43)	(–24.43, 8.50)	(–17.26, 4.93)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。そのため、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群と他の投与群との間でベースライン値及びベースラインからの変化量を直接比較できない。
IDSIQ Sleepiness 領域スコアは、スコアが高いほど日中の眠気が高いことを示す。
EODBT：二重盲検期の投与終了、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 5.3.5.1.3 Table 11-4 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの時点でも、すべての群で IDSIQ Sleepiness 領域スコアのベースラインからの減少（改善）が認められた。Month 6、Month 9 及び Month 12 での IDSIQ Sleepiness 領域スコアの検証試験におけるベースラインからの減少のプラセボ群に対するダリドレキサント 50 mg 群の差（最小二乗平均）は、それぞれ–2.54（p = 0.0035）、–2.54（p = 0.0048）及び–2.71（p = 0.0062）であった（表 2.6-7）。

表 2.6-7. IDSIQ Sleepiness 領域スコア：Month 6、Month 9 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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 6 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	109	–5.94 [–7.094, –4.781]	–0.77 [–2.454, 0.909]	0.3674
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	218	–6.18 [–7.015, –5.349]	–1.02 [–2.494, 0.459]	0.1765
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	107	–7.71 [–8.894, –6.521]	–2.54 [–4.244, –0.841]	0.0035
プラセボ群 (N = 128)	101	–5.16 [–6.389, –3.940]	-	-
Month 9 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	98	–6.59 [–7.774, –5.402]	–1.33 [–3.075, 0.414]	0.1346
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	194	–6.65 [–7.505, –5.794]	–1.39 [–2.930, 0.146]	0.0759
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	97	–7.80 [–9.016, –6.582]	–2.54 [–4.306, –0.777]	0.0048
プラセボ群 (N = 128)	80	–5.26 [–6.540, –3.975]	-	-
Month 12 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	91	–7.10 [–8.391, –5.808]	–1.57 [–3.480, 0.349]	0.1089
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	175	–6.76 [–7.692, –5.823]	–1.22 [–2.917, 0.470]	0.1565
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	87	–8.25 [–9.578, –6.918]	–2.71 [–4.654, –0.773]	0.0062
プラセボ群 (N = 128)	68	–5.53 [–6.951, –4.117]	-	-

Month 6 の評価時点には検証試験の期間が含まれ、継続投与試験の Week 12 に相当する。Month 9（Week 24）及び Month 12（Week 36）についても同様である。
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点
プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
IDSIQ Sleepiness 領域スコアは、スコアが高いほど日中の眠気が高いことを示す。
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、n：不明の値がない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-5 改変

2.6.2.2.2.2 IDSIQ 合計スコア

IDSIQ 合計スコアのベースラインからの変化量（減少、改善）の平均値及び中央値は、検証試験と同じ治療を継続したすべての群で継続投与試験中維持された（表 2.6-8）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、Month 4 以降の IDSIQ 合計スコアの平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

表 2.6-8. IDSIQ 合計スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）

	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	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群
評価時点					
統計量	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127
	検証試験				継続投与試験
ベースライン					
n	141	269	137	128	122
平均値 (SD)	74.952 (22.455)	74.205 (23.775)	74.864 (23.519)	70.297 (22.125)	60.759 (25.791)
中央値	74.50	73.86	72.43	72.07	64.69
(最小値、最大値)	(8.14, 135.71)	(8.71, 137.14)	(4.71, 129.57)	(0.00, 130.00)	(11.50, 136.71)
Month 4 (継続投与試験の Week 4)					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	56.733 (24.812)	55.637 (25.336)	50.982 (27.298)	58.617 (23.892)	57.910 (25.712)
中央値	60.86	57.71	51.00	59.29	62.00
(最小値、最大値)	(1.57, 134.00)	(2.00, 128.29)	(0.00, 127.00)	(0.29, 138.00)	(10.29, 137.57)
Month 4 におけるベースラインからの変化量					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	–18.219 (21.201)	–19.606 (22.643)	–24.912 (26.204)	–14.537 (17.930)	–3.287 (13.396)
中央値	–13.07	–14.54	–21.57	–11.22	–1.87
(最小値、最大値)	(–84.29, 23.29)	(–109.69, 41.96)	(–100.57, 30.14)	(–59.43, 29.15)	(–62.74, 46.35)
Month 6 (継続投与試験の Week 12)					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	56.143 (23.659)	53.877 (25.854)	50.371 (26.635)	56.552 (27.048)	56.328 (25.319)
中央値	60.00	53.43	50.00	56.14	56.88
(最小値、最大値)	(1.43, 127.00)	(0.00, 130.00)	(0.00, 123.71)	(0.71, 140.00)	(9.00, 132.57)
Month 6 におけるベースラインからの変化量					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	–19.052 (23.686)	–20.262 (22.545)	–25.613 (25.793)	–14.695 (21.723)	–4.173 (14.308)
中央値	–12.14	–17.22	–22.79	–9.76	–4.06
(最小値、最大値)	(–87.15, 28.23)	(–99.57, 60.14)	(–102.00, 28.00)	(–73.96, 39.04)	(–58.60, 34.08)
Month 9 (継続投与試験の Week 24)					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	52.484 (24.703)	52.980 (27.196)	50.940 (28.110)	54.267 (25.690)	51.574 (25.586)
中央値	54.00	54.22	52.29	56.56	50.50
(最小値、最大値)	(3.50, 133.57)	(0.00, 130.14)	(0.00, 125.57)	(0.00, 114.60)	(1.14, 126.43)
Month 9 におけるベースラインからの変化量					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	–22.507 (23.138)	–22.242 (23.279)	–24.923 (25.350)	–16.784 (20.821)	–8.587 (15.006)
中央値	–19.00	–18.75	–22.26	–14.28	–7.91
(最小値、最大値)	(–87.57, 28.90)	(–94.28, 69.14)	(–102.14, 19.43)	(–77.14, 22.14)	(–68.03, 22.69)

表 2.6-8. IDSIQ 合計スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

	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	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群
評価時点					
統計量	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127
	検証試験				継続投与試験
Month 12 (継続投与試験の Week 36)					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	51.021 (22.503)	52.365 (27.810)	48.609 (28.416)	53.013 (28.475)	53.714 (26.686)
中央値	52.57	51.33	48.29	50.13	52.57
(最小値、最大値)	(0.00, 115.33)	(0.00, 135.43)	(0.00, 124.86)	(0.00, 138.57)	(3.00, 130.14)
Month 12 におけるベースラインからの変化量					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	–24.018 (22.793)	–22.780 (26.502)	–27.274 (25.478)	–19.114 (24.154)	–6.918 (15.826)
中央値	–20.71	–20.15	–23.00	–16.86	–7.40
(最小値、最大値)	(–83.43, 9.71)	(–104.29, 47.53)	(–101.86, 36.00)	(–79.72, 26.38)	(–39.67, 72.75)
EODBT (継続投与試験の Week 40)					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	50.653 (23.723)	51.301 (26.960)	49.724 (28.976)	51.987 (27.421)	49.934 (28.584)
中央値	54.57	53.20	47.29	52.79	50.29
(最小値、最大値)	(0.00, 107.67)	(0.00, 136.71)	(0.20, 127.00)	(1.00, 138.57)	(0.00, 126.00)
EODBT におけるベースラインからの変化量					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	–24.895 (23.618)	–21.924 (26.354)	–27.950 (28.268)	–20.315 (23.500)	–7.847 (13.265)
中央値	–18.37	–19.15	–24.54	–17.88	–5.69
(最小値、最大値)	(–95.00, 10.86)	(–103.72, 41.57)	(–111.14, 31.86)	(–79.72, 31.00)	(–50.83, 17.79)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。そのため、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群と他の投与群との間でベースライン値及びベースラインからの変化量を直接比較できない。
IDSIQ 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。
EODBT：二重盲検期の投与終了、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 5.3.5.1.3 Table 11-6 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの時点でも、すべての群で IDSIQ 合計スコアの検証試験のベースラインからの減少（改善）が認められた（表 2.6-9）。

表 2.6-9. IDSIQ 合計スコア：Month 6、Month 9 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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 6 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	109	–19.36 [–23.256, –15.469]	–3.26 [–8.927, 2.414]	0.2598
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	218	–20.37 [–23.181, –17.565]	–4.27 [–9.247, 0.713]	0.0929
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	107	–25.44 [–29.439, –21.440]	–9.33 [–15.076, –3.591]	0.0015
プラセボ群 (N = 128)	101	–16.11 [–20.239, –11.973]	-	-
Month 9 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	98	–21.52 [–25.527, –17.522]	–5.61 [–11.496, 0.282]	0.0620
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	194	–21.75 [–24.638, –18.860]	–5.83 [–11.021, –0.641]	0.0277
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	97	–25.38 [–29.491, –21.271]	–9.46 [–15.425, –3.501]	0.0019
プラセボ群 (N = 128)	80	–15.92 [–20.248, –11.588]	-	-
Month 12 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	91	–23.41 [–27.724, –19.105]	–5.99 [–12.368, 0.392]	0.0658
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	175	–21.94 [–25.061, –18.825]	–4.52 [–10.153, 1.121]	0.1161
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	87	–26.55 [–30.993, –22.109]	–9.12 [–15.594, –2.655]	0.0058
プラセボ群 (N = 128)	68	–17.43 [–22.140, –12.713]	-	-

Month 6 の評価時点には検証試験の期間が含まれ、継続投与試験の Week 12 に相当する。Month 9（Week 24）及び Month 12（Week 36）についても同様である。
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点
プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
IDSIQ 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、n：不明の値がない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-7 改変

2.6.2.2.2.3 IDSIQ Alert/Cognition 領域スコア

IDSIQ Alert/Cognition 領域スコアの検証試験のベースラインからの変化量（減少、改善）の平均値及び中央値は、検証試験と同じ治療を継続したすべての群で継続投与試験中維持された（表 2.6-10）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、Month 4 以降の IDSIQ Alert/Cognition 領域スコアの平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

表 2.6-10. IDSIQ Alert/Cognition 領域スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
		検証試験			継続投与試験
ベースライン					
n	141	269	137	128	122
平均値 (SD)	32.356 (9.391)	32.236 (9.798)	32.389 (9.999)	30.826 (9.138)	26.267 (10.947)
中央値	32.33	32.00	31.29	30.93	28.00
(最小値、最大値)	(6.86, 58.57)	(4.14, 58.57)	(3.71, 54.14)	(0.00, 55.17)	(5.17, 57.86)
Month 4 (継続投与試験の Week 4)					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	24.938 (10.636)	24.329 (10.577)	22.241 (11.614)	25.434 (9.951)	24.929 (10.920)
中央値	26.20	25.64	21.57	26.57	26.43
(最小値、最大値)	(0.00, 57.14)	(1.57, 55.43)	(0.00, 54.43)	(0.14, 59.14)	(4.86, 58.71)
Month 4 におけるベースラインからの変化量					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	–7.476 (9.192)	–8.338 (10.148)	–10.674 (11.055)	–6.622 (7.390)	–1.513 (5.444)
中央値	–5.43	–6.14	–10.29	–5.72	–0.97
(最小値、最大値)	(–37.85, 8.33)	(–47.71, 24.12)	(–43.04, 12.79)	(–27.57, 9.71)	(–21.00, 17.95)
Month 6 (継続投与試験の Week 12)					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	24.428 (10.246)	23.500 (10.898)	21.827 (11.419)	24.445 (11.261)	24.229 (11.070)
中央値	25.57	23.85	21.57	24.86	24.85
(最小値、最大値)	(0.00, 54.67)	(0.00, 54.17)	(0.00, 54.00)	(0.43, 60.00)	(4.00, 55.00)
Month 6 におけるベースラインからの変化量					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	–7.806 (10.524)	–8.811 (10.092)	–11.086 (10.958)	–6.597 (9.147)	–1.939 (6.147)
中央値	–5.19	–7.71	–11.17	–5.15	–1.84
(最小値、最大値)	(–38.28, 13.42)	(–43.29, 25.71)	(–39.71, 8.54)	(–29.86, 15.60)	(–23.17, 18.14)
Month 9 (継続投与試験の Week 24)					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	22.826 (10.675)	23.042 (11.643)	21.998 (12.051)	23.411 (10.566)	22.298 (11.113)
中央値	22.67	24.29	22.86	25.07	22.00
(最小値、最大値)	(0.00, 56.43)	(0.00, 55.50)	(0.00, 54.29)	(0.00, 50.80)	(0.71, 54.14)
Month 9 におけるベースラインからの変化量					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	–9.431 (10.049)	–9.533 (10.398)	–10.684 (10.742)	–7.318 (8.772)	–3.642 (6.353)
中央値	–7.36	–7.86	–9.93	–5.83	–3.00
(最小値、最大値)	(–38.00, 16.50)	(–42.00, 27.43)	(–39.71, 8.14)	(–33.14, 7.86)	(–26.71, 10.23)

表 2.6-10. IDSIQ Alert/Cognition 領域スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
			検証試験		継続投与試験
Month 12 (継続投与試験の Week 36)					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	22.520 (9.746)	22.823 (11.730)	20.883 (12.012)	22.831 (11.653)	23.098 (11.175)
中央値	23.86	24.33	21.14	21.86	22.43
(最小値、最大値)	(0.00, 51.33)	(0.00, 57.86)	(0.00, 53.29)	(0.00, 58.57)	(1.43, 55.86)
Month 12 におけるベースラインからの変化量					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	–9.935 (9.765)	–9.759 (11.646)	–11.788 (10.595)	–8.160 (10.134)	–3.035 (6.736)
中央値	–7.71	–9.15	–11.71	–6.36	–2.96
(最小値、最大値)	(–34.14, 4.58)	(–44.86, 24.54)	(–39.71, 13.86)	(–33.43, 9.00)	(–17.70, 28.25)
EODBT (継続投与試験の Week 40)					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	21.985 (10.368)	22.386 (11.325)	21.703 (12.246)	22.262 (11.325)	21.253 (12.007)
中央値	23.00	23.71	23.25	22.15	22.14
(最小値、最大値)	(0.00, 47.67)	(0.00, 58.43)	(0.00, 55.00)	(0.50, 58.57)	(0.00, 54.50)
EODBT におけるベースラインからの変化量					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	–10.141 (10.331)	–9.520 (11.534)	–11.847 (11.806)	–9.311 (9.876)	–3.699 (5.990)
中央値	–7.49	–8.29	–11.79	–8.49	–2.94
(最小値、最大値)	(–34.43, 10.86)	(–44.86, 29.57)	(–44.29, 11.86)	(–33.43, 11.00)	(–24.89, 7.14)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。そのため、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群と他の投与群との間でベースライン値及びベースラインからの変化量を直接比較できない。
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。
EODBT：二重盲検期の投与終了、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 5.3.5.1.3 Table 11-8 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの時点でも、すべての群で IDSIQ Alert/Cognition 領域スコアの検証試験のベースラインからの減少（改善）が認められ、IDSIQ 合計スコアと同様の結果が認められた（表 2.6-11）。

表 2.6-11. IDSIQ Alert/Cognition 領域スコア：Month 6、Month 9 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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 6 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	109	–7.86 [–9.561, –6.157]	–0.76 [–3.234, 1.721]	0.5490
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	218	–8.71 [–9.940, –7.486]	–1.61 [–3.787, 0.566]	0.1467
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	107	–10.93 [–12.681, –9.186]	–3.83 [–6.340, –1.322]	0.0028
プラセボ群 (N = 128)	101	–7.10 [–8.908, –5.297]	-	-
Month 9 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	98	–8.86 [–10.611, –7.113]	–2.00 [–4.569, 0.575]	0.1278
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	194	–9.19 [–10.454, –7.929]	–2.33 [–4.594, –0.058]	0.0444
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	97	–10.90 [–12.700, –9.107]	–4.04 [–6.643, –1.434]	0.0024
プラセボ群 (N = 128)	80	–6.87 [–8.756, –4.974]	-	-
Month 12 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	91	–9.58 [–11.439, –7.721]	–1.98 [–4.729, 0.776]	0.1589
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	175	–9.21 [–10.551, –7.861]	–1.60 [–4.036, 0.830]	0.1961
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	87	–11.49 [–13.409, –9.577]	–3.89 [–6.680, –1.099]	0.0064
プラセボ群 (N = 128)	68	–7.60 [–9.637, –5.570]	-	-

Month 6 の評価時点には検証試験の期間が含まれ、継続投与試験の Week 12 に相当する。Month 9（Week 24）及び Month 12（Week 36）についても同様である。
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点
プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
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、n：不明の値がない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-9 改変

IDSIQ Mood 領域スコア

IDSIQ Mood 領域スコアの検証試験のベースラインからの変化量（減少、改善）の平均値及び中央値は、検証試験と同じ治療を継続したすべての群で継続投与試験中維持された（表 2.6-12）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、Month 4 以降の IDSIQ Mood 領域スコアの平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

表 2.6-12. IDSIQ Mood 領域スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）

	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	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群
評価時点					
統計量	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127
		検証試験			継続投与試験
ベースライン					
n	141	269	137	128	122
平均値 (SD)	20.022 (7.786)	19.429 (8.486)	20.101 (8.014)	17.679 (8.005)	16.057 (8.738)
中央値	20.86	20.00	20.00	18.22	16.47
(最小値、最大値)	(0.00, 38.86)	(0.00, 39.14)	(0.00, 38.14)	(0.00, 37.33)	(0.00, 39.20)
Month 48 (継続投与試験の Week 4)					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	14.711 (8.000)	14.509 (8.311)	13.497 (8.273)	15.268 (8.239)	15.504 (8.289)
中央値	13.77	15.00	12.57	14.25	16.00
(最小値、最大値)	(0.00, 38.14)	(0.00, 38.00)	(0.00, 36.57)	(0.00, 39.43)	(0.14, 39.14)
Month 4 におけるベースラインからの変化量					
n	116	218	115	106	103
平均値 (SD)	–5.121 (6.779)	–5.158 (6.839)	–6.765 (8.266)	–3.099 (6.144)	–0.842 (4.581)
中央値	–4.29	–4.36	–4.72	–1.54	–0.57
(最小値、最大値)	(–27.57, 12.28)	(–30.26, 14.14)	(–32.57, 13.14)	(–22.00, 12.00)	(–23.20, 16.57)
Month 6 (継続投与試験の Week 12)					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	14.837 (7.680)	14.015 (8.391)	13.539 (8.207)	14.906 (9.148)	14.821 (8.101)
中央値	15.00	13.29	12.20	13.57	14.73
(最小値、最大値)	(0.00, 35.67)	(0.00, 39.00)	(0.00, 36.00)	(0.00, 40.00)	(0.14, 38.86)
Month 6 におけるベースラインからの変化量					
n	109	218	107	101	98
平均値 (SD)	–5.414 (7.133)	–5.266 (6.851)	–6.884 (8.178)	–3.163 (7.343)	–1.233 (4.616)
中央値	–4.14	–4.63	–5.43	–2.00	–1.07
(最小値、最大値)	(–24.71, 8.70)	(–27.00, 13.57)	(–32.57, 10.14)	(–22.36, 16.93)	(–22.20, 16.71)
Month 9 (継続投与試験の Week 24)					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	13.921 (7.981)	13.869 (8.508)	13.830 (8.602)	14.511 (8.548)	13.591 (7.858)
中央値	13.61	13.35	13.86	14.36	12.14
(最小値、最大値)	(0.00, 38.57)	(0.00, 38.86)	(0.00, 35.86)	(0.00, 32.43)	(0.00, 36.43)
Month 9 におけるベースラインからの変化量					
n	98	194	97	80	87
平均値 (SD)	–6.269 (7.139)	–5.897 (7.302)	–6.563 (7.883)	–3.863 (6.812)	–2.398 (5.062)
中央値	–5.21	–5.10	–6.00	–2.68	–1.57
(最小値、最大値)	(–26.29, 8.00)	(–25.00, 32.28)	(–32.57, 9.29)	(–22.86, 11.15)	(–22.20, 7.75)

表 2.6-12. IDSIQ Mood 領域スコア：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

	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	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群
評価時点					
統計量	N = 142	N = 270	N = 137	N = 128	N = 127
	検証試験				継続投与試験
Month 12 (継続投与試験の Week 36)					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	13.072 (7.507)	13.664 (8.872)	13.436 (8.662)	13.931 (9.596)	14.244 (8.342)
中央値	12.86	12.00	12.29	12.62	12.57
(最小値、最大値)	(0.00, 31.67)	(0.00, 40.00)	(0.00, 36.00)	(0.00, 40.00)	(0.00, 37.57)
Month 12 におけるベースラインからの変化量					
n	91	175	87	68	83
平均値 (SD)	–6.868 (7.547)	–6.116 (8.140)	–7.123 (8.178)	–4.743 (7.682)	–1.836 (5.209)
中央値	–5.93	–5.50	–5.72	–3.94	–2.00
(最小値、最大値)	(–27.86, 10.00)	(–28.14, 16.43)	(–32.57, 12.57)	(–22.86, 13.53)	(–12.63, 24.75)
EODBT (継続投与試験の Week 40)					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	13.318 (7.883)	13.268 (8.571)	13.499 (9.081)	13.794 (9.301)	13.369 (8.750)
中央値	13.00	13.00	11.67	12.52	12.00
(最小値、最大値)	(0.00, 30.57)	(0.00, 40.00)	(0.00, 37.57)	(0.00, 40.00)	(0.00, 36.67)
EODBT におけるベースラインからの変化量					
n	65	139	73	52	61
平均値 (SD)	–7.224 (7.456)	–5.597 (8.279)	–7.404 (8.945)	–4.625 (7.673)	–1.754 (3.983)
中央値	–6.57	–4.86	–6.00	–4.37	–1.00
(最小値、最大値)	(–31.86, 7.29)	(–28.00, 21.07)	(–33.85, 14.57)	(–22.86, 15.25)	(–12.80, 5.71)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。そのため、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群と他の投与群との間でベースライン値及びベースラインからの変化量を直接比較できない。
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。
EODBT：二重盲検期の投与終了、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 5.3.5.1.3 Table 11-10 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの時点でも、すべての群で IDSIQ Mood 領域スコアの検証試験のベースラインからの減少（改善）が認められた（表 2.6-13）。

表 2.6-13. IDSIQ Mood 領域スコア：Month 6、Month 9 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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 6 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	109	–5.56 [–6.750, –4.362]	–1.69 [–3.433, 0.050]	0.0569
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	218	–5.49 [–6.347, –4.624]	–1.62 [–3.148, –0.094]	0.0376
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	107	–6.78 [–8.003, –5.550]	–2.91 [–4.675, –1.147]	0.0013
プラセボ群 (N = 128)	101	–3.86 [–5.134, –2.596]	-	-
Month 9 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	98	–6.07 [–7.300, –4.836]	–2.21 [–4.030, –0.398]	0.0170
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	194	–5.91 [–6.803, –5.025]	–2.06 [–3.659, –0.461]	0.0117
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	97	–6.65 [–7.914, –5.386]	–2.80 [–4.635, –0.957]	0.0029
プラセボ群 (N = 128)	80	–3.85 [–5.190, –2.518]	-	-
Month 12 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	91	–6.77 [–8.102, –5.429]	–2.40 [–4.385, –0.420]	0.0176
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	175	–5.99 [–6.961, –5.027]	–1.63 [–3.382, 0.119]	0.0677
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	87	–6.79 [–8.169, –5.413]	–2.43 [–4.440, –0.417]	0.0181
プラセボ群 (N = 128)	68	–4.36 [–5.828, –2.898]	-	-

Month 6 の評価時点には検証試験の期間が含まれ、継続投与試験の Week 12 に相当する。Month 9（Week 24）及び Month 12（Week 36）についても同様である。
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点
プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
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、n：不明の値がない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-11 改変

2.6.2.2.3 sLSO

sLSO の検証試験のベースラインからの変化量（減少、改善）の平均値及び中央値は、検証試験と同じ治療を継続したすべての群で継続投与試験中維持された（表 2.6-14）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、Month 4 以降の sLSO の平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

表 2.6-14. sLSO（分）：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量 (分)	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
		検証試験			継続投与試験
ベースライン					
n	142	270	137	128	124
平均値 (SD)	67.910 (34.972)	66.441 (40.891)	63.409 (40.300)	64.821 (39.952)	47.401 (33.943)
中央値	58.57	51.43	48.57	51.72	37.50
(最小値、最大値)	(14.17, 171.43)	(19.57, 310.00)	(19.29, 287.86)	(11.14, 294.29)	(5.14, 190.00)
Month 4 (継続投与試験の Week 4)					
n	116	214	115	102	105
平均値 (SD)	39.749 (30.662)	41.715 (37.715)	40.664 (46.385)	46.994 (39.064)	40.726 (29.010)
中央値	33.27	30.00	30.00	32.09	34.29
(最小値、最大値)	(0.00, 142.50)	(4.86, 260.00)	(2.29, 327.14)	(0.00, 197.14)	(1.67, 197.14)
Month 4 におけるベースラインからの変化量					
n	116	214	115	102	105
平均値 (SD)	–28.749 (35.078)	–25.520 (38.719)	–22.704 (34.229)	–18.202 (46.462)	–7.047 (24.346)
中央値	–25.10	–21.43	–19.71	–13.22	–2.14
(最小値、最大値)	(–132.00, 68.58)	(–171.85, 111.43)	(–157.86, 164.28)	(–250.58, 105.00)	(–95.00, 65.00)
Month 6 (継続投与試験の Week 12)					
n	108	220	105	98	99
平均値 (SD)	35.069 (24.213)	42.640 (39.405)	41.833 (47.214)	45.468 (49.604)	35.388 (26.020)
中央値	30.00	31.07	30.00	30.00	30.00
(最小値、最大値)	(5.29, 118.00)	(0.00, 276.83)	(4.57, 356.67)	(0.00, 388.33)	(0.00, 134.29)
Month 6 におけるベースラインからの変化量					
n	108	220	105	98	99
平均値 (SD)	–30.329 (31.548)	–23.226 (39.005)	–18.791 (42.837)	–19.127 (49.409)	–10.642 (24.078)
中央値	–24.29	–20.72	–17.50	–17.41	–4.40
(最小値、最大値)	(–148.46, 29.28)	(–194.47, 105.00)	(–175.36, 204.29)	(–237.00, 226.90)	(–113.57, 75.86)
Month 9 (継続投与試験の Week 24)					
n	99	191	97	80	87
平均値 (SD)	33.601 (24.915)	40.695 (39.890)	36.669 (26.572)	41.360 (34.848)	39.346 (38.341)
中央値	28.57	30.00	30.00	30.00	30.00
(最小値、最大値)	(0.00, 120.00)	(0.00, 317.14)	(3.57, 138.00)	(0.00, 153.33)	(0.00, 290.00)
Month 9 におけるベースラインからの変化量					
n	99	191	97	80	87
平均値 (SD)	–29.011 (33.213)	–24.224 (39.089)	–21.030 (30.298)	–21.463 (42.111)	–7.457 (33.777)
中央値	–24.28	–21.43	–17.14	–17.86	–5.72
(最小値、最大値)	(–146.79, 60.71)	(–197.57, 154.28)	(–130.72, 103.71)	(–178.46, 105.00)	(–112.50, 166.67)

表 2.6-14. sLSO（分）：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

評価時点 統計量 (分)	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
		検証試験			継続投与試験
Month 12 (継続投与試験の Week 36)					
n	88	170	87	70	83
平均値 (SD)	34.602 (23.794)	40.796 (43.482)	37.382 (33.948)	43.226 (47.066)	34.488 (29.333)
中央値	30.00	30.00	30.00	29.65	27.86
(最小値、最大値)	(4.17, 137.14)	(0.00, 392.86)	(3.75, 230.00)	(0.00, 300.00)	(0.00, 155.71)
Month 12 におけるベースラインからの変化量					
n	88	170	87	70	83
平均値 (SD)	–26.894 (34.660)	–25.252 (37.716)	–21.054 (35.873)	–16.898 (49.504)	–12.485 (26.398)
中央値	–21.43	–23.36	–18.57	–16.79	–7.62
(最小値、最大値)	(–141.43, 58.57)	(–140.43, 218.72)	(–122.86, 170.00)	(–176.25, 261.43)	(–112.50, 32.86)
EODBT (継続投与試験の Week 40)					
n	66	139	73	52	60
平均値 (SD)	30.349 (20.254)	41.701 (48.959)	41.083 (50.217)	38.401 (31.373)	34.710 (29.331)
中央値	28.33	30.00	30.00	30.00	28.57
(最小値、最大値)	(0.00, 120.00)	(0.00, 458.57)	(5.00,360.00)	(0.00150.00)	(0.00,158.57)
EODBT におけるベースラインからの変化量					
n	66	139	73	52	60
平均値 (SD)	–32.169 (35.061)	–26.388 (46.777)	–14.544 (53.989)	–20.919 (31.417)	–10.067 (31.275)
中央値	–23.34	–21.43	–16.42	–17.32	–4.65
(最小値、最大値)	(–143.58, 10.00)	(–202.57, 284.43)	(–123.57, 300.00)	(–110.00, 57.14)	(–122.86, 64.29)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。そのため、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群と他の投与群との間でベースライン値及びベースラインからの変化量を直接比較できない。
EODBT：二重盲検期の投与終了、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 5.3.5.1.3 Table 11-12 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの時点でも、すべての群で sLSO の検証試験のベースラインからの減少（改善）が認められた。すべてのダリドレキサント群で、プラセボ群と比較して変化量が数値上大きかった（表 2.6-15）。

表 2.6-15. sLSO（分）：Month 6、Month 9 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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 6 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	108	–30.69 [–37.379, –24.009]	–12.33 [–22.029, –2.630]	0.0128
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	220	–22.62 [–27.392, –17.844]	–4.25 [–12.742, 4.235]	0.3254
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	105	–20.82 [–27.645, –14.000]	–2.46 [–12.253, 7.337]	0.6222
プラセボ群 (N = 128)	98	–18.36 [–25.414, –11.315]	-	-
Month 9 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	99	–29.93 [–35.981, –23.881]	–9.99 [–18.912, –1.072]	0.0282
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	191	–22.66 [–27.028, –18.283]	–2.72 [–10.592, 5.159]	0.4983
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	97	–23.77 [–29.939, –17.593]	–3.83 [–12.832, 5.179]	0.4041
プラセボ群 (N = 128)	80	–19.94 [–26.515, –13.363]	-	-
Month 12 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	88	–28.42 [–35.548, –21.295]	–14.31 [–24.805, –3.818]	0.0076
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	170	–23.30 [–28.434, –18.164]	–9.19 [–18.448, 0.070]	0.0517
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	87	–22.87 [–30.128, –15.614]	–8.76 [–19.342, 1.820]	0.1044
プラセボ群 (N = 128)	70	–14.11 [–21.839, –6.381]	-	-

Month 6 の評価時点には検証試験の期間が含まれ、継続投与試験の Week 12 に相当する。Month 9（Week 24）及び Month 12（Week 36）についても同様である。
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点
プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：不明の値がない被験者数、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-13 改変

2.6.2.2.4 sWASO

sWASO の検証試験のベースラインからの変化量（減少、改善）の平均値及び中央値は、検証試験と同じ治療を継続したすべての群で継続投与試験中維持された（表 2.6-16）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、Month 4 以降の sWASO の平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

表 2.6-16. sWASO（分）：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 統計量 (分)	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
		検証試験			継続投与試験
ベースライン					
n	142	270	137	128	124
平均値 (SD)	85.943 (45.190)	90.470 (60.259)	80.114 (57.327)	82.675 (52.388)	52.924 (44.805)
中央値	74.65	72.50	64.29	66.67	39.73
(最小値、最大値)	(13.14, 237.86)	(15.71, 412.14)	(19.29, 330.00)	(14.00, 276.43)	(0.00, 215.00)
Month 4 (継続投与試験の Week 4)					
n	116	214	115	102	105
平均値 (SD)	47.828 (44.247)	55.902 (50.101)	49.524 (57.406)	52.430 (49.162)	49.627 (44.727)
中央値	36.79	39.29	31.43	36.75	34.29
(最小値、最大値)	(0.00, 247.14)	(0.00, 235.00)	(0.00, 382.86)	(0.00, 222.86)	(0.00, 252.86)
Month 4 におけるベースラインからの変化量					
n	116	214	115	102	105
平均値 (SD)	–37.513 (48.298)	–35.086 (60.152)	–30.389 (49.597)	–30.860 (47.112)	–4.401 (34.852)
中央値	–34.59	–30.00	–26.43	–25.36	–2.71
(最小値、最大値)	(–227.15, 88.57)	(–396.43, 132.86)	(–246.43, 137.86)	(–150.00, 144.29)	(–184.17, 141.67)
Month 6 (継続投与試験の Week 12)					
n	108	220	105	98	99
平均値 (SD)	42.966 (36.800)	55.613 (54.837)	50.108 (65.243)	50.214 (47.822)	47.552 (47.107)
中央値	33.57	38.57	30.00	34.29	30.00
(最小値、最大値)	(0.00, 171.43)	(0.00, 360.00)	(0.00, 438.33)	(0.00, 285.00)	(0.00, 254.29)
Month 6 におけるベースラインからの変化量					
n	108	220	105	98	99
平均値 (SD)	–38.059 (40.352)	–34.731 (61.257)	–30.193 (51.740)	–31.147 (44.980)	–6.223 (30.338)
中央値	–32.86	–30.64	–27.85	–27.57	–4.28
(最小値、最大値)	(–219.29, 57.14)	(–396.43, 258.00)	(–247.86, 193.33)	(–143.33, 144.29)	(–82.86, 93.57)
Month 9 (継続投与試験の Week 24)					
n	99	191	97	80	87
平均値 (SD)	48.816 (42.996)	51.649 (51.139)	48.369 (54.688)	52.699 (52.330)	46.480 (49.982)
中央値	40.00	37.86	31.00	36.91	32.50
(最小値、最大値)	(0.00, 272.00)	(0.00, 240.00)	(0.00, 280.00)	(0.00, 278.57)	(0.00, 266.67)
Month 9 におけるベースラインからの変化量					
n	99	191	97	80	87
平均値 (SD)	–34.499 (49.704)	–41.069 (60.370)	–33.957 (49.851)	–31.135 (47.421)	–5.110 (44.199)
中央値	–37.86	–32.86	–29.58	–30.34	–6.00
(最小値、最大値)	(–221.61, 180.33)	(–396.43, 111.43)	(–251.43, 80.72)	(–151.42, 144.29)	(–147.50, 223.34)

表 2.6-16. sWASO（分）：測定値とベースラインからの変化量（ID-078A303 試験、Full analysis set）（続き）

評価時点 統計量 (分)	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 270	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 127
			検証試験		継続投与試験
Month 12 (継続投与試験の Week 36)					
n	88	170	87	70	83
平均値 (SD)	43.708 (38.475)	48.868 (53.084)	45.820 (53.913)	44.931 (40.296)	43.532 (45.206)
中央値	30.00	31.13	30.00	33.93	30.00
(最小値、最大値)	(0.00, 172.50)	(0.00, 288.00)	(0.00, 295.00)	(0.00, 200.00)	(0.00, 242.86)
Month 12 におけるベースラインからの変化量					
n	88	170	87	70	83
平均値 (SD)	–40.766 (45.710)	–42.623 (57.437)	–37.978 (53.745)	–37.614 (39.802)	–10.125 (33.306)
中央値	–33.68	–34.29	–29.53	–33.58	–6.67
(最小値、最大値)	(–229.72, 62.14)	(–396.43, 111.43)	(–249.29, 105.14)	(–157.14, 87.86)	(–151.07, 96.43)
EODBT (継続投与試験の Week 40)					
n	66	139	73	52	60
平均値 (SD)	42.458 (32.466)	51.121 (54.189)	47.073 (52.886)	42.370 (37.238)	42.593 (45.963)
中央値	39.17	30.00	29.29	29.65	31.07
(最小値、最大値)	(0.00, 157.50)	(0.00,240.00)	(0.00,245.71)	(0.00, 160.00)	(0.00, 247.00)
EODBT におけるベースラインからの変化量					
n	66	139	73	52	60
平均値 (SD)	–38.372 (37.210)	–42.908 (67.448)	–34.849 (52.091)	–43.283 (43.293)	–9.006 (44.342)
中央値	–35.34	–37.86	–25.64	–34.64	–5.32
(最小値、最大値)	(–152.71, 42.14)	(–396.43, 162.86)	(–217.14, 77.97)	(–150.00, 45.71)	(–176.79, 164.28)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。そのため、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群と他の投与群との間でベースライン値及びベースラインからの変化量を直接比較できない。
EODBT：二重盲検期の投与終了、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-14 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの時点でも、sWASO の検証試験のベースラインからの変化量の平均値にダリドレキサント群とプラセボ群との間で差は認められなかった。すべての群で数値上の改善が認められた（表 2.6-17）。

表 2.6-17. sWASO（分）：Month 6、Month 9 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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 6 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	108	–40.14 [–48.331, –31.956]	–5.38 [–17.275, 6.506]	0.3742
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	220	–31.86 [–37.716, –26.008]	2.90 [–7.526, 13.320]	0.5853
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	105	–33.18 [–41.552, –24.807]	1.58 [–10.427, 13.586]	0.7962
プラセボ群 (N = 128)	98	–34.76 [–43.409, –26.109]	-	-
Month 9 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	99	–33.62 [–42.163, –25.078]	–0.78 [–13.377, 11.815]	0.9031
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	191	–34.61 [–40.792, –28.426]	–1.77 [–12.903, 9.365]	0.7550
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	97	–33.68 [–42.421, –24.947]	–0.84 [–13.566, 11.877]	0.8963
プラセボ群 (N = 128)	80	–32.84 [–42.121, –23.558]	-	-
Month 12 におけるベースラインからの変化量				
ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 142)	88	–40.28 [–48.787, –31.763]	–5.45 [–18.036, 7.144]	0.3957
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 270)	170	–36.34 [–42.504, –30.183]	–1.51 [–12.652, 9.624]	0.7895
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 137)	87	–36.84 [–45.524, –28.163]	–2.01 [–14.711, 10.683]	0.7554
プラセボ群 (N = 128)	70	–34.83 [–44.138, –25.521]	-	-

Month 6 の評価時点には検証試験の期間が含まれ、継続投与試験の Week 12 に相当する。Month 9（Week 24）及び Month 12（Week 36）についても同様である。
反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点
プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：不明の値がない被験者数、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-15 改変

2.6.2.2.5 プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群における sTST、IDSIQ スコア、sLSO 及び sWASO の継続投与試験のベースラインからの変化量（事後解析）

sTST、IDSIQ スコア、sLSO 及び sWASO の継続投与試験のベースラインからの変化量を、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群の間で比較する事後解析を行った。

継続投与試験の Week 12、Week 24 及び Week 36 における sTST 及び IDSIQ Sleepiness 領域スコアの群間解析の結果を表 2.6-18 に示した。

sTST、IDSIQ Sleepiness 領域スコアを含むすべての IDSIQ スコア及び sLSO の結果は、検証試験で 3 ヵ月間のプラセボ投与中にベースラインの睡眠時及び日中のパラメータに明らかな改善が認められた被験者においても、ダリドレキサント 25 mg 投与の有効性を裏付けるものであった。

全体として、sTST、IDSIQ スコア、sLSO 及び sWASO の継続投与試験のベースラインの平均値は、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群で類似していた（表 2.6-3）。

sTST の継続投与試験でのベースラインからの変化量のプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群との差における最小二乗平均の推定値は、Week 12、Week 24 及び Week 36 でそれぞれ 28.36 分（$p < 0.0001$）、30.23 分（$p = 0.0002$）及び 25.74 分（$p = 0.0021$）であった（表 2.6-18）。

IDSIQ Sleepiness 領域スコアの継続投与試験でのベースラインからの変化量のプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群との差における最小二乗平均の推定値は、Week 12、Week 24 及び Week 36 でそれぞれ–0.49（p = 0.4025）、–1.65（p = 0.0108）及び–0.90（p = 0.2059）であった（表 2.6-18）。IDSIQ の合計スコア及び他のすべての領域スコアの結果は、IDSIQ Sleepiness 領域スコアの結果と類似していた。

sLSO の継続投与試験でのベースラインからの変化量のプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群との差における最小二乗平均の推定値は、Week 12、Week 24 及び Week 36 でそれぞれ–12.31 分（p = 0.0185）、–3.93 分（p = 0.3823）及び–15.14 分（p = 0.0046）であった。

sWASO の継続投与試験でのベースラインからの変化量のプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群との差における最小二乗平均の推定値は、Week 12、Week 24 及び Week 36 でそれぞれ–1.89 分（p = 0.6771）、–1.04 分（p = 0.8583）及び–3.94 分（p = 0.4342）であった。

表 2.6-18. sTST 及び IDSIQ Sleepiness 領域スコア：Week 12、Week 24 及び Week 36 における継続投与試験のベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A303 試験、Full analysis set）

評価時点 投与群	n	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)
sTST：Week 12 におけるベースラインからの変化量				
プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 127)	99	29.97 [20.124, 39.824]	28.36 [14.398, 42.324]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 128)	97	1.61 [–8.322, 11.547]	-	-
sTST：Week 24 におけるベースラインからの変化量				
プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 127)	87	37.22 [26.457, 47.985]	30.23 [14.751, 45.713]	0.0002
プラセボ群 (N = 128)	79	6.99 [–4.160, 18.137]	-	-
sTST：Week 36 におけるベースラインからの変化量				
プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 127)	83	34.25 [23.109, 45.397]	25.74 [9.513, 41.964]	0.0021
プラセボ群 (N = 128)	69	8.51 [–3.323, 20.353]	-	-
IDSIQ Sleepiness 領域スコア：Week 12 におけるベースラインからの変化量				
プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 127)	98	–1.02 [–1.833, –0.216]	–0.49 [–1.631, 0.657]	0.4025
プラセボ群 (N = 128)	99	–0.54 [–1.349, 0.273]	-	-
IDSIQ Sleepiness 領域スコア：Week 24 におけるベースラインからの変化量				
プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 127)	87	–2.34 [–3.209, –1.462]	–1.65 [–2.905, –0.385]	0.0108
プラセボ群 (N = 128)	78	–0.69 [–1.599, 0.219]	-	-
IDSIQ Sleepiness 領域スコア：Week 36 におけるベースラインからの変化量				
プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 127)	83	–1.89 [–2.837, –0.936]	–0.90 [–2.288, 0.496]	0.2059
プラセボ群 (N = 128)	67	–0.99 [–2.009, 0.028]	-	-

反復測定による混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = ベースライン + 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 × 評価時点

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、n：不明の値がない被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 11-16 改変

2.6.2.2.6 患者申告による不眠障害の症状とその影響

本項の評価項目については、継続投与試験のベースラインからの変化量のプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群との間の記述統計による比較は行わなかった。

2.6.2.2.6.1 VAS スコア

睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力の検証試験のベースラインからの増加（改善）が、継続投与試験の Week 40（EODBT）までのすべての評価時点でダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群に認められ、その増加量はダリドレキサント 50 mg 群で最大であった。

2.6.2.2.6.2 ISI スコア

ISI スコアのベースラインから Week 14、Week 27 及び Week 40 までの減少（改善）が、すべての評価時点ですべての投与群に認められ、その減少量は、プラセボ群に比べてすべてのダリドレキサント群（検証試験のベースライン時にダリドレキサントを割付けられた被験者）でわずかに大きかった。用量依存性の傾向は認められなかった。

検証試験で割付けられた治療を継続投与試験でも継続した被験者において、ISI スコアがベースラインから 6 ポイント以上減少した被験者の割合は、プラセボ群に比べてすべてのダリドレキサント群で高かった（Week 40：ダリドレキサント 10 mg 群 67.8%、25 mg 群 66.1%、50 mg 群 74.7%、プラセボ群 53.9%）。

2.6.2.2.6.3 患者申告による覚醒

検証試験で割付けられた治療を継続投与試験でも継続した被験者において、患者申告による覚醒回数のベースラインからの変化量の平均値は、–0.1～–1.0 の範囲でわずかに減少（改善）した。治療関連の一貫した傾向は認められなかった。

2.6.2.2.6.4 PGA-S 及び PGI-C（日中の症状）

日中の症状に関する患者による疾患重症度の全般的評価（PGA-S 及び PGI-C）の結果、すべての群でわずかな減少（改善）が認められ、群間差はわずかであり、明らかな用量関連性の傾向は認められなかった。

2.6.2.2.7 サブグループ解析

以下に Month 12 までのサブグループ解析の結果を示した。男女別の sTST 及び IDSIQ の領域ス

コアの一部の結果を除き、サブグループ間で明らかな差は認められなかった。

被験者数が非常に少ないサブグループ（75 歳以上、黒人又はアフリカ系アメリカ人など）では、意味のある結果の解釈はできなかった。

2.6.2.2.7.1 sTST のベースラインからの変化量

あらかじめ設定したサブグループ（年齢、性別、BMI、地域及び人種）に関して、sTST のベースラインからの変化量は、性別を除くサブグループで全体集団とおおむね類似した傾向を示した。性別のサブグループでは、すべての実薬群で sTST の変化量（増加、改善）は Month 6、Month 9 及び Month 12 のいずれの評価時点も一貫して女性と比べて男性で大きかった。しかし、女性より男性が少なく（すべての投与群で 50%未満）、信頼区間（CI）が広範囲に重なっていることから、結果の解釈には注意が必要である。

2.6.2.2.7.2 sLSO のベースラインからの変化量

あらかじめ設定したサブグループ（年齢）に関して、sLSO のベースラインからの変化量は、65 歳未満、65 歳以上、75 歳未満のサブグループで全体集団とおおむね類似した傾向を示した。

2.6.2.2.7.3 sWASO のベースラインからの変化量

あらかじめ設定したサブグループ（年齢）に関して、65 歳以上のサブグループでは、Month 9 及び Month 12 にすべての群で sWASO のベースラインからの減少（改善）が認められた。一方、65 歳未満のサブグループでは、ほとんど変化がないか、わずかな増加が認められた。

2.6.2.2.7.4 IDSIQ 合計スコア及び領域スコア

あらかじめ設定したサブグループ（年齢、性別、BMI、地域及び人種）に関して、IDSIQ 合計スコア、Sleepiness 領域スコア、Alert/Cognition 領域スコア及び Mood 領域スコアのベースラインからの変化量は、性別を除くサブグループで全体集団とおおむね類似した傾向を示した。性別のサブグループでは、すべての実薬群で IDSIQ 合計スコア及びすべての領域スコアの変化量（減少、改善）は一貫して女性と比べて男性で数値上大きく、特に Month 6 及び Month 12 で大きかった。しかし、女性より男性が少なく（すべての投与群で 50%未満）、CI が広範囲に重なっていることから、結果の解釈には注意が必要である。

2.6.2.3 安全性

2.6.2.3.1 治験薬の曝露量

本試験の二重盲検期の治験薬投与期間（平均値）は、プラセボ群（210 日）と比べてダリドレキサント群（10 mg 群 227 日、25 mg 群 231 日、50 mg 群 222 日、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 232 日）でわずかに長かった（表 2.6-19）。プラセボ群で曝露量が少ない主な原因として、

他の群と比較して二重盲検期の治験薬投与を中止した被験者の割合が高かったことが考えられる。

本試験の二重盲検期の治験薬投与の曝露量は、ダリドレキサント 10 mg 群で 88.1 人年、25 mg 群で 169.8 人年、50 mg 群で 83.3 人年、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群で 80.2 人年であり、プラセボ群で 73.5 人年であった（表 2.6-19）。

表 2.6-19. 試験治療の曝露量：継続投与試験（ID-078A303 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126
二重盲検期の治験薬投与期間 (日)					
n	142	268	137	128	126
平均値 (SD)	226.6 (91.6)	231.4 (85.3)	222.2 (93.2)	209.7 (97.2)	232.3 (88.6)
中央値	275 (2, 301)	277 (1, 321)	277 (1, 308)	274 (7, 298)	276 (9, 359)
(最小値、最大値)					
Q1, Q3	196, 281	196, 281	144, 280	107, 280	246, 281
二重盲検期の治験薬投与期間 (週) [n (%)]					
n	142	268	137	128	126
=< 4	8 (5.6)	8 (3.0)	5 (3.6)	9 (7.0)	7 (5.6)
> 4-8	7 (4.9)	14 (5.2)	9 (6.6)	9 (7.0)	4 (3.2)
> 8-12	4 (2.8)	4 (1.5)	4 (2.9)	2 (1.6)	2 (1.6)
> 12-16	12 (8.5)	19 (7.1)	12 (8.8)	15 (11.7)	11 (8.7)
> 16-20	0	9 (3.4)	4 (2.9)	0	2 (1.6)
> 20-24	1 (0.7)	4 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (0.8)
> 24-28	4 (2.8)	10 (3.7)	5 (3.6)	10 (7.8)	3 (2.4)
> 28-32	4 (2.8)	6 (2.2)	0	2 (1.6)	1 (0.8)
> 32-36	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
> 36-40	65 (45.8)	127 (47.4)	70 (51.1)	55 (43.0)	61 (48.4)
> 40	36 (25.4)	67 (25.0)	26 (19.0)	23 (18.0)	33 (26.2)
二重盲検期の治験薬投与の曝露量					
人年	88.1	169.8	83.3	73.5	80.2

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
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 12-1 改変

継続投与試験と検証試験を合わせた二重盲検期の治験薬投与期間（平均値）は、プラセボ群（304 日）と比べてダリドレキサント群（10 mg 群 321 日、25 mg 群 325 日、50 mg 群 316 日）で長かった（表 2.6-20）。

ダリドレキサント投与を受けた 547 例のうち曝露期間が 1 年以上（48 週超と定義）の被験者は 391 例（10 mg 群 101 例、25 mg 群 194 例、50 mg 群 96 例）であった。

表 2.6-20. 試験治療の曝露量：継続投与試験及び検証試験の併合（ID-078A303 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137	プラセボ群 N = 128
二重盲検期の治験薬投与期間 (日)				
n	142	268	137	128
平均値 (SD)	320.8 (91.6)	325.1 (85.5)	315.8 (92.7)	303.5 (96.8)
中央値	369 (95, 411)	370 (94, 418)	368 (97, 406)	367 (102, 402)
(最小値、最大値)				
Q1, Q3	293, 377	288, 375	253, 373	201, 372
二重盲検期の治験薬投与期間 (週) [n (%)]				
n	142	268	137	128
=< 12	0	0	0	0
> 12-16	2 (1.4)	5 (1.9)	5 (3.6)	3 (2.3)
> 16-20	11 (7.7)	10 (3.7)	8 (5.8)	14 (10.9)
> 20-24	3 (2.1)	11 (4.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
> 24-28	12 (8.5)	17 (6.3)	14 (10.2)	13 (10.2)
> 28-32	2 (1.4)	10 (3.7)	4 (2.9)	4 (3.1)
> 32-36	2 (1.4)	5 (1.9)	1 (0.7)	0
> 36-40	2 (1.4)	5 (1.9)	4 (2.9)	8 (6.3)
> 40-44	5 (3.5)	9 (3.4)	2 (1.5)	5 (3.9)
> 44-48	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.6)
> 48-52	11 (7.7)	22 (8.2)	11 (8.0)	9 (7.0)
> 52	90 (63.4)	172 (64.2)	85 (62.0)	69 (53.9)
二重盲検期の治験薬投与の曝露量				
人年	124.7	238.5	118.5	106.4

プラセボからダリドレキサント 25 mg に切り替えた被験者は含まれない。
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 5.3.5.1.3 Table 12-2 改変

継続投与試験と検証試験を合わせた試験治療の曝露量について、検証試験のスクリーニング時の年齢別［(65 歳未満、65 歳以上）及び（75 歳未満、75 歳以上)］に事後解析を行った。その結果、曝露期間が 1 年以上の被験者は、ダリドレキサント投与を受けた 65 歳以上の被験者 219 例中 155 例（10 mg 群 40 例、25 mg 群 76 例、50 mg 群 39 例)、75 歳以上の被験者 36 例中 28 例（10 mg 群 10 例、25 mg 群 12 例、50 mg 群 6 例）であった。

継続投与試験のプラセボ run-out 期における治験薬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（平均値 8～9 日間）（表 2.6-21)。

表 2.6-21. 試験治療の曝露量：継続投与試験のプラセボ run-out 期（ID-078A303 試験、Treatment withdrawal set）

	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 99	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 189	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 93	プラセボ群 N = 78	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 88
プラセボ run-out 期の治験薬投与期間 (日)					
n	99	189	93	78	88
平均値 (SD)	8.0 (3.7)	8.4 (3.4)	8.8 (5.1)	7.9 (3.4)	8.3 (3.2)
中央値	7 (2, 32)	7 (2, 35)	7 (4, 35)	7 (3, 30)	7 (3, 23)
(最小値、最大値)					
Q1, Q3	7, 8	7, 9	7, 8	7, 8	7, 8
プラセボ run-out 期の治験薬投与期間 (日) [n (%)]					
n	99	189	93	78	88
0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0
2	2 (2.0)	3 (1.6)	0	0	0
3	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)	3 (3.4)
4	5 (5.1)	3 (1.6)	1 (1.1)	4 (5.1)	1 (1.1)
5	1 (1.0)	3 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.3)	2 (2.3)
6	1 (1.0)	4 (2.1)	3 (3.2)	4 (5.1)	1 (1.1)
7	49 (49.5)	94 (49.7)	51 (54.8)	38 (48.7)	43 (48.9)
8	19 (19.2)	29 (15.3)	14 (15.1)	17 (21.8)	17 (19.3)
9	7 (7.1)	20 (10.6)	10 (10.8)	6 (7.7)	9 (10.2)
>= 10	14 (14.1)	33 (17.5)	13 (14.0)	7 (9.0)	12 (13.6)

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 5.3.5.1.3 Table 12-3 改変

2.6.2.3.2 試験期間中の併用薬の使用

二重盲検期の治験薬投与中における併用薬の使用は、70.9%（568/801 例）の被験者で報告された。

併用薬の使用の傾向は検証試験と類似しており、投与群間でおおむね類似していた。

2.6.2.3.3 有害事象

治療下で発現した有害事象の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 37.3%（53/142 例）、25 mg 群 38.4%（103/268 例）、50 mg 群 40.1%（55/137 例）、プラセボ群 35.2%（45/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 38.1%（48/126 例）であった（表 2.6-22）。

表 2.6-22. 治療下で発現した有害事象の要約（ID-078A303 試験、Safety set）

	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	プラセボ群	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群
Safety set (N)	142	268	137	128	126
1 件以上の有害事象を発現した被験者 [n (%)]					
治療下で発現した有害事象 [1)]	53 (37.3)	103 (38.4)	55 (40.1)	45 (35.2)	48 (38.1)
二重盲検期に治療下で発現した有害事象 [2)]	52 (36.6)	101 (37.7)	52 (38.0)	43 (33.6)	48 (38.1)
二重盲検期に治療下で発現した治験薬と関連のある有害事象 [2)]	4 (2.8)	16 (6.0)	13 (9.5)	10 (7.8)	11 (8.7)
二重盲検期の治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (1.4)	10 (3.7)	9 (6.6)	6 (4.7)	6 (4.8)
二重盲検期の治験薬投与の中断に至った有害事象	7 (4.9)	13 (4.9)	8 (5.8)	4 (3.1)	5 (4.0)
治療下で発現した重篤な有害事象 [1)]	5 (3.5)	12 (4.5)	7 (5.1)	2 (1.6)	4 (3.2)
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象 [1)]	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
治療下で発現した AESI[1)]	0	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
死亡に至った有害事象 [1)]	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
Treatment withdrawal set (N)	99	189	93	78	88
1 件以上の有害事象を発現した被験者 [n (%)]					
プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象 [3)]	5 (5.1)	7 (3.7)	5 (5.4)	5 (6.4)	0

1) 二重盲検期の治験薬投与開始から当該治験薬投与終了（中止）後 30 日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 期に発現した事象のみを含めた。
AESI：特に注目すべき有害事象、N：解析対象集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 12-4 改変

2.6.2.3.3.1 治療下で発現した有害事象

2.6.2.3.3.1.1 二重盲検期に治療下で発現した有害事象

二重盲検期に治療下で発現した有害事象の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 36.6%（52/142 例）、25 mg 群 37.7%（101/268 例）、50 mg 群 38.0%（52/137 例）、プラセボ群 33.6%（43/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 38.1%（48/126 例）であった（表 2.6-23）。

最も多く認められた有害事象は上咽頭炎であり、ダリドレキサント 10 mg 群 4.9%（7/142 例）、25 mg 群 4.9%（13/268 例）、50 mg 群 8.0%（11/137 例）、プラセボ群 4.7%（6/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 8.7%（11/126 例）に発現した。

多くの有害事象（基本語）の発現割合は、ダリドレキサント群とプラセボ群で同程度であり、治療関連の一貫した傾向は認められなかった。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比べてダリドレキサント群で発現割合が 1%以上高かった有害事象は、上咽頭炎、偶発的過量投与、傾眠、咳嗽、肺

炎、背部痛、扁桃炎、尿路感染、筋肉痛及び肝酵素上昇であった。そのうち、偶発的過量投与、傾眠、咳嗽、肺炎、背部痛、扁桃炎及び肝酵素上昇はダリドレキサント群のみで認められた。

結果の解釈には、治験薬の曝露量の群間差を考慮する必要がある（2.6.2.3.1 項）。

表 2.6-23. 二重盲検期に治療下で発現した主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（ID-078A303 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n (%)	プラセボ群 N = 128 n (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	52 (36.6)	101 (37.7)	52 (38.0)	43 (33.6)	48 (38.1)
上咽頭炎	7 (4.9)	13 (4.9)	11 (8.0)	6 (4.7)	11 (8.7)
偶発的過量投与	4 (2.8)	3 (1.1)	4 (2.9)	0	4 (3.2)
傾眠	0	2 (0.7)	4 (2.9)	0	1 (0.8)
転倒	2 (1.4)	6 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
頭痛	2 (1.4)	6 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
咳嗽	2 (1.4)	2 (0.7)	3 (2.2)	0	0
肺炎	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (2.2)	0	1 (0.8)
背部痛	2 (1.4)	5 (1.9)	2 (1.5)	0	3 (2.4)
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	3 (2.4)
上気道感染	2 (1.4)	6 (2.2)	0	2 (1.6)	0
尿路感染	4 (2.8)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	2 (1.6)
筋肉痛	3 (2.1)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	2 (1.6)	3 (2.4)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.4)

二重盲検期に治療下で発現した有害事象には、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
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 12-5 改変

二重盲検期に治療下で発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 3.5%（5/142 例）、25 mg 群 3.0%（8/268 例）、50 mg 群 1.5%（2/137 例）、プラセボ群 3.9%（5/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 4.0%（5/126 例）であった。

二重盲検期に治療下で発現した治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 2.8%（4/142 例）、25 mg 群 6.0%（16/268 例）、50 mg 群 9.5%（13/137 例）、プラセボ群 7.8%（10/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 8.7%（11/126 例）であった。最も多く認められた事象は傾眠であり、ダリドレキサント 25 mg 群で 0.7%（2/268 例）、50 mg 群で 2.9%（4/137 例）に認められた。その他の事象は各投与群で 1 又は 2 例のみの発現であり、治療又は

用量に関連する傾向は認められなかった。

年齢（65 歳未満、65 歳以上及び 75 歳未満、75 歳以上）、BMI（25 kg/m^2 未満、25～30 kg/m^2、30 kg/m^2 超）、性別及び人種別（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他）では、二重盲検期の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.6.2.3.3.1.2 プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象

2.6.2.3.7.2 項に記載した。

2.6.2.3.3.1.3 安全性フォローアップ期に治療下で発現した有害事象

安全性フォローアップ期に治療下で発現した有害事象の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群 2.1%（3/142 例）、25 mg 群 2.6%（7/268 例）、50 mg 群 3.6%（5/137 例）、プラセボ群 3.9%（5/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 2.4%（3/126 例）であった。傾向又は懸念は認められなかった。

2.6.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.6.2.3.4.1 死亡

本試験では、二重盲検期の治験薬投与中に 2 例が死亡し、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

- 被験者番号 [redacted]（ダリドレキサント 10 mg 群）：心血管関連の既往歴のない 7[redacted] 歳女性被験者に、心房細動が ID-078A302 試験の Day 33 に発現し、Day 36 に消失した。ID-078A302 試験の Day 85 の ECG にて心房性期外収縮が認められたものの、中央判定で正常とされ、治験担当医師により臨床的に意味なしと判定された。

  継続投与試験の Day 43 に、被験者が自宅にて心筋梗塞の疑いのため死亡していたことが治験担当医師により報告された。Day 82 に被験者の家族により死亡が治験実施施設に報告され、死因は心臓発作と報告された。治験実施施設は医療記録を入手できず、剖検の実施については不明である。

- 被験者番号 [redacted]（ダリドレキサント 25 mg 群）：6[redacted] 歳女性被験者で ID-078A302 試験のスクリーニング時に T 波逆転が認められたが、この ECG 所見は非特異的であり、心症状を伴っていなかったため臨床的に意味なしと考えられた。試験期間中、クレアチンキナーゼ値は正常であった。同意取得時に心血管関連の既往歴はなく、関連する併用薬の報告もなかった。

  継続投与試験の Day 47 に心筋梗塞を発現し、Day 49 に隣人（被験者の緊急連絡先）が被験者宅を訪れ、被験者が床に倒れ死亡しているところを発見した。隣人が最後に被験者の生存を確認したのは 2 日前（Day 47）であったが、そのとき被験者は胸痛を訴えていたものの、更に 2 日前（Day 45）には正常であった。

死亡証明書に記載された死因は動脈硬化性心血管疾患による自然死（剖検報告書にて確認）であった。治験担当医師は、基礎疾患が死因に関連している可能性が高いとした。

本試験終了後に 1 例の死亡が治験依頼者の Global Drug Safety department により報告された。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 25 mg 群）：8[redacted] 歳女性被験者は、喫煙歴を有し、深部静脈血栓症、肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患及び皮膚有棘細胞癌（ID-078A301 試験のプラセボ run-in 期に報告され未回復）の既往歴を有していた。

  被験者は気管支炎のため入院した（Day 81～Day 91）。入院中、画像検査で 3 cm の肺腫瘤が認められた。Day 126 に悪心及び嘔吐のため再入院したが、翌日回復した。神経節腫及び肝腫瘤が認められたものの、被験者は生検に同意しなかった。Day 81 に認められた肺腫瘤に関連する転移性肺癌が認められた。肺癌に対する治療は行われなかった。

  被験者は Day 131 に二重盲検期の治験薬投与及び治験を中止し、Day 132 に退院した。Day 152 に転移性肺癌のため自宅にて死亡した。剖検は行われなかった。

報告された 3 例の死亡は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

2.6.2.3.4.2 重篤な有害事象

治療下で発現した重篤な有害事象は、ダリドレキサント 10 mg 群 3.5%（5/142 例）、25 mg 群 4.5%（12/268 例）、50 mg 群 5.1%（7/137 例）、プラセボ群 1.6%（2/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 3.2%（4/126 例）で認められた（表 2.6-24）。

重篤な有害事象の多くは 1 例のみに認められ、ダリドレキサントとの因果関係なしと判定され、傾向又は懸念は特定されなかった。

表 2.6-24. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A303 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n (%)	プラセボ群 N = 128 n (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	5 (3.5)	12 (4.5)	7 (5.1)	2 (1.6)	4 (3.2)
憩室炎	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
骨障害	0	0	1 (0.7)	0	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.7)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.7)	0	0
肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.7)	0	0
心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
アルコール中毒	0	1 (0.4)	0	0	0
動脈硬化症	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支炎	0	1 (0.4)	0	0	0
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	0	0
胸痛	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈狭窄	0	1 (0.4)	0	0	0
嗜眠	0	1 (0.4)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	1 (0.4)	0	0	0
精神状態変化	0	1 (0.4)	0	0	0
悪心	0	1 (0.4)	0	0	0
起立不耐性	0	1 (0.4)	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.4)	0	0	0
肺腫瘤	0	1 (0.4)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.4)	0	0	0
嘔吐	0	1 (0.4)	0	0	0
乳癌	2 (1.4)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)
椎間板突出	1 (0.7)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (0.8)	0
頭部損傷	0	0	0	1 (0.8)	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.8)	0
自殺念慮	0	0	0	1 (0.8)	0
混合性大動脈弁疾患	0	0	0	0	1 (0.8)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.8)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.8)

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験薬投与終了（中止）後 30 日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 5.3.5.1.3 Table 12-7 改変

以下に、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重篤な有害事象が認められた 2 例について記載した。その他の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

- 被験者番号 [redacted]（ダリドレキサント 25 mg 群）：6[redacted] 歳女性被験者は、肥満、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、高脂血症、胃食道逆流性疾患及び緑内障の合併症を有し、複数の併用薬（バルサルタン、アムロジピン、シンバスタチン、エゼチミブ、アセチルサリチル酸、チモロール及びブリモニジン）を使用していた。

  ID-078A301 試験のプラセボ run-in 期（Day –7）に非重篤な軽度の頻脈が発現し、Day 56 に消失した。被験者は ID-078A301 試験を完了し（Day 94）、ID-078A303 試験に移行した。

  継続投与試験の Day 51 に被験者に非重篤な軽度の体位性めまいが認められ、更に 3 件の非重篤な夜尿も報告された。被験者の夜間頻尿は治験担当医師に知らされていなかったものの、しばらく前から症状があった可能性があるため、被験者は予定どおり Day 124 に夜間頻尿の検査のため入院した。病院の神経内科の報告では、被験者は「間欠的夜尿症、無症候性調節障害、失神の可能性が高い」と診断された。頭部磁気共鳴画像法（MRI）、カラーデュプレックス超音波検査及び脳波検査では病理学的所見は認められなかった。起立検査で「無症候性起立性調節障害」（基本語：起立不耐性）が認められ、Day 126 に消失した。

  治験担当医師は、夜尿及び起立不耐性を治験薬との因果関係ありと判断した。二重盲検期の治験薬投与は中断されていたが（Day 124～Day 127）、重篤な起立不耐性のため Day 130 に中止に至った。

  被験者は、二重盲検期の治験薬投与中止から 9 週間後に末梢動脈閉塞性疾患の悪化のため入院した。さらに 7 週間半後に、慢性胆嚢炎及び胆石症（いずれも治験薬との因果関係なし）による胆嚢切除のため予定どおり入院した。

- 被験者番号 [redacted]（プラセボ群）：6[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人男性被験者は、認知症を患う 9[redacted] 歳の母親の主な介護者であり、失望感を覚え死にたいと考えた。

  Day 41 及び Day 42 の治験薬投与後に自殺を考え、銃を手にするか屋根から飛び降りるか考えた。

  被験者は Day 43 に治験実施施設に電話し、治験担当医師は両日の事象を治験薬との因果関係ありと判断し、二重盲検期の治験薬投与中止を指示した。最終投与日は Day 42 であり、プラセボ run-out 期への移行はなかった。

  Day 44 の評価時に、被験者は憂鬱ではあるものの自殺念慮はないと報告した。Day 44 の C-SSRS 評価では、既に報告されていた自殺念慮が確認され、被験者は両日ともに自殺念慮が 1～4 時間持続したと報告した。しかし、質問票の行動方法、計画あり又はなしの行動意思及び自殺企図に関する回答はいずれも否定的であった。

  被験者はセラピストに面会後、Day 48 に鬱状態は後遺症を伴い回復と評価された。被験者は試験の早期中止及び精神衛生科を外来受診することに同意した。被験者は、フルタイ

ムの介護従事者を援助する援助団体について調査中であった。

2.6.2.3.4.3 二重盲検期の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中止に至った有害事象は、ダリドレキサント 10 mg 群 1.4%（2/142 例）、25 mg 群 3.7%（10/268 例）、50 mg 群 6.6%（9/137 例）、プラセボ群 4.7%（6/128 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 4.8%（6/126 例）で認められた（表 2.6-25）。

二重盲検期の治験薬投与の中止に至った各有害事象の発現例数はいずれも各投与群 1 例のみであった。

表 2.6-25. 二重盲検期の治験薬投与の中止に至った有害事象（ID-078A303 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142 n（%）	ダリドレキサント 25 mg 群 [1)] N = 268 n（%）	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n（%）	プラセボ群 N = 128 n（%）	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n（%）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	2 (1.4)	10 (3.7)	9 (6.6)	6 (4.7)	6 (4.8)
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
疲労	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
自殺念慮	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.7)	0	0
食欲減退	0	0	1 (0.7)	0	0
体液貯留	0	0	1 (0.7)	0	0
上咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	0
亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
扁桃炎	0	0	1 (0.7)	0	0
動脈硬化症	0	1 (0.4)	0	0	0
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈狭窄	0	1 (0.4)	0	0	0
憩室炎	0	1 (0.4)	0	0	0
異常感	0	1 (0.4)	0	0	0
宿酔	0	1 (0.4)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	1 (0.4)	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	1 (0.4)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)
乳癌	1 (0.7)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (0.8)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (0.8)	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.8)	0
回転性めまい	0	0	0	1 (0.8)	0
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.8)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.8)
現実感消失	0	0	0	0	1 (0.8)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.8)

1) 1 例（被験者番号[redacted]）に二重盲検期の治験薬投与の中止に至った重篤な有害事象として起立不耐性が報告されたが、電子症例報告書の二重盲検期の治験薬投与 log form では技術的な理由により有害事象による中止が選択できないため、本表には含まれていない。
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 5.3.5.1.3 Table 12-8 改変

2.6.2.3.4.4 二重盲検期の治験薬投与の中断に至った有害事象

二重盲検期の治験薬投与の中断に至った各有害事象は、コロナウイルス感染（ダリドレキサント 10 mg 群 2 例及び 25 mg 群 1 例に発現）を除き 1 例に 1 件のみの発現であった（表 2.6-26）。

表 2.6-26. 二重盲検期の治験薬投与の中断に至った有害事象（ID-078A303 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n (%)	プラセボ群 N = 128 n (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	7 (4.9)	13 (4.9)	8 (5.8)	4 (3.1)	5 (4.0)
骨障害	0	0	1 (0.7)	0	0
頭痛	0	0	1 (0.7)	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.7)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.7)	0	0
片頭痛	0	0	1 (0.7)	0	0
肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
閉経後出血	0	0	1 (0.7)	0	0
肩回旋筋腱板修復	0	0	1 (0.7)	0	0
コロナウイルス感染	2 (1.4)	1 (0.4)	0	0	0
アルコール中毒	0	1 (0.4)	0	0	0
鎮痛療法	0	1 (0.4)	0	0	0
無力症	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支炎	0	1 (0.4)	0	0	0
胸痛	0	1 (0.4)	0	0	0
注意力障害	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面骨骨折	0	1 (0.4)	0	0	0
転倒	0	1 (0.4)	0	0	0
股関節形成	0	1 (0.4)	0	0	0
関節手術	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇損傷	0	1 (0.4)	0	0	0
上咽頭炎	0	1 (0.4)	0	0	0
悪心	0	1 (0.4)	0	0	0
悪夢	0	1 (0.4)	0	0	0
起立不耐性	0	1 (0.4)	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.4)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	1 (0.7)	0	0	0	0
バニオン手術	1 (0.7)	0	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0
子宮摘出	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.6-26. 二重盲検期の治験薬投与の中断に至った有害事象（ID-078A303 試験、Safety set）（続き）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 142 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n (%)	プラセボ群 N = 128 n (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n (%)
咽頭炎	1 (0.7)	0	0	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (0.8)	0
消化管感染	0	0	0	1 (0.8)	0
網膜剥離	0	0	0	1 (0.8)	0
網膜復位	0	0	0	1 (0.8)	0
ストレス	0	0	0	1 (0.8)	0
熱傷	0	0	0	1 (0.8)	0
混合性大動脈弁疾患	0	0	0	0	1 (0.8)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.8)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.8)
足骨折	0	0	0	0	1 (0.8)
扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.8)

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 5.3.5.1.3 Table 12-9 改変

2.6.2.3.4.5 特に注目すべき有害事象（AESI）

2.6.2.3.4.5.1 303 試験中に発現した AESI

本試験中、AESI は 3 例（ダリドレキサント 25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群各 1 例）のみで認められた。

- 「幻覚／睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動を伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI（基本語：異常な夢、非重篤）がダリドレキサント 50 mg 群 1 例で認められた。
- 「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（基本語：傾眠、非重篤）がダリドレキサント 25 mg 群 1 例で認められた。
- 「自殺／自傷行為」に分類される AESI（基本語：自殺念慮、重篤）がプラセボ群 1 例で認められた。

「カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI は認められなかった。

2.6.2.3.4.5.2 ID-078A301 試験中又は ID-078A302 試験中に発現し ID-078A303 試験中も継続中であった AESI

ID-078A301 試験中又は ID-078A302 試験中に発現し、ID-078A303 試験中も継続した AESI は 3 例で認められた。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 25 mg 群）：非重篤な異常感及び嗜眠

- 被験者番号[redacted]（プラセボ群）：非重篤な傾眠
- 被験者番号[redacted]（プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群）：非重篤な傾眠

2.6.2.3.4.6 妊娠

本試験中、妊娠は報告されなかった。

2.6.2.3.5 臨床検査

2.6.2.3.5.1 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量（平均値及び中央値）は投与群間で同程度であり、治療又は用量依存性の変化は認められなかった。

二重盲検期の血液学的検査値（白血球、好酸球、リンパ球及び赤血球）のシフト解析（ベースラインの正常値からベースライン後の最大値へのシフト）について、ダリドレキサント群とプラセボ群との間で意味のある又は一貫した差は認められなかった。

二重盲検期に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いずれの群でも低く、いずれのパラメータでも治療又は用量依存性の傾向は認められなかった（表 2.6-27）。

表 2.6-27. 二重盲検期の顕著な血液学的検査値異常（ID-078A303 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 10 mg 群 N = 142 n/Nn (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268 n/Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 128 n/Nn (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n/Nn (%)
ヘマトクリット (L/L)					
< 0.32 (男性) 又は< 0.28 (女性)			1 / 125 (0.8)		
ヘモグロビン (g/L)					
< 100			2 / 125 (1.6)		
網状赤血球数/赤血球数（%）					
> 2.5	5 / 125 (4.0)	7 / 249 (2.8)	2 / 125 (1.6)	4 / 119 (3.4)	2 / 110 (1.8)
血小板数 (10^9/L)					
> 600				1 / 119 (0.8)	
白血球数 (10^9/L)					
< 3.0	1 / 125 (0.8)	2 / 249 (0.8)			2 / 110 (1.8)
> 20.0				1 / 119 (0.8)	
リンパ球数 (10^9/L)					
< 0.5	2 / 125 (1.6)			1 / 119 (0.8)	
< 0.8	4 / 125 (3.2)	6 / 249 (2.4)		3 / 119 (2.5)	2 / 110 (1.8)
> 4.0	1 / 125 (0.8)	2 / 249 (0.8)	1 / 125 (0.8)		1 / 110 (0.9)
好中球数 (10^9/L)					
< 1.5	1 / 122 (0.8)	3 / 243 (1.2)			2 / 106 (1.9)
好酸球数/白血球数 (%)					
> 5.0	20 / 125 (16.0)	40 / 249 (16.1)	14 / 125 (11.2)	20 / 119 (16.8)	12 / 110 (10.9)

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。
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後に少なくとも 1 回の検査値が得られた被験者数）
出典：モジュール 5.3.5.1.3 Table 12-12 改変

2.6.2.3.5.2 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量（平均値及び中央値）は投与群間で同程度であり、治療又は用量依存性の変化は認められなかった。

二重盲検期の血液生化学的検査値のシフト解析（ベースラインの正常値からベースライン後の最大値へのシフト）について、ダリドレキサント群とプラセボ群との間で臨床的に意味のある又は一貫した差は認められなかった。また、治療又は用量依存性の変化は認められなかった。

二重盲検期に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いずれの群でも低く、いずれのパラメータでも治療又は用量依存性の傾向は認められなかった（表 2.6-28）。

肝臓関連のパラメータの、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）、ビリルビン及びアルカリフォスファターゼ（ALP）の増加が認められた被験者は少なく、基準値上限の 3 倍超（5 倍未満）の AST/ALT 増加が 2 例（いずれもプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群）、基準値上限の 1.5 倍超（2 倍未満）のビリルビン増加が 5

例（ダリドレキサント 10 mg 群 1 例、50 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 2 例）に認められたのみであった。

表 2.6-28. 二重盲検期の顕著な血液生化学的検査値異常（ID-078A303 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 10 mg 群 N = 142 n/Nn (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268 n/Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 128 n/Nn (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n/Nn (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)					
> 3 × ULN					2 / 110 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)					
> 3 × ULN					1 / 110 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (U/L)					
> 2.5 × ULN	2 / 126 (1.6)	5 / 249 (2.0)	2 / 124 (1.6)	2 / 119 (1.7)	2 / 110 (1.8)
> 5 × ULN		1 / 249 (0.4)		1 / 119 (0.8)	
クレアチンキナーゼ (U/L)					
> 5 × ULN	2 / 126 (1.6)				1 / 110 (0.9)
チロトロピン (mIU/L)					
< 0.28	1 / 126 (0.8)	9 / 249 (3.6)	5 / 124 (4.0)	6 / 119 (5.0)	3 / 110 (2.7)
> 6.6		1 / 249 (0.4)	2 / 124 (1.6)		2 / 110 (1.8)
チロキシン (nmol/L)					
< 53	3 / 126 (2.4)	2 / 249 (0.8)		1 / 119 (0.8)	1 / 110 (0.9)
遊離チロキシン (pmol/L)					
< 7.2			1 / 124 (0.8)		
> 24		3 / 249 (1.2)	1 / 124 (0.8)	1 / 119 (0.8)	
トリヨードチロニン (nmol/L)					
< 0.9	2 / 126 (1.6)	3 / 249 (1.2)			1 / 110 (0.9)
> 3.6		2 / 249 (0.8)		1 / 119 (0.8)	
遊離トリヨードチロニン (pmol/L)					
< 2.8	1 / 126 (0.8)	2 / 249 (0.8)			1 / 110 (0.9)
> 7.8		1 / 249 (0.4)	1 / 124 (0.8)	2 / 119 (1.7)	
推定糸球体ろ過率 (mL/min/1.73m^2)					
< 30			2 / 123 (1.6)		
< 60	19 / 126 (15.1)	32 / 249 (12.9)	15 / 123 (12.2)	21 / 119 (17.6)	13 / 110 (11.8)
クレアチニン (µmol/L)					
> 1.5 × ULN (ベースラインが ULN 超の場合は> 1.5 × ベースライン)			2 / 124 (1.6)		
尿素窒素 (mmol/L)					
> 2.5 × ULN			1 / 124 (0.8)		

表 2.6-28. 二重盲検期の顕著な血液生化学的検査値異常（ID-078A303 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 10 mg 群 N = 142 n/Nn (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 268 n/Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 137 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 128 n/Nn (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 126 n/Nn (%)
トリグリセリド (mmol/L)					
＞5.7		2 / 249 (0.8)	2 / 124 (1.6)	3 / 119 (2.5)	3 / 110 (2.7)
グルコース (mmol/L)					
＜3.0		1 / 249 (0.4)		1 / 119 (0.8)	1 / 110 (0.9)
＞8.9	9 / 126 (7.1)	24 / 249 (9.6)	9 / 124 (7.3)	10 / 119 (8.4)	9 / 110 (8.2)
＞13.9	2 / 126 (1.6)	3 / 249 (1.2)	2 / 124 (1.6)	7 / 119 (5.9)	2 / 110 (1.8)
尿酸塩 (μmol/L)					
＞590	1 / 126 (0.8)			1 / 119 (0.8)	2 / 110 (1.8)
ナトリウム (mmol/L)					
＜130					1 / 110 (0.9)
カリウム (mmol /L)					
＜3.2	1 / 126 (0.8)		1 / 124 (0.8)		
＞5.5	1 / 126 (0.8)	5 / 249 (2.0)	2 / 124 (1.6)	3 / 119 (2.5)	1 / 110 (0.9)
＞6.0		1 / 249 (0.4)			
カルシウム (mmol /L)					
＞2.9				1 / 119 (0.8)	

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群では検証試験のベースライン、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では継続投与試験のベースラインを用いた。
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後に少なくとも 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 5.3.5.1.3 Table 12-13 改変

2.6.2.3.6 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

2.6.2.3.6.1 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 Week 14、Week 27、Week 40 及びプラセボ run-out 期までの変化量（平均値及び中央値）は臨床的に顕著ではなく、治療又は用量関連の一貫した傾向は認められなかった。

体重のベースラインから本試験の最終評価時点までの変化量（平均値）は顕著でなく、変化量の中央値は投与群全体で 0.1～0.8 kg の範囲であった。

2.6.2.3.6.2 心電図

12 誘導 ECG のベースラインから各評価時点（Week 14、Week 27、Week 40 及びプラセボ run-out 期来院時）までの変化量（平均値及び中央値）に、治療又は用量関連の一貫した傾向は認められず、プラセボ群と比較した際に全身性作用の徴候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、投与群間で同程度であり、治療又は

用量関連の明らかな傾向は認められなかった。

2.6.2.3.7 離脱症状

2.6.2.3.7.1 ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票

BWSQ の合計スコア（0～40 点）の平均値及び中央値は、二重盲検期の治験薬投与の最終評価時及びプラセボ run-out 期の終了時において、すべての群で非常に低かった（表 2.6-29）。二重盲検期の治験薬投与の最終評価時からプラセボ run-out 期の終了時までの変化量は少なく、投与群間で大きな差はなかった。

BWSQ の合計スコアが 20 点超であった被験者は、二重盲検期の治験薬投与の最終評価時のダリドレキサント 25 mg 群 1 例のみであり、プラセボ run-out 期の終了時には認められなかった。

BWSQ で重度と評価された症状が一つ以上あった被験者は少なく、二重盲検期の治験薬投与の最終評価時ではダリドレキサント 10 mg 群 7.1%（6/84 例）、25 mg 群 5.4%（9/168 例）、50 mg 群 3.7%（3/81 例）、プラセボ群 1.5%（1/67 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 3.8%（3/78 例）であった。プラセボ run-out 期の終了時は同程度又は更に少なく、ダリドレキサント 10 mg 群 4.7%（4/86 例）、25 mg 群 4.3%（7/163 例）、50 mg 群 1.3%（1/80 例）、プラセボ群 1.4%（1/71 例）、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 0%（0/80 例）であった。

表 2.6-29. BWSQ の合計スコア：二重盲検期の治験薬投与の最終評価時及びプラセボ run-out 期の終了時における測定値及び変化量（ID-078A303 試験、Treatment withdrawal set）

評価時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 99	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 189	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 93	プラセボ群 N = 78	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 88
二重盲検期の治験薬投与の最終評価時					
n	84	168	81	67	78
平均値 (SD)	1.6 (3.3)	2.0 (3.4)	1.4 (2.3)	1.0 (1.7)	1.8 (3.2)
中央値	0 (0, 19)	1 (0, 27)	0 (0, 10)	0 (0, 8)	0 (0, 17)
(最小値、最大値)					
プラセボ run-out 期の終了時					
n	80	157	79	64	75
平均値 (SD)	1.2 (2.7)	1.6 (3.0)	1.0 (2.0)	0.6 (1.2)	1.7 (2.9)
中央値	0 (0, 18)	1 (0, 19)	0 (0, 9)	0 (0, 7)	0 (0, 11)
(最小値、最大値)					
二重盲検期の治験薬投与の最終評価時からプラセボ run-out 期の終了時までの変化量					
n	80	157	79	64	75
平均値 (SD)	–0.3 (1.4)	–0.4 (2.4)	–0.4 (1.7)	–0.4 (1.5)	0.1 (2.6)
中央値	0 (–6, 3)	0 (–12, 11)	0 (–6, 5)	0 (–6, 4)	0 (–12, 11)
(最小値、最大値)					

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 5.3.5.1.3 Table 12-15 改変

2.6.2.3.7.2 プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象

プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象の発現割合は低く、多くの事象は 1 例のみに認められた（表 2.6-30）。発現割合はプラセボ群で最も高く、いずれの群でも用量依存性の傾向は認められなかった。離脱症状又は反跳性不眠を示す傾向は認められなかった。

表 2.6-30. プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象（ID-078A303 試験、Treatment withdrawal set）

基本語	ダリドレキサント 10 mg 群 N = 99 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 189 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 93 n (%)	プラセボ群 N = 78 n (%)	プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 N = 88 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	5 (5.1)	7 (3.7)	5 (5.4)	5 (6.4)	0
上咽頭炎	0	2 (1.1)	2 (2.2)	0	0
脳振盪	0	0	1 (1.1)	0	0
膀胱炎	0	0	1 (1.1)	0	0
転倒	0	0	1 (1.1)	0	0
悪心	0	0	1 (1.1)	0	0
背部痛	0	2 (1.1)	0	0	0
胃腸炎	0	1 (0.5)	0	0	0
高血圧	0	1 (0.5)	0	0	0
鉄欠乏	0	1 (0.5)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.5)	0	0	0
平均赤血球容積増加	0	1 (0.5)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (2.0)	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.0)	0	0	0	0
胸部不快感	1 (1.0)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.0)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.0)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	1 (1.3)	0
下痢	0	0	0	1 (1.3)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (1.3)	0
片頭痛	0	0	0	1 (1.3)	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (1.3)	0

プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象には、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 6 の来院日とした。
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 5.3.5.1.3 Table 12-16 改変

2.6.2.3.7.3 プラセボ run-out 期の心電図所見

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、ダリドレキサント 10 mg 群 20.2%（20/99 例）、25 mg 群 22.8%（43/189 例）、50 mg 群 16.1%（15/93 例）、プラセボ群 16.7%（13/78 例）及びプラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群 19.3%（17/88 例）であり、治療又は用量依存性の明らかな傾向は認められなかった。

用量関連の一貫した影響は認められず、すべての ECG 所見は臨床的に重要でないと判断された。

2.6.2.3.8 反跳性不眠

プラセボ run-out 期の sTST 測定値の平均値及び中央値（プラセボ run-out 期間中の平均値）は、すべての群でベースラインより増加（改善）した。プラセボ run-out 期の sTST 測定値の平均値及び中央値並びにベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量は投与群間で同程度であり、治療又は用量関連の傾向は認められなかった（表 2.6-31）。

プラセボ／ダリドレキサント 25 mg 群では、プラセボ run-out 期の sTST 測定値の平均値及び中央値並びに継続投与試験のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量は、プラセボ群と同程度であった。

sTST のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の経験的累積分布では、いずれの投与群でも反跳性不眠の影響は認められなかった。

表 2.6-31. 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-078A303 試験、Treatment withdrawal set）

	ダリドレキサント	ダリドレキサント	ダリドレキサント	プラセボ群
評価時点	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	
統計量	N = 99	N = 189	N = 93	N = 78
ベースライン				
n	99	189	93	78
平均値 (SD)	304.123 (48.130)	302.846 (58.854)	309.152 (58.266)	306.443 (50.039)
中央値	310.71	307.86	320.71	307.50
(最小値、最大値)	(107.14, 411.43)	(117.86, 431.43)	(132.86, 424.29)	(195.00, 402.14)
プラセボ run-out 期				
n	83	158	85	62
平均値 (SD)	371.831 (62.913)	358.529 (76.192)	369.865 (98.679)	368.958 (77.372)
中央値	372.86	360.72	370.00	376.07
(最小値、最大値)	(222.86, 540.00)	(94.29, 526.43)	(131.43, 617.50)	(135.00, 497.14)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
n	83	158	85	62
平均値 (SD)	60.968 (57.721)	55.057 (62.668)	59.328 (76.014)	55.659 (69.920)
中央値	57.85	47.68	51.43	60.79
(最小値、最大値)	(–50.00, 203.57)	(–75.00, 343.58)	(–99.28, 253.21)	(–145.00, 290.25)

検証試験のベースラインを用いた。
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 5.3.5.1.3 Table 12-18 改変

2.6.2.3.9 翌朝の持ち越し効果及び日中の眠気

2.6.2.3.9.1 朝の眠気（視覚的アナログ尺度）

朝の眠気の VAS スコア（0～100 点）の平均値及び中央値（測定値）は、ベースラインにおいてダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。

継続投与試験期間中を通じて、朝の眠気の VAS スコア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増加（改善）していた。

すべての評価時点で、ベースラインからの変化量はプラセボ群と比べてダリドレキサント群で高いか同程度であり、用量関連の一貫した傾向は認められなかった。Week 40（EODBT 時）の変化量の平均値は、ダリドレキサント 10 mg 群 18.1 mm、25 mg 群 19.6 mm、50 mg 群 22.3 mm、プラセボ群 18.3 mm であった。

2.6.2.3.9.2 エプワース眠気尺度（ESS）

ESS の合計スコア（0～24 点、高い点ほど日中の眠気が強いことを示す）の平均値及び中央値は、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群でベースラインにおいて同程度であり（平均値：6.0～6.4）、ベースラインから Week 14、Week 27 及び Week 40 まで並びにプラセボ run-out 期間中の減少量（減少は改善を示す）も同程度であった。

Week 14、Week 27、Week 40 及びプラセボ run-out 期（Week 41）において、ESS の合計スコアが 16 点超であった被験者は各群 0～3 例と少なく、治療関連の明らかな傾向は認められなかった。

ESS の合計スコアが Visit 間で 4 点超増加した被験者の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群で 6%以下であり、治療関連の傾向は認められなかった。

2.6.2.3.10 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）に関して、ベースラインにおける平均値及び中央値（測定値）はダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群で同程度であった（平均値：16.4～17.9）。Week 14、Week 27、Week 40 及びプラセボ run-out 期における SDS 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、投与群間で同程度であった。減少量の平均値はプラセボ群と比べてダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群で一貫して大きかった。用量関連の明らかな傾向は認められなかった。

SDS の各項目の結果には、合計スコアと類似した傾向が認められた。

Week 14、Week 27、Week 40 及びプラセボ run-out 期の評価前の 1 週間に、患者が「実施できなかった（lost）」（学校や仕事を休んだ、又は通常の日常生活での役目を果たせなかった）と回答した日数は、すべての投与群で非常に少なく（平均値：0～0.2 日）、治療又は用量関連の傾向は認められなかった。

Week 14、Week 27、Week 40 及びプラセボ run-out 期の評価前の 1 週間に、患者が「生産性が低かった（underproductive）」と回答した日数は、すべての投与群で少なく（平均値：0.2～0.6 日）、治療関連の傾向は認められなかった。

2.6.3 結論

長期継続投与試験（最長投与期間 12 ヵ月）において、ダリドレキサントの忍容性は良好であった。安全性プロファイルは 3 ヵ月間の検証試験と一致し、新たな安全性の所見は認められなかった。

AESI の発現例数は 3 例であり、投与群間で差は認められなかった。

本試験では、翌朝の過度の持ち越し効果及び薬物乱用の可能性のあるエビデンスは認められず、プラセボ run-out 期において、投与中止後の離脱症状又は反跳性不眠を示す徴候は認められなかった。

本試験の結果から、不眠障害の夜間及び日中の症状改善に対するダリドレキサントの有効性が、継続投与試験中（累積投与期間 1 年間に相当）も維持されたことが示された。ダリドレキサント群（特に 50 mg 群）で主観的評価項目である sTST 及び IDSIQ スコアに良好な結果が認められ、これは ID-078A301 及び ID-078A302 試験で認められた有意な改善が長期投与期間中も維持されたことを示すものであった。

検証試験でプラセボを 3 ヵ月間投与され、その後の継続投与試験でダリドレキサント 25 mg を投与された被験者では、継続投与試験のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな改善が

認められ、検証試験においてプラセボ投与で既に改善を示していた被験者に対しても、ダリドレキサント投与のベネフィットがあることが示された。

2.6.4 被験者の叙述

2.6.4.1 死亡

2.6.4.1.1 ダリドレキサント 10 mg

被験者[redacted]
事象： 心臓発作［基本語（PT）：心筋梗塞］
試験： ID-078A303
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 mg

被験者は不眠障害と診断された 7[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。文書同意取得時に継続していた重要な合併症は、甲状腺機能低下症であった。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（25 μg、1 日 1 回）であった。BMI は 31.78 kg/m^2 であった。

ID-078A302 試験の Day 33 に中等度の心房細動（PT）が発現し、Day 36 に回復した。更に軽度の血中尿酸増加、糸球体ろ過量減少及び血中クレアチニン増加（すべて PT）も発現し、いずれも Day 62 に回復した。発現した事象はすべて非重篤で治療の必要はなく、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。Day 43 にメトプロロール酒石酸塩（12.5 mg、1 日 2 回）の予防的投与を開始し、現在も投与中である。

治験実施施設は Day 33（Visit 6 に 2 回目の夜間 PSG 検査を行った翌朝）に、治験実施計画書で規定していない ECG を行い、心房細動が検出された。その後、Day 36 に規定外来院を行うように本被験者に依頼した。Day 36 の ECG で心房性期外収縮が認められたが、中央検査機関の判読者により正常と評価され、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

ID-078A302 試験の Day –31 及び Day –1 の ECG は正常であった。ID-078A302 試験の Day 85 に最後に測定した ECG で心房性期外収縮が認められたが、中央検査機関の判読者により正常と評価され、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

Day 93～Day 100 に非重篤で軽度の上咽頭炎（PT）が発現したが、治療は行われず、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。ID-078A302 試験中に発現した有害事象のうち、治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 112 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。Day 13 に電話連絡した際、健康状態は良好であり、有害事象は報告されなかった。

ID-078A303 試験の Day 43 に、重篤な有害事象として重度の心筋梗塞（PT）が発現し、同日死亡した。自宅で死亡が確認され、正確な死亡時刻は不明であった。Day 82 に近親者から治験実施

施設に死亡が報告された。家族が報告した死因は心臓発作であった。治験実施施設は診療記録を入手することができなかったため、剖検実施の有無は不明であった。死亡前に被験者が最後に治験薬を投与した日時は不明である。

Day –31（非絶食下）、Day –1（絶食下）、Day 33 及び Day 62（非絶食下）のコレステロール値は基準範囲を超えていた。トリグリセリドは全来院で基準範囲を超えていた。

		コレステロール（基準範囲：100-200 mg/dL）		トリグリセリド（基準範囲：50-150 mg/dL）	
	Day	mg/dL	対基準値上限	mg/dL	対基準値上限
ID-078A302試験	–31	213	1.07 × ULN	255	1.70 × ULN
	–1	246	1.23 × ULN	267	1.78 × ULN
	33	248	1.24 × ULN	400	2.67 × ULN
	36	198	-	356	2.37 × ULN
	62	206	1.03 × ULN	293	1.95 × ULN
	85	195	-	206	1.37 × ULN

ULN：基準値上限

Day 33（絶食下）、Day 36、Day 62（非絶食下）及び Day 85（絶食下）のクレアチニンは基準範囲を超えていた。血糖は Day 62（非絶食下）で基準範囲を超えていた。

		クレアチニン（基準範囲：0.49-1.12 mg/dL）		血糖（基準範囲：60-115 mg/dL）	
	Day	mg/dL	対基準値上限	mg/dL	対基準値上限
ID-078A302試験	–31	1.04	-	87	-
	–1	1.10	-	90	-
	33	1.34	1.20 × ULN	97	-
	36	1.21	1.08 × ULN	94	-
	62	1.21	1.08 × ULN	123	1.07 × ULN
	85	1.15	1.03 × ULN	97	-

ULN ：基準値上限

尿酸値は全来院（スクリーニング期及びプラセボ run-in 期を含む）で基準範囲を超えていた。また、全来院で中等度の腎機能障害が認められた。

		尿酸（基準範囲：3.0-7.0 mg/dL）		糸球体ろ過量
	Day	mg/dL	対基準値上限	mL/min/1.73m^2
ID-078A302試験	–31	8.8	1.26 × ULN	52
	–1	8.3	1.19 × ULN	49
	33	9.2	1.31 × ULN	39
	36	8.0	1.14 × ULN	44
	62	8.1	1.16 × ULN	44
	85	7.5	1.07 × ULN	46

ULN：基準値上限

血圧値において高血圧の徴候は認められなかった。

		血圧（mmHg）	
	Day	収縮期	拡張期
ID-078A302試験	−31	122	78
	−25	116	74
	−24	132	76
	−2	130	82
	−1	124	80
	1	124	78
	32	126	80
	33	120	82
	36	124	82
	55	108	64
	83	132	82
	85	112	66
	102	116	66
	112	116	64

C-SSRS 質問票において、スクリーニング時及び試験期間中に自殺念慮は報告されておらず、自殺傾向に関連する有害事象も報告されなかった。

本被験者は死亡日である Day 43 に試験を早期中止した。

2.6.4.1.2 ダリドレキサント 25 mg

被験者[redacted]
事象： 心筋梗塞（PT：心筋梗塞）
動脈硬化性心血管疾患（PT：動脈硬化症）
試験： ID-078A303
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 6[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の 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していた重要な合併症は、嚥下障害、消化不良、背部痛、変形性関節症、変形性脊椎症、関節炎及び心電図 T 波逆転であった。併用薬は炭酸カルシウム（1 錠、頓服）であり、消化不良の治療薬として投与を開始した。BMI は 31 kg/m^2 であった。

ID-078A302 試験中に発現した有害事象（PT）は、Day 1～Day 2 の下痢、Day 82～Day 83 のそう痒症、Day 89～Day 91 の末梢腫脹（医師記載用語：「両側性足腫脹」）、Day 94 以降の皮膚擦過傷（転帰不明）及び Day 96 の下痢であった。いずれも非重篤で軽度の事象であり、治療の必要はなく、治験責任医師により治験薬との関連はなく AESI ではないと判断された。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 96 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始し

た。

Day 5 に非重篤で中等度の節足動物咬傷（PT）が発現し、Day 5～Day 8 に過酸化水素（1 日 1 回、外用）による治療を要した。本事象は Day 8 に回復し、治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。

Day 47 に重篤で重度の心筋梗塞（PT）が発現した（未回復）。Day 49 に重篤で重度の動脈硬化症（PT）（発現日不明）により死亡した。隣人（本被験者の緊急連絡先）が Day 49 に本被験者のアパートに入り、床の上で死亡しているのを発見した。隣人が本被験者の生存を最後に確認したのは 2 日前（Day 47）であり、その 2 日前（Day 45）は健康状態が良好であったが、このときは胸痛があると訴えていた。後日、心筋梗塞の有害事象と診断され、eCRF に記載された。監察医務院の報告によると、死亡診断書に記載された死因は動脈硬化症であり、これは Day 51 付けの検死報告書で確認された死因であった。いずれの事象についても、治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。

治験責任医師のコメントによると、ID-078A302 試験の Day −29 の ECG で認められた T 波逆転は非特異的な所見であり、心臓の症状を伴わず、臨床的に重要な所見ではないと判断された。T 波逆転は本被験者の既往歴にも含まれている。試験期間中に実施したその他の ECG は、中央検査機関の判読者によりすべて正常と評価された。試験期間を通してクレアチンキナーゼ値は基準範囲内であった。

血液検査項目のうち、コレステロールは全来院で基準範囲を超えており、トリグリセリドは ID-078A302 試験の Day −29 及び Day 56 並びに ID-078A303 試験の Day 1 に基準範囲を超えており、血糖は ID-078A302 試験の Day −6 及び Day 89 に基準範囲を超えていた。また両試験期間を通して、中等度の腎機能障害も認められた。

		コレステロール（基準範囲：100-200 mg/dL）		トリグリセリド（基準範囲：50-150 mg/dL）	
	Day	mg/dL	対基準値上限	mg/dL	対基準値上限
ID-078A302試験	−29 (F)	232	1.16 × ULN	170	1.13 × ULN
	−6 (F)	266	1.33 × ULN	135	-
	29 (F)	234	1.17 × ULN	120	-
	56 (NF)	230	1.15 × ULN	151	1.01 × ULN
	83 (F)	224	1.12 × ULN	106	-
	89 (NF)	204	1.02 × ULN	136	-
ID-078A303試験	1 (NF)	217	1.09 × ULN	175	1.17 × ULN

F：絶食下、NF：非絶食下、ULN：基準値上限

		血糖（基準範囲：60-115 mg/dL）		糸球体ろ過量
	Day	mg/dL	対基準値上限	mL/min/1.73m^2
ID-078A302試験	−29 (F)	84	-	60
	−6 (F)	124	1.08 × ULN	52
	29 (F)	114	-	53
	56 (NF)	99	-	65
	83 (F)	110	-	55
	89 (NF)	158	1.37 × ULN	60
ID-078A303試験	1 (NF)	93	-	59

F：絶食下、NF：非絶食下、ULN：基準値上限

血圧値において高血圧の徴候は認められなかった。

		血圧（mmHg）	
	Day	収縮期	拡張期
ID-078A302試験	−29	113	86
	−23	111	82
	−18	120	85
	−7	135	79
	−6	131	87
	1	129	83
	28	119	83
	29	122	86
	56	114	84
	82	126	91
	83	107	79
	84	108	71
	96	117	66

C-SSRS 質問票において、スクリーニング時及び試験期間中に自殺念慮は報告されておらず、自殺傾向に関連する有害事象も報告されなかった。

本被験者は死亡日である Day 49 に治験薬投与及び試験を早期中止した。

2.6.4.1.3 プラセボ／ダリドレキサント 25 mg

該当なし

2.6.4.1.4 ダリドレキサント 50 mg

該当なし

2.6.4.1.5 プラセボ

該当なし

2.6.4.2 重篤な有害事象

2.6.4.2.1 ダリドレキサント 10 mg

被験者[redacted]
事象： 乳癌（PT：乳癌）
試験： ID-078A303
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 mg

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。文書同意取得時に継続していた合併症は、心室性期外収縮［プロプラノロール塩酸塩（40 mg、頓服）投与］及び頭痛［アセトアミノフェン（1 g、頓服）投与］であった。また、文書同意取得時に継続していた併用薬は、ジドロゲステロン／エストラジオール（2.5 mg/0.5 mg、1 日 1 回）であり、閉経治療のために投与されていた。

ID-078A302 試験中に頭痛（PT）が 2 回発現し、更に胸痛（PT）及び心室性期外収縮（PT、医師記載用語：「心室性期外収縮の悪化」）が発現した。いずれも非重篤で軽度の事象であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、ID-078A302 試験終了前に回復した。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 92 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。

左乳房に小結節を認めたため、ID-078A303 試験の Day 248 にかかりつけ医の診察を受けたところ、外科的切除を要する腫瘤が確認された。

ID-078A303 試験の単盲検プラセボ run-out 期中の Day 275 に、小結節切除のため入院し、重篤で中等度の乳癌（PT）と診断された（eCRF に記載された発現日は Day 248）。Day 275 に投与した薬剤は、セフロキシム アキセチル（1.5 g、1 回、予防的静脈内投与）、エチレフリン塩酸塩（2 mg、1 回、麻酔用静脈内投与）、フェンタニル（50 µg、1 日 4 回、麻酔用静脈内投与）、リドカイン（40 mg、1 回、麻酔用局所浸潤）、ミダゾラム（2 mg、1 回、麻酔用静脈内投与）、オキシコドン塩酸塩水和物（3 mg、1 回、静脈内投与。術後鎮痛薬として 5 mg、1 回、経口投与）、アセトアミノフェン（術後鎮痛薬として 1000 mg、1 回、静脈内投与）、フェニレフリン塩酸塩（0.1 mg、1 日 3 回、麻酔用静脈内投与）、プロポフォール（4385.2 mg、1 回、麻酔用静脈内投与。200 mg、1 回、麻酔用静脈内投与）、塩化ナトリウム（180 mg、1 回、麻酔用静脈内投与）及び臭化ロクロニウム（50 mg、必要時に麻酔用静脈内投与）であった。アセトアミノフェン（1 g、必要時に投与）は、術後の鎮痛薬として Day 275 に投与を開始したが、投与終了日は不明であった。重篤な事象であった乳癌は Day 276 に回復したと判断され、同日退院した。本事象は、治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断され、治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

Day 295 に乳癌の補助療法としてレトロゾール（2.5 mg、1 日 1 回）の投与を開始するとともに、

炭酸カルシウム（500 mg、1 日 2 回）、イブプロフェン（600 mg、頓服）、Vitamin D（0.01 mg、1 日 2 回、詳細不明）の予防的投与を開始し、EOS 了時点で投与を継続していた。

不眠障害の治療薬として、Day 295 にミルタザピン（7.5 mg、頓服）、Day 306 に塩酸ドキセピン（3 mg、1 日 1 回）の投与を開始し、いずれも EOS 時点で投与を継続していた。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 309 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： L3/L4/L5 の椎間板突出（PT：椎間板突出）
試験： ID-078A303
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 mg

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。文書同意取得時に継続していた合併症は、高血圧、肥満及び 2 型糖尿病であった。継続していた併用薬は、2 型糖尿病の治療薬としてメトホルミン塩酸塩（250 mg、1 日 1 回）、高血圧の治療薬としてヒドロクロロチアジド／バルサルタン（12.5 mg/160 mg、1 日 1 回）であった。

非重篤で軽度の事象が複数発現した［上気道感染、上咽頭炎、関節痛及び筋肉痛（すべて PT）］。いずれの事象も ID-078A302 試験終了前に回復した。関節痛のため、Day 87～Day 90 に単盲検プラセボ run-out 期を中断した。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 92 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 81 に、継続中の高血圧の治療薬としてカンデサルタン　シレキセチル／ヒドロクロロチアジド（16 mg/2.5 mg、1 日 1 回）の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 132 に、重篤で中等度の椎間板突出（PT）が発現し、入院を要した。背中に強い放散痛が認められ、Day 133 に入院した。MRI で椎間板突出が認められた。Metamizole（Day 137 以降 500 mg、1 日 4 回）、ナロキソン塩酸塩／tilidine hydrochloride（Day 143 及び Day 144 に 1 錠、1 日 2 回。Day 145 に 1 錠、1 日 1 回）及びメトカルバモール（Day 145 に 1500 mg、1 日 2 回。Day 146 以降、1500 mg、1 日 3 回）を投与した。症状は改善し、Day 137 に退院したが、本事象は EOT 時点で未回復であった。

ID-078A303 試験の Day 132 には、非重篤で中等度の尿路感染（PT）も発現した。本事象の治療用に Day 133～Day 139 にシプロフロキサシン 500 mg を 1 日 2 回投与し、7 日後の Day 139 に回復した。

Day 133 にエノキサパリンナトリウム（Day 133～Day 137 に 0.4 mL、1 日 1 回）及びパントプラゾールナトリウム水和物（Day 133～Day 137 に 40 mg、1 日 1 回。Day 138 以降、40 mg、必要時に投与）の予防的投与を開始した。

Day 189 に非重篤で軽度の心電図 QT 延長（PT）が発現したが、治療は必要なかった。本事象は EOT 時点で未回復であった。QTcB 及び QTcF の値を下表に示した。

	QTcB（msec）	QTcF（msec）
ID-078A302試験：		
Visit 1（Day −31）	448	445
Visit 3 BL（Day −5）	479	479
規定外来院（Day −2）	448	443
Visit 8（Day 83）	441	433
Visit 10（Day 92）	428	424
ID-078A303試験：		
Visit 3（Day 112）	443	434
Visit 4（Day 189）	468	468
Visit 5（Day 280）	456	454
Visit 6（Day 288）	452	449

BL：ベースライン、QTcB：Bazett式で補正したQT間隔、QTcF：Fridericia式で補正したQT間隔

Day 277 に、非重篤で軽度の上咽頭炎（PT）が発現したが、治療の必要はなく、7 日後の Day 284 に回復した。

ID-078A303 試験で発現した 4 事象は、治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

本被験者は、その他に発現した事象はなく、治験実施計画書に従って Day 313 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 右側乳癌（PT：乳癌）
試験： ID-078A303
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 mg

被験者は不眠障害と診断された 6[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。文書同意取得時に継続していた重要な合併症及び併用薬はなかった。

ID-078A302 試験中に重要な有害事象及び所見は認められず、本被験者は、ID-078A302 試験の Day 96 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 24 に乳房 X 線撮影実施し、右乳房に癌が認められ、重篤で中等度の乳癌（PT）と診断された。免疫組織化学検査において、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体及びヒト上皮増殖因子受容体 2 遺伝子の発現が認められないトリプルネガティブ乳癌であるこ

とが確認された。Day 29 に静脈ポートの埋め込みが行われ、Day 33 に化学療法（詳細情報なし）を開始した。本事象は EOT 時点でも継続していた。本事象は治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。

本事象が発現したため、Day 25 に治験薬投与を早期中止し、Day 32 に試験を早期中止した。

被験者[redacted]
2.6.4.1.1 項参照。

被験者[redacted]
事象： 脳血管発作（PT：脳血管発作）
試験： ID-078A303
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 10 mg

被験者は不眠障害と診断された 7[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。重要な既往歴は外傷後頚部症候群であった。文書同意取得時に継続していた重要な合併症は、変形性関節症、頚部痛、末梢性ニューロパチー、尿失禁、肛門失禁、寝汗、傾眠及び唾液腺癌であった。試験開始日に継続していた併用薬は、予防のために投与していた各種ビタミン剤及びサプリメントであった。

本被験者は、有害事象及び所見は認められず、ID-078A302 試験の Day 99 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 10 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 144 に、非重篤で中等度の異常温度曝露（PT）が発現したが、治療は必要なかった。本被験者は食料品店での勤務中に、41°C の屋外で 1 時間にわたりショッピングカートの回収業務に従事した。本事象は同日に回復し、治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。

ID-078A303 試験の Day 147 に、重篤で中等度の脳血管発作（PT）が発現したが、治療は必要なかった。左側の顔面脱力が認められ、顔面麻痺を自覚した。このような症状が発現したにもかかわらず、医師の診察は受けておらず、治験チームにも報告されなかった。

ID-078A303 試験の Day 190 の 17 時 00 分から軽度の間欠性頭痛（PT）が発現し、治療は必要なかったが、EOT 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の関連はなく、AESI ではないと判断された。

規定された Visit 4（中間カットオフ後に実施）のために Day 197 に治験実施施設に来院した際、治験コーディネーターは本被験者の流涎を認めた。本症状について尋ねたところ、Day 144 及び Day 147 に上記の症状が認められたと報告した。治験実施施設のスタッフが診察した結果、「歩行

変化（両下肢の筋力は等しい）」及び「左側顔面麻痺」が認められた。来院時に会話への影響は認められなかった。神経症状が発現したことから、治験責任医師は Day 196 に治験薬の投与を永久的に中止し、Day 197 に試験を中止することを決定した。治験責任医師は、神経症状が脳卒中又はベル麻痺に起因する可能性があると考え、緊急治療室で MRI 検査を受けるように助言した。本事象は Day 197 に回復したが後遺症ありと判断された。治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。EOS 8 日後に本被験者から治験実施施設に電話があり、同日の朝に胆嚢炎のため緊急治療室に入院したという報告があった。入院先で MRI を実施したところ、異常が認められ、診察した神経科医により大脳基底核の虚血と判断された。重篤な有害事象追跡報告書の一部として治験依頼者の安全性部門に提出された MRI 検査報告書には、急性の頭蓋内異常を伴わない軽度～中等度の慢性小血管虚血性白質病変と記載されていた。

ID-078A302 試験の Day −26、Day −4、Day 31 及び Day 87（Day −26 及び Day −4 は非絶食下）並びに ID-078A303 試験の Day 94（非絶食下）にコレステロールが基準範囲を超えていた。トリグリセリドは、ID-078A302 試験の Day 31 に基準範囲を下回ったが、その他の時点ではいずれも基準範囲内であった。血糖は全来院で基準範囲内であった。糸球体ろ過量は全来院で 60 mL/min/1.73m^2 であった（軽度腎機能障害と判断された）。

		コレステロール（基準範囲：100-200 mg/dL）		トリグリセリド（基準範囲：50-150 mg/dL）	
	Day	mg/dL	対基準値上限	mg/dL	対基準値上限
ID-078A302試験	−26	230	1.15 × ULN	71	-
	−4	219	1.09 × ULN	72	-
	31	201	1.01 × ULN	47	0.93 × LLN
	54	195	-	66	-
	87	211	1.05 × ULN	68	-
ID-078A303試験	1	195	-	88	-
	94	201	1.01 × ULN	65	-
	197	184	-	61	-

LLN：基準値下限、ULN：基準値上限

試験期間中に高血圧の徴候は認められなかった。ID-078A302 試験の Day −26 に実施した ECG では T 波逆転が示され、ID-078A303 試験の Day 1 に実施した ECG では T 波平低化及び心房性期外収縮が認められ、中央検査機関の判読者により ECG 異常と評価された。その他の ECG ではいずれも異常所見は認められなかった。

本被験者は、重篤な有害事象として脳血管発作が発現したため、Day 197 に本試験を早期中止した。

2.6.4.2.2 ダリドレキサント 25 mg

被験者[redacted]
事象：　錯乱（PT：錯乱状態）
試験：　ID-078A303

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] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症及び併用薬はなかった。

ID-078A301 試験の単盲検プラセボ run-in 期中に非重篤で軽度のつぎ足歩行検査異常（PT）が 2 回発現し、二重盲検投与期中には非重篤で軽度の上腹部痛及び頚部痛（いずれも PT）が発現した。いずれの有害事象も ID-078A301 試験終了前に回復した。

本被験者は、ID-078A301 試験の Day 90 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 44 の 13 時 00 分に、重篤で重度の錯乱状態（PT）が発現した。亡くなった親友の埋葬後に普段よりも多く飲酒したという報告があった。帰宅した夫が錯乱している本被験者を発見したが、意識不明ではなかった。気分が悪く、非重篤で中等度のアルコール中毒（PT）（下痢及び嘔吐）が発現したが、腎機能の悪化、糖尿病性ケトアシドーシス及び発汗を示す徴候は認められなかった。本被験者は同日入院した。血漿中ナトリウム濃度は 115 mmol/L（基準範囲：134～144 mmol/L）であった。カリウム及びナトリウム濃度は、ID-078A301/303 試験参加中の全時点で基準範囲内であった。試験期間中に本被験者から最後に血液試料を採取した日は ID-078A303 試験の Day 1 であった。ID-078A301 試験中のアルコール検査の結果はすべて陰性であった。

上記の有害事象に対する併用治療は報告されなかった。利尿薬、緩下剤及び抗生物質の使用は否定された。両事象は 3 日後の Day 47 に回復し、退院した。いずれの有害事象も、治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。本被験者は、重篤な有害事象として錯乱が発現したため、Day 43 に治験薬の投与を早期中止し、Day 48 に試験を中止した。

被験者[redacted]
事象： 憩室炎（PT：憩室炎）
試験： ID-078A303
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] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。文書同意取得時点で重要な既往歴はなく、併用薬もなかった。

ID-078A301 試験中に有害事象及び重要な所見は認められなかった。

本被験者は、ID-078A301 試験の Day 92 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 80 の 21 時 30 分に、非重篤で中等度の転倒（PT）が発現した。同日回復した。本事象は「外的要因（道路表面の凹凸）に起因する可能性が高く、治験薬と関連なし」と報告された。治験責任医師は治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。ISB による判定の結果、ISB に提出された以下の情報に基づき、本事象は AESI ではないと判断された。

- カタプレキシー様症状の発現は報告されなかった。
- 覚醒困難、日中の入眠、日中の居眠り、夜間又は昼寝の入眠時及び／又は出眠時の麻痺、夜間又は昼寝の入眠時及び／又は出眠時の幻覚、幻視、又は幻聴（物体／動物／人物又は恐ろしい出来事）の発現は報告されなかった。
- いずれの来院でもESS合計スコアが16を超えることはなく、無作為化後は前回の来院と比較して4ポイント超の増加はなかった。

本転倒に伴い、非重篤で中等度の口唇損傷（PT）が発現した。Day 81 に沈降破傷風トキソイド（0.5 mL、1 回）を投与した。また、非重篤で中等度の顔面骨骨折（PT、医師記載用語：「閉鎖性鼻骨骨折」）が発現したが、治療は必要なかった。両事象は 8 日後の Day 88 に回復した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。Day 80～Day 131 に治験薬の投与を中断した。

ID-078A303 試験の Day 292 に、重篤で中等度の憩室炎（PT）が発現し、入院を要した。Day 295～Day 304 にスルタミシリントシル酸塩水和物（375 mg、1 日 4 回）を経口投与した。本事象は 10 日後の Day 302 に回復した。治験責任医師は治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

本被験者は、その他に有害事象は認められず、治験実施計画書に従って Day 352 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 急性アルコール中毒（PT：アルコール中毒）
急性アルコール中毒（PT：アルコール中毒）
試験： ID-078A303
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 6[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた合併症は、慢性閉塞性肺疾患及び多発ニューロパチーであり、metamizole sodium（1000 mg、1 日 1 回）投与中であった。年 1 回のアルコール中毒（医師記載用語）の既往歴があったが、スクリーニング時に治験責任医

師には報告されていなかった。また、継続していた併用薬は、過去に受けた胃バイパスに対してパントプラゾールナトリウム水和物（40 mg、1 日 1 回）、ferrous glycine sulfate（40 mg、1 日 2 回）、チオクト酸（600 mg、1 日 1 回）が投与されており、アセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）が予防的に投与されていた。本被験者は、有害事象及び所見は認められず、ID-078A301 試験の Day 94 に ID-078A301 試験を完了した。ID-078A301 試験中に実施したアルコール検査の結果はすべて陰性であった。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 27 及び Day 52 に重篤で中等度のアルコール中毒（PT）が 2 回発現し、入院を要した。生活環境が困難であるとの報告があったが、それ以上正確な情報は提供されなかった。肝酵素値は基準範囲内であった。短時間にアルコールを過剰に摂取しており、試験前にも発症していたことが確認された。両事象は翌日（それぞれ Day 28 及び Day 53）回復した。1 回目の発現時は Day 30 に、2 回目の発現時は Day 53 に退院した。いずれの事象も、治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。両事象に対する投与は行われなかった。Day 27～Day 61 に治験薬の投与を中断した。

いずれの来院でも ESS 合計スコアが 16 を超えることはなかったが、Visit 10（ID-078A301 試験、ID-078A303 試験の Day 1）～Visit 3（ID-078A303 試験の Day 112）及び Visit 4（ID-078A303 試験の Day 194）～Visit 5（ID-078A303 試験の Day 286）に 4 ポイント超の増加があった。治験責任医師は、このスコア増加は有害事象ではないと判断し、「患者はこの数日前に家庭の都合で睡眠時間が減少したと報告しており、眠気の増加と試験に関連はない」（Visit 3）及び「ESS で認められた眠気は試験に関連するものではなく、当該期間中は仕事のために普段よりも早起きが必要な日があった」（Visit 5）と報告した。この ESS スコアの増加は、ISB により AESI ではないと判断された。

本被験者は、その他に有害事象は認められず、治験実施計画書に従って Day 316 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： S 状結腸憩室炎（PT：憩室炎）
試験： ID-078A303
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] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の 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していた重要な合併症は高血圧であり、テルミサルタン（80 mg、1 日 1 回）を投与していた。また、アセチルサリチル酸（50 mg、1 日 1 回）を予防的に投与していた。ID-078A302 試験中に有害事象及び所見は認められなかった。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 92 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

Day 44 に急性腹痛のため入院し、重篤で重度の憩室炎（PT）と診断された。Day 44～Day 50 にセフトリアキソンナトリウム水和物（1 g、1 日 1 回）の投与及びメトロニダゾール（500 mg、1 日 2 回静脈内投与）の投与を行い、Day 51 に回復した。事象発現後の処置として、Day 44 以降の治験薬投与を永久的に中止した。本事象は、治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。

憩室炎による入院中の Day 44 に非重篤で中等度の腎新生物（PT）と診断された。確定診断のための詳細な検査及び治療は EOS 後にのみ行われたため、本事象は試験参加中に発現した事象ではあるが重篤な事象とはしなかった。本事象は EOS 時点で未回復であり、治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。

本被験者は、Day 53 に同意撤回により試験を早期中止した。

被験者[redacted]
事象： 左側卵巣嚢胞（PT：卵巣嚢胞）
試験： ID-078A303
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 4[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の 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していた重要な合併症は、サラセミア、2 型糖尿病、頭痛及び馬尾症候群であった。継続していた併用薬は、2 型糖尿病の治療薬としてメトホルミン塩酸塩（250 mg、1 日 2 回、経口投与）及びインスリン アスパルト（遺伝子組換え）（12 IU、1 日 4 回、皮下投与）並びに頭痛の治療薬としてアセチルサリチル酸（500 mg、頓服）であった。

ID-078A302 試験の Day −1 に非重篤な上咽頭炎が発現し、Day 2 に回復した。Day 84 には非重篤で中等度の「基礎疾患である糖尿病の症状悪化」（医師記載用語）も発現し、ID-078A303 試験終了時点で未回復であった。この事象の発現により、Day 86 以降はインスリン アスパルト（遺伝子組換え）の用量を 12 IU、1 日 4 回投与から 16 IU、1 日 4 回投与に変更し、ヒトインスリン注射液であるイソフェンインスリン水性懸濁注射液（15 IU、1 日 1 回、皮下投与）の投与を開始した［2019 年 12 月（正確な日付は不明）まで］。治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 97 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A302 試験中に中等度の糖尿病（PT）が発現し、ID-078A303 試験終了時点で未回復であ

った。治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。なお、2 型糖尿病に対する治療薬としてデュラグルチド（遺伝子組換え）（1.5 mg、週 1 回、皮下投与）及びインスリン グラルギン（遺伝子組換え）［15 IU、皮下投与（2019 年 12 月以降の投与頻度は不明)］が追加された。

ID-078A303 試験の Day 3 に非重篤で軽度の上腹部痛（PT）が発現し、治験責任医師により治験薬と関連があり、AESI ではないと判断された。治療は必要なかった。Day 78 に後遺症なく回復した。治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

Day 48 に非重篤で軽度の鉄欠乏（PT）が発現し、ferrous glycine sulfate（100 mg、1 日 1 回）を投与し［2019 年 6 月（正確な開始日は不明）から Day 145 まで］、Day 145 に回復した。

Day 71 に非重篤で中等度の腎機能障害（PT）が発現した。本事象に対して治療は行わず、Day 101 に後遺症なく回復した。

Day 170 に非重篤で軽度の乳管内乳頭腫（PT）が発現した。本事象に対して治療は行わず、EOS 時点で未回復であった。

上記の 3 事象は、治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

Day 204 に非重篤で重度の腟出血（PT）が発現したため入院した。治療は必要なかった。また、痙攣性腹痛及び体重減少も認められた。婦人科の診察の結果、閉経周辺期の出血及び重篤で重度の左側卵巣嚢胞（PT）と診断された。Day 206 に胃内視鏡検査及び大腸内視鏡検査を実施したが、病理学的所見は認められなかった。Day 208 に非重篤で重度の卵巣嚢腫摘出術（PT）を行った。3 事象はすべて回復し、卵巣嚢胞及び卵巣嚢腫摘出術の回復日は Day 208、腟出血の回復日は Day 211 であった。いずれの事象も治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。Day 211 に退院した。重篤な有害事象として卵巣嚢胞が発現したため、Day 204 に治験薬投与を中断し、Day 219 に再開した。

Day 279 に非重篤で軽度の上咽頭炎（PT）が発現し、Day 279～Day 290 にアセチルサリチル酸（500 mg、頓服）が投与され、Day 290 に回復した。本事象は、治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 311 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 交感神経非緊張型起立性調節障害（PT：起立不耐性）
右脚の外腸骨動脈閉塞（PT：腸骨動脈閉塞）
慢性胆嚢炎（PT：慢性胆嚢炎）
試験： ID-078A303
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 6[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症は、肥満、高血圧［アムロジピンベシル酸塩（5 mg、1 日 1 回）投与、バルサルタン（160 mg、1 日 1 回）投与］、高脂血症［エゼチミブ（10 mg、1 日 1 回）投与、シンバスタチン（10 mg、1 日 1 回）投与］、緑内障［ブリモニジン酒石酸塩（2 mg、結膜嚢内に 1 日 2 回）投与及びチモロールマレイン酸塩（5 mg、結膜嚢内に 1 日 2 回）投与］、末梢動脈閉塞性疾患及び胃食道逆流性疾患であった。2000 年にステントを留置した。また、文書同意取得時点の併用薬は、予防的に投与されていたアセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）であった。

ID-078A301 試験中に、非重篤で軽度の頻脈（プラセボ run-in 期中に発現し、EOS 前に回復）及び非重篤で軽度の食欲減退（ID-078A303 試験終了時点で未回復）が発現した。両事象は治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。治験薬に対する処置はそれぞれ「該当なし」及び「用量の変更なし」と報告された。

本被験者は、ID-078A301 試験の Day 95 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 51 に、非重篤で軽度の体位性めまい（PT）が横臥時に発現したが、併用薬の投与は必要なかった。EOS 時点で未回復であった。治験責任医師はこのめまいは AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。治験薬の用量は変更しなかった。ISB による判定の結果、提出された情報（本事象に関連する評価質問票を含む）に基づき、本事象は AESI ではないと判断された（起立不耐性の事象に関する詳細は下記参照）。

Day 75 に非重篤で中等度の遺尿（PT）が発現したが、治療は必要なく、Day 165 に回復した。本事象は、治験責任医師により治験薬と関連があり、AESI ではないと判断された。治験薬の用量は変更しなかった。

Day 124 に重篤で中等度の起立不耐性（PT）が発現し、併用薬の投与は必要なかったが、入院を要した。入院中、頭部 MRI でてんかん病巣の徴候、梗塞、出血及び腫瘍は認められなかった。ビデオ EEG で病理学的所見は認められず、臨床検査で重要な病理学的所見は認められなかった。遺尿の原因として、失神／てんかんを完全に除外することはできなかった。本事象は Day 126 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。Day 124 に治験薬の投与を中止した。本被験者は治験責任医師と協議することなく、Day 127 に治験薬の投与再開を決定し、Day 130 まで治験薬を投与した。Day 131 に、治験実施施設／治験責任医師は「重篤な有害事象に伴う医学的理由」（eCRF の記載）により治験薬の投与を永久的に中止するように電話で指示した。ISB が起立不耐性の判定を行った結果、提供された以下の情報（めまいを評価するための質問票を含む）に基づき、本事象は AESI ではないと判断された。

- 本被験者は、両事象（体位性めまい及び起立不耐性）について、夜間の入眠時及び／又は出眠時の幻覚、幻視、又は幻聴（物体／動物／人物又は恐ろしい出来事）が週に0～1回認められると報告し、「亡くなった夫が時々部屋にいる感覚」と表現した。これは夕方及び夜に認められた。試験参加前にも同様の頻度で同様の症状が認められていた。

- カタプレキシー様症状の発現は報告されなかった。

- 覚醒困難、日中の入眠、日中の居眠り、夜間又は昼寝の入眠時及び／又は出眠時の麻痺の発現は報告されなかった。

Day 146 に非重篤で中等度の末梢動脈閉塞性疾患（PT、医師記載用語：「末梢動脈疾患の悪化」）が発現し、Day 195～Day 203 にクロピドグレル硫酸塩（75 mg、1 日 1 回）を投与した。50 日後の Day 196 に回復した。

治験薬投与の早期中止から 42 日後の Day 172 に非重篤で軽度の胸痛（PT）が発現したが、治療は必要なく、Day 248 に回復した。

治験薬投与の早期中止から 63 日後の Day 193 に、末梢動脈閉塞性疾患が重篤で重度の腸骨動脈閉塞（PT、医師記載用語：「右脚外腸骨動脈の閉塞」）に進行し、非重篤で中等度の腸骨動脈狭窄（PT、医師記載用語：「右脚総腸骨動脈の狭窄」）を伴ったため入院した。ステントが 3 本留置され、いずれの事象も 3 日後の Day 196 に回復し、同日退院した。末梢動脈閉塞性疾患が回復した後の Day 204 にリバーロキサバン（2.5 mg、1 日 2 回）の予防的投与を開始した。

治験薬投与の早期中止から 116 日後の Day 246 に、重篤で中等度の慢性胆嚢炎（PT）が発現し、入院を要したが、併用薬の投与は必要なかった。4 日後の Day 250 に回復した。Day 246～Day 248 に非重篤で中等度の胆石症（PT）も認められたが、治療は必要なかった。

末梢動脈閉塞性疾患、腸骨動脈閉塞、腸骨動脈狭窄、胸痛、慢性胆嚢炎及び胆石症は、治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。

本被験者は、治験実施計画書で規定された治験薬投与を早期中止した被験者の来院スケジュールを継続し、Day 307 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 完全左脚ブロック（PT：左脚ブロック）
試験： ID-078A303
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 6[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。文書同意取得時点で重要な既往歴はなかった。継続していた併用薬は、予防的に投与していた magnesium（400 mg、1 日 1 回）であった。

ID-078A301 試験中に非重篤で軽度の疲労（PT）が発現し、治療は必要なかった。本事象は ID-078A303 継続投与試験終了時点で未回復であった。治験責任医師により治験薬との関連はあるが、AESI ではないと判断された。有害事象の質問票に関連する評価が実施され、治験責任医師はカタプレキシー様症状、覚醒困難、日中の入眠、日中の居眠り、夜間の入眠時の麻痺、夜間の入眠時及び／又は出眠時の幻覚は発現しなかったと報告した。

本被験者は、ID-078A301 試験の Day 92 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 93 の 18 時 13 分に重篤で中等度の左脚ブロック（PT）が発現したが（ECG で認められた）、治療は必要なかった。本事象が発現したため、Day 92（最終投与日）に治験薬の投与を永久的に中止した。中央検査機関の判読者により、ID-078A301 試験中に実施された ECG は正常であり、重要な所見は認められないと評価された。ID-078A303 試験の Day 93、Day 94、Day 108 及び Day 156 に実施された ECG では左脚ブロックが認められた。いずれの試験でも高血圧の徴候は認められず、Day 93、Day 108 及び Day 156 に QTcB が 450 ms を超えた。症状はなく、ほかに考えられる原因はなかった。Day 117 に心臓病専門医の診察を受け、ECG を実施したが、結果は示されなかった。Day 120 に心エコー検査を実施したが、冠動脈及び弁は正常であり、重要な所見は認められなかった。Day 124 の心エコー検査でも重要な所見は認められなかった。Day 177 に運動負荷 ECG を実施したが、筋肉疲労のために中止した。心肺症状は認められず、左脚ブロックは継続していた。Day 180 の MRI で左室駆出率は正常であることが示され、ストレス誘発性の心筋虚血、心筋瘢痕及び炎症性変化は認められなかった。健康状態は良好であり、Day 180 に本事象は回復したが後遺症ありと判断された。治験責任医師により治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。

本被験者は、本有害事象が発現したため、Day 180 に本試験を早期中止した。

被験者[redacted]
事象：　脊柱管狭窄症の悪化（PT：脊柱管狭窄症）
試験：　ID-078A303
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 8[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の 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していた合併症は、高血圧［カンデサルタン　シレキセチル（16 mg、1 日 1 回）投与］、聴力低下及び甲状腺機能低下症［レボチロキシンナトリウム水和物（75 µg、1 日 1 回）投与］であった。また、併用薬は、アセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）を予防的に投与していた。

ID-078A302 試験中に非重篤な気管支炎が発現し、EOS 前に回復した。また、非重篤な傾眠（PT）及び製品投与の欠落の問題（PT）も発現した（発現日不明）。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 87 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 85 から、コレカルシフェロール（1500 IU、1 日 1 回）の予防的投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 190 に、本被験者から治験責任医師に対して、ID-078A302 試験の同意文書署名前の Day −213 に非重篤で中等度の脊柱管狭窄症（PT）と診断されていたが、治験実施施設のスタッフには事前に伝えていなかったという報告があった。ID-078A303 試験の eCRF の既

往歴・合併症のページは、ID-078A302 試験の eCRF の入力内容に基づいて自動入力されるため、修正できなかった。そのため脊柱管狭窄症の既往歴は、治験実施施設において非重篤で中等度の有害事象として入力された（ID-078A303 試験の Day 1 を基準として Day −213 を発現日とした）。本事象に対する治療は行われず、Day 212 に重篤で中等度の脊柱管狭窄症（PT、医師記載用語：「脊柱管狭窄症の悪化」）に悪化し、Day 212 に待機入院を要した。本事象が発現したため、Day 212 は治験薬の投与を中断し、Day 212 に鎮痛薬を投与した（鎮痛薬の錠剤を 1 日 1 回投与、成分及び用量は不明）。Day 212 に外科的手技を実施した後、回復したと判断された。治験責任医師はいずれの事象も AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 316 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象：　胸痛（PT：胸痛）
試験：　ID-078A303
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 6[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。文書同意取得時点の重要な合併症は、高血圧［カンデサルタン　シレキセチル（4 mg、1 日 1 回）投与、アムロジピンベシル酸塩（5 mg、1 日 1 回）投与］、冠動脈疾患［アセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）投与］及び高コレステロール血症［アトルバスタチンカルシウム水和物（20 mg、1 日 1 回）投与］であった。

ID-078A301 試験中に有害事象及び所見は認められず、本被験者は、ID-078A301 試験の Day 92 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 43 に、重篤で中等度の胸痛（PT）が発現したため入院したが、治療は必要なかった。Day 43～Day 51 に治験薬の投与を中断した。トロポニンの臨床検査結果は正常であり、運動負荷心エコー検査において前室間枝の虚血性の悪化及び狭窄は認められなかった。両試験の全時点で ECG に異常が認められ、T 波逆転及び第一度房室ブロックの所見が示された。血圧測定の結果において高血圧は認められなかった。7 日後の Day 50 に回復し、退院した。

ID-078A303 試験の Day 149 に非重篤で軽度の上咽頭炎（PT）が発現し、Day 150～Day 162 にアスコルビン酸（300 mg、1 日 1 回、経口投与）、zinc（5 mg、1 日 1 回、経口投与）及び cetraria islandica（80 mg、頓服）を投与した。Day 148～Day 156 に治験薬投与を中断した。本事象は Day 162 に回復した。

ID-078A303 試験の Day 153 に非重篤で中等度の背部痛（PT）が発現し、Day 154～Day 161 にイブプロフェン（600 mg、1 日 2 回）及び metamizole sodium（500 mg、1 日 2 回）の投与を行った。本事象は 8 日後の Day 161 に回復した。

上記の 3 事象は、治験責任医師によりいずれも治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断された。

有効性欠如のため、Day 184 に治験薬の投与を永久的に中止し、同じ理由で Day 185 に試験を中止した。

被験者[redacted]
事象： 急性気管支炎（PT：気管支炎）
右肺腫瘤（PT：肺腫瘤）
嘔吐（PT：嘔吐）
悪心（PT：悪心）
転移性肺癌（PT：遠隔転移を伴う肺癌）
精神状態変化（PT：精神状態変化）
嗜眠（PT：嗜眠）
試験： ID-078A303
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 8[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症は、洞性徐脈、鼻炎、変形性関節症、骨粗鬆症、高脂血症及び本態性高血圧症であった。また、被験者は既往歴として肺塞栓症を有していた。文書同意取得時に継続中の併用薬は、高血圧に対してアテノロール（10 mg、1 日 1 回）、ロサルタンカリウム（10 mg、1 日 1 回）及びアムロジピンベシル酸塩（50 mg、1 日 1 回）の投与であった。高脂血症に対してシンバスタチン（20 mg、1 日 1 回）も投与されていた。

ID-078A301 試験の単盲検プラセボ run-in 期に非重篤で軽度の浸潤性皮膚扁平上皮癌（PT）が発現し、EOS 時に未回復であった。本事象は Day 36～Day 80 に週 2 回の放射線療法で治療された。

本被験者は、その他に発現した事象はなく、ID-078A301 試験の Day 94 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A301 試験（ID-078A303 試験の Day −99）中に発現した非重篤で軽度の浸潤性皮膚扁平上皮癌（PT）は、ID-078A303 試験終了時に未回復であった。本事象は治験責任医師により AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。治験薬の用量の変更はなかった。

ID-078A303 試験の Day 81、重篤で中等度の気管支炎（PT）のため入院した。入手された新情報によると、既往歴に喫煙（たばこ 10 本／日を 30 年間）及び慢性閉塞性肺疾患（ID-078A301 試験のスクリーニング時の eCRF に記録なし）があることが治験依頼者の安全性部門に報告され

た。Day 81、呼吸困難及び乾性咳嗽により当院を受診した。セフトリアキソンナトリウム水和物（1 mg、1 日 1 回静脈内）、prednisone（20 mg、1 日 2 回）及びアジスロマイシン水和物（500 mg、1 日 1 回）が投与された。3 剤はすべて Day 81 に開始され、ID-078A303 試験終了時に継続中であった。Day 81～Day 91 に治験薬投与が中断された。年齢以外に COVID-19 の危険因子はなかった。気管支炎は 10 日後の Day 91 に回復し、退院した。

ID-078A303 試験の Day 81（入院中）、右肺に 3 cm の重篤で軽度の肺腫瘤（PT）が画像検査により明らかになった。この腫瘤に対する治療は行われず、ID-078A303 試験終了時点で未回復であった。

ID-078A303 試験の Day 126、重篤で中等度の嘔吐（PT）及び重篤で中等度の悪心（PT）により入院した。いずれの事象も治療されなかったが、翌日（Day 127）に回復した。治験薬の用量の変更はなかった。Day 126、入院先の病院で神経節腫及び肝腫瘤が指摘された。被験者は生検を拒否した。実用的な診断法により重篤で重度の遠隔転移を伴う肺癌（PT）が明らかとなり、Day 81 に認められた肺腫瘤と相関していた。本事象は EOS までに回復せず、治療は行われなかった。Day 131、遠隔転移を伴う肺癌により治験薬は永久的に中止された。Day 126、転移性肺癌の診断後、重篤で軽度の精神状態変化（PT、未治療、EOS 時に未回復）及び重篤で中等度の嗜眠（PT、Day 131 に回復と報告）が発現した。本事象の嗜眠の判定は ISB が行い、提供された情報に基づき、AESI ではないと判断された。

Day 132、本被験者は退院した。

治験責任医師により、本被験者に発現した事象はすべて AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。

Day 131、被験者は重篤な遠隔転移を伴う肺癌により試験を永久的に中止した。被験者が体調不良により今後の来院を実施できず、治験中止を希望していることが、治験責任医師により確認された。

Day 152、本被験者は自宅で死亡した。

被験者[redacted]
2.6.4.1.2 項参照。

被験者[redacted]
事象：　冠動脈狭窄（PT：冠動脈狭窄）
試験：　ID-078A303
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] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症及び併用薬

はなかった。

本被験者には ID-078A301 試験中に有害事象も所見も認められず、本被験者は、ID-078A301 試験の Day 106 に本試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 55、被験者は治験実施施設に電話し、右冠動脈の 85%の閉塞により心臓の手術を受ける必要があることが分かったこと、同意を撤回することを報告した。治験実施施設は重篤で重症度不明の冠動脈狭窄（PT）と報告した。下表にコレステロール値を示した。ID-078A301 試験中の血圧値は 110～135 mmHg（収縮期）及び 75～95 mmHg（拡張期）であった。ID-078A303 試験での結果は得られていない。さらに、両試験とも ECG 記録はすべて正常であり、所見はなかった。本事象に対してアセチルサリチル酸及びアトルバスタチンカルシウム水和物の投与が Day 55 に開始された（用量不明、頻度不明）。治験責任医師は本事象を AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。

		コレステロール（基準範囲：100-200 mg/dL）	
	Day	mg/dL	対基準値上限
ID-078A301試験	−34	208	1.04 × ULN
	−5	212	1.06 × ULN
	29	237	1.19 × ULN
	56	209	1.05 × ULN
	85	210	1.05 × ULN
ID-078A303試験	1	192	-

ULN：基準値上限

Day 56、予定していた手術のため入院したが、その他の情報は提供されなかった。治験実施施設は重篤な事象に関するさらなる情報の入手を試み、多く病院に連絡したが詳細は得られなかった。また、Day 55 の同意撤回により、被験者とさらなる連絡を取ることはできなかった。

取られた処置は治験薬の永久的な中止であった。最終投与は本治験参加の同意撤回の前日の Day 54 に行われた。

2.6.4.2.3 プラセボ／ダリドレキサント 25 mg

被験者[redacted]

事象： 心臓の二尖弁に起因する機能不全による大動脈弁狭窄の悪化（PT：混合性大動脈弁疾患）

試験： ID-078A303

施設： [redacted]

被験者：[redacted]

投与群：プラセボ／ダリドレキサント 25 mg

被験者は不眠障害と診断された 6[redacted] 歳白人男性であり、ID-078A301 検証的試験の D ay1 にプラ

セボの投与を開始した。文書同意取得時に継続していた重要な合併症は、大動脈弁閉鎖不全症、高血圧［カンデサルタン　シレキセチル（1 錠、1 日 1 回）投与］であった。

Day 95、ID-078A301 試験のプラセボ run-out 期中に、非重篤で軽度の流涙増加が発現し、本事象は ID-078A303 継続投与試験終了時点で未回復であった。

本被験者は、ID-078A301 試験の Day 95 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A301 試験の最終日（ID-078A303 試験の Day 1）に発現した非重篤で軽度の流涙増加（PT）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 AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断された。

ID-078A303 試験の Day 76、非重篤で中等度の混合性大動脈弁疾患（PT、医師記載用語：「心臓の二尖弁に起因する機能不全による大動脈弁狭窄の悪化」）が発現したが、治療は必要なかった。本事象は 15 日間継続し、Day 92 に重篤で重度の混合性大動脈弁疾患（PT）に悪化し、同日に入院した。本事象は 11 日間継続し、Day 103 に後遺症を残して回復し、同日に退院した。大動脈弁置換術が Day 96 に予定され、手術に備えて治験薬投与が Day 86～Day 159 に中断されたことを治験実施施設が確認した。治験責任医師は両事象とも治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。特筆すべきこととして、治験実施施設に提供された病院記録には、被験者が大動脈二尖弁を有して出生したという情報が記載されていた。被験者によると、大動脈二尖弁は 1984 年の大動脈弁閉鎖不全症の初期診断時に検出されていたことを治験実施施設が確認した。しかし、ID-078A301 試験における既往歴に関する情報収集時に大動脈二尖弁について被験者は言及しておらず、治験実施施設は ID-078A303 試験において初めて知ることとなった。

Day 92、被験者は非重篤で中等度の高脂血症（PT）と診断され、アトルバスタチンカルシウム水和物投与（20 mg、1 日 1 回、Day 92 に開始し継続中）を要した。本事象は EOS 時に未回復で、治験責任医師は治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

Day 96、予定された大動脈弁置換術の施行後、非重篤で中等度の術後貧血（PT）が発現し、Day 120～Day 134 に ferrous glycine sulfate（100 mg、1 日 2 回）の投与を要した。本事象は 38 日後の Day 134 に後遺症を残して回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。臨床検査値を下表に示した。

	治験日	eGFR（基準範囲：49 mL/min/1.73m^2 以上）	クレアチニン（基準範囲：0.62-1.44 mg/dL）	尿素窒素　測定値（対基準範囲：5-22 mg/dL）
ID-078A301試験	Day −25	53	1.34	33 (1.50 × ULN)
	Day −5	53	1.33	24 (1.09 × ULN)
	Day 31	49	1.44	27 (1.22 × ULN)
	Day 57	53	1.33	19 -
	Day 86	49	1.42	26 (1.18 × ULN)
ID-078A303試験	Day 155	47	1.47	21 -
	Day 197	53	1.33	18 -

eGFR：推定糸球体ろ過率、ULN：基準値上限

Day 97、入院中に非重篤で中等度の低血圧（PT）及び非重篤で中等度の酸素飽和度低下（PT）が発現したが、治療は必要なく、同日に回復した。治験責任医師はこれらの事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

Day 103、心エコーにて非重篤で軽度の三尖弁閉鎖不全症（PT）及び非重篤で軽度の僧帽弁閉鎖不全症（PT）と診断されたが、治療は必要なかった。これらの事象は EOS 時に未回復で、治験責任医師は治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

Day 126、非重篤で中等度の心嚢液貯留（PT）が発現し、コルヒチン（Day 126～Day 156 に 0.5 mg、1 日 3 回）及びフロセミド（Day 126～Day 147 に 40 mg、1 日 1 回）の投与を要した。本事象は 21 日間後の Day 147 に後遺症を残して回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

Day 155、非重篤で中等度の腎機能障害（PT）が発現したが、治療は必要なかった。本事象は EOS 時に未回復で、治験責任医師は治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

Day 155、非重篤で軽度の心電図 ST 部分下降（PT）が発現したが、治療は行わず、Day 287 に回復した。治験責任医師は本事象を AESI でなく、治験薬と関連なしと判断し、治験薬の用量の変更はなかった。

Day 159、治験薬投与が再開された。

Day 188、非重篤で中等度の靭帯捻挫（PT）が発現したが、治療は必要なかった。この靭帯捻挫の原因と状況に関するさらなる情報は得られていない。本事象により有害事象の質問票に関連する評価が行われ、治験責任医師は、カタプレキシー様症状、覚醒困難、日中の入眠、日中の居眠り、夜間の入眠時の麻痺、夜間の入眠時及び／又は出眠時の幻覚は発現しなかったと報告した。本事象は Day 199 に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。同じ用量で治験薬の投与を継続した。

継続していた合併症及び予防に関する併用薬が本治験期間を通して変更された。Day 91、高血圧に対するカンデサルタン　シレキセチル／ヒドロクロロチアジド 32 mg / 25 mg の投与を中止した。高血圧のさらなるコントロールは、Day 92～Day 103 にメトプロロール酒石酸塩（23.75 mg、1 日 1 回）とトラセミド（10 mg、1 日 1 回）、Day 92～Day 125 にカンデサルタン シレキセチル／ヒドロクロロチアジド（16 mg/12.5 mg、1 日 1 回）で行った。Day 104、胃保護のためにパントプラゾールナトリウム水和物（40 mg、1 日 1 回）の投与を開始し、約 2 ヵ月間継続した（正確な終了日不明）。Day 126、高血圧に対してカンデサルタン　シレキセチル（8 mg、1 日 2 回）及びメトプロロール酒石酸塩（95 mg、1 日 1 回）の投与を開始し、EOS 時にまだ継続中であった。

Day 96、アセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）の予防投与を開始した。Day 110、血栓塞栓症の予防のためアピキサバン（5 mg、1 日 2 回）の投与を開始した後、Day 111 にアミオダロン塩酸塩（200 mg、1 日 1 回）を予防のために投与した。Day 137 にアピキサバン、アミオダロン塩酸塩とも投与を中止した。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 309 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 皮質の脳卒中（PT：脳血管発作）
試験： ID-078A303
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ／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] 歳白人男性であり、ID-078A301 検証的試験の 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している重要な合併症及び併用薬はなかった。

ID-078A301 試験において有害事象や所見が認められることはなく、本被験者は、ID-078A301 試験の Day 93 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 25 の 18 時 30 分、重篤で重度の脳血管発作（PT）が発現した。被験者は突然キーボードを打てなくなったことに気が付いた。被験者は右腕にしびれ、細かな運動機能障害及び突然の脱力を感じたが、ほかの症状、特に会話障害や脚の脱力はなかった。同日入院し、そこで CT スキャンを施行したところ、出血も最近の虚血の徴候もなかった。神経学的検査では米国国立衛生研究所脳卒中スケールスコアは 2 及び修正 Rankin スケールスコアは 1 と、特記すべき所見はなかった。血圧は 172/98 mmHg、心拍数は 59 bpm であった。ECG では左型の、不完全右脚ブロック、左脚前枝ブロックが認められ、急性病態はなく、間隔は基準範囲内であった。24 時間 ECG モニタリングで心房細動が否定された。右腕の感覚運動麻痺が臨床上認められたことから脳血管発作と診断された。Day 25～Day 26 に heparin（用量不明、1 日 1 回）が皮下注射され、Day 25 よりアセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）の予防投与が開始された。Day 26、大動脈上血管のカラーデュプレックス超音波造影法で頭蓋外の動脈壁にわずかな動脈硬化性の変化が示され、狭窄や閉塞の所見はなかった。両側中大脳動脈も両側後大脳動脈にも頭蓋内所見を認めなかった。Day 28、MRI で中心前回及び中心後回左側に皮質の限局性梗塞及び皮質下の亜急性梗塞の所見を認めた。

Day 30、経食道心エコーで心臓内血栓の所見なく、心房中隔瘤を認めない特発性の右左短絡を伴う中程度の大きさの卵円孔開存、心房中隔欠損症、心嚢液貯留及び極めてわずかな左室肥大が認められた。Day 31、静脈デュプレックス超音波検査で深部静脈血栓症の所見はなかった。米国国立衛生研究所脳卒中スケール及び修正 Rankin スケールのいずれのスコアとも 0 であり、局所神経障害はなかった。本事象は 6 日後の Day 31 に回復し、被験者は退院した。

退院証明書によると、脳卒中の原因は不明であるものの、軽度の微小血管症を伴う動脈-動脈性塞栓によるものと考えられた。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。治験薬投与を Day 24 に永久的に中止した。

本被験者は、その他に発現した事象はなく、同意の撤回により Day 43 に本試験を早期中止した。

被験者[redacted]
事象： 胸部不快感（PT：胸部不快感）
試験： ID-078A303
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ／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] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の 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していた重要な合併症は、甲状腺機能低下症［レボチロキシンナトリウム水和物（75 µg、1 日 1 回）投与］であった。

ID-078A302 試験期間中に非重篤な軽度の頭痛（PT）が発現し（ID-078A302 試験終了時点で未回復）、本被験者は、ID-078A302 試験の Day 95 に ID-078A302 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A302 試験期間中（ID-078A303 試験の Day −63）に発現した非重篤で軽度の頭痛（PT）は、治療の必要がなく、Day 37 に後遺症を残して回復した。治験責任医師は本事象を AESI でなく、治験薬と関連ありと判断した。治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

ID-078A303 試験の Day 253（時刻不明）、非重篤で中等度の転倒（PT）が発現したが、治療は必要なかった。本事象は同日回復した。本事象発現時に内的要因はなく、被験者はぬれた舗装道路でイヌの排せつ物で足を滑らせたことを治験責任医師が確認した。本事象の判定は ISB が行い、AESI ではないと判断された。

転倒の結果、右足関節の非重篤で中等度の靭帯捻挫（PT）が発現したが、併用薬は必要なく、8 日後の Day 261 に回復した。

治験責任医師は両事象を AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。本事象の期間中、治験薬は同じ用量で投与を継続した。

ID-078A303 試験の Day 258、重篤で中等度の胸部不快感（PT）が発現したが、治療は必要なかった。被験者は COVID-19 感染の可能性を除外するため、かかりつけ医の診察を受けた（検査結果陰性）。肺塞栓症の可能性を除外するため入院した。病院で実施された胸部 CT スキャン、ECG 及び精密な血液検査の結果は正常であった。治験実施計画書に従って施行された ECG でいずれも第一度房室ブロックが示された。各治験期間を通して高血圧の徴候はなかった。治験薬投与が Day 259 に中断され、同日に本事象の胸部絞扼感が回復した。Day 260、退院し、治験薬投与が再開された。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 306 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 虫垂炎（PT：虫垂炎）
試験： ID-078A303

施設：
被験者：
投与群：プラセボ／ダリドレキサント 25 mg

被験者は不眠障害と診断された 6 歳白人男性であり、ID-078A301 検証的試験の Day 1 にプラセボの投与を開始した。文書同意取得時に重要な既往歴及び併用薬は報告されなかった。

重大な有害事象も所見も認めることなく、本被験者は、ID-078A301 試験の Day 95 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 92、軽度の腹痛が発現し、疼痛が最大に達する Day 96 まで徐々に悪化した。被験者は Day 98 まで様子をみてから診察を受け、CT スキャンで重篤で重度の虫垂炎（PT）の診断が確定された。

Day 98 及び Day 99、セフトリアキソンナトリウム水和物（用量不明）及びメトロニダゾール（用量不明）が静脈内投与された。疼痛は一晩で改善し、発熱なしと報告された。Day 99、シプロフロキサシン（500 mg、1 日 2 回）及びメトロニダゾール（500 mg、1 日 3 回）の内服薬（いずれも Day 99～Day 107）を処方され、退院した。被験者は退院後に通常食を摂り、疼痛はコントロールされた。本事象は 15 日後の Day 107 に後遺症を残して回復し、被験者は手術（日付不明）待機となった。

治験責任医師は本事象を AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。治験薬に対する処置は「永久的に中止」と報告された。最終投与は Day 97 であった。

被験者は本事象により Day 128 に本試験を早期中止した。

2.6.4.2.4 ダリドレキサント 50 mg

被験者
事象： 右手首関節骨折（PT：手首関節骨折）
試験： ID-078A303
施設：
被験者：
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 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症は、高血圧であり、高血圧に対してカンデサルタン　シレキセチル（8 mg、1 日 1 回）、ビソプロロール（2.5 mg、1 日 1 回）、スピロノラクトン（50 mg、1 日 1 回）及びアムロジピンベシル酸塩（5 mg、1 日 1 回）が経口投与された。

ID-078A301 試験期間中、非重篤な血圧上昇（PT）及び非重篤な上咽頭炎（PT）の 2 件の有害

事象が発現した。いずれも軽度で、EOS 前に回復した。

本被験者は、ID-078A301 試験の Day 93 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 148 の 20 時 45 分、被験者に非重篤で中等度の転倒（PT）が発現したため、重篤で中等度の手首関節骨折（PT）が発現し、入院を要した。被験者はカーペットにつまずいた。本事象の発現時に疲労、浮動性めまい、眠気などの内的要因はなかった。骨折は骨接合術により治療され、Day 155 に非重篤で中等度の骨折内固定（PT）と報告された。Day 148～Day 162 にイブプロフェン（600 mg、1 日 1 回）が投与され、Day 163 より頓服となった。本事象の手首関節骨折は 7 日後の Day 155 に回復し、Day 157 に退院した。治験責任医師は 3 件の全事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

転倒の判定は ISB が行い、委員会へ提出された以下の情報などに基づき、AESI ではないと判断された。

被験者の ESS の合計スコア：

ID-078A301 試験：6（Day −24）、6（Day −17）、12（Day −7）、9（Day 28）、8（Day 84）、5（Day 91）

ID-078A303 試験：5（Day 1）、6（Day 99）、4（Day 193）、6（Day 284）、6（Day 291）

本被験者は、その他に発現した事象はなく、治験実施計画書に従って Day 315 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 錯乱状態（原因不明）（PT：錯乱状態）
試験： ID-078A303
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] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症及び併用薬はなかった。

ID-078A301 試験期間中、皮下組織膿瘍（PT）が発現し、膿瘍ドレナージが施行され、EOS 前にいずれも回復した。また、非重篤な心雑音（PT）及び非重篤な湿疹（PT）が発現し、いずれも ID-078A301 試験終了時点で未回復であった。

本被験者は、ID-078A301 試験の Day 92 に本試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。

ID-078A301 試験期間中に発現した軽度の心雑音（PT）及び軽度の湿疹（PT）に対する治療は行わず、いずれも ID-078A303 試験終了時に未回復であった。治験責任医師はいずれも AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。

ID-078A303 試験の Day 122、重篤で中等度の錯乱状態（PT）が発現し、入院を要した。錯乱状態は 5 時間にわたって健忘を伴っていた。被験者は病院到着時にロラゼパム（1 mg、1 回）投与され、Day 122～Day 123 に静脈内注入療法（製剤名不明）を受けた。臨床検査で血糖値正常、血中アルコール陰性、プロトロンビン値正常、INR 比 0.92（基準範囲：1.5～4.5）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）正常、TSH 正常が示された。同日の Day 122、頭部 CT 検査を施行したところ非重篤で軽度の髄膜腫（PT）が認められ、治療は行わず、EOS 時点で未回復であった。

Day 123、二重超音波検査を施行したところ、病理所見は認められなかった。臨床検査でコカイン代謝物陰性及び尿毒物検査陰性（前日に投与されたロラゼパムによるベンゾジアゼピンを除く）が示された。被験者は投与後、健康状態が回復した。本事象は翌日の Day 123 に回復し、退院した。治験責任医師は、錯乱状態の原因が不明であるため、Day 122 に被験者に治験薬の完全中止を指示した。退院証明書に神経専門医の受診を勧める旨が記載されたが、被験者はまだ受診していない。

Day 159、非重篤で中等度の脳血管障害（PT）が発現した。本事象は頭部 MRI 検査で明らかとなり、右海馬の虚血性病変疑いとされた。ただし、この検査に基づいて本事象が最近の病変か、古い病変かの判断は不可能であった。この病変に対する治療は行わず、EOS 時点で未回復であった。

治験責任医師は、3 件の全事象を AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。

被験者は Day 122（本事象の錯乱状態発現後）に治験薬投与を早期中止し、Day 194 に脳血管障害により本試験を中止した。

被験者[redacted]
事象： 憩室炎（PT：憩室炎）
試験： ID-078A303
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] 歳白人男性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた合併症は、扁桃炎、薬物過敏症及び高血圧［ビソプロロール（5 mg、1 日 1 回）投与］であった。

本被験者は、ID-078A301 試験期間中に有害事象も所見も認めることなく、ID-078A301 試験の Day 93 に本試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 183、重篤で重度の憩室炎（PT）が発現し、入院を要した。Day 179、腹痛が発現した。被験者は重度の腹痛により Day 183 に緊急処置室に入室し、そこで結腸内視鏡検査を施行したところ憩室炎の診断が確定した。Day 183～Day 190 に抗菌薬及び鎮痛薬が投与された（詳細情報未入手）。本事象は 7 日後の Day 190 に回復し、退院した。治験責任医師は本事象を AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。治験薬の用量の変更はなかった。

被験者は追跡不能のため投与を早期中止（日付不明）し、Day 280 に本試験を早期中止した（最後に連絡が取れた時点は最後の eDiary 入力時）。

被験者[redacted]
事象： 変化した剣状突起の慢性刺激（PT：骨障害）
試験： ID-078A303
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 4[redacted] 歳白人男性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症及び併用薬はなかった。

ID-078A301 試験期間中、非重篤で軽度の嘔吐（PT）2 件、非重篤で軽度の偶発的過量投与（PT）、非重篤で軽度の上咽頭炎（PT）の 4 件の有害事象が発現したが、ID-078A301 試験終了前にすべて回復した。

本被験者は ID-078A301 試験の Day 92 に本試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 5、非重篤で軽度の剣状突起の骨障害（PT）が Day 50 まで 45 日間にわたり発現した。治験薬の用量の変更はなかった。

ID-078A303 試験の Day 51、本事象は重篤で中等度の骨障害（PT）に悪化した。Day 51 に剣状突起痛が発現し、X 線検査を施行したところ腹面の剣状突起の長さに正常範囲内の変異が認められた。苦痛及び労働の負担により、剣状突起の部分切除（Day 65）のため Day 64 に入院した。17 日後の Day 68 に本事象が回復し、退院した。Day 50～Day 69 に治験薬投与が中断された。Day 51 及び Day 58 にイブプロフェン（600 mg、1 日 1 回）が投与された。Day 66～Day 68 にオキシコドン塩酸塩水和物 20 mg／ナロキソン塩酸塩 10 mg（1 錠、1 日 2 回）が投与された。Day 66～Day 70 にはパントプラゾールナトリウム水和物（40 mg、1 日 1 回）を予防投与され、Day 69 にはオキシコドン塩酸塩水和物 10 mg／ナロキソン塩酸塩 5 mg（1 錠、1 日 2 回）、Day 70 にはオキシコドン塩酸塩水和物 5 mg／ナロキソン塩酸塩 2.5 mg（1 錠、1 日 2 回）、Day 71～Day 74 には metamizole sodium（30 滴、1 日 4 回）が投与された。治験責任医師は骨障害の両事象とも治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

ID-078A303 試験の Day 279、非重篤で軽度の上咽頭炎（PT）が発現し、Day 286 まで 7 日間継続し、自然に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。治験薬の用量の変更はなかった。

ID-078A303 試験の Day 281、非重篤で軽度の腰椎の筋緊張（PT）が発現し、Day 281 にこれに対してジクロフェナクナトリウム（100 mg、1 日 1 回）が投与されたが EOS 時にまだ継続していた。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。治験薬の用量の変更はなかった。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 353 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 亜急性甲状腺炎（PT：亜急性甲状腺炎）
試験： ID-078A303
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] 歳白人男性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた合併症は、高血圧［カンデサルタン シレキセチル（8 mg、1 日 1 回）投与］、高コレステロール血症［シンバスタチン（40 mg、1 日 1 回）投与］、頚動脈硬化症及び角膜リポイド環であった。また、文書同意取得時の併用薬は、アセチルサリチル酸（100 mg、1 日 1 回）及びコレカルシフェロール（100,000 IU、月 1 回）であり、いずれも予防目的であった。

ID-078A301 試験期間中に有害事象も所見も認めることなく、本被験者は、ID-078A301 試験の Day 96 に本試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 1、非重篤で軽度の異常な夢（PT）が発現したが、治療は必要なかった。治験責任医師は本事象を治験薬との関連があるが、AESI ではないと判断した。本事象は、3 日後の Day 4 に回復し、治験薬に対する処置は「用量の変更なし」と報告された。

本事象の判定は ISB が行い、AESI と判断された。ISB は本事象を、委員会へ提出された以下の情報などに基づき、幻覚／睡眠時麻痺（入眠時幻覚と一致する記載）を含む睡眠時異常行動に関連するナルコレプシー様症状の可能性があり、治験薬と関連ありと判断した。

- 被験者は、夜間の入眠時及び／又は出眠時の幻覚、幻視、又は幻聴（物体／動物／人物又は恐ろしい出来事）が週に複数回あったと報告した。さらに、治験薬の投与後間もなく（1～1.5 時間）覚醒し、現実感消失の感覚があり、恐怖心はなく、夢の中にいる感覚を伴うが悪夢を見た感じではなかったと報告した。これらの事象はID-078A303試験のDay 1、Day 2、Day 4に発現した。ID 078A303試験への参加前はこれらの症状は全くなかった。

- 被験者は、カタプレキシー様症状はなかったと報告した。

- 被験者は、覚醒困難、日中の入眠、日中の居眠り、夜間の入眠時及び／又は出眠時の麻痺は発現しなかったと報告した。

- いずれの来院時も被験者のESSの合計スコアは16以下で、治験の無作為割付け後に前回の来院と比較して4ポイント超の増加はなかった。

Day 7、重篤で中等度の亜急性甲状腺炎（PT）が発現し Day 37～Day 39 に入院を要し、本事象は Day 7～Day 42 に非重篤で軽度の口腔咽頭痛（PT）を伴っていた。Day 37～Day 42 にイブプロフェン（1000 mg、頓服）及び Day 39～Day 94 にプレドニゾロン（40 mg、1 日 1 回）が投与され、Day 94 に亜急性甲状腺炎が回復した。20[redacted] 年[redacted] 月からパントプラゾールナトリウム水和物（20 mg、頓服）も予防投与された。本事象発現前の治験期間中の臨床検査項目［遊離トリヨードチロニン（T3）、チロキシン（T4）、遊離 T4、TSH 等］はすべて基準範囲内であった。入院以降の臨床検査値は得られていない。Day 98 の臨床検査値で、甲状腺検査値が基準範囲内に戻ったことが示された。治験責任医師は、両事象を AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。治験責任医師は亜急性甲状腺炎により Day 30 に治験薬投与を永久的に中止すると決定した。

本被験者は、治験実施計画書に規定された治験薬投与を早期中止した被験者用の来院スケジュールを継続し、その他に発現した事象はなく、Day 308 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： 慢性リンパ性白血病（PT：慢性リンパ性白血病）
試験： ID-078A303
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 7[redacted] 歳白人男性であり、ID-078A301 検証的試験の Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。文書同意取得時に報告された重要な合併症は、高血圧［ID-078A303 継続投与試験の Day 85 までラミプリル（5 mg、1 日 1 回）、その後カンデサルタンシレキセチル（16 mg、1 日 1 回）継続中］及び慢性背部痛であった。

ID-078A301 試験期間中、非重篤で中等度のリンパ球数増加（PT）、非重篤で中等度の背部痛（PT）が発現し、いずれも ID-078A301 試験終了時に未回復であった。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 91 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。

ID-078A301 試験期間中（ID-078A303 試験の Day −117）に発現した非重篤な背部痛（PT、医師記載用語：「腰痛のベースライン時の状態の悪化」）は、ID-078A303 試験終了時点で未回復であった。治験責任医師は本事象を AESI ではなく、治験薬と関連なしと判断した。治験薬の用量の変更はなかった。

被験者は、非重篤なリンパ球数増加（PT）が継続している状態で ID-078A303 試験を開始し、本事象は ID-078A303 試験の Day 54 に回復と報告され、ID-078A303 試験の Day 55 に重篤で中等

度の慢性リンパ性白血病（PT）に悪化した。治験期間全体におけるリンパ球数及びリンパ球／白血球比を下表に要約する。治験組み入れ時点で両検査値とも既に高く、被験者に一般医を受診してこれについて確認するよう伝えた。また、Visit 3 の臨床検査の結果も芽球の存在を示した。イブルチニブ（140 mg、1 日 2 回経口投与、継続中）による緊急治療が Day 55 に開始された。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。治験責任医師は本事象が生命を脅かすものと判断した。Day 84、本事象により治験薬投与を永久的に中止した。本事象は EOS 時に未回復であった。

		リンパ球（基準範囲：1.00-5.00×10^9/L）		リンパ球／白血球比（基準範囲：15.0-45.0%）	
	Day	×10^9/L	対基準値上限	%	対基準値上限
ID-078A302試験	−30	6.26	1.25 × ULN	62.5	1.38 × ULN
	−8	9.9	1.98 × ULN	68.0	1.51 × ULN
	30	7.7	1.54 × ULN	65.0	1.44 × ULN
	55	6.4	1.28 × ULN	59.0	1.31 × ULN
	85	12.5	2.50 × ULN	77.0	1.71 × ULN
ID-078A303試験	93	136.8	27.36 × ULN	91.0	2.02 × ULN

ULN：基準値上限

被験者は慢性リンパ性白血病により Day 155 に本試験を早期中止することを決定した。

被験者[redacted]
事象： 肺炎（PT：肺炎）
インフルエンザ様感染症（PT：インフルエンザ様疾患）
試験： ID-078A303
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] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症は、片頭痛、慢性気管支炎、耳鳴、尾骨痛、脊髄障害及び肩回旋筋腱板症候群であった。既往歴は、キャッスルマン病、2 回の肺切除もあった。継続中の併用薬はスマトリプタン［(用量不明、頓服）片頭痛の治療］及びイブプロフェン［(600 mg、頓服）肩回旋筋腱板症候群の治療］であった。

ID-078A301 試験期間中に、非重篤の消化不良（PT）、非重篤の背部痛（PT）及び非重篤の上咽頭炎（PT）が発現したが、いずれも EOS 前に回復した。非重篤の機械的換気（PT）及びその他の事象の非重篤の上咽頭炎（PT）は ID-078A301 試験終了時に未回復であった。

本被験者は、治験実施計画書に従って ID-078A301 試験の Day 94 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始し

た。

ID-078A301 試験中に非重篤で軽度の機械的換気（PT）が発現したが、治療は必要なく、ID-078A303 試験終了時に未回復であった。ID-078A301 試験期間中に非重篤で中等度の上咽頭炎（PT）が発現したが、治療は必要なく、Day 2 に後遺症を残して回復した。治験責任医師は両事象とも治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。治験薬の用量の変更はなかった。

ID-078A303 試験の Day 3、非重篤で重度のインフルエンザ様疾患（PT）が発現した。本事象は ID-078A301 試験期間中に発現した上咽頭炎の悪化であった。本事象は Day 3～Day 7 にシプロフロキサシン塩酸塩水和物（500 mg、1 日 2 回）で治療された。本事象は 10 日間継続し、Day 13 に後遺症なく回復した。Day 5～Day 9 に治験薬投与が中断された。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

ID-078A303 試験の Day 68、非重篤で中等度の上咽頭炎（PT）が発現したが、治療は必要なかった。本事象は Day 81 に後遺症を残して回復した。治験薬は同じ用量で投与を継続した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

ID-078A303 試験の Day 82、上咽頭炎が重篤で重度の肺炎（PT）に悪化した。被験者は同日入院し、Day 83～Day 88 にアンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム（2 g/1 g、1 日 3 回、静脈内投与）、Day 82～Day 90 にクラリスロマイシン（用量不明、経口）、Day 88～Day 93 にスルタミシリントシル酸塩水和物（用量不明、経口）が投与された。緑色の痰、発熱、C 反応性蛋白（CRP）増加（48.3 mg/L、基準範囲：0～10 mg/L）が認められた。

本事象は 9 日後の Day 91 に後遺症を残して回復した。被験者は Day 103 に退院し、約 3 週間のリハビリテーションを開始した。治験薬は同じ用量で投与を継続した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

ID-078A303 試験の Day 251、合併症である尾骨痛の治療のため非重篤で中等度の形成手術（PT）が施行された。本処置のため麻酔薬（1 回、静脈内投与）が投与され、本処置は同日終了となった。治験薬は同じ用量で投与を継続した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

ID-078A303 試験の Day 285、非重篤で中等度の下痢（PT）が発現したが、治療は必要なかった。下痢は翌日の Day 286 に回復した。治験薬は同じ用量で投与を継続した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。Day 285、非重篤で中等度の結腸内視鏡検査（PT）も施行され、本処置のためにプロポフォール（1 回、静脈内投与）が投与された。本事象は同日回復した。治験薬は同じ用量で投与を継続した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

単盲検プラセボ run-out 期中（ID-078A303 試験の Day 294）、再び非重篤で軽度の上咽頭炎（PT）が発現したが、治療は必要なかった。本事象は 2 日後の Day 296 に回復とされ、ID-078A303 試験の Day 297 に重篤で中等度のインフルエンザ様疾患（PT）に悪化した。Day 299 に入院し、Day 300～Day 304 にアンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム（2 g/1 g、1 日 3 回、静脈内投与）が投与された。本事象は Day 310 に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。ID-078A303 試験の Day 311、非重篤で中等度の背部痛（PT）が発現したが、治療は必要なかった。本事象は Day 317 に回復した。治験責任医師

は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

肩回旋筋腱板症候群に対して投与されたイブプロフェン（20[redacted] 年から）の投与が 20[redacted] 年[redacted] 月に中止され、20[redacted] 年[redacted] 月から metamizole sodium（500 mg、頓服）の投与が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月、慢性気管支炎治療のためにサルブタモール硫酸塩（用量不明、頓服、吸入）及びチオトロピウム臭化物水和物（用量不明、1 日 1 回、吸入）の投与が開始された。また、Day 231 にインフルエンザワクチンの予防接種が行われた。

本被験者は、治験実施計画書に従って Day 320 に本試験を完了した。

被験者[redacted]
事象： ヘモグロビン減少（PT：ヘモグロビン減少）
試験： ID-078A301/ID-078A303
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] 歳白人女性であり、ID-078A301 検証的試験の 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していた重要な合併症は、副鼻腔うっ血、痔核、消化不良［パントプラゾールナトリウム水和物（20 mg、頓服）投与］及びうつ病であった。文書同意取得時に投与していた併用薬はほかになかった。

ID-078A301 試験期間中、非重篤な上咽頭炎（PT）及び 2 回のレム睡眠異常（PT、医師記載用語：「PSG05 での異常な入眠時レム睡眠、覚醒までの数秒間にわたるレム睡眠の異常な侵入の再発」）が発現した。ID-078A301 試験期間中に発現し、継続中の重篤なヘモグロビン減少（PT）との本事象の時間的関連は以下のとおりである。

ID-078A301 試験の Day 63、合併症として報告された痔核（PT）が悪化した。痔核の結紮が決定され、Day 72 に痔核手術（PT）が施行された。Day 87（Visit 9 の来院時）、PSG の最終夜の脳波モンタージュの調整（電極の配置）終了時に、被験者はトイレに行くことを要望した。2 分後、被験者は悪心（PT）を訴えてコールした。冷汗をかき、床に座り込んでいるところを発見された。看護師が駆けつけた時点で被験者は約 1 分間倒れていた［重篤で中等度の失神（PT）として報告］。下肢を挙上すると急速に改善し、完全に意識を回復した。被験者はその日あまり飲食していないことを報告した。悪心及び失神の両事象とも Day 87 に回復した。Day 87 の重篤で中等度の処置後出血（PT）（痔出血）が被験者から同日 2 回以上報告された。ヘモグロビン値が Day 87 に 10.0 g/dL まで減少し、重篤で重度のヘモグロビン減少として報告された。21 時 25 分時点の血圧は 125/90 mmHg、脈拍は 102、21 時 50 分時点の血圧は 138/112 mmHg、脈拍は 115（再びトイレに行きパニックとなる）であった。新たな出血のおそれのため入院した。Day 87～Day 94、単盲検プラセボ run-out 期治験薬は投与されなかった。Day 89、新たな出血のおそれが依然としてあったため、2 回目の痔核手術が施行され、その後処置による疼痛［metamizole sodium（500 mg、Day 89～Day 100 は 1 日 1 回、Day 101 以降は頓服）投与］が発現し、Day 101 に回復した。1 回目の手術後に発現した処置後出血は、その後肛門出血がなかったため、Day 89 に回復と判断され

た。Day 91、退院した。本事象のヘモグロビン減少は ID-078A301 試験終了時（ID-078A303 継続投与試験の開始時）に継続していた（Day 92 に 8.4 g/dL、Day 94 に 8.8 g/dL）。

本被験者は、治験実施計画書に従って ID-078A301 試験の Day 101 に ID-078A301 試験を完了した。

その後、ID-078A303 試験に移行し、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 22、ヘモグロビン低値の評価のため、非重篤で中等度の上部消化管内視鏡検査（PT）、非重篤で中等度の結腸内視鏡検査（PT）が施行された。これらの処置の前にプロポフォール（用量不明）が 1 回静脈内投与された。これらの事象は同日回復したが、結果は提供されなかった。ID-078A303 試験の Day 27、非重篤で中等度のカプセル内視鏡検査（PT）が発現したが、治療は必要なく、病理所見はなかった。本事象は翌日の Day 28 に回復した。これら 3 件の事象の期間中、治験薬は同じ用量で投与を継続した。治験責任医師はこれらの全事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

ID-078A301 試験期間中に発現した重篤で重度のヘモグロビン減少（PT）は ID-078A303 試験の Day 93 に回復した（11.4 g/dL、病院からの情報共有）。本事象に対して Day 59～Day 62 に ferrous glycine sulfate（用量不明、頻度不明）、Day 70～Day 134 に iron isomaltoside 1000（5 mL、月 1 回、静脈内）が投与された。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。被験者のヘモグロビン値を下表に示した。

ID-078A301試験のDay	ヘモグロビン（g/dL） 基準範囲：12-16 g/dL
−21	14.0
−5	14.8
31	13.3
57	12.8
87	11.8、後に10.0
89	8.6
92	8.4
94	8.8

ID-078A303試験のDay	ヘモグロビン（g/dL） 基準範囲：12-16 g/dL
16	8.4
22	8.8
93	11.4
97	12.3
181	13.4

ID-078A301 試験期間中に非重篤で中等度の高血圧（PT）が発現したが、治療は必要なく、ID-078A303 試験終了時に未回復であった。治験期間における全測定時点の拡張期血圧及び収縮期血圧の値を以下に示した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

ID-078A301試験のDay	拡張期BP（mmHg）	収縮期BP（mmHg）
−21	113	166
−14（6時40分）	120	144
−14（7時44分）	100	170
−6	115	174
−5	115	152
1	116	174
30	120	158
31	116	165
57	98	162
86	111	155
87（6時24分）	103	143
87（21時25分）	90	125
87（21時50分）	112	138
94	119	174
101	102	147

ID-078A303試験のDay	拡張期BP（mmHg）	収縮期BP（mmHg）
97	95	135
181	90	155

BP：血圧

治験薬の有効性の欠如により Day 171 に投与中止となった。

不眠障害に対して Day 182～Day 189 に塩酸ドキセピン（用量不明、1 日 1 回）、Day 194～Day 201 に prothipendyl hydrochloride（用量不明、1 日 1 回）が投与された。

治療の有効性の欠如により Day 203 に治験中止となった。

2.6.4.2.5 プラセボ

被験者[redacted]
事象： 自殺思考（PT：自殺念慮）
抑うつ（PT：うつ病）
試験： ID-078A303
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]歳黒人（アフリカ系米国人）男性であり、ID-078A301 検証的試験の Day 1 にプラセボの投与を開始した。文書同意取得時の合併症は甲状腺機能低下症（未治療）であり、投与されていた併用薬はなかった。

ID-078A301 試験期間中に有害事象や所見を認めることなく、本被験者は、ID-078A301 試験の Day 91 に本試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にプラセボの投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 10 の 3 時 00 分、両下肢背面に非重篤で軽度の四肢痛（PT、事故又は損傷と無関係）が発現した。本事象は 15 分間継続し、痙攣に類似しており、3 時 15 分に無治療で速やかに回復した。この疼痛の原因は不明であり、治験責任医師は本事象を AESI ではないが治験薬と関連ありと判断した。治験薬の用量の変更はなかった。

ID-078A303 試験の Day 41、重篤で重度のうつ病（PT）が発現したが、治療は必要なく、治験責任医師は生命を脅かすものと判断した。本事象は Day 48 に後遺症を残して回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連があり、AESI ではないと判断した。治験薬の用量の変更はなかった。

ID-078A303 試験の Day 41 の 21 時 30 分、重篤で重度の自殺念慮（PT）が発現したが、治療は必要なく、治験責任医師は生命を脅かすものと判断した。本事象は Day 43 の 23 時 00 分に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連があり、AESI であると判断した。Day 42、本有害事象により治験薬投与を永久的に中止した。

本事象の自殺念慮の判定は ISB が行い、委員会へ提出された以下の情報などに基づき、治験薬との関連と、本事象の発現の別の一因として特定された家族的背景との関連が考えられる、自殺／自傷行為の AESI であることが確認された。

併用薬の投与はなく、被験者は、指導付きセルフヘルプ、認知行動療法、身体活動プログラム、光線療法などの非薬理学的なフォローアップを全く受けたことがなかった。Day 41 に激しい抑うつ状態となったことを被験者が治験責任医師に報告した。被験者によると本人が高齢の 9[redacted] 歳の認知症の母親の主な介護者の役割を果たしているとのことであった。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月から母親の介護をしており、母親は、過去にもう 1 人の成人した子どもと同居していた。母親の精神状態は 1 年間で落ち込んでいた。Day 41 及び Day 42 の 21 時 30 分、治験薬の投与後、被験者は毎晩「銃を手にしたり、屋根から飛び降りたり」などの自殺思考になった。ID-78A303 試験の Day 1 に記入した Visit 10 の質問票を含め、ID-078A301 試験のいずれの C-SSRS 評価でも陽性所見はなかった。Day 44、早期中止時来院で C-SSRS を施行したところ、報告された自殺念慮が確認された。被験者によると、いずれの場合もこのような思考が 1～4 時間継続したとのことであった。被験者の質問票の回答として得られたこのような思考の原因は「苦痛を完全に終わらせる、若しくは止めるため」であり、被験者は苦痛（被験者による感じ方）に耐え続けることができなかった。実行方法、実行の意図（計画の有無を問わない）及び自殺企図に関する他の質問票の回答は陰性であった。高齢の母親の介護が原因で、絶望感が生じた被験者は自殺したくなっていた。特筆すべきこととして、被験者は拳銃も銃器も入手することができなかった。被験者は Day 43 に治験実施施設に電話し、治験責任医師との話し合いの末、治験薬投与中止を求めた（Day 42 に最終投与）。被験者は、外来での精神科医療提供者とのカウンセリングの予約を希望した。被験者に精神科の既往歴はなく、本事象発現時に積極的な治療を受けておらず、自宅に有効な支援システムがないため、治験責任医師は懸念した。Day 44 の評価時、被験者は抑うつを感じていることを報告したが、自殺念慮／殺人念慮はなく、本事象の自殺念慮は Day 43 に回復と判断された。Day 48、被験者はセラピストと面会し、うつ病は後遺症を残して回復と判断された。

有害事象の自殺念慮が発現したため、また、精神科の保健サービスで外来としてフォローアッ

プを受けるため、被験者は Day 48 に ID-078A303 試験を中止することに同意した。被験者は常時介護者のために作られた支援団体の詳細を調べていた。また、母親の終日の介護に対する扶助金の受給について検討するよう助言を受けた。

被験者[redacted]
事象： 左側頭部外傷（PT：頭部損傷）
左頭頂部方向への小さな左硬膜下血腫（PT：硬膜下血腫）
試験： ID-078A303
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 8[redacted] 歳白人女性であり、ID-078A302 検証的試験の 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していた重要な合併症は、甲状腺機能低下症［レボチロキシンナトリウム水和物（50 µg、1 日 1 回）投与］、高血圧、低カリウム血症［塩化カリウム（10 mEq、1 日 1 回及び 20 mEq、1 日 1 回）投与］、低アルブミン血症、高コレステロール血症［シンバスタチン（20 mg、1 日 1 回）投与］、高脂血症、糸球体ろ過量減少、慢性腎臓病であった。

ID-078A302 試験期間中に、非重篤で中等度の「低カリウム血症の悪化」（医師記載用語）及び非重篤で中等度の眼窩周囲腫脹（PT）が発現したが、ID-078A302 試験終了前に回復した。

本被験者は、ID-078A302 試験の Day 97 に本試験を完了した。

その後、ID-078A303 継続投与試験に移行し、Day 1 にプラセボの投与を開始した。

ID-078A303 試験の Day 16 の 10 時 00 分、非重篤で重度の顎の骨折（PT、治療不要）、非重篤で中等度の頭痛（PT、治療不要）、非重篤で重度の顔面痛［PT、Day 20～Day 23 にオキシコドン塩酸塩水和物／アセトアミノフェン（5 mg/325 mg、1 日 2 回）投与］が発現した。治験責任医師の報告によると、被験者が段差のある舗装された歩道でつまずいたとのことで、治験責任医師が内的要因（知覚／意識／Alert／行動の変化等）の関与がなかったことを確認した。本事象の頭痛は Day 48、本事象の顎の骨折及び顔面痛は Day 101 に回復した。Day 19～Day 24 に治験薬投与が中断された。

ID-078A303 試験の Day 162 の 15 時 00 分、重篤で重度の頭部損傷（PT）及び重篤で重度の硬膜下血腫（PT）の 2 件の事象が発現したが、治療は必要なかった。被験者は自宅の地下室で棚の最上段にある大きなポットに手を伸ばした。複数の品が落下し、大きな品が被験者の左側頭部にぶつかり、軽微な出血とともに小さな裂傷が生じた。被験者はその部分を洗浄して包帯を巻いた。Day 164 に入院し、CT スキャンにより硬膜下血腫が診断された。Day 163（入院前日）、治験薬投与を永久的に中止した。Day 165、退院した。両事象とも EOS 時に未回復であった。

Day 163 の 21 時 00 分、就寝前に非重篤で中等度の頭痛［PT、医師記載用語：「頭痛の持続」、アセトアミノフェン（1000 mg、頓服）］が発現した。本事象は Day 165 に回復した。Day 166、非重篤で中等度の頭痛［PT、医師記載用語：「時折の頭痛」、アセトアミノフェン（1000 mg、頓

服）投与］が発現した。本事象は EOS 時点で未回復であった。

治験責任医師は ID-078A303 試験期間中に発現した全有害事象を治験薬との関連はなく、AESI ではないと判断した。

Day 170、被験者は硬膜下血腫（重篤な有害事象）により本試験を早期中止した。

2.7 ID-078A304 試験（モジュール 5.3.5.1.4）

2.7.1 試験方法

治験の標題	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、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、第 3 相臨床試験		
実施国	1 ヵ国 95 施設：日本		
治験期間	2021 年 4 月 5 日～2022 年 8 月 19 日	臨床試験の相	3
目的	(1) 主要目的 • 不眠障害患者を対象として、ダリドレキサントの 50 mg を 1 日 1 回就寝前に 4 週間投与した際の主観的総睡眠時間（sTST）及び主観的入眠潜時（sLSO）を指標とした有効性をプラセボを対照に検証した。また、有効性が臨床的に意味のある改善であることを評価した。 (2) 副次目的 • 不眠障害患者を対象として、ダリドレキサントの 25、50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 4 週間投与した際の sTST 及び sLSO を指標とした用量間の傾向を評価した。 • 不眠障害患者を対象として、ダリドレキサントを 1 日 1 回就寝前に 25 又は 50 mg を 4 週間投与した際の安全性を評価した。		
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、並行群間比較、第 3 相試験		
方法	本試験はスクリーニング期、プラセボ run-in 期、二重盲検期、プラセボ run-out 期及びフォローアップ期で構成された（図 2.7-1）。 • スクリーニング期：7～18 日 • プラセボ run-in 期：14～20 日 • 二重盲検期：28 日間（±3 日間） • プラセボ run-out 期：7 日間（+3 日間） • フォローアップ期：23 日間（+7 日間） • 総治験参加期間：約 96 日		
被験者数	本試験では、456 例（各群 152 例）の被験者を対象とすることを計画した。		
選択基準	【Visit 1 で評価する基準】 (1) 治験の手順を開始する前に、本試験への参加に対し文書に署名することにより同意した患者（被験者が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） (2) 18 歳以上の男女（同意取得時）		

	(3) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版の基準により不眠障害と診断された患者。以下のすべての基準に合致していること： • 主訴が睡眠の量又は質の不満足であり、以下の 1 つ以上の症状を伴っていること： – 入眠困難 – 頻回の覚醒又は覚醒後に再入眠できないことによって特徴づけられる睡眠維持困難 – 早朝覚醒があり再入眠できない • その睡眠の障害は、臨床的に意味のある苦痛、又は社会的、職業的、教育的、学業上、行動上、又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている • その睡眠困難は、睡眠の適切な機会があるにもかかわらず起こる • その不眠は、他の睡眠－覚醒障害（例：ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、概日リズム睡眠－覚醒障害、睡眠時随伴症）では十分に説明されず、又はその経過中にのみ起こるものではない • その不眠は、物質（例：乱用薬物、医薬品）の生理学的作用によるものではない • その不眠は、併存する精神障害及び医学的疾患では顕著な不眠の訴えを十分に説明できない (4) 自己報告により、以下のすべての症状を満たす日が、Visit 1 の前 12 週以上にわたって週 3 夜以上ある患者 – 入眠までに 30 分以上かかる – 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 – sTST が 6.5 時間以下 (5) 不眠重症度指数（ISI）スコアが 15 以上の患者 (6) 普段の就床時刻が 20:30～00:30 である患者 (7) 普段の就床時間が 6 時間から 9 時間である患者 (8) 治験責任（分担）医師と意思疎通を十分とり、治験の要件を理解する能力があると治験責任（分担）医師が判断した患者 【Visit 2 で評価する基準】 (9) 自宅で入力した睡眠日誌において、Visit 2 の直前 7 日間のうち 3 夜以上において、以下のすべてに該当している患者 • sLSO：30 分以上 • 主観的中途覚醒時間（sWASO）：30 分以上 • sTST：6.5 時間以下 (10)Visit 2 の直前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、普段の就床時刻（中央値）が 20:30～00:30 であると報告した患者 (11)Visit 2 の直前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、普段の

	就床時間（中央値）が 6 時間から 9 時間であると報告した患者 【Visit 3 で評価する基準】 (12)Visit 3 の直前 7 日間のうち 6 日以上治験薬（プラセボ）を服用し、自宅で入力した睡眠日誌において、治験薬服用日のうち 3 夜以上において、以下のすべてに該当している患者 • sLSO：30 分以上 • sWASO：30 分以上 • sTST：6.5 時間以下 (13)Visit 3 の直前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、普段の就床時刻（中央値）が 20:30～00:30 であると報告した患者 (14)Visit 3 の直前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、普段の就床時間（中央値）が 6 時間から 9 時間であると報告した患者 【Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 で評価する基準】 (15)妊娠の可能性がある女性の場合、以下の基準を満たす患者 • 血清妊娠検査陰性（Visit 2） • 尿妊娠検査陰性（Visit 1、2、3） • 本試験の参加期間中に妊娠の希望、計画がない患者（Visit 1、2、3） • 授乳中でない患者（Visit 1、2、3） • 治験実施計画書によって定義された適切な避妊法をスクリーニングから試験終了時まで実施することに同意した患者（Visit 1）
除外基準	【Visit 1 で評価する基準】 (1) 体格指数（BMI）が 30.0 kg/m^2 以上の患者 (2) 睡眠関連呼吸障害（慢性閉塞性肺疾患等）の既往歴又は合併のある患者 (3) 睡眠時無呼吸症候群の既往歴又は合併のある患者 • 治験責任（分担）医師により、下記の検査等の結果から総合的な判断において睡眠時無呼吸症候群の合併が疑われる患者 – 咽頭狭窄の程度の目視による確認（マランパチ分類を参照） – エプワース眠気尺度日本語版（JESS） – STOP-Bang • 夜間睡眠ポリグラフ検査の実施経験がある患者で、その結果を確認できる場合、以下に該当する患者は除外とした – 米国睡眠医学会の基準による無呼吸低呼吸指数 ≥15 – 無呼吸又は低呼吸により、酸素飽和度（パルスオキシメトリー）が 80%未満となった患者 (4) Visit 1 の前 4 週以内に不眠障害の治療として認知行動療法（CBT）が行われた患者。又は治験期間中に CBT を実施予定の患

	者 (5) 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を合併している患者 (6) 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 (7) 急性又は不安定あるいは治療を要する精神疾患（不安障害、大うつ病、双極性障害、統合失調症、強迫性障害など）を有する患者及び精神疾患簡易構造化面接法（M.I.N.I.）により精神疾患を有すると診断された患者 (8) 50 歳以上の場合、精神状態短時間検査日本版スコアが 25 点未満の患者 (9) Visit 1 の前 2 週間以内にシフトワーク（夜間勤務）があった患者、又は治験期間中にシフトワーク（夜間勤務）の予定のある患者 (10)Visit 1 の前 2 週間以内に 4 時間以上の時差がある海外に旅行した患者、又は治験中に 4 時間以上の時差がある海外に旅行する予定がある患者 (11)Visit 1 の前 4 週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、心電図（ECG）所見、血液学的検査所見、又は血液生化学検査所見があり、治験責任（分担）医師が患者の安全又は治験の評価に影響を及ぼすと判断した患者 (12)抗ヒスタミン薬（局所製剤及び全身投与製剤のうち非鎮静性のものを除く）、中枢神経系用薬（解熱消炎鎮痛薬を除く）を Visit 1 の前 2 週間以内に使用した患者 (13)Visit 1 の前 2 年以内に、アルコール又は薬物依存と診断されていた、又は飲酒を 3 日以上連続して控えることができない患者 (14)喫煙多量の患者（1 日 20 本以上喫煙するか、又は夜間の喫煙をやめられない患者） (15)通常のカフェイン摂取量が 1 日 600 mg 以上の患者及び午後 4 時以降にカフェインの摂取を控えることができない患者 (16)Visit 1 の前 12 週以内に他の治験に参加した、あるいは別の治験薬の投与を受けた患者 (17)ダリドレキサントの治験に参加（プラセボを含む治験薬投与）したことのある患者 (18)治験薬と同じクラスの薬剤（オレキシン受容体拮抗薬）又は治験薬の添加物に対する既知の過敏症又は禁忌を有する患者 【Visit 2 で評価する基準】

	(19)中程度又は強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤又は誘導剤を Visit 2 の前 1 週間以内に使用した患者。ただし、局所製剤を除く。 (20)グレープフルーツ、ダイダイ、又はこれらのフルーツジュースを Visit 2 の前 1 週間以内に摂取した患者 (21)中等度、重度の肝障害の患者（Child-Pugh の B 及び C クラスと判定された、あるいはこのレベルに相当する肝障害を有する患者） 【Visit 3 で評価する基準】 (22)プラセボ run-in 期の服薬率が 80%に満たない患者 【Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 で確認する基準】 (23)補正した QT 間隔に関連する以下のいずれかの状態に該当する患者 • Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）の延長（>450 ms）が見られた患者。QTcB 又は QTcF が 1 回目の ECG で>450 ms であった場合、2 回目の ECG を 30 分以上経過後に測定することとした。QTcB 又は QTcF が 2 回目の ECG でも>450 ms であった場合、当該被験者を不適格とした。 • トルサード ド ポアンツ又はそのリスク因子（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）の既往歴がある患者 • 臨床的に問題となる房室伝導障害［例：第二度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：40 拍／分未満）、又は副伝導路（例：ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群）］が見られた患者 【Visit 2 及び Visit 3 で評価する基準】 (24)直前の Visit 以降の睡眠日誌が、30%以上の日において入力されていない、又は直近 7 日間のうち入力がない日が 3 日以上の患者 (25)スクリーニング時及び Visit 2 で採血した検査において、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 2 倍超、及び／又は直接ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の患者 (26)スクリーニング時及び Visit 2 で採血した検査において、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 及び Visit 3 で評価する基準】 (27)＜Visit 1＞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 のこれまでの人生で自殺念慮が最も強かった時期で「はい」と回答した患者

<table>
<tr><td></td><td>＜Visit 2 及び Visit 3＞C-SSRS の前回の評価以来版の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 で「はい」と回答した患者
(28)尿中薬物検査（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、又はコカイン）陽性又は呼気アルコール検査で陽性の患者
(29)治験責任（分担）医師により、治験への参加が適切でない状態あるいは状況、又は合併症があると判断された患者</td></tr>
<tr><td>被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間</td><td>1 日 1 回就寝前に 1 錠経口投与
<table>
<tr><th>期間</th><th>治験薬</th><th>剤型及び含量</th></tr>
<tr><td>二重盲検期</td><td>ダリドレキサント 25 mg 錠</td><td>有効成分としてダリドレキサント（含量 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td>二重盲検期</td><td>ダリドレキサント 50 mg 錠</td><td>有効成分としてダリドレキサント（含量 50 mg）を含有するフィルムコーティング錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間</td><td>1 日 1 回就寝前に 1 錠経口投与
<table>
<tr><th>期間</th><th>治験薬</th><th>剤型及び含量</th></tr>
<tr><td>プラセボ run-in 期</td><td>ダリドレキサントプラセボ錠</td><td>ダリドレキサント錠と外観識別不能であり、有効成分を含まないフィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td>二重盲検期</td><td>ダリドレキサントプラセボ錠</td><td>ダリドレキサント錠と外観識別不能であり、有効成分を含まないフィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ run-out 期</td><td>ダリドレキサントプラセボ錠</td><td>ダリドレキサント錠と外観識別不能であり、有効成分を含まないフィルムコーティング錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：
(1) 有効性主要評価項目
• 次の項目のダリドレキサントの 50 mg とプラセボの比較
– sTST のベースラインから 4 週時までの変化量
– sLSO のベースラインから 4 週時までの変化量
(2) 有効性副次評価項目
• 次の項目のダリドレキサントの 25 mg とプラセボの比較
– sTST のベースラインから 4 週時までの変化量
– sLSO のベースラインから 4 週時までの変化量
(3) その他の有効性評価項目
• sWASO のベースラインから 4 週時までの変化量
• 主観的睡眠効率（100 × sTST／眠ろうとし始めた時から最後に目が覚めた時までの時間）のベースラインから 4 週時までの変化量
• 中途覚醒回数のベースラインから 4 週時までの変化量
• 不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票（IDSIQ）（Total score、Sleepiness domain、Alert/Cognition domain、Mood domain）のベースラインから 4 週時までの変化量
• 睡眠日誌視覚的アナログ尺度（VAS）（「今朝のあなたの気分につ</td></tr>
</table>

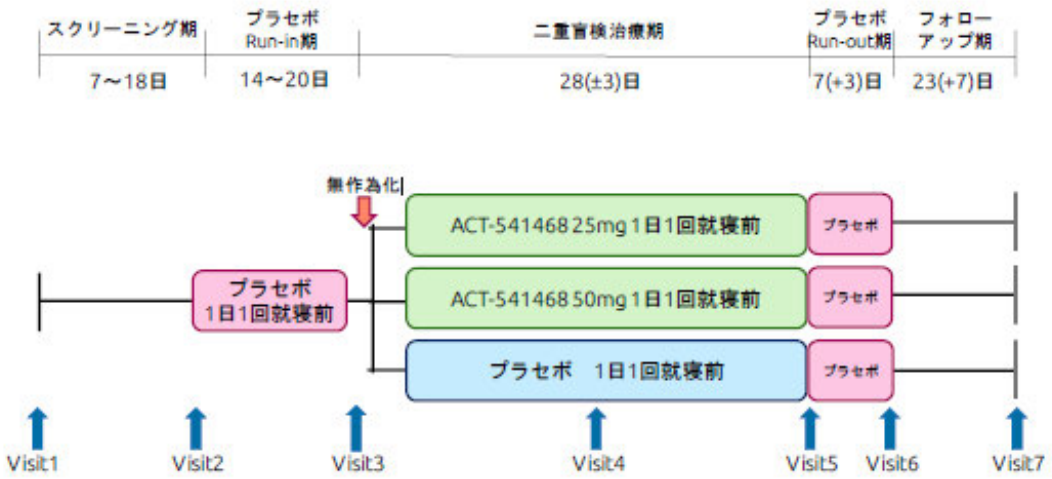
	いて」を除く）のベースラインから 4 週時までの変化 • ISI のベースラインから 4 週時までの変化量 • 被験者による日中の全般的な疾患重症度の評価（PGA-S）のベースラインから 4 週時までの変化量 • 被験者による日中及び夜間の症状の全般改善度の評価（PGI-C）のベースラインから 4 週時までの変化量 • 被験者による夜間の全般的な疾患重症度の評価（PGI-S）のベースラインから 4 週時までの変化量 安全性： (1) 安全性評価項目 • 治療下で発現した有害事象（TEAE） • 治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE） • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治療下で発現し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／自傷行為 • 治療下におけるその他の安全性パラメータのベースライン（Visit 3）からの変化 – バイタルサイン – 体重 – ECG – 血液学的検査、血液生化学検査 – C-SSRS – WAIS-IV 知能検査（符号） – シーハン機能障害評価尺度（SDS） – 翌日の持ち越し効果（睡眠日誌の VAS「今朝のあなたの気分について」） • 反跳性不眠 • 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）］
症例数の設定根拠	既に終了している国内第 2 相試験（ID-078A206）及び海外第 3 相試験の結果より、4 週時におけるベースラインからの変化量のプラセボとダリドレキサント 50 mg との平均値の差は、sTST では 28 分、sLSO では–10 分と推定し、標準偏差はそれぞれ 55 分、31 分と推定した。 また、sTST と sLSO との間には強い相関が見られたため、sTST の検出力は 90%以上とするものの、sLSO では 80%としても十分にプラセボ

	とダリドレキサント 50 mg との差は検出できると考えた。これにより、有意水準両側 5%とし階層的閉手順により sTST、sLSO の順でプラセボとダリドレキサント 50 mg との比較を行い、両評価項目で差を検出するのに必要な症例数は 1 群 152 例、3 群で 456 例と設定した。
統計手法	(1) 解析対象集団 • Screened analysis set – Screened analysis set は、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とした。 • Randomized analysis set – Randomized analysis set は、治験薬の割付けを受けたすべての被験者とした。 • Full analysis set（FAS） – FAS は、Randomized analysis set 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とした。 • Per protocol set（PPS） – PPS は、FAS のうち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被験者とした。治験実施計画書の遵守に関しては、治験薬投与量、測定値の利用可能性、治療効果に影響を与える重要な治験実施計画書からの逸脱の不在などとした。 – 治験実施計画書からの逸脱の基準は、データベース固定後の盲検性解除までに決定した。 • Safety set（SS） – SS は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。 • Treatment withdrawal set（TWS） – TWS は、SS に含まれる被験者のうちプラセボ run-out 期間中に少なくとも 1 回のプラセボ投与を受けたすべての被験者とした。 (2) 統計方法 • 有効性主要解析 – 有効性解析の主要解析には、FAS を用いた。 – 本試験では有効性の主要評価項目として 4 週時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化の 2 つを設定した。 – 2 つの主要評価項目に対して以下の帰無仮説 H_{0sTST} と H_{0sLSO} を設定した。 a) H_{0sTST}：4 週時の sTST のベースラインからの変化ダリドレキサント 50 mg－プラセボ = 0

	b) H_{0sLSO}：4 週時の sLSO のベースラインからの変化ダリドレキサント 50 mg－プラセボ = 0 – この sTST 及び sLSO のベースラインからの変化について、それぞれのベースライン値、投与群、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、観察週（2 週時、4 週時）を固定効果、被験者を変量効果、投与群と観察週及びベースライン値と観察週を交互作用項とした線形混合効果モデルを用いた。また、無構造共分散行列を基本として測定間の相関をモデル化し、対比を用いてプラセボとダリドレキサント 50 mg を比較した。 – この方法は欠測値の発生機序がランダムな欠測の仮定に基づく。 – 比較に際しては、検定の多重性による第 1 種の過誤の増大を防ぐため、階層的閉手順により 4 週時における sTST においてプラセボとダリドレキサント 50 mg との比較を行い、両側有意水準 0.05 で H_{0sTST} が棄却された場合、4 週時における sLSO においてプラセボとダリドレキサント 50 mg を比較した。 – 治療効果の大きさを評価するために、sTST 及び sLSO のベースラインからの変化の分布を投与群別に評価した。 • 有効性副次評価項目の解析 – 4 週時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化を主要有効性評価で用いるモデルを用い、対比によりプラセボとダリドレキサント 25 mg を比較した。また、sTST 及び sLSO のベースラインからの変化の分布も同様に評価した。 • 有効性のその他の評価項目の解析 – 連続量については要約統計量（例数、平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出し、分類データについては例数とその割合、必要に応じて発現割合の 95%信頼区間を算出した。詳細は統計解析計画書に記述した。 • 安全性評価項目 – 安全性の解析については特に指定がない限り SS を用いて行った。 • 有害事象 – TEAE については、発現例数とその割合を医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類、基本語（PT）及び最大の重症度別に集計した。TESAE、治験薬投与中止に至った有害事象、AESI についても同様に集計した。 – 同一症例の同一有害事象が複数の重症度で観察された場合、最も重い重症度で評価した。また、複数回同一有害事象が観

	察された場合、1 件の事象として集計した。 (3) 中間解析：該当せず

図 2.7-1. 試験デザイン（ID-078A304 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.1.4 図 9-1

2.7.2 試験の結果

2.7.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

2.7.2.1.1 被験者の内訳

本試験においては、1136 例から同意を得た後にスクリーニングを行い、490 例（ダリドレキサント 25 mg：163 例、ダリドレキサント 50 mg：163 例、プラセボ：164 例）が無作為化され、489 例（ダリドレキサント 25 mg：163 例、ダリドレキサント 50 mg：162 例、プラセボ：164 例）が二重盲検期に治験薬の投与を受けた。また、470 例（ダリドレキサント 25 mg：157 例、ダリドレキサント 50 mg：156 例、プラセボ：157 例）が治験を完了した（表 2.7-1）。

表 2.7-1. 被験者の内訳（ID-078A304 試験、Screened analysis set）

	ダリドレキサント 25 mg n (%)	ダリドレキサント 50 mg n (%)	Placebo n (%)	Total N = 1136 n (%)
Number of subjects screened				1136
Number of subjects treated in the single-blind placebo run-in period				737
Number of subjects who completed single-blind placebo run-in period				490
Number of subjects randomized	163	163	164	490
Number of subjects treated in the double-blind treatment period	163 (100.0)	162 (99.4)	164 (100.0)	489 (99.8)
Number of subjects who completed the double-blind treatment period	157 (96.3)	156 (95.7)	157 (95.7)	470 (95.9)
Number of subjects treated in the single-blind placebo run-out period	157 (96.3)	156 (95.7)	157 (95.7)	470 (95.9)
Number of subjects who completed the single-blind placebo run-out period	157 (96.3)	156 (95.7)	157 (95.7)	470 (95.9)
Number of subjects who completed the single-blind placebo run-out period and not entering the follow-up period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who completed the follow-up period	157 (96.3)	156 (95.7)	157 (95.7)	470 (95.9)

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 5.3.5.1.4 表 10-1 改変

本試験の解析対象集団を表 2.7-2 に示した。

本試験に無作為化された 490 例（ダリドレキサント 25 mg：163 例、ダリドレキサント 50 mg：163 例、プラセボ：164 例）が Randomized analysis set とされた。逸脱が認められた 2 例は FAS から除き、FAS は 488 例（ダリドレキサント 25 mg：163 例、ダリドレキサント 50 mg：162 例、プラセボ：163 例）が含まれた。PPS は、Randomized analysis set から 27 例を除いた 463 例（ダリドレキサント 25 mg：156 例、ダリドレキサント 50 mg：153 例、プラセボ：154 例）が含まれた。

また、二重盲検期において治験薬の投与を受けた 489 例（ダリドレキサント 25 mg：163 例、ダリドレキサント 50 mg：162 例、プラセボ：164 例）が SS であり、プラセボ run-out 期において治験薬の投与を受けた 470 例（ダリドレキサント 25 mg：157 例、ダリドレキサント 50 mg：156 例、プラセボ：157 例）が TWS となった。

表 2.7-2. 解析対象集団（ID-078A304 試験、Screened analysis set）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 163 n (%)	Placebo N = 164 n (%)	Total N = 490 n (%)
Number (%) of subjects included				
Randomized analysis set	163 (100.0)	163 (100.0)	164 (100.0)	490 (100.0)
Full analysis set	163 (100.0)	162 (99.4)	163 (99.4)	488 (99.6)
Per protocol set	156 (95.7)	153 (93.9)	154 (93.9)	463 (94.5)
Safety set	163 (100.0)	162 (99.4)	164 (100.0)	489 (99.8)
Treatment withdrawal set	157 (96.3)	156 (95.7)	157 (95.7)	470 (95.9)

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 5.3.5.1.4 表 10-3 改変

2.7.2.1.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7-3 に示した。

性別は男性 50.4%（ダリドレキサント 25 mg：47.2%、ダリドレキサント 50 mg：49.4%、プラセボ：54.6%）、女性 49.6%（ダリドレキサント 25 mg：52.8%、ダリドレキサント 50 mg：50.6%、プラセボ：45.4%）であり、男女の割合は約半数ずつに近かった。

また、年齢の平均値（範囲）は、54.5 歳（20～83 歳）［ダリドレキサント 25 mg：54.4 歳（21～83 歳）、ダリドレキサント 50 mg：54.8 歳（21～82 歳）、プラセボ：54.4 歳（20～82 歳）］であった。65 歳以上の高齢者の人数（割合）は、147 例（30.1%）［ダリドレキサント 25 mg：49 例（30.1%）、ダリドレキサント 50 mg：48 例（29.6%）、プラセボ：50 例（30.7%）］と 30%であり、高齢者の組み入れ割合は当初の計画どおり達成した。

その他のパラメータである体重の平均値は 61.34 kg（ダリドレキサント 25 mg：61.37 kg、ダリドレキサント 50 mg：61.88 kg、プラセボ：60.78 kg）であり、BMI の平均値は 22.67（ダリドレキサント 25 mg：22.56、ダリドレキサント 50 mg：22.84、プラセボ：22.60）であり、不眠障害罹患歴の平均値は 76.7 ヵ月（ダリドレキサント 25 mg：74.4 ヵ月、ダリドレキサント 50 mg：81.0 ヵ月、プラセボ：74.7 ヵ月）、ISI の平均値は 17.1（ダリドレキサント 25 mg：17.2、ダリドレキサント 50 mg：17.0、プラセボ：17.0）であった。

人種においては、すべての症例がアジア人であった。

人口統計学的特性及びベースラインの各パラメータにおいて、3 群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7-3. 人口統計学的特性（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163	ダリドレキサント 50 mg N = 162	Placebo N = 163	Total N = 488
Age at the date of informed consent (years)				
n	163	162	163	488
Mean	54.4	54.8	54.4	54.5
Standard Deviation	13.73	13.78	14.40	13.95
Median	55.0	56.0	55.0	55.0
Q1, Q3	45.0, 66.0	45.0, 66.0	45.0, 65.0	45.0, 66.0
Min, Max	21, 83	21, 82	20, 82	20, 83
Age at the date of informed consent (years) ［n (%)］				
n	163	162	163	488
18 - 64	114 (69.9)	114 (70.4)	113 (69.3)	341 (69.9)
65 -	49 (30.1)	48 (29.6)	50 (30.7)	147 (30.1)
Sex ［n (%)］				
n	163	162	163	488
Male	77 (47.2)	80 (49.4)	89 (54.6)	246 (50.4)
Female	86 (52.8)	82 (50.6)	74 (45.4)	242 (49.6)
Possibility of pregnancy				
n	86	82	74	242
No	53 (61.6)	52 (63.4)	42 (56.8)	147 (60.7)
Yes	33 (38.4)	30 (36.6)	32 (43.2)	95 (39.3)
Race ［n (%)］				
n	163	162	163	488
Asian	163 (100.0)	162 (100.0)	163 (100.0)	488 (100.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity ［n (%)］				
n	163	162	163	488
Not Hispanic or Latino	163 (100.0)	162 (100.0)	163 (100.0)	488 (100.0)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not reported	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Height (cm)				
n	163	162	163	488
Mean	164.41	163.86	163.41	163.89
Standard Deviation	8.871	9.162	8.145	8.727
Median	165.00	163.80	162.80	163.80
Q1, Q3	156.70, 170.40	157.00, 170.80	157.20, 169.70	157.10, 170.05
Min, Max	140.8, 186.1	145.1, 185.2	140.0, 182.5	140.0, 186.1

表 2.7-3. 人口統計学的特性（ID-078A304 試験、Full analysis set ）（続き）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163	ダリドレキサント 50 mg N = 162	Placebo N = 163	Total N = 488
Weight (kg)				
n	163	162	163	488
Mean	61.37	61.88	60.78	61.34
Standard Deviation	11.141	12.085	11.683	11.626
Median	60.70	61.00	60.90	60.90
Q1, Q3	52.70, 68.40	53.00, 69.50	51.30, 68.80	52.60, 68.80
Min, Max	39.3, 93.9	37.6, 93.2	36.4, 89.6	36.4, 93.9
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	163	162	163	488
Mean	22.56	22.84	22.60	22.67
Standard Deviation	3.111	3.086	3.322	3.171
Median	22.40	22.95	22.40	22.60
Q1, Q3	20.20, 24.50	20.80, 24.70	19.80, 25.10	20.30, 24.60
Min, Max	15.8, 33.6	14.9, 29.7	14.7, 29.3	14.7, 33.6
Body Mass Index (kg/m^2) ［n (%)］				
n	163	162	163	488
< 25.0	129 (79.1)	123 (75.9)	121 (74.2)	373 (76.4)
25.0 - 30.0	33 (20.2)	39 (24.1)	42 (25.8)	114 (23.4)
> 30.0	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Duration of Insomnia (months)				
n	163	162	163	488
Mean	74.4	81.0	74.7	76.7
Standard Deviation	82.70	110.71	83.60	93.07
Median	42.0	36.0	50.0	41.5
Q1, Q3	18.0, 120.0	17.0, 120.0	18.0, 120.0	18.0, 120.0
Min, Max	3, 540	1, 720	3, 720	1, 720
Total of Insomnia Severity Index				
n	163	162	163	488
Mean	17.2	17.0	17.0	17.1
Standard Deviation	3.70	3.70	3.97	3.79
Median	17.0	17.0	17.0	17.0
Q1, Q3	15.0, 20.0	15.0, 20.0	14.0, 20.0	15.0, 20.0
Min, Max	5, 25	3, 26	7, 27	3, 27

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 10-4 改変

2.7.2.1.3 既往症及び合併症

SS において、スクリーニング時に、1 件以上の関連のある病歴の報告があったのは 52 例（10.6%）［ダリドレキサント 25 mg：14 例（8.6%）、ダリドレキサント 50 mg：19 例（11.7%）、プラセボ：19 例（11.6%）］であり、特筆すべき傾向は認められなかった。

また、合併症として 1 件以上の報告があったのは 335 例（68.5%）［ダリドレキサント 25 mg：110 例（67.5%）、ダリドレキサント 50 mg：114 例（70.4%）、プラセボ：111 例（67.7%）］であった。最も多かったのは脂質異常症の 93 例（19.0%）［ダリドレキサント 25 mg：24 例（14.7%）、ダリドレキサント 50 mg：37 例（22.8%）、プラセボ：32 例（19.5%）］、次いで高血圧の 76 例（15.5%）［ダリドレキサント 25 mg：21 例（12.9%）、ダリドレキサント 50 mg：22 例（13.6%）、プラセボ：33 例（20.1%）］、高尿酸血症の 35 例（7.2%）［ダリドレキサント 25 mg：12 例（7.4%）、ダリドレキサント 50 mg：11 例（6.8%）、プラセボ：12 例（7.3%）］であった。3 群間で大きな違いは認められなかった。

2.7.2.1.3.1 併存疾患

併存疾患は、合併症として報告されたもののうち、精神疾患（うつ病、不安障害、統合失調症）、糖尿病、高血圧、腎機能障害、胃食道逆流性疾患及び片頭痛とした。なお、ID-078A304 試験では精神疾患を合併している患者は除外したため、精神疾患を合併する患者は含まれていない。

SS において、スクリーニング時に、1 件以上の併存疾患の報告があったのは、120 例（24.5%）［ダリドレキサント 25 mg：39 例（23.9%）、ダリドレキサント 50 mg：35 例（21.6%）、プラセボ：46 例（28.0%）］であった（表 2.7-4）。3 群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7-4. 併存疾患（ID-078A304 試験）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)	Total N = 489 n (%)
Subjects who have comorbidity				
No	124 (76.1)	127 (78.4)	118 (72.0)	369 (75.5)
Yes	39 (23.9)	35 (21.6)	46 (28.0)	120 (24.5)

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 5.3.5.1.4 表 10-5 改変

2.7.2.1.4 前治療及び併用療法

SS において、同意説明文書（ICF）に署名する前に開始し、ICF に署名時点で終了していた治療（前治療）として報告があった症例は 24 例（4.9%）であった。複数の症例で報告があったのは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチン（17 例、3.5%）であった。併用療法として報告があった症例は 188 例（38.4%）であった。

また、二重盲検期に併用薬として報告があった症例は 155 例（31.7%）であった。いずれかの投与群で 5%以上に使用されていた併用薬は、ロキソプロフェンナトリウム水和物で 36 例（7.4%）［ダリドレキサント 25 mg：14 例（8.6%）、ダリドレキサント 50 mg：10 例（6.2%）、プラセボ：12 例（7.3%）］であった。3 群間で大きな違いは認められなかった。

2.7.2.2 有効性

2.7.2.2.1 主要評価項目及び副次評価項目

2.7.2.2.1.1 主要解析（sTST）

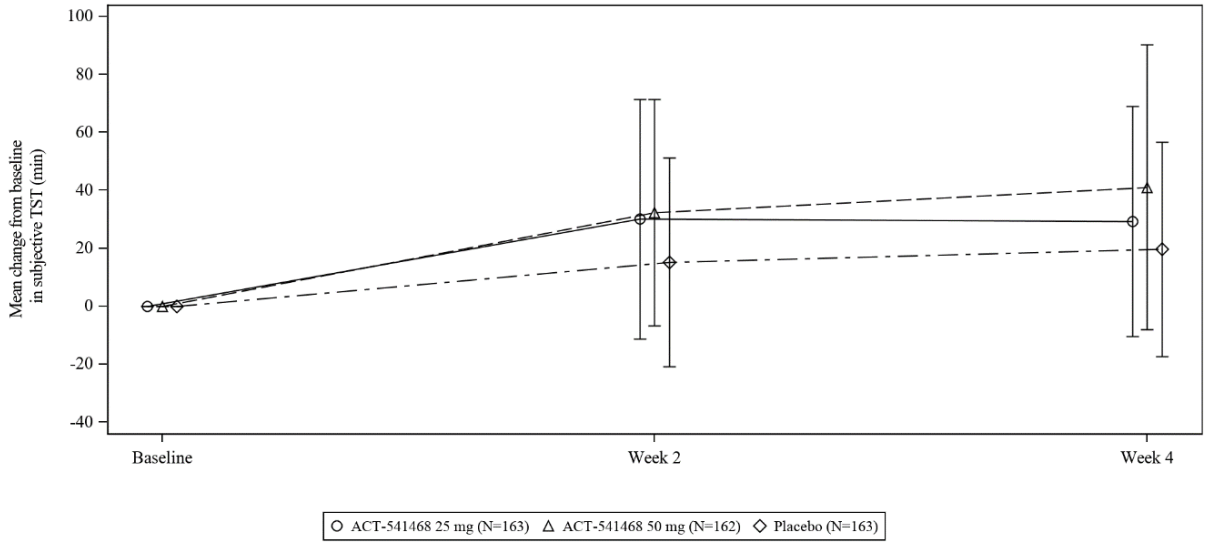
主要評価項目である sTST のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量（線形混合効果モデル）を図 2.7-2 及び表 2.7-5 に示した。

ダリドレキサントの 50 mg は、投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも p< 0.001）に sTST を延長した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、16.40 分であったが、4 週時では 20.30 分と 2 週時よりも 4 週時でより大きな sTST の延長が見られた。

ダリドレキサントの 25 mg は、投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても、プラセボとの比較における p 値はそれぞれ p< 0.001、p = 0.042 であり、sTST を延長した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、14.30 分であったが、4 週時では 9.23 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg と 50 mg では、投与後 2 週時の sTST ではほぼ同様の延長であったが、4 週時では 50 mg の方がより大きな延長を示した。

図 2.7-2. ベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの sTST（分）の変化（ID-078A304 試験、Full analysis set ）



ACT-541468：ダリドレキサント、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 5.3.5.1.4 図 11-1

表 2.7-5. ベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの sTST（分）の変化（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
	n	LS Mean	SE	95% CI	LS Mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2								
ダリドレキサント 25 mg	157	29.92	3.062	［23.899, 35.932］	14.30	4.194	［6.053, 22.537］	< 0.001
ダリドレキサント 50 mg	156	32.02	3.080	［25.965, 38.067］	16.40	4.199	［8.144, 24.647］	< 0.001
Placebo	160	15.62	3.028	［9.670, 21.571］	-	-	-	-
Change from baseline to Week 4								
ダリドレキサント 25 mg	155	29.67	3.292	［23.197, 36.134］	9.23	4.530	［0.332, 18.137］	0.042
ダリドレキサント 50 mg	155	40.73	3.304	［34.237, 47.221］	20.30	4.532	［11.393, 29.203］	< 0.001
Placebo	158	20.43	3.257	［14.032, 26.830］	-	-	-	-

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 5.3.5.1.4 表 11-1 改変

2.7.2.2.1.2 主要解析（sLSO）

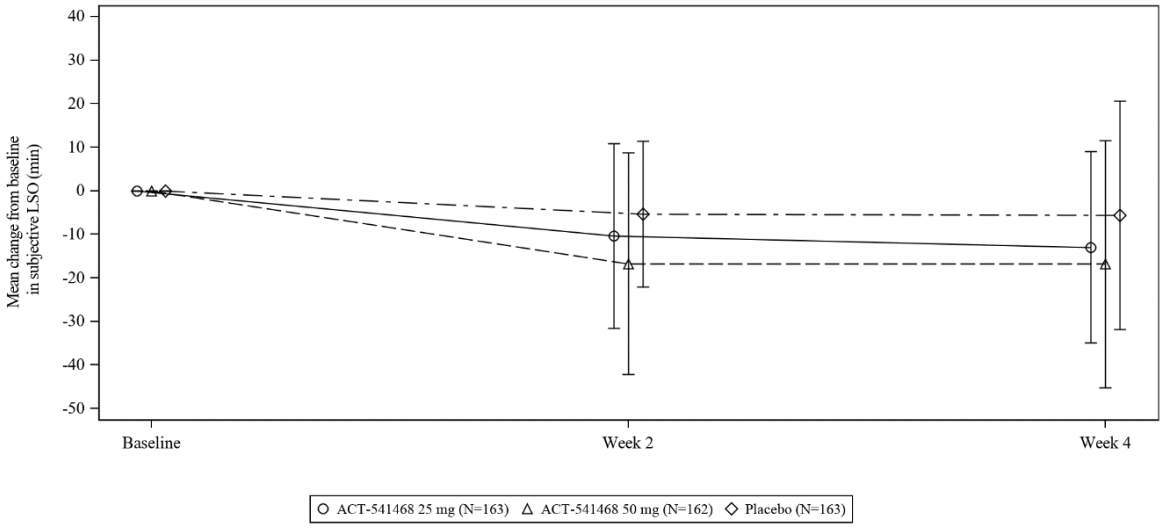
主要評価項目である sLSO のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量（線形混合効果モデル）を図 2.7-3 及び表 2.7-6 に示した。

ダリドレキサントの 50 mg は、投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも p< 0.001）に sLSO を短縮した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–11.07 分であり、4 週時では–10.66 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg は、投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても、プラセボとの比較における p 値はそれぞれ p = 0.015、p = 0.006 であり、sLSO を短縮した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–5.24 分であり、4 週時では–7.16 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg と 50 mg では、投与後 2 週時と 4 週時のいずれにおいても 50 mg の方がより大きな sLSO の短縮を示した。

図 2.7-3. ベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの sLSO（分）の変化（ID-078A304 試験、Full analysis set ）



ACT-541468：ダリドレキサント、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 5.3.5.1.4 図 11-2

表 2.7-6. ベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの sLSO（分）の変化（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
	n	LS Mean	SE	95% CI	LS Mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2								
ダリドレキサント 25 mg	157	–10.56	1.561	[–13.632, –7.496]	–5.24	2.138	[–9.437, –1.034]	0.015
ダリドレキサント 50 mg	156	–16.40	1.572	[–19.488, –13.311]	–11.07	2.141	[–15.279, –6.863]	< 0.001
Placebo	160	–5.33	1.545	[–8.364, –2.293]	-	-	-	-
Change from baseline to Week 4								
ダリドレキサント 25 mg	155	–13.01	1.885	[–16.712, –9.305]	–7.16	2.606	[–12.284, –2.042]	0.006
ダリドレキサント 50 mg	155	–16.50	1.891	[–20.219, –12.789]	–10.66	2.607	[–15.780, –5.535]	< 0.001
Placebo	158	–5.85	1.865	[–9.511, –2.181]	-	-	-	-

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 5.3.5.1.4 表 11-2 改変

2.7.2.2.1.3 補助的解析／感度分析

2.7.2.2.1.3.1 補助的解析（sTST）

PPS に対して、主要評価項目である sTST について同様の解析を行った（表 2.7-7）。

ダリドレキサントの 50 mg は、投与後 2 週時（150 例）、4 週時（148 例）のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも p< 0.001）に sTST を延長した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、17.64 分であったが、4 週時では 20.93 分と 2 週時よりも 4 週時でより大きな sTST の延長が見られた。

ダリドレキサントの 25 mg は、投与後 2 週時（152 例）において、プラセボに対して有意（p< 0.001）に sTST を延長した。投与後 4 週時（149 例）においても、プラセボに対して sTST を延長した（p = 0.053）。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、15.09 分であったが、4 週時では 9.08 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg と 50 mg では、投与後 2 週時の sTST ではほぼ同様の延長であったが、4 週時では 50 mg の方がより大きな延長を示した。

したがって、FAS と同様な結果が得られ、頑健性があることが確認された。

表 2.7-7. ベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの sTST（分）の変化（ID-078A304 試験、Per protocol set ）

					Difference to placebo			
	n	LS Mean	SE	95% CI	LS Mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2								
ダリドレキサント 25 mg	152	29.77	3.135	［23.612, 35.934］	15.09	4.308	［6.621, 23.553］	< 0.001
ダリドレキサント 50 mg	150	32.32	3.160	［26.114, 38.534］	17.64	4.323	［9.143, 26.133］	< 0.001
Placebo	151	14.69	3.136	［8.524, 20.848］	-	-	-	-
Change from baseline to Week 4								
ダリドレキサント 25 mg	149	29.22	3.394	［22.553, 35.891］	9.08	4.673	［–0.103, 18.263］	0.053
ダリドレキサント 50 mg	148	41.07	3.414	［34.363, 47.779］	20.93	4.684	［11.722, 30.134］	< 0.001
Placebo	151	20.14	3.376	［13.507, 26.778］	-	-	-	-

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 5.3.5.1.4 表 11-3 改変

2.7.2.2.1.3.2 補助的解析（sLSO）

PPS に対して、主要評価項目である sLSO について同様の解析を行った（表 2.7-8）。

ダリドレキサントの 50 mg は、投与後 2 週時（150 例）、4 週時（148 例）のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも p<0.001）に sLSO を短縮した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–11.53 分であり、4 週時では–11.24 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg は、投与後 2 週時（152 例）、4 週時（149 例）のいずれにおいても、プラセボに対して有意（それぞれ p = 0.015、p = 0.011）に sLSO を短縮した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–5.42 分であり、4 週時では–6.85 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg と 50 mg では、投与後 2 週時と 4 週時のいずれにおいても 50 mg の方がより大きな sLSO の短縮を示した。

したがって、FAS と同様な結果が得られ、頑健性があることが確認された。

表 2.7-8. ベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの sLSO（分）の変化（ID-078A304 試験、Per protocol set ）

					Difference to placebo			
	n	LS Mean	SE	95% CI	LS Mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2								
ダリドレキサント 25 mg	152	–10.49	1.610	[–13.653, –7.325]	–5.42	2.214	[–9.774, –1.073]	0.015
ダリドレキサント 50 mg	150	–16.60	1.624	[–19.788, –13.406]	–11.53	2.221	[–15.895, –7.167]	< 0.001
Placebo	151	–5.07	1.612	[–8.234, –1.898]	-	-	-	-
Change from baseline to Week 4								
ダリドレキサント 25 mg	149	–12.59	1.950	[–16.423, –8.759]	–6.85	2.698	[–12.151, –1.548]	0.011
ダリドレキサント 50 mg	148	–16.98	1.960	[–20.833, –13.128]	–11.24	2.703	[–16.552, –5.926]	< 0.001
Placebo	151	–5.74	1.939	[–9.552, –1.931]	-	-	-	-

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 5.3.5.1.4 表 11-4 改変

2.7.2.2.1.3.3 感度分析（sTST）

FAS に対して、主要評価項目である sTST について Multiple imputation 法に基づく感度分析を行った（表 2.7-9）。

ダリドレキサントの 50 mg は、投与後 2 週時（156 例）、4 週時（155 例）のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも p< 0.001）に sTST を延長した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、16.41 分であったが、4 週時では 20.43 分と 2 週時よりも 4 週時でより大きな sTST の延長が見られた。

ダリドレキサントの 25 mg は、投与後 2 週時（157 例）、4 週時（155 例）のいずれにおいても、

プラセボに対して有意（それぞれ p< 0.001、p = 0.041）に sTST を延長した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、14.27 分であったが、4 週時では 9.27 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg と 50 mg では、投与後 2 週時の sTST ではほぼ同様の延長であったが、4 週時では 50 mg の方がより大きな延長を示した。

したがって、主要解析（sTST）と同様な結果が得られ、頑健性があることが確認された。

表 2.7-9. Multiple imputation 法に基づく sTST（分）の感度分析（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
	n	LS Mean	SE	95% CI	LS Mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2								
ダリドレキサント 25 mg	157	29.86	3.066	［23.855, 35.873］	14.27	4.203	［6.032, 22.506］	< 0.001
ダリドレキサント 50 mg	156	32.01	3.088	［25.956, 38.062］	16.41	4.213	［8.156, 24.671］	< 0.001
Placebo	160	15.59	3.035	［9.647, 21.542］	-	-	-	-
Change from baseline to Week 4								
ダリドレキサント 25 mg	155	29.60	3.296	［23.145, 36.063］	9.27	4.535	［0.379, 18.156］	0.041
ダリドレキサント 50 mg	155	40.76	3.285	［34.324, 47.200］	20.43	4.516	［11.573, 29.277］	< 0.001
Placebo	158	20.34	3.256	［13.955, 26.719］	-	-	-	-

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 5.3.5.1.4 表 11-5 改変

2.7.2.2.1.3.4 感度分析（sLSO）

FAS に対して、主要評価項目である sLSO について Multiple imputation 法に基づく感度分析を行った（表 2.7-10）。

ダリドレキサントの 50 mg は、投与後 2 週時（156 例）、4 週時（155 例）のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも p<0.001）に sLSO を短縮した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–10.89 分であり、4 週時では–10.53 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg は、投与後 2 週時（157 例）、4 週時（155 例）のいずれにおいても、プラセボに対して有意（それぞれ p = 0.016、p = 0.006）に sLSO を短縮した。投与後 2 週時のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–5.13 分であり、4 週時では–7.05 分であった。

ダリドレキサントの 25 mg と 50 mg では、投与後 2 週時と 4 週時のいずれにおいても 50 mg の方がより大きな sLSO の短縮を示した。

したがって、主要解析（sLSO）と同様な結果が得られ、頑健性があることが確認された。

表 2.7-10. Multiple imputation 法に基づく sLSO（分）の感度分析（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
	n	LS Mean	SE	95% CI	LS Mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2								
ダリドレキサント 25 mg	157	–10.38	1.551	［–13.417, –7.337］	–5.13	2.128	［–9.298, –0.957］	0.016
ダリドレキサント 50 mg	156	–16.14	1.563	［–19.204, –13.076］	–10.89	2.130	［–15.066, –6.716］	< 0.001
Placebo	160	–5.25	1.542	［–8.272, –2.227］	-	-	-	-
Change from baseline to Week 4								
ダリドレキサント 25 mg	155	–12.70	1.873	［–16.374, –9.030］	–7.05	2.588	［–12.125, –1.982］	0.006
ダリドレキサント 50 mg	155	–16.18	1.870	［–19.846, –12.517］	–10.53	2.589	［–15.608, –5.458］	< 0.001
Placebo	158	–5.65	1.865	［–9.303, –1.994］	-	-	-	-

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 5.3.5.1.4 表 11-6 改変

2.7.2.2.2 その他の有効性評価項目

2.7.2.2.2.1 sWASO

sWASO のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-11 に示した。

ダリドレキサントの 50 mg の、投与後 4 週時における sWASO のベースラインからの変化は、平均値で–14.18 分であった。プラセボでは、投与後 4 週時で–7.89 分であり、ダリドレキサント 50 mg 投与後 4 週時での sWASO の減少はプラセボより大きかった。

ダリドレキサント 25 mg での投与後 4 週時のベースラインからの変化は、平均値で–14.71 分であり、25 mg においても sWASO の減少はプラセボより大きかった。

表 2.7-11. sWASO（分）の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	163		162		163	
Mean	60.29		57.71		61.75	
SD	35.112		34.643		39.040	
Median	51.43		46.55		48.57	
Q1, Q3	35.71, 72.86		34.29, 71.67		34.29, 74.29	
Min, Max	19.7, 217.1		17.1, 216.9		12.9, 215.7	
Week 2						
n	157	157	156	156	160	160
Mean	44.86	–15.25	48.96	–9.55	53.02	–8.80
SD	37.950	29.342	44.200	35.128	37.344	26.540
Median	34.29	–13.57	39.64	–8.21	45.00	–7.92
Q1, Q3	21.67, 57.14	–29.29, 0.00	20.00, 60.71	–25.36, 1.43	30.00, 68.04	–20.36, 3.39
Min, Max	0.0, 225.7	–125.7, 80.3	0.0, 322.1	–87.1, 262.1	0.0, 236.3	–97.9, 102.3
Week 4						
n	155	155	155	155	158	158
Mean	45.46	–14.71	44.75	–14.18	54.32	–7.89
SD	40.151	32.763	35.411	34.555	44.329	33.976
Median	32.86	–15.00	35.71	–12.86	42.86	–7.14
Q1, Q3	17.14, 58.57	–31.17, –2.14	21.00, 58.57	–30.71, 0.00	22.86, 69.17	–25.00, 4.29
Min, Max	0.0, 206.2	–89.3, 114.0	0.0, 222.9	–148.3, 187.9	0.0, 258.6	–105.7, 165.7

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差、
sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-7 改変

2.7.2.2.2.2 主観的睡眠効率

ダリドレキサントの 50 mg の、投与後 4 週時における主観的睡眠効率（100 × sTST／眠ろうとし始めた時から最後に目が覚めた時までの時間）のベースラインからの変化は、平均値で 8.47%であった。プラセボでは、投与後 4 週時で 1.47%であり、ダリドレキサント 50 mg 投与後 4 週時での主観的睡眠効率はプラセボより大きかった。

ダリドレキサント 25 mg での投与後 4 週時のベースラインからの変化は、平均値で 6.71 であり、25 mg においても主観的睡眠効率はプラセボより大きかった。

2.7.2.2.2.3 中途覚醒回数

ダリドレキサントの 50 mg の、投与後 4 週時における中途覚醒回数のベースラインからの変化は、平均値で–0.18 回であった。プラセボでは、投与後 4 週時で–0.22 回であり、ダリドレキサント 50 mg 投与後 4 週時での中途覚醒回数の減少はプラセボと同程度であった。

ダリドレキサント 25 mg での投与後 4 週時のベースラインからの変化は、平均値で–0.53 回で

あり、25 mg においては中途覚醒回数の減少はプラセボより大きかった。

2.7.2.2.2.4 IDSIQ

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の投与後 4 週時における IDSIQ のスコアは Total、Sleepiness、Alert/Cognition、Mood のいずれにおいても、ベースラインからの変化において、平均値の減少はプラセボより大きい値を示した。

2.7.2.2.2.4.1 Total スコア

IDSIQ Total スコアのベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-12 に示した。

ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの投与後 4 週時における Total スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–6.71、–6.94 及び–4.97 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg における Total スコアの低下は、いずれもプラセボより大きかった。

表 2.7-12. IDSIQ Total スコアの測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	162		162		162	
Mean	67.61		68.58		70.14	
SD	21.397		22.478		19.109	
Median	69.93		69.57		71.21	
Q1, Q3	55.33, 80.29		58.83, 80.00		57.43, 79.86	
Min, Max	2.7, 119.3		3.0, 122.0		9.3, 120.9	
Week 2						
n	153	153	156	156	159	158
Mean	62.85	–5.00	63.25	–5.02	66.83	–3.40
SD	22.277	13.452	21.746	10.645	20.538	9.547
Median	66.29	–3.00	63.44	–3.43	69.43	–2.86
Q1, Q3	47.00, 76.67	–8.90, 0.86	51.29, 77.23	–10.50, 1.07	52.29, 79.29	–8.67, 1.71
Min, Max	0.0, 140.0	–72.2, 67.4	3.5, 120.3	–35.5, 40.5	8.4, 128.0	–36.9, 33.7
Week 4						
n	153	153	153	153	157	157
Mean	60.22	–6.71	61.61	–6.94	64.57	–4.97
SD	22.619	13.061	22.808	13.012	20.796	11.845
Median	64.00	–5.29	62.43	–4.43	67.00	–3.43
Q1, Q3	45.00, 74.29	–12.76, –0.14	50.00, 76.43	–13.29, 0.71	51.33, 76.57	–9.76, 1.63
Min, Max	1.4, 140.0	–68.9, 67.4	0.5, 125.1	–54.7, 20.3	10.3, 115.1	–55.0, 23.4

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、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-8 改変

2.7.2.2.2.4.2 Sleepiness スコア

IDSIQ Sleepiness スコアのベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-13 に示した。

ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの投与後 4 週時における IDSIQ Sleepiness スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–1.95、–1.94 及び–1.55 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg における IDSIQ Sleepiness スコアの低下は、いずれもプラセボよりも大きかった。

表 2.7-13. IDSIQ Sleepiness スコアの測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	162		162		162	
Mean	20.91		21.19		21.67	
SD	6.283		6.372		5.423	
Median	20.93		21.43		21.83	
Q1, Q3	18.43, 24.57		18.86, 24.86		19.00, 24.33	
Min, Max	1.3, 35.4		1.6, 35.9		2.7, 35.4	
Week 2						
n	153	153	156	156	159	158
Mean	19.52	–1.43	19.77	–1.34	20.50	–1.17
SD	6.408	4.083	6.308	3.196	5.821	3.007
Median	20.17	–0.79	19.71	–1.00	20.83	–1.00
Q1, Q3	16.14, 23.33	–2.57, 0.29	17.00, 23.93	–3.07, 0.31	17.00, 24.17	–2.71, 0.29
Min, Max	0.0, 40.0	–21.4, 19.1	1.5, 34.6	-9.2, 10.8	2.4, 36.3	–13.8, 10.3
Week 4						
n	153	153	153	153	157	157
Mean	18.78	–1.95	19.25	–1.94	19.95	–1.55
SD	6.426	4.090	6.575	3.840	5.965	3.647
Median	19.86	–1.29	20.00	–1.32	20.43	–1.29
Q1, Q3	14.71, 22.83	–4.19, 0.14	15.57, 23.00	–4.14, 0.50	16.43, 23.29	–3.00, 0.43
Min, Max	0.0, 40.0	–20.9, 19.1	0.0, 36.0	–15.3, 5.9	3.1, 33.8	–16.0, 8.9

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、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-9 改変

2.7.2.2.2.4.3 Alert/Cognition スコア

IDSIQ Alert/Cognition スコアのベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-14 に示した。

ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの投与後 4 週時における IDSIQ Alert/Cognition スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–2.81、–2.84 及び–2.07 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg における IDSIQ Alert/Cognition スコアの低下は、いずれもプラセボよりも大きかった。

表 2.7-14. IDSIQ Alert/Cognition スコアの測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	162		162		162	
Mean	28.95		29.04		30.19	
SD	8.948		9.530		7.882	
Median	29.93		29.86		30.76	
Q1, Q3	24.00, 34.57		25.86, 33.86		25.29, 35.00	
Min, Max	0.9, 52.1		1.4, 52.6		6.6, 48.7	
Week 2						
n	153	153	156	156	159	158
Mean	26.98	–2.06	26.85	–2.06	28.91	–1.28
SD	9.372	5.716	9.401	4.846	8.255	4.233
Median	28.67	–1.14	27.64	–1.14	29.86	–0.90
Q1, Q3	20.83, 32.14	–4.14, 0.29	21.29, 33.13	–3.93, 0.71	23.71, 34.17	–3.64, 1.00
Min, Max	0.0, 60.0	–29.0, 27.9	1.2, 51.7	–18.3, 19.7	6.0, 54.2	–15.7, 15.6
Week 4						
n	153	153	153	153	157	157
Mean	25.86	–2.81	26.23	–2.84	27.87	–2.07
SD	9.634	5.592	9.849	5.669	8.470	5.209
Median	27.57	–2.14	27.00	–2.00	29.00	–1.57
Q1, Q3	19.29, 31.67	–5.93, 0.14	21.29, 32.14	–5.57, 0.29	22.14, 32.43	–4.53, 0.71
Min, Max	1.4, 60.0	–26.2, 27.9	0.0, 54.0	–23.9, 15.0	7.1, 48.4	–22.0, 11.3

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、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-10 改変

2.7.2.2.2.4.4 Mood スコア

IDSIQ Mood スコアのベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-15 に示した。

ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの投与後 4 週時における IDSIQ Mood スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–1.95、–2.17 及び–1.34 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg における IDSIQ Mood スコアの低下は、いずれもプラセボより大きかった。

表 2.7-15. IDSIQ Mood スコアの測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	162		162		162	
Mean	17.75		18.35		18.28	
SD	7.208		7.661		7.088	
Median	19.17		19.77		19.64	
Q1, Q3	12.29, 22.57		14.29, 22.57		14.80, 22.71	
Min, Max	0.6, 31.7		0.0, 35.1		0.0, 36.7	
Week 2						
n	153	153	156	156	159	158
Mean	16.35	–1.51	16.64	–1.63	17.42	–0.94
SD	7.454	4.326	7.250	3.364	7.386	3.097
Median	17.57	–1.14	17.36	–1.14	19.14	–0.57
Q1, Q3	11.17, 21.29	–3.33, 0.71	12.29, 21.00	–3.57, 0.29	11.57, 22.57	–2.57, 0.43
Min, Max	0.0, 40.0	–21.9, 20.4	0.0, 34.6	–15.3, 10.0	0.0, 37.5	–12.8, 10.1
Week 4						
n	153	153	153	153	157	157
Mean	15.57	–1.95	16.12	–2.17	16.74	–1.34
SD	7.498	4.284	7.578	4.316	7.542	3.797
Median	16.86	–1.57	16.71	–1.29	17.86	–0.86
Q1, Q3	9.29, 20.80	–4.00, 0.00	11.43, 20.57	–4.43, 0.29	11.29, 21.71	–3.00, 0.86
Min, Max	0.0, 40.0	–21.8, 20.4	0.0, 35.1	–16.6, 9.2	0.0, 35.3	–16.9, 10.5

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、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-11 改変

2.7.2.2.2.5 睡眠日誌の VAS

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の投与後 4 週時における睡眠日誌の VAS では、睡眠の質、睡眠の深さ及び日中に普段どおりのことができたかの評価において、いずれの用量もベースラインからの変化の平均値はプラセボより大きかった。日中の覚醒の評価においては、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg とプラセボの間でベースラインからの変化の平均値に大きな違いはなかった。

2.7.2.2.2.5.1 睡眠の質

睡眠の質に関する VAS のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-16 に示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の、投与後 4 週時における睡眠の質に関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、8.08 及び 9.69 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で 5.45 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、VAS による睡眠の質の向上はプラ

セボより大きかった。

表 2.7-16. 睡眠の質に関する睡眠日誌の VAS の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	163		162		163	
Mean	41.39		38.96		39.68	
SD	16.754		17.051		15.227	
Median	41.43		38.54		41.00	
Q1, Q3	30.29, 50.86		27.17, 49.14		30.14, 49.00	
Min, Max	2.4, 88.1		2.7, 97.3		3.2, 90.0	
Week 2						
n	157	157	156	156	160	160
Mean	49.44	8.02	46.81	7.71	43.89	4.09
SD	18.947	13.545	19.851	12.596	16.031	9.474
Median	47.86	5.43	46.79	6.36	43.46	3.43
Q1, Q3	37.57, 58.57	0.14, 13.43	32.93, 58.14	–0.19, 14.36	32.93, 54.70	–1.29, 10.07
Min, Max	0.0, 96.7	–50.3, 61.3	7.5, 100.0	–29.7, 46.7	5.6, 88.3	–33.6, 39.6
Week 4						
n	155	155	155	155	158	158
Mean	49.97	8.08	48.42	9.69	45.50	5.45
SD	18.919	13.665	20.237	14.834	17.296	11.333
Median	49.17	6.66	48.57	8.86	45.79	4.56
Q1, Q3	39.29, 61.50	0.71, 14.57	33.57, 61.71	–0.29, 17.00	34.71, 55.67	–0.43, 10.43
Min, Max	0.0, 100.0	–50.3, 54.6	4.4, 98.0	–33.3, 65.3	9.7, 89.9	–35.4, 43.0

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差
VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-12 改変

2.7.2.2.2.5.2 睡眠の深さ

睡眠の深さに関する VAS のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-17 に示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の、投与後 4 週時における睡眠の深さに関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、7.46 及び 9.84 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で 5.57 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、VAS による睡眠の深さの向上はプラセボより大きかった。

表 2.7-17. 睡眠の深さに関する睡眠日誌の VAS の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	163		162		163	
Mean	41.66		38.74		40.02	
SD	17.307		17.462		15.514	
Median	40.71		38.15		40.71	
Q1, Q3	29.86, 51.00		26.57, 49.71		29.83, 49.86	
Min, Max	4.7, 86.9		0.0, 99.3		2.3, 89.1	
Week 2						
n	157	157	156	156	160	160
Mean	49.48	7.84	46.55	7.74	44.28	4.14
SD	19.478	14.157	20.260	12.737	16.632	9.576
Median	47.86	5.71	44.79	6.86	42.86	2.57
Q1, Q3	37.57, 61.00	–0.14, 13.29	31.86, 59.36	–0.07, 14.29	33.57, 54.92	–1.42, 9.37
Min, Max	0.0, 98.1	–49.9, 66.9	9.2, 100.0	–28.7, 46.7	7.3, 86.9	–20.7, 41.0
Week 4						
n	155	155	155	155	158	158
Mean	49.71	7.46	48.14	9.84	45.98	5.57
SD	19.352	13.122	20.293	14.636	17.875	11.659
Median	48.57	7.69	46.83	7.98	45.21	4.31
Q1, Q3	38.57, 61.71	0.43, 13.57	33.00, 61.83	1.00, 17.14	34.43, 57.67	0.14, 11.00
Min, Max	0.0, 97.9	–49.9, 54.7	5.5, 99.3	–36.1, 64.0	8.0, 89.3	–46.0, 46.3

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-13 改変

2.7.2.2.2.5.3 日中の覚醒

日中の覚醒に関する VAS のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-18 に示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の、投与後 4 週時における日中の覚醒に関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、5.75 及び 4.96 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で 4.96 であった。

表 2.7-18. 日中の覚醒に関する睡眠日誌の VAS の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	163		162		161	
Mean	44.67		44.59		42.97	
SD	18.280		19.196		16.652	
Median	44.57		43.64		43.86	
Q1, Q3	32.57, 54.43		32.57, 52.86		33.14, 52.71	
Min, Max	0.0, 99.0		7.0, 98.7		4.7, 93.0	
Week 2						
n	156	156	156	156	158	157
Mean	48.93	4.31	48.63	3.81	45.69	2.61
SD	19.072	10.811	19.769	10.956	17.308	9.153
Median	47.55	3.00	48.43	2.43	45.50	2.29
Q1, Q3	37.43, 59.07	–2.00, 9.44	35.86, 57.71	–2.07, 9.00	35.29, 56.83	–2.00, 7.67
Min, Max	0.0, 100.0	–44.4, 45.4	3.4, 100.0	–33.9, 38.1	6.3, 90.1	–44.0, 31.9
Week 4						
n	155	155	155	155	158	157
Mean	50.82	5.75	49.56	4.96	48.55	4.96
SD	19.445	11.286	19.924	13.345	17.700	11.531
Median	48.86	4.43	47.86	3.57	49.07	3.00
Q1, Q3	39.86, 63.00	–0.29, 10.43	36.43, 61.50	–2.82, 12.55	39.75, 58.00	–1.43, 9.71
Min, Max	0.0, 100.0	–44.4, 48.6	4.1, 100.0	–50.9, 50.7	9.2, 99.6	–27.0, 57.7

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-14 改変

2.7.2.2.2.5.4 日中に普段どおりのことができたか

日中に普段どおりのことができたかに関する VAS のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までの変化量の要約を表 2.7-19 に示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の、投与後 4 週時における日中に普段どおりのことができたかに関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、3.76 及び 3.36 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で 3.05 であった。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、日中に普段どおりのことができたかの向上はプラセボより大きかった。

表 2.7-19. 日中に普段どおりのことができたかに関する睡眠日誌の VAS の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 163)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	163		162		161	
Mean	51.72		50.35		48.66	
SD	17.830		18.721		17.032	
Median	49.57		48.50		48.43	
Q1, Q3	41.71, 61.57		41.29, 59.57		38.83, 56.43	
Min, Max	4.1, 98.7		8.7, 100.0		3.6, 99.6	
Week 2						
n	156	156	156	156	158	157
Mean	55.10	3.70	53.53	2.95	50.77	2.22
SD	17.821	10.348	18.548	8.873	16.155	7.656
Median	51.43	2.00	51.43	1.86	49.79	2.14
Q1, Q3	44.77, 68.54	–1.23, 7.86	43.25, 66.29	–2.05, 6.38	41.50, 59.43	–1.57, 5.29
Min, Max	0.0, 100.0	–42.7, 48.1	13.3, 100.0	–28.5, 31.5	2.7, 99.7	–37.4, 30.7
Week 4						
n	155	155	155	155	158	157
Mean	56.14	3.76	53.42	3.36	52.27	3.05
SD	18.316	10.174	18.751	10.573	16.155	10.116
Median	53.00	2.00	52.14	1.29	50.86	2.14
Q1, Q3	46.67, 68.14	–1.43, 7.86	42.71, 63.86	–2.43, 8.29	45.00, 60.43	–1.77, 6.86
Min, Max	0.0, 100.0	–42.7, 43.6	6.1, 100.0	–25.3, 44.7	11.0, 100.0	–29.9, 44.4

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-15 改変

2.7.2.2.2.6 ISI

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の投与後 4 週時における ISI のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–4.12 及び–4.40 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で–3.06 であった。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、ISI の減少はプラセボより大きかった。

2.7.2.2.2.7 PGA-S

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の投与後 4 週時における PGA-S のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–0.57 及び–0.56 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で–0.45 であった。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、PGA-S の減少はプラセボより大きかった。

2.7.2.2.2.8 PGI-C

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の投与後 4 週時における PGI-C のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–0.75 及び–0.72 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で–0.39 であ

った。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、PGI-C の減少はプラセボより大きかった。

2.7.2.2.2.9 PGI-S

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の投与後 4 週時における PGI-S のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、–0.49 及び–0.56 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で–0.32 であった。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、PGI-S の減少はプラセボより大きかった。

2.7.2.2.3 部分集団の検討

有効性の主要評価項目であった sTST 及び sLSO について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）及び併存疾患の有無により部分集団を定義し、各集団について解析した結果を示した。

2.7.2.2.3.1 年齢（65 歳未満、65 歳以上）

2.7.2.2.3.1.1 sTST

非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）における sTST のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（線形混合効果モデル）を表 2.7-20 に示した。

非高齢者及び高齢者における sTST では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても sTST のベースラインからの延長は、非高齢者よりも高齢者でプラセボとの差が大きい傾向が見られた。プラセボとの比較においては、非高齢者の 25 mg における投与後 4 週時を除き、非高齢者及び高齢者の 25 mg 及び 50 mg の投与後 2 週時及び 4 週時のすべてにおいて、プラセボに対し明らかな sTST の延長を示した。

また、非高齢者、高齢者の投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいてもダリドレキサント 25 mg より 50 mg で sTST のより大きな延長が認められた。

表 2.7-20. sTST（分）のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（年齢層別、ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	Dose	Age class	n	Difference to placebo		
				LS Mean	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2	25 mg	18-64	110	11.66	[1.975, 21.343]	0.018
		65-	47	21.44	[5.812, 37.068]	0.008
	50 mg	18-64	112	13.25	[3.612, 22.894]	0.007
		65-	44	24.18	[8.364, 39.999]	0.003
Change from baseline to Week 4	25 mg	18-64	107	3.98	[–6.615, 14.567]	0.461
		65-	48	21.49	[4.939, 38.045]	0.011
	50 mg	18-64	110	15.95	[5.420, 26.476]	0.003
		65-	45	30.51	[13.745, 47.267]	< 0.001

CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-16

2.7.2.2.3.1.2 sLSO

非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）における sLSO のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（線形混合効果モデル）を表 2.7-21 に示した。

非高齢者及び高齢者における sLSO のベースラインからの短縮では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、投与後 2 週時では、非高齢者及び高齢者でプラセボとの差はほぼ同様であったが、投与後 4 週時では、非高齢者より高齢者でプラセボとの差が大きかった。

高齢者、非高齢者の投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sLSO の短縮を示した。非高齢者の 25 mg における投与後 4 週時及び高齢者の 25 mg の 2 週時を除く、非高齢者及び高齢者の 25 mg 及び 50 mg の投与後 2 週時及び 4 週時においてプラセボとの差は明らかであった。

また、非高齢者、高齢者の投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいてもダリドレキサント 25 mg より 50 mg で sLSO のより大きな短縮が見られた。

表 2.7-21. sLSO（分）のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（年齢層別、Full analysis set）

	Dose	Age class	n	Difference to placebo		
				LS Mean	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2	25 mg	18-64	110	–5.26	[–9.828, –0.692]	0.024
		65-	47	–5.38	[–14.559, 3.795]	0.248
	50 mg	18-64	112	–10.59	[–15.138, –6.041]	< 0.001
		65-	44	–11.89	[–21.189, –2.587]	0.013
Change from baseline to Week 4	25 mg	18-64	107	–5.52	[–11.621, 0.579]	0.076
		65-	48	–10.22	[–19.550, –0.894]	0.032
	50 mg	18-64	110	–8.75	[–14.816, –2.686]	0.005
		65-	45	–15.79	[–25.240, –6.343]	0.001

CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-17

2.7.2.2.3.2 性別（男性、女性）

2.7.2.2.3.2.1 sTST

男性及び女性における sTST のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（線形混合効果モデル）を表 2.7-22 に示した。

男性及び女性における sTST では、投与後 2 週時及び 4 週時のいずれにおいても sTST のベースラインからの延長は、25 mg では男女で違いは見られなかったが、50 mg では女性でプラセボとの差が大きかった。プラセボとの比較においては、男性及び女性の 25 mg 及び 50 mg の投与後 2 週時及び 4 週時のすべてにおいて、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、男性の 2 週時を除き、男性及び女性の投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいてもダリドレキサント 25 mg より 50 mg で sTST のより大きな延長が認められた。

表 2.7-22. sTST（分）のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（性別、ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	Dose	Sex	n	Difference to placebo		
				LS Mean	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2	25 mg	Male	76	13.75	[1.946, 25.557]	0.023
		Female	81	14.92	[3.246, 26.602]	0.012
	50 mg	Male	77	12.22	[0.481, 23.965]	0.041
		Female	79	21.20	[9.415, 32.993]	< 0.001
Change from baseline to Week 4	25 mg	Male	75	10.09	[–1.846, 22.035]	0.097
		Female	80	8.91	[–4.583, 22.410]	0.194
	50 mg	Male	78	16.56	[4.728, 28.384]	0.006
		Female	77	24.22	[10.574, 37.867]	< 0.001

CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-18

2.7.2.2.3.2.2 sLSO

男性及び女性における sLSO のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（線形混合効果モデル）を表 2.7-23 に示した。

男性及び女性における sLSO では、投与後 2 週時の 50 mg では、男性より女性でプラセボとの差が大きく、4 週時の 25 mg では女性より男性でベースラインからの短縮におけるプラセボとの差が大きくなっており、性別による一定の傾向は見られなかった。

男性及び女性のいずれにも投与後 2 週時、4 週時において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sLSO の短縮を示した。

また、男性の 4 週時を除き、男性及び女性の投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても 25 mg より 50 mg で sLSO のより大きな短縮が見られた。

表 2.7-23. sLSO（分）のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（性別、ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	Dose	Sex	n	Difference to placebo		
				LS Mean	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2	25 mg	Male	76	–6.17	[–11.267, –1.070]	0.018
		Female	81	–4.70	[–11.545, 2.152]	0.178
	50 mg	Male	77	–8.27	[–13.351, –3.187]	0.002
		Female	79	–14.10	[–20.999, –7.210]	< 0.001
Change from baseline to Week 4	25 mg	Male	75	–10.36	[–17.419, –3.304]	0.004
		Female	80	–3.76	[–11.278, 3.767]	0.326
	50 mg	Male	78	–10.54	[–17.521, –3.550]	0.003
		Female	77	–10.06	[–17.652, –2.462]	0.010

CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-19

2.7.2.2.3.3 併存疾患の有無

2.7.2.2.3.3.1 sTST

併存疾患の有無別における sTST のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（線形混合効果モデル）を表 2.7-24 に示した。

併存疾患の有無別における sTST のベースラインからの延長では、ダリドレキサント 25 mg では、投与後 2 週時、4 週時で併存疾患の有無による影響は見られなかったが、ダリドレキサント 50 mg では、併存疾患ありの患者でプラセボとの差が大きかった。

併存疾患あり及びなしのいずれにおいても投与後 2 週時、4 週時において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、投与後 2 週時のダリドレキサント 25 mg の併存疾患なしを除き、併存疾患あり及びなしの投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても sTST の明らかな延長が見られた。

表 2.7-24. sTST（分）のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（併存疾患の有無別、ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	Dose	Comorbidity	n	Difference to placebo		
				LS Mean	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2	25 mg	No	119	13.87	[4.296, 23.437]	0.005
		Yes	38	14.54	[–1.771, 30.857]	0.080
	50 mg	No	122	11.21	[1.700, 20.728]	0.021
		Yes	34	32.88	[15.998, 49.755]	< 0.001
Change from baseline to Week 4	25 mg	No	117	9.97	[–0.494, 20.437]	0.062
		Yes	38	7.32	[–10.005, 24.643]	0.404
	50 mg	No	122	17.88	[7.503, 28.264]	< 0.001
		Yes	33	29.60	[11.604, 47.596]	0.001

CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-20

2.7.2.2.3.3.2 sLSO

併存疾患の有無別における sLSO のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（線形混合効果モデル）を表 2.7-25 に示した。

併存疾患の有無別における sLSO のベースラインからの短縮では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg、投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても併存疾患あり及びなしの患者でプラセボとの差はほぼ同様であった。

併存疾患あり及びなしのいずれにおいても投与後 2 週時、4 週時において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sLSO の短縮を示した。

また、併存疾患あり及びなしの投与後 2 週時、4 週時のいずれにおいても 25 mg より 50 mg で sLSO のより大きな短縮が見られた。

表 2.7-25. sLSO（分）のベースラインから投与後 2 週時、4 週時までのプラセボとの比較（併存疾患の有無別、ID-078A304 試験、Full analysis set ）

	Dose	Comorbidity	n	Difference to placebo		
				LS Mean	95% CI	p-value (two-sided)
Change from baseline to Week 2	25 mg	No	119	–5.26	[–9.968, –0.561]	0.028
		Yes	38	–4.77	[–13.764, 4.220]	0.295
	50 mg	No	122	–10.29	[–14.967, –5.618]	< 0.001
		Yes	34	–12.28	[–21.577, –2.983]	0.010
Change from baseline to Week 4	25 mg	No	117	–7.00	[–13.048, –0.952]	0.023
		Yes	38	–6.97	[–16.821, 2.875]	0.163
	50 mg	No	122	–9.66	[–15.655, –3.668]	0.002
		Yes	33	–12.89	[–23.124, –2.660]	0.014

CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-21

2.7.2.2.3.4 フォレストプロットによる解析

2.7.2.2.3.4.1 sTST

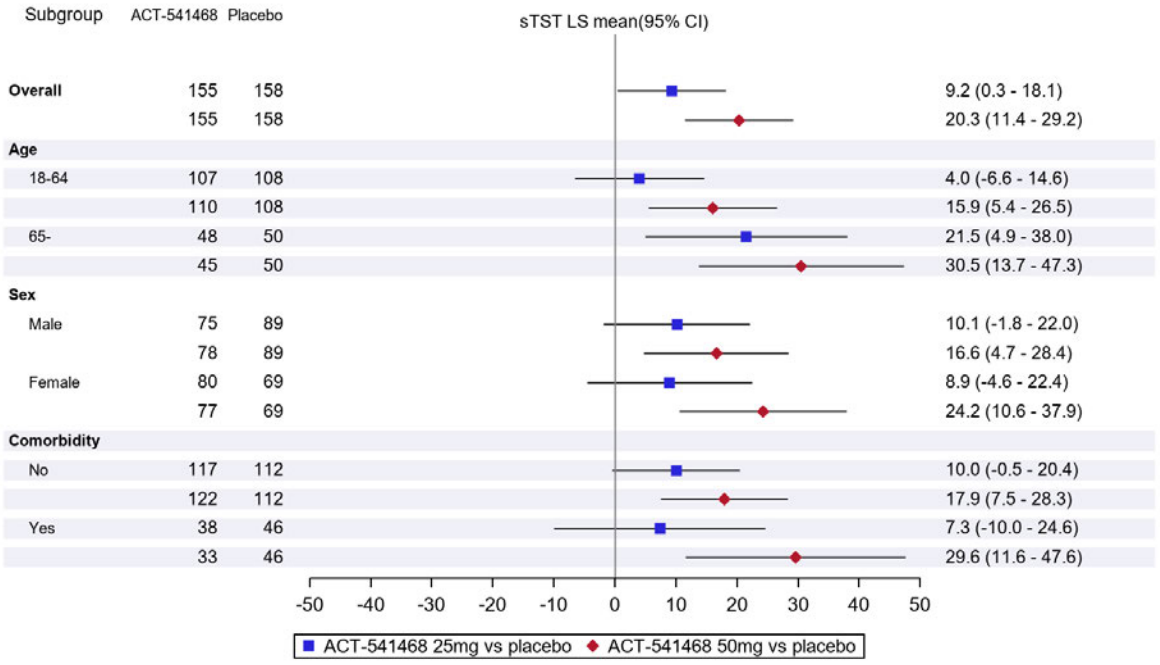
sTST のベースラインから投与 4 週後までの変化に対する、年齢、性別、併存疾患の有無の影響を、フォレストプロットを用いた部分集団解析により検討した（図 2.7-4）。

sTST のベースラインから 4 週後までの変化におけるプラセボとの差では、すべての部分集団におけるプラセボとの差の最小二乗平均が全体集団と同様に 0 を上回り、また、全体集団で見られた信頼区間（CI）と大きく重複していた。年齢では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、65 歳以上でプラセボとの差が大きくなっていたが、いずれの年齢層の集団における CI も、全体集団の CI と重複していた。

また、ダリドレキサント 25 mg では、65 歳以上の高齢者を除く部分集団でプラセボとの差の CI に 0 を含んでいたのに対し、50 mg では、すべての部分集団においてその CI に 0 を含んでいなかった。

ベースラインから投与 4 週後までの sTST におけるプラセボとの比較において、年齢、性別及び併存疾患の有無による各部分集団間で不整合はなく、全体集団における治療効果と異なる反応を示す部分集団はなかった。

図 2.7-4. 部分集団別の sTST（分）のベースラインから 4 週後までの変化に関するフォレストプロット（ID-078A304 試験、Full analysis set ）



ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.4 図 11-3

2.7.2.2.3.4.2 sLSO

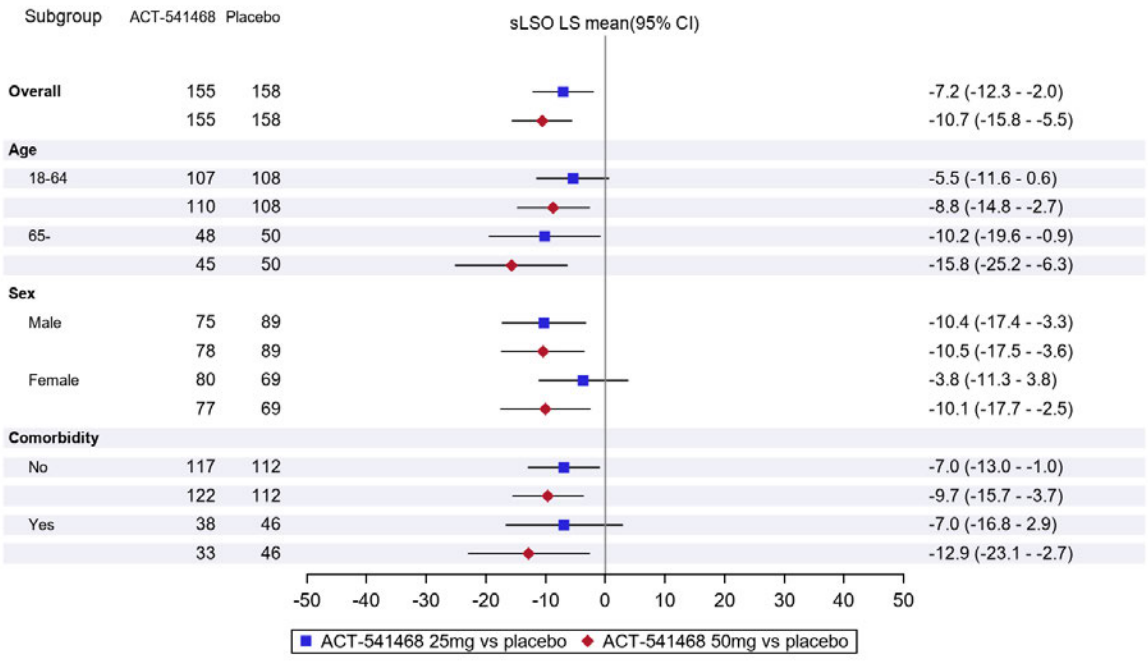
sLSO のベースラインから投与 4 週後までの変化に対する、年齢、性別、併存疾患の有無の影響を、フォレストプロットを用いた部分集団解析により検討した（図 2.7-5）。

sLSO のベースラインから 4 週後までの変化におけるプラセボとの差では、すべての部分集団におけるプラセボとの差の最小二乗平均が全体集団と同様に 0 を下回り、また、全体集団で見られた CI と大きく重複していた。年齢では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、65 歳以上でプラセボとの差が大きくなっていたが、いずれの年齢層の集団における CI も、全体集団の CI と重複していた。

また、ダリドレキサント 25 mg の非高齢者、女性及び併存疾患ありを除く部分集団でプラセボとの差の CI に 0 を含んでいなかった。50 mg では、すべての部分集団においてその CI に 0 を含んでいなかった。

ベースラインから投与 4 週後までの sLSO におけるプラセボとの比較において、年齢、性別及び併存疾患の有無による各部分集団間で不整合はなく、全体集団における治療効果と異なる反応を示す部分集団はなかった。

図 2.7-5. 部分集団別の sLSO（分）のベースラインから 4 週後までの変化に関するフォレストプロット（ID-078A304 試験、Full analysis set ）



ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.4 図 11-4

2.7.2.3 安全性

2.7.2.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

2.7.2.3.1.1 治験薬の曝露

二重盲検期での治験薬の曝露について表 2.7-26 に示した。

SS に含まれた 489 例において、二重盲検期［28 日間（±3 日間）］での投与期間の平均日数は、ダリドレキサント 25 mg：27.2 日、ダリドレキサント 50 mg：27.4 日、プラセボ：27.7 日であり、3 群間で大きな差は認められなかった。

表 2.7-26. 二重盲検期における治験薬の曝露（ID-078A304 試験）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163	ダリドレキサント 50 mg N = 162	Placebo N = 164
Duration of exposure (days)			
n	163	162	164
Mean	27.2	27.4	27.7
Standard Deviation	3.77	3.83	2.36
Median	28.0	28.0	28.0
Q1, Q3	27.0, 28.0	28.0, 28.0	28.0, 28.0
Min, Max	3, 31	3, 31	11, 31
Subject-year exposure[1)]	12.2	12.2	12.5

1) Subject-year exposure is derived as the sum of all durations of exposure.
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-1 改変

2.7.2.3.1.2 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、2.7.2.1.4 項に示した。

2.7.2.3.2 有害事象

2.7.2.3.2.1 有害事象の頻度

2.7.2.3.2.1.1 TEAE

本試験で発現した有害事象の要約を表 2.7-27 に示した。

TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 22.7%（37/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 23.5%（38/162 例）、プラセボで 24.4%（40/164 例）であり、実薬群とプラセボで同程度であった。ダリドレキサント群での主な TEAE は傾眠であったが、傾眠の程度はすべて軽度であった。傾眠以外で比較的高い割合で見られた TEAE は発熱であった。発熱は、ほとんどの症例において COVID-19 のワクチン接種日または接種後日に発現していたことから、発熱の割合が高くなった理由として考えられた。

表 2.7-27. TEAE の概要（ID-078A304 試験、Safety set ）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Treatment-emergent AEs (TEAEs)	37 (22.7)	38 (23.5)	40 (24.4)
TEAEs during the double-blind treatment period	29 (17.8)	36 (22.2)	37 (22.6)
AEs occurring during the placebo run-in period	12 (7.4)	13 (8.0)	11 (6.7)
AEs occurring during the placebo run-out period	9 (5.5)	0 (0.0)	5 (3.0)
TEAEs during double-blind treatment period related to study treatment	12 (7.4)	18 (11.1)	14 (8.5)
TEAEs leading to premature discontinuation of double-blind study treatment	1 (0.6)	5 (3.1)	2 (1.2)
TEAEs leading to premature discontinuation of double-blind study treatment related to study treatment	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
Treatment-emergent SAEs (TESAEs)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)
TESAEs related to study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent AESIs	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Treatment-emergent AESIs related to study treatment	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
TEAEs with fatal outcome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs related to study treatment with fatal outcome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total number of deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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、TESAE：治療下で発現した重篤な有害事象
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-2 改変

2.7.2.3.2.1.2 二重盲検期に発現した TEAE

二重盲検期に発現した TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 17.8%（29/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 22.2%（36/162 例）、プラセボで 22.6%（37/164 例）であり、実薬群とプラセボで同程度であった（表 2.7-28）。

いずれかの投与群において発現割合が 2%以上であった TEAE は、傾眠、浮動性めまい、発熱であった。内訳としては、傾眠［ダリドレキサント 25 mg で 3.7%（6/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 6.8%（11/162 例）、プラセボで 1.8%（3/164 例）］、浮動性めまい［ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 2.5%（4/162 例）、プラセボで 0.6%（1/164 例）］、発熱［ダリドレキサント 25 mg で 2.5%（4/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 0.6%（1/162 例）、プラセボで 0.6%（1/164 例）］であった。

表 2.7-28. 二重盲検期に発現した TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（ID-078A304 試験、Safety set ）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Subjects with at least one event	29 (17.8)	36 (22.2)	37 (22.6)
Somnolence	6 (3.7)	11 (6.8)	3 (1.8)
Dizziness	0 (0.0)	4 (2.5)	1 (0.6)
Pyrexia	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)

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 5.3.5.1.4 表 12-3 改変

2.7.2.3.2.1.3 プラセボ run-out 期に発現した TEAE

プラセボ run-out 期に発現した TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 5.7%（9/157 例）、ダリドレキサント 50 mg で 0.6%（1/156 例）、プラセボで 3.2%（5/157 例）であり、実薬群とプラセボで同程度であった（表 2.7-29）。

いずれかの投与群において発現割合が 1%以上であった TEAE は、発熱［ダリドレキサント 25 mg で 1.9%（3/157 例）、ダリドレキサント 50 mg で 0.0%（0/156 例）、プラセボで 0.6%（1/157 例）］であった。

表 2.7-29. プラセボ run-out 期に発現した TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（ID-078A304 試験、Treatment withdrawal set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 157 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 156 n (%)	Placebo N = 157 n (%)
Subjects with at least one event	9 (5.7)	0 (0.0)	5 (3.2)
Pyrexia	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

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 5.3.5.1.4 表 12-4 改変

2.7.2.3.2.2 有害事象の重症度

TEAE の重症度を表 2.7-30 に示した。重度の TEAE において、ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 0.6%（1/162 例）、プラセボで 0.6%（1/164 例）であった。重度の TEAE の内訳として、ダリドレキサント 50 mg で帯状疱疹、プラセボで大腸ポリープが認められた。軽度・中等度の発現割合（頻度）においても投与群間での大きな違いは認められなかった。

表 2.7-30. 有害事象の重症度（ID-078A304 試験、Safety set ）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Subjects with at least one event	37 (22.7)	38 (23.5)	40 (24.4)
Mild	23 (14.1)	33 (20.4)	28 (17.1)
Moderate	14 (8.6)	4 (2.5)	11 (6.7)
Severe	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)

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 5.3.5.1.4 表 12-5 改変

2.7.2.3.2.3 有害事象と治験薬との関連性

二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 7.4%（12/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 11.1%（18/162 例）、プラセボで 8.5%（14/164 例）であり、ダリドレキサント 50 mg での発現割合（頻度）が最も高かった（表 2.7-31）。

そのうち、主な事象としては、傾眠［ダリドレキサント 25 mg で 3.7%（6/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 6.8%（11/162 例）、プラセボで 1.8%（3/164 例）］であり、実薬群において多く見られた。

表 2.7-31. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A304 試験、Safety set ）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Subjects with at least one event	12 (7.4)	18 (11.1)	14 (8.5)
Nervous system disorders	7 (4.3)	13 (8.0)	4 (2.4)
Somnolence	6 (3.7)	11 (6.8)	3 (1.8)
Dizziness	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (0.6)
Sleep paralysis	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Headache	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)
Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Blood potassium decreased	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Prothrombin time ratio increased	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
Liver function test increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Decreased appetite	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Malaise	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Feeling abnormal	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7-31. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A304 試験、Safety set ）（続き）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Psychiatric disorders	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Nightmare	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
Sleep inertia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)
Eosinophilia	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
Diarrhoea	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Endocrine disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Hyperthyroidism	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

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 5.3.5.1.4 表 12-6 改変

2.7.2.3.2.4 特に注目すべき有害事象（AESI）

ダリドレキサント 50 mg で発現した睡眠時麻痺の 1 件が、独立安全性委員会により AESI と判定され、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他に AESI は見られなかった。(表 2.7-32)。

表 2.7-32. AESI（ID-078A304 試験、Safety set ）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Subjects with at least one event	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Sleep paralysis	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

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
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-7 改変

2.7.2.3.3 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

2.7.2.3.3.1 死亡

本試験において死亡症例はなかった。

2.7.2.3.3.2 重篤な有害事象

TESAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 1.2%（2/162 例）、プラセボで 0.6%（1/164 例）であり、実薬群とプラセボで同程度であった。TESAE の内訳は、プラセボで発現した大腸ポリープ（1 例）、ダリドレキサント 50 mg で発現した帯状疱疹（1 例）及び、挫傷と靭帯捻挫を発現した 1 例の計 3 例であった（表 2.7-33）。いずれも、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7-33. TESAE（ID-078A304 試験、Safety set ）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Subjects with at least one event	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)
Infections and infestations	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Herpes zoster	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Contusion	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Ligament sprain	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Large intestine polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、TESAE：治療下で発現した重篤な有害事象
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-8 改変

2.7.2.3.3.3 治験薬投与中止に至った TEAE

二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 0.6%（1/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 3.1%（5/162 例）、プラセボで 1.2%（2/164 例）であり、ダリドレキサント 50 mg での発現割合（頻度）が最も高かった。主な事象は COVID-19 であり、ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0/163 例）、ダリドレキサント 50 mg で 0.6%（1/162 例）、プラセボで 1.2%（2/164 例）であった（表 2.7-34）。

なお、2 例［D401411（ダリドレキサント 50 mg）、D404608（ダリドレキサント 50 mg）］については、治験薬投与中止に至った理由は被験者による中止の申し出によるものとなっている。これは、有害事象の発現も治験薬を中止する理由の 1 つと治験担当医師は判断しているが、治験中止理由は最もよく当てはまる理由を 1 つ選択する仕様となっているためである。

表 2.7-34. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE（ID-078A304 試験、Safety set ）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 162 n (%)	Placebo N = 164 n (%)
Subjects with at least one event	1 (0.6)	5 (3.1)	2 (1.2)
Infections and infestations	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)
COVID-19	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)
Herpes zoster	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Nervous system disorders	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Dizziness	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Cheilitis	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Stomatitis	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Contusion	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Ligament sprain	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 5.3.5.1.4 表 12-9 改変

2.7.2.3.3.4 治験薬投与中断に至った TEAE

治験薬と関連のある治験薬の投与中断に至った TEAE は、ダリドレキサント 25 mg で頭痛の 2 例のみであった。

2.7.2.3.3.5 妊娠

本試験中に妊娠が確認された症例はなかった。

2.7.2.3.4 臨床検査

2.7.2.3.4.1 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見られなかった。

2.7.2.3.4.2 臨床検査異常値及び異常変動

2.7.2.3.4.2.1 血液学的検査

いずれかの投与群で発現した顕著な臨床検査値の異常について、表 2.7-35 に示した。

好中球 1.5×10^9/L 未満［ダリドレキサント 25 mg で 2.5%（4/157 例）、ダリドレキサント 50 mg で 2.5%（4/157 例）、プラセボで 0.6%（1/162 例）］、リンパ球 0.8×10^9/L 未満［ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0/157 例）、ダリドレキサント 50 mg で 2.5%（4/157 例）、プラセボで 3.1%（5/162 例）］で投与群間にわずかな違いが認められた。概して、血液学的検査値に対するダリドレキサントの影響は認められなかった。

表 2.7-35. いずれかの投与群で発現した顕著な血液学的検査値異常（ID-078A304 試験、Safety set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163) n / Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 162) n / Nn (%)	Placebo (N = 164) n / Nn (%)
Leukocytes (10^9/L)			
< 3.0	1/157 (0.6)	4/157 (2.5)	3/162 (1.9)
Neutrophils (10^9/L)			
< 1.5	4/157 (2.5)	4/157 (2.5)	1/162 (0.6)
< 1.0	0/157 (0.0)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
Lymphocytes (10^9/L)			
< 0.8	0/157 (0.0)	4/157 (2.5)	5/162 (3.1)
< 0.5	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	1/162 (0.6)
> 4.0	1/157 (0.6)	0/157 (0.0)	1/162 (0.6)

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 5.3.5.1.4 表 12-10 改変

2.7.2.3.4.2.2 血液生化学検査

いずれかの投与群で発現した顕著な臨床検査値の異常について、表 2.7-36 に示した。

グルコース 8.9 mmol/L 超 ［ダリドレキサント 25 mg で 3.8%（6/157 例）、ダリドレキサント 50 mg で 7.0%（11/157 例）、プラセボで 4.9%（8/162 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 2.5 ×ULN U/L 超［ダリドレキサント 25 mg で 2.5%（4/157 例）、ダリドレキサント 50 mg で 1.3%（2/157 例）、プラセボで 4.9%（8/162 例）］で投与群間にわずかな違いが認められた。概して、血液生化学検査値に対するダリドレキサントの影響は認められなかった。

表 2.7-36. いずれかの投与群で発現した顕著な血液生化学検査値異常（ID-078A304 試験、Safety set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163) n / Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 162) n / Nn (%)	Placebo (N = 164) n / Nn (%)
Total Bilirubin (µmol/L)			
> 2 × ULN	1/157 (0.6)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
Glucose (mmol/L)			
> 8.9	6/157 (3.8)	11/157 (7.0)	8/162 (4.9)
> 13.9	3/157 (1.9)	2/157 (1.3)	1/162 (0.6)
Calcium (mmol/L)			
< 2.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	1/162 (0.6)
Potassium (mmol/L)			
< 3.2	1/157 (0.6)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
< 3.0	1/157 (0.6)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
> 5.5	1/157 (0.6)	0/157 (0.0)	2/162 (1.2)
Sodium (mmol/L)			
< 130	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	2/162 (1.2)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
> 2.5 × ULN	4/157 (2.5)	2/157 (1.3)	8/162 (4.9)
> 5 × ULN	2/157 (1.3)	1/157 (0.6)	2/162 (1.2)

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、ULN：基準値上限
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-11 改変

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

2.7.2.3.5.1 バイタルサイン及び体重

バイタルサインのベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で変化量はおおむね小さく、プラセボと同程度であり、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投与 4 週時までの変化量について、いずれの投与群でも変化量は小さく、体重の変化量の中央値は、ダリドレキサント 25 mg で 0.1 kg、ダリドレキサント 50 mg で 0.3 kg で、プラセボで 0.0 kg であった。

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見られなかった。

2.7.2.3.5.2 ECG

2.7.2.3.5.2.1 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見られなかった。

2.7.2.3.5.2.2 ECG 所見

二重盲検期の QTcF で 480 ms 超が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg のみで 1 例（572.67 ms、ベースラインからの変化量：173.4 ms）で認められた。当該被験者において、有害事象の報告は 1 件も挙げられなかった。QTcB で 480 ms 超が見られた被験者はなかった。

プラセボ run-out 期の ECG 検査において QTcF 及び QTcB で 480 ms 超が見られた被験者はいなかった。

2.7.2.3.6 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

本試験における C-SSRS の評価において、自殺念慮、自殺行動及び自殺の意図を伴わない自傷行為は見られなかった。

2.7.2.3.7 WAIS-IV 知能検査（符号）

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

2.7.2.3.8 シーハン機能障害評価尺度（SDS）

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

2.7.2.3.9 翌日の持ち越し効果［睡眠日誌の VAS（今朝のあなたの気分について）］

翌日の持ち越し効果を表す睡眠日誌の VAS の今朝のあなたの気分についてを測定し、翌日の持ち越し効果のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約を表 2.7-37 に示した。0 - 100 の範囲で測定され、数値が大きいほど、眠気が少ないことを表す。ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の投与後 4 週時における翌日の持ち越し効果のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、5.72 及び 6.14 であった。プラセボでは、投与後 4 週時で 4.38 であった。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の増大は、プラセボよりも数値上で大きく、より眠気が少なく、持ち越し効果の徴候は見られなかった。

表 2.7-37. 翌日の持ち越し効果の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Safety set ）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 164)	
VAS for morning Sleepiness (mm)	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline						
n	163		162		164	
Mean	40.98		39.23		40.31	
SD	17.749		18.032		15.976	
Median	39.71		39.64		42.00	
Q1, Q3	29.29, 50.57		29.29, 49.14		30.14, 50.86	
Min, Max	0.0, 93.3		0.3, 96.0		4.7, 89.1	
Week 2						
n	157	157	156	156	161	161
Mean	45.95	4.77	43.09	3.72	43.38	2.96
SD	18.876	12.355	20.424	12.251	16.701	8.595
Median	44.14	3.57	42.00	3.50	43.86	2.71
Q1, Q3	35.29, 53.86	–0.71, 10.00	28.43, 54.93	–2.07, 9.92	34.00, 52.29	–2.71, 8.57
Min, Max	0.0, 100.0	–50.1, 63.1	0.0, 100.0	–47.9, 43.1	4.7, 90.6	–23.0, 27.0
Week 4						
n	155	155	155	155	159	159
Mean	47.14	5.72	44.96	6.14	45.06	4.38
SD	20.089	13.028	20.539	15.421	17.957	10.414
Median	46.00	5.00	44.57	4.90	45.40	2.98
Q1, Q3	37.50, 57.14	–2.21, 11.57	30.29, 55.60	–2.57, 14.14	34.43, 55.43	–1.52, 9.40
Min, Max	0.0, 100.0	–50.1, 60.5	5.0, 99.0	–44.9, 58.1	6.1, 91.9	–22.0, 43.9
run-out						
n	155	155	151	151	155	155
Mean	47.31	5.88	44.58	5.15	46.49	5.92
SD	19.619	13.628	19.679	12.473	18.202	11.143
Median	45.29	5.00	43.86	4.00	46.71	4.71
Q1, Q3	36.17, 57.43	–1.86, 12.71	30.57, 52.71	–1.86, 12.71	35.14, 54.86	–1.19, 11.05
Min, Max	0.0, 100.0	–50.1, 60.9	2.9, 100.0	–42.9, 40.3	8.8, 96.7	–23.3, 51.6

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差、
VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-12 改変

2.7.2.3.10 反跳性不眠

プラセボ run-out 期の sTST、sLSO の測定値及び変化量の要約を表 2.7-38 に示した。

sTST のベースラインからプラセボ run-out 期終了時までの変化量の平均値は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg で、それぞれ 16.23 分、21.88 分であった。

sLSO のベースラインからプラセボ run-out 期終了時までの変化量の平均値は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg で、それぞれ–8.12 分、–6.26 分であった。

プラセボ run-out 期終了時における sTST の平均値は、いずれの群もベースライン時よりも延長

しており、sLSO の平均値は、いずれの群もベースライン時よりも短縮していた。

プラセボ run-out 期終了時における sTST 及び sLSO のいずれも、その平均値はベースライン値よりもそれぞれ延長及び短縮していたことから、反跳性不眠の傾向は見られなかった。

表 2.7-38. プラセボ run-out 期の sTST、sLSO の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Treatment withdrawal set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 157)		ダリドレキサント 50 mg (N = 156)		Placebo (N = 157)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
sTST						
run-out						
n	155	155	151	151	154	154
Mean	330.63	16.23	334.66	21.88	345.93	28.53
SD	59.569	43.221	61.131	37.808	58.210	41.190
Median	334.29	11.43	344.29	15.00	346.43	21.43
Q1, Q3	291.43, 370.00	–11.43, 43.00	292.57, 377.14	–2.38, 45.00	312.86, 390.00	0.71, 51.67
Min, Max	107.1, 484.3	–127.1, 188.6	134.3, 450.0	–78.6, 144.1	197.1, 550.0	–62.9, 181.4
sLSO						
run-out						
n	155	155	151	151	154	154
Mean	45.72	–8.12	48.61	–6.26	43.84	–9.54
SD	29.663	23.334	35.128	23.253	30.979	22.247
Median	35.71	–7.14	37.86	–6.43	37.14	–6.79
Q1, Q3	24.29, 58.57	–19.29, 1.43	27.86, 60.00	–17.86, 4.29	28.57, 50.00	–17.14, 1.43
Min, Max	6.1, 162.9	–101.9, 83.1	5.7, 198.9	–91.4, 85.7	0.0, 265.7	–77.1, 124.3

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-13 改変

2.7.2.3.11 ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ）

BWSQ のプラセボ run-out 期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値は、ダリドレキサント 25 mg で–0.3（155 例）、ダリドレキサント 50 mg で–0.2（152 例）、プラセボで–0.1（155 例）であった（表 2.7-39）。ほとんどの症例において離脱症状に関する質問の回答はすべて「なし」であったことから、スコアは 0 であった。また、プラセボ run-out 期終了時におけるベースラインからのスコアの増加の最大値は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で 1、プラセボで 7 であり、ダリドレキサントの投与を止めたことによる離脱症状の徴候は見られなかった。

表 2.7-39. BWSQ total score の測定値及び変化量の要約（ID-078A304 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		Placebo (N = 164)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Total score						
run-out						
n	155	155	152	152	155	155
Mean	0.1	–0.3	0.0	–0.2	0.2	–0.1
SD	0.50	1.01	0.20	1.66	0.94	1.18
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 5	–6, 1	0, 2	–17, 1	0, 7	–10, 7

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、
Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差、
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-14 改変

2.7.2.3.12 エプワース眠気尺度日本語版（JESS）

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

2.7.3 結論

有効性において、ダリドレキサントは不眠障害患者において入眠困難の改善及び睡眠時間の延長を示した。ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の 1 日 1 回就寝前投与は不眠障害治療において有効であると考えられた。また、ダリドレキサントの 50 mg までの用量においては用量に依存した有効性が示された。

安全性において、TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント群及びプラセボでほぼ同様であった。ダリドレキサント群での主な TEAE は傾眠であったが、傾眠の程度はすべて軽度であった。二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 50 mg が最も高かった。死亡症例はなく、TESAE の発現は 4 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。AESI と判定されたのは睡眠時麻痺の 1 件（ダリドレキサント 50 mg）のみであった。また、反跳性不眠、離脱症状、持ち越し効果の徴候は見られなかった。これらの成績より、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の良好な安全性及び忍容性が示されたと考えられ、また、ダリドレキサントの 25 mg はより安全性が高いと考えられた。

本試験の結果、不眠障害患者において入眠困難の改善及び睡眠時間の延長を示したこと、また、持ち越し効果が見られなかったこと、及び良好な安全性及び忍容性が確認されたことから、ダリドレキサントは不眠障害治療において有用な治療薬であると考えられた。

2.7.4 被験者の叙述

2.7.4.1 重篤な有害事象の narrative

2.7.4.1.1 プラセボ

被験者[redacted]
事象： 大腸ポリープ（PT：大腸ポリープ）
試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント プラセボ

5[redacted] 歳の男性被験者は、重篤な有害事象として Day 22 に大腸ポリープを発症した。既往歴及び合併症はなかった。

Day 1、治験薬投与（1 日 1 回就寝前）を開始した。

Day 22、健康診断を受診し大腸ポリープが判明した。

Day 49～Day 50、入院しポリープ切除術を施術。病理診断の結果が良性であった。

Day 64、被験者より病理診断の結果が良性であった旨報告があったため、同日回復したと判断した。大腸ポリープの転帰：回復

治験責任医師は、年齢や生活習慣が要因であると考え、大腸ポリープと治験薬の因果関係を否定した。

2.7.4.1.2 ダリドレキサント 50 mg

被験者[redacted]
事象： 全身打撲（PT：挫傷）、頸椎捻挫（PT：靭帯捻挫）
試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

6[redacted] 歳の男性被験者は、重篤な有害事象として Day 14 に全身打撲と頸椎捻挫を発症した。既往歴及び合併症はなかった。

Day 1、治験薬投与（1 日 1 回就寝前）を開始した。

Day 14、自転車で走行中に左折してきた車と衝突して受傷し、救急搬送された。意識清明、後頭から頚部にかけてと腰に痛みはあるが、神経症状は見られなかった。経過観察のため入院となった。脳、頚椎、胸部から骨盤 CT でも明らかな外傷性所見はなかった。

Day 15、右上肢、肘から先のしびれはあるが、翌日消失した。頭部、頚髄 MRI において異常は認められなかった。疼痛は貼付剤と鎮痛剤を頓服にてコントロールした。入院により睡眠のリズムが変わってしまうことから治験は中止と判断した（治験薬の最終投与日は Day 12 であった）。

Day 21、精密検査の結果、頭蓋骨骨折はなく、全身打撲と頸椎捻挫であり、退院した。

Day 29、打撲による腰痛は軽度持続しているがその他症状なく軽快している。頸椎捻挫の転帰：回復

Day 31、リハビリテーションを開始した。

Day 43、リハビリテーションは継続している。状態は安定しており、軽快となった。全身打撲の転帰：軽快

治験責任医師は、偶発的要因による事象であり、全身打撲並びに頸椎捻挫と治験薬の因果関係を否定した。

被験者[redacted]
事象： 帯状疱疹の悪化（PT：帯状疱疹）
試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

6[redacted] 歳の女性被験者は、重篤な有害事象として Day 7 に帯状疱疹の悪化を発症した。有害事象として Day –2 より帯状疱疹（PT：帯状疱疹）があった。

Day 1、治験薬投与（1 日 1 回就寝前）を開始した。

Day 7、他院にて帯状疱疹からの顔面神経麻痺と診断され、治療のため入院（2 週間）予定となった。

Day 8、継続困難のため、治験中止となり、中止時検査を実施した。Day 7 分の治験薬は未投与であった。

Day 9、予定どおり入院した。

Day 20、顔面麻痺は消失するも治療の継続が必要なため予定より入院期間が延長となった。

Day 26、入院中は問題なく経過。症状、所見が改善したため退院となった。帯状疱疹の悪化の転帰：回復

治験責任医師は、ストレスによる影響と考え、帯状疱疹の悪化と治験薬の因果関係を否定した。

2.7.4.2 治験薬投与中止に至った narrative

2.7.4.2.1 プラセボ

被験者[redacted]
事象： COVID-19（PT：COVID-19）
試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント　プラセボ

5[redacted] 歳男性被験者は、有害事象として Day 13 に COVID-19 を発現した。Day 16 に治験薬投与を中止した。

合併症として脂肪肝（PT：脂肪肝）、背部痛（PT：背部痛）、胃食道逆流性疾患（PT：胃食道性逆流性疾患）、筋痙縮（PT：筋痙縮）、高血圧（PT：高血圧）及び高尿酸血症（PT：高尿酸血症）があった。

Day 1、二重盲検期として治験薬投与を開始した。

Day 13、COVID-19を発現した。

Day 14、処置薬としてセフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、アセトアミノフェン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物が投与された。セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、アセトアミノフェンはDay 19、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物はDay 24に投与が終了した。

Day 16、治験薬の投与を中止した。

Day 18、治験を中止した。

Day 19、処置薬としてL-カルボシステイン、トラネキサム酸が投与された。Day 24に投与が終了した。

Day 20、処置薬としてレボフロキサシン水和物が投与された。Day 24に投与が終了した。

Day 42、処置薬としてプロカテロール塩酸塩水和物、補中益気湯エキスが投与された。補中益気湯エキスはDay 46、プロカテロール塩酸塩水和物はDay 51に投与が終了した。

Day 52、処置薬としてプロカテロール塩酸塩水和物、イプラトロピウム臭化物水和物、ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステル、補中益気湯エキスが投与された。補中益気湯エキスはDay 60、プロカテロール塩酸塩水和物、イプラトロピウム臭化物水和物、ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステルはDay 82に投与が終了した。

Day 154、COVID-19の転帰：軽快

本事象は偶発的な感染によるものであるため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者[redacted]
事象：　COVID-19（PT：COVID-19）
試験：　ID-078A304
施設：　[redacted]
投与群：　ダリドレキサント　プラセボ

5[redacted]歳女性被験者は、Day 28にCOVID-19を発現した。Day 29に治験薬の投与を中止した。

合併症として脂質異常症（PT：脂質異常症）、アレルギー性鼻炎（PT：アレルギー性鼻炎）があった。

Day 1、二重盲検期として治験薬投与を開始した。

Day 28、COVID-19を発現した。

Day 29、治験薬の投与を中止した。

Day 30、治験を中止した。

Day 38、COVID-19の転帰：回復

本事象は偶発的な事象のため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.2 ダリドレキサント 25 mg

被験者[redacted]
事象： 発疹（PT：発疹）
試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 25 mg

5[redacted]歳女性被験者は、有害事象として Day 4 に発疹を発現した。結果的に、Day 3 が治験薬投与中止日となった。

合併症として脂質異常症（PT：脂質異常症）、片頭痛（PT：片頭痛）があった。

Day 1、二重盲検期として治験薬投与を開始した。

Day 4、発疹を発現し、被験者の自己判断にて治験薬投与を中止した。結果的に、Day 3 が治験薬投与中止日となった。

Day 7、治験を中止した。

Day 12、発疹の転帰：回復

本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係ありとされた。

2.7.4.2.3 ダリドレキサント 50 mg

被験者[redacted]
事象： 浮動性めまい（PT：浮動性めまい）
試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

7[redacted]歳女性被験者は、有害事象として Day 2 に浮動性めまいを発現した。Day 3 に治験薬の投与を中止した。

合併症として高血圧（PT：高血圧）、季節性アレルギー（PT：季節性アレルギー）、背部痛（PT：背部痛）、胃食道逆流性疾患（PT：胃食道逆流性疾患）、胆汁うっ滞（PT：胆汁うっ滞）、上室性頻脈（PT：上室性頻脈）があった。

Day 1、二重盲検期として治験薬投与を開始した。

Day 2、浮動性めまいを発現した。

Day 3、治験薬の投与を中止した。

Day 4、治験を中止した。

同日、浮動性めまいの転帰：回復

本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係ありとされた。

被験者[redacted]
2.7.4.1 項を参照。

被験者[redacted]
事象： COVID-19（PT：COVID-19）

試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

4[redacted] 歳男性被験者は、有害事象として Day 25 に COVID-19 を発現した。Day 25 に治験薬の投与を中止した。

合併症として脂質異常症（PT：脂質異常症）があった。

Day 1、二重盲検期として治験薬投与を開始した。

Day 25、COVID-19 を発現した。治験薬の投与を中止した。

Day 26、治験を中止した。

Day 35、COVID-19 の転帰：回復

本事象は偶発的な感染によるものであるため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者[redacted]

2.7.4.1 項を参照。

被験者[redacted]

事象： 疼痛（PT：疼痛）、頭痛（PT：頭痛）、口唇炎（PT：口唇炎）、口内炎（PT：口内炎）
試験： ID-078A304
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

7[redacted] 歳女性被験者は、有害事象として Day –34 に疼痛、Day 10 に頭痛、口唇炎、口内炎を発現した。Day 10 に治験薬の投与を中止した。

合併症として自己免疫性甲状腺炎（PT：自己免疫性甲状腺炎）、不整脈（PT：不整脈）、脂質異常症（PT：脂質異常症）、咳喘息（PT：咳喘息）、亜鉛欠乏（PT：亜鉛欠乏）、半月板損傷（PT：半月板損傷）があった。

Day –34、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチンを接種し、疼痛を発現した。

同日、疼痛の転帰：回復

本事象は予防接種の副反応のため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

Day 1、二重盲検期として治験薬投与を開始した。

Day 10、頭痛、口唇炎、口内炎を発現した。同日、治験薬の投与を中止した。

Day 15、治験を中止した。

同日、口唇炎、口内炎の転帰：回復

本事象はダイエットと疲労による影響のため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

Day 35、頭痛の転帰：回復

本事象は季節の変わり目による症状であるため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.8 ID-078A305 試験（モジュール 5.3.5.2.1）

2.8.1 試験方法

治験の標題	不眠障害患者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、多施設共同、無作為化、オープンラベル試験		
実施国	1 ヵ国 75 施設：日本		
治験期間	2020 年 11 月 17 日～2022 年 9 月 7 日	臨床試験の相	3
目的	主要目的 不眠障害患者を対象として、ダリドレキサントを 1 日 1 回就寝前に 25 又は 50 mg を長期投与した際の安全性を検討した。 副次目的 不眠障害患者を対象として、ダリドレキサントを 1 日 1 回就寝前に 25 又は 50 mg を長期投与した際の有効性を検討した。		
試験デザイン	多施設共同、無作為化、 オープンラベル試験		
方法	本試験はスクリーニング期、治療期及びフォローアップ期で構成された（図 2.8-1）。 スクリーニング期：7～28 日 治療期：365 日（±7 日） フォローアップ期：最終投与から 30 日（+7 日） 総治験参加期間：約 422 日		
被験者数	本試験では、52 週間の投与例を約 100 例確保するために目標被験者数を 150 例（少なくとも 1 回、治験薬を投与した症例）とした。150 例のうち高齢者（65 歳以上）の組み入れは、約 50 例を目安とした。		
選択基準	本試験では、不眠障害患者（18 歳以上）を対象とした。 【Visit 1 で評価する基準】 (1) 治験の手順を開始する前に、本試験への参加に対し文書に署名することにより同意した患者（被験者が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） (2) 18 歳以上の男女（同意取得時） (3) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版の基準により不眠障害と診断された患者。以下のすべての基準に合致していること： • 主訴が睡眠の量又は質の不満足であり、以下の一つ以上の症状を伴っていること： – 入眠困難 – 頻回の Alertness 又は Alertness 後に再入眠できないことによって特徴づけられる睡眠維持困難 – 早朝 Alertness があり再入眠できない		

	• その睡眠の障害は、臨床的に意味のある苦痛、又は社会的、職業的、教育的、学業上、行動上、又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている • その睡眠困難は、睡眠の適切な機会があるにもかかわらず起こる • その不眠は、他の睡眠－Alertness 障害（例：ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、概日リズム睡眠－Alertness 障害、睡眠時随伴症）では十分に説明されず、又はその経過中にのみ起こるものではない • その不眠は、物質（例：乱用薬物、医薬品）の生理学的作用によるものではない • その不眠は、併存する精神障害及び医学的疾患では顕著な不眠の訴えを十分に説明できない • 自己報告により、以下のすべての症状を満たす日が、Visit 1 の前 12 週以上にわたって週 3 夜以上ある患者 － 入眠までに 30 分以上かかる － 睡眠中の Alertness 時間が 30 分以上 － 主観的総睡眠時間（sTST）が 6.5 時間以下 (4) 不眠重症度指数（ISI）スコアが 15 以上の患者 (5) 普段の就床時刻が 21:30～00:30 である患者 (6) 普段の就床時間が 6 時間から 9 時間である患者 (7) 妊娠の可能性がある女性の場合は以下の基準をすべて満たす患者 • 尿妊娠検査陰性 • 本試験の参加予定期間中に妊娠の希望、計画がない患者 • 授乳中でない患者 • 治験実施計画書によって定義された適切な避妊法をスクリーニングから治験薬の最終投与 30 日後まで実施することに同意した患者 (8) 治験責任（分担）医師と意思疎通を十分とり、治験の要件を理解する能力があると治験責任（分担）医師が判断した患者 【Visit 2 で評価する基準】 (9) Visit 2 の前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、7 日間のうち 3 夜以上において、以下のすべてに該当している患者 • 主観的入眠潜入時（sLSO）：30 分以上 • 主観的中途覚醒時間（sWASO）：30 分以上 • sTST：6.5 時間以下 (10)Visit 2 の前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、普段の就床時刻（中央値）が 21:30～00:30 であると報告された患者 (11)Visit 2 の前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、普段の就

	床時間（中央値）が 6 時間から 9 時間であると報告された患者 (12)妊娠の可能性がある女性の場合は以下の基準を満たす患者 • 尿妊娠検査陰性 • Visit 1 で採血した血清妊娠検査が陰性
除外基準	【Visit 1 で評価する基準】 (1) 体格指数（BMI）が 30.0 kg/m^2 以上の患者 (2) 睡眠関連呼吸障害（慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸を含む）の既往歴又は合併のある患者 (3) 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を合併している患者 (4) Visit 1 の前 4 週以内に不眠障害の治療として認知行動療法（CBT）が行われた患者。又は治験期間中に CBT を実施予定の患者 (5) 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 (6) 急性又は不安定な精神疾患を有する患者。Visit 1 の前 12 週以内に、精神疾患のエピソードがあった患者 (7) 50 歳以上の場合、精神状態短時間検査日本版スコアが 25 点未満の患者 (8) Visit 1 の前 2 週間以内に夜間勤務があった患者、又は通常の業務において夜間勤務がある患者 (9) Visit 1 の前 2 週間以内に 4 時間以上の時差のある海外に旅行した患者、又は治験中に 4 時間以上の時差のある海外に旅行する予定がある患者 (10)Visit 1 の前 4 週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、心電図（ECG）所見、血液学的検査所見、又は血液生化学検査所見に異常などがあり、治験責任（分担）医師が患者の安全又は治験の評価に影響を及ぼすと判断した患者 (11)中枢神経作用薬を Visit 1 の前 2 週間以内に使用した患者。ただし、併存疾患の治療を目的として使用している経口の抗うつ薬、抗不安薬又は抗精神病薬（不眠治療を目的としているものは含まない）で、Visit 1 の前 12 週以上用法、用量に変更がないもの（2 剤以内）を除く。 (12)Visit 1 の前 2 年以内に、アルコール又は薬物依存と診断されていた、又は飲酒を 3 日以上連続して控えることができない患者 (13)夜間の喫煙をやめられない患者 (14)Visit 1 の前 12 週以内に、ダリドレキサントの治験を含む別の治験

	に参加したあるいは別の治験薬の投与を受けた患者 (15)治験薬と同じクラスの薬剤（オレキシン受容体拮抗薬）又は治験薬の添加物に対する既知の過敏症又は禁忌を有する患者 (16)自殺念慮があると判断された患者。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 において、これまでの人生で自殺念慮が最も強かった時期の回答が「はい」であった患者及びこれまでの人生で自殺企図があったと回答した患者 【Visit 1 及び Visit 2 で評価する基準】 (17)補正した QT 間隔に関連する以下のいずれかの状態に該当する患者 • Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）の延長（> 450 ms）が見られた患者。QTcB 又は QTcF が 1 回目の ECG で> 450 ms であった場合、2 回目の ECG を 30 分以上経過後に記録することとした。QTcB 又は QTcF が 2 回目の ECG でも> 450 ms であった場合、当該被験者を不適格とした • トルサード ド ポアンツ又はそのリスク因子（例：心室性頻脈、心不全、心筋梗塞、房室ブロック、洞不全症候群、徐脈、低マグネシウム血症、低カリウム血症、QT 延長症候群及びその家族歴）の既往歴がある患者 • 臨床的に問題となる房室伝導障害（例：第二度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：40 拍／分未満）、又は副伝導路（例：ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群）が見られた患者 (18)尿中薬物検査（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、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。ただし、ベンゾジアゼピン陽性となった場合で、陽性となった原因が本試験の併用禁止薬に該当しない薬剤の投与である場合を除く 【Visit 2 で評価する基準】 (19)スクリーニング時の検査において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又は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 (20)中等度、重度の肝障害の患者（Child-Pugh の B 及び C クラスと判定された、あるいはこのレベルに相当する肝障害を有する患者）

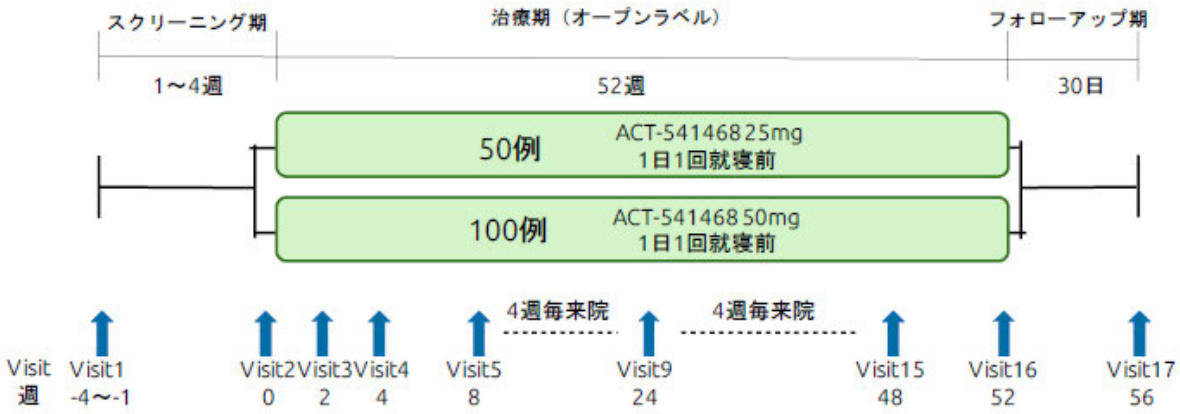
<table>
<tr><td></td><td>(21)スクリーニング時の検査において、血液学的検査又は血液生化学検査の結果が基準値から臨床的に問題となる程度に逸脱していると治験責任（分担）医師が判断した患者
(22)中程度又は強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤又は誘導剤を Visit 2 の前 1 週間以内に使用した患者
ただし、局所製剤を除く
(23)グレープフルーツ、ダイダイ、又はこれらのフルーツジュースを Visit 2 前 1 週間以内に摂取した患者
(24)C-SSRS の前回の評価以来版の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 の回答が「はい」であった患者及び自殺企図があったと回答した患者</td></tr>
<tr><td>被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間</td><td>1 日 1 回就寝前に 1 錠経口投与<table><tr><th>治験薬</th><th>剤型及び含量</th></tr><tr><td>ダリドレキサント (25 mg)</td><td>有効成分としてダリドレキサント（含量 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠</td></tr><tr><td>ダリドレキサント (50 mg)</td><td>有効成分としてダリドレキサント（含量 50 mg）を含有するフィルムコーティング錠</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：
以下の項目のベースライン（Visit 2）から各 Visit までの変化。ベースラインの値は、Visit 2 の前 7 日間に入力した睡眠日誌／不眠症の日中の症状及び影響に関する質問票（IDSIQ）に基づく平均値、又は平均値から算出した値とした。
− sTST
− sLSO
− sWASO
− 主観的睡眠効率（「100×sTST／眠ろうとし始めた時から最後に目が覚めた時までの時間」にて算出）
− IDSIQ［Total スコア（Sleepiness、Alert/Cognition、Mood）及び Sleepiness スコア］
− 睡眠日誌の視覚的アナログ尺度（VAS）（「今朝のあなたの気分について」を除く）

安全性：
治験薬投与開始から投与終了（中止）5 日後までに発現した以下の事象
• 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）
• 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）
• 治験薬の投与中止に至った有害事象
• 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（EDS）、カタプレ</td></tr>
</table>

	キシー、幻覚及び睡眠麻痺を含む睡眠時異常行動］ － 自殺／自傷行為 TEAE：治験薬投与開始から最終投与の 5 日後までに発現した有害事象 その他の安全性パラメータのベースライン（Visit 2）から各 Visit までの変化 • バイタルサイン • 体重 • ECG • 血液学的検査、血液生化学検査 • C-SSRS • シーハン機能障害評価尺度（SDS）翌日の持ち越し効果［睡眠日誌の VAS（今朝のあなたの気分について）］
症例数の設定根拠	本試験はオープンラベル試験であり、統計的仮説に基づいた症例数の推定は行わなかった。 52 週の投与完了症例を 100 例確保するために 150 例の組み入れを行うこととした。これは睡眠薬の臨床評価法に関するガイドライン [薬食審査発 1213 第 1 号 2011] 及び [ICH-E1] の安全性の検出における要求に沿って行われた。
統計手法	(1) 解析対象集団 • Screened analysis set（SCR set） － SCR set は、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とした。 • Safety set（SS） － SS は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。 • Full analysis set（FAS） － FAS は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。 (2) 統計方法 (a) 安全性評価項目の解析 － 安全性の解析については特に指定がない限り SS を用いた。 • 有害事象 － 有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）にてコーディングした。 － TEAE、TESAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、AESI の発現例数とその割合を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）に

	て要約した。 – 同一症例において複数回同一事象が発現した場合、その症状として 1 回のみ集計した。 – 同一症例の同一事象に対して複数の重症度がある場合は、最も重い重症度をその事象の重症度とした。 – フォローアップ期の発現数とその割合を要約した。 • 臨床検査 – 臨床検査値の集計は、中央測定機関にて測定された結果を集計対象とした。 – 測定値及びベースライン（Visit 2）からの変化量について、測定が規定されている Visit ごとに要約統計量を算出した。 – 著しい異常の発現数とその割合の集計も行った。 • バイタルサイン、体重 – 測定値及びベースライン（Visit 2）からの変化量について、Visit ごとに要約統計量を算出した。 • ECG – ECG の測定値及びベースライン（Visit 2）からの変化量について、測定が規定されている Visit ごとに要約統計量を算出した。 – 著しい異常の発現数とその割合の集計も行った。 • C-SSRS – 自殺念慮、自殺行動、自殺の意図を伴わない自傷行為について発現数とその割合を算出した。 – 自殺念慮、自殺行動についてのベースラインからの変化を要約した。 • SDS – 測定値及びベースライン（Visit 2）からの変化量について、Visit ごとに要約統計量を算出した。 (b) 有効性評価項目の解析 – 有効性の解析は FAS を用いた。 – 各有効性評価項目の測定値及びベースライン（Visit 2）からの変化量について、要約統計量を算出した。 (3) 中間解析：実施せず。実施計画時には中間報告を計画していたが、最後の被験者の最後の来院が予定より早期になったため実施しなかった。

図 2.8-1. 試験デザイン（ID-078A305 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 9-1

2.8.2 試験の結果

2.8.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

2.8.2.1.1 被験者の内訳

本試験では、215 名から同意を取得し、このうち 154 例が各投与群（ダリドレキサント 25 mg：52 例、ダリドレキサント 50 mg：102 例）に割付けられた。122 例（ダリドレキサント 25 mg：41 名、ダリドレキサント 50 mg：81 例）が治療期を完了し、全例が治験を完了した（表 2.8-1）。

表 2.8-1. 被験者の内訳（ID-078A305 試験、Screened analysis set ）

	ダリドレキサント 25 mg n (%)	ダリドレキサント 50 mg n (%)	Total (N = 215) n (%)
Number of subjects screened			215
Number of subjects randomized	52	102	154
Number of subjects treated in the treatment period	52 (100.0)	102 (100.0)	154 (100.0)
Number of subjects who completed the treatment period	41 (78.8)	81 (79.4)	122 (79.2)
Number of subjects who completed the treatment period and not entering the follow-up period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who completed the follow-up period	41 (78.8)	81 (79.4)	122 (79.2)

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 5.3.5.2.1 表 10-1 改変

本試験の解析対象集団を表 2.8-2 に示した。

本試験で無作為化された 154 例（ダリドレキサント 25 mg：52 例、ダリドレキサント 50 mg：102 例）が FAS とされ、そのまま 154 例が SS となった。

表 2.8-2. 解析対象集団（ID-078A305 試験）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52) n (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102) n (%)	Total (N = 154) n (%)
Number (%) of subjects included			
Safety set	52 (100.0)	102 (100.0)	154 (100.0)
Full analysis set	52 (100.0)	102 (100.0)	154 (100.0)
Number (%) of subjects excluded			
Safety set	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Full analysis set	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 10-3 改変

2.8.2.1.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.8-3 に示した。

性別は男性 45.5%（ダリドレキサント 25 mg：46.2%、ダリドレキサント 50 mg：45.1%）、女性 54.5%（ダリドレキサント 25 mg：53.8%、ダリドレキサント 50 mg：54.9%）であり、女性の割合が多かったが、群間差は認められなかった。

また、年齢の平均値（範囲）は、54.4 歳（19～89 歳）［ダリドレキサント 25 mg：54.8 歳（22～78 歳）、ダリドレキサント 50 mg：54.2 歳（19～89 歳）］であった。65 歳以上の高齢被験者の例数（割合）は、47 例（30.5%）［ダリドレキサント 25 mg：16 例（30.8%）、ダリドレキサント 50 mg：31 例（30.4%）］であり、高齢者の組み入れ目安であった約 50 例を達成した。

その他のパラメータである体重の平均値は 60.69 kg（ダリドレキサント 25 mg：60.43 kg、ダリドレキサント 50 mg：60.82 kg）であり、BMI の平均値は 22.85 kg/m^2（ダリドレキサント 25 mg：22.64 kg/m^2、ダリドレキサント 50 mg：22.95 kg/m^2）であり、不眠障害罹患歴の平均値は 103.2 ヵ月（ダリドレキサント 25 mg：121.3 ヵ月、ダリドレキサント 50 mg：94.0 ヵ月）、ISI 合計スコアの平均値は 19.5（ダリドレキサント 25 mg：19.8、ダリドレキサント 50 mg：19.4）であった。

人種においては、すべての被験者がアジア人であった。

人口統計学的特性及びベースラインの各パラメータにおいて、不眠障害罹患歴以外では、両群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.8-3. 人口統計学的特性（ID-078A305 試験、Full analysis set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	Total (N = 154)
Sex [n (%)]			
n	52	102	154
Male	24 (46.2)	46 (45.1)	70 (45.5)
Female	28 (53.8)	56 (54.9)	84 (54.5)
Age at informed consent (years)			
n	52	102	154
Mean	54.8	54.2	54.4
SD	12.93	15.00	14.29
Median	55.0	53.5	53.5
Q1, Q3	45.5, 65.0	45.0, 67.0	45.0, 66.0
Min, Max	22, 78	19, 89	19, 89
Age at informed consent (years) [n (%)]			
n	52	102	154
18 - 64	36 (69.2)	71 (69.6)	107 (69.5)
65 -	16 (30.8)	31 (30.4)	47 (30.5)
Possibility of pregnancy [n (%)]			
n	28	56	84
No	16 (57.1)	31 (55.4)	47 (56.0)
Yes	12 (42.9)	25 (44.6)	37 (44.0)
Race [n (%)]			
n	52	102	154
Asian	52 (100.0)	102 (100.0)	154 (100.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity [n (%)]			
n	52	102	154
Not Hispanic or Latino	52 (100.0)	102 (100.0)	154 (100.0)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not reported	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Height at Screening (cm)			
n	52	102	154
Mean	162.72	162.15	162.34
SD	8.175	9.457	9.021
Median	162.75	161.50	162.40
Q1, Q3	156.95, 166.80	155.00, 168.40	155.40, 168.20
Min, Max	150.0, 180.0	143.1, 183.8	143.1, 183.8
Weight at Screening (kg)			
n	52	102	154
Mean	60.43	60.82	60.69
SD	11.537	11.931	11.763
Median	59.05	59.60	59.45

表 2.8-3. 人口統計学的特性（ID-078A305 試験、Full analysis set）（続き）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	Total (N = 154)
Q1, Q3	53.00, 67.70	51.60, 68.80	52.20, 68.60
Min, Max	39.1, 91.0	41.3, 90.0	39.1, 91.0
Body Mass Index at Screening (kg/m^2)			
n	52	102	154
Mean	22.64	22.95	22.85
SD	3.243	3.236	3.231
Median	22.25	22.75	22.70
Min, Max	17.3, 30.1	17.1, 29.6	17.1, 30.1
Duration of Insomnia (months)			
n	52	102	154
Mean	121.3	94.0	103.2
SD	139.93	100.94	115.85
Median	66.0	58.5	60.0
Q1, Q3	33.5, 127.5	26.0, 120.0	32.0, 123.0
Min, Max	4, 660	4, 487	4, 660
Total of Insomnia Severity Index			
n	52	102	154
Mean	19.8	19.4	19.5
SD	3.28	3.01	3.10
Median	19.0	19.0	19.0
Q1, Q3	17.5, 22.0	17.0, 22.0	17.0, 22.0
Min, Max	15, 27	15, 28	15, 28

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：First Quartile、Q3：Third Quartile、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 10-4 改変

2.8.2.1.3 既往症及び合併症

SS において、スクリーニング時に、1 件以上の関連のある病歴の報告があったのは 13 例（8.4%）［ダリドレキサント 25 mg：0 例（0.0%）、ダリドレキサント 50 mg：13 例（12.7%）］であり、ダリドレキサント 50 mg のみ認められた。

また、1 件以上の合併症の報告があったのは 122 例（79.2%）［ダリドレキサント 25 mg：42 例（80.8%）、ダリドレキサント 50 mg：80 例（78.4%）］であった。最も報告が多かった合併症は脂質異常症の 37 例（24.0%）［ダリドレキサント 25 mg：15 例（28.8%）、ダリドレキサント 50 mg：22 例（21.6%）］、次いで高血圧の 28 例（18.2%）［ダリドレキサント 25 mg：7 例（13.5%）、ダリドレキサント 50 mg：21 例（20.6%）］、季節性アレルギーの 21 例（13.6%）［ダリドレキサント 25 mg：9 例（17.3%）、ダリドレキサント 50 mg：12 例（11.8%）］、うつ病の 20 例（13.0%）［ダリドレキサント 25 mg：6 例（11.5%）、ダリドレキサント 50 mg：14 例（13.7%）］、便秘の 18 例（11.7%）［ダリドレキサント 25 mg：6 例（11.5%）、ダリドレキサント 50 mg：12 例（11.8%）］であった。両群間で大きな違いは認められなかった。

2.8.2.1.3.1 併存疾患

併存疾患は、合併症として報告されたもののうち、精神疾患（うつ病、不安障害、統合失調症）、糖尿病、高血圧、腎機能障害、胃食道逆流性疾患及び片頭痛とした。

SS において、スクリーニング時に、1 件以上の併存疾患の報告があったのは、70 例（45.5%）［ダリドレキサント 25 mg：20 例（38.5%）、ダリドレキサント 50 mg：50 例（49.0%）］であった。そのうち、精神疾患は 42 例（27.3%）［ダリドレキサント 25 mg：12 例（23.1%）、ダリドレキサント 50 mg：30 例（29.4%）］であり、いずれも ダリドレキサント 25 mg と比べて A ダリドレキサント 50 mg で多く認められた（表 2.8-4）。

表 2.8-4. 併存疾患（Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52) n (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102) n (%)	Total (N = 154) n (%)
Subjects who have comorbidity			
No	32 (61.5)	52 (51.0)	84 (54.5)
Yes	20 (38.5)	50 (49.0)	70 (45.5)
Comorbidity class			
Psychiatric disorder	12 (23.1)	30 (29.4)	42 (27.3)
Other	10 (19.2)	30 (29.4)	40 (26.0)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 10-5 改変

2.8.2.1.4 前治療及び併用療法

1 件以上の前治療［同意説明文書（ICF）に署名する前に開始し、ICF に署名時点で終了していた治療］の報告があったのは 9 例（5.8%）［ダリドレキサント 25 mg：2 例（3.8%）、ダリドレキサント 50 mg：7 例（6.9%）］であった。報告があった主な前治療は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチンで 5 例（3.2%）［ダリドレキサント 25 mg：1 例（1.9%）、ダリドレキサント 50 mg：4 例（3.9%）］であった。

また、治療期に 1 件以上の併用薬の報告があったのは 133 例（86.4%）［ダリドレキサント 25 mg：44 例（84.6%）、ダリドレキサント 50 mg：89 例（87.3%）］であった。治療期に最も報告が多かった併用薬は、COVID-19 ワクチンで 100 例（64.9%）［ダリドレキサント 25 mg：35 例（67.3%）、ダリドレキサント 50 mg：65 例（63.7%）］であり、次いで、ロキソプロフェンナトリウム水和物で 22 例（14.3%）［ダリドレキサント 25 mg：7 例（13.5%）、ダリドレキサント 50 mg：15 例（14.7%）］であった。両群間で大きな違いは認められなかった。

2.8.2.2 有効性

2.8.2.2.1 主要評価項目

本試験の主要評価項目は安全性であるため、本項は該当せず。

2.8.2.2.2 副次評価項目

2.8.2.2.2.1 sTST（主観的総睡眠時間）

sTST のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-5、図 2.8-2 に示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も 50 分以上の大幅な延長が維持されていた。また、52 週間の投与期間を通じ、用量に依存した sTST の延長を示した。

ダリドレキサント 50 mg の sTST のベースラインからの延長は、投与後 4 週時には 70 分を超え、投与後 8 週時に 80 分、28 週時に 90 分を超えた後は、52 週時までほぼ 90～95 分の延長で推移した。

ダリドレキサント 25 mg では、投与後 4 週時に sTST の延長は 70 分を超え、20 週時に 80 分を超えた後は、52 週時までほぼ 80～85 分の延長で推移した。

表 2.8-5. sTST の測定値及び変化量の要約（ID-078A305 試験、Full analysis set ）

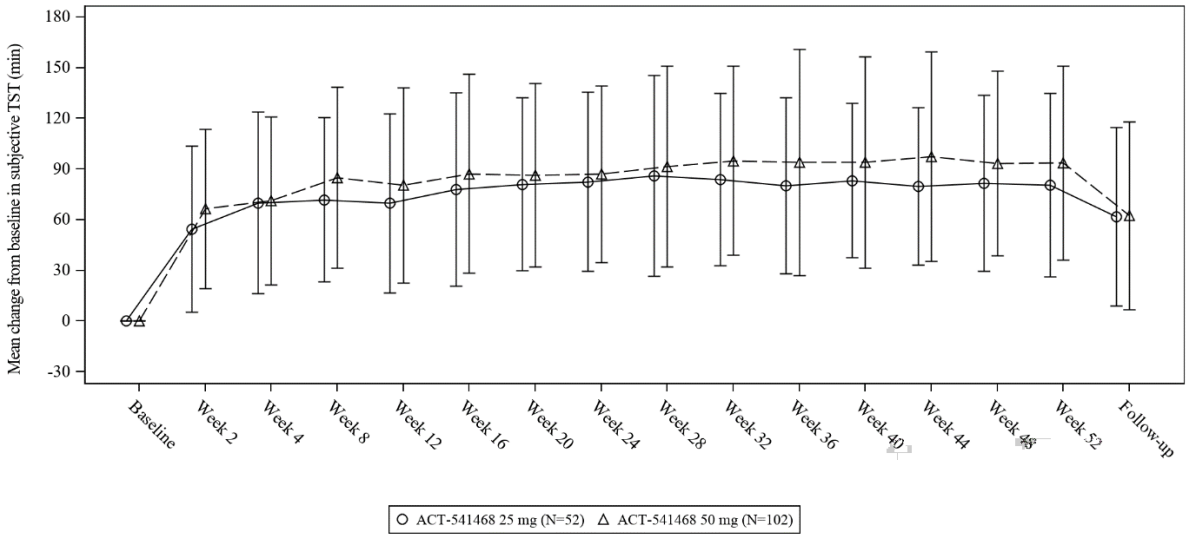
	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)		ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline				
n	52		102	
Mean	294.23		295.37	
SD	41.361		52.178	
Week 2				
n	51	51	100	100
Mean	349.96	54.49	361.54	66.44
SD	51.112	49.287	56.703	47.231
Week 4				
n	48	48	97	97
Mean	362.32	70.05	366.60	71.31
SD	55.919	53.671	58.391	49.753
Week 8				
n	49	49	96	96
Mean	367.33	71.90	379.28	84.79
SD	54.986	48.559	59.313	53.595
Week 12				
n	49	49	93	93
Mean	365.17	69.73	375.22	80.50
SD	57.135	52.880	64.193	57.803
Week 16				
n	48	48	90	90
Mean	374.54	78.03	381.46	87.30
SD	53.240	57.184	67.119	58.907
Week 20				
n	47	47	88	88
Mean	377.93	81.07	381.68	86.44
SD	51.191	51.094	60.606	54.449

表 2.8-5. sTST の測定値及び変化量の要約（ID-078A305 試験、Full analysis set ）（続き）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)		ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Week 24				
n	47	47	87	87
Mean	379.29	82.43	380.98	87.02
SD	48.708	53.063	63.130	52.210
Week 28				
n	46	46	84	84
Mean	383.00	85.96	385.37	91.56
SD	62.635	59.457	66.467	59.543
Week 32				
n	44	44	83	83
Mean	379.74	83.85	389.00	94.93
SD	53.408	51.177	59.977	55.931
Week 36				
n	45	45	81	81
Mean	378.69	80.19	388.22	94.03
SD	56.724	51.961	71.034	67.043
Week 40				
n	43	43	81	81
Mean	380.53	83.30	388.16	93.97
SD	49.928	45.858	68.638	62.627
Week 44				
n	42	42	81	81
Mean	376.18	79.82	391.63	97.44
SD	48.155	46.683	69.245	61.948
Week 48				
n	42	42	81	81
Mean	378.08	81.66	387.50	93.31
SD	54.119	52.164	60.513	54.753
Week 52				
n	40	40	80	80
Mean	375.36	80.52	387.22	93.63
SD	57.785	54.423	63.972	57.498

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 5.3.5.2.1 表 11-1 改変

図 2.8-2. sTST の変化量の経時的推移（ID-078A305 試験、Full analysis set）



ACT-541468：ダリドレキサント、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 5.3.5.2.1 図 11-1

2.8.2.2.2.2 sLSO（主観的入眠潜時）

sLSO のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-6、図 2.8-3 に示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も 30 分以上の大幅な短縮が維持されていた。また、52 週間の投与期間を通じ、用量に依存した sLSO の短縮を示した。

ダリドレキサント 50 mg の sLSO のベースラインからの短縮は、投与後 8 週時には 30 分、投与後 20 週時に 35 分を超えた後は、52 週時までおおむね 35 分前後の短縮で推移した。

ダリドレキサント 25 mg では、投与後 12 週時に sLSO の短縮は 30 分を超えた後は、52 週時までおおむね 30 分前後の短縮で推移した。

表 2.8-6. sLSO の測定値及び変化量の要約（ID-078A305 試験、Full analysis set）

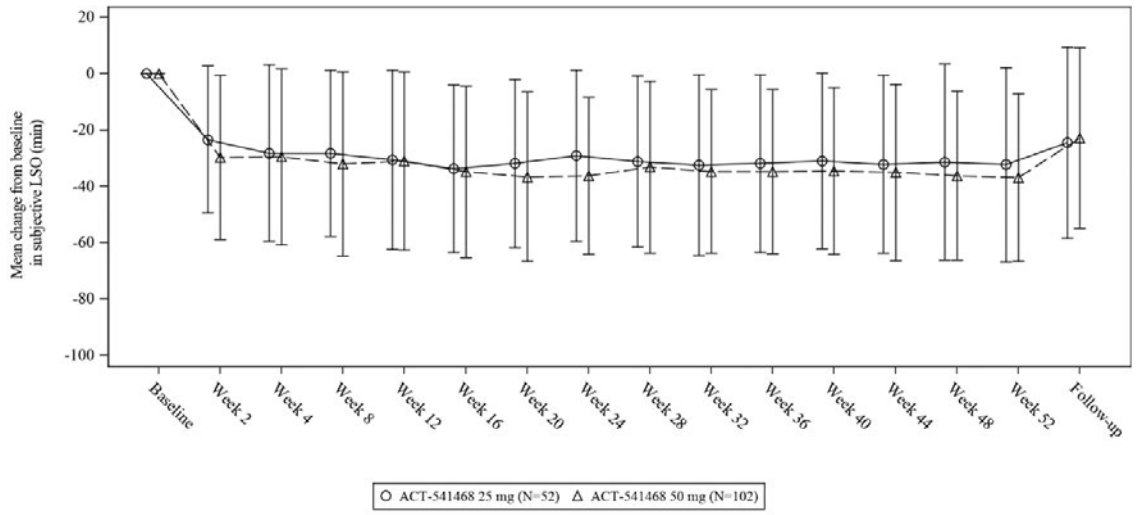
	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)		ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline				
n	52		102	
Mean	61.35		63.01	
SD	34.060		31.928	
Week 2				
n	51	51	100	100
Mean	37.46	–23.33	33.77	–29.70
SD	27.948	26.115	20.136	29.078
Week 4				
n	48	48	97	97
Mean	34.53	–28.14	34.67	–29.45
SD	31.902	31.344	23.124	31.248
Week 8				
n	49	49	96	96
Mean	32.31	–28.16	32.86	–32.00
SD	25.293	29.548	24.755	32.647
Week 12				
n	49	49	93	93
Mean	29.96	–30.51	33.19	–30.93
SD	29.959	31.852	25.012	31.592
Week 16				
n	48	48	90	90
Mean	27.38	–33.64	30.25	–34.81
SD	19.667	29.748	24.213	30.519
Week 20				
n	47	47	88	88
Mean	28.54	–31.86	27.86	–36.52
SD	24.038	29.833	21.618	30.003
Week 24				
n	47	47	87	87
Mean	31.35	–29.05	28.35	–36.13
SD	32.541	30.449	22.553	27.885
Week 28				
n	46	46	84	84
Mean	29.55	–31.19	31.32	–33.11
SD	26.674	30.347	26.547	30.564
Week 32				
n	44	44	83	83
Mean	28.87	–32.50	30.20	–34.65
SD	30.861	32.051	24.496	29.073
Week 36				
n	45	45	81	81
Mean	29.15	–31.85	29.99	–34.68
SD	30.033	31.568	23.320	29.158
Week 40				
n	43	43	81	81
Mean	29.28	–31.02	30.14	–34.53
SD	26.093	31.262	26.212	29.495

表 2.8-6. sLSO の測定値及び変化量の要約（ID-078A305 試験、Full analysis set）（続き）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)		ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Week 44				
n	42	42	81	81
Mean	28.08	–32.13	29.68	–34.99
SD	34.110	31.472	28.146	31.308
Week 48				
n	42	42	81	81
Mean	29.18	–31.41	28.53	–36.14
SD	38.700	34.790	23.322	30.003
Week 52				
n	40	40	80	80
Mean	27.47	–32.31	28.01	–36.85
SD	35.861	34.490	22.174	29.811

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 5.3.5.2.1 表 11-2 改変

図 2.8-3. sLSO の変化量の経時的推移（ID-078A305 試験、Full analysis set）



ACT-541468：ダリドレキサント、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 5.3.5.2.1 図 11-2

2.8.2.2.2.3 sWASO（主観的中途覚醒時間）

sWASO のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-7 、図 2.8-4 に示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg でほぼ同様の推移を示した。投与開始直後から sWASO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も 40 分以上の大幅な短縮が維持されていた。

ダリドレキサント 50 mg の sWASO のベースラインからの短縮は、投与後 8 週時には 35 分を超え、投与後 36 週時及び 52 週時には 40 分前後の短縮で推移した。

ダリドレキサント 25 mg の sWASO のベースラインからの短縮は、投与後 8 週時には 30 分を超え、投与後 36 週時には 35 分前後、52 週時には 40 分前後の短縮で推移した。

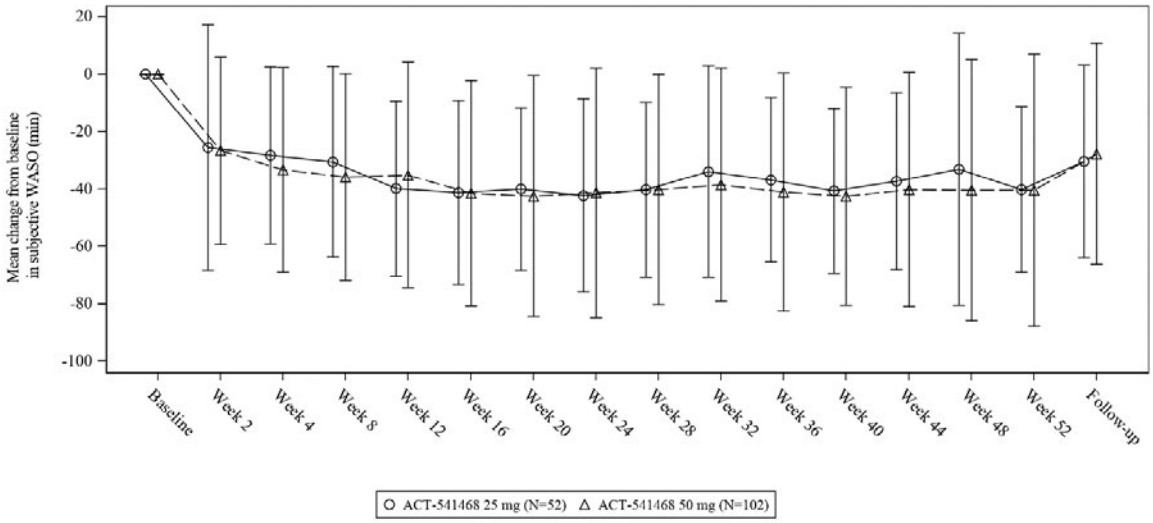
sWASO において、52 週間の投与期間を通じ、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg はほぼ同様の推移を示した。

表 2.8-7. sWASO の測定値及び変化量の要約（ID-078A305 試験、Full analysis set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)		ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline				
n	52		102	
Mean	70.41		66.88	
SD	29.656		34.792	
Week 2				
n	51	51	100	100
Mean	44.60	–25.51	40.39	–26.64
SD	48.359	42.805	35.680	32.629
Week 4				
n	48	48	97	97
Mean	44.13	–28.24	33.27	–33.22
SD	34.591	30.898	28.673	35.697
Week 8				
n	49	49	96	96
Mean	40.14	–30.50	31.79	–35.75
SD	40.745	33.239	29.837	36.110
Week 12				
n	49	49	93	93
Mean	30.78	–39.86	32.76	–35.13
SD	34.000	30.505	30.509	39.338
Week 24				
n	47	47	87	87
Mean	28.17	–42.22	26.68	–41.28
SD	29.489	33.619	34.924	43.558
Week 36				
n	45	45	81	81
Mean	31.31	–36.75	26.82	–41.05
SD	29.030	28.636	34.148	41.485
Week 52				
n	40	40	80	80
Mean	26.10	–40.09	27.77	–40.36
SD	26.200	28.791	43.603	47.428

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 5.3.5.2.1 表 11-3 改変

図 2.8-4. sWASO の変化量の経時的推移（ID-078A305 試験、Full analysis set）

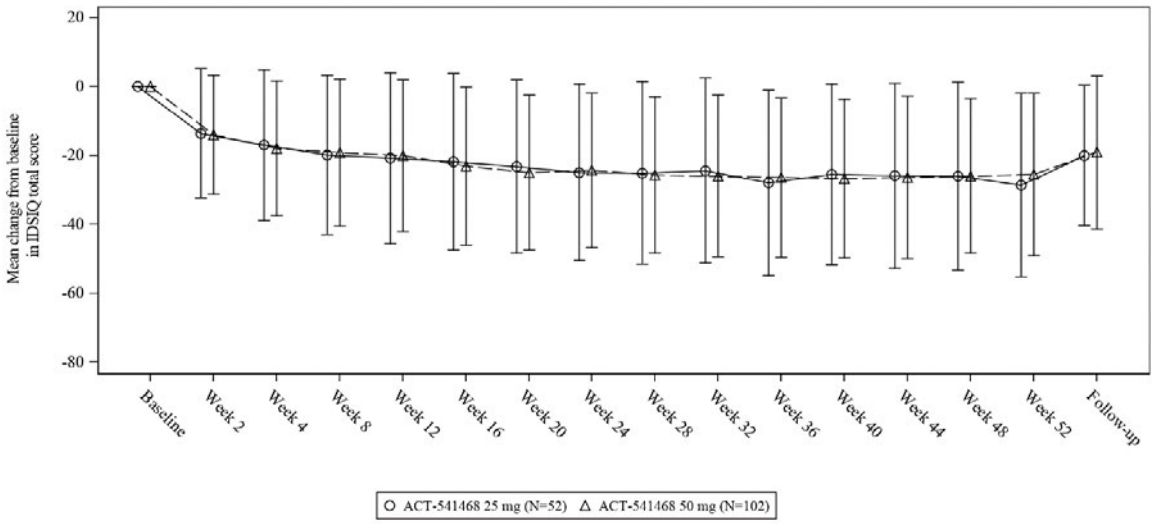


ACT-541468：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-3

2.8.2.2.2.4 IDSIQ

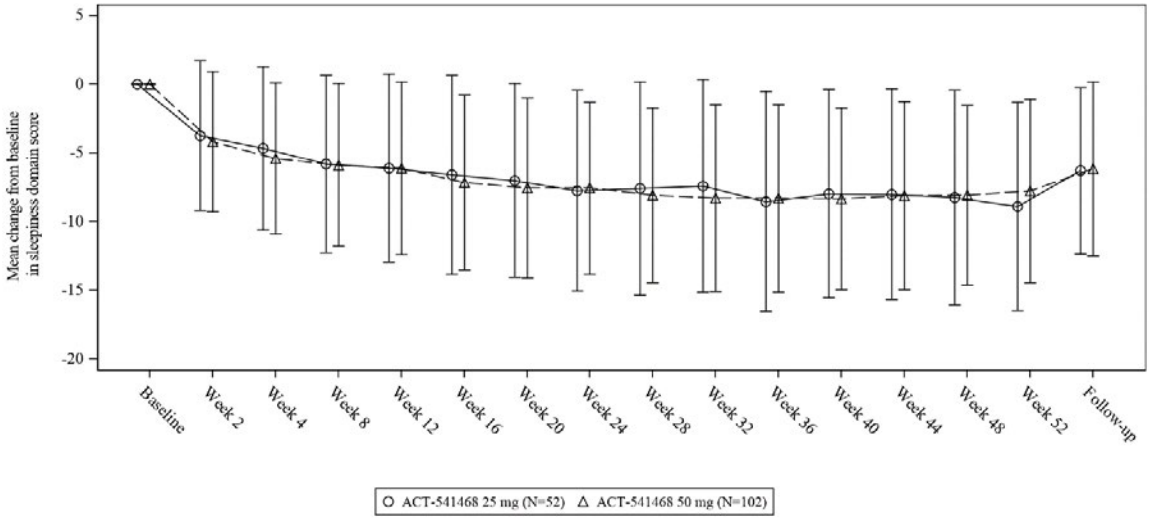
IDSIQ においては、Total スコア、Sleepiness スコア、Alert/Cognition スコア及び Mood スコアのいずれにおいてもダリドレキサントの 50 mg 及び 25 mg でほぼ同様の推移を示した（図 2.8-5、図 2.8-6、図 2.8-7、図 2.8-8）。いずれのドメインにおいても投与開始直後から減少を示し、投与開始から 52 週後もその減少は維持されていた。

図 2.8-5. IDSIQ Total スコアの変化量の経時的推移（ID-078A305 試験、Full analysis set）



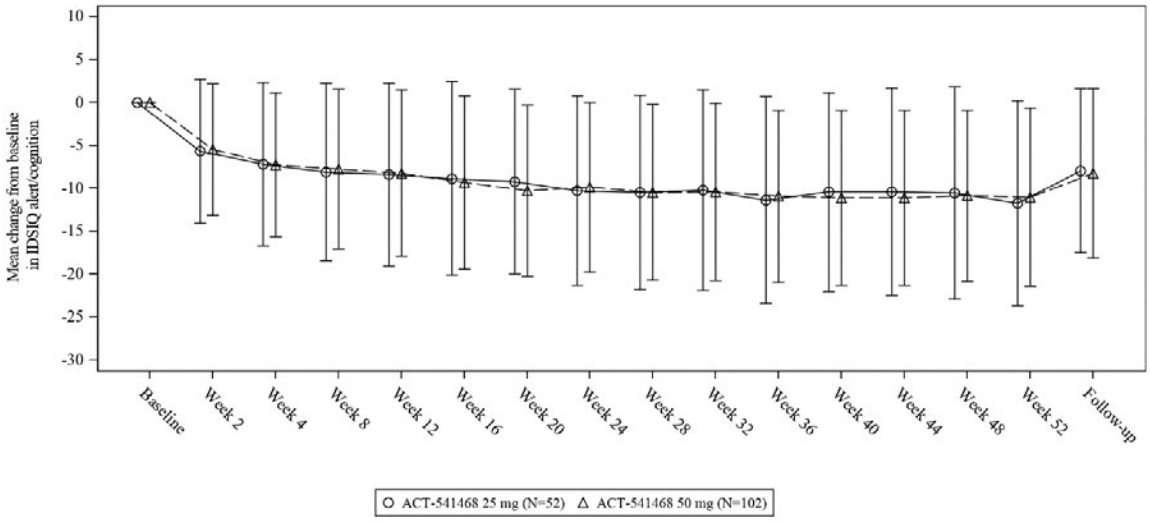
ACT-541468：ダリドレキサント、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、
N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-4

図 2.8-6. IDSIQ Sleepiness スコアの変化量の経時的推移（ID-078A305 試験、Full analysis set）



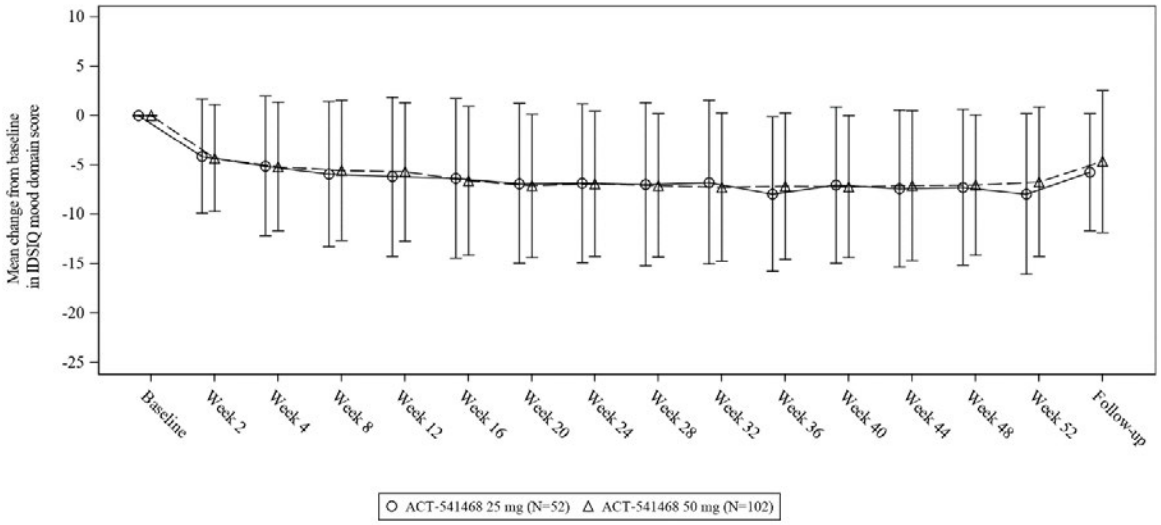
ACT-541468：ダリドレキサント、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、
N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-5

図 2.8-7. IDSIQ Alert/Cognition スコアの変化量の経時的推移（ID-078A305 試験、Full analysis set）



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
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-6

図 2.8-8. IDSIQ Mood スコアの変化量の経時的推移（ID-078A305 試験、Full analysis set）



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
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-7

2.8.2.2.3 部分集団の検討

2.8.2.2.3.1 併存疾患の有無別

2.8.2.2.3.1.1 sTST

併存疾患の有無別における sTST のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-8 に示した。

併存疾患あり及びなしのいずれにおいても、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も大幅な延長が維持されていた。52 週間の投与期間を通じダリドレキサント 50 mg は、25 mg をおおむね上回る sTST の延長を示した。

表 2.8-8. sTST（分）の測定値及び変化量の要約（併存疾患の有無別、ID-078A305 試験、Full analysis set）

	Comorbidity：No				Comorbidity：Yes			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 32)		ダリドレキサント 50 mg (N = 52)		ダリドレキサント 25 mg (N = 20)		ダリドレキサント 50 mg (N = 50)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline								
n	32		52		20		50	
Mean	301.04		299.09		283.35		291.49	
SD	39.793		44.072		42.493		59.666	
Week 2								
n	31	31	52	52	20	20	48	48
Mean	354.31	51.03	359.35	60.26	343.21	59.86	363.91	73.13
SD	42.785	43.850	51.289	41.097	62.496	57.503	62.505	52.708
Week 4								
n	29	29	51	51	19	19	46	46
Mean	365.79	65.11	366.68	67.51	357.04	77.57	366.50	75.53
SD	49.612	50.672	53.838	44.454	65.477	58.551	63.663	55.232
Week 8								
n	30	30	50	50	19	19	46	46
Mean	369.35	66.94	382.01	82.43	364.15	79.72	376.30	87.35
SD	49.585	47.345	58.564	54.611	63.906	50.704	60.623	52.949
Week 12								
n	30	30	47	47	19	19	46	46
Mean	371.32	68.90	372.41	72.07	355.47	71.04	378.08	89.13
SD	45.705	47.125	60.202	54.776	71.954	62.257	68.579	60.112
Week 24								
n	28	28	45	45	19	19	42	42
Mean	383.05	77.76	376.82	79.70	373.74	89.32	385.43	94.88
SD	47.983	47.691	63.031	53.998	50.545	60.829	63.691	49.664
Week 36								
n	28	28	42	42	17	17	39	39
Mean	377.96	72.67	382.72	85.63	379.89	92.58	394.15	103.08
SD	47.388	49.174	62.391	61.248	71.109	55.518	79.708	72.479
Week 52								
n	25	25	41	41	15	15	39	39
Mean	377.73	74.43	386.12	90.15	371.42	90.66	388.36	97.30
SD	58.111	56.097	58.406	53.718	59.044	51.769	70.104	61.714

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 5.3.5.2.1 表 11-4 改変

2.8.2.2.3.1.2 sLSO

併存疾患の有無別における sLSO のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-9 に示した。

併存疾患あり及びなしのいずれにおいても、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いず

れも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な短縮が維持されていた。52 週間の投与期間を通じダリドレキサント 50 mg は、25 mg をおおむね上回る sLSO の短縮を示した。

表 2.8-9. sLSO の測定値及び変化量の要約（併存疾患の有無別、ID-078A305 試験、Full analysis set）

	Comorbidity：No				Comorbidity：Yes			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 32)		ダリドレキサント 50 mg (N = 52)		ダリドレキサント 25 mg (N = 20)		ダリドレキサント 50 mg (N = 50)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline								
n	32		52		20		50	
Mean	56.25		63.52		69.50		62.47	
SD	26.745		31.099		42.817		33.076	
Week 2								
n	31	31	52	52	20	20	48	48
Mean	31.98	–23.18	35.98	–27.55	45.95	–23.55	31.39	–32.04
SD	19.581	23.579	22.328	25.855	36.404	30.278	17.375	32.327
Week 4								
n	29	29	51	51	19	19	46	46
Mean	29.95	–26.88	33.54	–30.57	41.52	–30.06	35.92	–28.21
SD	20.871	27.436	23.284	26.412	43.526	37.255	23.137	36.124
Week 8								
n	30	30	50	50	19	19	46	46
Mean	27.72	–27.95	34.18	–30.67	39.56	–28.48	31.44	–33.44
SD	17.805	25.846	28.157	30.939	33.236	35.380	20.650	34.693
Week 12								
n	30	30	47	47	19	19	46	46
Mean	24.28	–31.39	35.02	–28.35	38.94	–29.11	31.32	–33.56
SD	17.445	23.074	25.056	31.479	42.004	42.946	25.104	31.835
Week 24								
n	28	28	45	45	19	19	42	42
Mean	24.45	–30.76	28.92	–35.88	41.51	–26.54	27.73	–36.39
SD	18.373	24.205	24.373	24.483	44.909	38.463	20.703	31.425
Week 36								
n	28	28	42	42	17	17	39	39
Mean	24.79	–30.42	28.74	–36.13	36.32	–34.22	31.34	–33.12
SD	18.445	23.620	20.510	27.346	42.643	42.302	26.219	31.276
Week 52								
n	25	25	41	41	15	15	39	39
Mean	21.71	–33.18	25.86	–39.39	37.06	–30.85	30.28	–34.18
SD	14.221	25.694	19.525	30.103	55.480	46.674	24.711	29.655

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 5.3.5.2.1 表 11-5 改変

2.8.2.2.3.2 併存疾患のクラス別

2.8.2.2.3.2.1 sTST

併存疾患ありの被験者をクラス別に集計し、sTST のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-10 に示した。

精神疾患及び精神疾患以外のいずれにおいても、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も大幅な延長が維持されていた。

52 週間の投与期間を通じて、精神疾患では、ダリドレキサント 50 mg は、25 mg を常に上回る sTST の延長を示した。精神疾患以外では、ダリドレキサント 25 mg が、50 mg をおおむね上回る sTST の延長を示した。

表 2.8-10. sTST の測定値及び変化量の要約（精神疾患、精神疾患以外）（併存疾患のクラス別、ID-078A305 試験、Full analysis set）

	Comorbidity class：Psychiatric disorder				Comorbidity class：Other			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 12)		ダリドレキサント 50 mg (N = 30)		ダリドレキサント 25 mg (N = 10)		ダリドレキサント 50 mg (N = 30)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline								
n	12		30		10		30	
Mean	287.95		289.88		279.18		293.47	
SD	40.507		54.659		43.104		64.736	
Week 2								
n	12	12	30	30	10	10	28	28
Mean	355.23	67.28	374.54	84.66	333.59	54.41	351.05	58.65
SD	66.185	65.274	66.192	50.751	52.302	43.558	62.581	45.160
Week 4								
n	12	12	28	28	9	9	27	27
Mean	368.97	81.02	377.09	86.96	350.65	80.13	357.43	64.46
SD	71.012	64.422	67.914	56.438	54.129	49.424	64.506	44.414
Week 8								
n	11	11	28	28	10	10	26	26
Mean	375.68	85.45	388.88	102.07	362.66	83.48	358.99	69.70
SD	66.042	50.237	65.695	44.571	62.883	56.766	54.376	51.670
Week 12								
n	11	11	28	28	10	10	26	26
Mean	360.00	69.76	386.29	99.48	358.22	79.05	367.31	78.02
SD	77.656	60.408	75.794	59.327	62.937	62.533	60.718	51.621
Week 24								
n	11	11	28	28	10	10	22	22
Mean	364.16	73.93	393.75	106.94	394.61	115.43	375.44	83.03
SD	52.756	62.043	70.039	46.774	44.924	51.761	62.322	44.745

表 2.8-10. sTST の測定値及び変化量の要約（精神疾患、精神疾患以外）（併存疾患のクラス別、ID-078A305 試験、Full analysis set）（続き）

	Comorbidity class：Psychiatric disorder				Comorbidity class： Other			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 12)		ダリドレキサント 50 mg (N = 30)		ダリドレキサント 25 mg (N = 10)		ダリドレキサント 50 mg (N = 30)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Week 36								
n	11	11	26	26	8	8	21	21
Mean	369.96	79.73	397.87	111.30	402.30	118.29	387.47	94.08
SD	82.690	63.043	92.531	84.158	39.073	25.463	64.537	37.469
Week 52								
n	9	9	26	26	8	8	21	21
Mean	354.36	74.39	394.21	107.65	397.94	113.93	384.76	91.37
SD	65.314	51.919	80.718	68.124	34.691	38.108	65.708	44.528

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 5.3.5.2.1 表 11-6 改変

2.8.2.2.3.2.2 sLSO

併存疾患のクラス別における sLSO のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-11 に示した。

精神疾患及び精神疾患以外のいずれにおいても、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な短縮が維持されていた。

52 週間の投与期間を通じて、精神疾患では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は同様の sLSO の短縮を示した。精神疾患以外では、ダリドレキサント 50 mg が、25 mg を常に上回る sLSO の短縮を示した。

表 2.8-11. sLSO の測定値及び変化量の要約（精神疾患、精神疾患以外）（併存疾患のクラス別、ID-078A305 試験、Full analysis set）

	Comorbidity class：Psychiatric disorder				Comorbidity class：Other			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 12)		ダリドレキサント 50 mg (N = 30)		ダリドレキサント 25 mg (N = 10)		ダリドレキサント 50 mg (N = 30)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline								
n	12		30		10		30	
Mean	84.15		67.65		44.44		55.63	
SD	46.630		32.373		23.234		31.062	
Week 2								
n	12	12	30	30	10	10	28	28
Mean	56.05	–28.11	29.05	–38.60	27.61	–16.83	33.73	–23.04
SD	43.897	30.406	17.780	31.229	12.585	27.461	18.217	28.325
Week 4								
n	12	12	28	28	9	9	27	27
Mean	48.12	–36.04	35.39	–33.73	25.71	–20.34	36.19	–21.27
SD	53.205	38.312	25.806	40.712	16.531	31.042	19.413	25.891
Week 8								
n	11	11	28	28	10	10	26	26
Mean	48.05	–34.92	29.71	–40.63	24.08	–20.36	33.43	–25.41
SD	40.269	37.019	21.068	32.503	16.312	29.516	20.087	33.350
Week 12								
n	11	11	28	28	10	10	26	26
Mean	43.13	–39.84	31.85	–38.49	28.05	–16.39	30.74	–28.10
SD	49.765	41.852	27.141	33.207	29.104	37.902	22.665	28.403
Week 24								
n	11	11	28	28	10	10	22	22
Mean	52.45	–30.52	27.27	–43.07	23.45	–20.99	28.02	–28.28
SD	55.155	43.377	19.608	32.548	18.684	28.798	20.963	27.176
Week 36								
n	11	11	26	26	8	8	21	21
Mean	41.98	–40.99	33.16	–36.82	21.26	–22.60	29.09	–28.50
SD	52.049	45.806	27.033	34.938	15.171	30.175	25.975	27.546
Week 52								
n	9	9	26	26	8	8	21	21
Mean	45.18	–36.17	31.16	–38.83	20.49	–23.37	29.17	–28.42
SD	70.793	55.736	25.736	32.032	17.033	27.055	25.168	26.495

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 5.3.5.2.1 表 11-7 改変

2.8.2.2.3.3 年齢（65 歳未満、65 歳以上）

2.8.2.2.3.3.1 sTST

非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）における sTST のベースラインから投与後 52

週時までの経時的推移を表 2.8-12 に示した。

非高齢者と高齢者に大きな違いは認められなかった。

また、非高齢者及び高齢者のいずれにおいても、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も大幅な延長が維持されていた。52 週間の投与期間を通じて、非高齢者では、ダリドレキサント 50 mg は、25 mg を常に上回る sTST の延長を示した。高齢者では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、52 週後はほぼ同様の sTST の延長を示した。

表 2.8-12. sTST の測定値及び変化量の要約（年齢階級別、ID-078A305 試験、Full analysis set）

	Age class：18-64				Age class：65-			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 36)		ダリドレキサント 50 mg (N = 71)		ダリドレキサント 25 mg (N = 16)		ダリドレキサント 50 mg (N = 31)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline								
n	36		71		16		31	
Mean	291.85		294.26		299.60		297.89	
SD	45.306		50.142		31.346		57.357	
Week 2								
n	35	35	71	71	16	16	29	29
Mean	351.87	58.30	361.09	66.83	345.77	46.18	362.64	65.47
SD	53.801	54.121	58.891	49.475	46.044	36.750	51.922	42.031
Week 4								
n	33	33	68	68	15	15	29	29
Mean	363.99	73.30	368.22	73.74	358.65	62.89	362.79	65.63
SD	60.645	59.148	61.520	53.514	45.500	39.926	51.110	39.835
Week 8								
n	33	33	69	69	16	16	27	27
Mean	362.48	69.06	381.03	86.53	377.35	77.75	374.79	80.32
SD	57.918	51.034	62.422	53.318	48.583	43.988	51.327	55.057
Week 12								
n	33	33	66	66	16	16	27	27
Mean	363.16	69.74	375.95	81.14	369.31	69.71	373.41	78.95
SD	56.907	55.316	68.372	59.181	59.249	49.198	53.752	55.349
Week 24								
n	32	32	64	64	15	15	23	23
Mean	368.27	74.42	379.88	88.15	402.81	99.52	384.03	83.89
SD	48.159	56.161	67.083	54.660	42.299	42.523	51.759	45.672
Week 36								
n	31	31	59	59	14	14	22	22
Mean	368.27	72.41	384.19	92.70	401.77	97.43	399.03	97.59
SD	60.300	56.654	76.324	73.488	40.832	35.591	54.450	46.788
Week 52								
n	27	27	58	58	13	13	22	22
Mean	363.59	73.00	383.30	92.70	399.82	96.14	397.54	96.10
SD	62.970	60.586	69.344	61.945	36.067	35.797	46.790	44.862

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 5.3.5.2.1 表 11-8 改変

2.8.2.2.3.3.2 sLSO

非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）における sLSO のベースラインから投与後 52 週時までの経時的推移を表 2.8-13 に示した。

非高齢者と高齢者に大きな違いは認められなかった。

非高齢者及び高齢者のいずれにおいても、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な短縮が維持されていた。52 週間の投与期間を通じて、非高齢者では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、ほぼ同様の sLSO の短縮を示した。高齢者では、ダリドレキサントの 50 mg が 25 mg を常に上回る sLSO の短縮を示した。

表 2.8-13. sLSO の測定値及び変化量の要約（年齢階級別、ID-078A305 試験、Full analysis set）

	Age class：18-64				Age class：65-			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 36)		ダリドレキサント 50 mg (N = 71)		ダリドレキサント 25 mg (N = 16)		ダリドレキサント 50 mg (N = 31)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Baseline								
n	36		71		16		31	
Mean	69.96		66.87		41.97		54.16	
SD	36.924		31.925		13.592		30.618	
Week 2								
n	35	35	71	71	16	16	29	29
Mean	40.42	–28.97	36.52	–30.36	31.00	–10.98	27.06	–28.09
SD	31.093	27.733	20.585	29.938	18.636	17.114	17.565	27.299
Week 4								
n	33	33	68	68	15	15	29	29
Mean	37.32	–34.39	36.23	–31.72	28.38	–14.39	31.01	–24.14
SD	35.280	33.674	24.098	33.396	22.650	20.294	20.593	25.248
Week 8								
n	33	33	69	69	16	16	27	27
Mean	35.03	–34.40	35.18	–32.59	26.70	–15.27	26.96	–30.49
SD	28.319	33.085	26.169	33.037	16.923	13.990	19.940	32.193
Week 12								
n	33	33	66	66	16	16	27	27
Mean	31.00	–38.44	35.52	–31.33	27.82	–14.15	27.49	–29.95
SD	32.666	32.441	26.449	34.231	24.261	24.037	20.429	24.510
Week 24								
n	32	32	64	64	15	15	23	23
Mean	35.60	–33.20	29.09	–38.41	22.29	–20.20	26.28	–29.76
SD	37.743	35.220	22.760	28.646	13.990	13.284	22.334	25.141
Week 36								
n	31	31	59	59	14	14	22	22
Mean	32.19	–37.24	30.52	–36.92	22.42	–19.94	28.58	–28.68
SD	34.105	35.906	23.835	31.538	17.261	13.257	22.358	20.973

表 2.8-13. sLSO の測定値及び変化量の要約（年齢階級別、ID-078A305 試験、Full analysis set）（続き）

	Age class：18-64				Age class：65-			
	ダリドレキサント 25 mg (N = 36)		ダリドレキサント 50 mg (N = 71)		ダリドレキサント 25 mg (N = 16)		ダリドレキサント 50 mg (N = 31)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
Week 52								
n	27	27	58	58	13	13	22	22
Mean	31.03	–36.88	28.48	–39.27	20.06	–22.81	26.78	–30.48
SD	42.295	40.588	21.801	32.086	14.687	12.326	23.609	22.143

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 5.3.5.2.1 表 11-9 改変

2.8.2.3 安全性

2.8.2.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

2.8.2.3.1.1 治験薬の曝露

治療期での治験薬の曝露について表 2.8-14 に示した。

治療期［364 日間（±7 日間）］での投与期間の平均日数は、ダリドレキサント 25 mg：323.8 日、ダリドレキサント 50 mg：309.7 日であり、ダリドレキサント 25 mg の方がより長かった。

表 2.8-14. 治療期における治験薬の曝露（ID-078A305 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg N = 52	ダリドレキサント 50 mg N = 102
Duration of exposure (days)		
n	52	102
Mean	323.8	309.7
SD	97.60	112.07
Median	364.0	364.0
Q1, Q3	357.5, 364.0	357.0, 364.0
Min, Max	1, 393	3, 371
Subject-year exposure [1)]	46.1	86.5

1)：Subject-year exposure is derived as the sum of all durations of exposure.
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：first quartile、Q3：third quartile、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-1 改変

2.8.2.3.2 有害事象

2.8.2.3.2.1 有害事象の概要

本試験で発現した有害事象の要約を表 2.8-15 に示した。

表 2.8-15. 有害事象の概要（ID-078A305 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg N = 52 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 102 n (%)
Treatment-emergent AEs (TEAEs)	30 (57.7)	75 (73.5)
AEs occurring during the follow-up period	2 (3.8)	9 (8.8)
TEAEs related to study treatment	10 (19.2)	25 (24.5)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment	6 (11.5)	7 (6.9)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment related to study treatment	2 (3.8)	3 (2.9)
Treatment-emergent SAEs (TESAEs)	3 (5.8)	6 (5.9)
TESAEs related to study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent AESIs	2 (3.8)	3 (2.9)
Treatment-emergent AESIs related to study treatment	2 (3.8)	2 (2.0)
TEAEs with fatal outcome	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs related to study treatment with fatal outcome	0 (0.0)	0 (0.0)
Total number of deaths	0 (0.0)	0 (0.0)

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、TESAE：治療下で発現した重篤な有害事象
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-2 改変

2.8.2.3.2.1.1 TEAE

TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 57.7%（30/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 73.5%（75/102 例）であり、ダリドレキサント 50 mg での発現割合（頻度）が最も高かった（表 2.8-16）。全有害事象のうち、主な事象は発熱であり、その他、傾眠、頭痛、倦怠感、上咽頭炎で多く見られた。内訳としては、発熱は、ダリドレキサント 25 mg で 17.3%（9/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 15.7%（16/102 例）であった。発熱は、ほとんどの症例において COVID-19 のワクチン接種日又は接種後日に発現していたことから、発熱の割合が高くなった理由としてワクチン接種との関連が考えられた。傾眠は、ダリドレキサント 25 mg で 13.5%（7/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 14.7%（15/102 例）であった。頭痛は、ダリドレキサント 25 mg で 11.5%（6/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 14.7%（15/102 例）であった。また、倦怠感がダリドレキサント 50 mg で 8.8%（9/102 例）に見られたが、25 mg での発現はなかった。その他で発現頻度が高かった（いずれかの群で 5%以上）TEAE は上咽頭炎であり、ダリドレキサント 25 mg で 5.8%（3/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 2.0%（2/102 例）であった。

表 2.8-16. 治療下で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（ID-078A305 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 52 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 102 n (%)
Pyrexia	9 (17.3)	16 (15.7)
Malaise	0 (0.0)	9 (8.8)
Somnolence	7 (13.5)	15 (14.7)
Headache	6 (11.5)	15 (14.7)
Nasopharyngitis	3 (5.8)	2 (2.0)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-3 改変

2.8.2.3.2.1.2 併存疾患有無別の TEAE

併存疾患有無別の TEAE を表 2.8-17 に示した。

併存疾患の有無別における TEAE の発現割合（頻度）は、併存疾患ありではダリドレキサント 25 mg で 60.0%（12/20 例）、ダリドレキサント 50 mg で 78.0%（39/50 例）であり、併存疾患なしでは、ダリドレキサント 25 mg で 56.3%（18/32 例）、ダリドレキサント 50 mg で 69.2%（36/52 例）であった。併存疾患の有無別における TEAE の発現割合（頻度）に大きな違いはなかった。

表 2.8-17. 併存疾患有無別の TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）（ID-078A305 試験、Safety set）

基本語	Comorbidity：Yes		Comorbidity：No	
	ダリドレキサント 25 mg N = 20 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 50 n (%)	ダリドレキサント 25 mg N = 32 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 52 n (%)
Subjects with at least one event	12 (60.0)	39 (78.0)	18 (56.3)	36 (69.2)
Somnolence	3 (15.0)	7 (14.0)	4 (12.5)	8 (15.4)
Headache	4 (20.0)	9 (18.0)	2 (6.3)	6 (11.5)
Pyrexia	4 (20.0)	6 (12.0)	5 (15.6)	10 (19.2)
Myalgia	2 (10.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Lumbar spinal stenosis	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Blood triglycerides increased	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 5.3.5.2.1 表 12-4 改変

2.8.2.3.2.2 有害事象の重症度

TEAE の重症度を表 2.8-18 に示した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 3.8%（2/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 2.0%（2/102 例）であった。重度の TEAE は、ダリドレキサント 25 mg で見られたギラ

ン・バレー症候群及び特発性肺線維症、50 mg で見られた胆管炎及び硬膜下血腫の 4 件であった。いずれの事象も治験薬との関連はなしと判定された。

表 2.8-18. 有害事象の重症度（ID-078A305 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg N = 52 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 102 n (%)
Subjects with at least one event	30 (57.7)	75 (73.5)
Mild	13 (25.0)	32 (31.4)
Moderate	15 (28.8)	41 (40.2)
Severe	2 (3.8)	2 (2.0)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-5 改変

2.8.2.3.2.3 有害事象と治験薬との関連性

治験薬との関連ありと判定された TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 19.2%（10/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 24.5%（25/102 例）であった（表 2.8-19）。

主な事象は傾眠［ダリドレキサント 25 mg で 11.5%（6/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 13.7%（14/102 例）］であり、次いで倦怠感［（ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0 例）、ダリドレキサント 50 mg で 5.9%（6/102 例）］であった。

表 2.8-19. 治験薬との関連ありと判定された TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（ID-078A305 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 52 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 102 n (%)
Subjects with at least one event	10 (19.2)	25 (24.5)
Somnolence	6 (11.5)	14 (13.7)
Malaise	0 (0.0)	6 (5.9)

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 5.3.5.2.1 表 12-6 改変

2.8.2.3.2.4 特に注目すべき有害事象（AESI）

独立安全性委員会（ISB）により AESI と判定された一覧を表 2.8-20 に示した。

AESI の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 3.8%（2/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 2.9%（3/102 例））であった。

最も多く見られた AESI は傾眠［ダリドレキサント 25 mg で 1.9%（1/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 2.0%（2/102 例）］であり、次いで睡眠時麻痺［ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 1.0%（1/102 例）］、悪夢［ダリドレキサント 25 mg で

1.9%（1/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 0.0%（0/102 例）］であった。

表 2.8-20. 特に注目すべき有害事象（ID-078A305 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 52 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 102 n (%)
Subjects with at least one event	2 (3.8)	3 (2.9)
Somnolence	1 (1.9)	2 (2.0)
Sleep paralysis	0 (0.0)	1 (1.0)
Nightmare	1 (1.9)	0 (0.0)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-7 改変

2.8.2.3.2.4.1 治験薬との関連ありと判定された AESI

治験薬との関連ありと判定された AESI は、傾眠（ダリドレキサント 25 mg で 1 例、ダリドレキサント 50 mg で 1 例）の 2 例、次いで睡眠時麻痺（ダリドレキサント 50 mg で 1 例）の 1 例、悪夢（ダリドレキサント 25 mg で 1 例）の 1 例の合計 4 例であり、投与群間で差は認められなかった。

2.8.2.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の有害事象

2.8.2.3.3.1 死亡

本試験において死亡症例はなかった。

2.8.2.3.3.2 重篤な有害事象

TESAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 5.8%（3/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 5.9%（6/102 例）であった（表 2.8-21）。

ダリドレキサント 25 mg では、変形性関節症、ギラン・バレー症候群、特発性肺線維症の 3 件であった。ダリドレキサント 50 mg では、デュプイトラン拘縮、不安定狭心症、胆管炎、COVID-19、硬膜下血腫、大動脈解離の 6 件であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。

表 2.8-21. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A305 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg N = 52 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 102 n (%)
Subjects with at least one event	3 (5.8)	6 (5.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.9)	1 (1.0)
Dupuytren's contracture	0 (0.0)	1 (1.0)
Osteoarthritis	1 (1.9)	0 (0.0)
Cardiac disorders	0 (0.0)	1 (1.0)
Angina unstable	0 (0.0)	1 (1.0)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (1.0)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (1.0)
Infections and infestations	0 (0.0)	1 (1.0)
COVID-19	0 (0.0)	1 (1.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (1.0)
Subdural haematoma	0 (0.0)	1 (1.0)
Vascular disorders	0 (0.0)	1 (1.0)
Aortic dissection	0 (0.0)	1 (1.0)
Nervous system disorders	1 (1.9)	0 (0.0)
Guillain-Barre syndrome	1 (1.9)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.9)	0 (0.0)
Idiopathic pulmonary fibrosis	1 (1.9)	0 (0.0)

COVID-19：新型コロナウイルス感染症、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 5.3.5.2.1 表 12-8 改変

2.8.2.3.3.3 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（頻度）は、ダリドレキサント 25 mg で 11.5%（6/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 6.9%（7/102 例）であった。主な事象は、傾眠［ダリドレキサント 25 mg で 3.8%（2/52 例）、ダリドレキサント 50 mg で 1.0%（1/102 例）］であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。治験薬との関連ありと判定されたのは、傾眠（ダリドレキサント 25 mg で 2 例、ダリドレキサント 50 mg で 1 例）、倦怠感（ダリドレキサント 50 mg で 1 例）、頭痛（ダリドレキサント 50 mg で 1 例）であった。

2.8.2.3.3.4 治験薬の投与中断に至った TEAE

治験薬との関連ありと判定された治験薬の投与中断に至った TEAE は、ダリドレキサント 50 mg で頭痛及び倦怠感の 2 例のみであった。

2.8.2.3.3.5 妊娠

本試験では、1 件（3[redacted] 歳）の妊娠が報告された。

Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始し、Day 340 に妊娠の可能性があるため、治験薬の投与を中止した。Day 346 頃に産婦人科を受診し、尿妊娠検査と経腟エコーを実施し、妊娠

が確認された。Day 560 で、分娩する予定である。出産後の経過については追跡予定である。本試験では、現在のところ、ダリドレキサントにおける妊娠に関するリスクを増加させる報告はされていない。

海外を含めて、これまでにダリドレキサントの治験中の妊婦への投与の報告はない。

2.8.2.3.4 臨床検査

2.8.2.3.4.1 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見られなかった。

2.8.2.3.4.2 臨床検査値異常変動

2.8.2.3.4.2.1 血液学的検査

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった血液学的検査値異常は、白血球 3.0×10^9/L 未満［ダリドレキサント 25 mg で 2.0%（1/51 例）、ダリドレキサント 50 mg で 5.0%（5/100 例）］、好中球 1.5×10^9/L 未満［ダリドレキサント 25 mg で 2.0%（1/51 例）、ダリドレキサント 50 mg で 8.0%（8/100 例）］、リンパ球 1.5×10^9/L 未満［ダリドレキサント 25 mg で 0.0%（0/51 例）、ダリドレキサント 50 mg で 5.0%（5/100 例）］であった（表 2.8-22）。概して、血液学的検査値に対するダリドレキサントの影響は認められなかった。

表 2.8-22. 顕著な血液学的検査値異常（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（ID-078A305 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52) n / Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102) n / Nn (%)
Leukocytes (10^9/L)		
< 3.0	1/51 (2.0)	5/100 (5.0)
Neutrophils (10^9/L)		
< 1.5	1/51 (2.0)	8/100 (8.0)
Lymphocytes (10^9/L)		
< 0.8	0/51 (0.0)	5/100 (5.0)

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 5.3.5.2.1 表 12-9 改変

2.8.2.3.4.2.2 血液生化学的検査

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった血液生化学的検査値異常は、グルコース 8.9 mmol/L 超［ダリドレキサント 25 mg で 5.9%（3/51 例）、ダリドレキサント 50 mg で 11.0%（11/100 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 2.5 × ULN U/L 超［ダリドレキサント 25 mg で

2.0%（1/51 例）、ダリドレキサント 50 mg で 5.0%（5/100 例）］、であった（表 2.8-23）。概して、血液生化学的検査値に対するダリドレキサントの影響は認められなかった。

表 2.8-23. 顕著な血液生化学的検査値異常（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（ID-078A305 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52) n / Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102) n / Nn (%)
Glucose (mmol/L)		
> 8.9	3/51 (5.9)	11/100 (11.0)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)		
> 2.5 × ULN	1/51 (2.0)	5/100 (5.0)

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、ULN：基準値上限
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-10 改変

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

2.8.2.3.5.1 バイタルサイン及び体重

バイタルサインのベースラインから 52 週時までの変化量は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で変化量はおおむね小さく、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量はいずれかの投与群でも小さく、52 週時における体重の変化量の中央値は、ダリドレキサント 25 mg で 0.40 kg、ダリドレキサント 50 mg で 0.05 kg であった。

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見られなかった。

2.8.2.3.5.2 ECG

2.8.2.3.5.2.1 ECG 所見

450 ms 超 480 ms 以下の QTcF が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 7.7%（4/52 例）及び 3.9%（4/102 例）であった。また、480 ms 超の QTcF が見られた被験者はなかった。QTcF でベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の増加が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 5.8%（3/52 例）及び 5.9%（6/102 例）であり、60 ms 超の増加が見られた被験者は 25 mg の 1 例（1.9%）のみであった。

450 ms 超 480 ms 以下の QTcB が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 22.0%（9/41 例）及び 9.3%（8/86 例）であり、QTcB で 480 ms 超はダリドレキサント 25 mg の 1 例（2.4%）のみに見られた。QTcB でベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の増加が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 14.6%（6/41 例）及び 10.5%（9/86 例）であり、QTcB で 60 ms 超の増加は、ダリドレキサント 25 mg の 2 例（4.9%）に見られた。

2.8.2.3.5.2.2 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見られなかった。

2.8.2.3.6 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

自殺／自傷行為に該当する有害事象の報告はなかった。

C-SSRS における自殺念慮の質問 1「死んでしまいたいという願望」に対して「はい」と回答した被験者がダリドレキサント 50 mg の 5 例に見られた。うち 1 例はフォローアップ期のみであり、4 例は治療期中（うち 2 例は治療期及びフォローアップ期両方で回答）の回答であった。

治療期中に見られた 4 例のうち 3 例においてスクリーニング時の合併症としてうつ病の報告があった。これら 3 例は抗うつ薬を併用投与していた。また、残りの 1 例では TEAE としてうつ病の報告があったが、治験責任医師等により治験薬との関連性はなしと判定された。C-SSRS における自殺念慮の回答は、いずれも有害事象として報告されず、また、AESI として ISB の審議対象にも該当しなかった。

フォローアップ期に確認された 1 例は、Day 4 に最後の治験薬を投与した後の Day 5 に、被験者の申し出により治験薬投与を中止し、安全性フォローアップ期の Day 35 の C-SSRS の質問 1「死んでしまいたいという願望」に対して「はい」と回答した。

C-SSRS の質問 2 以降に対し「はい」と回答した被験者はいなかった。また、他の第 1 相試験を含む国内の臨床試験において、C-SSRS で自殺念慮、自殺行動を示した被験者はなかった。

2.8.2.3.7 シーハン機能障害評価尺度（SDS）

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

2.8.2.3.8 翌日の持ち越し効果［睡眠日誌の VAS（今朝のあなたの気分について）］

翌日の持ち越し効果を表す睡眠日誌の VAS の今朝のあなたの気分についてを測定し、翌日の持ち越し効果のベースラインから変化量の要約を表 2.8-24 に示した。睡眠日誌の VAS の今朝のあなたの気分では、「非常に眠い」から「全く眠くない」までを 0－100 のスケールで示し、数値が大きいほど、眠気が少ないことを表す。

ベースラインでの睡眠日誌の VAS の「今朝のあなたの気分について」の平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で 33.44 及び 37.30 であった。ダリドレキサントの投与開始後、VAS の平均は徐々に増加し、投与後 52 週時の変化量の平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 23.88 及び 19.91 であった。ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても朝の眠気が減少し、持ち越し効果の徴候は見られなかった。

表 2.8-24. 翌日の持ち越し効果の測定値と変化量の要約（ID-078A305 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)		ダリドレキサント 50 mg (N = 102)	
	Observed value	Change from baseline	Observed value	Change from baseline
VAS for morning sleepiness (mm)				
Baseline				
n	52		102	
Mean	33.44		37.30	
SD	15.674		17.240	
Week 2				
n	51	51	100	100
Mean	44.94	11.02	47.11	9.78
SD	20.470	17.930	19.040	17.926
Week 4				
n	48	48	97	97
Mean	47.21	13.42	47.93	10.61
SD	20.558	20.001	19.498	19.081
Week 8				
n	49	49	96	96
Mean	50.89	16.52	51.67	14.75
SD	22.238	20.427	20.313	21.255
Week 12				
n	49	49	93	93
Mean	51.27	16.91	53.46	16.44
SD	22.751	22.411	21.625	22.827
Week 24				
n	47	47	87	87
Mean	53.35	19.29	55.03	18.48
SD	24.623	23.449	22.812	23.568
Week 36				
n	45	45	81	81
Mean	56.19	21.63	57.17	19.85
SD	25.257	25.702	23.218	24.975
Week 52				
n	40	40	80	80
Mean	58.67	23.88	57.30	19.91
SD	25.433	24.939	23.932	25.527

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 5.3.5.2.1 表 12-11 改変

2.8.2.3.9 エプワース眠気尺度日本語版（JESS）

ベースラインでの JESS の合計スコアの平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 10.7 及び 9.9 であった。ダリドレキサントの投与開始後、JESS の合計スコアの平均は徐々に低下し、投与後 52 週時の変化量の平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–4.4 及び–3.4 であった。日中の眠気は、ダリドレキサントの投与により改善傾向を示し、ダリドレキ

サントの投与による EDS の発現の傾向は示されなかった。

2.8.3 結論

有効性において、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な短縮が維持されており、その程度は用量に依存して増加した。ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な短縮が維持されており、その程度は用量に依存して増加した。

IDSIQ により評価した日中の機能において、投与開始直後から改善が示され、投与開始から 52 週後もその改善は維持されていた。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の長期投与（52 週）は不眠障害治療において有効であり、有効性は用量に依存して増加すると考えられた。

安全性において、最も多く発現した TEAE は発熱であったが、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE（4 件）はいずれの事象も治験薬との関連はなしと判定された。

治験薬との関連ありと判定された主な TEAE は傾眠、倦怠感であった。

治験薬との関連ありと判定された AESI は、4 例（傾眠：2 例、睡眠時麻痺：1 例、悪夢：1 例）であった。

本試験において、ダリドレキサントの 25 mg 又は 50 mg を長期（52 週）に投与した際の良好な安全性と忍容性が示され、また、ダリドレキサントの 25 mg はより安全性が高いと考えられた。ダリドレキサントの 25 mg 又は 50 mg は、併存疾患の有無にかかわらず有効性、良好な安全性及び忍容性が示された。

2.8.4 被験者の叙述

2.8.4.1 SAE の narrative

2.8.4.1.1 ダリドレキサント　25 mg

被験者[redacted]
事象：　Gonarthrosis（Right）（PT：変形性関節症）
試験：　ID-078A305
施設：　[redacted]
投与群：　ダリドレキサント 25 mg

7[redacted] 歳の女性被験者は、Day 124 に重篤な Gonarthrosis（Right）を発症した。合併症及び既往歴は報告されていない。

Day 1、治験薬（25 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。

Day 124、右下腿痛が発現した。

Day 127、整形外科を受診し、画像検査［XP・磁気共鳴画像法（MRI）撮影］が実施された。右膝の変形が認められたため、Day 139 に人工関節置換術を実施予定となった。

Day 130、術前検査が実施された。

Day 134、Visit 8 規定どおり来院した。

Day 137、予定どおり入院した。

Day 139、右膝人工関節置換術が施行された。安全性確保のため Day 138、Day 139 のみ治験薬は休薬した。Gonarthrosis（Right）の転帰：回復

Day 140、治験薬の投与を再開した。

Day 141、リハビリテーションを開始した。

Day 151、T 字杖歩行が可能となった。また感染予防のため薬物治療を継続していた。

Day 153、他院より退院した。

Day 159、同日時点で、治験薬服薬を継続しており、手術後より右膝にサポーターを装着中、また手術後疼痛時には治験実施施設処方の鎮痛剤を服薬していた。

治験責任医師は、加齢、体重過多による変形と考え Gonarthrosis（Right）と治験薬との因果関係を否定した。

被験者[redacted]
事象： 妊娠時の薬物曝露（PT：妊娠時曝露）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 25 mg

3[redacted] 歳の女性被験者は、Day 340 に尿妊娠検査にて陽性が確認され、妊娠時の薬物曝露が疑われた。合併症としてアトピー性皮膚炎と季節性アレルギーがあった。

Day 1、治験薬（25 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。

Day 313、尿妊娠検査にて陰性確認。以前より適切な避妊を継続できている旨が確認された。

Day 339、治験薬の最終投与。

Day 340、適切な避妊を実施できている旨が確認されたが、尿妊娠検査を再度実施し、陽性を確認。被験者へ避妊状況について再度確認した所、先月パートナーとの性交渉があり、その時に避妊はしていたが、避妊方法としては男性パートナーのコンドーム使用のみであったことが判明した。最終月経開始日は Day 290～Day 295 頃であり、本来であれば Day 325 頃に月経が開始する所、若干遅れている状況とのことであった。治験責任医師より、尿妊娠検査の結果及び最終月経日から妊娠の可能性が高いため、同日より治験薬の投与中止が指示された。

Day 341、血清妊娠検査の結果が判明し、測定値（194000 mIU/mL）より、治験責任医師により妊娠の可能性が高いと判断された。

Day 344、投与終了（EOT）（Discontinuation）実施。

Day 369、試験終了（EOS）実施。被験者より、Day 346 頃に産婦人科を受診し、尿妊娠検査と経腟エコーを実施し、妊娠が確認され Day 369 時点で 11～12 週であることが確認された。今後

の出産予定は未定だが、次回 Day 379 頃に再度産婦人科を受診予定であることが確認された。産婦人科への連絡については被験者の同意を得られなかったが、被験者を通じての状況確認は可能であることを確認した。治験として出産まで追跡することについて説明し了承を得た。

Day 379、産婦人科を受診し、経腟エコーと尿検査を実施、経腟エコー所見として特に奇形などの異常は認められず、尿検査も異常なしであった。

Day 414、産婦人科を受診し、経腟エコーと尿検査を実施、異常なしであった。

Day 442、産婦人科を受診し、経腟エコーと尿検査を実施、異常なしであった。出産予定日は Day 560 で、分娩する予定である。今後も産婦人科のスケジュールに従って検診を行う予定である。

被験者[redacted]
事象： ギラン・バレー症候群（PT：ギラン・バレー症候群）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 25 mg

5[redacted] 歳の男性被験者は、Day 1 に重篤なギラン・バレー症候群を発症した。合併症として高コレステロール血症があった。

Day 1、15 時頃帰宅した際には調子が悪そうで、その頃にはうまく喋れずしびれがあるようだった。治験薬（25 mg、1 日 1 回就寝前）を投与した。

Day 2、体調不良により 0 時 30 分から 1 時 00 分頃、救急車で他院 A へ搬送され入院した。意識不明状態であった。

Day 3、他院 A でギラン・バレー症候群（疑）と診断された。

Day 9、被験者の意識はなかった。気管切開術が施行された。

Day 22、他院 A より、診断名は「ギラン・バレー症候群」との連絡があった。

Day 64、他院 A より連絡があり、新たな診断・手術などはなく、被験者の意識はあるが対話は不可能であった。ギラン・バレー症候群は未回復であり症状は不安定であった。診断に至った経緯は「臨床経過により、診断基準を用いて診断した」とのことであった。

Day 100、他院 B へ転院となり、他院 A での治療は終了した。

Day 108、ギラン・バレー症候群の転帰：未回復

治験責任医師は、治験薬投与前より症状が出ており、ギラン・バレー症候群と治験薬との因果関係を否定した。

被験者[redacted]
事象： 特発性肺線維症の悪化（PT：特発性肺線維症）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]

投与群： ダリドレキサント 25 mg

7[redacted] 歳の男性被験者は、Day 263 に重篤な特発性肺線維症の悪化を発症した。合併症として脂質異常症、特発性肺線維症、咳嗽、喀痰があった。

Day 1、治験薬（25 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。

Day 11、健康診断にて肺の精査を薦められたため、他院 A を受診した。

Day 27、20[redacted] 年より継続していた咳嗽・喀痰症状に対して、クラリスロマイシン、エプラジノン塩酸塩、フドステインが処方された。

Day 35、間質性肺炎として診断・診察中であった。

Day 55、他院 A を再受診した。咳嗽・喀痰症状が持続しているためエリスロマイシンステアリン酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、L－カルボシステインへ薬剤変更された。

Day 124、他院 A からの紹介にて、他院 B を受診した。ニンテダニブエタンスルホン酸塩の内服加療を提案された。

Day 137、特発性肺線維症と診断の上、ニンテダニブエタンスルホン酸塩が処方された。

Day 262、治験薬の最終投与。

Day 263、他院 B を定期受診した。特発性肺線維症の症状が悪化傾向であり、治療を優先するため治験中止を希望。他院 B へ入院することとなった。

Day 280、他院 B を退院した。他院 A にて処方されていたエリスロマイシンステアリン酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、L－カルボシステインは Day 263 に投与終了済であった。退院後は自宅にて在宅酸素療法を導入の上、他院 B にて継続フォロー予定となった。

Day 299、特発性肺線維症の悪化の転帰：軽快

治験責任医師は、治験参加前より発症していた合併症であることから、特発性肺線維症の悪化と治験薬との因果関係を否定した。

2.8.4.1.2 ダリドレキサント 50 mg

被験者[redacted]

事象： 総胆管結石性胆管炎（PT：胆管炎）

試験： ID-078A305

施設： [redacted]

投与群： ダリドレキサント 50 mg

5[redacted] 歳の男性被験者は、Day 10 に重篤な総胆管結石性胆管炎を発症した。合併症及び既往歴は報告されていない。

Day 1、治験薬（50 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。

Day 10、発熱（38.0℃）、嘔気、関節痛あり。

Day 13、治験実施施設を受診した。COVID-19 PCR 検査、インフルエンザウイルス抗原検査を

実施し、結果はともに陰性であった。

Day 14、症状は改善傾向であったが夕方嘔吐あり。

Day 15、治験実施施設で検査を実施した。嘔気・嘔吐は改善傾向、体温 37.2℃であった。

Day 20、Day 15 の血液検査の結果、肝機能障害を認めた。治験薬の投与を中止した。

Day 21、近医の他院 A を受診、コンピュータ断層撮影（CT）より胆管の異常が判明し、他院 B を紹介された。

Day 22、他院 B にて総胆管結石性胆管炎の診断で、内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査（ERCP）を実施された。胆嚢内に小結石が多発しており、そのうちの一つが総胆管へ落下したことが今回の原因だと考えられた。加療を行い、炎症反応改善後に外科的な胆嚢摘出術を行う方針となった。

Day 31、他院 B を退院した。

Day 35、腹痛にて他院 B 受診、精査、ステント処置、加療を行った。再度他院 B に入院した。

Day 44、他院 B を退院した。総胆管結石性胆管炎の転帰：軽快

治験責任医師は、総胆管結石性胆管炎と治験薬との因果関係を否定した。

被験者[redacted]

事象： COVID-19（PT：COVID-19）

試験： ID-078A305

施設： [redacted]

投与群： ダリドレキサント 50 mg

5[redacted] 歳の女性被験者は、Day 26 に重篤な COVID-19 を発症した。合併症及び既往歴は報告されていない。

Day 1、治験薬（50 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。

Day 27、Day 26 から発熱があり、発熱外来受診となった。発熱、咽頭痛、倦怠感あり、息苦しさなし、咳あり、喀痰なし。パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度（SpO_2）96%、体温 38.6 ℃。PCR 検査を施行し結果が出るまでは自宅待機となった。アセトアミノフェンが頓用処方された。

Day 28、SARS-CoV2 PCR 陽性であることが判明した（Day 26 が、COVID-19 発現となった）。

Day 29、治験薬投与を中止した。

Day 30、発熱があり、解熱剤を投与しているが、症状は大きく変わらずに経過していた。

Day 32、L452R（デルタ株）変異型陽性と判明した。

Day 36、体温は 37.2℃程度で経過しており、治験担当医師の判断で経過観察となった。

Day 37、呼吸困難があり治験実施施設を受診後、症状悪化のため即日入院となった。

Day 48、全身状態や検査結果から退院可能と判断され、退院した。COVID-19 の転帰：回復

治験責任医師は、偶発的に感染したと判断し、COVID-19 と治験薬との因果関係を否定した。

被験者[redacted]

事象： 不安定狭心症（PT：不安定狭心症）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

5[redacted] 歳の男性被験者は、Day 287 に重篤な不安定狭心症を発症した。合併症及び既往歴は報告されていない。
Day 1、治験薬（50 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。
Day 282、1 ヵ月前より安静時に胸部圧迫感の自覚症状あり。
Day 287、治験実施施設の循環器医師へ紹介された。
Day 295、心臓造影 CT が施行された。右冠動脈#2 に重度狭窄、左冠動脈前下行枝#7 に中等度狭窄を認めた。
Day 303、右冠動脈の経皮的冠動脈ステント留置術目的で入院した。
Day 304、右冠動脈に対する経皮的冠動脈ステント留置術が施行された。左前下行枝に対しては、アコーディオンに伴う拡張期安静時冠内圧比低下も鑑別に挙がるため、後日外来で心筋シンチを行い、虚血があるかどうか評価する方針となった。
Day 305、術後経過良好のため退院した。不安定狭心症の転帰：軽快
治験責任医師は、冠血管危険因子（喫煙歴、LDL-C 高値）により発症したと考え、不安定狭心症と治験薬との因果関係を否定した。

被験者[redacted]
事象： 大動脈解離（PT：大動脈解離）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

6[redacted] 歳の女性被験者は、Day 165 に重篤な大動脈解離を発症した。合併症として高血圧があった。
Day 1、治験薬（50 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。
Day 165、朝、背部痛、呼吸困難の症状あり、他院へ搬送された。検査の結果、大動脈解離（スタンフォード b）と診断された。手術予定はなく、3 週間程度入院予定となった。治験薬は Day 164 まで投与していた。
Day 168、安全性を考慮して治験薬を休薬した。
Day 193、胸部大動脈ステントグラフト治療を実施し、術後の経過に問題はなし。
Day 210、退院した。大動脈解離の転帰：回復
Day 214、体調の回復が見込めないため、被験者より治験中止の申し出あり。治験中止と判断された。
治験責任医師は、高血圧症を合併しており、外気温の急激な低下による血圧値の上昇が影響したものと考え、大動脈解離と治験薬との因果関係を否定した。

被験者[redacted]
事象： デュプイトラン拘縮の悪化（PT：デュプイトラン拘縮）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

7[redacted] 歳の男性被験者は、Day 66 に重篤なデュプイトラン拘縮の悪化を発症した。合併症として四肢のしびれとデュプイトラン拘縮があった。
Day 1、治験薬（50 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。
Day 66、他院 A を受診し、デュプイトラン拘縮と診断された。
Day 94、他院 A にて手術をすすめられた。
Day 101、手術をすることが決定した。
Day 107、Visit 7 のため来院した。
Day 118、心臓に関する異常所見を認め、入院・手術が延期となった。入院予定先の他院 A では「心臓に関連する所見」の精査ができないため、今後他院 B を受診し精査予定となった。
Day 128、他院 B にて心臓に関する所見を精査した。
Day 133、心臓に関する異常は認められなかったため、改めて他院 A にて入院・手術の予定を組んだ。
Day 134、Visit 8 のため来院した。
Day 168、予定どおり他院 A に入院した。
Day 182、予定どおりに退院となった。デュプイトラン拘縮の悪化の転帰：回復
治験責任医師は、治験薬投与前からの事象と考えられるため、デュプイトラン拘縮の悪化と治験薬との因果関係を否定した。

被験者[redacted]
事象： 慢性硬膜下血腫（左）（PT：硬膜下血腫）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

7[redacted] 歳の女性被験者は、Day 143 に重篤な慢性硬膜下血腫（左）を発症した。合併症及び既往歴は報告されていない。
Day 1、治験薬（50 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。
Day 141、Visit 8（治験薬投与 20 週目）に来院するも、治験薬投与期間を通じて有害事象の発現は認められず。
Day 143、頭痛が発現した。

Day 144、右上下肢麻痺が発現した。

Day 146、起床時より右上下肢に強い麻痺（足＞手）を自覚し、被験者自ら救急へ電話連絡を行った。脳卒中疑いにて他院へ救急搬送となった。治験参加を被験者自身が口頭で伝え、意識は認められた。各種検査（CT・MRI など）の結果、慢性硬膜下血腫（左）と診断され、穿頭血腫除去術が施行された。

Day 147、施術後、頭痛については同日より明らかな自覚なし（後遺症認めず）。柴苓湯エキスを処方され 1 包／回・3 回／日にて投与開始した。

Day 148、施術後、麻痺については同日より明らかな自覚なし（後遺症認めず）。

Day 154、11 時頃、退院した。発現事象について思い当たる要因として、Day 125 頃に軽く左頭部を床に打ち付けたことがあったが、外傷を伴わない程度であった。

Day 165、CT 検査を実施し異常は認められなかった。慢性硬膜下血腫（左）の転帰：回復

治験薬については Day 146～Day 154 まで未投与であったが、Day 155 より投与を再開している。

治験責任医師は、頭部を打ち付けたことによる外的要因にて発現したと考え、慢性硬膜下血腫（左）と治験薬との因果関係を否定した。

2.8.4.2 治験薬投与の中止に至った有害事象の narrative

2.8.4.2.1 ダリドレキサント　25 mg

被験者[redacted]
事象：　僧帽弁閉鎖不全症（PT：僧帽弁閉鎖不全症）、傾眠（PT：傾眠）
試験：　ID-078A305
施設：　[redacted]
投与群：　ダリドレキサント　25 mg

7[redacted] 歳女性被験者は、有害事象として Day 28 に僧帽弁閉鎖不全症、Day 29 に傾眠を発現した。Day 84 に治験薬投与を中止した。

合併症として湿疹（PT：湿疹）があった。

Day 1、治療期として治験薬投与を開始した。

Day 28、僧帽弁閉鎖不全症を発現した。

Day 29、傾眠を発現した。

Day 84、治験薬投与を中止した。

Day 92、治験を中止した。傾眠の転帰：回復

治験責任医師により治験薬との因果関係はありとされた。

Day 120、僧帽弁閉鎖不全症は回復しなかった。

本事象は治験開始前に診断されていたと被験者より聴取したため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者[redacted]

事象： 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、傾眠（PT：傾眠）、COVID-19（PT：COVID-19）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 25 mg

3[redacted] 歳男性被験者は、有害事象として Day –16 に血中クレアチンホスホキナーゼ増加、Day 40 に傾眠、Day 357 に COVID-19 を発現した。Day 362 に治験薬投与を中止した。
Day –16、血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。
Day 1、治療期として治験薬投与を開始した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の転帰：回復
本事象は治験薬投与期間外であったため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。
Day 40、傾眠を発現した。
Day 164、傾眠の転帰：回復
本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はありとされた。
Day 357、COVID-19 を発現した。
Day 362、治験薬投与を中止した。
Day 363、治験を中止した。
Day 367、COVID-19 の転帰：回復
本事象は偶発的な感染によるものであるため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者 [redacted]
2.8.4.1 を参照。

被験者 [redacted]
2.8.4.1 を参照。

被験者 [redacted]
事象： 傾眠（PT：傾眠）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 25 mg

6[redacted] 歳女性被験者は、有害事象として Day 15 に傾眠を発現した。Day 28 に治験薬投与を中止した。

合併症として皮脂欠乏性湿疹（PT：皮脂欠乏性湿疹）、うつ病（PT：うつ病）、閉経期症状（PT：閉経期症状）、アレルギー性鼻炎（PT：アレルギー性鼻炎）、便秘（PT：便秘）があった。

Day 1、治療期として治験薬投与を開始した。

Day 15、傾眠を発現した。

Day 28、治験薬投与を中止した。

Day 29、治験を中止した。

Day 30、傾眠の転帰：回復

本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はありとされた。

2.8.4.2.2 ダリドレキサント　50 mg

被験者[redacted]
事象：　扁桃炎（PT：扁桃炎）、コロナウイルス感染（PT：コロナウイルス感染）
試験：　ID-078A305
施設：　[redacted]
投与群：　ダリドレキサント　50 mg

2[redacted] 歳女性被験者は、有害事象として Day 49 に扁桃炎、Day 72 にコロナウイルス感染を発現した。Day 71 に治験薬投与を中止した。

Day 1、治療期として治験薬投与を開始した。

Day 49、扁桃炎を発現した。

Day 51、扁桃炎の転帰：回復

本事象は季節的な事象のため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

Day 71、治験薬投与を中止した。

Day 72、コロナウイルス感染が発現した。

Day 73、処置薬として L－カルボシステイン、アセトアミノフェンが投与された。アセトアミノフェンは Day 74、L－カルボシステインは Day 98 に投与が終了した。

Day 78、治験を中止した。

Day 94、コロナウイルス感染の転帰：回復

本事象はウイルス感染のため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者[redacted]
2.8.4.1 を参照。

被験者[redacted]
2.8.4.1 を参照。

被験者[redacted]
事象： 倦怠感（PT：倦怠感）、頚髄神経根障害（PT：頚髄神経根障害）、関節周囲炎（PT：関節周囲炎）、うつ病（PT：うつ病）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]
投与群： ダリドレキサント 50 mg

6[redacted] 歳女性被験者は、有害事象として Day 2 に倦怠感、Day 20 に頚髄神経根障害、Day 65 に関節周囲炎、うつ病を発現した。Day 87 に治験薬投与を中止した。
合併症として便秘（PT：便秘）、背部痛（PT：背部痛）があった。
Day 1、治療期として治験薬投与を開始した。
Day 2、倦怠感を発現した。倦怠感の転帰：回復
本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はありとされた。
Day 20、頚髄神経根障害を発現した。処置薬としてインドメタシンが投与された。Day 115 に投与が終了した。
Day 30、処置薬としてジクロフェナクナトリウムが投与された。
Day 65、関節周囲炎、うつ病を発現した。
Day 87、治験薬投与を中止した。
Day 88、治験を中止した。処置薬として精製ヒアルロン酸ナトリウム、ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、リドカインが投与された。同日に投与が終了した。
Day 90、うつ病の転帰：回復
本事象は過去の変形性脊椎症の痛みの記憶が原因であるため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。
Day 97、処置薬としてリドカイン、ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、精製ヒアルロン酸ナトリウムが投与された。
Day 102、処置薬としてエルカトニンが投与された。
Day 115、処置薬としてケトプロフェンが投与された。
Day 118、頚髄神経根障害、関節周囲炎の転帰：軽快
両事象は過去の変形性脊椎症の手術が原因であると考えるため治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者[redacted]
事象： 倦怠感（PT：倦怠感）
試験： ID-078A305
施設： [redacted]

投与群：　ダリドレキサント　50 mg

2[redacted] 歳女性被験者は、有害事象として Day 139 に倦怠感を発現した。Day 161 に治験薬投与を中止した。

合併症としてうつ病（PT：うつ病）があった。

Day 1、治療期として治験薬投与を開始した。

Day 139、倦怠感を発現した。

Day 161、治験薬投与を中止した。

Day 162、治験を中止した。

Day 174、倦怠感の転帰：回復

本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はありとされた。

被験者[redacted]
事象：　傾眠（PT：傾眠）、頭痛（PT：頭痛）
試験：　ID-078A305
施設：　[redacted]
投与群：　ダリドレキサント　50 mg

6[redacted] 歳男性被験者は、有害事象として Day 14 に傾眠、頭痛を発現した。Day 30 に治験薬投与を中止した。

合併症として高血圧（PT：高血圧）があった。

Day 1、治療期として治験薬投与を開始した。

Day 14、傾眠、頭痛を発現した。

Day 30、治験薬投与を中止した。

Day 31、治験を中止した。

Day 62、傾眠、頭痛の転帰：回復

両事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はありとされた。

2.8.5 参考文献

[ICH-E1 1994] ICH-E1. The Extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. 1994. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000156791.pdf

[薬食審査発 1213 第 1 号 2011] 薬食審査発 1213 第 1 号. 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて. 2011. Dec 13