

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

オレキシン受容体拮抗薬  
－不眠症治療薬－

ダリドレキサント塩酸塩製剤

クービビック<sup>®</sup>錠 25mgクービビック<sup>®</sup>錠 50mgQUVIVIQ<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 25mg：1錠中ダリドレキサント塩酸塩 27.02mg （ダリドレキサントとして 25mg） 錠 50mg：1錠中ダリドレキサント塩酸塩 54.04mg （ダリドレキサントとして 50mg）
一般名	和名：ダリドレキサント塩酸塩（JAN） 洋名：Daridorexant Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2024年12月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ネクセラファーマジャパン株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.shionogi.co.jp/">https://med.shionogi.co.jp/</a>

本IFは2025年12月改訂（第4版）の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	4. 力価	8
1. 開発の経緯	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	8
2. 製品の治療学的特性	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
3. 製品の製剤学的特性	2	7. 調製法及び溶解後の安定性	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	9. 溶出性	9
(1) 承認条件	2	10. 容器・包装	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	9
6. RMP の概要	3	(2) 包装	9
II. 名称に関する項目	4	(3) 予備容量	9
1. 販売名	4	(4) 容器の材質	9
(1) 和名	4	11. 別途提供される資材類	9
(2) 洋名	4	12. その他	9
(3) 名称の由来	4	V. 治療に関する項目	10
2. 一般名	4	1. 効能又は効果	10
(1) 和名(命名法)	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 洋名(命名法)	4	3. 用法及び用量	10
(3) ステム	4	(1) 用法及び用量の解説	10
3. 構造式又は示性式	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 分子式及び分子量	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 化学名(命名法)又は本質	5	5. 臨床成績	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(1) 臨床データパッケージ	13
III. 有効成分に関する項目	6	(2) 臨床薬理試験	17
1. 物理化学的性質	6	(3) 用量反応探索試験	25
(1) 外観・性状	6	(4) 検証的試験	27
(2) 溶解性	6	(5) 患者・病態別試験	39
(3) 吸湿性	6	(6) 治療的使用	41
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	(7) その他	41
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	42
(6) 分配係数	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	43
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	46
1. 剤形	7	VII. 薬物動態に関する項目	47
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	47
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	47
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	47
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	50
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	51
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	56
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	56
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	56
(3) 熱量	8	(3) 消失速度定数	56
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		

(4) クリアランス	56	12. その他の注意	76
(5) 分布容積	56	(1) 臨床使用に基づく情報	76
(6) その他	56	(2) 非臨床試験に基づく情報	76
3. 母集団(ポピュレーション)解析	57	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	77
(1) 解析方法	57	1. 薬理試験	77
(2) パラメータ変動要因	57	(1) 薬効薬理試験	77
4. 吸収	57	(2) 安全性薬理試験	77
5. 分布	58	(3) その他の薬理試験	78
(1) 血液-脳関門通過性	58	2. 毒性試験	78
(2) 血液-胎盤関門通過性	58	(1) 単回投与毒性試験	78
(3) 乳汁への移行性	58	(2) 反復投与毒性試験	78
(4) 髄液への移行性	59	(3) 遺伝毒性試験	79
(5) その他の組織への移行性	59	(4) がん原性試験	79
(6) 血漿蛋白結合率	59	(5) 生殖発生毒性試験	79
6. 代謝	60	(6) 局所刺激性試験	80
(1) 代謝部位及び代謝経路	60	(7) その他の特殊毒性	80
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等) の分子種、寄与率	60	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	81
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	61	1. 規制区分	81
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	61	2. 有効期間	81
7. 排泄	62	3. 包装状態での貯法	81
8. トランスポーターに関する情報	62	4. 取扱い上の注意	81
9. 透析等による除去率	63	5. 患者向け資材	81
10. 特定の背景を有する患者	64	6. 同一成分・同効薬	81
11. その他	67	7. 国際誕生年月日	81
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	68	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	82
1. 警告内容とその理由	68	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	82
2. 禁忌内容とその理由	68	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	82
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	68	11. 再審査期間	82
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	68	12. 投薬期間制限に関する情報	82
5. 重要な基本的注意とその理由	69	13. 各種コード	82
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69	14. 保険給付上の注意	82
(1) 合併症・既往歴等のある患者	69	<b>XI. 文献</b>	83
(2) 腎機能障害患者	70	1. 引用文献	83
(3) 肝機能障害患者	70	2. その他の参考文献	86
(4) 生殖能を有する者	70	<b>XII. 参考資料</b>	87
(5) 妊婦	70	1. 主な外国での発売状況	87
(6) 授乳婦	70	2. 海外における臨床支援情報	89
(7) 小児等	71	<b>XIII. 備考</b>	91
(8) 高齢者	71	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	91
7. 相互作用	71	2. その他の関連資料	92
(1) 併用禁忌とその理由	71		
(2) 併用注意とその理由	72		
8. 副作用	73		
(1) 重大な副作用と初期症状	73		
(2) その他の副作用	74		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	75		
10. 過量投与	76		
11. 適用上の注意	76		

## 略語表

略語	英語表記	略語内容
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AHI	Apnea/hypopnea index	無呼吸・低呼吸指数
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to last sampling point	0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>TT</sub>	Area under the thrombin time-time curve from zero to time t of the last measured value	0 時間から最終測定時間までのトロンビン時間-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性タンパク
BLQ	Below limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptoms Questionnaire	ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL <sub>u</sub> /F	Apparent total body clearance of unbound compound	見かけの遊離型薬物の全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
C <sub>u</sub> /C	Ratio of free to total plasma concentration	血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比
CYP	Cytochrome P450 isomer	チトクローム P450 分子種
CYP450	Cytochrome P450 (enzyme)	チトクローム P450 (酵素)
DORA	Dual orexin receptor antagonist	デュアルオレキシン受容体拮抗薬
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
EC <sub>50</sub>	Concentration that gives half-maximal response	50%効果濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
ED <sub>50</sub>	Dose giving half of maximum effect	50%効果用量
EEG	Electroencephalogram	脳波図
E <sub>max</sub>	Maximal effect	最大誘導作用
EMG	Electromyogram	筋電図
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GPCR	G protein-coupled receptor	G タンパク質共役受容体
HGC	Hard gelatin capsule	ハードゼラチンカプセル
HR	Heart rate	心拍数
IC <sub>50</sub>	Concentration that causes 50% inhibition	50%阻害濃度
IDSIQ	Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire	不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票
ISB	Independent Safety Board	独立安全性委員会
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度指数
k <sub>a</sub>	Absorption rate constant	吸収速度定数
K <sub>b</sub>	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
K <sub>i</sub>	Inhibition constant	阻害定数
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
K <sub>m</sub>	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LPS	Latency to persistent sleep	持続入眠潜時

略語	英語表記	略語内容
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク
MCP-Mod	Multiple comparison procedure-modeling	多重比較モデリング法
MDR	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	No-observed-effect level	無作用量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
OX1R	Orexin receptor type 1	オレキシン受容体タイプ 1
OX2R	Orexin-receptor type 2	オレキシン受容体タイプ 2
PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
P.V.T.	Psychomotor Vigilance Task	-
Q	Intercompartmental drug transfer	コンパートメント間の薬物移動速度
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia' s formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SDLP	Standard deviation of the lateral position	横方向位置の標準偏差
SGC	Soft gelatin capsule	ソフトゼラチンカプセル
sLSO	Subjective latency to sleep onset	主観的睡眠潜時
SpO <sub>2</sub>	Oxygen saturation by pulse oximetry	パルスオキシメトリーによる酸素飽和度
SPV	Saccadic peak velocity	-
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
t <sub>1/2</sub>	Terminal half-life	終末相消失半減期
t <sub>lag</sub>	Lag time	遅延時間
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TST	Total sleep time	総睡眠時間
TT <sub>max</sub>	Maximum effect on thrombin time	最高トロンビン期間
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
V <sub>c</sub>	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V <sub>max</sub>	Maximum rate of an enzyme	最大速度
V <sub>p</sub>	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V <sub>z</sub> /F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale-IV	ウェクスラー成人知能検査第 4 版
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

不眠は社会的に広くみられる問題であり、不眠症の原因の一つとして脳の過覚醒が関係している。特に、睡眠・覚醒の調節因子であるオレキシンの過活動は睡眠障害の重要な要因の一つと考えられている<sup>1)</sup>。オレキシン神経は視床下部に存在し、小脳を除く中枢神経系の全域に広く投射し、覚醒を促進・安定化させている。オレキシン受容体にはオレキシン受容体タイプ 1 (OX1R) とオレキシン受容体タイプ 2 (OX2R) の 2 つのサブタイプが存在し、脳の覚醒促進領域によって OX1R 又は OX2R のいずれか、若しくは両方を発現している<sup>2-5)</sup>ため、すべての覚醒促進領域の活動を低下させるためには、これら領域の全体で OX1R と OX2R をともに阻害する必要がある。

クービビック<sup>®</sup>錠 (一般名: ダリドレキサント塩酸塩) は新規のデュアルオレキシン受容体拮抗薬 (DORA) で、オレキシン神経ペプチドによる OX1R 及び OX2R の活性化を阻害することにより、不眠症患者の過剰な覚醒状態を抑制し睡眠状態へと移行することが期待される。

本剤は国内において DORA として、より半減期が短く持ち越し効果を認めない用量で入眠と睡眠維持に最適な効果を得ることを目指して開発された。

海外では 2015 年より第 I 相試験が開始され、不眠症患者を対象とした海外第 III 相試験 (検証的試験) 2 試験及び検証的試験からの長期継続投与試験 1 試験の成績に基づき、2022 年 1 月に米国で、同年 4 月に欧州連合 (EU) で不眠症の適応にて承認された。EU においては DORA として初の承認薬となった。

本邦では、2019 年より国内第 I 相及び第 II 相試験を開始し、不眠症患者を対象とした国内第 III 相試験 (検証的試験) では、本剤 50mg 群とプラセボ群の比較において、4 週時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量がそれぞれ有意に延長、有意に短縮することが検証され、国内第 III 相長期投与試験では長期投与の安全性が検討された。その結果に基づき 2023 年 10 月に製造販売承認申請を行い、2024 年 9 月に「不眠症」を効能又は効果として、クービビック<sup>®</sup>錠 25mg、50mg の製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、OX1R 及び OX2R の両受容体に作用する DORA であり、オレキシン神経ペプチドによる OX1R 及び OX2R の活性化をともに阻害する。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照) (P.42～)

(2) 反復経口投与 4 日目の本剤 50mg における日本人健康成人 (非高齢者) の  $T_{max}$  は 1.00 時間、 $t_{1/2}$  は 6.60 時間、日本人健康成人 (高齢者) の  $T_{max}$  は 1.25 時間、 $t_{1/2}$  は 8.87 時間であった。また、単回及び反復投与試験において非高齢者、高齢者とも  $AUC_{0-24}$  に基づく蓄積係数 (4 日目  $AUC_{0-24}/1$  日目  $AUC_{0-24}$ ) は 1 に近い数値であった。

(「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照) (P.47～)

(3) 日本人不眠症患者において、本剤 1 日 1 回就寝前投与により主観的及び客観的睡眠パラメータの改善が認められた。sTST の延長及び sLSO の短縮が認められた。

国内第 III 相試験 [ID-078A304 試験] (検証的試験) :

- ・ 本剤 50mg 群の 4 週時でのベースラインからの変化量とプラセボ群の 4 週時のベースラインからの変化量を比較した。4 週時の本剤 50mg 群の sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量の平均値 (最小二乗平均値) のプラセボ群との群間差は、sTST が +20.30 分、sLSO は -10.66 分であり、本剤 50mg 群で有意な改善が認められた (いずれも  $p < 0.001$ 、線形混合効果モデル) (主要評価項目、検証的解析結果)。

- ・ 本剤 25mg 群の 4 週時でのベースラインからの変化量とプラセボ群の 4 週時のベースラインからの変化量を比較した。4 週時の本剤 25mg 群の sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量の平均値（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差は、sTST が+9.23 分、sLSO は-7.16 分であり、本剤 25mg 群で有意な改善が認められた（ $p=0.042$ 、 $p=0.006$ 、線形混合効果モデル）（副次評価項目）。（「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照） (P.27～)

国内第Ⅱ相用量反応試験 [ID-078A206 試験]：

- ・ PSG で測定した WASO 及び LPS の本剤投与 1 日目及び 2 日目（2 夜連続 PSG の平均値）におけるベースラインからの変化量は、有意な用量反応性が認められ（WASO：主要評価項目、 $p<0.0001$ 、検証的解析結果、 $E_{max}$  モデル／LPS：副次評価項目、 $p<0.0001$ 、名目上の  $p$  値、線形モデル）、本剤 50mg 群及び 25mg 群ともにプラセボ群と比べ有意に改善した（WASO の補助的解析、すべて  $p<0.05$ 、名目上の  $p$  値、線形混合効果モデル）。（「V-5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」の項参照） (P.25～)

(4) 主な副作用は、傾眠、頭痛・頭部不快感、倦怠感・疲労、悪夢等が報告されている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照） (P.73～)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・ 医療従事者向け資料：適正使用ガイド ・ 患者向け資料 (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2025 年 12 月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I-6. RMP の概要」の項参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
傾眠	薬物乱用の可能性 自殺念慮・自殺行動 睡眠時随伴症 睡眠時麻痺 ナルコレプシー	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
市販直後調査

有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

(2025年12月時点)

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



5. 化学名（命名法）又は本質

[(2*S*)-2-(5-Chloro-4-methyl-1*H*benzimidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl]  
[5-methoxy-2-(2*H*1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone monohydrochloride (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：ACT-541468（フリー塩基）、ACT-541468A（塩酸塩）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

ギ酸にやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

0.1mol/L 塩酸に極めて溶けにくく、pH7.4 リン酸緩衝液にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

25℃、相対湿度 0～95%の範囲において、質量変化は 0.2%未満であり、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 210℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa1=4.2、pKa2=12

##### (6) 分配係数

log D=3.8 (1-オクタノール/リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、pH 7.4)

log P=3.8 (1-オクタノール/リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、pH 7.4)

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*1		30℃/65%RH	60 ヶ月	二重の低密度ポリエチレン袋、ビニールタイで締めて保管	規格内
		25℃/60%RH	60 ヶ月		規格内
加速試験*1		40℃/75%RH	9 ヶ月		規格内
苛酷試験*2	熱	80℃	7 日間	ガラスバイアル	規格内
	湿度	80℃/75%RH	7 日間	ガラスバイアル	規格内
	光	500W/m <sup>2</sup> 、 総照度 120 万 lx・hr	7 日間	ガラスバイアル	規格内

\*1 試験項目：性状、水分、定量、異性体比、類縁物質、粒子径、微生物限度

\*2 試験項目：性状、純度、定量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）、液体クロマトグラフィー

本品のスペクトルと標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法：(1) ダリドレキサント塩酸塩：液体クロマトグラフィー

(2) 塩素：電位差滴定法





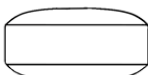

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		クービビック®錠 25mg	クービビック®錠 50mg
剤形・色調		フィルムコーティング錠	
		淡紫～紫色	淡橙～橙色
外形	表面		
	裏面	 高さ：7mm	 高さ：7mm
	側面	 厚さ：4mm	 厚さ：4mm
質量		0.155g	0.155g

#### (3) 識別コード

販売名	クービビック®錠 25mg	クービビック®錠 50mg
表示部位	錠剤	
表示内容	表面：25、裏面：i	表面：50、裏面：i

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	クービビック®錠 25mg	クービビック®錠 50mg
有効成分	1錠中 ダリドレキサント塩酸塩 27.02mg (ダリドレキサントとして 25mg)	1錠中 ダリドレキサント塩酸塩 54.04mg (ダリドレキサントとして 50mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、グリセリン、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三酸化鉄、黄色三酸化鉄* * : 50mg 錠のみ	

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の長期保存試験及び加速試験の結果、分解生成物は認められていない。

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

クービビック®錠 25mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装及び アルミピロー包装	規格内	
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月		規格内	
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装のみ	規格内	
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月		規格内	
苛酷試験	湿度 <sup>6)</sup>	25±2℃/75±5%RH	3 ヶ月	無包装 (無色透明なガラス 瓶に入れ開放状態)	規格内
	熱 <sup>6)</sup>	40℃	3 ヶ月	無包装 (無色透明なガラス 瓶に入れ密栓)	規格内
光安定性試験	500W/m <sup>2</sup> 、 総照度 360 万 lx・hr	33 時間	気密容器 (無色透明なガラス 瓶に無包装で保存)	規格内	

試験項目：性状<sup>a)</sup>、平均質量<sup>a),b)</sup>、定量、類縁物質、溶出率(15分)<sup>a)</sup>、微生物限度<sup>a),b),c)</sup>

a) 光安定性試験では未実施

b) 苛酷試験(湿度、熱)では未実施

c) 加速試験では未実施

クービック®錠 50mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装及び アルミピロー包装	規格内	
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月		規格内	
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装のみ	規格内	
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月		規格内	
苛酷試験	湿度 <sup>6)</sup>	25±2℃/75±5%RH	3 ヶ月	無包装 (無色透明なガラス 瓶に入れ開放状態)	規格内
	熱 <sup>6)</sup>	40℃	3 ヶ月	無包装 (無色透明なガラス 瓶に入れ密栓)	規格内

試験項目：性状、平均質量<sup>a)</sup>、定量、類縁物質、溶出率（30分）、微生物限度<sup>a, b)</sup>

a) 苛酷試験（湿度、熱）では未実施

b) 加速試験では未実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

クービック®錠 25mg：100 錠（10 錠 PTP×10）

クービック®錠 50mg：100 錠（10 錠 PTP×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装（片面 PTP 用プラスチックフィルム、片面アルミニウム）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
不眠症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

通常、成人にはダリドレキサントとして1日1回50mgを就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1日1回25mgを投与することができる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅱ相用量反応試験 (ID-078A206 試験)<sup>7)</sup>の投与量は、海外第Ⅰ相 AC-078-105 試験<sup>8,9)</sup>の結果、日本人と白人で薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) は類似していたことから、海外第Ⅱ相 ID-078A201 試験<sup>10,11)</sup>の成績を踏まえ、10mg、25mg 及び 50mg を選択した。

(「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験 3) 薬力学的試験」及び「VII-1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

ID-078A206 試験の結果、PSG による客観的睡眠パラメータ (WASO 及び LPS) で、ベースラインから投与1日目及び2日目の値の平均値 (Day 1/2) までの変化において本剤は有意な用量反応性が検証され、すべての用量群でプラセボと比較して有意に改善した。安全性についても、すべての投与量で忍容性が確認されたことから、国内第Ⅲ相試験での投与量として、得られた有効性を考慮して 50mg 及び 25mg を選択した。

(「V-5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」の項参照)

国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験<sup>12,13)</sup>の結果、本剤 50mg の1日1回就寝前投与は、主要評価項目である4週時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量において、プラセボに対して有意な改善が検証された。また、本剤 25mg は、4週時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量において、プラセボに対して有意な改善を示した。これらは、海外第Ⅲ相試験の結果を裏付けるものであった。

海外第Ⅲ相 ID-078A301 試験<sup>14,15)</sup>において、本剤 50mg は WASO、LPS 及び sTST の投与4週時におけるベースラインからの変化量について、プラセボに対し有意な改善が示された。また、海外第Ⅲ相 ID-078A301 試験<sup>14,15)</sup>及び ID-078A302 試験<sup>15,16)</sup>において、本剤 25mg は投与4週時における WASO 及び sTST のベースラインからの変化量について、プラセボに対して有意な改善が確認された。

国内及び海外第Ⅲ相試験の結果、本剤 25mg を含む 50mg までの安全性が評価され、不眠症患者に対し本剤 25mg 又は 50mg を投与することに安全性上の懸念は認められなかった。

(「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

以上より、本剤 50mg は 25mg より高い効果が期待でき、かつ安全性は許容可能であると考えられたことから、成人における通常用量は1日1回50mgとした。また、本剤 25mg は有効性が確認され、より安全な投与量であることから、非薬物療法と薬物療法を組み合わせる場合や高齢等の生理機能低下が危惧される患者、患者の状態により医師により低用量からの投与開始が必要と判断される場合は、25mg から治療を開始することが望ましいこともあった。

また、可能な限り就寝の直前に服用し、服用後、睡眠開始までの転倒等の副作用を避けることを目的として服用のタイミングを「就寝直前」とした。

したがって、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして1日1回50mgを就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1日1回25mgを投与することができる。」とした。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。
- 7.2 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後の本剤の血漿中濃度が低下することがある。[16.2.1 参照]
- 7.3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するため、1日1回25mgとし、慎重に投与すること。[9.3.2、16.6.3 参照]
- 7.4 中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤の血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、投与する場合は、1日1回25mgとし、慎重に投与すること。[10.2、16.7.2 参照]
- 7.5 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

##### 【解説】

- 7.1 本剤は不眠症の治療を目的としており、日本人健康成人（非高齢者及び高齢者）を対象とした国内第 I 相 ID-078-116 試験<sup>17)</sup>において、本剤 25mg 及び 50mg を経口投与したときの  $T_{max}$  は 0.79～1.21 時間であり、効果発現が早いと考えられたことから設定した。  
（「VII-1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- 7.2 外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相 ID-078-113 試験<sup>18)</sup>において、本剤 50mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時投与と比較し、 $t_{1/2}$  及び AUC に大きな変化はなかったが、 $T_{max}$  が 1.3 時間遅延し、 $C_{max}$  が 16% 減少した。したがって、食事の直後に服用した場合、入眠が遅延する可能性があることから設定した。  
（「VII-1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響 1）食事の影響」の項参照）
- 7.3 外国人軽度及び中等度の肝機能障害患者及び健康成人を対象とした海外第 I 相 ID-078-112 試験<sup>19,20)</sup>において、本剤 25mg を朝空腹時単回経口投与\*したとき、軽度及び中等度の肝機能障害患者では  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  が減少（それぞれ 26～49% 及び 50～58%）し、 $T_{max}$  は 0.50～1.00 時間（中央値）遅延した。 $t_{1/2}$  は中等度肝機能障害患者では 2.1 倍に延長したが、軽度肝機能障害患者では変化は認められなかった。また、非結合型ダリドレキサントの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び全身クリアランス ( $CL_w/F$ ) の幾何平均比（肝機能障害患者/健康成人）は、軽度肝機能障害患者でそれぞれ 0.92、0.94 及び 1.07、中等度肝機能障害患者で 0.94、1.60 及び 0.63 であった。更に、非結合型ダリドレキサントの  $t_{1/2}$  は、健康成人と比較して軽度肝機能障害患者では同程度であったが、中等度肝機能障害患者では 2.1 倍に延長した。  
この結果を踏まえ、中等度肝機能障害患者では薬効の発現に寄与する非結合型の曝露量が増加する可能性があることから、本剤 25mg を最大用量とし、慎重に投与することとした。  
（「VII-10. 特定の背景を有する患者（3）肝機能障害患者」及び「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（3）肝機能障害患者」の項参照）

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして1日1回50mgを就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1日1回25mgを投与することができる。」である。

- 7.4 外国人健康成人男性を対象としたジルチアゼム（中程度の CYP3A4 阻害剤）との薬物相互作用試験である海外第 I 相 AC-078-103 試験<sup>21,22)</sup>において、ジルチアゼム 240mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与中の 4 日目（定常状態）に本剤 25mg を単回併用投与したとき、ダリドレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 1.4 倍及び 2.4 倍に上昇した。本試験の結果より、本剤と中程度の CYP3A4 阻害剤を併用するとダリドレキサントの曝露量が増加するため、中程度の CYP3A4 阻害剤と併用する場合は本剤の用量は 25mg とした。なお、強い CYP3A4 阻害剤と併用した場合、生理学的薬物速度論（PBPK）によると  $AUC_{0-t}$  が 5.9 倍に増加することが予測されたため、本剤と強い CYP3A4 阻害剤の併用は禁忌とした。  
（「VII-1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響 2）併用薬の影響」及び「VIII-7. 相互作用」の項参照）
- 7.5 本剤と他の不眠症治療薬を併用したときの有効性及び安全性は検討されていないことから設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

地域相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象・例数	薬剤、用法及び用量	評価/参考
海外第 I 相	AC-078-101	忍容性 安全性 薬物動態 薬力学 マスバランス 代謝 絶対的バイオアベイラビリティ	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増単回投与	健康成人男性 (18~45歳) 40例	用量群 1: 本剤 <sup>a)</sup> 5mg <sup>31</sup> 又はプラセボを朝*単回経口投与 用量群 2: 2種類の薬剤 <sup>a, b)</sup> 25mg をクロスオーバー法により朝*単回経口投与 用量群 3: 本剤 <sup>a)</sup> 50mg と <sup>14</sup> C-ダリドレキサントを朝*単回経口投与 用量群 4: 本剤 <sup>a)</sup> 100mg 朝*単回経口投与後、予測される T <sub>max</sub> 時点で、 <sup>14</sup> C-ダリドレキサント 2.02 μg (250 nCi) を静脈内投与 <sup>31</sup> 用量群 5: 本剤 <sup>a)</sup> 200mg 朝*単回経口投与 a) ハードゼラチンカプセル (HGC) 製剤 b) ソフトゼラチンカプセル (SGC) 製剤	参考
海外第 I 相	AC-078-102	忍容性 安全性 薬物動態 薬力学	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男女 パート A (18~45歳): 31例 パート B (65~80歳): 24例 パート C (18~45歳及 び 65~80歳): 30例	パート A: 本剤 <sup>a)</sup> 10mg <sup>31</sup> 、25mg、75mg <sup>31</sup> 又はプラセボを 1日1回朝*、5日間反復経口投与 パート B: 本剤 <sup>a)</sup> 5mg <sup>31</sup> 、15mg <sup>31</sup> 、25mg 又はプラセボを朝*単回経口投与 パート C: 本剤 <sup>b)</sup> 25mg 又はプラセボを 1日1回夜、7又は8日間反復経口投与 a) HGC 製剤 b) SGC 製剤	参考
海外第 I 相	AC-078-103	ジルチアゼムとの相互作用 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 非盲検 2期クロスオーバー	健康成人男性 (18~45歳) 14例	本剤 <sup>b)</sup> 25mg を午前*に空腹時単回経口投与 <sup>31</sup> 、又はジルチアゼム 240mg を 1日1回 7日間反復経口投与し、4日目に本剤 <sup>b)</sup> 25mg を午前*に併用単回経口投与 b) SGC 製剤	評価
海外第 I 相	AC-078-104	食事の影響 ミダゾラムとの相互作用 安全性及び忍容性	単施設 非盲検 逐次	健康成人男性 (18~45歳) 20例	1日目にミダゾラム 2mg を朝空腹時単回経口投与、2日目に本剤 <sup>a)</sup> 25mg を朝*空腹時単回経口投与し 1時間後にミダゾラム 2mg を単回経口投与、4日目に本剤 <sup>a)</sup> 25mg を朝*高脂肪・高カロリー食摂取 30分後に単回経口投与、5~7日目に本剤 <sup>a)</sup> 25mg を 1日1回朝*空腹時経口投与、8日目に本剤 <sup>a)</sup> 25mg とミダゾラム 2mg を朝*空腹時併用経口投与 a) HGC 製剤	評価
海外第 I 相	AC-078-105	薬物動態 薬力学 安全性及び忍容性 (日本人と白人の比較)	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男女 (20~50歳) 41例 (日本人 21例)	本剤 <sup>a)</sup> 25mg、50mg 又はプラセボを 1日1回朝*空腹時、5日間反復経口投与 a) HGC 製剤	評価
海外第 I 相	ID-078-106	ロスバスタチンとの相互作用 安全性及び忍容性	単施設 非盲検 逐次	健康成人男性 (18~45歳) 20例	1日目にロスバスタチン 10mg を朝空腹時単回経口投与、5~7日目に本剤 <sup>a)</sup> 25mg を 1日1回朝*経口投与、8日目にロスバスタチン 10mg と本剤 <sup>a)</sup> 25mg を朝*空腹時併用経口投与、9~12日目に本剤 <sup>a)</sup> 25mg を 1日1回経口投与 a) HGC 製剤	評価
海外第 I 相	ID-078-107	薬物乱用性 薬物動態 薬力学 安全性及び忍容性	無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ダブルダミー 6期クロスオーバー	レクリエーションドラッグの使用経験のある健康成人男女 (18~55歳) パート A: 225例 パート B: 72例	パート A: スポレキサント 150mg、ゾルピデム 30mg 又はプラセボを朝単回経口投与 パート B: 本剤 <sup>a)</sup> 50mg、100mg <sup>31</sup> 、150mg <sup>31</sup> 、スポレキサント 150mg、ゾルピデム 30mg 又はプラセボを朝*単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価

地域相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象・例数	薬剤、用法及び用量	評価/参考
海外第Ⅰ相	ID-078-108	自動車運転能力 薬物動態 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ及び 実薬対照 ダブルブライ ンダー 4期クロスオー バー	健康中年及び高齢男 女 (50～80 歳) 60 例	処方 A：本剤 50mg+本剤のプラセボ 50mg+ゾピクロンのプラセボを 1 日 1 回 夜、4 日間経口投与 処方 B：本剤 100mg <sup>*1</sup> +ゾピクロンの プラセボを 1 日 1 回夜、4 日間経口投与 処方 C：1 日目と 4 日目にゾピクロン 7.5mg+本剤のプラセボ、2 日目と 3 日 目に本剤とゾピクロンのプラセボを夜経口 投与 処方 D：本剤とゾピクロンのプラセボを 1 日 1 回夜、4 日間経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅰ相	ID-078-109	夜間の呼吸機能 への影響 薬力学 薬物動態 安全性及び忍容性	多施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2期クロスオー バー	中等度の COPD 患者 (18 歳以上) 28 例	処方 A：本剤 50mg を 1 日 1 回夜、5 日 間経口投与 処方 B：プラセボを 1 日 1 回夜、5 日間 経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅰ相	ID-078-110	夜間の呼吸機能 への影響 薬力学 薬物動態 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2期クロスオー バー	軽度から中等度の OSA 患者 (18 歳以上) 28 例	処方 A：本剤 50mg を 1 日 1 回夜、5 日 間経口投与 処方 B：プラセボを 1 日 1 回夜、5 日間 経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅰ相	ID-078-111	アルコールとの 相互作用 薬力学 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 ダブルブライ ンダー 4期クロスオー バー	健康成人男女 (18～45 歳) 21 例	処方 A：エタノール静脈内投与（血中維持 濃度 0.6g/L）+午前*に本剤 50mg 単回経 口投与 処方 B：エタノールプラセボ静脈内投与+ 午前*に本剤 50mg 単回経口投与 処方 C：エタノール静脈内投与（血中維持 濃度 0.6g/L）+本剤プラセボ単回経口投与 処方 D：エタノールプラセボ静脈内投与+ 本剤プラセボ単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅰ相	ID-078-112	肝機能障害患者 での薬物動態 安全性及び忍容性	単施設 非盲検	軽度・中等度肝機能 障害患者及び健康成 人男女 (18～80 歳) 24 例	本剤 25mg を朝*空腹時単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅰ相	ID-078-113	食事の影響 薬物動態 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 非盲検 2期クロスオー バー	健康成人男性 (18～45 歳) 20 例	本剤 50mg を朝*空腹時、又は食後（高 脂肪高カロリー食）に単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅰ相	ID-078-114	Citalopram <sup>**2</sup> と の相互作用 薬力学 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 単盲検 プラセボ対照 逐次（2 期クロ スオーバーパ ートを含む）	健康成人男女 (24～55 歳) 24 例	1 日目及び 2 日目に本剤 50mg 又はプラ セボをクロスオーバー法により朝*食後単 回経口投与、 3 日目に citalopram <sup>**2</sup> 20mg を朝食後経口 投与し 2 時間後*に本剤 50mg を単回経 口投与、4～8 日目に citalopram <sup>**2</sup> 20mg 及びプラセボを 1 日 1 回朝食後経口投与、 9 日目及び 10 日目は citalopram <sup>**2</sup> 20mg 朝食後 1 日 1 回経口投与を引き続き受け、 その 2 時間後*に以下のいずれかを投与し た。 ・ 9 日目に本剤 50mg 単回経口投与、 10 日目にプラセボ単回経口投与 ・ 9 日目にプラセボ単回経口投与、10 日 目に本剤 50mg 単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅰ相	ID-078-115	重度腎機能障害 患者での薬物動 態 安全性及び忍容性	単施設 非盲検	重度腎機能障害患者及 び健康成人男女 (18～85 歳) 15 例	本剤 25mg を朝*空腹時単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価

地域相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象・例数	薬剤、用法及び用量	評価/参考
国内第 I 相	ID-078-116	日本人健康高齢者と非高齢者の薬物動態及び薬力学の比較 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群	日本人健康高齢男女 (65~80 歳) 及び日本人非高齢男女 (20~50 歳) 48 例	本剤 <sup>o</sup> 10mg <sup>※1</sup> 、25mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝*、4 日間反復経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第 I 相	ID-078-117	QT 間隔への影響 薬物動態 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 4 期クロスオーバー	健康成人男女 (18~55 歳) 36 例	本剤 <sup>o</sup> 50mg、200mg <sup>※1</sup> 又はプラセボ (盲検下)、並びにモキシフロキサシン 400mg (非盲検下) をクロスオーバー法により就寝前単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第 I 相	ID-078-118	夜間の姿勢安定性 認知機能	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 3 期クロスオーバー	健康成人男女 (19~72 歳) 36 例	本剤 <sup>o</sup> 25mg、50mg 又はプラセボをクロスオーバー法により就寝前に単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	参考
海外第 I 相	ID-078-120	ファモチジン及びエファビレンツ <sup>※3</sup> との相互作用 安全性及び忍容性	単施設 無作為化 非盲検 逐次 (2 期クロスオーバーパートを含む)	健康成人男性 (18~45 歳) 24 例	1 日目及び 3 日目に、クロスオーバー法により本剤 <sup>o</sup> 50mg 単回投与又はファモチジン 40mg 単回投与+3 時間後本剤 50mg 単回投与を行い、5~14 日目にエファビレンツ <sup>※3</sup> 600mg 1 日 1 回夜投与、15 日目の朝*に本剤 <sup>o</sup> 50mg 単回投与、15 日目及び 16 日目の夜にエファビレンツ <sup>※3</sup> 600mg を単回投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第 I 相	ID-078-121	重度 OSA 患者での呼吸機能への影響	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	重度 OSA 患者 (49~78 歳) 16 例	本剤 <sup>o</sup> 50mg 又はプラセボをクロスオーバー法により 1 日 1 回就寝前 5 日間反復経口投与 c) 臨床試験用錠剤	参考
海外第 I 相	ID-078-122	母乳中への移行 薬物動態	非盲検 単回投与	健康授乳婦 (20~36 歳) 10 例	本剤 <sup>o</sup> 50mg を午後空腹時単回経口投与* c) 臨床試験用錠剤	参考
国内第 I 相	ID-078-124	本剤 25mg 錠と 50mg 錠の生物学的同等性試験	単施設 無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	日本人健康成人男性 (20~40 歳) 64 例	本剤 <sup>d</sup> 50mg 錠×1 錠、又は 25mg 錠×2 錠を朝*単回経口投与 d) 市販用錠剤	評価
海外第 I 相	ID-078-125	ダビガトランエテキシラート及びロスバスタチンとの相互作用 安全性及び忍容性	単施設 非盲検 順序固定	健康成人男性 (18~45 歳) 24 例	1 日目及び 9 日目にダビガトランエテキシラート 75mg を朝空腹時単回経口投与、3 日目及び 11 日目にロスバスタチン 10mg を朝空腹時単回経口投与、7~14 日目に本剤 <sup>o</sup> 50mg を 1 日 1 回朝*空腹時反復経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第 I 相	ID-078-126	ミダゾラム及びワルファリンとの相互作用 安全性及び忍容性	単施設 非盲検 順序固定	健康成人男性 (18~45 歳) 18 例	A : 1 日目にミダゾラム 2mg とワルファリン 25mg を朝空腹時単回経口投与 B : 1~8 日目に本剤 <sup>o</sup> 50mg を 1 日 1 回朝*空腹時経口投与、1 日目はミダゾラム 2mg とワルファリン 25mg を本剤投与 1 時間後に空腹時単回経口投与、8 日目は本剤投与 1 時間後にミダゾラム 2mg を単回経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第 I 相	ID-078-127	10mg <sup>※1</sup> 錠と 25mg 錠の生物学的同等性試験	単施設 無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	日本人健康成人男女 (18~65 歳) 38 例	10mg <sup>※1</sup> 錠×5 錠、又は本剤 <sup>d</sup> 25mg 錠×2 錠を夕方*に空腹時単回経口投与 d) 市販用錠剤	評価

地域相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象・例数	薬剤、用法及び用量	評価/参考
海外第Ⅱ相	AC-078A201	有効性 安全性 (用量反応試験)	国際 (欧米、中東) 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ及び 実薬対照 並行群間	不眠症成人患者 (18～64歳) 360例	本剤 <sup>a)</sup> 5mg <sup>※1</sup> 、10mg <sup>※1</sup> 、25mg、50mg、ゾルピデム 10mg 又はプラセボを、1日1回就寝前に29日間経口投与 a) HGC 製剤	評価/参考
海外第Ⅱ相	AC-078A202	有効性 安全性 (用量反応試験)	国際 (欧米) 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 5期5群クロスオーバー	不眠症高齢患者 (65歳以上) 58例	本剤 <sup>a)</sup> 5mg <sup>※1</sup> 、10mg <sup>※1</sup> 、25mg、50mg 又はプラセボを、入院下で1日1回就寝前2日間経口投与 (各期の休薬期間5～12日) a) HGC 製剤	参考
国内第Ⅱ相	ID-078A206	有効性 安全性 (用量反応試験)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4期4群クロスオーバー	日本人不眠症患者 (16～64歳) 47例	二重盲検前期: 本剤 <sup>c)</sup> 10mg <sup>※1</sup> 、25mg、50mg 又はプラセボを、入院下で1日1回就寝前2日間経口投与 (各期の休薬期間5～12日) 二重盲検後期: 第4期の投与量を引き続き自宅にて12日間投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅲ相	ID-078A301	有効性 安全性 (検証的試験)	国際 (欧米豪加) 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	不眠症患者 (18歳以上) 930例	本剤 <sup>c)</sup> 25mg、50mg 又はプラセボを1日1回就寝前に12週間経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅲ相	ID-078A302	有効性 安全性 (検証的試験)	国際 (欧米加韓) 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	不眠症患者 (18歳以上) 924例	本剤 <sup>c)</sup> 10mg <sup>※1</sup> 、25mg 又はプラセボを1日1回就寝前に12週間経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
海外第Ⅲ相	ID-078A303	長期安全性 有効性 (ID-078A301 試験と ID-078A302 試験の継続投与試験)	国際 (欧米加韓) 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	不眠症患者 (18歳以上) 804例	本剤 <sup>c)</sup> 10mg <sup>※1</sup> 、25mg、50mg 又はプラセボを1日1回就寝前に40週間経口投与 (前試験でプラセボ群の患者は本剤25mg 又はプラセボを投与) c) 臨床試験用錠剤	参考
国内第Ⅲ相	ID-078A304	有効性 安全性 (検証的試験)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	日本人不眠症患者 (18歳以上) 488例	本剤 <sup>c)</sup> 25mg、50mg 又はプラセボを1日1回就寝前に4週間経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価
国内第Ⅲ相	ID-078A305	有効性 安全性 (長期投与試験)	多施設共同 無作為化 非盲検	日本人不眠症患者 (18歳以上) 154例	本剤 <sup>c)</sup> 25mg 又は50mg を1日1回就寝前に52週間経口投与 c) 臨床試験用錠剤	評価

臨床試験用錠剤: 市販錠剤と組成・性状及び製造方法は同じであるが、臨床試験においては盲検化のためすべての含量 (10mg、25mg 及び 50mg) の錠剤を薄橙色で刻印なしとした。

\*本邦承認外用法

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして1日1回50mgを就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1日1回25mgを投与することができる。」である。

※2 国内未承認薬

※3 国内は販売中止

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験：単回投与 [海外第 I 相 AC-078-101 試験]<sup>23,24)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 AC-078-101 試験において、健康成人男性 40 例 (18~44 歳) に本剤 5mg、25mg、50mg、100mg、200mg 又はプラセボを朝単回経口投与\*した際の忍容性が評価された。

本試験中に計 71 件の有害事象が発現し、その内訳は本剤 5mg 群 2 件、25mg 群 16 件、50mg 群 10 件、100mg 群 9 件、200mg 群 17 件、プラセボ群 17 件であった。主な有害事象 (発現割合 10%以上) は全体で、傾眠 (57.5%、23/40 例)、疲労 (22.5%、9/40 例)、注意力障害 (17.5%、7/40 例)、頭痛 (15.0%、6/40 例)、筋力低下 (10.0%、4/40 例) であった。重篤な有害事象、死亡例はなかった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

### 2) 忍容性試験：反復投与

#### ① 朝投与及び夜投与 [海外第 I 相 AC-078-102 試験]<sup>25-27)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 AC-078-102 試験のパート A において、健康成人男女 31 例 (19~36 歳) に本剤 10mg、25mg、75mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝\*、5 日間反復経口投与した際の忍容性が評価された。有害事象の発現率は本剤群全体で 75.0% (18/24 例)、プラセボ群で 57.1% (4/7 例) であり、主な事象として本剤群では傾眠 (50.0%、12/24 例) が 10mg 群 1 例、25mg 群 5 例及び 75mg 群 6 例に認められ、プラセボ群では傾眠 2 例、頭痛 2 例が報告された。本剤群で報告頻度が高かったその他の有害事象は、突発的睡眠 (29.2%、7/24 例; 25mg 群 1 例、75mg 群 6 例)、頭痛及び浮動性めまい (各 16.7%、4/24 例; 10mg 群 1 例、25mg 群 1 例、75mg 群 2 例) であった。本剤群で報告された有害事象の件数は用量依存的に増加した (10mg 群 10 件、25mg 群 18 件、75mg 群 60 件)。本剤 75mg 群でのみ報告された有害事象には、冷感、不眠症、そう痒症及び睡眠時麻痺 (各 2 例)、複視、悪心及び頻呼吸 (各 1 例) などが含まれた。

また、同試験のパート C において、健康成人及び高齢者計 30 例 (18~44 歳及び 66~75 歳) に本剤 25mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜、7 日間反復経口投与したとき、翌日の中枢神経系の運動機能及び認知機能に明らかな障害は認められなかった。有害事象の発現率は、本剤 25mg 群 79.2% (19/24 例)、プラセボ群 100% (6/6 例) で、主な事象は頭痛 [25mg 群 45.8% (11/24 例)、プラセボ群 50.0% (3/6 例)] であった。本剤 25mg 群又はプラセボ群で 2 例以上に報告されたその他の有害事象は、傾眠 (それぞれ 7 例、1 例)、突発的睡眠 (3 例、1 例)、不眠症 (2 例、1 例)、悪心 (各 2 例)、筋肉痛 (2 例、0 例) 及び浮動性めまい (0 例、3 例) であった。

パート A 及びパート C のいずれにおいても重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されず、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。臨床検査値、バイタルサイン、体温及び ECG パラメータに関して、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある変動は認められなかった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

#### ② 日本人高齢者及び非高齢者 [国内第 I 相 ID-078-116 試験]<sup>17)</sup>

国内第 I 相 ID-078-116 試験において、日本人健康高齢者 24 例 (65~80 歳) 及び非高齢者 24 例 (20~50 歳) に、本剤 10mg、25mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝\*、4 日間反復経口投与した際の安全性及び忍容性が評価された。有害事象の発現率は全体で本剤 10mg 群 50% (6/12 例)、25mg 群 91.7% (11/12 例)、50mg 群 91.7% (11/12 例)、プラセボ群 25.0% (3/12 例) であり、主な事象 (発現例数 2 例以上) は傾眠 (それぞれ 50%、91.7%、91.7%、16.7%) であった。傾眠はすべて治験薬との関連ありと判定された。年齢層別での傾眠の発現は、本剤 10mg 群、25mg 群、50mg 群及びプラセボ群でそれぞれ、非高齢者 83.3%、83.3%、83.3%及び 0%、高齢者 16.7%、100%、100%及び 33.3%であった。投与中止に至

った有害事象は、高齢者の本剤 25mg 群に発現した軽度の頭位性回転性めまい 1 例で、治験薬との関連ありと判定された。重篤な有害事象、死亡例はなかった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

### 3) 薬力学的試験

#### ① 外国人健康成人 [海外第 I 相 AC-078-101 試験及び AC-078-102 試験]<sup>23-27)</sup> (外国人データ)

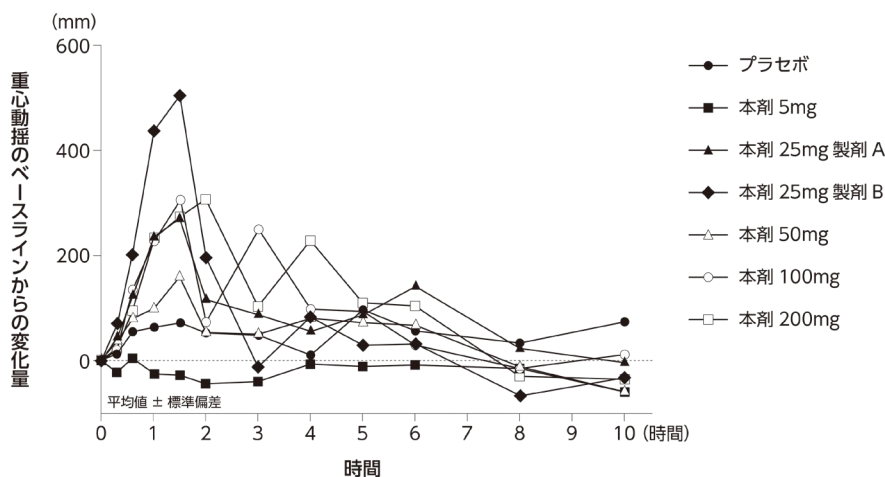
外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相 AC-078-101 試験 (単回投与: 本剤 5mg、25mg、50mg、100mg、200mg 又はプラセボ)、並びに外国人健康成人男女を対象とした海外第 I 相 AC-078-102 試験パート A (反復投与: 本剤 10mg、25mg、75mg 又はプラセボ、1 日 1 回朝\*5 日間) において、朝投与時\*の薬力学を評価した。

その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、本剤 25mg 以上の用量群で客観的薬力学評価項目 [Saccadic peak velocity (SPV)、Adaptive tracking、重心動揺により示されるヴィジランス及び注意力、視覚運動協応及び姿勢の安定性] に臨床的に意味のある変化が認められた。

AC-078-101 試験では、SPV のベースラインからの平均変化量は投与 1~1.5 時間後に最大となり (本剤 25mg 群: -87 度/秒、50mg 群: -57 度/秒、100mg 群: -87 度/秒)、投与 6~8 時間以内にベースラインまで戻った。本剤 200mg 群では、投与 4 時間後に最大 (-139 度/秒) となり、投与 10 時間後でもベースラインまで完全には戻らなかった。Adaptive tracking のベースラインからの平均変化量は投与 1~1.5 時間後に最大となり (25mg 製剤 A#群: -7%、25mg 製剤 B#群: -12%、50mg 群: -9%、100mg 群: -11%、200mg 群: -15%)、投与 3~8 時間後にベースラインまで戻った。重心動揺のベースラインからの平均変化量は投与 1.5~2 時間後に最大となり (25mg 製剤 A#群: 238mm、100mg 群: 309mm、200mg 群: 307mm)、投与 8 時間以内にベースラインまで戻った。

#製剤 A: ハードゼラチンカプセル、製剤 B: ソフトゼラチンカプセル

本剤単回投与後の重心動揺のベースラインからの変化量の推移  
(本剤各用量群 n=6、プラセボ群 n=10)

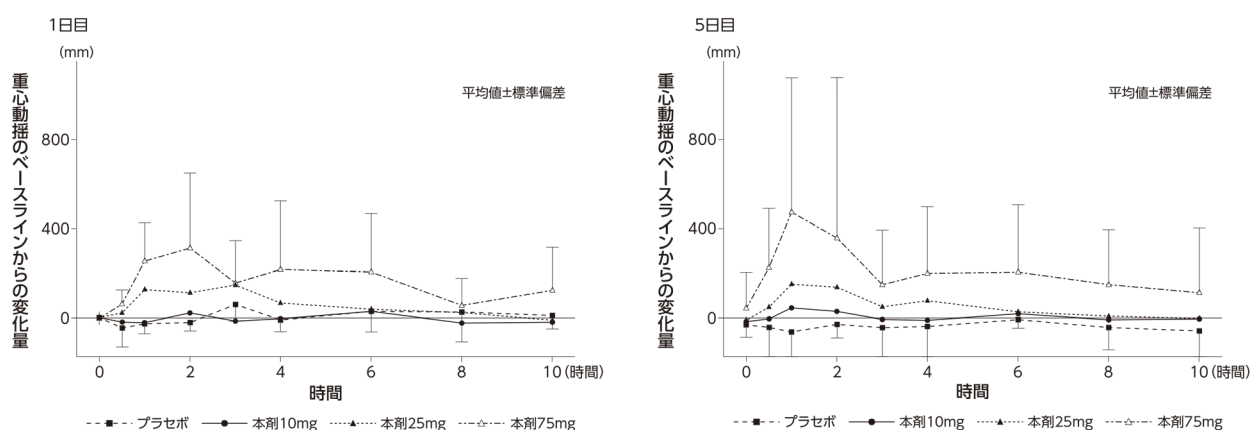


\*本邦承認外用法

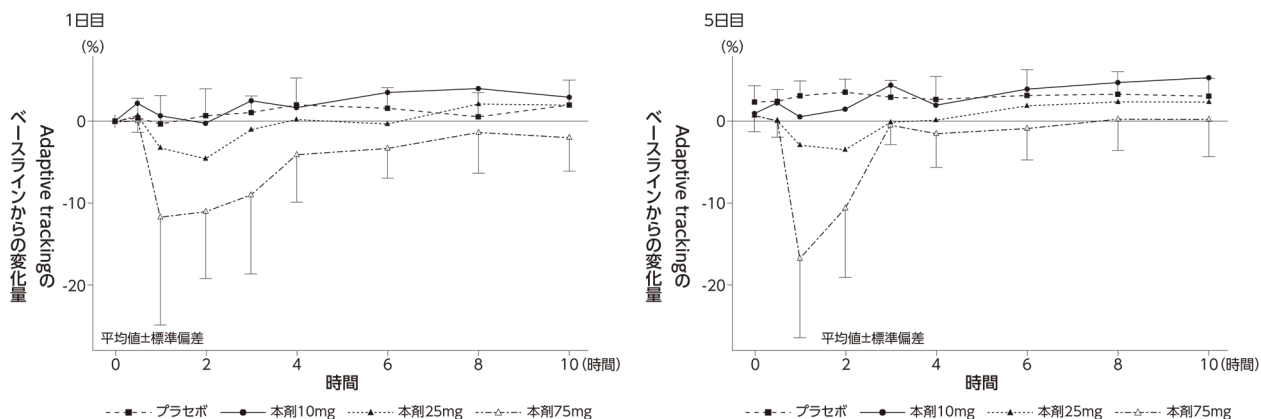
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

AC-078-102 試験では、SPV のベースラインからの平均変化量は 1 日目においては投与 2 時間後に最大となり（本剤 25mg 群：-57 度/秒、75mg 群：-87 度/秒）、投与約 6~10 時間後にベースラインに戻った。5 日目では、SPV の最大低下は投与 1 時間後に確認され、投与約 10 時間後にベースラインに戻った。Adaptive tracking の 1 日目におけるベースラインからの最大低下は投与 1~2 時間後に認められ、本剤 25mg 群では投与約 4 時間後にベースラインに戻ったが、75mg 群ではベースラインに戻ることはなかった。重心動揺は 1 日目の最大作用は投与約 2 時間後に観察され、投与約 8 時間後にベースラインに戻った。5 日目では、重心動揺に対する最大作用は投与 1 時間後に認められ、本剤 25mg 群では投与約 6 時間後にベースラインに戻り、75mg 群では作用が 10 時間を超えて認められた。

1 日目（単回投与後）及び 5 日目（反復投与後）の重心動揺のベースラインからの変化量の推移  
（本剤各用量群 n=7 又は 8、プラセボ群 n=6）



1 日目（単回投与後）及び 5 日目（反復投与後）の Adaptive tracking のベースラインからの変化量の推移  
（本剤各用量群 n=7 又は 8、プラセボ群 n=6）



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

② 日本人及び白人 [海外第 I 相 AC-078-105 試験]<sup>8,9)</sup> (日本人を含む外国人データ)

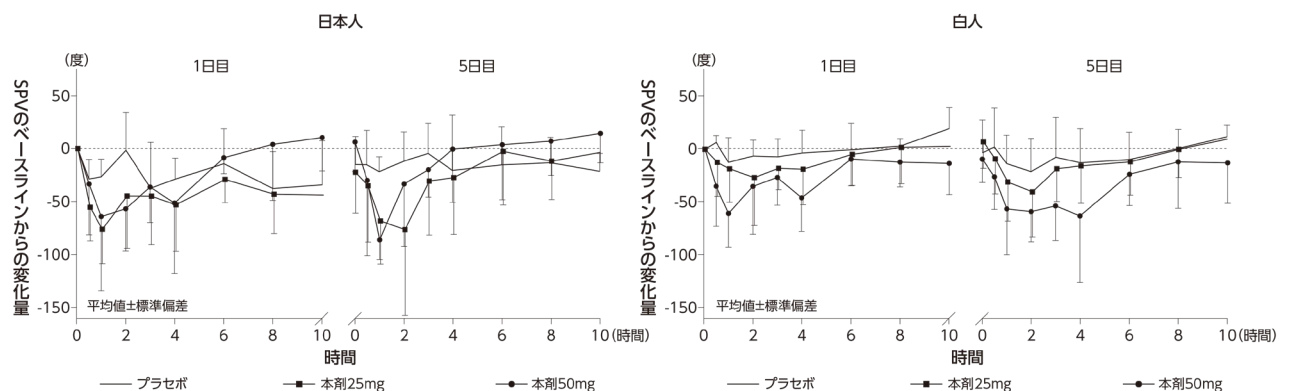
海外第 I 相 AC-078-105 試験において、健康成人男女日本人 21 例 (21~49 歳) 及び白人 20 例 (21~47 歳) に、本剤 25mg 及び 50mg を 1 日 1 回空腹時\*、5 日間反復投与し、1 日目及び 5 日目に薬力学作用を 10 時間評価した。

その結果、客観的薬力学評価項目 (SPV、Adaptive tracking 及び重心動揺) に対する影響が認められた。SPV のベースラインからの最大変化量の平均値 (標準偏差) は本剤 50mg 群において、日本人-87 (19) 度/秒、白人-63 (63) 度/秒、Adaptive tracking は日本人-15.8 (8) %、白人-8.8 (9) %、重心動揺は日本人 389 (315) mm、白人 185 (63) mm であった。

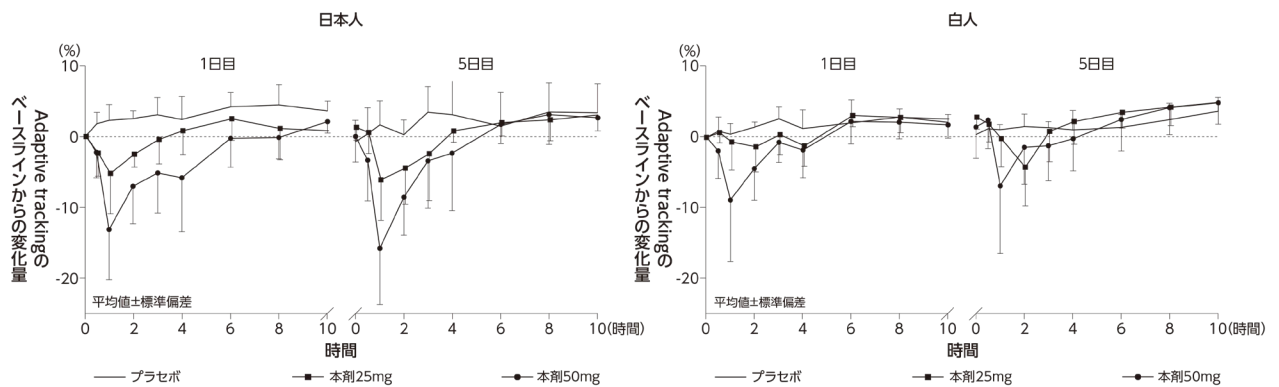
\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

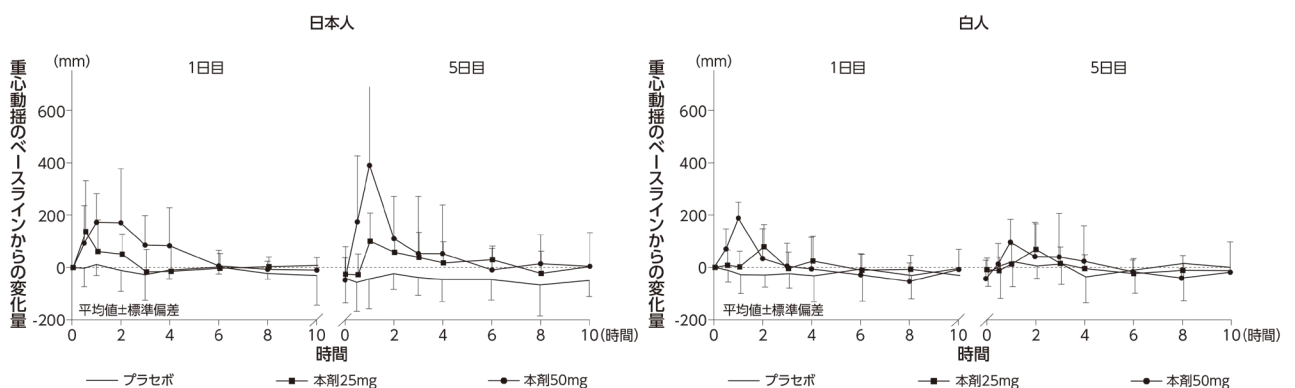
1 日目 (単回投与後) 及び 5 日目 (反復投与後) の SPV のベースラインからの変化量の推移 (本剤各用量群 n=8、プラセボ群 n=4)



1 日目 (単回投与後) 及び 5 日目 (反復投与後) の Adaptive tracking のベースラインからの変化量の推移 (本剤各用量群 n=8、プラセボ群 n=4)



1 日目 (単回投与後) 及び 5 日目 (反復投与後) の重心動揺のベースラインからの変化量の推移 (本剤各用量群 n=8、プラセボ群 n=4)



### ③ 日本人高齢者及び非高齢者 [国内第 I 相 ID-078-116 試験]<sup>17)</sup>

国内第 I 相 ID-078-116 試験において、日本人健康高齢者 24 例 (65～80 歳) 及び非高齢者 24 例 (20～50 歳) に、本剤 10mg、25mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝\*、4 日間反復経口投与し、1 日目及び 4 日目に薬力学作用を 10 時間評価した。

その結果、SPV における眼球運動速度、Psychomotor Vigilance Task (P.V.T.) における反応時間、重心動揺、Bond & Lader の VAS において用量依存的な作用はみられず、高齢者及び非高齢者に対する本剤の作用の違いは明らかではなかった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

### ④ 夜間における安全性 [海外第 I 相 ID-078-118 試験]<sup>28)</sup>

海外第 I 相 ID-078-118 試験において、健康非高齢者 18 例 (19～60 歳) 及び高齢者 18 例 (66～72 歳) に、本剤 25mg、50mg 又はプラセボを就寝前に単回投与し、4 時間後の夜間における姿勢安定性及び認知機能を評価した。

その結果、姿勢安定性の指標である重心動揺において、本剤 25mg 群及び 50mg 群のプラセボとの差の最小二乗平均 (95%信頼区間) は、それぞれ 36.7 (2.2～71.3) mm 及び 65.9 (31.4～100.4) mm であった。認知機能の評価として遅延単語認知を評価した結果、正しく再生された単語の数の本剤 25mg 群及び 50mg 群とプラセボとの差の最小二乗平均 (95%信頼区間) は、それぞれ 2.04 (-0.42～4.49) % 及び 0.38 (-2.08～2.83) % であった。

### 4) 自動車運転能力への影響 [海外第 I 相 ID-078-108 試験]<sup>29,30)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 ID-078-108 試験において、健康中年及び高齢男女 60 例 (50～79 歳) に本剤 50mg、100mg 又はプラセボをクロスオーバー法により 1 日 1 回就寝前に 4 日間反復経口投与し、1 日目及び 4 日目の投与 9 時間後 (すなわち 2 日目及び 5 日目の朝) にシミュレーターによる運転テストを実施した。自動車運転能力の主要指標は、シミュレーター内で平均速度 95km/時間で 1 時間運転したときの連続測定した横方向位置の標準偏差 (SDLP) \*<sup>1</sup> で、2 日目及び 5 日目における本剤群 (50mg 又は 100mg) とプラセボ群との SDLP の差を主要評価項目とし、事前に規定した閾値 (2.6cm) \*<sup>2</sup> と比較した。なお、SDLP に対する薬物の作用を検出する自動車運転シミュレーターの分析感度を確認する目的で、陽性対照としてゾピクロン 7.5mg を 1 日目及び 4 日目の就寝前に単回投与し、同様に運転テストを実施した。

主要解析の結果、本剤 50mg 群及び 100mg 群は、2 日目では SDLP のプラセボ群との差の最小二乗平均の 97.5%信頼区間の上限が事前に規定した閾値を上回り、自動車運転能力 (SDLP に基づき評価) において有意に閾値を下回することは検証されなかった (それぞれ  $p=0.2991$  及び  $p=0.9917$ )。一方、5 日目では、50mg 群及び 100mg 群は、SDLP のプラセボ群との差の最小二乗平均の 97.5%信頼区間の上限が事前に規定した閾値を下回り、自動車運転能力に関して有意に閾値を下回ることが検証され (それぞれ  $p<0.0001$  及び  $p=0.0027$ )、能力が低下しないことが示された。

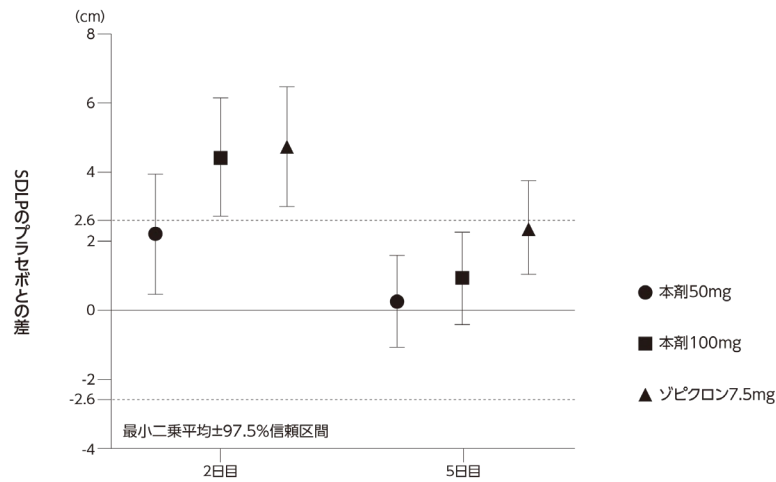
SDLP のプラセボ群との差 (反復測定混合モデルからの平均値) が 2.6cm を超えて増加 (能力低下) した被験者数と -2.6cm を超えて減少した (能力向上) 被験者数に差があるかどうかを評価するために、対称性解析を実施した。その結果、2 日目では、能力低下被験者数及び能力向上被験者数は、本剤 50mg 群でそれぞれ 24 例及び 8 例、100mg 群で 38 例及び 4 例、5 日目では、50mg 群で 15 例及び 16 例、100mg 群で 14 例及び 7 例であった。

\*<sup>1</sup> 低値ほど横ぶれが少ないことを示す

\*<sup>2</sup> この閾値は、同一の自動車運転シミュレーターを用いて血中アルコール濃度 0.05% の状態で 30 分間運転した場合の SDLP に相当

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

本剤 50mg 及び 100mg 就寝前単回投与後（2 日目）及び反復投与後（5 日目）並びにゾピクロン 7.5mg 単回投与後（2 日目及び 5 日目）の SDLP (cm) のプラセボ群との差（最小二乗平均及び 97.5%信頼区間）



試験日	投与群	n	最小二乗平均 (97.5%信頼区間)	プラセボとの差*	閾値 2.6cm との比較の p 値 (片側) *
				最小二乗平均 (97.5%信頼区間)	
2 日目	本剤 50mg	57	39.58 (37.21, 41.96)	2.19 (0.46, 3.93)	0.2991
	本剤 100mg	59	41.82 (39.46, 44.19)	4.43 (2.72, 6.15)	0.9917
	ゾピクロン	57	42.13 (39.76, 44.51)	4.75 (3.01, 6.48)	0.9972
	プラセボ	58	37.39 (35.02, 39.76)	-	-
5 日目	本剤 50mg	59	36.82 (34.58, 39.06)	0.26 (-1.08, 1.59)	<0.0001
	本剤 100mg	59	37.50 (35.26, 39.74)	0.94 (-0.40, 2.27)	0.0027
	ゾピクロン	56	38.94 (36.68, 39.74)	2.37 (1.02, 3.73)	0.3533
	プラセボ	58	36.56 (34.32, 38.81)	-	-

\*投与、試験日、期間、性別、年齢層（50～64 歳、65～80 歳）及び投与×試験日の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果とした、非構造化共分散行列を用いた反復測定混合効果モデル (MMRM) に基づき解析し、帰無仮説「2 日目及び 5 日目の SDLP の本剤群-プラセボ群の平均差は 2.6cm 以上」について片側有意水準 1.25% で検定した。全体の第 1 種過誤を維持するため、まず、本剤 50mg 群を 2 日目及び 5 日目で検定し（それぞれ  $\alpha/2=2.5\%$ ）、それぞれ検定が棄却された場合に、続いて 100mg 群を検定した（それぞれ  $\alpha/2=2.5\%$ ）。

本剤 50mg 及び 100mg 就寝前単回投与後（2 日目）及び反復投与後（5 日目）並びにゾピクロン 7.5mg 単回投与後（2 日目及び 5 日目）の SDLP の対称性解析

試験日	投与群	自動車運転能力が低下した被験者 n (%)	自動車運転能力が向上した被験者 n (%)	自動車運転能力が変化しなかった被験者 n (%)	p 値 プラセボとの比較
2 日目	本剤 50mg	24 (43.6)	8 (14.5)	23 (41.8)	0.0070
	本剤 100mg	38 (65.5)	4 (6.9)	16 (27.6)	<0.0001
	ゾピクロン	35 (62.5)	3 (5.4)	18 (32.1)	<0.0001
5 日目	本剤 50mg	15 (25.9)	16 (27.6)	27 (46.6)	1.0000
	本剤 100mg	14 (24.1)	7 (12.1)	37 (63.8)	0.1892
	ゾピクロン	28 (50.0)	7 (12.5)	21 (37.5)	0.0005

自動車運転能力が低下した被験者：本剤の投与により SDLP がプラセボ投与時と比較して閾値 (2.6cm) を超えて増加した被験者  
 自動車運転能力が向上した被験者：本剤の投与により SDLP がプラセボ投与時と比較して閾値 (-2.6cm) を超えて減少した被験者  
 自動車運転能力が変化しなかった被験者：本剤の投与により SDLP がプラセボ投与時と比較して 2.6～-2.6cm 以内に入った被験者  
 p 値は正確二項検定を用いて算出した。

## 5) 呼吸機能への影響

### ① 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 [海外第 I 相 ID-078-109 試験]<sup>31,32)</sup> (外国人データ)

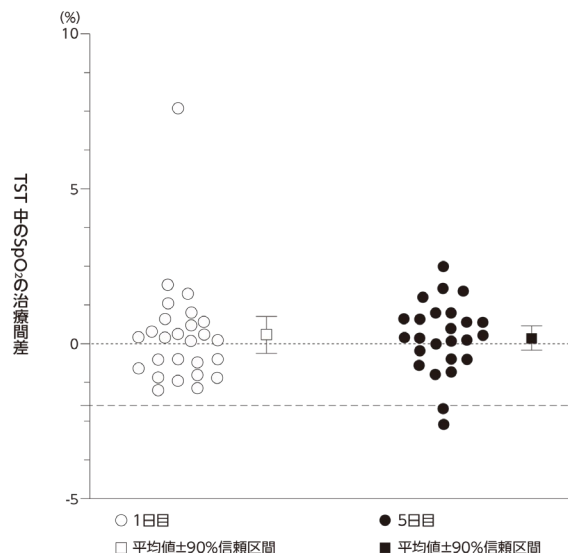
海外第 I 相 ID-078-109 試験において、中等度の COPD 患者男女 28 例 (49~76 歳) を対象に、本剤 50mg 又はプラセボをクロスオーバー法により 1 日 1 回就寝前に 5 日間反復経口投与し (各投与期の上に 1~2 週間の休薬期間を設定)、本剤の夜間呼吸機能及び睡眠に対する影響を検討した。

主要評価項目は、5 日目投与後の就寝中にフィンガーパルスオキシメータ及び睡眠ポリグラフ (PSG) で測定した総睡眠時間 (TST) 中の動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 平均値とし、TST 中の平均 SpO<sub>2</sub> の低下の投与群間差 (本剤群-プラセボ群) が 2%以上である場合を臨床的に意味のある低下と定義した。

その結果、5 日目の就寝中に測定した TST 中の平均 SpO<sub>2</sub> (95%信頼区間) は、本剤 50mg 群 91.77% (91.03~92.51)、プラセボ群 91.55% (90.86~92.25)、投与群間差 [平均値 (90%信頼区間)] は 0.18% (-0.21~0.57) であり、本剤は COPD 患者の夜間呼吸機能に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「不眠症」である。

COPD 患者における 1 日目 (単回投与後) 及び 5 日目 (反復投与後) の TST 中の SpO<sub>2</sub> の投与群間差の個別値及び最小二乗平均±90%信頼区間



### ② 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者 [海外第 I 相 ID-078-110 試験]<sup>33-35)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 ID-078-110 試験において、軽度又は中等度の OSA 患者 28 例 (40~79 歳) を対象に、本剤 50mg 又はプラセボをクロスオーバー法により 1 日 1 回就寝前に 5 日間反復経口投与し (各投与期の上に 1~2 週間の休薬期間を設定)、本剤の夜間呼吸機能及び睡眠に対する影響を検討した。

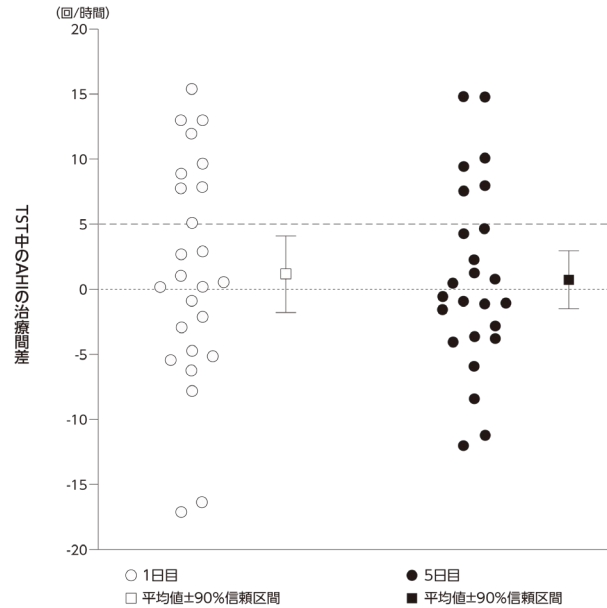
主要評価項目は、5 日目投与後の就寝中にフィンガーパルスオキシメータ及び PSG で測定した TST 中の無呼吸・低呼吸指数 (AHI) ※とし、投与群間差 (本剤群-プラセボ群) が 5 回/h を臨床的に意味のある閾値と定義した。

その結果、5 日目の就寝中に測定した AHI 平均値 (95%信頼区間) は、本剤 50mg 群 15.11 回/h (11.97~18.24)、プラセボ群 14.23 回/h (11.06~17.40)、投与群間差 [平均値 (90%信頼区間)] は 0.74 回/h (-1.43~2.92) であり、本剤は OSA 患者の夜間呼吸機能に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

※無呼吸/低呼吸指数 (AHI) : 就寝中の無呼吸又は低呼吸の回数を TST (分) で除して 60 を乗じた値

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「不眠症」である。

OSA 患者における 1 日目（単回投与後）及び 5 日目（反復投与後）の TST 中の AHI の投与群間差の個別値及び最小二乗平均±90%信頼区間



③ 閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者 [海外第 I 相 ID-078-121 試験]<sup>36)</sup>（外国人データ）

海外第 I 相 ID-078-121 試験において、重度の OSA 患者 16 例（49～78 歳）を対象に、本剤 50mg 又はプラセボをクロスオーバー法により 1 日 1 回就寝前に 5 日間反復投与し（1 日目及び 5 日目は治験実施医療機関で投与、2～4 日目は自宅で服用）、夜間呼吸機能及び睡眠パラメータに及ぼす影響を検討した。

主要評価項目は、5 日間投与後の TST 中 AHI の投与群間差（本剤群-プラセボ群）とし、10 回/h を臨床的に意味のある閾値と定義した。

その結果、5 日目の就寝中に測定した AHI 平均値（95%信頼区間）は、本剤 50mg 群 44.16 回/h（37.41～50.92）、プラセボ群 47.90 回/h（40.92～54.89）、投与群間差（本剤群-プラセボ群）の片側 95%信頼区間の上限（平均値）は 4.23（-3.74）回/h であり、規定した 10 回/h を下回り、本剤 50mg は夜間の呼吸機能に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

注）本剤の承認された効能又は効果は、「不眠症」である。

6) QT 間隔への影響 [海外第 I 相 ID-078-117 試験]<sup>37, 38)</sup>（外国人データ）

海外第 I 相 ID-078-117 試験において、健康成人男女 36 例（18～53 歳）に本剤 50mg、200mg、プラセボ又はモキシフロキサシン（陽性対照）をクロスオーバー法により就寝前に単回経口投与し（各投与期間に 7～10 日間の休薬期間を設定）、QT 間隔に及ぼす影響を検討した。

主要評価項目は、Fridericia 式を用いて心拍数（HR）で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（ $\Delta \Delta \text{QTcF}$ ）で、線形混合効果モデルを用いた血漿中濃度-QTcF モデルにより予測される平均  $\Delta \Delta \text{QTcF}$  及びその 90%信頼区間の上限が、評価されたダリドレキサント血中濃度の範囲全体において 10ms を上回らない場合に、本剤による臨床的に意味のある QT 間隔の延長を棄却できることとした。

その結果、本剤 50mg 及び 200mg 投与後の  $C_{\max}$  の幾何平均（実測値はそれぞれ 747ng/mL 及び 1809ng/mL）でモデル予測された  $\Delta \Delta \text{QTcF}$  平均値（90%信頼区間）は、50mg 群で 1.40ms（0.48～2.32）、200mg 群で 1.84ms（-0.12～3.79）であった。いずれも 90%信頼区間の上限が 10ms を下回り、本剤は 200mg の用量まで臨床的に意味のある QT 間隔の延長を引き起こさなかった。なお、本試験で QTcF が 480ms を超えた被験者はいなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相用量反応試験 [ID-078A206 試験]<sup>7)</sup>

目的	日本人不眠症患者を対象として、睡眠ポリグラフ (PSG) を用いダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4期4群クロスオーバー試験
対象	不眠症患者 47 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 16 歳以上 65 歳未満の日本人</li> <li>(2) BMI が 18.5 以上 32.0 未満</li> <li>(3) DSM-5 に基づき不眠障害と診断された患者</li> <li>(4) スクリーニング前の 3 ヶ月間以上かつ週 3 夜以上、以下のすべての症状がある患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) sLSO が 30 分以上 (b) sWASO が 30 分以上 (c) sTST が 6.5 時間以下</li> </ul> </li> <li>(5) 不眠重症度指数 (ISI) スコアが 15 以上の患者</li> <li>(6) 初回スクリーニング時から run-in 期までの間に 7 夜連続記入した睡眠日誌で、以下の睡眠パラメータが 3 夜以上該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) sLSO が 30 分以上 (b) sWASO が 30 分以上 (c) sTST が 6.5 時間以下</li> </ul> </li> <li>(7) 普段の就床時刻が 21:30~00:30、就床時間が 6 時間から 9 時間の患者</li> <li>(8) 2 回の終夜 PSG 測定で睡眠パラメータが以下に合致する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 平均 LPS が 20 分以上 (2 夜のいずれも 15 分未満ではないこと)</li> <li>(b) 平均 WASO が 30 分以上 (2 夜のいずれも 20 分未満でないこと)</li> <li>(c) 平均 TST が 420 分未満</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 不眠症以外の睡眠障害が現在認められる患者 (睡眠時無呼吸症候群等)、又は関連する呼吸障害、周期性四肢運動障害、レストレスレッグス症候群、概日リズム睡眠障害、レム睡眠行動障害、又はナルコレプシーの既往歴がある患者</li> <li>(2) 自己報告による普段の昼寝時間が 1 日 1 時間以上、かつ週 3 日以上 of 患者</li> <li>(3) カフェイン摂取量が 1 日 600mg 以上の患者</li> </ul>
試験方法	二重盲検期前期に本剤 10mg、25mg、50mg 又はプラセボを、クロスオーバー法により入院下で 1 日 1 回就寝前 2 日間経口投与するとともに、2 夜連続の終夜 PSG 検査を実施した (各期の休薬期間 5~12 日)。4 期目の 2 夜の PSG 実施後、二重盲検期後期に進み、4 期目の投与量を自宅にて 12 日間投与した。
評価項目	<p><b>主要評価項目 (検証的解析項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PSG で測定した WASO のベースラインから 1 日目及び 2 日目 (Day1/2) までの変化 (ベースライン: run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day1/2: 各投与期における 2 夜 PSG 測定の平均値) (用量反応性を検証)</li> </ul> <p><b>副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PSG で測定した平均 LPS のベースラインから Day1/2 までの変化</li> <li>・ 睡眠日誌で評価した sWASO のベースラインから二重盲検期後期終了時までの変化</li> <li>・ 睡眠日誌で評価した sLSO のベースラインから二重盲検期後期終了時までの変化</li> </ul> <p><b>安全性評価項目</b></p> <p>有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図、自殺の危険性 (コロンビア自殺評価スケール: C-SSRS)</p>
解析計画	<p><b>主要評価項目</b></p> <p>無作為化され少なくとも 1 回治験薬を投与されたすべての被験者 (FAS) を有効性解析対象とした。MCP-Mod 法を用いて各用量における WASO のベースラインからの変化量の最小二乗平均値及びその 95% 信頼区間を算出した。事前に定めた用量-反応モデルを検討した。最小二乗平均変化量に基づいて、線形モデル 1 種類及び E<sub>max</sub> モデル 3 種類 (ED<sub>50</sub>=1.11mg、3.75mg、15mg) を用いて単変量用量-反応関係をモデル化し、4 種類の検定のうち一つ以上で補正 p 値が 0.05 未満であった場合に、用量-反応関係が示されたとみなした。赤池情報量規準に基づいて最も適したモデルを標的用量の推定に用いた。標的用量は、プラセボで補正した WASO のベースラインからの平均減少量が 15 分以上となる用量と定義した。また、補助的解析として WASO のベースラインから Day1/2 までの変化量を投与群、投与期、ベースラインの WASO 及び被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。</p> <p><b>副次評価項目</b></p> <p>副次評価項目も主要評価項目と同様、MCP-Mod 法に基づいた解析を実施した。また、主要評価項目と同様に、補助的解析を実施した。</p>

## 結果

### <有効性>

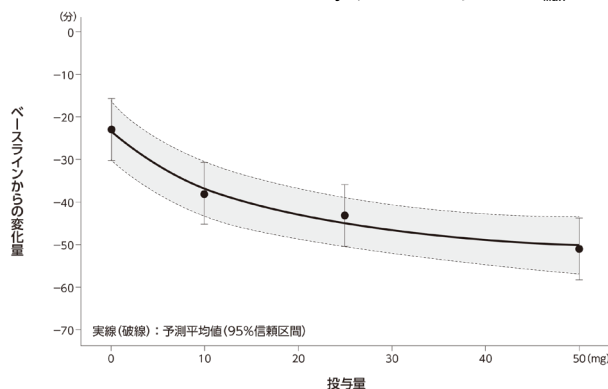
#### 主要評価項目

##### ・WASO のベースラインからの変化

WASO のベースラインから Day1/2 までの平均変化 ( $E_{\max}$  モデル<sup>※</sup>) を下図に示す。WASO は、本剤の用量増加に伴い短縮し、有意な用量反応性が検証された ( $E_{\max}$  モデル<sup>※</sup>、 $p<0.0001$ ) (検証的解析結果)。

補助的解析の結果、WASO のベースラインから Day1/2 までの変化量 (最小二乗平均) は、プラセボ群で-22.9 分、本剤 10mg 群、25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ-37.9、-43.0 及び-51.0 分であり、すべての用量群でプラセボ群と比較し WASO が短縮した ( $p<0.05$ 、名目上の  $p$  値、WASO のベースラインから Day1/2 までの変化量を投与群、投与期、ベースラインの WASO 及び被験者を変量効果とした線形混合効果モデル)。

WASO (分) のベースラインから Day1/2 までの変化 ( $E_{\max}$  モデル<sup>※</sup>、FAS)



※ $E_{\max}$  モデル 3 種類及び線形モデルを基に検討したモデルで実測値を用いて算出した。

#### 副次評価項目

##### ・LPS のベースラインからの変化

LPS は、本剤の用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した ( $p<0.0001$ 、名目上の  $p$  値、線形モデル)。

LPS のベースラインから Day1/2 までの変化量 (最小二乗平均) は、プラセボ群で-35.6 分、本剤 10mg 群、25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ-39.4 分、-40.8 分及び-43.9 分であり、すべての用量群でプラセボ群と比較し LPS が短縮した (10mg 群、25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ  $p=0.0476$ 、 $p=0.0078$  及び  $p<0.0001$ 、いずれも名目上の  $p$  値、LPS のベースラインから Day1/2 までの変化量を投与群、投与期、ベースラインの LPS 及び被験者を変量効果とした線形混合効果モデル)。

##### ・sWASO のベースラインから二重盲検期後期終了時までの変化

sWASO のベースラインから二重盲検期後期終了時までの変化量 (最小二乗平均) は、プラセボ群 -45.1 分、本剤 10mg 群、25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ-49.2、-39.0 及び-57.1 分であった。なお、二重盲検期後期終了時の sWASO は、終了日前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

##### ・sLSO のベースラインから二重盲検期後期終了時までの変化

sLSO のベースラインから二重盲検期後期終了時までの変化量 (最小二乗平均) は、プラセボ群-29.9 分、本剤 10mg 群、25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ-21.3、-33.2 及び-54.2 分であった。なお、二重盲検期後期終了時の sLSO は、終了日前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

### <安全性>

・二重盲検期前期において、副作用は本剤 10mg 群で 10.6% (5/47 例)、25mg 群で 6.4% (3/47 例)、50mg 群で 12.8% (6/47 例)、プラセボ群で 6.4% (3/47 例) に発現した。主な副作用 (いずれかの群で発現例数 3 例以上) は傾眠で、それぞれ 3 例、2 例、4 例及び 1 例にみられた。本剤の用量に依存して増加する有害事象はなかった。

・二重盲検期後期において、副作用は本剤 10mg 群で 8.3% (1/12 例)、25mg 群で 8.3% (1/12 例)、50mg 群で 18.2% (2/11 例)、プラセボ群で 8.3% (1/12 例) に発現した。2 例以上に発現した副作用、並びに本剤の用量に依存して増加する有害事象はなかった。

・特に注目すべき副作用は、二重盲検期後期において 3 例にみられ、本剤 10mg 群の傾眠及び 50mg 群の傾眠各 1 例が日中の過剰な眠気、50mg 群の睡眠発作 1 例が日中の過剰な眠気及び睡眠時異常行動 (幻覚及び睡眠麻痺を含む) と判定された。

・本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相臨床試験 [ID-078A304 試験] <sup>12, 13)</sup>

目的	日本人不眠症患者におけるダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	不眠症患者 490 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 18 歳以上の男女</li> <li>(2) DSM-5 に基づき不眠障害と診断された患者</li> <li>(3) スクリーニング前の 12 週以上にわたって週 3 夜以上、以下のすべての症状がある患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) sLSO 30 分以上 (b) sWASO 30 分以上 (c) sTST 6.5 時間以下</li> </ul> </li> <li>(4) 不眠重症度指数 (ISI) スコアが 15 以上の患者</li> <li>(5) 普段の就床時刻が 20:30~00:30、就床時間が 6 時間から 9 時間の患者</li> <li>(6) 睡眠日誌においてプラセボ run-in 期の直前 7 日のうち 3 夜以上において以下のすべてに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) sLSO 30 分以上 (b) sWASO 30 分以上 (c) sTST 6.5 時間以下</li> </ul> </li> <li>(7) 無作為化の直前 7 日間のうち 6 日以上プラセボを服用し、睡眠日誌においてプラセボ服用日のうち 3 夜以上において以下のすべてに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) sLSO 30 分以上 (b) sWASO 30 分以上 (c) sTST 6.5 時間以下</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) BMI が 30.0kg/m<sup>2</sup> 以上の患者</li> <li>(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</li> <li>(3) 睡眠時無呼吸症候群の既往歴又は合併のある患者</li> <li>(4) 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</li> <li>(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</li> <li>(6) 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</li> <li>(7) 通常のカフェイン摂取量が 1 日 600mg 以上の患者</li> </ul>
試験方法	本試験はスクリーニング期 (7~18 日間)、単盲検のプラセボ run-in 期 (14~20 日間)、二重盲検期 (28 日間)、プラセボ run-out 期 (7 日間) 及びフォローアップ期 (23 日間) で構成された。プラセボ run-in 期の後、本剤 25mg 群、50mg 群又はプラセボ群に、1 : 1 : 1 の比で無作為に割付け、二重盲検下にて治験薬を 1 日 1 回就寝前に 4 週間経口投与した。その後、7 日間、単盲検にてプラセボを投与した。
評価項目	<p><b>主要評価項目 (検証的解析項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の項目の本剤 50mg 群とプラセボ群の比較 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 週時における sTST のベースラインからの変化量</li> <li>- 4 週時における sLSO のベースラインからの変化量</li> </ul> </li> </ul> <p><b>副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の項目の本剤 25mg 群とプラセボ群の比較 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 週時における sTST のベースラインからの変化量</li> <li>- 4 週時における sLSO のベースラインからの変化量</li> </ul> </li> </ul> <p><b>その他の有効性評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・4 週時における sWASO のベースラインからの変化量 等</li> </ul> <p><b>探索的評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の項目の本剤 50mg 群及び 25mg 群とプラセボ群の比較 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 週時における sTST のベースラインからの変化量</li> <li>- 2 週時における sLSO のベースラインからの変化量 等</li> </ul> </li> </ul> <p><b>安全性評価項目</b></p> <p>有害事象、バイタルサイン、体重、ECG、臨床検査、C-SSRS、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、退薬症候 [ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票 (BWSQ)]</p>
解析計画	<p><b>主要評価項目</b></p> <p>無作為化され少なくとも 1 回治験薬を投与されたすべての被験者 (FAS) を有効性解析対象とした。sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量について、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)、評価時点 (2 週時、4 週時) を固定効果、被験者を変量効果、投与群と評価時点及びベースライン値と評価時点を交互作用項とした線形混合効果モデルを用いて解析した。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群と本剤 50mg 群との比較を行った。欠測値は、Missing At Random の仮定に基づき補完した。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 においてプラセボ群と本剤 50mg 群との比較を行い、両側有意水準 0.05 で有意差が認められた場合、</p>

	<p>4週時における sLSO においてプラセボ群と 50mg 群を比較した。また、sTST 及び sLSO とも、評価時点（2週時、4週時）の週平均は、評価日及びその直前の 6 日間（少なくとも 3 日間）における平均値とし、1 週間のデータが 3 日未満であった場合、その週平均は欠測とし、主要解析においては欠測値の補完は行わず、線形混合効果モデルを適用した。</p> <p><b>副次評価項目</b>          主要評価項目の解析で用いるモデルを用い、対比によりプラセボ群と本剤 25mg 群を比較した。</p> <p><b>その他の有効性評価項目</b>          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。</p>																																																																																								
<p><b>結果</b></p>	<p><b>&lt;有効性&gt;</b>  <b>主要評価項目（検証的解析結果 [4 週時のみ]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 週時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量（本剤 50mg 群 vs. プラセボ群）</li> </ul> <p>第 1 の主要評価項目である 4 週時における sTST のベースラインからの変化量の本剤 50mg 群とプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は 20.30 分 (11.39~29.20) であり、sTST はプラセボ群と比較して 50mg 群で有意に延長した (<math>p &lt; 0.001</math>、線形混合効果モデル)。</p> <p>第 1 の主要評価項目を達成したことから、第 2 の主要評価項目である 4 週時における sLSO のベースラインからの変化量について評価した結果、本剤 50mg 群とプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は -10.66 分 (-15.78~-5.54) であり、sLSO はプラセボ群と比較して 50mg 群で有意に短縮した (<math>p &lt; 0.001</math>、線形混合効果モデル)。</p> <p style="text-align: center;"><b>sTST (分) のベースラインからの変化量 (FAS)</b></p> <table border="1" data-bbox="341 813 1425 1115"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">ベースライン 平均値±標準偏差</th> <th rowspan="2">ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th colspan="2">プラセボ群との差</th> </tr> <tr> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>p 値*1 (両側)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b></td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>162</td> <td>314.86±54.25</td> <td>32.02 (25.97, 38.07)</td> <td>16.40 (8.14, 24.65)</td> <td>&lt;0.001*2</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>163</td> <td>317.82±52.49</td> <td>15.62 (9.67, 21.57)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>4 週時</b></td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>162</td> <td>314.86±54.25</td> <td>40.73 (34.24, 47.22)</td> <td>20.30 (11.39, 29.20)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>163</td> <td>317.82±52.49</td> <td>20.43 (14.03, 26.83)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 ベースライン値、投与群、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、評価時点 (2 週時、4 週時) を固定効果、被験者を変量効果、投与群と評価時点及びベースライン値と評価時点を交互作用項とした線形混合効果モデル          *2 名目上の p 値</p> <p style="text-align: center;"><b>sLSO (分) のベースラインからの変化量 (FAS)</b></p> <table border="1" data-bbox="341 1261 1425 1563"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">ベースライン 平均値±標準偏差</th> <th rowspan="2">ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th colspan="2">プラセボ群との差</th> </tr> <tr> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>p 値*1 (両側)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b></td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>162</td> <td>54.03±32.73</td> <td>-16.40 (-10.49, -13.31)</td> <td>-11.07 (-15.28, -6.86)</td> <td>&lt;0.001*2</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>163</td> <td>53.35±28.17</td> <td>-5.33 (-8.36, -2.29)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>4 週時</b></td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>162</td> <td>54.03±32.73</td> <td>-16.50 (-20.22, -12.79)</td> <td>-10.66 (-15.78, -5.54)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>163</td> <td>53.35±28.17</td> <td>-5.85 (-9.51, -2.18)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 ベースライン値、投与群、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、評価時点 (2 週時、4 週時) を固定効果、被験者を変量効果、投与群と評価時点及びベースライン値と評価時点を交互作用項とした線形混合効果モデル          *2 名目上の p 値</p> <p><b>副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 週時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量（本剤 25mg 群 vs. プラセボ群）</li> </ul> <p>4 週時における sTST のベースラインからの変化量の本剤 25mg 群とプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は 9.23 分 (0.33~18.14) であり、sTST は 25mg 群で有意に延長した (<math>p = 0.042</math>、名目上の p 値、線形混合効果モデル)。</p> <p>また、4 週時における sLSO のベースラインからの変化量の本剤 25mg 群とプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は -7.16 分 (-12.28~-2.04) であり、sLSO は 25mg 群で有意に短縮した (<math>p = 0.006</math>、名目上の p 値、線形混合効果モデル)。</p>	投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差		最小二乗平均 (95%信頼区間)	p 値*1 (両側)	<b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b>						本剤 50mg	162	314.86±54.25	32.02 (25.97, 38.07)	16.40 (8.14, 24.65)	<0.001*2	プラセボ	163	317.82±52.49	15.62 (9.67, 21.57)	-		<b>4 週時</b>						本剤 50mg	162	314.86±54.25	40.73 (34.24, 47.22)	20.30 (11.39, 29.20)	<0.001	プラセボ	163	317.82±52.49	20.43 (14.03, 26.83)	-		投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差		最小二乗平均 (95%信頼区間)	p 値*1 (両側)	<b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b>						本剤 50mg	162	54.03±32.73	-16.40 (-10.49, -13.31)	-11.07 (-15.28, -6.86)	<0.001*2	プラセボ	163	53.35±28.17	-5.33 (-8.36, -2.29)	-		<b>4 週時</b>						本剤 50mg	162	54.03±32.73	-16.50 (-20.22, -12.79)	-10.66 (-15.78, -5.54)	<0.001	プラセボ	163	53.35±28.17	-5.85 (-9.51, -2.18)	-	
投与群	n					ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差																																																																																	
		最小二乗平均 (95%信頼区間)	p 値*1 (両側)																																																																																						
<b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b>																																																																																									
本剤 50mg	162	314.86±54.25	32.02 (25.97, 38.07)	16.40 (8.14, 24.65)	<0.001*2																																																																																				
プラセボ	163	317.82±52.49	15.62 (9.67, 21.57)	-																																																																																					
<b>4 週時</b>																																																																																									
本剤 50mg	162	314.86±54.25	40.73 (34.24, 47.22)	20.30 (11.39, 29.20)	<0.001																																																																																				
プラセボ	163	317.82±52.49	20.43 (14.03, 26.83)	-																																																																																					
投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差																																																																																					
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	p 値*1 (両側)																																																																																				
<b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b>																																																																																									
本剤 50mg	162	54.03±32.73	-16.40 (-10.49, -13.31)	-11.07 (-15.28, -6.86)	<0.001*2																																																																																				
プラセボ	163	53.35±28.17	-5.33 (-8.36, -2.29)	-																																																																																					
<b>4 週時</b>																																																																																									
本剤 50mg	162	54.03±32.73	-16.50 (-20.22, -12.79)	-10.66 (-15.78, -5.54)	<0.001																																																																																				
プラセボ	163	53.35±28.17	-5.85 (-9.51, -2.18)	-																																																																																					

sTST (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差	
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	p 値*1 (両側)
<b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b>					
本剤 25mg	163	314.37±52.04	29.92 (23.90, 35.93)	14.30 (6.05, 22.54)	<0.001*2
プラセボ	163	317.82±52.49	15.62 (9.67, 21.57)	-	
<b>4 週時</b>					
本剤 25mg	163	314.37±52.04	29.67 (23.20, 36.13)	9.23 (0.33, 18.14)	0.042
プラセボ	163	317.82±52.49	20.43 (14.03, 26.83)	-	

\*1 ベースライン値、投与群、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、評価時点 (2 週時、4 週時) を固定効果、被験者を変量効果、投与群と評価時点及びベースライン値と評価時点を交互作用項とした線形混合効果モデル  
\*2 名目上の p 値

sLSO (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差	
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	p 値*1 (両側)
<b>2 週時 &lt;探索的評価項目&gt;</b>					
本剤 25mg	163	53.05±27.52	-10.56 (-13.63, -7.50)	-5.24 (-9.44, -1.03)	0.015*2
プラセボ	163	53.35±28.17	-5.33 (-8.36, -2.29)	-	
<b>4 週時</b>					
本剤 25mg	163	53.05±27.52	-13.01 (-16.71, -9.31)	-7.16 (-12.28, -2.04)	0.006
プラセボ	163	53.35±28.17	-5.85 (-9.51, -2.18)	-	

\*1 ベースライン値、投与群、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、評価時点 (2 週時、4 週時) を固定効果、被験者を変量効果、投与群と評価時点及びベースライン値と評価時点を交互作用項とした線形混合効果モデル  
\*2 名目上の p 値

**その他の有効性評価項目**

・ sWASO

4 週時における sWASO のベースラインからの変化量 (平均値) は、本剤 25mg 群で-14.71 分、50mg 群で-14.18 分、プラセボ群で-7.89 分であった。

sWASO (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

評価時期	投与群	n	ベースライン	評価時	ベースラインからの変化量
2 週時	本剤 25mg	157	60.29±35.11	44.86±37.95	-15.25±29.34
	本剤 50mg	156	57.71±34.64	48.96±44.20	-9.55±35.13
	プラセボ	160	61.75±39.04	53.02±37.34	-8.80±26.54
4 週時	本剤 25mg	155	60.29±35.11	45.46±40.15	-14.71±32.76
	本剤 50mg	155	57.71±34.64	44.75±35.41	-14.18±34.56
	プラセボ	158	61.75±39.04	54.32±44.33	-7.89±33.98

平均値±標準偏差

**<安全性>**

- ・二重盲検期における副作用発現率は、本剤 25mg 群で 7.4% (12/163 例)、50mg 群で 11.1% (18/162 例)、プラセボ群で 8.5% (14/164 例) で、主な事象は、傾眠 [25mg 群 3.7% (6/163 例)、50mg 群 6.8% (11/162 例)、プラセボ群 1.8% (3/164 例)] であった。
- ・本試験において、重篤な副作用は報告されなかった。
- ・二重盲検期に治験薬投与中止に至った副作用は、本剤 25mg 群で発疹 0.6% (1/163 例)、50mg 群で浮動性めまい 0.6% (1/162 例) が報告された。
- ・独立安全性委員会により AESI と判定された事象は、本剤 50mg 群の睡眠時麻痺 1 例で、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。反跳性不眠、退薬症候、持ち越し効果の徴候はみられなかった。
- ・本試験において死亡例はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

## ②海外第Ⅲ相臨床試験（ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験）<sup>14-16)</sup>（外国人データ）

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験は、18 歳以上の不眠症患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験である。同じ試験デザインで、本剤の用量のみを変えて実施し、ID-078A301 試験の高用量は 50mg、低用量は 25mg、ID-078A302 試験の高用量は 25mg、低用量は 10mg であった。いずれも、スクリーニング期（7～18 日間）、単盲検のプラセボ run-in 期（13～24 日間）、二重盲検期（12 週間）、プラセボ run-out 期（7 日間）、フォローアップで構成され、プラセボ run-in 期の後に ID-078A301 試験では本剤 25mg 群、50mg 群又はプラセボ群に、ID-078A302 試験では本剤 10mg 群、25mg 群又はプラセボ群に、それぞれ 1 : 1 : 1 の比で無作為に割付け、二重盲検下にて治験薬を 1 日 1 回就寝前に経口投与し、その後、7 日間、単盲検にてプラセボを投与した。

有効性の主要評価項目は、WASO の 4 週時及び 12 週時におけるベースラインからの変化量（検証的解析項目）、LPS の 4 週時及び 12 週時におけるベースラインからの変化量（検証的解析項目）、副次評価項目は sTST の 4 週時及び 12 週時におけるベースラインからの変化量、不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票 (IDSIQ) の Sleepiness スコア\*の 4 週時及び 12 週時におけるベースラインからの変化量、その他の有効性評価項目は sLSO 及び sWASO 等であった。安全性評価項目は有害事象、バイタルサイン、翌日の持ち越し効果、投与中止後の退薬症候、反跳性不眠等であった。

\*IDSIQ は、3 領域 (Alert/Cognition、Mood、Sleepiness) から構成された患者報告アウトカムの評価尺度である。

IDSIQ Sleepiness スコアは、4 項目の質問への患者の回答を基に 0～40 点（整数のみ）でスコアリングされ、高い点ほど日中の眠気が強いことを示す。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

### <有効性>

#### 解析計画

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験ともに、主要評価項目 (WASO 及び LPS) 及び副次評価項目 (sTST 及び IDSIQ sleepiness スコア) それぞれについて、2 用量に対する計 16 の帰無仮説検定を実施した。

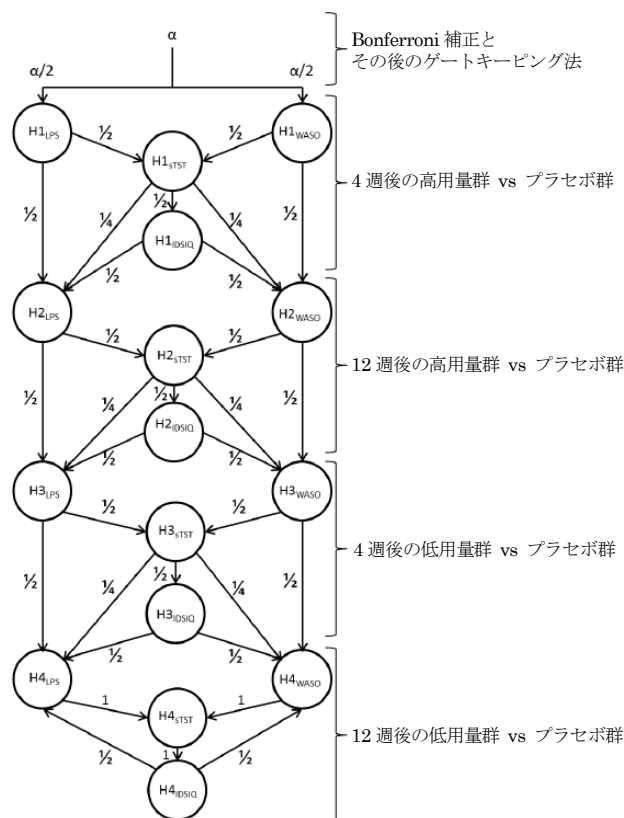
両側有意水準 5% で試験全体の第 1 種の過誤を制御するため、Bonferroni 法に基づくゲートキーピング法を用い、主要及び副次評価項目のそれぞれ 2 つの項目を両側 5% の半分の有意水準で、それぞれ 4 週時の高用量群とプラセボ群の比較、12 週時の高用量群とプラセボ群の比較、4 週時の低用量群とプラセボ群の比較、12 週時の低用量群とプラセボ群の比較の順で検定を行った。

評価項目のベースラインからの変化量は、各応答変数 (WASO、LPS、sTST、又は IDSIQ sleepiness スコア) のベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群 (高用量群、低用量群、プラセボ群)、評価時点 (4 週時、12 週時)、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線形混合効果モデルを用いて解析し、対象の群間差を検定した。

帰無仮説

H1	4 週時の「高用量群」 - 「プラセボ群」 = 0
H2	12 週時の「高用量群」 - 「プラセボ群」 = 0
H3	4 週時の「低用量群」 - 「プラセボ群」 = 0
H4	12 週時の「低用量群」 - 「プラセボ群」 = 0

仮説検定手順



結果

主要評価項目

- ・ WASO (検証的解析結果)

ID-078A301 試験では、本剤 50mg 群及び 25mg 群のいずれも投与 4 週時及び 12 週時ともプラセボ群に対して WASO が有意に短縮した (p<0.0001、線形混合効果モデル)。

ID-078A302 試験では、本剤 25mg 群において投与 4 週時及び 12 週時におけるプラセボ群に対する有意な短縮が示された (それぞれ p=0.0001 及び p=0.0028、線形混合効果モデル)。本剤 10mg 群においては、投与 4 週時ではプラセボ群に対する統計学的有意差は示されず、12 週時ではゲートキーピング法の検定手順で  $\alpha$  が分配されなかったため、探索的解析として実施した結果を下に示した。

WASO (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差	
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	両側 p 値*1 (有意水準)
<b>ID-078A301 試験</b>					
<b>4 週時</b>					
本剤 25mg	310	97.87±38.77	-18.40 (-22.13, -14.67)	-12.20 (-17.44, -6.96)	< 0.0001 (0.025)
本剤 50mg	310	95.48±37.81	-28.98 (-32.67, -25.30)	-22.78 (-28.00, -17.57)	< 0.0001 (0.025)
プラセボ	310	102.511±40.77	-6.20 (-9.93, -2.48)	-	-
<b>12 週時</b>					
本剤 25mg	310	97.87±38.77	-22.97 (-26.96, -18.99)	-11.86 (-17.49, -6.23)	< 0.0001 (0.01875)
本剤 50mg	310	95.48±37.81	-29.41 (-33.40, -25.43)	-18.30 (-23.95, -12.66)	< 0.0001 (0.025)
プラセボ	310	102.51±40.77	-11.11 (-15.13, -7.09)	-	-
<b>ID-078A302 試験</b>					
<b>4 週時</b>					
本剤 10mg	307	104.59±46.17	-15.31 (-19.53, -11.09)	-2.74 (-8.69, 3.22)	0.3669 (0.00977)
本剤 25mg	309	106.03±49.10	-24.19 (-28.47, -19.91)	-11.62 (-17.60, -5.63)	0.0001 (0.025)
プラセボ	308	108.07±48.71	-12.57 (-16.82, -8.32)	-	-

12 週時					
本剤 10mg	307	104.59±46.17	-15.95 (-20.73, -11.17)	-1.95 (-8.67, 4.76)	0.5686* <sup>2</sup> (0)
本剤 25mg	309	106.03±49.10	-24.25 (-29.02, -19.47)	-10.25 (-16.95, -3.55)	0.0028 (0.01563)
プラセボ	308	108.07±48.71	-14.00 (-18.76, -9.24)	-	-

\*1 各応答変数 (WASO、LPS、sTST、又は IDSIQ sleepiness スコア) のベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群 (高用量群、低用量群、プラセボ)、評価時点 (4 週時、12 週時)、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線形混合効果モデル

\*2 名目上の p 値

・ LPS (検証的解析結果)

ID-078A301 試験では、本剤 50mg 群及び 25mg 群のいずれも投与 4 週時及び 12 週時ともプラセボ群に対して LPS が有意に改善した (25mg 群 4 週時 : p=0.0005、50mg 群 4 週時 : p<0.0001、25mg 群 12 週時 : p=0.0015、50mg 群 12 週時 : p<0.0001、線形混合効果モデル)。

ID-078A302 試験では、本剤 25mg 群の投与 4 週時及び 12 週時、並びに 10mg 群の 4 週時におけるプラセボ群に対する統計学的有意差は示されず、10mg 群の 12 週時ではゲートキーピング法の検定手順で  $\alpha$  が分配されなかったため、探索的解析として実施した結果を下に示した。

LPS (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差	
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	両側 p 値* <sup>1</sup> (有意水準)
<b>ID-078A301 試験</b>					
<b>4 週時</b>					
本剤 25mg	310	67.27±38.56	-28.17 (-31.51, -24.83)	-8.32 (-13.01, -3.63)	0.0005 (0.025)
本剤 50mg	310	63.62±37.39	-31.20 (-34.51, -27.90)	-11.35 (-16.02, -6.69)	< 0.0001 (0.025)
プラセボ	310	66.54±39.77	-19.85 (-23.18, -16.52)	-	-
<b>12 週時</b>					
本剤 25mg	310	67.27±38.56	-30.73 (-34.04, -27.42)	-7.59 (-12.27, -2.92)	0.0015 (0.01875)
本剤 50mg	310	63.62±37.39	-34.80 (-38.12, -31.49)	-11.67 (-16.35, -6.99)	< 0.0001 (0.025)
プラセボ	310	66.54±39.77	-23.13 (-26.46, -19.80)	-	-
<b>ID-078A302 試験</b>					
<b>4 週時</b>					
本剤 10mg	307	67.42±41.68	-22.62 (-26.73, -18.50)	-2.61 (-8.41, 3.20)	0.3782 (0.00195)
本剤 25mg	309	68.88±40.55	-26.46 (-30.63, -22.29)	-6.45 (-12.28, -0.61)	0.0303 (0.025)
プラセボ	308	71.82±46.09	-20.01 (-24.15, -15.88)	-	-
<b>12 週時</b>					
本剤 10mg	307	67.42±41.68	-23.09 (-27.60, -18.57)	-3.19 (-9.53, 3.15)	0.3233* <sup>2</sup> (0)
本剤 25mg	309	68.88±40.55	-28.91 (-33.41, -24.40)	-9.01 (-15.34, -2.68)	0.0053 (0.00313)
プラセボ	308	71.82±46.09	-19.89 (-24.38, -15.41)	-	-

\*1 各応答変数 (WASO、LPS、sTST、又は IDSIQ sleepiness スコア) のベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群 (高用量群、低用量群、プラセボ)、評価時点 (4 週時、12 週時)、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線形混合効果モデル

\*2 名目上の p 値

副次評価項目

・sTST

ID-078A301 試験では、本剤 50mg 群及び 25mg 群のいずれも投与 4 週時及び 12 週時ともプラセボ群に対して sTST が有意に延長した (25mg 群 4 週時 :  $p=0.0013$ 、50mg 群 4 週時 :  $p<0.0001$ 、25mg 群 12 週時 :  $p=0.0334$ 、50mg 群 12 週時 :  $p<0.0001$ 、線形混合効果モデル)。

ID-078A302 試験では、本剤 25mg 群において投与 4 週時及び 12 週時におけるプラセボ群に対する有意な改善が示されたが ( $p<0.0001$ 、線形混合効果モデル)、10mg 群においてはゲートキーピング法の検定手順で  $\alpha$  が分配されなかったため、探索的解析として実施した結果を下に示した。

sTST (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差	
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	両側 p 値*1 (有意水準)
<b>ID-078A301 試験</b>					
<b>4 週時</b>					
本剤 25mg	310	309.85±60.11	34.18 (28.72, 39.65)	12.62 (4.95, 20.29)	0.0013 (0.025)
本剤 50mg	310	313.28±57.60	43.62 (38.17, 49.06)	22.06 (14.41, 29.71)	<0.0001 (0.025)
プラセボ	310	315.89±53.14	21.56 (16.10, 27.02)		
<b>12 週時</b>					
本剤 25mg	310	309.85±60.11	47.83 (41.33, 54.33)	9.93 (0.78, 19.08)	0.0334 (0.0375)
本剤 50mg	310	313.28±57.60	57.7 (51.17, 64.17)	19.77 (10.62, 28.92)	<0.0001 (0.025)
プラセボ	310	315.89±53.14	37.9 (31.39, 44.40)	—	—
<b>ID-078A302 試験</b>					
<b>4 週時</b>					
本剤 10mg	307	308.42±51.44	41.01 (35.44, 46.58)	13.37 (5.51, 21.23)	0.0009*2 (0)
本剤 25mg	309	308.49±52.85	43.77 (38.14, 49.41)	16.13 (8.22, 24.04)	<0.0001 (0.0125)
プラセボ	308	307.57±51.52	27.64 (22.02, 33.27)	—	—
<b>12 週時</b>					
本剤 10mg	307	308.42±51.44	50.70 (44.40, 57.01)	13.58 (4.69, 22.48)	0.0028*2 (0)
本剤 25mg	309	308.49±52.85	56.18 (49.81, 62.55)	19.06 (10.13, 27.99)	<0.0001 (0.00781)
プラセボ	308	307.57±51.52	37.12 (30.78, 43.46)	—	—

\*1 各応答変数 (WASO、LPS、sTST、又は IDSIQ sleepiness スコア) のベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群 (高用量群、低用量群、プラセボ)、評価時点 (4 週時、12 週時)、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線形混合効果モデル

\*2 名目上の p 値

・IDSIQ Sleepiness スコア

ID-078A301 試験では、本剤 50mg 群で投与 4 週時及び 12 週時における統計学的有意差が示されたが (4 週時 :  $p<0.0001$ 、12 週時 :  $p=0.0002$ 、線形混合効果モデル)、25mg 群では統計学的有意差は示されなかった (4 週時 :  $p=0.0547$ 、12 週時 :  $p=0.0534$ 、線形混合効果モデル)。ID-078A302 試験では、本剤 25mg 群及び 10mg 群のいずれも投与 4 週時及び 12 週時において、プラセボに対する統計学的有意差は示されなかった (25mg 群 4 週時 :  $p=0.0733$ 、10mg 群 4 週時 :  $p=0.3048$ 、25mg 群 12 週時 :  $p=0.0120$ 、10mg 群 12 週時 :  $p=0.1393$ 、線形混合効果モデル)。

その他の有効性評価項目

・sLSO

本剤の承認審査過程において、ID-078A301 試験及びID-078A302 試験において、本剤群でプラセボ群と比較して sLSO が短縮する傾向が認められたことが評価された。

sLSO (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差 最小二乗平均 (95%信頼区間)
<b>ID-078A301 試験</b>				
<b>4 週時</b>				
本剤 25mg	310	64.45±41.08	-14.85 (-18.07, -11.64)	-7.32 (-11.84, -2.80)
本剤 50mg	309	60.60±34.25	-15.30 (-18.50, -12.10)	-7.76 (-12.27, -3.26)
プラセボ	309	58.48±32.06	-7.54 (-10.75, -4.32)	-
<b>ID-078A302 試験</b>				
<b>4 週時</b>				
本剤 10mg	306	66.38±36.62	-18.62 (-21.85, -15.39)	-4.58 (-9.13, -0.02)
本剤 25mg	309	62.45±34.95	-20.21 (-23.48, -16.94)	-6.17 (-10.76, -1.58)
プラセボ	308	67.26±38.26	-14.04 (-17.30, -10.78)	-

・sWASO

本剤の承認審査過程において、ID-078A301 試験及びID-078A302 試験において、本剤群でプラセボ群と比較して sWASO が短縮する傾向が認められたことが評価された。

sWASO (分) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	n	ベースライン 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群との差 最小二乗平均 (95%信頼区間)
<b>ID-078A301 試験</b>				
<b>4 週時</b>				
本剤 25mg	310	88.50±60.14	-24.26 (-28.84, -19.67)	-8.34 (-14.77, -1.91)
本剤 50mg	309	79.68±53.34	-23.05 (-27.61, -18.48)	-7.13 (-13.54, -0.71)
プラセボ	309	81.57±52.56	-15.92 (-20.50, -11.35)	-
<b>ID-078A302 試験</b>				
<b>4 週時</b>				
本剤 10mg	306	79.15±45.29	-22.79 (-27.28, -18.30)	-4.30 (-10.65, 2.04)
本剤 25mg	309	78.30±43.60	-19.88 (-24.43, -15.34)	-1.39 (-7.78, 4.99)
プラセボ	308	79.56±46.08	-18.49 (-23.03, -13.95)	-

## <安全性>

### ID-078A301 試験

- ・二重盲検期に発現した副作用の発現頻度は、本剤 25mg 群 12.9% (40/310 例)、50mg 群 12.3% (38/308 例)、プラセボ群 9.4% (29/309 例) であった。主な事象 (いずれかの投与群で 1.0%以上) は、傾眠 (25mg 群 2.6%、50mg 群 1.6%、プラセボ群 1.6%) (以下同順)、頭痛 (0%、1.3%、2.9%)、疲労 (1.3%、1.9%、0.3%)、浮動性めまい (1.3%、1.0%、0.3%)、口内乾燥 (0.3%、1.0%、0%) 及びレム睡眠異常 (0%、1.0%、0%) であった。
- ・本試験において、本剤群における重篤な副作用は報告されなかった。
- ・二重盲検期の治験薬投与中止に至った副作用は、本剤 25mg 群で浮動性めまい 2 例、抑うつ気分及び鎮静合併症、睡眠の質低下、睡眠時麻痺が各 1 例、50mg 群で上室性期外収縮、腎機能障害が各 1 例であった。
- ・本試験において、死亡に至った副作用は認められなかった。
- ・本試験では、翌日の持ち越し効果、投与中止後の退薬症候、反跳性不眠の徴候は認められなかった。

### ID-078A302 試験

- ・二重盲検期に発現した副作用の発現頻度は、本剤 10mg 群 10.1% (31/306 例)、25mg 群 12.0% (37/308 例)、プラセボ群 8.2% (25/306 例) であった。主な事象 (いずれかの投与群で 1.0%以上) は、傾眠 [10mg 群 1.3% (4/306 例)、25mg 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。
- ・治療下で発現した重篤な副作用\*は、本剤 10mg 群で微小血管性冠動脈疾患 1 例であった。本症例は試験中止となった。
  - \*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。
- ・二重盲検期の治験薬投与中止に至った副作用は、本剤 10mg 群で微小血管性冠動脈疾患及び下肢静止不能症候群、自殺念慮、筋骨格痛、浮動性めまいが各 1 例、25mg 群で睡眠の質低下、無感情及び混合性幻覚が各 1 例であった。
- ・本試験において、死亡例は認められなかった。
- ・本試験では、翌日の持ち越し効果、投与中止後の退薬症候、反跳性不眠の徴候は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

## 2) 安全性試験

### ①長期投与試験 [国内第Ⅲ相 ID-078A305 試験]<sup>39)</sup>

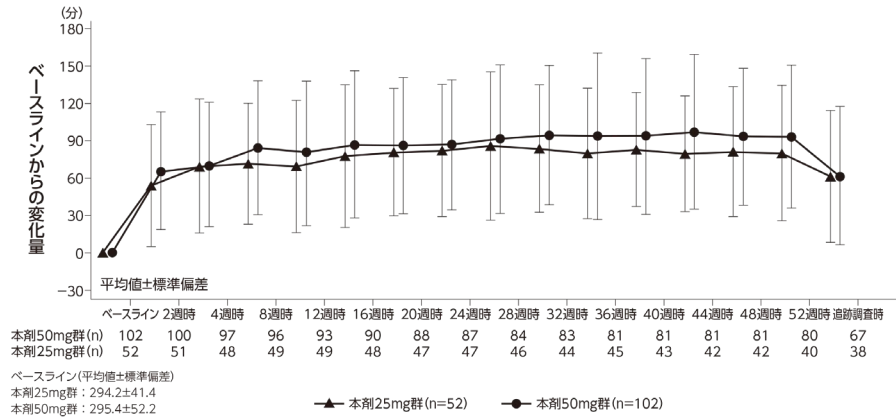
目的	日本人不眠症患者におけるダリドレキサント長期投与の安全性を評価する。																																					
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験																																					
対象	不眠症患者 154 例																																					
主な登録基準	(1) 18 歳以上の男女 (2) DSM-5 に基づき不眠障害と診断された患者 (3) 不眠重症度指数 (ISI) スコアが 15 以上の患者 (4) 普段の就床時刻が 21:30~00:30、就床時間が 6 時間から 9 時間の患者 (5) 無作為化の前 7 日間に自宅で入力した睡眠日誌において、3 夜以上が以下のすべてに該当する患者 (a) sLSO 30 分以上 (b) sWASO 30 分以上 (c) sTST 6.5 時間以下																																					
主な除外基準	(1) BMI が 30.0kg/m <sup>2</sup> 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																																					
試験方法	スクリーニング期 (1~4 週) の後、本剤 25mg 群又は 50mg 群に、それぞれ 1:2 の比で無作為に割付け、非盲検下で治験薬を 1 日 1 回就寝前に 52 週間経口投与した。																																					
評価項目	<b>安全性評価項目</b> 有害事象、バイタルサイン、体重、ECG、臨床検査、C-SSRS、翌日の持ち越し効果 <b>有効性評価項目</b> ・以下の項目の各評価時点におけるベースライン (無作為化前 7 日間の睡眠日誌/IDSIQ に基づく平均値) からの変化量 sTST、sLSO、sWASO 等																																					
結果	<b>&lt;安全性&gt;</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 25mg 群</th> <th>本剤 50mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>解析対象症例</td> <td>52</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>30 (57.7)</td> <td>75 (73.5)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>3 (5.8)</td> <td>6 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>6 (11.5)</td> <td>7 (6.9)</td> </tr> <tr> <td>特に注目すべき有害事象</td> <td>2 (3.8)</td> <td>3 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>10 (19.2)</td> <td>25 (24.5)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った副作用</td> <td>2 (3.8)</td> <td>3 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>特に注目すべき副作用</td> <td>2 (3.8)</td> <td>2 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った副作用</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の発現頻度は、本剤 25mg 群 19.2% (10/52 例)、50mg 群 24.5% (25/102 例) であった。主な事象 (いずれかの投与群で発現頻度 5%以上) は、傾眠 [25mg 群 11.5% (6/52 例)、50mg 群 13.7% (14/102 例)] (以下同順)、倦怠感 [0%、5.9% (6/102 例)] であった。</li> <li>独立安全性委員会 (ISB) により特に注目すべき有害事象と判定された事象は、本剤 25mg 群で 2 例 (3.8%)、50mg 群で 3 例 (2.9%) に認められた。内訳は、25mg 群で傾眠、悪夢が各 1 例 (1.9%)、50mg 群で傾眠 2 例 (2.0%)、睡眠時麻痺 1 例 (1.0%) であった。このうち、50mg 群の傾眠 1 例を除く 4 例は治験薬との関連ありと判定された。</li> <li>本試験において、重篤な副作用は報告されなかった。</li> <li>投与中止に至った副作用は、本剤 25mg 群 3.8% (2/52 例)、50mg 群 2.9% (3/102 例) であった。内訳は、25mg 群で傾眠 2 例、50mg 群で傾眠、倦怠感及び頭痛が各 1 例であった。</li> <li>C-SSRS で自殺念慮、自殺行動を示した患者、翌日の持ち越し効果は認められなかった。</li> <li>本試験において、死亡例は認められなかった。</li> </ul>			本剤 25mg 群	本剤 50mg 群	解析対象症例	52	102	有害事象	30 (57.7)	75 (73.5)	重篤な有害事象	3 (5.8)	6 (5.9)	投与中止に至った有害事象	6 (11.5)	7 (6.9)	特に注目すべき有害事象	2 (3.8)	3 (2.9)	死亡に至った有害事象	0	0	副作用	10 (19.2)	25 (24.5)	重篤な副作用	0	0	投与中止に至った副作用	2 (3.8)	3 (2.9)	特に注目すべき副作用	2 (3.8)	2 (2.0)	死亡に至った副作用	0	0
	本剤 25mg 群	本剤 50mg 群																																				
解析対象症例	52	102																																				
有害事象	30 (57.7)	75 (73.5)																																				
重篤な有害事象	3 (5.8)	6 (5.9)																																				
投与中止に至った有害事象	6 (11.5)	7 (6.9)																																				
特に注目すべき有害事象	2 (3.8)	3 (2.9)																																				
死亡に至った有害事象	0	0																																				
副作用	10 (19.2)	25 (24.5)																																				
重篤な副作用	0	0																																				
投与中止に至った副作用	2 (3.8)	3 (2.9)																																				
特に注目すべき副作用	2 (3.8)	2 (2.0)																																				
死亡に至った副作用	0	0																																				

<有効性>

・ sTST

sTST のベースラインからの変化量は本剤 25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ 4 週時で 70 分及び 71 分、8 週時で 72 分及び 85 分、24 週時で 82 分及び 87 分、52 週時で 81 分及び 94 分であった。

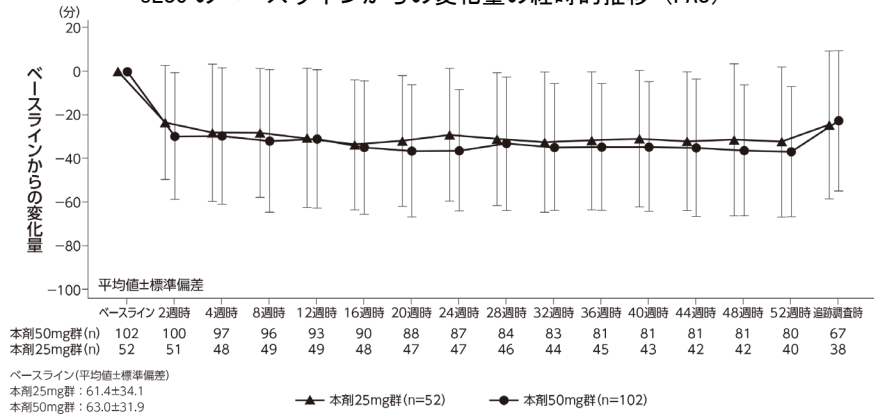
sTST (分) のベースラインからの変化量の経時的推移 (FAS)



・ sLSO

sLSO のベースラインからの変化量は本剤 25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ 4 週時で -28 分及び -29 分、8 週時 -28 分及び -32 分、24 週時で -29 分及び -36 分、52 週時で -32 分及び -37 分であった。

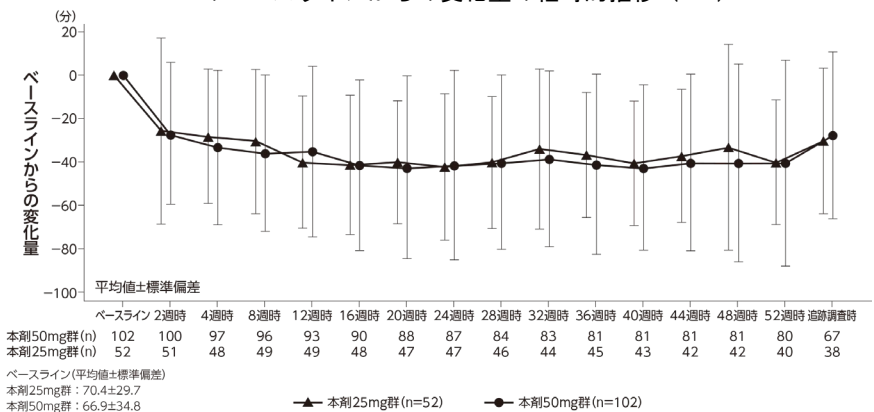
sLSO のベースラインからの変化量の経時的推移 (FAS)



・ sWASO

sWASO のベースラインからの変化量は本剤 25mg 群及び 50mg 群でそれぞれ 4 週時で -28 分及び -33 分、8 週時で -31 分及び -36 分、24 週時で -42 分及び -41 分、52 週時で -40 分及び -40 分であった。

sWASO のベースラインからの変化量の経時的推移 (FAS)



②薬物乱用試験 [海外第 I 相 ID-078-107 試験]<sup>40,41)</sup> (外国人データ)

目的	健康成人を対象にダリドレキサントを単回経口投与したときの乱用の可能性を評価する。																																			
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ダブルダミー、6期クロスオーバー試験																																			
対象	レクリエーションドラッグの使用経験のある健康成人男女 パート A (適格性評価期) : 225 例      パート B (コア期) : 71 例																																			
主な登録基準	(1) 18~55 歳、BMI が 18.0~33.0kg/m <sup>2</sup> かつ体重が 50.0kg 以上の男女 (2) 過去に少なくとも 10 回のレクリエーションドラッグ (治療ではない鎮静剤; ベンゾジアゼピン、ゾルピデム、エスゾピクロン、ガンマヒドロキシブチレート、バルビツール剤) の使用経験があり、かつスクリーニング前 12 週間で少なくとも 1 回の使用経験があり、現在、鎮静剤を使用している者																																			
主な除外基準	(1) スクリーニング時、過度にカフェインを摂取 (1 日の摂取量が 800mg 以上と定義) している者 (2) スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス検査又は B/C 型肝炎検査が陽性の者 (3) スクリーニング前 2 年以内に DSM-IV で定義された薬物若しくはアルコール依存 (ニコチン及びカフェインは除く) を有する、過去若しくは現在治療中の薬物若しくはアルコールに関連した障害 (ニコチン及びカフェインは除く) を有する、又は過去に薬物若しくはアルコール依存に対するリハビリテーションプログラムの参加経験のある者																																			
試験方法	<b>パート A : 適格性評価期</b> 二重盲検クロスオーバー法により少なくとも 3 日間の休薬期間をあけて、スボレキサント 150mg*、ゾルピデム 30mg* 又はプラセボを無作為に単回経口投与した。薬物嗜好性の視覚的評価尺度 (Drug Liking VAS) * による評価で、実薬対照群での最大スコアが 65 以上、プラセボ群とのスコアの差が 15 以上、プラセボ群でのスコアが 40~60 をコア期の適格性基準とした。 <b>パート B : コア期</b> 適格性基準に合致した被験者を、スボレキサント 150mg*、ゾルピデム 30mg*、本剤 50mg、本剤 100mg、本剤 150mg 及びプラセボを投与する 6 つの順序のいずれかに無作為に割付け、少なくとも 3 日間の休薬期間をあけてそれぞれ朝*に単回経口投与した。 *本邦承認外用法・用量																																			
評価項目	<b>主要評価項目</b> コア期の各投与期に投与 24 時間後まで 12 回評価した Drug Liking VAS* の最大効果 (E <sub>max</sub> ) ※Drug Liking VAS : 範囲は 0~100 ポイント、0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。																																			
解析計画	<b>主要評価項目</b> コア期で少なくとも 1 回試験薬を投与された患者を解析対象とし、以下の仮説を検討した。 (1) 対照薬であるゾルピデム及びスボレキサントがプラセボに比べ乱用に関連した明確な反応を引き起こす。 (2) 試験薬である本剤が引き起こす乱用に関連した反応は、実薬対照薬よりも小さい。 (3) 本剤が引き起こす乱用に関連した反応は、プラセボと同程度である。 仮説 (1) では、ゾルピデム 30mg 群、スボレキサント 150mg 群及びプラセボ群における「この時点での」 Drug Liking VAS E <sub>max</sub> スコアの平均値の差の検定に基づいた。期間、順序及び投与群を固定効果、被験者をランダム効果とした線形性混合モデルを適用した。 仮説 (2) 及び仮説 (3) では、本剤のすべての投与に対して統計学的な有意差が達成されなければならない。したがって、多重性の調整は実施しなかった。分散が非正規でない場合、群間比較は対応のある t 検定を用いた。																																			
結果	ゾルピデム 30mg 群及びスボレキサント 150mg 群とプラセボ群との間の Drug Liking VAS E <sub>max</sub> の差が、事前に定義した限度である 15 を超えたため、試験の妥当性が確認された (仮説 1)。 本剤 50mg 群は、陽性対照のスボレキサント 150mg 群及びゾルピデム 30mg 群と比較して E <sub>max</sub> スコアが有意に低かったが (それぞれ p=0.0003、p=0.0007、対応のある t 検定)、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群では有意な差は認められなかった (本剤 100mg 群 vs. スボレキサント 150mg 群 : p=0.1958、符号検定、本剤 150mg 群 vs. スボレキサント 150mg 群 : p=0.6658、対応のある t 検定、本剤 100mg 群 vs. ゾルピデム 30mg 群 : p=0.5000、符号検定、本剤 150mg 群 vs. ゾルピデム 30mg 群 : p=0.6583、符号検定)。 仮説 2 は本剤 50mg 群のみで示され、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群で示されなかったため、仮説 3 の本剤 50mg 群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群のプラセボ群との統計学的判定は行わなかった。  <b>コア期における Drug Liking VAS E<sub>max</sub> の要約統計量</b>																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 50mg 群</th> <th>本剤 100mg 群</th> <th>本剤 150mg 群</th> <th>スボレキサント 150mg 群</th> <th>ゾルピデム 30mg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td colspan="7">E<sub>max</sub>、ポイント</td> </tr> <tr> <td>平均値±標準誤差</td> <td>73.2 (2.11)</td> <td>79.1 (2.07)</td> <td>81.3 (1.79)</td> <td>80.7 (1.88)</td> <td>79.9 (1.81)</td> <td>55.1 (1.54)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>69.0, 77.5</td> <td>75.0, 83.3</td> <td>77.7, 84.8</td> <td>77.0, 84.5</td> <td>76.2, 83.5</td> <td>52.0, 58.1</td> </tr> </tbody> </table>		本剤 50mg 群	本剤 100mg 群	本剤 150mg 群	スボレキサント 150mg 群	ゾルピデム 30mg 群	プラセボ群	例数	63	63	63	63	63	63	E <sub>max</sub> 、ポイント							平均値±標準誤差	73.2 (2.11)	79.1 (2.07)	81.3 (1.79)	80.7 (1.88)	79.9 (1.81)	55.1 (1.54)	95%信頼区間	69.0, 77.5	75.0, 83.3	77.7, 84.8	77.0, 84.5	76.2, 83.5	52.0, 58.1
	本剤 50mg 群	本剤 100mg 群	本剤 150mg 群	スボレキサント 150mg 群	ゾルピデム 30mg 群	プラセボ群																														
例数	63	63	63	63	63	63																														
E <sub>max</sub> 、ポイント																																				
平均値±標準誤差	73.2 (2.11)	79.1 (2.07)	81.3 (1.79)	80.7 (1.88)	79.9 (1.81)	55.1 (1.54)																														
95%信頼区間	69.0, 77.5	75.0, 83.3	77.7, 84.8	77.0, 84.5	76.2, 83.5	52.0, 58.1																														

Drug Liking VAS E <sub>max</sub> の薬剤間の比較			
	平均値	95%信頼区間	片側 p 値*1
(仮説1) 実薬対照群 vs. プラセボ群			
スボレキサント 150mg 群-プラセボ群	25.7	21.4, 29.9	< 0.0001 <sup>a)</sup>
ゾルピデム 30mg 群-プラセボ群 <sup>a)</sup>	24.8	20.5, 29.0	< 0.0001 <sup>a)</sup>
(仮説2) スボレキサント 150mg 群 vs. 本剤群			
スボレキサント 150mg 群-本剤 50mg 群	7.5	3.4, 11.6	0.0003 <sup>b)</sup>
スボレキサント 150mg 群-本剤 100mg 群 <sup>a)</sup>	1.6	-1.5, 4.6	0.1958 <sup>a)</sup>
スボレキサント 150mg 群-本剤 150mg 群 <sup>b)</sup>	-0.6	-3.1, 2.0	0.6658 <sup>b)</sup>
(仮説2) ゾルピデム 30mg 群 vs. 本剤群			
ゾルピデム 30mg 群-本剤 50mg 群 <sup>b)</sup>	6.6	2.7, 10.5	0.0007 <sup>b)</sup>
ゾルピデム 30mg 群-本剤 100mg 群 <sup>a)</sup>	0.7	-3.2, 4.6	0.5000 <sup>a)</sup>
ゾルピデム 30mg 群-本剤 150mg 群 <sup>a)</sup>	-1.4	-5.2, 2.4	0.6583 <sup>a)</sup>
(仮説3) 本剤群 vs. プラセボ群			
本剤 50mg 群-プラセボ群	18.2	13.8, 22.6	n.a. <sup>*2</sup>
本剤 100mg 群-プラセボ群	24.1	19.2, 29.0	n.a. <sup>*2</sup>
本剤 150mg 群-プラセボ群	26.2	22.1, 30.3	n.a. <sup>*2</sup>

\*1 有意水準=片側 0.05  
\*2 本剤 100mg 群及び 150mg 群において、スボレキサント 150mg 群及びゾルピデム 30mg 群との比較で有意差が認められなかったため、検定は実施しなかった。  
a) 符号検定 b) 対応のある t 検定

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「不眠症」である。

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

注) スボレキサントの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはスボレキサントとして 1 日 1 回 20mg を、高齢者には 1 日 1 回 15mg を就寝直前に経口投与する。」である。

注) ゾルピデムの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として 1 回 5~10mg を就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には 1 回 5mg から投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1 日 10mg を超えないこととする。」である。

## (5) 患者・病態別試験

### ・高齢者における有効性 [国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験]<sup>12,13)</sup>

不眠症患者に本剤 25mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 4 週間経口投与した国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験では、非高齢者 (65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) 別の部分集団解析が事前に規定され実施された。sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量について、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)、評価時点 (2 週時、4 週時) を固定効果、被験者を変量効果、投与群と評価時点及びベースライン値と評価時点を交互作用項とした線形混合効果モデルを用いて解析した。結果を以下に示す。

sTST のベースラインからの変化量は、非高齢者の本剤 25mg 群の投与 4 週時を除き、非高齢者及び高齢者の 25mg 群及び 50mg 群の投与 2 週時及び 4 週時のすべてにおいて、プラセボ群に対し有意差が示された (非高齢者 25mg 群 2 週時 : p=0.018、非高齢者 50mg 群 2 週時 : p=0.007、非高齢者 50mg 群 4 週時 : p=0.003、高齢者 25mg 群 2 週時 : p=0.008、高齢者 25mg 群 4 週時 : p=0.011、高齢者 50mg 群 2 週時 : p=0.003、高齢者 50mg 群 4 週時 : p<0.001、いずれも名目上の p 値、線形混合効果モデル)。

sLSO のベースラインからの変化量は、高齢者の本剤 25mg 群の投与 2 週時を除き、非高齢者及び高齢者の 25mg 群及び 50mg 群の投与 2 週時及び 4 週時のすべてにおいて、プラセボ群に対し有意差が示された (非高齢者 25mg 群 2 週時 : p=0.024、非高齢者 25mg 群 4 週時 : p=0.076、非高齢者 50mg 群 2 週時 : p<0.001、非高齢者 50mg 群 4 週時 : p=0.005、高齢者 25mg 群 4 週時 : p=0.032、高齢者 50mg 群 2 週時 : p=0.013、高齢者 50mg 群 4 週時 : p=0.001、いずれも名目上の p 値、線形混合効果モデル)。

sTST (分) のベースラインからの変化 (FAS、年齢層別)

	用量	年齢集団	n	プラセボ群との差	
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	両側 p 値*
2 週時	25mg	非高齢者	110	11.66 (1.98, 21.34)	0.018
		高齢者	47	21.44 (5.81, 37.07)	0.008
	50mg	非高齢者	112	13.25 (3.61, 22.89)	0.007
		高齢者	44	24.18 (8.36, 40.00)	0.003
4 週時	25mg	非高齢者	107	3.98 (-6.62, 14.57)	0.461
		高齢者	48	21.49 (4.94, 38.05)	0.011
	50mg	非高齢者	110	15.95 (5.42, 26.48)	0.003
		高齢者	45	30.51 (13.75, 47.27)	<0.001

\*名目上の p 値、線形混合効果モデル

sLS0 (分) のベースラインからの変化 (FAS、年齢層別)

	用量	年齢集団	n	プラセボ群との差	
				最小二乗平均 (95%信頼区間)	両側 p 値*
2 週時	25mg	非高齢者	110	-5.26 (-9.83, -0.69)	0.024
		高齢者	47	-5.38 (-14.56, 3.80)	0.248
	50mg	非高齢者	112	-10.59 (-15.14, -6.04)	<0.001
		高齢者	44	-11.89 (-21.19, -2.59)	0.013
4 週時	25mg	非高齢者	107	-5.52 (-11.62, 0.58)	0.076
		高齢者	48	-10.22 (-19.55, -0.89)	0.032
	50mg	非高齢者	110	-8.75 (-14.82, -2.69)	0.005
		高齢者	45	-15.79 (-25.24, -6.34)	0.001

\*名目上の p 値、線形混合効果モデル

#### ・高齢者における安全性 [国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験]<sup>12,13)</sup>

国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験において発現した有害事象から、薬理的又は医学的な側面より重要と考えられた、傾眠、疲労、浮動性めまい、転倒、過量投与及び頭痛について、非高齢者 (65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) 別に発現頻度を検討した。その結果、頭痛は、高齢者でのみ認められ、本剤 25mg 群 4.1% (2/49 例)、50mg 群 4.2% (2/48 例)、浮動性めまいは 50mg 群のみで認められ、非高齢者 1.8% (2/114 例)、高齢者 4.2% (2/48 例)、傾眠は 25mg 群で非高齢者 4.4% (5/114 例)、高齢者 2.0% (1/49 例)、50mg 群で非高齢者 8.8% (10/114 例)、高齢者 2.1% (1/48 例) であった。転倒、疲労及び過量投与の報告はなかった。

		本剤 25mg 群	本剤 50mg 群	プラセボ群
二重盲検期の有害事象	非高齢者	20/114 (17.5)	22/114 (19.3)	24/114 (21.1)
	高齢者	9/49 (18.4)	14/48 (29.2)	13/50 (26.0)
頭痛	非高齢者	0/114	0/114	1/114 (0.9)
	高齢者	2/49 (4.1)	2/48 (4.2)	0/50
浮動性めまい	非高齢者	0/114	2/114 (1.8)	1/114 (0.9)
	高齢者	0/49	2/48 (4.2)	0/50
傾眠	非高齢者	5/114 (4.4)	10/114 (8.8)	3/114 (2.6)
	高齢者	1/49 (2.0)	1/48 (2.1)	0/50

n/N (%)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<一般使用成績調査>

【安全性検討事項】

傾眠、薬物乱用の可能性、自殺念慮・自殺行動、睡眠時随伴症、睡眠時麻痺、ナルコレプシー

【目的】

不眠症患者を対象に、本剤の使用実態下での安全性及び有効性について検討する。

【実施計画】

登録期間：2025年7月1日から2029年7月31日まで

調査期間：2025年7月1日から2030年7月31日まで

ただし、登録症例数が安全性解析対象症例数の達成見込みに達した時点で、登録受付を終了する予定である。

目標症例数：安全性解析対象症例として500例

実施方法：中央登録方式

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オレキシン受容体拮抗薬

一般名：スボレキサント、レンボレキサント、ボルノレキサント水和物

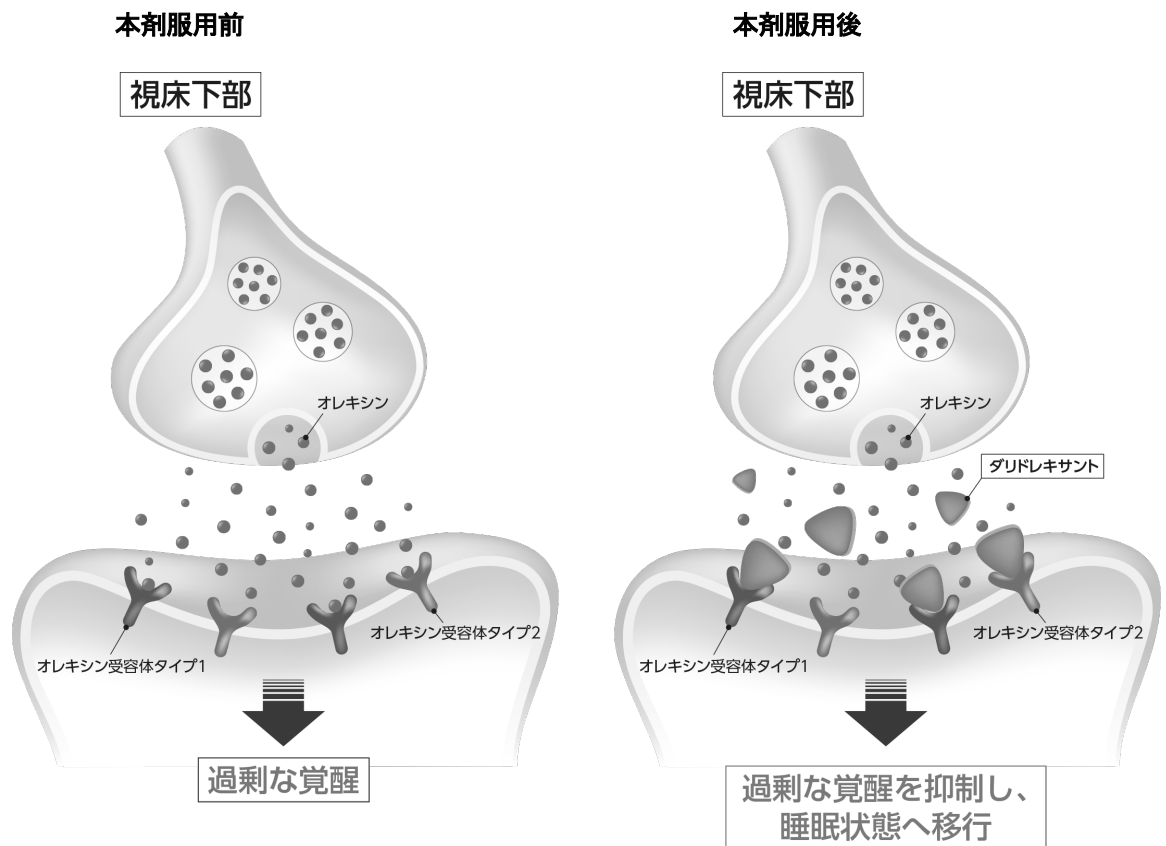
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

オレキシン神経ペプチド（オレキシン A 及びオレキシン B）は、オレキシン受容体に作用して覚醒状態を維持する。不眠症にはオレキシン系が重要な役割を担っている。

ダリドレキサント塩酸塩の遊離体であるダリドレキサントは、デュアルオレキシン受容体拮抗薬であり、脳内の覚醒促進領域においてオレキシン受容体タイプ 1 (OX1R) 及びオレキシン受容体タイプ 2 (OX2R) に結合してオレキシン神経ペプチドによる受容体の活性化をともに阻害することにより、不眠症患者の過剰な覚醒状態を抑制し睡眠状態へと移行させることが期待される。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) オレキシン受容体タイプ1 (OX1R) 及びオレキシン受容体タイプ2 (OX2R) に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>42)</sup>

OX1R 及び OX2R は G タンパク質共役受容体 (GPCR) であり、受容体活性化によりホスホリパーゼ C 経路が刺激され細胞内  $Ca^{2+}$  濃度が一過性に上昇することから、カルシウム遊離アッセイによりダリドレキサントの OX1R 及び OX2R に対する阻害作用 [見かけの平衡解離定数 ( $K_b$  値)] を評価した。

その結果、ダリドレキサントのヒト OX1R 及びヒト OX2R に対する見かけの  $K_b$  値はそれぞれ 0.47nM 及び 0.93nM であり、効力は各種動物で類似していた。また、ダリドレキサントは、オレキシン A 誘発カルシウム遊離に対し同じ結合部位においてオレキシン A と競合的に拮抗する薬剤であることが示された。

ヒト及び動物のオレキシン受容体に対するダリドレキサントの阻害作用

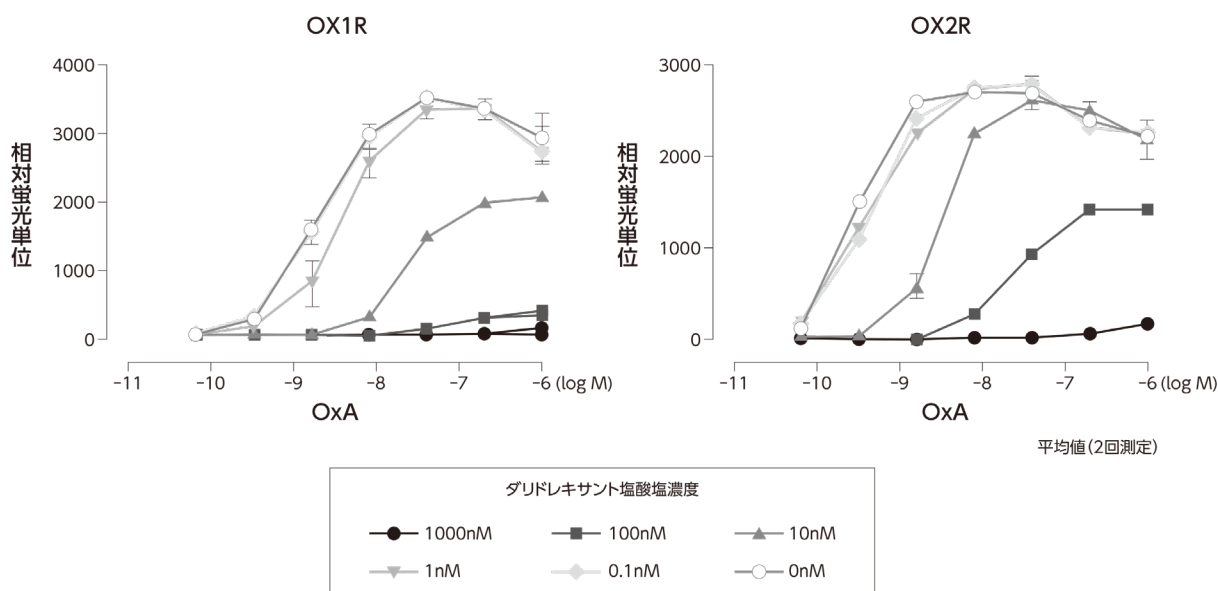
$K_b$ (nM)	ヒト	ラット	イヌ
OX1R	0.47	1.1	0.33
OX2R	0.93	1.7	0.66

幾何平均値 (n=3)

見かけの  $K_b$  値は 1.6nM オレキシン A 存在下で測定した  $IC_{50}$  値から一般化 Cheng-Prusoff 式を用いて算出した。

$K_b$  = 機能試験で測定したリガンドの平衡解離定数

ヒト OX1R 又は OX2R 発現 CHO 細胞におけるオレキシン A 誘発カルシウム遊離の濃度反応曲線



方法: カルシウム感受性色素 (fluo-4 AM) を付加したヒト、ラット又はイヌ組換え OX1R 又は OX2R 発現 CHO 細胞に、ダリドレキサント塩酸塩 (0~1000nM) を添加して室温で 120 分間インキュベートした後、オレキシン A を希釈系列の濃度 (0~1000nM) で添加し、カルシウム遊離を蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR) で測定した。ピーク蛍光値を用いて濃度反応曲線を作成するとともに、見かけの  $K_b$  値を算出した。

## 2) 睡眠に対する作用

### ①ラットにおける睡眠及び覚醒パラメータに対する作用<sup>43,44)</sup>

ラットにダリドレキサント塩酸塩 (10、30、100、300mg/kg) を経口投与したとき、投与後 6 時間においてダリドレキサント群では媒体群と比較し、ホームケージ活動量及び覚醒時間が用量依存的に低下し [両パラメータとも  $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析 (ANOVA)]、ノンレム睡眠及びレム睡眠時間が用量依存的に延長した (それぞれ  $p < 0.0001$  及び  $p = 0.0008$ 、一元配置 ANOVA)。総睡眠時間に対するノンレム睡眠及びレム睡眠時間の割合は、媒体群とダリドレキサント各用量群で差は示されず、自然の睡眠構造からの有意な変化は認められなかった。また、持続的ノンレム睡眠及び持続的レム睡眠に至るまでの平均時間の短縮が認められた。

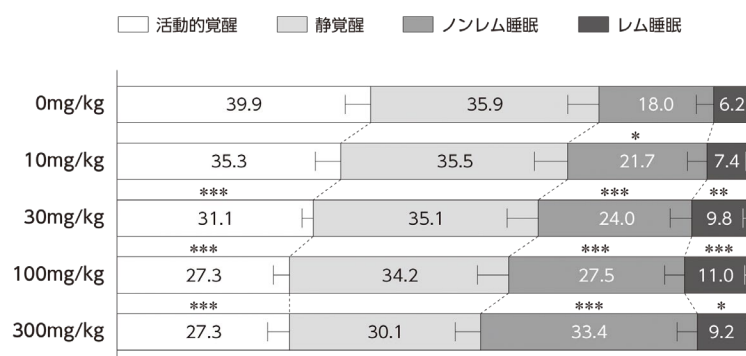
ラットのホームケージ活動量並びに睡眠及び覚醒パラメータに対する  
ダリドレキサントの作用 (投与後 6 時間)

用量	0 (媒体)	10mg/kg	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg
ホームケージ活動量 (カウント/分) <sup>1)</sup>	2.9±0.2	2.3±0.2*	1.9±0.1***	1.3±0.1***	1.4±0.2***
活動的覚醒時間 (%)	39.9±3.9	35.3±4.0	31.1±2.0***	27.3±2.7***	27.3±3.6***
(分)	143.6±13.9	127.1±14.3	112.1±7.2***	98.1±9.6**	98.2±13.0***
静覚醒時間 (%)	35.9±5.0	35.5±5.2	35.1±5.0	34.2±4.8	30.1±4.3
(分)	129.1±18.1	127.9±18.7	126.4±18.1	123.1±17.1	108.4±15.6
総覚醒時間 (%)	75.8±2.8	70.8±3.3	66.2±4.2***	61.5±4.2***	57.4±3.6***
(分)	272.7±10.2	254.9±11.7	238.5±15.0***	221.2±15.1***	206.6±13.0***
ノンレム睡眠時間 (%)	18.0±2.9	21.7±3.0*	24.0±3.4***	27.5±3.1***	33.4±3.0***
(分)	65.0±10.6	78.3±10.7*	86.3±12.3***	99.1±11.2***	120.3±10.7***
レム睡眠時間 (%)	6.2±1.0	7.4±1.2	9.8±1.8**	11.0±1.5***	9.2±1.1*
(分)	22.3±3.4	26.8±4.5	35.2±6.3**	39.7±5.3***	33.1±3.9*
総睡眠時間 (%)	24.2±2.8	29.2±3.3	33.8±4.2***	38.5±4.2***	42.6±3.6***
(分)	87.3±10.2	105.1±11.7	121.5±15.0***	138.8±15.1***	153.4±13.0***
ノンレム睡眠/総睡眠時間比 (%)	71.4±5.6	73.6±3.8	70.8±4.1	71.7±2.3	78.6±2.1
レム睡眠/総睡眠時間比 (%)	28.6±5.6	26.4±3.8	29.2±4.1	28.3±2.3	21.4±2.1
持続的ノンレム睡眠に至る時間 (分)	60.5±15.0	17.4±1.9***	13.4±2.7***	14.7±2.6***	10.8±1.1***
持続的レム睡眠に至る時間 (分)	63.4±6.8	33.0±6.4*	25.4±5.0**	31.0±7.1*	48.3±16.3

平均値±標準誤差 (n=8)

1) 埋め込まれたテレメトリー装置 (送信機) の受信器側における信号強度の変化に基づく覚醒、睡眠の各パラメータにおける%は投与後の 6 時間を 100%としたときの値

投与後 6 時間の各睡眠及び覚醒ステージの相対時間



平均値±標準誤差 (n=8)

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (vs. 媒体群、一元配置 ANOVA)

(一元配置 ANOVA は各パラメータ別に実施し、post-hoc Dunnett 多重比較法で検定)

方法 : 雄 Wistar ラットの皮下に脳波図 (EEG) と筋電図 (EMG) を同時に発信するテレメトリー発信器を埋め込み、無拘束で個別ケージに入れ、24 時間の概日周期下で睡眠ポリグラフ検査を行った。媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) 又はダリドレキサント塩酸塩 (10、30、100、300mg/kg) は、内因性オレキシン濃度が自然に高くなる夜時間 (活動相) の始めに単回強制経口投与した。投与 24 時間前から EEG、EMG 及びホームケージ活動量を遠隔で記録した。各ラットにはクロスオーバー法で全用量を投与し、用量間に 3 日間の休薬期間を設定した。

## ②イヌにおける睡眠及び覚醒パラメータに対する作用<sup>45)</sup>

イヌにダリドレキサント（遊離塩基の非結晶固体散剤；10、30、90mg）を経口投与したとき、投与後6時間においてダリドレキサント群では媒体群と比較して用量依存的に有意な覚醒時間の短縮、並びにレム睡眠及びノンレム睡眠時間の延長を示した（それぞれ  $p=0.0001$ 、 $p=0.0004$ 、 $p=0.002$ 、一元配置 ANOVA）。総睡眠時間に対するノンレム睡眠及びレム睡眠時間の割合は、媒体群とダリドレキサント各用量群で差は示されず、自然の睡眠構造からの有意な変化は認められなかった。

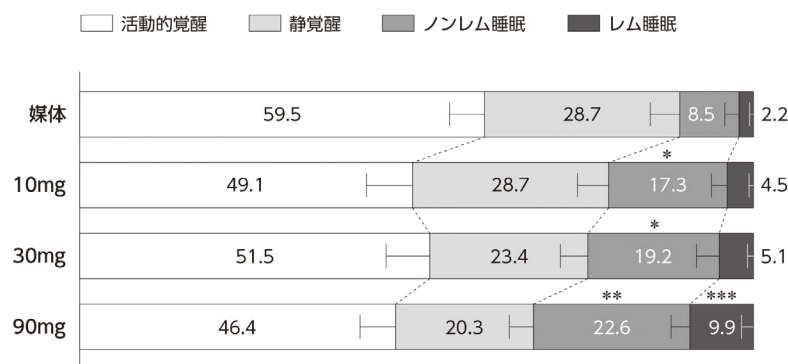
イヌのホームケージ活動量並びに睡眠及び覚醒パラメータに対する  
ダリドレキサントの作用（投与後6時間）

用量	0 (媒体)	10mg (0.6~0.8mg/kg)	30mg (1.8~2.4mg/kg)	90mg (5.5~7.1mg/kg)
活動時間 (分)	77.3±14.2	64.5±12.2	53.9±13.9	57.4±14.3
ホームケージ活動量 (カウント/分) <sup>1)</sup>	7.6±2.8	5.0±2.1	4.9±2.7	4.9±1.8
活動的覚醒時間 (%)	59.5±5.2	49.1±7.0	51.5±6.5	49.4±5.1
(分)	214.2±18.7	176.8±25.2	185.4±23.4	167.0±18.4
静覚醒時間 (%)	28.7±4.5	28.7±4.8	23.4±4.4	20.3±3.7
(分)	103.3±16.2	103.3±17.3	84.2±15.8	73.1±13.3
総覚醒時間 (%)	88.1±1.9	77.9±2.6*	74.9±4.3**	66.7±3.4***
(分)	317.2±7.0	280.4±9.4*	269.6±15.4**	240.1±12.3***
ノンレム睡眠時間 (%)	8.5±2.0	17.3±2.4*	19.2±3.6*	22.6±2.5**
(分)	30.6±7.1	62.2±8.6*	69.0±13.0*	81.3±9.2***
レム睡眠時間 (%)	2.2±0.4	4.5±0.6	5.1±1.1	9.9±2.1***
(分)	7.8±1.6	16.4±2.3	18.4±4.0	35.8±7.6***
総睡眠時間 (%)	10.7±2.1	21.8±2.6*	24.3±4.4*	32.5±3.7***
(分)	38.4±7.6	78.5±9.5*	87.4±15.7*	117.1±13.2***
ノンレム睡眠/総睡眠時間比 (%)	77.5±3.7	77.7±3.0	78.5±3.8	69.8±4.5
レム睡眠/総睡眠時間比 (%)	22.5±3.7	22.3±3.0	21.5±3.8	30.2±4.5
持続的ノンレム睡眠に至る時間 (分)	103.8±26.7	52.7±8.5	35.3±4.5*	41.6±8.5
持続的レム睡眠に至る時間 (分)	136.1±35.6	61.1±9.3	57.0±13.0	49.6±8.6*

平均値±標準誤差 (n=10)

1) 埋め込まれたテレメトリー装置（送信機）の受信器側における信号強度の変化に基づく覚醒、睡眠の各パラメータにおける%は投与後の6時間を100%としたときの値

投与後6時間の各睡眠及び覚醒ステージの相対時間



平均値±標準誤差 (n=10)

\* :  $p<0.05$ , \*\* :  $p<0.01$ , \*\*\* :  $p<0.001$  (vs. 媒体群、一元配置 ANOVA)

(一元配置 ANOVA は各パラメータ別に実施し、post-hoc Dunnett 多重比較法で検定)

方法：雄 Beagle イヌの皮下に脳波図 (EEG) と筋電図 (EMG) を同時に発信するテレメトリー発信器を埋め込み、無拘束で個別ケージに入れ、睡眠ポリグラフ検査及びビデオ記録の自動映像定量化装置により、22 時間イヌの睡眠及び覚醒パラメータ、ホームケージ活動量及び移動度を測定した。ゼラチンカプセルに入れたダリドレキサント遊離塩基の非結晶固体散剤 0mg [媒体：Avicel PH-101/Ac-Di-Sol/Aerosil 200/SLS (75/10/7.5/7.5)]、10mg (0.6~0.8mg/kg 相当)、30mg (1.8~2.4mg/kg 相当) 又は 90mg (5.5~7.1mg/kg 相当) は、イヌの活動期で内因性オレキシンレベルが自然に上昇する日中（午前 10 時）に単回経口投与した（各イヌに、用量間で 1 週間の休薬期間をあけて全用量を投与）。

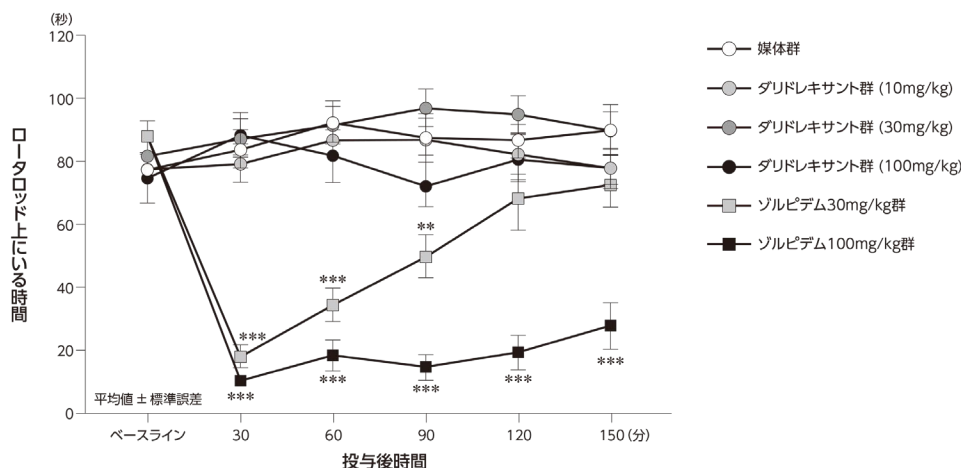
### 3) 覚醒に対する作用

#### ①運動機能試験（ラット）<sup>44,46)</sup>

睡眠から素早く起きて、完全な覚醒に至ること及び正常な運動課題を実施できることが自然な睡眠の重要な特徴であることから、覚醒状態での運動機能におけるダリドレキサントの影響を、対照薬として運動機能抑制作用を有することが知られている GABA-A 受容体修飾薬ゾルピデムを用い、ロータロッド試験により検討した。

その結果、ダリドレキサント群は媒体（0.5%メチルセルロース水溶液）群と比較し、すべての用量群においてすべての評価時間でロータロッド上にいる時間（ロータロッドから落ちるまでの時間）の有意な低下は認められなかった。一方、ゾルピデムは用量依存的にロータロッド上にいる時間を有意に短縮した（ $p < 0.001$ 、二元配置 ANOVA）。

ロータロッド試験におけるダリドレキサント及びゾルピデムの作用



平均値±標準誤差 (n=12/群)

ベースライン値は投与前 60 分に測定

\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$  (vs. 時間ポイントごとの媒体群、二元配置反復測定 ANOVA 後に Dunnett 多重比較法で検定)

方法：雄 Wistar ラットに、トレーニング期間を 1 日設けて試験を 6 回実施し、安定的に課題（次第に回転速度があがるロッド上でバランスをとる）を実施できるようにした後、翌日に 1 回ベースラインセッションを実施し、その 1 時間後（ラットにとって不活動期である日中）に媒体（0.5%メチルセルロース水溶液）、ダリドレキサント塩酸塩（10、30、100mg/kg）若しくはゾルピデム（30、100mg/kg）を単回強制経口投与した。投与後 30、60、90、120 及び 150 分にロータロッド試験を実施し、ロータロッド上にいる時間（ロータロッドから落ちるまでの時間）を覚醒時の運動能の指標として記録した。

#### ②食餌活性化試験（イヌ）<sup>44,47)</sup>

容易に覚醒可能な睡眠であるかどうかを評価する目的で、イヌにダリドレキサントを単回経口投与後、食餌を提示し、その後のイヌの行動及び筋力低下の徴候を 2 台のカメラでビデオ録画し画像をスコア化するとともに、脳波図（EEG）記録及び筋電図（EMG）検査を実施した。

その結果、ダリドレキサント投与 3 時間後に眠ったイヌに食餌を提示すると、いずれの用量でもイヌは直ちに覚醒し、正常な行動をとることが示された。検討した最高用量である 90mg（5.5~7.1mg/kg 相当）まで、いずれの測定時間でもカタプレキシーが想定される筋力低下の徴候はみられなかった。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

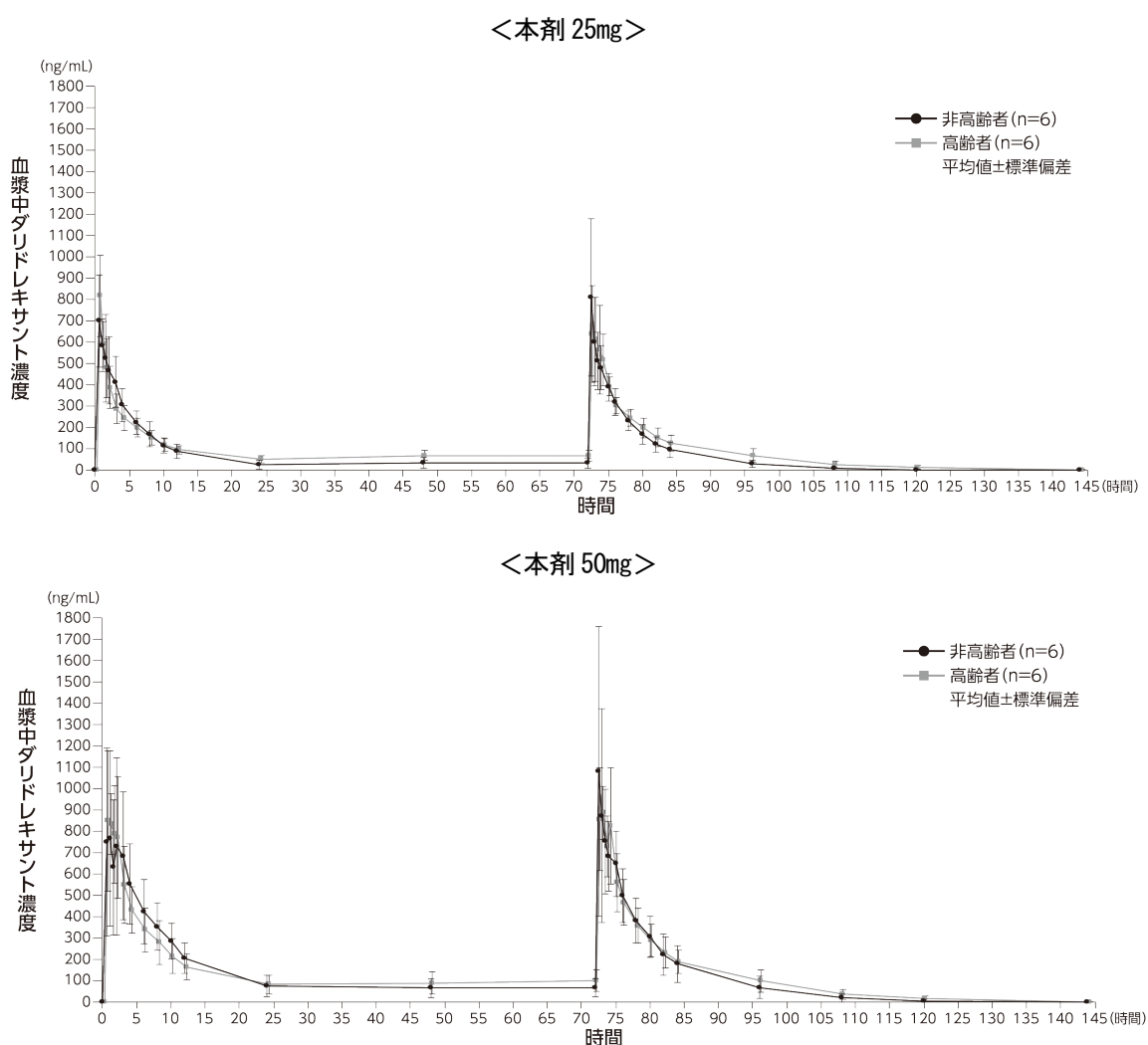
##### 1) 健康成人（単回及び反復投与）[国内第 I 相 ID-078-116 試験]<sup>17)</sup>（日本人データ）

国内第 I 相 ID-078-116 試験において、日本人健康非高齢者男女（20～50 歳）12 例及び健康高齢者男女（65～80 歳）12 例に、本剤 25mg 又は 50mg を 1 日 1 回朝\*、4 日間反復経口投与したとき、1 日目及び 4 日目の血漿中ダリドレキサント濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の薬物動態は、検討した用量範囲で用量比例性を認め、非高齢者と高齢者ではおおむね同様の薬物動態を示した。AUC<sub>0-24</sub>に基づく投与 4 日目の 1 日目に対する蓄積係数は 1 に近い値であり、蓄積性は認められなかった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

日本人健康成人（非高齢者及び高齢者）に 1 日 1 回 4 日間経口投与したときの  
1 日目及び 4 日目の血漿中ダリドレキサント濃度推移\*



※投与 2 日目及び 3 日目は投与直前の血漿中濃度のみ測定した。

日本人健康成人（非高齢者及び高齢者）に1日1回4日間経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤 25mg (n=12)	本剤 50mg (n=12)
<b>1日目</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	779.8 (672.3, 887.2)	1001.2 (812.8, 1189.5)
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	3872.8 (3309.3, 4436.4)	6771.2 (5362.1, 8180.3)
T <sub>max</sub> (h)	0.79 (0.33, 1.25)	1.21 (0.60, 1.82)
t <sub>1/2</sub> (h)	8.91 (6.54, 11.29)	8.32 (6.89, 9.76)
<b>4日目</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	787.9 (615.0, 960.8)*	1148.2 (885.7, 1410.7)
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	4370.0 (3741.7, 4998.4)*	6832.3 (5693.0, 7971.7)
T <sub>max</sub> (h)	0.91 (0.49, 1.33)*	1.13 (0.62, 1.63)
t <sub>1/2</sub> (h)	7.95 (6.34, 9.57)*	7.73 (6.37, 9.10)
蓄積係数	1.11*	1.04

平均値 (95%信頼区間) \*n=11

日本人健康非高齢者（20～50歳）に1日1回4日間経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤 25mg (n=6)	本剤 50mg (n=6)
<b>1日目</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	735.3 (566.5, 904.1)	943.5 (532.5, 1354.5)
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	3927.0 (2804.3, 5049.8)	7184.9 (4446.2, 9923.6)
T <sub>max</sub> (h)	1.00 (-0.05, 2.05)	1.42 (0.11, 2.72)
t <sub>1/2</sub> (h)	6.16 (4.24, 8.08)	6.92 (5.30, 8.53)
<b>4日目</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	867.7 (597.4, 1137.9)	1262.2 (674.9, 1849.4)
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	4114.1 (3185.3, 5042.8)	6804.4 (4605.6, 9003.1)
T <sub>max</sub> (h)	0.75 (0.11, 1.39)	1.00 (-0.05, 2.05)
t <sub>1/2</sub> (h)	6.42 (5.18, 7.65)	6.60 (4.48, 8.71)
蓄積係数	1.06	0.97

平均値 (95%信頼区間)

日本人健康高齢者（65～80歳）に1日1回4日間経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤 25mg (n=6)	本剤 50mg (n=6)
<b>1日目</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	824.2 (635.5, 1012.8)	1058.8 (871.2, 1246.5)
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	3818.6 (3020.1, 4617.1)	6357.5 (4366.6, 8348.4)
T <sub>max</sub> (h)	0.58 (0.37, 0.80)	1.00 (0.34, 1.66)
t <sub>1/2</sub> (h)	11.66 (8.47, 14.85)	9.73 (7.60, 11.86)
<b>4日目</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	692.2 (383.7, 1000.7)*	1034.2 (848.9, 1219.4)
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	4677.2 (3440.9, 5913.6)*	6860.3 (5141.4, 8579.1)
T <sub>max</sub> (h)	1.10 (0.29, 1.91)*	1.25 (0.61, 1.89)
t <sub>1/2</sub> (h)	9.80 (7.06, 12.55)*	8.87 (7.05, 10.69)
蓄積係数	1.16*	1.10

平均値 (95%信頼区間) \*n=5

2) 日本人及び白人 [海外第 I 相 AC-078-105 試験]<sup>8,9)</sup> (日本人を含む外国人データ)

海外第 I 相 AC-078-105 試験において、健康成人男女 (20~50 歳) 日本人 17 例及び白人 16 例に、本剤 25mg 及び 50mg を 1 日 1 回朝食時\*、5 日間反復経口投与したとき、1 日目及び 5 日目の血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

日本人及び白人健康成人に 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	日本人		白人	
	本剤 25mg (n=8)	本剤 50mg (n=8)	本剤 25mg (n=8)	本剤 50mg (n=8)
<b>1 日目</b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	736.8 (518.8, 1046.5)	1183.4 (973.5, 1438.6)	740.3 (491.0, 1116.1)	1215.3 (883.0, 1672.6)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	3870.5 (2631.8, 5692.2)	6756.0 (5792.2, 7880.2)	4448.6 (2983.6, 6632.8)	5741.2 (4724.8, 6976.3)
T <sub>max</sub> (h)	1.10 (0.5, 3.0)	1.25 (0.5, 3.0)	1.25 (1.0, 2.0)	0.75 (0.5, 2.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	8.73 (8.14, 9.37)	7.16 (5.70, 8.98)	7.63 (5.36, 10.86)	5.97 (4.20, 8.48)
<b>5 日目</b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	977.3 (739.4, 1291.8)	1402.9 (1147.4, 1715.4)	903.4 (588.3, 1387.1)	1005.7 (855.5, 1182.2)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	5241.5 (3816.0, 7199.6)	8255.6 (6439.3, 10584.2)	4672.6 (3017.0, 7236.8)	6306.3 (4999.8, 7954.3)
T <sub>max</sub> (h)	1.85 (1.0, 3.7)	1.00 (1.5, 3.0)	1.00 (1.0, 2.0)	2.25 (2.0, 4.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	8.21 (7.06, 9.56)	6.78 (5.16, 8.91)	7.19 (5.06, 10.22)	5.59 (4.31, 7.24)
蓄積係数 (AUC <sub>0-24</sub> の Day5/Day1 比)	1.45	1.29	1.06	1.11

幾何平均値 (95%信頼区間)、ただし T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)

3) 不眠症患者 (反復投与) [国内第 II 相 ID-078A206 試験]<sup>7)</sup> (日本人データ)

国内第 II 相 ID-078A206 試験において、日本人不眠症患者 47 例に本剤 25mg 及び 50mg を、プラセボを加えたクロスオーバー法により 1 日 1 回就寝前 2 日間経口投与したときの本剤 25mg、50mg における 3 日目朝の血漿中ダリドレキサント濃度は以下のとおりであった。

日本人不眠症患者に 1 日 1 回就寝前 2 日間経口投与したときの 3 日目朝の血漿中ダリドレキサント濃度

	本剤 25mg (n=47)	本剤 50mg (n=47)
3 日目朝 (ng/mL)	227.92 ± 127.02	386.11 ± 205.44

平均値 ± 標準偏差

#### 4) 生物学的同等性試験

本剤 25mg 錠と 50mg 錠の生物学的同等性試験 [国内第 I 相 ID-078-124 試験]<sup>48)</sup> (日本人データ)

国内第 I 相 ID-078-124 試験において、日本人健康成人男性 64 例に本剤 25mg 錠 2 錠と 50mg 錠 1 錠を、クロスオーバー法により少なくとも 4 日間の休薬期間をあけて朝単回経口投与\*したとき、AUC 及び C<sub>max</sub> の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性試験ガイドラインの基準 (0.8~1.25) の範囲内であり、本剤 25mg 錠 2 錠と 50mg 錠 1 錠は生物学的に同等であることが示された。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

本剤 25mg 錠 2 錠又は 50mg 錠 1 錠単回投与時の薬物動態パラメータと生物学的同等性

パラメータ	n	幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均比 (25mg 錠×2 錠/ 50mg 錠×1 錠)	幾何平均比の 90%信頼区間
		25mg 錠×2 錠	50mg 錠×1 錠		
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	60	6054.36 (5558.34, 6594.65)	5955.28 (5440.00, 6519.37)	1.02	0.97, 1.07
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	60			1.00	0.96, 1.06
C <sub>max</sub> (ng/mL)	60	1105.86 (1031.35, 1185.75)	1004.80 (918.60, 1099.08)	1.10	1.03, 1.18
t <sub>1/2</sub> (0-24) (h)	60			0.97	0.94, 1.00
		中央値 (範囲)		差の中央値 (25mg 錠×2 錠- 50mg 錠×1 錠)	差の中央値の 90%信頼区間
		25mg 錠×2 錠	50mg 錠×1 錠		
T <sub>max</sub> (h)	60	0.75 (0.5, 4.0)	1.00 (0.5, 6.0)	-0.25	-0.50, 0.00

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響 [海外第 I 相 ID-078-113 試験]<sup>18)</sup> (外国人データ)

外国人健康成人男性 20 例に、本剤 50mg をクロスオーバー法により朝空腹時又は朝食（高脂肪・高カロリー食）開始 30 分後\*に単回経口投与したときの、中止例を除いた 19 例の血漿中ダリドレキサント濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。食後投与により、 $T_{max}$  が 1.28 時間延長し、 $C_{max}$  は 15.6%減少したが、 $t_{1/2}$  及び AUC に大きな変化はなかった。

食事の摂取は本剤の総曝露量を大きく変化させなかったが、食事の摂取時又は摂取直後に投与したときには本剤の薬効の発現が遅延する可能性がある。

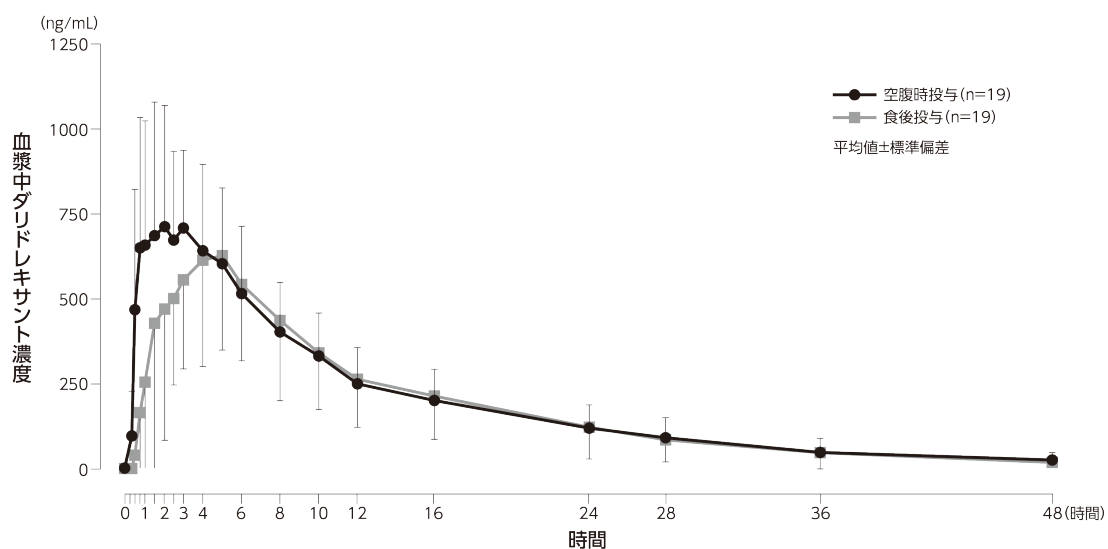
（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「不眠症」である。

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

健康成人に本剤 50mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサント濃度推移



健康成人に本剤 50mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	n	幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均比 (食後/空腹時)	幾何平均比の 90%信頼区間
		空腹時	食後		
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	19	7556.46 (6357.89, 8980.99)	6858.47 (5649.18, 8326.62)	0.9133	0.8341, 1.0000
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	19	9107.36 (7507.75, 11047.78)	8182.35 (6543.40, 10231.82)	0.9042	0.8197, 0.9975
$C_{max}$ (ng/mL)	19	947.09 (806.37, 1112.37)	799.91 (673.14, 950.55)	0.8441	0.7297, 0.9765
$t_{1/2}$ (h)	19	8.87 (7.66, 10.26)	7.83 (6.79, 9.02)	0.8840	0.8313, 0.9401
		中央値 (範囲)		差の中央値 (食後-空腹時)	差の中央値の 90%信頼区間
		空腹時	食後		
$T_{max}$ (h)	19	2.00 (0.5, 5.0)	4.00 (1.0, 8.0)	1.28	0.50, 2.31

## 2) 併用薬の影響

### ① ジルチアゼム〈他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響〉

〔海外第 I 相 AC-078-103 試験〕<sup>21,22)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 14 例に、ジルチアゼム 240mg (中程度の CYP3A 阻害剤) を 1 日 1 回 7 日間反復投与中の 4 日目 (定常状態) に本剤 25mg を単回併用投与したとき、本剤単独投与時に対するダリドレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.41 [1.23~1.61] 及び 2.35 [1.96~2.83] であり、ジルチアゼムとの併用によりそれぞれ 41%及び 135%増加した。また、 $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.76 [1.63~1.91] であり、ジルチアゼムとの併用により延長が認められた。本試験の結果より、本剤と中程度の CYP3A 阻害剤を併用する患者においては本剤の用量調節 (減量) が必要と考えられ、本剤と中程度の CYP3A 阻害剤との併用は「併用注意」として設定した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-7. 相互作用」の項参照)

### ② エファビレンツ<sup>※</sup>〈他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響〉

〔海外第 I 相 ID-078-120 試験〕<sup>49,50)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 22 例に、エファビレンツ<sup>※</sup>600mg (中程度の CYP3A 誘導剤) を 1 日 1 回夜 12 日間反復投与中の 11 日目 (定常状態) に本剤 50mg を単回併用投与したとき、本剤単独投与時に対するダリドレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.65 [0.54~0.78] 及び 0.39 [0.35~0.44] であり、エファビレンツ<sup>※</sup>との併用によりそれぞれ 35%及び 61%減少した。また、 $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.65 [0.58~0.72] であり、エファビレンツ<sup>※</sup>との併用において短縮した。以上より、本剤と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は、本剤の効果が減弱する可能性があることから、「併用注意」として設定した。

(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

※ 国内は販売中止

### ③ ミダゾラム〈本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響〉

〔海外第 I 相 AC-078-104 試験、ID-078-126 試験〕<sup>22,51,52)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 AC-078-104 試験において、健康成人男性 20 例に、本剤 25mg を朝空腹時単回投与\*し 1 時間後にミダゾラム 2mg (CYP3A4 の基質) を単回投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.20 [1.07~1.34]、1.11 [1.03~1.19] 及び 1.05 [0.93~1.20] であった。また、本剤 25mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し 5 日目にミダゾラム 2mg を単回投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.94 [0.83~1.05]、0.98 [0.91~1.05] 及び 0.88 [0.78~0.98] であった。

海外第 I 相 ID-078-126 試験において、健康成人男性 18 例に本剤 50mg を単回投与し 1 時間後にミダゾラム 2mg を単回投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.13 [0.98~1.29]、1.42 [1.28~1.56] 及び 1.08 [1.00~1.17] であり、ミダゾラムの曝露量が 42%増加した。また、本剤 50mg を 8 日間反復投与の 8 日目 (定常状態) にミダゾラム 2mg を単回併用したとき、ミダゾラム単独投与時に対する  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.12 [0.96~1.29]、1.35 [1.23~1.47] 及び 1.14 [1.05~1.23] であった。

したがって、CYP3A 基質で治療域の狭い薬剤 (高用量のシンバスタチン、タクロリムスなど) と併用する場合は注意が必要である。

(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

④ イトラコナゾール〈他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響〉<sup>53)</sup>

CYP3A4 阻害剤及び誘導剤を併用した場合の薬物相互作用について、生理学的薬物速度論 (PBPK) に基づきダリドレキサントの相互作用を予測した。

イトラコナゾール 200mg (強い CYP3A4 阻害剤) を 1 日 1 回 7 日間反復投与中の 4 日目に本剤 25mg を単回投与した際の、ダリドレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均比 (併用/非併用) [90%信頼区間] はそれぞれ 1.43 [1.42~1.44] 及び 5.90 [5.78~6.01]、50mg を単回投与した際はそれぞれ 1.47 [1.46~1.48] 及び 5.82 [5.71~5.94] と推定された。以上より、本剤と強い CYP3A4 阻害剤との併用は、本剤の血中濃度を上昇させ、副作用を増強させる可能性があることから、「禁忌」及び「併用禁忌」として設定した。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII-7. 相互作用」の項参照)

ダリドレキサントの薬物動態に対する CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の作用の予測値及び実測値

相互作用薬 (程度)	ダリドレキサント (mg)		幾何平均比 (90%信頼区間)	
			$AUC_{0-t}$ *1	$C_{max}$
CYP3A4 阻害剤				
シメチジン (弱い)	25	予測値	1.15 (1.15, 1.15)	1.09 (1.09, 1.09)
	50	予測値	1.14 (1.14, 1.14)	1.09 (1.09, 1.09)
ラニチジン (弱い)	25	予測値	1.49 (1.47, 1.50)	1.08 (1.08, 1.08)
	50	予測値	1.49 (1.47, 1.50)	1.09 (1.09, 1.09)
ジルチアゼム (中程度)	25	実測値	2.33 (1.94, 2.81)	1.41 (1.23, 1.61)
	25	予測値	2.43 (2.39, 2.46)	1.22 (1.21, 1.22)
	50	予測値	2.41 (2.37, 2.44)	1.24 (1.23, 1.24)
ベラパミル (中程度)	25	予測値	2.93 (2.88, 2.99)	1.27 (1.26, 1.27)
	50	予測値	2.89 (2.83, 2.94)	1.29 (1.28, 1.29)
エリスロマイシン (中程度)	25	予測値	3.63 (3.55, 3.70)	1.32 (1.31, 1.33)
	50	予測値	3.56 (3.49, 3.64)	1.35 (1.34, 1.35)
フルコナゾール (中程度)	25	予測値	3.08 (3.06, 3.11)	1.31 (1.31, 1.32)
	50	予測値	3.05 (3.03, 3.08)	1.34 (1.33, 1.34)
イトラコナゾール (強い)	25	予測値	5.90 (5.78, 6.01)	1.43 (1.42, 1.44)
	50	予測値	5.82 (5.71, 5.94)	1.47 (1.46, 1.48)
ケトコナゾール*2 (強い)	25	予測値	5.50 (5.39, 5.61)	1.42 (1.41, 1.43)
	50	予測値	5.46 (5.35, 5.57)	1.46 (1.45, 1.48)
CYP3A4 誘導剤				
エファビレンツ*3 (中程度)	50	実測値	0.41 (0.36, 0.46)	0.65 (0.54, 0.78)
	25	予測値	0.35 (0.35, 0.36)	0.64 (0.64, 0.65)
	50	予測値	0.36 (0.35, 0.36)	0.64 (0.63, 0.64)
カルバマゼピン (中程度)	25	予測値	0.55 (0.55, 0.55)	0.77 (0.76, 0.77)
	50	予測値	0.55 (0.55, 0.56)	0.76 (0.76, 0.77)
リファンピシン (強い)	25	予測値	0.26 (0.26, 0.27)	0.55 (0.55, 0.56)
	50	予測値	0.26 (0.26, 0.26)	0.55 (0.54, 0.55)

\*1 各薬物相互作用試験と同じ期間を用い、 $AUC_{0-t}$  を CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の作用の幾何平均比を算出するために使用

\*2 本邦で販売されている剤形は外用剤のみである。

\*3 国内は販売中止

⑤ ワルファリン〈本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響〉

[海外第 I 相 ID-078-126 試験]<sup>52)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 ID-078-126 試験において、健康成人男性 18 例に本剤 50mg を単回投与し 1 時間後にワルファリン 25mg (CYP2C9 の基質) を単回経口投与したときの、ワルファリン単独投与時に対するワルファリンの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.97 [0.91~1.04]、1.00 [0.96~1.04] 及び 1.15 [1.09~1.22] であった。

⑥ ダビガトランエテキシラート〈本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響〉

[海外第 I 相 ID-078-125 試験]<sup>54)</sup> (外国人データ)

ダビガトランエテキシラートはダビガトランのプロドラッグで、排出トランスポーターである P-糖タンパク (P-gp) / 多剤耐性タンパク 1 (MDR1) の基質である。本剤は、*in vitro* で P-gp/MDR1 及び乳癌耐性タンパク (BCRP) を阻害することが示されていることから [50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) はそれぞれ 21.0~24.0  $\mu$ M 及び 3.0  $\mu$ M]、ダビガトランの薬物動態への本剤の影響を検討した。

海外第 I 相 ID-078-125 試験において、健康成人男性 24 例に本剤 50mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与中の 3 日目 (定常状態) にダビガトランエテキシラート 75mg を単回投与したとき、ダビガトランの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> はダビガトランエテキシラート単独投与時と比べそれぞれ 1.29 倍 (幾何平均比の 90%信頼区間 0.97~1.71)、及び 1.42 倍 (同 1.07~1.88) となり、ダビガトランエテキシラートの曝露量が 42%増加した。ダビガトランの t<sub>1/2</sub> 及び T<sub>max</sub> は単独投与時と併用投与時の間で同程度であった。

一方、ダビガトランの活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の薬力学パラメータは、ダビガトランエテキシラート単独投与時と本剤 50mg (定常状態) の併用投与時との間で変化はなかったが、トロンビン時間の薬力学パラメータは、単独投与時と比べ併用投与時に最高トロンビン時間 (TT<sub>max</sub>) 及び 0 時間から最終測定時間までのトロンビン時間-時間曲線下面積 (AUC<sub>TT</sub>) でそれぞれ 1.37 倍及び 1.31 倍増加した。

本試験より、本剤 50mg 反復投与 (定常状態) は弱い P-gp 阻害作用が示唆されたことから、P-gp 基質で治療域の狭い薬剤 (ジゴキシンなど) と併用する場合は注意が必要である。

(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

⑦ ロスバスタチン〈本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響〉

[海外第 I 相 ID-078-106 試験、ID-078-125 試験]<sup>54-56)</sup> (外国人データ)

ロスバスタチンは BCRP の基質であり、限定的に代謝を受け (約 10%)、*in vitro* 代謝試験において CYP に対して弱い基質であることが示されている。

海外第 I 相 ID-078-106 試験では、本剤 25mg (定常状態) がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響が検討された。健康成人男性 20 例に本剤 25mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与中の 4 日目にロスバスタチン 10mg を単回投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用時のロスバスタチンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び t<sub>1/2</sub> の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.93 [0.82~1.04]、0.94 [0.85~1.04] 及び 1.09 [0.92~1.29] であった。

また、海外第 I 相 ID-078-125 試験では、本剤 50mg (定常状態) でのロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響が検討された。健康成人男性 24 例に本剤 50mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与中の 5 日目にロスバスタチン 10mg を単回投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用時のロスバスタチンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び t<sub>1/2</sub> の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.06 [0.93~1.21]、1.00 [0.92~1.10] 及び 1.13 [0.97~1.32] であった。

⑧ ファモチジン〈他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響〉

[海外第 I 相 ID-078-120 試験]<sup>50,57)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 24 例に、ファモチジン 40mg (胃内 pH 調節剤) 単回投与の 3 時間後に本剤 50mg を単回投与したとき、本剤単独投与時に対するダリドレキサントの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.61 [0.50~0.73] 及び 1.03 [0.92~1.16] であり、ファモチジンとの併用により C<sub>max</sub> は 39% 減少したが、AUC<sub>0-∞</sub> に変化はなかった。また、t<sub>1/2</sub> の幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.27 [1.13~1.42] でありファモチジンとの併用において大きな変化はなかった。

⑨ アルコール〈他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響〉

〔海外第 I 相 ID-078-111 試験〕<sup>58,59)</sup> (外国人データ)

健康成人男女 19 例に、アルコールクランプ法を用いて血漿中濃度 0.6g/L に設定したエタノールを 5 時間静脈内投与し、本剤 50mg を単回併用経口投与したとき、本剤単独投与時に対するダリドレキサントの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.96 [0.86~1.08]、1.04 [0.96~1.14] 及び 1.09 [1.01~1.18] であり、アルコールとの併用による影響はなかった。

一方、薬力学的作用を検討した結果、本剤とエタノールの併用投与は本剤単独投与時と比較し、衝動性眼球運動、体の揺れ、Bond & Lader VAS の alertness、及び Adaptive tracking において数値的に相加作用が示された。しかし、いずれの薬力学パラメータに関しても、相加作用を超える作用（相乗作用）は認められなかった。以上より、本剤を投与中の患者の飲酒に関しては注意を喚起する必要があると考えられ、本剤とアルコールとの併用は「併用注意」として設定した。

(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス [海外第 I 相 AC-078-101 試験]<sup>23,24)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-ダリドレキサントを静脈内投与したとき、全身クリアランス (CL) の幾何平均は 4.97L/h (95%信頼区間 : 3.04~8.11) であった。

### (5) 分布容積 [海外第 I 相 AC-078-101 試験]<sup>23,24)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-ダリドレキサントを静脈内投与したとき、定常状態における分布容積 ( $V_{ss}$ ) の幾何平均は 30.98L (95%信頼区間 : 26.32~36.47) であった。

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析<sup>60,61)</sup>

#### (1) 解析方法（外国人データ）

海外において実施した 17 試験 [第 I 相試験 13 試験 (AC-078-101、AC-078-102、AC-078-104、AC-078-105、ID-078-106、ID-078-107、ID-078-108、ID-078-111、ID-078-112、ID-078-113、ID-078-114、ID-078-115、ID-078-117)、第 II 相試験 2 試験 (AC-078A201、AC-078A202)、第 III 相試験 2 試験 (ID-078A301、ID-078A302)] における 412 例の健康成人 (第 I 相試験、9,420 件の血漿中ダリドレキサント濃度) 及び 1,486 例の成人及び高齢の不眠症患者 (第 II 相及び第 III 相試験、3,207 件の血漿中ダリドレキサント濃度)、合計 1,898 例の被験者から得られた 12,627 件の血漿中ダリドレキサント濃度のデータを用いて母集団薬物動態解析を行った結果、ダリドレキサントの薬物動態は非線形消失の 2-コンパートメントモデルにより最も的確に表された。

#### (2) パラメータ変動要因（外国人データ）

母集団薬物動態解析の結果、用量はバイオアベイラビリティに対して、食事状況（食後対絶食時又は軽食／非管理）は吸収遅延時間 ( $t_{lag}$ ) 及び吸収速度定数 ( $k_a$ ) に対して、ダリドレキサントの投与時点（朝、夜）は  $k_a$  に対して、除脂肪体重は中心コンパートメントの分布容積 ( $V_c$ ) 及び消失パラメータのミカエリス・メンテン定数 ( $K_m$ ) に対して、体脂肪量は末梢コンパートメントの分布容積 ( $V_p$ ) 及びコンパートメント間の薬物移動速度 ( $Q$ ) に対して、年齢及びアルカリホスファターゼ (ALP) は  $K_m$  に対して、それぞれ統計学的に有意な共変量として特定された。一方、年齢、身体組成（除脂肪体重及び体脂肪量）及び ALP がダリドレキサントの曝露 (AUC、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{sh}$ ) に及ぼす影響は限定的であり、各特性の測定データの 90% の範囲で典型的な被験者からの差は 20% を超えないことが確認された。以上より、検討したいずれの共変量もダリドレキサントの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

### 4. 吸収

#### ・バイオアベイラビリティ [海外第 I 相 AC-078-101 試験]<sup>23,24,62)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 6 例に、本剤 100mg 朝単回経口投与\*後、予測される  $T_{max}$  時点で  $^{14}C$ -ダリドレキサント (2.02  $\mu g$ ) を静脈内投与したとき、総曝露量 (用量補正) を比較して推定した絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 62.10% (95%信頼区間: 51.55~74.83) であった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

#### ・吸収部位及び吸収率

該当資料なし

<参考>ラット<sup>63,64)</sup>

胆管カニューレ処置ラット ( $^{14}C$ -ダリドレキサントを 10mg/kg 経口投与、又は 1mg/kg 静脈内投与) を用いた代謝試験において、胆汁中排泄率は投与量の 81~93%、尿中排泄率は投与量の 2% 未満であり、胆汁及び尿中に排泄された総放射能の合計に基づくと、投与量の約 90% が消化管から吸収されたことが示された。

#### ・腸肝循環

該当資料なし

<参考>ラット<sup>63)</sup>

胆管カニューレ処置ラット ( $^{14}C$ -ダリドレキサントを 10mg/kg 経口投与、又は 1mg/kg 静脈内投与) を用いた代謝試験において、ラットの胆汁中に未変化体は認められなかったことから、ダリドレキサントが腸肝循環することはないと考えられる。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット<sup>65)</sup>

雄 Wistar ラットにダリドレキサント塩酸塩 30mg/kg 及び 100mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1~6 時間における脳/血漿中総濃度比の平均値は 0.9~1.9 の範囲であった。

ラットにおけるダリドレキサントの脳内移行

用量 (mg/kg)		1 時間	3 時間	6 時間
30	脳内濃度 (ng/g)	3206±3683	226±71	36.8±7.1
	血漿中濃度 (ng/mL)	1468±1251	212±46	39.1±7.1
	脳/血漿中濃度比	1.9±0.5	1.1±0.1	0.9±0.2
100	脳内濃度 (ng/g)	5201±4547	3900±420	773±534
	血漿中濃度 (ng/mL)	2429±1541	2285±197	574±248
	脳/血漿中濃度比	1.8±0.8	1.7±0.1	1.3±0.3

値は、平均値±標準偏差 (n=4/各時間) を表す。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

母乳中への移行の評価 [海外第 I 相 ID-078-122 試験]<sup>66,67)</sup> (外国人データ)

授乳中の健康女性 10 例に本剤 50mg を単回経口投与したとき、母乳中ダリドレキサントの T<sub>max</sub> 中央値は 2.0 時間、t<sub>1/2</sub> 幾何平均値は 6.99 時間で、母乳中へのダリドレキサント累積移行量の幾何平均値は投与 0~24 時間で 8598ng、投与 0~72 時間で 9870ng であった。この結果を母乳中への移行率 (幾何平均値) に変換すると、投与 0~24 時間で 0.0172%、投与 0~72 時間で 0.0197% であった。

<参考>ラット<sup>68)</sup>

分娩後 14 日目の授乳ラットにダリドレキサント塩酸塩 30mg/kg を単回経口投与したとき (乳汁分泌を刺激するためにオキシトシンを筋肉内投与)、ラットの乳汁中に未変化体のダリドレキサント及び 3 種類の主要代謝物が検出された。

ラットにおけるダリドレキサント及びその主要代謝物の乳汁中排泄

		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
ダリドレキサント	乳汁中濃度*	20800±3600	17800	n.s.	n.s.	6.74 <sup>1)</sup>
	血漿中濃度*	1450±310	921	433±194	148±92	BLQ
	乳汁/血漿比	14	19	n.d.	n.d.	n.d.
M1	乳汁中濃度*	318±180	747	n.s.	n.s.	14.8 <sup>1)</sup>
	血漿中濃度*	209±63	544	506±172	677±166	94.0
	乳汁/血漿比	1.5	1.4	n.d.	n.d.	0.2
M3	乳汁中濃度*	1590±700	1810	n.s.	n.s.	BLQ
	血漿中濃度*	947±297	1210	379±103	204±72	BLQ
	乳汁/血漿比	1.7	1.5	n.d.	n.d.	n.d.
M10	乳汁中濃度*	56.9±25.0	67.9	n.s.	n.s.	BLQ
	血漿中濃度*	77.1±22.8	88.1	85.5±26.7	53.4±7.8	BLQ
	乳汁/血漿比	0.7	0.8	n.d.	n.d.	n.d.

n.s.: 採取せず、n.d.: 算出せず、BLQ: 定量下限未満

\*平均値±標準偏差 (ng/mL) n=3 又は n=2 1) n=1

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>ラット

雄 Wistar ラットにダリドレキサント塩酸塩 30mg/kg 及び 100mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1～6 時間における髄液中濃度は脳内総濃度の 1.1～2.5%であった。

#### (5) その他の組織への移行性

血球への移行性 (外国人データ)

海外第 I 相 AC-078-101 試験のマスバランス及び代謝パートにおいて、ダリドレキサント 50mg と  $^{14}\text{C}$ -ダリドレキサント (250nCi) を同時に単回経口投与し、全血中及び血漿中の総放射能濃度 (それぞれ 2329ng eq./mL 及び 3590ng eq./mL) に基づいて赤血球中への移行を評価したところ、血液/血漿濃度比は 0.64 と推定され、赤血球への取り込みは低いことが示された<sup>23,62)</sup>。

<参考>

全身オートラジオグラフィ (ラット)

白色 Wistar ラット (雄 5 例) 及び有色 Lister Hooded ラット (雄 4 例) に、 $^{14}\text{C}$ -ダリドレキサントを 10mg/kg ( $3.7 \times 10^6$  Bq/kg) 単回経口投与し、全身オートラジオグラフィを用いて組織分布を評価した。白色ラットにおいて、ダリドレキサントは速やかに吸収され、放射能の最高濃度はほぼすべての組織で投与 0.5 時間後に認められた。消化管粘膜以外では、最も高い放射能濃度はダリドレキサント排泄器官である肝臓及び腎臓、並びに副腎、褐色脂肪及び心筋において認められた。一方、白色脂肪、鼻粘膜、骨表面、ブドウ膜/網膜及び脈絡叢における放射能濃度は低かった。また、脳における放射能は投与 0.5 時間後のみに認められ、血液中濃度の 34%であった。最高濃度に達した後、放射能濃度は速やかに減少し、投与 24 時間後では、肝臓及び消化管粘膜を除く大部分の組織で定量下限未満であった。また、投与 7 日後では、すべての組織で定量できなかった。有色ラットにおける放射能の組織分布及び消失は、白色ラットとおおむね同様であった。また、ブドウ膜/網膜、有色皮膚及び脳の髄膜内放射能に意味のある残留は認められなかったことから、薬物由来物質はメラニン結合しないことが示された<sup>69)</sup>。

血球への移行性 (in vitro)

*In vitro* でのヒトにおけるダリドレキサントの血液/血漿濃度比は、検討濃度 0.5～20  $\mu\text{g/mL}$  の範囲で 0.54～1.06 であった<sup>70)</sup>。

#### (6) 血漿蛋白結合率<sup>70)</sup>

海外第 I 相 AC-078-101 試験の本剤 25mg 群及び 200mg 群から得られた 36 検体を用い、*ex vivo* における血漿タンパク結合率を測定したところ、臨床検体における血漿タンパク結合率の平均値は 99.9% (範囲：99.7～99.9) であった。

また、*in vitro* におけるダリドレキサントのヒト血清アルブミンに対する結合率は、1.5  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で 94.9%、15  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で 93.9%であった。また、ヒト  $\alpha 1$ -酸性糖蛋白 ( $\alpha 1$ -AGP) に対する結合率は、1.5  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で 98.3%、15  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で 70.2%であった。

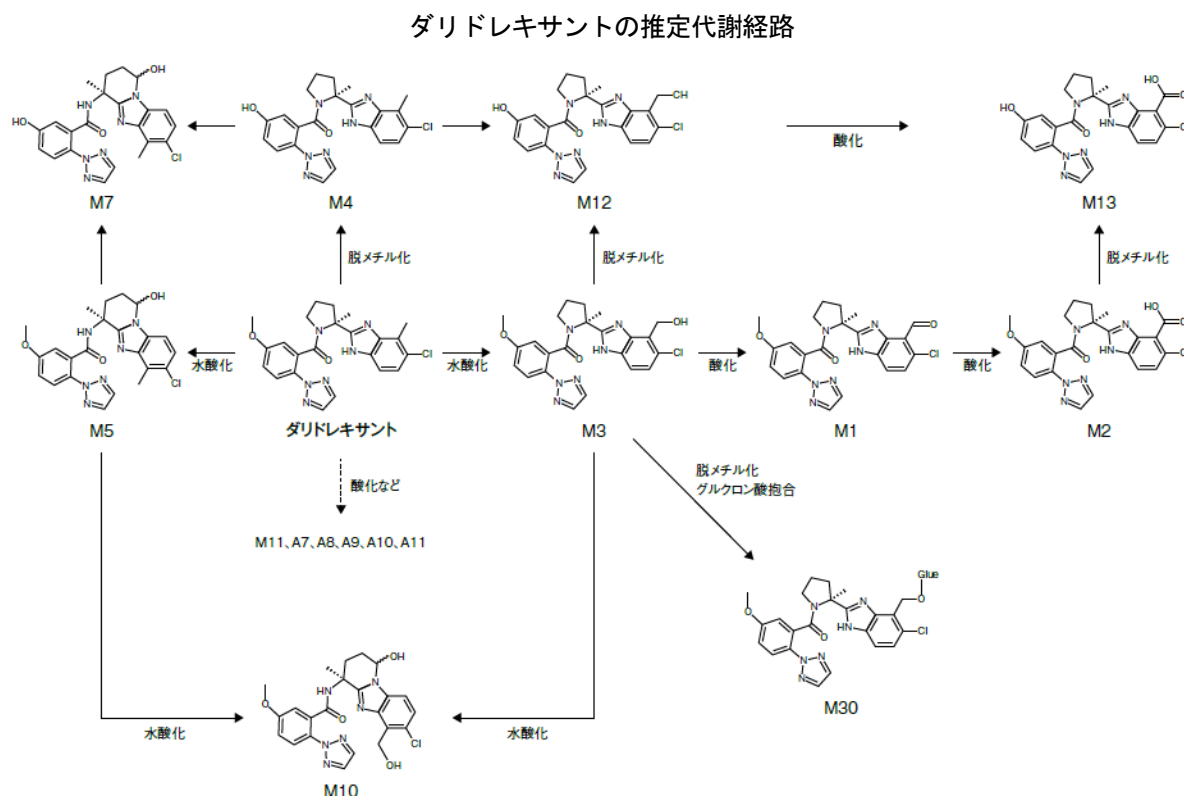
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ダリドレキサントのヒトでの代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた<sup>71)</sup>。ヒトにおいてダリドレキサントの代謝物として合計 77 種が同定され、ヒト血漿、尿及び糞便中にそれぞれ 30、28 及び 60 種類の代謝物が検出された。ヒト血漿中における主要代謝物は、M1 (ACT-776537)、M3 (ACT-776063) 及び M10 (ACT-1016-3307) であった<sup>62,72)</sup>。

主要代謝経路は、*O*-脱メチル化による M4 の生成、メチルベンゾイミダゾールの脂肪族水酸化による M3 の生成と、これに続く M3 の酸化による M1 の生成、ピロリジン環の水酸化による M5 の生成とこれに続く M5 の水酸化による M10 の生成等と考えられた<sup>73)</sup>。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

#### ・代謝に関与する CYP 分子種及び寄与率

<sup>14</sup>C-ダリドレキサントを用い、100  $\mu$  mol/L までの濃度範囲で、ヒト肝マイクロソーム、並びに遺伝子組換え CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 とインキュベーションし、基質の消失速度に基づいてミカエリス・メンテン定数 ( $K_m$ ) 及び最大速度 ( $V_{max}$ ) を推定するとともに、システム間のスケールアップファクター及びヒトの肝臓における各 P450 分子種の量を用いて、全代謝クリアランスに対する各分子種の寄与率を推定した。その結果、ダリドレキサントのヒトでの代謝には主に CYP3A4 が関与しており、*in vitro* 代謝クリアランスの 89% を占めた。CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与することが示されたが、いずれも 3% 未満であった<sup>71)</sup>。

#### ・本剤の CYP 阻害又は誘導作用

*In vitro* 試験において、ダリドレキサントは複数の CYP 分子種を阻害した。最も強い作用は CYP3A4 で認められ、競合阻害試験における  $IC_{50}$  は 7.3~15  $\mu$  mol/L、阻害定数 ( $K_i$ ) は 4.6~4.8  $\mu$  mol/L であり、弱い時間依存的阻害も示した。その他の CYP 分子種に対する阻害作用は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6

及び CYP2D6 を含む複数の P450 分子種で IC<sub>50</sub> は約 50 μmol/L 以上、CYP2C ファミリーの 3 つの分子種 (CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19) で IC<sub>50</sub> は 8.2~19 μmol/L であった。また、ダリドレキサントは、ヒトプレグナン X 受容体 (PXR) を活性化し [50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) : 3 μmol/L]、ヒト肝細胞において CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) 発現を増加させた<sup>74)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>ラット

ラットに <sup>14</sup>C-ダリドレキサントを 10mg/kg 経口投与したとき、投与量の約 90%が消化管から吸収され、絶対的バイオアベイラビリティは 15%であったことから、顕著な初回通過効果を受けると考えられた<sup>64)</sup>。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ダリドレキサントの主要代謝物である M1、M3 及び M10 の活性を、ヒト組換え型 OX1R 及び OX2R 発現 CHO 細胞のカルシウム遊離アッセイ (カルシウム感受性色素の蛍光増加を指標にしたオレキシシン A 誘発カルシウム遊離の阻害) を用いて検討した<sup>75)</sup>。

ダリドレキサント及びその代謝物の阻害作用

化合物	見かけの K <sub>b</sub> (nM)	
	OX1R	OX2R
ダリドレキサント	0.77	0.95
M1 (ACT-776537)	63	45
M3 (ACT-776063)	31	7.8
M10 (ACT-1016-3307)	1190	527

幾何平均値 (n=3)

見かけの K<sub>b</sub> 値は 1.6 又は 8 nM オレキシシン A 存在下で測定した IC<sub>50</sub> 値から一般化 Cheng-Prusoff 式を用いて算出  
IC<sub>50</sub>=50%阻害濃度、K<sub>b</sub>=平衡解離定数、OX1R=オレキシシン 1 受容体、OX2R=オレキシシン 2 受容体

## 7. 排泄

### ・排泄部位、経路及び排泄率（外国人データ）

海外第 I 相 AC-078-101 試験のマスバランス及び代謝パートにおいて、健康成人男性 6 例に  $^{14}\text{C}$ -ダリドレキサント 50mg を単回経口投与したとき、検体採取期間終了時（投与終了後 168 時間）の尿中及び糞便中の総放射能回収率（算術平均値±標準偏差）は、放射能投与量の 84.5±5.8%であり（尿中 27.9±4.3%、糞中 56.6±6.6%）、主要排泄経路は糞便中であることが示された。尿中及び糞便中から回収された未変化体は投与量の 0.3%と微量であった<sup>23,62</sup>。

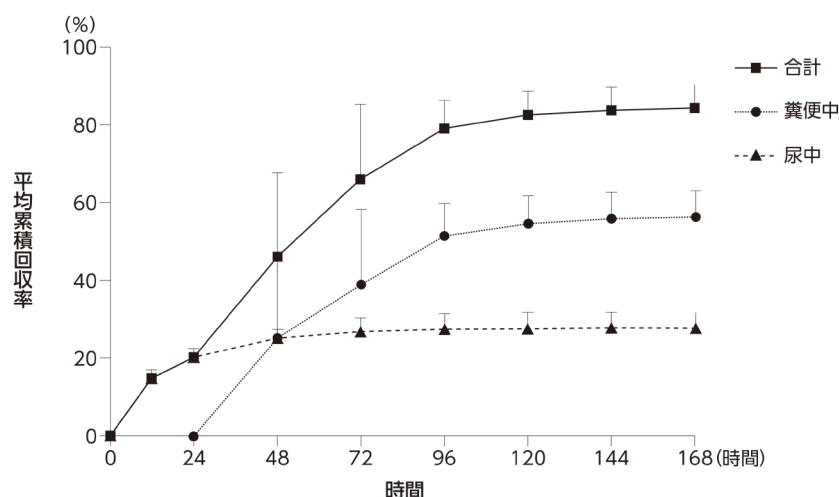
### <参考>ラット

胆管カニューレ処置ラット（n=2）に  $^{14}\text{C}$ -ダリドレキサント 10mg/kg を経口投与したとき、投与後 72 時間までの総放射能回収率は、94~101%であった。胆汁、尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ、81.2~92.5%、1.5~1.6%及び 6.7~11%であり、ラットにおいては胆汁排泄が主要排泄経路であることが示された<sup>64</sup>。

### ・排泄速度（外国人データ）

海外第 I 相 AC-078-101 試験のマスバランス及び代謝パートにおいて、健康成人男性 6 例に  $^{14}\text{C}$ -ダリドレキサント 50mg を単回経口投与したときの経時的総放射能回収率（累積排泄率）は以下のとおりであった<sup>23</sup>。

$^{14}\text{C}$ -ダリドレキサント経口投与後の総放射能回収率の推移（平均値±標準偏差、n=6）



## 8. トランスポーターに関する情報

### ・基質性<sup>76</sup>

*In vitro* 試験において、ダリドレキサントは排出ポンプである多剤耐性タンパク 1/P-糖タンパク (MDR1/P-gp) 及び乳癌耐性タンパク (BCRP)、並びに肝取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 を含む吸収又は消失に関与するトランスポーターの基質ではなかった。一方、主要代謝物は BCRP の基質ではないが、M3 及び M10 は MDR1/P-gp の明らかな基質であった。

・阻害性<sup>7)</sup>

*In vitro* 試験において、ダリドレキサントは有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2 を除くすべてのトランスポーターを阻害した。強い阻害はBCRP及びMATEで認められ、IC<sub>50</sub>は3.0~9.7 μmol/Lであった。OATP、OAT3、OCT1及びMDR1/P-gpに対しては弱い阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>は11~71 μmol/Lであった。

主要代謝物では、M1はOATP1B1を、並びにM1及びM3はOCT1を、それぞれ顕著に阻害したが (IC<sub>50</sub>はそれぞれ4.5 μmol/L、0.5及び8.0 μmol/L)、M1及びM3の定常状態における非結合型のC<sub>max</sub> (最高5nmol/L) と比較すると最も低いIC<sub>50</sub> (0.5 μmol/L) でも約100倍高かった。

ダリドレキサント及びその主要代謝物による薬物トランスポーター阻害

薬物トランスポーター	基質	IC <sub>50</sub> (μmol/L)			
		ダリドレキサント	M1	M3	M10
MDR1/P-gp	ジゴキシシン	24	31	94	>100
	コルヒチン	21	32	>100	>100
BCRP	メトトレキサート	3.0	10	21	>100
OATP1B1	アトルバスタチン	11*	4.5	>30	>50
OATP1B3	アトルバスタチン	16*	>30	>30	>50
OAT1	p-アミノ馬尿酸	>100	>30	>30	>50
OAT3	エストロン-3-硫酸	39	>22.5	>90	>300
OCT1	MPP+及びメトホルミン	71	0.5	8.0	180
OCT2	MPP+	>100	>30	>30	>50
MATE1	メトホルミン	9.7	16	23	230
MATE2-K	メトホルミン	8.4	>22.5	100	>300

MDR: 多剤耐性タンパク、P-gp: P-糖タンパク、BCRP: 乳癌耐性タンパク、OATP: 有機アニオン輸送ポリペプチド、OAT: 有機アニオントランスポーター、OCT: 有機カチオントランスポーター、MATE: 多剤・毒性化合物排出タンパク

MPP+: 1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨージド

\*30分間のプレインキュベーション時間を設定したときの値

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は高いため、血液透析では除去できない。

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 高齢者 [国内第 I 相 ID-078-116 試験]<sup>17)</sup> (日本人データ)

国内第 I 相 ID-078-116 試験において、日本人健康高齢者男女 (65~80 歳) 12 例並びに非高齢者男女 (20~50 歳) 12 例に、本剤 25mg 又は 50mg を 1 日 1 回朝\*、4 日間反復経口投与したとき、1 日目及び 4 日目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。高齢者では、非高齢者と比較して最終相での血漿中濃度がわずかに高くなり  $t_{1/2}$  が延長したが、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は高齢者と非高齢者で大きな違いはなかった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

日本人健康高齢者 (65~80 歳) 及び健康非高齢者 (20~50 歳) に  
1 日 1 回 4 日間経口投与したときの 1 日目及び 4 日目の薬物動態パラメータ

	薬物動態 パラメータ	高齢者 (n=6)	非高齢者 (n=6)	幾何平均比 [高齢者/非高齢者] (90%信頼区間)
本剤 25mg	1 日目			
	$C_{max}$ (ng/mL)	824.2 (635.5, 1012.8)	735.3 (566.5, 904.1)	1.12 (0.89, 1.42)
	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	3818.6 (3020.1, 4617.1)	3927.0 (2804.3, 5049.8)	0.98 (0.77, 1.25)
	$T_{max}$ (h)	0.58 (0.37, 0.80)	1.00 (-0.05, 2.05)	—
	$t_{1/2}$ (h)	11.66 (8.47, 14.85)	6.16 (4.24, 8.08)	1.90 (1.44, 2.50)
	4 日目			
	$C_{max}$ (ng/mL)	692.2 (383.7, 1000.7)*	867.7 (597.4, 1137.9)	0.79 (0.53, 1.15)
	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	4677.2 (3440.9, 5913.6)*	4114.1 (3185.3, 5042.8)	1.14 (0.90, 1.45)
	$T_{max}$ (h)	1.10 (0.29, 1.91)*	0.75 (0.11, 1.39)	—
	$t_{1/2}$ (h)	9.80 (7.06, 12.55)*	6.42 (5.18, 7.65)	1.52 (1.21, 1.90)
蓄積係数	1.16*	1.06	—	
本剤 50mg	1 日目			
	$C_{max}$ (ng/mL)	1058.8 (871.2, 1246.5)	943.5 (532.5, 1354.5)	1.24 (0.79, 1.96)
	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	6357.5 (4366.6, 8348.4)	7184.9 (4446.2, 9923.6)	0.91 (0.64, 1.29)
	$T_{max}$ (h)	1.00 (0.34, 1.66)	1.42 (0.11, 2.72)	—
	$t_{1/2}$ (h)	9.73 (7.60, 11.86)	6.92 (5.30, 8.53)	1.41 (1.13, 1.76)
	4 日目			
	$C_{max}$ (ng/mL)	1034.2 (848.9, 1219.4)	1262.2 (674.9, 1849.4)	0.88 (0.62, 1.25)
	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	6860.3 (5141.4, 8579.1)	6804.4 (4605.6, 9003.1)	1.03 (0.77, 1.38)
	$T_{max}$ (h)	1.25 (0.61, 1.89)	1.00 (-0.05, 2.05)	—
	$t_{1/2}$ (h)	8.87 (7.05, 10.69)	6.60 (4.48, 8.71)	1.38 (1.03, 1.83)
蓄積係数	1.10	0.97	—	

平均値 (95%信頼区間) \* n=5

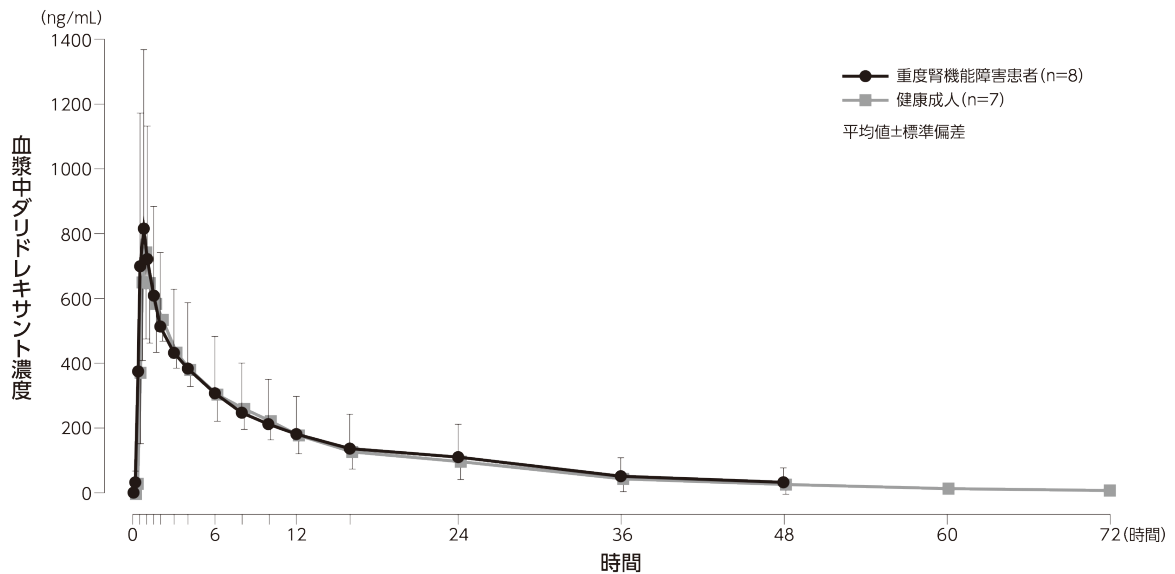
(2) 腎機能障害患者 [海外第 I 相 ID-078-115 試験]<sup>78, 79)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 ID-078-115 試験において、重度腎機能障害患者 [Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスで重度の腎機能障害 (30mL/分未満)] 男女 8 例、及び健康成人男女 7 例に、本剤 25mg を朝単回経口投与\*したときの血漿中ダリドレキサント濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人に対する重度腎機能障害患者の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均比 [90%信頼区間] は、0.94 [0.60~1.46]、1.16 [0.63~2.12] 及び 0.99 [0.66~1.48] であり、健康成人と重度腎機能障害患者との間に違いはなかった。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

重度腎機能障害患者及び健康成人に本剤 25mg を単回経口投与したときの  
血漿中ダリドレキサント濃度推移



重度腎機能障害患者及び健康成人における薬物動態パラメータ

パラメータ	重度腎機能障害患者 (n=8)	健康成人 (n=7)	幾何平均比 (90%信頼区間)
	幾何平均値 (95%信頼区間)		
$C_{max}$ (ng/mL)	744 (573, 965)	794 (445, 1417)	0.94 (0.60, 1.46)
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	7000 (5136, 9541)	5783 (2741, 12199)	1.21 (0.69, 2.12)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	7192 (5138, 10068)	6223 (2780, 13931)	1.16 (0.63, 2.12)
CL/F (L/h)	3.48 (2.48, 4.87)	4.01 (1.79, 8.99)	0.87 (0.47, 1.59)
$V_z/F$ (L)	56.2 (49.1, 64.3)	65.9 (43.8, 99.1)	0.85 (0.64, 1.15)
$t_{1/2}$ (h)	11.2 (7.7, 16.3)	11.4 (7.6, 17.1)	0.99 (0.66, 1.48)
中央値 (範囲)			差の中央値 (90%信頼区間)
$T_{max}$ (h)	0.75 (0.50, 1.50)	0.75 (0.50, 3.00)	-0.25 (-0.75, 0.25)

幾何平均比 = 重度腎機能障害患者 / 健康成人

差の中央値 = 重度腎機能障害患者 - 健康成人

### (3) 肝機能障害患者〔海外第 I 相 ID-078-112 試験〕<sup>19, 20)</sup> (外国人データ)

海外第 I 相 ID-078-112 試験において、軽度及び中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A 及び B) 男女それぞれ 8 例、及び健康成人男女 8 例に、本剤 25mg を朝空腹時単回経口投与\*したときの血漿中ダリドレキサント濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人と比較し、ダリドレキサントの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  (総血漿中濃度に基づく) は、軽度肝機能障害患者でそれぞれ 49% 及び 50%、中等度肝機能障害患者でそれぞれ 26% 及び 58% 減少し、 $T_{max}$  中央値は軽度肝機能障害患者で 1.0 時間、中等度肝機能障害患者で 0.5 時間遅延し、中等度肝機能障害患者では  $t_{1/2}$  が約 2 倍に延長した。

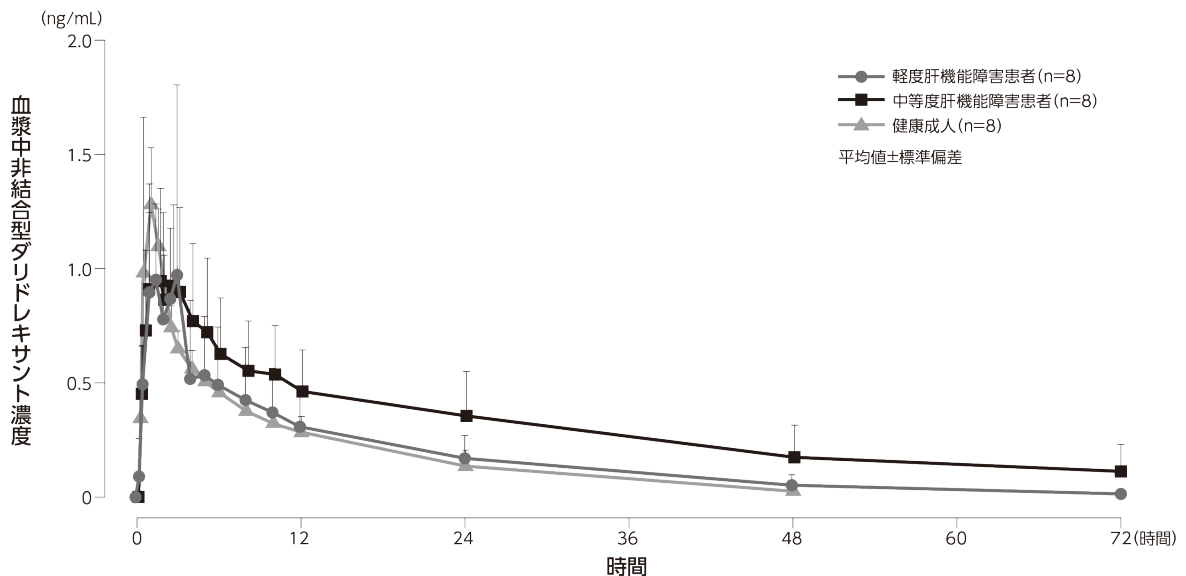
ダリドレキサントは血漿タンパク結合率が高く (99% 以上)、患者における血漿タンパク非結合型画分が 1.9~2.3 倍 (投与後 1 時間及び 3 時間での平均) 増加することから、非結合型ダリドレキサントの薬物動態を評価した。その結果、非結合型ダリドレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比 (肝機能障害患者 / 健康成人) は、 $C_{max}$  が軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 0.92 及び 0.94、 $AUC_{0-\infty}$  が 0.94 及び 1.60 であり、健康成人と比較して軽度肝機能障害患者では違いはなかったが、中等度肝機能障害患者では  $AUC_{0-\infty}$  が 60% 増加した。また、 $t_{1/2}$  の幾何平均比は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 0.97 及び 2.09 であり、中等度肝機能障害患者で延長した。

重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) での薬物動態は検討していない。

\*本邦承認外用法

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

軽度及び中等度肝機能障害患者並びに健康成人に本剤 25mg を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサント濃度推移



軽度及び中等度肝機能障害患者並びに健康成人における薬物動態パラメータ

パラメータ	軽度肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害患者 (n=8)	健康成人 (n=8)	幾何平均比 (90%信頼区間) a)	
				軽度肝機能障害患者/健康成人	中等度肝機能障害患者/健康成人
<b>ダリドレキサント (全体)</b>					
C <sub>max</sub> (ng/mL)	423 (245, 730)	352 (283, 437)	846 (697, 1027)	0.50 (0.35, 0.72)	0.42 (0.29, 0.60)
T <sub>max</sub> (h)	2.00 (0.5, 3.0)	1.25 (0.5, 4.0)	1.00 (0.5, 1.5)	1.00 (0.00, 2.00)	0.50 (0.00, 1.50)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	3402 (1507, 7683)	4957* (2879, 8535)	6707 (4857, 9263)	0.51 (0.28, 0.92)	0.74* (0.39, 1.41)
AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	3154 (1452, 6851)	4502 (3094, 6550)	6358 (4747, 8514)	0.50 (0.29, 0.85)	0.71 (0.41, 1.22)
t <sub>1/2</sub> (h)	10.7 (7.0, 16.5)	22.9 (12.7, 41.3)	11.0 (8.5, 14.2)	0.98 (0.62, 1.55)	2.08 (1.32, 3.30)
CL/F (L/h)	7.35 (3.25, 16.59)	5.04* (2.93, 8.68)	3.73 (2.70, 5.15)	1.97 (1.09, 3.58)	1.35* (0.71, 2.58)
V <sub>z</sub> /F (L)	113.8 (69.9, 185)	120.1* (88.4, 163)	59.0 (46.0, 75.8)	1.93 (1.34, 2.78)	2.04* (1.37, 3.03)
C <sub>u</sub> /C (投与1時間後) (%)	0.30 (0.18, 0.51)	0.40 (0.34, 0.48)	0.18 (0.15, 0.23)	1.63 (1.14, 2.31)	2.21 (1.55, 3.14)
C <sub>u</sub> /C (投与3時間後) (%)	0.33 (0.23, 0.45)	0.37 (0.32, 0.43)	0.15 (0.11, 0.21)	2.12 (1.60, 2.81)	2.39 (1.81, 3.17)
<b>ダリドレキサント (非結合型)</b>					
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.34 (0.95, 1.90)	1.37 (1.16, 1.61)	1.46 (1.26, 1.68)	0.92 (0.72, 1.18)	0.94 (0.74, 1.20)
T <sub>max</sub> (h)	2.00 (0.5, 3.0)	1.25 (0.5, 4.0)	1.00 (0.5, 1.5)	1.00 (0.00, 2.00)	0.75 (0.00, 1.50)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	10.8 (5.58, 20.90)	18.4* (10.23, 33.20)	11.5 (9.66, 13.78)	0.94 (0.57, 1.54)	1.60* (0.93, 2.73)
t <sub>1/2</sub> (h)	10.7 (7.1, 16.2)	22.9 (12.7, 41.4)	11.0 (8.5, 14.2)	0.97 (0.62, 1.53)	2.09 (1.32, 3.30)
CL <sub>u</sub> /F (L/h)	2315 (1196, 4481)	1357* (753, 2444)	2167 (1815, 2588)	1.07 (0.65, 1.75)	0.63* (0.37, 1.07)

幾何平均値 (95%信頼区間)、T<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

C<sub>u</sub>/C : 血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比

a) T<sub>max</sub> は、中央値の差 (軽度肝機能障害患者-健康成人、中等度肝機能障害患者-健康成人)

\*n=6

〔「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照〕

## 11. その他

### ・曝露量-有効性関係 (外国人データ)

海外第Ⅲ相試験 (ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験) において、18 歳以上の不眠症患者に本剤 10mg (n=307)、25mg (n=310 及び 309) 又は 50mg (n=310) を 1 日 1 回就寝前に経口投与したとき、投与 4 週間後及び 12 週間後の有効性評価項目 (LPS、WASO、sTST、IDSIQ sleepiness スコア、睡眠日誌の VAS の睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力) のベースラインからの変化量と、本剤投与翌朝\*の血漿中濃度との間に相関は認められなかった<sup>80)</sup>。

### ・曝露量-安全性関係 (外国人データ)

海外第Ⅲ相試験 (ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験) において、18 歳以上の不眠症患者に本剤 10mg (n=307)、25mg (n=310 及び 309) 又は 50mg (n=310) を 1 日 1 回就寝前に経口投与したとき、投与 4 週間後及び 12 週間後の WAIS-IV (符号) の総スコア及び睡眠日誌の VAS の朝の眠気のベースラインからの変化量と、本剤投与翌朝\*の血漿中濃度との間に相関は認められなかった<sup>80)</sup>。

\*不眠症患者において夜間のダリドレキサントの血漿中濃度を測定することは困難である (睡眠が著しく妨げられるため) ことから、投与翌朝の血漿中濃度を測定した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1、16.6.3 参照]
- 2.3 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者 [10.1、16.7.5 参照]

#### 【解説】

- 2.1 過去に過敏症を発現した場合、一般的には同一成分の再投与により更に重篤な過敏症状を発現する可能性があることから、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者を設定した。本剤には以下の成分が含まれている。

主成分：ダリドレキサント塩酸塩

添加剤：D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、グリセリン、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄\* \*：50mg 錠のみ

- 2.2 重度の肝機能障害により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあり、重度の肝機能障害患者への投与経験はないため設定した。
- 2.3 これらの薬剤は、本剤の代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させることにより、副作用を増強させるおそれがあるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 [17.3.1 参照]
- 8.2 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

#### 【解説】

- 8.1 海外第 I 相 ID-078-108 試験<sup>29,30)</sup>で、自動車運転シミュレーターを用いて、健康中年及び高齢男女 60 例 (50~79 歳) を対象に本剤 50mg 又は 100mg 投与翌朝 (前夜の投与から 9 時間後) の自動車運転への影響を検討したところ、いずれの用量でも、投与初日の翌朝の自動車運転能力は事前に規定した基準内ではなかった。一方、4 日間反復経口投与の翌朝には、自動車運転能力の低下は認められなかった。また、国内及び海外第 III 相臨床試験において、睡眠日誌の VAS 及び WAIS-IV (符号) を用いた評価の結果、本剤投与による翌朝の持ち越し効果を示す傾向は確認されなかった。以上の臨床試験成績に加え、類薬での注意喚起を考慮して設定した。  
(「V-5.- (2) -4) 自動車運転能力への影響 [海外第 I 相 ID-078-108 試験] (外国人データ)」の項参照)  
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。
- 8.2 漫然と継続投与されることを避けるため、類薬と同様の記載とした。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者

症状を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.2 中等度及び重度の呼吸機能障害 (閉塞性睡眠時無呼吸及び中等度以下の慢性閉塞性肺疾患患者を除く) を有する患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.3.2 参照]

##### 9.1.3 閉塞性睡眠時無呼吸及び慢性閉塞性肺疾患患者

長期投与におけるこれらの患者に対する使用経験はない。

##### 9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

#### 【解説】

- 9.1.1 本剤の薬理作用を考慮して設定した。
- 9.1.2 海外第 I 相 ID-078-110 試験<sup>33-35)</sup>、ID-078-121 試験<sup>36)</sup>及び ID-078-109 試験<sup>31,32)</sup>において、本剤 50mg 1 日 1 回夜 5 日間反復経口投与したとき、軽度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者又は中等度の慢性閉塞性肺疾患患者の呼吸器に対する影響は認められなかったが、それ以外の中等度及び重度の呼吸機能障害を有する患者への投与経験はないため設定した。  
(「V-5.- (2) -5) 呼吸機能への影響 ①慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 [海外第 I 相 ID-078-109 試験] (外国人データ)、②閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者 [海外第 I 相 ID-078-110 試験] (外国人データ)、③閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者 [海外第 I 相 ID-078-121 試験] (外国人データ)」の項参照)
- 9.1.3 これらの患者への長期投与経験はないため設定した。
- 9.1.4 中枢神経系の機能低下により、本薬の作用が強くあらわれるおそれがあるため、類薬と同様の記載とした。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(「VII-10. 特定の背景を有する患者 (2) 腎機能障害患者 [海外第 I 相 ID-078-115 試験] (外国人データ)」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者

本剤を投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者への投与経験はない。 [2.2、16.6.3 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する患者

本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [7.3、16.6.3 参照]

【解説】

9.3.1 重度肝機能障害患者への投与経験はないことから設定した。

9.3.2 海外第 I 相 ID-078-112 試験<sup>19,20)</sup>において、軽度及び中等度の肝機能障害患者に本剤 25mg を単回経口投与したとき、中等度肝機能障害患者で薬物動態パラメータへの影響が認められ、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意 7.3」及び「VII-10. 特定の背景を有する患者 (3) 肝機能障害患者 [海外第 I 相 ID-078-112 試験] (外国人データ)」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること<sup>81,82)</sup>。

【解説】

生殖発生毒性試験において有害な作用は認められていないが、妊娠中の女性に対する投与経験は少ないため設定した<sup>81)</sup>。

(「IX-2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に本剤が移行することが確認されている<sup>66)</sup>。

【解説】

海外第 I 相 ID-078-122 試験<sup>66,67)</sup>において、授乳中の健康女性 10 例に本剤 50mg を単回投与したとき、72 時間までの総排出量は母親に投与した量の 0.02%であったため設定した。

(「VII-5. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

【解説】

高齢者に対する一般的な注意を記載した。

(「VII-10. 特定の背景を有する患者 (1) 高齢者 [国内第 I 相 ID-078-116 試験] (日本人データ)」の項参照)

7. 相互作用

10. 相互作用

ダリドレキサントは主に薬物代謝酵素 CYP3A によって代謝される。 [16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール (イトリゾール) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) ポリコナゾール (ブイフェンド) ポサコナゾール (ノクサフィル) リトナビル含有製剤 (カレトラ、ノービア、パキロビッド) コビスタット含有製剤 (シムツーザ、ゲンボイヤ、プレジコビックス) セリチニブ (ジカディア) エンシトレルビル フマル酸 (ゾコーバ) [2.3、16.7.5 参照]	本剤の副作用を増強させるおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。

【解説】

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体 等	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、本剤又は併用薬の投与量の減量の必要性を検討したうえで慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
アルコール（飲酒） [16.7.10 参照]	本剤投与中の患者の飲酒に注意する必要がある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強させる。
中程度の CYP3A 阻害剤 ジルチアゼム、 ベラパミル、 エリスロマイシン、 フルコナゾール 等 [7.4、16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A を中程度に阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、 フェニトイン、 エファビレンツ、 カルバマゼピン 等 [16.7.3 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A を誘導し、本剤の血漿中濃度を減少させる。
CYP3A 基質 ミダゾラム、 シンバスタチン、 タクロリムス 等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害し、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
治療域の狭い P-gp 基質 ジゴキシン 等 [16.7.7 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害し、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

### 【解説】

#### 【中枢神経抑制剤】

本剤は中枢神経系への作用を有し、中枢神経抑制剤による中枢神経系抑制作用を増強させるおそれがあるため設定した。

#### 【アルコール（飲酒）】

健康成人男女 21 例に、エタノール静脈内投与時（血漿中濃度 0.6g/L）に本剤 50mg を単回投与したとき、ダリドレキサントの薬物動態にアルコールの影響は認められなかったが、薬力学評価項目（衝動性眼球運動、体の揺れ、Bond & Lader VAS の alertness 及び Adaptive tracking）において数値的に相加作用がみられたことから設定した。

（「VII-1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響 2）併用薬の影響 ⑨アルコール [海外第 I 相 ID-078-111 試験]（外国人データ）」の項参照）

#### 【中程度の CYP3A 阻害剤】

外国人健康成人を対象としたジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）との薬物相互作用試験において、ジルチアゼム 240mg1 日 1 回 7 日間反復投与中に本剤 25mg を単回併用投与したとき、ダリドレキサントの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ 1.4 倍及び 2.4 倍に上昇した。本剤と中程度の CYP3A 阻害剤を併用するとダリドレキサントの曝露量が増加し、本剤の副作用が増強するおそれがあることから設定した。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII-1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響 2）併用薬の影響 ①ジルチアゼム [海外第 I 相 AC-078-103 試験]（外国人データ）」の項参照）

#### [強い又は中程度の CYP3A 誘導剤]

本剤は、主に CYP3A4 によって代謝される。外国人健康成人を対象としたエファビレンツ<sup>®</sup>(中程度の CYP3A 誘導剤) との薬物相互作用試験において、エファビレンツ<sup>®</sup>600mg1 日 1 回 12 日間反復投与中に本剤 50mg を単回併用投与したとき、ダリドレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 35% 及び 61% 減少した。本剤と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の効果が減弱するおそれがあることから設定した。

(「VII-1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響 ②エファビレンツ<sup>®</sup> [海外第 I 相 ID-078-120 試験] (外国人データ)」の項参照)

※ 国内は販売中止

#### [CYP3A 基質]

本剤は、CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示す。外国人健康成人を対象としたミダゾラム (CYP3A4 の基質) との薬物相互作用試験において、本剤 25mg 単回投与時にミダゾラム 2mg を単回併用投与、又は本剤 25mg 反復投与時にミダゾラム 2mg を単回併用投与したときはミダゾラムの薬物動態に影響はなかったが、本剤 50mg 単回投与時又は 50mg 反復投与時にミダゾラム 2mg を単回併用投与したとき、ミダゾラムの  $AUC_{0-24}$  がそれぞれ 42% 及び 35% 増加した。本剤 50mg と治療域の狭い CYP3A 基質を併用する場合は、CYP3A 基質の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

(「VII-1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響 ③ミダゾラム [海外第 I 相 AC-078-104 試験、ID-078-126 試験] (外国人データ)」及び「VII-6. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率・本剤の CYP 阻害又は誘導作用」の項参照)

#### [治療域の狭い P-gp 基質]

本剤は、P-gp に対して弱い阻害作用を示す。外国人健康成人を対象としたダビガトランエテキシラート (P-gp の基質) との薬物相互作用試験において、本剤 50mg 反復投与時にダビガトランエテキシラート 75mg を単回併用投与したとき、ダビガトランエテキシラートの  $AUC_{0-t}$  が 42% 増加した。本剤 50mg と治療域の狭い P-gp 基質を併用する場合は、P-gp 基質の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

(「VII-1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響 ⑥ダビガトランエテキシラート [海外第 I 相 ID-078-125 試験] (外国人データ)」及び「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照)

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	傾眠	頭痛・頭部不快感	浮動性めまい、睡眠時麻痺	
一般・全身障害		倦怠感・疲労		
精神障害		悪夢		幻覚、異常な夢、睡眠時随伴症（夢遊症、ねごと等）
胃腸障害			悪心	
免疫系障害				過敏症（発疹、蕁麻疹等）

【解説】

本剤の国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験<sup>12,13)</sup>及び ID-078A305 試験<sup>39)</sup>において報告された合計の発現例数が3例（0.6%）以上の副作用及び企業中核データシート（CCDS）に記載されている副作用に基づいて設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験（二重盲検期）

	本剤 25mg 群	本剤 50mg 群
症例数	163	162
副作用発現症例数	12	18
副作用の発現率（%）	7.4	11.1

副作用の種類	発現症例数（発現率%）	
	本剤 25mg 群	本剤 50mg 群
<b>神経系障害</b>	7 (4.3)	13 (8.0)
傾眠	6 (3.7)	11 (6.8)
浮動性めまい	0	3 (1.9)
睡眠時麻痺	0	1 (0.6)
頭痛	1 (0.6)	0
<b>臨床検査</b>	1 (0.6)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)
血中カリウム減少	0	1 (0.6)
白血球数減少	0	1 (0.6)
プロトロンビン時間比増加	1 (0.6)	0
<b>代謝および栄養障害</b>	0	2 (1.2)
食欲減退	0	1 (0.6)
高尿酸血症	0	1 (0.6)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	2 (1.2)	1 (0.6)
倦怠感	0	1 (0.6)
異常感	2 (1.2)	0
<b>精神障害</b>	1 (0.6)	1 (0.6)
悪夢	1 (0.6)	1 (0.6)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	0	1 (0.6)
好酸球増加症	0	1 (0.6)
<b>胃腸障害</b>	0	1 (0.6)
下痢	0	1 (0.6)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0	1 (0.6)
関節痛	0	1 (0.6)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	1 (0.6)	0
発疹	1 (0.6)	0

ICH 国際医薬用語集（MedDRA） version 25.0

国内第Ⅲ相 ID-078A305 試験（長期投与試験）

	本剤 25mg 群	本剤 50mg 群
症例数	52	102
副作用発現症例数	10	25
副作用の発現率 (%)	19.2	24.5

副作用の種類	発現症例数 (発現率%)	
	本剤 25mg 群	本剤 50mg 群
<b>神経系障害</b>	8 (15.4)	16 (15.7)
傾眠	6 (11.5)	14 (13.7)
頭痛	1 (1.9)	3 (2.9)
頭部不快感	1 (1.9)	1 (1.0)
鎮静合併症	0	1 (1.0)
睡眠時麻痺	0	1 (1.0)
健忘	1 (1.9)	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	0	10 (9.8)
倦怠感	0	6 (5.9)
口渇	0	2 (2.0)
疲労	0	1 (1.0)
離脱症候群	0	1 (1.0)
<b>精神障害</b>	1 (1.9)	3 (2.9)
悪夢	1 (1.9)	2 (2.0)
気分の落ち込み	0	1 (1.0)
<b>胃腸障害</b>	0	2 (2.0)
悪心	0	2 (2.0)
<b>臨床検査</b>	2 (3.8)	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.0)
遊離サイロキシン減少	1 (1.9)	0
体重増加	1 (1.9)	0
<b>血管障害</b>	0	1 (1.0)
低血圧	0	1 (1.0)

MedDRA version 25.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

本剤の過量投与に関する情報は少ない。臨床薬理試験において健康被験者に最大で本剤 200mg を単回投与した。

50mg を超える用量では、傾眠、筋力低下、睡眠時麻痺、注意力障害、疲労、頭痛及び便秘の副作用が観察された（外国人データ）。

#### 13.2 処置

本剤に特異的な解毒剤はない。ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は高いため、血液透析では除去できない。

#### 【解説】

13.1 本剤の臨床試験では、海外第Ⅰ相試験において単回投与で最大 200mg、反復投与で 100mg までの投与経験がある。過量投与が行われた場合、副作用発現の可能性があることから設定した。

なお、偶発的又は企図的過量投与は、国内第Ⅲ相 ID-078A304 試験<sup>12,13)</sup>ではなかったが、国内第Ⅲ相 ID-078A305 試験（長期投与試験）<sup>39)</sup>で本剤 25mg 群に 1 例報告された（当該患者に他の有害事象の報告はなし）。また、海外第Ⅲ相試験（ID-078A301<sup>14,15)</sup>、ID-078A302<sup>15,16)</sup>及び ID-078A303 試験<sup>83,84)</sup>では、全体で 51 例報告されたが、主に偶発的過量投与（51 例中 41 例）で、1 回以上の機会に 1 錠多く服用したものであった。注意力障害及び過眠症の有害事象が報告された 1 例、並びに混合性幻覚及び睡眠時麻痺の有害事象が報告された 1 例の計 2 例を除く全例が無症候性であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。」である。

13.2 本剤に特異的な解毒剤はないことから記載した。また、血液透析に関しては、本剤の血漿タンパク結合率が高いことから、本剤の除去に関する注意事項を記載した。

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 【解説】

本剤の包装が PTP 包装であることから、平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」、及び平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に基づいて設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験<sup>85)</sup>

試験系/ 試験の種類	動物種/ 系統	投与経路/投与量	性別 n/群	特記すべき所見
<b>中枢神経系</b>				
体温に対する影響*	ラット/Wistar	単回経口投与/ 0、10、30、 100、300mg/kg	雄 8	30 及び 300mg/kg で媒体と比較し投与後 6 時間の平均体温は低下したが、正常な 生理的範囲内であった。
Irwin 試験	ラット/Wistar	単回経口投与/ 0、100、300、 1000mg/kg	雄 6	全用量で用量依存的な活動及び覚醒状態 の低下がみられた。 無毒性量 (NOAEL) : 300mg/kg
<b>心血管系</b>				
hERG チャネル アッセイ	hERG 遺伝子導入 HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 3.0、10、30、60 $\mu$ mol/L		濃度依存的に内向き及び外向きカリウム 電流を抑制し、IC <sub>20</sub> 値は 7.4 $\mu$ mol/L (3400ng/mL)、IC <sub>50</sub> 値は 25.0 $\mu$ mol/L (11500ng/mL) であった。
心血管系パラメー タ、体温、自発運動 量に対する影響*	覚醒ラット/ Wistar	単回経口投与 0、300mg/kg	雄 5	300mg/kg で心拍数 (最大変化-42bpm)、 体温 (最大変化-0.3℃)、自発運動量 (最 大変化-55%) が媒体群と比較して低下し た。 NOAEL : 300mg/kg
	覚醒ラット/ SHR	単回経口投与 0、300mg/kg	雄 6	300mg/kg で平均動脈圧 (最大変化- 8mmHg)、心拍数 (最大変化-40bpm)、 体温 (最大変化-0.5℃)、自発運動量 (最 大変化-63%) が媒体群と比較して低下し た。 NOAEL : 300mg/kg
麻酔下での心血管 系パラメータに対 する影響*	麻酔モルモット/ Dunkin Hartley	静脈内投与 0、3、10、 30mg/kg/20 分 (連続投与)	被験薬群 雄 6 媒体群 雄 5	媒体群と比べて平均動脈圧、心拍数及び ECG 間隔にいかなる影響もなかった。 無作用量 (NOEL) : 30mg/kg
心血管系パラメー タ及び体温に対す る影響	覚醒イヌ/ Beagle	単回経口投与 0、10、30、 100mg/kg (クロスオーバー 法)	雄 3 雌 3	軽度の心拍数の低下、それに関連した RR、PR 及び QT 間隔の延長が全用量の 投与後 4 時間、及び 30mg/kg 以上の投与 後 7 時間で観察された。 全用量で補正 QT 間隔 (QTc)、動脈圧及 び体温に影響はみられなかった。 NOAEL : 100mg/kg
<b>呼吸器系</b>				
全身プレチスモグ ラフィー試験によ る呼吸器系パラメ ータに対する影響	覚醒ラット/ Wistar	単回経口投与 0、100、300、 1000mg/kg	雄 8	いずれの用量でも呼吸機能に影響を及ぼ さなかった。 NOEL : 1000mg/kg

HEK : ヒト胎児腎、hERG : ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、SHR : 自然発症高血圧ラット

\*GLP 非適用試験

### (3) その他の薬理試験

*In vitro* 選択性 (参考情報)

120 種類を超える酵素アッセイ及び放射性リガンド結合アッセイパネルを用い、広範囲に選択した中枢及び末梢の薬理的ターゲットについて評価した結果、ダリドレキサント及び主要代謝物 (M1、M3 及び M10) は、オフターゲット受容体、チャンネル及び酵素のいずれにも結合又は活性を阻害しなかった<sup>86)</sup>。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>87)</sup>

単回投与毒性試験は実施しなかった。マウス及びラットを用いた反復経口投与毒性試験の初回投与、並びにイヌを用いた経口投与による MTD 検討試験の結果から、マウス、ラット及びイヌにおける概略の致死量は 1000mg/kg を超える量と推察された。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>88)</sup>

試験の種類	動物種/系統	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg/日)	性別 n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
用量設定	マウス/ CByB6F1	4 週間	経口 0、100、300、 1500	雄雌各 10 (主試験) + 雄雌各 20 (TK 試験)	300	1500mg/kg/日: 肝肥大、限局性及び単細胞性肝細胞壊死、鼻腔内滲出性炎症
反復投与	ラット/ Wistar	4 週間 + 4 週間 回復性	経口 0、100、300、 1000	雄雌各 10 + 雄雌各 5 (回復性) + 雄雌各 6 (TK 試験)	300	1000mg/kg/日: 死亡 (雌 6 例)、自発運動量低下、腹部膨満、立毛、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度減少、網状赤血球数の軽度増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性及び ALT の軽度増加、小葉中心性肝細胞肥大、下垂体前葉細胞肥大、胸骨骨髓脂肪細胞増加
	ラット/ Wistar	13 週間 + 4 週間 回復性	経口 0、50、150、450	雄雌各 10 (主試験) + 雄雌各 5 (回復性) + 雄雌各 6 (TK 試験)	450	二次的な変化のみで毒性所見なし
	ラット/ Wistar	26 週間 + 8 週間 回復性	経口 0、50、150、450	雄雌各 20 (主試験) + 雄雌各 5 (回復性) + 雄雌各 6 (TK 試験)	450	二次的な変化あるいはラットのみでみられる変化であり毒性所見なし
	イヌ/ Beagle	4 週間 + 4 週間 回復性	経口 0、30、100、 300/200 (投与 6 日に投与中止し 12 日以降 200 に 減量) (主試験) + 0、300/200 (回 復性)	雄雌各 3 (主試験) + 雄雌各 2 (回復性)	100	300mg/kg/日: 嘔吐、摂餌量減少、体重減少、活動性低下、動作緩慢、振戦 200mg/kg/日: 嘔吐、流涎過多、間欠的な振戦、頭部反転動作
	イヌ/ Beagle	13 週間 + 4 週間 回復性	経口 0、20、50、150 (主 試験) + 0、150 (回復性)	雄雌各 4 (主試験) + 雄雌各 2 (回復性)	20 (無作用量)	150mg/kg/日 (雌雄) 及び 50mg/kg/日 (雌): カタプレキシー様症状 [筋力低下 (横臥、平衡感覚喪失、不安定歩行) ]
	イヌ/ Beagle	39 週間 + 8 週間 回復性	経口 0、10、30、100 (主 試験) + 0、100 (回復性)	雄雌各 4 (主試験) + 雄雌各 3 (回復性)	10 (無作用量)	100mg/kg/日: カタプレキシー様症状 [突発的な筋力低下 (横臥、腹臥、平衡感覚喪失、不安定歩行、ぎこちない動作、起立不能、不動) ] 30mg/kg/日: 陽性情動下での不安定歩行及び横臥 (8 例中 3 例)

TK: Toxicokinetics (トキシコキネティクス)

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)<sup>89)</sup>

*In vitro* 試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験 (ラットを用いた骨髄小核試験) を実施した結果、ダリドレキサントに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験 (ラット、マウス)<sup>90)</sup>

ラットを用いた 104 週間の経口投与によるがん原性試験、*rasH2* トランスジェニックマウスを用いた 26 週間の経口投与によるがん原性試験のいずれにおいてもがん原性は認められなかった (最高用量はそれぞれ 150mg/kg/日及び 1000mg/kg/日)。いずれの試験でもダリドレキサント投与に関連した腫瘍性及び非腫瘍性病変は認められなかったことから、無毒性量はラットでは 150mg/kg/日、*rasH2* トランスジェニックマウスでは 1000mg/kg/日と考えられた。無毒性量における曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) は、臨床での最高用量 (50mg/日) におけるヒト曝露量のそれぞれ 61 倍及び 6.5 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)<sup>81)</sup>

雌雄ラットの受胎能への影響、ラット及びウサギにおける催奇形性及び胚・胎児毒性は認められなかった。ラットの出生前及び出生後の発生、並びに幼若動物の発達への影響も認められなかった。無作用量/無毒性量における曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) は、臨床での最高用量 (50mg/日) におけるヒト曝露量の約 90 倍であった。

試験の種類	動物種/系統	投与経路/投与期間/投与量 (mg/kg/日)	性別 n/群	無作用量/無毒性量 (mg/kg/日)	結果
雄の授胎能・初期胚発生	ラット/Wistar	経口/交配前 2 週間～投与後 7 週間/0、50、150、450	雄 22	無作用量：450	いずれの用量でも雄の生殖機能、交尾行動及び生殖行動への影響はみられなかった。
雌の授胎能・初期胚発生	ラット/Wistar	経口/交配前 2 週間～妊娠 7 日まで/0、30、100、300	雌 22 (主試験) + 雌 6 (TK、対照群：雌 3)	無毒性量：300	いずれの用量でも性周期、交尾行動及び授胎能への影響は認められなかった。300mg/kg/日群で着床数の低下、妊娠子宮重量及び同腹児数の低値がみられたが、統計学的有意差はなく毒性学的意義はないと考えられた。
胚・胎児発生に関する試験	ラット/Wistar	経口/妊娠 6～17 日/0、30、100、300	雌 22 (主試験) + 雌 6 (TK、対照群：雌 3)	無作用量：300	いずれの用量でも胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。無作用量における曝露量 (AUC <sub>0-24</sub> ) は、臨床での最高用量 (50mg/日) におけるヒト曝露量の 90 倍であった。
	ウサギ/NZW	経口/妊娠 6～19 日/0、30、60、120	雌 22	無毒性量：120	いずれの用量でも胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。120mg/kg/日群で胎児重量の低値がみられたが、胎児の形態学的発達に異常はなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。無毒性量における曝露量 (AUC <sub>0-24</sub> ) は、臨床での最高用量 (50mg/日) におけるヒト曝露量の 89 倍であった。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/Wistar	経口/妊娠 6 日～授乳 20 日/0、50、100、300	F0 雌 20 F1 雄雌各 20 (F1 は無投与)	無毒性量：300	F0 母動物で、分娩状態、妊娠期間、出生前死亡数、出生児数及び生存率、離乳率に影響は認められなかった。300mg/kg/日群の F1 児では、出生時体重の低値 (雄：-4.6%、雌：-5.3%) がみられたが、わずかな変化であり、毒性変化ではないと考えられた。離乳後の F1 出生児の体重、摂餌量、水迷路、自発運動量、聴覚性驚愕反射、交尾行動、授胎能、並びに着床前及び着床後データに母動物への投薬の影響は認められなかった。無毒性量における曝露量 (AUC <sub>0-24</sub> ) は、臨床での

					最高用量 (50mg/日) におけるヒト曝露量の 97 倍であった。
幼若動物を用いた毒性試験	ラット/Wistar	経口/ 生後 21~84 日/ 0、50、150、450	雄雌各 10 (主 試験) + 雄雌 各 9 (TK) + 雄雌各 6 (回 復性) + 雄雌 各 20 (生殖機 能)	無毒性量： 450	一般状態、体重、摂餌量、学習及び記憶機能に毒性変化は認められず、生殖機能検査、骨形態計測等においても異常はなかった。無毒性量における曝露量 (AUC <sub>0-24</sub> ) は、臨床での最高用量 (50mg/日) におけるヒト曝露量の 86 倍であった。

#### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

#### (7) その他の特殊毒性<sup>91)</sup>

##### 1) 依存性試験 (ラット)

雌 SD ラットの薬物弁別試験では、ダリドレキサントは 15、30、60mg/kg のいずれの用量においても、訓練薬物として用いたゾルピデムの作用に対するダリドレキサントの刺激般化は認められなかった。

雌 SD ラットのコカイン自己投与試験では、コカイン自己投与行動の訓練動物において、ダリドレキサント投与による強化効果は認められなかった。

雌 SD ラットにおける退薬症候の検討では、ヒトにおける有効曝露量又はそれを上回る曝露量に相当する用量のダリドレキサントの投与中止により、退薬症候を示唆する生理学的、神経行動学的及び自発運動パラメータの変化は惹起されなかった。

##### 2) 代謝物の毒性試験 (ラット、イヌ、マウス)

ダリドレキサントのヒト主要代謝物である M1 (ACT-776537)、M3 (ACT-776063) 及び M10 (ACT-1016-3307) については、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験、イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験、マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 104 週間がん原性試験において、供試動物の血漿中に M1、M3 及び M10 が存在し、主要代謝物の曝露量はヒト曝露量を上回ることが確認された。したがって、代謝物の毒性は、これまで実施された一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性及びがん原性試験において毒性学的に適切に評価されたと考えられた。

##### 3) 光毒性試験 (*in vitro*)

BALB/c 3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験において、ダリドレキサントの光毒性は認められなかった。

##### 4) 細胞毒性試験 (*in vitro*)

マウス及びヒト初代培養肝細胞を用いた細胞毒性試験において、ダリドレキサントの 50 µmol/L までの濃度で細胞毒性は認められなかった。この濃度は臨床での最高用量 (50mg/日) におけるヒト血漿中濃度の約 22~7500 倍に相当する。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：クービビック®錠 25mg・50mg

習慣性医薬品（注意-習慣性あり）

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ダリドレキサント塩酸塩 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

#### 【解説】

アルミピロー包装開封後（PTP包装のみ）の安定性試験は25℃/60%RH、36ヵ月及び40℃/75%RH、6ヵ月にて行っており、承認規格内であることは確認できている。しかしながら、各施設における長期にわたる湿度管理は困難と考えられるため、アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存するように注意喚起をした。

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

・その他の患者向け資材：有り

「クービビック®錠を服用される患者さんへ」（ペラリーフ）（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）

（「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）

「クービビック®錠を服用される患者さんへ」（冊子）

「わたしの睡眠日誌」

「睡眠改善チェックダイアリー」

（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：スポレキサント（ベルソムラ錠10mg・錠15mg・錠20mg）

レンボレキサント（デエビゴ錠2.5mg・錠5mg・錠10mg）

ボルノレキサント水和物（ボルズィ錠2.5mg・5mg・10mg）

### 7. 国際誕生年月日

2022年1月7日（米国で承認）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クービビック <sup>®</sup> 錠 25mg	2024年9月24日	30600AMX00253000	2024年11月20日	2024年12月19日
クービビック <sup>®</sup> 錠 50mg	2024年9月24日	30600AMX00254000	2024年11月20日	2024年12月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2024年9月24日～2032年9月23日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
クービビック <sup>®</sup> 錠 25mg	1190033F1028	1190033F1028	129696901	622969601
クービビック <sup>®</sup> 錠 50mg	1190033F2024	1190033F2024	129697601	622969701

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

1. 引用文献 (文献請求番号)
- 1) Riemann D, et al.: Sleep Med Rev. 2010; 14(1): 19-31. (PMID : 19481481) 202400284
  - 2) Eggermann E, et al.: Neuroscience. 2001; 108(2): 177-181. (PMID : 11734353) 202400285
  - 3) Hagan JJ, et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96(19): 10911-10916. (PMID: 10485925) 202400286
  - 4) Liu RJ, et al.: J Neurosci. 2002; 22(21): 9453-9464. (PMID : 12417670) 202400287
  - 5) Yamanaka A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 290(4): 1237-1245. (PMID : 11811995) 202400288
  - 6) 社内資料 : クービック錠の無包装状態の安定性試験結果 202400310
  - 7) 社内資料 : 日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 [ID-078A206 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.3) 202400229
  - 8) 社内資料 : 日本人及び白人の健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 [AC-078-105 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.5) 202400230
  - 9) Muehlan C, et al.: J Clin Psychopharmacol. 2020; 40(2): 157-166. (PMID : 32134851) 202400289
  - 10) 社内資料 : 不眠症患者を対象とした海外第Ⅱ相用量反応試験 [AC-078A201 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.1) 202400231
  - 11) Dauvilliers Y, et al.: Ann Neurol. 2020; 87(3): 347-356. (PMID : 31953863) 202400267
  - 12) 社内資料 : 日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [ID-078A304 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.7) 202400220
  - 13) Uchimura N, et al.: Sleep Med. 2024; 122: 27-34. (PMID : 39116704) 202400173
  - 14) 社内資料 : 不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A301 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.4) 202400232
  - 15) Mignot E, et al.: Lancet Neurol. 2022; 21(2): 125-139. (PMID : 35065036) 202400269
  - 16) 社内資料 : 不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A302 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.5) 202400233
  - 17) 社内資料 : 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 [ID-078-116 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.16) 202400203
  - 18) 社内資料 : 健康成人を対象とした食事の影響試験 [ID-078-113 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.13) 202400204
  - 19) 社内資料 : 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 [ID-078-112 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.12) 202400209
  - 20) Berger B, et al.: Clin Pharmacokinet. 2021; 60(10): 1349-1360. (PMID : 34002356) 202400290
  - 21) 社内資料 : ジルチアゼムとの相互作用試験 [AC-078-103 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.3) 202400211
  - 22) Boof ML, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2019; 75(2): 195-205. (PMID : 30284597) 202400291
  - 23) 社内資料 : 健康成人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス及び代謝を検討した試験 [AC-078-101 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.1) 202400207
  - 24) Muehlan C, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2018; 104(5): 1022-1029. (PMID : 29446069) 202400292
  - 25) 社内資料 : 健康成人朝及び夕刻反復投与及び高齢者単回投与試験 [AC-078-102 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.2) 202400234
  - 26) Muehlan C, et al.: Eur Neuropsychopharmacol. 2019; 29(7): 847-857. (PMID : 31221502) 202400293
  - 27) Muehlan C, et al.: J Psychopharmacol. 2020; 34(3): 326-335. (PMID : 31642731) 202400294
  - 28) 社内資料 : 夜間の安全性試験 [ID-078-118 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.23) 202400226

29) 社内資料：健康成人を対象とした自動車運転影響試験 [ID-078-108 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.8)	202400221
30) Muehlan C, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2022; 111(6): 1334-1342. (PMID : 35426136)	202400263
31) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした呼吸器への影響を検討した臨床薬理試験 [ID-078-109 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.9)	202400222
32) Boof ML, et al.: J Sleep Res. 2021; 30(4): e13248. (PMID : 33417730)	202400295
33) 社内資料：閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象とした呼吸器への影響を検討した臨床薬理試験 [ID-078-110 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.10)	202400223
34) Boof ML, et al.: Sleep. 2021; 44(6): zsa275. (PMID : 33305817)	202400296
35) Boof ML, et al.: Sleep Med. 2022; 92: 4-11. (PMID : 35306405)	202400297
36) 社内資料：閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象とした呼吸器への影響を検討した臨床薬理試験 [ID-078-121 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.24)	202400224
37) 社内資料：健康成人を対象とした Through QT 試験 [ID-078-117 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.17)	202400235
38) Schilling U, et al.: Clin Drug Investig. 2021; 41(8): 711-721. (PMID : 34331678)	202400298
39) 社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(長期投与試験) [ID-078A305 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.8)	202400236
40) 社内資料：レクリエーションドラッグ使用経験者を対象とした薬物乱用への影響を検討した臨床薬理試験 [ID-078-107 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.7)	202400225
41) Ufer M, et al.: Sleep. 2022; 45(3): zsab224. (PMID : 34480579)	202400299
42) 社内資料：オレキシン受容体におけるダリドレキサントの阻害の効力、持続性及び滞留時間 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)	202400227
43) 社内資料：In vivo 薬理試験-ラットにおける睡眠及び覚醒パラメータに対する作用 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2.1.2)	202400276
44) Roch C, et al.: Psychopharmacology (Berl). 2021; 238(10): 2693-2708. (PMID : 34415378)	202400061
45) 社内資料：In vivo 薬理試験-イヌにおける睡眠及び覚醒パラメータに対する作用 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2.2.1)	202400277
46) 社内資料：In vivo 薬理試験-覚醒時の運動能 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2.1.3)	202400278
47) 社内資料：In vivo 薬理試験-食餌提示による覚醒能(食餌活性化試験) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2.2.2)	202400279
48) 社内資料：ダリドレキサント 25mg 錠と 50mg 錠の生物学的同等性試験 [ID-078-124 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.19)	202400237
49) 社内資料：エファビレンツとの相互作用試験 [ID-078-120 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.18)	202400212
50) Gehin M, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2022; 88(2): 810-819. (PMID : 34371524)	202400300
51) 社内資料：ミダゾラムとの相互作用試験 [AC-078-104 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.4)	202400213
52) 社内資料：ミダゾラム及びワルファリンとの相互作用試験 [ID-078-126 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.21)	202400214
53) 社内資料：生理学的薬物速度論モデルを用いた薬物相互作用の予測 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.7.3)	202400215
54) 社内資料：ダビガトラン及びロスバスタチンとの相互作用試験 [ID-078-125 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.20)	202400216
55) 社内資料：ロスバスタチンとの相互作用試験 [ID-078-106 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.6)	202400217

56) Zenklusen I, et al.: Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020; 47(11): 1843-1849. (PMID : 32603512)	202400301
57) 社内資料：ファモチジンとの相互作用試験 [ID-078-120 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.18)	202400218
58) 社内資料：アルコールとの相互作用試験 [ID-078-111 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.11)	202400219
59) Berger B, et al.: CNS Drugs. 2020; 34(12): 1253-1266. (PMID : 33205362)	202400302
60) 社内資料：母集団 PK 解析 (外国人) (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.3.5)	202400238
61) Krause A, et al.: CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2023; 12(1): 74-86. (PMID : 36309969)	202400303
62) Muehlan C, et al.: Curr Drug Metab. 2019; 20(4): 254-265. (PMID : 30727881)	202400304
63) 社内資料：ラットにおける代謝 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.5.3)	202400239
64) 社内資料：ラットにおける排泄 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.6.1)	202400240
65) 社内資料：ラットにおける脳内移行 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.3)	202400241
66) 社内資料：授乳中健康女性を対象とした乳汁移行を検討した試験 [ID-078-122 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.25)	202400202
67) Kaufmann P, et al.: J Clin Pharmacol. 2024; doi 10.1002/jcph. 2455 Online ahead of print. (PMID : 38736033)	202400305
68) 社内資料：乳汁中排泄 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.5)	202400242
69) 社内資料：ラットにおける全身オートラジオグラフィー (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.4)	202400243
70) 社内資料：血漿タンパク結合及び血球移行 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.2)	202400205
71) 社内資料：代謝酵素 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.5.5)	202400206
72) 社内資料：ADME (外国人) 代謝 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.3.1.5.3)	202400244
73) 社内資料：代謝物の化学構造及び代謝経路 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.5.1)	202400245
74) 社内資料：ダリドレキサントの相互作用薬としての可能性 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.7.2)	202400210
75) 社内資料：ヒトオレキシン受容体に対するダリドレキサント代謝物の阻害活性 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.1.2)	202400246
76) 社内資料：薬物消失における輸送過程 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.6)	202400247
77) 社内資料：薬物トランスポーター阻害 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.7.2.3)	202400248
78) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.15)	202400208
79) Berger B, et al.: Clin Transl Sci. 2021; 14(6): 2132-2138. (PMID : 34121345)	202400306
80) 社内資料：曝露量-反応関係 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.3.4)	202400249
81) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6)	202400256
82) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.2)	202400201
83) 社内資料：長期継続投与試験 [ID-078A303 試験] (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.6)	202400250
84) Kunz D, et al.: CNS Drugs. 2023; 37(1): 93-106. (PMID : 36484969)	202400270
85) 社内資料：安全性薬理試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.4)	202400251
86) 社内資料：ダリドレキサント及びその代謝物 (M1、M3 及び M10) の <i>in vitro</i> 選択性 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.3.1)	202400252
87) 社内資料：単回投与毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.2)	202500044
88) 社内資料：反復投与毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3)	202400253

89) 社内資料：遺伝毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4）	202400254
90) 社内資料：がん原性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.5）	202400255
91) 社内資料：その他の毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.8）	202400257

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2025年11月現在、米国、EU、英国、スイス、カナダ、北アイルランド及び香港など、37の国又は地域で承認されている。

なお、本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<p>4. 効能又は効果 不眠症</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人にはダリドレキサントとして1日1回50mgを就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1日1回25mgを投与することができる。</p>
---

### 海外での承認状況（2024年9月現在）

国名	販売名	承認年月	効能・効果及び用法・用量
米国	QUVIVIQ tablets 25mg QUVIVIQ tablets 50mg	2022年1月	<p>1 効能・効果 QUVIVIQは、入眠困難及び／又は睡眠維持困難を特徴とする不眠症の成人患者の治療に適応される。</p> <p>2 用法・用量 2.1 推奨用量 QUVIVIQとして25～50mgを1晩1回、就寝30分以内に経口投与すること。（起床予定時刻の少なくとも7時間前に服用すること）  食事中又は食後すぐに服用すると、入眠が遅れることがある。</p> <p>2.2 CYP3A4阻害剤又はCYP3A4誘導剤との併用に関する推奨用量 <u>強力なCYP3A4阻害剤との併用</u> 強力なCYP3A4阻害剤とQUVIVIQの併用は避けること。  <u>中等度のCYP3A4阻害剤との併用</u> 中等度のCYP3A4阻害剤と併用する場合、QUVIVIQの推奨用量は25mgを1晩1回までの投与とすること。  <u>強力又は中等度のCYP3A4誘導剤との併用</u> 強力又は中等度のCYP3A4誘導剤とQUVIVIQの併用は避けること。</p> <p>2.3 肝機能障害患者に対する推奨用量 中等度の肝機能障害（Child-Pughスコア7～9）の患者におけるQUVIVIQの最大推奨用量は25mgで1晩1回までの投与とすること。 重度の肝機能障害（Child-Pughスコア10以上）の患者にはQUVIVIQは推奨されない。</p>

国名	販売名	承認年月	効能・効果及び用法・用量
EU	QUVIVIQ 25mg film-coated tablets, QUVIVIQ 50mg film-coated tablets	2022年4月	<p>4.1 適応症</p> <p>QUVIVIQ は、症状が3ヵ月以上持続し、日中の活動に著しい影響を及ぼす不眠症の成人患者の治療に適応とすること。</p> <p>4.2 用法・用量及び投与方法</p> <p><u>用法・用量</u></p> <p>成人への推奨用量は、50mg 錠を1晩1回、就寝30分以内に経口投与すること。臨床的判断に基づき、一部の患者には25mgを1晩に1回投与することも可能である（4.4項及び4.5項参照）。1日最大投与量は50mgである。</p> <p>治療期間は可能な限り短期間とすること。治療継続の妥当性は3ヵ月以内に評価し、その後定期的に再評価すること。継続投与に関する臨床データは、12ヵ月まで得られている。</p> <p>投与を中止する場合、用量を漸減する必要はない。</p> <p><u>服用を忘れた場合</u></p> <p>患者が就寝前に QUVIVIQ の服用を忘れた場合、夜間に服用しないこと。</p> <p><u>肝機能障害</u></p> <p>軽度の肝機能障害患者では、用量調節は不要である。中等度の肝機能障害患者では、25mg 錠を1晩1回服用することが推奨される（5.2項参照）。重度の肝機能障害患者に対しては、ダリドレキサントの試験が行われておらず、推奨されない（4.4項参照）。</p> <p><u>腎機能障害</u></p> <p>腎機能障害（重度を含む）患者では、用量調節は不要である（5.2項参照）。</p> <p><u>中等度の CYP3A4 阻害剤との併用</u></p> <p>中等度の CYP3A4 阻害剤と併用する場合の推奨用量は、25mg 錠を1晩1回服用すること（4.5項参照）。</p> <p>夕方以降にグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。</p> <p><u>中枢神経抑制剤との併用</u></p> <p>中枢神経抑制剤を併用する場合、相加作用の可能性があるため、臨床評価に基づき、QUVIVIQ 及び/又は他の薬剤の用量調節が必要となる場合がある（4.4項及び4.5項参照）。</p> <p><u>高齢者</u></p> <p>65歳を超える高齢者では用量調節は必要ない。75歳を超える患者に関するデータは限られている。85歳を超える患者に関するデータはない。</p> <p><u>小児集団</u></p> <p>小児患者におけるダリドレキサントの安全性及び有効性は確立されていない。データはない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>経口投与。</p> <p>QUVIVIQ は食事の有無にかかわらず服用できる。ただし、大量の食事の直後に QUVIVIQ を服用すると、入眠への効果が減弱する可能性がある（5.2項参照）。</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意 妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書の記載とは異なる。

<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）</b></p> <p><b>9.5 妊婦</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に本剤が移行することが確認されている。</p>
--

国名	添付文書の記載内容（2024年9月現在）
米国	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There will be a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to QUVIVIQ during pregnancy. Pregnant women exposed to QUVIVIQ and healthcare providers are encouraged to call Idorsia Pharmaceuticals Ltd at 1-833-400-9611.</p> <p><u>Risk Summary</u> There are no available data on QUVIVIQ use in pregnant women to evaluate for drug-associated risks of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of daridorexant to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis did not cause fetal toxicity or malformation at doses up to 8 and 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 50 mg, respectively, based on AUC. Oral administration of daridorexant to pregnant and lactating rats did not cause any maternal or developmental toxicity at doses up to 9 times the MRHD, based on AUC. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <u>Animal Data</u> Daridorexant was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at doses of 30, 100, and 300 mg/kg/day, which are approximately 1, 3, and 8 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC. Daridorexant did not cause any maternal or embryofetal toxicities or fetal malformation at doses up to 300 mg/kg/day. The NOAEL for maternal and fetal toxicity is 300 mg/kg/day, which is approximately 8 times the MRHD of 50 mg, based on AUC. Daridorexant was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis at doses of 30, 60, and 120 mg/kg/day, which are approximately 3, 4, and 10 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC. Daridorexant did not cause any fetal toxicity or malformation at doses up to 120 mg/kg/day. Daridorexant caused maternal toxicities of decreased weight gain and food consumption at the dose of 120 mg/kg/day. The NOAELs for maternal and fetal toxicity are 60 and 120 mg/kg/day, respectively, which are approximately 4 and 10 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC. Daridorexant was administered orally to pregnant rats during gestation and lactation at doses of 50, 100, and 300 mg/kg/day, which are approximately 1, 3, and 9 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC. Daridorexant did not cause any maternal or developmental toxicities at doses up to 300 mg/kg/day. The NOAEL for maternal and developmental toxicity is 300 mg/kg/day, which is approximately 9 times the MRHD of 50 mg, based on AUC.</p>

国名	添付文書の記載内容 (2024年9月現在)
米国	<p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of daridorexant in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Daridorexant and its metabolites were present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.</p> <p>Infants exposed to QUVIVIQ through breastmilk should be monitored for excessive sedation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for QUVIVIQ and any potential adverse effects on the breastfed infant from QUVIVIQ or from the underlying maternal condition.</p>
EU	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data on the use of daridorexant in pregnant women. Animal studies did not indicate harmful effects with respect to reproductive toxicity.</p> <p>Consequently, QUVIVIQ should be used during pregnancy only if the clinical condition of the pregnant woman requires treatment with daridorexant.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Available data from a lactation study in 10 healthy lactating women receiving 50 mg daridorexant indicates that the presence of daridorexant in breast milk is low, with a fraction of the maternal dose of daridorexant excreted into breast milk of 0.02%.</p> <p>A risk of excessive somnolence to the breastfed infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from QUVIVIQ therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data concerning the effect of exposure to daridorexant on human fertility. Animal studies indicate no impact on male or female fertility.</p>

## (2) 小児への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書の記載とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
---

国名	添付文書の記載内容 (2024年9月現在)
米国	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of QUVIVIQ have not been established in pediatric patients.</p>
EU	<p>Children and adolescents</p> <p>This medicine is not for children and adolescents under 18 years of age because QUVIVIQ has not been tested in this age group.</p>

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意: 本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

本剤の粉碎品を以下の条件下で保管した安定性試験結果を以下に示す。

##### 粉碎時の安定性

	保存条件			試験項目	期間	結果
	温度	湿度	光			
錠 25mg	40±2℃	—	—	性状、定量、類縁物質	3 ヶ月	規格内
	25±2℃	75±5% RH	—	性状、定量、類縁物質	3 ヶ月	規格内
				水分	3 ヶ月	増加が認められた。
	25±2℃	60±5% RH	4000lx (D65) 総照度 120 万 lx・hr	性状、定量、類縁物質	1 ヶ月	規格内
				水分	70 日	増加が認められた。
	錠 50mg	40±2℃	—	—	性状、定量、類縁物質	3 ヶ月
25±2℃		75±5% RH	—	性状、定量、類縁物質	3 ヶ月	規格内
				水分	3 ヶ月	増加が認められた。
25±2℃		60±5% RH	4000lx (D65) 総照度 120 万 lx・hr	性状、定量、類縁物質	1 ヶ月	規格内
				水分	70 日	増加が認められた。

社内資料：クービビック錠の粉碎後の安定性試験結果 [202400308]

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤を 55℃のお湯 20mL で溶解したところ、5 分間の自然放置により崩壊・懸濁を認め、その懸濁液は 8Fr.のチューブを通過したがチューブ内に残渣が認められた。その残渣は、通過性に問題はないと判断された。

社内資料：クービビック錠の簡易懸濁後の安定性試験結果 [202400309]

## 2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け RMP 資料「クービビック<sup>®</sup>錠適正使用ガイド」  
[https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/quviviq/usgae-guide\\_pdf.html](https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/quviviq/usgae-guide_pdf.html)
- ・患者向け RMP 資料「クービビック<sup>®</sup>錠を服用される患者さんへ」(ペラリーフ)  
[https://med.shionogi.co.jp/disease/ncnp/insomnia/quviviq/instruction\\_pdf.html](https://med.shionogi.co.jp/disease/ncnp/insomnia/quviviq/instruction_pdf.html)
- ・その他の患者向け資料「クービビック<sup>®</sup>錠を服用される患者さんへ」(冊子)  
[https://med.shionogi.co.jp/disease/ncnp/insomnia/quviviq/instruction-booklet\\_pdf.html](https://med.shionogi.co.jp/disease/ncnp/insomnia/quviviq/instruction-booklet_pdf.html)
- ・その他の患者向け資料「わたしの睡眠日誌」  
<https://med.shionogi.co.jp/disease/ncnp/insomnia/quviviq/sleep-diary.html>
- ・その他の患者向け資料「睡眠改善チェックダイアリー」  
<https://med.shionogi.co.jp/disease/ncnp/insomnia/quviviq/diary.html>

製造販売元

# ネクセラファーマジャパン株式会社

東京都港区赤坂9丁目7番2号

販売元



SHIONOGI

## 塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8