2025 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 2･3 回目勉強会要旨
開催日時:2025 年 12 月 21 日(日)、2026 年 1 月 25 日(日)13:10～16:20 (Web 会議システムを用いて実施)
対象:クービビック®錠 25･50mg(ダリドレキサント塩酸塩)
主な検討資料:インタビューフォーム(2025 年 7 月改訂(第 3 版))、審査報告書(別紙 審査報告(1) 令和 6 年 6 月 14 日、審査報告(2) 令和 6 年 8 月 8 日)、申請資料概要
論文名: Daridorexant in Japanese patients with insomnia disorder: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study Sleep Med. 2024.

検討理由:
･他のオレキシン受容体拮抗薬との違いを、薬物動態の観点から検討したい。
･新規の経口不眠症治療薬として多くの患者に使用されることが予想され、有効性および安全性を評価することに意義がある。
･肝機能低下患者や自動車運転能力等に対する影響が示されているが、具体的にどのような影響が予測されるか検討したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ダリドレキサント塩酸塩
製品名(医薬品名):クービビック®錠 25･50mg
参照資料: ①IF (2025 年 7 月改訂(第 3 版))②審査報告書 ③申請資料概要
【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m^2 を標準的値として、/kg、/m^2 のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.621	① p.57 Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 吸収 バイオアベイラビリティ[海外第 I 相 AC-078-101 試験][23,24,62](外国人データ) 62.10%(100 mg p.o.)
Ae(%)	―	評価可能な測定値 (iv 投与時)の報告なし 参考: ② p.22 6.2.2 健康成人における検討 AC-078-101 試験 ^{14}C-ダリドレキサント 50 mg(p.o.) 糞便中への排泄率 56.6%、尿中への排泄率 27.9%、尿中及び糞便中のダリドレキサントは投与量の 0.3%
CLtot(mL/min)	82.8	① p.56 Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ (4) クリアランス[海外第 I 相 AC-078-101 試験][23,24](外国人データ) ^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与 4.97L/h＝82.8ml/min
Vss(L)	30.98	① p.56 Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ (5)分布容積[海外第 I 相 AC-078-101 試験][23,24](外国人データ)
fuP	0.004	② p.20 6.2 臨床薬理試験 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ①血漿タンパク結合及び血球移行性 検討濃度 0.5～5 μg/mL の濃度範囲で 0.003～0.005 →中間値(0.003＋0.005)/2=0.004
B/P	0.58	② p.20 6.2 臨床薬理試験 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ①血漿タンパク結合及び血球移行性 検討濃度 0.5～5 μg/mL の濃度範囲で 0.54～0.61 →中間値(0.54＋0.61)/2=0.575

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。また、同一試験で CLtot と CLR の測定値があった場合は算出した数値を記載する。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値＊＊	基準	分類

Ae			評価できない
Vss’	30.98/0.58=53.4	20-50	中間型
EH			評価できない
ER			評価できない
fuP	0.004	＜0.2	蛋白結合依存型

＊:B/P、もしくは B/P＝0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「’」をつけて記載。
＊＊:各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。
注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。
注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	Vd	Vdf	Vdf

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】
Vd, Vdf いずれも大きく影響を与える変動因子はない。

【蓄積率】
投与間隔 τ ＝24hr （連日使用を想定）
kel= CL/Vd or t1/2 の値を使用して算出
① p.49 2)日本人及び白人[海外第 I 相 AC-078-105 試験](日本人を含む外国人データ)より
t1/2=7.16hr (50 mg投与 1 日目)
τ ＝n･t1/2 より n=3.35
蓄積係数＝$1/\{1-(1/2)^n\}$=1.11
･上記の結果と、実データとの比較について検討を行う
① p.49 2)日本人及び白人[海外第 I 相 AC-078-105 試験](日本人を含む外国人データ)より
4 日目 Cmax / 1 日目 Cmax = 1402.9(ng/ml)/1183.4(ng/ml)=1.19
→算出した蓄積係数とほぼ一致

【定常状態到達時間】
定常状態到達時間=(4～5)×t1/2=(4～5)×7.16=28.64～35.8(hr)

＜肝機能低下患者での薬物動態＞
①p.67 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]19,20)（外国人データ）

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
ダリドレキサント（全体）					
C_{max}（ng/mL）	423 (245, 730)	352 (283, 437)	846 (697, 1027)	0.50 (0.35, 0.72)	0.42 (0.29, 0.60)
T_{max}（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)
$AUC_{0-\infty}$（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_{0-48}（ng·h/mL）	3154 (1452, 6851)	4502 (3094, 6550)	6358 (4747, 8514)	0.50 (0.29, 0.85)	0.71 (0.41, 1.22)
$t_{1/2}$（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_z/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_u/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_u/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)
ダリドレキサント（非結合型）					
C_{max}（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_{max}（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)
$AUC_{0-\infty}$（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)
$t_{1/2}$（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_u/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_{max}は中央値（範囲）
C_u/C：血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比
a) T_{max} 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

＜実データから推測される肝機能変化に応じた AUCf の変化率＞

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
AUC	3402/6707 ≒0.51	4957/6707 ≒0.74	—	↓
fuB	0.3/0.18 ≒1.67	0.4/0.18 ≒2.22	—	↑
AUCf(=AUC・fuB)	10.8/11.5 ≒0.94	18.4/11.5 ≒1.6	—	⇔ ↑

※fuB の値は、Cu/C 投与 1 時間後（%）を採用

＜添付文書での肝機能変化時の用量調節について＞

7. 用法及び用量に関連する注意

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

＜考察＞

肝機能低下に伴い AUC の低下が認められる。一方、AUCfは軽度肝機能障害時には変化なく、中等度肝機能障害時には上昇が認められる。本剤はパラメータの決定因子の評価ができないが、試験で見かけの遊離型薬物の全身クリアランス（CLu/F）が得られており肝機能低下に伴い低下が認められている。本剤が binding sensitive な薬剤であることを踏まえると、CLintX の低下により本来は AUC 上昇方向の変化が示唆される一方、fuB の上昇がこれを上回ることで、総 AUC としては低下が観察された可能性がある。軽度肝機能障害時は、AUCf に大きな上昇が認められない（ΔAUC・fuB⇔，ΔCLu/F⇔）ことから、健常人と同じ用量設定は妥当と考える。また、中等度肝機能障害時は、AUCf の変化率が 1.6 倍（ΔAUC・fuB＝1.6，ΔCLu/F=0.63）であるため、投与量を 25mg にすることは妥当と考える。

高度の肝機能障害時についてはデータなく、パラメータの決定因子も不明であることから、投与時の提案をすることができない。投与しないことが妥当と考える。

＜腎機能低下患者における薬物動態＞

① P.65　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）

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)
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）	7000 (5136, 9541)	5783 (2741, 12199)	1.21 (0.69, 2.12)
$AUC_{0\text{-}\infty}$（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

6.2.3.3　腎機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3.3: ID-078-115 試験）

外国人腎機能正常者（薬物動態評価例数：7 例）及び重度腎機能障害者（Cockcroft-Gault 式による CLcr：30 mL／分未満、薬物動態評価例数：8 例）を対象に、本剤 25 mg を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータは表 31 のとおりであった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について、腎機能正常者に対する重度腎機能障害者の幾何平均値の比及び 90%CI は 0.94［0.60, 1.46］及び 1.16［0.63, 2.12］であった。また、本剤投与後 1 時間の重度腎機能障害者におけるダリドレキサントの血漿タンパク非結合型分率（非結合型濃度／総濃度）の平均値は 0.24 であり、腎機能正常者の値（0.21）と同程度であった。

表 31　腎機能正常者及び重度腎機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータ

腎機能	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常	7	914 ± 458	0.750 [0.50, 3.00]	8254 ± 6261	12.32 ± 5.20
重度障害	8	777 ± 253	0.750 [0.50, 1.50]	7711 ± 3060	12.26 ± 5.81

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］

＜実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率＞

項目	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	（↓、↑、⇔）
AUC	—	—	7192/6223 ≒1.16	⇔
fuB	—	—	0.24/0.21 ≒1.14	⇔
AUCf（=AUC･fuB）			1.16＊1.14 ＝1.32	⇔

＜添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載＞

用量調節の記載なし

＜考察＞

腎機能低下に伴う AUC に大きな変動はなかった。また、血漿タンパク非結合型分率も腎機能低下に伴う大きな差異は認められなかったことから、今回得られたデータからは腎機能障害に伴う AUCf 増加の臨床的な影響は少ないとし、添付文書に用量調節の記載はないことは妥当と考える。

【薬力学に関する検討】

① P67

・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 週後及び 12 週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[80]。

・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 週後及び 12 週後の 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[80]。

③ 2.7.2 臨床薬理の概要

3.2 薬力学　3.2.1 健康成人における薬力学作用（外国人）

薬力学評価は、客観的評価項目［SPV、Adaptive tracking（ヴィジランスと注意力を測定する手と目の協調課題）、重心動揺（姿勢の安定性）］、主観的評価項目（Bond and Lader VAS による主観的な alertness、mood、calmness の評価）。

25 mg 以上の用量で、SPV 及び Adaptive tracking のパフォーマンスの低下で示されるヴィジランスと注意力の低下及び視覚運動協応の低下、重心動揺の増加で示される姿勢の安定性の低下が認められた。ダリドレキサントによる作用は投与後 1 時間以内に発現し、Tmax 付近（100 mg までの用量では投与後 1.5 時間）で最大となった。200 mg では、投与後約 2 時間で最大となった。これらの作用は、25 mg では 3～6 時間以内にベースラインまで回復し、50 mg 以上の用量では投与後 6～10 時間以内にベースラインまで回復した。SPV では 200 mg において、投与 10 時間後の観察期間終了時にベースラインまで完全には回復しなかった。（以下、略）

以上より、ダリドレキサントの単回投与後及び反復投与後のいずれにおいても、最大の薬力学作用が示されるまでの時間は、ダリドレキサントの薬物動態プロファイルにおける Tmax 付近であり、薬力学作用の推移（投与後 4～10 時間以内にベースラインまで回復）はダリドレキサントの薬物動態プロファイルと整合した。Day 5 における薬力学作用は Day 1 と同様であり、PK/PD プロファイルに反復投与による経時的な変化は示されなかった。

文献評価シート　ver.2

薬物名（一般名）：ダリドレキサント塩酸塩

製品名（医薬品名）：クービビック®錠 25mg・クービビック®錠 50mg

論文名：Daridorexant in Japanese patients with insomnia disorder: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study　Sleep Med. 2024. PMID: 39116704

（臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。）

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

注：本シートの CONSORT 2025 該当箇所は、CONSORT 2025（BMJ 2025; doi:10.1136/bmj-2024-081124）の趣旨・用語を参照して構成。完全準拠（compliant）を主張せず，Referenced/Aligned の位置づけ。

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 7（Objectives） 本文コア：PICO 一文（対象・介入・比較・主要アウトカム）＋安全性にも触れる／登録・Protocol と整合／変更は本文で理由 補足（任意）：Estimand 等の定義細目は Protocol/SAP（本文から参照が望ましい：Item 3）	■Y □N □NA	p.28「1. Introduction」最終段落 今回の試験の目的は日本人の不眠症患者におけるダリドレキサントの有効性と安全性を検証することを目的とする。

Introduction の限界点
・他の DORA と比較したときの新規性。本文からは同系統の薬が出たとしかよみとれない→追加意見：他の DORA と比較すると、Tmax には大きな差は認められない一方で、T1/2 はやや短く、持ち越し効果が少ないことが特徴か。
・DORA でよく見られる副作用(特に悪夢)の言及なし。減らすのか増やすのかなど
・ベンゾジアゼピン、非ベンゾジアゼピン系薬剤が耐性や依存性の副作用などにより悪いと誇張されている気がする。→追加意見：ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系薬剤の耐性や依存性といった副作用は、実際に臨床的に問題となり得るものであり、誇張された評価ではないようにも思います。
・不眠の定義は？
・不眠における心血管イベントなどのハードアウトカムに影響はないのか？睡眠改善できればそれでよい？

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 CONSORT 2025：Item 9（Trial design） 本文コア：型（並行/クロスオーバー等）・割付比・枠組み（優越/非劣/同等/探索）を本文に明記（参考：無作為化の要点〔Item 17a-19〕は本文または Protocol/SAP で把握可）。	■Y □N □NA	p.28「2.1 Study design」見出し直下 試験デザインの記載があり、割り付け比を含めて明確に示されている。
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 12a（Eligibility） 本文コア：組入・除外の主要条件を本文に一覧（診断/確定基準の要点も） 補足（任意）：診断アルゴリズム等の長い手順は補足 組み入れ基準 ● DSM-5 にて不眠症と診断された 18 歳以上の患者 ● ISI score≧15 により中等度または重症 ● スクリーニング前の 3 ヶ月以上(そのうち週 3 日以上)に睡眠日誌をつけており以下全てを満たす→sLSO≧30min、sWASO≧30min、sTST≦6.5h ● 上記のパラメータを randomization 前、placebo run-in period 前 の 1 週間前のうち 3 日間以上満たす。 除外基準 ● BMI30 以上 ● 総合的な検査／診察に基づいて睡眠関連呼吸障害または睡眠時無呼吸症候群の既往またはその可能性がある場合 ● スクリーニング前 4 週間以内または試験期間中に CBT-I（不眠症に対する認知行動療法）を受けた／受ける予定である場合 ● 周期性四肢運動障害 ● むずむず脚症候群 ● 概日リズム障害 ● REM 睡眠行動障害 ● ナルコレプシーが併存している場合 ● 自己申告による日中の仮眠（1 日 1 時間以上が週 3 日以上）	■Y □N □NA	p.28「2.2 Study participants」 参加者の適格基準として、組み入れ基準および除外基準の記載がある。

● 精神疾患（急性、または不安定、もしくは治療を要する状態） ● コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）における自殺念慮が 4 または 5 ● 過去 2 年以内のアルコール／薬物依存の既往。		
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。 CONSORT 2025：Item 13 （Intervention details） 本文コア：用量・投与法・頻度・期間・ 対照の中身・併用制限など再現可能な 要点を本文に 補足（任意）：手順書/TIDieR 等は補足 （本文から所在明示）	■Y □N □NA	p.28「2.1 Study design」 再現可能となる程度に、各群の介入内容およびデータ収集・測定方法について詳細な記載がある。
5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか CONSORT 2025：Item 14（Outcomes） 本文コア：主要/副次アウトカムを事前に規定し、測定方法・時点・集約法を本文に 補足（任意）：測定手順や機器仕様の細目は補足 プライマリーアウトカム ・ダリドレキサント 50mg とプラセボで比較 ・4 週間後のベースラインから sTST、sLSO の変化 セカンダリーアウトカム ・25mg とベースラインから sTST、sLSO の変化プラセボの比較 探索的評価項目 ・両投与量の 2 週間後のベースラインから sTST と sLSO の比較、また 2、4 週間後のベースラインからの sWASO、IDSIQ、VAS score、ISI 睡眠日誌は 1 週間の平均でみる 1 週間に 3 日未満の記載の場合、missing data として扱う	■Y □N □NA	p.29「2.5. Efficacy outcomes」 事前に特定され、明確に定義された主要評価項目および副次的評価項目の記載がある。
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。 CONSORT 2025：Item 12a＋25 本文コア：重症度は客観指標（例：スコア/病期）で定義し、群別ベースライン表を本文に 補足（任意）：採点手順の細目は補足 ISI：不眠の重症度を測るための国際的に標準化された 7 項目スケール→患者自身が回答する**自己入力**	□Y ■N □NA	p.29「2.5. Efficacy outcomes」 プライマリー、セカンダリーともに主観的
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 10（Changes with	□Y □N ■NA	本文になし 登録情報 jRCT2031200452 を見る限りだとアウトカムの変更はなさそう

reasons） 本文コア：何を・いつ・なぜ変更したかを本文に（変更なしなら“変更なし”と明記可） 補足（任意）：変更の全文記録は補足		
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 CONSORT 2025：Item 16a（Sample size） 本文コア：α/検出力/効果量（MCID 等）/分散やイベント/欠測率など全仮定を数値で本文に 補足（任意）：式・シミュレーション・ソフトは SAP/補足 症例数について 日本での phase2、海外での phase3 より 50mg の 4 週間後のベースラインの変化 sTST:28min(SD 55min) sLSO:−10min(SD31min) 152 人の症例数が必要 sTST→power90% sLSO→power80% α0.05	■Y □N □NA	P29「2.7 Statistical analysis」セクションの冒頭部分
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 CONSORT 2025：Item 16a（Assumptions） 本文コア：想定効果量の数値と臨床的根拠（先行 RCT/MCID 等）を本文に 運用メモ：数値（Δ）とその根拠（MCID/先行 RCT/規制値/患者価値など）を本文に。サンプルサイズの仮定と実際の主要エンドポイントの Estimand が整合しているかも確認（例：欠測・治療逸脱の扱い）。事後パワー計算の記載は不要（非有意結果の“言い訳”と誤解されうる）。 補足（任意）：根拠文献の詳細は補足	□Y ■N □NA	上記の 8 項で「プラセボとダリドレキサント 50 mg のベースラインから 4 週目までの変化量の平均値の差は、sTST では 28 分（標準偏差[SD] 55 分）、sLSO では−10 分（SD 31 分）」と推定しているが、この数値が臨床的に意味のある差であることの説明がない。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。 CONSORT 2025：Item 16b（Interim & stopping） 本文コア：有無、回数/時点（トリガー）、停止規則名、事前規定、誰が審査/決定（盲検状況）を本文に 補足（任意）：閾値・α 消費関数・シミュレーション等は SAP/Protocol（本文から参照）	□Y □N ■NA	本文に記載なし
11. ブラインドについての記載があるか。 CONSORT 2025：Item 20a/20b（Blinding） 本文コア：誰（参加者/治療者/評価者/解析者）を盲検化、どう担保、緊急開鍵方針を本文に 補足（任意）：資材の詳細や運用細目は補足	■Y □N □NA	p.28「2.1 Study design」見出し直下～前半部分 「2.3 Randomization and treatment」に記載あり ダブルブラインド→患者、介入者、治療実施医療機関、スポンサーは患者がどちらに割り当てられたか試験終了までブラインドされている。また、データもロックされている。
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 CONSORT 2025：Item 21a/21c/21d 本文コア：各アウトカムの主解析モデル・	■Y □N □NA	p.29「2.7 Statistical analysis」 主要および副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があり、方法は適切に選択されている。

共変量、欠測の扱いと仮定、追加解析（サブグループ/感度）は事前規定か事後かを明記し、多重性の扱いを本文に（可能なら交互作用検定の扱いも明記）。 補足（任意）：式・コード・細設定は SAP/補足		
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 CONSORT 2025：Item 5a/5b 本文コア：資金源と関与（設計/解析/投稿可否）を本文に、著者 COI を本文または本文から参照 補足（任意）：ICMJE 開示フォーム等は補足	■Y □N □NA	p.33「Declaration of competing interest」欄 Nxera Pharma Japan 株式会社および持田製薬株式会社が資金を提供しており、上記に詳細が記載されている。

Method の限界点

・精神疾患患者が入っていた場合、安定していても不眠はあると思う。また、向精神薬が入ることにより、睡眠に影響がでる可能性がある。→本来ならば、原発性不眠と二次性不眠は分けて行うべき（「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」より）→追加意見：除外基準で「精神疾患（急性、不安定、または治療が必要）」の場合は除外されており、影響は少ない可能性あり。

・主観的な指標でしかみていない(海外 phase3 と条件を合わせるため。ただし、phase3 は LPS と WASO に関しては PSG も使用していた)→追加意見：睡眠時間が主観的判定であることは限界点といえる。

→日常の生活環境下における自覚的な改善効果を適切に評価することが重要であることから、検証的試験の主要評価項目は、主観的評価方法による評価変数を設定することが必要である。 PSG を使用する場合、通常の条件下とは違う。客観的と主観的どちらも必ずしも相関しない。（「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」より）

・ISI、中等度、重度に対してこの日数の試験デザインは妥当なのか？

→睡眠薬の投与が必要な期間や有効性の持続性を検討するためには、短期(投与期間が 2～4 週間)の
プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を行うことが適切

・布団に入る時間はそれぞれでいい？→眠くなってから布団に入るのがいいと一般的に言うけれど、寝たい時間の少し前に飲んで眠くなったら床に入る？その人のライフスタイルだと思うが、どのようになっているのか？→追加意見：臨床試験で入眠時間を一律にするのは難しいため、本人の就寝時間にあわせるのではないか？

・ISI の重症度判定がなぜプライマリーにはないのか？重症度改善も大きなアウトカムのひとつだと思った。ただ、短期間の試験で ISI の急激な改善は認められないか？→追加意見：ISI の客観的な問題ではないか。

・併用薬の記載がない(supplementary に記載あり)→追加意見：除外基準で規定されている以外にも、試験結果に影響を及ぼす薬剤は存在すると考えられるが、情報がない点が気になる。また、睡眠時間に影響を与える可能性のある併存疾患について、除外の対象となっているかが不明（例：夜間頻尿など）。

・患者背景で夜間頻尿など睡眠に影響するような併存疾患はないのか

患者背景で exclusion criteria の部分で精神疾患で内服をしている患者が除外されていること、併用薬で中枢神経作用薬の内服が除外されていることを考えると精神疾患患者はいない、またはほとんどいないと考えられる。

→ただし、本来ならば原発性不眠と二次性不眠は分けて解析すべき（「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」より）なので妥当ではないか？

・患者背景でベースラインとして不眠であった期間が長い。その間に睡眠薬を飲んでいる可能性あり(中枢神経作用薬は visit1 の 2 週間以内なので)。その場合、十分な wash out 期間が必要。さらに、睡眠薬を飲んでいたことによるクービビックやプラセボの効きに影響がある可能性がある。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む CONSORT 2025：Item 22a（Flow） 本文コア：割付→割付け介入を受けた→主要解析までの各群人数と理由を本文に（フロー図の使用を推奨。形式は任意）。	■Y □N □NA	P30 フローチャートあり
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載され	■Y □N □NA	p.30「3. Results」冒頭部分、「Fig. 2」 result 部分に 470 名（96%）が治療を遂行との記載あり またフローチャートより

ているか。 CONSORT 2025:Item 22b 本文コア:各群の脱落/追跡不能の数と理由、解析からの除外があれば“時点と理由”を本文に。ITT 原則に反する除外は理由を明示。 (注)脱落・追跡不能を固定%閾値で一律評価しない。各群の人数と理由を本文に明示し，解析からの除外は“時点と理由”を本文に(ITT 原則に反する除外は理由を明示)。		脱落者の人数の偏りや理由はほぼ均衡していた。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 CONSORT 2025:Item 23a 本文コア:登録開始/終了日、追跡完了日を本文に(年月日が望ましい)。	□Y ■N □NA	本文に記載なし ただし、P29「3.1 Study Population」先頭行の記載が募集期間・追跡期間に該当する可能性あり。
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 CONSORT 2025:Item 23b 本文コア:予定外の早期終了/中止は理由(有効性/無益性/安全性/運営等)を本文に 補足(任意):閾値等の詳細は SAP/補足	□Y ■N □NA	本文に記載なし
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 CONSORT 2025:Item 25 本文コア:年齢・疾患指標など主要ベースライン特性を群別表で本文に 注:ベースライン特性の有意差検定は原則推奨されない。無作為化が崩れていなければ、差は偶然によるものであり、臨床的予後重要度と不均衡の大きさで判断する。 補足(任意):拡張表は補足	■Y □N □NA	p.30 「Table 1 Demographics and baseline characteristics」 各群のベースラインにおける人口統計学的特徴および臨床的特徴の記載がある。
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。 CONSORT 2025:Item 21b 本文コア:有効性/安全性/感度など各解析集団の定義と群の扱い(ITT/mITT/PP/Safety)を本文に 補足(任意):運用細目は補足	■Y □N □NA	p.29「2.7 Statistical analysis」見出し直下 プライマリー、セカンダリー→FAS 解析 安全性→Safety Set
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果—リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。 本文コア:各群の結果＋効果推定量(例:RR／OR／HR／平均差 等)＋95%CI。二値は相対(RR/OR/HR)と絶対(risk difference[ARR])の両方を併記。必要に応じて number needed to treat for benefit or harm(NNT/NNH) を補助的に併記。 補足(任意):拡張図表は補足	■Y □N □NA	Table2、3 参照 Fig3 は、Table2 の下に挿入すべきではないか？ (Fig. 3 には主要評価項目および副次的評価項目の両方が示されている。一方、主要評価時点は Week 4 であり、その結果は Table 2 に数値として示されているため、Table 2 による結果表示を先行させた上で、補足として Fig. 3 を配置する構成が望ましい)
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	■Y □N □NA	p.31「Table 2」 解析で得られた P 値は記載されている。 プライマリーエンドポイントが平均差(連続量)として評価されているため、NNT などは計算できず

CONSORT 2025：Item 26（Estimation）＋ Item 21a（Statistical methods） 本文コア：本文の主は「群別結果＋効果量（推定値）＋95%CI」。二値アウトカムは相対（RR/OR/HR）と絶対（risk difference〔ARR〕）を CI 付きで併記。P 値は“実数値”での併記は可だが，P 値のみの報告は不可。多重性や事前規定/事後探索の別も明示して解釈。必要に応じて NNT/NNH を補助的に併記（ベースラインリスクと追跡期間に依存）。		
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 15＋27 本文コア：定義/収集・評価法/期間を本文に示し、群別の主要 AE 頻度を本文に（長い一覧は補足）。用語は “harms/AE” を推奨。 補足（任意）：全一覧表は補足に	■Y □N □NA	p.32「Table 4 Summary of treatment-emergent adverse events in double-blind treatment」 治療によって発生した可能性のある重要な有害事象について、各群別に記載がある。

Result の限界点

・ベースラインで不眠であった期間がどの群も長い→その間に何か薬を飲んでいなかったのか？また飲んでいた場合、どの程度効果を感じていたのか？それによって、睡眠薬における期待度(プラセボ効果含め)が変わってくるのではないか？→追加意見：ランダム化が適切に機能していれば、過去の治療歴も均等に分配されているはず。本試験の層別化因子は年齢のみであり、過去の使用薬に関する情報が収集・解析されていない可能性があるが、ほぼ全例が試験を完遂し睡眠日誌を記載していることから、情報を補足的に確認する余地があるかも知れない。

・成人、高齢者で睡眠時間が違うので、混ぜてやるのは違うのではないか？→高齢者は不眠になりやすいが、現時点で高齢者と非高齢者を分けて試験を行う必要性はないが、生理機能の違いにより薬物動態が変化する場合は、別に試験を設ける必要がある（厚生労働省）本試験でも高齢者は 30%程度含まれる

・4 週時点での総睡眠時間は約 6 時間。主観的な指標の場合、短くでる可能性があるらしいが、必要な睡眠時間となっているのか？→健康づくりのための睡眠ガイド 2023 より 成人6時間以上、高齢者は8時間を超えず適切な睡眠時間を見つけるようにする。 少し短め？

・日中の活動度を知りたい→それによって sLSO までの時間や sTST などが変わってきそう(65 歳以上と未満も)

・Phase3 より IDSIQ の MCID(ベースラインからの変化 合計：20 ポイント以上低下、睡眠ドメイン：4ポイント以上低下、注意/認知ドメイン：9ポイント以上低下、気分ドメイン：4)、満たしておらず、QOL は改善しないのか？あくまでも主観的なアウトカムだが

・本結果は主観的評価に基づいており、P 値は示されているものの、差の臨床的意義についての説明があればより理解しやすかったと考えられる。睡眠というアウトカムの特性上、客観的指標と患者満足度が一致しないことはガイドラインでも指摘されており、この点は一定程度やむを得ない。最終的には、本薬剤が患者さんにとって必要かつ十分な効果を示しているかが重要。

・睡眠日誌は 1 週間の平均でみるが、1 週間に 3 日未満の記載の場合、missing data として扱う→全体としてどの程度の欠測が生じたのか、欠測が結果に与える影響についても検討が必要。また、被験者が多忙で記入できなかった可能性も考えられ、この点は本試験の限界として指摘される。

※missing data はどのように扱われているのか？

アウトカムが主観的であり、睡眠時間によらず本人が満足できたら良いのではないか？→ただし、睡眠時間による心血管イベントなどのハードアウトカムはあるので、十分な睡眠時間を確保することは重要なのかもしれない？

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか CONSORT 2025：Item 29（Interpretation） 本文コア：結果に即して利益/害のバランス、臨床的重要性、既存エビデンスとの整合を考察し、統計的有意差 ≠ 臨床的重要性を明確化。 運用メモ：95%CI と MCID（Δ）で臨床的重要性を評価。二値は相対（RR/OR/HR）と絶対（ARR/NNT）を併記。NNT 等の絶対	□Y ■N □NA	9 項と同様、「プラセボとダリドレキサント 50 mg のベースラインから 4 週目までの変化量の平均値の差は、sTST では 28 分（標準偏差[SD] 55 分）、sLSO では-10 分（SD 31 分）」との推定に対して、この数値が臨床的に意味のある差であることの説明がない。

効果はベースラインリスクと追跡期間に依存するため、対象集団と期間を併記して解釈。		
	■Y □N □NA	24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 ・本試験は、日本人不眠症患者を対象とした第 3 相試験であり、海外第 3 相試験の結果と概ね一貫した有効性・安全性を示したと述べられている。 ・日本人と非日本人でダリドレキサントの薬物動態に大きな差がないことが、結果の一貫性の背景として示されている。 ・本試験は、夜間症状および日中機能を主に主観的評価指標で評価していると述べられている。
25. 試験の限界について記載があるか。 CONSORT 2025：Item 30（Limitations） 本文コア：潜在的バイアス源・不精確性・多重性・一般化可能性の制約を本文に	■Y □N □NA	p.32「4. Discussion」後半の日中機能（IDSIQ）に関する議論およびその直後の段落 短期間試験である点、主観的評価に基づく点、探索的解析にとどまる点などが言及されている。
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 CONSORT 2025：Item 29（Interpretation） 本文コア：目的と主要結果の整合、利益/害バランス、臨床的含意を簡潔に述べる（過度な一般化や他研究の選択的引用は避ける）。	■Y■N □NA	p.32「4. Discussion」冒頭部分～中盤にかけて 結論は試験目的（日本人不眠症患者における有効性・安全性の評価）とは概ね合致している。 主要評価項目である夜間睡眠指標（sTST、sLSO）の改善については、本試験の結果から直接導かれている。 一方で、Discussion では海外第 3 相試験など他試験の結果を引用して結論を補強しており、結論の一部は本試験結果のみに基づくものとは言い切れない。
Discussion の限界点 ・本試験の結果は、精神疾患を併存しない日本人成人不眠症患者を主な対象とするものであり、より複雑な臨床背景を有する患者への一般化には限界がある。 ・評価は睡眠日誌や IDSIQ など主観的アウトカムに限定されており、期待効果や報告バイアスの影響を受ける可能性があるとともに、客観的睡眠指標や社会的機能への一般化には制約がある。 ・試験期間が 4 週間と短期間であるため、効果の持続性、遅発性有害事象、長期投与時の安全性・忍容性については本試験単独では評価できない。 ・日中機能（IDSIQ）は探索的解析にとどまり、統計学的検定や多重性調整が行われていないため、効果推定には不精確性が残る。 ・Discussion では海外試験結果を引用して結論を補強しており、一部の結論は本試験結果のみから直接導かれたものとは言い切れず、解釈には慎重さが求められる。 ・本試験で示された睡眠時間の変化量について、臨床的意義の観点からの説明が十分に示されていない。		

Y：はい、N：いいえ、NA： Not Applicable 該当しない

参考：
CONSORT 2025 の略語ミニ解説

- CONSORT：Consolidated Standards of Reporting Trials（ランダム化試験の報告基準）
- PICO：Population / Intervention / Comparison / Outcome（対象・介入・比較・主要アウトカム）
- Protocol：試験計画書（方法の原本）
- Statistical Analysis Plan（統計解析計画書）※原文では SAP の略語は未使用
- Estimand：評価する“効果”の定義（誰に・何を・いつ・欠測/逸脱の扱い など）
- CI（Confidence interval）：信頼区間；効果量の不確実性
- TIDieR：Template for Intervention Description and Replication（介入記述テンプレート）
- MCID（Minimal Clinically Important Difference）：最小臨床重要差
- Risk difference（＝absolute difference）：絶対効果差（略 RD、＝ARR）
- RR（Relative risk / Risk ratio）：相対リスク（CI を付して報告）
- Odds ratio（OR）：オッズ比（CI を付して報告）
- HR（Hazard ratio）：ハザード比（CI を付して報告）
- Number needed to treat for benefit or harm（NNT）：補助的に併記可。基準リスクと追跡期間に依存し、固定しきい値での一律評価は不可

・ Harms（有害事象）／Adverse events（AE）：収集・評価方法を明記。閾値で選別せず全てのハームを報告（詳細は補足へ可）

・ COI（Conflicts of Interest）：利益相反

・ ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors）：国際医学雑誌編集者委員会

・ alpha-spending function（α 消費関数）：総 α を情報量比で各中間解析に配分→全体の α を管理（Lan-DeMets；例：O'Brien-Fleming）

審査報告書評価シート

薬物名（一般名）：ダリドレキサント塩酸塩
製品名（医薬品名）：クービビック®錠 25・50mg
参照資料：審査報告書（別紙　審査報告（1）令和 6 年 6 月 14 日、 別紙　審査報告（2）令和 6 年 8 月 8 日）、添付文書（2025 年 12 月改訂（第 4 版））、医薬品リスク管理計画書（令和 7 年 12 月 2 日）

＜承認審査の評価＞
①審査の概要

1.　有効性

●申請者
p.34 7.R.1 国内臨床試験の有効性評価項目について；
「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて設定
国内第Ⅱ相試験（ID－078A206 試験）：PSG（客観的評価）
国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）：sTST、sLSO のベースラインから試験薬投与 4 週時までの変化量）（主観的評価）
国内での実施可能性を踏まえ、本剤 50 mg群のプラセボ群に対する優越性を検証することとし、25 mg群が一定の有効性の傾向が認められることを前提に、海外第Ⅲ試験の試験成績を参考にして総合的に評価する。

機構
本剤 25 mgの有効性が示唆された場合であっても、どのような患者又は状況において本剤 25 mg投与の臨床的意義があると考えられるのか、得られた試験成績等を踏まえて検討する必要がある。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）
なし

意見
・機構が申請者の方針に対して理解を示すとともに、ID-078A304 試験の主要評価項目を踏まえて臨床試験の評価の原則を述べているのは適切。海外第Ⅲ相試験（主要評価項目：WASO、LPS（客観的評価））では、25 mg、50 mgともに有効性が報告されていることから、申請者としては 25 mgの有効性を主張したかったのだろう。
・一方で、25mg から開始と記載がなかったのに若干の違和感あり、との意見あり。その理由として、一般的に高齢者に対する開始量は健康成人より少ない量とされていることに加え、ID-078A304 試験の組み入れ高齢者は 65～83 歳（65 歳以上が組み入れ患者の 30%）であることがあげられる。これらを踏まえ、高齢者への投与量の選択には注意が必要ではないか。
・不眠が日常生活に与える影響を評価した IDSIQ は、より患者の内服に対する正の動機に繋がるのではないだろうか。

●申請者
P.38 7.R.2.3 日中の機能への影響について
国内第Ⅲ相試験および海外第Ⅲ相試験では、ダリドレキサント 25 mg・50 mg のいずれも、投与 4 週時に日中症状・生活影響を評価する IDSIQ スコアがプラセボより改善する傾向を示し、各構成項目でも同様の傾向が認められた。この改善は、国内長期投与試験でも評価期間を通じて維持された。

機構
本剤投与により日中の活動機能が改善される傾向にあることを確認した。日中の心身機能に対する影響は有効性のみではなく安全性の観点からも検討が必要と考えることから、7.R.3.2 項で引き続き検討する。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）
・現時点では特に記載なし

意見
・両者、改善する傾向があるとのことで意見一致

・本邦試験では、海外第Ⅲ相試験に記載のあった IDSIQ スコアの MCID を超えていない。QOL はどのように考えているのか？
参考とする MCID：Total Score20 点、Alert/Cognition9 点、Mood4 点、Sleepiness4 点
（引用元：Development and Validation of the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)；Stacie Hudgens et.al The Patient – Patient-Centered Outcomes Research (2021) 14:249–268

・海外第Ⅲ相試験においては 3 ヶ月経ってベースラインから MCID を超える変化がみられている。
・以下、7.R.3.2 項参照

●申請者
P.39～ 7.R.2.4 睡眠構築への影響について
表 48 参照
国内第 I 相試験(ID-078A206 試験）では、ダリドレキサントの用量増加に伴い総睡眠時間が延長し、REM 睡眠の割合が増加する傾向が認められた。25mg 群および 50mg 群では REM 睡眠潜時 15 分未満の被験者が増加したが、潜時の違いによる有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった。

機構
・ID-078A206 試験における各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合について、健康成人で報告されている REM 睡眠の割合と比べて、本剤 50mg 群ではやや高い傾向にあったものの、本剤の薬理作用を考慮すると、本剤投与後に REM 睡眠が増加することは理解可能である。
・本剤の臨床試験において、REM 睡眠随伴症である悪夢は本剤群のみで認められていたことから、本剤の睡眠時随伴症及び関連症状については、7.R.3.1 の項において引き続き検討する。
・ REM 睡眠潜時の短縮はナルコレプシーで認められること及び本剤投与により理論上ナルコレプシー症状を誘発する可能性があることから、本剤投与時のナルコレプシー及び関連症状については 7.R.3.1 の項において引き続き検討する。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）
現時点では特に記載なし

意見
（REM 睡眠随伴症状である悪夢、ナルコレプシーの検討は 7.R.3.1 の項へ ）

2. 安全性

●申請者
P.40～ 7.R.3.1 中枢神経系への影響について
①中枢神経系の有害事象の発現状況について
②睡眠時随伴症に関連する有害事象について
国内試験（ID-078A304 及び ID-078A305）で睡眠慣性および悪夢が本剤群に認められたが、いずれも軽度または中等度、非重篤で試験期間中に回復しており、臨床使用上問題となる可能性は低いと考えられた。
③ナルコレプシーに関連する有害事象について
睡眠時麻痺は本剤 50 mg 群で少数認められたが、いずれも軽度又は中等度、非重篤であり、カタプレキシーは認められなかった。ただし、薬理作用上ナルコレプシー関連症状の発現又は悪化のリスクを否定できないため、添付文書で注意喚起する。
④自殺に関連する有害事象について
国内試験では自殺関連の有害事象や、本剤による自殺念慮・自殺行動、うつ病の発現・悪化リスクの増加を示す傾向は認められず、現時点で添付文書による注意喚起は不要と考えられた。ただし、精神疾患の既往を有する患者の自殺行動については、製造販売後調査等で継続的に情報収集する必要がある。

機構
・ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、本剤投与により睡眠時随伴症に関連する有害事象である悪夢が認められたものの、発現割合及び重症度を踏まえると、本剤 25mg 群と本剤 50mg 群で臨床的に問題となるような違いは認められていない。
・ナルコレプシーに関連する有害事象について、本剤投与により睡眠時麻痺が認められたものの、2 例のみであり、軽度又は中等度であった。同一の作用機序を有する類薬で、ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者は症状を悪化させるおそれがある旨が添付文書で注意喚起されていること等を踏まえ、類薬と同様に、本剤の添付文書においてナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者に対する注意喚起をするとの申請者の対応に問題はない。
・ただし、睡眠時随伴症を含む中枢神経系の事象及び睡眠時麻痺等のナルコレプシー関連の事象の発現状況については、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、適切に対応する必要がある。
・自殺関連の有害事象については国内臨床試験では認められていないことを確認した。
・ただし、催眠鎮静薬投与により、うつ病の悪化と自殺念慮及び自殺行為が海外で報告されていることから、自殺関連の事象についても製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
・ナルコレプシーまたはカタプレキシーの注意喚起
9.特定の背景を有する患者における注意

意見
・ナルコレプシーに関しての情報収集は適切
・REM 睡眠行動障害については添付文書の副作用欄以外に、ベンゾジアゼピン系睡眠薬のように注意書きするべきではないかとの意見あり。
・海外でうつと自殺念慮及び自殺行為が報告されているため、日本においても RMP にて情報収集をするのは適切。

●申請者
P.44 7.R.3.2 持ち越し効果のリスクについて
① 日中の眠気(JESS)
プラセボ群と本剤(25 mg / 50 mg)で 変化量は同程度→ 日中の過度の眠気は増えない
② 認知機能(WAIS-IV 知能検査)
ID-078A304 試験において 4 週後のスコア変化はプラセボと同程度
他試験でも低下は認められず、むしろ上昇傾向
→認知機能の悪化は認められない
③ 転倒・夜間の安全性
国内試験(ID-078A04/05)では 転倒なし
海外試験でも転倒は少数で、夜間の転倒はゼロ
→ 夜間の安全性に懸念なし
④自動車運転技能への影響
・単回投与では、本剤 50mg 群及び本剤 100mg 群ともに自動車運転能力に対する影響が認められた
・4 日間連日投与後では、いずれの本剤群においても自動車運転能力に対する影響は認められなかった。
→本剤投与中は自動車運転などの危険を伴う機械の操作に従事しないよう注意喚起する

機構
本剤投与による持ち越し効果について、日中の主観的眠気の評価(JESS)、認知機能の評価(WAIS-IV)、転倒及び夜間の安全性に関する評価において、プラセボ群と比較して、本剤群で悪化する傾向はないことを確認した。一方、自動車運転技能評価試験において、本剤投与により運転技能が悪化する傾向が認められた。ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、本剤投与により傾眠が主な有害事象の一つとして認められていること(7.R.3.1 参照)も踏まえると、本剤の添付文書において、自動車の運転等危険を伴う機 械の操作に従事させないよう注意喚起するとの申請者の対応に問題はない。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
添付文書
・8.重要な基本的注意 8.1
・17 臨床成績 17.3.1 自動車運転能力に対する影響を示した結果あり

意見
・申請者、機構ともに夜間転倒のリスクはないと述べていた。しかし、添付文書(上記申請者の部分に貼り付け)のこの該当部分が気になる。対象は健康成人であったが、高齢者などの重心動揺は転倒に繋がりうるのではないか？
・ドライビングシュミレーションにて有意差がでていることから、自動車運転などの危険を伴う機械の操作に従事しないようにという注意喚起は適切。ただし、内服を継続した場合に有意差がなくなる部分をどう評価すべきか？→安全性を評価しているので、注意喚起するという判断でよいのではないか。

●申請者
P44～ 7.R.3.3 呼吸機能への影響について
・国内第Ⅲ相試験(ID-078A304 試験)及び国内長期投与試験(ID-078A305 試験)において、呼吸機能に関連する有害事象 43)の発現は認められなかった。
・中等度の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象とした海外第 1 相試験(ID-078-109 試験)において、本剤 50mg を単回投与及び反復投与したときのいずれにおいてもパルスオキシメトリーによる酸素飽和度(SpO2)への影響はなく、また、プラセボ群に対して本剤群で有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。
・重度の COPD を有する患者等に対する本剤の投与経験は得られていない旨等の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構
機構は、申請者の説明を了承した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
・添付文書の 9 特定の背景を有する患者に関する注意に記載あり

意見
・重度の COPD 患者に関して使用経験がないため、注意喚起は適切。リスクベネフィットを考慮して使用する必要あり。

●申請者
P45 7.R.3.5 乱用・依存性のリスクについて
・非臨床依存性試験において、身体依存性及び精神依存性形成は認められなかった。
・ 薬物乱用歴を有する外国人健康成人を対象とした薬物乱用傾向試験(ID-078-107 試験)において、プラセボ、本剤 50、100 及び 150mg を単回経口投与したときの薬物嗜好性 VAS スコアの Emax は、本剤群ではプラセボ群よりも大きく、用量依存的な増加を示した。本剤の臨床用量(50mg)での作用は、陽性対照であるスボレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg より小さかったが、本剤 100 mg 及び 150 mg は対照薬と同程度であった。
・国内第Ⅲ相試験(ID-078A304 試験)及び国内長期投与試験(ID-078A305 試験)における薬物乱用傾向関連の有害事象 45)について、ID-078A304 試験では認められなかったが、ID-078A305 試験の本剤 25mg 群で過量投与が 1 例及び本剤 50mg 群で離脱症候群が 1 例に認められた。離脱症候群については本剤との因果関係が否定されなかったが、軽度、非重篤であり、無治療で回復した。
以上より、本剤の依存及び乱用のリスクは高くないと考えるが、ID-078-107 試験結果について添付文書で情報提供する。

機構
非臨床試験成績及び国内臨床試験で認められた有害事象を踏まえると、本剤の依存性又は乱用のリスクは認められていないものの、薬物乱用歴を有する被験者を対象とした ID-078-107 試験では、本剤投与により類薬と同様の薬物嗜好性の増加が認められていること、日常診療においては睡眠薬に対する依存や乱用のリスクがある患者等、様々な背景を有する患者に投与されることが想定されることから、類薬と同様に、本剤の添付文書において、薬物乱用歴を有する被験者を対象とした臨床試験成績を情報提供するとの申請者の対応に問題はない。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
添付文書:7.1 臨床成績 17.3.3 薬物乱用の可能性
17.3.3 薬物乱用の可能性
レクリエーションドラッグを使用している健康成人男女 71 名にダリドレキサント 50mg、100mg 及び 150mg 注)を単回投与した際の薬物嗜好度の視覚的アナログスケールを用いた評価では、陽性対照のスボレキサント 150mg 及びゾルピデム 30mg でのスコアは 50mg では陽性対照に比べ有意に低かった 25)(外国人データ)。
注)本剤の承認用量は 50mg までである。

意見
・離脱症候群が本薬剤にみられ、かつ因果関係が否定されなかったことを考えるとより慎重に投与する必要がある。
・薬物乱用に関しては RMP にて情報収集あり

3. その他

」●申請者
P47～ 7.R.6 用法・用量について
申請者は、50mg では 25mg より悪夢、REM 睡眠潜時の短縮、睡眠時麻痺、傾眠、倦怠感などの発現が多い傾向があること、ならびに睡眠薬はベネフィットとリスクを踏まえて必要最小限の用量から開始することが推奨されることから、通常は 1 日 1 回 25mg で開始し、効果不十分かつ忍容性に問題がない場合に 50mg へ増量する用法・用量が適切とした。

機構
25mg の有効性は統計学的に検証されておらず、50mg の方が高い効果を期待できる一方、安全性は両用量で臨床的に大きな差がなく、睡眠時麻痺や倦怠感なども管理可能と評価した。また、CYP3A 阻害等による薬物相互作用も減量や注意喚起で対応可能であることから、通常用量を 50mg とし、患者の状態に応じて 25mg へ減量することが適切と判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
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。

意見
・申請者は「安全性・相互作用リスク」を重視して 25mg 開始を提案。一方、機構は「有効性・統計的根拠」を重視して 50mg 開始を推奨。いずれも患者の状態に応じて 25mg への減量は可能と認識していることから添付文書の記載になっていると考えられる。
・相互作用においては 6.R.1 に述べるように、25mg への減量などによって対応可能。

●申請者
P27 6.R.1 CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用投与について
中程度の CYP3A 阻害剤との併用によりダリドレキサントの曝露量が増加するため、用量調整が必要とされた。ジルチ

アゼム併用時に AUC が 2.35 倍に上昇したこと等を踏まえ、申請者は併用時の用量を 1 日 1 回 10mg とし、症状に応じて 25mg まで増量することが適切と考えた。
機構 中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際の本剤の用量について、申請者は 10mg とすることが適切と説明しているが、本剤 25mg 投与時の曝露量と同程度になるよう検討されたものであり、国内第 III 相試験において有効性が検証された 50mg 投与時と同様の曝露量は得られないものと考える。また、ジルチアゼムと本剤 25mg を併用した臨床薬理試験における曝露量の上昇の程度を踏まえると、臨床試験で本剤の安全性が確認されている用量での曝露量を超えないと考えられること欧米では中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合の本剤の用量は 25mg が推奨用量とされ、現時点までに市販後に中程度の CYP3A 阻害剤との併用に関連する安全性の懸念は認められていないこと等を踏まえると、安全性の観点から開始用量を 10mg とする意義は低いと考える。国内第 III 相試験の結果等を踏まえ、本剤の通常用量としては 50mg とすることが適切と考えていることも踏まえ(7.R.6 参照)、中程度の CYP3A 阻害剤併用時の本剤の推奨用量は 25mg とすることが適切と考える。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 添付文書 ・7用法用量に関連する注意　7.4 ・16.7　薬物相互作用に関するデータあり
意見 ・今回の薬物相互作用試験、安全性の懸念がないとされる 25mg とするのは妥当。 ・海外では市販後もデータがあるように、日本もデータは集めなくてよいのか？

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1.　重要な特定されたリスク

項目(傾眠) 傾眠が発現した場合、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に影響するリスクの増大等、重大な事故や傷害につながる恐れがあることか重要な特定されたリスクとして設定した。
評価 ・各試験の傾眠の発症率が記載されており情報としては適切。

2.　重要な潜在的リスク

●項目(薬物乱用の可能性) レクリエーションドラッグ使用歴のある健康成人ではなく、不眠症の対象集団においても乱用に関して同様の安全性を示すか否かは、市販後に得られるデータに基づいてさらに調査していく必要がある。
評価 ・RMP への記載は適切。 ・すでに発売されているスボレキサント及びレンボレキサントにおいて、乱用の潜在的な特性の報告がなされているとの記載あり。情報収集は適切。
●項目(自殺念慮・自殺行動) 海外第Ⅲ相試験で報告された自殺念慮について、実薬投与された 3 例全例で精神疾患を病歴としていたが、精神疾患を有していない患者においても自殺念慮を有する可能性がないか検討する必要がある。
評価 ・本邦の臨床試験では精神疾患患者は含まれていない。精神疾患を有していない患者における自殺念慮の評価は重要であるが、不眠を併発しやすい精神疾患患者においても評価する必要があると考える。(本文は精神疾患を有する患者に対しての情報収集との記載あり)
●項目(睡眠時随伴症) 睡眠時随伴症が発現した場合、外傷・事故等の重大なリスクが引き起こされるおそれがあることから、重要な潜在的リスクとした。
評価 ・RMP への記載は適切であり不足情報なし。 ・悪夢は他の DORA でも報告があることから、重要な特定されたリスクでもいいのではないか？
●項目(睡眠時麻痺) 睡眠時麻痺の頻度は低いが、レム睡眠潜時の短縮、本薬剤のみで認められることより本剤投与時には睡眠時麻痺の発現に注意する必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定した。

・ID-078A304 試験:プラセボ群 0%(0/164 例)、本剤 25 mg 群 0%(0/163 例)、本剤 50 mg 群 0.6%(1/162 例) ・ID-078A305 試験:本剤 25 mg 群 0%(0/52 例)、本剤 50 mg 群 1.0%(1/102 例) ・ID-078A301 試験:プラセボ群 0%(0/309 例)、本剤 25mg 群 0.3%(1/310 例)、本剤 50mg 群 0.3%(1/308 例) ・ID-078A302 試験:プラセボ群 0%(0/306 例)、本剤 10mg 群 0%(0/306 例)、本剤 25mg 群 0.6%(2/308 例) ・ID-078A303 試験:プラセボ群 0%(0/128 例)、本剤 10mg 群 0%(0/142 例)、本剤 25mg 群 0%(0/268 例)、本剤 25mg 移行群 0%(0/126 例)、本剤 50mg 群 0%(0/137 例)
評価 ・RMP への記載は適切 ・睡眠時麻痺により不安や不眠を増幅して治療に影響する可能性がある。そのため、情報収集は適切。
●項目(ナルコレプシー) ナルコレプシーの頻度は低いが、国内第 II 相試験(ID-078A206 試験)において本剤投与後にレム睡眠潜時の短縮が示されている。ナルコレプシーが発現した場合は QOL 障害等が考えられ国内ではカタプレキシーはなかったものの、カタプレキシーが発現した場合は怪我等につながる恐れがあることから、ナルコレプシーの発現に留意する必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定した。
評価 ・RMP への記載は適切。 ・カタプレキシーは他の薬剤でも記載があるように、表記しなくてよかったのか？カタプレキシーはナルコレプシーの症状のひとつであるが、感情などの起伏による脱力感による怪我が想定されるのならば違うものとして取り扱い記載するべきでは？(添付文書には記載あり)

3. 重要な不足情報

項目(なし)
評価 薬物相互作用が本剤の安全性に及ぼす影響について、市販後調査等で評価すべきではないか？

3 コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

商品名:クービビック®錠
一般名:ダリドレキサント

規格・値段:25mg 57.3 円/錠 1ヶ月(28 日) 1,604.4 円 1 年 20,914.5 円
50mg 90.8 円/錠 1ヶ月(28 日) 2,542.4 円 1 年 33,142 円

<既存薬>

商品名	一般名	規格	値段(円)
ベルソムラ®錠	スボレキサント	10mg	69.3
		15mg	90.2
		20mg	109.9
デエビゴ®錠	レンボレキサント	2.5mg	44.9
		5mg	71.3
		10mg	106.4
ボルズィ®錠	ボルノレキサント	2.5mg	47.8
		5mg	71.3
		10mg	106.4