

貯 法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品^注

ウエキクス[®]錠5mg ウエキクス[®]錠20mg WAKIX[®] Tablets

	5mg	20mg
承認番号	30800AMX00338	30800AMX00339
販売開始	—	—

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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 [9.3.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ウエキクス錠5mg	ウエキクス錠20mg
有効成分	1錠中 ピトリサント塩酸塩5mg （ピトリサントとして4.45mg）	1錠中 ピトリサント塩酸塩20mg （ピトリサントとして17.8mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスボドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	外形	識別コード	色調等
ウエキクス錠5mg	上面	5	白色 フィルムコート錠
	下面		
	側面		
ウエキクス錠20mg	直径 3.7mm	20	白色 フィルムコート錠
	厚さ 2.9mm		
	重量 33.75mg		

4. 効能又は効果

- 持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気
- ナルコレプシー

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤の投与は、睡眠障害に関する診断・治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。

〈閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

- 5.2 本剤の適用にあたっては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療が適切に行われているにもかかわらず、日中の過度の眠気が残存する患者に対し、眠気の原因となる他の疾患との鑑別診断を行った上で投与すること。

- 5.3 本剤は日中の過度の眠気以外の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状及び気道閉塞に対する効果は認められていない。

〈ナルコレプシー〉

- 5.4 本剤の適用にあたっては、睡眠障害国際分類の診断基準を参照し、他の睡眠障害との鑑別を行った上でナルコレプシーと診断された患者に投与すること。

6. 用法及び用量

〈持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気〉

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として5mgを1日1回朝に経口投与から開始し、1週ごとに1回投与量を10mg、20mgへ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈ナルコレプシー〉

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として10mgを1日1回朝に経口投与から開始し、1週ごとに1回投与量を20mg、40mgへ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 不眠が生じるおそれがあるので、午後の投与は避けること。

〈ナルコレプシー〉

- 7.2 以下の患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、最高用量は20mgとすること。[9.1.3、9.2.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、16.7.2参照]
 - ・重度の腎機能障害のある患者（eGFR<30mL/分/1.73m²）
 - ・強いCYP2D6阻害剤を投与中の患者
 - ・遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）

- 7.3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者では、本剤の消失半減期が延長し、血中濃度が上昇するおそれがあるので、増量間隔の延長を考慮し、最高用量は20mgとすること。[9.3.2、16.6.2参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 眠気の種類によっては本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さない可能性があるため、日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行い、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

〈閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

- 8.2 本剤の効果は睡眠に代わるものではなく、適切な睡眠を確保する必要があることを患者に説明すること。
- 8.3 本剤投与にあたっては、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療を継続し、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与継続の要否について定期的に検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 精神障害又はその既往のある患者

症状が悪化するおそれがある。また、自殺念慮があらわれるおそれがある。

9.1.2 QT延長を起こしやすい患者（先天性QT延長症候群のある患者、低カリウム血症のある患者等）

必要に応じて心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。QT延長があらわれるおそれがある。[10.2、17.3.1参照]

9.1.3 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR<30mL/分/1.73m²）

増量は慎重に行うこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。末期腎不全患者（eGFR<15mL/分/1.73m²）を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2、16.6.1参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者（30mL/分/1.73m²≤eGFR<90mL/分/1.73m²）

増量は慎重に行うこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

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）のある患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の消失が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

増量間隔の延長を考慮するとともに、増量は慎重に行うこと。本剤の消失が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤はホルモン避妊薬の効果を減弱させるおそれがあるため、本剤の投与期間中及び最終投与から21日間は代替の非ホルモン性避妊法を使用すること。[10.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物において、母動物毒性に関連する二次的な影響と考えられる胎児の奇形、骨格変異及び出生児の身体及び運動発達の遅延が認められ、臨床最高用量（40mg 1日1回）に対する安全域は1倍未満であった。

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。

授乳中の健康成人女性8例に本剤40mgを単回経口投与したとき、乳汁中への移行が認められ、相対的乳児投与量は1%未満であった（外国人データ）。

9.7 小児等

閉塞性睡眠時無呼吸症候群について、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP2D6で代謝され、一部はCYP3A4により代謝される。また、本剤はCYP3A4を誘導する。[16.4参照]

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
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、アミオダロン、モキシフロキサシン等 [9.1.2参照]	QT延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤との併用により、QT延長作用が増大するおそれがある。
H ₁ 受容体拮抗剤 クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、プロメタジン等	本剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤は脳内のヒスタミン濃度を上昇させるため、これらの薬剤の中枢移行により本剤の作用が阻害されるおそれがある。
CYP2D6阻害剤 パロキセチン、キニジン、シナカルセト等 [7.2、16.7.1参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
強いCYP3A誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等 [16.7.3参照]	本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
CYP3A基質薬剤 経口避妊薬、ミダゾラム、シンバスタチン等 [9.4、16.7.4参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤10mg、20mg又は40mgを単回投与後のビトリサントの薬物動態パラメータ及び血清中ビトリサントの濃度推移を表1及び図1に示す¹⁾。

表1 単回経口投与したときのビトリサントの血清中薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
10	5	6.3±4.1	2.0 (2.0, 4.0)	24.4±6.0	79.6±46.6
20	6	21.3±10.2	2.0 (1.5, 3.0)	23.2±2.3	211.5±92.4
40	9	53.6±23.0	1.5 (1.5, 4.0)	21.4±2.0	673.5±351.0

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

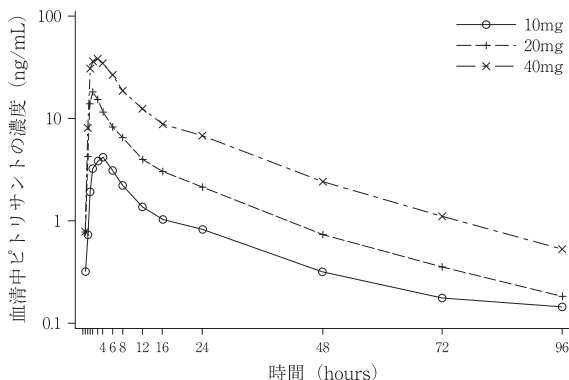


図1 本剤10mg、20mg又は40mg単回投与後の血清中ビトリサントの濃度推移

16.1.2 反復投与

日本人健康成人に本剤40mgを1日1回9日間空腹時に反復経口投与したときの投与9日目の薬物動態パラメータは表2のとおりであった¹⁾。

表2 1日1回9日間反復経口投与したときのビトリサントの血清中薬物動態パラメータ

例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
9	90.0±37.0	3.0 (2.0, 6.0)	20.7±2.4	1147±475

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例に本剤20mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時単回投与と比較してC_{max}は0.70倍、AUCは0.88倍に低下し、t_{max}は1.5時間延長した²⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

本剤20mgを7日間反復経口投与したときの7日目におけるビトリサントの見かけの分布容積は約700Lであった³⁾ (外国人データ)。ビトリサントの血清タンパク結合率は約91%から95%、血液と血漿の比率は0.75から0.88であった³⁾ (in vitro試験)。

16.4 代謝

ビトリサントは主にCYP2D6で代謝され、一部はCYP3A4により代謝される³⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人8例に [¹⁴C] -ビトリサント塩酸塩20mgを単回経口投与したとき、投与264時間後までに投与量の89.2%が尿中に排泄され、2.5%が糞便中に排泄された³⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

軽度腎機能障害 (eGFR: 60~89mL/分/1.73m²) 被験者、中等度腎機能障害 (eGFR: 30~59mL/分/1.73m²) 被験者、重度腎機能障害 (eGFR: 15~29mL/分/1.73m²) 被験者各4例、及び正常な腎機能 (eGFR: >90mL/分/1.73m²) 被験者12例に本剤20mgを単回投与したときの、ビトリサントの薬物動態パラメータは表3のとおりであった。腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者のビトリサントのC_{max}及びAUCそれぞれの幾何平均値の比[90%信頼区間]は、軽度で2.15 [1.00, 4.60] 及び1.74 [0.59, 5.11]、中等度で1.52 [0.77, 3.00] 及び2.09 [0.96, 4.56]、重度で2.84 [2.02, 4.00] 及び2.21 [1.17, 4.20] であった⁴⁾ (外国人データ)。[7.2、9.2.1、9.2.2参照]

表3 腎機能障害を有する被験者に単回経口投与したときのビトリサントの血清中薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
腎機能正常被験者	12	14.4±8.4	22±6.5	222±175
腎機能障害被験者	軽度	4	31.3±16.6	24±4.5
	中等度	4	22.3±15.4	29±10
	重度	4	36.8±8.9	24±1.4

平均値±標準偏差

16.6.2 肝機能障害

軽度肝機能障害 (Child-Pugh分類A) 被験者、中等度肝機能障害 (Child-Pugh分類B) 被験者各6例、及び健康被験者12例に本剤20mgを単回投与したときの、ビトリサントの薬物動態パラメータは表4のとおりであった。肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者のビトリサントのC_{max}及びAUCそれぞれの幾何平均値の比[90%信頼区間]は、軽度で1.18 [0.81, 1.72] 及び1.40 [0.57, 3.45]、中等度で1.43 [0.95, 2.14] 及び3.26 [1.76, 6.03] であった¹⁾ (外国人データ)。[7.3、9.3.2参照]

表4 肝機能障害を有する被験者に単回経口投与したときのビトリサントの血清中薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
肝機能正常被験者	12	19.1±11.6	26±12	327±327
肝機能障害被験者	軽度	6	20.2±7.2	462±450
	中等度	6	24.8±9.5	55±31 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) 5例

16.6.3 CYP2D6遺伝子型

健康成人に本剤20mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、7日目におけるCYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータは表5のとおりであった。遺伝的にCYP2D6の活性が低下しているPMは、活性が通常であるEMと比較してC_{max}及びAUCはそれぞれ2.1及び2.4倍に増加した¹⁾ (外国人データ)。[7.2、9.1.3参照]

表5 本剤を1日1回7日間反復経口投与したときのCYP2D6遺伝子型別のビトリサントの血清中薬物動態パラメータ

CYP2D6 遺伝子型	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
EM	5	38.5±15.1	10.8±1.4	437±192
PM	3	76.7±1.48	12.5±3.0	960±39.1

平均値±標準偏差

EM: Extensive metabolizer, PM: Poor metabolizer

16.7 薬物相互作用

16.7.1 パロキセチン (強いCYP2D6阻害剤)

健康成人 (18例) にパロキセチン20mgを1日1回8日間反復投与中の7日目に本剤20mgを併用投与したとき、本剤単独投与と比較して、ビトリサントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.48倍及び2.21倍に増加した¹⁾ (外国人データ)。[7.2、10.2参照]

16.7.2 パロキセチン (強いCYP2D6阻害剤) 及びイトラコナゾール (強いCYP3A阻害剤)

健康成人 (19例) にパロキセチン20mg及びイトラコナゾール200mgを1日1回12日間反復投与中の6~12日目に本剤40mgを併用投与したとき、本剤40mgを単独で1日1回7日間反復投与したときと比較してビトリサントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.53倍及び2.52倍に増加した¹⁾ (外国人データ)。[7.2参照]

16.7.3 リファンピシン (強いCYP3A誘導剤)

健康成人 (18例) にリファンピシン600mgを1日1回8日間反復投与中の7日目に本剤20mgを併用投与したとき、本剤単独投与と比較して、ビトリサントのC_{max}及びAUCはそれぞれ0.61倍及び0.52倍に低下した¹⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 ミダゾラム（CYP3A基質）

健康成人（19例）に本剤40mgを1日1回12日間反復投与中の7日目にミダゾラム2.5mgと併用投与したとき、ミダゾラム単独投与と比較して、ミダゾラムのC_{max}及びAUCはそれぞれ0.79倍及び0.83倍に低下した¹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 *In vitro*試験

ピトリサントは有機カチオントランスポーター1（OCT1）に対して阻害作用を示し、IC₅₀値は0.80μmol/Lであった⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（jRCT2031220501）

CPAP療法を3ヵ月以上実施しているにもかかわらず日中の過度の眠気（EDS）が認められる18歳以上の日本人閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者を対象に、二重盲検期（12週間）及び非盲検継続投与期（48週間）からなるプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤を1日1回朝に経口投与した。本剤の用量は、5mgから開始して2週目に10mgに増量し、3週目に忍容性に問題がない場合は20mgに増量し、増量できない場合は5又は10mgで投与し、4週目に5、10又は20mgのいずれかの用量を選択し、その用量を12週目まで継続した。非盲検継続投与期では、本剤5、10又は20mgを1日1回朝に経口投与した。主要評価項目である7週目と12週目を平均したエプワース眠気尺度（ESS）スコアのベースラインからの変化量は表6のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

表6 7週目と12週目を平均したESSスコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	本剤群
ベースライン	16.4±3.1（58）	16.5±2.8（56）
7週目	14.2±3.8（56）	12.5±5.5（54）
12週目	13.4±4.6（54）	11.1±5.8（53）
変化量 [95%信頼区間] ^{a)b)}	-2.64 [-3.66, -1.63]	-4.63 [-5.66, -3.61]
プラセボとの比較 ^{b)}		
群間差 [95%信頼区間]	-1.99 [-3.44, -0.55]	
p値 ^{c)}	0.007	

平均値±標準偏差（評価例数）

- a) 7週目と12週目の平均値のベースラインからの変化量
b) 変化量は最小二乗平均値。ベースラインのESSスコアを共変量、投与群を固定効果とする共分散分析。7週目又は12週目の値が欠測の場合はベースライン以降最後の2時点のデータの平均値で補完された。
c) 有意水準両側5%

副次評価項目である12週目の覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は表7のとおりであった。

表7 MWTによる平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（分）

	プラセボ群	本剤群
ベースライン	18.0±12.0（58）	20.0±11.5（56）
12週目	17.9±11.0（49）	20.3±11.9（44）
変化量	-1.0±8.8（49）	0.7±10.2（44）

平均値±標準偏差（評価例数）

なお、二重盲検期の4週目から12週目までの維持用量の分布は、5mgが0例、10mgが2例（3.6%）、20mgが51例（91.1%）であった。
本剤群の二重盲検期での副作用発現頻度は、21.4%（12/56例）であり、主な副作用は、不眠症5.4%（3/56例）、下痢3.6%（2/56例）、悪心3.6%（2/56例）であった。
非盲検継続投与期での副作用発現頻度は、18.7%（20/107例）であり、主な副作用は、頭痛5.6%（6/107例）であった⁶⁾。

〈ナルコレプシー〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（jRCT2031220432）

15歳以上の日本人ナルコレプシー患者を対象に、二重盲検期（8週間）及び非盲検継続投与期（48週間）からなるプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期ではプラセボ又は本剤を1日1回朝に経口投与することとした。本剤の用量は、10mgから開始して2週目に20mgに増量し、3週目に忍容性に問題がない場合は40mgに増量し、増量できない場合は10又は20mgで投与し、4週目に10、20又は40mgのいずれかの用量を選択し、その用量を8週目まで継続した。非盲検継続投与期では、本剤10、20又は40mgを1日1回朝に経口投与した。主要評価項目である7週目と8週目を平均したESSスコアのベースラインからの変化量は表8のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

表8 7週目と8週目を平均したESSスコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	本剤群
ベースライン	18.0±2.5（35）	18.0±2.7（69）
7週目	16.4±3.6（34）	14.8±5.1（64）
8週目	16.9±3.3（34）	14.9±5.0（64）
変化量 [95%信頼区間] ^{a)b)}	-1.23 [-2.63, 0.17]	-2.96 [-3.94, -1.97]
プラセボとの比較 ^{b)}		
群間差 [95%信頼区間]	-1.73 [-3.44, -0.01]	
p値 ^{c)}	0.048	

平均値±標準偏差（評価例数）

- a) 7週目と8週目の平均値のベースラインからの変化量
b) 最小二乗平均値。ベースラインのESSスコアを共変量、投与群を固定効果とする共分散分析。7週目又は8週目のデータが欠測していた場合は8週目までに測定されたベースライン以降最後の2時点の平均値が用いられ、ベースライン以降1時点しか測定がなかった場合はその1時点の値が用いられた。
c) 有意水準両側5%

副次評価項目である8週目の覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は表9のとおりであった。

表9 MWTによる平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（分）

	プラセボ群	本剤群
ベースライン	4.55±3.45（35）	6.55±4.92（69）
8週目	5.45±5.84（33）	5.88±6.90（62）
変化量	0.87±4.83（33）	-0.81±5.37（62）

平均値±標準偏差（評価例数）

また、副次評価項目である1週間あたりの情動脱力発作回数の7週目と8週目の平均値は表10のとおりであった。

表10 1週間あたりの情動脱力発作回数の7週目と8週目の平均値

	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^{a)}	2.84±2.91（16）	4.88±7.16（24）
7週目と8週目の平均値 ^{b)}	1.23±2.20（15）	0.67±1.20（23）
最小二乗平均値の群間比 [95%信頼区間] ^{c)}	0.48 [0.20, 1.11]	

平均値±標準偏差（評価例数）

- a) 治験薬投与開始前2週間における1週間あたりの情動脱力発作回数
b) 7週目又は8週目のデータが欠測していた場合は8週目までに測定されたベースライン以降最後の2時点の平均値が用いられた。
c) 7週目と8週目の最小二乗平均値の比。ベースラインの1週間あたりの情動脱力発作回数を共変量、投与群を固定効果とする非線形モデル、7週目又は8週目のデータが欠測していた場合は8週目までに測定されたベースライン以降最後の2時点の平均値が用いられた。

なお、二重盲検期の4週目から8週目までの維持用量の分布は、10mgが2例（2.9%）、20mgが1例（1.4%）、40mgが61例（88.4%）であった。
本剤群の二重盲検期での副作用発現頻度は、26.1%（18/69例）であり、主な副作用は、初期不眠症5.8%（4/69例）、不眠症、中期不眠症及び頭痛が各4.3%（3/69例）であった。
非盲検継続投与期での副作用発現頻度は、20.6%（20/97例）であり、主な副作用は、動悸、頭痛及び体重増加が各3.1%（3/97例）であった⁷⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（NCT01067222）

18歳以上のナルコレプシー患者を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤を1日1回朝に8週間経口投与することとし、本剤の用量は、10mgから開始して2週目に20mgに増量し、3週目に忍容性に問題がない場合は40mgに増量し、増量できない場合は10又は20mgで投与し、4週目に10、20又は40mgのいずれかの用量を選択し、その用量を8週目まで継続した。
主要評価項目である7週目と8週目を平均したESSスコアは表11のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

表11 7週目と8週目を平均したESSスコア

	プラセボ群	本剤群
ベースライン	18.9±2.5（30）	17.8±2.5（31）
7週目	15.1±4.8（27）	11.4±5.8（27）
8週目	15.0±4.6（25）	10.7±6.6（26）
7週目と8週目の 調整済み平均値 ^{a)b)}	15.48±1.03	12.39±1.01
プラセボとの比較 ^{b)}		
群間差 [95%信頼区間]	-3.10 [-5.73, -0.46]	
p値 ^{c)}	0.022	

平均値±標準偏差（評価例数）

- a) 調整済み平均値±標準誤差

- b) ベースラインのESSスコア及び投与群を固定効果、施設を変量効果とする線形混合モデルにより算出。7週目又は8週目のデータが欠測していた場合は8週目までに測定されたベースライン以降最後の2時点の平均値が用いられ、ベースラインより後の測定値が全て欠測していた場合はベースライン値が用いられた。
- c) 有意水準両側5%
- 副次評価項目である8週目の覚醒維持検査(MWT)による平均睡眠潜時のベースラインからの変化率は表12のとおりであった。

表12 MWTによる平均睡眠潜時のベースラインからの変化率

	プラセボ群	本剤群
例数	30	31
ベースライン (分)	8.4 [5.7, 12.4]	7.4 [5.4, 10.1]
8週目 (分)	7.6 [5.1, 11.2]	9.7 [6.8, 14.0]
変化率	0.9 [0.7, 1.1]	1.3 [1.0, 1.6]
変化率の群間比 ^{a)}	1.47 [1.01, 2.14]	

幾何平均値 [95%CI]

a) 対数変換をした睡眠潜時のベースラインからの変化率について、t分布に基づき群間差を推定し、指数変換をして群間比として算出された。

本剤群の副作用発現頻度は、51.6% (16/31例) であり、主な副作用は頭痛29.0% (9/31例)、不眠症9.7% (3/31例) 及び悪心6.5% (2/31例) であった⁸⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (NCT01800045)

18歳以上の情動脱力発作を有するナルコレプシー患者を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤を1日1回朝に7週間経口投与することとし、本剤の用量は、5mgから開始して2週目に10mgに増量し、3週目に患者の状態に応じて5、10、20mgのいずれかの用量を投与し、4週目に5、10、20又は40mgのいずれかの用量を選択し、4週目に選択した用量を7週目まで継続した。

主要評価項目である投与4～7週目における1週間あたりの情動脱力発作回数のベースラインからの変化率は表13のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

表13 1週間あたりの情動脱力発作回数のベースラインからの変化率

	プラセボ群	本剤群
例数	51	54
ベースライン	7.31 [6.02, 8.87]	9.15 [7.60, 11.01]
4～7週目	4.51 [2.90, 7.02]	2.27 [1.51, 3.41]
ベースラインからの変化率	0.62 [0.43, 0.90]	0.25 [0.17, 0.36]
プラセボとの比較 ^{a)}		
変化率の群間比 [95%信頼区間]	0.512 [0.435, 0.603]	
p値 ^{b)}	<0.0001	

幾何平均値 [95%信頼区間]

幾何平均値は対数変換したデータを用いて算出した後、指数変換され、95%CIは正規近似法により算出された。なお、情動脱力発作回数は0を取り得ることから、対数変換の際に1週間あたりの情動脱力発作回数に0.1が足された。早期中止した被験者は、最新の2つの来院時点で評価された情動脱力発作回数に基づき算出され、ベースラインより後の測定値が全て欠測していた被験者は、ベースライン値が用いられた。

- a) ベースライン期の情動脱力発作回数を共変量、施設を変量効果とした、ポアソン回帰に基づく非線形混合効果モデルにより算出。欠測が生じた場合は7週目までに測定されたベースライン以降最後の2時点の平均値が用いられ、ベースラインより後の測定値が全て欠測していた場合はベースライン値が用いられた。
- b) 有意水準両側5%

本剤群の副作用発現頻度は、27.8% (15/54例) であり、主な副作用は頭痛7.4% (4/54例)、不安、易刺激性及び悪心が各5.6% (3/54例) であった⁹⁾。

17.3 その他

17.3.1 QT/QTc評価試験

健康成人 (56例) に本剤40mg又は120mg^(註)を単回経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (ΔΔQTcF) の最大値 (90%信頼区間の上限値) は、本剤40mgで3.7 (5.9) msec、本剤120mgで9.9 (12.2) msecであった¹⁰⁾ (外国人データ)。[9.1.2参照]

注) 承認された1回最大用量は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者に対しては20mg、ナルコレプシー患者に対しては40mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ピトリサント塩酸塩は、ヒスタミンH₃受容体に高い親和性を示すH₃受容体拮抗薬・逆作動薬であり、シナプス前終末に存在するヒスタミン自己受容体を遮断することにより、ヒスタミンの遊離を促進し、中枢神経系におけるヒスタミン作動性神経伝達を増強する。また、H₃受容体を介してヒスタミン以外の神経伝達物質の遊離を調節する。その結果、覚醒を促進すると考えられる。

18.2 薬理作用

18.2.1 神経伝達物質に対する作用

ピトリサント塩酸塩は、マウスにおいて、ヒスタミンの代謝物であるテレメチルヒスタミン (t-MeHA) の脳中濃度を増加させた。また、ラットにおいて、前頭前野及び海馬でのアセチルコリン遊離を増加させ、前頭前野でのドーパ

ミン遊離を増加させた。一方、線条体側坐核ではドーパミン遊離の増加は認められなかった。

18.2.2 覚醒促進作用

ピトリサント塩酸塩は、ナルコレプシーモデル動物において徐波睡眠及び逆説睡眠の減少を伴う覚醒促進作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピトリサント塩酸塩 (Pitolisant Hydrochloride)

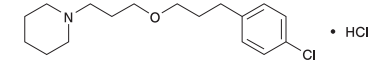
化学名：1-[3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl] piperidine monohydrochloride

分子式：C₁₇H₂₆ClNO・HCl

分子量：332.31

性状：白色又はほとんど白色の結晶性の粉末であり、水、エタノール、ジクロロメタンに極めて溶けやすく、シクロヘキサンにはほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 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。

22. 包装

〈ウエイクス錠5mg〉

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈ウエイクス錠20mg〉

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 社内資料：日本人及び外国人健康被験者を対象としたピトリサントの薬物動態試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.2.2.1)
- 社内資料：外国人健康被験者を対象としたピトリサントの食事の影響試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.1.2.2)
- 社内資料：ピトリサントの薬物動態 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.2.3.1)
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.6.9)
- 社内資料：ピトリサントの薬物相互作用 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.6.4.9.5)
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.6.24 OSA)
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.6.24 NAR)
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.6.25 NAR)
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.6.26 NAR)
- 社内資料：ピトリサントの薬力学試験 (承認年月日：2026年9月16日、CTD2.7.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号