審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］モディオダール、モディオダール錠 100mg
［一　般　名］モダフィニル
［申　請　者］アルフレッサ　ファーマ株式会社
［申請年月日］平成 17 年 3 月 31 日

［審 議 結 果］
平成 18 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 18 年 11 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　モディオダール、モディオダール錠 100mg

［一　般　名］　モダフィニル

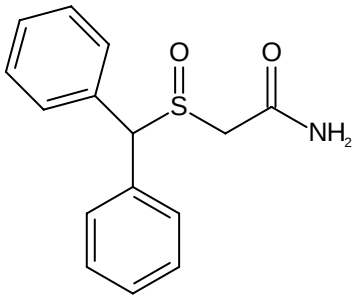
［申 請 者 名］　アルフレッサ　ファーマ株式会社

［申請年月日］　平成 17 年 3 月 31 日

［剤型・含量］　1 錠中にモダフィニル 100mg を含有する錠剤

［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［化 学 構 造］



分子式：$C_{15}H_{15}NO_2S$

分子量：273.35

化学名：

（ 日 本 名 ）(*RS*)-2-(ジフェニルメチルスルフィニル)アセタミド

（英　　名）(*RS*)-2-(diphenylmethylsulfinyl)acetamide

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品

［審査担当部］　新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 11 月 10 日

［販　売　名］　モディオダール、モディオダール錠 100mg
［一　般　名］　モダフィニル
［申 請 者 名］　アルフレッサ　ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 17 年 3 月 31 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相比較試験の成績等から示されたと判断する。安全性については国内で検討された症例数が少なく、カタプレキシーの有無等の患者背景や前治療薬・併用薬による影響、酵素誘導が生じる可能性、甲状腺機能、心血管系の有害事象、肝機能低下との関連、依存性等について、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
［用法・用量］　通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200mg を朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 300mg までとする。

審査報告（1）

平成 18 年 10 月 6 日作成

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	モディオダール、モディオダール錠 100mg
［一　般　名］	モダフィニル
［申 請 者 名］	アルフレッサ　ファーマ株式会社
［申請年月日］	平成 17 年 3 月 31 日
［剤型・含量］	1 錠中にモダフィニル 100mg を含有する錠剤
［申請時効能・効果］	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
［申請時用法・用量］	通常､成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200mg を朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 300mg までとする。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

１．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ナルコレプシーとは日中の過度の眠気が繰り返し生じる睡眠障害及び情動脱力発作が認められることを特徴とする疾患である。ナルコレプシーの治療としては、生活指導（日常的に仮眠をとる、夜間の睡眠を十分確保する等）及び薬物治療が存在する。本邦における治療薬としては、既に塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート及びペモリンが承認されている。

モダフィニル（本薬）は、1976 年にフランス Lafon 社（現 Cephalon France 社）にて見出され、1981 年からフランスで臨床試験が開始され、1992 年 6 月にフランスで最初に承認され、2006 年 2 月現在、米国、英国等 34 ヵ国で承認されており、一部の国ではナルコレプシーに加え、閉塞性睡眠時無呼吸症候群及び交代勤務睡眠障害に伴う過度の眠気等の適応で承認されている。

本邦においては、2000 年 1 月 6 日付で希少疾病用医薬品に指定（効能・効果：ナルコレプシー）され、2000 年 5 月から第 I 相臨床試験を開始している。今般申請者は、ナルコレプシーに伴う過度の眠気に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造承認申請を行った。

なお、麻薬及び向精神薬取締法（昭和 28 年法律第 14 号）に基づき、平成 18 年 9 月 13 日付で麻薬及び向精神薬取締法施行令等の一部が改正され、本薬は第一種向精神薬に指定された。

２．品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（１） 原薬

原薬であるモダフィニルは、[redacted]を出発物質として[redacted]工程で合成される。実生産スケールでの製造法は[redacted]社（フランス）において確立され、その後[redacted]工程で使用する溶媒が[redacted]から[redacted]に変更された。[redacted]工程のうち不純物の生成量に影響を及ぼすStep[redacted]が重要工程と位置づけられており、当該工程により得られる[redacted]が重要中間体と位置づけられている。重要中間体の合成までは[redacted]社（フランス）で行われ、重要中間体から原薬を合成する最終工程は[redacted]社で実施される。[redacted]社における重要中間体の受入れ時の管理項目として、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が設定されており、うち[redacted]が重要管理項目として設定されている。なお、原薬供給元はCephalon社（米国）である。本邦で実施された非臨床試験及び臨床試験では、すべて溶媒を変更する前の製造法により製造された原薬が用いられた。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、IR、核磁気共鳴スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。また、原薬の物理的化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、pH、解離定数、分配比、旋光度、結晶多形、不純物プロファイル及び分解経路について検討がなされた。原薬の性状は白色の結晶性の粉末であり、吸湿性は認められず、結晶形については3種類の存在が報告されているが、現行の製造法ではⅠ形結晶のみが得られることが確認されている。

原薬の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC）［X*体、Y*体、Z*体、未知物質及び全類縁物質］）、水分、強熱残分、[redacted]及び含量が設定されている。なお、[redacted]、[redacted]、[redacted]についても検討されたが、規格及び試験方法としては採用されていない。

原薬の安定性試験として、長期保存試験（25℃/60% RH、ポリエチレン袋・ポリエチレン瓶、48ヶ月）、加速試験（40℃/75% RH、ポリエチレン袋・ポリエチレン瓶、6ヶ月）、苛酷試験（温度＜50℃、ポリエチレン袋・ポリエチレン瓶、3ヶ月＞、湿度＜30℃/80% RH、ポリエチレン袋・ポリエチレン瓶（気密）又はポリエチレン瓶入り蓋なし（開放）、3ヶ月＞、光＜曝光量約2000 lx（D65蛍光ランプ）で総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2以上、無色ガラス製シャーレ、曝光又は遮光＞）が実施され、性状、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（重金属及び類縁物質（HPLC））、水分、強熱残分、[redacted]及び含量（HPLC）が試験項目とされた。その結果、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光）のいずれの保存条件においても、すべての試験項目で試験開始時と比べて変化は認められなかったことから、原薬のリテスト期間は48ヶ月と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、本邦で実施された非臨床試験及び臨床試験において用いられた原薬は、全て溶媒変更前の製造法により製造されたものであったことから、溶媒の変更前後で原薬の品質が同等で

＊ 新薬情報提供時に置き換えた

あるかについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、溶媒変更前後の原薬について原薬供給元より入手した分析比較結果及び自社における実測結果を提示し、いずれの試験項目においても品質は同等であると判断したことを説明した。

機構は、提出された資料において、溶媒変更後、[redacted]の残存量が増加したことについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、19[redacted]年から200[redacted]年までに製造された全ロットについて、製造方法変更前及び変更後の[redacted]含量に関する測定結果を提示し、その平均値、最大値及び最小値の比較から、[redacted]含量における差は、製造法の変更によるものではないと考えている旨を説明した。

機構は、原薬の水分の規格において上限値が実測値と比較して高く設定されていることから、設定値の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬中の水分は、海外においても上限を[redacted]%として管理しているところであり、原薬供給元に確認したところ、過去[redacted]年間の実生産の実績において水分値[redacted]%の原薬が得られたが、当該原薬において水分値が[redacted]～[redacted]%の原薬との間に品質上の相違は認められなかったことから、水分値[redacted]%の原薬による検討結果はないものの、水分の規格値を「[redacted]%以下」とすることは妥当と考えている旨を説明した。

機構は、以上について現時点で特に問題は認められておらず、設定された規格及び試験方法並びにリテスト期間については了承できるものと判断した。

（2）製剤

製剤は、原薬、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び滑沢剤からなる割線付きカプセル形の錠剤である。国内で実施された臨床試験においては含量100 mg錠及び50 mg錠が用いられ、両製剤については、溶出試験結果[1)]に基づき生物学的に同等と判断されている。なお、本申請では、含量100 mgの製剤のみが申請されている。本剤の構成成分のうち賦形剤及び崩壊剤が吸水能を示すことから製剤が吸湿することが予測されるため、包装形態としてPTP包装にアルミ袋／紙箱又はポリエチレン瓶包装／紙箱が採用されている。本剤の製造工程は、第1工程（[redacted]／[redacted]／[redacted]／[redacted]／[redacted]／[redacted]／[redacted]工程）、第2工程（[redacted]／[redacted]工程）、第3工程（[redacted]／[redacted]工程）、第4工程（[redacted]工程）及び第5工程（[redacted]工程）からなり、アルフレッサファーマ（株）[redacted]工場においてすべての製造工程が実施される予定である。第[redacted]工程（[redacted]工程）及び第[redacted]工程（[redacted]工程）が重要工程とされ、[redacted]工程では[redacted]が、[redacted]工程では[redacted]、[redacted]及び[redacted]がそれぞれ管理項目として定められている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR）、質量偏差試験、溶出試験及び含量（HPLC）が設定されている。[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]については検討されたが、規格には採用されていない。製剤の安定性試験として、

---

[1]: 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて，医薬審第64号，平成12年2月14日付厚生省医薬安全局審査管理課長通知

PTP 包装を施し、PTP シート 10 枚（10 錠／枚）をアルミ袋に入れたもの及び 100 錠をポリエチレン瓶に入れポリプロピレンキャップで蓋をしたものをそれぞれ紙箱に入れたものについて、長期保存試験（25℃/60 % RH、42 ヶ月）、加速試験（40℃/75 % RH、6 ヶ月）、苛酷試験（温度 [50℃、3 ヶ月]）、湿度 [30℃/80% RH、3 ヶ月]）が実施された。苛酷試験（湿度 [30℃/80 % RH、3 ヶ月]）については、100 錠をポリエチレン瓶に入れ蓋をしないもの（開放）についても実施された。また、100 錠を無色ガラス製シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う）に入れたもの（曝光）及び同様にシャーレに入れたものをアルミホイルで覆ったもの（遮光）について、苛酷試験（光 [曝光量約 2000 lx、総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m^2 以上]）が実施された。いずれの試験においても性状、確認試験（IR）、質量偏差試験、溶出試験、含量（HPLC）、[redacted]、[redacted]、溶出試験（溶出挙動）、[redacted]、崩壊試験及び[redacted]が試験項目とされた。その結果、加速試験及び苛酷試験（湿度 [開放]）において溶出試験での溶出挙動の低下傾向が、苛酷試験（湿度 [開放]）において平均質量の増加がそれぞれ認められたが、その他の試験項目については明確な品質の変化は認められなかった。したがって、予定している市販包装形態による使用期限は、暫定的に 42 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験については、[redacted]カ月まで実施される予定となっている。

＜審査の概略＞

機構は、設定された規格及び試験方法について妥当であると考える。また、安定性試験成績（苛酷試験［湿度］）より、製剤には吸湿性が認められるが、その平均質量の増加はわずかであり、予定している市販包装形態により高湿度の環境下においても安定であるとの申請者の判断については妥当と考えられ、設定された保存条件及び有効期間について特に問題はないと判断した。

３．非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

提出された資料中には参考資料と位置づけられているものが多く見受けられるが、申請者はその理由として、海外の大学等で行った試験は契約に定める保存期限を過ぎた等の理由により破棄され、現時点では生データを確認することができなかったためであるが、これらの資料は、海外での承認申請時に評価資料として提出されたものであり、これら試験の信頼性に特に問題はないと考える旨を説明している。

機構は、該当する試験について実施された時期、海外承認申請時での取扱い等も踏まえ、再試験を実施する必要はないと判断し、これらの試験成績も含めて評価することとした。

（１）効力を裏付ける試験

１）脳波学的覚醒促進作用

ラットに本薬（30、100 及び 300 mg/kg）又はメタンフェタミン（0.5 及び 1 mg/kg）を単回

腹腔内投与すると、用量の増加に伴った脳波学的な覚醒時間の延長作用（覚醒促進作用）が認められ、本薬 300 mg/kg 群とメタンフェタミン 1mg/kg 群でほぼ同程度の作用を示した。また、本薬は溶媒（0.25 %メチルセルロース）対照群と比較して自発運動強度〔自発運動量（カウント）／覚醒時間（分)〕を増強させることなく覚醒促進作用が認められたのに対して、メタンフェタミンは覚醒促進作用を示す用量において自発運動強度を増強した。さらにメタンフェタミン 1 mg/kg 群では覚醒促進作用消失後に代償性の Non-Rapid Eye Movement（NREM）睡眠を発現したが、本薬 300 mg/kg 群では発現しなかった（4.2.1.1.1-1)。

6 時間強制覚醒させた断眠ラットに、本薬（100 及び 300 mg/kg）あるいは溶媒（0.25 %メチルセルロース）を単回腹腔内投与すると、溶媒群では投与後 2 時間に代償性の NREM 睡眠が認められたのに対して、本薬群では自発運動強度を増強することなく覚醒時間延長作用を示し、覚醒促進作用消失後の睡眠量は両群で同程度であった（4.2.1.1.1-2)。

ラットに本薬（32、64、128 及び 250 mg/kg）又は溶媒（0.5 %アラビアゴム水溶液）を単回腹腔内投与すると、本薬（64、128 及び 250 mg/kg）投与後 2 時間において用量の増加に伴った覚醒時間延長作用が認められ、本薬 250 mg/kg 群では投与後 8 時間においても覚醒時間延長作用が認められた。また、本薬 128 及び 250 mg/kg 群で軽徐波睡眠（Slow Wave Sleep 1: SWS1）の減少、64、128 及び 250 mg/kg 群で深徐波睡眠（Slow Wave Sleep 2: SWS2）及び Rapid Eye Movement（REM）睡眠の減少、REM 睡眠潜時の延長が用量の増加に伴って認められた（4.2.1.1.1-3)。

ラットの安静期に本薬（64 及び 128 mg/kg）を腹腔内投与すると、覚醒促進効果消失に伴う代償性の徐波睡眠が認められたが、代償性の REM 睡眠は観察されず投与翌日の睡眠パターンは溶媒（1 %DMSO）対照群と同様であった（参考資料: 4.2.1.1.1-4)。

睡眠時呼吸障害モデルのイヌに本薬（10 mg/kg）を静脈内投与すると、睡眠時呼吸障害係数に影響を及ぼすことなく総睡眠時間を短縮し覚醒促進作用を示した（4.2.1.1.1-5)。

ナルコレプシー犬（自然発症動物モデル）に本薬（5 及び 10 mg/kg)、*d*-アンフェタミン（100 及び 200 μg/kg）を静脈内投与すると、コントロール動物と同様に覚醒時間の延長、SWS2 の短縮が認められ、本薬 10 mg/kg と *d*-アンフェタミン 200 μg/kg はほぼ同程度の作用を示した。また、本薬（0.125～8 mg/kg）の静脈内投与によりカタプレキシーに影響を及ぼさなかったのに対して、*d*-アンフェタミン（2.5～160 μg/kg）は 160 μg/kg でほぼ完全にカタプレキシーを抑制した（参考資料: 4.2.1.1.1-6)。

アカゲザルに本薬（3、6 及び 12 mg/kg）を午後 5 時に単回経口投与した時、6 mg/kg 以上で覚醒促進作用が認められ、12 mg/kg 投与で SWS1、SWS2、REM 睡眠の減少を伴う覚醒促進作用が認められた。また、本薬（22.5 mg/kg）1 日 1 回 4 日間の反復経口投与により、SWS2 及び REM 睡眠の減少、投与 4 日目の覚醒時間の割合の増加（投与前: 19.7 %→投与 4 日目: 50.2 %）が認められた。なお、単回及び反復経口投与のいずれの場合においても行動学的な異常は認められなかった（参考資料: 4.2.1.1.1-10)。

アカゲザルに本薬（16、32 及び 64 mg/kg）を午後 5 時に単回経口投与し、夜間の行動及び時間を観察したところ、全ての用量群で常同行動を伴うことなく夜間行動時間の増加が認められ

た。また、本薬（32 mg/kg）を午後 5 時と午前 9 時の 1 日 2 回 5 日間反復経口投与すると、常同行動を伴うことなく夜間行動時間が増加した。なお、投与 4～5 日目の夜間行動量は、同用量を単回投与した時と比較して少なかったが、これは本薬の反復投与による自己代謝酵素の誘導に起因すると推察されている（参考資料: 4.2.1.1.1-11）。

以上より申請者は、本薬は自発運動量を増加させず覚醒促進作用を発現し、代償性の NREM 睡眠を発現しないこと、覚醒促進作用を発現する用量では抗カタプレキシー作用を持たないこと等を説明した。

２）代謝物（スルホン体、アシッドスルホン体及びアシッド体）の *in vivo* 薬理作用

マウスにスルホン体（8、32、128 及び 512 mg/kg）を腹腔内投与すると、128 mg/kg 以上で自発運動量の減少が認められたが、自発運動量測定装置内で 18 時間馴化させたマウスでは 512 mg/kg で軽度の増加が認められた。また、本薬（64 mg/kg）を予め投与して誘発された自発運動亢進状態に対して、スルホン体（32 及び 128 mg/kg）は影響を及ぼさなかった。（参考資料: 4.2.1.1.1-7）。

マウスにアシッドスルホン体（4、16、64 及び 256 mg/kg）を腹腔内投与すると、256 mg/kg で自発運動量の低下が認められたが、自発運動量測定装置内で 18 時間馴化させたマウスでは影響は認められなかった（参考資料: 4.2.1.1.1-8）。

マウスにアシッド体（100 μg/mouse）を脳室内投与しても投与 60 分後までの自発運動量に影響を与えなかったのに対して、本薬では 12.5 μg/mouse から自発運動量が増加した（参考資料: 4.2.1.1.1-9）。

以上より申請者は、本薬の中枢作用は未変化体の作用であり、スルホン体、アシッドスルホン体及びアシッド体の関与は殆どないことが示唆されたと説明した。

（２）作用機序

１）*in vitro* 作用機序試験

①各種受容体等への結合及び各種酵素活性に対する作用

本薬は、ドパミントランスポーターに弱い親和性を示した（Ki=2,050 ± 30 nM）が、その他、検討した各種受容体（アデノシン、アドレナリン、ベンゾジアゼピン、ドパミン、GABA、グルタミン酸、ストリキニーネ感受性グリシン、ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、シグマ、オピオイド、イミダゾリン 2、ガラニン及びメラトニンの各受容体）、イオンチャネル（L 型及び N 型カルシウム、クロライド、ATP 感受性カリウム、電位依存性及び非依存性カリウム及びナトリウムの各チャネル）、取込み部位／トランスポーター（ノルアドレナリン、セロトニン及びアデノシン）及びセカンドメッセンジャー（アデニル酸シクラーゼ、イノシトール三リン酸、プロテインキナーゼ C）等に直接作用しないことが示唆された。また、酵素阻害作用においても、特記すべき事項は認められていない（4.2.1.1.2-1～8）。

②神経伝達物質遊離及び取り込み作用

ラット線条体切片に、本薬（300 μM）を処置するとドパミンは遊離せず、電気刺激後に一過性のドパミン遊離が認められた（4.2.1.1.2-5）。また、マウス線条体シナプトソーム標本においても本薬（10 μM）のドパミン遊離は認められなかった（参考資料: 4.2.1.1.2-9）。

ラット線条体及び大脳皮質シナプトソーム標本において、本薬とその光学異性体及び代謝物であるアシッド体並びにスルホン体のドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン取込み阻害作用は、陽性対照（ノミフェンシン、デシプラミン及びフルオキセチン）に比較して弱かった（4.2.1.1.2-10）。

ラット大脳皮質切片において本薬（0.1 mM）はヒスタミン遊離に影響せず、ヒスタミン H_3 受容体の作動薬あるいは拮抗薬としての作用を有さないこと（4.2.1.1.2-11）、ラット摘出輸精管において本薬（0.01、0.03 及び 0.1 mM）は α_1 及び α_2-アドレナリン受容体作動系に作用しないことが示唆された（4.2.1.1.2-12）。

３）*in vivo* 作用機序試験

①マイクロダイアリシス：ヒスタミン遊離作用

ラットに本薬（75 mg/kg 及び 150 mg/kg）を腹腔内投与すると、投与直後から視床下部前部におけるヒスタミンの遊離が認められたが、メチルフェニデート（3 mg/kg）の腹腔内投与でヒスタミン遊離量は増加せず、投与約 2 時間以降に有意な減少が認められた。また、本薬（1 nmol）を脳室内投与すると、投与 20 分後から同部位においてヒスタミンの遊離量が増加したが、本薬（1 nmol）を結節乳頭核内に投与してもヒスタミン遊離作用は認められなかった（4.2.1.1.3-9-2、4.2.1.1.3-10-2）。

以上より申請者は、メチルフェニデートとは異なり、本薬は間接的にヒスタミン神経系を活性化させる作用を有することが示唆されたと説明した。

②マイクロダイアリシス：ドパミン及び GABA 遊離作用

ラットに本薬（100 及び 300 mg/kg）を皮下投与すると、側坐核コアからのドパミン遊離量が増加し、GABA 遊離量が低下した。なお、本薬（100 mg/kg）のドパミン遊離量の増加作用は、ファクロフェン（$GABA_B$ 受容体拮抗薬）、ムシモール（$GABA_A$ 受容体作動薬）、SKF89976A（GABA 再取り込み阻害薬）の局所灌流で抑制され、(-)-バクロフェン（$GABA_B$ 受容体作動薬）で増強した（参考資料: 4.2.1.1.3-11）。

ラットに本薬（30、60 及び 100 mg/kg）を腹腔内投与したところ、内側視索前野からの GABA 遊離はいずれの用量でも減少し、視床下部後部からの GABA 遊離は 100 mg/kg 投与で減少した。なお、本薬（100 mg/kg）による GABA 遊離量の減少は、MDL72222（$5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬）単独あるいはメチセルギド（非選択的 5-HT 受容体拮抗薬）との併用により部分的に抑制された（参考資料: 4.2.1.1.3-12）。

モルモットに本薬（10 及び 30 mg/kg）を皮下投与すると、大脳皮質からの GABA 遊離量が

減少した。なお、本薬の GABA 遊離量の減少作用は、メチセルギド、ケタンセリン（5-HT_2受容体拮抗薬）で抑制され、プラゾシン（α_1-アドレナリン受容体拮抗薬）では抑制されなかった（参考資料: 4.2.1.1.3-13）。

モルモットに本薬（30 mg/kg）を単回投与又は 7 日間反復皮下投与すると、大脳皮質からの GABA 遊離量は減少した。また、6-ヒドロキシドパミン（125 μg/10 μL、カテコールアミン涸渇薬）を脳室内投与すると、大脳皮質からの GABA 遊離量は減少し、その後本薬（30 mg/kg）を投与しても GABA 遊離量に変化は認められなかった（参考資料: 4.2.1.1.3-14）。

以上より申請者は、本薬はドパミン神経終末の $GABA_A$ シグナルの低下による脱抑制で、側坐核コアからのドパミン遊離を増加させること、本薬による内側視索前野及び視床下部後部からの GABA 遊離抑制作用には、部分的に 5-HT_3受容体が関与していること、本薬による大脳皮質からの GABA 遊離抑制作用には、正常なカテコールアミン神経系が不可欠であることなどが示唆されたことを説明した。

③脳内 c-Fos タンパクの免疫組織化学的検討及び脳内グルコース取込み作用

ネコに本薬（5 mg/kg）を経口投与し、投与 90 分後と 150 分後の脳切片において、視床下部前部とその近傍部位における c-Fos タンパクが認められた。一方、*d*-アンフェタミン（1 mg/kg）又はメチルフェニデート（2.5 mg/kg）を経口投与したところ、c-Fos タンパクは線条体及び大脳皮質全体に認められ、特に尾状核と内側前頭野ニューロンに多くの局在が認められた（参考資料: 4.2.1.1.3-7）。

ラットに本薬（300 mg/kg）を腹腔内投与し、投与 120 分後の脳切片において、視床下部前部、視床下部室傍核、扁桃体中心核、視交叉上核に c-Fos タンパクが認められた。一方、*d*-アンフェタミン（5 mg/kg）を投与したところ、視床下部前部、視床下部室傍核、扁桃体中心核に加え、前頭皮質、線条体、外側手綱核、視索上核、底外側扁桃体にも c-Fos タンパクの局在が認められた（4.2.1.1.3-5）。

ラットを 12 時間の明暗サイクル（午前 7 時点灯）で馴化飼育後、活動期である午前 0 時に本薬 75、150 mg/kg を腹腔内投与すると、脳波所見から覚醒促進作用が認められた。また、本薬投与後 2 時間における脳切片上の c-Fos タンパク発現細胞の局在を検討したところ、ヒスタミン神経の起始部である結節乳頭核ニューロンの活性化が認められた（4.2.1.1.3-6）。

ラットに本薬（100 及び 300 mg/kg）を腹腔内投与した 30 分後に[^{14}C]2-デオキシグルコースを投与し、脳内の各部位における[^{14}C]2-デオキシグルコースの取り込みをオートラジオグラフ法で検討したところ、本薬は扁桃体中心核、視床外側中心核における[^{14}C]2-デオキシグルコースの取り込みを促進し、鉤状回、海馬 CA1-CA3 領域、歯状回でも促進傾向を示した（4.2.1.1.3-8）。

以上より申請者は、本薬は *d*-アンフェタミンなどと異なり、ヒスタミン神経の細胞体が集まる結節乳頭核ニューロンを活性化することで覚醒促進作用を示していることが示唆されたことを説明した。

④神経伝達物質遊離及び取込み作用

マウスに本薬を皮下投与したとき生じる自発運動量増加作用は、SCH23390（D_1 受容体拮抗薬）又はハロペリドール（D_2 受容体拮抗薬）による前処置で抑制されず、α-メチル p-チロシン（チロシンヒドロキシラーゼ阻害剤）による前処置で減少した自発運動量は本薬（40 mg/kg）の投与により回復した。また、L-DOPA（ドパミン前駆物質）＋ベンセラジド（炭酸脱水素酵素阻害剤）により前処置したマウスに本薬（10～80 mg/kg）を投与しても常同行動は発現しなかった。さらに、レセルピン（モノアミン涸渇薬）による前処置で誘発された重度の運動障害は、本薬（40 mg/kg）の投与によっても回復しなかった（参考資料: 4.2.1.1.3-15）。

マウスにおいて本薬（16、64 及び 256 mg/kg）を腹腔内投与してもカテコール酸化ピーク高に変化は認められなかった。また、パーギリン（モノアミン酸化酵素阻害剤）により前処置するとカテコール酸化ピーク高は速やかに減少するが、その後本薬を投与してもカテコール酸化ピーク高は回復しなかった（参考資料: 4.2.1.1.3-1）。

ラットに本薬（128 mg/kg）を腹腔内投与後、投与直後から 20 分後までの中脳ドパミン作動性ニューロンと青斑核ノルアドレナリン作動性ニューロンの自発活動に影響は認められなかった（参考資料：4.2.1.1.3-2）。

6-ヒドロキシドパミン傷害ラット（片側性）に本薬（10、30、100 及び 300 mg/kg）を腹腔内投与したところ、いずれの用量においても傷害側、反傷害側旋回運動を誘発しなかった（4.2.1.1.3-3）。

⑤不安症状誘発作用

マウスに本薬（20、40 及び 80 mg/kg）を腹腔内投与し、明暗ボックス試験、高架式十字迷路法、オープンフィールド試験を実施したが、いずれの用量においても不安症状は認められなかった（参考資料：4.2.1.1.3-4）。

以上の結果から、本薬は中枢作用を示す用量でドパミン遊離又は取り込み及びドパミン神経の自発活動に影響を及ぼさないことが示され、本薬の覚醒促進作用には、不安症状が伴わないことが示唆された。

（３）副次的薬理試験

１）神経保護作用

マウスに 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）を腹腔内投与したパーキンソン病の動物モデルにおいて、本薬（100 mg/kg）を MPTP による初回処置後の 15 分から 1 日 1 回 14 日間反復腹腔内投与すると、溶媒（生理食塩液）投与群と比較して線条体ドパミン含量及びチロシンヒドロキシラーゼ（TH）活性の低下が抑制された（4.2.1.2-1）。

脳半球の部分離断手術ラットに本薬（10、30 及び 100 mg/kg）を手術 15 分後より 1 日 1 回 14 日間反復腹腔内投与すると、溶媒（0.5 %アラビアゴム水溶液）投与群と比較して黒質神経

細胞体及び新線条体神経細胞終末部における TH 免疫活性の低下に対する抑制作用が認められた。また、本薬（100 mg/kg）は、脳半球の部分離断手術ラットにアポモルヒネ（1 mg/kg）を皮下投与することにより誘発される傷害側への旋回運動を抑制した（参考資料: 4.2.1.2-2)。さらに､6-ヒドロキシドパミンを黒質内に投与し､ドパミン神経を片側破壊したラットにおいて、アポモルヒネ（0.05 mg/kg）の皮下投与により認められる反損傷側への旋回運動に対して、本薬（100 mg/kg）の単回腹腔内投与による影響は認められなかった（参考資料: 4.2.1.2-2)。

ラットに本薬（10、30 及び 100 mg/kg）単回腹腔内投与後に、エンドセリン-1（ET-1）を尾状核に投与しても ET-1 誘発性線条体血流量の低下は抑制されなかった。また、同様に本薬（30 及び 100 mg/kg）を 1 日 1 回 7 日間反復腹腔内投与した場合には、ET-1 誘発性線条体障害部の平均容積が有意に低下し、アポモルヒネ（1 mg/kg）の皮下投与により誘発される傷害側への旋回運動も有意に抑制された（参考資料: 4.2.1.2-3)。

２）認知機能

加齢による認知機能低下に対して、本薬（7.5～60 mg/kg）を腹腔内投与すると、老齢ラットの遅延交代課題において、30 mg/kg 以上で有意な改善作用が認められた（4.2.1.2-4、5)。

（４）一般薬理試験（4.2.1.3-1～3、参考資料: 4.2.1.3-4）

安全性薬理試験に相当する試験は安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知）が発出される以前に、一部 GLP 非適用下で実施された試験であり、一般薬理試験として提出された。機構は、提出された試験は一部 GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮した上で再試験を実施する必要はないと判断し、GLP 非適用下で実施された成績を参考として評価することとした。

本薬はマウスにおいて、4 mg/kg（経口及び腹腔内投与）から中枢興奮性の諸症状（身づくろいの増加、いらだち及び触反応の亢進、自発運動の亢進）が発現し、32 mg/kg（経口及び腹腔内投与）以上で有意に自発運動量が増加した。また、ラットにおいて本薬の腹腔内投与では 2 mg/kg より散瞳が認められ、32 mg/kg 以上では自発運動量増加、驚愕反応の亢進及び眼球突出が認められた。これらの症状の強度、発現頻度、持続時間には用量依存性が認められた。その他の作用では、200 mg/kg で心拍数の軽度減少及び小腸蠕動運動の軽度抑制（麻酔イヌ、十二指腸内投与)、233 mg/kg で胆汁分泌量の増加（麻酔ラット、腹腔内投与)、236 mg/kg で膵液分泌量の減少（麻酔ラット、腹腔内投与)、256 mg/kg で最大電撃けいれん抑制作用（マウス、腹腔内投与)、正常体温低下作用（マウス、腹腔内投与）並びに尿量、尿中電解質（Na^+、Cl^-）排泄量の減少及び Na^+/K^+比の低下作用（ラット、経口投与）が認められたが、本薬は *d*-アンフェタミンとは異なり明確な群毒性や摂餌量への影響は認められなかった。

（５）薬力学的薬物相互作用試験

１）クロミプラミンの心血管系相互作用

開胸麻酔イヌを用い、本薬（20 及び 60 mg/kg）を十二指腸内投与後にクロミプラミン（0.1、

0.3、1、3 及び 10 mg/kg）を静脈内漸増投与した場合、循環器及び心電図パラメータは溶媒併用時と同様の変化を示した。本薬 20 mg/kg と精製水又はクロミプラミンを併用した場合、本薬の最高血漿中濃度（平均値±SD）はそれぞれ 4.73 ± 0.89 μg/mL 及び 6.17 ± 2.90 μg/mL、本薬 60 mg/kg と併用した場合は 6.98 ± 2.88 μg/mL 及び 6.99 ± 2.37 μg/mL となり、クロミプラミン併用により本薬の血漿中濃度は変動しなかった（4.2.1.4-1）。

２）薬物相互作用試験

本薬とクロミプラミン、デシプラミン、クロルプロマジン、ハロペリドール又はワルファリンとの薬物相互作用について、マウス及びラットを用いて検討したが、これら薬物の併用による影響は認められなかった（4.2.1.4-2）。

＜審査の概略＞

（１）ナルコレプシーの病因と本薬の作用機序及び臨床的位置づけについて

機構は、本薬の作用機序については未だ不明な点が多数存在するが、申請効能の病態について最新の知見を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、睡眠覚醒の制御には、各脳部位の関与が考えられており、脳幹の上行性網様体賦活系〔縫線核、青斑核から直接大脳皮質へ投射するセロトニン、ノルアドレナリン等のモノアミン作動性神経系、腹側被蓋野を起始核とし尾状核に投射するドパミン神経系、覚醒中枢の結節乳頭核（TMN）を起始核とするヒスタミン神経系等〕が覚醒系の神経機構を形成しており、近年、視床下部外側野の神経細胞体に局在するオレキシン神経系が、睡眠覚醒調節に重要な青斑核、背側縫線核及び TMN に特に強い神経投射があることが明らかにされ（Barbara EJ, *Principles and Practice of Sleep Medicine* 4th Edition, Eds; Kryger MH, Roth T, Dement WC, Elsevier Saunders, 136-153, 2005）、睡眠覚醒調節へのオレキシンの役割が示唆されていること、ナルコレプシー患者の脳脊髄液中のオレキシン A 濃度が健常人に比べ有意に低値（Nishino S et al, *Lancet*, 355：39-40, 2000）を示していることから、オレキシン神経系の障害とヒトナルコレプシーの病態との関連性が示唆されているが、詳細は不明であることを説明した。

機構は、類薬と比較して、本薬の作用機序の特徴及び相違点を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬では自発運動量の増加等の中枢刺激作用を示すことなく特異的に覚醒を促進するが、類薬（*d*-アンフェタミン（又はメタンフェタミン）とメチルフェニデート）では、覚醒促進作用を示す用量で自発運動量の増加が認められること、本薬では覚醒促進作用消失後に代償性の NREM 睡眠・REM 睡眠を発現せず、薬物投与後の行動や睡眠パターンに影響しないが、類薬では代償性の NREM 睡眠・REM 睡眠が認められ、薬物投与後の行動や睡眠パターンに影響することを説明した。また申請者は、類薬の作用機序としてはドパミン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害作用、ドパミントランスポーターを直接的に阻害することにより、中枢神経系のドパミン伝達を増強することが主要な作用機序と考えられているが、本薬については、詳細は不明であるが弱いドパミントランスポーター阻害作用及び GABA 系の抑制を介する二次的な作用によりドパミンレベルを増加させると考えられることを説明した。さらに、本薬

は覚醒中枢の TMN に作用点があると考えられており、大脳皮質全体に投射するヒスタミン神経並びにオレキシン神経を活性化させ、大脳皮質に作用して覚醒促進作用を発現している可能性も示唆されることを併せて説明した。

機構は、ナルコレプシーの病態及び本薬の作用機序については、未だ明確になっていないものの、現在得られている知見をもとに、適切に考察されているものと考え、以上について了承した。なお、本薬の作用機序については、今後も検討していくことが必要と考える。

（2）反復投与について

機構は、本薬を反復投与することによる有効性への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、1 日 1 回投与の非臨床試験〔アカゲザルに本薬 22.5 mg/kg を 4 日間反復経口投与した時の夜間覚醒促進作用（参考資料: 4.2.1.1.1-10）、マウスに本薬 64 及び 128 mg/kg を 5 日間反復腹腔内投与した時の自発運動量増加作用（4.2.1.3-2）、ラットに本薬 80 及び 160 mg/kg/日を 28 日間反復腹腔内投与した時の自発運動量増加作用（4.2.3.7-13）〕では投与量に関わらず効果の減弱は認められていないが、1 日 2 回投与の非臨床試験〔アカゲザルに本薬 32 mg/kg を 5 日間反復経口投与による夜間行動量増加作用（参考資料: 4.2.1.1.1-11）、マウスに本薬 64 mg/kg を 5 日間又は 19 日間反復経口投与による自発運動量増加作用（4.2.1.3-2）〕においては効果の減弱が認められおり、また、マウスでは本薬 64 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間反復投与後の本薬の血漿中濃度は、本薬を 5 日目のみ 2 回投与したときと比較して低値を示す（4.2.2.2-1）ことから、これらの作用は薬理学的な耐性の形成ではなく、本薬の曝露時間の延長に伴う肝薬物代謝酵素の誘導（4.2.2.4-11）により、本薬の曝露量が低下した結果であると考えていることを説明した。また申請者は、臨床試験では米国長期投与試験（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）においてナルコレプシー患者に本剤 200～400 mg/日を最長 232 週間反復経口投与し、複数の評価項目（エプワース眠気尺度（ESS)、臨床的全般的印象の変化及び QOL）で有効性の推移を検討しているが、本薬の反復投与による効果の減弱は認められていないことから、ヒトで耐性が生じる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、非臨床試験の結果から、本薬の長期投与により効果が減弱する可能性は否定できないが、この点については、臨床試験結果も含めて評価する必要があると考える（「４．臨床に関する資料」の項参照）。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

主としてマウス、ラット及びイヌ、その他モルモット及びウサギにおける吸収、分布、代謝、排泄、胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験、幼若動物を用いた試験及び光学異性体による試験成績などが提出された。

生体試料中モダフィニルの未変化体、代謝物（アシッド体、スルホン体）及び光学異性体（S-体、R-体）濃度は、高速液体クロマトグラフ/紫外検出（HPLC/UV）（定量下限: 0.1～0.5 μg/mL、測定物質、動物種などによって異なる）又は高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析

（LC/MS/MS）（定量下限: 1 ng/mL）によりバリデートされた方法で測定された。^{14}C 標識化合物（側鎖及び環標識体）を用いた試験は、液体シンチレーションカウンタ（LSC）、バイオ・イメージングアナライザーシステム及びラジオ HPLC により測定された。代謝物はガスクロマトグラフ/質量分析（GC/MS）、高速液体クロマトグラフ/質量分析（LC/MS）、LC/MS/MS 及び高速液体クロマトグラフ/ラジオ検出/タンデム質量分析（LC/RC/MS）により同定された。なお、非臨床薬物動態の検討において、当初側鎖 ^{14}C 標識体が用いられていたが、ラット等では放射能の多くが極性成分中へ移行していること[2)]が確認され、極性成分は親分子の非極性部分であるジフェニル基を持たない小さなフラグメントと考えられ、本薬の基本骨格についてトレースできないと考えられたため、環 ^{14}C 標識体についても作成され検討されている。したがって、本報告で分布、代謝、排泄に関しては、環 ^{14}C 標識体を用いた試験結果を主に記載している。

（1）吸収

雌雄ラットに側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度から算出した吸収率は雄 66.6 %及び雌 78.6 %であり、尿中排泄率（0～96 時間）から算出した吸収率は雄 83.8 %及び雌 92.4 %であった（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）。

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 1.8 時間後に C_{max}（1.15 ± 0.10 μg eq./mL）に達し、血漿中放射能濃度から算出した吸収率は 96.9 %であった（4.2.2.2-3）。

雌雄ラットに側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の t_{max} は雄 2.3 ± 1.3 及び雌 1.7 ± 1.6 時間、C_{max} は雄 35.2 ± 7.7 及び雌 37.2 ± 3.3 μg eq./g とほぼ同程度であり、性差は認められなかった。$AUC_{0-\infty}$ は雄 453.3 ± 82.0 及び雌 653.9 ± 175.2 μg eq.・h/g、$t_{1/2}$ は雄 9.9 ± 0.9 及び雌 11.3 ± 1.4 時間であり、雌の方が大きい値を示したが、統計的に有意な差は認められなかった（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）。

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max}（10.6 ± 3.5 μg eq./mL）に達した後、投与 4 時間後には 5.7 ± 1.1 μg eq./mL まで減少したが、投与 12 時間後に 7.6 ± 0.9 μg eq./mL まで再び上昇し、投与 168 時間後には 0.7 ± 0.2 μg eq./mL まで減少した。投与 24 時間後から 168 時間後までの $t_{1/2}$ は 48.3 ± 3.1 時間であった。血漿中濃度推移が 2 峰性を示した原因として、腸肝循環の影響が考えられている（4.2.2.2-3）。

雄性イヌに本薬（非標識体）30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 2.2 ± 0.4 時間後に C_{max}（14.4 ± 4.8 μg/mL）に達した。未変化体の $t_{1/2}$ は 4.3 ± 1.7 時間であった。また、$AUC_{0-\infty}$、CL/F 及び Vd/F はそれぞれ 102.7 ± 28.8 μg ·h/mL、5.2 ± 1.3 mL/min/kg 及び 1.9 ± 0.9 L/kg であった（4.2.2.2-4）。

雌雄マウス（1 群雌雄各 3 匹、4 群）に本薬（非標識体）64 mg/kg/日又は蒸留水を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、最終投与 1 時間後の平均血漿中未変化体濃度は下表のとおりで、

2: クロマトグラム中放射能に対する極性成分の割合: 雄性ラット 90.3 ± 3.8(n=3)、雄性マウス 57.8 ±3.0(n=3)、雄性イヌ 11.0 %(n=1)

雌雄ともに本薬を5日間投与した第4群の血漿中未変化体濃度は、1～4日目に蒸留水を投与し、5日目のみ本薬を投与した第2群に比べ有意に低値を示した。また、本薬を4日以上投与した第3及び第4群の肝重量比は、本薬投与が1日以内であった第1及び第2群に比べ有意に増加していたことから、本薬の反復投与で肝代謝酵素誘導を生じる可能性が示唆された（4.2.2.2-1）。

表　マウスおける反復経口投与時のモダフィニルの血漿中薬物濃度

	最終投与後1時間の平均 モダフィニル血漿中濃度（μg/mL）	
	雄	雌
第1群[a]	－	－
第2群[b]	15.07 ± 2.46	14.93 ± 2.83
第3群[c]	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.04
第4群[d]	6.14 ± 0.97	6.87 ± 0.86

血漿中薬物濃度は平均値±標準誤差で表記（n=3），－： 該当値なし
a：蒸留水1日2回（対照群）
b：蒸留水1日2回4日間及び5日目にモダフィニル64 mg/kg 1回
c：モダフィニル64 mg/kg 1日2回4日間及び5日目に蒸留水
d：モダフィニル64 mg/kg 1日2回4日間及び5日目にモダフィニル64 mg/kg 1回

雄性ラットに本薬（非標識体）128 mg/kg/日を14日間反復腹腔内投与したとき、1、7及び14日目における投与2時間後の平均血漿中未変化体濃度はそれぞれ28.4 ± 27.2、13.0 ± 8.2及び7.7 ± 10.3 μg/mLであり、未変化体の血漿中濃度が経時的に減少した理由として、反復投与によって本薬の肝薬物代謝酵素誘導が生じているのものと考えられている（4.2.2.2-6）。

イヌ（雌雄不明）に本薬（非標識体）30 mg/kg/日を15日間反復経口投与したとき、1、8及び15日目における未変化体のCmaxはそれぞれ14.9±2.0、7.5±0.6及び8.1±0.8 μg/mL、AUC0-24はそれぞれ150.5±17.7、59.9±9.6及び47.7±7.8 μg･h/mLであった。肝薬物代謝酵素活性の指標であるアンチピリンを1、8及び15日目に同時投与したときのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$も、1日目に比べ、8及び15日目で減少した（C_{max}: 29.7 ± 2.1、23.4 ± 1.4及び19.1 ± 1.7 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$: 108.5 ± 13.1、49.1 ± 2.4及び47.3 ± 4.4 μg･h/mL）ことから、イヌにおいてもモダフィニルの肝薬物代謝酵素誘導が生じているものと考えられている（4.2.2.2-1）。

雄性イヌに本薬（非標識体）5 mg/kg/日を単回経口及び単回静脈内投与したとき、$AUC_{0-\infty}$比より算出したバイオアベイラビリティは74.5 %であった（4.2.2.2-4）。

雄性マウスに本薬（非標識体）32～128 mg/kgを単回経口及び腹腔内投与したとき、投与量と投与1時間後の未変化体濃度との間に線形性が認められた（4.2.2.2-11）。

雄性ラットに環^{14}C標識体（本薬）5～100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与量と未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$との間に線形性が認められた（4.2.2.2-3）。また、雄性ラットに本薬（非標識体）50～200 mg/kgを単回経口投与したとき、50と100 mg/kgの間では投与量とC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$に比例関係が認められたが、100と200 mg/kgの間では投与量の比より大きな割合で全身暴露量が増加した（4.2.2.2-12）。

雄性ウサギに本薬（非標識体）25～100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与量と未変化体のC_{max}及びAUC_{0-9}との間に線形性が認められた（4.2.2.2-13）。

雄性イヌに本薬（非標識体）6.25～50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与量と未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$との間に線形性が認められた（4.2.2.2-1）。また、雄性イヌに本薬（非標識体）

5～30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与量と未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との間に線形性が認められた（4.2.2.2-4）。

本薬はラセミ化合物であることから光学異性体の薬物動態がマウス、ラット及びイヌを用いて検討された。

雄性マウスに本薬（非標識体）100 mg/kg を単回経口投与したとき、S-体の血漿中未変化体濃度は R-体より低値を示した（4.2.2.2-14、4.2.2.2-1、4.2.2.2-15）。

雄性ラットに本薬（非標識体、ラセミ体）200 mg/kg 及び光学異性体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、C_{max} は異性体間でほぼ同様であったが、$AUC_{0-\infty}$ は S-体の方が R-体と比較して有意に大きかった。また、光学異性体 10 mg/kg をそれぞれ単回静脈内投与したとき、S-体と R-体の薬物動態学的プロファイルは同様であったが、本薬（非標識体、ラセミ体）20 mg/kg を単回静脈内投与したときでは、R-体は S-体より有意に速く消失した（4.2.2.2-14）。なお、本試験は採血後速やかにタンパク分解酵素阻害剤が添加された条件下で実施された。一方、雄性ラットに本薬（非標識体、ラセミ体）100 mg/kg 及び光学異性体 50 mg/kg をそれぞれ単回経口投与したとき、本薬投与時の AUC_{0-4} は、S-体が 4.4 及び R-体が 18.0 μg ·h/mL であった。S-体投与時では 4.20 μg ·h/mL 及び R-体投与時では 13.19 μg ·h/mL であり、S-体は R-体より速く消失した（4.2.2.2-15）。なお、本試験で S 体が速く消失した理由は、採血後の処置（氷冷や酵素阻害剤の添加）が実施されておらず、ラットでの代謝速度は速く立体選択性（S 体＞R 体）を有するためと考えられている。

雄性イヌに本薬（非標識体）30 mg/kg 及び光学異性体 15 mg/kg をそれぞれ単回経口投与したとき、本薬（ラセミ体）投与時の $AUC_{0-\infty}$ は、S-体が 25.0 及び R-体が 46.4 μg ·h/mL であった。S-体投与時（29.4 μg ·h/mL）は本薬投与時と同等であったが、R-体投与時（84.8 μg ·h/mL）は本薬投与時と比較して有意に大きかった（4.2.2.2-16）。また、光学異性体 5 mg/kg をそれぞれ単回静脈内投与したとき、R-体の $AUC_{0-\infty}$（32.9 μg ·h/mL）は S-体（17.7 μg ·h/mL）に比べ有意に大きかった。R-体の全身クリアランス（0.16 L/h/kg）は S-体（0.29 L/h/kg）に比べ有意に小さく、S-体は R-体より速く消失した（4.2.2.2-17）。イヌに本薬（非標識体）及び光学異性体 30 mg/kg をそれぞれ単回経口投与したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、R-体投与時が本薬及び S-体投与時と比較して有意に大きかったが、アシッド体の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、S-体投与時が本薬及び R-体投与時と比較して有意に大きく、S-体がアシッド体に代謝されやすいことが示唆された（4.2.2.2-1）。また、雄性イヌに本薬（非標識体）30 mg/kg を単回経口及び 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、$AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は R-体の方が高値を示し、S-体が代謝されやすいことが示唆された（4.2.2.2-4）。

また、マウス、ラット及びイヌのいずれでも生体内での本薬の光学異性体の変換は認められなかった。

以上の結果から、ラットでは血漿中での加水分解速度が他の動物種より速いため（「（４）代謝」の項参照）、光学異性体の薬物動態に試験間で差異が認められたが、イヌでは S-体の消失の方が速いと考えられている。

（2）分布

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後では、消化管を除いて肝臓に最も高い放射能濃度が認められ（血漿中濃度の 4.6 倍）、腎臓、脂肪、肺、甲状腺、下垂体及び膀胱において血漿中濃度よりも高い放射能濃度（1.2～2.7 倍）が検出されたが、脳内濃度は血漿中濃度の約 1/9 であった。投与 96 時間後には消化管及び膀胱を除いた組織で C_{max} の約 1/2～1/14 に減少した（4.2.2.3-4）。

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 30 分後に消化管を除き、肝臓、腎臓、大動脈、膀胱、副腎及び膵臓の順に血漿中濃度よりも高い放射能濃度が検出された（1.0～4.0 倍）が、大脳内濃度は血漿中濃度の約 1/5 であった。投与 96 時間後には血液に C_{max} の 56 %の放射能が検出されたが、その他の組織では C_{max} の 25 %以下に減少した（4.2.2.3-5）。

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したとき、大部分の組織において投与回数に伴う組織内濃度の上昇が認められたが、7 日目以降の上昇は緩やかであった。血液及び脾臓における投与 30 分後の放射能濃度は 21 日目には 1 日目と比較してそれぞれ 13.7 倍及び 5.8 倍であった。また、脾臓、大脳、小脳、骨髄、延髄、副腎、骨格筋、肺及び心臓では 21 日目投与 24 時間後の放射能濃度は 1 日目投与 24 時間後の 5.1～9.9 倍であった。最終投与 96 時間後の放射能濃度は血液、脾臓、気管、肺、精巣、骨髄、甲状腺、下垂体、精巣上体、血漿、皮膚及び副腎で C_{max} の 22～59 %に減少し、その他の組織は C_{max} の 19 %以下であった（4.2.2.3-5）。

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 30 分後における脳各部位の放射能濃度は下垂体が最も高く（7.5 μg eq./mL）、血漿中濃度の 78 %であった。延髄、小脳、視床下部、大脳皮質、中脳、海馬及び線条体は 2.4～3.0 μg eq./mL を示し、血漿中濃度の 25～31 %であった（4.2.2.3-5）。

In vitro において血漿タンパク結合率を測定したとき、本薬 0.2～25 μg/mL の濃度では、雄性ラット及び雄性イヌの血漿タンパク結合率は 57.3～59.6 %及び 50.0～54.0 %であった（4.2.2.3-9）。

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、血液/血漿中放射能濃度比は投与 30 分～24 時間後まで 0.9～1.4 で推移した後、96 時間後には 3.0、168 時間後には 6.6 に増加した。血液/血漿中濃度比が増加した原因として、投与直後ではなく、投与 24 時間以降に増加していることから、代謝物が血液中に滞留しているものと考えられている（4.2.2.3-5）。また、雄性ラット及び雄性イヌに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、血液/血漿中放射能濃度比は雄性ラットで投与 30 分～96 時間後に 0.8～1.8、雄性イヌで投与 15 分～96 時間後に 0.6～0.9 であったことから、イヌではラットに比べ血球への移行が少ないものと考えられている（4.2.2.3-4、4.2.2.3-6）。

妊娠 17 日目のラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児への放射能の移行が認められたが、母動物の組織と比較して低く、投与 30 分後には母体血漿中濃度の 56 %以下であった。また、胎児血液中濃度は、投与 72 時間後に最高濃度の 13.0 %まで減

少した。以上から、胎児への移行は認められるものの移行率は低く、胎児組織に残存する傾向はないものと考えられている（4.2.2.3-9）。

（3）代謝

本薬（未変化体）の代謝が雄性のマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて検討された。環 ^{14}C 標識体（本薬）を用いた検討から、血漿中には未変化体の他、主としてアシッド体及びスルホン体が認められた（4.2.2.4-25、4.2.2.4-23、4.2.2.4-1）。また、尿中では未変化体、アシッド体の他に、側鎖が開裂して生成されたベンゼン環の水酸化体、及びアシッド水酸化体、水酸化体のグルクロン酸抱合体などが同定された（4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-1）。

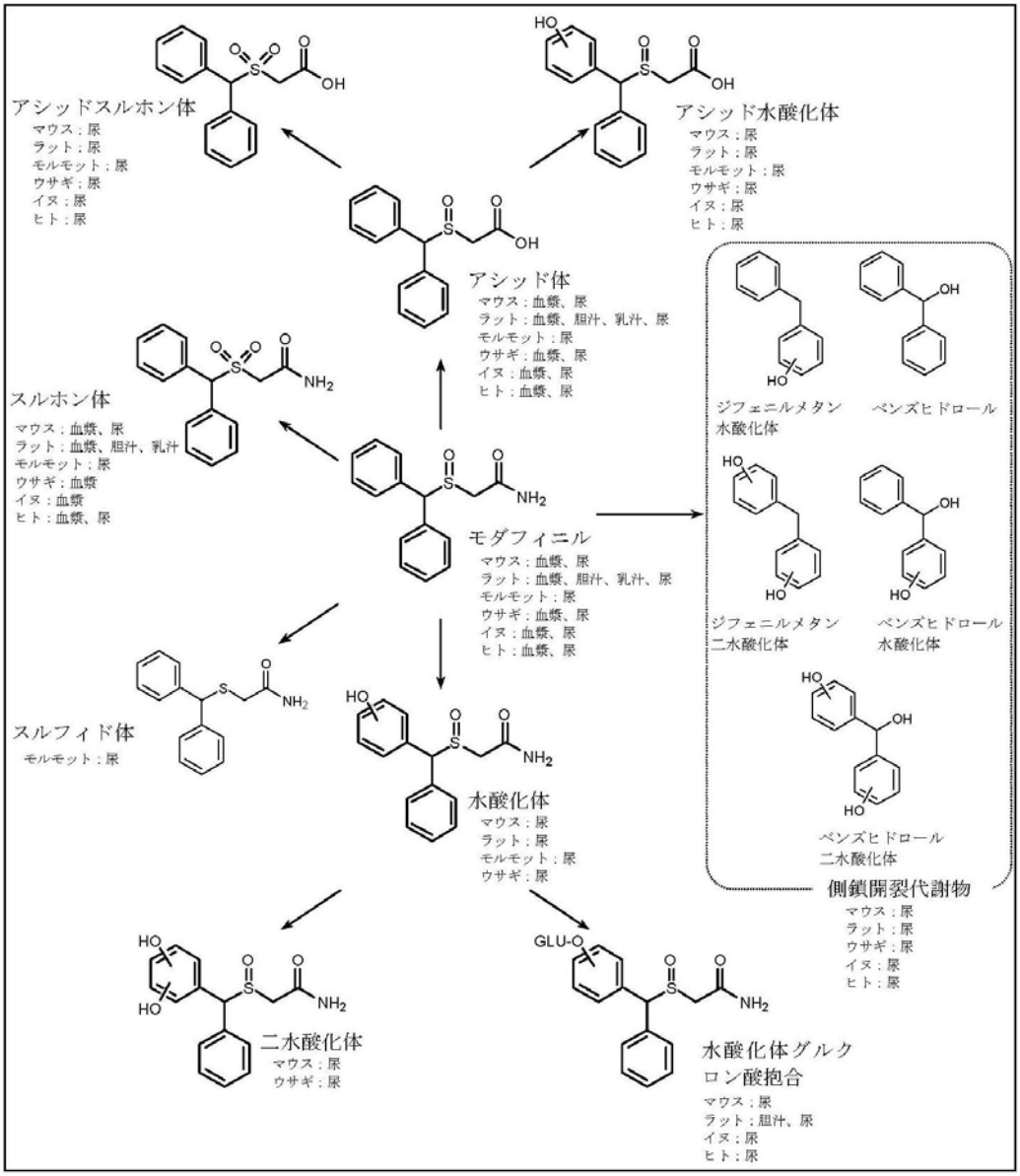


図　モダフィニルの推定代謝経路

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 3.5 時間に投与量の 23.3 %が胆汁中に排泄され（4.2.2.4-4）、胆汁中代謝物として水酸化体のグルクロン酸抱

合体及びジフェニルメチン水酸化体の 2 種類のグルタチオン抱合体が同定された（4.2.2.4-5）。また、雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに排泄された胆汁中には、極性代謝物が胆汁中総放射能の 80 %前後を占め、未変化体、アシッド体及びスルホン体は、いずれも 1 %以下であった（4.2.2.4-22）。

妊娠 17 日目のラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 30 分後では、胎児中総放射能に占める未変化体、アシッド体及びスルホン体の割合はそれぞれ 83.3 %、0.4 %及び 1.0 %であり、母体血漿中総放射能に占める割合はそれぞれ 55.3 %、5.2 %及び 0.5 %であった（4.2.2.4-22）。

分娩後 9 日または 10 日の哺育中ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 時間後に乳児の胃内から採取した乳塊中総放射能に占める未変化体、アシッド体及びスルホン体の割合はそれぞれ 37.7 %、11.2 %及び 1.3 %であり、投与 30 分後の母体血漿中総放射能に占める割合はそれぞれ 43.8 %、5.2 %及び 0.9 %であった（4.2.2.4-22）。

雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 30 分後、大脳中総放射能に占める未変化体及びスルホン体の割合はそれぞれ 80.5 %及び 8.4 %であり、アシッド体は認められなかった。また、血漿中総放射能に占める未変化体の割合は 45.1 %であったことから、未変化体は代謝物よりも血液-脳関門を通過しやすいと考えられている（4.2.2.4-25）。

雄性イヌに本薬（非標識体）5 mg/kg を単回経口投与及び静脈内投与したとき、$AUC_{0-\infty}$比から算出したバイオアベイラビリティは 74.5 %と高かったことから、本薬は良好に吸収され、初回通過効果を受け難い薬物であると考えられている（4.2.2.4-23）。

雄性ラットに本薬（非標識体）100、200 及び 400 mg/kg/日を 11 日間反復経口投与したとき、100 mg/kg/日投与群では、CYP2B1/2 活性が対照群と比べ、有意に上昇した（$p<0.05$、Dunnett's test）。200 及び 400 mg/kg/日投与群では、肝重量、CYP 含量、CYP1A1/2 活性及び CYP2B1/2 活性が対照群と比べ有意に上昇した（$p<0.01$～$p<0.05$、Dunnett's test）。一方、CYP3A 及び CYP2D6 の活性には影響しなかった（4.2.2.4-11）。

In vitro での代謝の立体選択性が雄性のマウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿及び肝ミクロソームを用いて検討された。本薬からアシッド体への血漿中での加水分解速度は、マウス及びラットでは S-体＞R-体で、イヌ及びヒトでは R-体＞S-体であった。また、代謝速度はラットで最も速く、マウスではその約 1/4～1/5、イヌ及びヒトではさらに遅く、S 体ではラットの約 0.１～0.4 %、R 体ではラットの約 2.7～3 %にすぎなかった。また、すべての動物種で、肝ミクロソームのアシッド体への加水分解速度は、血漿で示された結果と反対であった（4.2.2.4-14）。また、スルホン体への代謝における立体選択性を雄性のマウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いて検討した結果、すべての動物種で、S-体は R-体よりスルホン体へ代謝されやすかった。（4.2.2.4-24）。

雄性ラットを Proadifen（SKF 525A、CYP 阻害剤）で前処置し、その 3 時間後に本薬（ラセミ体）、S-体又は R-体を単回腹腔内投与したとき、Proadifen の前処置の有無にかかわらず光学異性体の変換は認められず、S-体は R-体よりも代謝されやすかった（4.2.2.4-13）。

雄性ラットに本薬（非標識体）64、256 及び 512 mg/kg を腹腔内投与したとき、Proadifen 併

用時では、本薬単独投与時と比較して血漿中未変化体の $AUC_{0.25\text{-}4}$ は有意に増加した。一方、アシッド体 64 及び 256 mg/kg を腹腔内投与したとき、Proadifen 併用群と非併用群の血漿中アシッド体の $AUC_{0.25\text{-}4}$ に有意差はなく、アシッド体代謝に CYP は関与しないことが示唆された（4.2.2.4-21）。

なお、*In vitro* 及び *in vivo* のいずれでも本薬の光学異性体の変換は認められていない。

その他、ラット単離肝細胞、雄性のラット及びウサギを用いた代謝物の同定試験（4.2.2.4-6）、CO_2 への *in vitro* 代謝試験（4.2.2.4-7）及びスルホン体を用いた代謝試験（4.2.2.4-15）が提出されている。

（4）排泄

雄性ラットに側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までに尿中に 74.5 %、糞中に 7.7 %が排泄された。一方、環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までに尿中に 23.9 %、糞中に 57.4 %が排泄され、放射標識の位置により差異が認められた（4.2.2.5-1）。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中に 17.6 %、尿中に 42.1 %が排泄された（4.2.2.5-3、-4）。また、胆管カニュレーションを施した雄性ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに胆汁中に 73.6 %、尿及び糞中にそれぞれ 8.5 %及び 0.4 %が排泄された（4.2.2.5-5）。

雄性イヌに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までに尿及び糞中にそれぞれ 71.0 %及び 19.2 %が排泄された。イヌでは尿中排泄が主であり、ラットとは主たる排泄経路が異なることが示唆された（4.2.2.5-6）。

分娩後 9 日または 10 日の哺育中ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中総放射能濃度は投与 30 分後に C_{max}（7.66 μg eq./mL）に達し、その割合は血漿中総放射能濃度（12.76 μg eq./mL）の 60.0 %であった（4.2.2.5-5）。また、側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）を単回経口投与したときも、哺育中ラットの乳汁中への移行が認められている（4.2.2.5-2）。

雌性ラットに本薬（非標識体）0～200 mg/kg/日を妊娠 7 日から 24 日または分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復投与したとき、乳汁中への移行が認められ、乳汁中濃度は投与量より大きな割合で増加した（4.2.2.5-7）。

（5）薬物動態学的相互作用

マウス及びラットに本薬（非標識体）を単回腹腔内投与（マウス: 64 及び 256 mg/kg、ラット 256 mg/kg）し、その 30 分後にエタノール（3 g/kg）を単回腹腔内投与したとき、マウス、ラット共にエタノール投与群の血漿中モダフィニル及びアシッド体濃度はエタノール無投与群に比べて高い値を示した。ラットに 256 mg/kg を投与したときでは、未変化体の $AUC_{0.25\text{-}6}$ は 12.0 ± 3.1 μg･h/mL（エタノール無投与群）、21.6 ± 3.4 μg･h/mL（エタノール投与群）、アシッド体の $AUC_{0.25\text{-}6}$ は 36.4 ± 7.7 μg･h/mL（エタノール無投与群）、74.0 ± 13.4 μg･h/mL（エタノール投与群）

であり、エタノールが本薬の代謝を阻害することが示唆されている（4.2.2.6-1）。

イヌに試験開始2日目から14日目までフェノバルビタールを増量経口投与（1～10 mg/kg）し、試験開始1日目、8日目と15日目に本薬（非標識体）30 mg/kgを単回経口投与したとき、本薬未変化体及びアシッド体の試験開始8日目及び15日目のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は試験開始1日目の値よりも有意に低値であったことから、イヌにおける本薬の代謝にはCYPが関与していると考えられている（4.2.2.6-1）。

（６）その他の薬物動態試験

雄性幼若（21～23日齢）及び成熟（8週齢）ラットに本薬（非標識体）50、100及び200 mg/kgを単回経口投与したとき、成熟ラットでは幼若ラットに比較して、血漿中未変化体濃度が概して低値を示した。また、アシッド体の$AUC_{0-\infty}$は幼若ラットと成熟ラット間で同等であったが、未変化体の$AUC_{0-\infty}$は幼若ラットの方が高値であったことから、成熟ラットにおいて、アシッド体への代謝が速いことが示唆された（4.2.2.7-3）。

雌雄離乳ラット（生後20日）に本薬（非標識体）50、150及び400 mg/kg/日を1日1回42日間反復経口投与したとき、投与14日目の投与3時間後の血漿中濃度（C_3）は1日目のC_3より低かったことから、自己代謝誘導が示唆されたが、アシッド体及びスルホン体の投与14日目のC_3も1日目のC_3より低いことから、アシッド体及びスルホン体以外への代謝経路の関与が示唆された。また、未変化体及びアシッド体のC_3は概して雌の方が高値を示したが、スルホン体では雌雄でほぼ同等であった。肝重量比は50 mg/kg/日投与群では変化しなかったが、150及び400 mg/kg/日投与群ではそれぞれ115 %及び139 %と増加し、幼若ラットにおいても反復投与で肝代謝酵素の誘導が示唆された（4.2.2.7-5）。

雌雄若齢（10週齢）イヌに本薬（非標識体）20 mg/kg/日を1日1回4日間反復投与し、4日目から20、45及び90 mg/kg/日を1日1回97日目まで反復経口投与（90 mg/kg/日投与群では、毒性が認められたため、試験10日目から4日間投与を中断し、14日目より75mg/kg/日を投与）したとき、雌雄ともに反復投与後の未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は0日目に比べ減少し、アシッド体及びスルホン体濃度も反復投与により減少していることから、アシッド体及びスルホン体以外の代謝経路で代謝酵素の誘導が生じていることが示唆された。また、未変化体、アシッド体及びスルホン体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は雌雄間で差はなく、性差は認められなかった（4.2.2.7-6）。

その他、若齢及び成熟ラットまたはイヌを用いた単回経口投与試験において、本薬の薬物動態には年齢差があることが示唆されている（4.2.2.7-1、4.2.2.7-2、4.2.2.7-4）。

＜審査の概略＞

（１）本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、本薬をヒトに反復投与した際、腎臓や肝臓などの組織において未変化体又は代謝物の蓄積に起因した有害事象が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬では、血液、大脳、小脳、延髄、下垂体、骨髄、甲状腺、腸間膜リンパ節、

大動脈、副腎、脾臓、肺、腎臓及び肝臓で蓄積性を認めているが、これらの臓器は放射性標識体を用いた試験では蓄積傾向を示しやすいとの報告（溝尻顯爾ら, *薬物動態*, 11: 147-159, 1996）があり、本薬が特異的に蓄積性を示したものではないと考えられること、ラット反復経口投与毒性試験において、赤血球系パラメータ（赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン等）の減少及び膀胱粘膜の肥厚が認められているが、溶血性試験及び赤血球膜脆弱性試験で本薬は赤血球に対して直接的な作用を示さず、他の組織についても蓄積性の関与を示唆する毒性兆候は認められていないこと、海外臨床試験では、特定組織における副作用は報告されておらず、肝臓については、米国添付文書にγ-GTP 又はアルカリホスファターゼの上昇が記載されているものの、AST、ALT、総タンパク、アルブミン及び総ビリルビンに変化は認められていないこと、血液系に対する影響として、米国添付文書に無顆粒球症（市販後報告の 1 例）が記載されているが、本薬又は代謝物が血液系に影響を及ぼすという結論は得られていないことから、臨床上、特定の臓器に障害が生じる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本薬の反復投与による肝重量比の有意な増加が臨床上問題にならないと考えられる根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット反復投与試験では、肝重量の増加、未変化体血漿中濃度の低下が認められているが、病理組織検査において肝障害性を示唆する所見は認められていないこと、薬物代謝酵素誘導作用を有する薬物では肝重量の増加及び肝細胞肥大が認められ、これらの変化は適応反応と考えられていること（Fujii T, *J Toxicol Sci*,22: 161-183, 1997）より、本薬による肝重量比の増加は肝障害性を示しているものではなく、本薬の酵素誘導作用に起因した適応反応であると考えていること、海外第Ⅲ相試験（5.3.3.2-3 及び-4: C1538a/301/NA/US、5.3.3.2-5 及び-6: C1538a/302/NA/US）では、400 mg/日投与で血漿中未変化体濃度が低下し、肝酵素誘導が起こる可能性が示唆されているが、同試験及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）で本薬投与群でのγ-GTP 異常変動（上昇）の発現率は、それぞれ 1.1 %（4/369 例）及び 2.2 %（1/45 例）であり、重篤なものは報告されていないことから、非臨床試験で認められた肝重量の増加は、臨床上重要な問題を示すものではないと考えていることを説明した。

機構は、非臨床試験において、本薬の蓄積性が認められているが、反復投与毒性試験で蓄積性が関与する毒性所見は認められていないこと、国内外の臨床試験において有害事象の発現頻度は増加しておらず、重篤な有害事象も認められていないこと等から、本薬により特定組織に障害が起こる可能性は低いとの申請者の考え方については理解するが、検討された日本人の症例数が限られていることから、製造販売後調査の中で、肝機能及び肝障害の発現状況等について十分に調査する必要があると考える。

（2）血液－脳関門における薬物相互作用の可能性について

機構は、未変化体は代謝物よりも血液－脳関門を通過しやすいが、未変化体の脳からの排泄過程において、薬物間相互作用が生じる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は低分子量かつ比較的脂溶性の高い中性薬物であり、ラットに環 ^{14}C 標識体（本薬）30 mg/kg を経口投与し、投与 30 分後には大脳中未変化体濃度（2.02 μg/mL）は、血漿

中未変化体濃度の 56 %相当であり（4.2.2.3-5）、ラットの血漿たん白結合率（57.3～59.6 %: 4.2.2.2-3）で補正した血漿中非結合型薬物濃度（約 1.5 μg/mL）と同等の濃度に到達していたことから、血液－脳関門の透過機構は主に受動拡散に基づくものと考えられること、血液－脳関門に発現する主なトランスポーターである MDR1（multidrug resistant protein）/P-糖たん白質（P-gp）等の排泄トランスポーターによって脳内移行を制限されている程度は大きくないものと推測されることから、本薬が P-gp 等のトランスポーターの基質又は阻害剤と併用された場合に相互作用が生じる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、現時点で本薬の脳における輸送特性は明確になっておらず、本薬の P-gp 等の薬剤排出トランスポーターに基づく相互作用について言及することは困難であるが、臨床試験において、併用薬の有無により有害事象及び副作用の発現頻度が大きく異なるものではなかったことから、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお、P-gp の基質になる薬剤等と併用する場合には、トランスポーターを介した相互作用に起因した副作用が生じていないかについて、今後とも留意していく必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1） 単回投与毒性

単回投与毒性試験は、ラット、イヌを用い、経口投与により実施された。

ラットでは、本薬 300、500、700、1100、1700 及び 2500 mg/kg が投与された。全投与群で自発運動亢進等が、500 mg/kg 以上の群で自咬等が認められた。また、2500 mg/kg 群の死亡例では、腎尿細管の拡張等が雌雄に、腎乳頭壊死が雄にみられた。概略の致死量は、雄で 1700 mg/kg、雌で 1100 mg/kg と考えられている（4.2.3.1-2 及び 4.2.3.1-3）。

幼若ラット（21 日齢）では、本薬 100、400 及び 800 mg/kg が投与された。また、比較のため、雌雄の成熟ラット（8～9 週齢）にも 800 mg/kg が投与された。800 mg/kg 群の成熟ラット雌を除き、常同行動等が認められた。800 mg/kg 投与の幼若動物の雄 2 匹、雌 1 匹及び成熟動物の雄 1 匹で、本薬に関連する症状が過度に発現し、状態の悪化を認めたので投与後 1 あるいは 2 日目に安楽殺とした。なお、発現した症状は，投与後 48～72 時間以内に軽減した。概略の致死量は、幼若ラットでは雌雄とも 800 mg/kg、成熟ラットでは、雄で 800 mg/kg、雌で 800 mg/kg 以上であった。また、幼若ラットの毒性プロファイルは成熟ラットと本質的に類似していると考えられている（4.2.3.1-4）。

イヌでは、本薬 200、300 及び 400 mg/kg が投与された。2 週間の観察期間終了時までいずれの投与群にも死亡例は認められず、300 mg/kg 以上の群で、よろめき歩行等が認められた。概略の致死量は 400 mg/kg 以上であった（4.2.3.1-5）。

若齢イヌ（3 ヶ月齢）では、本薬 25、75 及び 225 mg/kg が投与された。また、比較のため、成熟イヌ（8～9 箇月齢）にも 225 mg/kg が投与された。常同行動、振戦、散瞳等が若齢及び成熟の 225 mg/kg 群で、75 mg/kg 群の若齢雄 1 匹でも運動過多等が認められた。死亡はいずれの投与群でも発生しなかった。概略の致死量は 225 mg/kg 以上であった（4.2.3.1-6）。

（2） 反復投与毒性

反復投与毒性試験は、ラット、イヌを用いて経口投与により実施された。

ラット4週間投与試験（2週間回復試験）では、本薬 20、60、200及び600 mg/kg/日が投与された。死亡が600 mg/kg/日群の雌3匹で投与5～6日目に認められ、同群の別の雌1匹でも一般状態の悪化が認められたため、投与6日目の投与前に切迫屠殺された。死亡又は切迫屠殺した4匹は、投与初回から音に対する反応性の亢進等の本薬の中枢性の薬理作用が過度に発現し、状態悪化に至っていることから、本薬投与に起因した死亡と推察された。一般状態では、60 mg/kg/日群の雌で音に対する反応性の亢進等、200 mg/kg/日以上の群でこれらに加え常同行動が認められ、これら症状は投与中期以降に頻度、程度共に軽減の傾向を示した。600 mg/kg/日群で雄は投与期間を通じて体重増加抑制が、雌は投与4日目に減少が認められており、摂餌量は、200 mg/kg/日以上で投与初期に減少がみられた。血液（生化）学検査では、60 mg/kg/日以上の雄及び200 mg/kg/日以上の雌で赤血球数等の減少、600 mg/kg/日群で平均赤血球容積（MCV）等の増加がみられ、貧血がうかがわれたことに加え、200 mg/kg/日以上で網赤血球率の増加、60 mg/kg/日以上の雄で赤血球浸透圧抵抗性の増加が認められ、貧血に対する代償性反応と推察された。また、200 mg/kg/日以上の雄及び600 mg/kg/日群の雌で白血球数等の増加、600 mg/kg/日群で分葉核好中球数、同群雌で桿状核好中球数の増加が認められた。休薬期間後は、200 mg/kg/日以上の雄でヘモグロビン量の減少等、600 mg/kg/日群で赤血球数の減少等、同群雌で平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）の上昇が認められた。器官重量では、60 mg/kg/日以上で肝臓重量等の増加が認められた。休薬後、60 mg/kg/日以上の雄及び600 mg/kg/日群の雌で肝臓重量、200 mg/kg/日以上の雄及び600 mg/kg/日群の雌で脾臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では200 mg/kg/日以上で小葉中心帯肝細胞肥大等、600 mg/kg/日群の雌で甲状腺濾胞上皮細胞肥大が認められた。200 mg/kg/日以上の雄及び600 mg/kg/日群の雌で好塩基性尿細管等、200 mg/kg/日以上で膀胱粘膜上皮単細胞壊死、同雄及び60 mg/kg/日以上の雌で膀胱粘膜の肥厚がみられた。以上から、無毒性量は20 mg/kg/日と算定されているが、毒性発現用量である60 mg/kg/日で認められた変化は、2週間の休薬により回復性が認められた（4.2.3.2-4）。

ラット26週間投与試験では、本薬 20、50及び200 mg/kg/日が投与された。死亡例は、投与過誤以外、200 mg/kg/日群の雄で投与23週目に健康状態の悪化による殺処分が1匹、同群の雌で投与3週目に健康状態の悪化による死亡が1匹、20 mg/kg/日群の雄で特に先立つ異常もなく投与22週目に死亡が１匹であった。血液（生化）学検査では、全投与群の雄で赤血球数等の減少等が認められ、200 mg/kg/日群の雄にコレステロールの上昇等が認められた。器官重量では、200 mg/kg/日群で肝臓比重量の増加等が認められ、200 mg/kg/日群の雄で肝臓の肥大及び肝細胞の変性病巣が認められた。病理組織学的検査では、雄で本薬の用量増加に伴って副腎束状帯での空胞化及び泡沫化が高頻度に認められたが、当所見は対照群でも認められた。また、雄は20 mg/kg/日群から、雌は50 mg/kg/日群から腎臓で好塩基性尿細管及び尿細管拡張、200 mg/kg/日群で腎臓ボーマン嚢拡張が認められた。以上から、副腎束状帯での空胞化及び泡沫化は対照群を含む全投与群で認められたが、20 mg/kg/日群の発現例数は対照群と差がないこと、腎臓で好

塩基性尿細管及び尿細管拡張は、当該週齢のラットにおいて自然発症所見であること、20 mg/kg/日群の雄での赤血球数等の減少は試験途中で認められ、その後に異常がないことから、無毒性量は20mg/kg/日と算定されている（4.2.3.2-6）。

幼若ラット 6 週間投与試験（4 週間回復試験）では、離乳後 21 日齢ラットに本薬 50、150 及び 400 mg/kg/日が投与された。死亡は、400 mg/kg/日群の雄 1 匹で投与 4 日目の投与後に認められ、自発運動亢進等が認められており、本薬投与に起因した死亡と推察された。一般状態では、400 mg/kg/日群で自発運動亢進等が認められた。体重増加量では、投与期間を通しては 400 mg/kg/日群の雄で有意に低値を示した。摂餌量は、400mg/kg/日群で投与 1 週目（雌のみ投与 3 週目も含む）に有意に低値を示した。血液（生化）学検査では、150 mg/kg/日以上の雄及び 400 mg/kg/日群で赤血球系パラメータに低値が、同群の雄で白血球数等の高値が認められた。400 mg/kg/日群で γ-GTP の上昇、150 mg/kg/日以上の群の雄及び 400 mg/kg/日群の雌で AST の減少が認められた。器官重量では、150 mg/kg/日群の雄及び 400 mg/kg/日群で肝臓重量の増加、150 mg/kg/日群の雌及び 400 mg/kg/日群で腎臓及び脾臓重量の増加が認められた。なお、これらの検査値及び所見は、回復期間終了後、400 mg/kg/日群の雌で脾臓の体重比重量の増加が認められた以外、対照群と同等の値を示した。病理組織学的検査では、150 mg/kg/日以上の群で小葉中心帯肝細胞肥大等が認められた。以上から、幼若ラットにおける無毒性量は 50 mg/kg/日と算定されている（4.2.3.2-7）。

イヌ 52 週間投与試験では、本薬 10、20 及び 40 mg/kg/日が投与された。死亡は全投与群で認められず、一般状態では、40 mg/kg/日の雌で投与 1 及び 3 週目に興奮が認められ、体重は 20 mg/kg/日群の雄及び 40 mg/kg/日で投与 7 週目までの間で増加抑制が、40 mg/kg/日の雄は引き続き投与 52 週目まで増加抑制が認められた。血液（生化）学検査では、40 mg/kg/日群の雄で赤血球数等の減少、同群の雌で血小板数の増加が認められ、20 及び 40 mg/kg/日群で ALP の上昇等が認められた。器官重量では、全投与群で薬物代謝酵素誘導に起因すると推察される肝臓重量の増加、20 mg/kg/日以上の群で腎臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、40 mg/kg/日群の雄 2 匹で肝臓でのヘモジデリン沈着がわずかながら認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と算定されている（4.2.3.2-11）。

若齢イヌ 3 ヶ月投与試験（4 週間回復試験）では、10～11 週齢イヌに本薬 20、45 及び 90（75）mg/kg/日が投与された。90 mg/kg/日群で瀕死状態等、著しい状態悪化が認められたため 75 mg/kg/日に減量された。90（75）mg/kg/日群の雌 1 匹が死亡、雄 1 匹は殺処分された。これらの動物では、自発運動の亢進等、本薬の中枢性の薬理作用が過度に発現した症状が認められた。一般状態では、20 mg/kg/日群から自発運動亢進等が認められ、さらに 90 mg/kg/日群では散発性の自発運動抑制等が認められた。全投与群で投与期間中を通して体重減少または体重増加の減少が認められた。血液（生化）学検査では、20 mg/kg/日群の雌を除く全投与群で赤血球数等の減少が認められ、45 mg/kg/日以上の群で ALP 等の上昇等が認められた。器官重量では、全投与群で肝臓重量の増加が認められた。投与期間中に認められた所見は、4 週間の休薬によりわずかにその傾向を留める程度まで回復あるいは完全に回復した。以上から、無毒性量は 20 mg/kg/日未満と算定されている（4.2.3.2-12）。

（3）遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス胎児細胞を用いた形質転換試験、ラット初代培養肝細胞を用いた DNA 修復試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、本薬 300 μg/mL までは、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常は誘発されなかった。マウスリンフォーマ TK 試験では、代謝活性化の有無にかかわらず本薬 1011 μg/mL まで、マウスリンパ腫細胞に突然変異を誘発しないと考えられている。マウス胎児細胞を用いた形質転換試験では、代謝活性化なしの条件では本薬 300 μg/mL、代謝活性化ありの条件では本薬 1600 μg/mL をそれぞれ最高濃度群として検討したところ、いずれの場合もマウス胎児細胞に形質転換を誘発しないと考えられている。ラット初代培養肝細胞を用いた DNA 修復試験では、細胞毒性が認められなかった最高濃度である本薬 250 μg/mL までは、DNA に損傷を与えないと考えられている。その他の試験結果は、いずれの結果も陰性と考えられている（4.2.3.3-1～4.2.3.3-10）。

（4）がん原性試験

がん原性試験はマウス、ラットを用いて実施された。

マウスでは、本薬 6、30 及び 60 mg/kg/日となる割合で混合した飼料が 78 週間連続摂取された。触知腫瘤保有動物数は、本薬の用量との関係は認められず、また、腫瘍性の剖検所見及び病理組織学的検査では、対照群を含む投与群で肝細胞腺腫が、対照群を含む雄の投与群で肝細胞癌が、その他、マウスで自然発生的と考えられる所見が認められたが、発生動物数等について統計学的に有意差が認められなかったことから、マウスにおいて本薬の催腫瘍性はないと考えられている（4.2.3.4-1）。

ラットでは、本薬 6、30 及び 60 mg/kg/日となる割合で混合した飼料が 104 週間連続摂取された。非腫瘍性の所見として、雄ラットの加齢と共に自然発症する慢性進行性腎症による二次的変化と考えられる上皮小体の腫大等が認められた。触知腫瘤保有動物数は、被験物質の用量との関係は認められず、腫瘍性の剖検所見及び病理組織学的検査は、ラットで自然発生的と考えられる所見にとどまり、発生頻度等も通常みられる範囲内であったことから、ラットにおいて本薬の催腫瘍性はないと考えられている（4.2.3.4-3）。

（5） 生殖発生毒性

生殖発生毒性はラット、ウサギを用いて経口投与にて検討された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、本薬 100、240 及び 480 mg/kg/日が投与された。F_0 親動物に及ぼす影響について、死亡例は、雌親動物で 240 mg/kg/日群で投与 15 日に状態が悪化し殺処分とされた 1 匹、雄で 480 mg/kg/日群で投与 7 日と 30 日にそれぞれ 1 匹認められた。一般状態では、全投与群の投与 90 分後から翌日の投与前まで嗅ぎ廻る等の常同行動が用量依存的に、雄では 240 mg/kg/日以上の群の流涎等、雌では 100 及び 480 mg/kg/

日群では自咬等が認められた。また、妊娠期間中には全投与群で嗅ぎ廻る行動が顕著となった。体重では、240 mg/kg/日群以上の雄で投与 22 及び 63 日目に有意に低値となり、体重増加抑制では、240 mg/kg/日群以上の雄（投与 1～70 日）及び雌（交尾成立日～交尾後 8 日）で有意に低値を示した。摂餌量は、240 mg/kg/日以上の群で投与 1 週目に有意な減少が認められた。480 mg/kg/日群で雄生殖器官の体重比重量増加が認められ、この変動は 480 mg/kg/日群の剖検時体重が有意に低値を示していたことに起因するものと推察されている。F_1 胎児に及ぼす影響について、特記すべき所見は認められなかった。以上から、F_0 親動物の一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、F_0 親動物の生殖能及び F_1 胎児に対する無毒性量は 480 mg/kg/日以上と算定されている（4.2.3.5-2）。

ラット胚・胎児発生への影響に関する試験では、本薬 100、240 及び 480 mg/kg/日が投与された。F_0 母動物に及ぼす影響について、過度の薬理作用の発現による一般状態悪化のため 480 mg/kg/日群の 3 匹が殺処分された。同群では常同行動等が認められ、殺処分された 3 匹では自傷等も認められた。体重は、480 mg/kg/日群で投与 7～10 日に有意に低値となり、摂餌量は、240mg/kg/日以上の群で投与期間中に有意な減少が認められた。F_1 胎児に及ぼす影響について、特記すべき所見は認められなかった。母体の一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、母体の生殖能及び F_1 胎児に対する無毒性量は 480 mg/kg/日以上と算定されている（4.2.3.5-3）。

ウサギ胚･胎児発生への影響に関する試験では、本薬 45、90 及び 180 mg/kg/日が投与された。F_0 母動物に及ぼす影響について、全投与群で常同行動等が認められ、体重及び摂餌量は 180 mg/kg/日群で有意に減少した。F_1 胎児に及ぼす影響について、特記すべき所見は認められなかった。母体の一般毒性、母体の生殖能に対する無毒性量は 90 mg/kg/日、F_1 胎児に対する無毒性量は 180mg/kg/以上と算定されている（4.2.3.5-4）。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、本薬 50、100 及び 200 mg/kg/日が投与された。F_0 母動物に及ぼす影響について、200 mg/kg/日群で妊娠 7～10 日目に体重増加抑制が認められた。摂餌量は、200 mg/kg/日群で妊娠 7～20 日目に減少、分娩 1～4 日目に増加が認められた。100 mg/kg/日群の非妊娠動物で重度の子宮留水症がみられた。F_1 出生児及び F_2 胎児に及ぼす影響について、特記すべき所見はみられなかった。母体の一般毒性に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、母体の生殖能、F_1 出生児及び F_2 胎児に対する無毒性量は 200 mg/kg/日以上と算定されている（4.2.3.5-5）。

（6）その他の毒性試験

モルモットを用いた抗原性試験では、能動的全身性アナフィラキシー試験（ASA 試験）及び同種受動的皮膚アナフィラキシー試験（同種 PCA 試験）が実施された。ASA 試験では、全身性のアナフィラキシー徴候は認められなかった。同種 PCA 試験では、PCA 陽性反応は認められなかった（4.2.3.7-1）。マウス・ラットを用いた抗原性試験では、異種受動的皮膚アナフィラキシー試験（異種 PCA 試験）が実施され、PCA 陽性反応は認められなかった。これら 2 試験の成績から、臨床適用条件下で本薬が抗原性を示す可能性は少ないと推察された（4.2.3.7-2）。

赤血球に及ぼす影響について、ヒト、ラット、イヌの血液を用い、溶血性試験及び赤血球脆

弱性試験が *in vitro* で実施された。その結果、本薬はいずれの種の赤血球に対しても、直接の影響を及ぼさなかったことから、本薬の反復投与時に認められた赤血球系パラメータの低下は、本薬の赤血球への直接作用に起因するものではないと考えられている（4.2.3.7-3 及び 4.2.3.7-4）。

精神依存性試験（4.2.3.7-5～4.2.3.7-8）として、コカイン訓練ラット、アンフェタミン訓練ラット及び無処置ラットを用いた薬物弁別試験、コカイン訓練サル及び無処置ラットを用いた薬物自己投与試験、ラットを用いた場所嗜好性試験（いずれも非 GLP）が実施された。これらの試験結果から、本薬が精神依存性を形成する可能性が認められたが、薬理作用を発現する用量よりも高用量であり、一般に精神依存性を有することが知られている *d*-アンフェタミン、コカイン、*l*-エフェドリンにおける発現用量と比較すると、約 10 倍以上高かった。さらに、依存性を有する薬物で訓練した動物を用いた試験において、本薬は弱いながら強化効果や部分般化が認められたが、無処置の動物を用いた試験ではほとんど依存性形成能が認められなかった。また、ラット反復経口投与における身体依存性試験（4.2.3.7-9）では、本薬に身体依存性形成能はないと判断された。

類縁物質の毒性試験について、マウス単回腹腔内投与試験では、本薬の主要代謝物であるアシッド体及びスルホン体並びに本薬が比較のために投与された。本薬は 400、700 及び 1200 mg/kg の 3 用量、アシッド体及びスルホン体は 700、1200 及び 2000 mg/kg の 3 用量が設定された。死亡例は、本薬投与群では 1200 mg/kg 群で雌雄各 4 匹、アシッド体投与群では 2000 mg/kg 群で雄 4 匹及び雌 5 匹、スルホン体投与群では 2000 mg/kg 群で雌 1 匹の計 14 例であった。一般状態では、本薬投与群の 400 mg/kg 以上の群で投与後 15 分から自発運動の亢進等が全例に認められ、400 mg/kg 群では投与翌日には回復した。700 mg/kg 以上の群では後弓反射等が認められ、700 mg/kg 群では投与後 2 日に回復した。1200 mg/kg 群では呼吸数の減少が認められた。アシッド体、スルホン体投与群ではいずれも 2000 mg/kg の用量で自発運動の減少が認められた。本薬投与群では 400 mg/kg 以上の用量で、アシッド体投与群では 1200 mg/kg 以上の用量で、スルホン体投与群では 700 mg/kg 以上の用量で投与後 2 日に体重減少が認められた。また、スルホン体投与の 2000 mg/kg 群の雌では投与 10 日以降増加に転じた。以上のことから、概略の致死量は、本薬では雌雄ともに 700～1200 mg/kg、アシッド体では雌雄ともに 1200～2000 mg/kg、スルホン体では雄で 2000 mg/kg 以上、雌で 2000 mg/kg と算定された。また、これら代謝物の 1200 mg/kg 以下の群では、一過性の体重減少を示した以外、本薬投与群に類似及び各代謝物に固有の毒性変化は見られなかったことから、アシッド体及びスルホン体の毒性は本薬より低く、本薬のヒトにおける 1 日用量は 200 mg であることから、臨床においてこれら主要代謝物の毒性が影響する可能性は低いと考えられている（4.2.3.7-10）。

主要不純物のラット単回経口投与試験は、[redacted]体について検討された。[redacted]体 85、220、540 及び 1400 mg/kg の投与で特に異常は認められず、概略の致死量は 1400 mg/kg 以上と算定され、[redacted]体は本薬に比較して毒性の低い化合物であると考えられている。原薬中の[redacted]体含有量は[redacted]%以下であること、ヒトにおける本剤の推奨 1 日用量は 200 mg であることから、臨床において[redacted]体に起因する毒性が発現することはほとんどないと考えられている（4.2.3.7-11）。

各光学異性体のラット単回経口投与試験では、本薬の光学異性体である S-体あるいは R-体が 500、700 及び 1100 mg/kg/日の用量で投与された。死亡例は 1100 mg/kg 群の S-体投与群で雌 2 匹、R-体投与群で雄 1 匹，雌 3 匹であった。一般状態では、いずれの投与群でも低用量群から自発運動亢進等が認められ、用量の増加に伴い、よろめき歩行等が認められた。以上、S-体の概略の致死量は、雄で 1100 mg/kg 以上、雌で 700～1100 mg/kg、R-体ではそれぞれ、1100 mg/kg、700～1100 mg/kg と算定された。また、各光学異性体投与群で認められた一般状態所見は、本薬と同様であったことから、各光学異性体に固有の毒性はなく S-体と R-体は毒性学的にほとんど差がないものと考えられている（4.2.3.7-12）。

＜審査の概略＞

機構は、イヌ 12 週間投与で心拍数の低下と QT 延長が認められており、本薬の心拍への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、75 mg/kg/日投与群の 6 及び 12 週目に認められた当該所見について、Bazett 及び Fridericia の補正式を用いて QTc を算出したところ、いずれの測定時点においても QTc に有意な延長は認められず、QT 間隔の延長は、心拍数の低下に起因するものと考えられること、20 及び 50 mg/kg/日群において投与 7 週目に測定した PR、QRS、QT 間隔は対照群と同等（投与 7 週目の測定値は報告書中に平均値が記載されているだけで個別値が記載されていないので、75 mg/kg/日群と同様の QTc は算出できない）であり、投与 12 週目の QTc に延長は認められなかったことから、投与 7 週目においても QTc に延長はないと推察されることを述べ、本薬に催不整脈性作用はないと考えていることを説明した。また、75 mg/kg/日群の投与 6 及び 12 週目で心拍数の減少が認められ、本薬の高用量の反復投与により心拍数が減少する可能性が示唆されたが、用量依存的な変動ではなく、その他の心電図検査で異常は認められていないことから、原因は不明であるが、毒性学的に重要な所見ではないと判断したことを説明した。

機構は、ヒトでの精神依存性形成の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、サル静脈内自己投与試験では、本薬に明らかな強化効果があることが観察されていること、ラット薬物弁別試験でも本薬に薬物弁別行動が形成され、コカイン及び *d*-アンフェタミンに部分般化されること等から、精神依存性を有する可能性があるが、用量は比較的大量を要し、コカインや *d*-アンフェタミンよりも作用は弱いと考えていることを述べた。また申請者は、サル自己投与試験では静脈内投与、ラット薬物弁別試験では腹腔内投与であり、ヒトでの経口投与より作用発現が速いと推察され、一般に精神依存性は吸収と作用発現が速い投与経路の方が強く現れることから、本薬のヒトでの精神依存形成に要する投与量は、非臨床試験から予測されたものより高くなると推定されることを説明した。その上で申請者は、毒性試験での精神依存性形成については、添付文書に記載し注意喚起すると説明した。

機構は、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及び初代培養肝細胞を用いる DNA 修復試験について、十分な細胞毒性が認められていない濃度を最高濃度としていることから、試験結果の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験は、OECD のガイドラインに則って

作成された施設の標準プロトコルを基に19[redacted]年にフランスの試験施設で実施されていること、標準プロトコルでは、30～3000 μg/mL の用量で検討した細胞毒性試験結果から、染色体異常試験で用いる最高用量を設定し、検討濃度は被験物質の溶解性又は酸－塩基特性に応じ変更すると定められていたが、事前に実施された細胞毒性試験にて、300 μg/mL を超える濃度で培地中に析出を認めたことから、被験物質の溶解性を考慮して、培地中に析出が認められなかった最大濃度である 300 μg/mL を最高用量に設定したこと、また 3、10、30、100、300 μg/mL の 5 用量での検討により、本薬はヒトリンパ球を用いた *in vitro* 試験において、300 μg/mL までの濃度では、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常を誘発しないと考えられたことを説明した。

また申請者は、初代培養肝細胞を用いる DNA 修復試験について、1 回目の試験では、1、10、50、100、250、500、1000 μg/mL の 7 濃度で細胞毒性を検討したところ、1000 μg/mL 群で著しい細胞毒性が、500 μg/mL では、1000 μg/mL 群に比較して細胞毒性が弱かったが、生存細胞でカバースリップに接着した細胞がみられなかったことから、1 回目の DNA 修復試験の最高濃度は 250 μg/mL と設定したこと、2 回目の試験では、25、50、100、250、500 μg/mL の 5 濃度で細胞毒性を検討し、500 μg/mL 群で多数の細胞死が確認され、生存細胞でカバースリップに接着した細胞がみられなかったことから、2 回目の本試験の最高濃度も 250 μg/mL と設定したことを述べ、本試験において、最高濃度を 250 μg/mL と設定したことは妥当と考えていることを説明した。その上で申請者は、当該試験結果からは本薬 250～500 μg/mL の間に細胞毒性が認められ、かつ、DNA 修復の程度を測定可能な最高濃度群に適した濃度点があると思われ、250 と 500 μg/mL の間で最高濃度群を設ける方がより適切であったかもしれないが、本薬の細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）にて最高用量（5000 μg/plate）群まで代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったことは、DNA 修復試験の結果と一致しており、本薬 250～500 μg/mL の濃度においても、影響は認められないものと推察していることを説明した。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

4．臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第 I 相試験の結果が提出された。また、海外で実施された健康成人での第 I 相試験、特別な集団に関する試験、薬物相互作用試験、患者を対象とした長期投与試験、生物学的同等性試験、バイオアベイラビリティに関する試験等の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験成績も提出された。

未変化体及び代謝物は、全て HPLC-紫外吸収検出法によりバリデートされた方法で測定され、ヒト血漿中未変化体、アシッド体及びスルホン体、並びに光学異性体の定量下限は、 国内臨床試験で 0.05 μg/mL、海外臨床試験で 0.10 μg/mL、ヒト尿中未変化体及びアシッド体の定量下限は、国内臨床試験で 0.1 μg/mL、海外臨床試験で 1.0 μg/mL、スルホン体の定量下限は国内臨床試験で 0.5 μg/mL、海外臨床試験で 1.0 μg/mL であった。薬物動態パラメータは、特に記載の

ない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）0.1 及び 50.5 μM になるよう添加した *in vitro*（平衡透析法）でのヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ 64.5 及び 61.1 %であり、主な結合タンパクは血清アルブミンであった。また、本薬及びアシッド体の存在下でワルファリンのタンパク結合率は変化しなかった（参考資料 5.3.2.1-1: [redacted]-014 (B)）。

外国人健康成人男性（18 例）を対象に、本剤 200 mg/日を 15 日間反復投与したとき、本薬の血漿タンパク結合率は約 61 %であり、本薬及び代謝物は、ワルファリン、ジアゼパム及びプロプラノロールのタンパク結合率に影響しなかった（参考資料 5.3.2.1-2: MOD-019）。

外国人健康成人男性（6 例）を対象に、投与前血液に側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）1 及び 5 μg/mL 添加したとき、*in vitro* における本薬の赤血球/血漿中濃度比はそれぞれ 0.78 及び 0.80 であった。また、側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）200 mg を単回投与したとき、*in vivo* における本薬の赤血球/血漿中濃度比は 0.39 であった（5.3.3.1-1: C1538a/111/PK/US）。

ヒト肝ミクロソームを用い、本薬（200 μM）の代謝物について検討した結果、主な代謝物はアシッド体とスルホン体であった。アシッド体の生成は、NADPH に依存せず、フェニルメチルスルフォニルフルオライド（PMSF）により阻害されたことから、混合機能オキシダーゼ系以外の酵素によると考えられている。スルホン体は、主に CYP3A4 によると考えられている（5.3.2.2-5: [redacted]-025）。

ヒト肝ミクロソームにおいて本薬によるチトクロム P450 分子種の直接的な活性阻害作用について検討した結果、本薬は CYP2C19 活性を可逆的に阻害（Ki 値 39 μM、本剤 400 mg/日投与時の定常状態における未変化体の C_{max}: 約 37 μM とほぼ同値）した（5.3.2.2-1: [redacted]-051）。一方、mechanism-based inhibition の陽性対照を用いた系で、本薬（5～250 μM）は、mechanism-based inhibition として、いずれの分子種に対してもほとんど阻害活性を示さなかった（5.3.2.2-2: [redacted]-059）。

ヒト肝ミクロソームを用い、本薬、アシッド体及びスルホン体による CYP2C19 の活性阻害について検討した結果、本薬及びスルホン体は CYP2C19 活性を競合的に阻害（Ki 値: 本薬は 20～50 μM、スルホン体は 20～30 μM）したが、アシッド体による影響は認められなかった（5.3.2.2-3: [redacted]-009）。

CYP2C19 による代謝の程度の異なる 4 種の基質（ジアゼパム、クロミプラミン、デスメチルクロミプラミン、フルオキセチン）を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬及びスルホン体による CYP2C19 の活性阻害について検討した結果、本薬（100 μM）又はスルホン体（50 μM）はジアゼパムに対して中程度の阻害が認められたが、その他の基質の代謝には影響しなかった（5.3.2.2-4: [redacted]-011）。

本薬の代謝様式及び自己代謝誘導作用について検討した結果、本薬存在下で 24 時間培養後には、74.7～92.1 %（10～1000 μM）が未変化体として残存し、6 種の代謝物が認められ、主な代謝物はアシッド体であった。本薬存在下での培養時間を 72 時間に延長した場合及び反応後

の培養液を酸化加水分解した場合でも、代謝物プロファイルや組成比率に大きな変化はなく、本薬の自己代謝誘導作用がないこと、ヒト肝細胞における本薬の第Ⅱ相代謝がないことが示唆された（5.3.2.2-6: [redacted]-037）。

3名のドナーから単離培養したヒト肝細胞における本薬（10、100、1000 μM）の薬物代謝酵素誘導について検討した結果、本薬1000 μMにおいて僅かな誘導作用が認められたが、3名のドナー間で一貫した傾向がみられなかった。本薬による処理後の酵素誘導は、チトクロムP450誘導剤（3-メチルコラントレン、フェノバルビタール、リファンピシン、クロフィブリン酸）と比較して非常に軽度であり、未処理のヒト肝細胞の範囲内であった（5.3.2.2-7: [redacted]-042）。

初代培養ヒト肝細胞における本薬のチトクロム P450 誘導について検討した結果、本薬はCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を濃度依存的に誘導（コントロールと比較して2倍以上）し、同時にミクロソームタンパクも濃度依存的に増加させた。また、本薬300 μMはCYP2C9活性を約62 %減少させた。試料中のCYP2C19活性及びタンパク量は非常に低いため測定できなかったが、フェノバルビタール（250 μM）処置により3/5標本で活性が測定できたことから、本薬のCYP2C19に対する誘導作用はフェノバルビタールより明らかに弱いものと考えられている（5.3.2.2-8: [redacted]-002）。

外国人健康成人男性（6例）を対象に、側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）200 mgを単回投与したとき（5.3.3.1-1: C1538a/111/PK/US）の尿検体（投与0～24時間後）を用い、尿中代謝物について検討した結果、全被験者から未変化体とアシッド体、スルホン体、アシッドスルホン体、アシッド水酸化体並びに水酸化体の2種のグルクロン酸抱合体が検出された。投与0～4時間後の尿中における主な代謝物はアシッド体であり、試料中総放射能の 75 %を占めた（5.3.2.3-1: [redacted]-029）。

（2）健康成人における検討

＜日本人における成績＞

日本人健康成人男性（32例、各投与量 本剤6例、プラセボ2例）を対象に、本剤50、100、200 及び 400 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与時から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は投与量の増加に伴い増大し、50～400 mgの範囲で線形性を示した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は1.9～3.0時間、血漿中半減期（$t_{1/2}$）は9.9～14.8時間、総血漿クリアランス（CL/F）は0.65～0.87 mL/min/kgであり、投与量によらずほぼ一定であった。累積尿中排泄率の平均値（%）は、投与12時間後までで26.5～32.7 %、72時間後までで42.5～49.4 %であり、尿中排泄物の大半をアシッド体が占め、未変化体は僅かであり、スルホン体は認められなかった。また、本剤200 mg/kgを単回投与したときの、血漿中S-体、R-体、アシッド体及びスルホン体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、両光学異性体の C_{max} 及び t_{max} は同程度であったが、R-体ではS-体と比較して $t_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$は高値を示した（5.3.3.1-2、及び-3: CN-0101）。

表　本剤 200 mg 投与群の光学異性体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定項目	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･hr/mL)
S-体	2.15 ± 0.42	2.4 ± 0.7	4.38 ± 0.30	16.16 ± 2.22
R-体	2.23 ± 0.38	2.6 ± 0.9	15.13 ± 2.21	46.18 ± 6.57
アシッド体	3.44 ± 0.61	3.1 ± 0.9	6.68 ± 2.02	37.91 ± 6.96
スルホン体	0.45 ± 0.25	22.0 ± 4.9	25.21 ± 7.51	24.78 ± 14.91

平均±標準偏差(n=6)

日本人健康成人男性（12 例、薬物動態評価例数: 各群 12 例）を対象に、国内市販用錠剤 100 mg 2 錠を単回経口投与し、食事（低脂肪食；総エネルギー700 kcal 以下、総エネルギーに占める脂質のエネルギーの割合 20 %以下）が本剤投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72} に関して、絶食時投与に対する食後投与時の幾何平均値の比[90 %信頼区間］は、それぞれ 1.005［0.916, 1.102］及び 1.079［0.970, 1.200］で 90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、国内市販用錠剤服用時の本剤の薬物動態は食事の影響を受けないことが確認された（5.3.1.1-1、5.3.1.1-2: CN-0102）。

日本人健康成人男性（32 例、各投与量 本剤 6 例、プラセボ 2 例）を対象に、本剤 100、150、200 及び 300 mg を 1 日 1 回（朝食 30 分後）7 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大し、100～300 mg の範囲で線形性を示した。未変化体の血漿中濃度は投与 4 日後までに定常状態に達し、投与 7 日目の t_{max} は 2.0～2.6 時間、$t_{1/2}$ は 12.1～14.0 時間、CL/F は 0.62～0.76 mL/min/kg、AUC_{0-24} の累積係数（R）はそれぞれ 1.39～1.46 であり、投与量に依存せずほぼ一定であった。本剤 100～300 mg 反復投与の最終投与 72 時間後までの尿中未変化体及びアシッド体排泄率の平均値（%）は、それぞれ 6.2～8.0 %、52.0～56.2 %であった。スルホン体は 300 mg 投与群のみで認められ、排泄率の平均値（%）は 0.1 %であった。本剤 200mg を投与したときの血漿中未変化体、S-体、R-体、アシッド体及びスルホン体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、両光学異性体の C_{max} 及び t_{max} は同程度であったが、R-体では $t_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$ は高値を示した（5.3.3.1-4、5.3.3.1-5: CN-0103）。

表　本剤 200 mg 投与群の未変化体、光学異性体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定項目	投与日	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･hr/mL)
未変化体	1 日目	5.12 ± 0.33	2.5 ± 0.8	－	67.27 ± 6.90
	7 日目	6.40 ± 0.42	2.6 ± 0.9	12.83 ± 1.58	100.06 ± 10.37
S-体	1 日目	2.23 ± 0.24	2.0 ± 0.9	－	14.56 ± 2.29
	7 日目	2.20 ± 0.32	2.2 ± 0.7	3.97 ± 0.66	15.05 ± 2.21
R-体	1 日目	2.41 ± 0.19	2.7 ± 1.0	－	44.46 ± 3.27
	7 日目	3.51 ± 0.35	2.7 ± 1.2	13.31 ± 1.15	72.43 ± 10.17
アシッド体	1 日目	3.12 ± 0.41	3.3 ± 0.5	－	32.53 ± 5.28
	7 日目	3.34 ± 0.41	3.3 ± 0.5	9.15 ± 2.58	39.04 ± 6.33
スルホン体	1 日目	0.32 ± 0.10	18.0 ± 6.6	－	16.61 ± 7.50
	7 日目	1.40 ± 0.35	6.2 ± 2.2	23.14 ± 4.43	66.68 ± 19.60

平均±標準偏差，(n=6)　－：該当値なし

なお、国内第 I 相試験で使用した本剤 50 mg 錠（円形素錠）と 100 mg 錠（カプセル形素錠、国内申請製剤）の間で溶出挙動は同等であり（3.2.P.2.2.1）、国内で製造したパイロットスケール（実生産スケールの 1/10）の国内市販用錠剤 100 mg と米国市販用錠剤 100 mg の間での溶出挙動も同等であることが確認されている（5.3.1.3-8-2: 17725007）。

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男性、女性及び高齢男性（36 例、各対象 12 例）を対象に、本剤 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、健康成人男性では、血漿中未変化体、S-体、R-体及びアシッド体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった（血漿中スルホン体濃度は低かったため、薬物動態パラメータを算出していない）。本剤の腎クリアランス（CLr）（0.04 ± 0.01 mL/min/kg）は経口クリアランス（CL/F）（0.72 ± 0.10 mL/min/kg）の約 5 %であったことから、主として肝臓での代謝によって消失することが示唆された。両光学異性体の C_{max} 及び t_{max} は同程度であったが、R-体では S-体と比較して $t_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$は高値を示した。投与 72 時間後までの尿中未変化体及びアシッド体排泄率の平均値（%）は、それぞれ 5.3 %及び 51 %であった。スルホン体は検出されなかった（5.3.3.3-1-2: C1538a/103/PK/US）。

表　本剤 200 mg 投与時の未変化体、光学異性体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定項目	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･hr/mL)
未変化体	4.21 ± 0.44	2.0 ± 1.0	12.7 ± 3.2	57.0 ± 7.6
S-体	1.93 ± 0.44	2.1 ± 1.0	3.3 ± 0.6	12.3 ± 3.2
R-体	2.29 ± 0.44	2.3 ± 1.0	11.5 ± 2.4	38.6 ± 10.4
アシッド体	2.06 ± 0.32	2.8 ± 1.0	5.7 ± 0.5	22.8 ± 3.0

平均値±標準偏差（n=12）

外国人健康成人男性（6 例）を対象に、側鎖 ^{14}C 標識体（本薬）200 mg（懸濁液、100 μCi）を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.9 ± 0.6（平均 ± 標準偏差）時間後に C_{max}（5.1 ± 1.3 μg/mL）に達し、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 10.0 ± 2.2 時間、55.5 ± 16.4 μg ･h/mL であった。CLr（3.7 ± 0.7 mL/min）は CL/F（65.3 ± 21.4 mL/min）の約 6 %であった。血漿中アシッド体濃度は投与 2.0 ± 0.9 時間後に C_{max}（2.5 ± 0.4 μg/mL）に達し、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 5.8 ± 0.9 時間、27.5 ± 5.3 μg ･h/mL であった。投与 11 日後までの尿中及び糞中総放射能排泄率はそれぞれ 79.6 ± 5.9 及び 1.0 ± 0.3 %であり、主に尿中に排泄された。また、放射能は主としてアシッド体として回収（38.7 ± 11.7 %）され、未変化体は僅か（4.8 ± 2.2 %）であり、スルホン体は認められなかった（5.3.3.1-1: C1538a/111/PK/US）。

外国人健康成人男性（32 例、各投与量 本剤 6 例、プラセボ 2 例）を対象に、本剤 200、400、600 及び 800 mg を 1 日 1 回（朝食 1 時間後）7 日間反復経口投与したとき（800 mg 投与群は重篤な血圧上昇が 1 例に認められたため 3 日目投与後に中止）、血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い増大し、200～800 mg の範囲で線形性を示した。未変化体の血漿中濃度は投与 3 日後に定常状態に達し、投与 7 日目の t_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.7～2.7 時間、14～17 時間、累積係数（R）はいずれも 1.5 であり、投与量に依存せずほぼ一定であった。尿中代謝物は主にアシッド体（31 ± 7 %、800 mg 投与群）であり、スルホン体は僅か（0.03 ± 0.04 %、800 mg 投与群）であった。また、血漿中 S-体の消失速度は R-体より 3 倍速く、$t_{1/2}$ が短縮し、CL/F は高値を示したが、分布容積（V/F）に差はなかった。本剤 200～800 mg 反復投与の初回投与 24 時間後までの尿中未変化体及びアシッド体排泄率の平均値（%）は、それぞれ 4.5～6.0 %、31～40 %であった。スルホン体は 800 mg 投与群のみで認められ、排泄率の平均値（%）は 0.03 %

であった（5.3.3.1-7-2: CEP-2101）。

外国人健康成人男性（32 例、各群 本剤 6 例、プラセボ 2 例）を対象に、本剤 600 mg 1 日 1 回で 5 又は 14 日間、あるいは 800 mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 5 日間反復経口投与（開始用量 200 mg/日、1 日ごとに 200 mg 増量）（薬物動態評価例数: それぞれ 6、4、5、5 例）したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度（$C_{ss(min)}$）は投与量の増加に比例して増大し、投与 3～4 日後に定常状態に達した。本剤 600 mg を 5 又は 14 日間投与した群の定常状態での投与時から投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau,\ ss}$）はそれぞれ 176 ± 43 及び 170 ± 35 μg·h/mL で近似していた。また、本剤 800 mg/日 1 日 1 回又は 2 回投与群の $C_{ss(min)}$はそれぞれ 5.3 ± 1.5 及び 5.8 ± 2.3 μg/mL で近似していた。CLr（3.5～5.0 mL/min）は CL/F（58.0 ± 10.9 mL/min）の 6～10 %であった。最終投与後の血漿中濃度から算出した 1 日 1 回投与群の半減期は未変化体、アシッド体、スルホン体でそれぞれは 14.4～17.7、21.9～25.2、28.6～40.7 時間であった（5.3.3.1-8-2: C1538a/102/MT/US）。

外国人健康成人男性（24 例、薬物動態評価例数: 各投与量 24 例）を対象に、製造場所の異なる 2 種類の本剤 100 mg（円形錠）2 錠及び本剤 200 mg（カプセル形錠）1 錠について、本剤 200 mg 微粒子懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティを非盲検交叉比較法により検討したとき、単回投与時の 3 種類の錠剤の微粒子懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティは 99.7～101.1%であった（5.3.1.2-1: C1538a/110/BE/UK）。

（3）患者における検討

外国人ナルコレプシー患者（285 例）を対象に、プラセボ（94 例）、本剤 200 mg（96 例）又は 400 mg（95 例）を 1 日 1 回 9 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及びアシッド体濃度は、200 mg 投与群では 3 週間後に定常状態に達した。一方、400 mg 投与群では 3 週後と比較して、9 週後で約 20 %減少し、400 mg の反復投与により自己酵素誘導が起こる可能性が示唆された（5.3.3.2-3: C1538a/301/NA/US）。

外国人ナルコレプシー患者（273 例）を対象に、プラセボ（93 例）、本剤 200 mg（90 例）又は 400 mg （90 例）を 1 日 1 回 9 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は、200 mg 投与群では 3、6 及び 9 週後で有意な差はなかったが、400 mg 投与群では 3 週後と比較して、6 及び 9 週後でそれぞれ約 18 及び 26 %減少し、400 mg の反復投与により自己酵素誘導が起こる可能性が示唆された（5.3.3.2-5: C1538a/302/NA/US）。

（4）内因性要因の検討

1）腎機能低下患者における単回経口投与時の成績

腎機能障害を有する外国人患者（10 例）を対象に、本剤 200 mg を単回経口投与し、血漿中未変化体及びアシッド体濃度が外国人健康成人での成績（参考資料 5.3.1.1-3: MOD-022）と比較された。腎機能障害患者と健康成人の未変化体の C_{max} はそれぞれ 3.33 及び 4.01 μg/mL、t_{max} はそれぞれ 2.55 及び 2.05 時間、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 55.49 及び 51.83 μg·h/mL で有意差は認められなかった。アシッド体の C_{max} はそれぞれ 5.36 及び 1.95 μg/mL、t_{max} はそれぞれ 7.25 及び 2.75

時間、$t_{1/2}$ はそれぞれ 19.25 及び 5.69 時間、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 188.39 及び 21.03 μg·h/mL であり、いずれのパラメータも腎障害患者で有意に高値を示した。本薬の主な代謝部位は肝臓であり、アシッド体の主たる排泄経路は腎臓であることから、腎機能障害を有する患者では未変化体の薬物動態パラメータには影響しないが、代謝物であるアシッド体の薬物動態パラメータには影響があると考えられている（参考資料 5.3.3.2-1: P-1595）。

２）肝機能低下患者における反復経口投与時の成績

肝機能障害を有する外国人患者（9 例、Child-pugh 分類で B 又は C の肝硬変患者）を対象に、本剤 200 mg/日を 8 日間反復経口投与（1 日 2 回投与、ただし 1 及び 8 日目は 1 日 1 回投与）し、血漿中未変化体及びアシッド体濃度が健康成人での成績（参考資料 5.3.2.1-2: MOD-019）と比較された。肝機能障害患者と健康成人の初回投与後の未変化体の C_{max} はそれぞれ 3.26 及び 2.60 μg/mL、t_{max} はそれぞれ 7.11 及び 4.04 時間、AUC_{0-12} はそれぞれ 28.36 及び 21.92 μg ·h/mL であり、肝障害患者では t_{max} 及び AUC_{0-12} が有意に高値を示した。最終投与後の未変化体の C_{max} はそれぞれ 7.90 及び 3.73 μg/mL、AUC_{0-12} はそれぞれ 78.68 及び 33.85 μg ·h/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 27.72 及び 13.61 時間、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 142.6 及び 54.0 μg ·h/mL、であり、肝障害患者で有意に高値を示した。t_{max} はそれぞれ 3.88 及び 2.92 時間であり、有意な差は認められなかった。初回投与後のアシッド体の C_{max} はそれぞれ 0.82 及び 1.60 μg/mL、t_{max} はそれぞれ 8.89 及び 4.96 時間、AUC_{0-12} はそれぞれ 6.20 及び 13.60 μg ·h/mL であり、肝障害患者で C_{max} 及び AUC_{0-12} が有意に低値、t_{max} が有意に高値を示した。最終投与（8 日）後のアシッド体の C_{max} はそれぞれ 1.44 及び 1.90 μg/mL、t_{max} はそれぞれ 5.88 及び 4.00 時間、AUC_{0-12} はそれぞれ 14.17 及び 16.80 μg ·h/mL であり、肝障害患者と健康成人で有意な差はなかった。本薬の主な代謝部位は肝臓であることから、肝機能障害を有する患者では血漿中未変化体濃度の増加と $t_{1/2}$ の延長及び血漿中アシッド体濃度の低下が生じたと考えられている。また、最終投与時で差が認められなくなったのは、アシッド体の消失は健康成人よりも肝障害患者で遅いと推察され、8 日間の投与でアシッド体が蓄積したために、結果として生じたものであると考えられている（参考資料 5.3.3.2-2: MOD-021）。

３）年齢及び性差の影響

外国人健康成人男性、健康成人女性及び健康高齢男性（各群 12 例）を対象に、本剤 200 mg を単回経口投与し、年齢が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、血漿中薬物濃度の C_{max}、t_{max} 及び尿中排泄率に年齢の影響は認められなかったが、加齢に従い $AUC_{0-\infty}$は増加し、CL/F は約 20 %低下した。一方、CLr には差がないことから、高齢者の経口クリアランスの低下は代謝クリアランスの低下によると考えられている。本剤の薬物動態の性差について検討した結果、未変化体の吸収及び分布に性差は認められなかったが、体重 1kg あたりの CL/F は、女性（0.88 ± 0.17 mL/min/kg）が男性（0.72 ± 0.10 mL/min/kg）より約 22 %高かった。一方、体重 1kg あたりの CLr には差がないことから、女性の CL/F の増加は代謝クリアランスの増加によると考えられている。（5.3.3.3-1-2: C1538a/103/PK/US）。

外国人健康成人男性（6 例）及び外国人健康成人女性（5 例）を対象に、本剤 400 mg を 1 日 1 回 22 日間（投与初日 200 mg）反復経口投与し、本薬の薬物動態の性差について検討した結果、男性及び女性の $C_{ss(min)}$はそれぞれ 2.59 ± 1.21 及び 2.80 ± 1.12 μg/mL、$AUC_{0-\tau,ss}$ はそれぞれ 120 ± 33 及び 129 ± 50 μg·h/mL で性差はなく、その他の薬物動態学的パラメータにも性差は認められなかった（5.3.3.3-2-2: C1538a/106/MD/US）。

外国人健康高齢男性（7 例）及び外国人健康高齢女性（5 例）を対象に、本剤 300 mg（1 日 2 回 7 日間反復経口投与（初日と 7 日目は 1 日 1 回投与）し、本剤の薬物動態の性差について検討した結果、初回投与後の未変化体 C_{max} に性差は認められなかった（6～8 μg/mL）が、健康成人を対象とした試験（参考資料: 5.3.3.1-6: MOD-018、200 mg 単回投与時 C_{max} 2.59 ± 0.11 μg/mL、400 mg 単回投与時 C_{max} 4.27 ± 0.32 μg/mL）と比較して高値を示したことから、高齢者では本剤の代謝が健康成人と比較して遅いことが示唆された（参考資料 5.3.3.3-3: MOD-020）。

4）人種差の影響

日本における臨床推奨用量を設定するために、日本の反復投与試験（5.3.3.1-4、5: CN-0103）成績と米国の反復投与試験（5.3.3.1-7-2: CEP-2101）の成績が比較された。日本人の体重（55.5～64.3 kg）は欧米人（68.4～98.8 kg）と比較して低いことから、日本人の臨床推奨用量は欧米の 200 mg より低くなることも推測され、日本の 150 mg 投与群と米国の 200 mg 投与群では、初回投与後の C_{max} の平均値の差（0.959、90 %信頼区間 [0.849, 1.083]）は生物学的同等性の許容範囲（平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知:「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）であったが、初回投与後の AUC_{0-24}（0.914、90 %信頼区間 [0.779, 1.074]）、投与 7 日後の C_{max}（0.891、90 %信頼区間 [0.774, 1.025]）及び AUC_{0-24}（0.862、90 %信頼区間 [0.684, 1.087]）は基準値を満たしていなかった。一方、日本の 200 mg 投与群と米国の 200 mg 投与群では、初回投与後及び投与 7 日後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は生物学的同等性基準の範囲内であったことから、日本人と欧米人の薬物動態に差はなく、日本における臨床推奨用量は欧米と同様に 200 mg であると考えられている。

（5）薬物相互作用の検討

1）クロミプラミン

外国人健康成人男性（18 例）を対象に、本剤（200 mg、1 日 1 回 3 日間）及びクロミプラミン（50 mg、単回）を単独又は併用経口投与したとき、本剤の薬物動態にクロミプラミン併用による有意な影響は認められなかった。また、クロミプラミン及びデスメチルクロミプラミンの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-t} にも本剤併用による有意な影響は認められなかった（5.3.3.4-2-2: C1538a/107/PK/UK）。

2）メチルフェニデート

外国人健康成人男性（21 例）を対象に、本剤（200 mg）及びメチルフェニデート（40 mg）を単独又は併用単回経口投与したとき、メチルフェニデート併用時及び非併用時における本薬

未変化体の t_{max} はそれぞれ 2.9 ± 1.4 及び 1.9 ± 0.8 時間、アシッド体の t_{max} はそれぞれ 3.6 ± 1.3 及び 2.8 ± 0.9 時間であり、メチルフェニデートとの併用により本剤の吸収速度の遅延が示唆された。未変化体及びアシッド体のその他の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。また、メチルフェニデートの薬物動態パラメータでは本剤併用により *l*-メチルフェニデートの分布容積（非併用 34000、併用 25400 L）が有意に減少したが、その他の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった（5.3.3.4-3-2: C1538a/109/PK/UK）。

外国人健康成人（32 例、男性 15 例、女性 17 例）を対象に、本剤（1～7 日目 200 mg、8～28 日目 400 mg）を単独又はメチルフェニデート（本剤投与開始 22～28 日目 20 mg、本剤投与 8 時間後に投与）と併用経口投与したとき、メチルフェニデート併用時及び非併用時における本剤の薬物動態に有意差は認められなかった。また、座位血圧及び脈拍数にも変化は認められなかった（5.3.3.4-4: C1538a/404/PK/US）。

3）*d*-アンフェタミン

外国人健康成人男性（24 例）を対象に、本剤（200 mg）及び *d*-アンフェタミン（10 mg）を単独又は併用単回経口投与したとき、*d*-アンフェタミン併用時及び非併用時における未変化体の t_{max} はそれぞれ 2.7 ± 1.5 及び 1.8 ± 1.1 時間であり、*d*-アンフェタミンとの併用により本剤の吸収速度の遅延が示唆されたが、未変化体及び代謝物のその他の薬物動態パラメータに有意な差は認められておらず、臨床的意義は少ないと考えられている（5.3.3.4-5: C1538a/112/PK/UK）。

外国人健康成人（31 例、男性 15 例、女性 16 例）を対象に、本剤（1～7 日目 200 mg、8～28 日目 400 mg）を単独経口投与又は *d*-アンフェタミン（本剤投与開始 22～28 日目 20 mg）を投与した 17 時間後に本剤を経口投与したとき、*d*-アンフェタミンは本剤の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。なお、血漿中スルホン体のトラフ濃度は *d*-アンフェタミン投与後に本剤単独投与時の約 2 倍高くなったが、個体の変動範囲内であると考えられている（5.3.3.4-6: C1538a/405/PK/US）。

4）ワルファリン

外国人健康成人（28 例、男性 12 例、女性 16 例）を対象に、ワルファリン（5 mg）単独投与後、7 日間休薬し、本剤（8～14 日目 200 mg、15～41 日目 400 mg）を単独又はワルファリン（35 日目 5 mg）と併用経口投与したとき、1 日目と 35 日目の(*S*)-ワルファリンの経口クリアランスの差は、単独群（-0.28 ± 0.40 mL/min）に比して併用群（-0.82 ± 0.75 mL/min）で有意に大きかったが、(*R*)-及び(*S*)-ワルファリンのその他の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった（5.3.3.4-7-2: C1538a/410/PK/US）。

5）エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート及びトリアゾラム

外国人健康成人女性（41 例）を対象に、本剤、エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート及びトリアゾラム併用による各薬剤の薬物動態への影響が検討された。用法・用量は第 1 月経周期から第 3 月経周期までエチニルエストラジオール（1～3 週目 0.035 mg、4 週目 0 mg）と

ノルゲスチメート（1 週目 0.180 mg、2 週目 0.215 mg、3 週目 0.250 mg、4 週目 0 mg）を反復経口投与し、第 2 及び第 3 月経周期の 5、6 又は 7 日目のいずれかの日にトリアゾラム（0.125 mg）を単回経口投与された。被験者 41 例のうち 20 例には、第 2 月経周期のトリアゾラム投与 1 日後に本剤を反復投与（200 mg 7 日間、その後 400 mg 21 日間）された。残りの 21 例には本剤の代わりにプラセボが投与された。第 2 及び第 3 月経周期のエチニルエストラジオールの AUC_{0-24} は、プラセボ群で 1244 ± 333 から 1199 ± 366 pg·h/mL に僅かに減少したが、本剤群では 1175 ± 271 から 965 ± 532 pg·h/mL へと明らかに減少した。その他、本剤群ではプラセボ群と比較して C_{max} 及び t_{max} が有意に低下したが、$t_{1/2}$ に有意差は認められなかった。第 2 及び第 3 月経周期のトリアゾラムの $AUC_{0-\infty}$ はプラセボ投与群で 6.1 ± 2.2 から 6.6 ± 2.6 ng·h/mL に僅かに増加し、本剤群では 6.9 ± 2.7 から 2.8 ± 1.7 ng·h/mL にほぼ半減した。その他、本剤群ではプラセボ群と比較して C_{max} 及び $t_{1/2}$ が有意に低下したが、t_{max} に有意な差は認められなかった。また、エチニルエストラジオールは本剤の薬物動態に影響しなかった。これらの結果から、本剤 400 mg の反復投与により、CYP3A4/5 活性が誘導され、CYP3A4/5 の基質であるエチニルエストラジオール及びトリアゾラムの効果が減弱する可能性が示唆された（5.3.3.4-8-2: C1538a/409/PK/US）。

その他、臓器移植を受けた 41 歳女性において、本剤 200 mg を 1 ヶ月間投与した後、シクロスポリンの血中濃度が 50 %低下し、本剤の反復投与によりシクロスポリン代謝が促進されたとの報告がある（Le Cacheux P et al, *Presse Med*, 26: 466, 1997）。

＜審査の概略＞

（1）健康成人とナルコレプシー患者における薬物動態の類似性について

機構は、国内では健康成人においてのみ本剤の薬物動態が検討されているが、患者背景、合併症、併用薬剤との相互作用を考慮し、ナルコレプシー患者と健康成人の薬物動態が同様であるという根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）で多かった合併症は、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、花粉症等であり、これまでにナルコレプシー患者で特徴的な合併症等も報告されていないことから、一般のポピュレーションに比べ、循環器、呼吸器、肝及び腎機能の障害が特に起こりやすい疾患とは考えていないこと、米国においても健康成人とナルコレプシー患者で血漿中濃度推移を比較した試験を実施していないが、第Ⅲ相試験（5.3.3.2-3: C1538a/301/NA/US、5.3.3.2-5: C1538a/302/NA/US）における血漿中トラフ濃度と健康成人（5.3.3.3-2-2: C1538a/106/MD/US）の血漿中トラフ濃度に差はなかったと報告されていること（5.3.3.5-1: [redacted]-030）から、健康成人とナルコレプシー患者で本薬の薬物動態が異なる可能性は低いと推察していることを説明した。また、申請者は、併用薬剤についてもナルコレプシー患者で特徴的なものはなく、本薬と併用薬剤との相互作用について特に問題があるとは考えていないことを説明した。

機構は、これらの説明に加え、日本人と外国人における薬物動態の比較（2.7.2.3.1）では、

本薬の薬物動態に人種差はみられないこと、本剤の薬物動態は食事の影響を受けないことが確認されていること（5.3.1.1-1、5.3.1.1-2: CN-0102）等から、本剤のナルコレプシー患者における薬物動態については、健康成人の成績から推測することは可能との申請者の説明については妥当と考え、国内第Ⅲ相試験における検討用量について、海外臨床試験成績を参考として設定することに大きな問題はないと判断した。

（２）代謝酵素誘導について

機構は、本薬 400 mg/日以上で酵素誘導が起こると説明していることに対し、本邦での最大投与量である 300 mg/日でも酵素誘導が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国の第Ⅲ相試験（5.3.3.2-3: C1538a/301/NA/US、5.3.3.2-5: C1538a/302/NA/US）において、本剤 400 mg/日で酵素誘導によると考えられる血漿中モダフィニル濃度の低下が認められたが、200 mg/日では血漿中濃度の低下は認められず、また、日本の第 I 相試験（5.3.3.1-4、5: CN-0103）では、本剤 200 又は 300 mg/日 7 日間反復投与において血漿中モダフィニル濃度の明確な低下は認められなかったこと、しかしながら、米国の睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.3.2-7: C1538a/303/AP/US-UK）では、本剤 200 mg/日投与群で投与 4 及び 12 週間後における未変化体のトラフ濃度はそれぞれ 1.85 ± 1.41 及び 1.26 ± 0.65 μg/mL であり、12 週間後の未変化体のトラフ濃度は 4 週後に比して約 30 %低下していたことから、日本人においても 200 mg/日で酵素誘導が起こる可能性は否定できないと考えることを説明した。

機構は、海外臨床試験成績で本剤による酵素誘導が示唆されており、ナルコレプシー患者と睡眠時無呼吸症候群患者で酵素誘導能を含めた肝機能に大きな違いはないと考えられることから、日本人のナルコレプシー患者においても、本剤 200～300 mg/日を長期間投与したときに、酵素誘導が起こる可能性は十分にあると考えており、本剤及び併用薬による酵素誘導の影響については製造販売後調査の中で、さらに検討が必要と考える（用法・用量の設定については、「４．臨床に関する資料、（ⅱ）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（３）用法・用量について」の項参照）。

（ⅱ）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

国内ではナルコレプシー患者の希少性のため複数用量による用量設定試験の実施は困難と判断され、健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-2 及び-3: CN-0101、5.3.1.1-1 及び-2: CN-0102、5.3.3.1-4 及び-5: CN-0103）、ナルコレプシー患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）及び長期投与試験（5.3.5.4-6-2 及び 6-3（参考資料）: CN-0302）の 5 試験が実施され、これらの成績が提出された。また、米国で実施された二つの第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: C1538a/301/NA/US 及び 5.3.5.1-3: C1538a/302/NA/US）及び前治療薬が不十分な患者を対象とした切替えに関する試験（5.3.5.4-2:C1538a/401/NA/US）等の海外臨床試験の成績も提出された。

＜提出された資料の概略＞

（1）国内第Ⅰ相試験

1）単回投与試験（5.3.3.1-2 及び-3: 試験番号 CN-0101＜200■年 ■月～200■年 ■月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数 32 例）を対象に、本剤（50 mg 錠又は 100 mg 錠）を空腹時単回経口投与した際の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法･用量は、各被験者に本剤 50、100、200、400 mg 又はプラセボ（各ステップにおいて本剤投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例）を朝の空腹時に 150 mL の水とともに単回経口投与と設定された（薬物動態に関しては、（ｉ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略の項参照）。

総投与症例数 32 例全例が安全性解析対象であり、プラセボ投与群を除く 24 例が薬物動態解析対象であった。中止、脱落例は認められなかった。

有害事象は、50 mg 群 50.0 %（3/6 例）、100 mg 群 50.0 %（3/6 例）、200 mg 群 83.3 %（5/6 例）、400 mg 群 100.0 %（6/6 例）、プラセボ群 62.5 %（5/8 例）で認められ、いずれも軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は 100 mg 群で鎮静（1 例）、200 mg 群で熱感（4 例）、頚部痛、頭痛及び倦怠感（各 1 例）、400 mg 群で鎮静（2 例）、動悸、頭痛、熱感及び腹痛（各 1 例）であったが、処置することなく回復した。

生理学的検査においては体温上昇が 200 mg 群で 1 例、400 mg 群で 5 例に認められた。

臨床検査において、50 mg 群で血中ナトリウム増加、好酸球数増加が各 1 例に、200 mg 群で血中ビリルビン増加が 1 例に認められたがいずれも回復傾向を示した。

以上から申請者は、本剤 50～400 mg の投与量範囲で空腹時単回投与において安全性に問題はないことが確認されたことを説明した。

2）食事の影響検討試験（5.3.1.1-1 及び-2 : 試験番号 CN-0102＜200■年 ■月～200■年 ■月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数 12 例）を対象に、本剤（100 mg 錠）の薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響を検討するため、非盲検 2 用法 2 期交叉比較試験が実施された。用法･用量は、本剤 200 mg を朝の空腹時又は食後 30 分に 150 mL の水とともに単回経口投与、休薬期間は 14 日間と設定された（薬物動態に関しては、（ｉ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略の項参照）。

有害事象は、空腹時投与群 100.0 %（12/12 例）食後投与群 66.7 %（8/12 例）に認められたが、すべて軽度であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、空腹時投与群で 91.7 %（11/12 例）、食後投与群で 66.7 %（8/12 例）に認められ、内訳は空腹時投与群では体温上昇（8 例）、頭痛、悪心（各 2 例）、鎮静、熱感、倦怠感、血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（各 1 例）、食後投与群では体温上昇（8 例）、頭痛及び白血球数増加（各 1 例）であった。これらはいずれも軽度で、処置することなく回復した。その他の生理学的検査（血圧、脈拍数、呼吸数）及び心電図検査並びに眼底検査について臨床的に問題となる所見は認められなかった。

以上から申請者は、安全性については、空腹時及び食後投与群いずれにおいても臨床上特に問題となる副作用は認められなかったと考える旨を説明した。

3）反復投与試験（5.3.3.1-4 及び-5: 試験番号 CN-0103＜200■年 ■月～200■年 ■月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数 32 例）を対象に、本剤（50 mg 錠、100 mg 錠）を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法･用量は、各被験者に本剤 100、150、200、300 mg 又はプラセボ（各ステップにおいて本剤投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例）を朝食 30 分後に 150 mL の水とともに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与と設定された（薬物動態に関しては、（ｉ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略の項参照）。

有害事象は、100 mg 群 50.0 %（3/6 例）、150 mg 群 66.7 %（4/6 例）、200 mg 群 100.0 %（6/6 例）、300 mg 群 100.0 %（6/6 例）及びプラセボ群 75.0 %（6/8 例）で認められたが、すべて軽度であり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、100 mg 群 50.0 %（3/6 例）、150 mg 群 50.0 %（3/6 例）、200 mg 群 100.0 %（6/6 例）、300 mg 群 100 %（6/6 例）及びプラセボ群 50.0 %（4/8 例）であり、主な事象は熱感（100 mg 群 1 例、150 mg 群 1 例、200 mg 群 1 例、300 mg 群 3 例）、頭痛（200 mg 群 4 例、300 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）動悸（300 mg 群 2 例）及び異常便（100 mg 群 1 例、200 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）等であった。

生理学的検査において、体温上昇が 100 mg 群（1 例）、150 mg 群（3 例）、200 mg 群（6 例）及び 300 mg 群（6 例）に認められ、心拍数増加が 150 mg 群及び 300 mg 群（各 1 例）で認められた。

臨床検査において、100 mg 群で血中甲状腺刺激ホルモン増加（1 例）、150 mg 群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びサイログロブリン増加（各 1 例）、300 mg 群で血中リン増加及び血中甲状腺刺激ホルモン増加（各 1 例）が認められたが、特に臨床的に問題となるものではないと考えられている。

以上から、申請者は本剤の 300 mg/日までの忍容性が認められ、米国人との薬物動態の類似性を考慮すると、国内における通常臨床用量は 200 mg/日と設定することが妥当と考えられたことを説明した。

（2）国内第Ⅲ相試験

1）第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：試験番号 CN-0301＜200■年 ■月～200■年 ■月＞）

睡眠障害国際診断分類（ICSD）に基づきナルコレプシーと診断された患者（目標症例数 90 例）を対象に、ナルコレプシーに対する本剤（100 mg 錠）の有効性を検証するため、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。

用法･用量は、治験薬投与前に 2 週間の前観察期を、投与後に 1 週間の後観察期が設定され、本剤 200 mg 又はプラセボを朝に 1 日 1 回経口投与、投与期間は 3 週間と設定された。

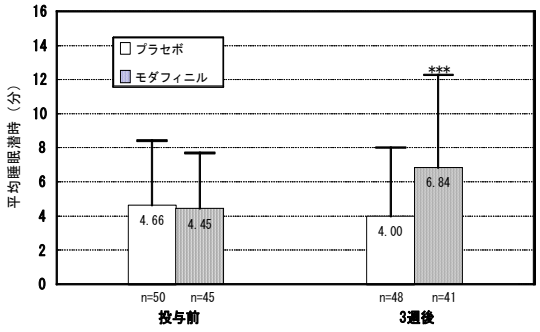
無作為化された 96 例（本剤群 46 例、プラセボ群 50 例）のうち、治験薬未投与の 1 例（本剤群）を除く 95 例（本剤群 45 例、プラセボ群 50 例）が有効性解析対象（Full Analysis Set : FAS）及び安全性解析対象であった。なお投与中止症例が 5 例（本剤群 4 例、プラセボ群 1 例）に認

められ、その内訳は有害事象によるもの（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）及び併用禁止薬使用によるもの（本剤群 1 例）であった。

主要評価項目である治療期終了時（3 週後）の 1 日 4 回の覚醒維持検査（MWT）（1 回目 9:30～10:00、2 回目 11:30～12:00、3 回目 13:30～14:00 及び 4 回目 15:30～16:00）の平均睡眠潜時は、以下のとおりであり、プラセボ群と比較して、本剤群で平均睡眠潜時が有意に延長した（p<0.001、ベースライン値を共変量とした（以下同様）ANCOVA）。

MWT 平均睡眠潜時（分）

投与群		投与前	3 週後	変化量	変化量の群間差	検定（ANCOVA）
モダフィニル	例数	45	41	41	変化量の差 3.28 95 %信頼区間 [1.73, 4.83]	p<0.001
	平均±SD	4.45 ± 3.25	6.84 ± 5.44	2.54 ± 4.35		
	範囲	0.0 ～ 12.8	0.5 ～ 20.0	-7.2～11.5		
プラセボ	例数	50	48	48		
	平均±SD	4.66 ± 3.76	4.00 ± 4.01	-0.75 ± 2.96		
	範囲	0.0 ～ 13.9	0.0 ～ 13.5	-8.7～7.1		



MWT 平均睡眠潜時（分）

*** : p<0.001 (vs. プラセボ，ANCOVA)

また、副次評価項目であるエプワース眠気尺度（ESS）スコア（本剤群: 投与前 16.4±3.6、投与 3 週後 10.0±5.6、プラセボ群: 投与前 16.6±3.1、投与 3 週後 14.9±4.5）及び日中の過度の眠気（EDS）（回数/週）（本剤群: 投与前 15.9±10.2、投与 3 週後 10.5±9.7、プラセボ群: 投与前 17.2±8.8、投与 3 週後 14.4±8.1）においても、本剤群での値がプラセボ群よりも有意に低く、本剤による改善が認められた（それぞれ p<0.001 及び p=0.015、ANCOVA）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 86.7 %（39/45 例）、プラセボ群 76.0 %（38/50 例）で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 57.8 %（26/45 例）及びプラセボ群で 46.0 %（23/50 例）であり、主な事象は頭痛（本剤群 17 例、プラセボ群 8 例）、動悸（本剤群 6 例、プラセボ群 3 例）、口渇（本剤群 4 例、プラセボ群 3 例）、骨格筋硬直（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）等であった。

臨床検査及び生理学的検査の投与前と投与後 3 週目との差の平均値においては、本剤群で血小板数の増加、γ-GTP の上昇、甲状腺刺激ホルモンの低下及び体重減少が有意に認められたが、各症例での事象等も踏まえ臨床的意義のある変動ではないと考えられている。また、12 誘導心電図について異常所見は認められなかった。

依存性に関して、投与最終時点に行った調査（10 項目）のうち、「この薬を飲むと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか」の質問に対し、「少し」以上の肯定的な回答が本剤群 11.6 %（5/43 例）、プラセボ群 0 %（0/49 例）であり、両群間で有意差（p=0.019、Fisher's exact test）が認められたが、その他の質問事項については両群間で差異は認められなかった。また、退薬後 1 週時点に行った調査（6 項目）のうち「この薬を是非またのみたいですか」の質問に対して「少し」以上の肯定的な回答が、本剤群 45.5 %（20/44 例）、プラセボ群 22.4 %（11/49 例）であり、両群間で有意差（p=0.027、Fisher's exact test）が認められたが、その他の質問事項については両群間で有意差は認められなかった。

以上から申請者は、本剤がプラセボと比較して、MWT の平均睡眠潜時を有意に延長させ、有害事象についても重篤なものは認められず、本剤のナルコレプシー患者に対する有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

2）長期投与試験（参考資料: 5.3.5.4-6-2 及び 5.3.5.4-6-3: 試験番号 CN-0302＜200[redacted]年[redacted]月～[redacted]>）

ICSD に基づきナルコレプシーと診断された患者（目標症例数 45 例）を対象に、本剤を長期経口投与した時の安全性を主として検討するとともに、EDS 及び ESS を指標とした有効性についても検討するため、非盲検非対照試験が実施された。なお、本試験は終了しているが、現段階で総括報告書は作成されておらず、本報告書は 200[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でデータ固定され、2006 年 4 月にまとめられた中間解析報告に基づき記載している。

用法･用量は、モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回朝に経口投与、投与後 4 週時点で、十分な症状の改善が得られない場合には 300 mg（1 日 1 回朝）に増量することも可、安全性に問題のある場合には 100mg（1 日 1 回朝）に減量すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例数 64 例のうち、200[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在で治療期 28 週間（中止例含む）のデータ固定例は 41 例であったが、前観察期に来院したが治療期に来院しなかった 1 例を除く 40 例が有効性・安全性評価対象であった。評価対象 40 例のうち有害事象による中止 2 例（不眠・日中の眠気の 1 例、発疹の 1 例）、投与前の肝機能検査値の異常が判明した時点で中止した 1 例の計 3 例を除く 37 例が 28 週間の観察・評価を終了している。

投与後 4 週までは 200 mg 投与例が 95.0 %（38/40 例）と大多数を占めたが、12 週を超えた時点から 300 mg 投与例が多くなり、28 週時点では 300 mg 投与例が 54.1 %（20/37 例）、200 mg 投与例が 40.5 %（15/37 例）であった。

EDS 回数/週（平均±標準偏差）は、ベースラインの 17.8 ± 11.2 回から 2 週時点で 11.8 ± 11.0 回に減少した。その後 4～28 週間で 10.7～11.7 回とほぼ一定に推移し、いずれの観察時期においてもベースラインと比較して有意差が認められた（p<0.001、Paired t-test）。EDS 総時間/週（平均 ± 標準偏差）は、ベースラインの 14.4 ± 11.6 時間から 2 週時点で 6.9 ± 6.2 時間とほぼ半減した。その後 4～28 週間で 7.3～7.9 時間とほぼ一定に推移し、いずれの観察時期においてもベースラインと比較して有意差が認められた（p<0.001、Paired t-test）。

ESS スコア（平均±標準偏差）は、ベースラインの 17.2 ± 3.7 点から 4 週時点で 10.2 ± 5.3 点

と低下した。その後 8～28 週間においても 10.0～10.4 点とほぼ一定に推移し、いずれの観察時期においても有意差が認められた（p<0.001、Paired t-test）。

200 mg/日から 300 mg/日に増量された 22 例について、増量前後の EDS 回数/週（増量前 12.8 ± 8.9、増量後 13.3 ± 10.6）、EDS 時間/週（増量前 9.7 ± 8.4、増量後 9.0 ± 8.9）及び ESS スコア（増量前 11.6 ± 4.4、増量後 11.0 ± 5.1）に有意な変化は認められなかった。また、有効性指標の 3 項目（EDS 回数/週、EDS 時間/週及び ESS スコア）のうち、1 項目以上で増量後に 50 %以上低下した症例は、31.8 %（7/22 例）で認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 90.0 %（36/40 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は 87.5 %（35/40 例）に認められ、主な事象は、口渇（15 例）、頭痛（8 例）及び不眠症（4 例）等であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり高度のものは認められなかった。有害事象の発現時期は投与開始 4 週以内（77.5 %、31/40 例）が最も多かった。また、投与量別の有害事象発現率は、100 mg/日投与時 66.7 %（4/6 例）、200 mg/日投与時 82.5 %（33/40 例）及び 300 mg/日投与時 86.4 %（19/22 例）であった。

臨床検査においては、桿状核球（増加）、単球（増加）、リンパ球（低下）、ヘモグロビン（低下）、A/G（上昇）、総ビリルビン（低下）、γ-GTP（上昇）に投与前と投与 28 週後で差の平均値に有意な変動が認められた（p<0.05、paired t-test）。同様に生理学的検査の投与前と 28 週目との差の平均値においては、収縮期及び拡張期血圧、体温に有意な変動は認められなかったが、平均脈拍数は 2 週目と 28 週目で投与前に比べて有意（p<0.05）に増加した。なお、これらは各症例での事象等も踏まえ臨床的意義のある変動ではないと考えられている。また、体重は投与後 28 週目で有意な変動は認められなかった。12 誘導心電図についても異常を示す所見は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 28 週間投与により、ナルコレプシー患者での有効性及び安全性が確認され、一部の患者では 200 mg/日から 300 mg/日へ増量することのベネフィットが示されたと考える旨を説明した。

なお、2006 年 7 月 24 日付けまでの段階で、投与 28 週間以降に重篤な有害事象が 5 例で認められている。このうち、本剤との因果関係が否定できなかった症例は、意識消失・慢性硬膜下血腫（被験者識別コード LA-4: 63 歳男性）であり、起立性低血圧によるものと考えられている。その他、肺腫瘍・脳腫瘍（被験者識別コード L-SBDC-1: 60 歳男性）、腎臓腫瘍（被験者識別コード L-SBDC-6: 65 歳男性）、交通事故・右肩甲骨骨折（被験者識別コード LA-9: 22 歳男性）、肺炎（被験者識別コード SWCN-13: 43 歳女性）が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

（3）米国第Ⅲ相試験

1）本剤 2 固定用量（200 mg、400 mg）9 週間プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1-2: 試験番号 C1538a/301/NA/US＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞）

ナルコレプシーと診断された患者（目標症例数各群 95 例）を対象に、プラセボに対する本

剤 2 固定用量（200 mg/日、400 mg/日）の安全性及び有効性を検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法･用量は、投与初日のみ本剤 200 mg 又はプラセボを投与、2 日目以降はプラセボ、本剤 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回朝食後投与と設定され、投与期間は 9 週間と設定された。

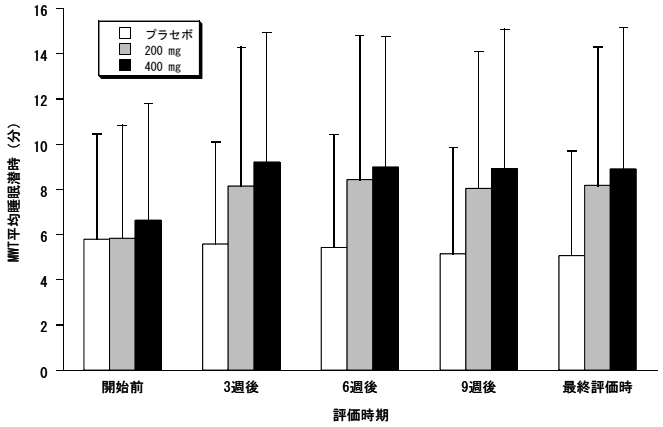
総投与症例数 283 例（200 mg 投与群 96 例、400 mg 投与群 95 例、プラセボ投与群 92 例）が安全性解析対象とされ、臨床的全般的印象の変化（CGI-C）又は MWT を実施しなかった 10 例を除く 273 例（200 mg 群 95 例、400 mg 群 86 例、プラセボ群 92 例）が有効性解析対象であった。

主要評価項目である 1 日 4 回の覚醒維持検査（MWT）の平均睡眠潜時は、以下のように推移し、プラセボ群と比較して、本剤群での平均睡眠潜時はいずれの評価時期においても有意に延長した（p<0.001、ベースライン値、施設を共変量とした ANCOVA）が、200 mg 群と 400 mg 群の間に有意差は認められなかった。

MWT 平均睡眠潜時

投与量	平均値±標準偏差（分）									
	N	開始前	N	3 週後	N	6 週後	N	9 週後	N	最終評価時
プラセボ	92	5.79±4.67	92	5.58±4.52	88	5.44±4.98	87	5.15±4.73	92	5.07±4.65
200 mg	95	5.84±5.02	95	8.15±6.16[a,b]	93	8.44±6.38[a,b]	94	8.05±6.07[a,b]	95	8.18±6.16[a,b]
400 mg	86	6.63±5.16	85	9.21±5.73[a,b]	82	8.99±5.78[a,b]	82	8.93±6.18[a,b]	86	8.90±6.26[a,b]

N：例数，a：p<0.001（vs.プラセボ，ANCOVA），b：p<0.001（vs.開始前，paired t-test）
MWT 開始時刻：20 分の検査を 1 日 4 回，10 時，12 時，14 時，16 時に開始



有害事象（臨床検査値異常含む）は 200 mg 群 89.6 %（86/96 例）、400 mg 群 86.3 %（82/95 例）、プラセボ群 82.6 %（76/92 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。本剤群での重篤な有害事象は 400 mg 群でのみ 3 例に認められた。1 例目（被験者番号 0409）は、投与開始から 10 日目に胸痛を生じ同日回復したが、因果関係は「おそらく関連あり」と判定されている。2 例目（被験者番号 1305）は投与開始から 3 日目に呼吸困難を生じ翌日に回復したが、因果関係は「関連あり」とされている。3 例目（被験者番号 0410）は、投与 1 日前に白血球数 3600/UL で軽度の白血球減少症と診断され、投与後 48 日目で白血球数 2400/UL と減少し、絶対好中球数（ANC）967/mm^3 であったことから、白血球減少症の悪化と判断されており、因果関係は「関連があるかもしれない」と判定されている。なお、プラセボ群でも 2 例（損傷 1 例、

腹痛及び胆嚢摘出1例）で重篤な事象が認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係の否定できない有害事象は、本剤200 mg群60.4 %（58/96例）、400 mg群64.2 %（61/95例）、プラセボ群43.5 %（40/92例）で認められ、主な事象は頭痛（200 mg群28例、400 mg群29例及びプラセボ群15例）、悪心（200 mg群11例、400 mg群10例及びプラセボ群4例）、神経過敏（200 mg群8例、400 mg群8例及びプラセボ群4例）、不眠症（200 mg群2例、400 mg群7例及びプラセボ群1例）等であった。

以上から申請者は、本剤1日200 mgから400 mgの範囲で安全に、ナルコレプシーの日中の過度の眠気を抑制することが検証されたと考える旨を説明した。

2）本剤2固定用量（200 mg、400 mg）9週間プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1-3: 試験番号 C1538a/302/NA/US＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞）

ナルコレプシーと診断された患者（目標症例数各群95例）を対象に、本剤2固定用量（200mg、400mg）の9週間投与による有効性及び安全性並びに治験薬投与後に2週間の退薬期間を設けその影響について検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤200 mg群では、投与7日目まで100 mg、8日目以降200 mg、400 mg群では、投与7日目まで100 mg、8日目200 mg、9日目以降400 mg、プラセボ群ではプラセボを1日1回朝食後経口投与と設定され、投与期間は9週間と設定された。また、9週間の投与期間完了後、さらに2週間は本剤群（200 mg群及び400 mg群）の20 %の症例では本剤投与を継続、残り80 %の症例ではプラセボを1日1回投与と設定された。

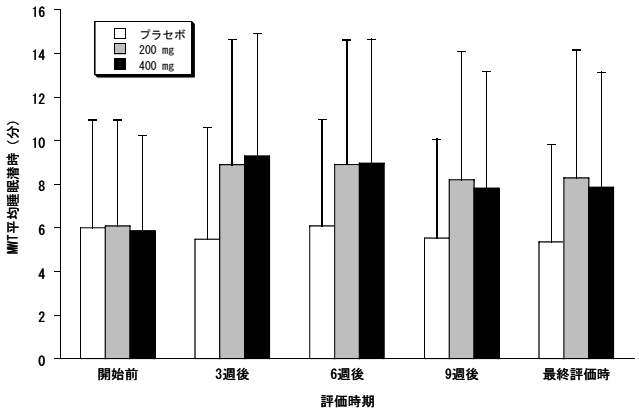
総投与症例数271例（200 mg群89例、400 mg群89例、プラセボ群93例）全例が安全性解析対象であり、有効性主要評価（CGI-C又はMWT）を実施しなかった14例（200 mg群6例、400 mg群3例、プラセボ群5例）を除いた257例（200 mg群83例、400 mg群86例、プラセボ群88例）が有効性解析対象であった。投与中止例は、200 mg群で12例、400 mg群で5例、プラセボ群で11例であり、中止理由は、有害事象発現や同意撤回によるものが多かった。

主要評価項目である1日4回の覚醒維持検査（MWT）の平均睡眠潜時は、以下のように推移し、プラセボ群と比較して、本剤群での平均睡眠潜時はいずれの評価時期においても有意に延長した（$p<0.001$、ベースライン値、施設を共変量としたANCOVA）が、200 mg群と400 mg群の間に有意差は認められなかった。

MWT平均睡眠潜時

投与量	平均値±標準偏差（分）									
	N	開始前	N	3週後	N	6週後	N	9週後	N	最終評価時
プラセボ	88	6.00±4.97	87	5.47±5.13	87	6.08±4.90	83	5.53±4.54	88	5.35±4.49
200 mg	83	6.08±4.86	83	8.89±5.75[a,b]	78	8.90±5.70[a,b]	78	8.20±5.88[a,b]	83	8.28±5.89[a,b]
400 mg	86	5.86±4.37	86	9.29±5.63[a,b]	83	8.96±5.69[a,b]	84	7.82±5.34[a,b]	86	7.86±5.28[a,b]

N：例数，a：$p<0.001$（vs.プラセボ，ANCOVA），b：$p<0.001$（vs.開始前，paired t-test）
MWT開始時刻：20分の検査を1日4回，10時，12時，14時，16時に開始



退薬による影響に関し、MWT 平均睡眠潜時（平均値±標準偏差）は、投与後 9 週目に本剤 200 mg 群で 8.20 ± 5.88 分、400 mg 群で 7.82 ± 5.34 分、プラセボ群で 5.53 ± 4.54 分であったが、退薬後 2 週目では 200 mg 群で 5.26 ± 4.62 分、400 mg 群で 4.18 ± 3.85 分、プラセボ群で 5.36 ± 4.89 分となり、本剤群では投与前値よりもやや短縮したが、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。ESS スコア（平均値）においても、200 mg 群で、投与前 17.4 点、投与後 9 週目 13.0 点に減少し、退薬後 2 週目 15.3 点に増加したが投与前値よりも低値であり、400 mg 群でも同様の傾向であった。

有害事象（臨床検査異常値を含む）は 200 mg 群で 83.1 %（74/89 例）、400 mg 群で 88.8 %（79/89 例）、プラセボ群で 81.7 %（76/93 例）に認められ、死亡例はなかったが、重篤な有害事象が、200 mg 群で 3 例、400 mg 群で 2 例、プラセボ群で 2 例に認められた。このうち因果関係が否定できなかったものは 3 例で、1 例目（症例番号 0110）は、本剤 200 mg を 4 日投与して中止しており、投与開始から 19 日目に離人症を発現した症例で、因果関係は「たぶん関連なし」と判定されている。2 例目（症例番号 2010）は本剤 200 mg を投与開始して 62 日目に低換気を発現した症例で、因果関係は「関連の可能性あり」と判定されている。3 例目（症例番号 0903）は本剤 400 mg を投与開始して 50 日目に心室性期外収縮及び動悸を発現した症例で、因果関係は「関連の可能性あり」と判定されている。なお、本剤 400 mg 群での 1 例を除き転帰は回復であった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、200 mg 群 51.7 %（46/89 例）、400 mg 群 57.3 %（51/89 例）、プラセボ群 52.7 %（49/93 例）で認められ、主な事象は頭痛（200 mg 群 23 例、400 mg 群 30 例及びプラセボ群 27 例）、悪心（200 mg 群 9 例、400 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例）、神経過敏（200 mg 群 8 例、400 mg 群 3 例及びプラセボ群 7 例）、口内乾燥（200 mg 群 0 例、400 mg 群 7 例及びプラセボ群 1 例）等であった。

退薬による影響に関し、有害事象は本剤継続群と比較して、プラセボ移行群に、頭痛及び傾眠等の再発が多く認められる傾向があったが[3)]、新たな有害事象の発現は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 1 日 200 mg から 400 mg の範囲で安全に、ナルコレプシーの日中の

[3]: 有害事象発現率 本剤 200 mg で継続群: 22.2 %（2/9 例）、本剤 200 mg でプラセボ移行群: 46.4 %（32/69 例）、本剤 400 mg で継続群: 40.0 %（4/10 例）、本剤 400 mg でプラセボ移行群: 42.3 %（30/71 例）

過度の眠気を抑制することが検証されたと考える旨を説明した。

3）既存薬治療が効果不十分であるナルコレプシー患者を対象とした本剤6週間及び更なる継続6ヶ月間経口投与による本剤への切り替え時の安全性及び有効性を検討するための非盲検試験（5.3.5.4-2: 試験番号C1538a/401/NA/US＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞）

既存薬治療が不十分であるICSDに基づきナルコレプシーと診断された患者（目標症例数300例）を対象に、本剤（200 mg/日又は400 mg/日）の安全性及び有効性を検討するため、多施設共同非盲検試験が実施された（ただし、本試験では151例を組み入れた後、本剤の発売を機に新規組入れは中止されている）。

用法・用量は、前治療薬の休薬期間（5日間で漸減し、7～9日間で中止）の後、本剤を1週目は200 mg、2週目は400 mg、3～6週目は200 mg又は400 mgを6週間1日1回経口投与し、6ヶ月間の延長期には、本剤200 mg又は400 mgを1日1回経口投与と設定された。

6週間投与期では、総投与症例数151例全例が安全性解析対象であり、有効性評価を1度も実施しなかった3例を除く148例が有効性解析対象であった。また、継続投与期6ヶ月間においては、40例が安全性解析対象であったが、有効性については評価されていない。

主要評価項目であるESSスコアの変化は、下表のとおりであり、いずれの時点においても投与前値に比して投与後のスコア値は有意に減少した（$p<0.001$）。なお、前治療薬（*d*-アンフェタミン、メチルフェニデート、ペモリン）別に本剤の投与前後のスコアを比較した場合に有意な差は認められなかった。

表　ESSスコア

	開始前	1週後	2週後	6週後
例数	150	146	137	145
平均値±標準偏差	17.8 ± 4.4	12.7 ± 5.5	11.3 ± 5.6	11.8 ± 5.6
前後差	－	-5.0 ± 4.93[a]	-6.4 ± 5.33[a]	-5.9 ± 5.33[a]
前後差の95% CI	－	[-5.79, -4.18]	[-7.29, -5.52]	[-6.75, -5.04]

CI：信頼区間，　ab：$p<0.001$（vs.開始前，paired t-test）

有害事象は6週間投与期で70.9 %（107/151例）、6ヶ月間延長期で32.5 %（13/40例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係の否定できない有害事象について、6週間投与期の前治療薬別に有害事象の発現率は、*d*-アンフェタミン64.6 %（31/48例）、メチルフェニデート71.2 %（47/66例）及びペモリン78.4 %（29/37例）であり、全治療薬による差は認められなかった。なお、いずれの前治療薬群においても頭痛が最も多く認められ（32.4～35.4 %）、次いで悪心（8.1～12.1 %）、不眠（6.3～10.8 %）等であった。

以上から申請者は、前治療薬がいずれの薬剤であってもモダフィニル投与後の有効性や安全性に明らかな差は認められず、本薬は既治療患者の薬剤からの切替えに際して導入しやすい薬剤であると考えられる旨を説明した。

＜審査の概略＞

（1）ナルコレプシーの診断について

機構は、国内の診断基準ではカタプレキシー等の臨床症状を重視した診断が行われており、国内外で診断の基準に相違がある可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1: 試験番号 CN-0301）において、27.4 %（26/95 例）がカタプレキシー陰性例であったこと、一般にナルコレプシー発症後でもカタプレキシー発作の頻度は個人差が大きく、年に 1～2 回のものから、1 日のうちに 10 回以上の頻度の患者もおり、このカタプレキシーが全くない例も 18.6 %認められたと報告されていること（本多裕他, *睡眠障害の診断・治療および疫学に関する研究 平成 7 年度研究報告書*, 161-170, 1995）、これまで国内におけるナルコレプシーの診断はカタプレキシーの有無に重点がおかれていたが、睡眠クリニックの増加及び労働災害の観点からの睡眠障害の診断・検査頻度の増加により、終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜 PSG）の必要性及び実施頻度が増え、PSG による睡眠潜時や REM 睡眠潜時の観察記録が可能となり、客観的指標を用いてナルコレプシーと確定診断される例も増加していることなどを述べ、現在では本治験の選択基準で用いた睡眠障害国際診断分類（ICSD-revised 1997）が国内の睡眠医療の専門家には普及しており、本治験の選択基準と国内の診断基準に乖離はないと考えていることを説明した。なお申請者は、確定診断には専門医の受診を推奨すべきと考え、米国添付文書の記載も参考として、添付文書の「効能効果に関連する使用上の注意」の項に「本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際診断分類（ICSD）などの診断基準に基づいてナルコレプシーと確定診断された患者を対象とすること。」と記載することが適切と考える旨を併せて説明した。

機構は、ナルコレプシーと診断されていない潜在患者に対する治療の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、疫学調査では国内の有病率が 0.16～0.18 %（約 20 万人）と報告されているが、治療中の患者数が 2,000 人程度にとどまる理由の一つとして、眠気を病気と認識することはなく、「眠くなるのは怠けている」、「気が弛んでいるため」等と思い込み、適切な治療を受けないということがあり、ナルコレプシーの多くは 10 代に発症するが、実際に医療機関を受診するまでには発症から約 15 年近い年月が経過することが指摘されており（本多裕他, *睡眠障害の診断・治療および疫学に関する研究*, 61-64, 1993）、未治療のまま学校、家庭、職場等で不利益を被っている場合があること、これらの問題は、個人の健康上の問題のみならず、睡眠障害に直接又は間接に起因する交通事故等による高額の経済的損失等につながるといった社会的影響も大きなものであることから、潜在するナルコレプシー患者に対する治療の必要性は極めて高いものと考えていることを説明した。

機構は、現時点では PSG 等を実施できる施設も限られていると考えられ、本治験の選択基準と国内の診断基準に全く乖離がないとは言えず、本剤がカタプレキシーに対して治療効果を持たないことからも、客観的指標を用いた診断方法をより普及させていくことが必要であると考える。また今後、本剤によるナルコレプシー治療の普及のみではなく、ナルコレプシーという疾患に対する知識の普及・啓発にも努めていく必要があり、適切かつ十分な情報が臨床現場に提供される必要があると考える。

（2）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、ナルコレプシー治療における本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国ではナルコレプシー治療の指針が米国睡眠医学会によって公表されており（Standards of Practice Committee, *Sleep*, 24: 451-466, 2001）、ナルコレプシーにおける日中の過度の眠気（EDS）に対する治療薬が 3 段階（Standard，Guideline，Option）に分類され、本剤が標準薬（Standard）、塩酸メチルフェニデート及び塩酸メタンフェタミンが Guideline、ペモリンが選択可能（Option）と位置付けられていること、国内第Ⅲ相臨床試験でも米国臨床試験と同様の臨床成績が得られたことから、本剤は国内においてナルコレプシーの EDS 治療薬としては米国と同様に標準薬として位置付けられるものと考えることを説明した。

機構は、本剤と塩酸クロミプラミン等の抗カタプレキシー作用を有する薬剤との併用又は使い分けについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、ナルコレプシーの症状は、①EDS、②REM 睡眠関連症状（カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚）、③夜間睡眠の分断に大別され、国内では、①の EDS に対しては塩酸メチルフェニデートやペモリンなどの中枢刺激薬が、②の REM 睡眠関連症状、特に日常生活に支障を生じるカタプレキシーに対しては塩酸クロミプラミン等の三環系抗うつ薬が、③の夜間睡眠の分断にはベンゾジアゼピン系などの睡眠薬が用いられていること、国内第Ⅲ相臨床試験においては、下表のように本剤投与群の 1 週間あたりのカタプレキシー回数はプラセボ投与群と同様であり、投与前後で大きく変化しておらず、本剤はカタプレキシーに対して有効ではなく、本剤とカタプレキシー治療薬との併用が考えられること、国内第Ⅲ相臨床試験では、塩酸クロミプラミンが併用された症例は 15.8 %（15/95 例: 本剤投与群 6/45 例、プラセボ投与群 9/50 例）で、カタプレキシーのある症例患者に限ると 21.7 %（15/69 例）の症例で併用されていたことから、塩酸クロミプラミンの併用が日常生活に支障をきたすカタプレキシーを伴う患者には標準治療になると考えられることを説明した。

表　カタプレキシー（回/週）に対する影響

投与群		モダフィニル群			プラセボ群		
観察時期		例数	平均±SD 範　囲	Paired t-test	例数	平均±SD 範　囲	Paired t-test
ベースライン		33	2.9 ± 7.8 0 ～ 41		36	2.9 ± 4.9 0 ～ 19	
ベースラインとの差	1 週目	33	1.4 ± 4.2 -1 ～ 22	t=1.931 P=0.062	36	-0.6 ± 2.4 -7 ～ 7	t=-1.547 P=0.130
	2 週目	31	-0.5 ± 5.2 -27 ～ 6	t=-0.587 P=0.561	36	-1.0 ± 3.9 -15 ～ 5	t=-1.598 P=0.118
	3 週目	31	-0.9 ± 6.8 -33 ～ 14	t=-0.770 P=0.446	36	-0.9 ± 4.1 -18 ～ 6	t=-1.295 P=0.203
	後観察期	31	-1.1 ± 5.1 -24 ～ 5	t=-1.163 P=0.253	36	-1.0 ± 3.7 -19 ～ 3	t=-1.560 P=0.127

注：対象はカタプレキシーを有する患者のみ

機構は、本剤がナルコレプシーにおける EDS に対する標準薬として位置づけられ、カタプ

レキシーを伴う患者については、本剤と塩酸クロミプラミン等が併用されるとの申請者の説明については理解するものであるが、塩酸クロミプラミン併用時の安全性については十分に検討されておらず、製造販売後調査の中で併用薬による影響等を検討する必要があると考える（「（５）前治療薬や併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について」を参照）。

（３）用法・用量について

機構は、海外での最大承認用量は 400 mg/日と設定されているが、本邦での最大用量は 300 mg/日と設定されていることから、この妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 I 相空腹時単回投与試験（5.3.3.1-2 及び-3: CN-0101）で、本剤 50、100、200 及び 400 mg を 1 日 1 回朝経口投与し、安全性及び薬物動態プロファイルを評価した結果、400 mg 群において、体温上昇、脈拍数増加等が認められ、副作用として動悸が 1 例認められたこと、反復投与試験（5.3.3.1-4 及び-5: CN-0103）では、米国での推奨用量が 200 mg/日であることを参考として、100、150、200 及び 300 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したところ、本剤 300 mg までの忍容性が確認されたこと、ナルコレプシー患者を対象とした国内臨床試験では本剤 200 mg 又は 300 mg の投与で有効性の低下はほとんど認められなかったことを述べ、現在得られているデータからは、日本人での最大用量を 300 mg と設定することが適切と考える旨を説明した。

機構は、長期投与時には酵素誘導が生じ、薬物動態の観点から 300 mg よりも高用量が必要となる可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、患者を対象とした国内臨床試験で血中濃度を測定していないが、米国で実施された第Ⅲ相臨床試験（9 週間）（5.3.5.1-2: C1538a/301/NA/US 及び 5.3.5.1-3：C1538a/302/NA/US）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした第Ⅲ相試験（12 週間）（5.3.3.2-7: C1538a/303/AP/US-UK）の結果を基に考察すると、ナルコレプシー患者では本剤 400 mg の 9 週間投与、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者では本剤 200 mg の 12 週間投与で本薬血漿中濃度の低下が認められているものの、この場合にも有効性は維持されていると考えられたこと、米国長期投与試験（40 週間以上）（5.3.3.2-4: C1538a/301/NA/US/長期）では、採血時間が一定ではないため正確性は劣るが、40 週間の投与でも本薬血漿中濃度が大きく減少するといった傾向は認められていないことなどを説明し、薬物動態の観点からは 300 mg を超える用量が必要とは考えていないことを説明した。

機構は、本剤の用量を 200 mg から 300 mg に増量する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、200 mg と 400 mg での米国第Ⅲ相固定用量臨床試験（5.3.5.1-2: C1538a/301/NA/US 及び 5.3.5.1-3：C1538a/302/NA/US）の結果では、MWT 平均睡眠潜時等の有効性評価で 200 mg 群と 400 mg 群で有意差は認められず、国内長期投与試験（5.3.5.4-4: CN-0302）で 200 mg/日から 300 mg/日に増量された 22 例でも、増量前後の EDS 回数/週、EDS 時間/週及び ESS スコアに有意な変化は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、国内長期投与試験では、有効性指標の 3 項目（EDS 回数/週、EDS 時間/週及び ESS スコア）のうち、1 項目以上で増量

後に 50 %以上低下した症例は、31.8 %（7/22 例）で認められており、各症例での推移をみると増量による効果が認められている症例もあると考えられていること、英国、フランス及びドイツでの承認用量は 200～400 mg であることなどを述べ、本剤の用量としては最大 300 mg での用量を設定することが適切と考える旨を説明した。

機構は、本剤の承認用量に 100 mg を含めることが適切と判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、200 mg/日未満の用量における有効性及び安全性について検証する臨床試験は国内外で実施されていないが、本剤 100 mg/日をナルコレプシー患者へ投与した場合に、睡眠潜時反復検査（MSLT）で有意な延長が認められたとの報告（Hodoba D et al, *Period biol*, 107: 195-199, 2005）もあり、有害事象等が発現した場合又は重篤な肝機能障害や高齢者に投与する場合には、100 mg へ減量することが適切と考えることを説明した。

機構は、国内での通常推奨用量を 200 mg と設定することについて、特に問題はないと考える。しかしながら、300 mg への増量や 100 mg への減量に関するベネフィットは明確になっておらず、本剤の最小及び最大投与量については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（4）MWT（覚醒維持検査）平均睡眠潜時による評価の妥当性と臨床的意義について

機構は、主要評価項目として MWT 平均睡眠潜時を採用した経緯及びその信頼性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、症状等を評価する方法として、EDS について睡眠日誌を用いて回数や時間を評価する方法、ESS 等の質問票を用いて眠気の頻度・強さを評価する方法などがあるが、患者にとっては日中のリズムにもとづく眠気と EDS の区別が困難な場合があること、EDS に対する客観的な評価を求める場合には、睡眠ポリグラフ検査（脳波、眼電図、筋電図）の手法を応用した MSLT や MWT が一般的に用いられること、「眠りやすさ」を評価する MSLT では非常に短い睡眠潜時となり、治療による変化を検出することが困難（Arand D et al, *Sleep*, 28: 123-144, 2005）で、ナルコレプシーの EDS 治療薬の評価には適さないと考えられていること、したがって、ナルコレプシーの EDS 治療薬の評価には「どれだけ起きていられるか」を評価する MWT の方が適していると考えられ、欧米では広く用いられていることを説明し、本剤の有効性を評価する指標として適切であると考えた旨を説明した。また、MWT の信頼性について申請者は、睡眠潜時はさまざまな外的要因に左右されることを考慮し、国内での MWT 実施に際しては検査条件を各医療機関で統一するため、海外で実施された MWT の標準化試験（Doghramji K et al, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103: 554-562, 1997）を参考に実施手順書を作成した上で実施したこと、医療機関の選定に当たっては検査方法が類似する MSLT の実施経験があることを条件とし、睡眠潜時を求めるための入眠の判定は、MWT 判定責任者（日本睡眠学会の睡眠ポリグラフ検査の指導者）が一括して行い判定の統一化を図ることで信頼性を確保したことを説明した。

機構は、眠気の客観的評価（MWT 平均睡眠潜時）と主観的評価（ESS スコア、EDS 回数）

の相関性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験における投与前後の差（平均値 ± 標準偏差）を本剤群とプラセボ群で比較すると、MWT 平均睡眠潜時（本剤群 2.54±4.35 分延長（p<0.001）、プラセボ群 0.75±2.96 分短縮（p=0.087））、ESS スコア（本剤群 6.7±4.6 点減少（p<0.001）、プラセボ群 1.6±4.5 点減少（p=0.013））及び EDS 回数（本剤群 6.1±7.7 回減少（p<0.001）、プラセボ群 3.0±7.0 回減少（p=0.003））となっており、プラセボ群での MWT 平均睡眠潜時は短縮したが、ESS 及び EDS は有意に減少し変化の方向が異なっており、MWT 平均睡眠潜時の前後差と EDS 回数及び ESS スコアの前後差との相関係数は、それぞれ-0.096 及び-0.197 と低値を示していたこと、米国第Ⅲ相臨床試験成績においても同様に相関性は低かったこと、これらの原因として、MWT で評価する覚醒維持能力は生理的な要素の他に、被験者の目的意識や意欲によって結果が左右される可能性があること（太田龍朗他編, *臨床睡眠医学*, 94-97, 1999）、ESS では、質問紙に答える作業自体が覚醒に傾く可能性があり、眠気だけの評価でなく関連する心理的な要素も評価に加えられている可能性があること、過去 1 週間の平均的な眠気の状態を評点させることが原則であるにもかかわらず実際には眠気の最も強い状態が反映されている可能性があること（Sangal RB et al, *Clin Neurophysiol*, 110:2131-2135, 1999）等が指摘されていることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）において、MWT 平均睡眠潜時が本剤投与によって投与前と比較して 2.54 ± 4.35 分延長したとの結果の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国睡眠医学会の MWT 等の実施基準を検討する委員会（Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine, *Sleep*, 28: 113-21, 2005）によると、MWT 平均睡眠潜時の変化について臨床的意義は確立されていないが、変化の方向（延長又は短縮）をみることで適切な治療効果を決定する臨床的判断の助けになると考えられており、中枢刺激薬や持続陽圧呼吸（CPAP）治療では平均睡眠潜時は延長し、ベンゾジアゼピン系薬やバルビツール酸系薬では短縮すると記載されていること、米国、カナダ、アフリカの多施設共同で実施された MWT の標準化試験では、正常者の平均睡眠潜時は 18.7 ± 2.6 分、覚醒状態に何らかの支障がある場合の平均睡眠潜時は 11 分未満であると報告されていること（Doghramji K et al, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103: 554-562, 1997）を説明した。

また申請者は、臨床試験での投与前後における MWT 平均睡眠潜時の変化量は、国内外で同様であったこと、MWT の考案者 Mitler が米国で実施したナルコレプシー患者を対象とした同種同効薬の MWT 平均睡眠潜時を、国内承認用量範囲（メチルフェニデート：20～60 mg/日、ペモリン：20～200 mg/日）で比較すると、メチルフェニデート 30 mg で 2.3 分延長、同 60 mg で 3.8 分延長、ペモリン 56.25 mg で 1.2 分延長、同 112.5 mg で 2.0 分延長しており（Mitler MM, *Sleep*, 17: S103-106, 1994）、本試験での投与期間は 4 日間と国内臨床試験での期間（3 週間）よりも短いが、薬剤の半減期等を考慮した定常状態での値としては評価可能と考えており、国内臨床試験で認められた 2.5 分の延長はこれらの報告の範囲内であることなどを説明し、今回の MWT における結果は、ナルコレプシーに対する本剤の臨床的有用性を示しているものと考え

ていることを説明した。

機構は、ナルコレプシー患者の EDS に対する客観的指標として MWT 平均睡眠潜時を用いることに特に大きな問題はないと考える。また、MWT 平均睡眠潜時の投与前後における変化量については、その臨床的意義が現時点で明確になっているとは言えないものの、今回の試験結果については、海外や類薬での状況を踏まえて特に大きな問題はないものと考える。また、今回の国内臨床試験では MWT 平均睡眠潜時だけでなく ESS スコアや EDS 回数といった異なった指標においてもプラセボ群に比して本剤群で有意な改善が認められていることから、本剤の有効性は示されていると考える。なお、今後より適切な評価を推進していくためには、MWT 等の客観的な検査が臨床現場で普及していくとともに、本剤の情報が適切に臨床現場に提供されることが重要と考える。

（５）前治療薬や併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）で前治療薬の有無により有効性及び安全性に差異がなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤投与群 45 例のうち、EDS に対し前治療薬ありが 15 例、前治療薬なしが 30 例であり、前治療薬の種類は塩酸メチルフェニデート（6 例）、ペモリン（7 例）、塩酸メチルフェニデートとペモリンの併用（2 例）であったこと、投与前後の変化では、前治療薬の有無により MWT 平均睡眠潜時や ESS スコアで投与前後の差は認められていないこと、EDS 回数は前治療薬「あり」の症例で投与前 22.1 回から投与後 12.9 回、前治療薬「なし」の症例で投与前 12.9 回から投与後 9.1 回へと変化し、前治療薬「あり」の症例で前後差が大きく有意差が認められた（p=0.047、2-sample t-test）が、両者の投与前値の差も関連しているように考えられること、前治療薬の種類別では、ペモリン使用例で MWT 平均睡眠潜時が短く、EDS 回数が多く認められ、塩酸メチルフェニデート使用例よりも重症であった可能性が示唆され、投与前後の変化では、ペモリン使用例で MWT 平均睡眠潜時や ESS スコアの変化が他剤使用例よりも小さい結果であったこと、安全性に関しては、前治療薬「なし」の症例で副作用が多く認められ、既治療例では前治療薬による副作用経験により本剤での発現頻度が低くなった可能性が考えられることなど説明した。

機構は、本剤投与時には抗カタプレキシー作用のある塩酸クロミプラミンなど他剤の併用が想定されるが、これらの併用が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、国内外の試験結果や文献から考察するよう申請者に求めた。

申請者は、有効性について、国内での MWT 平均睡眠潜時の変化量は、非併用例に比して塩酸クロミプラミン併用例で小さかったが有意差は認められていないこと、塩酸クロミプラミンを併用するものはカタプレキシー現有患者であり、現有患者では既往患者よりも変化量が小さかったことから、この差は塩酸クロミプラミン併用によるものではないと考えていること、ESS スコアや EDS の回数からは併用・非併用で有効性に大きな差は認められていないこと、また、米国試験では抗カタプレキシー薬の併用の有無で大きな差は認められていないことを説明した。

また申請者は、安全性について、因果関係が否定できなかった有害事象発現率は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）では塩酸クロミプラミン併用例で66.7％（4/6例）、非併用例で56.4％（22/39例）、米国第Ⅲ相試験2試験（5.3.5.1-2: C1538a/301/NA/US及び5.3.5.1-3: C1538a/302/NA/US）では、塩酸クロミプラミン併用例で89.5％（17/19例）、非併用例で69.1％（317/459例）に認められ、日米両試験ともに塩酸クロミプラミン併用例で副作用発現率が高かったものの、併用例が少なく（国内併用有 n=6、併用なし n=39、海外併用有 n=19、併用なし n=459）、塩酸クロミプラミン併用による安全性への影響については明確になっていないと考えていることを説明した。なお申請者は、米国第Ⅲ相試験ではカタプレキシーに対しフルオキセチン（SSRI）やプロトリプチリン等が多く併用されており、これら薬物を併用しているか否かで因果関係が否定できなった有害事象発現率に差異はなかったことを併せて説明した（併用70.4％（69/98例）、非併用69.7％（265/380例））。

機構は、より多くの症例数で検討された海外臨床試験では、前治療薬の違いにより本剤の有効性及び安全性に差は認められておらず（5.3.5.4-2: 試験番号 C1538a/401/NA/US＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞）、これらの結果を考慮すると前治療薬については現時点で特に大きな問題はないと考えるが、塩酸クロミプラミンと併用した際の安全性なども含め、前治療薬、併用療法等が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

（6）本剤の有効性と対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1: CN-0301）において、カタプレキシーのある群で有効性が低いという傾向があり、HLA-DR15陽性患者ではMWT平均睡眠潜時で有意な改善が認められていないことから、国内で典型的と考えられているナルコレプシー患者（カタプレキシー有り、HLA-DR15陽性）で、本剤が有効ではない可能性について申請者の見解を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1: CN-0301）の有効性を主要評価項目であるMWT平均睡眠潜時の変化を指標にして本剤の有効性をカタプレキシーの有無で分けると、投与前後差（平均値）は、カタプレキシーあり（n=31）で2.01分、なし（n=10）で4.18分であり、カタプレキシーなしの患者でMWT平均睡眠潜時の延長が大きい傾向にあったが、統計的に有意な差は認められなかったこと（p=0.172、2-sample t-test）、HLA-DR15陽性と陰性に分けてMWT平均睡眠潜時の前後差（平均値）を比較すると、陽性（n=21）では0.57分、陰性（n=20）では4.60分であり、HLA-DR15陰性患者でのMWT平均睡眠潜時は陽性患者に比し有意（p=0.001、2-sample t-test）に延長するが、HLA-DR15陽性患者では本剤の投与前後でMWT平均睡眠潜時の有意な延長が認められなかったこと、EDSの回数及び総時間、ESSスコアの本剤投与前後の変化を、カタプレキシーの有無及びHLA-DR15陽性・陰性に分けて解析したところ、各副次評価項目ではカタプレキシーの有無又はHLA-DR15の陰性・陽性で有効性に明確な差は認められなかったこと、米国第Ⅲ相臨床試験2試験（5.3.5.1-2: C1538a/301/NA/US及び5.3.5.1-3：C1538a/302/NA/US）の結果を併合した解析で、MWTの平均睡眠潜時、EDSの回数及び総時間並びにESSスコアのいずれにおいても、本剤はカタプレキシーの有無（あり n=281、なし n=69）

あるいは HLA-DR15 の陰性・陽性（陰性 n=203、n=121）によらず、有意な改善を示したこと等を説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1: CN-0301）と米国第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-2: C1538a/301/NA/US 及び 5.3.5.1-3: C1538a/302/NA/US）の差の原因については明らかではなく、カタプレキシーの有無又は HLA-DR15 の陰性・陽性の別が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないが、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1: CN-0301）での例数が少なかったことなどによる影響もあると考えられることを説明した。

機構は、EDS 以外のナルコレプシーの症状（カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚）への本剤の影響の有無について説明することを申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）での本剤群とプラセボ群のカタプレキシー、睡眠麻痺及び入眠時幻覚に対する影響について、各症状の 1 週間あたりの回数を治験薬投与前（ベースライン）と比較した結果、本剤群では、カタプレキシーの回数は 1 週目で増加し、2 週目以降はやや減少したが、ベースライン値に比して有意差は認められなかったこと、睡眠麻痺及び入眠時幻覚の回数は本剤投与後に減少傾向にあったが、いずれの時点でも有意な変化は認められなかったことから、本剤は REM 睡眠関連症状であるカタプレキシー、睡眠麻痺及び入眠時幻覚に対する効果はないものと考えられたことを説明した。

機構は、以上について、カタプレキシーの有無又は HLA-DR15 の陰性・陽性の別が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないが、国内での検討が少数例であり、海外での臨床試験結果等を考慮すると、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。今後、患者背景が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。また機構は、本剤は EDS に対する効果は認められるものの、カタプレキシー、睡眠麻痺及び入眠時幻覚に対する効果は認められていないことから、この点について注意喚起が必要と考えており、その詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（7）安全性について

機構は、頻度の高い有害事象として「頭痛」が認められているが、頭痛が生じる機序及び対処法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、頭痛は種々の原因による脳血流量の変化、腫瘍等による圧迫が原因で生じると考えられるが、麻酔ラットの脳血流量を本剤は変化させないと報告されており（Florence G et al, *Exp Brain Res*, 135: 552-556, 2000）、血流の変化によるものではないと考えられること、ナルコレプシーで偏頭痛が多いという報告（Dahmen N et al, *Cephalalgia*, 23: 14-19, 2003）があるものの、偏頭痛の発生率は一般と変わらず、緊張型頭痛が多いとの報告（The DMKG study group, *Cephalalgia*, 23: 786-789, 2003）もあることから、睡眠障害患者では頭痛に対する閾値が低下している可能性が考えられるが、明確な原因は不明であることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）では、有害事象として頭痛とともに筋骨格硬直（全例が頭痛と併発）が多く認められており、本剤の頭痛は緊張型頭痛が多い可能性が考えられたこと、認められた頭痛の多くは自然消退していること、米国で実施された長期投与試験（5.3.5.2-1: C1538a/301/NA/US/長期及び 5.3.5.2-2: C1538a/302/NA/US/長期）において、頭痛の治療を目的と

して用いられた併用薬はアセトアミノフェン、イブプロフェン及びアスピリン等であり、これらの併用により消退していることから、頭痛が持続または繰り返す場合は鎮痛薬の服用が効果的と考えられることを説明した。

機構は、国内外の有害事象発現率に相違がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CN-0301）及び米国第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: C1538a/301/NA/US 及び 5.3.5.1-3: C1538a/302/NA/US）で認められた有害事象のうち、国内試験で発現率が高かった事象は頭痛、動悸、口渇、食欲不振及び発熱等であり、米国試験で発現率が高かった事象は神経過敏及び悪心等であったが、本剤の副作用として頭痛が最も多く認められていることは国内外で同様であり、動悸等の心血管系、口渇や食欲不振等の消化器系、神経過敏等の中枢神経系の副作用は発現頻度に差があるものの日米に共通して認められていることから、本剤の安全性に国内外で大きな差はないと考えることを説明した。

機構は、認められている多くの事象は軽度であり、特に現時点で大きな問題はないと考えるが、動悸等の心血管系の有害事象も認められており、国内での症例数が少なく、長期投与時の安全性は十分に確認されていないことから、製造販売後には、長期投与時の安全性も含めて検討する必要があると考える。

（8）乱用について

機構は、本剤の依存性、薬物乱用に関する海外における市販後調査及び文献、類薬における情報等を調査・整理して説明することを申請者に求めた。

申請者は、海外市販後調査によると、本邦での承認申請時までに受領した、1994 年 10 月から 2004 年 8 月までに米国 Cephalon 社が集積した市販後自発報告で薬物依存/乱用症例としての報告は 10 例あり、2005 年 7 月 31 日までに同様な症例として、5 例の追加情報を得たこと、これまでのところ、本剤の使用に関連し、Cephalon 社の医薬品安全性監視データベースで特定された薬物依存に関連する重篤例の報告が合計 7 例あり、このうち 5 例には薬物乱用、アルコール乱用、多剤乱用歴が、残り 2 例にはうつ病の既往があったことから、特に過去に薬物乱用の既往のあった症例では、本剤により薬物乱用又は薬物依存が発現する可能性が示唆されたことを説明した。また申請者は、Cephalon 社は自社が実施する市販後調査に加え、Haight Ashbury Free Clinics（米国サンフランシスコにおいて薬物乱用者の治療や社会復帰の支援を行っている機関）に依頼して「本剤の市販後の誤用/乱用調査プログラム」を継続中であり、本プログラムは、本剤の上市時に米国で開始され、本剤の使用を監視する目的で、薬物乱用や誤用を示唆するあらゆる情報を継続的に収集し、「広域ネット」手法を取り、使用を言及する情報源、使用背景等あらゆる適応症を監視していること、情報源には、インターネットおよび活字メディア（雑誌、新聞など）、学術的／生物医学的文献、薬物の傾向に関する全国調査及び疫学情報、嗜癖治療の専門家、従業員に対する薬物検査プログラム、法執行、教育、医療プログラムに携わる専門家が含まれていること、Haight Ashbury Free Clinics での評価（Myrick H et al, *Ann Clin Psychiatry*, 16: 101-109. 2004、5.3.6-5（参考資料））では、本剤は覚醒促進能があるため興奮薬と考えられているが、非臨床及び臨床試験、市販後の使用経験から得られたエビデンスでは、本剤が大規

模な乱用を起こす可能性は極めて低いと考えられ、ヒトで薬物依存を形成する可能性は低いと報告されていることを説明した。その上で、本剤の依存形成能を完全に否定することはできないため、本剤の使用に際して注意が必要と考えていることを併せて説明した。

機構は、本剤は既に本邦で第一種向精神薬に指定されており、取扱い方法が厳格に規定され、臨床現場において適切に管理、処方されると考えられることから、本邦の医療環境下で本薬が乱用される可能性は低いと考えるが、本剤の乱用や依存性については、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

１．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

２．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CN-0101、CN-0102、CN-0103、CN-0301）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱（異常変動の判定）、症例報告書と原資料の矛盾、治験審査委員会の開催条件及びモニタリングの不備等が認められたものの、特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、本剤のナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気に対する有効性は示されていると判断するが、本剤の用法・用量については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また、長期投与時の安全性、乱用や依存性に関する有害事象、塩酸クロミプラミン等の薬剤との併用時における安全性等については、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 11 月 2 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）製造販売後調査について

機構は、本剤に関して国内で検討された症例数は少なく、本剤の有効性及び安全性に関して、カタプレキシーの有無等の患者背景や前治療薬・併用薬による影響、酵素誘導が生じる可能性、甲状腺機能、心血管系の有害事象、肝機能低下との関連、依存性等について検討する必要があると考え、製造販売後の調査計画について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与対象が希少疾病[4)]であることを考慮すると多くの症例を集積するのは困難であるが、本剤が投与された全例を対象とした使用成績調査を 1 年程度実施し、本剤を 8 週間投与した症例を 500 例程度集積したいと考えていること、この調査の中で、患者背景や前治療薬・併用薬による影響について検討するとともに、甲状腺機能、心血管系有害事象、肝機能低下・肝障害を重点調査項目として安全性について検討することを説明した。また申請者は、別途 1 年間の長期特定使用成績調査（目標症例: 100 例以上）を実施して、依存性との関連、血中濃度との関連についても検討することを説明するとともに、これら 2 つの調査では、EDS や ESS スコアだけでなく、MWT についても可能な限り収集して本剤の有効性と各種要因との関係を検討したいと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承した。

（2）その他の事項

機構は、本剤の用法・用量に関して、増減量のメリットは必ずしも明確ではないものの、本剤の投与対象が希少疾病であること及び国内長期投与試験や海外での状況を踏まえると、増量や減量の余地を残すことが望ましいとの専門委員の意見などを考慮すると、特に現状での用法・用量を変更する必要はないと判断した。なお、用量と有効性及び安全性との関連については、製造販売後調査の中で検討することとなっている。

また機構は、本剤はカタプレキシー等の日中の過度の眠気以外のナルコレプシー症状に対して効果を示さない旨を添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で記載すること、本剤の作用機序が現時点で明確になっていないことから、「薬効薬理」の項における記載は事実関係のみを記載することなどを指示し、添付文書が改訂された。

4: 平成 11 年度の厚生省による調査で、ナルコレプシー患者は約 2000 例程度と推計されており、このうちの一部が本剤の投与対象と考えられている。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。希少疾病用医薬品であることから本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気

［用法・用量］　通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200mg を朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 300mg までとする。