

審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 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22年5月20日

[審 議 結 果]

平成 23 年 11 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 5 年 10 ヶ月とされた。

審査報告書

平成 23 年 10 月 19 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]	モディオダール錠 100 mg
[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 22 年 5 月 20 日
[剤形・含量]	1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 10 月 19 日

[販 売 名] モディオダール錠 100 mg
[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 22 年 5 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の持続陽圧呼吸（Continuous positive airway pressure: CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、患者背景（年齢、性別、体重及び BMI 等）と本剤の有効性及び安全性の関係、合併症に対する影響、心血管系有害事象、精神障害に関連する有害事象、皮膚障害に関連する有害事象並びに依存及び乱用に関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 下記疾患に伴う日中の過度の眠気
・ナルコレプシー
・持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群
(下線部今回変更、追加)

[用法・用量] 通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200 mg 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 300 mg までとする。

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	モディオダール錠 100 mg
[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 22 年 5 月 20 日
[剤型・含量]	1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<u>下記疾患に伴う日中の過度の眠気</u> ・ナルコレプシー ・持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (下線部今回変更、追加)
[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 200 mg 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 300 mg 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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS）は、睡眠中の上気道の虚脱が契機となって上気道の閉塞と再開が繰り返し引き起こされるが、それに伴う低酸素血症、高炭酸ガス血症、アシドーシス及び胸腔内圧の低下によって交感神経活動が高まり、覚醒反応が生じるため、二次的に睡眠の断片化と深睡眠が欠如して睡眠不足となり、起床時の頭痛、日中の過度の眠気、記憶力・集中力の低下及び疲労感等の症状を呈する。本邦ではアセタゾラミド（ダイアモックス®錠）が「睡眠時無呼吸症候群」の効能・効果で承認されているが、OSAS に伴う日中の過度の眠気に対する効能・効果を有する薬剤はない。

本剤の有効成分であるモダフィニルは、フランス Lafon 社（現 Cephalon France 社）にて発見され、本邦においては 2007 年 1 月に、ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気の効能・効果で承認されている。

海外では本剤は、2011 年 4 月現在、31 の国又は地域で承認されており、今回の申請効能・効果である OSAS に関連する効能・効果は米国等 7 ヶ国で承認されている。なお、欧州においては本剤の適応について再評価が行われ、ナルコレプシー以外の効能・効果におけるリスク・ベネフィットバランスは明確ではないとして、2011 年 1 月に効能・効果がナルコレプシーに限定されている（欧州での経緯については、「3. 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＞（5）欧州において OSAS に係る効能・効果が削除された経緯等について」の項参照）。

本邦における本剤の OSAS に伴う日中の過度の眠気に対する臨床開発は、20 年 月より開始され、20 年 月に製造販売承認事項一部変更申請が行われたが、国内臨床試験（参考 5.3.5.1-8: AFT-801-0303）において が判明し、試験成績の評価が困難と判断されたことから、当該申請については 20

年■月に取り下げられた。その後、国内臨床試験（5.3.5.1-1: AFT-801- 0305）が追加で実施され、その結果も踏まえて、今般製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本申請は、新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績は提出されていない。

2. 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>

効力を裏付ける試験として、ナルコレプシーに係る効能・効果承認後に実施された試験成績が提出された。数値については、特に記載のない限り平均値 ± 標準誤差で示している。

（1）効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 作用機序試験

① 受容体等結合試験

本薬（ラセミ体）、本薬 *R* 体及び本薬 *S* 体のドパミントランスポーター（DAT）に対する親和性について、ラット線条体膜ホモジネートを用いて検討した結果、 IC_{50} はそれぞれ 4.0 ± 0.6 、 4.1 ± 1.2 及び $4.2 \pm 1.2 \mu M$ であった（4.2.1.1.2-1）。

ヒトの各種 G タンパク共役受容体（アドレナリン（ α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 β_1 及び β_2 ）、セロトニン（5-HT₇）、ヒスタミン（H₃）、ニューロペプチド Y（Y₄）、血管作動性消化管ペプチド及びガラニン（Gal₁、Gal₂ 及び Gal₃）受容体）に対する本薬の親和性について、各受容体を発現させた細胞膜ホモジネートを用いて検討した結果、本薬（100 μM ）はいずれの受容体にも親和性を示さなかった（4.2.1.1.2-2）。

ヒトオレキシン 1 受容体を発現させた培養細胞を用いて、オレキシン A（0.57 nM）による細胞内カルシウム濃度上昇に対する本薬、*R* 体及び *S* 体（いずれも 0.1～10 μM ）の作用を検討した結果、いずれも影響を及ぼさなかった（4.2.1.1.2-3）。

ヒトムスカリン（M₁、M₂、M₃、M₄ 及び M₅）受容体に対する本薬の親和性について、各受容体を発現させた細胞膜ホモジネートを用いて検討した結果、本薬（0.03～100 μM ）はいずれの受容体にも親和性を示さなかった（4.2.1.1.2-4）。

② 神経伝達物質の取り込み試験（4.2.1.1.2-5）

ヒトニューロブラストーマ細胞（SK-N-SH 細胞¹⁾）を用いて、本薬のノルアドレナリン（NA）及びドパミン（DA）取り込み阻害作用について検討した結果、本薬は 10 μM 以上で濃度の上昇に伴って NA 及び DA 取り込み阻害作用を示し、NA 取り込み阻害作用の IC_{50} （平均値 ± 標準偏差）は $124.2 \pm 4.5 \mu M$ であった。なお、DA 取り込み阻害作用について、本薬の最大濃度（1000 μM ）における阻害率は 65 % であり、 IC_{50} は算出できなかった。

2) *in vivo* 作用機序試験

¹⁾ SK-N-SH 細胞には DAT 及びセロトニン（5-HT）トランスポーターは発現しておらず、ノルアドレナリントランスポーター（NET）を介して NA 及び DA が細胞内に取込まれるものと考えられている。

NET ノックアウトマウス及び野生型マウスに本薬 (25 mg/kg) を腹腔内投与 (i.p.) することにより誘発される自発運動量増加作用に対するニソキセチン (20 mg/kg, i.p.) の影響を検討した結果、いずれの表現型においてもニソキセチンの影響は認められなかった (4.2.1.1.3-1)。

ドパミン β -ヒドロキシラーゼのホモノックアウト ($Dbh^{-/-}$) マウス及びヘテロノックアウト ($Dbh^{+/-}$) マウスを用いて本薬 (6.25~25 mg/kg, i.p.) の睡眠潜時に対する影響を検討したとき、いずれの表現型においても用量の増加に伴って睡眠潜時が延長し、25 mg/kg 群では $Dbh^{-/-}$ マウスにおいて $Dbh^{+/-}$ マウスと比較して有意な延長が認められた。また、同様に本薬 (6.25~50 mg/kg, i.p.) の自発運動量に対する影響を検討したとき、いずれの表現型においても用量の増加に伴って自発運動量が増加し、25 mg/kg 群では $Dbh^{-/-}$ マウスにおいて $Dbh^{+/-}$ マウスと比較して有意な増加が認められた。さらに、本薬 (50 mg/kg, i.p.) の自発運動量増加作用に対するプラゾシン (0.5 mg/kg, i.p.) の影響を検討したとき、 $Dbh^{+/-}$ マウスではプラゾシンにより本薬投与時の自発運動量が減弱したが、 $Dbh^{-/-}$ マウスでは影響を受けなかった (4.2.1.1.3-2)。

3) 代謝物の薬理試験 (4.2.1.1.4-1)

ラットに本薬スルホン体 (100 及び 300 mg/kg, i.p.) を投与し、睡眠・覚醒に対する影響を検討した結果、いずれの用量においても覚醒時間の増加が認められ、REM (Rapid Eye Movement) 睡眠の割合が減少した。また 300 mg/kg 群では徐波睡眠の割合の減少が認められた。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、ナルコレプシーに係る効能・効果が承認された後に得られた知見を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」の効能・効果に係る審査においては、DAT の阻害作用、正常なカテコールアミン神経系存在下での GABA 系の抑制作用並びにヒスタミン神経及びオレキシン神経の活性化が本薬の作用機序である可能性を説明しているが (ナルコレプシーに係る審査報告書 (平成 18 年 11 月 10 日付)、審査報告 (1) 「II. 提出された資料の概略及び審査の概略、3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要」の項参照)、近年、軽度の覚醒促進作用を発現する用量における本薬の作用が、ドパミン受容体拮抗薬で減弱すること (Qu WM et al, *J Neurosci*, 28: 8462-8469, 2008)、 $Dbh^{-/-}$ マウスにおいて本薬の覚醒促進作用が非選択的ドパミン受容体拮抗薬であるフルペンチキソールにより抑制されること (Mitchell HA et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 91: 217-222, 2008)、ラット腹側被蓋野及び黒質脳切片において本薬のドパミンニューロン発火に対する作用がドパミン D_2 受容体拮抗薬のスルピリドにより抑制されること (Korotkova TM et al, *Neuropharmacology*, 52: 626-633, 2007) が報告されており、本薬の覚醒促進作用の機序としてドパミン系が関与していることを示唆する知見が累積していることを説明した。また申請者は、本薬は DAT より弱いものの NET に対する親和性を示すこと (Madras BK et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 319: 561-569, 2006、Zolkowska D et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 329, 738-746, 2009)、本薬の覚醒促進作用の発現には DAT と NET に対する阻害作用の協調が必要であると推測されること (Wisor JP et al, *Neuroscience*, 132: 1027-1034, 2005、Mitchell HA et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 91: 217-222, 2008) が報告されていることを併せて説明した。

機構は、本薬により OSAS 又は気道閉塞が悪化する可能性がないか、薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ナルコレプシーに係る効能・効果の審査に際して提出した非臨床試験において、イヌの心電図パラメータを含む循環動態及び呼吸数に対して本薬はほとんど影響を及ぼさず（ナルコレプシーに係る承認申請時資料 4.2.1.3-2、4.2.1.3-3、4.2.1.4-1）、イヌ睡眠時呼吸障害モデルにおいて本薬は呼吸障害に対して影響を及ぼさなかったこと（ナルコレプシーに係る承認申請時資料 4.2.1.1.1-5）、本薬は気管収縮を誘発するメディエーター（ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン及びロイコトリエン等）を末梢で遊離させるという知見は得られていないことを踏まえると、本薬が OSAS 又は気道閉塞に対して悪影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、申請者の説明に大きな問題はないものと考えているが、本薬投与時の原疾患への影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（ii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請における用法・用量はナルコレプシーに係る既承認用法・用量と同じであることから、新たな毒性試験は実施されていないが、米国でのナルコレプシーに係る審査の過程において規制当局より、提出したがん原性試験における高用量群が最大耐量に至っていない可能性を指摘され、米国での承認後にトランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験の実施を指示されたため、当該試験成績（Tg.AC マウスを用いたがん原性試験の成績）が提出された。

（1）がん原性試験（4.2.3.4.2-1）

Tg.AC マウス（雌雄各 20 例/群）に本薬 125、250、500 mg/kg/日を 26 週間経皮投与したとき、腫瘍の発生頻度及び種類について、本薬群と陰性対照（溶媒投与）群との間で差は認められず、本薬のがん原性は陰性と判断されている。また、本薬投与に起因する非腫瘍性病変として小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、当該所見は薬物代謝酵素誘導によるものと考えられている。

＜審査の概略＞

機構は、本試験成績については特段の問題はないと判断し、申請者の説明を了承した。

3. 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＞

評価資料として日本人 OSAS 患者を対象とした試験（5.3.3.2-1: AFT-801-0304）及び外国人 OSAS 患者を対象とした試験（5.3.3.2-3: C1538a/303/AP/US-UK/DB）における薬物動態の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物（アシッド体及びスルホン体）濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）又は液体クロマトグラフィー/紫外吸光検出法（HPLC-UV 法）によってバリデートされた方法で測定された（定量下限はそれぞれ 0.1 及び 0.10 µg/mL）。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）患者における検討

＜日本人における成績＞

日本人 OSAS 患者 114 例を対象に、本剤 100、200 又は 300 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、各評価時期の血漿中未変化体、スルホン体及びアシッド体濃度は下表のとおりであり、用量の増加に伴って血漿中濃度の上昇が認められた (5.3.3.2-1)。

表 日本人 OSAS 患者に本剤を 52 週間経口投与したときの血漿中薬物濃度推移 (µg/mL)

	投与量	1 週	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週
未変化体	100 mg	—	0.61 ± 0.13 (2)	1.39 ± 0.87 (3)	1.16 ± 0.86 (4)	1.25 ± 0.99 (4)	1.14 ± 0.77 (5)
	200 mg	1.65 ± 1.21 (114)	1.58 ± 1.19 (110)	1.59 ± 1.21 (74)	1.34 ± 0.96 (69)	1.49 ± 1.06 (64)	1.54 ± 1.18 (62)
	300 mg	—	—	2.19 ± 1.36 (27)	2.22 ± 1.41 (30)	2.78 ± 2.05 (31)	2.47 ± 1.53 (30)
アシッド体	100 mg	—	0.20 ± 0.07 (2)	0.84 ± 0.64 (3)	0.55 ± 0.52 (4)	0.63 ± 0.73 (4)	0.51 ± 0.57 (5)
	200 mg	0.71 ± 0.88 (114)	0.71 ± 0.90 (110)	0.66 ± 0.76 (74)	0.53 ± 0.65 (69)	0.63 ± 0.76 (64)	0.67 ± 0.91 (62)
	300 mg	—	—	0.92 ± 0.92 (27)	0.91 ± 1.07 (30)	1.21 ± 1.23 (31)	1.11 ± 1.17 (30)
スルホン体	100 mg	—	0.29 ± 0.06 (2)	0.28 ± 0.06 (3)	0.25 ± 0.04 (4)	0.32 ± 0.09 (4)	0.29 ± 0.08 (5)
	200 mg	0.70 ± 0.39 (114)	0.78 ± 0.60 (110)	0.70 ± 0.45 (74)	0.66 ± 0.52 (69)	0.66 ± 0.57 (64)	0.69 ± 0.52 (62)
	300 mg	—	—	1.18 ± 0.59 (27)	1.08 ± 0.48 (30)	1.26 ± 0.78 (31)	1.27 ± 0.92 (30)

() 内は評価例数

<外国人における成績>

外国人 OSAS 患者 (薬物動態評価例数 294 例) を対象に本剤 200 又は 400 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したとき、投与 4 及び 12 週後の血漿中未変化体、アシッド体及びスルホン体濃度は下表のとおりであり、400 mg 群のスルホン体以外では、投与 4 週後と比較し、投与 12 週後で血漿中濃度が低下する傾向が認められた (5.3.3.2-3)。

表 外国人 OSAS 患者に本剤を 12 週間経口投与したときの血漿中薬物濃度 (µg/mL)

	未変化体		アシッド体		スルホン体	
	4 週	12 週	4 週	12 週	4 週	12 週
200 mg 群	1.83 ± 1.35 (86)	1.27 ± 0.70 (83)	0.69 ± 0.77 (86)	0.45 ± 0.41 (83)	0.85 ± 1.13 (86)	0.63 ± 0.78 (83)
400 mg 群	2.84 ± 2.07 (76)	2.31 ± 1.31 (70)	0.94 ± 1.06 (76)	0.77 ± 0.82 (70)	1.41 ± 1.35 (76)	1.76 ± 3.49 (70)

() 内は評価例数

<審査の概略>

(1) ナルコレプシー患者と OSAS 患者における薬物動態の異同について

機構は、ナルコレプシー患者と OSAS 患者における薬物動態の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ナルコレプシー患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ナルコレプシーに係る承認申請時資料 5.3.3.2-3: C1538a/301/NA/US 及び 5.3.3.2-5: C1538a/302/NA/US) 並びに OSAS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-3: C1538a/303/AP/US-UK/DB) における本剤 200 mg 投与時の血漿中未変化体及び代謝物のトラフ濃度を比較した結果は下表のとおりであり、外国人ナルコレプシー患者及び OSAS 患者で薬物動態に差異はないと考えられることを説明した。

表 外国人ナルコレプシー患者及び OSAS 患者における血漿中トラフ濃度 (µg/mL)

	対象患者	3 週又は 4 週 ^{a)}	6 週	9 週又は 12 週 ^{b)}
未変化体	ナルコレプシー	1.33 ± 0.83 (93)	1.35 ± 0.99 (93)	1.21 ± 0.73 (91)
	OSAS	1.82 ± 1.57 (79)	1.52 ± 0.89 (69)	1.54 ± 1.28 (68)
アシッド体	ナルコレプシー	1.85 ± 1.41 (73)	1.26 ± 0.65 (73)	0.39 ± 0.47 (93)
	OSAS	0.39 ± 0.47 (93)	0.35 ± 0.39 (93)	0.31 ± 0.20 (91)
スルホン体	ナルコレプシー	0.49 ± 0.59 (79)	0.50 ± 0.62 (69)	0.46 ± 0.61 (69)
	OSAS	0.71 ± 0.80 (73)	0.44 ± 0.37 (73)	0.70 ± 0.66 (93)
スルホン体	ナルコレプシー	0.70 ± 0.66 (93)	0.67 ± 0.76 (93)	0.70 ± 0.63 (91)
	OSAS	1.11 ± 1.63 (79)	0.94 ± 0.93 (69)	1.00 ± 1.38 (69)
スルホン体	ナルコレプシー	0.80 ± 1.11 (73)	0.60 ± 0.74 (73)	0.60 ± 0.74 (73)
	OSAS	0.80 ± 1.11 (73)	0.60 ± 0.74 (73)	0.60 ± 0.74 (73)

() 内は評価例数

a) ナルコレプシー患者では 3 週、OSAS 患者では 4 週

b) ナルコレプシー患者では 9 週、OSAS 患者では 12 週

また申請者は、日本人及び外国人 OSAS 患者における薬物動態について、国内長期投与試験 (5.3.3.2-1) で初めて本剤が投与された症例（前試験がプラセボ群であった症例）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.3.2-3）の 200 mg 群における投与 4 週後の血漿中薬物濃度を比較した結果は下表のとおりであり、国内外で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 日本人及び外国人 OSAS 患者における投与 4 週後の血漿中薬物濃度 (µg/mL)

	日本人 (34 例)	外国人 (73 例)
未変化体	1.64 ± 1.25	1.85 ± 1.41
アシッド体	0.74 ± 0.95	0.71 ± 0.80
スルホン体	0.86 ± 0.73	0.80 ± 1.11

その上で申請者は、健康成人とナルコレプシー患者での薬物動態は類似しており、日本人及び外国人健康成人における薬物動態に大きな差異は認められていないこと（ナルコレプシーに係る審査報告書（平成 18 年 11 月 10 日付）、審査報告 (1) 「Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）を踏まえると、日本人ナルコレプシー患者及び OSAS 患者で薬物動態に大きな差異はないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与時には酵素誘導が生じる可能性が考えられていることから（ナルコレプシーに係る審査報告書（平成 18 年 11 月 10 日付）、審査報告 (1) 「Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 代謝酵素誘導について」の項参照）、OSAS 患者に本剤を長期投与した際に酵素誘導が生じる可能性について説明するとともに、臨床上問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の薬物動態について検討するため、国内長期投与試験 (5.3.3.2-1) で初めて本剤が投与された症例におけるトラフ値のうち、「投与開始から投与量が 200 mg で維持された採血ポイントから得られた測定値」かつ「服薬開始後、治療期 1 週時の採血時刻と前日の服薬時刻との間隔 (a) を基準時間とし、以後の来院時の採血時刻と前日の服薬時刻との間隔が $a \pm 4$ 時間以内に採血された症例の測定値」（200 mg タイムウィンドウ値）を用いて、長期投与時の血漿中薬物濃度推移を検討した結果は下表のとおりであり、52 週を通じて大きな変化は認められなかったことを説明した。

表 国内長期投与試験における 200 mg 投与時の血漿中薬物濃度 (µg/mL)

	1 週 (42 例)	4 週 (34 例)	16 週 (23 例)	28 週 (21 例)	40 週 (18 例)	52 週 (16 例)
未変化体	1.13 ± 0.52	1.08 ± 0.35	0.93 ± 0.36	0.91 ± 0.58	0.91 ± 0.36	1.04 ± 0.32
アシッド体	0.26 ± 0.18	0.27 ± 0.22	0.23 ± 0.17	0.26 ± 0.45	0.24 ± 0.29	0.26 ± 0.30
スルホン体	0.68 ± 0.36	0.82 ± 0.49	0.70 ± 0.42	0.58 ± 0.35	0.64 ± 0.40	0.84 ± 0.41

その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-3) において投与 12 週における血漿中未変化体濃度が投与 4 週と比較して低値を示しており、国内外で差異が認められたが、その要因として海外第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-3) では、投与 4 週において著しく血漿中未変化体濃度が高い症例 (3 µg/mL 以上) が含まれていたことによる影響と考えられること、当該試験ではベースライン及び投与 12 週における血漿中薬物濃度測定は入院管理下で採血していたため、服薬時間がコントロールされており、厳密なトラフ値を測定できていたものと考えられるが、投与 4 週では外来来院時に測定することとしていたため、当日服薬してから来院した症例が含まれ、測定値が高値を示した可能性が考えられることを説明した。なお申請者は、国内外臨床試験ともに、長期投与時に有効性が減弱する傾向は認められなかったことを説明し、本剤の酵素誘導作用が血漿中薬物濃度を変動させる可能性は否定できないものの、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、現在提示されている国内外臨床試験成績からは、日本人ナルコレプシー患者と OSAS 患者で薬物動態に大きな差異はなく、OSAS 患者において酵素誘導に伴う本剤の血漿中薬物濃度の低下が臨床

上問題となる可能性は低いと考えるが、OSAS 患者における長期投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

(2) OSAS 患者における薬物相互作用について

機構は、OSAS患者で本剤と併用が想定される薬剤について説明した上で、本剤との薬物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、本剤は一部が CYP3A4 で代謝され、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導すると考えられること、OSAS 患者では心血管系障害、脳血管障害及びメタボリックシンドローム等を合併していることが多いことから（塩見利明ら、*日本医師会雑誌*, 137: 1437-1442, 2008、榊原博樹、*別冊 日本臨床*, 9: 513-523, 2009）、これらの疾患の治療に用いられる薬剤のうち、CYP3A4 を阻害又は CYP2C9、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 により代謝を受ける薬剤について相互作用を検討した結果、CYP3A4 を阻害する薬剤及び CYP2B6 により代謝される薬剤はなく、CYP2C9 で代謝される薬剤としてワルファリンカリウム、トルブタミド、グリメピリド、ナテグリニド、フルバスタチンナトリウム、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、CYP2C19 で代謝される薬剤としてプロプラノロール塩酸塩、CYP1A2 で代謝される薬剤としてワルファリンカリウム及びプロプラノロール塩酸塩、CYP3A4 で代謝される薬剤としてグリベンクラミド、シタグリプチンリン酸塩、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、セリバスタチンナトリウム、Ca 拮抗剤、アリスキレンフマル酸塩、シロスタゾール、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、エプレレノン及びワルファリンカリウムが挙げられるが、ワルファリンについては既に添付文書上で注意喚起がなされていること、その他の薬剤については海外市販後データ（1994 年 9 月 1 日（国際誕生日）～2011 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 2,126,050 人年）において併用時の有害事象が報告されているものの、報告頻度は低く、認められた事象は薬物相互作用に起因するものと考えにくい、もしくは情報が不足しており薬物相互作用と判断することは困難であると考え、現時点で新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、OSAS 患者で併用が想定される薬剤との相互作用について、現時点では新たな注意喚起は必要ないと考えるが、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は、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、持続陽圧呼吸（Continuous positive airway pressure: CPAP）治療中の OSAS に伴う日中の過度の眠気（Excessive Daytime Sleepiness: EDS）を有する患者を対象とした国内臨床試験 2 試験（5.3.5.1-1: AFT-801-0305 及び 5.3.5.2-1: AFT-801-0304）の成績が提出され、海外臨床試験 4 試験（5.3.5.1-2: C1538a/402/AP/US/DB、5.3.5.1-3: C1538a/303/AP/US-UK/DB、5.3.5.2-2: C1538a/402/AP/US/OL、5.3.5.2-3: C1538a/303/AP/US-UK/OL）の成績も提出された。その他、参考資料として国内臨床試験（参考 5.3.5.1-8: AFT-801-0303）²⁾ の成績等が提出された。

²⁾ 本試験においては、プラセボ又は本剤 200 mg が二重盲検下で 4 週間投与されたが、試験終了後に ████████ が判明し、試験成績の評価は困難と判断され、参考資料とされた。なお本試験において、重篤な有害事象は認められていない。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: AFT-801-0305<20 年 月～20 年 月>)

CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS を有する患者 (目標症例数 102 例、各群 51 例) を対象に、EDS に対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、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 又はプラセボを 1 日 1 回朝に経口投与すると設定され、投与期間は 4 週間と設定された。

総投与症例 114 例 (プラセボ群 62 例、本剤群 52 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性及び安全性解析対象であった。また、50 例 (プラセボ群 28 例、本剤群 22 例) が覚醒維持検査 (Maintenance of Wakefulness Test: MWT) 解析対象であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時のエプワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale: ESS) 合計スコアは下表のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

表 最終評価時における ESS 合計スコアの変化量 (FAS)

投与群	例数	ESS 合計スコア ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b) c)}	プラセボとの対比較 ^{c)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95 %信頼区間]	p 値
プラセボ群	62	14.60 ± 3.12	12.08 ± 3.93	-2.44 ± 0.51	-4.17 [-5.66, -2.69]	< 0.001
本剤群	52	14.27 ± 2.67	7.75 ± 4.52	-6.61 ± 0.55		

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、副次評価項目である MWT における平均睡眠潜時は下表のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた ($p = 0.009$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

表 最終評価時における MWT 平均睡眠潜時の変化量 (分)

投与群	例数	平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b) c)}	プラセボとの対比較 ^{c)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95 %信頼区間]	p 値
プラセボ群	28	14.33 ± 4.55	13.85 ± 5.13	-0.37 ± 0.78	3.20 [0.84, 5.56]	0.009
本剤群	22	13.95 ± 5.48	16.92 ± 3.22	2.83 ± 0.88		

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 32.3 % (20/62 例)、本剤群 44.2 % (23/52 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 22.6 % (14/62 例)、本剤群 36.5 % (19/52 例) で認められ、主な事象は頭痛 (プラセボ群 4 例、本剤群 6 例)、動悸 (プラセボ群 0 例、本剤群 2 例)、不眠症 (プラセボ群 0 例、本剤群 2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図³⁾ について、本剤群 2 例 (洞性頻脈及び洞性徐脈各 1 例) およびプラセボ群 1 例 (心室性期外収縮) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS を有する患者において、本剤 200 mg の有効性が示され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

³⁾ 本項においては、治験担当医師により臨床的に意味のある心電図異常と判定された症例について記載しており、認められた所見はすべて有害事象として集計されている。

(2) 長期投与試験 (5.3.5.2-1: AFT-801-0304<20 年 月~20 年 月>)

プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1-8: AFT-801-0303)²⁾ の完了症例 (目標症例数 100 例) を対象⁴⁾ に、本剤の長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 200 mg (1 日 1 回朝に経口投与) を開始用量とし、患者の状態に応じて 100~300 mg の範囲で適宜増減が可能⁵⁾ (ただし 1 回の増減量幅は 100 mg) と設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例 114 例全例が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 221.1 ± 55.6 mg であり、各投与量の分布は 100 mg 7.0 % (8/114 例)、200 mg 64.9 % (74/114 例)、300 mg 28.1 % (32/114 例) であった。

有効性評価項目である ESS 合計スコアの推移は下表のとおりであった。

表 ESS 合計スコアの推移

評価時期	例数	合計スコア	変化量
ベースライン	114	14.71 ± 2.75	—
1 週	114	8.94 ± 4.67	-5.77 ± 5.12
4 週	112	8.84 ± 4.23	-5.88 ± 4.71
12 週	106	8.03 ± 4.27	-6.77 ± 4.51
24 週	103	7.11 ± 4.07	-7.67 ± 4.38
52 週	97	6.66 ± 3.86	-7.96 ± 4.21
最終評価時	114	7.15 ± 4.06	-7.56 ± 4.45

平均値 ± 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、95.6 % (109/114 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 3 例 (胆石症、白内障及び十二指腸新生物各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、52.6 % (60/114 例) に認められ、主な事象は、頭痛 19 例、動悸 4 例等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、収縮期血圧上昇 5 例、拡張期血圧上昇 4 例、収縮期血圧低下、拡張期血圧低下及び脈拍数増加各 1 例が認められた。

心電図³⁾ について、4 例 (ST 上昇、心室性期外収縮、心房細動及び洞停止各 1 例) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤 100~300 mg の長期投与における安全性に大きな問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) では、主要評価項目を ESS 合計スコアの変化量とし、MWT 平均睡眠潜時については副次的に評価することとされているが、このような試験デザインとしたことの適

⁴⁾ 先行試験終了後、平均 67 日の休業期間において長期投与試験が開始された。

⁵⁾ 投与 4 週以降の ESS 合計スコアが 11 点以上であり、医師が安全性上問題がないと判断した場合には増量し、有害事象の発現により減量の必要があると判断された場合には減量すると規定された。

切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日中の眠気の評価に際しては MWT 又は睡眠潜時反復検査 (Multiple Sleep Latency Test: MSLT) 等の客観的評価を行うことが望ましいが、本邦の医療環境を考慮した場合、すべての患者に対してこれらの検査を実施することは困難と考えられたため、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) では主要評価項目を ESS 合計スコアとし、主観的評価である ESS の成績を補完するとともに、MWT 平均睡眠潜時を主要評価項目とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3) 成績との比較を行うために、実施可能な施設において MWT 平均睡眠潜時のデータを少なくとも各群 20 例収集することとしたことを説明した。また申請者は、国内外臨床試験 (国内: 5.3.5.1-1、海外: 5.3.5.1-3) における ESS 合計スコア及び MWT 平均睡眠潜時は下表のとおりであり、MWT 平均睡眠潜時の群間差は国内外で大きく異ならなかったこと、ESS 合計スコアについては、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) におけるプラセボ群との群間差は海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3) と比較して大きかったが、いずれもプラセボ群に対する統計学的な有意差が示されていることを説明した。

表 国内外第Ⅲ相試験 (国内: 5.3.5.1-1、海外 5.3.5.1-3) における投与 4 週時の MWT 平均睡眠潜時及び ESS 合計スコア

MWT 平均睡眠潜時							
	投与群	ベースライン ^{a)}	4 週時 ^{a)}	変化量 ^{b)}	プラセボとの比較 ^{c)}		
					差 [95%信頼区間]	p 値	
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1)	プラセボ群	14.33 ± 4.55 (28)	13.85 ± 5.13 (28)	-0.37 ± 0.78			
	200 mg 群	13.95 ± 5.48 (22)	16.92 ± 3.22 (22)	2.83 ± 0.88	3.20 [0.84, 5.56]	0.009	
海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)	プラセボ群	13.76 ± 5.69 (100)	11.57 ± 5.91 (88)	-2.19 ± 0.52			
	200 mg 群	13.07 ± 5.46 (96)	14.39 ± 5.43 (84)	0.78 ± 0.54	2.97 [-1.71, 4.23]	< 0.0001	
	400 mg 群	13.62 ± 5.37 (89)	15.46 ± 5.01 (81)	1.72 ± 0.55	3.91 [-2.64, 5.18]	< 0.0001	
ESS 合計スコア							
	投与群	ベースライン ^{a)}	4 週時 ^{a)}	変化量 ^{b)}	プラセボとの比較 ^{c)}		
					差 [95%信頼区間]	p 値	
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1)	プラセボ群	14.60 ± 3.12 (62)	12.08 ± 3.93 (62)	-2.44 ± 0.51			
	200 mg 群	14.27 ± 2.67 (52)	7.75 ± 4.52 (52)	-6.61 ± 0.55	-4.17 [-5.66, -2.69]	< 0.001	
海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)	プラセボ群	14.69 ± 2.83 (100)	13.55 ± 3.66 (93)	-1.15 ± 0.46			
	200 mg 群	15.77 ± 3.44 (99)	12.54 ± 4.81 (95)	-3.03 ± 0.46	-1.88 [-2.98, -0.78]	0.0009	
	400 mg 群	14.91 ± 3.34 (92)	11.30 ± 4.95 (88)	-3.69 ± 0.48	-2.54 [-3.65, -1.42]	< 0.0001	

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3) : 投与群及び CPAP 使用状況を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

機構は、ESS 合計スコアと MWT 平均睡眠潜時の関連性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) における ESS 合計スコア及び MWT 平均睡眠潜時の関係は右図のとおりであり、明確な相関関係は認められなかったことを説明し、その要因として、ESS は患者による主観的評価であることから、眠気の評価だけではなく関連する心理的な要素も評価に加えられる可能性があることに加え、過去 1 週間の平均的な眠気の状態を評価することが原則であるが、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)、変動幅が大きく、患者が自分自身の EDS を過小評価する傾向にあること (睡

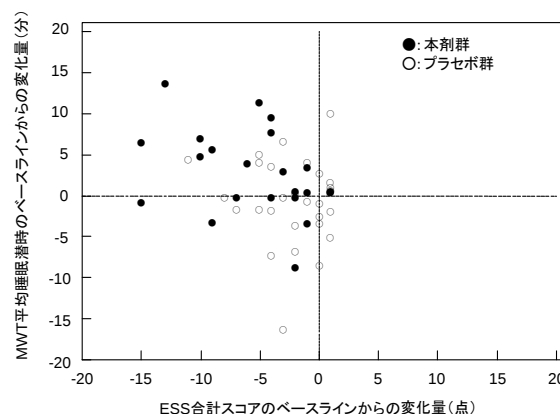


図 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における ESS 合計スコアと MWT 平均睡眠潜時の関係

眠呼吸障害研究会編集, 成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン, メディカルレビュー社, 15-22, 2005)、一方 MWT で評価する覚醒維持能力は、生理的な要素の他に患者の起きようと

する努力も関与するため、患者の目的意識や意欲により結果が左右される可能性があること（太田龍朗ら編集，*臨床睡眠医学*，朝倉書店，94-97，1999）が考えられることを説明した。以上より申請者は、主観的評価の ESS と客観的評価の MWT は、評価指標、評価方法及び測定時期等が異なるため、相関は低いものの、それぞれ眠気に関する異なる側面を評価していると考えられ、ESS による EDS の評価時には、他覚的評価方法も併せて実施すべきとされていることから（睡眠呼吸障害研究会編集，*成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン*，メディカルレビュー社，15-22，2005）、両評価法は互いに補完し合うものと考えられることを説明した。

機構は、本剤の有効性を適切に評価するためには、客観的な評価方法を用いて行うことが望ましいと考えるが、本邦の医療環境を考慮した場合の臨床試験の実施可能性を考慮すると、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）において ESS 合計スコアを主要評価項目とし、MWT 平均睡眠潜時を副次評価項目としたことは許容可能と考える。また機構は、ESS 合計スコアと MWT 平均睡眠潜時の間に明確な相関は認められていないものの、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）においてはいずれの評価指標についても改善が認められていることを踏まえると、本剤の有効性は示されていると判断することは可能と考える。

2) ESS 合計スコア変化量の臨床的意義について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）における ESS 合計スコアの変化量及び本剤群とプラセボ群の群間差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、本邦の診療ガイドライン（睡眠呼吸障害研究会編，*成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン*，メディカルレビュー社，15-22，2005）においては、眠気の強さの分類基準として、ESS 合計スコアが 11 点以上の場合に（+）、5～10 点の場合に（±）、5 点未満の場合に（-）とされており、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の本剤群ではベースラインでは（+）であったのが投与 4 週後には（±）に改善したが、プラセボ群では（+）で不変であったこと、海外における基準（Kryger MH et al editors, *Principles and practice of sleep medicine. 4th ed*, Elsevier Saunders, 1417-1423, 2005）では、ESS 合計スコアが 17 点以上で高度、13～16 点で中等度、9～12 点で軽度、8 点以下で正常とされており、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の本剤群ではベースラインでは中等度であったのが投与 4 週後には正常範囲となったこと、プラセボ群でも改善が認められたが軽度までの改善に留まったことを説明し、本剤によるこれらの変化は臨床的に意義のあるものと考えられることを説明した。また申請者は、OSAS 患者の CPAP 治療に関するメタアナリシス（Patel SR et al., *Arch Intern Med.*, 163: 565-571, 2003、Giles TL et al, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 2009、McDaid C et al, *Health Technol Assess*, 13: 1-142, 2009）では、CPAP 治療ありの患者と CPAP 治療なしの患者における ESS 合計スコア変化量の差は-2.70～-3.83 と報告されているが、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）では、CPAP 治療を受けている患者を対象としており、当該試験において認められた本剤群とプラセボ群との ESS 合計スコア変化量の群間差（-4.17）は、メタアナリシスにおける CPAP 治療の有無での群間差を上回っていることから、CPAP 治療を受けていても EDS が残存する患者の補助的治療として、本剤は臨床的に意義があると考えられることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤により認められた ESS 合計スコアの改善は臨床的に意義のあるものと判断して差し支えないものと考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）において、患者背景別の ESS 合計スコアは下表のとおりであり、年齢及び性別については 65 歳以上及び女性の例数が少ないことから比較は困難であるが、それ以外の背景因子については、いずれの集団においても本剤群での変化量はプラセボ群を上回っており、各

背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、MWT 平均睡眠潜時については評価例数が少なく厳密な比較は困難であるものの、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子は認められなかったことを併せて説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）における患者背景別の ESS 合計スコアの変化量

		プラセボ群	本剤群	群間差 [95 %信頼区間]
性別	男性	-2.43 ± 0.51 (61)	-6.42 ± 0.57 (49)	-3.98 [-5.49, -2.48]
	女性	-20.00 (1)	-4.00 ± 3.61 (3)	16.00
年齢	65 歳未満	-2.52 ± 0.53 (58)	-6.69 ± 0.57 (50)	-4.17 [-5.70, -2.64]
	65 歳以上	-1.60 ± 1.54 (4)	-3.80 ± 2.21 (2)	-2.20 [-10.95, 6.54]
BMI (kg/m ²)	25 未満	-2.13 ± 1.06 (15)	-5.93 ± 1.19 (12)	-3.80 [-7.12, -0.48]
	25 以上 30 未満	-2.53 ± 0.67 (36)	-6.34 ± 0.71 (32)	-3.82 [-5.76, -1.87]
	30 以上	-2.55 ± 1.18 (11)	-8.74 ± 1.38 (8)	-6.19 [-10.04, -2.33]
罹病期間 (日)	1001.0 未満	-3.38 ± 0.72 (31)	-7.32 ± 0.78 (26)	-3.94 [-6.08, -1.81]
	1001.0 以上	-1.40 ± 0.71 (31)	-6.03 ± 0.78 (26)	-4.63 [-6.76, -2.50]
終夜 PSG の AHI	1.73 回未満	-2.40 ± 0.88 (29)	-7.48 ± 0.89 (28)	-5.08 [-7.62, -2.55]
	1.73 回以上	-2.55 ± 0.54 (33)	-5.49 ± 0.64 (24)	-2.94 [-4.62, -1.26]
ベースラインの ESS 合計スコア	14 未満	-1.21 ± 0.60 (30)	-4.17 ± 0.70 (22)	-2.97 [-4.83, -1.10]
	14 以上	-3.62 ± 0.79 (32)	-8.37 ± 0.81 (30)	-4.74 [-7.03, -2.46]
CPAP 遵守率 (%)	92.86 未満	-2.12 ± 0.84 (27)	-6.77 ± 1.02 (18)	-4.65 [-7.32, -1.98]
	92.86 以上	-2.64 ± 0.64 (35)	-6.58 ± 0.65 (34)	-3.95 [-5.78, -2.11]
CPAP モード	固定	-2.74 ± 0.75 (26)	-7.59 ± 0.77 (25)	-4.84 [-7.01, -2.68]
	オート	-2.26 ± 0.66 (36)	-5.65 ± 0.77 (27)	-3.39 [-5.42, -1.36]
合併症	あり	-2.43 ± 0.58 (47)	-6.46 ± 0.67 (35)	-4.03 [-5.80, -2.27]
	なし	-2.28 ± 1.05 (15)	-7.10 ± 0.99 (17)	-4.82 [-7.77, -1.87]

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (例数)

AHI: 無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index) ⁶⁾

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の結果から、検討された因子について、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではなく、現時点では大きな問題はないと考えるが、これらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

(2) 夜間睡眠に対する影響について

機構は、本剤投与による夜間の睡眠に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の終夜 PSG における睡眠パラメータ及び各睡眠段階は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められず、深睡眠への影響も認められなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）における睡眠パラメータ

		ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95 %信頼区間]
睡眠パラメータ					
睡眠潜時 (分)	プラセボ群	8.79 ± 12.35 (62)	11.38 ± 14.78 (56)	2.50 ± 17.78	-3.24 [-9.29, 2.80]
	本剤群	10.22 ± 16.77 (52)	9.26 ± 17.00 (45)	-0.74 ± 11.24	
総睡眠時間 (分)	プラセボ群	425.24 ± 60.90 (62)	421.73 ± 61.37 (56)	-6.16 ± 59.13	24.96 [-0.48, 50.40]
	本剤群	417.42 ± 55.24 (52)	432.30 ± 65.04 (45)	18.80 ± 69.71	
中途覚醒時間 (分)	プラセボ群	60.48 ± 54.73 (62)	51.41 ± 42.56 (56)	-7.82 ± 43.37	-6.82 [-23.94, 10.29]
	本剤群	57.17 ± 39.28 (52)	43.42 ± 29.94 (45)	-14.64 ± 42.74	
中途覚醒回数 (回)	プラセボ群	34.7 ± 24.2 (62)	31.9 ± 20.8 (56)	-3.3 ± 14.0	1.4 [-4.7, 7.5]
	本剤群	35.8 ± 21.8 (52)	34.9 ± 20.2 (45)	-1.8 ± 16.7	

⁶⁾ 1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の回数の和。

		ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95 %信頼区間]
睡眠構築					
睡眠効率 (%)	プラセボ群	84.98 ± 11.23 (62)	85.41 ± 11.23 (56)		
	本剤群	84.38 ± 10.72 (52)	86.16 ± 9.65 (45)		
Stage 1 (%)	プラセボ群	15.96 ± 6.69 (62)	13.74 ± 7.73 (56)		
	本剤群	16.93 ± 10.69 (52)	15.70 ± 10.22 (45)		
Stage 2 (%)	プラセボ群	56.70 ± 8.37 (62)	57.95 ± 9.88 (56)		
	本剤群	56.41 ± 12.33 (52)	58.32 ± 12.97 (45)		
Stage 3+4 (%)	プラセボ群	5.42 ± 7.12 (62)	6.95 ± 8.19 (56)		
	本剤群	5.61 ± 7.70 (52)	5.26 ± 7.85 (45)		
Stage REM (%)	プラセボ群	21.92 ± 6.42 (62)	21.37 ± 5.82 (56)		
	本剤群	21.05 ± 6.37 (52)	20.71 ± 5.46 (45)		

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、不眠症に関連する有害事象⁷⁾の発現率は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) でプラセボ群 1.6 % (1/62 例)、本剤群 3.8 % (2/52 例) であったこと、長期投与試験 (5.3.5.2-1) で 7.0 % (8/114 例) であったが、認められた事象はいずれも軽度であったこと、これらの患者においても ESS 合計スコアの悪化は認められなかったことから、臨床上大きな問題となるものではないと考えることを説明した。

機構は、本剤が夜間睡眠時の呼吸に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における終夜 PSG による無呼吸又は低呼吸回数並びに AHI は下表のとおりであり、最終評価時におけるベースラインからの変化量は、いずれの指標についても本剤群とプラセボ群で差を認めなかったことから、本剤は夜間睡眠時の呼吸に影響を及ぼさないと考えることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における夜間睡眠時の呼吸への影響

		ベースライン	最終評価時	変化量	プラセボとの差 [95 %信頼区間]
無呼吸回数	プラセボ群	4.6 ± 9.4 (62)	4.7 ± 10.1 (56)	-0.3 ± 6.5 (56)	-0.4 [-3.2, 2.5]
	本剤群	4.8 ± 7.0 (52)	4.6 ± 9.8 (45)	-0.6 ± 7.8 (45)	
低呼吸回数	プラセボ群	14.1 ± 15.8 (62)	13.7 ± 17.5 (56)	-1.5 ± 11.5 (56)	-0.6 [-5.7, 4.5]
	本剤群	14.8 ± 17.2 (52)	14.0 ± 14.8 (45)	-2.1 ± 14.3 (45)	
AHI	プラセボ群	2.63 ± 2.61 (62)	2.64 ± 2.81 (56)	-0.19 ± 1.66 (56)	-0.26 [-1.01, 0.50]
	本剤群	2.79 ± 2.71 (52)	2.60 ± 2.65 (45)	-0.45 ± 2.16 (45)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

以上より申請者は、本剤が夜間睡眠及び睡眠中の呼吸に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、現時点で本剤投与が夜間睡眠及び呼吸に影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、これらに対する影響については、製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

(3) 安全性について

1) OSAS 及びナルコレプシーにおける安全性プロファイルの異同について

機構は OSAS 及びナルコレプシーにおける有害事象の発現状況に差異がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OSAS 患者及びナルコレプシー患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (OSAS: 5.3.5.1-1、ナルコレプシー: ナルコレプシーに係る承認申請時資料 5.3.5.1-1) 及び国内長期投与試験 (OSAS: 5.3.5.2-1、ナルコレプシー: ナルコレプシーに係る承認申請資料 5.3.5.4-4) における主な有害事象の発現状況は下表のとおりであり、OSAS 患者で特異的に発現率が高い有害事象は認められなかったこと、OSAS 患者ではナルコレプシー患者よりも有害事象発現率が低かったが、この要因として、患者背景の差異に加え、

⁷⁾ MedDRA PT で不眠症、初期不眠症、早朝覚醒型不眠症に該当する事象。

OSAS 患者を対象とした試験では、主に問診により有害事象を収集していたが、ナルコレプシー患者を対象とした試験では、体調に変化があった場合には睡眠日誌に記載することとしていたため、治験担当医師による通常の問診だけでなく、患者が記入した睡眠日誌の内容が加味され、有害事象が判定されたことにより有害事象の発現状況に差が生じた可能性があることを説明した。

表 OSAS 及びナルコレプシー患者を対象とした国内臨床試験における主な有害事象

	プラセボ対照試験				長期投与試験	
	OSAS ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}	ナルコレプシー ^{c)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	62	52	50	45	114	63
有害事象	32.3 (20)	44.2 (23)	76.0 (38)	86.7 (39)	95.6 (109)	96.8 (61)
頭痛	6.5 (4)	13.5 (7)	24.0 (12)	53.3 (24)	18.4 (21)	30.2 (19)
動悸	0	3.8 (2)	6.0 (3)	13.3 (6)	3.5 (4)	6.3 (4)
下痢	1.6 (1)	3.8 (2)	6.0 (3)	11.1 (5)	3.5 (4)	14.3 (9)
口渇	1.6 (1)	1.9 (1)	8.0 (4)	13.3 (6)	2.6 (3)	39.7 (25)
背部痛	0	1.9 (1)	0	6.7 (3)	5.3 (6)	6.3 (4)
鼻咽頭炎	3.2 (2)	1.9 (1)	8.0 (4)	13.3 (6)	46.5 (53)	47.6 (30)
倦怠感	1.6 (1)	0	6.0 (3)	6.7 (3)	2.6 (3)	7.9 (5)
腹痛	0	0	10.0 (5)	6.7 (3)	3.5 (4)	3.2 (2)
悪心	0	0	6.0 (3)	6.7 (3)	2.6 (3)	7.9 (5)
筋骨格硬直	0	0	2.0 (1)	6.7 (3)	7.0 (8)	3.2 (2)
尿中血陽性	0	0	16.0 (8)	15.6 (7)	3.5 (4)	6.3 (4)
カタブレキシー	0	0	0	6.7 (3)	0	11.1 (7)
腹部不快感	0	0	0	0	1.8 (2)	11.1 (7)
食欲減退	0	0	0	6.7 (3)	2.6 (3)	6.3 (4)
季節性アレルギー	0	0	0	0	5.3 (6)	12.7 (8)

発現率 (%) (発現例数)

a) プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

b) プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) 本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

以上より申請者は、OSAS 患者に本剤を投与したときのリスクは、ナルコレプシー患者でのリスクを上回ることはないと考えることを説明した。

機構は、OSAS 患者における本剤の安全性プロファイルについてナルコレプシー患者と大きく異なるものではないと考えるが、OSAS 患者の原疾患等を踏まえた安全性については、「2) 心血管系への影響について」及び「3) 合併症に及ぼす影響について」の項で議論することとする。なお、OSAS 患者における安全性については、製造販売後調査においても検討することが必要であると考え。

2) 心血管系への影響について

機構は、本剤の薬理作用から血圧上昇及び脈拍数増加が懸念されることから、臨床試験における血圧及び脈拍数の推移について説明した上で、本剤投与により臨床上問題となる血圧上昇又は脈拍数増加並びに心血管系有害事象が発現する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-1) における血圧及び脈拍数の経時推移は下表のとおりであり、各評価時点で大きな変動は認められなかったこと、血圧上昇又は脈拍数増加の異常変動は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) では認められなかったが、国内長期投与試験 (5.3.5.2-1) では収縮期血圧上昇 5 例、拡張期血圧上昇 4 例、脈拍数増加 1 例に認められたことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1-1: 第Ⅲ相試験、5.3.5.2-1: 長期投与試験）におけるバイタルサインの推移

		国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）		長期投与試験（5.3.5.2-1）
		プラセボ群	本剤群	
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	79.2 ± 9.2 (62)	78.7 ± 9.5 (52)	77.7 ± 9.5 (114)
	1 週	77.8 ± 9.4 (62)	78.0 ± 10.2 (52)	77.7 ± 9.8 (114)
	4 週	77.7 ± 10.1 (62)	79.3 ± 9.1 (52)	76.9 ± 10.3 (112)
	12 週			78.1 ± 10.9 (106)
	24 週			77.5 ± 9.1 (103)
	52 週			76.8 ± 9.0 (97)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	129.0 ± 14.0 (62)	128.2 ± 12.7 (52)	125.6 ± 13.2 (114)
	1 週	126.5 ± 13.4 (62)	127.1 ± 12.3 (52)	125.5 ± 13.5 (114)
	4 週	126.5 ± 13.3 (62)	128.5 ± 12.9 (52)	124.5 ± 12.9 (112)
	12 週			127.5 ± 13.1 (106)
	24 週			126.7 ± 11.0 (103)
	52 週			126.4 ± 11.9 (97)
脈拍数 (bpm)	ベースライン	69.4 ± 10.1 (62)	71.4 ± 10.4 (52)	70.6 ± 10.7 (114)
	1 週	68.3 ± 8.7 (62)	74.8 ± 11.7 (52)	72.2 ± 11.3 (114)
	4 週	68.7 ± 10.4 (62)	73.3 ± 9.9 (52)	70.8 ± 10.2 (112)
	12 週			73.5 ± 12.1 (106)
	24 週			74.5 ± 10.9 (103)
	52 週			71.6 ± 10.0 (97)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

また申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）においては、バイタルサインの推移に大きな変動は認められなかったが、血圧上昇及び脈拍数増加の異常変動が認められた症例の割合は下表のとおりであったことを説明した。

表 海外臨床試験におけるバイタルサイン（血圧上昇又は脈拍数増加）の異常変動

	プラセボ対照試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）			長期投与試験（5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）
	プラセボ群	200 mg 群	400 mg 群	
評価例数	188	109	183	391
収縮期血圧上昇	0.5 (1)	0.9 (1)	0	1.3 (5)
拡張期血圧上昇	0.5 (1)	0.9 (1)	2.7 (5)	2.8 (11)
脈拍数増加	0.5 (1)	0	0	0.3 (1)

発現率（%）（発現例数）

機構は、高血圧を合併する患者において心血管系有害事象の発現リスクが高くなる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1）における高血圧の有無別の心血管系有害事象⁸⁾の発現率は下表のとおりであり、本剤群において高血圧を合併している患者では、高血圧を合併していない症例と比較して心血管系有害事象の発現率が高値を示す傾向が認められたことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1-1: 第Ⅲ相試験、5.3.5.2-1: 長期投与試験）における高血圧の有無別の心血管系有害事象

	第Ⅲ相試験				長期投与試験	
	高血圧なし		高血圧あり		高血圧なし	高血圧あり
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	42	39	20	13	82	32
心血管系有害事象	2.4 (1)	7.7 (3)	0	7.7 (1)	13.4 (11)	18.8 (6)
動悸	0	5.1 (2)	0	0	3.7 (3)	3.1 (1)
高血圧	0	0	0	0	0	9.4 (3)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	2.4 (2)	0
血圧上昇	0	0	0	0	3.7 (3)	0

発現率（%）（発現例数）

⁸⁾ MedDRA SOC「心臓障害」、SMQ「トルサード ポアント/QT 延長」「心不全」「虚血性心疾患」「不整脈」「高血圧」「心筋症」に該当する事象。

また申請者は、OSAS 患者を対象とした海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）における心血管異常の既往歴又は合併症の有無別の主な心血管系有害事象⁸⁾の発現率は下表のとおりであり、本剤投与群における心血管系異常ありの症例での心血管系有害事象の発現率は、心血管系異常なしの症例と比較して高率であったことを説明した。

表 海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）における心血管系異常の有無別の心血管系有害事象

	プラセボ対照試験						長期投与試験	
	心血管系異常なし			心血管系異常あり			心血管系異常なし	心血管系異常あり
	プラセボ群	200 mg 群	400 mg 群	プラセボ群	200 mg 群	400 mg 群		
評価例数	97	54	90	91	55	93	197	194
心血管系有害事象	9.3 (9)	7.4 (4)	8.9 (8)	6.6 (6)	21.8 (12)	12.9 (12)	12.7 (25)	16.0 (31)
胸痛	1.0 (1)	1.9 (1)	1.1 (1)	1.1 (1)	3.6 (2)	2.2 (2)	2.0 (4)	2.6 (5)
末梢性浮腫	2.1 (2)	1.9 (1)	1.1 (1)	0	1.8 (1)	0	1.5 (3)	0.5 (1)
動悸	0	1.9 (1)	0	0	3.6 (2)	1.1 (1)	1.5 (3)	0.5 (1)
高血圧	2.1 (2)	1.9 (1)	0	0	0	2.2 (2)	1.5 (3)	2.6 (5)
呼吸困難	1.0 (1)	0	2.2 (2)	1.1 (1)	1.8 (1)	0	2.0 (4)	2.6 (5)
血圧上昇	0	0	2.2 (2)	1.1 (1)	7.3 (4)	3.2 (3)	1.0 (2)	3.1 (6)
心拍数増加	0	1.9 (1)	0	0	5.5 (3)	2.2 (2)	1.0 (2)	1.5 (3)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、OSAS 患者では肥満傾向の患者が多いと想定され、当該患者では心血管系リスクが高い可能性が考えられることから、BMI と本剤投与時の心血管系有害事象の関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、海外: 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）における心血管系有害事象⁸⁾について、BMI の区分による発現状況は下表のとおりであり、いずれの BMI 区分においてもプラセボ群に比べ本剤群で発現頻度が高かったが、BMI と心血管系有害事象の発現に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における BMI 区分別の心血管系有害事象

	プラセボ対照試験				長期投与試験	
	国内		海外		国内	海外
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
25 未満	6.7 (1/15)	16.7 (2/12)	0 (0/6)	11.1 (1/9)	8.9 (4/45)	10.0 (1/10)
25 以上 30 未満	0 (0/36)	3.1 (1/32)	8.6 (3/35)	19.6 (10/51)	19.6 (10/51)	21.1 (15/71)
30 以上	0 (0/11)	12.5 (1/8)	7.5 (11/146)	10.8 (25/231)	16.7 (3/18)	13.0 (40/308)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

さらに申請者は、海外市販後データ（1994 年 9 月 1 日（国際誕生日）～2011 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 2,126,050 人年）において収集された心血管系有害事象⁸⁾は下表のとおりであったが、海外臨床試験で認められず、重篤症例が 2 件以上報告された事象は、突然死 5 件、冠動脈攣縮 4 件、高血圧クライゼ及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 3 件、心筋症、急性心筋梗塞、心原性ショック、心筋炎及び子癇前症各 2 件のみであったことを説明した。

表 海外市販後データにおいて認められた主な心血管系有害事象

有害事象	報告頻度 (件数)
呼吸困難	68.7 (146)
動悸	68.7 (146)
血圧上昇	60.2 (128)
胸痛	55.0 (117)
心拍数増加	48.0 (102)
高血圧	37.6 (80)
頻脈	28.7 (61)

報告頻度 (/100 万人年)

以上を踏まえ申請者は、本剤による心血管系有害事象のリスクは否定できないと考えるものの、適切な注意喚起を行うことにより、そのリスクは低減できると考えること、現行の添付文書において「慎重投与」の項に心障害又はその既往歴のある患者並びに高血圧の患者を設定しているが、さらに OSAS 患者に関する注意喚起として、OSAS 患者においては高血圧及び心血管疾患を合併することが多いため、基礎疾患及び合併症の状態を定期的に確認する旨を新たに記載することを説明した。

機構は、OSAS 患者では高血圧、冠動脈疾患等の心血管系疾患を合併していることが多く、本剤投与によりそれらの合併症を悪化させる可能性は否定できないことから、これらの合併症を有する患者に対して本剤を投与する際には、患者の状態を慎重に観察した上で、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すべきと考える。また、添付文書において OSAS 患者に関連した注意喚起を新たに記載するとの申請者の説明に特に大きな問題はないと考えるが、その具体的な記載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。なお、心血管系有害事象の発現状況及びリスク因子については、製造販売後調査においても引き続き検討することが必要と考える。

3) 合併症に及ぼす影響について

機構は、OSAS 患者においては、高血圧以外に高脂血症及び糖尿病等の生活習慣病の合併症が多いと考えられることから、本剤により合併症を悪化させる可能性及び本剤投与により合併症に起因すると考えられる有害事象が誘発される可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1）における高脂血症又は糖尿病の有無別の脂質代謝に関連する有害事象⁹⁾又は耐糖能異常に関連する有害事象¹⁰⁾の発現状況を検討した結果、高脂血症又は糖尿病を合併する患者が少なかったため（高脂血症：国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）：プラセボ群 14 例、本剤群 4 例、国内長期投与試験（5.3.5.2-1）16 例、糖尿病：国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）：プラセボ群 3 例、本剤群 7 例、国内長期投与試験（5.3.5.2-1）8 例）、厳密な評価は困難であるが、高脂血症を合併する患者において認められた脂質代謝に関連する有害事象⁹⁾は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の本剤群では認められず、国内長期投与試験（5.3.5.2-1）では 1 例（血中コレステロール増加）に認められたのみであったこと、糖尿病を合併する患者において認められた耐糖能異常に関連する有害事象¹⁰⁾は国内長期投与試験（5.3.5.2-1）における 2 例（糖尿病及び尿中ブドウ糖陽性）のみであったことを説明した。また申請者は、OSAS 患者を対象とした海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）における代謝・栄養異常の既往歴又は合併症の有無別の脂質代謝又は耐糖能に関連する有害事象⁹⁾¹⁰⁾は下表のとおりであり、該当症例数が少ないため、合併症への影響を説明することは困難であると考えたことを説明した。

⁹⁾ MedDRA SMQ で「脂質異常症」に該当する事象。

¹⁰⁾ MedDRA SMQ で「高血糖/糖尿病の発症」に該当する事象。

表 海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）における代謝・栄養異常の有無別の有害事象

	プラセボ対照試験				長期投与試験	
	代謝・栄養異常なし		代謝・栄養異常あり		代謝・栄養異常なし	代謝・栄養異常あり
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	148	230	40	62	307	84
脂質代謝に関連する有害事象	1.4 (2)	0.4 (1)	0	0	1.6 (5)	2.4 (2)
高コレステロール血症	0	0.4 (1)	0	0	0.7 (2)	2.4 (2)
耐糖能異常に関連する有害事象	4.1 (6)	7.0 (16)	7.5 (3)	4.8 (3)	5.5 (17)	15.5 (13)
糖尿	0	0	0	1.6 (1)	0.7 (2)	0
糖尿病	0	0.9 (2)	0	0	1.0 (3)	3.6 (3)
肥満	0	0	0	0	0	1.2 (1)
血中ブドウ糖増加	1.4 (2)	2.2 (5)	2.5 (1)	1.6 (1)	0.7 (2)	2.4 (2)
体重減少	0.7 (1)	1.3 (3)	0	0	0.7 (2)	1.2 (1)
体重増加	0	0.9 (2)	2.5 (1)	1.6 (1)	0.3 (1)	2.4 (2)
尿中ブドウ糖陽性	0	0.9 (2)	0	1.6 (1)	0	2.4 (2)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、高脂血症又は糖尿病を有する OSAS 患者に本剤を投与した際の合併症への影響については、現時点で得られているデータからは明確になっていないことから、本剤投与中には患者の状態を慎重に観察するとともに、合併症の状態を定期的に評価する必要があると考える。また、本剤の合併症への影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

4) 皮膚障害について

機構は、OSAS を対象とした国内外臨床試験において認められた皮膚障害の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）及び海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）における皮膚障害に関連する有害事象¹¹⁾ は下表のとおりであったが、ほとんどが軽度の事象であり、ステイブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome: SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）等の重篤な事象は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における皮膚障害に関連する有害事象

	プラセボ対照試験				長期投与試験	
	国内		海外		国内	海外
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	62	52	188	292	114	391
皮膚障害に関連する有害事象	0	1.9 (1)	2.7 (5)	5.5 (16)	10.5 (12)	6.1 (24)
湿疹	0	1.9 (1)	0	0.3 (1)	0.9 (1)	0.3 (1)
接触性皮膚炎	0	0	1.6 (3)	1.0 (3)	2.6 (3)	0.8 (3)
そう痒症	0	0	0	0.7 (2)	1.8 (2)	0.3 (1)
発疹	0	0	0.5 (1)	0.3 (1)	1.8 (2)	1.5 (6)
円形脱毛症	0	0	0	0	0.9 (1)	0
皮膚炎	0	0	0	0.3 (1)	0.9 (1)	0.3 (1)
紅色汗疹	0	0	0	0	0.9 (1)	0
多汗症	0	0	0	1.0 (3)	0.9 (1)	1.0 (4)
皮下気腫	0	0	0	0	0.9 (1)	0
顔面腫脹	0	0	0	0.3 (1)	0.9 (1)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0.9 (1)	0.3 (1)
皮膚病変	0	0	0	0	0	0.5 (2)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤投与時における皮膚障害のリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これまでに実施された国内外プラセボ対照試験¹²⁾ における背景因子別の皮膚障害に関連する有害事象¹¹⁾ の発現頻度は下表のとおりであり、ロジスティック回帰分析の結果、注意欠陥/多動性障

¹¹⁾ MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。

¹²⁾ OSAS: 6 試験、ナルコレプシー: 6 試験、交代勤務睡眠障害 2 試験、AD/HD: 8 試験、その他 57 試験。

害（Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: AD/HD）患者においてリスクが高くなることが示唆されたこと、重篤な皮膚障害については、AD/HD を対象とした臨床試験でのみ認められ、その内訳は麻疹様発疹（11 歳女児）、多形紅斑・SJS（7 歳男児）及び多形紅斑（8 歳男児）各 1 例であったことを説明した。

表 国内外プラセボ対照試験における皮膚障害に関連する有害事象

		プラセボ群	本剤群	リスク比 [95 %信頼区間]
全体		3.1 (60/1953)	5.3 (190/3602)	1.72 [1.29, 2.28]
年齢	15 歳未満	4.4 (16/363)	6.4 (50/776)	1.46 [0.84, 2.53]
	15 歳以上 65 歳未満	2.8 (43/1512)	5.1 (132/2570)	1.81 [1.29, 2.53]
	65 歳以上	1.5 (1/67)	3.3 (8/242)	2.21 [0.28, 17.40]
性別	男性	2.8 (34/1220)	5.3 (117/2195)	1.91 [1.31, 2.78]
	女性	3.6 (26/725)	5.2 (73/1397)	1.46 [0.94, 2.26]
人種	アジア系	2.9 (7/241)	4.0 (9/223)	1.39 [0.53, 3.67]
	非アジア系	4.0 (52/1297)	6.5 (158/2419)	1.63 [1.20, 2.21]
	不明	0.2 (1/415)	2.4 (23/960)	9.94 [1.35, 73.38]
対象疾患	OSAS	1.3 (5/398)	3.2 (16/498)	2.56 [0.95, 6.92]
	ナルコレプシー	4.5 (17/380)	5.5 (35/638)	1.23 [0.70, 2.16]
	交代勤務睡眠障害	2.6 (5/194)	2.6 (7/273)	0.99 [0.32, 3.09]
	AD/HD	4.2 (19/455)	7.4 (76/1031)	1.77 [1.08, 2.88]
	その他	2.7 (14/526)	4.8 (56/1162)	1.81 [1.02, 3.22]

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、皮膚障害に関連する有害事象の発現時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これまでに実施された国内外臨床試験における皮膚障害に関連する有害事象¹¹⁾の発現時期は下表のとおりであり、観察期間の延長に伴い若干の発現率の増加傾向が認められたものの、時期に依存する特徴的な事象は認められなかったことを説明した。なお申請者は、AD/HD を対象とした臨床試験で認められた重篤な皮膚障害の発現時期は 15～23 日目であり、いずれも投与開始後の比較的早期に発現したことを説明した。

表 国内外臨床試験における皮膚障害に関連する有害事象の発現時期

発現時期	1 週以内	1 週超 1 ヶ月以内	1 ヶ月超 3 ヶ月以内	3 ヶ月超 6 ヶ月以内	6 ヶ月超 1 年以内	1 年超 2 年以内	2 年超 3 年以内	3 年超
評価例数	6016	5790	4620	2112	1559	847	379	222
発現率	1.5 (88)	2.4 (138)	1.5 (70)	2.4 (51)	3.1 (48)	3.7 (31)	4.0 (15)	1.4 (3)

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、国内外市販後安全性情報（1994 年 9 月 1 日（国際誕生日）～2011 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 2,126,050 人年）における主な皮膚障害に関連する有害事象¹¹⁾の報告頻度は下表のとおりであり、死亡例は 4 例（SJS・TEN、TEN・皮膚反応・剥脱性皮膚炎・肺浸潤・胸水・感染性水疱・好酸球増加症候群・白血球増加症・発熱・肺炎・乾癬・発汗・心窩部痛、急性腎不全・顔面腫脹・発声障害・眼部腫脹・頸部痛・口腔浮腫）であったことを説明した。

表 国内外市販後安全性情報における主な皮膚障害に関連する有害事象

有害事象	報告件数（重篤例）	報告頻度 ^{a)}
発疹	157 (13)	73.8
多汗症	95 (9)	44.7
蕁麻疹	76 (15)	35.7
そう痒症	73 (4)	34.3
そう痒性皮疹	42 (3)	19.8
顔面腫脹	20 (3)	9.4
SJS	18 (18)	8.5
全身性皮疹	15 (3)	7.1
血管浮腫	6 (6)	2.8
多形紅斑	6 (5)	2.8
TEN	4 (4)	1.9
好酸球増加と全身症状を伴う薬疹	3 (3)	1.4

a) /100 万人年

また申請者は、皮膚障害の中でも特に重要と考えられる SJS、TEN、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS 症候群）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎として報告された 28 例は、男性 9 例、女性 18 例（1 例は性別不明）に認められ、SJS は女性で多く報告されたこと、報告されている年齢は 15～68 歳（6 例は年齢不明）であり、そのうち 18 歳未満は 2 例（17 歳及び 15 歳）であったこと、発現時期の情報のある 19 例のうち 14 例が投与開始約 1 ヶ月以内に発現していたこと、3 分の 1 の症例では併用薬の使用により因果関係評価が困難であるが、28 例の背景情報（対象疾患や併用薬等）には特に傾向は認められていないことを説明した。なお申請者は、本邦における市販後データ（2007 年 3 月 28 日（国内発売日）～2011 年 7 月 31 日、推定曝露患者数 7370.6 人年）において、皮膚障害に関連する副作用¹¹⁾の報告頻度は 6.38 件/1000 人年であったが、重篤な皮膚障害は認められていないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、既に添付文書上において重篤な皮膚障害に関する注意喚起を行っているところではあるが、それに加えて、医師等の医療従事者向け資材及び患者への情報提供資材においても初期症状を記載する等の注意喚起を図ることを説明した。

機構は、国内臨床試験及び市販後調査では重篤な皮膚障害に関連する有害事象は認められていないものの、海外市販後データにおいて、本剤投与により SJS 及び TEN 等の重篤な皮膚有害事象が報告されていることを踏まえると、本剤投与にあたっては皮膚障害が発現する可能性があることを患者に説明した上で、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、医師の診察を受けるよう指導することが重要であるとする。なお、本内容については既に添付文書に重大な副作用として記載されていることから、添付文書上において新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、OSAS 患者に対して適応が拡大することにより、本剤の投与患者が増えることが想定されることから、医療従事者及び患者向け資材等において、十分な注意喚起及び情報提供を行うとともに、製造販売後調査においても皮膚障害の発現状況について引き続き検討することが必要と考える。

5) 精神障害について

機構は、本剤投与による精神障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、海外: 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）で認められた精神障害に関連する有害事象¹³⁾は下表のとおりであり、本剤群で不眠症及び不安等が多く認められ、中等度以上の事象も認められたことを説明した。

¹³⁾ MedDRA SOC で「精神障害」に該当する事象。

表 国内外臨床試験における精神障害に関連する有害事象

	プラセボ対照試験				長期投与試験	
	国内		海外		国内	海外
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	62	52	188	292	114	391
精神障害に関連する有害事象	1.6 (1)	7.7 (4)	5.9 (11)	18.8 (55)	9.6 (11)	26.3 (103)
不眠症	1.6 (1)	3.8 (2)	1.1 (2)	4.8 (14)	3.5 (4)	6.6 (26)
不安	0	1.9 (1)	1.6 (3)	7.9 (23)	0.9 (1)	8.4 (33)
初期不眠症	0	0	0.5 (1)	0.3 (1)	2.6 (3)	0.3 (1)
うつ病	0	0	0.5 (1)	1.4 (4)	0.9 (1)	4.1 (16)
神経過敏	0	0	0.5 (1)	3.4 (10)	0	5.4 (21)
激越	0	0	0	0.7 (2)	0	2.0 (8)

発現率 (%) (発現例数)

なお申請者は、これまでに実施された国内外プラセボ対照試験¹²⁾における自殺関連有害事象¹⁴⁾の発現率は下表のとおりであり、明確なリスク因子は同定されていないこと、また OSAS 患者を対象とした臨床試験においては自殺関連有害事象は認められていないことを説明した。

表 国内外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象

		プラセボ群	本剤群
全体		0 (0/1953)	0.28 (10/3602)
年齢	15 歳未満	0 (0/363)	0.52 (4/776)
	15 歳以上 65 歳未満	0 (0/1512)	0.19 (5/2570)
	65 歳以上	0 (0/67)	0.41 (1/242)
性別	男性	0 (0/1220)	0.27 (6/2195)
	女性	0 (0/725)	0.29 (4/1397)
人種	アジア系	0 (0/241)	0 (0/223)
	非アジア系	0 (0/1297)	0.29 (7/2419)
	不明	0 (0/415)	0.31 (3/960)
対象疾患	OSAS	0 (0/398)	0 (0/498)
	ナルコレプシー	0 (0/380)	0 (0/638)
	交代勤務睡眠障害	0 (0/194)	0 (0/273)
	AD/HD	0 (0/455)	0.58 (6/1031)
	その他	0 (0/526)	0.34 (4/1162)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

さらに申請者は、国内外市販後安全性情報（1994 年 9 月 1 日～2011 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 2,126,050 人年）における精神障害に関連する有害事象¹⁵⁾の発現状況は下表のとおりであり、重篤例も認められていること、本邦における市販後データ（2007 年 3 月 28 日（国内発売日）～2011 年 7 月 31 日、推定曝露患者数 7370.6 人年）においては、重篤な有害事象が 8 例（不安・うつ病、幻覚、幻聴・被害妄想・自殺企図、パニック発作、企図的多剤過量投与、うつ病、抑うつ症状及び薬物依存各 1 例）に報告されていることを説明した。

¹⁴⁾ MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

¹⁵⁾ MedDRA SOC「精神障害」、SMQ「うつ病および自殺/自傷」、SMQ「精神病および精神病性障害」、SMQ「敵意/攻撃性」に該当する事象。

表 国内外市販後安全性情報における主な精神障害に関連する有害事象

有害事象	報告件数（重篤例）	報告頻度 ^{a)}
うつ病	120 (14)	56.4
錯乱状態	76 (10)	35.7
攻撃性	60 (16)	28.2
精神病的障害	44 (31)	20.7
躁病	34 (13)	16.0
自殺念慮	30 (24)	14.1
薬物依存	27 (10)	12.7
幻覚	22 (11)	10.3
企図的過量投与	16 (14)	7.5
自殺企図	14 (14)	6.6

a) /100 万人年

以上を踏まえ申請者は、本剤投与により精神障害に関連する有害事象が発現する可能性は否定できないが、現行の添付文書においてうつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のある患者への投与は慎重に行うよう注意喚起を図っていること、また医療従事者及び患者向け資材等において注意喚起及び情報提供を図ることによりこれらのリスクを軽減できると考えることを説明した。

機構は、本剤投与による精神障害について、多くは軽度又は中等度であるものの、一部には重篤な事象の発現も認められていることから、患者の状態を注意深く観察する必要があると、現行の添付文書での注意喚起に加えて医療従事者、患者及びその家族に対する注意喚起並びに情報提供を行うことが重要であるとする。なお、精神障害に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても検討が必要とする。

6) 依存性及び乱用のリスクについて

機構は、本剤の依存性及び乱用のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、OSAS 患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）では依存性調査を実施していないが、依存性との関連が示唆される有害事象¹⁶⁾は認められていないこと、これまでに実施された海外臨床試験¹⁷⁾成績において、薬物乱用に関連した有害事象は、0.1 %（8/5849 例）に認められているが、OSAS 患者（553 例）を対象とした臨床試験では認められていないことを説明した。また申請者は、公表文献においても、OSAS 患者に本剤を投与した際の薬物依存や乱用等を主題とした論文や総説は認められず、本剤を OSAS 患者に投与した際に依存性が問題となる可能性は極めて低いと考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤投与により依存及び乱用に関連した有害事象が発現する可能性は極めて低いと考えるものの、本剤の非臨床試験成績より依存形成能を完全に否定することはできないことから、本剤の投与に際しては、ナルコレプシー患者同様、依存性に関する注意喚起が必要と考えることを説明した。

機構は、現段階で本剤を OSAS 患者に投与した際の依存性及び乱用のリスクはナルコレプシーを上回るものではないと考えるが、OSAS 患者数は既承認効能・効果であるナルコレプシー患者数よりも多く、承認後には当該事象の発現件数が増加する可能性は否定できないと考えることから、医師等の医療従事者及び患者に対して適切な情報提供を行い、本剤の適正使用を図るとともに、患者の状態を十分観察しながら投与することが重要と考える。なお、本剤の依存性及び乱用のリスクについては、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

¹⁶⁾ MedDRA SMQ で「薬物乱用、依存及び離脱」に該当する事象。

¹⁷⁾ ナルコレプシー: 15 試験（1499 例）、OSAS: 8 試験（553 例）、交代勤務睡眠障害: 4 試験（384 例）、AD/HD: 15 試験（1661 例）、その他: 71 試験（1535 例）。

(4) 用法・用量について

機構は、OSAS 患者における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ、本剤 200 及び 400 mg を比較した海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）において、MWT 平均睡眠潜時の変化量（分、平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ -1.1 ± 4.56 、 1.6 ± 4.82 及び 1.5 ± 5.00 であり、本剤 200 及び 400 mg 群ともにプラセボと比較して統計学的に有意な延長が認められ（いずれも $p < 0.001$ 、投与群と CPAP 使用状況を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析）、用量反応関係が認められなかったこと、国内外での薬物動態は類似していることから（ナルコレプシーに係る審査報告書（平成 18 年 11 月 10 日付）、審査報告（1）「Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）、国内第Ⅲ試験（5.3.5.1-1）における本剤の用法・用量として 1 日 1 回 200 mg と設定して実施したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）において主要評価項目である ESS 合計スコアが、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められ、副次評価項目である MWT 平均睡眠潜時においても本剤の有効性が示されたこと、安全性上特に問題となる事象は認められなかったことから、通常用量として 200 mg と設定したことを説明した。

機構は、本剤 300 mg を最高用量と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-1）において、300 mg に増量した 41 例の ESS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、増量前で 13.44 ± 2.35 、増量後で 10.88 ± 3.76 であり、ESS 合計スコアの減少が認められたこと、レスポnder（増量により ESS 合計スコアが 11 点未満に減少し、有効と判断された症例）の割合は 51.2 %（21/41 例）であったこと、52 週まで 300 mg が継続された 31 例では、71.0 %（22/31 例）がレスポnderであったことを説明した。また申請者は、300 mg に増量した患者において、心血管系に関する事象（頻脈、高血圧、拡張期血圧上昇及び血圧上昇）は増量後でのみ認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、減量又は併用薬による処置により投与継続が可能であったことを説明した。

以上より申請者は、200 mg の投与で効果不十分な患者においては、300 mg に増量可能とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の通常用量を 200 mg とし、本剤の忍容性に問題がなく効果不十分な場合には 300 mg まで増量可能と設定することに特に問題はないと考えるが、高用量投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

(5) 欧州において OSAS に係る効能・効果が削除された経緯等について

機構は、欧州においては、2011 年 1 月にナルコレプシー以外の本剤の効能・効果が削除されていることについて、その経緯等を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2007 年に CHMP において重篤な精神疾患（自殺念慮、躁病及び妄想等）並びに皮膚障害（SJS 及び致死的なアレルギー反応を含む）に関連するモダフィニル含有製品の安全性についてのレビューが開始され、2009 年 5 月には英国の規制当局（MHRA）より EMA に対し、モダフィニルのベネフィット-リスクのバランス評価を行うよう要請があったことを説明し、2010 年 7 月にモダフィニルの既存効能に関する安全性及び有効性のレビューが完了し、モダフィニルはナルコレプシーに伴う EDS にのみ使用すべきであり、その他の疾患（OSAS、交代勤務睡眠障害及び特発性過眠症）に伴う EDS には用いるべきではないという勧告がなされたことを説明した。なお申請者は、当該レビューでの主な論点は、① ナルコレプシー患者以外における本剤の有効性について、臨床的に意味のある効果が確立していな

いこと、② 心血管系障害、神経精神障害、皮膚障害及び過敏性疾患等のリスクがあること、③依存及び乱用のリスクがあり、適応外使用がなされていることであったことを説明した。

これらの指摘に対して申請者は、海外での本剤の承認取得者である Cephalon 社は、交代勤務睡眠障害及び特発性過眠症に対する勧告を受け入れたが、OSAS に対する勧告については CHMP に対して異議を申し立てたことを説明し、① OSAS 患者における本剤の有効性に関する臨床的意義について、CPAP 治療中の OSAS 患者を対象とした海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）における有効性は下表のとおりであり、本剤は主観的及び客観的評価のいずれにおいても EDS に対してプラセボと比較して有意な改善効果を示したこと、これらの改善効果は CPAP 治療により既に得られている効果に対する補助的な効果であることを考慮すると、臨床的に意義があることを説明した。

表 海外臨床試験における有効性

MSLT 又は MWT 平均睡眠潜時							
		投与群	ベースライン ^{a)}	最終評価時 ^{a)c)}	変化量 ^{b)d)}	プラセボとの比較 ^{d)}	
						差 [95 %信頼区間]	p 値
MSLT	海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2)	プラセボ群	7.51 ± 4.60 (80)	7.21 ± 4.40 (77)	-0.34 ± 0.43		
		400 mg 群	7.39 ± 4.78 (77)	8.58 ± 5.07 (67)	1.01 ± 0.46	1.35 [0.20, 2.49]	0.0212
MWT	海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)	プラセボ群	13.76 ± 5.69 (100)	12.58 ± 5.83 (95)	-0.93 ± 0.52		
		200 mg 群	13.07 ± 5.46 (96)	14.72 ± 5.33 (88)	1.56 ± 0.55	2.50 [1.24, 3.76]	0.0001
		400 mg 群	13.62 ± 5.37 (89)	15.05 ± 5.30 (86)	1.60 ± 0.55	2.54 [1.27, 3.81]	0.0001
ESS 合計スコア							
		投与群	ベースライン ^{a)}	最終評価時 ^{a)c)}	変化量 ^{b)d)}	プラセボとの比較 ^{d)}	
						差 [95 %信頼区間]	p 値
海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2)		プラセボ群	14.35 ± 3.19 (80)	12.38 ± 4.50 (80)	-1.96 ± 0.46		
		400 mg 群	14.18 ± 2.93 (77)	9.63 ± 4.78 (75)	-4.66 ± 0.48	-2.71 [-3.94, -1.47]	< 0.0001
海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)		プラセボ群	14.69 ± 2.83 (100)	12.91 ± 3.81 (99)	-2.09 ± 0.49		
		200 mg 群	15.77 ± 3.44 (99)	11.18 ± 4.90 (98)	-4.56 ± 0.49	-2.47 [-3.63, -1.30]	< 0.0001
		400 mg 群	14.91 ± 3.34 (92)	10.43 ± 5.37 (92)	-4.71 ± 0.50	-2.62 [-3.80, -1.45]	< 0.0001

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2) : 4 週時/最終評価時、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3) : 12 週時/最終評価時

d) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2) : 投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3) : 投与群及び CPAP 使用状況を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また申請者は、②及び③の指摘にある本剤投与によるリスクについて、国内外臨床試験及び市販後安全性情報では、心血管系有害事象、皮膚障害に関連する有害事象及び精神障害に関連する有害事象が認められているが、いずれも適切な注意喚起を行うことでそのリスクは軽減することが可能であり、管理可能と考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、欧州規制当局からの指摘に対し、Cephalon 社の見解を再度説明したものの、欧州規制当局の見解が変わることはなく、現在の欧州における本剤の効能・効果はナルコレプシーのみとされたことを説明した。

その上で申請者は、欧州での指摘を踏まえ、国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-1) も含めて、本邦における OSAS 患者へのリスク・ベネフィットを検討したところ、① 本剤の有効性に関する臨床的意義については、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) において、ESS 合計スコア及び MWT 睡眠潜時はプラセボと比較して統計学的に有意に改善しており、臨床的に意義がある改善が認められていること（「(1) 本剤の有効性について、2) ESS 合計スコア変化量の臨床的意義について」の項参照）、② 本剤投与によるリスクについて、添付文書並びに医師等の医療従事者及び患者向け資材において適切な注意喚起及び情報提供を行うことにより、本剤のリスクは最小化できると考えること、本剤の適正使用に際しては、CPAP 等による気道閉塞に対する治療が適切に行われていることを確認することが重要であるが、欧州ではドイツで CPAP 治療開始 6 ヶ月後に心臓及び呼吸に関するポリグラフ検査を受けることが義務付けられているものの、フランスにおいては治療開始 5 ヶ月以内に 1 回受診し、その後は 1 年に 1 回受診す

ればよいとされていること、英国においては特に外来受診の規定がなされていないのに対し、本邦では、保険診療により CPAP 治療を行う場合には、月 1 回の外来受診を行う必要があるとされているから、CPAP 治療が適切に行われているかを頻回かつ定期的に確認することが可能であると考えることを説明した。さらに申請者は、③ 本剤の適応外使用等について、国内外臨床試験においては依存に関連する有害事象は認められていないこと、モダフィニルは欧州においては規制薬物に指定されていないが、本邦においては、第一種向精神薬に指定されていることから、不適正使用及び乱用防止のため、本剤は厳密な流通管理を行っており、OSAS 患者に対して適応が拡大された後にも同様の適正使用推進策を実施する予定であることから、不適正使用及び乱用を防止できると考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本邦での OSAS 患者に対する本剤の投与について、適正使用を遵守することにより、日本人 OSAS 患者における本剤の有効性及び安全性に問題は生じないと考えることを説明した。

機構は、欧州でのレビューには含まれていない日本人 OSAS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）等において、本剤の有効性及び安全性は示されていること、本剤投与により心血管系、精神障害及び皮膚障害等のリスクはあるものの、適切な注意喚起及び情報提供を行うことにより、そのリスクを最小化することが可能と考えられること、適正使用を推進することにより乱用及び適応外使用を防止することが可能と考えられることから、今後の安全性情報を注視する必要があると考えるが、現時点では CPAP 治療等により気道閉塞に対する治療を適切に行っているにもかかわらず EDS が残存する OSAS 患者に対して本剤を投与することのベネフィットはリスクを上回るものと考ええる。

（6）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、OSAS の治療実態について、申請者に説明を求めた。

申請者は、生活指導として、肥満は OSAS の危険因子であることから、肥満を伴う OSAS 患者に対しては、減量のために食事療法及び運動療法が行われること、睡眠不足の患者には、睡眠習慣を改善するよう指導が行われ、就寝前にアルコールを摂取する習慣のある患者には、アルコールが OSAS を悪化させることから、過剰なアルコール摂取を控えるよう指導が行われること（睡眠呼吸障害研究会編集、*成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン*，メディカルレビュー社，27-30，2005）を説明した上で、国内の OSAS 診療ガイドライン（篠邊龍二郎ら，*睡眠医療*，2: 271-278，2008）では、上気道疾患（扁桃肥大、鼻閉を伴う鼻疾患及び顎顔面形態異常等）があり、外科的手術の適応になれば手術が推奨されること、上気道疾患がないか、あっても軽微で外科的手術の適応とならない場合で、AHI が 5 以上 20 未満の場合は口腔内装置（OA）の適応となること、AHI が 20 以上の場合は CPAP を施行し、CPAP 治療を施行しても継続困難な場合には OA 治療の適応とすることとされていることを説明した。また申請者は、海外ガイドラインにおいては、CPAP 治療は中等度から重度の OSAS の標準的治療法に位置付けられ、軽症例には選択肢の一つとされており（Kushida CA et al, *Sleep*, 29: 375-380, 2006）、OA 治療は CPAP 治療の継続が困難な軽度から中等度の OSAS の治療とされていること（Kushida CA et al, *Sleep*, 29: 240- 243, 2006）、上気道の外科手術についても選択肢とされていること（Aurora RN et al, *Sleep*, 33: 1408-1413, 2010）を説明した。

機構は、CPAP 治療中の OSAS 患者の EDS に対する薬物治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦では、EDS の確定診断の前には治療管理を強化する必要があると、特に患者の生活習慣のチェック、CPAP の適正圧確認及びコンプライアンスチェックを行う必要があること、症状が持続する場合には覚醒維持薬が必要になるが、本剤はメチルフェニデート等のような交感神経刺激作用を有さ

ず、依存性発現リスクが低いことから、比較的安全に使用できるとされていること（林田健一ら、*睡眠医療*, 2, 175-80, 2008）、海外では米国睡眠医学会において、本剤は CPAP 治療が有効であるにもかかわらず EDS が残存する OSAS に対する標準的治療薬として推奨されていること（Morgenthaler TI et al, *Sleep*, 29: 1031-1035, 2006）、海外の教科書（Kryger MH et al editors, *Principles and practice of sleep medicine. 5th ed*, Elsevier Saunders, 527-541, 2010）には、本剤は CPAP 治療中の OSAS 患者の EDS に対する第一選択薬として記載されていることを説明した。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）では CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS を対象としてのみ実施されたが、申請効能・効果は「持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群」とされていることから、CPAP 以外の治療が行われている OSAS に伴う EDS も対象とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CPAP 治療、OA 治療又は外科手術のうち、最も標準的で、患者数の多い CPAP 治療患者を代表的な集団と考え、臨床試験の対象を CPAP 治療中の OSAS 患者としたことを説明し、CPAP 治療、OA 治療又は外科手術のいずれの目的も気道閉塞を改善することにあるため、いずれかの治療を適切に行うことにより気道閉塞の改善が認められた患者で EDS が残存する場合には、治療法が異なっても EDS の病態は大きく変わるものではないと考えることから、CPAP 治療中の OSAS 患者における EDS と同様に、OA 治療や外科的手術にて日常生活に支障をきたすような EDS が残存する患者では本剤による治療対象となると考えることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤は CPAP 等による気道閉塞に対する治療を実施中の OSAS 患者における EDS に対して新たな治療の選択肢を提供するものと考えるが、本剤はあくまでも EDS に対する対症療法であり、生活習慣の改善及び CPAP 等による気道閉塞に対する日常の治療が適切かつ十分に行われることが必須と考えることから、安易に本剤の覚醒作用に依存しないよう、医師等の医療従事者及び患者に対して啓発を行うことが重要と考える。

（7）本剤の適正使用について

機構は、本剤の適正使用を推進するための方策について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の投与対象は、気道閉塞に対する適切な治療を行ったにもかかわらず EDS が残存する OSAS 患者であることから、添付文書において、EDS 以外の OSAS の症状に対する効果は認められていないこと、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が適切に行われていることを確認すること、本剤が睡眠に代わるものではなく、適切な睡眠を確保する必要があることを患者に説明することについて注意喚起を行う予定であることを説明した。また申請者は、CPAP 等による治療が適正に行われ、かつ適切な睡眠を確保しても EDS が発生する原因を特定するためには、眠気の原因となる他の睡眠障害の除外診断が必要であること、また CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が医師の指示どおりに行われていることを定期的に確認する必要があることから、本剤の適正使用の徹底を目的として、医師等の医療従事者及び患者向けの資料を関連学会の指導の下で作成していることを説明した。さらに申請者は、ナルコレプシーに係る承認取得に際しては、適正使用推進のため、本剤の流通管理、処方医師からの「適正使用確認書」の入手、処方患者数の確認、処方患者数と納入量に乖離が見られた場合の確認等を行っているが、CPAP 等で治療中の OSAS 患者に伴う EDS に対する適応拡大後も同様の適正使用推進策を実施する予定であることを説明した。

機構は、本剤の適正使用にあたっては、本剤の治療対象は CPAP 等で気道閉塞に対する治療が適切に行われているにもかかわらず EDS が残存している OSAS 患者であること、また本剤導入後も OSAS に

対する治療が適切に行われる必要があることを医師等の医療従事者が理解するとともに、患者自身が日常の生活習慣改善を含めた気道閉塞に対する治療の必要性を認識することが重要であると考えことから、添付文書並びに医師等の医療従事者向け及び患者向けの資材等においてその旨が明確になるよう、十分な注意喚起及び情報提供を行い、本剤の適正使用について関連学会等と協力して周知すべきと考える。なお、具体的な注意喚起の方法等については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

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を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請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機構は判断した。

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（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、CPAP 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の OSAS 患者における EDS に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えており、OSAS 患者の EDS に対する効能・効果を有する薬剤はないことから、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお機構は、OSAS 患者の基礎疾患及び合併症に対する注意喚起の記載並びに本剤の適正使用の方策については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、心血管系有害事象、合併症への影響、精神障害に関連する有害事象、皮膚障害に関連する有害事象及び依存又は乱用に関連する有害事象等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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 23 年 10 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	モディオダール錠 100 mg
〔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 22 年 5 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の適正使用について

本剤の適正使用を推進するためには、持続陽圧呼吸（CPAP）等による気道閉塞に対する治療が適切に実施されているにもかかわらず、日中の過度の眠気（Excessive Daytime Sleepiness: EDS）が残存することを本剤の適用に際し確認すること、十分な睡眠時間を確保するよう患者を指導すること、本剤投与時にも CPAP 等の気道閉塞に対する治療を継続するとともに、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS）患者においては減量等による原疾患の改善が期待されることから、患者に対して生活習慣の改善を指導すること、また OSAS 患者は高血圧及び冠動脈疾患等の心血管系疾患を合併することが多いことから、本剤投与時の心血管系リスクを踏まえ、合併症の状態を定期的に観察することが重要であるとの機構の考え方は専門協議において支持された。さらに専門委員から、本剤投与による EDS の改善により CPAP の不遵守が生じることが懸念されること、OSAS 以外の睡眠関連疾患との鑑別診断が重要であること、また本剤のリスク・ベネフィットを踏まえると、EDS については患者の主観的評価のみならず睡眠潜時反復検査（Multiple Sleep Latency Test: MSLT）等の客観的評価による確認が必要であること、本剤の投与継続にあたっては、定期的に症状を観察した上で投与継続の可否を検討し、漫然と投与しないよう注意すべきであることが意見として出されたことから、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起するよう指示し、申請者は了承した。

また機構は、上記について医師等の医療従事者及び患者に十分かつ適切な情報を提供することが不可欠であると考えられることから、教育資材の作成等、適正使用を推進するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医師等の医療従事者及び患者向けの適正使用資材を作成するとともに、本剤の処方を希望する医師に対しては、医薬情報担当者が訪問した上で、上記の事項を遵守することを確認すること、

OSAS を中心に診療している医療機関においては、睡眠専門医療機関との連携がとれることを確認した上で、「適正使用確認書」に署名を得ることとする予定であることを説明し、本剤の適正使用に協力が得られる医師によってのみ本剤が処方されるよう対策を講じることを説明した。

機構は、以上について了承するが、これらの対応について速やかに実施し、本剤の投与対象患者及び本剤のリスク・ベネフィット等を関係者に周知徹底することが重要であり、本剤が安易に処方されることがないように留意すべきであると考えている。

(2) 製造販売後調査について

機構は、CPAP 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の OSAS に伴う EDS を有する患者を対象として、患者背景（年齢、性別、体重、BMI、罹病期間、CPAP による治療歴、ベースラインの ESS 合計スコア及び MSLT 等による平均睡眠潜時等）と本剤の有効性及び安全性の関係、夜間睡眠及び呼吸への影響、合併症に対する影響、心血管系有害事象、精神障害に関連する有害事象、皮膚障害に関連する有害事象並びに依存及び乱用に関連する有害事象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記の事項を検討するため、CPAP 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の OSAS に伴う EDS を有する患者を対象に、目標症例数として 例、1 症例あたり最長 年間を観察期間とした製造販売後調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、CPAP 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の EDS を有する OSAS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

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。なお、再審査期間は 5 年 10 ヶ月とすることが適切と判断する。

[効能・効果]	<u>下記疾患に伴う日中の過度の眠気</u> ・ナルコレプシー ・ <u>持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群</u> (下線部今回変更、追加)
[用法・用量]	通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200 mg 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 300 mg までとする。