

審議結果報告書

令和 2 年 2 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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 29 年 1 月 6 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 1 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の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。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 特発性過眠症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤が、睡眠障害の診断、治療に精通した医師・医療機関のもとでのみ処方されるとともに、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。なお、令和 2 年 8 月 31 日までは従前の例によることができる。

審査報告書

令和2年1月14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] アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 6 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] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 327 号、平成 25 年 12 月 12 日付け薬食審査発 1212 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の特発性過眠症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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 下記疾患に伴う日中の過度の眠気
・ナルコレプシー
・特発性過眠症
・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

(下線部今回追加)

[用法及び用量] 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。

(変更なし)

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 特発性過眠症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期

に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

3. 本剤が、睡眠障害の診断、治療に精通した医師・医療機関のもとでのみ処方されるとともに、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。なお、令和2年8月31日までは従前の例によることができる。

審査報告 (1)

平成 30 年 11 月 22 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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〕	アルフレッサ ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 29 年 1 月 6 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	下記疾患に伴う日中の過度の眠気 ・ナルコレプシー ・ <u>特発性過眠症</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

(下線部今回追加)

〔申請時の用法・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。
-------------	--

(変更なし)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 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	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	28

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

特発性過眠症は、夜間睡眠量は十分に確保されているにもかかわらず、日中に過度の眠気が遷延した状態が続くことを特徴とする中枢性過眠症群の疾患であり、本邦における患者数は約 1100～1500 人と推定されている¹⁾。日本睡眠学会の「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」においては、問診による症状の詳細の確認、過眠症状の程度の確認、睡眠日誌の確認、関連する心因性要素を確認した上で、PSG 及び MSLT を実施し、概日リズム睡眠障害、行動誘発性睡眠不足症候群、長時間睡眠者、周期性四肢運動障害、睡眠呼吸障害及びナルコレプシー等の他の睡眠障害との鑑別を行った上で特発性過眠症の診断を行うこととされている。なお、本疾患では、中枢性過眠症に分類されるナルコレプシーに特徴的な情動脱力発作は認められない。

本薬は、フランス Lafon 社（現 Teva Pharmaceuticals Europe BV）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、2011 年 11 月に持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気の効能・効果で承認されている。また本薬は、米国睡眠学会の「中枢性過眠症治療の診療ガイドライン」（参考 CTD 5.4-8: Sleep 2007; 30: 1705-11）において、特発性過眠症の治療薬としてアンフェタミン、メタンフェタミン、デキストロアンフェタミン、メチルフェニデート等と共に第一選択薬に位置付けられている（7.R.7 参照）。

本剤は 2018 年 10 月現在、米国、欧州等 36 の国又は地域でナルコレプシー、OSAS 及び交代勤務障害等に関連する効能・効果で承認されており、今回の申請効能・効果である特発性過眠症に関連する効能・効果ではメキシコのみで承認されている。なお、欧州においては特発性過眠症に関連する効能・効果で承認されていたが、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（7.R.5.3 参照）。本邦ではペモリンが「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」に係る効能・効果で承認されているが、特発性過眠症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。

本邦での特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対する開発については、20██年██月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。また、本剤は 2013 年 12 月 12 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（25 薬）第 327 号、平成 25 年 12 月 12 日付け薬食審査発 1212 第 1 号）。

なお、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）において、本剤の投与対象として適切ではないと考えられる患者が多数組み入れられていた可能性があったことから、本剤の審査の過程において、本剤の投与対象としての適切性について精査を行った。その結果、本剤の投与対象として適切ではない患者が一部組み入れられていたものの、CN-801-0306 試験の結果に基づき本剤の投与対象患者に対する有効性は期待できると考えられることから、本邦における特発性過眠症の患者は限られることも考慮し、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことは可能と機構は判断した（7.R.1.1 参照）。以上の対応に時間を要したことから、総審査期間の延長をきたした。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

1) 政府統計ホームページ、<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075>、患者調査 第 97 表、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団編、平成 20 年度国内基盤技術調査報告書－睡眠障害に関する医療ニーズの調査－、2009、20-21、Sleep Med、2009; 10: 961-966

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本剤はナルコレプシー及び OSAS に伴う日中の過度の眠気に係る効能・効果で承認されており、特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に関する薬理作用はナルコレプシー及び OSAS に伴う日中の過度の眠気に関する薬理作用と類似していると考えられたことから、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時及び効能追加承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示すとおり、日本人特発性過眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、特発性過眠症患者を対象として海外で実施されたプラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: MOD-024 試験）、非盲検試験（参考 CTD 5.3.5.2-2: MOD-026 試験、参考 CTD 5.3.5.2-3: MOD-027 試験、参考 CTD 5.3.5.2-4: MOD-028 試験、参考 CTD 5.3.5.2-5: E1027 試験）等の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	CN-801-0306 試験 5.3.5.1-1	Ⅲ	特発性過眠症患者	71	プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 経口投与	有効性 安全性
	国内	CN-801-0307 試験 5.3.5.2-1、5.3.5.2-1-1	Ⅲ	特発性過眠症患者	57	本剤 100～300 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験<20 年 月～20 年 月>)

ICSD-2 に基づき長時間睡眠を伴う特発性過眠症²⁾又は長時間睡眠を伴わない特発性過眠症³⁾と診断された日本人患者⁴⁾ (目標症例数 68 例、各群 34 例) を対象に、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。

本試験は、観察期間⁵⁾17 日間以上、治療期 3 週間で構成された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回朝に経口投与すると設定された。また、本剤の継続投与を希望する患者は、長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験) に移行可能とされた。

無作為化症例 71 例 (プラセボ群 37 例、本剤群 34 例) 全例を安全性解析対象集団とし、また有効性解析対象集団の FAS とした。安全性解析対象集団のうち中止例は本剤群 1 例であり、中止理由は有害事象であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時 (治療期 3 週時又は中止時) の MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 2 最終評価時 (治療期 3 週時又は中止時) の MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	評価例数 ^{a)}	MWT 平均睡眠潜時 ^{b)}		ベースラインからの変化量 ^{c)}	群間比較 ^{d)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	37	7.91 ± 5.29	6.46 ± 5.35	-1.42 ± 0.60	5.02 [3.26, 6.77]	<0.001
本剤群	33	7.69 ± 4.72	11.32 ± 4.71	3.60 ± 0.64		

単位: 分

a) FAS のうち治験薬投与後の MWT の観測値が収集されなかった 1 例 (本剤群) を除く

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

d) 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モデルに基づく

2) 診断基準は以下のとおり。

- 患者が、最低でも 3 ヶ月の間、ほとんど毎日、昼間に強い眠気が生じると訴える。
- 患者に面接、アクチグラフ、または睡眠日誌で記録される夜間睡眠の延長 (10 時間以上) が認められる。朝、または昼寝の後に起き上がるのがほとんどいつも困難である。
- 夜間睡眠ポリグラフ検査で、日中の眠気の原因が除外されている。
- 睡眠ポリグラフ検査で、短い睡眠潜時と、主要睡眠時間の 10 時間以上の延長が確認される。
- 夜間睡眠ポリグラフ検査後に MSLT を行うと、8 分未満の平均睡眠潜時が認められ、SOREMP が 2 回記録されることはない。長時間睡眠を伴う特発性過眠症の平均睡眠潜時は 6.2 ± 3.0 分であることが確認されている。
- この過眠症は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。

3) 診断基準は以下のとおり。

- 患者が、最低でも 3 ヶ月の間、ほとんど毎日、日中に強い眠気が生じると訴える。
- 患者の夜間睡眠は正常 (6 時間以上だが 10 時間未満) で、面接、アクチグラフ、または睡眠日誌で確認される。
- 夜間睡眠ポリグラフ検査で、日中の眠気の原因が除外されている。
- 睡眠ポリグラフ検査で確認される主要睡眠時間は正常である (6 時間以上だが 10 時間未満)。
- 終夜睡眠ポリグラフ検査後の MSLT で 8 分未満の平均睡眠潜時が確認され、SOREMP が 2 回未満である。特発性過眠症の平均睡眠潜時は 6.2 ± 3.0 分であることが確認されている。
- この過眠症は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。

4) 以下の基準を満たす患者

- JESS[®]合計スコアが 11 点以上
- 観察期間又は過去 1 年以内に実施された MSLT 及び前夜の終夜 PSG において、①～③の基準を満たす患者

①終夜 PSG の総睡眠時間が 6 時間以上である。

②MSLT の平均睡眠潜時が 8 分未満である。

③MSLT の SOREMP が以下のいずれかに該当する患者

(a) MSLT を 4 セッション実施し、SOREMP が 0 回である。

(b) MSLT を 5 セッション実施し、SOREMP が 1 回以下である。

5) 本試験では、以下の基準を満たす患者を観察期間に一次登録後、MSLT 及び PSG を実施した上で 4) の基準を満たす患者を治療期に二次登録すると規定された。

- 以下のいずれかに該当する患者

①ICSD-2 に基づき長時間睡眠を伴う特発性過眠症又は長時間睡眠を伴わない特発性過眠症と診断されている患者

②特発性過眠症の疑いのある患者

- JESS[®]合計スコアが 11 点以上の患者

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 27.0%（10/37 例）、本剤群 58.8%（20/34 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との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 13.5%（5/37 例）、本剤群 47.1%（16/34 例）に認められた。主な事象は、頭痛（プラセボ群 3 例、本剤群 6 例；以下同順）、口渇（0 例、3 例）、悪心（0 例、3 例）、食欲減退（0 例、2 例）、下痢（0 例、1 例）、体重減少（0 例、1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。なお、プラセボ群において拡張期血圧の低下及び脈拍数の増加が各 1 例認められた。

以上より申請者は、日本人特発性過眠症患者の日中の過度の眠気に対して、本剤 200 mg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）で 3 週間の投与を完了した患者 71 例のうち、同意が得られ適格と判断された 57 例を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg/日より投与を開始し、被験者の状態に応じて⁶⁾本剤 100～300 mg/日の範囲で適宜増減して 1 日 1 回朝に経口投与すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例数 57 例全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 10 例であり、中止理由には有害事象（4 例）、同意撤回（4 例）等であった。

安全性解析対象集団における投与 52 週時の用量（平均値±標準偏差）は、238.3±57.3 mg/日であり、最終評価時における用量の分布は、100 mg/日 8.8%（5/57 例）、200 mg/日 54.4%（31/57 例）及び 300 mg/日 36.8%（21/57 例）であった。

有効性評価項目である JESS⁸⁾合計スコアの経時推移は表 3 のとおりであった。

表 3 JESS 合計スコアの経時推移（FAS、OC）

評価時期	合計スコア	変化量
ベースライン	17.38 ± 3.15 (56)	-
1 週時	10.14 ± 5.96 (57)	-7.27 ± 5.80 (56)
4 週時	10.51 ± 5.61 (55)	-6.93 ± 5.65 (54)
16 週時	9.28 ± 4.76 (50)	-8.20 ± 5.34 (49)
28 週時	8.54 ± 5.30 (50)	-9.06 ± 5.86 (49)
40 週時	9.73 ± 5.88 (49)	-7.81 ± 6.47 (48)
52 週時	8.32 ± 4.98 (47)	-9.20 ± 6.21 (46)
最終評価時 (LOCF)	8.91 ± 5.16 (57)	-8.45 ± 6.09 (56)

平均値±標準偏差（評価例数）単位：点

変化量の評価は FAS のうちベースライン値が収集されなかった 1 例を除く

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 94.7%（54/57 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 2 例（痔核・肛門ポリープ及び手首関節骨折各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

6) 治験薬投与後 21 日以降に、以下の基準を満たしかつ担当医師により治験薬の増量に関して安全性上問題がなく、睡眠日誌等により被験者の睡眠衛生に問題がないと判断された場合、本剤 300 mg/日に増量された。

・ 治験薬投与後 4 週目の評価が終了している。

・ 規定の来院時の JESS⁸⁾合計スコアが 11 点以上である。

7) 有害事象の発現により、担当医師が治験薬の減量が必要と判断した場合、本剤 100 mg/日に減量された。なお、減量後も増量基準を満たした場合は再度増量することとされた。

8) 日常生活に関連する 8 項目の状況について想定される眠気の強さを 4 段階（0: うとうとする可能性はほとんどない～3: うとうとする可能性が高い）で評価する自覚的な眠気の評価方法

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 77.2% (44/57 例) に認められ、主な事象は、頭痛 (17 例)、体重減少 (16 例)、口渇 (7 例)、動悸 (6 例)、悪心 (5 例)、初期不眠症及び心拍数増加 (各 4 例)、倦怠感、不安、浮動性めまい、頻脈、食欲減退及び血圧上昇 (各 3 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動が認められた被験者は、収縮期血圧上昇、脈拍数増加、頻脈各 4 例、拡張期血圧上昇及び拡張期血圧低下各 2 例、収縮期血圧低下 1 例であった。心電図について、PR 時間の短縮・デルタ波の出現及び V2 陰性 T 波が各 1 例に認められ、うち V2 陰性 T 波 (1 例) については治験薬との因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人特発性過眠症患者の日中の過度の眠気に対して、本剤 100~300 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の投与対象患者及び適正使用について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験) に組み入れられた被験者について

機構は、本剤は覚醒促進作用を有する第一種向精神薬であり、乱用・依存性のリスクを有すること (7.R.4.9 参照) を踏まえると、本剤は、他の睡眠障害を十分に鑑別した上で特発性過眠症と診断された患者に対してのみに投与する必要があることから、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験) においても適切に本剤の投与対象患者が選択されたのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CN-801-0306 試験では、特発性過眠症以外の他の睡眠障害及び併存疾患を除外できるよう、PSG 及び MSLT の実施経験を十分に有する日本睡眠学会認定医療機関 (A 型) を治験実施施設として選定し、日本睡眠学会認定医であり睡眠医療の臨床経験を十分に有する医師を治験責任医師として選定した上で、試験実施前にすべての治験実施施設に対して特発性過眠症の診断基準及び選択・除外基準等について確認を行ったことを説明した。

また申請者は、承認申請後に機構との協議の結果を踏まえ、CN-801-0306 試験の診療録 (被験者の訴えを含む)、睡眠日誌、終夜 PSG の結果等を再度精査した上で、睡眠専門医 (精神科専門医) 2 名及び睡眠非専門の精神疾患専門医 1 名からなる第三者委員会を開催し、特発性過眠症以外の睡眠障害であった可能性、並びに併存障害及び合併症が過眠症状に影響を及ぼした可能性の有無を検討したことを説明した。その上で申請者は、第三者委員会における検討結果を踏まえ、本剤の投与対象患者としての適切性について以下のとおり説明した。

- ① 以下の被験者については本剤の投与対象患者として適切ではないため、CN-801-0306 試験に組み入れたことは不適切であったと考える。
 - ICSD-2 における「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」²⁾として CN-801-0306 試験に組み入れられたものの、終夜 PSG を 10 時間以上実施していないことから、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症の基準を満たしていない被験者 2 例
 - AD/HD を合併する被験者 2 例
 - 終夜 PSG における総睡眠時間が米国睡眠医学会の MSLT 実施基準 (参考 CTD 5.4-10: Sleep 2005; 28: 113-21) である総睡眠時間 360 分以上を満たさなかった被験者 1 例
 - 複数回にわたるうつ病エピソードを合併する被験者 1 例
- ② 以下の被験者については得られた情報からは他の疾患である可能性を明確に否定できないことから、本剤の投与対象患者として適切ではなかった可能性があると考ええる。

- 不眠症状の訴えがある又は中途覚醒時間が 248.5 分と極端に長く不眠症を否定しきれない被験者 3 例
 - 概日リズム睡眠障害（睡眠相後退型）を否定できない被験者 1 例
 - 不定愁訴が多くうつ病を否定しきれない被験者 1 例
- ③ 以下の被験者についても他の疾患である可能性について検討したが、本剤の投与対象患者と考えられ、CN-801-0306 試験に組み入れたことは適切と考える。
- 終夜 PSG において AHI が 5 以上の被験者が 11 例認められた。当該被験者の AHI はいずれも 10 未満であり、OSAS の治療のうち保険適応となる治療は口腔内装置のみであるが、口腔内装置の有効性の評価基準としては「AHI が 50%以上減少し、かつ OA 装着時の AHI が 10 未満」と設定されていること（睡眠医療 2008; 2: 279-84）を踏まえると、当該被験者は OSAS の治療が必要な状態ではないこと、PSG データや問診等から総合的に治験担当医師が判断したことから、OSAS による日中の過度の眠気には該当しないと考える。
 - 観察期間（14 日間）の睡眠日誌において 10 時間以上の夜間睡眠時間が認められた日数が 7 日以上かつ平均総睡眠時間が 10 時間以上であり、発病時期が小児期（16 歳未満）である被験者が 2 例認められたが、夜間睡眠が長時間の日においても日中の眠気は消失していないことから、長時間睡眠者には該当しないと考える。
- ④ さらに、以下の被験者についても他の疾患である可能性について検討したが、本剤の投与対象患者と考えられ、CN-801-0306 試験に組み入れたことは適切と考える。
- 観察期間（14 日間）の睡眠日誌において 10 時間以上の夜間睡眠時間が認められた日数が 7 日未満であるものの平均総睡眠時間が 10 時間以上であり、発病時期が小児期（16 歳未満）である被験者が 5 例認められたが、夜間睡眠の長さと言中の眠気の有無に一貫した傾向は認められないことから、長時間睡眠者には該当しないと考える。
 - うつ病のスクリーニング評価項目である SDS 又は CES-D がカットオフ値を超えている被験者が 3 例認められたが、問診からはうつ病でないと判断された。
- その他、以下の被験者（各 1 例）については問診等により日中の過度の眠気に影響を及ぼすものではないと判断された。
- 就床時刻（概ね 2 時以降）及び起床時刻（概ね 8 時半以降）が通常より遅く、睡眠相が一定していないことから、その他の概日リズム障害の可能性があったとした被験者
 - 観察期間に夜間の睡眠時間を 8～11 時間確保した場合には日中の眠気の総時間が 6 日中 4 日で 0 分であることから、行動誘発睡眠不足症候群の可能性があったとした被験者
 - バセドウ病に対する放射線治療を実施後に甲状腺ホルモンが正常化しているか確認できない被験者
 - 初診時の睡眠時間が休日で 15 時間であり、15 時間以上の睡眠時間を確保した場合の日中の眠気状況が不明であることから、長時間睡眠者の可能性があるとした被験者
 - 観察期間の AHI（米国睡眠医学会が定める基準で評価）は 3.2 であったものの、診断時の AHI が 10.9（米国睡眠医学会とは異なる基準で評価）、最低 SpO₂ が 91%であり OSAS の可能性について検討した被験者

機構は、投与対象患者としての適切性に関する検討のうち、①及び②について、申請者の判断に特段の問題はないと考える。

③については、以下のように考える。

- AHI が 5 以上の被験者は ICSD-2 における OSAS⁹⁾の診断基準に該当すること、また本剤の OSAS に対する効能・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」であり、気道閉塞に対する治療が 3 カ月以上適切に行われているにもかかわらず、日中の過度の眠気が残存する患者が特発性過眠症の治療薬としての本剤の投与対象であることを踏まえると、CPAP 等による治療が必要ではない場合であっても、生活習慣改善の指導や口腔内装置 (マウスピース) 等による治療を行った上で、OSAS に起因する眠気を可能な限り除外した上で、本剤の投与の可否を検討する必要がある。
- また、観察期間に 10 時間以上の夜間睡眠時間が認められた日数が 7 日以上かつ平均総睡眠時間が 10 時間以上であり、発病時期が小児期 (16 歳未満) である被験者については、ICSD-2 における長時間睡眠¹⁰⁾の診断基準に該当し、10 時間以上の睡眠を日常的に取らないと日中の強い眠気が生じる長時間睡眠者に該当する。なお、申請者は、夜間睡眠が長時間の日においても日中の眠気が消失しないことを説明しているが、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症の診断基準を踏まえると、終夜 PSG において夜間睡眠を確保した上で日中の眠気について確認すべきであった。
- 以上より、これらの被験者は本剤の投与対象患者として適切ではなく、CN-801-0306 試験に組み入れたことは不適切であったと考える。

④については、以下のように考える。

- 観察期間に 10 時間以上の夜間睡眠時間が認められた日数が 7 日未満であった被験者に関して申請者は「通常の社会生活を送るうえで、これ以上の睡眠時間の延長は困難」だったと説明しており、CN-801-0306 試験において長時間睡眠者との鑑別に十分な睡眠時間を確保していなかったものの、平均総睡眠時間は 10 時間以上であり、発病時期が小児期 (16 歳未満) である被験者は、年齢相応の睡眠時間よりも長時間の睡眠が必要である長時間睡眠者であった可能性がある。
- うつ病のスクリーニング評価項目でカットオフ値を超えた被験者については、臨床試験の被験者としての適格性の検討において、問診のみでなく診断基準に基づいた評価を行い、うつ病である可能性を否定すべきであった。
- 以上より、これらの被験者は本剤の投与対象患者として適切ではなかった可能性は否定できないと考える。

9) 診断基準は以下のとおり。

A と B と D、または C と D で基準を満たす。

A: 以下のうち少なくとも 1 つ以上が該当する。

- i. 患者が、覚醒中の非意図的睡眠エピソード、日中の眠気、爽快感のない睡眠、疲労感、または不眠を訴える。
- ii. 患者が、呼吸停止、喘ぎ、または窒息感で覚醒する。
- iii. ベッドパートナーが、患者の睡眠中の大きないびき、呼吸中断、またはその両方を報告する。

B: 睡眠ポリグラフ検査記録で以下のものが認められる。

- i. 睡眠 1 時間当たり 5 回以上の呼吸イベント (無呼吸、低呼吸、または RERA)
- ii. 各呼吸イベントのすべて、または一部における呼吸努力のエビデンス (RERA は、食道内圧測定で確認するのが最も好ましい)

または

C: 睡眠ポリグラフ検査記録で以下のものが認められる。

- i. 睡眠 1 時間当たり 15 回以上の呼吸イベント (無呼吸、低呼吸、または RERA)
- ii. 各呼吸イベントのすべて、または一部における呼吸努力のエビデンス (RERA は、食道内圧測定で確認するのが最も好ましい)

D: この睡眠障害は、現在知られている他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。

10) 診断基準は以下のとおり。

A: 1 日に総睡眠時間が 10 時間以上である (子どもの場合、年齢相応な睡眠量より 2 時間多い)。患者はこれだけの睡眠量をとらないと日中の強い眠気が生じる。

B: 睡眠パターンは一般に小児期から発現している。

C: この睡眠障害は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害では説明できない。

- さらに、その他の概日リズム障害、行動誘発性睡眠不足症候群、甲状腺機能障害、長時間睡眠者及び OSAS が疑われる被験者も存在し、これらの疾患の影響も否定できず、本剤の投与対象患者として適切でなかった可能性があると考ええる。

機構は、CN-801-0306 試験の主要評価項目であるベースラインから投与後 3 週までの MWT 平均睡眠潜時の変化量について、本剤の投与対象患者として適切ではない被験者を除外した患者集団における成績を提示し、本剤の投与対象として適切な患者集団における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 申請者が本剤の投与対象患者として適切ではないと考える被験者（上記①）を除外した場合、及び本剤の投与対象として適切ではないと考える被験者と投与対象として適切でなかった可能性がある被験者（上記①及び②）を除いた場合のベースラインから投与後 3 週までの MWT 平均睡眠潜時の変化量は表 4 のとおりであり、これらの被験者を除外した場合においても本剤の有効性は期待できる。

表 4 最終評価時（治療期 3 週時又は中止時）における MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	評価例数 ^{a)}	MWT 平均睡眠潜時 ^{b)}		ベースライン	群間比較 ^{d)}	
		ベースライン	最終評価時	からの変化量 ^{c)}	群間差 [95%信頼区間]	p 値
申請者が本剤の投与対象患者として適切ではないと考える被験者 (①) 5 例を除いた場合						
プラセボ群	35	7.81 ± 5.34	6.16 ± 5.26	-1.65 ± 0.62	5.37 [3.54, 7.2]	< 0.001
本剤群	30	7.76 ± 4.92	11.49 ± 4.83	3.72 ± 0.67		
申請者が本剤の投与対象患者として適切ではないと考える被験者と投与対象として適切でなかった可能性があると考えられる被験者 (①及び②) 9 例を除いた場合						
プラセボ群	32	7.96 ± 5.55	6.39 ± 5.44	-1.47 ± 0.66	5.23 [3.30, 7.16]	< 0.001
本剤群	29	7.34 ± 4.42	11.20 ± 4.63	3.76 ± 0.70		

単位: 分

a) FAS のうち治験薬投与後の MWT の観測値が収集されなかった 1 例（本剤群）を除く

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

d) 投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく

- また、機構が本剤の投与対象として適切ではないと考える被験者（上記①及び③）を除外した場合、及び本剤の投与対象として適切ではないと考える被験者と投与対象として適切でなかった可能性がある被験者（上記①～④）を除いた場合のベースラインから投与後 3 週までの MWT 平均睡眠潜時の変化量は表 5 のとおりであり、これらの被験者を除外した場合においても本剤の有効性は期待できる。

表 5 最終評価時（治療期 3 週時又は中止時）における MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	評価例数 ^{a)}	MWT 平均睡眠潜時 ^{b)}		ベースライン	群間比較 ^{d)}	
		ベースライン	最終評価時	からの変化量 ^{c)}	群間差 [95%信頼区間]	p 値
機構が本剤の投与対象患者として適切ではないと考える被験者（①及び③）16 例を除いた場合						
プラセボ群	27	7.44 ± 5.16	5.73 ± 4.88	-1.75 ± 0.74	5.82 [3.70, 7.94]	< 0.001
本剤群	26	7.64 ± 5.03	11.68 ± 4.97	4.07 ± 0.75		
機構が本剤の投与対象患者として適切ではないと考える被験者と投与対象として適切でなかった可能性があると考えられる被験者（①～④）33 例を除いた場合						
プラセボ群	20	7.72 ± 5.72	6.48 ± 5.39	-1.17 ± 0.87	4.96 [2.36, 7.55]	< 0.001
本剤群	17	7.27 ± 4.01	11.15 ± 4.35	3.79 ± 0.94		

単位: 分

a) FAS のうち治験薬投与後の MWT の観測値が収集されなかった 1 例（本剤群）を除く

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

d) 投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく

機構は、以下のように考える。

CN-801-0306 試験において本剤の投与対象患者として適切ではない被験者が一定数組み入れられていたものの、本邦における特発性過眠症の患者数は約 1100～1500 人とされ¹⁾、本剤の投与対象となる患者は限られることを踏まえると、CN-801-0306 試験に基づいて本剤の有効性及び安全性について検討することはやむを得ない。また、当該被験者を除いた集団においても本剤の有効性は示唆されており、本剤の特発性過眠症患者における有効性は期待できる。しかしながら、本剤の乱用・依存性のリスクを踏まえると、他の疾患を適切に鑑別し、特発性過眠症と判断できる患者にのみ本剤を投与する必要があること、一部の疾患では特発性過眠症との鑑別が困難であり、CN-801-0306 試験において実際に他の睡眠障害、身体疾患や精神疾患等により説明できる可能性のある過眠が発現していることから本剤の投与対象患者として適切ではない被験者が一定数認められたことを踏まえると、特発性過眠症と適切に判断された患者にのみ本剤が投与されるよう、必要な適正使用策を実施する必要がある。

なお、CN-801-0306 試験に組み入れられた被験者の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.2 本剤の適正使用について

機構は、CN-801-0306 試験において本剤の投与対象として適切ではない被験者が一定数組み入れられていたことを踏まえると、製造販売後においても本剤の投与対象ではない患者に本剤が投与され、また、乱用・依存性の観点からも不適正使用のリスクが高くなる可能性が懸念されることから、本剤の製造販売後の適正使用のための方策について説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、CN-801-0306 試験成績を踏まえると、本剤の投与対象である患者に適切に投与されるよう、適正使用のための方策を強化することを説明した上で、具体的な方策について以下のように説明した。

- 本剤の投与は、睡眠障害の診断・治療に精通し、本剤の乱用・依存性のリスク等についても十分に管理できる医師、調剤責任者¹⁾のいる医療機関、薬局等のもとで行う必要があると考える。したがって、睡眠を専門とする医師及び本剤を調剤する薬局等の調剤責任者を対象として、本剤の適正使用及び薬物依存について教育を行った上で、医師、当該医師が所属する医療機関、薬局等及びその調剤責任者の登録を行う。その上で、登録された薬局等において、登録された医師による処方に対してのみ調剤を行うこととする。
- 本剤の薬局及び医療機関への納入状況を定期的に確認し、異常と判断される納入量の増加が認められる医療機関について処方量の増加の有無及びその理由を確認する。
- 本剤の対象疾患（ナルコレプシー、OSAS、特発性過眠症）ごとの処方例数及び特発性過眠症の診断根拠を定期的に確認する。
- 有識者からなる第三者委員会を設置し、登録医師及び調剤責任者の適切性、異動等の情報、本剤の各医療機関における流通量、対象疾患ごとの処方例数及び特発性過眠症の診断根拠等を確認し、適切に実施されていない場合は第三者委員会にて登録取消の可否を含めて対応を検討し、必要に応じて製造販売業者、販売業者に対し調査及び適切な対策実施を勧告する。
- 添付文書に警告欄を設定し、上記の流通管理が必要であることについて、注意喚起を行う。

また申請者は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の欄に、特発性過眠症の患者に本剤を投与する場合には PSG 及び MSLT を実施し、他の睡眠障害と鑑別した上で特発性過眠症と診断された

1) 睡眠障害の診断・治療に精通し、本剤の乱用・依存性のリスク等についても十分に管理でき、本剤の調剤に関して責任をもつ薬剤師又は医師

患者に対して投与するよう注意喚起を行うとともに、全例調査として実施する本剤の使用成績調査において、終夜 PSG、MSLT 及び診断の根拠を情報収集することを説明した。

機構は、特発性過眠症は客観的な指標に基づく診断が困難であることから、本剤の乱用・依存性のリスクも考慮し、少なくとも申請者が提案しているような流通管理体制を構築するとともに、診断においては終夜 PSG 及び MSLT の情報を収集し、診断の根拠を踏まえ、特発性過眠症と適切に診断された患者に本剤が投与されているか定期的に確認することが必要と考える。なお機構は、本剤の適正使用策及び添付文書における注意喚起内容の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.2 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（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）の最終評価時における MWT 平均睡眠潜時について、患者背景別の部分集団解析結果は表 6 のとおりであり、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。

表 6 CN-801-0306 試験における患者背景別の MWT 平均睡眠潜時の変化量（FAS、LOCF）

		ベースラインからの変化量 ^{a)} ^{b)}		プラセボ群との群間差 ^{b)} [95 %信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
罹病期間（年）	9.50 未満	-1.41 ± 0.68 (21)	3.48 ± 0.84 (14)	4.89 [2.68, 7.10]
	9.50 以上	-1.51 ± 1.08 (16)	3.76 ± 0.99 (19)	5.26 [2.25, 8.28]
前治療の有無	有	-1.47 ± 1.12 (12)	3.49 ± 1.58 (6)	4.96 [0.84, 9.08]
	無	-1.38 ± 0.74 (25)	3.62 ± 0.72 (27)	5.00 [2.92, 7.07]
合併症	有	-1.99 ± 0.91 (15)	3.81 ± 1.01 (12)	5.80 [2.99, 8.61]
	無	-1.10 ± 0.80 (22)	3.56 ± 0.82 (21)	4.67 [2.35, 6.99]
ベースライン時の MWT 平均睡眠潜時（分）	6.75 未満	-0.38 ± 0.94 (17)	5.81 ± 0.94 (17)	6.19 [3.44, 8.95]
	6.75 以上	-2.38 ± 0.78 (20)	1.35 ± 0.87 (16)	3.73 [1.36, 6.10]
ベースライン時の JESS 合計スコア	18 未満	-1.91 ± 0.85 (14)	3.87 ± 0.82 (15)	5.79 [3.33, 8.24]
	18 以上	-1.24 ± 0.86 (23)	3.53 ± 0.97 (18)	4.78 [2.13, 7.42]
ベースライン時の日中の過度の眠気の数（回/週）	10 未満	-1.69 ± 0.85 (17)	4.01 ± 0.88 (16)	5.70 [3.14, 8.25]
	10 以上	-1.21 ± 0.90 (20)	3.24 ± 0.98 (17)	4.45 [1.69, 7.21]

a) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）

b) 投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく

機構は、以上について了承するが、患者背景が有効性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 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（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）の終夜 PSG における睡眠パラメータ及び各睡眠段階はそれぞれ表 7 及び表 8 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7 CN-801-0306 試験における睡眠パラメータ (FAS、LOCF)

		評価 例数 ^{a)}	睡眠パラメータ		ベースライン からの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}
			ベースライン	最終評価時		
睡眠潜時 (分)	プラセボ群	37	5.50 ± 4.54	6.55 ± 6.54	1.05 ± 6.95	-1.14 [-3.84, 1.57]
	本剤群	33	4.86 ± 3.24	5.12 ± 5.08	0.26 ± 4.69	
総睡眠時間 (分)	プラセボ群	37	473.49 ± 42.02	481.81 ± 52.41	8.32 ± 43.53	1.23 [-15.44, 17.90]
	本剤群	33	462.15 ± 65.38	474.02 ± 58.29	11.86 ± 25.43	
中途覚醒時間 (分)	プラセボ群	37	27.65 ± 21.49	28.77 ± 29.93	1.12 ± 29.43	-8.59 [-19.41, 2.24]
	本剤群	33	34.80 ± 42.55	25.30 ± 35.32	-9.50 ± 16.61	
中途覚醒回数 (回)	プラセボ群	37	26.1 ± 12.4	27.4 ± 12.6	1.2 ± 10.2	-5.1 [-9.5, -0.6]
	本剤群	33	26.8 ± 12.8	22.7 ± 11.3	-4.1 ± 10.9	

平均値±標準偏差

a) FAS のうち治験薬投与後の観測値が収集されなかった1例 (本剤群) を除く

b) 投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく

表8 CN-801-0306 試験における睡眠構築 (FAS、LOCF)

		評価 例数 ^{a)}	睡眠パラメータ	
			ベースライン	最終評価時
睡眠効率 (%)	プラセボ群	37	93.48 ± 4.38	93.23 ± 6.19
	本剤群	33	91.95 ± 9.49	93.84 ± 7.88
Stage N1 (%)	プラセボ群	37	9.14 ± 5.25	8.54 ± 4.07
	本剤群	33	11.45 ± 7.59	8.84 ± 6.05
Stage N2 (%)	プラセボ群	37	53.49 ± 7.18	55.13 ± 8.04
	本剤群	33	52.44 ± 9.81	55.40 ± 9.15
Stage N3 (%)	プラセボ群	37	14.14 ± 8.52	13.96 ± 9.25
	本剤群	33	14.19 ± 9.31	12.60 ± 8.88
Stage REM (%)	プラセボ群	37	23.23 ± 5.60	22.36 ± 6.05
	本剤群	33	21.91 ± 5.65	23.17 ± 6.40

平均値±標準偏差

a) FAS のうち治験薬投与後の観測値が収集されなかった1例 (本剤群) を除く

また申請者は、不眠症に関連する有害事象¹²⁾は、CN-801-0306 試験においてプラセボ群では認められず、本剤群で2.9 % (1/34 例) 認められたこと、長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験) で8.8 % (5/57 例) 認められたが、重篤な有害事象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。さらに申請者は、ナルコレプシーを対象とした国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験における本剤群での不眠症に関連する有害事象の発現割合はそれぞれ0 % (0/45 例)、15.9 % (10/63 例)、OSAS を対象とした国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験における本剤群での不眠症に関連する有害事象の発現割合はそれぞれ3.8 % (2/52 例)、7.0 % (8/114 例) であり、本剤による不眠症のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクを上回ることはないと考えられることを説明した。

以上より申請者は、特発性過眠症患者において、夜間睡眠への影響及び不眠症に関して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、以上について了承するが、夜間睡眠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情報収集する必要があると考える。

7.R.4 本剤の安全性について

7.R.4.1 既承認効能・効果との安全性プロファイルの差異について

機構は、特発性過眠症と既承認効能・効果における安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

12) 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

申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾及び国内長期投与試験¹⁴⁾における有害事象の発現状況は表 9 及び表 10 のとおりであり、有害事象全体での発現割合に関して、特発性過眠症患者では OSAS 患者と比較して高かったが、ナルコレプシー患者と比較して低い傾向を示したこと、国内長期投与試験においては疾患による大きな差異はなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験においてはいずれも頭痛の発現割合が高かったものの、特発性過眠症と OSAS の 2 試験で同程度であったことを説明した。さらに申請者は、国内長期投与試験においては特発性過眠症患者で体重減少の発現割合が高かったが、他の事象については、疾患により発現割合が大きく異なるものではなかったことを説明した。

表 9 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況

	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	37	34	50	45	62	52
全有害事象	10 (27.0)	20 (58.8)	38 (76.0)	39 (86.7)	20 (32.3)	23 (44.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
主な事象						
頭痛	3 (8.1)	6 (17.6)	12 (24.0)	24 (53.3)	4 (6.5)	7 (13.5)
口渇	0	3 (8.8)	4 (8.0)	6 (13.3)	1 (1.6)	1 (1.9)
悪心	0	3 (8.8)	3 (6.0)	3 (6.7)	0	0
下痢	0	2 (5.9)	3 (6.0)	5 (11.1)	1 (1.6)	2 (3.8)
食欲減退	0	2 (5.9)	0	3 (6.7)	0	1 (1.9)
体重減少	0	2 (5.9)	0	0	0	1 (1.9)
倦怠感	0	1 (2.9)	3 (6.0)	3 (6.7)	1 (1.6)	0
動悸	0	1 (2.9)	3 (6.0)	6 (13.3)	0	2 (3.8)
尿中血陽性	0	0	8 (16.0)	7 (15.6)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	4 (8.0)	6 (13.3)	2 (3.2)	1 (1.9)
腹痛	0	0	5 (10.0)	3 (6.7)	0	0
月経困難症	0	0	5 (10.0)	2 (4.4)	0	0
発熱	0	0	3 (6.0)	2 (4.4)	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (2.0)	3 (6.7)	0	0
背部痛	0	0	0	3 (6.7)	0	1 (1.9)
カタブレキシ	0	0	0	3 (6.7)	0	0

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

13) 特発性過眠症: CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、ナルコレプシー: 参考 CTD 5.3.5.4-1: CN-0301 試験、OSAS: OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: AFT-801-0305 試験

14) 特発性過眠症: CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、ナルコレプシー: 参考 CTD 5.3.5.4-2: CN-0302 試験、OSAS: OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1: AFT-801-0304 試験

表 10 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内長期投与試験における有害事象の発現状況

	特発性過眠症 ^{a)}	ナルコレプシー ^{b)}	OSAS ^{c)}
評価例数	57	63	114
全有害事象	54 (94.7)	61 (96.8)	109 (95.6)
重篤な有害事象	2 (3.5)	5 (7.9)	3 (2.6)
主な事象			
鼻咽頭炎	25 (43.9)	30 (47.6)	53 (46.5)
頭痛	18 (31.6)	19 (30.2)	21 (18.4)
体重減少	17 (29.8)	2 (3.2)	4 (3.5)
口渇	7 (12.3)	25 (39.7)	3 (2.6)
動悸	6 (10.5)	4 (6.3)	4 (3.5)
悪心	5 (8.8)	5 (7.9)	3 (2.6)
食欲減退	4 (7.0)	4 (6.3)	3 (2.6)
初期不眠症	4 (7.0)	3 (4.8)	3 (2.6)
インフルエンザ	4 (7.0)	1 (1.6)	2 (1.8)
頻脈	4 (7.0)	1 (1.6)	1 (0.9)
アレルギー性結膜炎	4 (7.0)	1 (1.6)	0
胃腸炎	4 (7.0)	0	2 (1.8)
心拍数増加	4 (7.0)	0	0
下痢	3 (5.3)	9 (14.3)	4 (3.5)
倦怠感	3 (5.3)	5 (7.9)	3 (2.6)
筋骨格筋硬直	3 (5.3)	2 (3.2)	8 (7.0)
ALT 増加	2 (3.5)	5 (7.9)	2 (1.8)
不眠症	1 (1.8)	6 (9.5)	4 (3.5)
傾眠	1 (1.8)	6 (9.5)	1 (0.9)
腹部不快感	1 (1.8)	7 (11.1)	2 (1.8)
胃炎	1 (1.8)	5 (7.9)	1 (0.9)
季節性アレルギー	0	8 (12.7)	6 (5.3)
カタブレキシー	0	7 (11.1)	0
便秘	0	5 (7.9)	3 (2.6)
血中 TG 増加	0	5 (7.9)	0
体温上昇	0	5 (7.9)	0

発現例数（発現割合（％））

本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

a) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験

b) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験

また申請者は、本剤の国内製造販売後安全性情報¹⁵⁾において、重篤な副作用は、頭痛、動悸、食欲減退が各 2 件、悪液質、健忘、一過性脳虚血発作、企図的過量投与、尿閉、パニック発作、うつ病、幻覚、悪心、肝障害、下痢、不安、靱帯損傷が各 1 件が認められたこと、自発報告として入手した重篤な副作用は、幻聴、被害妄想、自殺企図、幻覚、自殺念慮、うつ病、錯覚、アクティベーション症候群、薬物相互作用、体感幻覚、新生児呼吸抑制が各 1 件であったことを説明した。その上で申請者は、本剤の安全性プロファイルを踏まえた個別の有害事象として、中枢神経系の有害事象、精神障害関連の有害事象、体重減少、心血管系の有害事象、消化器系の有害事象、自殺関連の有害事象及び乱用・依存性について、以下のように説明した。

7.R.4.2 中枢神経系の有害事象について

申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾及び国内長期投与試験¹⁴⁾における中枢神経系の有害事象¹⁶⁾の発現状況は表 11 のとおりであり、中枢神経系の有害事象の発現割合は、特発性過眠症患者では OSAS 患者と比較して高かったが、ナルコレプシー患者と比較して低い傾向を示したこと、特発性過眠症患者で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であつ

15) 国内製造販売後安全性情報として、2007 年 3 月～2009 年 1 月まで実施したナルコレプシーを対象とした使用成績調査、2012 年 3 月～2016 年 8 月まで実施した OSAS を対象とした特定使用成績調査を使用した。

16) MedDRA SOC「神経系障害」に含まれる事象

たことを説明した。また申請者は、特発性過眠症患者で認められた主な事象はナルコレプシー及び OSAS の患者でも認められた事象であったことを説明した。

表 11 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験						長期投与試験		
	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}		特発性過眠症 ^{d)}	ナルコレプシー ^{e)}	OSAS ^{f)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	37	34	50	45	62	52	57	63	114
中枢神経系の有害事象	3 (8.1)	8 (23.5)	16 (32.0)	26 (57.8)	5 (8.1)	9 (17.3)	24 (42.1)	41 (65.1)	37 (32.5)
主な事象									
頭痛	3 (8.1)	6 (17.6)	12 (24.0)	24 (53.3)	4 (6.5)	7 (13.5)	18 (31.6)	19 (30.2)	21 (18.4)
不眠症	0	1 (2.9)	1 (2.0)	0	1 (1.6)	2 (3.8)	1 (1.8)	6 (9.5)	4 (3.5)
緊張性頭痛	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.2)	0	0	3 (5.3)	4 (6.3)	3 (2.6)
カタブレキシ	0	0	0	3 (6.7)	0	0	0	7 (11.1)	0
傾眠	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)	6 (9.5)	1 (0.9)
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	4 (7.0)	3 (4.8)	3 (2.6)
中期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.3)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.3)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)	1 (1.6)	1 (0.9)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.5)
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	2 (3.5)	1 (1.6)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.8)	0
振戦	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

d) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

e) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

f) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

以上より申請者は、特発性過眠症患者における本剤による中枢神経系の有害事象に関するリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクと大きく異なることから、添付文書において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。

7.R.4.3 精神障害関連の有害事象について

申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾及び国内長期投与試験¹⁴⁾における精神障害関連の有害事象¹⁷⁾の発現状況は表 12 のとおりであり、精神障害関連の有害事象の発現割合は、特発性過眠症患者では OSAS 患者と比較して高かったが、ナルコレプシー患者と比較して低い傾向を示したこと、特発性過眠症患者で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、特発性過眠症患者で認められた主な事象はナルコレプシー及び OSAS の患者でも認められた事象であったことを説明した。

17) 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」及び SMQ「敵意/攻撃性」に含まれる事象

表 12 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内臨床試験における精神障害関連の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験						長期投与試験		
	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}		特発性過眠症 ^{d)}	ナルコレプシー ^{e)}	OSAS ^{f)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	37	34	50	45	62	52	57	63	114
精神障害関連の有害事象	1 (2.7)	2 (5.9)	5 (10.0)	5 (11.1)	1 (1.6)	4 (7.7)	13 (22.8)	24 (38.1)	12 (10.5)
主な事象									
不眠症	0	1 (2.9)	1 (2.0)	0	1 (1.6)	2 (3.8)	1 (1.8)	6 (9.5)	4 (3.5)
過覚醒	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	4 (7.0)	3 (4.8)	3 (2.6)
易刺激性	0	0	2 (4.0)	2 (4.4)	0	0	2 (3.5)	3 (4.8)	0
不安	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.9)	3 (5.3)	0	1 (0.9)
中期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.3)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.3)	0
神経過敏	0	0	1 (2.0)	2 (4.4)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.8)	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)
気力低下	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.6)	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.9)
注意力障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

d) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

e) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

f) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

以上より申請者は、特発性過眠症患者における本剤による精神障害関連の有害事象のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクと大きく異ならないことから、添付文書において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。

7.R.4.4 体重減少について

申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内長期投与試験¹⁴⁾において、最終評価時点における本剤投与開始前を起点とした体重変化量は特発性過眠症患者を対象とした国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験）で -2.12 ± 2.95 kg、ナルコレプシー患者を対象とした国内長期投与試験（CTD 5.3.5.4-2: CN-0302 試験）で -0.44 ± 3.00 kg、OSAS 患者を対象とした国内長期投与試験（OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1: AFT-801-0304 試験）で -1.57 ± 2.72 kg であったことを説明した。

また申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内臨床試験¹³⁾¹⁴⁾の最終評価時におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合は表 13 のとおりであり、特発性過眠症患者では第Ⅲ相試験において、プラセボ群と比較して本剤群で体重が減少した被験者が多く認められたこと、長期投与試験において 7%以上体重が減少した被験者の割合は高くなる傾向が認められたことを説明した。

表 13 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内臨床試験の
最終評価時におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合

	第Ⅲ相試験						長期投与試験		
	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}		特発性過眠症 ^{d)}	ナルコレプシー ^{e)}	OSAS ^{f)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	37	34	50	45	62	52	57	63	114
- 7%未満	0	0	0	0	0	1 (1.9)	12 (21.1)	4 (6.3)	8 (7.0)
- 7%超、 + 0%未満	17 (45.9)	30 (88.2)	18 (36.0)	33 (73.3)	24 (38.7)	35 (67.3)	29 (50.9)	32 (50.8)	64 (56.1)
+ 0%以上、 + 7%未満	20 (54.1)	4 (11.8)	31 (62.0)	10 (22.2)	38 (61.3)	15 (28.8)	14 (24.6)	23 (36.5)	29 (25.4)
+ 7%以上	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	3 (4.8)	0

該当例数 (割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

d) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

e) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

f) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

さらに申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾において、有害事象としての体重減少は特発性過眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験) の本剤群で 5.9% (2/34 例) 及び OSAS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (OSAS に係る承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-1: AFT-801-0305 試験) の本剤群で 1.9% (1/52 例) 認められたのみであったこと、国内長期投与試験¹⁴⁾における有害事象としての体重減少の発現割合は、特発性過眠症患者を対象とした CN-801-0307 試験で 29.8% (17/57 例)、ナルコレプシー患者を対象とした CN-0302 試験で 3.2% (2/63 例)、OSAS の患者を対象とした AFT-801-0304 試験で 3.5% (4/114 例) であり、特発性過眠症患者で、ナルコレプシー及び OSAS を対象とした長期投与試験と比較して有害事象としての体重減少の発現割合が高かったことを説明した。なお申請者は、特発性過眠症患者で体重減少が多く認められた要因として、本薬はマウスにおいて視床下部のヒスタミン遊離量を増加させることが確認されており (参考 CTD: 5.4-15: SAHS-M-001 試験、参考 CTD: 5.4-16: SAHS-M-002 試験)、ヒスタミン神経系の機能として、げっ歯類で摂食及び肥満に対する抑制作用が知られていること (Trends Pharmacol Sci 2006; 27: 279-84) から、本剤投与による中枢ヒスタミン神経系の活性化が体重減少に繋がる可能性が考えられると説明した。また申請者は、特発性過眠症患者では脳内ヒスタミン含量の低下が認められる一方で OSAS 患者では認められないこと (Sleep 2009; 32: 181-7) から、OSAS 患者と比較して特発性過眠症患者で本剤の有する中枢ヒスタミン神経系の賦活化作用がより効果的に出現した可能性があること、ナルコレプシー患者はエネルギー消費率及び基礎代謝率が低く (Sleep 2009; 32: 962-4)、特発性過眠症患者と比較して食事量が少なくても太りやすいことが報告されていること (Sleep 2009; 32: 1491-7) から、特発性過眠症患者では既承認効能・効果と比較して体重減少の発現割合が高くなると推察されると説明した。

その上で申請者は、本剤による特発性過眠症患者の体重減少の発現割合が既承認効能・効果の患者より高くなる可能性は否定できないものの、CN-801-0306 試験及び CN-801-0307 試験で認められた体重減少に関連する有害事象はすべて軽度又は中等度であったこと、投与中止に至った被験者は認められなかったことから、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。

7.R.4.5 心血管系の有害事象について

申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾及び国内長期投与試験¹⁴⁾において血圧及び脈拍数の増加が認められた被験者の割合は表 14 のとおりであり、血圧及び脈拍数の増加が認められた被験者が本剤群で多く認められたことを説明した。

表 14 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内臨床試験における
血圧及び脈拍数の増加が認められた被験者の割合（最大変化時）

	第Ⅲ相試験						長期投与試験		
	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}		特発性過眠症 ^{d)}	ナルコレプシー ^{e)}	OSAS ^{f)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	37	34	50	45	62	52	57	63	114
収縮期血圧 (mmHg)									
5 以上 10 未満	3 (8.1)	6 (17.6)	8 (16.0)	3 (6.7)	5 (8.1)	1 (1.9)	1 (1.8)	0	4 (3.5)
10 以上 15 未満	8 (21.6)	3 (8.8)	7 (14.0)	4 (8.9)	8 (12.9)	5 (9.6)	7 (12.3)	3 (4.8)	7 (6.1)
15 以上 20 未満	3 (8.1)	0	2 (4.0)	6 (13.3)	7 (11.3)	7 (13.5)	11 (19.3)	8 (12.7)	16 (14)
20 以上	1 (2.7)	6 (17.6)	3 (6.0)	6 (13.3)	2 (3.2)	5 (9.6)	14 (24.6)	24 (38.1)	33 (28.9)
拡張期血圧 (mmHg)									
5 以上 10 未満	7 (18.9)	5 (14.7)	5 (10.0)	7 (15.6)	15 (24.2)	7 (13.5)	6 (10.5)	2 (3.2)	8 (7)
10 以上 15 未満	3 (8.1)	5 (14.7)	10 (20.0)	7 (15.6)	5 (8.1)	8 (15.4)	11 (19.3)	7 (11.1)	23 (20.2)
15 以上 20 未満	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (6.0)	4 (8.9)	1 (1.6)	2 (3.8)	8 (14)	12 (19)	12 (10.5)
20 以上	0	1 (2.9)	1 (2.0)	2 (4.4)	1 (1.6)	4 (7.7)	10 (17.5)	10 (15.9)	13 (11.4)
脈拍数 (回/分)									
5 以上 10 未満	5 (13.5)	6 (17.6)	10 (20.0)	6 (13.3)	13 (21)	17 (32.7)	2 (3.5)	1 (1.6)	11 (9.6)
10 以上 15 未満	2 (5.4)	7 (20.6)	4 (8.0)	5 (11.1)	7 (11.3)	6 (11.5)	8 (14)	6 (9.5)	20 (17.5)
15 以上 20 未満	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (6.0)	1 (2.2)	0	4 (7.7)	10 (17.5)	8 (12.7)	25 (21.9)
20 以上	2 (5.4)	4 (11.8)	3 (6.0)	6 (13.3)	2 (3.2)	2 (3.8)	26 (45.6)	27 (42.9)	27 (23.7)

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

d) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

e) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

f) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

また申請者は、国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験における心血管系の有害事象¹⁸⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、長期投与試験における有害事象の発現割合は、特発性過眠症患者でナルコレプシー及び OSAS 患者と比較して高い傾向が認められたが、特発性過眠症患者で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。

表 15 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験						長期投与試験		
	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}		特発性過眠症 ^{d)}	ナルコレプシー ^{e)}	OSAS ^{f)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	37	34	50	45	62	52	57	63	114
心血管系の有害事象	1 (2.7)	1 (2.9)	3 (6.0)	7 (15.6)	1 (1.6)	4 (7.7)	19 (33.3)	12 (19.0)	17 (14.9)
主な事象									
動悸	0	1 (2.9)	3 (6.0)	6 (13.3)	0	2 (3.8)	6 (10.5)	4 (6.3)	4 (3.5)
頻脈	0	0	0	1 (2.2)	0	0	4 (7.0)	1 (1.6)	1 (0.9)
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0	3 (2.6)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)	3 (2.6)
心拍数増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	4 (7.0)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.2)	2 (1.8)
胸痛	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (1.8)
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

d) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

e) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

f) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

18) MedDRA SOC「心臓障害」及びSMQ「トルサード トポアント/QT 延長」、「心不全」、「虚血性心疾患」、「不整脈」、「高血圧」並びに「心筋症」に含まれる事象

以上より申請者は、特発性過眠症患者における本剤による心血管系のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクを上回ることではなく、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。

7.R.4.6 消化器系の有害事象について

申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾及び国内長期投与試験¹⁴⁾における消化器系の有害事象¹⁹⁾の発現状況は表 16 のとおりであり、消化器系の有害事象の発現割合は、特発性過眠症患者では OSAS 患者と比較して高かったが、ナルコレプシー患者と比較して低い傾向を示したこと、特発性過眠症患者で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、特発性過眠症患者で認められた主な事象はナルコレプシー及び OSAS の患者でも認められた事象であったことを説明した。

表 16 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内臨床試験における消化器系の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験						長期投与試験		
	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}		特発性過眠症 ^{d)}	ナルコレプシー ^{e)}	OSAS ^{f)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	37	34	50	45	62	52	57	63	114
消化器系の有害事象	2 (5.4)	5 (14.7)	11 (22.0)	16 (35.6)	7 (11.3)	5 (9.6)	23 (40.4)	33 (52.4)	45 (39.5)
主な事象									
悪心	0	3 (8.8)	3 (6.0)	3 (6.7)	0	0	5 (8.8)	5 (7.9)	3 (2.6)
下痢	0	2 (5.9)	3 (6.0)	5 (11.1)	1 (1.6)	2 (3.8)	3 (5.3)	9 (14.3)	4 (3.5)
腹部不快感	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)	7 (11.1)	2 (1.8)
腹部膨満	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.8)	1 (1.6)	1 (0.9)
過小食	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0
腹痛	0	0	5 (10.0)	3 (6.7)	0	0	0	2 (3.2)	4 (3.5)
上腹部痛	0	0	1 (2.0)	2 (4.4)	2 (3.2)	0	2 (3.5)	3 (4.8)	3 (2.6)
便秘	0	0	1 (2.0)	2 (4.4)	1 (1.6)	0	0	5 (7.9)	3 (2.6)
口腔咽頭痛	1 (2.7)	0	0	1 (2.2)	0	0	2 (3.5)	1 (1.6)	4 (3.5)
胃炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)	5 (7.9)	1 (0.9)
齦歯	0	0	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.5)	0	4 (3.5)
口内炎	0	0	0	2 (4.4)	0	0	1 (1.8)	2 (3.2)	2 (1.8)
咽頭炎	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0	4 (3.5)
嘔吐	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	4 (6.3)	1 (0.9)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	4 (7.0)	0	2 (1.8)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	4 (3.5)
消化不良	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0	1 (0.9)
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	3 (2.6)
痔核	0	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)
歯の障害	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.9)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

d) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

e) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

f) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

以上より申請者は、特発性過眠症患者における本剤による消化器系の有害事象のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクと大きく異なることから、添付文書において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。

19) MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象

7.R.4.7 皮膚障害関連の有害事象について

申請者は、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾及び国内長期投与試験¹⁴⁾における皮膚障害関連の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、国内長期投与試験における皮膚障害関連の有害事象の発現割合は、特発性過眠症患者では OSAS 患者と比較して高かったが、ナルコレプシー患者と比較して低い傾向を示したことを説明した。また申請者は、特発性過眠症患者で認められた主な事象はナルコレプシー及び OSAS 患者でも認められた事象であったことを説明した。

表 17 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS 患者を対象とした国内臨床試験における皮膚障害関連の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験						長期投与試験		
	特発性過眠症 ^{a)}		ナルコレプシー ^{b)}		OSAS ^{c)}		特発性過眠症 ^{d)}	ナルコレプシー ^{e)}	OSAS ^{f)}
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	37	34	50	45	62	52	57	63	114
皮膚障害関連の有害事象	3 (8.1)	0	3 (6.0)	4 (8.9)	0	1 (1.9)	7 (12.3)	18 (28.6)	12 (10.5)
主な事象									
湿疹	1 (2.7)	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0	1 (1.9)	3 (5.3)	2 (3.2)	1 (0.9)
そう痒症	0	0	0	1 (2.2)	0	0	3 (5.3)	4 (6.3)	2 (1.8)
多汗症	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)	4 (6.3)	1 (0.9)
発疹	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.2)	2 (1.8)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (2.6)
蕁麻疹	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.9)
皮膚乾燥	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.8)	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)	0
皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

b) CTD 5.3.5.4-1 CN-0301 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 3 週間投与

c) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1 AFT-801-0305 試験、プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与

d) CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

e) CTD 5.3.5.4-2 CN-0302 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

f) OSAS に係る承認申請資料 CTD 5.3.5.2-1 AFT-801-0304 試験、本剤 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与

さらに申請者は、国内製造販売後安全性情報²⁰⁾及び海外製造販売後安全性情報²¹⁾において報告された皮膚障害関連の有害事象の報告状況は表 18 のとおりであり、国内において認められた事象はいずれも海外製造販売後に認められた事象であり、中毒性表皮壊死融解症及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応を含む重篤な事象は認められなかったことを説明した。

20) 国内製造販売後安全性情報として、2007 年 3 月～2009 年 1 月まで実施したナルコレプシーを対象とした使用成績調査、2012 年 3 月～2016 年 8 月まで実施した OSAS を対象とした特定使用成績調査を使用した。

21) 集計期間 1994 年 10 月 1 日～2016 年 8 月 31 日

表 18 国内外製造販売後安全性情報において報告された主な皮膚障害関連の有害事象の報告状況

	国内製造販売後安全性情報 ^{a)}		海外製造販売後安全性情報 ^{b)}	
	全報告件数	重篤例	全報告件数	重篤例
すべての有害事象の報告件数	46 (66.58)	0	1328	208
主な有害事象				
発疹	12 (17.37)	0	268	35
蕁麻疹	11 (15.92)	0	99	21
多汗症	5 (7.24)	0	119	11
そう痒症	3 (4.34)	0	108	9
湿疹	3 (4.34)	0	22	0
薬疹	2 (2.89)	0	3	0
アトピー性皮膚炎	2 (2.89)	0	2	0
全身性皮疹	1 (1.45)	0	22	6
そう痒性皮疹	0	0	57	8
紅斑性皮疹	0	0	34	7
皮膚剥脱	0	0	19	6
多形紅斑	0	0	13	12
血管浮腫	0	0	8	8
中毒性表皮壊死融解症	0	0	5	5
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	5	5

a) 報告件数（報告率（件/千人年））

b) 報告件数

以上より申請者は、特発性過眠症患者における本剤による皮膚障害関連の有害事象のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクと大きく異なることから、添付文書において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。

7.R.4.8 自殺関連の有害事象について

申請者は、特発性過眠症患者を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験及び CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験）では自殺関連の有害事象²²⁾は認められなかったこと、C-SSRS による評価においても、自殺念慮及び自殺行動に関する評価の悪化²³⁾は認められなかったことを説明した。また申請者は、既承認効能・効果の患者を対象とした国内臨床試験¹³⁾¹⁴⁾においても、自殺関連の有害事象は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、国内製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された自殺関連の有害事象は自殺念慮及び企図的過量投与各 1 件（3.59 件/千人年、うち重篤 1 件）に認められたのみであったこと、海外製造販売後安全性情報²¹⁾において報告された自殺関連の有害事象は表 19 のとおりであったことを説明した。

表 19 海外製造販売後安全性情報において報告された主な自殺関連の有害事象の報告状況

	全報告件数	重篤例
すべての有害事象の報告件数	191	178
主な有害事象		
自殺念慮	76	71
自殺企図	41	41
企図的過量投与	32	28
自殺既遂	18	18

その上で申請者は、本剤を特発性過眠症患者に投与した場合の自殺リスクを既承認効能・効果と比較した公表文献は認められなかったものの、特発性過眠症患者における本剤による自殺関連事象のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクと大きく異なることから、添付文書において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。

22) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に含まれる事象

23) 自殺念慮及び自殺行動の各評価項目で「はい」の数がベースラインと比較して 1 度でも多くなった被験者の割合。なお、長期投与試験では、長期投与試験で初発の被験者のみカウントした。

7.R.4.9 乱用・依存性について

申請者は、特発性過眠症患者を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験及び CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験）及び既承認効能・効果の国内臨床試験¹³⁾¹⁴⁾において、乱用・依存性関連の有害事象²⁴⁾は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、国内製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された乱用・依存性関連の有害事象は薬物依存及び企図的過量投与各 1 件（3.59 件/千人年、うち重篤 2 件）に認められたのみであったこと、海外製造販売後安全性情報²¹⁾において報告された乱用・依存性関連の有害事象は表 20 のとおりであったことを説明した。

表 20 海外製造販売後安全性情報において報告された主な乱用・依存性関連の有害事象の報告状況

	全報告件数	重篤例
すべての有害事象の報告件数	1082	141
主な有害事象		
薬物耐性	488	1
企図的製品誤用	150	8
薬物違法流用	132	4
過量投与	52	27
企図的製品使用の問題	47	2
薬物依存	42	22
離脱症候群	36	4
企図的過量投与	32	28

次に申請者は、本薬の目的外使用について、本薬を含む中枢刺激薬を集中力を高める又は時差ぼけに対応する目的で使用するという報告（EMBO Reports 2011; 12:197-201、PLoS ONE 2015; 10: 1-12）があるものの、いずれも本薬以外の乱用・依存性に関連する内容も含まれており、本薬において特に乱用・依存性のリスクが高いことを示す内容ではなかったことを説明した。

以上より申請者は、特発性過眠症患者における本剤による乱用・依存性のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクと大きく異ならないと考えることから、添付文書において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、以上について了承し、特発性過眠症患者における本剤の安全性プロファイルが既承認効能・効果と比較して大きく異なる可能性は低いものと考えられるが、特発性過眠症患者において本剤の不適切な使用により乱用・依存性のリスクが高くなる可能性は否定できないことから、適切な注意喚起及び流通管理策を行う必要があると考える（7.R.1.2 参照）。また機構は、本剤投与時に特に注意が必要な有害事象として、中枢神経系、精神障害関連、体重減少、心血管系、消化器系、皮膚障害関連、自殺関連及び乱用・依存性関連の有害事象の発現状況については製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 特発性過眠症及びナルコレプシーの疾患概念と本剤の投与対象について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）は ICSD-2 に基づいて特発性過眠症の診断が行われた上で実施されているが、類縁疾患であるナルコレプシーに対する国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4-1: CN-0301 試験）は ICSD-1 に基づいて実施されたこと、2014 年に米国睡眠学会より ICSD-3 が

24) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存及び離脱」に含まれる事象

公表されたことから、特発性過眠症及びナルコレプシーの疾患概念の関係性と本剤の投与対象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ICSD-1 においてナルコレプシーに分類される患者のうち、情動脱力発作がなく、MSLT における SOREMP が 1 回以下の患者は、ICSD-2 では特発性過眠症に分類されたことを説明した。そして申請者は、ICSD-2 で特発性過眠症に分類された患者のうち、MSLT の前夜の PSG で SOREMP（入眠から 15 分以内）があり MSLT で SOREMP が 1 回認められた患者、並びに CSF 中オレキシン濃度について 110 pg/mL 以下であるかあるいは同一の標準化された測定によって得られる健康人群の平均値の 1/3 未満である患者は、ICSD-3 ではナルコレプシーに分類されたことを説明した。その上で申請者は、ICSD-2 では特発性過眠症に分類されていたが、ICSD-3 でナルコレプシーに再分類された患者は、特発性過眠症のうちでもナルコレプシーに近い特徴を有する一部の集団であることを踏まえると、本剤の対象疾患ごとの処方例数及び特発性過眠症の診断根拠を収集する場合に（7.R.1.2 参照）、ICSD-3 に基づいて特発性過眠症と判断される患者については、特発性過眠症として本剤の投与対象とし、ICSD-3 に基づいてナルコレプシーと判断される患者については、ナルコレプシーとして本剤の投与対象とすることが適切と考えることを説明した。

7.R.5.2 長時間睡眠を伴う特発性過眠症患者を投与対象とすることの適切性について

機構は、CN-801-0306 試験成績を踏まえ、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症に該当する患者を含む特発性過眠症を本剤の投与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、CN-801-0306 試験において、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症として 2 例が組み入れられたものの、当該被験者では前夜の終夜 PSG を 10 時間以上実施することなく長時間睡眠を伴う特発性過眠症と診断されていたことから、ICSD-2 の長時間睡眠を伴う特発性過眠症の診断基準「睡眠ポリグラフ検査で、短い睡眠潜時と、主要睡眠時間の 10 時間以上の延長が確認される」を満たしていないと判断したこと（7.R.1.1 参照）、確定診断に必要な 10 時間以上の PSG の実施が困難であること及び社会生活上 10 時間以上睡眠を確保できず睡眠不足との区別が困難であったことから、CN-801-0306 試験では長時間睡眠を伴う特発性過眠症の患者の組入れが困難であったことを説明した。また申請者は、当該被験者における日中の過度の眠気について、1 例は CN-801-0306 試験において本剤群で長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験）には移行せず、MWT 平均睡眠潜時及び JESS[®]合計スコアのベースラインから投与 3 週間後までの変化量はそれぞれ -0.25 分及び -11 であったこと、1 例は CN-801-0306 試験ではプラセボ群であったが、CN-801-0307 試験における当該被験者における JESS 合計スコアのベースラインから投与 52 週間後までの変化量は -19 であったことから、日中の過度の眠気は改善していると考えたことを説明した。さらに申請者は、長時間睡眠を伴う特発性過眠症及び長時間睡眠を伴わない特発性過眠症患者に本薬を投与したときの後方視的研究における ESS 合計スコア、CGI-C 及び VAS は表 21 のとおりであり、長時間睡眠を伴う特発性過眠症において、治療後の ESS 合計スコアの変化量は小さかったものの、CGI-C では多くの患者において改善が認められたこと（参考 CTD 5.3.5.2-6: Sleep Medicine 2011; 12: 550-6）を説明した。

表 21 長時間睡眠を伴う特発性過眠症及び長時間睡眠を伴わない特発性過眠症患者における
本薬投与時の ESS 合計スコア、CGI-C 及び VAS

		長時間睡眠を伴う 特発性過眠症	長時間睡眠を伴わない 特発性過眠症
ESS 合計スコア	投与前	15.1 ± 3.9 (45)	18.0 ± 3.6 (32)
	投与後	13.7 ± 4.7 (48)	12.9 ± 5.8 (39)
	変化量	-1.3 ± 4.8 (36)	-4.3 ± 5.0 (27)
VAS		6.5 ± 2.9 (56)	7.4 ± 2.5 (42)
CGI-C			
中等度改善以上の割合 (%)		90.2 (41)	87.9 (33)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

次に申請者は、ICSD-2 においては、長時間睡眠を伴う特発性過眠症患者においては、起床時に覚醒困難等が認められる等、一部の臨床症状が異なるとの報告 (Neurology 1996; 46: 393-401、Brain 1997; 120: 1423-35) を踏まえ、長時間睡眠の有無により特発性過眠症が分類されたことを説明した。一方で申請者は、長時間睡眠を伴う特発性過眠症 (総睡眠時間が 660 分以上) 及び長時間睡眠を伴わない特発性過眠症について ESS、終夜 PSG、臨床症状及び MSLT 等の睡眠パラメータを測定した公表文献 (Sleep 2009; 32: 753-9) において、ESS は 14.9 ± 4.3 及び 15.0 ± 4.1 であり、また終夜 PSG における睡眠潜時及び睡眠構築、日中の眠気の程度及び臨床症状等に大きな差異は認められなかったことから、これらの成績を踏まえて ICSD-3 においては長時間睡眠の有無による分類が廃止されたと考えられることを説明した。その上で申請者は、長時間睡眠を伴う特発性過眠症患者においても、遷延する日中の眠気により社会生活に大きな制限を伴う症状は長時間睡眠を伴わない特発性過眠症と同様であること、長時間睡眠を伴う特発性過眠症及び長時間睡眠を伴わない特発性過眠症に対して投与される薬剤としていずれもアンフェタミン、メチルフェニデート及び本薬が挙げられ (睡眠障害国際分類第 2 版 診断とコードの手引き、日本睡眠学会診断分類委員会訳、東京: 医学書院; 2010)、治療方法に大きな違いはないと考えられることを踏まえると、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症患者を本剤の投与対象とすることが適切と考えることを説明した。

7.R.5.3 欧州において特発性過眠症の効能・効果が削除された経緯等について

機構は、欧州において特発性過眠症に係る効能・効果が削除された経緯等について説明した上で、本剤の効能又は効果に特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を追加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、本薬の特発性過眠症に対する適応は、これまで欧州を含む9ヵ国で承認されていたが、英国 MHRA が 2007 年に本薬含有製品による重篤な精神障害 (自殺念慮/行動、精神病症状及び躁病) 及び重篤な皮膚・皮下組織障害 (多形紅斑及びスティーヴンス・ジョンソン症候群を含む) の発現リスクに対する懸念を表明し、臨床試験成績及び自発有害事象報告を基に特発性過眠症を含む既承認効能・効果に関するリスク・ベネフィットに関する分析を医薬品承認取得者に対して要求したことを説明した。次に申請者は、分析結果を踏まえて EMA は、特発性過眠症に対する本薬の臨床的に重要な有効性に関するデータは合計 6 例で、そのうち睡眠時無呼吸による過剰な眠気を有する 2 例が含まれているという極めて限定されたものであることから、本薬の有効性を支持することはできないと判断したこと、皮膚・皮下組織障害及び過敏性反応、心血管系障害、神経精神障害等のリスクがあること、乱用・誤用の可能性があり、適応外使用がなされていることを踏まえ、患者へのベネフィットがリスクを上回ることではないと判断したことから、2010 年 11 月に特発性過眠症の効能について、他のナルコレプシー以外の効能 (OSAS、交代勤務睡眠障害) と併せて制限勧告を発出したこと (European Medicines Agency, Assessment report for modafinil containing medicinal products, EMA/4038/2011) を説明した。また、イスラエルにおいても 2011 年 9 月に欧州と同様の効能削除が行われており、現時点で本薬が特発性過眠症の効能・効果で承認され

ている国はメキシコのみであることを説明した。

次に申請者は、EMAによる指摘のうち、特発性過眠症に対する本薬の有効性については海外臨床試験において特発性過眠症と判断された被験者が限られたことが要因であり、本剤の有効性が否定されたものではないこと、欧州の教科書等において本剤は特発性過眠症の治療薬として記載されていること

(Sleep Medicine Textbook. Bonn: European Sleep Research Society; 2014. p.313-20、Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.p.883-91.)を説明した。その上で申請者は、本剤の特発性過眠症に対する有効性については国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306試験）において示されたこと、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、心血管系の有害事象、皮膚障害関連の有害事象及び精神障害関連の有害事象が認められている（7.R.4参照）が、いずれも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を説明した。また申請者は、乱用・依存性のリスクについて、本邦において本剤は第一種向精神薬に指定されていること、特発性過眠症の診断には慎重な検討が必要であることを踏まえ、7.R.1.2項の流通管理を行うことにより、不適正使用及び乱用を防止することを説明した。

以上を踏まえ申請者は、欧州においては特発性過眠症に係る効能・効果が削除されているものの、日本人の特発性過眠症患者における有効性及び安全性について大きな問題が生じるものではないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤の特発性過眠症患者を対象とした CN-801-0306 試験では ICSD-2 に基づいて特発性過眠症の診断が行われている。一方で、ナルコレプシーを対象とした CN-0301 試験では ICSD-1 に基づいて診断が行われており、現在とは特発性過眠症の疾患分類方法が異なっているが、当該試験の対象であったナルコレプシー患者のうち、情動脱力発作がなく MSLT における SOREMP が 1 回以下の患者は、CN-801-0306 試験においては ICSD-2 に基づいて特発性過眠症患者として組み入れられることを踏まえると、本剤の対象疾患ごとの処方例数及び特発性過眠症の診断根拠を情報収集し、適正使用を推進する際に（7.R.1.2 参照）、このような背景を有し、ICSD-3 においても特発性過眠症と分類される患者をナルコレプシーではなく特発性過眠症患者として本剤の投与対象とすることは適切である。

また、長時間睡眠を伴う特発性過眠症患者について、CN-801-0306 試験では ICSD-2 に基づいて特発性過眠症が診断されたことを踏まえると、本来であれば終夜 PSG を実施して長時間睡眠を伴う特発性過眠症と確定診断された患者を CN-801-0306 試験に組み入れるべきであった。しかしながら、長時間睡眠を伴う特発性過眠症及び長時間睡眠を伴わない特発性過眠症における日中の眠気及び睡眠構造等に大きな差異は認められないこと、当該検討を踏まえて最新の診断基準である ICSD-3 では長時間睡眠の有無により特発性過眠症は分類されず、MSLT での平均睡眠潜時が 8 分以下又は総睡眠時間が 660 分以上であることが基準に加えられたことを踏まえると、長時間睡眠を伴う特発性過眠症患者も含め、特発性過眠症と診断された患者を本剤の投与対象とすることは可能である。ただし、CN-801-0306 試験において、長時間の PSG を実施せず、長時間睡眠を伴う特発性過眠症又は長時間睡眠者のいずれであるか鑑別ができない被験者が認められたこと（7.R.1.1）、最新の診断基準である ICSD-3 においては総睡眠時間が長時間であることを 24 時間 PSG 又はアクチグラフにより明示的に確認することが規定された上で、長時間睡眠を伴う特発性過眠症及び長時間睡眠を伴わない特発性過眠症の臨床症状に差異はないと判断されたことを踏まえると、ICSD-3 の診断基準に従い、終夜 PSG 及び MSLT を実施し、総睡眠時間が

660 分以上又は MSLT 平均睡眠潜時が 8 分以下であることを確認した上で日中の眠気が認められる患者に本剤が適切に投与されるよう、適正使用策を徹底する必要がある。

さらに、欧州等において本剤の特発性過眠症に係る効能が削除されているものの、本邦で実施した CN-801-0306 試験及び CN-801-0307 試験において本剤の有効性及び安全性が確認されていること、7.R.1.2 項の添付文書改訂及び流通管理を行うことにより不適正使用及び乱用を防止することを踏まえると、本邦において特発性過眠症と適切に診断された患者に本剤を投与することを前提とすれば、本剤の有用性は認められる。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果として特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を追加することに特段の問題はないものとするが、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、特発性過眠症患者における用法・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、本剤の既承認効能・効果であるナルコレプシー及び CPAP 療法を実施中の OSAS の患者を対象とした臨床試験において、MSLT の平均睡眠潜時はそれぞれ 2.64 ± 2.01 分及び 7.45 ± 4.68 分、特発性過眠症における平均睡眠潜時は 6.2 ± 3.0 分であり、ナルコレプシー及び OSAS の範囲内であること（睡眠障害国際分類第 2 版 診断とコードの手引き、日本睡眠学会診断分類委員会訳、東京：医学書院、2010）、ナルコレプシー及び OSAS 患者における本剤の通常用量はいずれも 1 日 1 回 200 mg であることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）における本剤の用量をナルコレプシー及び OSAS における本剤の通常用量と同様に 1 日 1 回 200 mg と設定したことを説明した。その上で申請者は、CN-801-0306 試験において主要評価項目である MWT 平均睡眠潜時の有意な改善が認められ、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、本剤の通常用量として 1 日 1 回 200 mg と設定したことを説明した。

さらに申請者は、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1-1: CN-801-0307 試験）において、300 mg に増量した 18 例の JESS[®]合計スコア（平均値±標準偏差）は、増量前で 14.56 ± 3.36 、増量後で 11.89 ± 3.80 であり、JESS 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 JESS 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 41.2 %（7/17 例、増量前に JESS 合計スコアが 11 点未満に減少していた 1 例を除く）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、心血管系の有害事象として動悸が増量後に 1 例で認められたものの、重症度は軽度であり、減量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。なお申請者は、海外の教科書等において、本剤は特発性過眠症に対して未承認であるものの、ナルコレプシーと同一の用量が推奨されると記載されていること（Sleep Medicine Textbook, European Sleep Research Society, 2014）を説明した。したがって申請者は、ナルコレプシー及び OSAS と同様に、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。

以上を踏まえ申請者は、本剤の用法・用量を以下のように設定したことを説明した。

〔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。

機構は、以上について大きな問題はないと考えるが、用法・用量の適切性については専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.7 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、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、特発性過眠症の薬物治療においては、米国睡眠医学会の「中枢性過眠症治療ガイドライン」（参考 CTD 5.4-8: Sleep 2007; 30: 1705-11）でモダフィニル、アンフェタミン、メタンフェタミン、デキストロアンフェタミン、メチルフェニデート等が第一選択薬に位置付けられていること、国内では日本睡眠学会の「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」において、特発性過眠症に使用できる薬剤としてナルコレプシーの近縁傾眠疾患の適応を有するペモリンが唯一の薬剤とされていること、ペモリンにおいては海外で重篤な肝障害を発現して死亡に至った症例が報告されていることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験）において本剤の有効性が確認され、安全性上の大きな問題が認められなかったことを踏まえると、本剤は既存のペモリンと同様、特発性過眠症の薬物治療における第一選択薬のひとつになり得ると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における特発性過眠症の薬物治療において、治療選択肢のひとつを提供するものと考ええる。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえ、本剤の製造販売後の対応について、以下のように考える。

本剤を適正に使用するためには、流通管理に基づく適正使用策（7.R.1.2 参照）が適切に運用される必要があることから、適正使用策の十分性については専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

また、中枢神経系、精神障害関連、体重減少、心血管系、消化器系、皮膚障害関連、自殺関連及び乱用・依存性関連の有害事象の発現状況、患者背景が有効性に及ぼす影響及び夜間睡眠に及ぼす影響及び適正使用の状況については、製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、全投与症例を対象とする使用成績調査（目標症例数 300 例）を実施する予定であることが説明されている。

機構は、これらの製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対する本剤の有効性は示されており、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る。本剤は特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、CN-801-0306 試験に組み入れられた被験者の適切性、本剤の適正使用策の適切性及び効能・効果等については専門協議においてさらに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。

以上

審査報告 (2)

令和2年1月9日

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]	アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 1 月 6 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の投与対象患者について

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: CN-801-0306 試験) に本剤の投与対象として適切ではない被験者が一定数組み入れられていたことについて、専門委員から以下の意見が示された。

- AHI が 5 以上 10 未満である OSAS 患者について、CN-801-0306 試験では OSAS 患者を除外基準としていたことを踏まえると、試験に組み入れたことは適切ではないと考える。一方で、これらの軽症の OSAS の患者において日中の過度の眠気を生じる可能性は低い。そのため、生活習慣改善の指導を十分に行った上で、PSG 及び MSLT により特発性過眠症の症状を確認し、特発性過眠症による日中の眠気を評価した上であれば、当該患者においても本剤の投与対象となる可能性がある。
- 平均総睡眠時間が 10 時間以上である患者について、10 時間を超える終夜 PSG を行う場合、不自然な中途覚醒が認められる等により適切な実施及び評価が不可能となる可能性がある。当該患者に対しては、睡眠衛生指導を行い、睡眠不足症候群である可能性を除外するとともに、睡眠日誌等により長時間睡眠の有無を確認した上で、適切な実施時間で行った PSG 及び MSLT の成績を踏まえ、睡眠障害の診断・治療に精通した医師が特発性過眠症である可能性について判断すべきである。
- うつ病の有無について検討する場合に、スクリーニング検査のカットオフ値のみで判断するのは適切ではなく、うつ病を除外する場合には問診により特徴的な症状の有無を確認することで十分と考える。

機構は、AHI が 5 以上 10 未満である OSAS 患者及び平均総睡眠時間が 10 時間以上である患者について、除外基準の設定も踏まえると CN-801-0306 試験に組み入れたことは適切ではなかったものの、生活

習慣の改善及び睡眠衛生指導を行い、他の疾患である可能性を除外することを前提とすれば、本剤の投与対象となる可能性はあるものと考ええる。また、機構はスクリーニング検査のみに基づきうつ病の有無を判断することは適切ではないものの、特徴的な症状の把握を行い、患者がうつ病ではないと判断した理由を明確にした上で、本剤の投与の可否について判断することが適切であると考ええる。

以上を踏まえ機構は、生活習慣の改善及び睡眠衛生指導を行い、睡眠不足症候群等の他の疾患を適切に除外した上で、PSG 及び MSLT により特発性過眠症の症状を確認した患者に対して本剤を投与することを情報提供資料において注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 本剤の適正使用について

本剤の適正使用のための流通管理体制について、専門委員から以下の意見が示された。

- 特発性過眠症以外にも既承認のナルコレプシー及び OSAS に伴う日中の過度の眠気についても他の疾患との鑑別が重要であることを踏まえると、既承認のナルコレプシー及び OSAS に対する本剤の投与についても、特発性過眠症と同様の基準に基づいて流通管理体制を構築することが適切である。
- 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS に伴う日中の過度の眠気の診断は、睡眠障害の診断・治療に精通した医師が PSG 及び MSLT の実施が可能な施設において行った上で、確定診断後の治療については、睡眠障害の治療に精通した医師が各地域における医療機関において行うことが適切である。その上で、診断を行う医師及び医療機関、並びに確定診断後の治療を行う医師及び医療機関をそれぞれ登録することが適切である。

機構は、以上を踏まえ、本剤の適正使用のための方策について、さらに検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の流通管理体制について、特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS に伴う日中の過度の眠気の診断を行う医師及び医療機関、並びに確定診断後の治療を行う医師及び医療機関についてそれぞれ登録を行うこととし、登録要件を以下のように設定する。
 - 確定診断を行う医師：日本睡眠学会専門医
 - 確定診断を行う医療機関：日本睡眠学会専門医療機関 A 型²⁵⁾及びそれに準じる医療機関
 - 確定診断後の治療を行う医師：日本睡眠学会専門医、日本精神神経学会専門医、日本臨床精神神経薬理学会専門医、日本神経学会専門医、日本小児神経学会専門医、日本呼吸器学会専門医、日本循環器学会専門医及び既に登録されているこれらの学会の専門医からの推薦を受け、精神・神経関連疾患の診断・治療に精通した医師
 - 確定診断後の治療を行う医療機関：確定診断後の治療を行う医師が所属する医療機関
- 特発性過眠症、ナルコレプシー及び OSAS に伴う日中の過度の眠気に対する本剤の投与は、睡眠障害に関する十分な知識と治療経験を有し、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師が行うことについて、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起を行う。

25) 睡眠障害の全般（ICSD-2 又は ICSD-3 による）を診療の対象とし、PSG（MSLT を含む）を年間 50 症例以上及び MSLT 検査を年間 5 症例以上行えることを条件とする。

- なお、特発性過眠症については、本剤の処方に際して診断が適切に行われているか検討するため、使用成績調査において、全例調査方式により診断の根拠とした情報（終夜 PSG の各パラメータ及び MSLT 等）を収集する。

機構は、以上について了承するが、本剤による流通管理が適切に実施されるよう、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

本剤が、睡眠障害の診断、治療に精通した医師・医療機関のもとでのみ処方されるとともに、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

1.3 効能・効果について

本申請に係る効能・効果について、専門委員から、欧州において本剤の特発性過眠症に係る効能・効果が削除されているが、それ以降に欧州において小規模な二重盲検比較試験が実施され、有効性が示唆されたこと（J Sleep Res 2015; 24: 74-81）を踏まえると、本剤の特発性過眠症に対する有効性は期待されるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の申請効能・効果に問題はないと判断した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.8 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑 ・薬剤性過敏症候群 ・ショック、アナフィラキシー ・幻覚、妄想	・心血管系障害 ・痙攣閾値の低下 ・依存性 ・自殺行動・自殺念慮	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（特発性過眠症） ・使用成績調査（特発性過眠症）	・市販直後調査（特発性過眠症） ・モディオダール適正使用推進活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド、運用手順）の作成、配布 ・患者向け資材（患者ガイド）の作成、配布

以上を踏まえ機構は、上記の事項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、特発性過眠症患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性について検討することを主な目的とした全例調査（表 24）を実施することを説明した。

表 24 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における特発性過眠症患者での安全性について検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対して承認後に本剤を投与したすべての患者
観察期間	1 年間
予定症例数	300 例
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、身長、体重、特発性過眠症の診断根拠及び検査結果等） - 投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止又は変更理由等） - 前治療薬、併用薬 - 日中の過度の眠気の回数、JESS、CGI-C - 有害事象

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
2	17	本剤は 2018 年 10 月現在、米国、欧州等 36 の国又は地域でナルコレプシー、OSAS 及び交代勤務障害等に関連する効能・効果で承認されており、今回の申請効能・効果である特発性過眠症に関連する効能・効果ではメキシコのみで承認されている。なお、欧州においては特発性過眠症に関連する効能・効果で承認されていたが、	本剤は 2018 年 10 月現在、米国、欧州等 36 の国又は地域でナルコレプシー、OSAS 及び交代勤務障害等の一部又は複数に関連する効能・効果で承認されており、今回の申請効能・効果である特発性過眠症に関連する効能・効果ではメキシコのみで承認されている。なお、欧州においては一部の国で特発性過眠症に関連する効能・効果でも承認されていたが、
6	下から 9	- ICSD-2 における「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」²⁾として CN-801-0306 試験に組み入れられたものの、終夜 PSG を 10 時間以上実施していないことから、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症の基準を満たしていない被験者 2 例 - AD/HD を合併する被験者 2 例 - 終夜 PSG における総睡眠時間が米国睡眠医学会の MSLT 実施基準（参考 CTD 5.4-10: Sleep 2005; 28: 113-21）である総睡眠時間 360 分以上を満たさなかった被験者 1 例	- ICSD-2 における「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」²⁾として CN-801-0306 試験に組み入れられたものの、終夜 PSG を 10 時間以上実施していないことから、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症の基準を満たしていない被験者 1 例 - AD/HD を合併する被験者 2 例 - ICSD-2 における「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」²⁾として CN-801-0306 試験に組み入れられたものの、終夜 PSG を 10 時間以上実施していないことから、ICSD-2 における長時間睡眠を伴う特発性過眠症の基準を満たしておらず、終夜 PSG における総睡眠時間が米国睡眠医学会の MSLT 実施基準（参考 CTD 5.4-10: Sleep 2005; 28: 113-21）である総睡眠時間 360 分以上を満たさず、中途覚醒時間が 248.5 分と極端に長く不眠症を否定しきれない被験者 1 例
7	1	不眠症状の訴えがある又は中途覚醒時間が 248.5 分と極端に長く不眠症を否定しきれない被験者 3 例	不眠症状の訴えがある被験者 2 例
7	7	終夜 PSG において AHI が 5 以上の被験者が 11 例認められた。	終夜 PSG において AHI が 5 以上の被験者が 10 例（②及び③に重複して該当する 1 例を含む）認められた。
9	表 5	機構が本剤の投与対象患者として適切ではないと考える被験者（①及び③）16 例を除いた場合	機構が本剤の投与対象患者として適切ではないと考える被験者（①及び③）17 例 ²⁾ を除いた場合
9	表 5 脚注		e) ②及び③に重複して該当する 1 例を含む
27	下から 12	患者背景が有効性に及ぼす影響及び夜間睡眠に及ぼす影響及び適正使用の状況については、	患者背景が有効性に及ぼす影響、夜間睡眠に及ぼす影響及び適正使用の状況については、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

[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 ・<u>特発性過眠症</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
[用法・用量]	（下線部今回追加） 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。 （変更なし）
[承認条件]	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 特発性過眠症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3. 本剤が、睡眠障害の診断、治療に精通した医師・医療機関のもとでのみ処方されるとともに、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。なお、令和2年8月31日までは従前の例によることができる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD/HD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	注意欠陥／多動性障害
AHI	Apnea Hypopnea Index	無呼吸低呼吸指数
CES-D	The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale	—
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	臨床全般改善度
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続陽圧呼吸
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESS	Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICSD	The International Classification of Sleep Disorders	睡眠障害国際分類
ICSD-2	The International Classification of Sleep Disorders, second edition	睡眠障害国際分類第 2 版
ICSD-3	The International Classification of Sleep Disorders, third edition	睡眠障害国際分類第 3 版
JESS	Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale	日本語版エプワース眠気尺度
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	医薬品・医療製品規制庁
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	反復睡眠潜時検査
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
OC	Observed Case	—
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
PT	Preferred Terms	基本語
REM	Rapid Eye Movement	急速眼球運動
SDS	Self-rating Depression Scale	—
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOREMP	Sleep Onset REM Period	睡眠開始時 REM 期
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		モディオダール錠 100 mg
本薬		モダフィニル