モディオダール錠 100 mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.5　安全性の概括評価 38
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 61
2.5.7　参考文献 65

用語一覧表

用語	定義
特発性過眠症 with LST	長時間睡眠を伴う特発性過眠症
特発性過眠症 without LST	長時間睡眠を伴わない特発性過眠症

略語・略号一覧表（1/2）

略語・略号	英名	和名
AASM	American Academy of Sleep Medicine	米国睡眠医学会
AHI	Apnea Hypopnea Index	無呼吸・低呼吸指数
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
BMI	Body Mass Index	体格指数［体重(kg)÷身長(m)^2］
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	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
EDS	Excessive Daytime Sleepiness	日中の過度の眠気
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
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
ICSD	The International Classification of Sleep Disorders	睡眠障害国際分類（初版）
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
LSmean	Least Square mean	最小二乗平均
LST	Long Sleep Time	長時間睡眠
Max	Maximum	最大値
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	医薬品規制調和国際会議　国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum	最小値
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	反復睡眠潜時検査
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
NREM	Non Rapid Eye Movement	非急速眼球運動
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群

略語・略号一覧表（2/2）

略語・略号	英名	和名
PLMAI	Periodic Limb Movement Arousal Index	覚醒反応を伴う周期性四肢運動指数
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder	周期性四肢運動障害
PLMI	Periodic Limb Movement Index	周期性四肢運動指数
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
QOL	Quality of Life	生活の質
RBD	Rapid eye movement sleep Behavior Disorder	レム睡眠行動障害
REM	Rapid Eye Movement	急速眼球運動
RLS	Restless Legs Syndrome	むずむず脚症候群
SAS	Sleep Apnea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey	健康関連 QOL 尺度
SOREMP	Sleep Onset Rapid Eye Movement Period	入眠時レム期
TST	Total Sleep Time	総睡眠時間
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

2.5.1　製品開発の根拠

1) 薬理学的分類

モダフィニルは精神神経用剤に分類され，覚醒促進作用を有する薬剤であり，その化学構造は，覚醒作用を有する既存の薬剤（メチルフェニデート塩酸塩，ペモリン，メタンフェタミン塩酸塩）と異なる．作用機序の詳細は明らかではないが，モダフィニルはドパミントランスポーターに弱い親和性を有しており，また，覚醒促進作用発現にはγ-アミノ酪酸（GABA）神経系，ノルアドレナリン神経系，セロトニン神経系，グルタミン酸神経系，ヒスタミン神経系が関与していると推察されている．

2) 特発性過眠症

(1) 疾患概念の変遷

特発性過眠症の疾患概念は概ね次のように変遷してきた[1)]．

1960 年代，過眠症状を呈する疾患のうち，カタプレキシーなどの REM 睡眠関連症状がみられるナルコレプシー中核群に対して，これら症状を呈さない疾患群を本態性ナルコレプシー，NREM ナルコレプシーあるいは単に「過眠症」と呼ばれていた．

1976 年，Roth により，REM 睡眠関連症状を呈さない「その他の過眠症」を「特発性過眠症」（idiopathic hypersomnia）と呼ぶことが提唱され，その下位分類として日中の過眠以外の症状がない「単症状型」と睡眠酩酊や夜間睡眠の延長を伴う「多症状型」の二つに分けられた．

1990 年の睡眠障害国際分類初版（ICSD）では，特発性過眠症を「夜間の主要睡眠エピソードの長さは正常か延長しており，日中の過眠により 1～2 時間の NREM 睡眠が出現する」と定義された．

2005 年の睡眠障害国際分類第 2 版（ICSD-2）では，「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」と「長時間睡眠を伴わない特発性過眠症」の二つに分類された．

2014 年に睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）に改訂され，長時間睡眠を伴うか否かの区別をなくして，単一の特発性過眠症として分類されることになった[2),3)]．

(2) 病態生理

特発性過眠症の病態生理については十分な解明がなされていない．

ナルコレプシーの病態が「覚醒中枢の機能低下に伴う覚醒維持の障害」であるのに対して，特発性過眠症の病態は，脳の恒常性維持に必要な量を超えて覚醒中にも睡眠中枢が活動する「睡眠中枢の過活動に伴う NREM 睡眠の過剰発現」によるものと推定されている[4)]．

(3) 診断基準

2010 年に日本睡眠学会により発行された ICSD-2（2005 年）日本語版[5]の特発性過眠症の診断基準を表 2.5.1-1 に示す.

本疾患は，主要睡眠時間の違いから，長時間睡眠を伴う特発性過眠症と長時間睡眠を伴わない特発性過眠症の二つに分類されている.

表 2.5.1-1　ICSD-2（2005 年）日本語版による特発性過眠症の診断基準

長時間睡眠を伴う特発性過眠症

A. 患者が，最低でも 3 ヵ月の間，ほとんど毎日，昼間に強い眠気が生じると訴える.

B. 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.

C. 夜間睡眠ポリグラフ検査で，日中の眠気の他の原因が除外されている.

D. 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.

E. 夜間睡眠ポリグラフ検査に 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.

注：MSLT の 8 分未満の平均睡眠潜時は一般人口の 30%で認められることがある．MSLT 上の平均睡眠潜時と臨床医による患者の症状，特に臨床的に重要な眠気の訴えの解釈の両方を考慮して，長時間睡眠を伴う特発性過眠症の診断をするべきである.

F. 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.

注：特に重要なことだが，頭部外傷を眠気の原因と考えるべきではない.

長時間睡眠を伴わない特発性過眠症

A. 患者が，最低でも 3 ヵ月の間，ほとんど毎日，日中に強い眠気が生じると訴える.

B. 患者の夜間睡眠は正常（6 時間以上 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.

C. 夜間睡眠ポリグラフ検査で，日中の眠気の他の原因が除外されている.

D. 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 10 時間未満）.

E. 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.

注：8 分未満の平均睡眠潜時は一般人口の 30%でも認められることがある．MSLT 上の平均睡眠潜時も，医師による患者の症状の解釈，特に臨床的に重要な眠気の訴えの解釈もどちらも考慮して，長時間睡眠を伴わない特発性過眠症の診断をするべきである.

F. 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.

次に，2018 年に日本睡眠学会により発行された ICSD-3（2014 年）日本語版[3]の特発性過眠症の診断基準を表 2.5.1-2 に示す．

ICSD-2 からの主な変更点は，長時間睡眠の有無の分類をなくして一つのカテゴリーとし，「MSLT の平均睡眠潜時が 8 分以下」を満たさない場合であっても，「24 時間睡眠ポリグラフ検査での総睡眠時間が 11 時間以上」あるいは「睡眠日誌とアクチグラフを組み合わせて算出した 7 日間の平均睡眠時間が 11 時間以上」であることが特発性過眠症の診断における過眠の定義として新たに採用されたことである[2),3)]．

表 2.5.1-2　ICSD-3（2014 年）日本語版による特発性過眠症の診断基準

（基準 A－F を満たす）

A．耐えがたい睡眠要求や日中に眠り込んでしまうことが毎日，少なくとも 3 ヵ月間続く．

B．情動脱力発作が存在しない．

C．標準的な方法に従って実施された MSLT において，SOREMP が 2 回未満であること，もし前夜の睡眠ポリグラフ記録におけるレム睡眠潜時が 15 分以下である場合には，SOREMP が存在しないこと．

D．以下のうち最低ひとつが存在する．

1．MSLT で平均睡眠潜時が 8 分以下である．

2．24 時間の総睡眠時間が 660 分以上である（典型的には 12 時間から 14 時間）．これは（慢性的な睡眠不足を補正した後に行われる）24 時間睡眠ポリグラフ検査，あるいは睡眠日誌記載と併せて行う手首でのアクチグラフ検査（少なくとも 7 日間以上，時間制限なしで睡眠をとらせて平均する）によって確認される．

E．睡眠不足症候群を除外する（もし必要と判断されれば，夜間の臥床時間を増やすよう十分に試みても，眠気の改善がないことを確認する．夜間の臥床時間は，少なくとも 1 週間の手首でのアクチグラフ検査で確認することが望ましい）．

F．本疾患の過眠症状や MSLT 所見は，その他の睡眠障害，身体疾患や精神疾患，薬物または物質の使用ではよく説明できない．

(4) 臨床的特徴（ナルコレプシーとの比較）

中枢性過眠症群に分類される特発性過眠症とナルコレプシー（情動脱力発作を伴う）の臨床的な特徴[4)]を表 2.5.1-3 に示す．

特発性過眠症の中核症状は，夜間睡眠の質的障害はなく，夜間睡眠量を十分にとっても，日中ぼんやりした状態が終日つづく過眠症状を示すことである．典型例では重度の覚醒困難があり，起床するのに手助けが必要となる．

合併症として片頭痛様又は筋緊張性の頭痛，起立性低血圧，めまいなどがみられるが，ナルコレプシーと異なり肥満傾向はない．

表 2.5.1-3　特発性過眠症とナルコレプシーの臨床特徴 [4)]

		特発性過眠症	ナルコレプシー （情動脱力発作を伴う）
日中の眠気	眠りの性質	基本的にノンレム睡眠のエピソードで，いったん眠ると深睡眠に入りやすい．しっかり目覚めるまで時間がかかる．	ノンレム睡眠だけでなく，レム睡眠への移行も多い．ちょっとした刺激で容易に覚醒する．
	眠気の強さ	遷延する眠気はあるが，眠りこむことは何とか我慢できる程度であることが多い．	耐え難い眠気で，食事や会話中などにも眠り込むことや，眠気を感じる前に眠りこむ場合（睡眠発作）もある．
	居眠りの持続	1 時間以上（3～4 時間に及ぶことも多い）．	30 分以内（5～20 分程度）．
	覚醒時の気分	起きたあとの爽快感はなく，寝ぼけが続くこともある（睡眠酩酊）．	さっぱりした爽快感を伴う．一過性に覚醒度が高まるが，約 2 時間で眠気再発．
夜間睡眠		夜間睡眠は質的に正常であり，夜間総睡眠時間量は正常か延長する．起床に大きな努力を要する．	SOREMP がみられることが多い．発症後一定期間をすぎると，中途覚醒が頻回になりやすい．目覚めはよい．
睡眠関連の合併症		睡眠時間延長を伴う場合は，夜型になりやすく，睡眠相の後退を合併することも多い．	情動脱力発作，入眠時幻覚，睡眠麻痺，夜間の運動障害（RBD や PLMD）の合併も多いとされている．
合併症		頭痛，起立性低血圧，めまい，体温調節異常（四肢末端の冷感）の頻度が高い．	肥満傾向が多い．肥満と独立して II 型糖尿病の頻度も高い．多汗が過半数に合併．
検査所見		生物学的指標は同定されていない．	MSLT で SOREMP が 2 回以上出現，HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 の存在，脳脊髄液中オレキシン A 濃度が測定限界以下．

(5)　過眠症の診断手順

日本睡眠学会による「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」[6]の「過眠症の診断手順」のチャートを図 2.5.1-1 に示す.

過眠の訴えがあり，最終的に特発性過眠症と診断するまでには，過眠症状を起こし得る他の疾患の除外・鑑別が中心となるため，診断確定までに時間がかかることが多い.

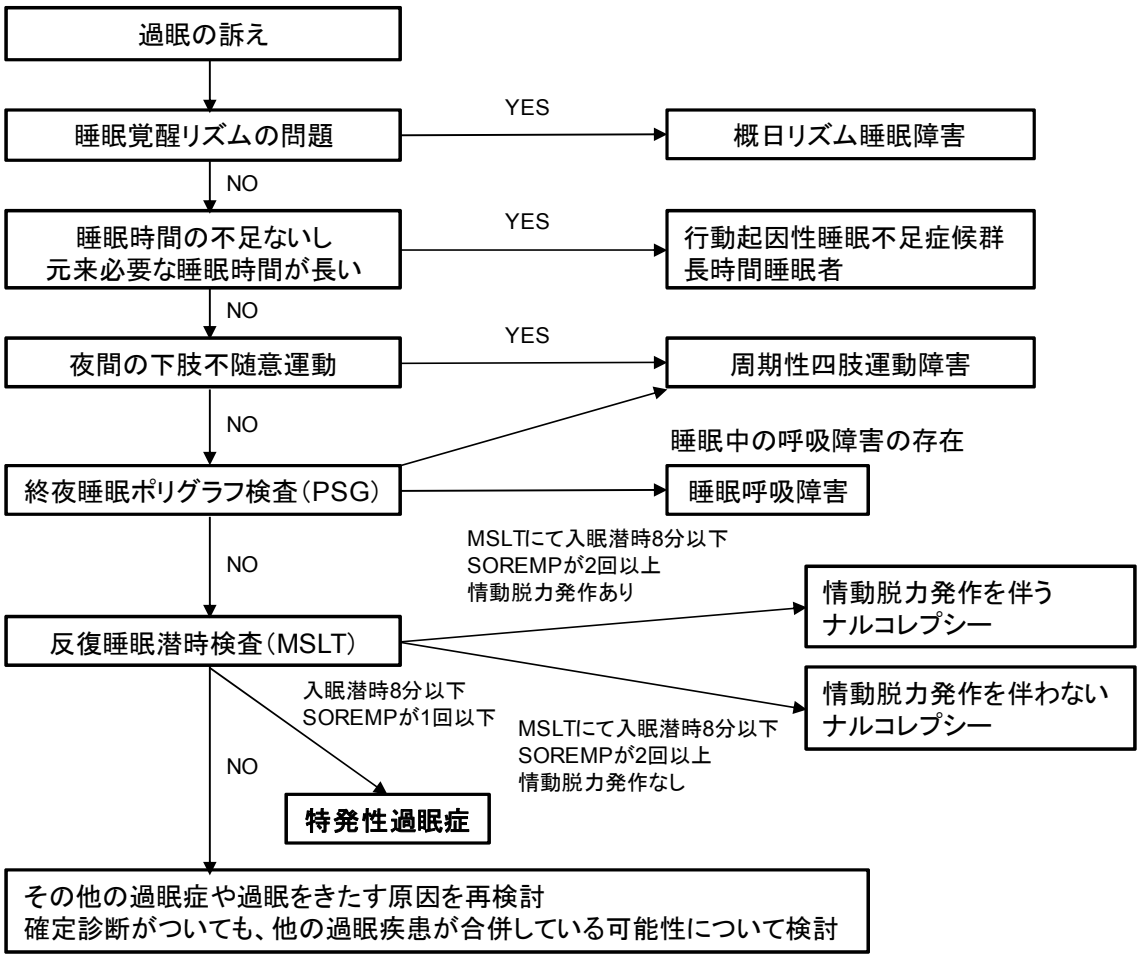


図 2.5.1-1　過眠症の診断手順

(6)　有病率

特発性過眠症に関する疫学調査等の報告はないが，ICSD-2[5]には「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」はナルコレプシー患者の 10 分の 1 の割合と記載されており，また，Billiard ら[7]もナルコレプシー患者の約 10%と報告している.

(7)　経過

発症は通常 25 歳前とされており，障害が定着すれば，重症度には変化がみられず，長く持続する[5].

(8) 社会的側面

特発性過眠症患者の問題は，職場や学校での作業遂行能力の低下，収入の減少，失職など，ほとんどが社会的・職業的なものである[5)].

(9) 治療

非薬物療法として，基本的には睡眠衛生・環境調整を行う．また，計画的昼寝（短時間の仮眠）はある程度有効である[4)].

薬物治療では，国内には「特発性過眠症」という疾患名で適応症を有する薬剤はない．ペモリンの適応症には「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」があり，特発性過眠症に使用されているが，1981 年に発売された薬剤であり，現在の診断基準に基づく「特発性過眠症」という適応症ではない．

3) 開発の経緯

(1) 海外での使用状況

本剤はナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気（EDS）に対する治療薬として，フランスで 1992 年 6 月に承認を取得して以降，現在では 36 の国又は地域で承認されている．また，米国では「閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）及び交代勤務睡眠障害に伴う過度の眠気」に対する効能が追加されている．

一方，欧州連合加盟国では，欧州医薬品庁（EMA）による本剤の適応症の見直しが行われ，2011 年 1 月にナルコレプシー以外の効能の削除勧告が決議され，特発性過眠症に関しては適切な臨床試験が実施されていないとの理由から，本剤の適応症は「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」のみとなった．現時点で特発性過眠症に伴う EDS に対する効能を取得しているのはメキシコのみである．

(2) 国内での開発の経緯

国内では，ナルコレプシーの EDS 及び持続陽圧呼吸（CPAP）等治療中の OSAS に伴う EDS の治療薬として本剤の開発が行われ，それぞれ 2007 年 1 月承認及び 2011 年 11 月に一部変更承認されている．

特発性過眠症に関しては，国内に当該適応を効能として有する薬剤はなく，本剤の本効能追加に関して専門医からの要望があった．また，本剤は海外の専門書[8)]には特発性過眠症に対する第一選択薬として記載されており，米国睡眠医学会（AASM）の診療ガイドライン[9)]では特発性過眠症の治療薬として推奨されていること，欧州で当該適応症が削除された理由は適切な臨床試験が実施されていないことなどを考慮の上，当該適応の開発を決定し，モダフィニル（開発記号 CN-801）の有効性及び安全性を検討するために臨床試験を実施することとした．

4) 規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（機構と略）との医薬品[redacted]相談[10]を実施し，機構の助言に従い，特発性過眠症患者を対象に，プラセボ対照の検証的試験（二重盲検比較試験，CN-801-0306 試験）及び長期投与試験（オープンラベル試験，CN-801-0307 試験）を計画した．機構との相談の要点について以下に記載した．

(1) 国内検証的試験について

a) 被験者の適格性判定について

＜機構の意見＞

個々の被験者において特発性過眠症と診断された根拠を適切に記録に残した上で，審査の段階で対象患者の適切性について説明する必要がある．

［対応］

相談者は上記について了解し，[redacted]することにした（[redacted]）．

b) 治験薬投与量を 200 mg/日単一用量とすることについて

＜機構の意見＞

海外の臨床試験成績又は公表文献から，本剤 200 mg 投与時の一定の有効性が示唆されていること，特発性過眠症とナルコレプシーでの投与量分布に大きな違いがみられないこと，本剤の至適用量が特発性過眠症とナルコレプシーで著しく異なることは考えにくいこと，特発性過眠症の患者数には限りがあり，[redacted]を設定した試験の実施は困難と考えられることなどから，投与量を 200 mg/日の単一用量として設定することは受け入れ可能と考える．

［対応］

相談者は上記について了解した．

c)　有効性評価項目について

＜機構の意見＞

[redacted]を有効性の主要評価項目として設定することに特に異論はない.

特発性過眠症において[redacted]臨床的意義については, 十分に説明する必要があると考える. 本剤の有効性に関して, [redacted], [redacted]に基づき考察する必要があると考える.

［対応］

相談者は上記について了解した.

d)　投与期間について

＜機構の意見＞

[redacted]が望ましいため, [redacted]を有効性の主要評価項目として実施することが適切と考える.

これを踏まえ, [redacted]を副次評価項目として設定することを検討すること.

［対応］

相談者は上記について了解した.

(2)　長期投与試験の計画について

＜機構の意見＞

本剤の特発性過眠症患者に対する有効性及び安全性がナルコレプシー患者に対する有効性及び安全性と同程度であることを確認する必要があると考える.

[redacted], [redacted]に設定することが適切と考える.

［対応］

[redacted], [redacted]エプワース眠気尺度（ESS）に基づく増量基準を採用したいと考える.

(3)　データパッケージについて

＜機構の意見＞

[redacted]することは可能と考える．

本剤の特発性過眠症の適応取得に際しては，本邦での適正使用体制の構築が重要と考える．[redacted]と考える．

［対応］

相談者は上記について了解した．

5)　国内臨床試験と臨床データパッケージ

本剤の特発性過眠症の効能追加承認申請時の臨床データパッケージを表 2.5.1-4, 国内外の臨床試験及び海外参考文献の一覧表を表 2.5.1-5 に示す.

国内ではプラセボを対照とした二重盲検比較対照試験（CN-801-0306），並びにオープンラベルの長期投与試験（CN-801-0307）を実施し，有効性の検証及び安全性を確認した上で，これらの臨床成績を評価資料とした.

一方，フランスでの特発性過眠症に対する承認申請時には複数の臨床試験を実施しているが，このうち比較対照試験は 1 試験（MOD-024）であり，同試験に組み入れられた過眠症患者は 6 例と少なく，そのうち 2 例は睡眠時無呼吸による過剰な眠気を有する患者であることから，本剤の有効性が十分に検証された試験ではない. さらに上記試験と同様, 3 試験（MOD-026, MOD-027, MOD-028）は，[redacted]前に開始した試験であるため，特発性過眠症の診断基準が明確ではない．また，E1027 試験では既に本剤を服用している患者も対象として有効性，安全性を評価している.

以上のことから，これら海外の試験成績は参考資料とし，上記の国内臨床試験における評価資料とあわせて本効能に関する承認申請を行うものである.

表 2.5.1-4　臨床データパッケージ

対象	治験の種類		海外試験		データ利用	国内試験	
			治験番号/著者名，報告年	資料区分		治験番号	資料区分
特発性過眠症	比較対照試験	プラセボ対照二重盲検並行比較	Mayer G ら，2015	参考	参考	CN-801-0306（第 III 相）	評価
	オープンラベル試験	1 ヵ月～3 年間投与	MOD-026（第 II 相）	参考		CN-801-0307（52 週間投与）	評価
		120 日間投与	MOD-027（第 II 相）	参考			
		1 ヵ月～10 年間投与	MOD-028（第 III 相）	参考			
		24 ヵ月（調査期間）	E1027（第 IV 相）	参考			
	後方視的研究	4.0 ± 5.0 年間投与（平均）	Lavault S ら，2011	参考		該当なし	
単純又は非定型過眠症	比較対照試験	プラセボ対照二重盲検交叉比較（続いて非盲検）	MOD-024	参考		該当なし	

表 2.5.1-5　臨床試験一覧表

	治験番号［資料番号］	実施国	試験デザイン	用法・用量	被験者数（例）	投与期間	治験期間
評価資料	CN-801-0306［5.3.5.1-1］	日本	二重盲検（並行）プラセボ対照	200 mg/日 1 日 1 回，経口	IH M：34 P：37	3 週間	20[redacted]～20[redacted]
評価資料	CN-801-0307［5.3.5.2-1-1］	日本	オープンラベル	100～300 mg/日 1 日 1 回，経口	IH：57	52 週間	20[redacted]～20[redacted]
参考資料	MOD-024［5.3.5.1-2］	フランス	二重盲検（クロスオーバー）プラセボ対照	二重盲検期：200 mg/日 非盲検期：300 mg/日 1 日 2 回，経口	単純又は非定型過眠症 M→P：4 P→M：2 NA[a] M→P：10 P→M：20	二重盲検期：30 日間 非盲検期：15 日間	19[redacted]年～19[redacted]年
参考資料	Mayer G ら，2015［5.3.5.1-3］	ドイツ	二重盲検（並行）プラセボ対照	200 mg/日 1 日 2 回，経口	IH M：17 P：14	20 日間	2009 年～2011 年
参考資料	MOD-026［5.3.5.2-2］	フランス	オープンラベル	100～500 mg/日 1 日 1 回又は分割，経口	IH：30 NA：26	1 ヵ月～3 年間	19[redacted]年～19[redacted]年
参考資料	MOD-027［5.3.5.2-3］	フランス	オープンラベル	100～300 mg/日 1 日 2 回，経口	IH：7 NA：51	120 日間	19[redacted]～19[redacted]年
参考資料	MOD-028［5.3.5.2-4］	フランス	オープンラベル	50～600 mg/日 1 日 1 回又は分割，経口	IH：59 NA：242 その他：17 診断名不明：1	1 ヵ月～10 年間	19[redacted]年～19[redacted]年
参考資料	E1027［5.3.5.2-5］	フランス	オープンラベル	100～400 mg/日 1 日 2 回，経口	IH：101 NA：353 診断名不明：4	24 ヵ月間（調査期間）	19[redacted]～19[redacted]
参考資料	Lavault S ら，2011［5.3.5.2-6］	フランス	後方視的研究	IH：318 ± 192 mg/日 NA：363 ± 140 mg/日（平均最大投与量）	IH：104 NA：126	IH：4.0 ± 5.0 年間 NA：7.5 ± 7.1 年間（平均投与期間）	2007 年～2010 年
参考資料	CN-0301［5.3.5.4-1］	日本	二重盲検（並行）プラセボ対照	200 mg/日 1 日 1 回，経口	NA M：46 P：50	3 週間	20[redacted]～20[redacted]
参考資料	CN-0302［5.3.5.4-2］	日本	オープンラベル	100～300 mg/日 1 日 1 回，経口	NA：64	52 週間	20[redacted]～20[redacted]

M：モダフィニル，P：プラセボ，IH：特発性過眠症，NA：ナルコレプシー
a：解析除外症例 4 例の投与順序は不明

なお，特発性過眠症の類縁疾患であるナルコレプシーを対象とした国内比較対照試験（CN-0301）及びオープンラベル長期投与試験（CN-0302）の成績を参考に，本剤の特発性過眠症における有効性と安全性の比較を行った．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

国内での臨床試験に使用した製剤は，すべて既承認のモダフィニル 100 mg 錠の治験用製剤である．生物薬剤学的試験に関する資料はナルコレプシーでの初回承認申請時に提出しており，今回，新製剤の承認申請は行わないことから，該当する新たな試験は実施していない．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関する新たな試験は実施していない.

2.5.4　有効性の概括評価

1)　国内比較対照試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）

特発性過眠症に伴う EDS に対する本剤の有効性を検証するため，多施設共同によるプラセボを対照とした無作為割付二重盲検並行群間比較試験（CN-801-0306）を実施した．

(1)　有効性の評価項目について

a)　覚醒維持検査（MWT）の平均睡眠潜時（主要評価）

睡眠ポリグラフ検査（PSG）の手法（脳波，眼電図，筋電図により睡眠段階を判定する）を用いて，眠気を誘う状況下において覚醒を維持する能力を客観的に測定する方法として覚醒維持検査（MWT）[11]を採用した（図 2.5.4-1）．この検査は日本睡眠学会認定の医療機関では通常実施されている反復睡眠潜時検査（MSLT）[11]を応用したもので，終夜 PSG を施行した翌朝 9 時～10 時から，1 日 4 回，2 時間間隔で 20 分間の睡眠検査（20 分法）を施行する．その際，被験者は座位で開眼して起きているよう指示される．4 回の検査での睡眠潜時（検査開始から入眠するまでの時間）の平均値により覚醒維持能力の目安とするものであり，平均睡眠潜時が短いほど眠気が強いと判断される．ICSD-2[5]には，MSLT 平均睡眠潜時の基準値は 8 分と設定されているが，MWT の基準値は設定されていない．ただし，Doghramji ら [12]により実施された MWT 標準化試験の結果，平均睡眠潜時が 11 分未満であれば覚醒傾向に何らかの支障があると解釈されている．

なお，現在では MWT 1 回の検査時間を 40 分とする方法（40 分法）が推奨されており，職業ドライバー等を対象に実施されることがあるが，今回の治験対象は過眠症状を訴え，MSLT の平均睡眠潜時が 8 分未満の患者であるため，20 分法により評価可能と判断された．

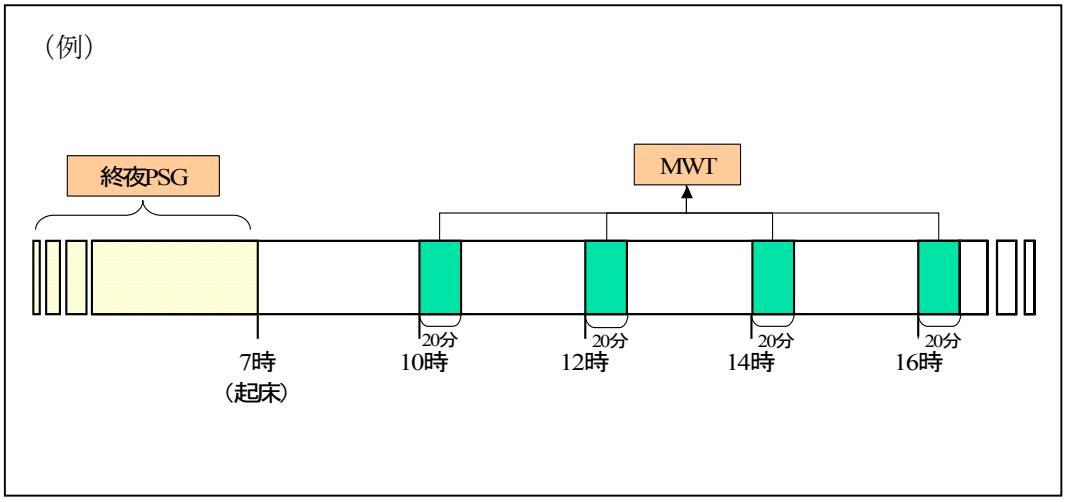


図 2.5.4-1　覚醒維持検査（MWT）の施行例

MWT 平均睡眠潜時を求める際の入眠判定では，入眠しても浅い睡眠である Stage N1 が続き，判定者間でばらつきが生じる可能性が予想されたことから，入眠判定の統一化をはかる目的で，第 3 者として MWT 判定責任者を設置した．

b)　日本語版エプワース眠気尺度（JESS）

EDS に対する有効性の副次評価項目として，眠気の主観的評価尺度として国際的に広く使用されているエプワース眠気尺度（ESS）の日本語版（JESS）[13]を採用した．

JESS は 8 つの日常場面での日中の眠気の強さを患者に 4 段階（0～3 点）で評点させ，その合計点（最高 24 点）で眠気の強さを評価する（表 2.5.4-1）．

日本睡眠学会が作成した「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」[6]によると，JESS の合計スコアが 11 点以上あれば「病的水準の眠気」があると考えられている．

国内試験では，上記ガイドラインを参考に，JESS 合計スコアが 11 点以上の患者を対象とした．

表 2.5.4-1　日本語版エプワース眠気尺度（JESS）

眠気の状態	0＝うとうとする可能性はほとんどない 1＝うとうとする可能性は少しある 2＝うとうとする可能性は半々くらい 3＝うとうとする可能性が高い
1．すわって何かを読んでいるとき（新聞、雑誌、本、書類など）	□0　□1　□2　□3
2．すわってテレビを見ているとき	□0　□1　□2　□3
3．会議、映画館、劇場などで静かにすわっているとき	□0　□1　□2　□3
4．乗客として１時間続けて自動車に乗っているとき	□0　□1　□2　□3
5．午後に横になって、休息をとっているとき	□0　□1　□2　□3
6．すわって人と話をしているとき	□0　□1　□2　□3
7．昼食をとった後（飲酒なし）、静かにすわっているとき	□0　□1　□2　□3
8．すわって手紙や書類などを書いているとき	□0　□1　□2　□3

c)　睡眠日誌

睡眠日誌は，日常の睡眠習慣や生活リズムを把握することを目的に，比較的長期にわたり毎日行う自己記録法である．

国内試験では，1 週間当たりの日中の眠気の時間及び回数を評価した．

なお，夜間の睡眠時間を確認する目的でも睡眠日誌を利用した．

d)　CGI-C（全般評価）

CGI-C（Clinical Global Impression of Change）では，「著明改善」，「中等度改善」，「軽度改善」，「不変」，「軽度悪化」，「中等度悪化」，「著明悪化」の 7 段階を用いて，情報源を特定せずに，患者に対する全般的な改善度について医師が主観的に評価することとした．

e） SF-36（QOL 評価）

特発性過眠症患者では強い眠気が原因で QOL の低下が想定されることから，QOL の評価を実施することとし，標準化が行われ国際的に広く使用されている SF-36[14]（健康関連 QOL 尺度）を採用した．

ただし，比較対照試験の投与期間は 3 週間であり，振り返り期間が過去 1 ヵ月のスタンダード版を用いることは適切ではないと判断し，アキュート版（振り返り期間が過去 1 週間）を用いた．なお，投与期間が 52 週間の長期投与試験においては，スタンダード版を用いた．

f） 終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜 PSG）

終夜 PSG では，睡眠検査室に 1 泊して，終夜の脳波，眼電図，筋電図を測定することにより，睡眠潜時，総睡眠時間，各睡眠段階，中途覚醒時間などの睡眠パラメータを求め，夜間睡眠への影響を客観的に評価した．

(2) 有効性の解析について

主要評価項目の MWT 平均睡眠潜時の最終評価時におけるベースラインからの差（変化量）について，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）によりモダフィニル群とプラセボ群の群間比較を行った．また最小二乗平均（LSmean）に基づくプラセボ群とモダフィニル群の差の点推定値及び 95%信頼区間を求め，本剤の有効性について検証することにした．

なお，治験薬が最低 1 回以上投与され，治験薬投与開始後に有効性に関する評価が 1 回以上行われているすべての症例を最大の解析対象集団（FAS）と定義し，有効性の主要な解析対象とした．

(3) 有効性に関する成績

無作為化された 71 例（モダフィニル 200 mg 群 34 例，プラセボ群 37 例）の全例が FAS 解析の有効性評価対象となった．

a) 患者背景

FAS の患者背景を表 2.5.4-2 に示す．

200 mg 群，プラセボ群ともに男女比に差はみられず，平均年齢はそれぞれ 30.6 歳，27.9 歳，平均罹病期間は 11.7 年，10.1 年であった．長時間睡眠を伴う特発性過眠症（特発性過眠症 with LST）と診断された患者は両群ともに 1 例であり，長時間睡眠を伴わない特発性過眠症（特発性過眠症 without LST）と診断された患者が大部分であった．治験前に EDS の治療薬を服用していた患者は，200 mg 群で 6 例（17.6%），プラセボ群で 12 例（32.4%）であった．その他の患者背景は両群で大きな違いはみられなかった．

表 2.5.4-2　患者背景（FAS）

患者背景		200 mg （34 例）	プラセボ （37 例）
性別	男性（%）	14 (41.2)	18 (48.6)
	女性（%）	20 (58.8)	19 (51.4)
年齢（歳）	Mean ± SD	30.6 ± 9.6	27.9 ± 9.7
	Min～Max	19～53	16～61
身長（cm）	Mean ± SD	162.91 ± 9.21	163.71 ± 9.59
	Min～Max	149.0～181.6	145.9～180.1
体重（kg）	Mean ± SD	59.87 ± 13.55	58.14 ± 9.49
	Min～Max	41.9～87.7	43.7～83.9
BMI	Mean ± SD	22.37 ± 3.74	21.66 ± 2.79
	Min～Max	17.5～31.6	16.9～29.6
罹病期間（年）	Mean ± SD	11.7 ± 9.2	10.1 ± 9.5
	Min～Max	1～40	0～45
診断名	特発性過眠症 with LST（%）	1 (2.9)	1 (2.7)
	特発性過眠症 without LST（%）	33 (97.1)	36 (97.3)
前治療薬（抗 EDS 薬）	有（%）	6 (17.6)	12 (32.4)
	無（%）	28 (82.4)	25 (67.6)
合併症	有（%）	12 (35.3)	15 (40.5)
	無（%）	22 (64.7)	22 (59.5)
併用薬	有（%）	6 (17.6)	6 (16.2)
	無（%）	28 (82.4)	31 (83.8)
MSLT 平均睡眠潜時（分）	Mean ± SD	3.93 ± 1.68	4.72 ± 2.00
	Min～Max	1.2～7.4	1.4～7.8
JESS 合計スコア（点）	Mean ± SD	16.71 ± 3.15	18.22 ± 2.82
	Min～Max	11.0～21.0	13.0～24.0
日中の眠気の回数（回/週）	Mean ± SD	9.53 ± 6.69	10.57 ± 7.81
	Min～Max	0.0～26.0	0.0～40.0

b） 有効性の評価結果

I） MWT 平均睡眠潜時（主要評価項目）

MWT 平均睡眠潜時の変化について表 2.5.4-3，図 2.5.4-2 に示す.

MWT 平均睡眠潜時は, 200 mg 群ではベースライン 8.05 分から最終評価時 11.32 分に延長し，プラセボ群では 7.91 分から 6.46 分に短縮した.

ベースライン値を共変量とした最終評価時におけるベースラインからの変化量（LSmean）は，200 mg 群 3.60 分，プラセボ群-1.42 分で，群間差は 5.02 分（95%信頼区間：3.26～6.77 分）であり, MWT 平均睡眠潜時は 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に延長した（$p < 0.001$, ANCOVA）.

表 2.5.4-3　MWT 平均睡眠潜時（分）（FAS）

投与群	ベースライン		最終評価時		変化量				変化量の差			検定 [a]
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間	
200 mg	34	8.05 ± 5.11	33	11.32 ± 4.71	33	3.60	0.64	2.33～4.88	5.02	0.88	3.26～6.77	p < 0.001
プラセボ	37	7.91 ± 5.29	37	6.46 ± 5.35	37	-1.42	0.60	-2.62～-0.21				

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

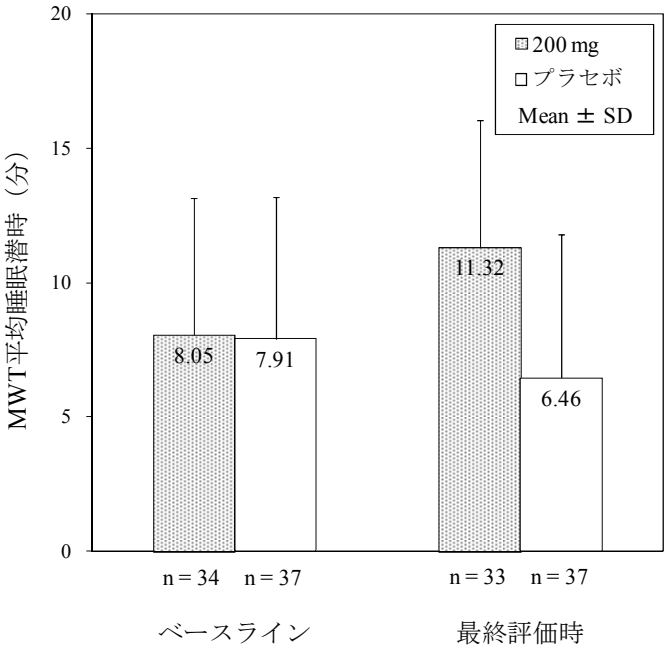


図 2.5.4-2　MWT 平均睡眠潜時（FAS）

II） JESS 合計スコア

JESS 合計スコアの推移を表 2.5.4-4，図 2.5.4-3 に示す.

JESS 合計スコアは，200 mg 群ではベースライン 16.71 点から 1 週 9.03 点，3 週 10.00 点に減少し，プラセボ群ではベースライン 18.22 点から 1 週 15.68 点，3 週 15.86 点に減少した.

ベースライン値を共変量とした変化量（LSmean）の群間差は，1 週-5.80 点，3 週-5.01 点であり，いずれの時期でも JESS 合計スコアは 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に減少した（1 週，3 週ともに $p < 0.001$，ANCOVA）.

表 2.5.4-4　JESS 合計スコアの推移（点）（FAS）

評価時期	投与群	JESS 合計スコア		変化量				変化量の群間差			検定 [a]
		例数	Mean ± SD	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間	
ベースライン	200 mg	34	16.71 ± 3.15	-	-	-	-	-	-	-	-
	プラセボ	37	18.22 ± 2.82	-	-	-	-				
1 週	200 mg	34	9.03 ± 5.57	34	-8.02	0.86	-9.74 ～ -6.31	-5.80	1.21	-8.21 ～ -3.39	p < 0.001
	プラセボ	37	15.68 ± 4.78	37	-2.22	0.82	-3.87 ～ -0.58				
3 週	200 mg	33	10.00 ± 5.23	33	-7.06	0.80	-8.66 ～ -5.47	-5.01	1.12	-7.23 ～ -2.78	p < 0.001
	プラセボ	37	15.86 ± 4.39	37	-2.05	0.75	-3.56 ～ -0.55				

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

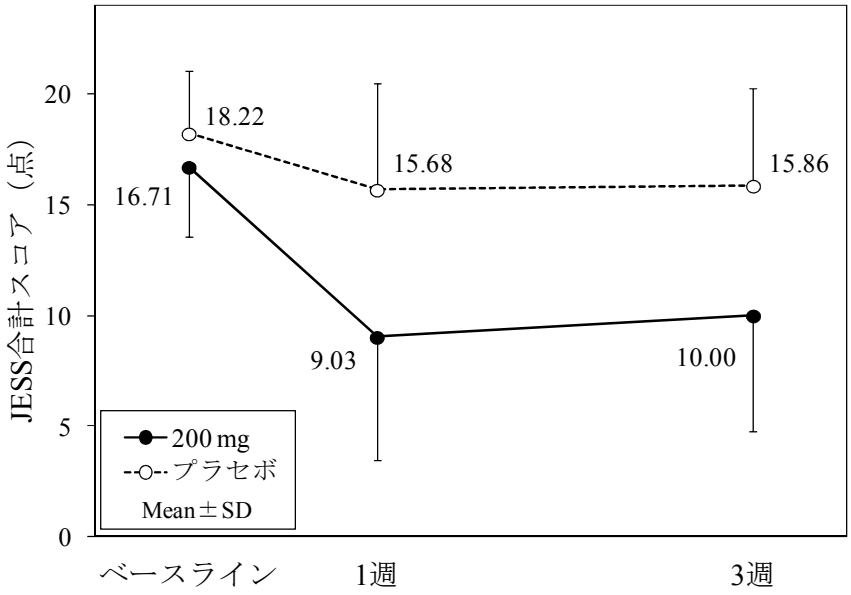


図 2.5.4-3　JESS 合計スコアの推移（FAS）

III）日中の眠気の回数

睡眠日誌における日中の眠気の回数（回/週）を表 2.5.4-5 に示す.

200 mg 群ではベースライン 9.53 回/週から 1 週 4.01 回/週，3 週 4.73 回/週に減少し，プラセボ群ではベースライン 10.57 回/週から 1 週 8.27 回/週，3 週 8.76 回/週に減少した.

ベースライン値を共変量とした変化量（LSmean）の群間差は，1 週-3.56 回/週，3 週-3.37 回/週であり，いずれも日中の眠気の回数は 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に減少した（1 週：$p = 0.002$，3 週：$p < 0.001$，ANCOVA）.

表 2.5.4-5　日中の眠気の回数（回/週）（FAS）

評価時期	投与群	日中の眠気の回数		変化量				変化量の群間差			検定 [a]
		例数	Mean ± SD	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間	
ベースライン	200 mg	34	9.53 ± 6.69	-	-	-	-	-	-	-	-
	プラセボ	37	10.57 ± 7.81	-	-	-	-				
1 週	200 mg	34	4.01 ± 5.53	34	-5.69	0.83	-7.34 ～ -4.04	-3.56	1.15	-5.84 ～ -1.27	p = 0.002
	プラセボ	37	8.27 ± 7.85	37	-2.14	0.79	-3.72 ～ -0.56				
3 週	200 mg	33	4.73 ± 5.38	33	-4.99	0.69	-6.37 ～ -3.62	-3.37	0.95	-5.25 ～ -1.48	p < 0.001
	プラセボ	37	8.76 ± 6.62	37	-1.63	0.65	-2.92 ～ -0.33				

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

IV) CGI-C

CGI-C の評価結果を表 2.5.4-6 に示す.

評価が「軽度改善」以上である有効例の割合（有効率）は，1 週では 200 mg 群 79.4%（34 例中 27 例），プラセボ群 43.2%（37 例中 16 例），3 週では 200 mg 群 72.7%（33 例中 24 例），プラセボ群 32.4%（37 例中 12 例）であり，いずれの時期においても 200 mg 群がプラセボ群に比し有意に高かった（1 週：p = 0.003，3 週：p < 0.001，Fisher's exact test）.

表 2.5.4-6　CGI-C（FAS）

評価時期	1 週		3 週	
投与群	200 mg	プラセボ	200 mg	プラセボ
評価例数	34	37	33	37
CGI-C カテゴリー	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
著明改善	7 (20.6)	1 (2.7)	8 (24.2)	1 (2.7)
中等度改善	15 (44.1)	7 (18.9)	10 (30.3)	6 (16.2)
軽度改善	5 (14.7)	8 (21.6)	6 (18.2)	5 (13.5)
不変	7 (20.6)	20 (54.1)	9 (27.3)	25 (67.6)
軽度悪化	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度改善以上	22 (64.7)	8 (21.6)	18 (54.5)	7 (18.9)
有効例（軽度改善以上）	27 (79.4)	16 (43.2)	24 (72.7)	12 (32.4)
検定 [a]	p = 0.003		p < 0.001	

a：Fisher's exact test

V) SF-36

3 週における SF-36 の下位尺度得点のベースラインからの変化量は，200 mg 群では「体の痛み」-8.36 点（95%信頼区間：-15.08～-1.65 点），プラセボ群では「日常役割機能（身体）」8.61 点（95%信頼区間：2.67～14.56 点），「体の痛み」8.22 点（95%信頼区間：0.02～16.42 点），「活力」9.46 点（95%信頼区間：4.73～14.19 点），「日常役割機能（精神）」10.59 点（95%信頼区間：3.42～17.75 点）であった.

その他の下位尺度については，両群ともに投与前後で大きな変化はみられなかった.

VI) 終夜 PSG での睡眠パラメータ

終夜 PSG の睡眠パラメータの 3 週でのベースラインからの変化について，200 mg 群では中途覚醒時間の減少（-9.50 分）及び中途覚醒回数の減少（-4.1 回），Stage N1 出現時間の減少（-10.62 分）などがみられたが，200 mg 群とプラセボ群との間に大きな違いはみられず，夜間睡眠に及ぼす影響は少ないものと考えられた.

c） MWT 平均睡眠潜時と JESS 合計スコアの関連性

3 週での MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの差（変化量）を縦軸に，3 週での JESS 合計スコアのベースラインからの差（変化量）を横軸にとった散布図を図 2.5.4-4 に示す.

MWT 平均睡眠潜時の変化量と JESS 合計スコアの変化量との Pearson の相関係数(r)は-0.270 であり，相関は低かった.

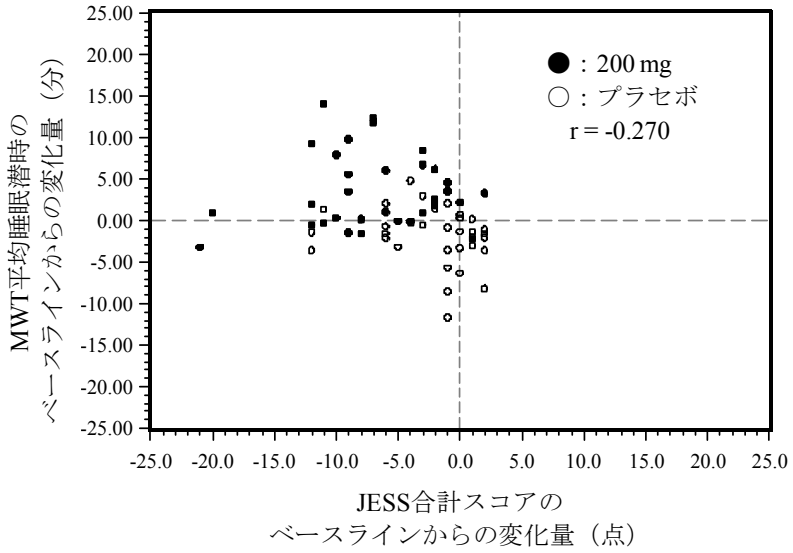


図 2.5.4-4　MWT 平均睡眠潜時と JESS 合計スコアの変化量の散布図（FAS）

海外でも Sangal ら[15]により，MWT 平均睡眠潜時と ESS 合計スコアとの相関について，522 例のナルコレプシー患者を対象に検討された結果，Pearson の相関係数（r）は-0.29 と低いことが報告され，その理由として次のような考察がなされている．なお，MSLT 平均睡眠潜時と ESS 合計スコアの相関係数（r）も-0.27 と低かった.

・MWT は現時点での特定時期の眠気を客観的に計測するのに対して，ESS は過去の典型的かつ平均的な眠気の水準を主観的に評点する.
・ESS では眠気だけではなく，眠気に関連する心理的な要素も評価されている可能性がある.
・ESS では最近の平均的な眠気の強さを評点させるのが原則であるが，最も強い眠気を反映している可能性がある.
・MWT を実施する際の実験的な状態が患者に刺激やストレスを与え，睡眠潜時が延長する可能性がある.

2)　**長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）**

二重盲検比較対照試験（CN-801-0306）に引き続き，オープンラベルでの長期投与試験（CN-801-0307）を実施し，57 例が対象となった．

(1)　効果の持続

a)　JESS 合計スコア

JESS 合計スコアの推移を表 2.5.4-7，図 2.5.4-5 に示す．

ベースライン 17.38 点から 1 週で 10.14 点まで減少し，以降，4 週 10.51 点，16 週 9.28 点，28 週 8.54 点，40 週 9.73 点，52 週 8.32 点と推移し，最終評価時では 8.91 点であり，スコアの減少がみられた．

表 2.5.4-7　JESS 合計スコアの推移（点）

評価時期	測定値		変化量		
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
ベースライン	56	17.38 ± 3.15	-	-	-
1 週	57	10.14 ± 5.96	56	-7.27 ± 5.80	-8.82 ～ -5.72
4 週	55	10.51 ± 5.61	54	-6.93 ± 5.65	-8.47 ～ -5.38
8 週	52	9.67 ± 4.95	51	-7.94 ± 5.47	-9.48 ～ -6.40
12 週	52	9.23 ± 5.20	51	-8.45 ± 5.62	-10.03 ～ -6.87
16 週	50	9.28 ± 4.76	49	-8.20 ± 5.34	-9.74 ～ -6.67
20 週	50	8.98 ± 5.14	49	-8.61 ± 5.91	-10.31 ～ -6.91
24 週	49	8.80 ± 5.58	48	-8.81 ± 6.18	-10.61 ～ -7.02
28 週	50	8.54 ± 5.30	49	-9.06 ± 5.86	-10.74 ～ -7.38
32 週	49	8.96 ± 5.50	48	-8.56 ± 6.02	-10.31 ～ -6.82
36 週	49	9.04 ± 5.47	48	-8.48 ± 6.01	-10.22 ～ -6.73
40 週	49	9.73 ± 5.88	48	-7.81 ± 6.47	-9.69 ～ -5.93
44 週	48	9.06 ± 5.73	47	-8.57 ± 6.39	-10.45 ～ -6.70
48 週	48	8.75 ± 5.44	47	-8.91 ± 6.11	-10.71 ～ -7.12
52 週	47	8.32 ± 4.98	46	-9.20 ± 6.21	-11.04 ～ -7.35
最終評価時	57	8.91 ± 5.16	56	-8.45 ± 6.09	-10.08 ～ -6.82

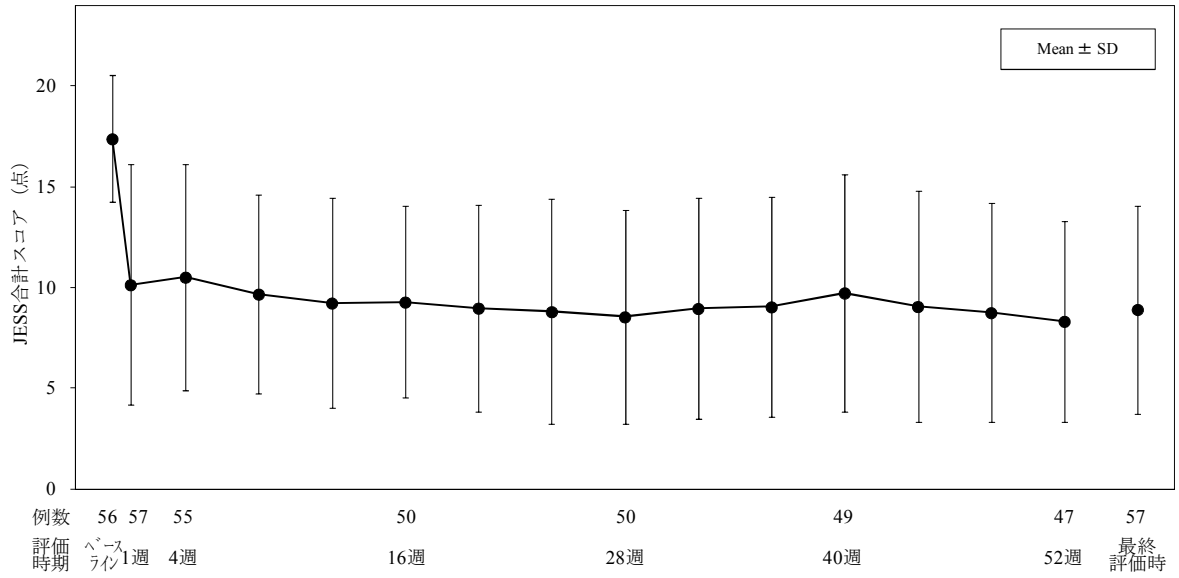


図 2.5.4-5　JESS 合計スコアの推移

b)　日中の眠気の回数（回/週）

睡眠日誌における日中の眠気の回数の推移を表 2.5.4-8 に示す.

日中の眠気の回数は，ベースライン 10.46 回/週から 1 週で 5.46 回/週に減少し，以降 4 週 5.69 回/週，16 週 5.10 回/週，28 週 5.18 回/週，40 週 5.53 回/週，52 週 4.51 回/週とほぼ一定で推移した.

表 2.5.4-8　日中の眠気の回数の推移（回/週）

評価時期	例数	測定値	変化量	
		Mean ± SD	Mean ± SD	95%信頼区間
ベースライン	57	10.46 ± 8.02	-	-
1 週	57	5.46 ± 6.31	-5.00 ± 6.05	-6.60 ～ -3.39
4 週	55	5.69 ± 6.52	-4.93 ± 5.66	-6.46 ～ -3.40
8 週	52	4.85 ± 5.53	-6.21 ± 6.07	-7.90 ～ -4.52
12 週	52	4.87 ± 5.32	-6.19 ± 5.54	-7.74 ～ -4.65
16 週	50	5.10 ± 6.87	-5.92 ± 6.33	-7.72 ～ -4.12
20 週	50	4.72 ± 6.78	-6.30 ± 6.30	-8.09 ～ -4.51
24 週	49	5.24 ± 6.88	-5.92 ± 6.82	-7.88 ～ -3.96
28 週	50	5.18 ± 6.90	-5.84 ± 6.38	-7.65 ～ -4.03
32 週	48	5.50 ± 6.88	-5.10 ± 6.69	-7.05 ～ -3.16
36 週	49	6.27 ± 8.10	-4.67 ± 7.10	-6.71 ～ -2.63
40 週	49	5.53 ± 8.06	-5.41 ± 7.32	-7.51 ～ -3.30
44 週	48	5.60 ± 7.54	-5.42 ± 6.77	-7.38 ～ -3.45
48 週	48	5.23 ± 7.44	-5.79 ± 7.09	-7.85 ～ -3.73
52 週	47	4.51 ± 7.55	-6.43 ± 7.08	-8.50 ～ -4.35

c） CGI-C

CGI-C の推移を表 2.5.4-9 に示す.

CGI-C が「軽度改善」以上である有効例の割合は, 4 週で 92.7%（55 例中 51 例）, 16 週で 92.0%（50 例中 46 例）, 28 週で 96.0%（50 例中 48 例）, 40 週で 95.9%（49 例中 47 例）, 52 週で 100%（47 例全例）であった.「中等度改善」以上の割合は, 4 週で 65.5%（55 例中 36 例）, 16 週で 86.0%（50 例中 43 例）, 28 週で 82.0%（50 例中 41 例）, 40 週で 77.6%（49 例中 38 例）, 52 週で 89.4%（47 例中 42 例）であった. なお, 28 週時に「著明悪化」と判定された 1 例（症例番号 CN-04-01）では, 副作用として初期不眠症がみられた.

表 2.5.4-9　CGI-C

評価時期	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週
評価例数	55	50	50	49	47
CGI-C カテゴリー	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
著明改善	17 (30.9)	21 (42.0)	24 (48.0)	19 (38.8)	24 (51.1)
中等度改善	19 (34.5)	22 (44.0)	17 (34.0)	19 (38.8)	18 (38.3)
軽度改善	15 (27.3)	3 (6.0)	7 (14.0)	9 (18.4)	5 (10.6)
不変	4 (7.3)	4 (8.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
中等度悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度改善以上	36 (65.5)	43 (86.0)	41 (82.0)	38 (77.6)	42 (89.4)
有効例 (軽度改善以上)	51 (92.7)	46 (92.0)	48 (96.0)	47 (95.9)	47 (100.0)

d） SF-36

QOL 評価の指標である SF-36 の国民標準値に基づくスコアリングによる得点は, 下位尺度及びサマリースコアのいずれの項目においてもベースラインは国民標準値（50±10）に近く, 本試験において QOL が低下していることを示す下位尺度及びサマリースコアは認められなかった. また, 投与前後で大きな変化はみられなかった.

(2)　投与量の増減について

a)　増量効果

長期投与試験では，4 週以降の評価において，JESS 合計スコアが 11 点以上で，安全性及び睡眠衛生に問題がないと判断された場合に増量することが規定された．初回の投与量変更が 200 mg/日から 300 mg/日への増量であった症例の JESS 合計スコアの変化を表 2.5.4-10 及び図 2.5.4-6 に示す．

初回の投与量変更が 200 mg/日から 300 mg/日への増量であった症例は 18 例であった．JESS 合計スコアは増量前 14.56 点，増量後 11.89 点，増量前後の変化量-2.67 点（95%信頼区間：-4.39～-0.94 点）であり，増量による合計スコアの減少がみられた．

表 2.5.4-10　増量による JESS 合計スコアの変化（点）

増量例数	ベースライン	200 mg/日（増量前）	300 mg/日（増量後）	増量前後の差	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	95%信頼区間
18	17.61 ± 3.16	14.56 ± 3.36	11.89 ± 3.80	-2.67 ± 3.46	-4.39 ～ -0.94

注：初回変更時のみ対象

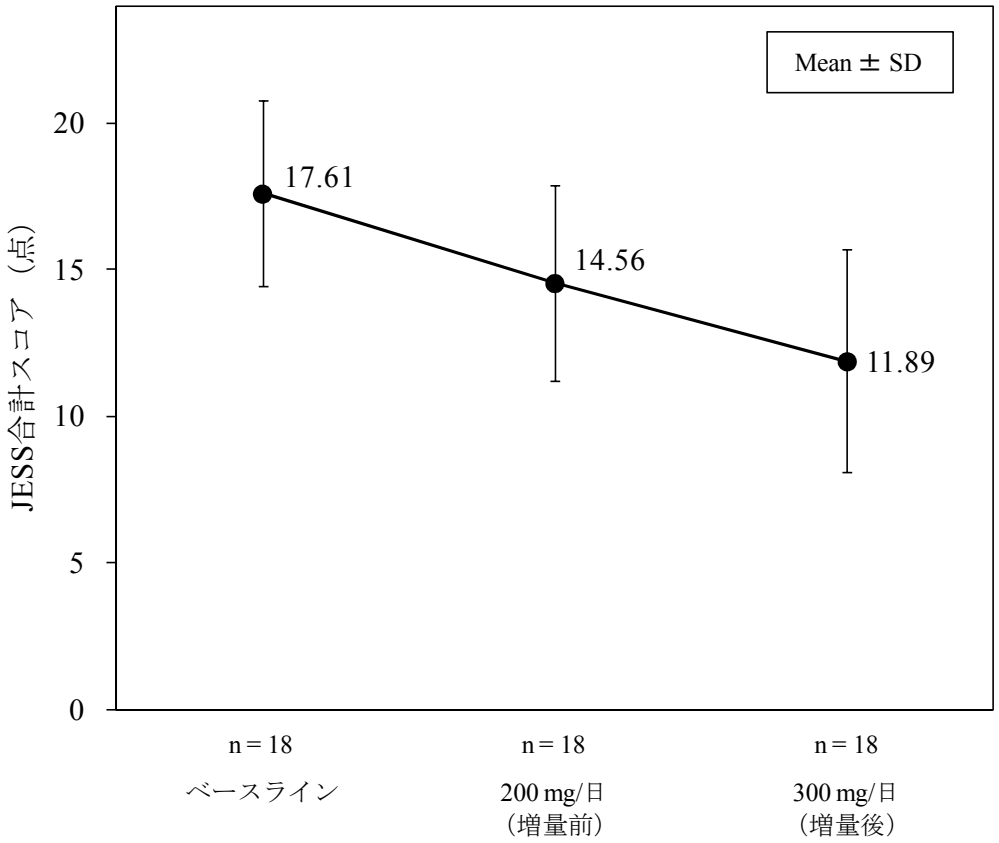


図 2.5.4-6　増量による JESS 合計スコアの変化

b） 減量による影響

有害事象の発現により，必要と判断された症例では治験薬の減量が行われた．初回の投与量変更が 200 mg/日から 100 mg/日への減量であった 16 例のうち，減量前後で JESS の評価のある 14 例の JESS 合計スコアの変化を表 2.5.4-11 に示す．

減量前後で JESS 合計スコアは，7.71 点から 11.86 点に推移し，減量後に 4.14 点（95%信頼区間：0.22～8.06 点）の増加がみられたが，ベースラインと減量後の差（変化量）は-6.36 点（95%信頼区間：-10.62～-2.10 点）であり，ベースラインに比し減少していた．

表 2.5.4-11　減量による JESS 合計スコアの変化（点）

	例数	Mean	SD	95%信頼区間
ベースライン	14	18.21	3.49	―
200 mg/日（減量前）	14	7.71	6.75	―
100 mg/日（減量後）	14	11.86	7.21	―
減量前後（200→100 mg/日）の差	14	4.14	6.79	0.22～8.06
ベースラインと 100 mg/日（減量後）の差	14	-6.36	7.38	-10.62～-2.10

注：初回変更時のみ対象

c） 最終投与量別の効果

最終投与量別の JESS 合計スコアを表 2.5.4-12 に示す．

最終投与量別の JESS 合計スコアのベースラインからの変化量は，100 mg/日では-8.40 点，200 mg/日では-9.37 点，300 mg/日では-7.14 点であった．

表 2.5.4-12　最終投与量別の JESS 合計スコア（点）

最終投与量	ベースライン		最終評価時		変化量		
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
100 mg/日	5	16.00 ± 3.94	5	7.60 ± 5.73	5	-8.40 ± 8.85	-19.39～2.59
200 mg/日	30	17.03 ± 3.30	31	7.68 ± 4.68	30	-9.37 ± 5.33	-11.36～-7.38
300 mg/日	21	18.19 ± 2.66	21	11.05 ± 5.24	21	-7.14 ± 6.48	-10.09～-4.19

3)　有効性の分析

(1)　部分集団での有効性

国内の比較対照試験（CN-801-0306）における背景因子別の MWT 平均睡眠潜時の変化量（LSmean）を投与群別に表 2.5.4-13 に示す.

疾患の重症度に関与すると推定される罹病期間, JESS 合計スコア, 前治療薬の有無に関して, 要因別で変化量に大きな違いはなかった.

LSmean に基づくプラセボ群に対する 200 mg 群の差の点推定値は, 各層ですべて正値であり, 各層別因子と変化量について質的な交互作用はないと考えられた.

表 2.5.4-13　背景因子別の MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（分）（FAS）

背景因子		変化量								変化量の群間差		
		200 mg				プラセボ						
		例数	LSmean	SE	95%信頼区間	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間
性別	男性	14	2.60	0.89	0.78～4.42	18	-1.12	0.79	-2.73～0.48	3.73	1.19	1.30～6.15
	女性	19	4.30	0.87	2.53～6.07	19	-1.66	0.87	-3.43～0.11	5.96	1.23	3.46～8.46
年齢（歳）	＜20	1	0.93	4.25	-17.35～19.21	4	-1.01	1.83	-8.87～6.84	1.94	4.95	-19.36～23.25
	20≦　＜40	27	3.52	0.70	2.11～4.93	28	-1.13	0.69	-2.51～0.25	4.65	0.99	2.68～6.63
	40≦	5	4.45	1.90	-0.05～8.95	5	-3.25	1.90	-7.75～1.25	7.69	2.71	1.29～14.09
BMI	＜18.5	4	3.89	2.00	-0.84～8.62	6	-2.49	1.62	-6.32～1.34	6.38	2.63	0.17～12.59
	18.5≦　＜25	22	4.28	0.80	2.68～5.88	26	-1.34	0.73	-2.81～0.14	5.61	1.08	3.44～7.79
	25≦	7	1.51	1.29	-1.40～4.43	5	-0.84	1.52	-4.29～2.61	2.35	2.00	-2.16～6.87
罹病期間（年）	＜10	16	3.76	0.83	2.08～5.44	21	-1.38	0.72	-2.84～0.09	5.14	1.10	2.90～7.38
	10≦	17	3.54	1.02	1.46～5.62	16	-1.57	1.05	-3.71～0.58	5.11	1.48	2.09～8.12
診断名	特発性過眠症 with LST	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	特発性過眠症 without LST	32	3.74	0.64	2.46～5.02	36	-1.53	0.61	-2.74～-0.32	5.27	0.88	3.51～7.04
合併症	有	12	3.81	1.01	1.72～5.90	15	-1.99	0.91	-3.86～-0.12	5.80	1.36	2.99～8.61
	無	21	3.56	0.82	1.90～5.22	22	-1.10	0.80	-2.72～0.51	4.67	1.15	2.35～6.99
JESS 合計スコア（点）	11≦　＜16	13	3.80	0.94	1.81～5.78	8	-3.11	1.21	-5.66～-0.56	6.90	1.56	3.62～10.19
	16≦	20	3.64	0.85	1.92～5.36	29	-1.07	0.71	-2.49～0.36	4.71	1.12	2.46～6.96
前治療薬	有	6	3.49	1.58	0.12～6.85	12	-1.47	1.12	-3.85～0.91	4.96	1.93	0.84～9.08
	無	27	3.62	0.72	2.18～5.06	25	-1.38	0.74	-2.88～0.11	5.00	1.03	2.92～7.07
併用薬	有	6	3.23	1.32	0.24～6.21	6	-2.48	1.32	-5.46～0.51	5.71	1.93	1.33～10.08
	無	27	3.82	0.73	2.36～5.28	31	-1.33	0.68	-2.69～0.03	5.15	1.00	3.15～7.15

(2)　ナルコレプシーとの有効性比較

特発性過眠症は中枢性過眠症群に位置付けられ，ナルコレプシーの類縁疾患と考えられることから，本剤の両疾患に対する有効性について，特発性過眠症を対象とした国内比較対照試験（CN-801-0306，本項では特発性過眠症試験という）と過去に実施されたナルコレプシーを対象とした国内比較対照試験（CN-0301，本項ではナルコレプシー試験という）を比較した．

a)　国内での試験計画の比較

特発性過眠症試験とナルコレプシー試験の実施計画の主な項目について表 2.5.4-14 に示す．

EDS を有することを判断するために，特発性過眠症試験では JESS が 11 点以上かつ MSLT 平均睡眠潜時が 8 分未満を選択したのに対して，ナルコレプシー試験では MWT の 4 回の睡眠潜時のうち 2 回以上が 20 分（入眠せず）の症例は除外した．また，両試験とも，各対象疾患以外の EDS を有する可能性のある疾患は除外することとした．

治験薬の用法・用量（200 mg，朝 1 回），投与期間（3 週間），主要評価項目（MWT 平均睡眠潜時）は両試験で同一とした．

副次評価項目として，両試験ともエプワース眠気尺度（JESS 又は ESS）の合計スコア，患者の睡眠日誌（EDS の回数と時間），夜間睡眠への影響を確認するために終夜 PSG の睡眠パラメータを採用した．なお，特発性過眠症試験では，副次評価項目として，CGI-C と SF-36 を採用したが，ナルコレプシー試験では実施しなかった．

表 2.5.4-14　国内での特発性過眠症とナルコレプシーの比較対照試験計画の比較（1/2）

試験名 （治験番号）	国内比較対照試験 （CN-801-0306）	国内比較対照試験 （CN-0301）
対象疾患	特発性過眠症	ナルコレプシー
診断基準	ICSD-2（20[redacted]年）	ICSD 初版（19[redacted]年）
主な選択基準	・外来 ・16 歳以上 65 歳未満 ・JESS の合計スコアが 11 点以上 ・MSLT の平均睡眠潜時が 8 分未満，SOREMP が 1 回以下 ・TST が 6 時間以上	・外来 ・16 歳以上 65 歳未満 ・EDS が 7 観察日のうち 4 観察日以上かつ 7 回以上認められる．
主な除外基準	・次の疾患又は症状を合併 ナルコレプシー，RLS，PLMD，SAS，精神疾患，脳器質障害，てんかんなど ・6 時間以上の夜間睡眠の日数が 14 日中 12 日（80%）未満（睡眠日誌） ・AHI が 10 超 ・PLMI が 15 超	・次の疾患又は症状を合併 PLMD，SAS，精神疾患，脳器質障害，てんかんなど ・MWT の 4 回の睡眠潜時の 2 回以上が 20 分（入眠せず） ・AHI が 10 以上 ・PLMAI が 10 以上
デザイン	無作為割付二重盲検並行群間比較	無作為割付二重盲検並行群間比較
対照	プラセボ	プラセボ
用法・用量	200 mg を朝 1 回経口投与	200 mg を朝 1 回経口投与
投与期間	3 週間	3 週間

表 2.5.4-14　国内での特発性過眠症とナルコレプシーの比較対照試験計画の比較（2/2）

試験名 （治験番号）		国内比較対照試験 （CN-801-0306）	国内比較対照試験 （CN-0301）
有効性の評価	主要評価	最終評価時の MWT 平均睡眠潜時	最終評価時の MWT 平均睡眠潜時
	副次評価	・JESS の合計スコア ・EDS の回数及び時間（睡眠日誌） ・CGI-C ・PSG の睡眠パラメータ ・SF-36	・ESS の合計スコア ・EDS の回数及び時間（睡眠日誌） ・PSG の睡眠パラメータ

b)　EDS に対する有効性比較

I)　MWT 平均睡眠潜時

特発性過眠症試験とナルコレプシー試験での MWT 平均睡眠潜時を表 2.5.4-15 に示す.

特発性過眠症試験における MWT 平均睡眠潜時は 200 mg 群でベースライン 8.05 分から 3 週 11.32 分に延長しており（3.64 分延長），プラセボ群（1.45 分短縮）との間に有意差がみられた（$p < 0.001$，ANCOVA）.

一方，ナルコレプシー試験における MWT 平均睡眠潜時は 200 mg 群でベースライン 4.45 分から 3 週 6.84 分に延長しており（2.54 分延長），プラセボ群（0.75 分短縮）との間に有意差がみられた（$p < 0.001$，ANCOVA）.

このように，両試験ともプラセボとの間に有意差がみられ，ベースライン値に違いがみられたが, 200 mg 群の特発性過眠症における平均睡眠潜時の変化量の方がナルコレプシーよりもやや大きかった．プラセボ群でも同様の傾向であった.

表 2.5.4-15　MWT 平均睡眠潜時（分）

対象疾患 試験名 （治験番号）	投与群		ベースライン	3 週	変化量	検定
特発性過眠症 比較対照試験 (CN-801-0306)	200 mg	例数	34	33	33	$p < 0.001$
		Mean ± SD	8.05 ± 5.11	11.32 ± 4.71	3.64 ± 4.47	
		Min～Max	1.88～20.00	1.00～20.00	-3.13～14.13	
	プラセボ	例数	37	37	37	
		Mean ± SD	7.91 ± 5.29	6.46 ± 5.35	-1.45 ± 3.42	
		Min～Max	1.25～20.00	0.63～20.00	-11.63～4.88	
ナルコレプシー 比較対照試験 (CN-0301)	200 mg	例数	45	41	41	$p < 0.001$
		Mean ± SD	4.45 ± 3.25	6.84 ± 5.44	2.54 ± 4.35	
		Min～Max	0.0～12.8	0.5～20.0	-7.2～11.5	
	プラセボ	例数	50	48	48	
		Mean ± SD	4.66 ± 3.76	4.00 ± 4.01	-0.75 ± 2.96	
		Min～Max	0.0～13.9	0.0～13.5	-8.7～7.1	

検定：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

II） JESS 合計スコア

特発性過眠症試験における JESS 合計スコア及びナルコレプシー試験における ESS 合計スコアを表 2.5.4-16 に示す.

特発性過眠症試験における JESS 合計スコアは 200 mg 群でベースライン 16.71 点から 3 週 10.00 点に減少しており（6.73 点減少），プラセボ群（2.35 点減少）との間に有意差がみられた（$p < 0.001$，ANCOVA）.

一方，ナルコレプシー試験における ESS 合計スコアは 200 mg 群でベースライン 16.4 点から 3 週 10.0 点に減少しており（6.7 点減少），プラセボ群（1.6 点減少）との間に有意差がみられた（$p < 0.001$，ANCOVA）.

このように，両試験のベースライン値は同程度であり，200 mg 群の特発性過眠症における合計スコアの変化量はナルコレプシーと大きな違いはみられなかった.

表 2.5.4-16　JESS 又は ESS 合計スコア（点）

対象疾患 試験名 （治験番号）	投与群		ベースライン	3 週	変化量	検定
特発性過眠症 比較対照試験 (CN-801-0306)	200 mg	例数	34	33	33	$p < 0.001$
		Mean ± SD	16.71 ± 3.15	10.00 ± 5.23	-6.73 ± 5.40	
		Min～Max	11.0～21.00	0.0～19.0	-21.0～2.0	
	プラセボ	例数	37	37	37	
		Mean ± SD	18.22 ± 2.82	15.86 ± 4.39	-2.35 ± 3.88	
		Min～Max	13.0～24.00	4.0～24.0	-12.0～2.0	
ナルコレプシー 比較対照試験 (CN-0301)	200 mg	例数	45	41	41	$p < 0.001$
		Mean ± SD	16.4 ± 3.6	10.0 ± 5.6	-6.7 ± 4.6	
		Min～Max	8～23	1～22	-15～2	
	プラセボ	例数	50	49	49	
		Mean ± SD	16.6 ± 3.1	14.9 ± 4.5	-1.6 ± 4.5	
		Min～Max	11～23	7～23	-11～8	

検定：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

なお，海外で行われた後方視的研究（Lavault ら［資料番号 5.3.5.2-6］）では，特発性過眠症（63 例）とナルコレプシー（59 例）を対象に ESS が実施され，合計スコアの変化量はそれぞれ-2.6 ± 5.1 点，-3.0 ± 5.1 点であり，両疾患で大きな違いはなかった.

III）　日中の眠気の回数

特発性過眠症試験とナルコレプシー試験での睡眠日誌における日中の眠気の回数を表 2.5.4-17 に示す.

特発性過眠症試験における日中の眠気の回数は，200 mg 群でベースライン 9.53 回/週から 3 週 4.73 回/週に減少しており（4.79 回/週減少），プラセボ群（1.81 回/週減少）との間に有意差がみられた（$p < 0.001$，ANCOVA）.

一方，ナルコレプシー試験における日中の眠気の回数は，200 mg 群でベースライン 15.9 回/週から 3 週 10.5 回/週に減少しており（6.1 回/週減少），プラセボ群（3.0 回/週減少）との間に有意差がみられた（$p = 0.015$，ANCOVA）.

このように，両試験でベースライン値に違いがみられたが，200 mg 群の日中の眠気の回数の変化量は特発性過眠症の方がナルコレプシーよりもやや小さく，プラセボ群でも同様の傾向であった.

表 2.5.4-17　日中の眠気の回数（回/週）

疾患名 試験名 （治験番号）	投与群		ベースライン	3 週	変化量	検定
特発性過眠症 比較対照試験 (CN-801-0306)	200 mg	例数	34	33	33	p < 0.001
		Mean ± SD	9.53 ± 6.69	4.73 ± 5.38	-4.79 ± 4.88	
		Min～Max	0.0～26.0	0.0～25.0	-16.0～5.0	
	プラセボ	例数	37	37	37	
		Mean ± SD	10.57 ± 7.81	8.76 ± 6.62	-1.81 ± 4.65	
		Min～Max	0.0～40.0	0.0～32.0	-15.0～8.0	
ナルコレプシー 比較対照試験 (CN-0301)	200 mg	例数	45	41	41	p = 0.015
		Mean ± SD	15.9 ± 10.2	10.5 ± 9.7	-6.1 ± 7.7	
		Min～Max	5～40	0～41	-30～9	
	プラセボ	例数	50	49	49	
		Mean ± SD	17.2 ± 8.8	14.4 ± 8.1	-3.0 ± 7.0	
		Min～Max	7～44	1～36	-27～11	

検定：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

4） 有効性概括評価のまとめ

(1) 国内比較対照試験から，モダフィニル 200 mg 投与によりプラセボと比較して主要評価項目の MWT 平均睡眠潜時の有意な延長が認められ，特発性過眠症の EDS に対する本剤の有効性が検証された．さらに，副次評価項目である JESS 合計スコア，睡眠日誌での日中の眠気の回数，CGI-C での全般的な有効率もプラセボと比較して有意差が認められ，客観的及び主観的に本剤の有効性が確認された．

(2) SF-36 を用いた QOL 評価では大きな変化はみられなかった．

(3) 類縁疾患のナルコレプシーを対象とした試験結果と比較すると，MWT 平均睡眠潜時，JESS 又は ESS の合計スコア，睡眠日誌での日中の眠気の回数の変化から，モダフィニルの特発性過眠症の EDS に対する効果はナルコレプシーに対する効果と大きな違いはないものと推察された．

(4) 国内長期投与試験の結果から，JESS 合計スコア及び日中の眠気の回数の減少，CGI-C でも高い改善率が維持され，長期間にわたるモダフィニルの有効性が示された．

(5) CGI-C 評価において，悪化例は比較対照試験の 200 mg 群ではみられず，長期投与試験では 3 例（著明悪化，中等度悪化，軽度悪化が各 1 例）のみであり，本剤による悪化の可能性は少ないことが示唆された．

(6) 国内長期投与試験の結果から，200 mg/日から 300 mg/日への増量効果が示され，有害事象により 100 mg/日に減量された場合でも効果はみられた．最終的に 100，200 又は 300 mg 1 日朝 1 回の投与により有効性が示された．

(7) 国内比較対照試験での終夜 PSG の結果から，モダフィニルは夜間睡眠に大きな影響を及ぼすことはないことが示された．

以上より，モダフィニルは特発性過眠症の EDS に有効であり，その効果は長期間維持されたことから，長期投与が可能な薬剤であると考えられる．

2.5.5　安全性の概括評価

1)　比較的よくみられる有害事象

(1)　比較対照試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）

国内比較対照試験（CN-801-0306）でみられた発現率 5%以上の有害事象を表 2.5.5-1 に示す.

200 mg 群（34 例）では頭痛（6 例，17.6%），口渇，悪心（各 3 例，8.8%），下痢，食欲減退，体重減少（各 2 例，5.9%）であり，プラセボ群（37 例）では頭痛（3 例，8.1%）であった.

表 2.5.5-1　発現率 5%以上の有害事象

MedDRA/J version: 19.1

治験番号		CN-801-0306			
投与群		200 mg		プラセボ	
評価例数		34		37	
		例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象発現例数		20 (58.8)	37	10 (27.0)	13
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	3 (8.8)	3		
神経系障害	頭痛	6 (17.6)	6	3 (8.1)	3
胃腸障害	悪心	3 (8.8)	4		
	下痢	2 (5.9)	2		
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (5.9)	2		
臨床検査	体重減少	2 (5.9)	2		

注：200 mg 群の発現率が 5%以上の有害事象

発現率 5%以上の副作用を表 2.5.5-2 に示す.

200 mg 群（34 例）では頭痛（6 例，17.6%），口渇，悪心（各 3 例，8.8%），食欲減退（2 例，5.9%）であり，プラセボ群（37 例）では頭痛（3 例，8.1%）であった.

表 2.5.5-2　発現率 5%以上の副作用

MedDRA/J version: 19.1

治験番号		CN-801-0306			
投与群		200 mg		プラセボ	
評価例数		34		37	
		例数（%）	件数	例数（%）	件数
副作用発現例数		16 (47.1)	32	5 (13.5)	5
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	3 (8.8)	3		
神経系障害	頭痛	6 (17.6)	6	3 (8.1)	3
胃腸障害	悪心	3 (8.8)	4		
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (5.9)	2		

注：200 mg 群の発現率が 5%以上の副作用

(2)　長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）

国内長期投与試験（CN-801-0307）でみられた発現率 5%以上の有害事象を表 2.5.5-3 に示す.

安全性評価対象例 57 例中，鼻咽頭炎（25 例，43.9%），頭痛（18 例，31.6%），体重減少（17 例，29.8%），口渇（7 例，12.3%），動悸（6 例，10.5%），悪心（5 例，8.8%），初期不眠症，頻脈，食欲減退，アレルギー性結膜炎，胃腸炎，インフルエンザ，心拍数増加（各 4 例，7.0%），倦怠感，不安，浮動性めまい，下痢，筋骨格硬直，湿疹，そう痒症，血圧上昇，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，体重増加（各 3 例，5.3%）であった.

表 2.5.5-3　発現率 5%以上の有害事象

MedDRA/J version: 19.1

治験番号		CN-801-0307	
評価例数		57	
		例数（%）	件数
有害事象発現例数		54 (94.7)	297
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	7 (12.3)	8
	倦怠感	3 (5.3)	3
精神障害	初期不眠症	4 (7.0)	4
	不安	3 (5.3)	3
神経系障害	頭痛	18 (31.6)	23
	浮動性めまい	3 (5.3)	4
胃腸障害	悪心	5 (8.8)	6
	下痢	3 (5.3)	6
心臓障害	動悸	6 (10.5)	6
	頻脈	4 (7.0)	5
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	3 (5.3)	3
皮膚および皮下組織障害	湿疹	3 (5.3)	3
	そう痒症	3 (5.3)	4
代謝および栄養障害	食欲減退	4 (7.0)	4
眼障害	アレルギー性結膜炎	4 (7.0)	4
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	25 (43.9)	42
	胃腸炎	4 (7.0)	4
	インフルエンザ	4 (7.0)	5
臨床検査	体重減少	17 (29.8)	19
	心拍数増加	4 (7.0)	5
	血圧上昇	3 (5.3)	6
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	3
	体重増加	3 (5.3)	3

発現率 5%以上の副作用を表 2.5.5-4 に示す.

頭痛（17 例，29.8%），体重減少（16 例，28.1%），口渇（7 例，12.3%），動悸（6 例，10.5%），悪心（5 例，8.8%），初期不眠症，心拍数増加（各 4 例，7.0%），倦怠感，不安，浮動性めまい，頻脈，食欲減退，血圧上昇（各 3 例，5.3%）であった.

表 2.5.5-4　発現率 5%以上の副作用

MedDRA/J version: 19.1

治験番号		CN-801-0307	
評価例数		57	
		例数（%）	件数
副作用発現例数		44 (77.2)	148
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	7 (12.3)	8
	倦怠感	3 (5.3)	3
精神障害	初期不眠症	4 (7.0)	4
	不安	3 (5.3)	3
神経系障害	頭痛	17 (29.8)	22
	浮動性めまい	3 (5.3)	4
胃腸障害	悪心	5 (8.8)	5
心臓障害	動悸	6 (10.5)	6
	頻脈	3 (5.3)	4
代謝および栄養障害	食欲減退	3 (5.3)	3
臨床検査	体重減少	16 (28.1)	18
	心拍数増加	4 (7.0)	5
	血圧上昇	3 (5.3)	6

2)　**有害事象の程度**

国内臨床試験での有害事象の程度については,「軽度：日常生活に特に支障をきたさない」,「中等度：日常生活に支障をきたす」,「高度：日常生活がほとんどおくれない」の基準に従って判定された.

(1)　**比較対照試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）**

国内比較対照試験（CN-801-0306）でみられた有害事象及び副作用を程度別に，それぞれ表 2.5.5-5，表 2.5.5-6 に示す.

200 mg 群での有害事象の程度は，中等度の関節脱臼の 1 例を除き，その他はすべて軽度であり，高度なものはなかった．一方，プラセボ群ではすべて軽度であった.

副作用の程度については，両群ともすべて軽度であった.

表 2.5.5-5　程度別の有害事象

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-801-0306							
投与群	200 mg				プラセボ			
評価例数	34				37			
程度	計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数	例数（%）	例数	例数	例数
有害事象発現例数	20 (58.8)	19	1	0	10 (27.0)	10	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (14.7)	5						
口渇	3 (8.8)	3						
異常感	1 (2.9)	1						
熱感	1 (2.9)	1						
倦怠感	1 (2.9)	1						
精神障害	2 (5.9)	2			1 (2.7)	1		
不眠症	1 (2.9)	1						
過覚醒	1 (2.9)	1						
混合性不安抑うつを伴う適応障害					1 (2.7)	1		
神経系障害	7 (20.6)	7			3 (8.1)	3		
頭痛	6 (17.6)	6			3 (8.1)	3		
緊張性頭痛	1 (2.9)	1						
胃腸障害	5 (14.7)	5			1 (2.7)	1		
悪心	3 (8.8)	3						
下痢	2 (5.9)	2						
腹部不快感	1 (2.9)	1						
腹部膨満	1 (2.9)	1						
胃食道逆流性疾患					1 (2.7)	1		
心臓障害	1 (2.9)	1						
動悸	1 (2.9)	1						
呼吸器，胸郭および縦隔障害					1 (2.7)	1		
口腔咽頭痛					1 (2.7)	1		
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	1						
筋肉痛	1 (2.9)	1						
腎および尿路障害	2 (5.9)	2						
血尿	1 (2.9)	1						
尿臭異常	1 (2.9)	1						
皮膚および皮下組織障害					3 (8.1)	3		
皮膚炎					1 (2.7)	1		
湿疹					1 (2.7)	1		
痂皮					1 (2.7)	1		
生殖系および乳房障害					1 (2.7)	1		
不正子宮出血					1 (2.7)	1		
代謝および栄養障害	3 (8.8)	3						
食欲減退	2 (5.9)	2						
過小食	1 (2.9)	1						
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.9)		1					
関節脱臼	1 (2.9)		1					
臨床検査	6 (17.6)	6			2 (5.4)	2		
体重減少	2 (5.9)	2						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1						
血中ビリルビン増加	1 (2.9)	1						
ヘモグロビン減少	1 (2.9)	1						
白血球数減少	1 (2.9)	1						
血圧低下					1 (2.7)	1		
心拍数増加					1 (2.7)	1		

表 2.5.5-6　程度別の副作用

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-801-0306							
投与群	200 mg				プラセボ			
評価例数	34				37			
程度	計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数	例数（%）	例数	例数	例数
副作用発現例数	16 (47.1)	16	0	0	5 (13.5)	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (14.7)	5						
口渇	3 (8.8)	3						
異常感	1 (2.9)	1						
熱感	1 (2.9)	1						
倦怠感	1 (2.9)	1						
精神障害	2 (5.9)	2						
不眠症	1 (2.9)	1						
過覚醒	1 (2.9)	1						
神経系障害	7 (20.6)	7			3 (8.1)	3		
頭痛	6 (17.6)	6			3 (8.1)	3		
緊張性頭痛	1 (2.9)	1						
胃腸障害	5 (14.7)	5						
悪心	3 (8.8)	3						
腹部不快感	1 (2.9)	1						
腹部膨満	1 (2.9)	1						
下痢	1 (2.9)	1						
心臓障害	1 (2.9)	1						
動悸	1 (2.9)	1						
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	1						
筋肉痛	1 (2.9)	1						
腎および尿路障害	1 (2.9)	1						
尿臭異常	1 (2.9)	1						
代謝および栄養障害	3 (8.8)	3						
食欲減退	2 (5.9)	2						
過小食	1 (2.9)	1						
臨床検査	4 (11.8)	4			2 (5.4)	2		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1						
血中ビリルビン増加	1 (2.9)	1						
体重減少	1 (2.9)	1						
白血球数減少	1 (2.9)	1						
血圧低下					1 (2.7)	1		
心拍数増加					1 (2.7)	1		

(2)　長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）

国内長期投与試験（CN-801-0307）でみられた有害事象及び副作用を程度別に表 2.5.5-7 に示す.

有害事象及び副作用のほとんどが軽度であり，高度のものはなかった.

中等度の副作用として，抑うつ気分，うつ病，不眠症，浮動性めまい，悪心，上腹部痛，動悸，息詰まり感，食欲減退，蜂巣炎が各 1 例（1.8%）に認められた.

表 2.5.5-7　程度別の有害事象及び副作用（1/3）

MedDRA/J version: 19.1

	有害事象				副作用			
評価例数	57				57			
程度	計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数	例数（%）	例数	例数	例数
有害事象/副作用発現例数	54 (94.7)	42	12	0	44 (77.2)	38	6	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (21.1)	12			10 (17.5)	10		
口渇	7 (12.3)	7			7 (12.3)	7		
倦怠感	3 (5.3)	3			3 (5.3)	3		
疼痛	2 (3.5)	2						
胸痛	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
末梢腫脹	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
異常感	1 (1.8)	1						
発熱	1 (1.8)	1						
精神障害	13 (22.8)	9	4		11 (19.3)	8	3	
初期不眠症	4 (7.0)	4			4 (7.0)	4		
不安	3 (5.3)	3			3 (5.3)	3		
易刺激性	2 (3.5)	2			2 (3.5)	2		
抑うつ気分	1 (1.8)		1		1 (1.8)		1	
うつ病	1 (1.8)		1		1 (1.8)		1	
不眠症	1 (1.8)		1		1 (1.8)		1	
過覚醒	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
ストレス	1 (1.8)	1						
適応障害	1 (1.8)		1					
神経系障害	21 (36.8)	20	1		20 (35.1)	19	1	
頭痛	18 (31.6)	18			17 (29.8)	17		
浮動性めまい	3 (5.3)	2	1		3 (5.3)	2	1	
頭部不快感	2 (3.5)	2			2 (3.5)	2		
鎮静	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
傾眠	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
振戦	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
顔面麻痺	1 (1.8)	1						
感覚鈍麻	1 (1.8)	1						
胃腸障害	17 (29.8)	13	4		12 (21.1)	10	2	
悪心	5 (8.8)	3	2		5 (8.8)	4	1	
下痢	3 (5.3)	3			2 (3.5)	2		
上腹部痛	2 (3.5)	1	1		1 (1.8)		1	
齲歯	2 (3.5)	2						
痔核	2 (3.5)	1	1					
腹部不快感	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
腹部膨満	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
おくび	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
鼓腸	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
流涎過多	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
口内炎	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
肛門ポリープ	1 (1.8)		1					
胃炎	1 (1.8)	1						
肝胆道系障害	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
肝機能異常	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
心臓障害	11 (19.3)	10	1		9 (15.8)	8	1	
動悸	6 (10.5)	5	1		6 (10.5)	5	1	
頻脈	4 (7.0)	4			3 (5.3)	3		
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (1.8)	1						
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (15.8)	8	1		3 (5.3)	2	1	
息詰まり感	2 (3.5)	1	1		2 (3.5)	1	1	
アレルギー性鼻炎	2 (3.5)	2						
口腔咽頭痛	2 (3.5)	2						
鼻閉	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
喘息	1 (1.8)	1						
上気道の炎症	1 (1.8)	1						

表 2.5.5-7　程度別の有害事象及び副作用（2/3）

MedDRA/J version: 19.1

	有害事象				副作用			
評価例数	57				57			
程度	計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数	例数（%）	例数	例数	例数
筋骨格系および結合組織障害	7 (12.3)	7			3 (5.3)	3		
筋骨格硬直	3 (5.3)	3			1 (1.8)	1		
筋肉痛	2 (3.5)	2			1 (1.8)	1		
肋間筋肉痛	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
関節痛	1 (1.8)	1						
背部痛	1 (1.8)	1						
頚部痛	1 (1.8)	1						
腱鞘炎	1 (1.8)	1						
腎および尿路障害	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
頻尿	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
皮膚および皮下組織障害	7 (12.3)	7			2 (3.5)	2		
湿疹	3 (5.3)	3			1 (1.8)	1		
そう痒症	3 (5.3)	3						
多汗症	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
接触皮膚炎	1 (1.8)	1						
皮膚乾燥	1 (1.8)	1						
発疹	1 (1.8)	1						
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
不規則月経	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
代謝および栄養障害	4 (7.0)	3	1		3 (5.3)	2	1	
食欲減退	4 (7.0)	3	1		3 (5.3)	2	1	
眼障害	5 (8.8)	5			1 (1.8)	1		
アレルギー性結膜炎	4 (7.0)	4						
眼乾燥	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
眼精疲労	1 (1.8)	1						
感染症および寄生虫症	34 (59.6)	31	3		4 (7.0)	3	1	
鼻咽頭炎	25 (43.9)	24	1					
胃腸炎	4 (7.0)	4			1 (1.8)	1		
インフルエンザ	4 (7.0)	3	1					
膀胱炎	2 (3.5)	2			1 (1.8)	1		
気管支炎	2 (3.5)	2						
結膜炎	2 (3.5)	2						
歯髄炎	2 (3.5)	2						
口角口唇炎	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
蜂巣炎	1 (1.8)		1		1 (1.8)		1	
急性副鼻腔炎	1 (1.8)	1						
慢性副鼻腔炎	1 (1.8)	1						
咽頭炎	1 (1.8)	1						
扁桃炎	1 (1.8)	1						
外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	1						
カンジダ感染	1 (1.8)	1						
傷害，中毒および処置合併症	8 (14.0)	7	1		1 (1.8)	1		
熱傷	2 (3.5)	2						
凍瘡	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
動物咬傷	1 (1.8)	1						
節足動物刺傷	1 (1.8)	1						
上顆炎	1 (1.8)	1						
骨折	1 (1.8)	1						
裂傷	1 (1.8)	1						
手首関節骨折	1 (1.8)		1					
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	1						
鉄欠乏性貧血	1 (1.8)	1						

表 2.5.5-7　程度別の有害事象及び副作用（3/3）

MedDRA/J version: 19.1

	有害事象				副作用			
評価例数	57				57			
程度	計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数	例数（%）	例数	例数	例数
臨床検査	28 (49.1)	27	1		24 (42.1)	24		
体重減少	17 (29.8)	17			16 (28.1)	16		
心拍数増加	4 (7.0)	4			4 (7.0)	4		
血圧上昇	3 (5.3)	3			3 (5.3)	3		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	3			2 (3.5)	2		
体重増加	3 (5.3)	3						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	2			2 (3.5)	2		
血中ビリルビン増加	2 (3.5)	2			2 (3.5)	2		
血圧低下	2 (3.5)	2			2 (3.5)	2		
白血球数減少	2 (3.5)	2			2 (3.5)	2		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
血中コレステロール増加	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
血中カリウム増加	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
収縮期血圧上昇	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
心電図 T 波逆転	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
血小板数増加	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8)	1			1 (1.8)	1		
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.8)	1						
尿中血陽性	1 (1.8)	1						
ノロウイルス検査陽性	1 (1.8)		1					

3)　死亡例

(1)　国内試験

国内での比較対照試験（CN-801-0306）及び長期投与試験（CN-801-0307）において，死亡例の報告はなかった．

(2)　海外試験（参考資料）

海外試験では，長期投与試験（E1027 試験）で特発性過眠症患者の死亡例が 1 例報告されているが，詳細な情報は得られなかった（表 2.5.5-8）．

表 2.5.5-8　海外での死亡例

治験番号［資料番号］	疾患名	症例 No.	性別	年齢（歳）	発現時投与量（mg/日）	投与期間（ヵ月）	有害事象 [a]	発現日
E1027［5.3.5.2-5］	特発性過眠症	GJ003	女性	30	200	71[b]	自殺既遂	18 ヵ月（評価時期）

a：MedDRA/J ver.19.1
b：当該試験における投与期間は 18 ヵ月であり，登録前にモダフィニルを 53 ヵ月服用していた．

4)　重篤な有害事象

(1)　国内試験

国内での比較対照試験（CN-801-0306）において，重篤な有害事象の報告はなかった．

長期投与試験（CN-801-0307）において，57 例中 2 例に重篤な有害事象がみられた．1 例は手首関節骨折，1 例は痔核及び肛門ポリープであり，いずれも偶発的な事象であり，治験薬との因果関係は否定された．

(2)　海外試験（参考資料）

海外での長期投与試験（MOD-028 試験）において，319 例中 3 例（体重減少及び心筋梗塞が 1 例，頭部損傷が 1 例，腹部手術が 1 例）に重篤な有害事象がみられたが，個別症例の特定ができる情報は報告書に記載されていなかった．

E1027 試験では 458 例中 29 例に重篤な有害事象がみられたが，そのうち個別症例の特定ができたのは 24 例（特発性過眠症 7 例，ナルコレプシー17 例）であった．特発性過眠症 7 例の重篤な有害事象を表 2.5.5-9 に示すが，詳細な情報は得られなかった．

表 2.5.5-9　海外での重篤な有害事象

治験番号［資料番号］	疾患名	症例 No.	性別	年齢（歳）	有害事象 [a]
E1027［5.3.5.2-5］	特発性過眠症	GB007	女性	57	視神経炎
		GD004	男性	37	心筋症
		GF001[b]	男性	23	交通事故
		GJ025	男性	59	肩回旋筋腱板症候群
		GJ046	男性	66	急性肺水腫
		GQ032	男性	48	坐骨神経痛
		TDD001[b]	男性	59	心筋梗塞 [c]

a：MedDRA/J ver.19.1
b：有害事象による中止例
c：本事象は登録前に発現．ただし，当該症例はモダフィニルの前治療歴を有しており，本事象発現時もモダフィニルを服用していた．

5)　中止に至った有害事象

(1)　国内試験

国内比較対照試験（CN-801-0306）で報告された有害事象による中止例を表 2.5.5-10 に示す.

200 mg 群の 34 例中 1 例に軽度の過覚醒がみられ，治験薬は中止された．治験薬との因果関係は「明らかに関連がある」と判定され，症状は中止後に回復した.

表 2.5.5-10　国内比較対照試験での有害事象による中止例

治験番号				CN-801-0306						
投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象名 [a]	程度	因果関係	発現日 [b]	持続期間（日）	転帰
200 mg	CN-02-01	女性	46	5	過覚醒	軽度	明らかに関連がある	2 日目	4	回復

a：MedDRA/J ver.19.1
b：投与開始日を 1 日目として算出

国内長期投与試験（CN-801-0307）で報告された有害事象による中止例を表 2.5.5-11 に示す.

57 例中 4 例（7.0%）が有害事象により中止された．その内訳は，適応障害，悪心及び浮動性めまい，うつ病，初期不眠症が各 1 例であった.

このうち適応障害の 1 例は治験薬との因果関係が否定されたが，その他では因果関係は否定されなかった．中止後，適応障害は症状が安定して軽快しており，その他は回復した.

表 2.5.5-11　国内長期投与試験での有害事象による中止例

治験番号			CN-801-0307							
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	発現時投与量（mg/日）	投与期間（日）	有害事象名 [a]	程度	因果関係	発現日 [b]	持続期間（日）	転帰
CN-03-12	女性	38	200	7	適応障害	中等度	関連がない	7 日目	-	軽快
CN-07-04	女性	26	200	10	悪心	中等度	おそらく関連がある	6 日目	6	回復
					浮動性めまい	中等度	おそらく関連がある	8 日目	4	回復
CN-13-06	女性	34	200	28	うつ病	中等度	関連があるかもしれない	7 日目	34	回復
CN-20-03	男性	37	200	48	初期不眠症	軽度	明らかに関連がある	20 日目	36	回復

a：MedDRA/J ver.19.1
b：投与開始日を 1 日目として算出

(2)　海外試験（参考資料）

海外試験では，有害事象による中止例の詳細な情報（発現日，程度，因果関係又は転帰等）は記載されていなかった.

6） 臨床検査（国内試験）

国内の比較対照試験（CN-801-0306）では，臨床検査の平均値に投与前後で大きな変化はみられなかった．

長期投与試験（CN-801-0307）ではγ-GTP 及び ALP の平均値の上昇，Na 及び Cl の平均値の低下がみられたが，臨床的に問題となるものはなかった．

7） バイタルサイン，体重及び心電図（国内試験）

国内の比較対照試験（CN-801-0306）では血圧及び脈拍数に異常変動は，認められなかった．長期投与試験（CN-801-0307）では，異常変動として，脈拍数の増加が 8 例，収縮期血圧の上昇が 4 例，拡張期血圧の上昇及び低下が各 2 例，収縮期血圧の低下が 1 例にみられた．しかしながらいずれも臨床的に大きな問題となるものではなかった．

比較対照試験では，体重の平均値に大きな変化はみられなかった．長期投与試験において体重の平均値の減少と，体重減少が 57 例中 17 例（29.8%）にみられたが，臨床的に問題となるものはなかった．

比較対照試験では，12 誘導心電図に異常例はみられなかった．長期投与試験において 2 例に心電図異常がみられた．このうち 1 例は PR 時間の短縮及びデルタ波の出現が認められ，先天性の早期興奮症候群と診断されたため，治験薬との因果関係は「関連がない」と判定された．もう 1 例は V2 陰性 T 波であり，治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された．

8） 自殺リスクの評価（国内試験）

国内試験では，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて，自殺リスクの評価を行った．

比較対照試験（CN-801-0306）では投与後に自殺念慮及び自殺行動がみられた症例はなかった．

長期投与試験（CN-801-0307）では，過去に自殺念慮及び自殺行動がみられた 1 例において，投与 4 週後に自殺念慮がみられ，有害事象として「うつ病」と判断され，中止された．

9)　有害事象の分析

(1)　部分集団での有害事象

a)　国内比較対照試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）

国内比較対照試験（CN-801-0306）での背景因子別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-12 に示す.

200 mg 群の有害事象の発現頻度は，性別では「男性」，合併症の有無別では「無」でやや高い傾向であり，副作用についても同様であった.

表 2.5.5-12　背景因子別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-801-0306			
投与群		有害事象		副作用	
		200 mg	プラセボ	200 mg	プラセボ
評価例数		34	37	34	37
背景因子		発現例/例数（%）	発現例/例数（%）	発現例/例数（%）	発現例/例数（%）
性別	男性	10 / 14　(71.4)	4 / 18　(22.2)	9 / 14　(64.3)	2 / 18　(11.1)
	女性	10 / 20　(50.0)	6 / 19　(31.6)	7 / 20　(35.0)	3 / 19　(15.8)
年齢（歳）	< 20	1 / 1　(100.0)	1 / 4　(25.0)	1 / 1　(100.0)	0 / 4　(0.0)
	20 ≤ < 40	16 / 27　(59.3)	9 / 28　(32.1)	13 / 27　(48.1)	5 / 28　(17.9)
	40 ≤	3 / 6　(50.0)	0 / 5　(0.0)	2 / 6　(33.3)	0 / 5　(0.0)
BMI	< 18.5	3 / 4　(75.0)	1 / 6　(16.7)	2 / 4　(50.0)	0 / 6　(0.0)
	18.5 ≤ < 25	15 / 23　(65.2)	9 / 26　(34.6)	13 / 23　(56.5)	5 / 26　(19.2)
	25 ≤	2 / 7　(28.6)	0 / 5　(0.0)	1 / 7　(14.3)	0 / 5　(0.0)
罹病期間（年）	< 10	9 / 16　(56.3)	8 / 21　(38.1)	8 / 16　(50.0)	4 / 21　(19.0)
	10 ≤	11 / 18　(61.1)	2 / 16　(12.5)	8 / 18　(44.4)	1 / 16　(6.3)
診断名	特発性過眠症 with LST	0 / 1　(0.0)	1 / 1　(100.0)	0 / 1　(0.0)	0 / 1　(0.0)
	特発性過眠症 without LST	20 / 33　(60.6)	9 / 36　(25.0)	16 / 33　(48.5)	5 / 36　(13.9)
合併症	有	5 / 12　(41.7)	4 / 15　(26.7)	4 / 12　(33.3)	1 / 15　(6.7)
	無	15 / 22　(68.2)	6 / 22　(27.3)	12 / 22　(54.5)	4 / 22　(18.2)
JESS 合計スコア（点）	11 ≤ < 16	8 / 13　(61.5)	1 / 8　(12.5)	7 / 13　(53.8)	0 / 8　(0.0)
	16 ≤	12 / 21　(57.1)	9 / 29　(31.0)	9 / 21　(42.9)	5 / 29　(17.2)
前治療薬（抗 EDS 薬）	有	2 / 6　(33.3)	3 / 12　(25.0)	1 / 6　(16.7)	1 / 12　(8.3)
	無	18 / 28　(64.3)	7 / 25　(28.0)	15 / 28　(53.6)	4 / 25　(16.0)
併用薬	有	3 / 6　(50.0)	3 / 6　(50.0)	2 / 6　(33.3)	1 / 6　(16.7)
	無	17 / 28　(60.7)	7 / 31　(22.6)	14 / 28　(50.0)	4 / 31　(12.9)

b)　**国内長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）**

国内長期投与試験（CN-801-0307）での背景因子別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-13 に示す.

有害事象の発現頻度は，性別，年齢，BMI，合併症の有無，JESS 合計スコア，併用薬の有無のいずれの因子においても大きな違いはなかった.

一方，副作用の発現頻度は，合併症の有無別では「無」，JESS 合計スコアでは「16 点以上」でやや高い傾向であったが，その他の因子では大きな違いはなかった.

表 2.5.5-13　背景因子別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-801-0307	
		有害事象	副作用
評価例数		57	57
背景因子		発現例/例数（%）	発現例/例数（%）
性別	男性	23 / 25　(92.0)	19 / 25　(76.0)
	女性	31 / 32　(96.9)	25 / 32　(78.1)
年齢（歳）	＜20	4 / 5　(80.0)	4 / 5　(80.0)
	20 ≤　＜40	42 / 44　(95.5)	34 / 44　(77.3)
	40 ≤	8 / 8　(100.0)	6 / 8　(75.0)
BMI[a]	＜18.5	9 / 10　(90.0)	7 / 10　(70.0)
	18.5 ≤　＜25	36 / 38　(94.7)	29 / 38　(76.3)
	25 ≤	8 / 8　(100.0)	7 / 8　(87.5)
	不明	1 / 1　(100.0)	1 / 1　(100.0)
診断名	特発性過眠症 with LST	1 / 1　(100.0)	1 / 1　(100.0)
	特発性過眠症 without LST	53 / 56　(94.6)	43 / 56　(76.8)
合併症	有	28 / 30　(93.3)	20 / 30　(66.7)
	無	26 / 27　(96.3)	24 / 27　(88.9)
JESS 合計スコア（点）[a]	11 ≤　＜16	15 / 16　(93.8)	10 / 16　(62.5)
	16 ≤	38 / 40　(95.0)	33 / 40　(82.5)
	不明	1 / 1　(100.0)	1 / 1　(100.0)
併用薬	有	15 / 15　(100.0)	11 / 15　(73.3)
	無	39 / 42　(92.9)	33 / 42　(78.6)

a：ベースラインの BMI，JESS 合計スコアが欠損している 1 例は不明に分類して集計した.

(2)　投与期間と有害事象

国内長期投与試験（CN-801-0307）での初回発現時期別の主な有害事象（全期間を通じて発現率 5%以上）を表 2.5.5-14 に示す.

有害事象がみられた 54 例のうち，初発の有害事象は，1 週以内が 28 例（51.9%），1 週超 4 週以内が 5 例（9.3%），4 週超 8 週以内が 6 例（11.1%），8 週超 12 週以内に 2 例（3.7%），12 週超 16 週以内が 3 例（5.6%），16 週超 20 週以内が 4 例（7.4%）であった．20 週以降 52 週までは 4 週間単位で発現例数をみるといずれの時期も 0～2 例であったことから，投与 8 週以内に初発の有害事象を発現した症例が 39 例（72.2%）と多かった.

発現頻度の高かった有害事象のうち，頭痛は投与 1 週以内に最も多く発現し，鼻咽頭炎は投与初期から全期間を通じて発現していた．体重減少は 52 週評価時に発現した 1 例を除き，すべて投与 32 週以内に発現した.

長期投与により発現頻度が特に上昇するような有害事象はみられなかった.

表 2.5.5-14　初回発現時期別の有害事象

MedDRA/J version: 19.1

治験番号		CN-801-0307														
発現時期		≦1 週	≦4 週	≦8 週	≦12 週	≦16 週	≦20 週	≦24 週	≦28 週	≦32 週	≦36 週	≦40 週	≦44 週	≦48 週	≦52 週	全期間
評価例数		57	56	54	52	51	51	50	50	49	49	49	49	48	47	57
有害事象発現例数		28	5	6	2	3	4	1	1	1	0	2	0	0	1	54
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	3	2		1			1								7
	倦怠感	1					1			1						3
精神障害	初期不眠症	2	1						1							4
	不安	1								1		1				3
神経系障害	頭痛	10		2		2	2		1	1						18
	浮動性めまい	1	1										1			3
胃腸障害	悪心	3	1								1					5
	下痢	1					1	1								3
心臓障害	動悸	4	1	1												6
	頻脈		1							1		2				4
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	1					1						1			3
皮膚および皮下組織障害	湿疹		1				1	1								3
	そう痒症						1		1			1				3
代謝および栄養障害	食欲減退	2			1								1			4
眼障害	アレルギー性結膜炎					1		1	1					1		4
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1	3	3		4		2	3	1	2	3	2		1	25
	胃腸炎						2					1		1		4
	インフルエンザ		1				1								2	4
臨床検査	体重減少		1	2	2	5	2		2	2						17
	心拍数増加	2	1										1			4
	血圧上昇	1	1							1						3
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加											2				3
	体重増加						1		1	1						3

注：全期間を通じて発現率 5%以上の有害事象

初回発現時期別の主な副作用（全期間を通じて発現率 5%以上）を表 2.5.5-15 に示す.

副作用がみられた 44 例のうち，初発の副作用は，1 週以内が 23 例（52.3%），1 週超 4 週以内が 5 例（11.4%），4 週超 8 週以内が 2 例（4.5%），8 週超 12 週以内が 2 例（4.5%），12 週超 16 週以内が 1 例（2.3%），16 週超 20 週以内が 2 例（4.5%），20 週超 24 週以内が 1 例（2.3%），24 週超 28 週以内が 4 例（9.1%）であった．28 週以降 52 週までは 4 週間単位で発現例数をみるといずれの時期も 0～2 例であったことから，投与 4 週以内に初発の副作用を発現した症例が 28 例（63.6%）と多かった.

発現頻度の高かった副作用のうち，頭痛は投与 1 週以内の発現が最も多かったが，体重減少は 52 週評価時に発現した 1 例を除き，すべて投与 32 週以内に発現した.

長期投与により発現頻度が特に上昇するような副作用はみられなかった.

表 2.5.5-15　初回発現時期別の副作用

MedDRA/J version: 19.1

治験番号		CN-801-0307														
発現時期		≦1 週	≦4 週	≦8 週	≦12 週	≦16 週	≦20 週	≦24 週	≦28 週	≦32 週	≦36 週	≦40 週	≦44 週	≦48 週	≦52 週	全期間
評価例数		57	56	54	52	51	51	50	50	49	49	49	49	48	47	57
副作用発現例数		23	5	2	2	1	2	1	4	2	0	1	1	0	0	44
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	3	2		1			1								7
	倦怠感	1					1			1						3
精神障害	初期不眠症	2	1						1							4
	不安	1								1		1				3
神経系障害	頭痛	10		1		2	2		1	1						17
	浮動性めまい	1	1										1			3
胃腸障害	悪心	3	1								1					5
心臓障害	動悸	4	1	1												6
	頻脈		1							1		1				3
代謝および栄養障害	食欲減退	2											1			3
臨床検査	体重減少		1	2	2	5	1		2	2						16
	心拍数増加	2	1										1			4
	血圧上昇	1	1							1						3

注：全期間を通じて発現率 5%以上の副作用

(3) 投与量と有害事象

国内の長期投与試験（CN-801-0307）における発現時投与量別の 1 人年当たりの有害事象の発現例数（件数）は，100 mg/日が 2.60（4.95），200 mg/日が 1.18（6.23），300 mg/日が 0.43（5.50）であり，副作用の発現例数（件数）は 100 mg/日が 0.78（1.04），200 mg/日が 1.09（3.53），300 mg/日が 0.43（2.14）であった．

200 mg/日でみられず，300 mg/日に増量して初めて発現した有害事象は，末梢腫脹，発熱，ストレス，傾眠，感覚鈍麻，腹部不快感，関節痛，頚部痛，腱鞘炎，眼精疲労，蜂巣炎，扁桃炎，凍瘡，血中カリウム増加，血小板数増加及び尿中ブドウ糖陽性であったが，いずれも 1 人年当たりの発現例数及び件数は少なかった．

(4) ナルコレプシーとの副作用の比較

国内での特発性過眠症（CN-801-0306）及びナルコレプシー（CN-0301）を対象とした比較対照試験でみられた主な副作用（200 mg 群での発現率が 5%以上）を表 2.5.5-16 に示す．

200 mg 群での副作用発現率は，特発性過眠症で 47.1%，ナルコレプシーで 57.8%であり，特発性過眠症の方がやや低く，プラセボ群でも特発性過眠症の方が低率であった．

最も多くみられた副作用は頭痛であり，200 mg 群での発現率は，特発性過眠症で 17.6%，ナルコレプシーで 37.8%と，特発性過眠症の方が低かった．

頭痛の他に，特発性過眠症では口渇（8.8%），悪心（8.8%），食欲減退（5.9%）などが，ナルコレプシーでは動悸（13.3%），口渇（8.9%），筋骨格硬直（6.7%），食欲減退（6.7%）などがみられた．

表 2.5.5-16　比較対照試験での主な副作用の比較

MedDRA/J version: 19.1

対象疾患		特発性過眠症				ナルコレプシー			
治験番号		CN-801-0306				CN-0301			
投与期間		3 週間				3 週間			
投与群		200 mg		プラセボ		200 mg		プラセボ	
評価例数		34		37		45		50	
		例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
副作用発現例数		16 (47.1)	32	5 (13.5)	5	26 (57.8)	77	23 (46.0)	55
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	3 (8.8)	3			4 (8.9)	4	3 (6.0)	3
神経系障害	頭痛	6 (17.6)	6	3 (8.1)	3	17 (37.8)	19	8 (16.0)	10
胃腸障害	悪心	3 (8.8)	4			1 (2.2)	1	2 (4.0)	2
心臓障害	動悸	1 (2.9)	1			6 (13.3)	6	3 (6.0)	3
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直					3 (6.7)	3	1 (2.0)	1
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (5.9)	2			3 (6.7)	3		

注：いずれかの試験の 200 mg 群の発現率が 5%以上の副作用

国内での特発性過眠症を対象とした長期投与試験（CN-801-0307）とナルコレプシーを対象とした長期投与試験（CN-0302）でみられた主な副作用を表 2.5.5-17 に示す.

副作用の発現率は，特発性過眠症で 77.2%，ナルコレプシーで 90.5%であり，特発性過眠症の方が低かった.

両疾患ともに多くみられた頭痛の発現率は, 特発性過眠症で 29.8%, ナルコレプシーで 23.8%であり，特発性過眠症の方がナルコレプシーよりやや高かった.

頭痛の他には，特発性過眠症では体重減少（28.1%），口渇（12.3%），動悸（10.5%）などが，ナルコレプシーでは口渇（38.1%），不眠症（9.5%），腹部不快感（9.5%）などがみられた.

表 2.5.5-17　長期投与試験での主な副作用の比較

MedDRA/J version: 19.1

対象疾患		特発性過眠症		ナルコレプシー	
治験番号		CN-801-0307		CN-0302	
投与期間		52 週間		52 週間	
1 日用量		100～300 mg		100～300 mg	
評価例数		57		63	
		例数（%）	件数	例数（%）	件数
副作用発現例数		44 (77.2)	148	57 (90.5)	252
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	7 (12.3)	8	24 (38.1)	33
	倦怠感	3 (5.3)	3	2 (3.2)	2
精神障害	初期不眠症	4 (7.0)	4	3 (4.8)	3
	不安	3 (5.3)	3		
	不眠症	1 (1.8)	2	6 (9.5)	7
神経系障害	頭痛	17 (29.8)	22	15 (23.8)	25
	浮動性めまい	3 (5.3)	4	3 (4.8)	3
	傾眠	1 (1.8)	1	5 (7.9)	5
	睡眠の質低下			4 (6.3)	4
胃腸障害	悪心	5 (8.8)	5	4 (6.3)	5
	下痢	2 (3.5)	2	4 (6.3)	4
	腹部不快感	1 (1.8)	1	6 (9.5)	6
	便秘			4 (6.3)	6
心臓障害	動悸	6 (10.5)	6	4 (6.3)	4
	頻脈	3 (5.3)	4	1 (1.6)	1
皮膚および皮下組織障害	多汗症	1 (1.8)	1	4 (6.3)	4
代謝および栄養障害	食欲減退	3 (5.3)	3	4 (6.3)	6
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎			4 (6.3)	6
臨床検査	体重減少	16 (28.1)	18	1 (1.6)	1
	心拍数増加	4 (7.0)	5		
	血圧上昇	3 (5.3)	6		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	2	4 (6.3)	5

注：いずれかの試験の発現率が 5%以上の副作用

以上のように，副作用の発現率は，比較対照試験及び長期投与試験ともに，特発性過眠症の方がナルコレプシーよりも低かった．副作用の種類は両疾患で類似していたが，特発性過眠症の方が多い副作用として，比較対照試験では悪心，長期投与試験では体重減少などであった.

10) 国内市販後データ（対象：ナルコレプシー）

(1) 使用成績調査（観察期間 8 週間）

2007 年 3 月から 2009 年 1 月まで実施された使用成績調査の結果から，安全性解析対象例は 2855 例であり，対象疾患はナルコレプシーが 2640 例（92.5%），ナルコレプシー以外が 215 例（7.5%）であった．患者背景では，男性 1702 例（59.6%），女性 1153 例（40.4%）と男性が多く，平均年齢は 33.1（4～94）歳，本剤の平均投与量は 166.6（50～300）mg/日，平均投与日数は 75.7（1～999）日であった．

副作用は 2855 例中 560 例（19.6%）に 839 件認められ，ほとんどが軽度であり，高度と判定されたものは，頭痛が 4 例，不眠症，幻覚，悪心，下痢，動悸，食欲減退が各 1 例であった．

最も多くみられた副作用は頭痛 200 例（7.0%）であり，次いで悪心 84 例（2.9%），口渇 61 例（2.1%），動悸 59 例（2.1%），食欲減退 43 例（1.5%）などであった．

調査期間中に死亡例の報告はなかった．

重篤な副作用は 12 例に 18 件認められ，添付文書の「使用上の注意」から予測できない（未知）副作用は，悪液質，健忘，一過性脳虚血発作，企図的過量投与，尿閉，パニック発作の各 1 件であり，既知の副作用は，頭痛，動悸，食欲減退が各 2 件，うつ病，幻覚，悪心，肝障害，下痢，不安が各 1 件であった．本剤の投与中止後も未回復である肝障害の 1 件を除き，いずれの副作用も回復又は軽快した．

(2) 長期特定使用成績調査（観察期間 52 週間）

使用成績調査の観察期間後も本剤が継続されている症例の一部については，引き続き 52 週間の長期特定使用成績調査を 2011 年 7 月まで実施し，242 例の調査票を回収した．そのうち安全性解析対象例は 222 例であり，ナルコレプシーが 190 例（85.6%），ナルコレプシー以外の症例が 32 例（14.4%）であった．

副作用は 222 例中 30 例（13.5%）に 43 件認められ，主な副作用は，頭痛が 7 件，口渇が 4 件，不眠症が 3 件，動悸，幻覚，食欲減退が各 2 件などであった．

当該調査期間に死亡例の報告はなかった．

重篤な副作用として，靭帯損傷が 1 例に認められたが手術により回復した．

以上，本剤の国内市販後調査において，添付文書の「重大な副作用」に該当するものは報告されておらず，安全性上大きな問題となるものはなかった．

11） 安全性概括評価のまとめ

(1) モダフィニル投与により最も多くみられた有害事象は頭痛であり，その他に，口渇や悪心などがみられた．長期投与では体重減少が比較的多くみられた．

(2) 有害事象の程度はほとんどが軽度であり，高度の症状はみられなかった．また，ほとんどの有害事象では回復性がみられた．

(3) 国内試験では死亡例の報告はなく，長期投与試験で報告された重篤な有害事象は偶発的なものであった．

(4) 国内試験で，副作用による中止例は 4 例あり，過覚醒，悪心・浮動性めまい，うつ病，初期不眠症であり，いずれも中止により回復した．

(5) 臨床検査，バイタルサイン，体重及び心電図に関しては臨床上問題となるものはなかった．

(6) 有害事象の多くは投与初期に発現し，長期投与により発現頻度が高くなる事象はなく，新たにみられた事象で問題となるものはなかった．また，300 mg/日に増量しても問題となるものはなかった．

(7) 特発性過眠症における副作用の発現率はナルコレプシーよりも低かったが，副作用の種類は両疾患で大きな違いはなかった．

(8) ナルコレプシーにおける国内市販後調査においては，頭痛，悪心，口渇，動悸，食欲減退などがみられ，特発性過眠症における症状と類似するものが多く，安全性上も大きな問題となるものはなかった．

以上より，モダフィニルの投与によって，頭痛などの副作用が投与初期にみられる可能性があるが，臨床検査，バイタルサイン，体重及び心電図などで臨床上問題となるものはなく，安全性の観点から本剤は特発性過眠症において長期投与が可能な薬剤であると考える．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

1) 治療の背景

(1) 疾患について

過眠とは，夜間に十分な睡眠をとっているにもかかわらず，日中に耐え難い過剰な眠気が出現し，覚醒が維持できない状態である．

特発性過眠症では，ほとんど毎日，遷延する強い眠気を生じるが，ICSD-2[5]には MSLT の平均睡眠潜時は 6.2±3.0 分と記載されており，基準値とされる 8 分よりも短い．なお，今回の国内比較対照試験でのモダフィニル群の MSLT 平均睡眠潜時は 3.93 分と非常に短かった．この強い眠気が原因で，社会的・職業的な問題を抱える特発性過眠症の患者は多いとされる．

代表的な過眠症であるナルコレプシーでは，過度の眠気に加え，カタプレキシー（情動脱力発作），MSLT での入眠時レム期（SOREMP），脳脊髄液中のオレキシン濃度低下（110 pg/mL 以下）など，特徴的な所見が知られており [6]，確定診断は比較的容易である．

これに比して，特発性過眠症では，生物学的指標は同定されておらず，ナルコレプシーや二次性の過眠症状を呈する可能性のある疾患（慢性的な不眠症，睡眠不足症候群，睡眠時無呼吸症候群などの睡眠関連呼吸障害，周期性四肢運動障害，レストレスレッグス症候群などの睡眠関連運動障害）を除外して診断する必要がある．

(2) 現行の治療について

「特発性過眠症」という疾患名で適応症を有する薬剤は国内には存在しないが，唯一ペモリンには「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」の適応症があり，通常，特発性過眠症に用いられている．しかし，ペモリンでは，海外において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おり，重篤な肝障害のある患者には禁忌とされている．

従って，特発性過眠症に対してより安全で有効な薬剤が求められているのが現状である．

2) ベネフィット

(1) 特発性過眠症の日中の過度の眠気（EDS）を改善することが検証された．

国内比較対照試験では特発性過眠症患者 71 例が対象になり，試験完了例は 70 例，中止例は 1 例と少なかった．患者背景から，モダフィニル群では，罹病期間 11.7 年，MSLT 平均睡眠潜時 3.93 分，JESS 合計スコア 16.71 点，日中の眠気の回数 9.53 回/週であり，プラセボ群と大きな違いはなかった．MSLT 平均睡眠潜時や JESS 合計スコアの基準値（それぞれ 8 分未満，11 点以上）を考慮すると，非常に強い眠気をほとんど毎日有する患者集団であることが推察され，罹病期間も 10 年以上と長かった．

モダフィニル 200 mg 1 日朝 1 回投与により，EDS の客観的評価である MWT 平均睡眠潜時（主要評価項目）はベースライン 8.05 分から最終評価時 11.32 分に延長し，ベースラインからの変化量のプラセボとの差は 5.02 分であり，プラセボと有意差が認められた（$p<0.001$, ANCOVA）．

モダフィニル投与前後の変化量をナルコレプシーでの国内比較対照試験と比べてみると，特発性過眠症で 3.64 分，ナルコレプシーで 2.54 分であり，特発性過眠症の変化量の方がやや大きかった．

海外で実施された MWT 標準化試験[12)]の結果（平均睡眠潜時 11 分未満で覚醒傾向に支障あり）を参考にすると，国内比較対照試験での MWT 平均睡眠潜時は最終的に 11.32 分に延長したことから，多くの症例では支障のないレベルに改善したことが推察された．

また，主観的評価の JESS 合計スコアでは，モダフィニル投与によりベースライン 16.71 点から 3 週時 10.00 点に減少し，同様に，睡眠日誌による日中の眠気の回数は 9.53 回/週から 4.73 回/週に減少し，いずれの評価項目においてもプラセボとの間に有意差がみられた（いずれも $p<0.001$, ANCOVA）．

さらに，医師による全般評価である CGI-C において，3 週時点の改善率は，モダフィニルで 72.7%，プラセボで 32.4%であり，両群間に有意差が認められた（$p<0.001$，Fisher's exact test）．

このように，特発性過眠症において，モダフィニル投与により MWT 平均睡眠潜時は有意に延長し，その変化量はナルコレプシーよりもやや大きく，JESS 合計スコアは病的な眠気とされる 11 点よりも減少し，日中の眠気の回数は 4.73 回/週と眠気のない日がみられるようになったことが推察された．また，CGI-C による全般的な改善率は 72.7%であった．

以上，モダフィニルは特発性過眠症の EDS を改善することが，客観的な主要評価において検証され，患者及び医師による主観的な副次評価においても確認されたことは，臨床的に意義があると考えられる．

(2)　1 日朝 1 回投与で有効であり，患者のアドヒアランス向上につながる．

国内比較対照試験の結果，モダフィニル 200 mg 1 日朝 1 回，3 週間投与により特発性過眠症に伴う EDS に対する有効性が検証された．また，国内長期投与試験の結果から，1 日朝 1 回 200 mg から 1 日朝 1 回 300 mg への増量により，JESS 合計スコアは 2.67 点減少し，増量効果がみられた．

このように，モダフィニル 200 mg 又は 300 mg を 1 日朝 1 回投与することで特発性過眠症の EDS に有効であり，現在使用されているペモリンが 1 日 2 回投与であるのに比べ，患者の服薬アドヒアランス向上につながる可能性が考えられる．

(3)　長期投与において治療効果は持続した．

特発性過眠症は慢性疾患であり，長期投与が必要であることから，国内長期投与試験を実施し，モダフィニル 100～300 mg/日を 52 週間投与した結果，有効性の評価指標である JESS 合計スコアはベースライン 17.38 点から 1 週で 10.14 点に減少し，以後ほぼ一定に推移し，28 週では 8.54 点，52 週では 8.32 点と正常レベルまで減少した．さらに，CGI-C の全般評価において 28 週及び 52 週での有効率はそれぞれ 96.0%及び 100%と高かった．

このように，モダフィニルは特発性過眠症に伴う EDS に対して長期間にわたり治療効果を持続することが確認された．

3) リスク

(1) 比較的よくみられる副作用

モダフィニル投与により最も多くみられた副作用は頭痛であり，国内比較対照試験では 17.6%（34 例中 6 例），国内長期投与試験では 29.8%（57 例中 17 例）であり，ナルコレプシーでの試験結果と大きな違いはないと考えられた．

その他，比較対照試験では口渇（8.8%），悪心（8.8%），食欲減退（5.9%），また，長期投与試験では体重減少（28.1%），口渇（12.3%），動悸（10.5%），悪心（8.8%），初期不眠症（7.0%），悪心（7.0%），心拍数増加（7.0%），倦怠感（5.3%），不安（5.3%），浮動性めまい（5.3%），頻脈（5.3%），食欲減退（5.3%），血圧上昇（5.3%），心拍数増加（5.3%）などがみられたが，副作用のほとんどは軽度であり，高度の症状はなく，ほとんどが回復した．

(2) 長期投与での副作用

国内長期投与試験で 57 例中，有害事象は 94.7%（54 例），副作用は 77.2%（44 例）と高率にみられたが，ほとんどが軽度で高度なものはみられず，大半が投与 1 週間以内に発現し，長期投与により発現例数が多くなるような有害事象はなかった．また，長期投与試験では体重減少が比較的多くみられたが，臨床的に問題となるものはなかった．

このように，モダフィニルは安全性上からも長期投与が可能であると考えられる．

(3) 夜間睡眠への影響

国内比較対照試験での終夜 PSG の結果，モダフィニル 200 mg 投与により中途覚醒の時間及び回数が減少し，総睡眠時間，睡眠潜時，睡眠効率に大きな変化はみられなかった．

副作用として，比較対照試験では不眠症が 34 例中 1 例（2.9%），国内長期投与試験では初期不眠症が 57 例中 4 例（7.0%），不眠症が 1 例（1.8%）にみられた．長期投与試験での不眠症は中等度であったが，他はいずれも軽度であり，高度なものはなかった．

臨床試験でみられた不眠症状は本剤の薬理作用に基づく可能性があるが，臨床的に問題となるものではなく，終夜 PSG 所見から本剤が夜間睡眠に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる．

なお，本剤の添付文書には，「覚醒効果があるので，不眠に注意し，夕刻以後の服用は原則として避けさせること」との用法・用量に関連する使用上の注意がある．

(4) 依存性の可能性

国内では，これまでに乱用・依存が報告された症例はないが，動物実験で精神依存の形成が示唆され，第一種向精神薬に指定されていることから，添付文書の記載のとおり，薬物依存等の既往歴のある患者には慎重に投与する必要がある．

(5) 特発性過眠症の診断

特発性過眠症の診断には，過眠を起こしうる他の疾患の除外が中心になる．

国内での比較対照試験（2.7.6.1 項参照）での経験から，治験実施計画書で規定した適格症例 71 例を選出するまでに 123 例が一次登録され，このうち 52 例（42.3%）が除外された．除外例のうち 37 例（30.1%）が特発性過眠症の診断基準に抵触するものであり，他の疾患の可能性として（重複あり），MSLT の SOREMP が 2 回以上（20 例）：ナルコレプシー，AHI が 10 超（10

例）：OSAS，MSLT 平均睡眠潜時が 8 分以上（7 例）：眠気が弱い，PLMI が 15 超（4 例）：周期性四肢運動障害（PLMD），2 週間の睡眠日誌記録から夜間の睡眠時間が規定（6 時間以上）を満たさない（3 例）：睡眠不足であった．

このように，今回の臨床試験では過眠症状を訴えて来院し，OSAS など明らかな他の疾患は除いた上で，特発性過眠症の可能性があると判断されて睡眠検査等を行った結果，約 3 割の患者で他の睡眠障害の可能性が推定されたことは，特発性過眠症の診断の難しさをあらわしている．ただし，最も懸念された睡眠不足のために代償的な眠気の可能性のある患者は 3 例と少なかった．

4） ベネフィット・リスク評価

モダフィニルは特発性過眠症に伴う EDS に有効であり，夜間睡眠への影響の可能性も低いものと考えられ，長期投与によって効果が持続するとともに，安全性で問題となるものはなかった．

現在，特発性過眠症の治療に用いられているペモリンは 1 日 2 回投与であるが，モダフィニルは 1 日朝 1 回投与でより利便性があり，患者の服薬アドヒアランス向上につながる可能性がある．

国内試験での QOL 評価では顕著な変化はみられなかったが，全般的な CGI-C 評価において高い改善率に加え悪化が少ない可能性が示され，EDS が軽減されることにより，患者の持つ社会的な問題の解決につながる可能性が示唆される．

本剤投与によって最も多くみられた有害事象は頭痛であるが，その他の症状も含めほとんどが軽度で回復性がみられた．

本剤の特発性過眠症に対する有効性及び安全性のプロフィールはナルコレプシーに対するものと大きな違いはないものと推察された．

特発性過眠症の確定診断に至る過程では，ナルコレプシーと異なり OSAS，PLMD 又は睡眠不足などの EDS は二次性又は代償性であり，薬物治療を開始する前にこれらを検出して，慎重に除外診断すべきであり，そのための終夜 PSG パラメータや睡眠日誌などの活用は本剤を適正に使用するためにも重要と考えられる．

国内では，特発性過眠症には「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」としてペモリンが用いられているが，安全性上の問題もあり，新しい薬剤が求められている．

本剤は海外の専門書[8)]には特発性過眠症に対する第一選択薬として記載されており，米国睡眠医学会（AASM）の診療ガイドライン[9)]では特発性過眠症の治療薬として推奨されている．

このような状況下，モダフィニルはリスクを上回るベネフィットが期待され，適応症上では「特発性過眠症」に対する国内で初めての治療薬となり得ると考えられる．

2.5.7　参考文献

1) 田ヶ谷浩邦. 特発性過眠症の診断と治療. 睡眠医療. 2008;2:165-70.［資料番号：5.4-1］
2) 本多真. 中枢性過眠症群. 睡眠医療. 2015;9:139-49.［資料番号：5.4-2］
3) 米国睡眠医学会. 特発性過眠症. In: 睡眠障害国際分類第 3 版. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 東京: ライフ・サイエンス; 2018. p.112-5.［資料番号：5.4-17］
4) 本多真. 特発性過眠症. 日本臨床. 2013;71(Suppl 5):374-9.［資料番号：5.4-3］
5) 米国睡眠医学会. 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. In: 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. p.101-6.［資料番号：5.4-4］
6) 日本睡眠学会. ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン. http://www.jssr.jp/data/pdf/narcolepsy.pdf［資料番号：5.4-5］
7) Billiard M, Dauvilliers Y. Idiopathic hypersomnia. Sleep Med Rev. 2001;5(5):351-60.［資料番号：5.4-6］
8) Bassetti CL, Dauvilliers Y. Idiopathic Hypersomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p.969-79.［資料番号：5.4-7］
9) Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep. 2007;30(12):1705-11.［資料番号：5.4-8］
10) 医薬品[redacted]相談記録（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）.［資料番号：5.4-9］
11) Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep. 2005;28(1):113-21.［資料番号：5.4-10］
12) Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997;103:554-62.［資料番号：5.4-11］
13) 福原俊一, 竹上未紗, 鈴鴨よしみ, 陳和夫, 井上雄一, 角谷寛, 他. 日本語版 the Epworth Sleepiness Scale (JESS) ～これまで使用されていた多くの「日本語版」との主な差異と改訂～. 日呼吸会誌. 2006;44(11):896-8.［資料番号：5.4-12］
14) 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 池田俊也編. 健康プロファイル型尺度（SF-36 を中心に）. In: 臨床のための QOL 評価ハンドブック. 東京: 医学書院; 2001. p.34-44.［資料番号：5.4-13］
15) Sangal RB, Mitler MM, Sangal JM. Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy. Clin Neurophysiol. 1999;110:2131-5.［資料番号：5.4-14］