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）

2.7.3　臨床的有効性

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.3.3.1　試験対象集団 36
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 44
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 49
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 68
2.7.3.6　付録 73

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

略語・略号	英名	和名
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
BMI	Body Mass Index	体格指数
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity of Illness	全般重症度
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続陽圧呼吸
EDS	Excessive Daytime Sleepiness	日中の過度の眠気
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
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
MANOVA	Multivariate Analysis of Variance	多変量分散分析
Max	Maximum	最大値
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
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
QOL	Quality of Life	生活の質
REM	Rapid Eye Movement	急速眼球運動
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 REM Period	睡眠開始時 REM 期
VAS	Visual Analog Scale	視覚的評価スケール

2.7.3.1　背景及び概観

特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気（EDS）を対象とした国内外の臨床試験及び海外参考文献の一覧表を表 2.7.3.1-1 に示す.

国内では比較対照試験としてプラセボを対照とした第 III 相二重盲検比較試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）を実施し，その後，引き続きオープンラベルでの 52 週間投与の長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）を実施した．これらの国内 2 試験を評価資料とした.

その他, 評価資料として外挿可能な臨床試験は国内外で実施されておらず, 海外での臨床試験, 公表文献並びにナルコレプシーに伴う EDS を対象とした国内の二重盲検比較試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）及びオープンラベル試験（治験番号 CN-0302［資料番号：5.3.5.4-2］）を参考資料とした.

表 2.7.3.1-1　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]
	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
	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
	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
	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
	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
	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]
	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
	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]
	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

国内の臨床試験（評価資料）及び海外の比較対照試験（参考資料）の実施計画を以下に示す.

1)　国内試験

(1)　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,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を実施した.

対象は睡眠障害国際分類第 2 版（ICSD-2）に基づき，長時間睡眠を伴う特発性過眠症（特発性過眠症 with LST）又は長時間睡眠を伴わない特発性過眠症（特発性過眠症 without LST）と診断された患者のうち，日本語版エプワース眠気尺度（JESS）の合計スコアが 11 点以上の患者とした．年齢は 16 歳以上 65 歳未満（同意取得時）とし，ナルコレプシーやむずむず脚症候群（レストレスレッグス症候群）等に伴う EDS を呈する他の睡眠障害を合併する患者は除外した.

有効性の主要評価項目は最終評価時における覚醒維持検査（MWT）の平均睡眠潜時とし，副次評価項目として最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時，測定時期ごとの MWT 平均睡眠潜時，JESS 合計スコア，睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間，全般改善度（CGI-C），健康関連 QOL 尺度である SF-36（アキュート版）の下位尺度の合計スコアを設定した．また，夜間睡眠に及ぼす影響を検討するため，客観的指標として終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）の睡眠パラメータを採用した.

用法・用量は，モダフィニル 200 mg 又はプラセボを朝 1 回経口投与とし，投与期間は 3 週間とした．用量については，ナルコレプシー及び持続陽圧呼吸（CPAP）治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者を対象とした海外の臨床試験（「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.30 p.252,「OSAS」承認時　2.7.6.2 p.33）における治験薬投与前の反復睡眠潜時検査（MSLT）の平均睡眠潜時及び ICSD-2 における特発性過眠症患者の MSLT の平均睡眠潜時より，各疾患の眠気の程度は，CPAP 治療中の OSAS，特発性過眠症，ナルコレプシーの順に強くなると推測されること，国内外でのナルコレプシー及び CPAP 治療中の OSAS 患者に対するモダフィニルの臨床推奨用量がいずれも 200 mg/日であり，特発性過眠症患者の臨床推奨用量も他の疾患と同様に 200 mg/日と想定されることから 200 mg/日と設定した．用法については，国内の第 I 相試験（「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.1 p.1）において，モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回空腹時と食後投与にて検討した結果，両投与方法で薬物動態に差が認められなかったことから，投与に際して食事の前後は問わないとした.

投与期間については，特発性過眠症との類似性が高いと考えられるナルコレプシーを対象とした国内の第 III 相臨床試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1〔参考資料〕］），海外の第 III 相臨床試験（「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.29 p.226，2.7.6.30 p.252）では 3 週間投与でプラセボに対する有意性が示されていることから，ナルコレプシーを対象とした試験と同じく 3 週間と設定した.

症例数については，海外のナルコレプシーを対象とした臨床試験（「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.29 p.226，2.7.6.30 p.252）の有効性解析対象集団のうち，ICSD-2 の診断基準に従い特

発性過眠症と推測された症例の MWT の成績から設定した．すなわち，当該症例（モダフィニル 200 mg 群 10 例，プラセボ群 6 例）における MWT の平均睡眠潜時の投与 3 週後におけるベースラインからの変化量（Mean±SD）はモダフィニル 200 mg 群 3.83±4.68 分，プラセボ群-3.72±5.01 分であったことから，プラセボ群の変化量を 0 分，モダフィニル 200 mg 群とプラセボ群の平均値の差を 3.83 分，両群共通の標準偏差を 4.80 分と仮定した場合，プラセボ群に対するモダフィニル 200 mg 群の優越性を検証するために必要な例数は 1 群につき 34 例と算出された［t 検定，$\alpha = 0.05$（両側），$1-\beta = 0.90$］ことから，最大の解析対象集団（FAS）として目標症例数は 1 群 34 例（合計 68 例）と設定した．

主要評価項目の解析方法については，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）により投与群間の比較を行い，最小二乗平均（LSmean）に基づくプラセボ群に対するモダフィニル 200 mg 群の差の点推定値と 95%信頼区間を示すこととした．

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

第 III 相比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）に引き続き，本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するためにオープンラベルでの 52 週間の長期投与試験を実施した．対象患者は第 III 相比較対照試験の対象となった特発性過眠症患者のうち第 III 相比較対照試験を完了した患者で，長期投与試験における投与開始前の JESS 合計スコアが 11 点以上のものを対象とした．

用法・用量は，開始量を朝 1 回 200 mg/日の経口投与とした．投与開始後 21 日以上が経過し，かつ治療期 4 週の評価が終了し，規定の来院時の JESS 合計スコアが 11 点以上の患者で，医師が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した場合には 300 mg/日を上限に 100 mg/日単位で増量した．また，医師が有害事象の発現により減量の必要があると判断した場合には 100 mg/日単位で減量することとした（減量時期は問わない）．有効性の評価項目は，JESS 合計スコア，睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間，CGI-C 及び SF-36 とした．

2)　海外比較対照試験

海外で実施された臨床試験及び公表文献のうち，比較対照試験の実施計画を表 2.7.3.1-2 に示す．

海外で実施された比較対照試験 2 試験のうち，1 試験はプラセボを対照とした二重盲検クロスオーバー比較試験（治験番号 MOD-024［資料番号 5.3.5.1-2〔参考資料〕］）であり，用法・用量は二重盲検期にモダフィニル 200 mg を 1 日 2 回（朝 100 mg，昼 100 mg）又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とし，効果が十分でない患者には引き続き非盲検期としてモダフィニル 300 mg を 1 日 2 回（朝 200 mg，昼 100 mg）経口投与することとした．投与期間は二重盲検期では 1 期当たり 15 日間を 2 期（計 30 日間）とし，非盲検期では 15 日間とした．有効性の評価項目は患者の睡眠日誌に基づく項目とした．

残る 1 試験はプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験（医師主導治験：Mayer G ら，2015［資料番号 5.3.5.1-3〔参考資料〕］）であり，用法・用量はモダフィニル 200 mg を 1 日 2 回（朝 100 mg，昼 100 mg）又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とし，投与期間は 20 日間とした．有効性の評価項目はエプワース眠気尺度（ESS），MWT，全般重症度（CGI-S），睡眠日誌とした．

表 2.7.3.1-2　海外比較対照試験の実施計画

治験番号	対象疾患	治験デザイン	用法・用量	投与期間	有効性評価項目
MOD-024	単純又は非定型過眠症 ナルコレプシー	無作為化， 二重盲検， クロスオーバー， プラセボ対照， 続いて非盲検	二重盲検期: 200 mg を 1 日 2 回（朝 100 mg，昼 100 mg）経口投与 非盲検期 300 mg を 1 日 2 回（朝 200 mg，昼 100 mg）経口投与	二重盲検期 15 日間 ×2 期 非盲検期 15 日間	睡眠日誌に基づく下記項目 ・昼間の欠伸の回数 ・昼間のカタプレキシーの回数 ・昼間の睡眠発作の回数 ・夜間睡眠時間 ・睡眠潜時 ・夜間覚醒の回数
Mayer G ら，2015	特発性過眠症	無作為化， 二重盲検， 並行群間， プラセボ対照	200 mg を 1 日 2 回（朝 100 mg，昼 100 mg）経口投与	20 日間	・ESS ・MWT ・CGI-S ・睡眠日誌

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

評価資料である国内臨床試験，参考資料である海外比較対照試験及び後方視的研究の試験結果を以下に示す.

1)　国内試験

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

解析対象集団の内訳を図 2.7.3.2-1 に示す.

治験薬が 71 例に無作為に割付けられ，全例に投与された．FAS 及び安全性解析対象集団はいずれも 71 例［モダフィニル 200 mg 群（以下，200 mg 群）34 例，プラセボ群 37 例］であり，当該解析から除外された症例はなかった.

また，治験実施計画書に適合した集団（PPS）は，FAS から 9 例（200 mg 群 6 例，プラセボ群 3 例）を除いた 62 例（200 mg 群 28 例，プラセボ群 34 例）であった.

投与症例 71 例のうち完了症例は 70 例（200 mg 群 33 例，プラセボ群 37 例），中止症例は 200 mg 群 1 例であった.

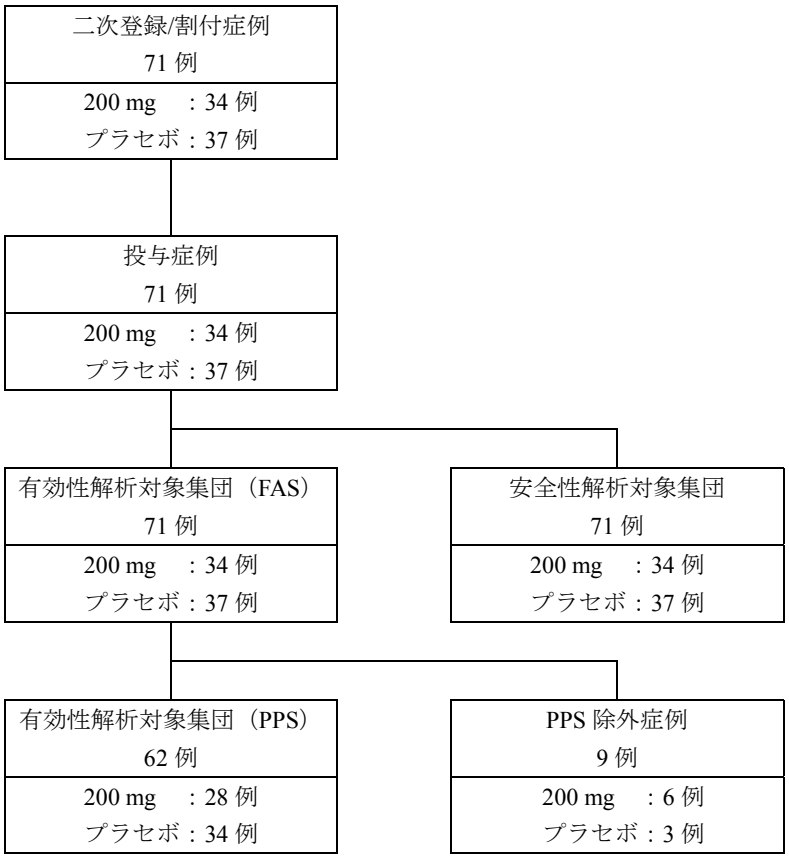


図 2.7.3.2-1　解析対象集団の内訳

FAS の患者背景は，200 mg 群，プラセボ群ともに男性及び女性の割合に大きな違いはみられず，平均年齢はそれぞれ 30.6 歳，27.9 歳，平均 BMI は 22.37，21.66，平均罹病期間は 11.7 年，10.1 年であった．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，その他はすべて特発性過眠症 without LST と診断された患者であった．また，EDS に対する前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．

a） 主要評価項目

有効性の主要評価項目である最終評価時における MWT 平均睡眠潜時について表 2.7.3.2-1，図 2.7.3.2-2 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 2.7.3.2-1　最終評価時における 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				変化量の群間差			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

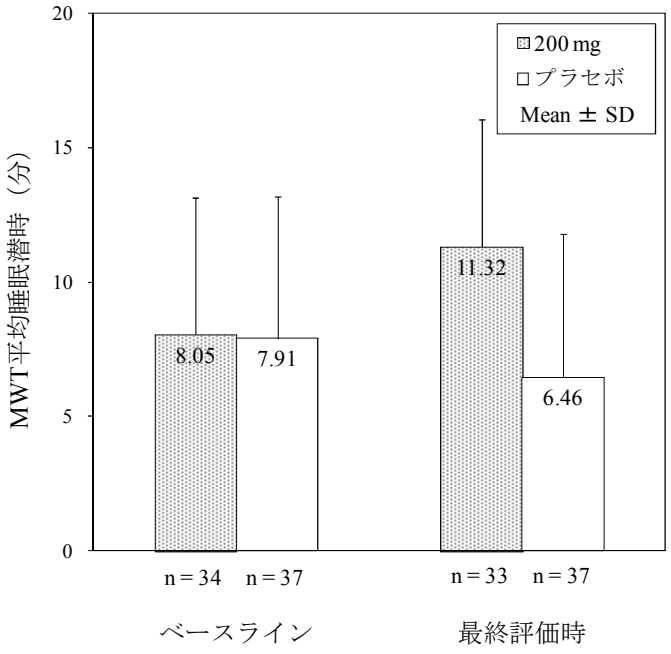


図 2.7.3.2-2　MWT 平均睡眠潜時（FAS）

b） 副次評価項目

I） 最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時

FAS の最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時を表 2.7.3.2-2，最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時のベースラインからの変化量を図 2.7.3.2-3 に示す.

最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時のベースラインからの変化量は，200 mg 群では 1 回目が 1.97 分（95%信頼区間：-1.15～5.09 分），2 回目が 6.35 分（95%信頼区間：3.97～8.73 分），3 回目が 3.64 分（95%信頼区間：0.66～6.61 分），4 回目が 2.59 分（95%信頼区間：-0.10～5.29 分）で，プラセボ群では 1 回目が-4.01 分（95%信頼区間：-5.96～-2.06 分），2 回目が-1.08 分（95%信頼区間：-3.38～1.22 分），3 回目が-0.93 分（95%信頼区間：-2.50～0.63 分），4 回目が 0.23 分（95%信頼区間：-1.42～1.88 分）であった.

表 2.7.3.2-2　最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時の推移（分）（FAS）

セッション	投与群	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
1 回目	200 mg	34	9.76 ± 7.29	33	11.42 ± 7.93	33	1.97 ± 8.79	-1.15 ～ 5.09
	プラセボ	37	10.57 ± 7.24	37	6.55 ± 6.66	37	-4.01 ± 5.85	-5.96 ～ -2.06
2 回目	200 mg	34	7.68 ± 5.57	33	13.65 ± 6.85	33	6.35 ± 6.71	3.97 ～ 8.73
	プラセボ	37	7.16 ± 6.75	37	6.08 ± 6.42	37	-1.08 ± 6.90	-3.38 ～ 1.22
3 回目	200 mg	34	7.26 ± 6.01	33	10.52 ± 7.50	33	3.64 ± 8.38	0.66 ～ 6.61
	プラセボ	37	6.74 ± 5.56	37	5.81 ± 5.96	37	-0.93 ± 4.69	-2.50 ～ 0.63
4 回目	200 mg	34	7.49 ± 5.67	33	9.70 ± 6.50	33	2.59 ± 7.60	-0.10 ～ 5.29
	プラセボ	37	7.16 ± 5.64	37	7.39 ± 6.76	37	0.23 ± 4.95	-1.42 ～ 1.88

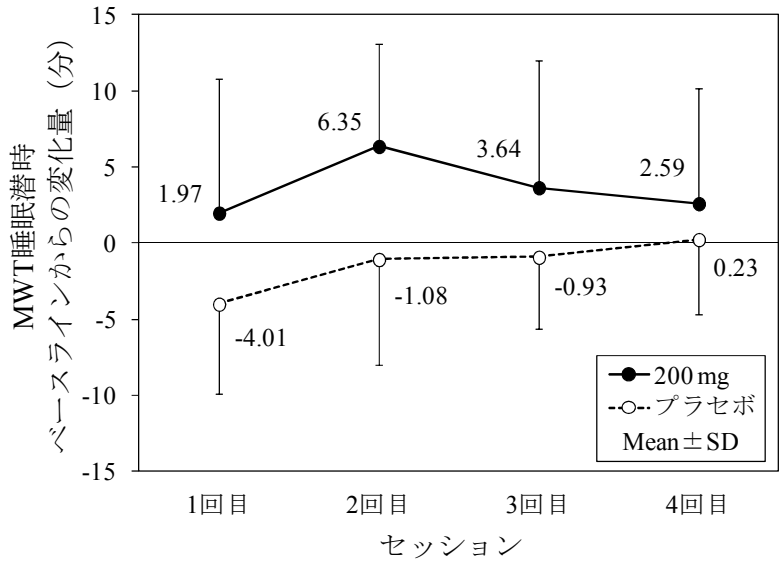


図 2.7.3.2-3　最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時の
ベースラインからの変化量（FAS）

また，FAS の最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時のベースラインからの変化量に関する投与群間比較（ベースライン値を共変量とした ANCOVA）の結果を表 2.7.3.2-3 に示す.

各セッションの変化量の群間差はそれぞれ 1 回目 5.41 分（95%信頼区間：2.33～8.49 分），2 回目 7.50 分（95%信頼区間：4.62～10.39 分），3 回目 4.64 分（95%信頼区間：1.70～7.57 分）であり，セッション 1～3 回目の MWT 睡眠潜時は 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に延長した（1 回目：$p < 0.001$，2 回目：$p < 0.001$，3 回目：$p = 0.002$，ANCOVA）．一方，4 回目の群間差は 2.34 分（95%信頼区間：-0.49～5.16 分）であり，両群間で有意差はみられなかった（$p = 0.103$，ANCOVA）.

表 2.7.3.2-3　最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時（FAS）

セッション	投与群	ベースライン		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	
1 回目	200 mg	34	9.76 ± 7.29	33	1.67	1.12	-0.57 ～ 3.91	5.41	1.54	2.33 ～ 8.49	p < 0.001
	プラセボ	37	10.57 ± 7.24	37	-3.74	1.06	-5.86 ～ -1.63				
2 回目	200 mg	34	7.68 ± 5.57	33	6.39	1.05	4.29 ～ 8.49	7.50	1.45	4.62 ～ 10.39	p < 0.001
	プラセボ	37	7.16 ± 6.75	37	-1.12	0.99	-3.10 ～ 0.86				
3 回目	200 mg	34	7.26 ± 6.01	33	3.67	1.07	1.54 ～ 5.80	4.64	1.47	1.70 ～ 7.57	p = 0.002
	プラセボ	37	6.74 ± 5.56	37	-0.96	1.01	-2.98 ～ 1.05				
4 回目	200 mg	34	7.49 ± 5.67	33	2.58	1.03	0.52 ～ 4.63	2.34	1.42	-0.49 ～ 5.16	p = 0.103
	プラセボ	37	7.16 ± 5.64	37	0.24	0.97	-1.70 ～ 2.18				

a：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

FAS の JESS 合計スコアの推移を表 2.7.3.2-4，図 2.7.3.2-4 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 1 週及び 3 週におけるベースラインからの変化量（LSmean）は，1 週で 200 mg 群-8.02 点，プラセボ群-2.22 点，3 週で 200 mg 群-7.06 点，プラセボ群-2.05 点であった．各評価時期の変化量の群間差は 1 週-5.80 点（95%信頼区間：-8.21～-3.39 点），3 週-5.01 点（95%信頼区間：-7.23～-2.78 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 2.7.3.2-4　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

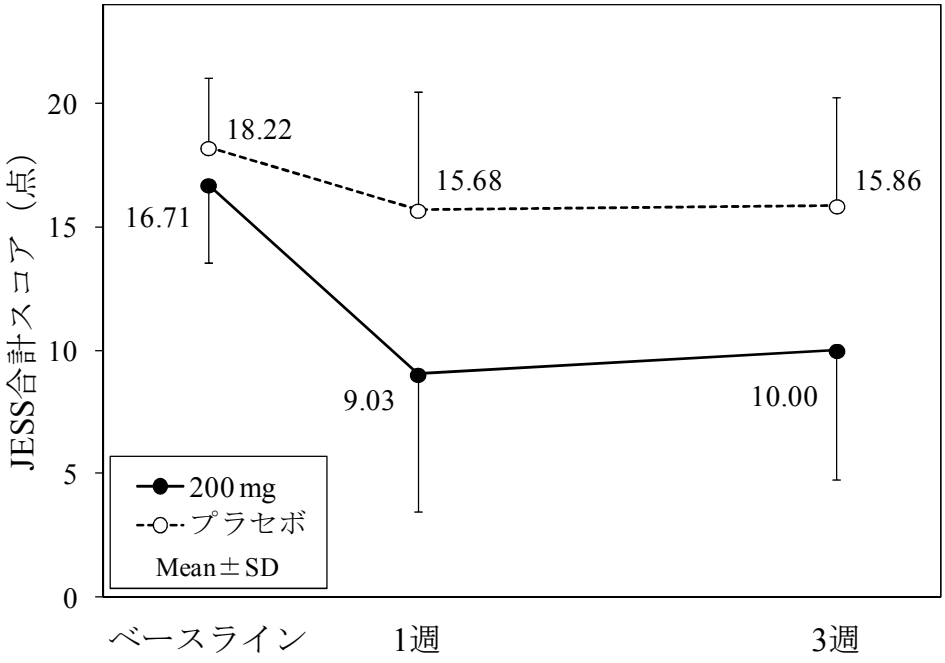


図 2.7.3.2-4　JESS 合計スコアの推移（FAS）

III）睡眠日誌における日中の眠気の回数（回/週）

FAS の睡眠日誌における日中の眠気の回数を表 2.7.3.2-5 に示す.

睡眠日誌における日中の眠気の回数は，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 1 週及び 3 週におけるベースラインからの変化量（LSmean）は，1 週で 200 mg 群-5.69 回/週，プラセボ群-2.14 回/週，3 週で 200 mg 群-4.99 回/週，プラセボ群-1.63 回/週であった．各評価時期の変化量の群間差は 1 週-3.56 回/週（95%信頼区間：-5.84～-1.27 回/週），3 週-3.37 回/週（95%信頼区間：-5.25～-1.48 回/週）であり，いずれの時期でも睡眠日誌における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 2.7.3.2-5　睡眠日誌における日中の眠気の回数（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）睡眠日誌における日中の眠気の時間（時間/週）

FAS の睡眠日誌における日中の眠気の時間を表 2.7.3.2-6 に示す.

睡眠日誌における日中の眠気の時間は，200 mg 群でベースライン 7.26 時間/週，1 週 2.62 時間/週，3 週 3.94 時間/週であり，プラセボ群でベースライン 9.86 時間/週，1 週 6.99 時間/週，3 週 7.73 時間/週であった.

1 週及び 3 週におけるベースラインからの変化量は，1 週で 200 mg 群-4.64 時間/週（95%信頼区間：-6.44～-2.84 時間/週），プラセボ群-2.87 時間/週（95%信頼区間：-4.76～-0.97 時間/週）であり，3 週で 200 mg 群-3.22 時間/週（95%信頼区間：-5.03～-1.41 時間/週），プラセボ群-2.13 時間/週（95%信頼区間：-4.34～0.08 時間/週）であった.

表 2.7.3.2-6　睡眠日誌における日中の眠気の時間（時間/週）（FAS）

評価時期	投与群	日中の眠気の時間		変化量		
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
ベースライン	200 mg	34	7.26 ± 7.00	-	-	-
	プラセボ	37	9.86 ± 11.37	-	-	-
1 週	200 mg	34	2.62 ± 4.30	34	-4.64 ± 5.16	-6.44 ～ -2.84
	プラセボ	37	6.99 ± 9.62	37	-2.87 ± 5.68	-4.76 ～ -0.97
3 週	200 mg	33	3.94 ± 4.91	33	-3.22 ± 5.10	-5.03 ～ -1.41
	プラセボ	37	7.73 ± 8.94	37	-2.13 ± 6.62	-4.34 ～ 0.08

V)　終夜 PSG における睡眠パラメータ

FAS の終夜 PSG における睡眠パラメータを表 2.7.3.2-7 に示す.

投与前後で変化がみられた睡眠パラメータのベースラインからの変化量は, 200 mg 群では総睡眠時間 11.86 分（95%信頼区間 : 2.85～20.88 分），中途覚醒時間-9.50 分（95%信頼区間 : -15.39～-3.61 分), 中途覚醒回数-4.1 回（95%信頼区間 : -8.0～-0.3 回), 入眠後の覚醒の比率-1.95%（95%信頼区間 : -3.14～-0.76%），覚醒反応指数-1.33（95%信頼区間 : -2.63～-0.04），睡眠効率 1.89%（95%信頼区間 : 0.60～3.18%), Stage N1 の出現時間-10.62 分（95%信頼区間 : -18.51～-2.73 分），Stage N2 の出現時間 17.73 分（95%信頼区間 : 5.36～30.09 分），Stage R の出現時間 8.68 分（95%信頼区間 : 0.15～17.22 分），Stage N1 の出現率-2.61%（95%信頼区間 : -4.47～-0.76%），Stage N2 の出現率 2.95%（95%信頼区間 : 0.47～5.44%）であった.

一方，プラセボ群では総就床時間 10.50 分（95%信頼区間 : 0.36～20.64 分）であった.

その他の睡眠パラメータについては，両群ともに投与前後で大きな変化はみられなかった.

表 2.7.3.2-7　終夜 PSG における睡眠パラメータ（FAS）

パラメータ		投与群	ベースライン		3 週		変化量		
			例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
総就床時間（分）		200 mg	34	502.34 ± 42.79	33	504.44 ± 40.40	33	2.62 ± 19.67	-4.35 ～ 9.60
		プラセボ	37	506.64 ± 39.56	37	517.14 ± 48.80	37	10.50 ± 30.41	0.36 ～ 20.64
睡眠期間（分）		200 mg	34	496.99 ± 43.16	33	498.79 ± 39.80	33	2.23 ± 21.05	-5.24 ～ 9.69
		プラセボ	37	500.65 ± 40.15	37	510.03 ± 48.37	37	9.38 ± 32.65	-1.51 ～ 20.26
総睡眠時間（分）		200 mg	34	461.87 ± 64.40	33	474.02 ± 58.29	33	11.86 ± 25.43	2.85 ～ 20.88
		プラセボ	37	473.49 ± 42.02	37	481.81 ± 52.41	37	8.32 ± 43.53	-6.19 ～ 22.84
中途覚醒時間（分）		200 mg	34	35.50 ± 42.10	33	25.30 ± 35.32	33	-9.50 ± 16.61	-15.39 ～ -3.61
		プラセボ	37	27.65 ± 21.49	37	28.77 ± 29.93	37	1.12 ± 29.43	-8.69 ～ 10.93
中途覚醒回数		200 mg	34	27.7 ± 13.6	33	22.7 ± 11.3	33	-4.1 ± 10.9	-8.0 ～ -0.3
		プラセボ	37	26.1 ± 12.4	37	27.4 ± 12.6	37	1.2 ± 10.2	-2.2 ～ 4.6
入眠後の覚醒の比率（%）		200 mg	34	7.28 ± 9.36	33	5.21 ± 7.87	33	-1.95 ± 3.36	-3.14 ～ -0.76
		プラセボ	37	5.49 ± 4.17	37	5.59 ± 6.07	37	0.09 ± 6.20	-1.98 ～ 2.16
覚醒反応指数		200 mg	34	11.02 ± 5.40	33	9.43 ± 4.82	33	-1.33 ± 3.65	-2.63 ～ -0.04
		プラセボ	37	10.44 ± 5.38	37	9.77 ± 4.25	37	-0.67 ± 3.99	-2.00 ～ 0.66
睡眠潜時（分）		200 mg	34	4.97 ± 3.25	33	5.12 ± 5.08	33	0.26 ± 4.69	-1.40 ～ 1.92
		プラセボ	37	5.50 ± 4.54	37	6.55 ± 6.54	37	1.05 ± 6.95	-1.26 ～ 3.37
レム睡眠潜時（分）		200 mg	34	93.40 ± 31.21	33	98.50 ± 53.06	33	6.41 ± 59.42	-14.66 ～ 27.48
		プラセボ	37	86.45 ± 37.30	37	80.00 ± 40.88	37	-6.45 ± 52.99	-24.11 ～ 11.22
睡眠効率（%）		200 mg	34	91.80 ± 9.38	33	93.84 ± 7.88	33	1.89 ± 3.64	0.60 ～ 3.18
		プラセボ	37	93.48 ± 4.38	37	93.23 ± 6.19	37	-0.25 ± 6.56	-2.44 ～ 1.94
各睡眠段階の出現時間（分）	Stage N1	200 mg	34	52.31 ± 32.27	33	40.77 ± 27.19	33	-10.62 ± 22.24	-18.51 ～ -2.73
		プラセボ	37	42.74 ± 23.27	37	40.96 ± 20.10	37	-1.78 ± 18.04	-7.80 ～ 4.23
	Stage N2	200 mg	34	244.96 ± 60.66	33	262.42 ± 51.97	33	17.73 ± 34.86	5.36 ～ 30.09
		プラセボ	37	254.14 ± 45.02	37	264.76 ± 44.16	37	10.62 ± 33.70	-0.61 ～ 21.86
	Stage N3	200 mg	34	63.26 ± 40.09	33	60.02 ± 44.29	33	-3.92 ± 26.84	-13.44 ～ 5.59
		プラセボ	37	66.14 ± 39.39	37	66.93 ± 44.72	37	0.80 ± 27.50	-8.37 ～ 9.97
	Stage R	200 mg	34	101.34 ± 30.44	33	110.80 ± 35.39	33	8.68 ± 24.07	0.15 ～ 17.22
		プラセボ	37	110.47 ± 29.19	37	109.16 ± 33.35	37	-1.31 ± 32.55	-12.16 ～ 9.54
各睡眠段階の出現率（%）	Stage N1	200 mg	34	11.65 ± 7.57	33	8.84 ± 6.05	33	-2.61 ± 5.23	-4.47 ～ -0.76
		プラセボ	37	9.14 ± 5.25	37	8.54 ± 4.07	37	-0.59 ± 4.38	-2.05 ～ 0.86
	Stage N2	200 mg	34	52.55 ± 9.68	33	55.40 ± 9.15	33	2.95 ± 7.02	0.47 ～ 5.44
		プラセボ	37	53.49 ± 7.18	37	55.13 ± 8.04	37	1.64 ± 8.03	-1.04 ～ 4.31
	Stage N3	200 mg	34	14.04 ± 9.21	33	12.60 ± 8.88	33	-1.60 ± 5.66	-3.61 ～ 0.41
		プラセボ	37	14.14 ± 8.52	37	13.96 ± 9.25	37	-0.17 ± 5.10	-1.87 ～ 1.53
	Stage R	200 mg	34	21.76 ± 5.63	33	23.17 ± 6.40	33	1.25 ± 5.10	-0.55 ～ 3.06
		プラセボ	37	23.23 ± 5.60	37	22.36 ± 6.05	37	-0.87 ± 6.15	-2.92 ～ 1.18

VI） CGI-C

FAS の CGI-C を表 2.7.3.2-8 に示す.

CGI-C が「軽度改善」以上である有効例の割合は，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，各評価時期の CGI-C の有効例の割合はいずれも 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）.

また，「中等度改善」以上の割合は，1 週では 200 mg 群 64.7%（34 例中 22 例），プラセボ群 21.6%（37 例中 8 例），3 週では 200 mg 群 54.5%（33 例中 18 例），プラセボ群 18.9%（37 例中 7 例）であった.

表 2.7.3.2-8　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

VII） SF-36（アキュート版）

FAS において，投与前後で変化がみられた 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」が-8.36 点（95%信頼区間：-15.08～-1.65 点）であった.

一方，プラセボ群では「日常役割機能（身体）」が 8.61 点（95%信頼区間：2.67～14.56 点），「体の痛み」が 8.22 点（95%信頼区間：0.02～16.42 点），「活力」が 9.46 点（95%信頼区間：4.73～14.19 点），「日常役割機能（精神）」が 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.

c） 結論

モダフィニルの 1 日 1 回 200 mg 投与により，客観的評価である MWT 平均睡眠潜時はプラセボに比し有意に延長し，主観的評価である JESS 合計スコア及び睡眠日誌における日中の眠気の回数もプラセボ群に比し有意に減少した．さらに，医師による全般的評価である CGI-C の有効例の割合は 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に高かった．

このように，本剤の特発性過眠症の EDS に対する有効性は客観的及び主観的に検証された．

なお，終夜 PSG での睡眠パラメータの変化から，モダフィニルによる夜間睡眠への影響は低いと考えられた．

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

症例の内訳を図 2.7.3.2-5 に示す.

登録症例 57 例全例にモダフィニルが投与され，全 57 例が有効性及び安全性ともに解析対象であった.

57 例のうち，28 週未満で 7 例，28 週以降で 3 例が中止された．52 週完了例は 47 例であった.

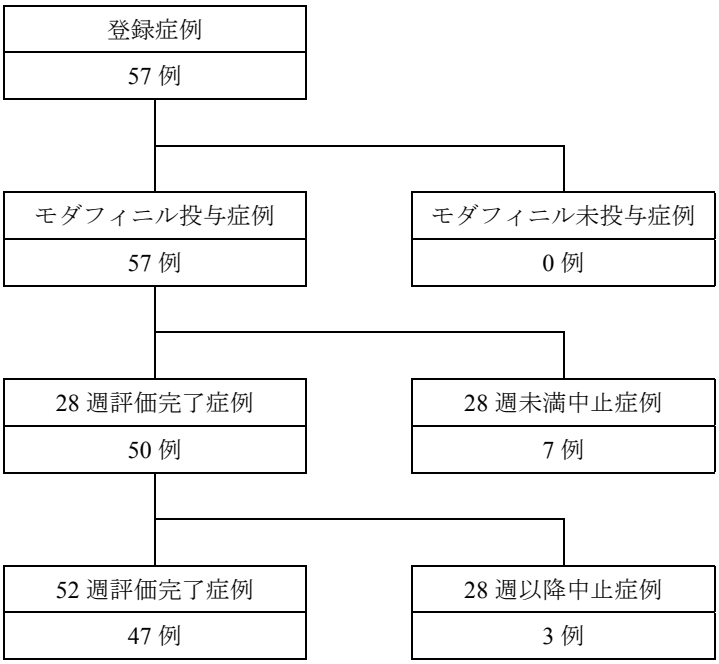


図 2.7.3.2-5　症例の内訳

患者背景は，男性 25 例（43.9%），女性 32 例（56.1%），平均年齢 29.2 歳，平均 BMI 21.70 であった．特発性過眠症 with LST と診断された患者は 1 例であり，その他はすべて特発性過眠症 without LST と診断された患者であった.

a)　JESS 合計スコア

JESS 合計スコアの推移を表 2.7.3.2-9，図 2.7.3.2-6 に示す.

JESS 合計スコアは，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 点であった.

表 2.7.3.2-9　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

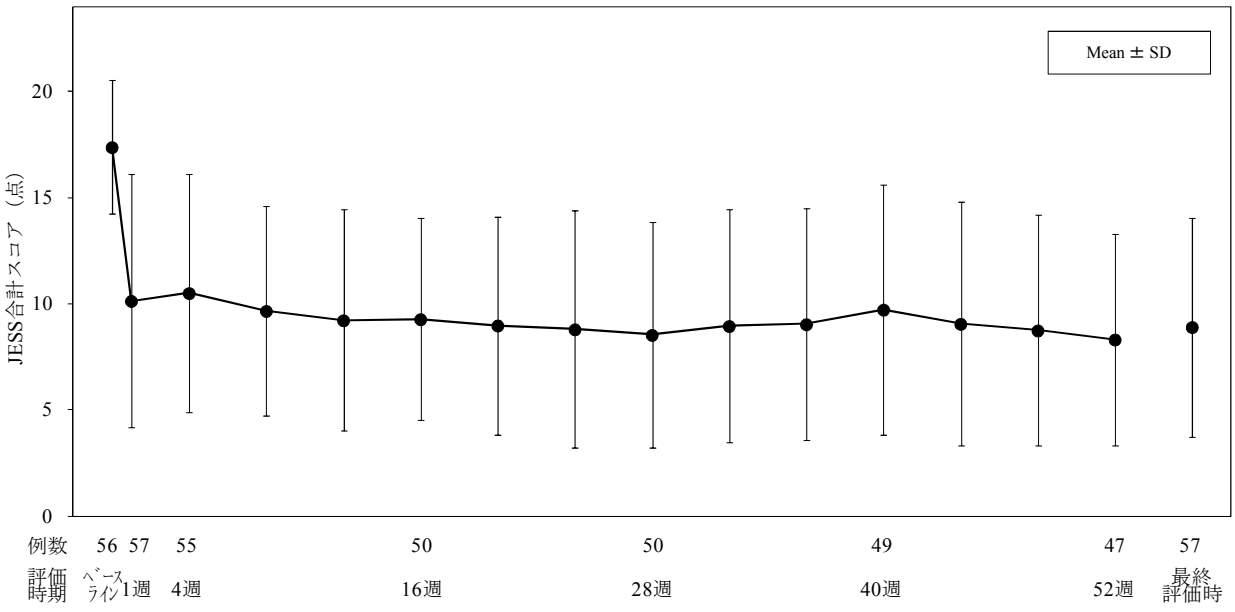


図 2.7.3.2-6　JESS 合計スコアの推移

モダフィニル投与開始後，最終評価時まで投与量の増減を行わなかった 21 例を 200 mg/日維持例とした．200 mg/日維持例における JESS 合計スコアの推移を表 2.7.3.2-10，図 2.7.3.2-7 に示す．

JESS 合計スコアは，ベースライン 16.55 点から 1 週で 8.62 点まで減少し，以降，4 週 7.20 点，16 週 6.44 点，28 週 5.61 点，40 週 5.72 点，52 週 5.50 点と推移した．

なお，52 週まで投与量の増減を行わず，200 mg/日が維持された症例は 18 例であった．

表 2.7.3.2-10　200 mg/日維持例における 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	20	16.55 ± 3.10	-	-	-
1 週	21	8.62 ± 5.01	20	-8.10 ± 4.66	-10.28 ～ -5.92
4 週	20	7.20 ± 3.37	19	-9.58 ± 4.05	-11.53 ～ -7.63
8 週	19	7.26 ± 2.26	18	-9.61 ± 3.87	-11.53 ～ -7.69
12 週	19	6.63 ± 2.63	18	-10.44 ± 4.25	-12.56 ～ -8.33
16 週	18	6.44 ± 1.65	17	-10.24 ± 3.47	-12.02 ～ -8.45
20 週	18	6.39 ± 2.89	17	-10.59 ± 4.84	-13.07 ～ -8.10
24 週	17	5.41 ± 2.60	16	-11.63 ± 4.30	-13.92 ～ -9.33
28 週	18	5.61 ± 2.81	17	-11.41 ± 3.89	-13.41 ～ -9.41
32 週	18	6.28 ± 2.78	17	-10.59 ± 4.57	-12.94 ～ -8.24
36 週	18	5.44 ± 2.38	17	-11.47 ± 4.17	-13.61 ～ -9.33
40 週	18	5.72 ± 2.65	17	-11.29 ± 4.13	-13.42 ～ -9.17
44 週	18	5.72 ± 2.56	17	-11.12 ± 4.27	-13.31 ～ -8.92
48 週	18	5.39 ± 2.48	17	-11.53 ± 4.29	-13.73 ～ -9.32
52 週	18	5.50 ± 2.46	17	-11.29 ± 4.27	-13.49 ～ -9.10

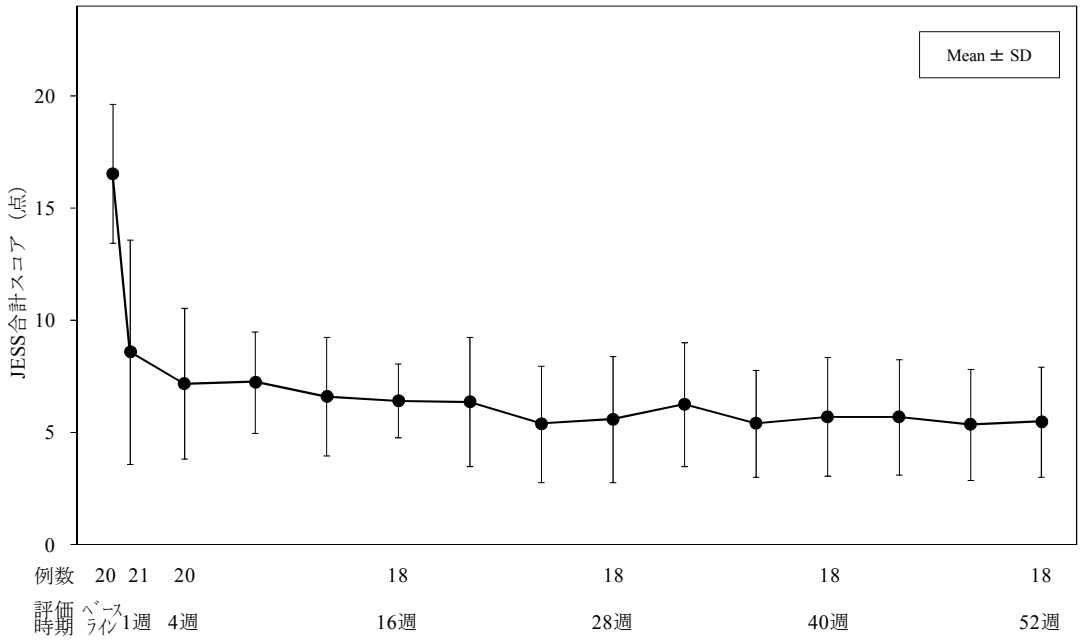


図 2.7.3.2-7　200 mg/日維持例における JESS 合計スコアの推移

本試験では，治療期 4 週以降の評価において，JESS 合計スコアが 11 点以上かつ増量に関して安全性並びに睡眠衛生に問題がない場合，増量することとした．増量による JESS 合計スコアの変化を表 2.7.3.2-11 に示す．

初回の投与量変更が 200 mg/日から 300 mg/日に増量された症例（増量例）は 18 例であり，JESS 合計スコアは増量前 14.56 点，増量後 11.89 点であった．増量前後の差（変化量）は-2.67 点（95%信頼区間：-4.39～-0.94 点）となり，JESS 合計スコアの減少がみられた．また，増量例 18 例のうち増量前の JESS 合計スコアが 11 点以上の 17 例で，増量後に JESS 合計スコアが減少した症例は 12 例（70.6%），11 点未満に減少した症例（正常化例）は 7 例（41.2%）であった．

表 2.7.3.2-11　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

また，有害事象の発現により減量の必要があると判断された場合，減量することとした（減量時期は問わない）．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症例 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 2.7.3.2-12 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，減量前後の差は 4.14 点（95%信頼区間：0.22～8.06 点）と，減量により JESS 合計スコアは増加した．しかしながら，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，JESS 合計スコアの減少がみられた．

表 2.7.3.2-12　減量による JESS 合計スコアの変化（点）

	n	Mean	SD	95%信頼区間	
				下限	上限
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

最終評価時における投与量別の JESS 合計スコアを表 2.7.3.2-13 に示す.

最終評価時における投与量別の JESS 合計スコアは，最終評価時の投与量が 100 mg/日の症例ではベースライン 16.00 点，最終評価時 7.60 点（ベースラインからの変化量：-8.40 点，95%信頼区間：-19.39～2.59 点），200 mg/日の症例ではベースライン 17.03 点，最終評価時 7.68 点（ベースラインからの変化量：-9.37 点，95%信頼区間：-11.36～-7.38 点），300 mg/日の症例ではベースライン 18.19 点，最終評価時 11.05 点（ベースラインからの変化量：-7.14 点，95%信頼区間：-10.09～-4.19 点）であった.

表 2.7.3.2-13　最終評価時における投与量別の JESS 合計スコア（点）

最終評価時一日投与量	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	5	16.00 ± 3.94	5	7.60 ± 5.73	5	-8.40 ± 8.85	-19.39 ～ 2.59
200 mg	30	17.03 ± 3.30	31	7.68 ± 4.68	30	-9.37 ± 5.33	-11.36 ～ -7.38
300 mg	21	18.19 ± 2.66	21	11.05 ± 5.24	21	-7.14 ± 6.48	-10.09 ～ -4.19

b） 睡眠日誌における日中の眠気の回数（回/週）

睡眠日誌における日中の眠気の回数の推移を表 2.7.3.2-14 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，以降ほぼ一定に推移した.

表 2.7.3.2-14　睡眠日誌における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） 睡眠日誌における日中の眠気の時間（時間/週）

睡眠日誌における日中の眠気の時間の推移を表 2.7.3.2-15 に示す.

日中の眠気の時間は，ベースライン 9.89 時間/週から 1 週で 4.82 時間/週に減少し，以降ほぼ一定に推移した.

表 2.7.3.2-15　睡眠日誌における日中の眠気の時間の推移（時間/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	9.89 ± 12.02	-	-
1 週	57	4.82 ± 8.46	-5.08 ± 6.63	-6.83 ～ -3.32
4 週	55	5.25 ± 7.94	-4.71 ± 8.74	-7.07 ～ -2.35
8 週	52	4.79 ± 7.32	-5.55 ± 9.46	-8.19 ～ -2.92
12 週	52	4.14 ± 6.42	-6.20 ± 8.58	-8.59 ～ -3.81
16 週	50	4.17 ± 6.75	-6.43 ± 9.59	-9.16 ～ -3.70
20 週	50	4.55 ± 6.69	-6.05 ± 10.23	-8.96 ～ -3.14
24 週	49	4.72 ± 7.83	-6.06 ± 10.86	-9.18 ～ -2.94
28 週	50	4.38 ± 6.43	-6.22 ± 10.08	-9.08 ～ -3.36
32 週	48	4.33 ± 6.17	-5.92 ± 10.48	-8.97 ～ -2.88
36 週	49	5.61 ± 8.90	-4.99 ± 11.64	-8.33 ～ -1.65
40 週	49	4.36 ± 7.21	-6.24 ± 10.08	-9.14 ～ -3.35
44 週	48	4.68 ± 7.21	-6.11 ± 9.65	-8.91 ～ -3.31
48 週	48	4.73 ± 7.51	-6.05 ± 10.61	-9.13 ～ -2.97
52 週	47	4.08 ± 6.54	-6.40 ± 10.61	-9.51 ～ -3.28

d) CGI-C

CGI-C を表 2.7.3.2-16 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.

また,「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.

表 2.7.3.2-16　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)

e) SF-36

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.

ｆ） 結論

JESS 合計スコアはモダフィニル投与後 1 週より減少し，合計スコアの減少は 52 週間維持された．

睡眠日誌による日中の眠気の回数及び時間はともに投与後 1 週から減少し，その減少は 52 週間維持され，CGI-C の有効例（軽度改善以上）の割合は 4 週，16 週，28 週，40 週及び 52 週のいずれの評価時期でも 90%以上であった．

SF-36 のスコアについては，投与前後で大きな変化はみられなかった．

以上より，本剤の長期間投与による特発性過眠症に伴う EDS に対する有効性が確認された．

投与量について，57 例中 21 例は最終評価時まで増減量はなく，200 mg/日が維持された．一方，初回の投与量の変更が 200 mg/日から 300 mg/日へ増量された 18 例の増量前後の差（変化量）は-2.67 点（95%信頼区間：-4.39～-0.94 点）であり，増量により JESS 合計スコアの減少がみられ, 200 mg/日から 300 mg/日への増量効果が示唆された. また, 初回の投与量変更で 200 mg/日から 100 mg/日へ減量, かつ減量前後で JESS の評価のある 14 例の減量前後の差は 4.14 点（95%信頼区間：0.22～8.06 点）であり，減量により JESS 合計スコアは増加した．しかしながら，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，JESS 合計スコアの減少がみられた．

2)　海外試験

(1)　比較対照試験

a)　第 III 相比較対照試験（治験番号 MOD-024［資料番号 5.3.5.1-2〔参考資料〕］）

解析対象集団の内訳を図 2.7.3.2-8 に示す.

傾眠を有する単純又は非定型の過眠症患者 6 例，ナルコレプシー患者 34 例の計 40 例が治験に組み入れられ，割付が行われたが，主要項目に関して平均値から 2 標準偏差以上の差が認められたナルコレプシー患者 4 例が解析から除外され，36 例が解析対象となった.

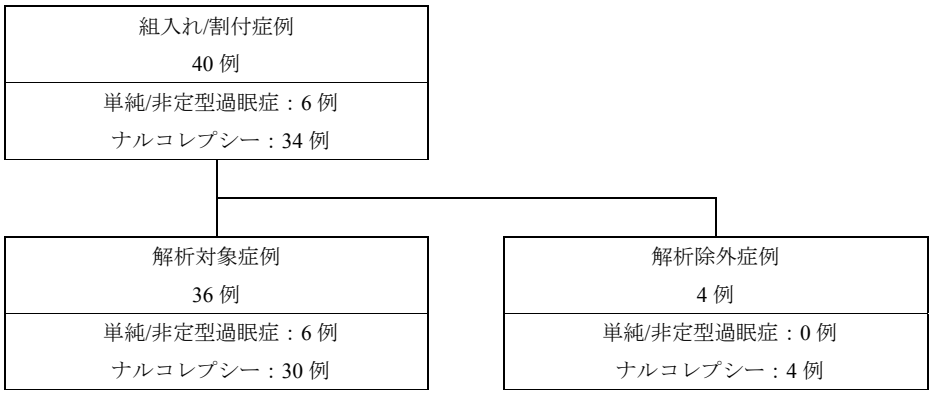


図 2.7.3.2-8　解析対象集団の内訳

解析対象症例（36 例）の投与順序群の割付について表 2.7.3.2-17 に示す.

表 2.7.3.2-17　投与順序群の割付

単純又は非定型の過眠症（6 例）	
モダフィニル 200 mg →プラセボ	プラセボ→ モダフィニル 200 mg
4 例	2 例

ナルコレプシー（30 例）	
モダフィニル 200 mg →プラセボ	プラセボ→ モダフィニル 200 mg
10 例	20 例

患者背景は，ナルコレプシー患者で男性が多かった．単純又は非定型の過眠症患者及びナルコレプシー患者の平均年齢（Min～Max）はそれぞれ 53±12（33～73）歳及び 42±13（13～64）歳であった．また，ナルコレプシー患者では，カタプレキシーを伴うものが大半を占めた.

I） 単純又は非定型の過眠症患者（6 例）

昼間の睡眠発作の回数はモダフィニルでプラセボに比し有意に減少したが（$p < 0.05$, 2 sample t-test），夜間の覚醒回数，昼間の欠伸の回数，昼間のカタプレキシーの回数，夜間睡眠時間及び睡眠潜時では有意差はなかった．

患者評価では，「モダフィニルが好ましい」としたもの 4 例，「どちらともいえない」としたもの 2 例であった．

II） ナルコレプシー患者（30 例）

モダフィニル投与により，昼間の欠伸の回数（30 例（評価例数，以下同様））及び昼間の睡眠発作の回数（29 例）はプラセボに比し有意に減少した（いずれも $p < 0.05$，2 sample t-test）．夜間の覚醒回数（28 例）は，プラセボに比し減少したが有意差はなかった．夜間睡眠時間（28 例）に対してモダフィニルは影響を及ぼさなかった．昼間のカタプレキシーの回数（28 例）に対して両投与群間で有意差は認められなかった．睡眠潜時（26 例）は両投与群間で有意差は認められなかった．

患者評価（30 例）では，「モダフィニルが好ましい」としたもの 20 例，「プラセボが好ましい」としたもの 3 例，「どちらともいえない」としたもの 7 例であった．

b)　**プラセボ対照二重盲検並行群間試験（Mayer G ら，2015［資料番号 5.3.5.1-3〔参考資料〕］）**

本試験には特発性過眠症患者 33 例が登録され，このうちベースラインで中止した 1 例及びスクリーニングで脱落した 1 例を除いた 31 例（モダフィニル群 17 例，プラセボ群 14 例）が解析対象となった．

患者背景は，罹病期間がモダフィニル群に比しプラセボ群で長い傾向がみられたが，その他の性別，年齢等に両群間で有意差はみられなかった．

I)　ESS

投与終了時（3 週）における ESS 合計スコアを表 2.7.3.2-18 に示す．

ESS 合計スコアの投与終了時（3 週）におけるベースラインからの変化量は，モダフィニル群でプラセボ群と比較して有意に減少した（p = 0.023，t-test）．

また，ESS 合計スコアが正常化（10 点以下）した有効例は，モダフィニル群は 17 例中 12 例（70.6%）であり，プラセボ群 14 例中 3 例（21.4%）と比較して有意に高い有効率であった（p = 0.0113，χ^2 検定）．

なお，モダフィニル群の正常化例と非正常化例では，年齢，性別，発症年齢，罹病期間，前治療, BMI, ベースラインにおける ESS 合計スコア又は MWT 睡眠潜時に差はみられなかった．

表 2.7.3.2-18　投与終了時（3 週）における ESS 合計スコア（点）

投与群	例数	ベースライン（V2）[a]	投与終了時（3 週：V5）[a]	変化量 [a]	検定 [b]	Effect size
モダフィニル	17	15.00 (12.57～16.13)	8.00 (6.42～11.58)	-6.00 (-7.67～-2.92)	p = 0.023	0.6376
プラセボ	14	14.00 (13.55～15.45)	13.00 (10.15～15.14)	-1.50 (-3.80～0.089)		

a：上段；中央値，下段；95%信頼区間　　V：Visit
b：t-test

また，投与群，評価時点を要因とした多変量分散分析（MANOVA）では，投与群と評価時期の交互作用項が有意であり，モダフィニル群のみ投与期間中では 1 週，2 週及び 3 週で ESS 合計スコアが減少した（p = 0.0076）．

II） MWT

MWT 平均睡眠潜時の結果を表 2.7.3.2-19 に示す.

MWT 平均睡眠潜時の投与終了時（3 週）におけるベースラインからの変化量について，モダフィニル群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった.

表 2.7.3.2-19　MWT 平均睡眠潜時（分）

投与群	例数	ベースライン（V2）	投与終了時（3 週：V5）	変化量
モダフィニル	15	12.50 (8.70～18.47)	15.00 (10.88～26.01)	3.00 (0.11～9.61)
プラセボ	14	13.51 (8.85～18.89)	11.32 (9.42～21.33)	0.19 (-2.94～5.96)

上段：中央値，下段：95%信頼区間
V：Visit

また，各評価時期（ベースライン，1 週，3 週）における MWT 平均睡眠潜時についても，両群間に有意差はみられなかったが，モダフィニル群では投与期間が長くなるにつれて平均睡眠潜時が延長する傾向がみられ，Post-hoc 解析により，モダフィニル群のみ 3 週でベースラインと比較して有意に延長した（$p < 0.05$，t-test）.

MWT のセッションごとにおける睡眠潜時については，モダフィニル群で 1 週及び 3 週の第 1 セッションの睡眠潜時がベースラインと比較して有意に延長しており（$p < 0.05$），これらは同じ評価時期のプラセボ群と比較して有意差がみられた（$p < 0.05$）.

III） CGI-S

投与終了時（3 週）における CGI-S の結果を表 2.7.3.2-20 に示す.

モダフィニル群では投与終了時（3 週）におけるベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して有意に減少した（$p = 0.0276$，Wilcoxon's non-parametric test）.

表 2.7.3.2-20　投与終了時（3 週）における CGI-S

投与群	例数	ベースライン（V2）[a]	投与終了時（3 週：V5）[a]	変化量 [a]	検定 [b]	Effect size
モダフィニル	16	6.00 (5.46～6.16)	5.00 (3.64～5.24)	-1.00 (-2.26～-0.31)	p = 0.0276	0.612
プラセボ	14	6.00 (5.45～6.12)	5.50 (4.94～5.92)	0.00 (-0.84～0.13)		

a：上段；中央値，下段；95%信頼区間　　V：Visit
b：Wilcoxon's non-parametric test

Ⅳ） 睡眠日誌

「Evening Questionnaire」の結果を表 2.7.3.2-21 に示す.

有効性/パフォーマンス，疲労感，1 週間当たりの居眠りの回数は，投与群と評価時期の交互作用項が有意であった（それぞれ p = 0.0002，p = 0.0023，p = 0.0026，MANOVA）.

有効性/パフォーマンス及び疲労感は，2 週，3 週でプラセボ群と比較して有意に改善がみられた．また，1 週間当たりの居眠りの回数は両群とも 1 週から 2 週までに半減していた．この効果はモダフィニル群では投与期間中安定していたが，その後 1 週の離脱期間で居眠り回数の増加がみられた．1 週間当たりの日中の合計睡眠時間についても同様であった.

一方，「Morning Questionnaire」では両群間に有意な差はみられなかった.

表 2.7.3.2-21　「Evening Questionnaire」の結果

項目	投与群	ベースライン（V1-V2）	1 週（V2-V3）	2 週（V3-V4）	3 週（V4-V5）	離脱期（V5-V6）	MANOVA Group × Week interaction
緊張-弛緩（6 段階，1-6，逆スケール）[a]	モダフィニル	3.68 ± 0.98	4.04 ± 1.10	4.19 ± 0.91	4.15 ± 1.08	3.78 ± 0.98	NS
	プラセボ	4.15 ± 1.04	4.09 ± 1.03	3.99 ± 1.03	4.11 ± 1.05	4.14 ± 1.06	
	P 値[b]	-	-	-	-	-	
有効性/パフォーマンス（6 段階，1-6，逆スケール）[a]	モダフィニル	3.75 ± 0.80	2.93 ± 1.12	2.58 ± 0.75	2.60 ± 0.83	3.24 ± 0.86	F = 6.0741 P = 0.0002
	プラセボ	3.26 ± 0.72	3.22 ± 0.95	3.46 ± 0.82	3.28 ± 0.80	2.95 ± 0.80	
	P 値[b]	0.090	NS	0.007	0.033	NS	
疲労感（4 段階，0-3）[a]	モダフィニル	1.80 ± 0.60	1.21 ± 0.87	1.06 ± 0.68	1.07 ± 0.72	1.64 ± 0.66	F = 4.4994 P = 0.0023
	プラセボ	1.66 ± 0.68	1.51 ± 0.64	1.79 ± 0.58	1.74 ± 0.60	1.50 ± 0.73	
	P 値[b]	NS	NS	0.005	0.013	NS	
1 週間当たりの居眠りの回数	モダフィニル	3.625 ± 1.20	1.94 ± 1.69	2.07 ± 1.98	1.56 ± 1.63	3.125 ± 2.03	F = 4.43369 P = 0.0026
	プラセボ	2.21 ± 1.81	1.00 ± 1.18	1.85 ± 1.625	2.00 ± 1.87	1.27 ± 1.79	
	P 値[b]	0.053	0.093	NS	NS	0.022	
1 週間当たりの日中の合計睡眠時間（min）	モダフィニル	224.06 ± 161.77	85.31 ± 97.23	92.00 ± 111.46	99.69 ± 135.11	199.06 ± 170.36	F = 2.4361 P = 0.0527
	プラセボ	114.64 ± 109.55	42.86 ± 63.99	72.69 ± 85.06	92.69 ± 116.5	63.63 ± 100.50	
	P 値[b]	0.042	NS	NS	NS	0.026	
アルコール摂取日数	モダフィニル	0.75 ± 1.48	0.56 ± 1.26	0.67 ± 1.11	0.81 ± 1.33	0.69 ± 1.30	NS
	プラセボ	0.50 ± 0.76	0.43 ± 0.76	0.92 ± 1.50	0.46 ± 0.78	0.09 ± 0.30	
	P 値[b]	-	-	-	-	-	
1 週間当たりの合計アルコール単位	モダフィニル	1.33 ± 1.96	1.37 ± 3.20	1.33 ± 2.68	1.53 ± 2.20	1.25 ± 1.94	NS
	プラセボ	0.94 ± 1.78	1.11 ± 2.00	3.12 ± 6.33	1.46 ± 3.15	0.18 ± 0.60	
	P 値[b]	-	-	-	-	-	
就寝時刻（消灯）[a]	モダフィニル	23:20 ± 1:20	23:44 ± 1:07	23:49 ± 1:21	23:30 ± 1:05	23:19 ± 1:24	NS
	プラセボ	22:56 ± 1:01	23:12 ± 1:12	23:07 ± 1:14	23:02 ± 0:53	23:19 ± 1:18	
	P 値[b]	-	-	-	-	-	

a：1 週間当たりの平均（患者ごとの 1 週間当たりの平均に基づく）　（Mean ± SD）
b：MANOVA で有意であった場合のみ，群間比較（*post-hoc* t-test）を実施　V：Visit，NS：有意差なし

(2) **後方視的研究**（Lavault S ら，2011［**資料番号** 5.3.5.2-6〔**参考資料**〕］）

本研究は特発性過眠症患者 104 例及びナルコレプシー患者 126 例が対象となった.

患者背景は，年齢及び BMI では，特発性過眠症群とナルコレプシー群との間に有意差はみられなかったが，女性の割合が特発性過眠症群で有意に高かった（$p = 0.01$，χ^2 検定）.

また，疾患の発症年齢及び診断時年齢，モダフィニル治療前の ESS 合計スコアは両群とも同程度であったが，診断後の治療期間は特発性過眠症群の方が有意に短かった（$p < 0.001$, 2 sample t-test）.

他の中枢神経刺激薬を併用した患者は，特発性過眠症群では methylphenidate 3 例，dextroamphetamine 1 例，ナルコレプシー群では methylphenidate 1 例，mazindol 1 例，sodium oxybate 1 例であった.

モダフィニルの最大投与量は，特発性過眠症群でナルコレプシー群よりも低用量の傾向があり（$p = 0.051$，2 sample t-test），特発性過眠症群のうち極端に高用量であった 2 例（800 mg/日，1600 mg/日）を除いた場合，特発性過眠症群の平均投与量は 301±135 mg/日となり，ナルコレプシー群（363±140 mg/日）と比較して有意に低用量であった（$p = 0.0009$，2 sample t-test）.

a)　特発性過眠症 with/without LST 患者における有効性評価

特発性過眠症 with LST 群及び特発性過眠症 without LST 群における有効性の比較を表 2.7.3.2-22 に示す.

ベースラインにおける ESS 合計スコアは，特発性過眠症 without LST 群に比し，特発性過眠症 with LST 群で有意に低値であった（p = 0.001，2 sample t-test）．また，モダフィニル治療後の ESS の変化量（減少量）は，特発性過眠症 without LST 群に比し，特発性過眠症 with LST 群で有意に小さかった（p = 0.02，2 sample t-test）．一方，視覚的評価スケール（VAS）や CGI-C（中等度改善以上）については両群間に有意な差はみられなかった（VAS：p = 0.12，2 sample t-test，CGI-C：p = 0.96，χ^2 検定）.

なお，モダフィニル治療後の ESS 合計スコアは，特発性過眠症 without LST 群ではベースラインと比較して有意に減少していたが（p < 0.001，paired t-test），特発性過眠症 with LST 群では有意差はみられなかった（p = 0.11，paired t-test）.

表 2.7.3.2-22　特発性過眠症 with LST 及び特発性過眠症 without LST 患者における有効性の比較

	特発性過眠症 with LST （n = 60）	特発性過眠症 without LST （n = 44）	検定
最大投与量（mg/日）	343 ± 228 （n = 58）	285 ± 127 （n = 43）	p = 0.11[a]
ベースラインにおける ESS（点）	15.1 ± 3.9 （n = 45）	18.0 ± 3.6 （n = 32）	p = 0.001[a]
モダフィニル治療後の ESS（点）	13.7 ± 4.7 （n = 48）	12.9 ± 5.8 （n = 39）	p = 0.52[a]
モダフィニル治療後の ESS の変化量（点）	-1.3 ± 4.8 （n = 36）	-4.3 ± 5 （n = 27）	p = 0.02[a]
VAS（0-10）	6.5 ± 2.9 （n = 56）	7.4 ± 2.5 （n = 42）	p = 0.12[a]
CGI-C における中等度改善 以上の割合（%）	90.2 （n = 41）	87.9 （n = 33）	p = 0.96[b]

a：2 sample t-test　　（Mean ± SD）
b：χ^2 検定

b）　特発性過眠症及びナルコレプシー患者における有効性評価

特発性過眠症群及びナルコレプシー群における有効性の比較を表 2.7.3.2-23 に示す.

モダフィニル治療後の ESS 合計スコアは，特発性過眠症群がナルコレプシー群に比し，有意に低値を示したが（p = 0.03，2 sample t-test），モダフィニル治療後の ESS 合計スコアの変化量は，両群間に有意差はみられなかった（p = 0.63，2 sample t-test）．一方，モダフィニル治療後の ESS 合計スコアは，両群ともにベースラインに比し有意に減少した（特発性過眠症群：p < 0.001，ナルコレプシー群：p < 0.001，paired t-test）.

また，両群ともに VAS では効果が認められ，CGI-C では中等度改善以上の割合が高率であったが，いずれも両群間に有意差はみられなかった（VAS：p = 0.25，2 sample t-test，CGI-C：p = 0.17，χ^2 検定）.

表 2.7.3.2-23　特発性過眠症及びナルコレプシー患者における有効性の比較

	特発性過眠症 （n = 104）	ナルコレプシー （n = 126）	検定
最大投与量（mg/日）	318 ± 192 （n = 104）	363 ± 140 （n = 126）	p = 0.051[a]
モダフィニル治療後の ESS（点）	13.3 ± 5.2 （n = 88）	14.9 ± 4.9 （n = 110）	p = 0.03[a]
モダフィニル治療後の ESS の変化量（点）	-2.6 ± 5.1 （n = 63）	-3.0 ± 5.1 （n = 59）	p = 0.63[a]
VAS（0-10）	6.9 ± 2.7 （n = 104）	6.5 ± 2.5 （n = 119）	p = 0.25[a]
CGI-C における中等度改善 以上の割合（%）	89.3 （n = 75）	96.3 （n = 81）	p = 0.17[b]

a：2 sample t-test　　（Mean ± SD）
b：χ^2 検定

モダフィニルの最大投与量は，特発性過眠症群でナルコレプシー群よりも低用量の傾向があるため，ESS の変化量，VAS 又は CGI-C を目的変数とし，投与量を共変量とした多変量解析を実施した結果，モダフィニルの有効性について特発性過眠症群とナルコレプシー群との間に差は認められなかった（ESS の変化量：p = 0.61，VAS：p = 0.32，CGI-C：p = 0.10）.

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

1)　診断基準

国内試験，海外比較対照試験及び後方視的研究並びにナルコレプシー患者を対象とした国内試験の診断基準を表 2.7.3.3.1-1 に示す.

国内の 2 試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］, CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）は，ICSD-2 に基づき，特発性過眠症 with LST 又は特発性過眠症 without LST と診断された患者が対象となった．ICSD-2 による特発性過眠症の診断基準を表 2.7.3.3.1-2 に示す.

海外の比較対照試験 2 試験のうち 1 試験（治験番号 MOD-024［資料番号 5.3.5.1-2〔参考資料〕］）は，睡眠障害国際診断分類（ICSD）の初版が制定された 1990 年以前に実施された試験であるため，特発性過眠症の診断基準が明確ではないが，他の 1 試験（Mayer G ら，2015［資料番号 5.3.5.1-3〔参考資料〕］）は，ICSD-2 に基づき，特発性過眠症 without LST と診断された患者が対象となった．海外の後方視的研究（Lavault S ら，2011［資料番号 5.3.5.2-6〔参考資料〕］）は，ICSD-2 の基準ではないが，それに準じた基準により診断された特発性過眠症 with LST，特発性過眠症 without LST 又はナルコレプシーと診断された患者が対象となった.

なお，国内のナルコレプシー患者を対象とした 2 試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］，治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）は，ICSD に基づきナルコレプシーと診断された患者が対象となった.

表 2.7.3.3.1-1　各試験の診断基準

試験名 （治験番号）	対象疾患	診断基準	治験期間	備考
国内第 III 相 （CN-801-0306）	特発性過眠症	ICSD-2	20[redacted]～ 20[redacted]	特発性過眠症 with LST 特発性過眠症 without LST
国内長期投与 （CN-801-0307）	特発性過眠症	ICSD-2	20[redacted]～ 20[redacted]	特発性過眠症 with LST 特発性過眠症 without LST
海外第 III 相 （MOD-024）	単純又は非定型過眠症 ナルコレプシー	-	19[redacted]年～ 19[redacted]年	1990 年の ICSD 初版の制定前に開始した試験 ・選択基準：眠気が原因の単純又は非定型過眠症あるいはナルコレプシーと診断された患者で，その症状が睡眠日誌及び 36 時間ポリグラフ検査により確認された患者 ・除外基準：内分泌あるいは代謝性疾患の過眠症患者
医師主導治験 （Mayer G ら，2015）	特発性過眠症	ICSD-2	2009 年～ 2011 年	特発性過眠症 without LST
後方視的研究 （Lavault S ら， 2011）	特発性過眠症 ナルコレプシー	-	2007 年～ 2010 年	以下の基準及び各疾患の診断基準に沿って診断された患者 1) 3 ヵ月間，毎日日中の強い眠気がある患者 2) 他の睡眠障害，身体疾患や精神疾患，薬物使用又は物質使用障害では説明できず，行動誘発性睡眠不足症候群ではない患者 ［特発性過眠症］ a) 特発性過眠症 without LST 1) 終夜 PSG の総睡眠時間が 6 時間以上であり，翌日の MSLT で平均睡眠潜時が 8 分未満かつ睡眠開始時 REM 期（SOREMP）が 1 回以下 b) 特発性過眠症 with LST 以下のいずれかを満たす場合 1) 24 時間モニタリングで総睡眠時間が 11 時間以上 2) 24 時間モニタリングが未実施の場合は，終夜 PSG の総睡眠時間が 10 時間以上かつ MSLT の平均睡眠潜時が 8 分未満 ［ナルコレプシー］ 1) 明確なカタプレキシーがみられる 2) 終夜 PSG の総睡眠時間が 6 時間以上であり，翌日の MSLT で平均睡眠潜時が 8 分未満かつ SOREMP が 2 回以上
ナルコレプシーを対象とした 国内第 III 相 （CN-0301）	ナルコレプシー	ICSD	20[redacted]～ 20[redacted]	ICSD に基づいた以下の基準 I・II によりナルコレプシーと診断された患者 ［基準 I］ 日中反復する居眠りがほとんど毎日少なくとも 3 ヵ月間にわたりみられ，かつ強い情動に伴って起こる姿勢筋緊張の突然の両側性の喪失（カタプレキシー）があるもの． ［基準 II］ 過度の眠気又は突然の筋力低下の訴えがあり，睡眠麻痺，入眠時幻覚，自動症，又は主要な睡眠エピソードの分断の随伴特徴があり，さらに終夜 PSG で a）睡眠潜時 10 分以下あるいは b）レム睡眠潜時が 20 分以下，MSLT 記録で c）平均睡眠潜時が 5 分以下あるいは d）2 回以上の SOREMP，の a）～d）のうち一つ以上が認められているもの．なお，症状を説明し得る内科的疾患又は精神医学的障害がないこと．
ナルコレプシーを対象とした 国内長期投与 （CN-0302）	ナルコレプシー	ICSD	20[redacted]～ 20[redacted]	（上記，CN-0301 試験と同様）

表 2.7.3.3.1-2　ICSD-2 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，アクチグラフ又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，又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．

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，薬物使用又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，アクチグラフ又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，薬物使用又は物質使用障害で説明できない．

※どちらの診断も，A～F の基準すべてを満たす必要がある．

2)　患者背景

国内試験，海外比較対照試験及び後方視的研究並びにナルコレプシー患者を対象とした国内比較対照試験の患者背景を以下に示す．

(1)　国内試験

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

患者背景を表 2.7.3.3.1-3 に示す．

FAS の患者背景は，200 mg 群，プラセボ群ともに男性及び女性の割合に大きな違いはみられず，平均年齢はそれぞれ 30.6 歳，27.9 歳，平均 BMI は 22.37，21.66，平均罹病期間は 11.7 年，10.1 年であった．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，その他はすべて特発性過眠症 without LST と診断された患者であった．また，前治療薬（抗 EDS 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 2.7.3.3.1-3　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
MWT 平均睡眠潜時（分）	Mean ± SD	8.05 ± 5.11	7.91 ± 5.29
	Min～Max	1.88～20.00	1.25～20.00
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
観察期の日中の眠気の合計回数（回/週）	Mean ± SD	9.53 ± 6.69	10.57 ± 7.81
	Min～Max	0.0～26.0	0.0～40.0
観察期の日中の眠気の合計時間（時間/週）	Mean ± SD	7.26 ± 7.00	9.86 ± 11.37
	Min～Max	0.0～29.3	0.0～51.5

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

有効性解析対象 57 例の患者背景を表 2.7.3.3.1-4 に示す.

男性 25 例（43.9%），女性 32 例（56.1%），平均年齢 29.2 歳，平均 BMI 21.70 であった．特発性過眠症 with LST と診断された患者は 1 例であり，その他はすべて特発性過眠症 without LST と診断された患者であった.

表 2.7.3.3.1-4　患者背景

患者背景		例数（%）/要約統計量（57 例）
性別	男性	25 (43.9)
	女性	32 (56.1)
年齢（歳）	Mean ± SD	29.2 ± 10.1
	Min～Max	16～61
身長（cm）（56 例）	Mean ± SD	163.27 ± 9.33
	Min～Max	147.2～182.5
体重（kg）（56 例）	Mean ± SD	58.12 ± 11.52
	Min～Max	40.6～85.2
BMI（56 例）	Mean ± SD	21.70 ± 3.35
	Min～Max	16.5～30.7
診断名	特発性過眠症 with LST	1 (1.8)
	特発性過眠症 without LST	56 (98.2)
合併症	有	30 (52.6)
	無	27 (47.4)
併用薬	有	15 (26.3)
	無	42 (73.7)
JESS 合計スコア（点）（56 例）	Mean ± SD	17.38 ± 3.15
	Min～Max	11.0～24.0
観察期の日中の眠気の合計回数（回/週）	Mean ± SD	10.46 ± 8.02
	Min～Max	0.0～37.0
観察期の日中の眠気の合計時間（時間/週）	Mean ± SD	9.89 ± 12.02
	Min～Max	0.0～56.8
SF-36 サマリースコア 身体的健康度（56 例）	Mean ± SD	52.43 ± 7.78
	Min～Max	29.3～67.1
SF-36 サマリースコア 精神的健康度（56 例）	Mean ± SD	50.72 ± 9.19
	Min～Max	27.3～71.3

(2) 海外試験

a) 比較対照試験

I) 第 III 相比較対照試験（治験番号 MOD-024［資料番号 5.3.5.1-2〔参考資料〕］）

患者背景を表 2.7.3.3.1-5 に示す.

患者背景は，ナルコレプシー患者で男性が多かった．単純又は非定型の過眠症患者及びナルコレプシー患者の平均年齢（Min～Max）はそれぞれ 53±12（33～73）歳及び 42±13（13～64）歳であった．また，ナルコレプシー患者では，カタプレキシーを伴うものが大半を占めた.

表 2.7.3.3.1-5　患者背景

患者背景		単純又は非定型の過眠症（6 例）	ナルコレプシー（30 例）
性	男	3	24
	女	3	6
年齢（歳）	Mean ± SD	53 ± 12	42 ± 13
	Min～Max	33～73	13～64
罹病期間	Min～Max	6 年～58 年	6 ヵ月～32 年
発病年齢（歳）	Min～Max	15～45	8～53
カタプレキシーの有無	あり	-	26

II) プラセボ対照二重盲検並行群間試験（Mayer G ら，2015［資料番号 5.3.5.1-3〔参考資料〕］）

患者背景を表 2.7.3.3.1-6 に示す.

罹病期間はプラセボ群で長い傾向がみられたが，性別，年齢等，患者背景に両群間で有意差はみられなかった.

表 2.7.3.3.1-6　患者背景

患者背景		プラセボ（14 例）	モダフィニル（17 例）	検定
性別	男性	10	9	NS
	女性	4	8	
年齢（歳）[a]		37.50（31.01～45.70）	32.00（27.83～41.70）	NS
発症年齢（歳）[a]		17.50（13.24～27.04）	18.00（17.53～30.24）	NS
罹病期間（年）[a]		14.00（9.63～26.80）	8.00（6.92～14.84）	p = 0.09
BMI（kg/m^2）[a]		26.00（24.62～31.24）	25.00（23.81～29.13）	NS
MSLT 平均睡眠潜時（分）[a]		5.80（4.78～6.59）	5.90（5.34～6.99）	NS
就床時間（分）[a]		490.00（454.32～538.39）	502.00（470.71～552.54）	NS
前治療あり（例）		4（28.6%）	4（23.5%）	NS
	モダフィニル	4	2	
	メチルフェニデート塩酸塩	-	2	

a：中央値（95%信頼区間）　　NS：有意差なし

b) **後方視的研究**（Lavault S ら，2011［**資料番号** 5.3.5.2-6〔**参考資料**〕］）

患者背景を表 2.7.3.3.1-7 に示す．

年齢及び BMI は，特発性過眠症群とナルコレプシー群との間に有意差はみられなかったが，女性の割合は特発性過眠症群で有意に高かった（$p = 0.01$，χ^2 検定）．

また，疾患の発症年齢及び診断時年齢，モダフィニル治療前の ESS 合計スコアは両群とも同様の結果であったが，診断後の治療期間は特発性過眠症群の方が有意に短かった（$p < 0.001$，2 sample t-test）．

表 2.7.3.3.1-7　患者背景

対象患者	特発性過眠症 （n = 104）	ナルコレプシー （n = 126）	検定
年齢（歳）[a]	37.9 ± 14.8	41.7 ± 19.4	p = 0.09[b]
BMI（kg/m^2）[a]	24.0 ± 5.4	26.1 ± 5.3	p = 0.94[b]
女性の割合（%）	74.0	56.3	p = 0.01[c]
発症年齢（歳）[a]	22.4 ± 12.1	20.6 ± 12.5	p = 0.30[b]
診断時年齢（歳）[a]	33.1 ± 13.2	31.3 ± 16.2	p = 0.37[b]
診断後の治療期間（年）[a]	4.6 ± 4.7	10.0 ± 9.6	p < 0.001[b]
モダフィニル 治療前の ESS[a]	16.3 ± 4 （n = 77）	17.1 ± 4.2 （n = 68）	p = 0.22[b]

a：Mean ± SD
b：2 sample t-test
c：χ^2 検定

(3) ナルコレプシー患者を対象とした国内第 III 相比較対照試験（治験番号 CN-0301[資料番号 5.3.5.4-1〔参考資料〕]）

患者背景を表 2.7.3.3.1-8 に示す.

性別，年齢，身長，体重，BMI，罹病期間，合併症の有無，前治療薬（抗 EDS 薬）の有無，また，有効性の指標である MWT 平均睡眠潜時，EDS 回数，ESS スコアのベースライン値に両群間で有意差はみられなかった.

ただし EDS 総時間に両群間で偏り（p = 0.098，2-Sample t-test）が認められたことから，有効性に及ぼす影響について検討した．目的変数として治療期終了時の MWT 平均睡眠潜時を，説明変数として投与前の MWT 平均睡眠潜時，投与群，背景因子（EDS 総時間）及び投与群×背景因子（EDS 総時間）の交互作用項を要因に含めたモデル解析を実施した結果，投与群×EDS 総時間の交互作用項に有意差は認められなかったため（p = 0.280），両投与群の EDS の回数と総時間の背景によって有効性の主要評価項目 MWT の結果に影響はないものと考えられた.

表 2.7.3.3.1-8　患者背景

患者背景		200 mg （45 例）	プラセボ （50 例）	検定結果
性別	男性（%）	20 (44.4)	21 (42.0)	p = 0.838[a]
	女性（%）	25 (55.6)	29 (58.0)	
年齢（歳）	Mean ± SD	30.6 ± 10.5	32.8 ± 12.7	t = -0.933[b] p = 0.353
	Min～Max	17～61	17～62	
身長（cm）	Mean ± SD	164.47 ± 7.67	163.65 ± 9.86	t = 0.444[b] p = 0.657
	Min～Max	147.9～179.5	142.0～187.5	
体重（kg）	Mean ± SD	62.57 ± 13.45	63.82 ± 14.00	t = -0.443[b] p = 0.658
	Min～Max	42.8～101.2	43.8～98.8	
BMI	Mean ± SD	23.06 ± 4.43	23.67 ± 3.92	t = -0.717[b] p = 0.474
	Min～Max	16.6～35.6	17.8～34.3	
罹病期間（年）	Mean ± SD	13.44 ± 8.62	16.14 ± 12.51	t = -1.214[b] p = 0.227
	Min～Max	0.5～42.4	0.0～49.2	
合併症	有（%）	11 (24.4)	12 (24.0)	p = 1.000[a]
	無（%）	34 (75.6)	38 (76.0)	
前治療薬（抗 EDS 薬）	有（%）	15 (33.3)	18 (36.0)	p = 0.831[a]
	無（%）	30 (66.7)	32 (64.0)	
MWT 平均睡眠潜時（分）	Mean ± SD	4.45 ± 3.25	4.66 ±3.76	t = -0.282[b] p = 0.778
	Min～Max	0.0～12.8	0.0～13.9	
EDS 合計回数（回/週）	Mean ± SD	15.9 ± 10.2	17.2 ± 8.8	t = -0.649[b] p = 0.517
	Min～Max	5～40	7～44	
EDS 総時間（時間/週）	Mean ± SD	8.89 ± 6.33	11.86 ± 10.35	t = -1.668[b] p = 0.098
	Min～Max	1.25～25.25	2.75～70.75	
ESS 合計スコア（点）	Mean ± SD	16.4 ± 3.6	16.6 ± 3.1	t = -0.263[b] p = 0.792
	Min～Max	8～23	11～23	

a：Fisher’s exact test
b：2-Sample t-test

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

MWT 平均睡眠潜時，JESS（又は ESS）合計スコア，睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間について，国内外の 3 試験（国内第 III 相比較対照試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］），海外比較対照試験（Mayer G ら，2015［資料番号 5.3.5.1-3〔参考資料〕］），ナルコレプシー患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1〔参考資料〕］））の結果を比較した．

1）　眠気に対する効果

(1)　MWT 平均睡眠潜時の変化

国内外の 3 試験における MWT 平均睡眠潜時を表 2.7.3.3.2-1 に示す．

国内の第 III 相比較対照試験における 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，海外の比較対照試験における MWT 平均睡眠潜時は 200 mg 群でベースライン 12.50 分から 3 週 15.00 分に延長したが（3.00 分延長），プラセボ群（0.19 分延長）との間に有意差はみられなかった．しかしながら 200 mg 群では投与期間が長くなるにつれて平均睡眠潜時が延長する傾向がみられ，Post-hoc 解析により，200 mg 群のみ 3 週でベースラインと比較して有意に延長した（$p < 0.05$，t-test）．

また，ナルコレプシー患者を対象とした国内の第 III 相比較対照試験における 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，国内の第 III 相比較対照試験では両群間に有意差がみられ，海外の比較対照試験では両群間に有意差はみられなかったが，200 mg 群のみ 3 週でベースラインと比較して有意に延長した．

また，国内の特発性過眠症患者を対象とした試験の方がナルコレプシー患者を対象とした試験よりも 200 mg 群の投与前後の変化量はやや大きかった．

表 2.7.3.3.2-1　MWT 平均睡眠潜時（分）

試験名 （治験番号）	投与群		ベースライン	3 週	変化量	検定
国内第 III 相比較対照試験 (CN-801-0306)	200 mg	例数	34	33	33	$p < 0.001^a$
		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	
海外比較対照試験 (Mayer G ら，2015)	200 mg	例数	15	15	15	NS^b
		Median	12.50	15.00	3.00	
		95%信頼区間	8.70～18.47	10.88～26.01	0.11～9.61	
	プラセボ	例数	14	14	14	
		Median	13.51	11.32	0.19	
		95%信頼区間	8.85～18.89	9.42～21.33	-2.94～5.96	
ナルコレプシーを対象とした 国内第 III 相比較対照試験 (CN-0301)	200 mg	例数	45	41	41	$p < 0.001^a$
		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	

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA　　NS：有意差なし
b：t-test

(2)　JESS 合計スコア又は ESS 合計スコアの変化

国内の第 III 相比較対照試験における JESS 合計スコア及び国内外 2 試験における ESS 合計スコアを表 2.7.3.3.2-2 に示す.

国内の第 III 相比較対照試験における 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，海外の比較対照試験における ESS 合計スコアは 200 mg 群でベースライン 15.00 点から 3 週 8.00 点に減少しており（6.00 点減少），プラセボ群（1.50 点減少）との間に有意差がみられた（$p = 0.023$，t-test）.

また，ナルコレプシー患者を対象とした国内の第 III 相比較対照試験における 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，国内外の試験結果に大きな違いはみられなかった．また，ナルコレプシー患者を対象とした試験の結果とも大きな違いはみられなかった.

表 2.7.3.3.2-2　JESS 合計スコア又は ESS 合計スコア（点）

試験名 （治験番号）	投与群		ベースライン	3 週	変化量	検定
国内第 III 相比較対照試験 [a] (CN-801-0306)	200 mg	例数	34	33	33	$p < 0.001$[b]
		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	
海外比較対照試験 [c] (Mayer G ら，2015)	200 mg	例数	17	17	17	$p = 0.023$[d]
		Median	15.00	8.00	-6.00	
		95%信頼区間	12.57～16.13	6.42～11.58	-7.67～-2.92	
	プラセボ	例数	14	14	14	
		Median	14.00	13.00	-1.50	
		95%信頼区間	13.55～15.45	10.15～15.14	-3.80～0.089	
ナルコレプシーを対象とした 国内第 III 相比較対照試験 [c] (CN-0301)	200 mg	例数	45	41	41	$p < 0.001$[b]
		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	

a：JESS 合計スコア
b：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA
c：ESS 合計スコア
d：t-test

(3) 睡眠日誌における日中の眠気の回数の変化

国内 2 試験の睡眠日誌における日中の眠気の回数を表 2.7.3.3.2-3 に示す.

特発性過眠症患者を対象とした国内の第 III 相比較対照試験の睡眠日誌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，ナルコレプシー患者を対象とした国内の第 III 相比較対照試験の睡眠日誌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，国内の特発性過眠症患者を対象とした試験の方がナルコレプシー患者を対象とした試験よりも 200 mg 群の投与前後の変化量はやや小さかったが，プラセボ群でも同様の傾向であった.

表 2.7.3.3.2-3　睡眠日誌における日中の眠気の回数（回/週）

試験名（治験番号）	投与群		ベースライン	3 週	変化量	検定 [a]
国内第 III 相比較対照試験 (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	
ナルコレプシーを対象とした国内第 III 相比較対照試験 (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	

a：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，海外の比較対照試験の睡眠日誌における居眠りの回数（回/週）は 200 mg 群ではベースライン 3.625 回/週，3 週 1.56 回/週であり，プラセボ群ではベースライン 2.21 回/週，3 週 2.00 回/週であった.

(4)　睡眠日誌における日中の眠気の時間の変化

国内 2 試験の睡眠日誌における日中の眠気の時間を表 2.7.3.3.2-4 に示す.

特発性過眠症患者を対象とした国内の第 III 相比較対照試験の睡眠日誌における日中の眠気の時間は，200 mg 群でベースライン 7.26 時間/週から 3 週 3.94 時間/週に減少しており（3.22 時間/週減少），プラセボ群でベースライン 9.86 時間/週から 3 週 7.73 時間/週に減少した（2.13 時間/週減少）.

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内の第 III 相比較対照試験の睡眠日誌における日中の眠気の時間は, 200 mg 群でベースライン 8.89 時間/週から 3 週 5.62 時間/週に減少しており（3.73 時間/週減少），プラセボ群（2.63 時間/週減少）との間に有意差がみられた（p = 0.005, ANCOVA）.

このように，国内の特発性過眠症患者を対象とした試験とナルコレプシー患者を対象とした試験の投与前後の変化量に大きな違いはなかった.

表 2.7.3.3.2-4　睡眠日誌における日中の眠気の時間（時間/週）

試験名 （治験番号）	投与群		ベースライン	3 週	変化量	検定
国内第 III 相比較対照試験 (CN-801-0306)	200 mg	例数	34	33	33	-
		Mean ± SD	7.26 ± 7.00	3.94 ± 4.91	-3.22 ± 5.10	
		Min～Max	0.0～29.3	0.0～19.0	-19.3～3.8	
	プラセボ	例数	37	37	37	
		Mean ± SD	9.86 ± 11.37	7.73 ± 8.94	-2.13 ± 6.62	
		Min～Max	0.0～51.5	0.0～39.5	-23.0～12.8	
ナルコレプシーを対象とした 国内第 III 相比較対照試験 (CN-0301)	200 mg	例数	45	41	41	p = 0.005[a]
		Mean ± SD	8.89 ± 6.33	5.62 ± 4.65	-3.73 ± 5.87	
		Min～Max	1.25～25.25	0.00～17.15	-16.85～11.40	
	プラセボ	例数	50	49	49	
		Mean ± SD	11.86 ± 10.35	9.38 ± 6.43	-2.63 ± 7.16	
		Min～Max	2.75～70.75	1.05～30.80	-39.95～7.30	

a：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，海外の比較対照試験の睡眠日誌における日中の合計睡眠時間（分/週）は 200 mg 群でベースライン 224.06 分/週，3 週 99.69 分/週であり，プラセボ群でベースライン 114.64 分/週，3 週 92.69 分/週であった.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1)　内因性要因

国内の第 III 相比較対照試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）における内因性要因別の MWT 平均睡眠潜時の変化量（LSmean）をモダフィニル 200 mg 群とプラセボ群別に表 2.7.3.3.3-1 に示す.

性別，年齢別，BMI 別，罹病期間別，合併症の有無別，ベースライン時の JESS 合計スコア別に層別して，投与前後での MWT 平均睡眠潜時について比較した．診断名別については，特発性過眠症 with LST と診断された症例が各群 1 例と少なかったことから比較検討できなかった.

(1)　性別

MWT 平均睡眠潜時の変化量は 200 mg 群では「男性」2.60 分（95%信頼区間 : 0.78～4.42 分），「女性」4.30 分（95%信頼区間 : 2.53～6.07 分），プラセボ群では「男性」-1.12 分（95%信頼区間 : -2.73～0.48 分），「女性」-1.66 分（95%信頼区間 : -3.43～0.11 分）であった.

(2)　年齢別

MWT 平均睡眠潜時の変化量は 200 mg 群では「20 歳未満」0.93 分（95%信頼区間 : -17.35～19.25 分），「20 歳以上 40 歳未満」3.52 分（95%信頼区間 : 2.11～4.93 分），「40 歳以上」4.45 分（95%信頼区間 : -0.05～8.95 分），プラセボ群では「20 歳未満」-1.01 分（95%信頼区間 : -8.87～6.84 分），「20 歳以上 40 歳未満」-1.13 分（95%信頼区間 : -2.51～0.25 分），「40 歳以上」-3.25 分（95%信頼区間 : -7.75～1.25 分）であった.

(3)　BMI 別

MWT 平均睡眠潜時の変化量は 200 mg 群では BMI「18.5 未満」3.89 分（95%信頼区間 : -0.84～8.62 分），「18.5 以上 25 未満」4.28 分（95%信頼区間 : 2.68～5.88 分），「25 以上」1.51 分（95%信頼区間 : -1.40～4.43 分），プラセボ群では「18.5 未満」-2.49 分（95%信頼区間 : -6.32～1.34 分），「18.5 以上 25 未満」-1.34 分（95%信頼区間 : -2.81～0.14 分），「25 以上」-0.84 分（95%信頼区間 : -4.29～2.61 分）であった.

(4)　罹病期間別

MWT 平均睡眠潜時の変化量は 200 mg 群では「10 年未満」3.76 分（95%信頼区間 : 2.08～5.44 分），「10 年以上」3.54 分（95%信頼区間 : 1.46～5.62 分），プラセボ群では「10 年未満」-1.38 分（95%信頼区間 : -2.84～0.09 分），「10 年以上」-1.57 分（95%信頼区間 : -3.71～0.58 分）であった.

(5) 合併症の有無別

MWT 平均睡眠潜時の変化量は 200 mg 群では合併症「有」3.81 分（95%信頼区間：1.72～5.90 分），合併症「無」3.56 分（95%信頼区間：1.90～5.22 分），プラセボ群では合併症「有」-1.99 分（95%信頼区間：-3.86～-0.12 分），合併症「無」-1.10 分（95%信頼区間：-2.72～0.51 分）であった.

(6) ベースライン時の JESS 合計スコア別

MWT 平均睡眠潜時の変化量は 200 mg 群ではベースライン時の JESS 合計スコア「11 点以上 16 点未満」で 3.80 分（95%信頼区間：1.81～5.78 分），「16 点以上」で 3.64 分（95%信頼区間：1.92～5.36 分）であった．一方，プラセボ群では，ベースライン時の JESS 合計スコアが「11 点以上 16 点未満」で-3.11 分（95%信頼区間：-5.66～-0.56 分），「16 点以上」で-1.07 分（95%信頼区間：-2.49～0.36 分）であった.

表 2.7.3.3.3-1　内因性要因別 MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（分）（FAS）

内因性要因		投与群	ベースライン		最終評価時		変化量				変化量の群間差		
			例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間
性別	男性	200 mg	14	7.01 ± 4.73	14	9.63 ± 5.30	14	2.60	0.89	0.78 ～ 4.42	3.73	1.19	1.30 ～ 6.15
		プラセボ	18	7.24 ± 5.80	18	6.10 ± 5.75	18	-1.12	0.79	-2.73 ～ 0.48			
	女性	200 mg	20	8.78 ± 5.36	19	12.57 ± 3.91	19	4.30	0.87	2.53 ～ 6.07	5.96	1.23	3.46 ～ 8.46
		プラセボ	19	8.54 ± 4.83	19	6.80 ± 5.08	19	-1.66	0.87	-3.43 ～ 0.11			
年齢（歳）	< 20	200 mg	1	3.00	1	6.50	1	0.93	4.25	-17.35 ～ 19.21	1.94	4.95	-19.36 ～ 23.25
		プラセボ	4	6.78 ± 2.39	4	5.13 ± 2.82	4	-1.01	1.83	-8.87 ～ 6.84			
	20 ≤ < 40	200 mg	27	7.31 ± 4.14	27	10.91 ± 4.58	27	3.52	0.70	2.11 ～ 4.93	4.65	0.99	2.68 ～ 6.63
		プラセボ	28	7.92 ± 5.43	28	6.72 ± 5.75	28	-1.13	0.69	-2.51 ～ 0.25			
	40 ≤	200 mg	6	12.19 ± 7.37	5	14.53 ± 4.67	5	4.45	1.90	-0.05 ～ 8.95	7.69	2.71	1.29 ～ 14.09
		プラセボ	5	8.78 ± 6.82	5	6.08 ± 5.06	5	-3.25	1.90	-7.75 ～ 1.25			
BMI	< 18.5	200 mg	4	6.53 ± 2.30	4	10.41 ± 4.48	4	3.89	2.00	-0.84 ～ 8.62	6.38	2.63	0.17 ～ 12.59
		プラセボ	6	8.79 ± 5.09	6	6.31 ± 6.26	6	-2.49	1.62	-6.32 ～ 1.34			
	18.5 ≤ < 25	200 mg	23	8.07 ± 5.68	22	11.78 ± 5.01	22	4.28	0.80	2.68 ～ 5.88	5.61	1.08	3.44 ～ 7.79
		プラセボ	26	7.44 ± 5.29	26	6.12 ± 4.92	26	-1.34	0.73	-2.81 ～ 0.14			
	25 ≤	200 mg	7	8.86 ± 4.49	7	10.39 ± 4.27	7	1.51	1.29	-1.40 ～ 4.43	2.35	2.00	-2.16 ～ 6.87
		プラセボ	5	9.30 ± 6.29	5	8.43 ± 7.20	5	-0.84	1.52	-4.29 ～ 2.61			
罹病期間（年）	< 10	200 mg	16	8.36 ± 5.83	16	11.89 ± 4.63	16	3.76	0.83	2.08 ～ 5.44	5.14	1.10	2.90 ～ 7.38
		プラセボ	21	7.28 ± 3.67	21	6.08 ± 4.19	21	-1.38	0.72	-2.84 ～ 0.09			
	10 ≤	200 mg	18	7.77 ± 4.53	17	10.79 ± 4.87	17	3.54	1.02	1.46 ～ 5.62	5.11	1.48	2.09 ～ 8.12
		プラセボ	16	8.73 ± 6.93	16	6.96 ± 6.69	16	-1.57	1.05	-3.71 ～ 0.58			
診断名	特発性過眠症 with LST	200 mg	1	8.88	1	8.63	1	-	-	-	-	-	-
		プラセボ	1	13.50	1	15.63	1	-	-	-			
	特発性過眠症 without LST	200 mg	33	8.02 ± 5.19	32	11.41 ± 4.76	32	3.74	0.64	2.46 ～ 5.02	5.27	0.88	3.51 ～ 7.04
		プラセボ	36	7.75 ± 5.28	36	6.20 ± 5.19	36	-1.53	0.61	-2.74 ～ -0.32			
合併症	有	200 mg	12	7.83 ± 4.24	12	11.44 ± 3.87	12	3.81	1.01	1.72 ～ 5.90	5.80	1.36	2.99 ～ 8.61
		プラセボ	15	7.14 ± 4.58	15	5.32 ± 4.10	15	-1.99	0.91	-3.86 ～ -0.12			
	無	200 mg	22	8.16 ± 5.62	21	11.26 ± 5.22	21	3.56	0.82	1.90 ～ 5.22	4.67	1.15	2.35 ～ 6.99
		プラセボ	22	8.43 ± 5.77	22	7.24 ± 6.02	22	-1.10	0.80	-2.72 ～ 0.51			
JESS 合計スコア（点）	< 11	200 mg	0	-	0	-	0	-	-	-	-	-	-
		プラセボ	0	-	0	-	0	-	-	-			
	11 ≤ < 16	200 mg	13	9.95 ± 5.82	13	13.19 ± 4.70	13	3.80	0.94	1.81 ～ 5.78	6.90	1.56	3.62 ～ 10.19
		プラセボ	8	7.17 ± 3.46	8	4.97 ± 2.62	8	-3.11	1.21	-5.66 ～ -0.56			
	16 ≤	200 mg	21	6.87 ± 4.35	20	10.11 ± 4.42	20	3.64	0.85	1.92 ～ 5.36	4.71	1.12	2.46 ～ 6.96
		プラセボ	29	8.11 ± 5.73	29	6.87 ± 5.85	29	-1.07	0.71	-2.49 ～ 0.36			

2)　外因性要因

国内の第 III 相比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）における外因性要因別の MWT 平均睡眠潜時の変化量（LSmean）を投与群別に表 2.7.3.3.3-2 に示す.

(1)　前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別

MWT 平均睡眠潜時は 200 mg 群では前治療薬（抗 EDS 薬）「有」3.49 分（95%信頼区間 : 0.12～6.85 分），前治療薬（抗 EDS 薬）「無」3.62 分（95%信頼区間 : 2.18～5.06 分），プラセボ群では前治療薬（抗 EDS 薬）「有」-1.47 分（95%信頼区間 : -3.85～0.91 分），前治療薬（抗 EDS 薬）「無」-1.38 分（95%信頼区間 : -2.88～0.11 分）であった.

(2)　併用薬の有無別

MWT 平均睡眠潜時は 200 mg 群では併用薬「有」3.23 分（95%信頼区間 : 0.24～6.21 分），併用薬「無」3.82 分（95%信頼区間 : 2.36～5.28 分），プラセボ群では併用薬「有」-2.48 分（95%信頼区間 : -5.46～0.51 分），併用薬「無」-1.33 分（95%信頼区間 : -2.69～0.03 分）であった.

表 2.7.3.3.3-2　外因性要因別 MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（分）（FAS）

外因性要因		投与群	ベースライン		最終評価時		変化量				変化量の群間差		
			例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間
前治療薬（抗 EDS 薬）	有	200 mg	6	7.73 ± 3.18	6	11.13 ± 3.98	6	3.49	1.58	0.12 ～ 6.85	4.96	1.93	0.84 ～ 9.08
		プラセボ	12	7.32 ± 4.52	12	5.90 ± 4.92	12	-1.47	1.12	-3.85 ～ 0.91			
	無	200 mg	28	8.12 ± 5.48	27	11.37 ± 4.93	27	3.62	0.72	2.18 ～ 5.06	5.00	1.03	2.92 ～ 7.07
		プラセボ	25	8.19 ± 5.69	25	6.73 ± 5.62	25	-1.38	0.74	-2.88 ～ 0.11			
併用薬	有	200 mg	6	9.23 ± 4.45	6	11.50 ± 3.17	6	3.23	1.32	0.24 ～ 6.21	5.71	1.93	1.33 ～ 10.08
		プラセボ	6	6.44 ± 2.97	6	4.92 ± 3.19	6	-2.48	1.32	-5.46 ～ 0.51			
	無	200 mg	28	7.79 ± 5.28	27	11.28 ± 5.04	27	3.82	0.73	2.36 ～ 5.28	5.15	1.00	3.15 ～ 7.15
		プラセボ	31	8.19 ± 5.62	31	6.76 ± 5.66	31	-1.33	0.68	-2.69 ～ 0.03			

3） 内因性及び外因性要因による影響のまとめ

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ることから，各層別因子と治療効果について質的な交互作用はないと考えられた.

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内外での臨床試験及び公表文献における有効性に関する成績及び国内のナルコレプシー患者を対象とした承認用法・用量等の情報を解析し，推奨用法・用量について検討した．

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 を対象とし，モダフィニル 200 mg/日の 3 週間投与によるプラセボ対照の二重盲検比較試験を実施した．

本試験の有効性の主要評価項目である最終評価時における MWT 平均睡眠潜時を図 2.7.3.4-1 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）．

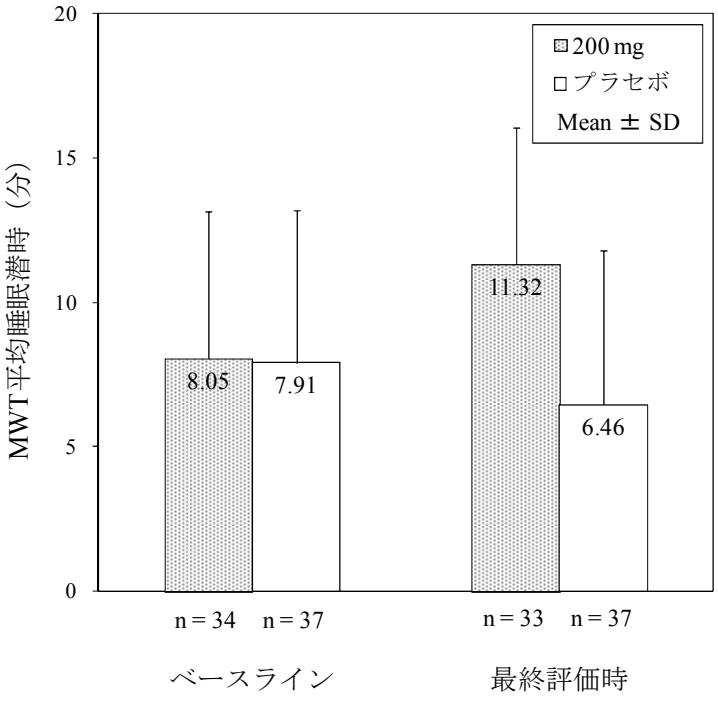


図 2.7.3.4-1　MWT 平均睡眠潜時

また，JESS 合計スコアを図 2.7.3.4-2 に示す.

ベースライン値を共変量とした 1 週及び 3 週における JESS 合計スコアのベースラインからの変化量（LSmean）は，1 週で 200 mg 群-8.02 点，プラセボ群-2.22 点，3 週で 200 mg 群-7.06 点，プラセボ群-2.05 点であり，各評価時期の群間差は 1 週-5.80 点（95%信頼区間：-8.21～-3.39 点），3 週-5.01 点（95%信頼区間：-7.23～-2.78 点）であり，いずれも 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）.

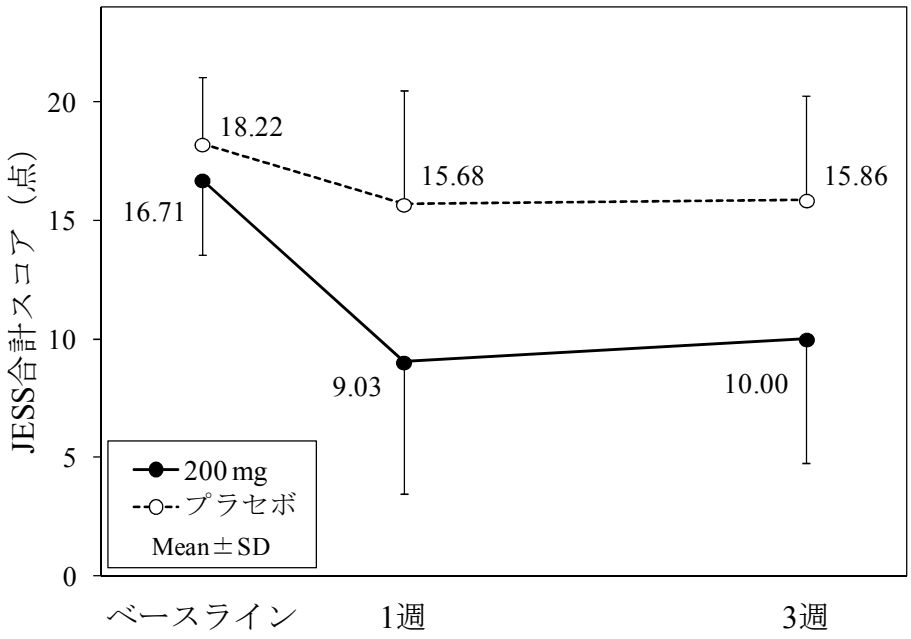


図 2.7.3.4-2　JESS 合計スコア

睡眠日誌における日中の眠気の回数では，ベースライン値を共変量とした 1 週及び 3 週におけるベースラインからの変化量（LSmean）は，1 週で 200 mg 群-5.69 回/週，プラセボ群-2.14 回/週，3 週で 200 mg 群-4.99 回/週，プラセボ群-1.63 回/週であり，各評価時期の群間差は 1 週-3.56 回/週（95%信頼区間：-5.84～-1.27 回/週），3 週-3.37 回/週（95%信頼区間：-5.25～-1.48 回/週）であり，いずれも睡眠日誌における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）.

さらに，CGI-C が「軽度改善」以上である有効例の割合は，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，各評価時期の CGI-C の有効例の割合は 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）.

以上，有効性に関する主要及び副次評価項目においてプラセボに比し有意差が認められ，本剤 200 mg/日投与による特発性過眠症に伴う EDS に対する有効性が検証された.

2)　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］）

先行した第 III 相比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）に引き続き，57 例を対象にオープンラベルでの長期投与試験を実施した．

用法・用量は開始量を朝 1 回 200 mg/日とし，投与 4 週の評価時点において 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は 300 mg/日に増量した．また，有害事象の発現により減量の必要があると判断された場合には 100 mg/日単位で減量した（減量時期は問わない）．

投与症例 57 例のうち，最終評価時の 1 日投与量は 200 mg が 31 例（54.4%），300 mg が 21 例（36.8%），100 mg が 5 例（8.8%）であった．また，最終評価時における平均投与量は 229.8 mg であった．

57 例の JESS 合計スコアの推移を図 2.7.3.4-3 に示す．

JESS 合計スコアは，ベースライン 17.38 点から 1 週で 10.14 点まで減少し，以降，52 週まで 8.32～10.51 点の範囲で推移し，最終評価時では 8.91 点であった．

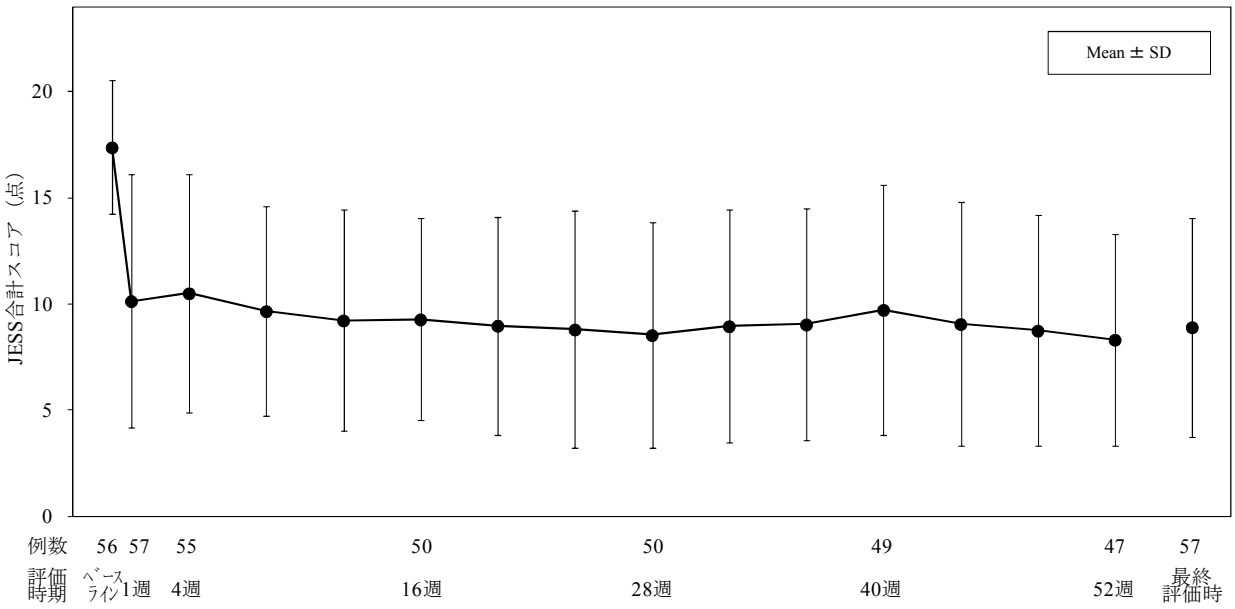


図 2.7.3.4-3　JESS 合計スコアの推移

また，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（増量例）18 例の JESS 合計スコアの変化を図 2.7.3.4-4 に示す.

JESS 合計スコアは増量前 14.56 点，増量後 11.89 点で，増量前後の差（変化量）は-2.67 点（95%信頼区間：-4.39～-0.94 点）となり，増量によって合計スコアの減少がみられた.

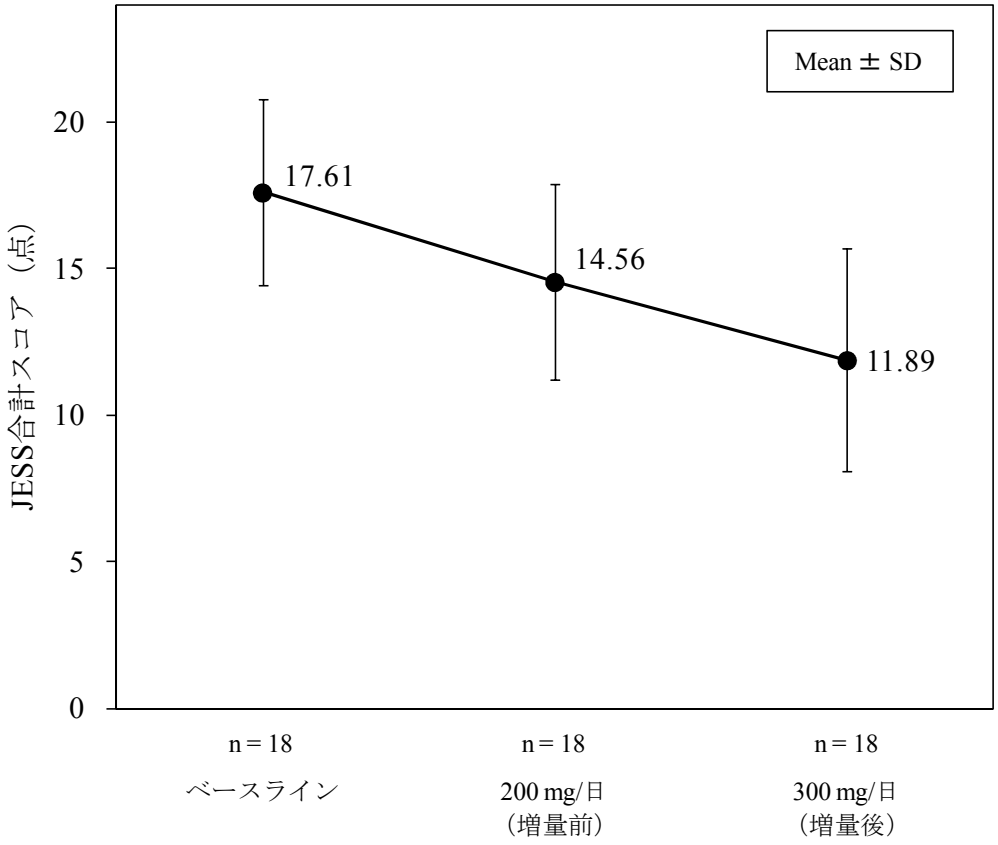


図 2.7.3.4-4　増量による JESS 合計スコアの変化

初回の投与量変更が 200 mg/日から 300 mg/日への増量例 18 例のうち, 増量前の JESS 合計スコアが 11 点以上の 17 例で増量後に JESS 合計スコアが減少した症例は 12 例（70.6%）であった. 増量例のうち, 増量前の JESS 合計スコアが 11 点以上の 17 例における増量前後の JESS 合計スコアの一覧を表 2.7.3.4-1 に示す.

表 2.7.3.4-1　増量例における増量前後の JESS 合計スコアの一覧

被験者識別コード	JESS 合計スコア（上段：評価時期，下段：スコア（点）） ベースライン	増量前	増量後
CN-02-05	-	36 週	40 週
	18.0	20.0	10.0
CN-02-06	-	16 週	20 週
	17.0	12.0	8.0
CN-02-08	-	4 週	8 週
	20.0	17.0	14.0
CN-02-12	-	44 週	48 週
	19.0	11.0	9.0
CN-03-05	-	4 週	8 週
	15.0	12.0	12.0
CN-03-09	-	4 週	8 週
	22.0	20.0	14.0
CN-03-14	-	12 週	16 週
	18.0	12.0	13.0
CN-04-01	-	20 週	24 週
	15.0	16.0	15.0
CN-06-03	-	44 週	48 週
	15.0	16.0	13.0
CN-07-03	-	4 週	8 週
	18.0	13.0	15.0
CN-08-02	-	4 週	8 週
	13.0	11.0	9.0
CN-09-03	-	4 週	8 週
	19.0	12.0	8.0
CN-12-12	-	16 週	20 週
	20.0	14.0	9.0
CN-13-02	-	4 週	8 週
	16.0	18.0	19.0
CN-15-01	-	12 週	16 週
	24.0	17.0	15.0
CN-18-06	-	4 週	8 週
	20.0	16.0	6.0
CN-20-09	-	4 週	8 週
	17.0	17.0	18.0

一方，有害事象の発現により，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症例（減量例）は 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 2.7.3.4-2 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，JESS 合計スコアは、ベースラインに比べ減少していた.

表 2.7.3.4-2　減量例における JESS 合計スコアの変化

	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

また，減量例のうち，減量前後で JESS の評価のある 14 例における減量前後の JESS 合計スコアの一覧を表 2.7.3.4-3 に示す.

減量後に JESS 合計スコアがベースラインよりも低値であったのは 14 例中 11 例（78.6%），うち正常化と判定される 11 点未満は 5 例（35.7%）であった．また，不変又は増加は 3 例（21.4%）であった.

表 2.7.3.4-3　減量例における減量前後の JESS 合計スコアの一覧

被験者識別コード	JESS 合計スコア（上段：評価時期，下段：スコア（点））		
	ベースライン	減量前	減量後
CN-02-03	-	1 週	4 週
	18.0	9.0	18.0
CN-02-04	-	1 週	4 週
	17.0	4.0	16.0
CN-02-09	-	1 週	4 週
	21.0	17.0	19.0
CN-02-11	-	1 週	4 週
	21.0	1.0	16.0
CN-02-16	-	1 週	4 週
	15.0	11.0	9.0
CN-02-17	-	1 週	4 週
	13.0	6.0	3.0
CN-04-03	-	4 週	8 週
	16.0	2.0	5.0
CN-04-06	-	1 週	4 週
	22.0	7.0	3.0
CN-10-07	-	1 週	4 週
	23.0	24.0	24.0
CN-11-04	-	4 週	8 週
	20.0	8.0	11.0
CN-13-06	-	1 週	4 週
	12.0	4.0	11.0
CN-14-03	-	1 週	4 週
	16.0	2.0	19.0
CN-12-08	-	1 週	4 週
	19.0	13.0	12.0
CN-18-05	-	8 週	12 週
	22.0	0.0	0.0

さらに，100～300 mg/日の用量範囲で，睡眠日誌における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，以降ほぼ一定に推移した（4.51～6.27 回/週）．同様に，睡眠日誌における日中の眠気の時間もベースライン 9.89 時間/週から 1 週で 4.82 時間/週に減少し，以降ほぼ一定に推移した（4.08～5.61 時間/週）．また，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 100.0%（47 例中 47 例）といずれの評価時期でも 90%以上であった．

以上，52 週の長期投与試験の結果より，モダフィニル 100～300 mg/日の 52 週間投与による特発性過眠症に伴う EDS に対する有効性が示された．

3) **海外後方視的研究**（Lavault S ら，2011［**資料番号** 5.3.5.2-6〔**参考資料**〕］）

フランスで実施された特発性過眠症患者 104 例及びナルコレプシー患者 126 例を対象とした後方視的研究の結果，モダフィニルの最大投与量（平均値）は，特発性過眠症群（318 mg/日）でナルコレプシー群（363 mg/日）よりも低用量の傾向があり（$p = 0.051$，2 sample t-test），特発性過眠症群のうち極端に高用量であった 2 例（800 mg/日，1600 mg/日）を除いた場合，特発性過眠症群の最大投与量は 301±135 mg/日となり，ナルコレプシー群（363±140 mg/日）と比較して有意に低用量であった（$p = 0.0009$，2 sample t-test）.

特発性過眠症及びナルコレプシー患者における有効性の比較では，モダフィニル治療後の ESS 合計スコアは，特発性過眠症群（13.3 点）がナルコレプシー群（14.9 点）に比し，有意に低値を示したが（$p = 0.03$，2 sample t-test），モダフィニル治療後の ESS 合計スコアの変化量は，両群間に有意差はみられなかった（$p = 0.63$，2 sample t-test）．一方，モダフィニル治療後の ESS 合計スコアは，両群ともにベースラインに比し有意に減少した（特発性過眠症群：$p < 0.001$，ナルコレプシー群：$p < 0.001$，paired t-test）．また，両群ともに VAS では効果が認められ，CGI-C では高い割合で中等度改善以上の評価が得られたが，いずれも両群間に有意差はみられなかった（VAS：$p = 0.25$，2 sample t-test，CGI-C：$p = 0.17$，χ^2 検定）.

モダフィニルの最大投与量は，特発性過眠症群でナルコレプシー群よりも低用量の傾向があるため，ESS の変化量，VAS 又は CGI-C を目的変数とし，投与量を共変量とした多変量解析を実施した結果，モダフィニルの有効性について特発性過眠症群とナルコレプシー群との間に差は認められなかった（ESS の変化量：$p = 0.61$，VAS：$p = 0.32$，CGI-C：$p = 0.10$）.

以上，モダフィニルの特発性過眠症に対する有効性が示され，その最大投与量は 301±135 mg/日であり，ナルコレプシー（363±140 mg/日）よりやや低かった.

4)　海外長期投与試験における用法・用量

フランスで特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者を対象としたオープンラベル試験が 4 試験（治験番号 MOD-026［資料番号：5.3.5.2-2〔参考資料〕］，MOD-027［資料番号：5.3.5.2-3〔参考資料〕］，MOD-028［資料番号：5.3.5.2-4〔参考資料〕］，E1027［資料番号：5.3.5.2-5〔参考資料〕］）が実施された．4 試験の用法・用量，投与期間及び有効率を表 2.7.3.4-4 に示す．

モダフィニルの投与量は，50～600 mg/日の範囲で適宜増減し，投与期間は 1 ヵ月～10 年間であった．EDS に対する有効率は特発性過眠症患者で 74.6～100%，ナルコレプシー患者で 76.4～92.3%であった．

表 2.7.3.4-4　海外オープンラベル試験の用法・用量，投与期間及び有効率

治験番号	対象疾患	用法・用量	投与期間	有効率
MOD-026	特発性過眠症：30 例 ナルコレプシー：26 例	100～500 mg を 1 日 1 回又は分割経口投与	1 ヵ月 ～ 3 年間	特発性過眠症：76.7%（23/30） ナルコレプシー：92.3%（24/26）
MOD-027	特発性過眠症：7 例 ナルコレプシー：51 例	100～300 mg を 1 日 2 回（朝，昼）経口投与	120 日間	特発性過眠症：100%（7/7） ナルコレプシー：86.7%（39/45）
MOD-028	特発性過眠症：59 例 ナルコレプシー：242 例 その他：17 例 診断名不明：1 例	50～600 mg を 1 日 1 回又は分割経口投与	1 ヵ月 ～ 10 年間	特発性過眠症：74.6%（44/59） ナルコレプシー：76.4%（185/242） その他：58.8%（10/17）
E1027	特発性過眠症：101 例 ナルコレプシー：353 例 診断名不明：4 例	100～400 mg を 1 日 2 回（朝，昼）経口投与	24 ヵ月 （調査期間）	特発性過眠症：77.2%（78/101） ナルコレプシー：80.2%（283/353）

海外オープンラベル 4 試験のうち，開始投与量及び最終投与量が治験総括報告書に記載のある MOD-026 試験及び MOD-027 試験の投与量分布を表 2.7.3.4-5～表 2.7.3.4-8 に示す．

MOD-026 試験の対象となった特発性過眠症患者 30 例及びナルコレプシー患者 26 例の投与量分布では，開始投与量及び最終投与量はいずれもナルコレプシー患者より特発性過眠症患者で低用量の症例が多かった．また，特発性過眠症患者の開始投与量は 30 例中 21 例（70.0%）が 200 mg/日であり，そのうち 7 例で最終投与量は 300 mg/日以上に増量された．

MOD-027 試験の対象となった特発性過眠症患者 7 例及びナルコレプシー患者 51 例の投与量分布では，開始投与量は特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者でいずれも 200 mg/日が最も多かったが，最終投与量はナルコレプシー患者より特発性過眠症患者で低用量の症例がやや多かった．

表 2.7.3.4-5　投与量分布（特発性過眠症患者）［MOD-026 試験］

		最終投与量（mg/日）							計（%）
		50	100	150	200	300	400	500	
開始投与量（mg/日）	50								0
	100				2				2 (6.7)
	150								0
	200		2		12	6	1		21 (70.0)
	300				2	1	3	1	7 (23.3)
	400								0
	500								0
計（%）		0	2 (6.7)	0	16 (53.3)	7 (23.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	30 例

表 2.7.3.4-6　投与量分布（ナルコレプシー患者）［MOD-026 試験］

		最終投与量（mg/日）							計（%）
		50	100	150	200	300	400	500	
開始投与量（mg/日）	50								0
	100								0
	150								0
	200			1	4	4	1		10 (38.5)
	300		1		1	1	7	2	12 (46.2)
	400	1				1	2		4 (15.4)
	500								0
計（%）		1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	5 (19.2)	6 (23.1)	10 (38.5)	2 (7.7)	26 例

表 2.7.3.4-7　投与量分布（特発性過眠症患者）［MOD-027 試験］

		最終投与量（mg/日）							計（%）
		50	100	150	200	250	300	不明	
開始投与量（mg/日）	50								0
	100								0
	150								0
	200		1		6				7 (100.0)
	250								0
	300								0
計（%）		0	1 (14.3)	0	6 (85.7)	0	0	0	7 例

表 2.7.3.4-8　投与量分布（ナルコレプシー患者）［MOD-027 試験］

		最終投与量（mg/日）							計（%）
		50	100	150	200	250	300	不明	
開始投与量（mg/日）	50				1				1 (2.0)
	100		3		2				5 (9.8)
	150								0
	200				29	1	13	1	44 (86.3)
	250								0
	300						1		1 (2.0)
計（%）		0	3 (5.9)	0	32 (62.7)	1 (2.0)	14 (27.5)	1 (2.0)	51 例

5） 国内でのナルコレプシーにおける用法・用量

国内でのナルコレプシーにおける効能・効果及び用法・用量について表 2.7.3.4-9 に示す.

国内での用法用量は，通常は朝 1 日 1 回 200 mg とし，最大 300 mg までとしている.

表 2.7.3.4-9　国内でのナルコレプシーにおける効能・効果及び用法・用量

効能・効果	用法・用量
ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気	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.

6） 特発性過眠症患者とナルコレプシー患者との薬物動態比較

ナルコレプシー患者を対象として実施された海外第 III 相比較対照試験 2 試験（「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.29 p.226，2.7.6.30 p.252）の 200 mg 群及び同集団のうち，ICSD-2 の診断基準に従うと特発性過眠症と判断される症例における 3 週間投与時の未変化体血漿中濃度（トラフ値）を表 2.7.3.4-10 に示す.

特発性過眠症患者における未変化体の血漿中濃度（トラフ値）は 1.20±0.73 μg/mL であった．一方，ナルコレプシー患者における未変化体の血漿中濃度（トラフ値）は，1.33±0.828 μg/mL 又は 1.82±1.57 μg/mL であった.

以上より，特発性過眠症の症例数は 6 例と少ないものの，特発性過眠症患者とナルコレプシー患者における未変化体の血漿中濃度（トラフ値）に大きな違いはなく，本剤による特発性過眠症患者とナルコレプシー患者の薬物動態に差異はないと推察された.

表 2.7.3.4-10　モダフィニル 200 mg を 3 週間投与した時の未変化体血漿中濃度（トラフ値）

対象	治験番号	例数	濃度（μg/mL）（Mean ± SD）
特発性過眠症	C1538a/301/NA/US，C1538a/302/NA/US〔「ナルコレプシー」承認時 2.7.6.29 p.226，2.7.6.30 p.252〕	6	1.20 ± 0.73
ナルコレプシー	C1538a/301/NA/US〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.29 p.226〕	93	1.33 ± 0.828
	C1538a/302/NA/US〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.30 p.252〕	79	1.82 ± 1.57

7） 推奨用法・用量のまとめ

国内での特発性過眠症に伴う EDS を対象としたプラセボ対照試験の本剤の用法・用量は，ナルコレプシー及び CPAP 治療中の OSAS 患者での臨床推奨用量を参考に 1 日 200 mg 朝 1 回と設定した．その結果，MWT 平均睡眠潜時（有効性主要評価項目）は本剤でプラセボに比し有意に延長し，200 mg/日投与による有効性が検証され，その他 JESS 合計スコア，睡眠日誌における日中の眠気の回数，CGI-C でも有効性が確認された．

国内での長期投与試験では，開始用法・用量を 1 日 200 mg 朝 1 回とし，100～300 mg/日の用量範囲で適宜増減することとした．その結果，モダフィニルの 52 週間投与により，JESS 合計スコア, 睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間, CGI-C で有効性が示されるとともに, 200 mg/日から 300 mg/日への増量効果が示唆された．

海外での臨床試験においても，200 mg/日投与から開始されることが多く，最終用量としては 200 mg/日以上も必要と推察された．

また，ナルコレプシー患者を対象として実施された海外第 III 相比較対照試験の対象患者のうち，ICSD-2 の診断基準に従うと特発性過眠症と判断される症例を特定して未変化体血漿中濃度を検討した結果，特発性過眠症患者とナルコレプシー患者における本剤の薬物動態に差異はないと推察された．

以上より，特発性過眠症に伴う EDS に対する本剤の用法・用量は，ナルコレプシーと同様に，通常 1 日 200 mg 朝 1 回経口投与とするが，200 mg で効果が不十分な患者がいることなどを考慮すると，1 日 200 mg 以上の投与の必要性も考慮すべきであり，上限を 1 日 300 mg とした用量の増減が必要と考える．

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

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］）における JESS 合計スコア，睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間，CGI-C の変化を以下に示す．

1)　JESS 合計スコア

JESS 合計スコアの推移を図 2.7.3.5-1 に示す．

JESS 合計スコアは，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 点であった．

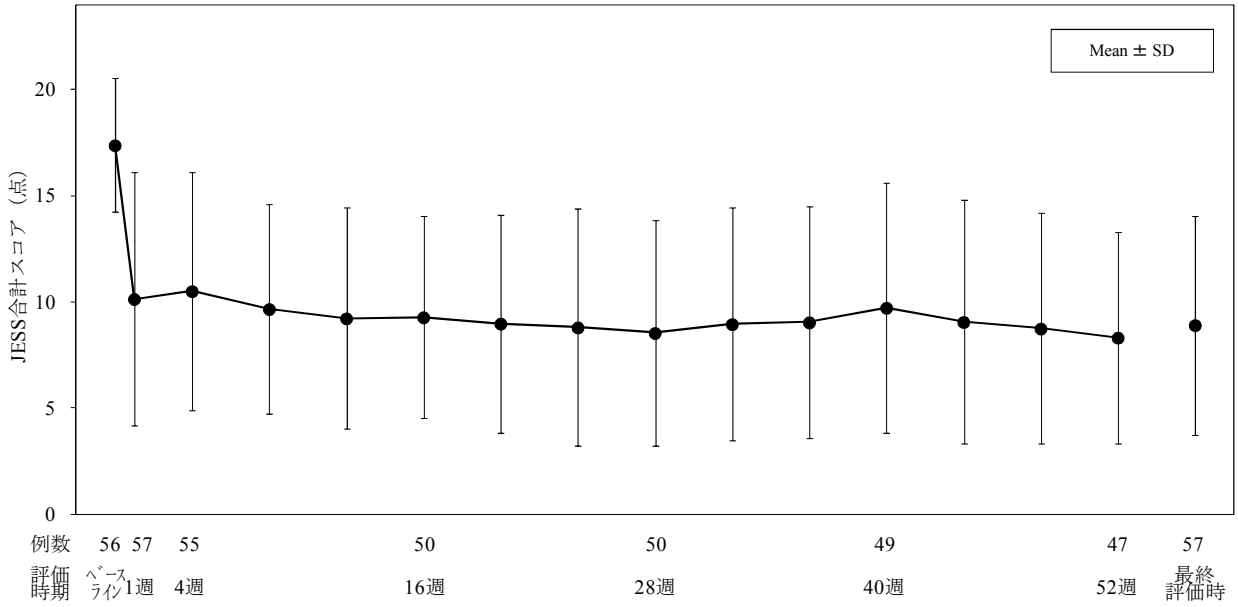


図 2.7.3.5-1　JESS 合計スコアの推移

本剤の投与開始後，最終評価時まで増減を行わなかった 21 例を 200 mg/日維持例とした．200 mg/日維持例における JESS 合計スコアの推移を図 2.7.3.5-2 に示す．

JESS 合計スコアは，ベースライン 16.55 点から 1 週で 8.62 点まで減少し，以降，4 週 7.20 点，16 週 6.44 点，28 週 5.61 点，40 週 5.72 点，52 週 5.50 点と推移した．

なお，52 週まで投与量の増減を行わず，200 mg/日が維持された症例は 18 例であった．

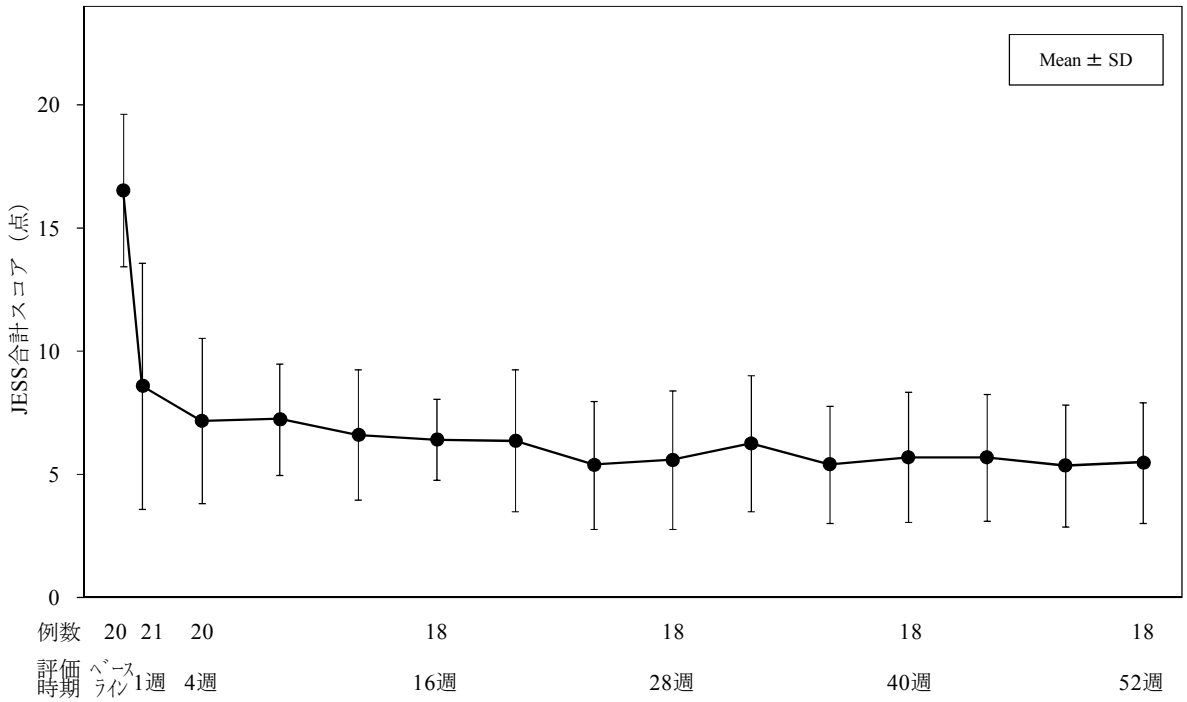


図 2.7.3.5-2　200 mg/日維持例における JESS 合計スコアの推移

2） 睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間

(1) 睡眠日誌における日中の眠気の回数（回/週）

睡眠日誌における日中の眠気の回数の推移を表 2.7.3.5-1 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，以降ほぼ一定に推移した.

表 2.7.3.5-1　睡眠日誌における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

(2) 睡眠日誌における日中の眠気の時間（時間/週）

睡眠日誌における日中の眠気の時間の推移を表 2.7.3.5-2 に示す.

日中の眠気の時間は，ベースライン 9.89 時間/週から 1 週で 4.82 時間/週に減少し，以降ほぼ一定に推移した.

表 2.7.3.5-2　睡眠日誌における日中の眠気の時間の推移（時間/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	9.89 ± 12.02	-	-
1 週	57	4.82 ± 8.46	-5.08 ± 6.63	-6.83 ～ -3.32
4 週	55	5.25 ± 7.94	-4.71 ± 8.74	-7.07 ～ -2.35
8 週	52	4.79 ± 7.32	-5.55 ± 9.46	-8.19 ～ -2.92
12 週	52	4.14 ± 6.42	-6.20 ± 8.58	-8.59 ～ -3.81
16 週	50	4.17 ± 6.75	-6.43 ± 9.59	-9.16 ～ -3.70
20 週	50	4.55 ± 6.69	-6.05 ± 10.23	-8.96 ～ -3.14
24 週	49	4.72 ± 7.83	-6.06 ± 10.86	-9.18 ～ -2.94
28 週	50	4.38 ± 6.43	-6.22 ± 10.08	-9.08 ～ -3.36
32 週	48	4.33 ± 6.17	-5.92 ± 10.48	-8.97 ～ -2.88
36 週	49	5.61 ± 8.90	-4.99 ± 11.64	-8.33 ～ -1.65
40 週	49	4.36 ± 7.21	-6.24 ± 10.08	-9.14 ～ -3.35
44 週	48	4.68 ± 7.21	-6.11 ± 9.65	-8.91 ～ -3.31
48 週	48	4.73 ± 7.51	-6.05 ± 10.61	-9.13 ～ -2.97
52 週	47	4.08 ± 6.54	-6.40 ± 10.61	-9.51 ～ -3.28

3） CGI-C

CGI-C を表 2.7.3.5-3 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.

また，「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.

表 2.7.3.5-3　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)

4） 効果持続，耐薬性のまとめ

国内で実施された長期投与試験において，JESS 合計スコア，睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間の変化を有効性の指標として効果の持続を検討した結果，モダフィニルの 52 週間投与によりいずれの指標でもその減少が維持された．また，CGI-C では 4 週，16 週，28 週，40 週及び 52 週のいずれの評価時期でも有効例の割合は 90%以上を維持していた.

以上より，本剤は有効性の観点から特発性過眠症に対する長期投与が可能な薬剤であると考えられる.

2.7.3.6　付録

付表 2.7.3.1　臨床的有効性及び安全性試験の要約
付表 2.7.3.2　有効性試験の結果

付表 2.7.3.1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（1/3）

治験番号	試験 施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 総登録数	デザイン 対照の種類	被験薬，対照薬 投与方法，投与経路 投与量	試験の 目的	登録例数/完了例数 解析例数	投与期間	男性/女性 年齢の平均値 （Min～Max）	診断名	有効性評価項目	資料番号
CN-801-0306	20 日本	20[redacted]年[redacted]月開始 20[redacted]年[redacted]月完了 71	無作為化， 二重盲検， 並行群間， プラセボ対照	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 対照薬：プラセボ錠 1 日 1 回，朝，経口投与 モダフィニル 200 mg 群： モダフィニル 2 錠 プラセボ群： プラセボ 2 錠	有効性と 安全性	モダフィニル 200 mg 群 34/33 有効性解析例：34 安全性解析例：34 プラセボ群 37/37 有効性解析例：37 安全性解析例：37	3 週間	モダフィニル 200 mg 群 14/20 30.6 (19～53) プラセボ群 18/19 27.9 (16～61)	特発性過眠症	MWT JESS 睡眠日誌 CGI-C 終夜 PSG パラメータ SF-36	5.3.5.1-1
CN-801-0307	20 日本	20[redacted]年[redacted]月開始 20[redacted]年[redacted]月完了 57	オープンラベル	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 1 日 1 回，朝，経口投与 モダフィニル 2 錠（1～3 錠の範囲で適宜増減）	長期的な 安全性と 有効性	57/47 有効性解析例：57 安全性解析例：57	52 週間	25/32 29.2 (16～61)	特発性過眠症	JESS 睡眠日誌 CGI-C SF-36	5.3.5.2-1-1
MOD-024	1 フランス	19[redacted]年開始 19[redacted]年完了 単純又は 非定型過眠症 6 ナルコレプシー 34	無作為化， 二重盲検， クロスオーバー， プラセボ対照， 続いて非盲検	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 対照薬：プラセボ錠 1 日 2 回，経口投与 二重盲検期（朝 1 錠，昼 1 錠） 1～15 日目： モダフィニル又はプラセボ 2 錠 16～30 日目： プラセボ又はモダフィニル 2 錠 非盲検期（朝 2 錠，昼 1 錠） 31～45 日目：モダフィニル 3 錠	有効性と 安全性	単純又は非定型過眠症 6/6 有効性解析例：6 安全性解析例：6 ナルコレプシー 34/34 有効性解析例：30 安全性解析例：30	二重盲検期 15 日間 ×2 期 非盲検期 15 日間	単純又は非定型過眠症 3/3 53 (33～73) ナルコレプシー 24/6 42 (13～64)	単純又は非定型 過眠症 ナルコレプシー	睡眠日誌	5.3.5.1-2
Mayer G ら， 2015	3 ドイツ	2009 年開始 2011 年完了 33	無作為化， 二重盲検， 並行群間， プラセボ対照	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 対照薬：プラセボ錠 1 日 2 回（朝 1 錠，昼 1 錠），経口投与 モダフィニル 200 mg 群： モダフィニル 2 錠 プラセボ群： プラセボ 2 錠	有効性と 安全性	モダフィニル 200 mg 群 17/17 有効性解析例：17 安全性解析例：17 プラセボ群 14/14 有効性解析例：14 安全性解析例：14	20 日間	モダフィニル 200 mg 群 9/8 32.00 (27.83～41.70) プラセボ群 10/4 37.50 (31.01～45.70)	特発性過眠症	ESS MWT CGI-S 睡眠日誌	5.3.5.1-3 ［参考資料］

付表 2.7.3.1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（2/3）

治験番号	試験 施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 総登録数	デザイン 対照の種類	被験薬，対照薬 投与方法，投与経路 投与量	試験の目的	登録例数/完了例数 解析例数	投与期間	男性/女性 年齢の平均値 (Min～Max)	診断名	有効性評価項目	資料番号
MOD-026	1 フランス	19[redacted]年開始 19[redacted]年完了 特発性過眠症 30 ナルコレプシー 26	オープンラベル	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 1 日 1 回又は分割，経口投与 モダフィニル 1～5 錠の範囲で 適宜増減	長期的な 有効性と 安全性	特発性過眠過眠症 30/17 有効性解析例：30 安全性解析例：30 ナルコレプシー 26/17 有効性解析例：26 安全性解析例：26	1 ヵ月～ 3 年間	特発性過眠過眠症 16/14 43 (16～76) ナルコレプシー 19/7 38 (17～70)	特発性過眠症 ナルコレプシー	睡眠日誌	5.3.5.2-2 [参考資料]
MOD-027	1 フランス	19[redacted]年[redacted]月開始 19[redacted]年完了 特発性過眠症 7 ナルコレプシー 51	オープンラベル	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 1 日 2 回（朝，昼），経口投与 モダフィニル 1～3 錠の範囲で 適宜増減	有効性と 安全性	特発性過眠過眠症 7/7 有効性解析例：7 安全性解析例：7 ナルコレプシー 51/45 有効性解析例：45 安全性解析例：50	120 日間	特発性過眠過眠症 4/3 26* (18～55) ナルコレプシー 40/11 48* (16～80) *：中央値	特発性過眠症 ナルコレプシー	睡眠発作 カタプレキシー 夜間睡眠に対する効果	5.3.5.2-3 [参考資料]
MOD-028	5 フランス	19[redacted]年開始 19[redacted]年完了 特発性過眠症 59 ナルコレプシー 242 その他 17 診断名不明 1	オープンラベル	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 1 日 1 回又は分割，経口投与 モダフィニル 1/2～6 錠の範囲で 適宜増減	長期的な 有効性と 安全性	特発性過眠過眠症 59/45 有効性解析例：59 安全性解析例：59 ナルコレプシー 242/214 有効性解析例：242 安全性解析例：242 その他 17/14 有効性解析例：17 安全性解析例：17 診断名不明 1/1 有効性解析例：1 安全性解析例：1	1 ヵ月～ 10 年間	特発性過眠過眠症 41/17 (不明：1) 44 (15～77) ナルコレプシー 164/69 (不明：9) 42 (9～97) その他 9/7 (不明：1) 47 (16～74) 診断名不明 1/0 不明	特発性過眠症 ナルコレプシー	睡眠エピソード 日中の眠気	5.3.5.2-4 [参考資料]

付表 2.7.3.1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（3/3）

治験番号	試験 施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 総登録数	デザイン 対照の種類	被験薬，対照薬 投与方法，投与経路 投与量	試験の目的	登録例数/完了例数 解析例数	投与期間	男性/女性 年齢の平均値 （Min～Max）	診断名	有効性評価項目	資料番号
E-1027	43 フランス	19[redacted]年[redacted]月開始 19[redacted]年[redacted]月完了 特発性過眠症 101 ナルコレプシー 353 診断名不明 4	オープンラベル	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 1 日 2 回（朝，昼），経口投与 モダフィニル 1～4 錠の範囲で適宜増減	長期的な有効性と安全性	特発性過眠過眠症 101/65 有効性解析例：101 安全性解析例：101 ナルコレプシー 353/249 有効性解析例：353 安全性解析例：353 診断名不明 4/4 有効性解析例：4 安全性解析例：4	24 ヵ月間 （調査期間）	特発性過眠過眠症 58/43 42.6 (不明) ナルコレプシー 223/130 43.4 (不明) 診断名不明 性別，年齢：不明	特発性過眠症 ナルコレプシー	VAS 全般改善度	5.3.5.2-5 [参考資料]
Lavault S ら，2011	4 フランス	2007 年開始 2010 年完了 特発性過眠症 104 ナルコレプシー 126	後方視的研究	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 特発性過眠症：318 ± 192 mg/日 ナルコレプシー：363 ± 140 mg/日 （平均最大投与量）	モダフィニル投与によるベネフィット/リスク比の評価	特発性過眠過眠症 104/104 解析例数：不明 ナルコレプシー 126/126 解析例数：不明	特発性過眠症 4.0 ± 5.0 年間 ナルコレプシー 7.5 ± 7.1 年間 （平均投与期間）	特発性過眠過眠症 27/77 37.9 (不明) ナルコレプシー 55/71 41.7 (不明)	特発性過眠症 ナルコレプシー	ESS VAS CGI-C	5.3.5.2-6 [参考資料]
CN-0301	13 日本	20[redacted]年[redacted]月開始 20[redacted]年[redacted]月完了 96	無作為化， 二重盲検， 並行群間， プラセボ対照	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 対照薬：プラセボ錠 1 日 1 回，朝，経口投与 モダフィニル 200mg 群： モダフィニル 2 錠 プラセボ群： プラセボ 2 錠	有効性と安全性	モダフィニル 200mg 群 46/41 有効性解析例：45 安全性解析例：45 プラセボ群 50/49 有効性解析例：50 安全性解析例：50	3 週間	モダフィニル 200mg 群 20/25 30.6（17～61） プラセボ群 21/29 32.8（17～62）	ナルコレプシー	MWT 終夜 PSG パラメータ 睡眠日誌 ESS	5.3.5.4-1 [参考資料]
CN-0302	6 日本	20[redacted]年[redacted]月開始 20[redacted]年[redacted]月完了 64	オープンラベル	被験薬：モダフィニル 100 mg 錠 1 日 1 回，朝，経口投与 モダフィニル 2 錠（1～3 錠の範囲で適宜増減）	長期的な安全性と有効性	64/52 有効性解析例：63 安全性解析例：63	52 週間	37/26 37.8 (19～64)	ナルコレプシー	睡眠日誌 ESS	5.3.5.4-2 [参考資料]

付表 2.7.3.2　有効性試験の結果（1/2）

1）比較対照試験

治験番号	投与群	MWT 平均睡眠潜時（分）							JESS 合計スコア又は ESS 合計スコア（点）[a]						
		ベースライン		3 週		変化量		検定	ベースライン		3 週		変化量		検定
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	
CN-801-0306	200 mg	34	8.05 ± 5.11	33	11.32 ± 4.71	33	3.64 ± 4.47	$p < 0.001^b$	34	16.71 ± 3.15	33	10.00 ± 5.23	33	-6.73 ± 5.40	$p < 0.001^b$
	プラセボ	37	7.91 ± 5.29	37	6.46 ± 5.35	37	-1.45 ± 3.42		37	18.22 ± 2.82	37	15.86 ± 4.39	37	-2.35 ± 3.88	
Mayer G ら，2015[c]	200 mg	15	12.50 (8.70～18.47)	15	15.00 (10.88～26.01)	15	3.00 (0.11～9.61)	NS[d]	17	15.00 (12.57～16.13)	17	8.00 (6.42～11.58)	17	-6.00 (-7.67～-2.92)	$p = 0.023^d$
	プラセボ	14	13.51 (8.85～18.89)	14	11.32 (9.42～21.33)	14	0.19 (-2.94～5.96)		14	14.00 (13.55～15.45)	14	13.00 (10.15～15.14)	14	-1.50 (-3.80～0.089)	
CN-0301[e]	200 mg	45	4.45 ± 3.25	41	6.84 ± 5.44	41	2.54 ± 4.35	$p < 0.001^b$	45	16.4 ± 3.6	41	10.0 ± 5.6	41	-6.7 ± 4.6	$p < 0.001^b$
	プラセボ	50	4.66 ± 3.76	48	4.00 ± 4.01	48	-0.75 ± 2.96		50	16.6 ± 3.1	49	14.9 ± 4.5	49	-1.6 ± 4.5	

a：CN-801-0306；JESS 合計スコア，Mayer G ら，2015 及び CN-0301；ESS 合計スコア　　NS：有意差なし
b：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA
c：上段；中央値，下段；95%信頼区間
d：t-test
e：対象疾患；ナルコレプシー

治験番号	投与群	日中の眠気の回数（回/週）							日中の眠気の時間（時間/週）							CGI-C	
		ベースライン		3 週		変化量		検定	ベースライン		3 週		変化量		検定	3 週	検定
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD		有効率（%）	
CN-801-0306	200 mg	34	9.53 ± 6.69	33	4.73 ± 5.38	33	-4.79 ± 4.88	$p < 0.001^a$	34	7.26 ± 7.00	33	3.94 ± 4.91	33	-3.22 ± 5.10		24/33 (72.7)	$p < 0.001^b$
	プラセボ	37	10.57 ± 7.81	37	8.76 ± 6.62	37	-1.81 ± 4.65		37	9.86 ± 11.37	37	7.73 ± 8.94	37	-2.13 ± 6.62		12/37 (32.4)	
CN-0301[c]	200 mg	45	15.9 ± 10.2	41	10.5 ± 9.7	41	-6.1 ± 7.7	$p = 0.015^a$	45	8.89 ± 6.33	41	5.62 ± 4.65	41	-3.73 ± 5.87	$p = 0.005^a$		
	プラセボ	50	17.2 ± 8.8	49	14.4 ± 8.1	49	-3.0 ± 7.0		50	11.86 ± 10.35	49	9.38 ± 6.43	49	-2.63 ± 7.16			

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA
b：Fisher's exact test
c：対象疾患；ナルコレプシー

付表 2.7.3.2　有効性試験の結果（2/2）

2）オープンラベル試験

治験番号	JESS 合計スコア又は ESS 合計スコア（点）													
CN-801-0307[a]	ベースライン		4 週		16 週		28 週		40 週		52 週		最終評価時	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD
	56	17.38 ± 3.15	55	10.51 ± 5.61	50	9.28 ± 4.76	50	8.54 ± 5.30	49	9.73 ± 5.88	47	8.32 ± 4.98	57	8.91 ± 5.16
Lavault S ら，2011[a,b]	ベースライン		投与後		変化量									
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD								
	77	16.3 ± 4	88	13.3 ± 5.2	63	-2.6 ± 5.1								
	68	17.1 ± 4.2	110	14.9 ± 4.9	59	-3.0 ± 5.1								

a：CN-801-0307；JESS 合計スコア，Lavault S ら，2011；ESS 合計スコア
b：上段；特発性過眠症，下段；ナルコレプシー

治験番号	日中の眠気の回数（回/週）											
CN-801-0307	ベースライン		4 週		16 週		28 週		40 週		52 週	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD
	57	10.46 ± 8.02	55	5.69 ± 6.52	50	5.10 ± 6.87	50	5.18 ± 6.90	49	5.53 ± 8.06	47	4.51 ± 7.55
	日中の眠気の時間（時間/週）											
	ベースライン		4 週		16 週		28 週		40 週		52 週	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD
	57	9.89 ± 12.02	55	5.25 ± 7.94	50	4.17 ± 6.75	50	4.38 ± 6.43	49	4.36 ± 7.21	47	4.08 ± 6.54
	CGI-C											
	4 週		16 週		28 週		40 週		52 週			
	有効率（%）		有効率（%）		有効率（%）		有効率（%）		有効率（%）			
	51/55 (92.7)		46/50 (92.0)		48/50 (96.0)		47/49 (95.9)		47/47 (100.0)			

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）

2.7.4　臨床的安全性

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2　有害事象 17
2.7.4.2.1　有害事象の解析 17
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 38
2.7.4.2.1.2　死亡 44
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 45
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 47
2.7.4.2.1.5　器官別大分類別又は症候群別有害事象の解析 49
2.7.4.2.1.6　国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験） 51
2.7.4.2.1.7　有害事象のまとめ 64
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 73
2.7.4.3　臨床検査値の評価 74
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 89
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 106
2.7.4.5.1　内因性要因 106
2.7.4.5.2　外因性要因 110
2.7.4.5.3　薬物相互作用 113
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 114
2.7.4.5.5　過量投与 115
2.7.4.5.6　薬物乱用 116
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 117
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 118
2.7.4.6　市販後データ 119
2.7.4.7　付録 128

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
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	体格指数［体重(kg)÷身長(m)^2］
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
CCSI	Company Core Safety Information	企業中核安全性情報
Cl	Chlorine	クロール
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
GOT	Glutamate Oxaloacetate Transaminase	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamate Pyruvate Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン量
JESS	Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale	日本語版エプワース眠気尺度
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LST	Long Sleep Time	長時間睡眠
Max	Maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議　国際医薬用語集
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
Na	Sodium	ナトリウム
P	Phosphorus	無機リン
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
RBC	Red Blood Cell	赤血球数

略語・略号一覧表（2/2）

略語・略号	英名	和名
SD	Standard Deviation	標準偏差
SJS	Stevens-Johnson Syndrome	皮膚粘膜眼症候群（スティーヴンス・ジョンソン症候群）
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
WBC	White Blood Cell	白血球数
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1)　安全性を評価した試験

特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気（EDS）を対象とした国内外の臨床試験及び海外参考文献の一覧表を表 2.7.4.1.1-1 に示す.

国内では比較対照試験としてプラセボを対照とした第 III 相の二重盲検比較試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）を実施し，その後，引き続きオープンラベルでの長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）を実施した．これらの国内 2 試験を評価資料とした.

また，評価資料として外挿可能な臨床試験は国内外で実施されていないため，海外での臨床試験及び公表文献，さらに類縁疾患であるナルコレプシーに伴う EDS を対象とした国内の二重盲検比較試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）及びオープンラベル試験（治験番号 CN-0302［資料番号：5.3.5.4-2］）を参考資料とした.

これらの参考資料のうち，ナルコレプシー患者を対象とした国内の 2 試験の安全性の結果を参照するため，本項に記載した. その他の参考資料の安全性情報については 2.7.6 項に記載したが，これらの情報のうち，全般的な曝露状況又は有害事象の発現状況（死亡例，重篤な有害事象，中止に至った有害事象）等については本項にも記載した.

表 2.7.4.1.1-1　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]
	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
	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
	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
	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
	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
	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]
	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
	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]
	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

2) 治験薬との因果関係の有無

国内外の臨床試験及び海外参考文献における治験薬との因果関係の判定を表 2.7.4.1.1-2 に示す.

因果関係に関する記載のある国内試験（治験番号：CN-801-0306，CN-801-0307，CN-0301，CN-0302）は因果関係を問わないものを「有害事象」，因果関係を否定できないものを「副作用」として集計した.

表 2.7.4.1.1-2　治験薬との因果関係

治験番号		因果関係を問わない（有害事象）	
		因果関係なし	因果関係を否定できない（副作用）
評価資料	CN-801-0306 CN-801-0307	・関連がない	・明らかに関連がある ・おそらく関連がある ・関連があるかもしれない
参考資料	CN-0301 CN-0302	・関連がない	・明らかに関連がある ・おそらく関連がある ・関連があるかもしれない
参考資料	MOD-024 Mayer G ら，2015 MOD-026 MOD-027 MOD-028 E1027 Lavault S ら，2011	因果関係に関する記載なし	

3) 有害事象の程度

国内試験における有害事象の程度の基準を表 2.7.4.1.1-3 に示す.

なお，海外の臨床試験及び公表論文については有害事象の程度の基準に関する記載はなかった.

表 2.7.4.1.1-3　有害事象の程度

程　度	基　準
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

4) 有害事象用語の統一

国内長期投与試験での有害事象の用語は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 19.1 の日本語版（MedDRA/J）の基本語（PT）を用いた．特発性過眠症患者を対象とした国内比較対照試験及び参考資料であるナルコレプシー患者を対象とした国内試験の有害事象については特発性過眠症患者を対象とした国内長期投与試験に合わせて MedDRA/J Ver. 19.1 に変換して用語を統一し，再集計した．海外の臨床試験及び公表論文に記載されている有害事象については，国内試験に合わせて MedDRA/J Ver. 19.1 に変換して用語を統一した.

また，国内及び海外市販後データについては，MedDRA/J Ver. 21.1 に変換して用語を統一し，集計した.

5) 国内試験における同一症例に同一の有害事象が複数回みられた場合の集計方法

一人の症例に同一の有害事象が複数回みられた場合，発現時期別の集計では最も発現が早いもの，程度別の集計では最も程度が重いもの，治験薬との因果関係の集計では関係が最も濃いもの，発現時投与量別の集計では最も少ない投与量をそれぞれ選択した.

器官別大分類別の有害事象では，一人の症例に同一器官別大分類に該当する複数の有害事象が認められた場合には 1 例として集計した. 例えば，一人の症例に悪心と下痢が認められた場合は，器官別大分類の「胃腸障害」を 1 例とした.

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

1)　国内試験

(1)　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 を対象とした二重盲検比較試験（治験番号 CN-801-0306）では，モダフィニルの 1 日投与量を 200 mg（朝 1 回）の固定用量とし，投与期間を 3 週間とした．

投与症例 71 例［モダフィニル 200 mg 群（以下，200 mg 群）34 例，プラセボ群 37 例］のうち，投与 5 日目で中止した 1 例（200 mg 群）を除く 70 例（200 mg 群 33 例，プラセボ群 37 例）が 3 週間の投与を完了した．

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

特発性過眠症に伴う EDS を対象とした長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）では，モダフィニルの 1 日投与量を 200 mg（朝 1 回）で開始した．4 週時の評価が終了した時点で日本語版エプワース眠気尺度（JESS）の合計スコアが 11 点以上であり，治験責任医師又は治験分担医師が増量に関して，安全性上及び睡眠衛生上問題がないと判断した場合には，1 日 300 mg へ増量することとした．また，有害事象の発現により，治験薬の減量が必要であると判断した場合には減量することとした．

安全性解析対象集団 57 例の投与期間及び投与量を表 2.7.4.1.2-1 に示す．

投与症例 57 例のうち，47 例が 52 週間の投与を完了した．最終評価時の 1 日投与量は 200 mg が 31 例（54.4%），300 mg が 21 例（36.8%），100 mg が 5 例（8.8%）であった．

表 2.7.4.1.2-1　投与期間及び投与量

治験番号	CN-801-0307			
投与期間	計	1 日投与量 [a]		
		100 mg	200 mg	300 mg
		例数（%）	例数（%）	例数（%）
登録時＜　≦1 週	57	0 (0.0)	57 (100.0)	-
1 週＜　≦4 週	55	11 (20.0)	44 (80.0)	-
4 週＜　≦8 週	52	7 (13.5)	36 (69.2)	9 (17.3)
8 週＜　≦12 週	52	5 (9.6)	39 (75.0)	8 (15.4)
12 週＜　≦16 週	50	5 (10.0)	35 (70.0)	10 (20.0)
16 週＜　≦20 週	50	5 (10.0)	30 (60.0)	15 (30.0)
20 週＜　≦24 週	49	3 (6.1)	31 (63.3)	15 (30.6)
24 週＜　≦28 週	50	3 (6.0)	31 (62.0)	16 (32.0)
28 週＜　≦32 週	49	2 (4.1)	31 (63.3)	16 (32.7)
32 週＜　≦36 週	49	2 (4.1)	29 (59.2)	18 (36.7)
36 週＜　≦40 週	49	2 (4.1)	29 (59.2)	18 (36.7)
40 週＜　≦44 週	48	3 (6.3)	27 (56.3)	18 (37.5)
44 週＜　≦48 週	48	2 (4.2)	26 (54.2)	20 (41.7)
48 週＜　≦52 週	47	2 (4.3)	25 (53.2)	20 (42.6)
最終評価時	57	5 (8.8)	31 (54.4)	21 (36.8)

a：同一区間内に複数の用量がある場合，300 mg/日，100 mg/日，200 mg/日 の優先順位で区分．
0 mg/日は集計対象とせず．

2)　海外参考資料

海外の参考資料のうち，比較対照試験における投与方法を表 2.7.4.1.2-2 に，長期投与試験及び後方視的研究における曝露状況を表 2.7.4.1.2-3 に示す．

表 2.7.4.1.2-2　海外比較対照試験における投与方法

治験番号 ［資料番号］	対象疾患 登録例数/解析対象例数	投与量	投与期間
MOD-024 ［5.3.5.1-2］	単純又は非定型過眠症 （simple or atypical hypersomnia） 6/6 ナルコレプシー 34/30	二重盲検期： 200 mg/日 （朝 100 mg，昼 100 mg） 非盲検期： 300 mg/日 （朝 200 mg，昼 100 mg）	二重盲検期 15 日間 ×2 期 非盲検期 15 日間
Mayer G ら，2015 ［5.3.5.1-3］	特発性過眠症 33/31	200 mg/日 （朝 100 mg，昼 100 mg）	20 日間

表 2.7.4.1.2-3　海外長期投与試験及び後方視的研究における曝露状況

治験番号 ［資料番号］	対象疾患別の 登録例数/解析対象例数	対象疾患	投与量（mg/日）			投与期間	
			種類	Mean ± SD	Min～Max	Mean ± SD	Min～Max
MOD-026 ［5.3.5.2-2］	特発性過眠症 30/30 ナルコレプシー 26/26	特発性過眠症	開始 最終	- -	100～300 100～500	-	1～170 週
		ナルコレプシー	開始 最終	- -	200～400 50～500	-	1～132 週
MOD-027 ［5.3.5.2-3］	特発性過眠症 7/7 ナルコレプシー 51/50	特発性過眠症	開始 最終	- -	200 100～200	-	3～7 ヵ月
		ナルコレプシー	開始 最終	- -	50～300 100～300[a]	-	2 週～45 ヵ月
MOD-028[b] ［5.3.5.2-4］	特発性過眠症 59/59 ナルコレプシー 242/242 その他 17/17 診断名不明 1/1	特発性過眠症	-	230 ± 80	50～600	-	1 ヵ月～7 年
		ナルコレプシー	-	240 ± 70	50～600	-	3 日～9 年
		その他	-	250 ± 100	100～600	-	8 日～8 年
E1027 ［5.3.5.2-5］	特発性過眠症 101/101 ナルコレプシー 353/353 診断名不明 4/4	特発性過眠症	-	-	100 未満 ～500	-	-
		ナルコレプシー	-	-	100 未満 ～600 超	-	-
Lavault S ら，2011 ［5.3.5.2-6］	特発性過眠症 104/104 ナルコレプシー 126/126	特発性過眠症	最大	318 ± 192	-	4.0 ± 5.0 年	-
		ナルコレプシー	最大	363 ± 140	-	7.5 ± 7.1 年	-

a：1 例は最終投与量が不明
b：試験報告書の症例一覧表より特定できたデータのみで記載

3) 国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験）

(1) 比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）

ナルコレプシーに伴う EDS を対象とした二重盲検比較試験（治験番号 CN-0301）では，モダフィニルの 1 日投与量を 200 mg（朝 1 回）の固定用量とし，投与期間を 3 週間とした．

投与症例 95 例（200 mg 群 45 例，プラセボ群 50 例）のうち，投与中止症例 5 例（200 mg 群 4 例，プラセボ群 1 例）を除く 90 例（200 mg 群 41 例，プラセボ群 49 例）が 3 週間の投与を完了した．

(2) 長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）

ナルコレプシーに伴う EDS を対象とした長期投与試験（治験番号 CN-0302）では，モダフィニルの 1 日投与量を 200 mg（朝 1 回）で開始した．4 週時の評価が終了した時点で十分な症状の改善が得られず，治験薬の増量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には，1 日 300 mg（朝 1 回）へ増量することとした．また，有害事象の発現により，治験薬の減量が必要であると判断した場合には減量することとした．

投与症例 63 例のうち，53 例が 52 週間の投与を完了した．45～52 週の 1 日投与量は 300 mg が 34 例（64.2%），200 mg が 18 例（34.0%），100 mg が 1 例（1.9%）であった．

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1)　国内試験

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

患者背景を表 2.7.4.1.3-1 に示す.

200 mg 群，プラセボ群ともに男性及び女性の割合に大きな違いはみられず，平均年齢はそれぞれ 30.6 歳，27.9 歳，平均 BMI は 22.37，21.66，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，その他はすべて長時間睡眠を伴わない特発性過眠症（特発性過眠症 without LST）と診断された患者であった．また，EDS に対する前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間で大きな違いはみられなかった．

表 2.7.4.1.3-1　患者背景

治験番号		CN-801-0306	
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)

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

患者背景を表 2.7.4.1.3-2 に示す.

男性 25 例（43.9%），女性 32 例（56.1%），平均年齢 29.2 歳，平均 BMI 21.70 であった．特発性過眠症 with LST と診断された患者は 1 例であり，その他はすべて特発性過眠症 without LST と診断された患者であった.

表 2.7.4.1.3-2　患者背景

治験番号		CN-801-0307
患者背景		例数（%）/要約統計量（57 例）
性別	男性	25 (43.9)
	女性	32 (56.1)
年齢（歳）	Mean ± SD	29.2 ± 10.1
	Min～Max	16～61
身長（cm）（56 例）	Mean ± SD	163.27 ± 9.33
	Min～Max	147.2～182.5
体重（kg）（56 例）	Mean ± SD	58.12 ± 11.52
	Min～Max	40.6～85.2
BMI（56 例）	Mean ± SD	21.70 ± 3.35
	Min～Max	16.5～30.7
診断名	特発性過眠症 with LST	1 (1.8)
	特発性過眠症 without LST	56 (98.2)
合併症	有	30 (52.6)
	無	27 (47.4)
併用薬	有	15 (26.3)
	無	42 (73.7)

2) 国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験）

(1) 比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）

患者背景を表 2.7.4.1.3-3 に示す.

200 mg 群，プラセボ群ともに男性及び女性の割合に大きな違いはみられず，平均年齢はそれぞれ 30.6 歳，32.8 歳，平均 BMI は 23.06，23.67，平均罹病期間は 13.44 年，16.14 年であった．また，前治療薬（抗 EDS 薬）を服用していた患者は，200 mg 群で 15 例（33.3%），プラセボ群で 18 例（36.0%）であった．その他の患者背景は両群間で大きな違いはみられなかった.

表 2.7.4.1.3-3　患者背景

治験番号		CN-0301	
患者背景		200 mg （45 例）	プラセボ （50 例）
性別	男性（%）	20 (44.4)	21 (42.0)
	女性（%）	25 (55.6)	29 (58.0)
年齢（歳）	Mean ± SD	30.6 ± 10.5	32.8 ± 12.7
	Min～Max	17～61	17～62
身長（cm）	Mean ± SD	164.47 ± 7.67	163.65 ± 9.86
	Min～Max	147.9～179.5	142.0～187.5
体重（kg）	Mean ± SD	62.57 ± 13.45	63.82 ± 14.00
	Min～Max	42.8～101.2	43.8～98.8
BMI	Mean ± SD	23.06 ± 4.43	23.67 ± 3.92
	Min～Max	16.6～35.6	17.8～34.3
罹病期間（年）	Mean ± SD	13.44 ± 8.62	16.14 ± 12.51
	Min～Max	0.5～42.4	0.0～49.2
合併症	有（%）	11 (24.4)	12 (24.0)
	無（%）	34 (75.6)	38 (76.0)
前治療薬（抗 EDS 薬）	有（%）	15 (33.3)	18 (36.0)
	無（%）	30 (66.7)	32 (64.0)

(2)　長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）

患者背景を表 2.7.4.1.3-4 に示す.

性別では，男性 37 例（58.7%），女性 26 例（41.3%）と男性がやや多く，平均年齢は 37.8 歳，平均 BMI は 25.00，平均罹病期間は 18.5 年であった．また，前治療薬（抗 EDS 薬）を服用していた患者は 51 例（81.0%）であった.

表 2.7.4.1.3-4　患者背景

治験番号		CN-0302
患者背景		例数（%）/要約統計量（63 例）
性別	男性	37 (58.7)
	女性	26 (41.3)
年齢（歳）	Mean ± SD	37.8 ± 15.0
	Min～Max	19～64
身長（cm）	Mean ± SD	163.71 ± 9.15
	Min～Max	142.0～181.5
体重（kg）	Mean ± SD	67.20 ± 14.25
	Min～Max	46.5～113.0
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	25.00 ± 4.54
	Min～Max	18.4～42.3
罹病期間（年）	Mean ± SD	18.5 ± 13.6
	Min～Max	0～50
合併症	有	38 (60.3)
	無	25 (39.7)
前治療薬（抗 EDS 薬）	有	51 (81.0)
	無	12 (19.0)

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

1)　国内試験

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

a)　有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1-1 に示す.

有害事象は 200 mg 群で 34 例中 20 例 (58.8%) に 37 件, プラセボ群で 37 例中 10 例 (27.0%) に 13 件発現し, 有害事象の発現頻度は, 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に高かった (p = 0.008, Fisher's exact test).

死亡例及び重篤な有害事象発現例はなかった. 有害事象により試験を中止した症例は 200 mg 群で 1 例（過覚醒）であり，治験薬との因果関係は「明らかに関連がある」と判定された.

副作用は 200 mg 群で 34 例中 16 例（47.1%）に 32 件，プラセボ群で 37 例中 5 例（13.5%）に 5 件発現し, 副作用の発現頻度は, 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に高かった (p = 0.003, Fisher's exact test).

また，有害事象の程度は 200 mg 群では中等度 1 例（関節脱臼）以外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．副作用の程度は 200 mg 群，プラセボ群ともにすべて軽度であった.

表 2.7.4.2.1-1　有害事象及び副作用の発現頻度

治験番号	CN-801-0306				
投与群	200 mg		プラセボ		検定 [a]
安全性解析対象例数	34		37		
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	
有害事象発現例	20 (58.8)	37	10 (27.0)	13	p = 0.008
副作用発現例	16 (47.1)	32	5 (13.5)	5	p = 0.003
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	
有害事象による中止例	1 (2.9)	-	0 (0.0)	-	
死亡例	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	

a：Fisher's exact test

b)　有害事象

程度別の有害事象を表 2.7.4.2.1-2 に示す.

200 mg 群 (34 例) で発現した主な有害事象は頭痛 (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%）であった．一方，プラセボ群（37 例）で発現した主な有害事象は頭痛（3 例，8.1%）であった.

主な有害事象の程度は 200 mg 群，プラセボ群ともにすべて軽度であった.

表 2.7.4.2.1-2　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		

c） 副作用

程度別の副作用を表 2.7.4.2.1-3 に示す.

200 mg 群（34 例）で発現した主な副作用は頭痛（6 例，17.6%），口渇，悪心（各 3 例，8.8%），食欲減退（2 例，5.9%）であり，すべて軽度であった.

一方，プラセボ群（37 例）で発現した主な副作用は頭痛（3 例，8.1%）であり，すべて軽度であった.

表 2.7.4.2.1-3　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］）

a)　有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1-4 に示す.

有害事象は 57 例中 54 例（94.7%）に 297 件発現した．有害事象の程度は軽度又は中等度であり，高度なものはなかった.

死亡例はなく，重篤な有害事象として 2 例（3.5%）に 3 件が報告されたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．有害事象により試験を中止した症例は 4 例（7.0%）であった.

副作用は 44 例 (77.2%) に 148 件発現した. 副作用により試験を中止した症例は 3 例 (5.3%) であった.

表 2.7.4.2.1-4　有害事象及び副作用の発現頻度

治験番号		CN-801-0307			
評価例数		有害事象		副作用	
		57		57	
		例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象/副作用発現例		54 (94.7)	297	44 (77.2)	148
程度	軽度	42 (73.7)	279	38 (66.7)	138
	中等度	12 (21.1)	18	6 (10.5)	10
	高度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重篤な有害事象/副作用発現例		2 (3.5)	3	0 (0.0)	0
有害事象/副作用による中止例		4 (7.0)	5	3 (5.3)	4
処置を行った有害事象/副作用発現例		45 (78.9)	171	32 (56.1)	58
死亡例		0 (0.0)	-	0 (0.0)	-

b)　有害事象及び副作用

程度別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-5 に示す.

主な有害事象は鼻咽頭炎（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.

主な副作用は頭痛（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.

主な有害事象及び副作用の程度はほとんどが軽度であった.

表 2.7.4.2.1-5　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 2.7.4.2.1-5　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 2.7.4.2.1-5　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					

2)　発現時期別の有害事象

(1)　国内試験

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

I)　有害事象

初回発現時期別の有害事象を表 2.7.4.2.1-6 に示す.

有害事象の初回発現時期は発現例 20 例中投与 1 週以内が 13 例，1 週超 2 週以内が 3 例，2 週超 3 週以内が 4 例であり，投与 1 週以内に初発の有害事象を発現した症例が多かった.

有害事象のうち，発現頻度の高かった頭痛の初回発現時期は，発現例 6 例中投与 1 週以内が 5 例，1 週超 2 週以内が 1 例であり，多くは投与 1 週以内に発現した.

表 2.7.4.2.1-6　初回発現時期別の有害事象

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-801-0306				
投与群	200 mg				
発現時期	0 日＜　≦1 週	1 週＜　≦2 週	2 週＜　≦3 週	3 週＜	合計
評価例数	34	33	33	2	34
	例数	例数	例数	例数	例数（%）
有害事象発現例数	13	3	4	0	20 (58.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5				5 (14.7)
口渇	3				3 (8.8)
異常感	1				1 (2.9)
熱感	1				1 (2.9)
倦怠感	1				1 (2.9)
精神障害	2				2 (5.9)
不眠症	1				1 (2.9)
過覚醒	1				1 (2.9)
神経系障害	5	1	1		7 (20.6)
頭痛	5	1			6 (17.6)
緊張性頭痛			1		1 (2.9)
胃腸障害	4	1			5 (14.7)
悪心	3				3 (8.8)
下痢			2		2 (5.9)
腹部不快感		1			1 (2.9)
腹部膨満	1				1 (2.9)
心臓障害	1				1 (2.9)
動悸	1				1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	1				1 (2.9)
筋肉痛	1				1 (2.9)
腎および尿路障害	1		1		2 (5.9)
血尿			1		1 (2.9)
尿臭異常	1				1 (2.9)
代謝および栄養障害	3				3 (8.8)
食欲減退	2				2 (5.9)
過小食	1				1 (2.9)
傷害，中毒および処置合併症		1			1 (2.9)
関節脱臼		1			1 (2.9)
臨床検査			5	1	6 (17.6)
体重減少			2		2 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1	1 (2.9)
血中ビリルビン増加			1		1 (2.9)
ヘモグロビン減少			1		1 (2.9)
白血球数減少			1		1 (2.9)

II） 副作用

初回発現時期別の副作用を表 2.7.4.2.1-7 に示す.

副作用の初回発現時期は発現例 16 例中投与 1 週以内が 13 例，1 週超 2 週以内が 2 例，2 週超 3 週以内が 1 例であり，投与 1 週以内に初発の副作用を発現した症例が多かった.

副作用のうち，発現頻度の高かった頭痛の初回発現時期は，発現例 6 例中投与 1 週以内が 5 例，1 週超 2 週以内が 1 例であり，多くは投与 1 週以内に発現した.

表 2.7.4.2.1-7　初回発現時期別の副作用

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-801-0306				
投与群	200 mg				
発現時期	0 日＜　≦1 週	1 週＜　≦2 週	2 週＜　≦3 週	3 週＜	合計
評価例数	34	33	33	2	34
	例数	例数	例数	例数	例数（%）
副作用発現例数	13	2	1	0	16 (47.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5				5 (14.7)
口渇	3				3 (8.8)
異常感	1				1 (2.9)
熱感	1				1 (2.9)
倦怠感	1				1 (2.9)
精神障害	2				2 (5.9)
不眠症	1				1 (2.9)
過覚醒	1				1 (2.9)
神経系障害	5	1	1		7 (20.6)
頭痛	5	1			6 (17.6)
緊張性頭痛			1		1 (2.9)
胃腸障害	4	1			5 (14.7)
悪心	3				3 (8.8)
腹部不快感		1			1 (2.9)
腹部膨満	1				1 (2.9)
下痢			1		1 (2.9)
心臓障害	1				1 (2.9)
動悸	1				1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	1				1 (2.9)
筋肉痛	1				1 (2.9)
腎および尿路障害	1				1 (2.9)
尿臭異常	1				1 (2.9)
代謝および栄養障害	3				3 (8.8)
食欲減退	2				2 (5.9)
過小食	1				1 (2.9)
臨床検査			3	1	4 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1	1 (2.9)
血中ビリルビン増加			1		1 (2.9)
体重減少			1		1 (2.9)
白血球数減少			1		1 (2.9)

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

I)　有害事象

初回発現時期別の有害事象を表 2.7.4.2.1-8 に示す.

有害事象の初回発現時期は発現例 54 例中投与 1 週以内が 28 例，1 週超 4 週以内が 5 例，4 週超 8 週以内が 6 例，8 週超 12 週以内が 2 例，12 週超 16 週以内が 3 例，16 週超 20 週以内が 4 例であり，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 例であり，投与 8 週以内に初発の有害事象を発現した症例が多かった.

発現頻度の高かった有害事象のうち，頭痛は投与 1 週以内の発現が最も多かった．鼻咽頭炎は投与初期から全期間を通じて発現し，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.

その他，長期投与により発現例数が多くなるような有害事象はみられなかった.

表 2.7.4.2.1-8　初回発現時期別の有害事象（1/4）

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
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数（%）
有害事象発現例数	28	5	6	2	3	4	1	1	1	0	2	0	0	1	54 (94.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	2		2		1	1		2						12 (21.1)
口渇	3	2		1			1								7 (12.3)
倦怠感	1					1			1						3 (5.3)
疼痛		1				1									2 (3.5)
胸痛				1											1 (1.8)
異常感	1														1 (1.8)
発熱									1						1 (1.8)
末梢腫脹												1			1 (1.8)
精神障害	7	1	1					1	2		1				13 (22.8)
初期不眠症	2	1						1							4 (7.0)
不安	1								1		1				3 (5.3)
易刺激性	1			1											2 (3.5)
抑うつ気分									1						1 (1.8)
うつ病	1														1 (1.8)
不眠症	1														1 (1.8)
ストレス			1												1 (1.8)
過覚醒	1														1 (1.8)
適応障害	1														1 (1.8)
神経系障害	11	1	3		2	2		1				1			21 (36.8)
頭痛	10		2		2	2		1	1						18 (31.6)
浮動性めまい	1	1										1			3 (5.3)
頭部不快感			1								1				2 (3.5)
顔面麻痺			1												1 (1.8)
感覚鈍麻												1			1 (1.8)
鎮静	1														1 (1.8)
傾眠						1									1 (1.8)
振戦						1									1 (1.8)

表 2.7.4.2.1-8　初回発現時期別の有害事象（2/4）

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
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数（%）
胃腸障害	6	3		2	2	1	1	1				1			17 (29.8)
悪心	3	1								1					5 (8.8)
下痢	1					1	1								3 (5.3)
上腹部痛	1											1			2 (3.5)
齲歯				1	1										2 (3.5)
痔核		1										1			2 (3.5)
腹部不快感					1										1 (1.8)
腹部膨満	1														1 (1.8)
肛門ポリープ						1									1 (1.8)
おくび				1											1 (1.8)
鼓腸								1							1 (1.8)
胃炎									1						1 (1.8)
流涎過多								1							1 (1.8)
口内炎		1													1 (1.8)
肝胆道系障害					1										1 (1.8)
肝機能異常					1										1 (1.8)
心臓障害	4	2	1					1	1		2				11 (19.3)
動悸	4	1	1												6 (10.5)
頻脈		1							1		2				4 (7.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群								1							1 (1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	1	3			1		1			1				9 (15.8)
息詰まり感	1		1												2 (3.5)
アレルギー性鼻炎			1					1							2 (3.5)
口腔咽頭痛		1				1									2 (3.5)
喘息	1														1 (1.8)
鼻閉											1				1 (1.8)
上気道の炎症			1												1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	2					2		1	1			1			7 (12.3)
筋骨格硬直	1					1						1			3 (5.3)
筋肉痛	1					1									2 (3.5)
関節痛														1	1 (1.8)
背部痛								1							1 (1.8)
肋間筋肉痛									1						1 (1.8)
頚部痛										1					1 (1.8)
腱鞘炎												1			1 (1.8)

表 2.7.4.2.1-8　初回発現時期別の有害事象（3/4）

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
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数（%）
腎および尿路障害	1														1 (1.8)
頻尿	1														1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	2	1	1			1	1	1							7 (12.3)
湿疹		1				1	1								3 (5.3)
そう痒症						1		1			1				3 (5.3)
接触皮膚炎			1												1 (1.8)
皮膚乾燥	1														1 (1.8)
多汗症	1														1 (1.8)
発疹											1				1 (1.8)
生殖系および乳房障害						1									1 (1.8)
不規則月経						1									1 (1.8)
代謝および栄養障害	2			1								1			4 (7.0)
食欲減退	2			1								1			4 (7.0)
眼障害					1		1	2					1		5 (8.8)
アレルギー性結膜炎					1		1	1					1		4 (7.0)
眼精疲労								1							1 (1.8)
眼乾燥					1										1 (1.8)
感染症および寄生虫症	1	4	4	1	5	5	1	5		1	3	1	1	2	34 (59.6)
鼻咽頭炎	1	3	3		4		2	3	1	2	3	2		1	25 (43.9)
胃腸炎						2					1		1		4 (7.0)
インフルエンザ		1				1								2	4 (7.0)
気管支炎		1						1							2 (3.5)
結膜炎								1			1				2 (3.5)
膀胱炎													2		2 (3.5)
歯髄炎						1			1						2 (3.5)
急性副鼻腔炎					1										1 (1.8)
口角口唇炎				1											1 (1.8)
蜂巣炎			1												1 (1.8)
慢性副鼻腔炎									1						1 (1.8)
咽頭炎					1										1 (1.8)
扁桃炎												1			1 (1.8)
外陰部腟カンジダ症										1					1 (1.8)
カンジダ感染						1									1 (1.8)

表 2.7.4.2.1-8　初回発現時期別の有害事象（4/4）

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
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数（%）
傷害，中毒および処置合併症	1					2		2	1			1		1	8 (14.0)
熱傷								1		1					2 (3.5)
動物咬傷								1							1 (1.8)
節足動物刺傷												1			1 (1.8)
凍瘡														1	1 (1.8)
上顆炎	1														1 (1.8)
骨折						1									1 (1.8)
裂傷									1						1 (1.8)
手首関節骨折						1									1 (1.8)
血液およびリンパ系障害		1													1 (1.8)
鉄欠乏性貧血		1													1 (1.8)
臨床検査	3	3	2	1	7	3		4			3	2			28 (49.1)
体重減少		1	2	2	5	2		2	2						17 (29.8)
心拍数増加	2	1										1			4 (7.0)
血圧上昇	1	1							1						3 (5.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加											2				3 (5.3)
体重増加						1		1	1						3 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					1						1				2 (3.5)
血中ビリルビン増加		1	1												2 (3.5)
血圧低下	1			1											2 (3.5)
白血球数減少								1			1				2 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加											1				1 (1.8)
血中コレステロール増加														1	1 (1.8)
血中カリウム増加					1										1 (1.8)
収縮期血圧上昇			1												1 (1.8)
心電図 T 波逆転												1			1 (1.8)
尿中ブドウ糖陽性								1							1 (1.8)
尿中血陽性					1										1 (1.8)
血小板数増加											1				1 (1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加					1										1 (1.8)
ノロウイルス検査陽性					1										1 (1.8)

II） 副作用

初回発現時期別の副作用を表 2.7.4.2.1-9 に示す.

副作用の初回発現時期は発現例 44 例中投与 1 週以内が 23 例，1 週超 4 週以内が 5 例，4 週超 8 週以内及び 8 週超 12 週以内が各 2 例, 12 週超 16 週以内が 1 例, 16 週超 20 週以内が 2 例, 20 週超 24 週以内が 1 例，24 週超 28 週以内が 4 例であり，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 例であり，投与 4 週以内に初発の副作用を発現した症例が多かった.

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.

その他，長期投与により発現例数が多くなるような副作用はみられなかった.

表 2.7.4.2.1-9　初回発現時期別の副作用（1/3）

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
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数（%）
副作用発現例数	23	5	2	2	1	2	1	4	2	0	1	1	0	0	44 (77.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	1		2			1		1			1			10 (17.5)
口渇	3	2		1			1								7 (12.3)
倦怠感	1					1			1						3 (5.3)
胸痛				1											1 (1.8)
末梢腫脹												1			1 (1.8)
精神障害	6	1						1	2		1				11 (19.3)
初期不眠症	2	1						1							4 (7.0)
不安	1								1		1				3 (5.3)
易刺激性	1			1											2 (3.5)
抑うつ気分									1						1 (1.8)
うつ病	1														1 (1.8)
不眠症	1														1 (1.8)
過覚醒	1														1 (1.8)
神経系障害	11	1	2		2	2		1				1			20 (35.1)
頭痛	10		1		2	2		1	1						17 (29.8)
浮動性めまい	1	1										1			3 (5.3)
頭部不快感			1								1				2 (3.5)
鎮静	1														1 (1.8)
傾眠						1									1 (1.8)
振戦						1									1 (1.8)
胃腸障害	5	2		1	1	1		1				1			12 (21.1)
悪心	3	1								1					5 (8.8)
下痢	1					1									2 (3.5)
腹部不快感					1										1 (1.8)
腹部膨満	1														1 (1.8)
上腹部痛												1			1 (1.8)
おくび				1											1 (1.8)
鼓腸								1							1 (1.8)
流涎過多								1							1 (1.8)
口内炎		1													1 (1.8)
肝胆道系障害					1										1 (1.8)
肝機能異常					1										1 (1.8)

表 2.7.4.2.1-9　初回発現時期別の副作用（2/3）

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
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数（%）
心臓障害	4	2	1						1		1				9 (15.8)
動悸	4	1	1												6 (10.5)
頻脈		1							1		1				3 (5.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1		1								1				3 (5.3)
息詰まり感	1		1												2 (3.5)
鼻閉											1				1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	2								1						3 (5.3)
筋肉痛	1														1 (1.8)
肋間筋肉痛									1						1 (1.8)
筋骨格硬直	1														1 (1.8)
腎および尿路障害	1														1 (1.8)
頻尿	1														1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	1						1								2 (3.5)
湿疹							1								1 (1.8)
多汗症	1														1 (1.8)
生殖系および乳房障害						1									1 (1.8)
不規則月経						1									1 (1.8)
代謝および栄養障害	2											1			3 (5.3)
食欲減退	2											1			3 (5.3)
眼障害					1										1 (1.8)
眼乾燥					1										1 (1.8)
感染症および寄生虫症			1	1		1							1		4 (7.0)
口角口唇炎				1											1 (1.8)
蜂巣炎			1												1 (1.8)
膀胱炎													1		1 (1.8)
胃腸炎						1									1 (1.8)
傷害，中毒および処置合併症														1	1 (1.8)
凍瘡														1	1 (1.8)

表 2.7.4.2.1-9　初回発現時期別の副作用（3/3）

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
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数（%）
臨床検査	3	3	2	1	5	1		3	1		3	2			24 (42.1)
体重減少		1	2	2	5	1		2	2						16 (28.1)
心拍数増加	2	1										1			4 (7.0)
血圧上昇	1	1							1						3 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					1						1				2 (3.5)
血中ビリルビン増加		1	1												2 (3.5)
血圧低下	1			1											2 (3.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加											2				2 (3.5)
白血球数減少								1			1				2 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加											1				1 (1.8)
血中コレステロール増加														1	1 (1.8)
血中カリウム増加					1										1 (1.8)
収縮期血圧上昇			1												1 (1.8)
心電図 T 波逆転												1			1 (1.8)
血小板数増加											1				1 (1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加					1										1 (1.8)

3)　発現時投与量別の有害事象

国内の長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号：5.3.5.2-1-1］）における発現時投与量別の 1 人年当たりの有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-10 に示す.

なお，1 人年当たりの発現例数及び件数は，発現時の投与量別に発現例数及び件数を求め，各投与量における発現例数又は件数を分子，その投与量を経験した例数とその投与量の平均投与期間（日）の積を 365.25 で除した値を分母として求めた.

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.

また，200 mg/日で発現がみられず，300 mg/日で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.

表 2.7.4.2.1-10　発現時投与量別の 1 人年当たりの有害事象及び副作用（1/3）

MedDRA/J version: 19.1　　※1 人年当たりの発現例数及び発現件数

治験番号	CN-801-0307															
	有害事象								副作用							
発現時投与量	100 mg/日		200 mg/日		300 mg/日		合計		100 mg/日		200 mg/日		300 mg/日		合計	
経験例数（安全性解析対象例数）	17		57		24		57		17		57		24		57	
平均投与期間（日）	82.5		206.6		213.2		321.2		82.5		206.6		213.2		321.2	
	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※
有害事象/副作用	2.60	4.95	1.18	6.23	0.43	5.50	1.08	5.93	0.78	1.04	1.09	3.53	0.43	2.14	0.88	2.95
一般・全身障害および投与部位の状態	0.26	0.26	0.28	0.37	0.14	0.29	0.24	0.34	0.26	0.26	0.22	0.28	0.14	0.21	0.20	0.26
口渇			0.19	0.22	0.07	0.07	0.14	0.16			0.19	0.22	0.07	0.07	0.14	0.16
倦怠感	0.26	0.26	0.03	0.03	0.07	0.07	0.06	0.06	0.26	0.26	0.03	0.03	0.07	0.07	0.06	0.06
疼痛			0.06	0.06			0.04	0.04								
胸痛			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
末梢腫脹					0.07	0.07	0.02	0.02					0.07	0.07	0.02	0.02
異常感			0.03	0.03			0.02	0.02								
発熱					0.07	0.07	0.02	0.02								
精神障害			0.28	0.34	0.29	0.36	0.26	0.32			0.25	0.31	0.21	0.29	0.22	0.28
初期不眠症			0.09	0.09	0.07	0.07	0.08	0.08			0.09	0.09	0.07	0.07	0.08	0.08
不安			0.03	0.03	0.14	0.14	0.06	0.06			0.03	0.03	0.14	0.14	0.06	0.06
易刺激性			0.06	0.06			0.04	0.04			0.06	0.06			0.04	0.04
抑うつ気分			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
うつ病			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
不眠症			0.03	0.03	0.00	0.07	0.02	0.04			0.03	0.03	0.00	0.07	0.02	0.04
過覚醒			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
ストレス					0.07	0.07	0.02	0.02								
適応障害			0.03	0.03			0.02	0.02								
神経系障害			0.50	0.71	0.36	0.79	0.42	0.68			0.50	0.68	0.29	0.64	0.40	0.62
頭痛			0.40	0.47	0.36	0.57	0.36	0.46			0.40	0.47	0.29	0.50	0.34	0.44
浮動性めまい			0.09	0.12			0.06	0.08			0.09	0.12			0.06	0.08
頭部不快感			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04
鎮静			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
傾眠					0.07	0.07	0.02	0.02					0.07	0.07	0.02	0.02
振戦			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
顔面麻痺			0.03	0.03			0.02	0.02								
感覚鈍麻					0.07	0.07	0.02	0.02								

表 2.7.4.2.1-10　発現時投与量別の 1 人年当たりの有害事象及び副作用（2/3）

MedDRA/J version: 19.1　　※1 人年当たりの発現例数及び発現件数

治験番号	CN-801-0307															
	有害事象								副作用							
発現時投与量	100 mg/日		200 mg/日		300 mg/日		合計		100 mg/日		200 mg/日		300 mg/日		合計	
経験例数（安全性解析対象例数）	17		57		24		57		17		57		24		57	
平均投与期間（日）	82.5		206.6		213.2		321.2		82.5		206.6		213.2		321.2	
	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※
胃腸障害			0.47	0.62	0.14	0.43	0.34	0.52			0.31	0.34	0.14	0.21	0.24	0.28
悪心			0.12	0.12	0.07	0.14	0.10	0.12			0.12	0.12	0.07	0.07	0.10	0.10
下痢			0.09	0.16	0.00	0.07	0.06	0.12			0.06	0.06			0.04	0.04
上腹部痛			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04					0.07	0.07	0.02	0.02
齲歯			0.06	0.06			0.04	0.04								
痔核			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04								
腹部不快感					0.07	0.07	0.02	0.02					0.07	0.07	0.02	0.02
腹部膨満			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
おくび			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
鼓腸			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
流涎過多			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
口内炎			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
肛門ポリープ			0.03	0.03			0.02	0.02								
胃炎			0.03	0.03			0.02	0.02								
肝胆道系障害			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
肝機能異常			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
心臓障害			0.31	0.34	0.07	0.07	0.22	0.24			0.25	0.28	0.07	0.07	0.18	0.20
動悸			0.16	0.16	0.07	0.07	0.12	0.12			0.16	0.16	0.07	0.07	0.12	0.12
頻脈			0.12	0.16			0.08	0.10			0.09	0.12			0.06	0.08
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群			0.03	0.03			0.02	0.02								
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0.26	0.26	0.25	0.31	0.00	0.07	0.18	0.24			0.09	0.09			0.06	0.06
息詰まり感			0.06	0.06			0.04	0.04			0.06	0.06			0.04	0.04
アレルギー性鼻炎			0.06	0.12			0.04	0.08								
口腔咽頭痛	0.26	0.26	0.03	0.03	0.00	0.07	0.04	0.06								
鼻閉			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
喘息			0.03	0.03			0.02	0.02								
上気道の炎症			0.03	0.03			0.02	0.02								
筋骨格系および結合組織障害	0.26	0.26	0.16	0.19	0.07	0.93	0.14	0.40			0.09	0.09			0.06	0.06
筋骨格硬直			0.06	0.06	0.07	0.07	0.06	0.06			0.03	0.03			0.02	0.02
筋肉痛	0.26	0.26	0.03	0.06	0.00	0.50	0.04	0.20			0.03	0.03			0.02	0.02
肋間筋肉痛			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
関節痛					0.07	0.07	0.02	0.02								
背部痛			0.03	0.03			0.02	0.02								
頚部痛					0.07	0.21	0.02	0.06								
腱鞘炎					0.07	0.07	0.02	0.02								
腎および尿路障害			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
頻尿			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
皮膚および皮下組織障害	0.26	0.52	0.16	0.22	0.07	0.14	0.14	0.22			0.06	0.06			0.04	0.04
湿疹			0.06	0.06	0.07	0.07	0.06	0.06			0.03	0.03			0.02	0.02
そう痒症	0.26	0.52	0.03	0.03	0.07	0.07	0.06	0.08								
多汗症			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
接触皮膚炎			0.03	0.03			0.02	0.02								
皮膚乾燥			0.03	0.03			0.02	0.02								
発疹			0.03	0.03			0.02	0.02								
生殖系および乳房障害			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
不規則月経			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
代謝および栄養障害			0.12	0.12			0.08	0.08			0.09	0.09			0.06	0.06
食欲減退			0.12	0.12			0.08	0.08			0.09	0.09			0.06	0.06
眼障害			0.06	0.09	0.21	0.29	0.10	0.14			0.03	0.03			0.02	0.02
アレルギー性結膜炎			0.06	0.06	0.14	0.14	0.08	0.08								
眼乾燥			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
眼精疲労					0.07	0.14	0.02	0.04								

表 2.7.4.2.1-10　発現時投与量別の 1 人年当たりの有害事象及び副作用（3/3）

MedDRA/J version: 19.1　※1 人年当たりの発現例数及び発現件数

治験番号	CN-801-0307															
	有害事象								副作用							
発現時投与量	100 mg/日		200 mg/日		300 mg/日		合計		100 mg/日		200 mg/日		300 mg/日		合計	
経験例数（安全性解析対象例数）	17		57		24		57		17		57		24		57	
平均投与期間（日）	82.5		206.6		213.2		321.2		82.5		206.6		213.2		321.2	
	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※	例数※	件数※
感染症および寄生虫症	2.08	2.34	0.47	1.24	0.79	1.43	0.68	1.38			0.06	0.06	0.14	0.14	0.08	0.08
鼻咽頭炎	2.08	2.34	0.31	0.71	0.50	0.71	0.50	0.84								
胃腸炎			0.09	0.09	0.07	0.07	0.08	0.08					0.07	0.07	0.02	0.02
インフルエンザ			0.03	0.03	0.21	0.29	0.08	0.10								
膀胱炎			0.06	0.06			0.04	0.04			0.03	0.03			0.02	0.02
気管支炎			0.06	0.06			0.04	0.04								
結膜炎			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04								
歯髄炎			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04								
口角口唇炎			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
蜂巣炎					0.07	0.07	0.02	0.02					0.07	0.07	0.02	0.02
急性副鼻腔炎			0.03	0.03			0.02	0.02								
慢性副鼻腔炎			0.03	0.03			0.02	0.02								
咽頭炎			0.03	0.06			0.02	0.04								
扁桃炎					0.07	0.14	0.02	0.04								
外陰部腟カンジダ症			0.03	0.03			0.02	0.02								
カンジダ感染			0.03	0.03			0.02	0.02								
傷害，中毒および処置合併症	0.26	0.52	0.19	0.22	0.07	0.07	0.16	0.20					0.07	0.07	0.02	0.02
熱傷			0.06	0.06			0.04	0.04								
凍瘡					0.07	0.07	0.02	0.02					0.07	0.07	0.02	0.02
動物咬傷			0.03	0.03			0.02	0.02								
節足動物刺傷	0.26	0.52					0.02	0.04								
上顆炎			0.03	0.03			0.02	0.02								
骨折			0.03	0.03			0.02	0.02								
裂傷			0.03	0.03			0.02	0.02								
手首関節骨折			0.03	0.03			0.02	0.02								
血液およびリンパ系障害			0.03	0.03			0.02	0.02								
鉄欠乏性貧血			0.03	0.03			0.02	0.02								
臨床検査	0.78	0.78	0.59	1.33	0.43	0.64	0.56	1.10	0.78	0.78	0.50	1.12	0.36	0.50	0.48	0.92
体重減少	0.26	0.26	0.47	0.50	0.07	0.14	0.34	0.38	0.26	0.26	0.43	0.47	0.07	0.14	0.32	0.36
心拍数増加			0.12	0.16			0.08	0.10			0.12	0.16			0.08	0.10
血圧上昇			0.09	0.19			0.06	0.12			0.09	0.19			0.06	0.12
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			0.03	0.03	0.14	0.14	0.06	0.06					0.14	0.14	0.04	0.04
体重増加			0.09	0.09			0.06	0.06								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			0.06	0.06			0.04	0.04			0.06	0.06			0.04	0.04
血中ビリルビン増加	0.52	0.52					0.04	0.04	0.52	0.52					0.04	0.04
血圧低下			0.06	0.06			0.04	0.04			0.06	0.06			0.04	0.04
白血球数減少			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04			0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.04
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
血中コレステロール増加			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
血中カリウム増加					0.07	0.07	0.02	0.02					0.07	0.07	0.02	0.02
収縮期血圧上昇			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
心電図 T 波逆転			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
血小板数増加					0.07	0.07	0.02	0.02					0.07	0.07	0.02	0.02
血中アルカリホスファターゼ増加			0.03	0.03			0.02	0.02			0.03	0.03			0.02	0.02
尿中ブドウ糖陽性					0.07	0.14	0.02	0.04								
尿中血陽性			0.03	0.03			0.02	0.02								
ノロウイルス検査陽性			0.03	0.03			0.02	0.02								

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

1)　国内試験

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

a)　発現率 5%以上の有害事象

I)　有害事象

発現率 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す.

5%以上の有害事象は，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 2.7.4.2.1.1-1　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

II） 副作用

発現率 5%以上の副作用を表 2.7.4.2.1.1-2 に示す.

5%以上の副作用は，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 2.7.4.2.1.1-2　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

b） プラセボ群より高率な有害事象

I） 有害事象

プラセボ群より高率な有害事象を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す.

200 mg 群（34 例）でプラセボ群（37 例）より高率であった主な有害事象は，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%）であった.

表 2.7.4.2.1.1-3　プラセボ群より高率な有害事象

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		
	異常感	1 (2.9)	1		
	熱感	1 (2.9)	1		
	倦怠感	1 (2.9)	1		
精神障害	不眠症	1 (2.9)	1		
	過覚醒	1 (2.9)	1		
神経系障害	頭痛	6 (17.6)	6	3 (8.1)	3
	緊張性頭痛	1 (2.9)	1		
胃腸障害	悪心	3 (8.8)	4		
	下痢	2 (5.9)	2		
	腹部不快感	1 (2.9)	1		
	腹部膨満	1 (2.9)	1		
心臓障害	動悸	1 (2.9)	1		
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1 (2.9)	1		
腎および尿路障害	血尿	1 (2.9)	1		
	尿臭異常	1 (2.9)	1		
代謝および栄養障害	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	関節脱臼	1 (2.9)	1		
臨床検査	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		

II） 副作用

プラセボ群より高率な副作用を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す.

200 mg 群 (34 例) でプラセボ群 (37 例) より高率であった主な副作用は, 頭痛 (6 例, 17.6%), 口渇，悪心（各 3 例，8.8%），食欲減退（2 例，5.9%）であった.

表 2.7.4.2.1.1-4　プラセボ群より高率な副作用

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		
	異常感	1 (2.9)	1		
	熱感	1 (2.9)	1		
	倦怠感	1 (2.9)	1		
精神障害	不眠症	1 (2.9)	1		
	過覚醒	1 (2.9)	1		
神経系障害	頭痛	6 (17.6)	6	3 (8.1)	3
	緊張性頭痛	1 (2.9)	1		
胃腸障害	悪心	3 (8.8)	4		
	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	動悸	1 (2.9)	1		
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1 (2.9)	1		
腎および尿路障害	尿臭異常	1 (2.9)	1		
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (5.9)	2		
	過小食	1 (2.9)	1		
臨床検査	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		

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

a)　発現率 5%以上の有害事象

I)　有害事象

発現率 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す.

5%以上の有害事象は鼻咽頭炎（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 2.7.4.2.1.1-5　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

II） 副作用

発現率 5%以上の副作用を表 2.7.4.2.1.1-6 に示す.

5%以上の副作用は頭痛（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 2.7.4.2.1.1-6　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

2.7.4.2.1.2　死亡

1)　国内試験

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

死亡例の報告はなかった.

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

死亡例の報告はなかった.

2)　海外参考資料

海外の参考資料における死亡例を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す.

長期投与試験（第 IV 相）の E1027 試験（資料番号 5.3.5.2-5）で 2 例の死亡例（特発性過眠症群 1 例：自殺既遂，ナルコレプシー群 1 例：遠隔転移を伴う肺癌）がみられたが，報告書からは詳細な情報は得られなかった.

表 2.7.4.2.1.2-1　死亡例

治験番号	疾患群	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	特発性過眠症	GJ003	女性	30	200	71[b]	自殺既遂	18 ヵ月（評価時期）
	ナルコレプシー	GD009	男性	60	200	10	遠隔転移を伴う肺癌	10 ヵ月

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.

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1)　国内試験

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

重篤な有害事象の報告はなかった.

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

重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す.

重篤な有害事象は 57 例中 2 例に 3 件発現した．その内訳は，手首関節骨折が 1 例，痔核・肛門ポリープが 1 例であり，いずれも治験薬との因果関係は否定され，回復した.

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象

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）	処置	転帰
CN-06-02	男性	25	200	371	手首関節骨折	中等度	関連がない	132 日目	240	入院 手術 治験薬中断	回復
CN-11-05	女性	42	200	357	痔核	中等度	関連がない	28 日目	204	入院 薬剤治療	回復
					肛門ポリープ	中等度	関連がない	120 日目	112	入院 手術	回復

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

2)　海外参考資料

長期投与試験の MOD-028 試験（資料番号 5.3.5.2-4）で 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（資料番号 5.3.5.2-5）では 458 例中 29 例に重篤な有害事象がみられたが（死亡例を除く），そのうち 5 例は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．個別症例の特定ができた 24 例（特発性過眠症群 7 例，ナルコレプシー群 17 例）の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す．なお，報告書からは重篤な有害事象の詳細な情報は得られなかった．

表 2.7.4.2.1.3-2　海外の参考資料における重篤な有害事象

治験番号	疾患群	症例 No.	性別	年齢（歳）	有害事象名 [a]
E1027	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]
	ナルコレプシー	GC036	女性	66	リンパ腫
		GJ030	男性	22	肩回旋筋腱板症候群
		GK012	男性	71	心房粗動
		GR004	男性	65	呼吸困難
		GR013	男性	21	パニック発作
		TBB001[b]	女性	58	悪性新生物
		TD004	女性	83	骨折 血管グラフト
		TE002	男性	70	緑内障手術
		TF003	女性	66	子宮摘出
		TL012	男性	47	転倒
		TL013	男性	60	手根管除圧 糖尿病
		TL015	女性	47	双極 1 型障害
		TM007	女性	44	乳房腫瘤
		TO002	男性	63	股関節形成 膀胱癌
		TQ001	男性	70	腸閉塞
		TQ002[b]	男性	30	うつ病 アルコール症
		TW004[b]	男性	73	高血圧

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．

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

1)　国内試験

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

有害事象による中止例を表 2.7.4.2.1.4-1 に示す.

有害事象による中止例は 200 mg 群 34 例中 1 例（過覚醒）のみであった．本事象は治験薬との因果関係は「明らかに関連がある」と判定され，治験薬投与中止後に回復した.

表 2.7.4.2.1.4-1　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

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

有害事象による中止例を表 2.7.4.2.1.4-2 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，適応障害が 1 例，悪心・浮動性めまいが 1 例，うつ病が 1 例，初期不眠症が 1 例であった．適応障害の 1 例は治験薬との因果関係が否定されたが，その他の事象は「明らかに関連がある」，「おそらく関連がある」又は「関連があるかもしれない」と判定された．転帰が軽快の 1 例（適応障害）は症状が安定しているため，追跡調査は不要と判断された．その他の事象はいずれも回復した.

表 2.7.4.2.1.4-2　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)　海外参考資料

海外の参考資料（臨床試験及び公表論文）における有害事象による中止例を表 2.7.4.2.1.4-3 に示す.

海外の参考資料では，有害事象に関する詳細な情報（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.

また，長期投与試験の E1027 試験（資料番号：5.3.5.2-5）では 458 例中 30 例が，後方視的研究（Lavault S ら，2011［資料番号 5.3.5.2-6］）では特発性過眠症群 11.5%，ナルコレプシー群 11.8%が有害事象により中止されたが，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.

表 2.7.4.2.1.4-3　海外の参考資料における有害事象による中止例

治験番号	疾患群	被験者識別 No.	性別	年齢（歳）	発現時投与量（mg/日）	投与期間	有害事象名 [a]
MOD-024	ナルコレプシー	17	女性	47	300	-	動悸
							悪心
MOD-026	特発性過眠症	8	女性	54	200	5 週間	唾液変性
		14	男性	62	500	5 週間	唾液変性
		25	女性	36	200	2 日間	下肢静止不能症候群
							悪心
							不安
	ナルコレプシー	44	女性	45	200	1 週間	事象名不明
		46	男性	18	300～500	8 週間	激越
							緊張
MOD-027	ナルコレプシー	2	女性	55	200	3 週間	悪心
							回転性めまい
		7	男性	50	100	3 週間	無力症
		41	女性	45	200	2 週間	睡眠の質低下
							激越
MOD-028[b]	特発性過眠症	L68	-	不明	200	3.5 年間	薬物耐性低下
	ナルコレプシー	B35	-	50	100	3 週間	無力症
		B44	-	57	200	3 日間	呼吸困難
		B46	-	80	200	3 ヵ月間	神経過敏
		D35	-	51	50～200	不明	うつ病
		D40	-	34	100～200	不明	食欲減退
		D69	-	48	200～300	5 ヵ月間	食欲減退
		L71	-	43	200～400	4 ヵ月間	上腹部痛
		P5	-	33	100～200	不明	薬物耐性低下
	その他	D16	-	74	200	不明	発疹

a：MedDRA/J ver.19.1
b：報告書の症例一覧表より特定できたデータのみで記載

2.7.4.2.1.5　器官別大分類別又は症候群別有害事象の解析

特発性過眠症を対象とした国内の臨床試験でみられた有害事象又は副作用を器官別大分類別に集計した.

なお，同一症例で，同一器官別大分類内に複数の事象（例えば，「胃腸障害」としての悪心と下痢など）がみられた場合には 1 例とみなした.

1)　国内試験

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

器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す.

有害事象は 200 mg 群（34 例）では神経系障害（7 例，20.6%），臨床検査（6 例，17.6%），一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害（各 5 例，14.7%）が多かった．プラセボ群（37 例）では神経系障害，皮膚および皮下組織障害（各 3 例，8.1%）が多かった.

副作用は 200 mg 群（34 例）では神経系障害（7 例，20.6%），一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害（各 5 例，14.7%），臨床検査（4 例，11.8%）が多かった．プラセボ群（37 例）では神経系障害（3 例，8.1%）が多かった.

表 2.7.4.2.1.5-1　器官別大分類別の有害事象及び副作用

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-801-0306							
	有害事象				副作用			
投与群	200 mg		プラセボ		200 mg		プラセボ	
評価例数	34		37		34		37	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象/副作用発現例数	20 (58.8)	37	10 (27.0)	13	16 (47.1)	32	5 (13.5)	5
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (14.7)	6	0 (0.0)	0	5 (14.7)	6	0 (0.0)	0
精神障害	2 (5.9)	2	1 (2.7)	1	2 (5.9)	2	0 (0.0)	0
神経系障害	7 (20.6)	7	3 (8.1)	3	7 (20.6)	7	3 (8.1)	3
胃腸障害	5 (14.7)	8	1 (2.7)	1	5 (14.7)	7	0 (0.0)	0
心臓障害	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	2 (5.9)	2	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0	3 (8.1)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	3 (8.8)	3	0 (0.0)	0	3 (8.8)	3	0 (0.0)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査	6 (17.6)	6	2 (5.4)	2	4 (11.8)	4	2 (5.4)	2

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

器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5-2 に示す.

安全性評価対象例 57 例で，有害事象は感染症および寄生虫症（34 例，59.6%），臨床検査（28 例，49.1%），神経系障害（21 例，36.8%），胃腸障害（17 例，29.8%），精神障害（13 例，22.8%），一般・全身障害および投与部位の状態（12 例，21.1%），心臓障害（11 例，19.3%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（9 例，15.8%），傷害，中毒および処置合併症（8 例，14.0%），筋骨格系および結合組織障害，皮膚および皮下組織障害（各 7 例，12.3%）が多かった.

副作用は臨床検査（24 例，42.1%），神経系障害（20 例，35.1%），胃腸障害（12 例，21.1%），精神障害（11 例，19.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（10 例，17.5%），心臓障害（9 例，15.8%）が多かった.

表 2.7.4.2.1.5-2　器官別大分類別の有害事象及び副作用

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-801-0307			
	有害事象		副作用	
評価例数	57		57	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象/副作用発現例数	54 (94.7)	297	44 (77.2)	148
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (21.1)	17	10 (17.5)	13
精神障害	13 (22.8)	16	11 (19.3)	14
神経系障害	21 (36.8)	34	20 (35.1)	31
胃腸障害	17 (29.8)	26	12 (21.1)	14
肝胆道系障害	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1
心臓障害	11 (19.3)	12	9 (15.8)	10
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (15.8)	12	3 (5.3)	3
筋骨格系および結合組織障害	7 (12.3)	20	3 (5.3)	3
腎および尿路障害	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (12.3)	11	2 (3.5)	2
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1
代謝および栄養障害	4 (7.0)	4	3 (5.3)	3
眼障害	5 (8.8)	7	1 (1.8)	1
感染症および寄生虫症	34 (59.6)	69	4 (7.0)	4
傷害，中毒および処置合併症	8 (14.0)	10	1 (1.8)	1
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	28 (49.1)	55	24 (42.1)	46

2.7.4.2.1.6　国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験）

1)　比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）

(1)　有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.6-1 に示す.

有害事象は 200 mg 群で 45 例中 39 例(86.7%)に 148 件, プラセボ群で 50 例中 38 例(76.0%)に 112 件発現し，両群間に有意差はみられなかった（p = 0.203，Fisher's exact test）.

死亡例及び重篤な有害事象発現例はなかった. 有害事象により試験を中止した症例は 200 mg 群で 3 例（6.7%）に 19 件であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった.

副作用は 200 mg 群で 45 例中 26 例（57.8%）に 77 件，プラセボ群で 50 例中 23 例（46.0%）に 55 件発現し，両群間に有意差はみられなかった（p = 0.305，Fisher's exact test）.

また，有害事象の程度は 200 mg 群では軽度又は中等度であり，高度なものはなかった．一方，プラセボ群では中等度 1 例（便秘）以外はすべて軽度であった．副作用についても同様であった.

表 2.7.4.2.1.6-1　有害事象及び副作用の発現頻度

治験番号	CN-0301				
投与群	200 mg		プラセボ		検定 [a]
安全性解析対象例数	45		50		
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	
有害事象発現例	39 (86.7)	148	38 (76.0)	112	p = 0.203
副作用発現例	26 (57.8)	77	23 (46.0)	55	p = 0.305
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	
有害事象による中止例	3 (6.7)	19	1 (2.0)	3	
死亡例	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	

a：Fisher's exact test

(2)　有害事象

程度別の有害事象を表 2.7.4.2.1.6-2 に示す.

200 mg 群 (45 例) で発現した主な有害事象は頭痛 (24 例, 53.3%), 尿中血陽性 (7 例, 15.6%), 口渇，動悸，鼻咽頭炎（各 6 例，13.3%），下痢（5 例，11.1%），倦怠感，カタプレキシー，腹痛，悪心，筋骨格硬直，背部痛，食欲減退（各 3 例，6.7%）であった.

一方，プラセボ群（50 例）で発現した主な有害事象は頭痛（12 例，24.0%），尿中血陽性（8 例，16.0%），腹痛，月経困難症（各 5 例，10.0%），口渇，鼻咽頭炎（各 4 例，8.0%），倦怠感，発熱，下痢，悪心，動悸（各 3 例，6.0%）であった.

主な有害事象の程度は 200 mg 群ではほとんどが軽度であり，プラセボ群ではすべて軽度であった.

表 2.7.4.2.1.6-2　程度別の有害事象（1/3）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0301							
投与群	200 mg				プラセボ			
評価例数	45				50			
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	39 (86.7)	33	6	0	38 (76.0)	37	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (28.9)	11	2		10 (20.0)	10		
口渇	6 (13.3)	6			4 (8.0)	4		
倦怠感	3 (6.7)	1	2		3 (6.0)	3		
発熱	2 (4.4)	2			3 (6.0)	3		
悪寒	2 (4.4)	2			1 (2.0)	1		
疲労	1 (2.2)	1			1 (2.0)	1		
胸部不快感	1 (2.2)	1						
胸痛	1 (2.2)	1						
冷感	1 (2.2)		1					
熱感					1 (2.0)	1		
精神障害	5 (11.1)	5			4 (8.0)	4		
易刺激性	2 (4.4)	2			2 (4.0)	2		
神経過敏	2 (4.4)	2			1 (2.0)	1		
不安	1 (2.2)	1						
緊張	1 (2.2)	1						
抑うつ気分					1 (2.0)	1		
不眠症					1 (2.0)	1		
気力低下					1 (2.0)	1		
神経系障害	26 (57.8)	23	3		15 (30.0)	15		
頭痛	24 (53.3)	22	2		12 (24.0)	12		
カタプレキシー	3 (6.7)	3						
浮動性めまい	1 (2.2)		1					
感覚鈍麻	1 (2.2)		1					
錯感覚	1 (2.2)	1						
振戦	1 (2.2)		1					
注意力障害					1 (2.0)	1		
片頭痛					1 (2.0)	1		
嗅覚錯誤					1 (2.0)	1		
鎮静					1 (2.0)	1		
傾眠					1 (2.0)	1		
胃腸障害	15 (33.3)	14	1		10 (20.0)	9	1	
下痢	5 (11.1)	5			3 (6.0)	3		
腹痛	3 (6.7)	3			5 (10.0)	5		
悪心	3 (6.7)	3			3 (6.0)	3		
上腹部痛	2 (4.4)	2			1 (2.0)	1		
便秘	2 (4.4)	2			1 (2.0)		1	
口内炎	2 (4.4)	2						
腹部不快感	1 (2.2)	1						
腹部膨満	1 (2.2)	1						
口内乾燥	1 (2.2)	1						
消化不良	1 (2.2)	1						
胃炎	1 (2.2)	1						
口唇乾燥	1 (2.2)	1						
歯の障害	1 (2.2)		1					
嘔吐					1 (2.0)	1		
痔出血					1 (2.0)	1		
心臓障害	6 (13.3)	3	3		3 (6.0)	3		
動悸	6 (13.3)	4	2		3 (6.0)	3		
頻脈	1 (2.2)		1					

表 2.7.4.2.1.6-2　程度別の有害事象（2/3）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0301							
投与群	200 mg				プラセボ			
評価例数	45				50			
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
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (8.9)	4			2 (4.0)	2		
鼻漏	1 (2.2)	1			2 (4.0)	2		
咳嗽	1 (2.2)	1						
鼻閉	1 (2.2)	1						
口腔咽頭痛	1 (2.2)	1						
口腔咽頭不快感					1 (2.0)	1		
筋骨格系および結合組織障害	6 (13.3)	6			2 (4.0)	2		
筋骨格硬直	3 (6.7)	3			1 (2.0)	1		
背部痛	3 (6.7)	3						
顎関節症候群	1 (2.2)	1						
筋攣縮					1 (2.0)	1		
腎および尿路障害					1 (2.0)	1		
頻尿					1 (2.0)	1		
皮膚および皮下組織障害	4 (8.9)	4			3 (6.0)	3		
湿疹	1 (2.2)	1			1 (2.0)	1		
多汗症	1 (2.2)	1						
そう痒症	1 (2.2)	1						
蕁麻疹	1 (2.2)	1						
皮膚乾燥					1 (2.0)	1		
発疹					1 (2.0)	1		
生殖系および乳房障害	2 (4.4)	2			5 (10.0)	5		
月経困難症	2 (4.4)	2			5 (10.0)	5		
代謝および栄養障害	3 (6.7)	3						
食欲減退	3 (6.7)	3						
感染症および寄生虫症	9 (20.0)	8	1		4 (8.0)	4		
鼻咽頭炎	6 (13.3)	6			4 (8.0)	4		
慢性扁桃炎	1 (2.2)	1						
咽頭炎	1 (2.2)	1						
扁桃炎	1 (2.2)		1					
血液およびリンパ系障害					1 (2.0)	1		
貧血					1 (2.0)	1		

表 2.7.4.2.1.6-2　程度別の有害事象（3/3）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0301							
投与群	200 mg				プラセボ			
評価例数	45				50			
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	17 (37.8)	17			20 (40.0)	20		
尿中血陽性	7 (15.6)	7			8 (16.0)	8		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (4.4)	2			2 (4.0)	2		
血中トリグリセリド増加	2 (4.4)	2			2 (4.0)	2		
血中ブドウ糖増加	1 (2.2)	1			2 (4.0)	2		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1			1 (2.0)	1		
拡張期血圧低下	1 (2.2)	1						
収縮期血圧低下	1 (2.2)	1						
血中トリグリセリド減少	1 (2.2)	1						
体温上昇	1 (2.2)	1						
白血球数増加	1 (2.2)	1						
尿比重増加	1 (2.2)	1						
好酸球百分率増加	1 (2.2)	1						
遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.2)	1						
遊離サイロキシン減少	1 (2.2)	1						
尿中ケトン体陽性	1 (2.2)	1						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					2 (4.0)	2		
尿中ブドウ糖陽性					2 (4.0)	2		
血中リン増加					2 (4.0)	2		
アルブミン・グロブリン比減少					1 (2.0)	1		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1 (2.0)	1		
血中ビリルビン増加					1 (2.0)	1		
血中コレステロール増加					1 (2.0)	1		
血中乳酸脱水素酵素増加					1 (2.0)	1		
総蛋白増加					1 (2.0)	1		
尿中白血球陽性					1 (2.0)	1		
血中リン減少					1 (2.0)	1		
リンパ球百分率増加					1 (2.0)	1		
尿中蛋白陽性					1 (2.0)	1		
血中アルカリホスファターゼ増加					1 (2.0)	1		

(3)　副作用

程度別の副作用を表 2.7.4.2.1.6-3 に示す.

200 mg 群（45 例）で発現した主な副作用は頭痛（17 例，37.8%），動悸（6 例，13.3%），口渇（4 例，8.9%），筋骨格硬直，食欲減退（各 3 例，6.7%）であった.

一方，プラセボ群（50 例）で発現した主な副作用は頭痛（8 例，16.0%），口渇，動悸（各 3 例，6.0%）であった.

主な副作用の程度は 200 mg 群では軽度又は中等度であり，プラセボ群ではすべて軽度であった.

表 2.7.4.2.1.6-3　程度別の副作用（1/2）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0301							
投与群	200 mg				プラセボ			
評価例数	45				50			
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	26 (57.8)	22	4	0	23 (46.0)	22	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (17.8)	6	2		6 (12.0)	6		
口渇	4 (8.9)	4			3 (6.0)	3		
発熱	2 (4.4)	2			1 (2.0)	1		
倦怠感	2 (4.4)		2					
悪寒	1 (2.2)	1			1 (2.0)	1		
胸部不快感	1 (2.2)	1						
胸痛	1 (2.2)	1						
冷感	1 (2.2)		1					
疲労					1 (2.0)	1		
熱感					1 (2.0)	1		
精神障害	4 (8.9)	4			4 (8.0)	4		
神経過敏	2 (4.4)	2			1 (2.0)	1		
易刺激性	1 (2.2)	1			2 (4.0)	2		
不安	1 (2.2)	1						
緊張	1 (2.2)	1						
抑うつ気分					1 (2.0)	1		
不眠症					1 (2.0)	1		
気力低下					1 (2.0)	1		
神経系障害	19 (42.2)	16	3		10 (20.0)	10		
頭痛	17 (37.8)	15	2		8 (16.0)	8		
カタプレキシー	1 (2.2)	1						
浮動性めまい	1 (2.2)		1					
感覚鈍麻	1 (2.2)		1					
振戦	1 (2.2)		1					
注意力障害					1 (2.0)	1		
嗅覚錯誤					1 (2.0)	1		
鎮静					1 (2.0)	1		
傾眠					1 (2.0)	1		
胃腸障害	7 (15.6)	7			4 (8.0)	3	1	
腹痛	1 (2.2)	1			2 (4.0)	2		
悪心	1 (2.2)	1			2 (4.0)	2		
便秘	1 (2.2)	1			1 (2.0)		1	
下痢	1 (2.2)	1			1 (2.0)	1		
腹部不快感	1 (2.2)	1						
腹部膨満	1 (2.2)	1						
上腹部痛	1 (2.2)	1						
胃炎	1 (2.2)	1						
口唇乾燥	1 (2.2)	1						
口内炎	1 (2.2)	1						
嘔吐					1 (2.0)	1		
痔出血					1 (2.0)	1		
心臓障害	6 (13.3)	3	3		3 (6.0)	3		
動悸	6 (13.3)	4	2		3 (6.0)	3		
頻脈	1 (2.2)		1					
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.7)	3			2 (4.0)	2		
筋骨格硬直	3 (6.7)	3			1 (2.0)	1		
筋攣縮					1 (2.0)	1		
腎および尿路障害					1 (2.0)	1		
頻尿					1 (2.0)	1		

表 2.7.4.2.1.6-3　程度別の副作用（2/2）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0301							
投与群	200 mg				プラセボ			
評価例数	45				50			
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
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	2			1 (2.0)	1		
多汗症	1 (2.2)	1						
そう痒症	1 (2.2)	1						
発疹					1 (2.0)	1		
代謝および栄養障害	3 (6.7)	3						
食欲減退	3 (6.7)	3						
感染症および寄生虫症	1 (2.2)	1						
鼻咽頭炎	1 (2.2)	1						
臨床検査	8 (17.8)	8			7 (14.0)	7		
血中トリグリセリド増加	1 (2.2)	1			2 (4.0)	2		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1			1 (2.0)	1		
血中ブドウ糖増加	1 (2.2)	1						
拡張期血圧低下	1 (2.2)	1						
収縮期血圧低下	1 (2.2)	1						
血中トリグリセリド減少	1 (2.2)	1						
体温上昇	1 (2.2)	1						
尿中血陽性	1 (2.2)	1						
白血球数増加	1 (2.2)	1						
尿中ケトン体陽性	1 (2.2)	1						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					2 (4.0)	2		
アルブミン・グロブリン比減少					1 (2.0)	1		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1 (2.0)	1		
血中ビリルビン増加					1 (2.0)	1		
血中コレステロール増加					1 (2.0)	1		
血中乳酸脱水素酵素増加					1 (2.0)	1		
総蛋白増加					1 (2.0)	1		
血中リン増加					1 (2.0)	1		
リンパ球百分率増加					1 (2.0)	1		

(4) 発現時期別の有害事象

a) 有害事象

有害事象の初回発現時期は発現例 39 例中投与 1 週以内が 32 例，1 週超 2 週以内が 3 例，2 週超 3 週以内が 2 例，3 週超が 2 例であり，投与 1 週以内に初発の有害事象を発現した症例が多かった．

有害事象のうち，発現頻度の高かった頭痛の初回発現時期は，発現例 24 例中投与 1 週以内が 16 例，1 週超 2 週以内が 2 例，2 週超 3 週以内が 5 例，3 週超が 1 例であり，多くは投与 1 週以内に発現した．

b) 副作用

副作用の初回発現時期は発現例 26 例中投与 1 週以内が 20 例，1 週超 2 週以内が 0 例，2 週超 3 週以内が 5 例，3 週超が 1 例であり，投与 1 週以内に初発の副作用を発現した症例が多かった．

副作用のうち，発現頻度の高かった頭痛の初回発現時期は，発現例 17 例中投与 1 週以内が 11 例，1 週超 2 週以内が 0 例，2 週超 3 週以内が 5 例，3 週超が 1 例であり，多くは投与 1 週以内に発現した．

(5) 死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

死亡例及び重篤な有害事象の報告はなかった．有害事象による中止例は，200 mg 群が 45 例中 3 例（6.7%），プラセボ群が 50 例中 1 例（2.0%）であった．200 mg 群 3 例の内訳は動悸・頭痛・上腹部痛・口渇が 1 例，頭痛・振戦・倦怠感・動悸・食欲減退・口唇乾燥が 1 例，感覚鈍麻（手足のしびれ，前頭葉のしびれるような感じ）・冷感・頻脈・倦怠感・浮動性めまい・発熱・胸痛・動悸が 1 例であり，動悸が 3 例に共通して認められた．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されず，治験薬投与中止後に回復した．

(6) 器官別大分類別の有害事象

有害事象は 200 mg 群（45 例）では神経系障害（26 例，57.8%），臨床検査（17 例，37.8%），胃腸障害（15 例，33.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（13 例，28.9%），感染症および寄生虫症（9 例，20.0%），心臓障害，筋骨格系および結合組織障害（各 6 例，13.3%），精神障害（5 例，11.1%）が多かった．プラセボ群（50 例）では臨床検査（20 例，40.0%），神経系障害（15 例，30.0%），一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害（各 10 例，20.0%），生殖系および乳房障害（5 例，10.0%）が多かった．

副作用は 200 mg 群（45 例）では神経系障害（19 例，42.2%），一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査（各 8 例，17.8%），胃腸障害（7 例，15.6%），心臓障害（6 例，13.3%）が多かった．プラセボ群（50 例）では神経系障害（10 例，20.0%），臨床検査（7 例，14.0%），一般・全身障害および投与部位の状態（6 例，12.0%）が多かった．

2)　長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）

(1)　有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.6-4 に示す.

有害事象は 63 例中 61 例（96.8%）に 448 件発現した．高度の 1 例以外はすべて軽度又は中等度であった.

死亡例はなく，重篤な有害事象は 5 例（7.9%）に 7 件であり，有害事象により試験を中止した症例は 7 例（11.1%）であった.

副作用は 57 例（90.5%）に 252 件発現した．副作用の程度は軽度又は中等度であり，高度なものはなかった．重篤な副作用は 1 例（1.6%）に 2 件であり，副作用により試験を中止した症例は 5 例（7.9%）であった.

表 2.7.4.2.1.6-4　有害事象及び副作用の発現頻度

治験番号		CN-0302			
評価例数		有害事象		副作用	
		63		63	
		例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象/副作用発現例		61 (96.8)	448	57 (90.5)	252
程度	軽度	37 (58.7)	387	44 (69.8)	226
	中等度	23 (36.5)	59	13 (20.6)	26
	高度	1 (1.6)	2	0 (0.0)	0
重篤な有害事象/副作用発現例		5 (7.9)	7	1 (1.6)	2
有害事象/副作用による中止例		7 (11.1)	10	5 (7.9)	7
死亡例		0 (0.0)	-	0 (0.0)	-

(2)　有害事象及び副作用

程度別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.6-5 に示す.

主な有害事象は鼻咽頭炎（30 例，47.6%），口渇（25 例，39.7%），頭痛（19 例，30.2%），下痢（9 例，14.3%），季節性アレルギー（8 例，12.7%），カタプレキシー，腹部不快感（各 7 例，11.1%），不眠症，傾眠（各 6 例，9.5%），倦怠感，便秘，悪心，胃炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中トリグリセリド増加，体温上昇（各 5 例，7.9%）であった.

主な副作用は口渇（24 例，38.1%），頭痛（15 例，23.8%），不眠症，腹部不快感（各 6 例，9.5%），傾眠（5 例，7.9%）であった.

主な有害事象及び副作用の程度は軽度又は中等度であり，高度なものはなかった.

表 2.7.4.2.1.6-5　程度別の有害事象及び副作用（1/4）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0302							
評価例数	有害事象				副作用			
	63				63			
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	61 (96.8)	37	23	1	57 (90.5)	44	13	0
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (50.8)	31	1		28 (44.4)	28		
口渇	25 (39.7)	25			24 (38.1)	24		
倦怠感	5 (7.9)	4	1		2 (3.2)	2		
熱感	2 (3.2)	2			2 (3.2)	2		
発熱	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
悪寒	2 (3.2)	2						
全身健康状態低下	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
無力症	1 (1.6)		1					
精神障害	20 (31.7)	17	3		18 (28.6)	15	3	
不眠症	6 (9.5)	3	3		6 (9.5)	3	3	
中期不眠症	4 (6.3)	4			3 (4.8)	3		
初期不眠症	3 (4.8)	3			3 (4.8)	3		
易刺激性	3 (4.8)	2	1		3 (4.8)	2	1	
異常な夢	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
不快気分	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
入眠時幻覚	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
気力低下	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
気分変化	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
落ち着きのなさ	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
早朝覚醒型不眠症	1 (1.6)	1						
神経系障害	35 (55.6)	27	8		27 (42.9)	21	6	
頭痛	19 (30.2)	17	2		15 (23.8)	13	2	
カタプレキシー	7 (11.1)	5	2		3 (4.8)	2	1	
傾眠	6 (9.5)	4	2		5 (7.9)	3	2	
睡眠の質低下	4 (6.3)	4			4 (6.3)	4		
浮動性めまい	4 (6.3)	2	2		3 (4.8)	2	1	
坐骨神経痛	2 (3.2)	2						
体位性めまい	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
ジスキネジア	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
頭部不快感	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
感覚鈍麻	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
意識消失	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	
感覚障害	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
顔面痙攣	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
前向性健忘	1 (1.6)	1						
片頭痛	1 (1.6)	1						
睡眠時麻痺	1 (1.6)	1						

表 2.7.4.2.1.6-5　程度別の有害事象及び副作用（2/4）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0302							
評価例数	有害事象				副作用			
	63				63			
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
胃腸障害	31 (49.2)	26	5		20 (31.7)	18	2	
下痢	9 (14.3)	9			4 (6.3)	4		
腹部不快感	7 (11.1)	5	2		6 (9.5)	5	1	
便秘	5 (7.9)	5			4 (6.3)	4		
悪心	5 (7.9)	3	2		4 (6.3)	3	1	
胃炎	5 (7.9)	5			3 (4.8)	3		
嘔吐	4 (6.3)	4			3 (4.8)	3		
上腹部痛	3 (4.8)	3			1 (1.6)	1		
腹痛	2 (3.2)	1	1		1 (1.6)	1		
口内炎	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
鼓腸	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
舌炎	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
口の錯感覚	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
腹部膨満	1 (1.6)	1						
下腹部痛	1 (1.6)		1					
慢性胃炎	1 (1.6)		1					
食中毒	1 (1.6)	1						
歯の障害	1 (1.6)	1						
歯痛	1 (1.6)	1						
肝胆道系障害	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
肝機能異常	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
心臓障害	6 (9.5)	5	1		5 (7.9)	4	1	
動悸	4 (6.3)	3	1		4 (6.3)	3	1	
頻脈	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
不整脈	1 (1.6)	1						
血管障害	3 (4.8)	3			1 (1.6)	1		
高血圧	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
ショック	1 (1.6)	1						
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (12.7)	8			4 (6.3)	4		
アレルギー性鼻炎	2 (3.2)	2						
咳嗽	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
呼吸困難	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
しゃっくり	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
口腔咽頭不快感	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
鼻出血	1 (1.6)	1						
痰貯留	1 (1.6)	1						
口腔咽頭痛	1 (1.6)	1						
筋骨格系および結合組織障害	9 (14.3)	8	1		3 (4.8)	2	1	
背部痛	4 (6.3)	4			1 (1.6)	1		
頚部痛	2 (3.2)	1	1		1 (1.6)		1	
筋骨格硬直	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
筋痙縮	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
筋骨格痛	1 (1.6)	1						
弾発指	1 (1.6)	1						
腎および尿路障害	3 (4.8)	1	2		2 (3.2)	1	1	
排尿困難	2 (3.2)	1	1		1 (1.6)	1		
尿管結石症	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	

表 2.7.4.2.1.6-5　程度別の有害事象及び副作用（3/4）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0302							
評価例数	有害事象				副作用			
	63				63			
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
皮膚および皮下組織障害	18 (28.6)	14	4		16 (25.4)	12	4	
多汗症	4 (6.3)	4			4 (6.3)	4		
そう痒症	4 (6.3)	4			2 (3.2)	2		
ざ瘡	2 (3.2)	2			2 (3.2)	2		
湿疹	2 (3.2)	2			2 (3.2)	2		
発疹	2 (3.2)	1	1		2 (3.2)	1	1	
皮膚嚢腫	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	
扁平苔癬	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	
蕁麻疹	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	
紅斑	1 (1.6)	1						
生殖系および乳房障害	5 (7.9)	4	1		1 (1.6)	1		
月経困難症	4 (6.3)	3	1					
頻発月経	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
代謝および栄養障害	9 (14.3)	9			7 (11.1)	7		
食欲減退	4 (6.3)	4			4 (6.3)	4		
食欲亢進	3 (4.8)	3			2 (3.2)	2		
高脂血症	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
過小食	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
高コレステロール血症	1 (1.6)	1						
内分泌障害	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
甲状腺機能低下症	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
眼障害	6 (9.5)	5	1		2 (3.2)	2		
眼乾燥	2 (3.2)	1	1		1 (1.6)	1		
黄斑円孔	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
眼精疲労	1 (1.6)	1						
アレルギー性結膜炎	1 (1.6)	1						
角膜炎	1 (1.6)		1					
霧視	1 (1.6)	1						
潰瘍性角膜炎	1 (1.6)	1						
耳および迷路障害	3 (4.8)	2	1		3 (4.8)	2	1	
耳鳴	3 (4.8)	2	1		3 (4.8)	2	1	
聴力低下	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	
耳不快感	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
感染症および寄生虫症	35 (55.6)	28	7		4 (6.3)	3	1	
鼻咽頭炎	30 (47.6)	26	4		4 (6.3)	3	1	
結膜炎	2 (3.2)		2					
ウイルス性結膜炎	1 (1.6)	1						
歯肉炎	1 (1.6)	1						
麦粒腫	1 (1.6)	1						
インフルエンザ	1 (1.6)		1					
外耳炎	1 (1.6)	1						
中耳炎	1 (1.6)	1						
肺炎	1 (1.6)		1					
鼻炎	1 (1.6)	1						
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.2)	1		1				
腎癌	1 (1.6)	1						
肺の悪性新生物	1 (1.6)			1				
脳新生物	1 (1.6)			1				
免疫系障害	8 (12.7)	6	2		1 (1.6)	1		
季節性アレルギー	8 (12.7)	6	2		1 (1.6)	1		

表 2.7.4.2.1.6-5　程度別の有害事象及び副作用（4/4）

MedDRA/J version: 19.1

治験番号	CN-0302							
評価例数	有害事象				副作用			
	63				63			
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
傷害，中毒および処置合併症	9 (14.3)	3	6		1 (1.6)		1	
靭帯捻挫	2 (3.2)	1	1					
硬膜下血腫	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	
眼瞼損傷	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
顔面骨骨折	1 (1.6)		1					
足骨折	1 (1.6)		1					
損傷	1 (1.6)	1						
交通事故	1 (1.6)		1					
挫傷	1 (1.6)	1						
熱傷	1 (1.6)		1					
臨床検査	26 (41.3)	25	1		19 (30.2)	18	1	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.9)	5			4 (6.3)	4		
血中トリグリセリド増加	5 (7.9)	5			3 (4.8)	3		
体温上昇	5 (7.9)	5			2 (3.2)	2		
血中コレステロール増加	4 (6.3)	4			3 (4.8)	3		
白血球数減少	4 (6.3)	4			3 (4.8)	3		
尿中血陽性	4 (6.3)	4						
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.8)	3			3 (4.8)	3		
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (4.8)	3			2 (3.2)	2		
尿中ブドウ糖陽性	3 (4.8)	3			1 (1.6)	1		
尿中蛋白陽性	3 (4.8)	3			1 (1.6)	1		
収縮期血圧上昇	2 (3.2)	2			2 (3.2)	2		
体重増加	2 (3.2)	2			2 (3.2)	2		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
血中ブドウ糖増加	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
体重減少	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
血中リン増加	2 (3.2)	2			1 (1.6)	1		
拡張期血圧上昇	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.6)	1			1 (1.6)	1		
肝機能検査異常	1 (1.6)		1		1 (1.6)		1	
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	1						
白血球数増加	1 (1.6)	1						

(3) 発現時期別の有害事象

有害事象の初回発現時期は発現例 61 例中投与 1 週以内が 32 例，1 週超 4 週以内が 18 例，4 週超 8 週以内が 4 例であり，8 週以降 52 週まで 4 週間単位で発現例数をみるといずれの時期も 0～2 例と，投与 4 週以内に初発の有害事象を発現した症例が多かった．

発現頻度の高かった有害事象のうち，口渇及び頭痛は投与 1 週以内の発現が最も多かった．鼻咽頭炎は投与初期から全期間を通じて発現した．

その他，長期投与により発現例数が多くなるような有害事象はみられなかった．

副作用の初回発現時期は発現例 57 例中投与 1 週以内が 30 例，1 週超 4 週以内が 13 例，4 週超 8 週以内が 6 例であり，8 週以降 52 週まで 4 週間単位で発現例数をみるといずれの時期も 0～2 例と，投与 4 週以内に初発の副作用を発現した症例が多かった．

副作用のうち，発現頻度の高かった口渇及び頭痛の多くはいずれも投与 4 週以内に発現した．

その他，長期投与により発現例数が多くなるような副作用はみられなかった．

(4) 死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

死亡例の報告はなかった．重篤な有害事象は 63 例中 5 例に 7 件発現した．その内訳は，肺の悪性新生物・脳新生物，腎癌，意識消失・硬膜下血腫，交通事故，肺炎の各 1 例であった．このうち，意識消失・硬膜下血腫の 1 例については治験薬との因果関係は否定されず，「関連があるかもしれない」と判定された．また，63 例中 7 例（11.1%）が有害事象により中止された．その内訳は，不眠症・傾眠，肺の悪性新生物・脳新生物，腎癌，発疹，意識消失，咳嗽・口腔咽頭不快感，肝機能検査異常の各 1 例であった．そのうち肺の悪性新生物・脳新生物の 1 例と腎癌の 1 例は治験薬との因果関係は否定されたが，残りの 5 例については治験薬との因果関係は否定されなかった．肺の悪性新生物・脳新生物の 1 例は治験薬中止後 131 日目に死亡したが，それ以外の事象はいずれも投与中止後に回復した．

(5) 器官別大分類別の有害事象

安全性評価対象例 63 例で，有害事象は神経系障害，感染症および寄生虫症（各 35 例，55.6%），一般・全身障害および投与部位の状態（32 例，50.8%），胃腸障害（31 例，49.2%），臨床検査（26 例，41.3%），精神障害（20 例，31.7%），皮膚および皮下組織障害（18 例，28.6%），筋骨格系および結合組織障害，代謝および栄養障害，傷害，中毒および処置合併症（各 9 例，14.3%），呼吸器，胸郭および縦隔障害，免疫系障害（各 8 例，12.7%）が多かった．

副作用は一般・全身障害および投与部位の状態（28 例，44.4%），神経系障害（27 例，42.9%），胃腸障害（20 例，31.7%），臨床検査（19 例，30.2%），精神障害（18 例，28.6%），皮膚および皮下組織障害（16 例，25.4%），代謝および栄養障害（7 例，11.1%）が多かった．

2.7.4.2.1.7　有害事象のまとめ

1)　有害事象の発現頻度及び種類

(1)　比較対照試験

国内の特発性過眠症患者を対象とした比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）とナルコレプシー患者を対象とした比較対照試験（治験番号 CN-0301）でみられた主な（200 mg 群で発現率が 5%以上）有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2.1.7-1，表 2.7.4.2.1.7-2 に示す.

有害事象発現率は，特発性過眠症で 200 mg 群 58.8%（34 例中 20 例），プラセボ群 27.0%（37 例中 10 例），ナルコレプシーで 200 mg 群 86.7%（45 例中 39 例），プラセボ群 76.0%（50 例中 38 例）であり，発現率は 200 mg 群及びプラセボ群ともに特発性過眠症の方がナルコレプシーより低かった.

両疾患ともに最も多くみられた有害事象は頭痛であり，特発性過眠症で 200 mg 群 17.6%，プラセボ群 8.1%，ナルコレプシーで 200 mg 群 53.3%，プラセボ群 24.0%であった．また，その発現率は 200 mg 群及びプラセボ群ともに特発性過眠症の方がナルコレプシーより低かった．発現率 5%以上の有害事象は，特発性過眠症の 200 mg 群では頭痛のほかに口渇，悪心，下痢，食欲減退，体重減少が，ナルコレプシーの 200 mg 群では頭痛のほかに尿中血陽性，口渇，動悸，鼻咽頭炎，下痢，倦怠感，カタプレキシー，腹痛，悪心，筋骨格硬直，背部痛，食欲減退がみられた.

表 2.7.4.2.1.7-1　主な有害事象

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
有害事象発現例数		20 (58.8)	37	10 (27.0)	13	39 (86.7)	148	38 (76.0)	112
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	3 (8.8)	3			6 (13.3)	7	4 (8.0)	4
	倦怠感	1 (2.9)	1			3 (6.7)	3	3 (6.0)	3
神経系障害	頭痛	6 (17.6)	6	3 (8.1)	3	24 (53.3)	29	12 (24.0)	16
	カタプレキシー					3 (6.7)	3		
胃腸障害	悪心	3 (8.8)	4			3 (6.7)	4	3 (6.0)	3
	下痢	2 (5.9)	2			5 (11.1)	7	3 (6.0)	5
	腹痛					3 (6.7)	3	5 (10.0)	6
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
	背部痛					3 (6.7)	3		
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (5.9)	2			3 (6.7)	3		
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎					6 (13.3)	6	4 (8.0)	4
臨床検査	体重減少	2 (5.9)	2						
	尿中血陽性					7 (15.6)	7	8 (16.0)	8

注：いずれかの試験の 200 mg 群の発現率が 5%以上の有害事象

副作用発現率は，特発性過眠症で 200 mg 群 47.1%（34 例中 16 例），プラセボ群 13.5%（37 例中 5 例），ナルコレプシーで 200 mg 群 57.8%（45 例中 26 例），プラセボ群 46.0%（50 例中 23 例）であり，発現率は 200 mg 群及びプラセボ群ともに特発性過眠症の方がナルコレプシーより低かった．

両疾患ともに最も多くみられた副作用は頭痛であり，特発性過眠症で 200 mg 群 17.6%，プラセボ群 8.1%，ナルコレプシーで 200 mg 群 37.8%，プラセボ群 16.0%と，その発現率は 200 mg 群及びプラセボ群ともに特発性過眠症の方がナルコレプシーより低かった．発現率 5%以上の副作用は，特発性過眠症の 200 mg 群では頭痛のほかに口渇，悪心，食欲減退が，ナルコレプシーの 200 mg 群では頭痛のほかに動悸，口渇，筋骨格硬直，食欲減退がみられた．

表 2.7.4.2.1.7-2　主な副作用

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

以上，有害事象及び副作用の発現率は，200 mg 群及びプラセボ群ともにナルコレプシーより特発性過眠症の方が低く，主な有害事象の種類別発現率もほとんどの事象で特発性過眠症の方が低かった．両疾患とも頭痛が最も多くみられたが，その発現率は 200 mg 群，プラセボ群ともに特発性過眠症の方がナルコレプシーより低かった．

(2) 長期投与試験

国内の特発性過眠症患者を対象とした長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）とナルコレプシー患者を対象とした 52 週間の長期投与試験（治験番号 CN-0302）でみられた主な（発現率が 5%以上）有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2.1.7-3，表 2.7.4.2.1.7-4 に示す.

有害事象発現率は，特発性過眠症で 94.7%（57 例中 54 例），ナルコレプシーで 96.8%（63 例中 61 例）であり，発現率は特発性過眠症とナルコレプシーで同程度であった.

両疾患ともに多くみられた有害事象は鼻咽頭炎及び頭痛であり，特発性過眠症でそれぞれ 43.9%及び 31.6%，ナルコレプシーでそれぞれ 47.6%及び 30.2%と，その発現率は両疾患で同程度であった．これら以外の発現率 5%以上の有害事象は，特発性過眠症では体重減少，口渇，動悸などが，ナルコレプシーでは口渇，下痢，季節性アレルギー，カタプレキシー，腹部不快感などがみられた.

表 2.7.4.2.1.7-3　主な有害事象

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
有害事象発現例数		54 (94.7)	297	61 (96.8)	448
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	7 (12.3)	8	25 (39.7)	34
	倦怠感	3 (5.3)	3	5 (7.9)	6
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
	中期不眠症			4 (6.3)	4
神経系障害	頭痛	18 (31.6)	23	19 (30.2)	32
	浮動性めまい	3 (5.3)	4	4 (6.3)	4
	傾眠	1 (1.8)	1	6 (9.5)	6
	カタプレキシー			7 (11.1)	10
	睡眠の質低下			4 (6.3)	4
胃腸障害	悪心	5 (8.8)	6	5 (7.9)	7
	下痢	3 (5.3)	6	9 (14.3)	9
	腹部不快感	1 (1.8)	1	7 (11.1)	7
	胃炎	1 (1.8)	1	5 (7.9)	5
	便秘			5 (7.9)	8
	嘔吐			4 (6.3)	8
心臓障害	動悸	6 (10.5)	6	4 (6.3)	4
	頻脈	4 (7.0)	5	1 (1.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	3 (5.3)	3	2 (3.2)	2
	背部痛	1 (1.8)	1	4 (6.3)	5
皮膚および皮下組織障害	湿疹	3 (5.3)	3	2 (3.2)	2
	そう痒症	3 (5.3)	4	4 (6.3)	4
	多汗症	1 (1.8)	1	4 (6.3)	4
生殖系および乳房障害	月経困難症			4 (6.3)	10
代謝および栄養障害	食欲減退	4 (7.0)	4	4 (6.3)	6
眼障害	アレルギー性結膜炎	4 (7.0)	4	1 (1.6)	1
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	25 (43.9)	42	30 (47.6)	47
免疫系障害	季節性アレルギー			8 (12.7)	12
臨床検査	体重減少	17 (29.8)	19	2 (3.2)	2
	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	3 (4.8)	3
	体重増加	3 (5.3)	3	2 (3.2)	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	2	5 (7.9)	6
	白血球数減少	2 (3.5)	2	4 (6.3)	4
	尿中血陽性	1 (1.8)	1	4 (6.3)	5
	血中コレステロール増加	1 (1.8)	1	4 (6.3)	4
	血中トリグリセリド増加			5 (7.9)	5
	体温上昇			5 (7.9)	5

注：いずれかの試験の発現率が 5%以上の有害事象

副作用発現率は，特発性過眠症で 77.2%（57 例中 44 例），ナルコレプシーで 90.5%（63 例中 57 例）であり，発現率は特発性過眠症の方がナルコレプシーより低かった．

両疾患ともに多くみられた副作用は頭痛であり，特発性過眠症で 29.8%，ナルコレプシーで 23.8%と，その発現率は特発性過眠症の方がナルコレプシーよりやや高かった．頭痛以外の発現率 5%以上の副作用は，特発性過眠症では体重減少，口渇，動悸などが，ナルコレプシーでは口渇，不眠症，腹部不快感などがみられた．

表 2.7.4.2.1.7-4　主な副作用

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
有害事象発現例数		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，有害事象の発現率は特発性過眠症とナルコレプシーで同程度であったが，副作用の発現率はナルコレプシーより特発性過眠症の方が低かった．主な副作用の種類別発現率も多くの事象で特発性過眠症の方が低かった．両疾患とも頭痛が多くみられ，その発現率は有害事象では同程度であったが，副作用では特発性過眠症の方がナルコレプシーよりやや高かった．特発性過眠症で発現率が高かった体重減少は，ナルコレプシーではほとんどみられなかった．

2) 有害事象の程度

特発性過眠症を対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）の 200 mg 群でみられた有害事象発現例 20 例の程度は，軽度 19 例，中等度 1 例と，ほとんどが軽度であり，高度なものはなかった．200 mg 群でみられた副作用発現例 16 例の程度は，すべてが軽度であり，中等度又は高度なものはなかった．

特発性過眠症を対象とした国内の長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）でみられた有害事象発現例 54 例の程度は，軽度 42 例，中等度 12 例と，すべてが軽度又は中等度であり，高度なものはなかった．副作用発現例 44 例の程度は，軽度 38 例，中等度 6 例と，すべてが軽度又は中等度であり，高度なものはなかった．

一方，ナルコレプシーを対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-0301）の 200 mg 群でみられた有害事象発現例 39 例の程度は，軽度 33 例，中等度 6 例と，すべてが軽度又は中等度であり，高度なものはなかった．200 mg 群でみられた副作用発現例 26 例の程度は，軽度 22 例，中等度 4 例と，すべてが軽度又は中等度であり，高度なものはなかった．

ナルコレプシーを対象とした国内の長期投与試験（治験番号 CN-0302）でみられた有害事象発現例 61 例の程度は，軽度 37 例，中等度 23 例，高度 1 例と，そのほとんどが軽度又は中等度であった．副作用発現例 57 例の程度は，軽度 44 例，中等度 13 例と，すべてが軽度又は中等度であり，高度なものはなかった．

以上，特発性過眠症を対象とした国内の比較対照試験及び長期投与試験ともに高度の有害事象及び副作用の発現はみられなかった．一方，ナルコレプシーを対象とした国内試験では高度の有害事象の報告が 1 例あるものの，それ以外すべて軽度又は中等度であった．また，中等度の有害事象及び副作用の発現は特発性過眠症の方がナルコレプシーより少なかった．

3） 有害事象の発現時期

特発性過眠症を対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）での有害事象の初回発現例は，投与 1 週以内が 13 例，1 週超 2 週以内が 3 例，2 週超 3 週以内が 4 例と，投与 1 週以内に初発の有害事象が多くみられた．また，副作用についても投与 1 週以内に多くみられた．

特発性過眠症を対象とした国内の長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）での有害事象の初回発現例は，投与 1 週以内が 28 例，1 週超 4 週以内が 5 例，4 週超 8 週以内が 6 例，8 週超 12 週以内が 2 例，12 週超 16 週以内が 3 例，16 週超 20 週以内が 4 例であり，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 例と，投与 8 週以内に初発の有害事象が多くみられた．また，副作用については投与 4 週以内に多くみられた．

一方，ナルコレプシーを対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-0301）での有害事象の初回発現例は，投与 1 週以内が 32 例，1 週超 2 週以内が 3 例，2 週超 3 週以内が 2 例，3 週超が 2 例と，投与 1 週以内に初発の有害事象が多くみられた．また，副作用についても投与 1 週以内に多くみられた．

ナルコレプシーを対象とした国内の長期投与試験（治験番号 CN-0302）での有害事象の初回発現例は，投与 1 週以内が 32 例，1 週超 4 週以内が 18 例，4 週超 8 週以内が 4 例であり，8 週以降 52 週まで 4 週間単位で発現例数をみるといずれの時期も 0～2 例と，投与 4 週以内に初発の有害事象が多くみられた．また，副作用についても投与 4 週以内に多くみられた．

以上，特発性過眠症の国内試験において，有害事象及び副作用の多くは投与初期に発現しており，ナルコレプシーの国内試験と同様の結果であった．

4） 投与量と有害事象

国内の長期投与試験（治験番号 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．また，200 mg/日で発現がみられず，300 mg/日で初めて発現した有害事象は 16 事象であったが，いずれも発現例数及び件数は少なく，特異な事象はなかった．

5） 死亡に至った有害事象

特発性過眠症を対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）及び長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）では死亡例の報告はなかった．

一方のナルコレプシーを対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-0301）及び長期投与試験（治験番号 CN-0302）も同様に死亡例の報告はなかった．

なお，海外の参考資料のうち，長期投与試験（治験番号 E1027）で 2 例の死亡例（特発性過眠症群 1 例：自殺既遂，ナルコレプシー群 1 例：遠隔転移を伴う肺癌）がみられたが，報告書からは詳細な情報は得られなかった．

6） その他の重篤な有害事象

特発性過眠症を対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）では重篤な有害事象の報告はなかった．長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）では 57 例中 2 例に 3 件の重篤な有害事象がみられたが，本剤との因果関係はいずれも「関連がない」と判定された．

一方，ナルコレプシーを対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-0301）でも重篤な有害事象の報告はなかった．長期投与試験（治験番号 CN-0302）では 63 例中 5 例に 7 件の重篤な有害事象がみられた．このうち 1 例 2 件（意識消失及び硬膜下血腫）で本剤との因果関係が「関連があるかもしれない」と判定されたが，その他はいずれも「関連がない」と判定された．

また，海外の参考資料のうち，長期投与試験（治験番号 MOD-028 試験）では 319 例中 3 例に 4 件の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なかった．長期投与試験（E1027 試験）では 458 例中 29 例（特発性過眠症：7 例，ナルコレプシー：17 例，個別症例特定できず：5 例）に重篤な有害事象がみられたが，報告書からは詳細な情報は得られなかった．

7） 中止を要する有害事象

特発性過眠症を対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）では，200 mg 群 34 例中 1 例が過覚醒の発現により投与が中止された．長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）では 57 例中 4 例（7.0%）で，適応障害，悪心・浮動性めまい，うつ病，初期不眠症の発現により投与が中止された．

一方，ナルコレプシーを対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-0301）では，200 mg 群 45 例中 3 例（6.7%）で，動悸，頭痛，倦怠感，感覚鈍麻（手足のしびれ，前頭葉のしびれるような感じ）などの発現により投与が中止された．長期投与試験（治験番号 CN-0302）では，63 例中 7 例（11.1%）で，不眠症，傾眠，発疹などの発現により投与が中止された．

これら中止を要した有害事象の多くは投与中止後に回復し，臨床的に問題となるものはなかった．

なお，海外の参考資料では，悪心，唾液変性，激越，薬物耐性低下，食欲減退などの発現により投与が中止されたが，報告書からは詳細な情報は得られなかった．

8） 器官別大分類別の有害事象

特発性過眠症を対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-801-0306）では，有害事象として神経系障害，臨床検査，一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害が多く，副作用としては神経系障害，一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害，臨床検査が多かった．

長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）では，有害事象として感染症および寄生虫症，臨床検査，神経系障害，胃腸障害，精神障害，一般・全身障害および投与部位の状態などが多く，副作用としては臨床検査，神経系障害，胃腸障害，精神障害，一般・全身障害および投与部位の状態，心臓障害が多かった．

一方，ナルコレプシーを対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-0301）では有害事象として神経系障害，臨床検査，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態，感染症および寄生虫症などが多く，副作用としては神経系障害，一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査，胃腸障害，心臓障害が多かった．長期投与試験（治験番号 CN-0302）では，有害事象として神経系障害，感染症および寄生虫症，一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害，臨床検査などが多く，副作用としては一般・全身障害および投与部位の状態，神経系障害，胃腸障害，臨床検査，精神障害などが多かった．

以上，特発性過眠症における有害事象及び副作用の発現は神経系障害，臨床検査，一般・全身障害および投与部位の状態や胃腸障害が多く，これらはナルコレプシーを対象とした試験でも同様の結果であった．

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

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］）における重篤な有害事象の個別症例の詳述を 2.7.6.4 項の 9）及び総括報告書（5.3.5.2-1-1）の 12.3.2 項に示す.

2.7.4.3　臨床検査値の評価

1)　国内試験

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

a)　臨床検査値の変動

臨床検査値の変動例数を表 2.7.4.3-1 に示す.

ベースライン基準値内から投与後に高値逸脱又は低値逸脱した例数は, 200 mg 群とプラセボ群との間に大きな違いはみられなかった.

表 2.7.4.3-1　臨床検査値の変動例数（1/2）

治験番号			CN-801-0306					
検査項目		ベースライン	3 週					
			200 mg			プラセボ		
			高値逸脱	基準値内	低値逸脱	高値逸脱	基準値内	低値逸脱
血液学的検査	WBC	高値逸脱	-	2	-	-	1	-
		基準値内	-	30	1	-	35	-
		低値逸脱	-	-	-	-	1	-
	RBC	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	28	1	-	31	2
		低値逸脱	-	-	4	-	1	3
	Hb	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	26	2	-	29	3
		低値逸脱	-	2	3	-	-	5
	ヘマトクリット値	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	26	2	-	31	1
		低値逸脱	-	2	3	-	1	4
	血小板数	高値逸脱	-	1	-	1	-	-
		基準値内	-	32	-	-	36	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	総コレステロール	高値逸脱	1	-	-	1	1	-
		基準値内	2	28	1	-	34	1
		低値逸脱	-	-	1	-	-	-
	総蛋白	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	25	-	-	23	4
		低値逸脱	-	6	2	-	3	7
	BUN	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	31	-	-	32	1
		低値逸脱	-	-	2	-	4	-
	クレアチニン	高値逸脱	-	-	-	-	1	-
		基準値内	-	33	-	-	35	-
		低値逸脱	-	-	-	-	1	-
	総ビリルビン	高値逸脱	1	2	-	2	2	-
		基準値内	-	30	-	-	33	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.3-1　臨床検査値の変動例数（2/2）

治験番号			CN-801-0306					
検査項目		ベースライン	3 週					
			200 mg			プラセボ		
			高値逸脱	基準値内	低値逸脱	高値逸脱	基準値内	低値逸脱
血液生化学的検査	AST (GOT)	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	33	-	-	37	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	ALT (GPT)	高値逸脱	-	1	-	-	-	-
		基準値内	1	31	-	-	37	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	γ-GTP	高値逸脱	-	-	-	2	-	-
		基準値内	1	32	-	-	35	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	LDH	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	26	1	-	29	5
		低値逸脱	-	3	3	-	1	2
	ALP	高値逸脱	-	-	-	2	-	-
		基準値内	-	33	-	-	35	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	Na	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	33	-	-	37	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	K	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	33	-	-	35	1
		低値逸脱	-	-	-	-	1	-
	Cl	高値逸脱	-	1	-	-	1	-
		基準値内	-	32	-	-	36	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-

b）　臨床検査値の投与前後の変化

臨床検査値の投与前後の変化を表 2.7.4.3-2 に示す.

血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれの項目でも 200 mg 群及びプラセボ群ともに投与前後の平均値に大きな変化はみられなかった.

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の投与前後の変化

治験番号				CN-801-0306				
検査項目		単位	投与群	ベースライン		3 週		変化量
				例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	Mean ± SD
血液学的検査	WBC	/μL	200 mg	34	6094.1 ± 1712.5	33	5527.3 ± 1357.2	-654.5 ± 1511.2
			プラセボ	37	5705.4 ± 1309.8	37	5356.8 ± 992.9	-348.6 ± 1210.7
	RBC	$\times10^4$/μL	200 mg	34	442.8 ± 51.4	33	446.7 ± 48.8	2.2 ± 17.0
			プラセボ	37	445.2 ± 48.1	37	444.3 ± 45.8	-0.9 ± 17.0
	Hb	g/dL	200 mg	34	13.34 ± 1.60	33	13.40 ± 1.61	0.03 ± 0.51
			プラセボ	37	13.45 ± 1.44	37	13.41 ± 1.40	-0.04 ± 0.48
	ヘマトクリット値	%	200 mg	34	39.68 ± 4.52	33	39.91 ± 4.40	0.12 ± 1.63
			プラセボ	37	40.13 ± 3.98	37	40.14 ± 3.94	0.01 ± 1.61
	血小板数	$\times10^4$/μL	200 mg	34	23.46 ± 5.74	33	23.23 ± 4.19	-0.63 ± 3.02
			プラセボ	37	22.38 ± 4.26	37	22.07 ± 3.67	-0.31 ± 2.76
血液生化学的検査	総コレステロール	mg/dL	200 mg	34	174.1 ± 31.8	33	175.8 ± 34.8	1.3 ± 15.5
			プラセボ	37	170.2 ± 32.2	37	169.7 ± 32.1	-0.5 ± 15.7
	総蛋白	g/dL	200 mg	34	7.07 ± 0.42	33	7.06 ± 0.39	-0.03 ± 0.35
			プラセボ	37	6.93 ± 0.44	37	6.82 ± 0.35	-0.10 ± 0.31
	BUN	mg/dL	200 mg	34	12.5 ± 4.0	33	11.6 ± 3.5	-0.9 ± 2.2
			プラセボ	37	11.9 ± 3.0	37	11.5 ± 2.4	-0.4 ± 2.9
	クレアチニン	mg/dL	200 mg	34	0.682 ± 0.134	33	0.682 ± 0.131	-0.002 ± 0.056
			プラセボ	37	0.716 ± 0.165	37	0.720 ± 0.148	0.004 ± 0.061
	総ビリルビン	mg/dL	200 mg	34	0.72 ± 0.31	33	0.58 ± 0.28	-0.12 ± 0.25
			プラセボ	37	0.81 ± 0.44	37	0.79 ± 0.38	-0.02 ± 0.20
	AST (GOT)	U/L	200 mg	34	19.6 ± 5.7	33	19.2 ± 5.9	-0.4 ± 4.2
			プラセボ	37	19.5 ± 3.2	37	19.1 ± 3.6	-0.4 ± 2.8
	ALT (GPT)	U/L	200 mg	34	17.1 ± 11.5	33	16.9 ± 9.9	-0.4 ± 8.0
			プラセボ	37	15.4 ± 5.0	37	15.6 ± 6.3	0.2 ± 4.5
	γ-GTP	U/L	200 mg	34	17.5 ± 8.4	33	20.1 ± 8.5	2.4 ± 4.9
			プラセボ	37	17.1 ± 8.6	37	17.5 ± 11.1	0.4 ± 4.0
	LDH	U/L	200 mg	34	148.9 ± 30.4	33	143.9 ± 24.7	-5.5 ± 16.7
			プラセボ	37	149.5 ± 22.5	37	142.4 ± 22.6	-7.1 ± 15.2
	ALP	U/L	200 mg	34	197.6 ± 48.9	33	196.6 ± 48.4	-1.8 ± 24.8
			プラセボ	37	195.1 ± 65.3	37	192.9 ± 57.1	-2.2 ± 24.3
	Na	mEq/L	200 mg	34	141.5 ± 1.6	33	141.3 ± 1.9	-0.2 ± 1.9
			プラセボ	37	141.4 ± 1.5	37	141.4 ± 1.8	0.1 ± 1.6
	K	mEq/L	200 mg	34	4.10 ± 0.34	33	4.08 ± 0.26	0.00 ± 0.37
			プラセボ	37	4.04 ± 0.28	37	4.09 ± 0.36	0.05 ± 0.28
	Cl	mEq/L	200 mg	34	104.3 ± 2.0	33	103.8 ± 1.8	-0.3 ± 1.6
			プラセボ	37	103.6 ± 1.7	37	104.0 ± 1.7	0.4 ± 1.8

c） 臨床検査値の異常変動例

臨床検査値の異常変動例を表 2.7.4.3-3 に示す.

臨床検査値の異常変動は，200 mg 群で 5 例［総ビリルビン上昇，WBC 減少，ALT（GPT）上昇，Hb 低下及び尿潜血陽性が各 1 例］にみられた．一方，プラセボ群では臨床検査値の異常変動はみられなかった.

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の異常変動例

治験番号				CN-801-0306				
投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査値		
						ベースライン	3 週	追跡
200 mg	CN-02-09	男性	21	総ビリルビン	0.2～1.2 mg/dL	1.6 ↑	1.8 ↑*	1.4 ↑
	CN-02-13	女性	28	WBC	3300～9000/μL	3600	2800 ↓*	5200
	CN-06-04	男性	24	ALT (GPT)	5～45 U/L	28	51 ↑*	38
	CN-08-02	女性	53	Hb	11.5～15.0 g/dL	11.5	11.2 ↓*	11.9
	CN-18-01	男性	34	尿潜血反応	(-)	(3+)	(2+)*	(-)

*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

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

a)　臨床検査値の変動

臨床検査値の変動例数を表 2.7.4.3-4 に示す．

血液学的検査のいずれの項目においても，ベースライン時に基準値内であった症例が投与後に高値逸脱もしくは低値逸脱する傾向はみられなかった．血液生化学的検査では，総コレステロール及び γ-GTP でベースライン時に基準値内であった症例が投与 52 週後に高値逸脱する傾向がみられた．一方，その他の血液生化学的検査の項目でベースライン時に基準値内であった症例が投与後に高値逸脱もしくは低値逸脱する傾向はみられなかった．

表 2.7.4.3-4　臨床検査値の変動例数（1/2）

治験番号			CN-801-0307					
検査項目		ベースライン	28 週			52 週		
			高値逸脱	基準値内	低値逸脱	高値逸脱	基準値内	低値逸脱
血液学的検査	WBC	高値逸脱	1	3	-	2	2	-
		基準値内	1	42	1	1	40	-
		低値逸脱	-	1	-	-	1	-
	RBC	高値逸脱	1	-	-	1	-	-
		基準値内	-	38	3	-	37	1
		低値逸脱	-	3	4	-	4	3
	Hb	高値逸脱	-	1	-	-	1	-
		基準値内	-	39	2	-	37	1
		低値逸脱	-	1	6	-	2	5
	ヘマトクリット値	高値逸脱	-	1	-	-	1	-
		基準値内	1	38	3	1	36	2
		低値逸脱	-	2	4	-	1	5
	血小板数	高値逸脱	1	-	-	1	-	-
		基準値内	2	46	-	-	45	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	総コレステロール	高値逸脱	4	2	-	2	3	-
		基準値内	2	40	-	6	34	-
		低値逸脱	-	1	-	-	1	-
	総蛋白	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	40	4	-	38	3
		低値逸脱	-	3	2	-	3	2
	BUN	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	44	2	-	43	-
		低値逸脱	-	1	2	-	2	1
	クレアチニン	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	1	47	1	-	45	1
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	総ビリルビン	高値逸脱	1	1	-	1	1	-
		基準値内	1	46	-	-	44	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.3-4　臨床検査値の変動例数（2/2）

治験番号			CN-801-0307					
検査項目		ベースライン	28 週			52 週		
			高値逸脱	基準値内	低値逸脱	高値逸脱	基準値内	低値逸脱
血液生化学的検査	AST (GOT)	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	49	-	1	45	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	ALT (GPT)	高値逸脱	-	1	-	-	1	-
		基準値内	2	46	-	3	42	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	γ-GTP	高値逸脱	1	-	-	1	-	-
		基準値内	4	44	-	9	36	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	LDH	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	43	3	-	43	-
		低値逸脱	-	2	1	-	2	1
	ALP	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	1	48	-	-	46	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	Na	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	49	-	-	46	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-
	K	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	46	1	-	43	1
		低値逸脱	-	2	-	-	2	-
	Cl	高値逸脱	-	-	-	-	-	-
		基準値内	-	49	-	-	46	-
		低値逸脱	-	-	-	-	-	-

b） 臨床検査値の投与前後の変化

臨床検査値の投与前後の変化を表 2.7.4.3-5 に示す.

血液学的検査では，いずれの項目もベースラインからの変化に一定の傾向はみられなかった. 血液生化学的検査では，ベースラインから投与後に γ-GTP 及び ALP の上昇，Na 及び Cl の低下がみられた.

表 2.7.4.3-5　臨床検査値の投与前後の変化（1/3）

治験番号				CN-801-0307					
検査項目		単位	評価時期	測定値		変化量			
				例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間	
血液学的検査	WBC	/μL	ベースライン	56	5896.4 ± 1899.5	-	-	-	
			4 週	55	5449.1 ± 1122.6	54	-487.0 ± 1421.5	-875.0 ～ -99.0	
			16 週	50	5694.0 ± 1597.1	49	-338.8 ± 1177.5	-677.0 ～ -0.5	
			28 週	50	5752.0 ± 1605.5	49	-240.8 ± 1646.1	-713.6 ～ 232.0	
			40 週	49	5740.8 ± 1453.0	48	-208.3 ± 1695.8	-700.7 ～ 284.1	
			52 週	47	5619.1 ± 1487.1	46	-352.2 ± 1513.0	-801.5 ～ 97.1	
	RBC	$\times 10^4$/μL	ベースライン	56	448.3 ± 50.9	-	-	-	
			4 週	55	451.3 ± 45.5	54	1.8 ± 21.4	-4.0 ～ 7.7	
			16 週	50	448.0 ± 53.6	49	-0.4 ± 20.0	-6.1 ～ 5.4	
			28 週	50	446.2 ± 52.5	49	-1.5 ± 23.5	-8.2 ～ 5.3	
			40 週	49	449.1 ± 49.7	48	2.0 ± 20.6	-4.0 ～ 8.0	
			52 週	47	447.8 ± 54.9	46	0.2 ± 23.4	-6.7 ～ 7.1	
	Hb	g/dL	ベースライン	56	13.46 ± 1.61	-	-	-	
			4 週	55	13.56 ± 1.53	54	0.05 ± 0.64	-0.13 ～ 0.22	
			16 週	50	13.54 ± 1.62	49	0.09 ± 0.64	-0.09 ～ 0.27	
			28 週	50	13.50 ± 1.50	49	0.09 ± 0.72	-0.12 ～ 0.29	
			40 週	49	13.53 ± 1.43	48	0.13 ± 0.68	-0.07 ～ 0.33	
			52 週	47	13.57 ± 1.62	46	0.15 ± 0.72	-0.06 ～ 0.36	
	ヘマトクリット値	%	ベースライン	56	40.47 ± 4.59	-	-	-	
			4 週	55	40.72 ± 4.36	54	0.14 ± 2.01	-0.41 ～ 0.69	
			16 週	50	40.69 ± 4.71	49	0.26 ± 1.87	-0.28 ～ 0.79	
			28 週	50	40.44 ± 4.21	49	0.09 ± 2.18	-0.54 ～ 0.71	
			40 週	49	40.61 ± 3.98	48	0.31 ± 2.19	-0.32 ～ 0.95	
			52 週	47	40.41 ± 4.71	46	0.05 ± 2.23	-0.61 ～ 0.71	
	血小板数	$\times 10^4$/μL	ベースライン	56	24.36 ± 4.75	-	-	-	
			4 週	55	23.88 ± 4.44	54	-0.08 ± 2.62	-0.80 ～ 0.63	
			16 週	50	24.81 ± 4.88	49	1.14 ± 2.91	0.31 ～ 1.98	
			28 週	50	24.23 ± 5.05	49	0.53 ± 3.38	-0.44 ～ 1.51	
			40 週	49	24.10 ± 4.99	48	0.37 ± 2.63	-0.39 ～ 1.13	
			52 週	47	24.31 ± 4.60	46	0.34 ± 3.52	-0.71 ～ 1.38	

表 2.7.4.3-5　臨床検査値の投与前後の変化（2/3）

治験番号				CN-801-0307				
検査項目		単位	評価時期	測定値		変化量		
				例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
血液生化学的検査	総コレステロール	mg/dL	ベースライン	56	181.6 ± 37.3	-	-	-
			4 週	55	181.7 ± 36.3	54	0.1 ± 19.1	-5.1 ～ 5.3
			16 週	50	188.4 ± 34.3	49	5.0 ± 22.5	-1.5 ～ 11.4
			28 週	50	185.9 ± 32.9	49	3.1 ± 19.0	-2.4 ～ 8.5
			40 週	49	193.3 ± 39.2	48	10.1 ± 20.8	4.1 ～ 16.2
			52 週	47	188.9 ± 36.2	46	4.6 ± 24.2	-2.5 ～ 11.8
	総蛋白	g/dL	ベースライン	56	7.15 ± 0.38	-	-	-
			4 週	55	7.21 ± 0.32	54	0.06 ± 0.33	-0.03 ～ 0.15
			16 週	50	7.13 ± 0.39	49	-0.01 ± 0.29	-0.09 ～ 0.08
			28 週	50	7.12 ± 0.40	49	-0.01 ± 0.33	-0.10 ～ 0.09
			40 週	49	7.17 ± 0.36	48	0.06 ± 0.32	-0.04 ～ 0.15
			52 週	47	7.14 ± 0.37	46	-0.00 ± 0.30	-0.09 ～ 0.09
	BUN	mg/dL	ベースライン	56	12.3 ± 3.4	-	-	-
			4 週	55	12.7 ± 3.4	54	0.4 ± 2.9	-0.4 ～ 1.2
			16 週	50	11.9 ± 2.8	49	-0.4 ± 3.0	-1.2 ～ 0.5
			28 週	50	11.9 ± 3.2	49	-0.3 ± 3.0	-1.2 ～ 0.5
			40 週	49	12.5 ± 3.6	48	0.3 ± 3.4	-0.6 ～ 1.3
			52 週	47	12.4 ± 3.4	46	0.1 ± 3.4	-0.9 ～ 1.1
	クレアチニン	mg/dL	ベースライン	56	0.705 ± 0.144	-	-	-
			4 週	55	0.696 ± 0.135	54	-0.013 ± 0.056	-0.028 ～ 0.002
			16 週	50	0.703 ± 0.136	49	0.000 ± 0.066	-0.019 ～ 0.019
			28 週	50	0.680 ± 0.125	49	-0.022 ± 0.076	-0.044 ～ 0.000
			40 週	49	0.692 ± 0.146	48	-0.007 ± 0.061	-0.025 ～ 0.011
			52 週	47	0.674 ± 0.139	46	-0.025 ± 0.064	-0.044 ～ -0.006
	総ビリルビン	mg/dL	ベースライン	56	0.76 ± 0.43	-	-	-
			4 週	55	0.68 ± 0.31	54	-0.09 ± 0.33	-0.18 ～ 0.00
			16 週	50	0.62 ± 0.28	49	-0.12 ± 0.34	-0.22 ～ -0.03
			28 週	50	0.59 ± 0.30	49	-0.15 ± 0.40	-0.27 ～ -0.04
			40 週	49	0.62 ± 0.30	48	-0.11 ± 0.42	-0.23 ～ 0.01
			52 週	47	0.65 ± 0.34	46	-0.09 ± 0.40	-0.21 ～ 0.02
	AST (GOT)	U/L	ベースライン	56	20.2 ± 3.8	-	-	-
			4 週	55	20.6 ± 3.8	54	0.3 ± 2.7	-0.4 ～ 1.1
			16 週	50	21.3 ± 4.3	49	0.6 ± 4.2	-0.6 ～ 1.8
			28 週	50	21.6 ± 5.4	49	0.9 ± 5.0	-0.5 ～ 2.3
			40 週	49	21.1 ± 5.1	48	0.5 ± 4.6	-0.9 ～ 1.8
			52 週	47	23.0 ± 6.0	46	2.2 ± 5.6	0.6 ～ 3.9
	ALT (GPT)	U/L	ベースライン	56	16.5 ± 8.3	-	-	-
			4 週	55	17.6 ± 8.5	54	0.5 ± 5.0	-0.9 ～ 1.9
			16 週	50	18.9 ± 9.9	49	1.5 ± 9.6	-1.3 ～ 4.2
			28 週	50	19.4 ± 10.3	49	2.1 ± 10.1	-0.8 ～ 5.0
			40 週	49	19.1 ± 9.1	48	1.9 ± 8.0	-0.4 ～ 4.3
			52 週	47	21.1 ± 11.6	46	4.0 ± 10.5	0.9 ～ 7.1

表 2.7.4.3-5　臨床検査値の投与前後の変化（3/3）

治験番号				CN-801-0307				
検査項目		単位	評価時期	測定値		変化量		
				例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
血液生化学的検査	γ-GTP	U/L	ベースライン	56	17.7 ± 8.6	-	-	-
			4 週	55	22.9 ± 12.1	54	4.0 ± 4.6	2.7 ～ 5.3
			16 週	50	27.1 ± 15.1	49	8.4 ± 12.1	5.0 ～ 11.9
			28 週	50	27.2 ± 15.0	49	8.0 ± 8.4	5.6 ～ 10.4
			40 週	49	27.9 ± 16.2	48	9.9 ± 10.8	6.7 ～ 13.0
			52 週	47	29.1 ± 14.5	46	10.8 ± 9.6	8.0 ～ 13.7
	LDH	U/L	ベースライン	56	156.5 ± 27.3	-	-	-
			4 週	55	157.7 ± 28.1	54	1.2 ± 16.6	-3.3 ～ 5.8
			16 週	50	157.5 ± 24.4	49	-0.7 ± 14.5	-4.8 ～ 3.5
			28 週	50	156.3 ± 25.5	49	-2.0 ± 14.3	-6.1 ～ 2.1
			40 週	49	159.0 ± 26.5	48	0.5 ± 15.7	-4.0 ～ 5.1
			52 週	47	161.8 ± 24.3	46	3.5 ± 15.5	-1.0 ～ 8.1
	ALP	U/L	ベースライン	56	188.2 ± 49.9	-	-	-
			4 週	55	197.3 ± 49.8	54	8.6 ± 16.1	4.3 ～ 13.0
			16 週	50	206.9 ± 51.9	49	21.2 ± 25.5	13.9 ～ 28.5
			28 週	50	206.3 ± 55.1	49	20.2 ± 29.7	11.6 ～ 28.7
			40 週	49	200.0 ± 53.7	48	15.7 ± 28.1	7.6 ～ 23.9
			52 週	47	203.9 ± 50.7	46	18.0 ± 31.0	8.7 ～ 27.2
	Na	mEq/L	ベースライン	56	141.3 ± 1.7	-	-	-
			4 週	55	140.9 ± 1.6	54	-0.5 ± 1.5	-0.9 ～ -0.1
			16 週	50	140.6 ± 1.5	49	-0.7 ± 1.5	-1.1 ～ -0.3
			28 週	50	141.0 ± 1.6	49	-0.3 ± 1.8	-0.8 ～ 0.2
			40 週	49	140.5 ± 1.9	48	-0.9 ± 1.9	-1.4 ～ -0.3
			52 週	47	140.5 ± 1.6	46	-0.8 ± 1.8	-1.4 ～ -0.3
	K	mEq/L	ベースライン	56	3.96 ± 0.25	-	-	-
			4 週	55	4.01 ± 0.31	54	0.04 ± 0.27	-0.03 ～ 0.11
			16 週	50	3.99 ± 0.34	49	0.02 ± 0.35	-0.08 ～ 0.12
			28 週	50	4.09 ± 0.34	49	0.12 ± 0.28	0.04 ～ 0.20
			40 週	49	4.02 ± 0.37	48	0.06 ± 0.32	-0.04 ～ 0.15
			52 週	47	4.04 ± 0.32	46	0.08 ± 0.31	-0.01 ～ 0.17
	Cl	mEq/L	ベースライン	56	103.8 ± 1.8	-	-	-
			4 週	55	103.4 ± 1.4	54	-0.4 ± 2.0	-0.9 ～ 0.1
			16 週	50	102.7 ± 1.8	49	-1.2 ± 2.0	-1.8 ～ -0.6
			28 週	50	103.0 ± 1.4	49	-1.0 ± 1.9	-1.5 ～ -0.4
			40 週	49	102.5 ± 1.8	48	-1.4 ± 2.0	-2.0 ～ -0.9
			52 週	47	102.7 ± 1.7	46	-1.2 ± 1.9	-1.8 ～ -0.6

c） 臨床検査値の異常変動例

臨床検査値の異常変動例を表 2.7.4.3-6 に示す.

臨床検査値の異常変動は，γ-GTP 上昇が 4 例，ALT（GPT）上昇が 3 例，総ビリルビン上昇及び WBC 減少が各 2 例などであった.

表 2.7.4.3-6　臨床検査値の異常変動例（1/3）

治験番号			CN-801-0307				
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査時期	投与量（mg/日）	測定値
CN-02-02	男性	27	ALP	100～325 (U/L)	ベースライン	-	294
					4 週	200	318
					16 週	200	331 ↑*
					28 週	200	334 ↑*
					40 週	200	319
					52 週	200	302
CN-02-04	女性	24	ALT (GPT)	5～45 (U/L)	ベースライン	-	21
					4 週	100	23
					16 週	200	34
					28 週	200	43
					40 週	300	34
					52 週	300	53 ↑*
					追跡	-	19
			γ-GTP	≤30 (U/L)	ベースライン	-	20
					4 週	100	22
					16 週	200	62 ↑*
					28 週	200	52 ↑*
					40 週	300	63 ↑*
					52 週	300	41 ↑*
					追跡	-	18
CN-02-09	男性	21	総ビリルビン	0.2～1.2 (mg/dL)	ベースライン	-	1.1
					4 週	100	1.4 ↑*
					中止時	200	1.6 ↑*

*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

表 2.7.4.3-6　臨床検査値の異常変動例（2/3）

治験番号			CN-801-0307				
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査時期	投与量（mg/日）	測定値
CN-02-14	男性	24	総コレステロール	120～219 (mg/dL)	ベースライン	-	189
					4 週	200	180
					16 週	200	212
					28 週	200	207
					40 週	200	206
					52 週	200	220 ↑*
					追跡	-	214
			AST (GOT)	10～40 (U/L)	ベースライン	-	23
					4 週	200	25
					16 週	200	30
					28 週	200	29
					40 週	200	46 ↑*
					52 週	200	36
			ALT (GPT)	5～45 (U/L)	ベースライン	-	19
					4 週	200	24
					16 週	200	33
					28 週	200	40
					40 週	200	51 ↑*
					52 週	200	56 ↑*
					追跡	-	85 ↑*
CN-03-09	女性	51	γ-GTP	≤30 (U/L)	ベースライン	-	50 ↑
					4 週	200	55 ↑
					16 週	300	51 ↑
					28 週	300	84 ↑
					40 週	300	106 ↑*
					52 週	300	77 ↑
CN-06-04	男性	24	ALT (GPT)	5～45 (U/L)	ベースライン	-	30
					4 週	200	37
					16 週	200	57 ↑*
					28 週	200	49 ↑*
					中止時	200	36
CN-08-02	女性	53	尿糖定性	(-)	ベースライン	-	(-)
					4 週	200	(+)
					16 週	300	(-)
					28 週	300	(4+)*
					追跡	300	(2+)*
					40 週	300	(-)
					52 週	300	(3+)*
					追跡	-	(3+)*
CN-10-07	女性	24	総ビリルビン	0.2～1.2 (mg/dL)	ベースライン	-	0.8
					4 週	100	1.5 ↑*
					16 週	200	0.9
					28 週	200	1.0
					40 週	200	1.3 ↑
					中止時	200	1.0

*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

表 2.7.4.3-6　臨床検査値の異常変動例（3/3）

治験番号			CN-801-0307				
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査時期	投与量（mg/日）	測定値
CN-11-02	女性	26	γ-GTP	≤30 (U/L)	ベースライン	-	17
					4 週	200	32 ↑
					16 週	200	38 ↑
					28 週	200	24
					40 週	200	33 ↑
					52 週	200	48 ↑ *
					追跡	-	26
CN-12-10	女性	32	尿潜血反応	(-)	ベースライン	-	(-)
					4 週	200	(-)
					16 週	200	(+)*
					追跡 1	200	(2+)*
					追跡 2	200	(-)
					28 週	200	(±)
					40 週	200	(-)
					52 週	200	(-)
CN-12-08	女性	24	血小板数	14.0～34.0 ($\times 10^4/\mu L$)	ベースライン	-	36.2 ↑
					4 週	100	35.4 ↑
					16 週	200	40.8 ↑
					28 週	300	38.2 ↑
					40 週	300	45.6 ↑ *
					52 週	300	41.1 ↑ *
					追跡	-	40.7 ↑
			γ-GTP	≤30 (U/L)	ベースライン	-	24
					4 週	100	24
					16 週	200	33 ↑
					28 週	300	28
					40 週	300	51 ↑ *
					52 週	300	70 ↑ *
					追跡	-	27
CN-18-01	男性	35	WBC	3300～9000 (/μL)	ベースライン	-	4300
					4 週	200	4400
					16 週	200	5300
					28 週	200	2900 ↓*
					追跡	200	5800
					40 週	200	4900
					52 週	200	4800
CN-18-06	男性	33	WBC	3300～9000 (/μL)	ベースライン	-	4800
					4 週	200	4500
					16 週	300	4400
					28 週	300	3900
					40 週	300	2600 ↓ *
					追跡	300	4800
					52 週	300	4300
CN-20-09	男性	33	K	3.5～5.0 (mEq/L)	ベースライン	-	4.3
					4 週	200	4.1
					16 週	300	5.4 ↑*
					28 週	300	5.0
					40 週	300	4.6
					52 週	300	4.8

*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

2)　国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験）

(1)　比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）

臨床検査値の要約統計量の推移から，200 mg 群ではベースラインに比し投与 3 週後に血小板数の有意な増加，γ-GTP の有意な上昇，TSH の有意な低下がみられた（血小板数：p = 0.022，γ-GTP：p = 0.008，TSH：p = 0.006，paired t-test）．その他の血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査及び尿検査のいずれの項目においても，投与前後で有意な変化はみられなかった．

臨床検査値の異常変動は，200 mg 群では尿潜血陽性 7 例，トリグリセリド上昇及び TSH 低下各 2 例などであり，プラセボ群では尿潜血陽性 8 例，トリグリセリド上昇，ALT（GPT）上昇，グルコース上昇，P 上昇，TSH 低下及び尿糖陽性各 2 例などであった．

(2)　長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）

臨床検査値の要約統計量の推移から，ベースラインに比し投与 52 週後に有意な変化（$p < 0.05$，paired t-test）が認められた事象は，血液学的検査では，WBC 増加，桿状核球増加，好塩基球増加，単球増加，リンパ球減少，RBC 増加，ヘマトクリット値上昇であり，血液生化学的検査では，トリグリセリド低下，総蛋白低下，アルブミン/グロブリン比上昇，γ-GTP 上昇，Ca 低下，P 低下，尿検査では尿 pH 上昇であった．内分泌学的検査（甲状腺ホルモン関連）では有意な変化は認められなかった．

臨床検査値の異常変動は，ALT（GPT）上昇 6 例，トリグリセリド上昇 5 例，総コレステロール上昇，γ-GTP 上昇，WBC 減少及び尿潜血陽性各 4 例などであった．

3) 臨床検査値評価のまとめ

(1) 血液学的検査

特発性過眠症患者を対象とした国内試験においては，いずれの検査項目でも投与前後で大きな変化はみられなかった．個々の症例では比較対照試験で WBC 減少，Hb 低下が各 1 例にみられ，長期投与試験で WBC 減少が 2 例，血小板数増加が 1 例にみられたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験では比較対照試験でベースラインに比して投与 3 週後に血小板数の有意な増加がみられ（$p = 0.022$，paired t-test），長期投与試験では投与 52 週後に WBC，RBC 及びヘマトクリット値の有意な増加がみられた（WBC : $p = 0.030$，RBC : $p = 0.006$，ヘマトクリット値 : $p = 0.001$，paired t-test）．個々の症例では，WBC の減少が長期投与試験で 4 例，WBC の増加が比較対照試験及び長期投与試験で各 1 例にみられたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

(2) 血液生化学的検査

a) 肝機能検査

特発性過眠症患者を対象とした国内の長期投与試験ではベースラインから投与後にγ-GTP 及び ALP の上昇がみられた．個々の症例では，比較対照試験で総ビリルビン上昇，ALT（GPT）上昇が各 1 例にみられ，長期投与試験でγ-GTP 上昇が 4 例，ALT（GPT）上昇が 3 例，総ビリルビン上昇が 2 例，ALP 上昇及び AST（GOT）上昇が各 1 例にみられた．総ビリルビン上昇の 1 例は被験者の転居による中止のため，追跡不能であった．ALT（GPT）上昇の 1 例は体重増加の影響が考えられ，転帰が未回復のまま追跡終了となったが，その程度は軽度であり，臨床的に問題となるものではないと考えられた．それ以外の症例も臨床的に問題となるものではなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験では比較対照試験及び長期投与試験ともにベースラインに比して投与後にγ-GTP の有意な上昇がみられた（比較対照試験：$p = 0.008$，長期投与試験：$p = 0.031$，paired t-test）．個々の症例では，比較対照試験ではγ-GTP の上昇が 1 例にみられ，長期投与試験では ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，AST（GOT）上昇などがみられたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

b) 腎機能検査

特発性過眠症患者を対象とした国内試験ではいずれの検査項目でも投与前後で大きな変化はみられなかった．個々の症例でも異常変動はみられなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験ではいずれの検査項目でも投与前後で大きな変化はみられなかった．個々の症例では長期投与試験でクレアチニン上昇が 1 例にみられたが，臨床的に問題となるものではなかった．

c） 糖質，蛋白，脂質関連

特発性過眠症患者を対象とした国内試験において，いずれの検査項目でも投与前後で大きな変化はみられなかった．個々の症例では，長期投与試験で総コレステロール上昇が 1 例にみられたが，臨床的に問題となるものではなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験では長期投与試験でベースラインに比し投与後に総蛋白の有意な低下がみられた（総蛋白：$p = 0.001$，paired t-test）．個々の症例では長期投与試験で総コレステロール上昇が 4 例にみられたが，臨床的に問題となるものではなかった．

d） 電解質

特発性過眠症患者を対象とした国内の長期投与試験ではベースラインから投与後に Na 及び Cl 低下がみられた．個々の症例では長期投与試験で K 上昇が 1 例にみられたが，治験期間中に回復しており，臨床的に問題となるものではなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験において，Na，K，Cl のいずれの検査項目でも投与前後で大きな変化はみられなかった．個々の症例でも異常変動はみられなかった．

(3) 尿検査

特発性過眠症患者を対象とした国内試験において，個々の症例では，尿潜血陽性が比較対照試験及び長期投与試験で各 1 例にみられたが，臨床的に問題となるものではなかった．また，長期投与試験で尿糖陽性が 1 例にみられた．本事象の転帰は未回復であったが，合併症である糖尿病の治療薬変更によるものと考えられ，症状も安定していることから追跡終了となった．治験薬との因果関係は否定された．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験において，個々の症例では，尿潜血陽性が比較対照試験で 7 例，長期投与試験で 4 例，尿蛋白陽性及び尿糖陽性が長期投与試験で各 3 例にみられたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

以上，国内試験で γ-GTP 及び ALP の上昇などがみられたが，臨床的に問題となるものはなく，ナルコレプシー患者を対象とした試験より発現頻度が高くなるようなものはなかった．

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

(1) 国内試験

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

I) バイタルサインの投与前後の変化

バイタルサインの投与前後の変化を表 2.7.4.4-1 に示す．

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数は，200 mg 群及びプラセボ群ともに投与前後の平均値に大きな変化はみられなかった．

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの投与前後の変化

治験番号		CN-801-0306				
検査項目	投与群	ベースライン		3 週		変化量
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	Mean ± SD
収縮期血圧（mmHg）	200 mg	34	113.0 ± 14.9	33	112.2 ± 17.9	-0.9 ± 11.4
	プラセボ	37	109.8 ± 12.4	37	105.6 ± 10.1	-4.2 ± 10.9
拡張期血圧（mmHg）	200 mg	34	66.6 ± 11.3	33	64.1 ± 11.9	-2.9 ± 8.0
	プラセボ	37	62.7 ± 10.3	37	60.6 ± 10.5	-2.1 ± 9.7
脈拍数（bpm）	200 mg	34	70.4 ± 7.9	33	68.6 ± 9.0	-2.0 ± 10.9
	プラセボ	37	71.9 ± 10.7	37	68.0 ± 8.0	-4.0 ± 10.1

II) バイタルサインの異常変動例

バイタルサインの異常変動例を表 2.7.4.4-2 に示す．

バイタルサインの異常変動は，200 mg 群ではみられなかった．一方，プラセボ群では拡張期血圧の低下が 1 例，脈拍数の増加が 1 例にみられた．

表 2.7.4.4-2　バイタルサインの異常変動例

治験番号				CN-801-0306				
投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査値		
						ベースライン	1 週	3 週
プラセボ	CN-02-03	女性	21	拡張期血圧	50～89 mmHg	56	38 ↓*	56
	CN-02-06	女性	21	脈拍数	50～109 bpm	60	84*	60

*：異常変動あり，　↓：基準値より低値

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

I)　バイタルサインの投与前後の変化

バイタルサインの投与前後の変化を表 2.7.4.4-3 に示す.

血圧はベースラインからの変化に一定の傾向はみられなかったが，脈拍数は，ベースラインに比し投与後に増加がみられた.

表 2.7.4.4-3　バイタルサインの投与前後の変化

治験番号		CN-801-0307				
検査項目	評価時期	測定値		変化量		
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン	56	113.3 ± 14.2	-	-	-
	4 週	55	116.9 ± 15.1	54	3.1 ± 8.3	0.8 ～ 5.4
	16 週	50	114.5 ± 15.4	49	1.2 ± 7.9	-1.1 ～ 3.4
	28 週	50	115.3 ± 15.4	49	2.6 ± 9.1	-0.0 ～ 5.2
	40 週	49	114.4 ± 14.1	48	1.8 ± 10.1	-1.1 ～ 4.8
	52 週	47	115.2 ± 13.7	46	3.1 ± 8.1	0.7 ～ 5.5
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン	56	64.6 ± 11.4	-	-	-
	4 週	55	67.0 ± 10.1	54	2.5 ± 7.9	0.4 ～ 4.7
	16 週	50	66.5 ± 11.5	49	1.5 ± 9.5	-1.2 ～ 4.2
	28 週	50	68.0 ± 11.2	49	3.4 ± 9.1	0.8 ～ 6.0
	40 週	49	66.2 ± 10.1	48	1.4 ± 9.6	-1.4 ～ 4.1
	52 週	47	67.5 ± 8.8	46	2.5 ± 7.4	0.4 ～ 4.7
脈拍数（bpm）	ベースライン	56	72.5 ± 11.3	-	- -	-
	4 週	55	75.6 ± 10.2	54	3.2 ± 12.3	-0.2 ～ 6.5
	16 週	50	77.1 ± 11.1	49	4.1 ± 13.3	0.2 ～ 7.9
	28 週	50	77.8 ± 11.6	49	5.2 ± 11.3	1.9 ～ 8.4
	40 週	49	78.8 ± 12.8	48	6.1 ± 12.2	2.6 ～ 9.6
	52 週	47	78.1 ± 11.5	46	5.5 ± 12.8	1.7 ～ 9.3

II)　バイタルサインの異常変動例

バイタルサインの異常変動例を表 2.7.4.4-4 に示す.

バイタルサインの異常変動は，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.

表 2.7.4.4-4　バイタルサインの異常変動例（1/4）

治験番号			CN-801-0307				
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査時期 [a]	投与量（mg/日）	測定値
CN-01-01	男性	19	収縮期血圧	90～139 (mmHg)	ベースライン	-	147 ↑
					4 週	200	158 ↑
					8 週	200	160 ↑*
					12 週	200	143 ↑
					52 週	200	130
CN-02-02	男性	27	収縮期血圧	90～139 (mmHg)	ベースライン	-	132
					1 週	200	136
					4 週	200	150 ↑*
					8 週	200	145 ↑*
					12 週	200	131
					16 週	200	145 ↑*
					20 週	200	133
					24 週	200	138
					28 週	200	143 ↑*
					32 週	200	147 ↑*
					36 週	200	142 ↑*
					40 週	200	144 ↑*
					44 週	200	146 ↑*
					48 週	200	150 ↑*
					52 週	200	152 ↑*
					追跡	-	137
			拡張期血圧	50～89 (mmHg)	ベースライン	-	74
					24 週	200	64
					28 週	200	92 ↑*
					32 週	200	73
					52 週	200	82
					追跡	-	74

a：ベースライン，異常変動直前，異常変動判定時，回復時点，52 週/中止時，追跡調査時（実施例のみ）
*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

表 2.7.4.4-4　バイタルサインの異常変動例（2/4）

治験番号			CN-801-0307				
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査時期 [a]	投与量（mg/日）	測定値
CN-02-05	男性	23	収縮期血圧	90～139 (mmHg)	ベースライン	-	107
					1 週	200	125*
					4 週	200	129*
					8 週	200	122*
					12 週	200	113
					16 週	200	116
					20 週	200	129*
					24 週	200	123*
					28 週	200	112
					52 週	300	115
			拡張期血圧	50～89 (mmHg)	ベースライン	-	62
					1 週	200	71*
					4 週	200	73*
					8 週	200	78*
					12 週	200	72
					16 週	200	63
					20 週	200	76*
					24 週	200	74*
					28 週	200	56
					52 週	300	64
			脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	70
					1 週	200	92*
					4 週	200	95*
					8 週	200	105*
					12 週	200	78
					52 週	300	76
CN-02-06	女性	21	脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	62
					1 週	200	77*
					4 週	200	81*
					8 週	200	96*
					12 週	200	94*
					16 週	200	97*
					20 週	300	81*
					24 週	300	75*
					28 週	300	80*
					32 週	300	80*
					36 週	300	88*
					40 週	300	68
					44 週	300	83*
					48 週	300	98*
					52 週	300	85*
					追跡	-	62

a：ベースライン，異常変動直前，異常変動判定時，回復時点，52 週/中止時，追跡調査時（実施例のみ）
*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

表 2.7.4.4-4　バイタルサインの異常変動例（3/4）

治験番号			CN-801-0307				
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査時期 [a]	投与量（mg/日）	測定値
CN-02-09	男性	21	収縮期血圧	90～139 (mmHg)	ベースライン	-	143 ↑
					1 週	200	121*
					4 週	100	141 ↑
					中止時	200	131
			拡張期血圧	50～89 (mmHg)	ベースライン	-	71
					1 週	200	52*
					4 週	100	76
					中止時	200	75
CN-02-13	女性	28	脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	71
					1 週	200	92*
					4 週	200	97*
					8 週	200	80
					32 週	200	86
					36 週	200	96*
					40 週	200	105*
					44 週	200	109*
					48 週	200	91*
					52 週	200	118 ↑*
					追跡	-	89
CN-02-14	男性	24	収縮期血圧	90～139 (mmHg)	ベースライン	-	121
					24 週	200	140 ↑
					28 週	200	144 ↑*
					32 週	200	119
					52 週	200	117
CN-02-15	女性	21	脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	73
					40 週	200	86
					44 週	200	95*
					48 週	200	93*
					52 週	200	77
CN-06-03	男性	40	脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	88
					28 週	200	98
					32 週	200	108*
					36 週	200	116 ↑*
					40 週	200	95
					52 週	300	78
CN-06-04	男性	24	拡張期血圧	50～89 (mmHg)	ベースライン	-	61
					8 週	200	54
					12 週	200	43 ↓*
					16 週	200	64
					中止時	200	70
CN-11-04	女性	18	脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	63
					1 週	200	68
					4 週	200	93*
					8 週	100	86
					52 週	200	75

a：ベースライン，異常変動直前，異常変動判定時，回復時点，52 週/中止時，追跡調査時（実施例のみ）
*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

表 2.7.4.4-4　バイタルサインの異常変動例（4/4）

治験番号			CN-801-0307				
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査項目	基準値	検査時期 [a]	投与量（mg/日）	測定値
CN-11-05	女性	42	脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	90
					32 週	200	83
					36 週	200	107*
					40 週	200	95
					44 週	200	107*
					48 週	200	98
					52 週	200	95
CN-20-06	男性	25	脈拍数	50～109 (bpm)	ベースライン	-	68
					36 週	200	84
					40 週	200	113 ↑*
					44 週	200	88
					52 週	200	73

a：ベースライン，異常変動直前，異常変動判定時，回復時点，52 週/中止時，追跡調査時（実施例のみ）
*：異常変動あり，　↑：基準値より高値，　↓：基準値より低値

2)　体重

(1)　国内試験

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

I)　体重の投与前後の変化

体重の投与前後の変化を表 2.7.4.4-5 に示す．

体重は，200 mg 群及びプラセボ群ともに投与前後の平均値に大きな変化はみられなかった．

表 2.7.4.4-5　体重の投与前後の変化

治験番号		CN-801-0306				
検査項目	投与群	ベースライン		3 週		変化量
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	Mean ± SD
体重（kg）	200 mg	34	59.87 ± 13.55	33	59.11 ± 13.38	-1.02 ± 1.05
	プラセボ	37	58.14 ± 9.49	37	58.09 ± 9.39	-0.04 ± 1.14

II)　体重の異常変動例

体重の異常変動例を表 2.7.4.4-6 に示す．

200 mg 群で 2 例に体重減少がみられた．一方，プラセボ群では体重の異常変動はみられなかった．

表 2.7.4.4-6　体重の異常変動例

治験番号				CN-801-0306		
投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	測定値（kg）		
				ベースライン	3 週	追跡
200 mg	CN-02-02	男性	27	87.3	84.9*	85.0*
	CN-02-08	女性	32	42.9	41.0*	41.0*

*：異常変動あり

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

I)　体重の投与前後の変化

体重の投与前後の変化を表 2.7.4.4-7 に示す.

体重はベースラインに比し投与後に減少がみられた.

表 2.7.4.4-7　体重の投与前後の変化

治験番号		CN-801-0307				
検査項目	評価時期	測定値		変化量		
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
体重（kg）	ベースライン	56	58.12 ± 11.52	-	-	-
	4 週	55	57.67 ± 11.38	54	-1.01 ± 1.23	-1.34 ～ -0.67
	16 週	50	56.36 ± 11.49	49	-1.80 ± 2.13	-2.41 ～ -1.19
	28 週	50	56.21 ± 11.50	49	-1.94 ± 2.85	-2.76 ～ -1.12
	40 週	49	55.93 ± 11.52	48	-1.92 ± 2.57	-2.66 ～ -1.17
	52 週	47	56.39 ± 12.13	46	-1.47 ± 2.73	-2.28 ～ -0.66

II） 体重の異常変動例

体重の異常変動例を表 2.7.4.4-8 に示す.

体重減少が 17 例，体重増加が 3 例にみられた.

表 2.7.4.4-8　体重の異常変動例（1/3）

治験番号			CN-801-0307		
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査時期	投与量（mg/日）	測定値（kg）
CN-01-01	男性	19	ベースライン	-	73.6
			4 週	200	72.6
			16 週	200	75.5
			28 週	200	78.3*
			40 週	200	75.4
			52 週	200	75.0
CN-02-02	男性	27	ベースライン	-	85.2
			4 週	200	83.8
			16 週	200	80.5*
			28 週	200	81.2*
			40 週	200	83.6*
			52 週	200	82.6*
			追跡	-	85.5
CN-02-03	女性	21	ベースライン	-	51.7
			4 週	100	51.1
			16 週	200	48.9*
			28 週	300	47.6*
			40 週	300	47.0*
			52 週	300	48.1*
			追跡	-	49.6*
CN-02-05	男性	23	ベースライン	-	56.4
			4 週	200	54.2*
			16 週	200	53.7*
			28 週	200	54.9
			40 週	300	53.3*
			52 週	300	53.0*
			追跡	-	56.3
CN-02-06	女性	21	ベースライン	-	50.9
			4 週	200	47.9*
			16 週	200	48.0*
			28 週	300	46.3*
			40 週	300	47.6*
			52 週	300	47.7*
			追跡	-	48.9
CN-02-08	女性	32	ベースライン	-	40.6
			4 週	200	39.3
			16 週	300	38.2*
			28 週	300	39.4
			40 週	300	40.9
			52 週	300	40.2
CN-02-09	男性	21	ベースライン	-	64.7
			4 週	100	64.6
			中止時	200	62.6*

*：異常変動あり

表 2.7.4.4-8　体重の異常変動例（2/3）

治験番号			CN-801-0307		
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査時期	投与量（mg/日）	測定値（kg）
CN-02-12	男性	39	ベースライン	-	51.7
			4 週	200	50.4
			16 週	200	47.7*
			28 週	200	47.5*
			40 週	200	47.7*
			52 週	300	48.0*
			追跡	-	49.0*
CN-02-13	女性	28	ベースライン	-	48.7
			4 週	200	47.9
			16 週	200	47.8
			28 週	200	46.6*
			40 週	200	47.4
			52 週	200	45.7*
			追跡	-	47.3
CN-02-14	男性	24	ベースライン	-	81.7
			4 週	200	83.3
			16 週	200	84.5*
			28 週	200	86.8*
			40 週	200	87.2*
			52 週	200	89.6*
			追跡	-	89.9*
CN-02-15	女性	21	ベースライン	-	57.7
			4 週	200	56.0
			16 週	200	57.4
			28 週	200	57.1
			40 週	200	57.1
			52 週	200	55.2*
			追跡	-	56.1*
CN-02-16	男性	31	ベースライン	-	47.8
			4 週	100	47.7
			16 週	100	47.6
			28 週	200	51.5*
			40 週	300	49.1
			52 週	300	47.5
CN-02-17	男性	25	ベースライン	-	61.2
			4 週	100	61.5
			16 週	100	58.2*
			28 週	100	61.5
			40 週	100	59.5
			52 週	100	59.3
CN-02-18	男性	25	ベースライン	-	64.0
			4 週	200	62.7
			16 週	200	58.8*
			追跡	200	59.3*
			28 週	200	58.7*
			40 週	200	57.4*
			52 週	200	58.3*
			追跡	-	59.0*

*：異常変動あり

表 2.7.4.4-8　体重の異常変動例（3/3）

治験番号			CN-801-0307		
被験者識別コード	性別	年齢（歳）	検査時期	投与量（mg/日）	測定値（kg）
CN-06-04	男性	24	ベースライン	-	68.0
			4 週	200	68.4
			16 週	200	66.2
			28 週	200	60.1*
			中止時	200	57.8*
			追跡	-	58.6*
CN-10-07	女性	24	ベースライン	-	46.5
			4 週	100	46.1
			16 週	200	43.5*
			28 週	200	44.0*
			40 週	200	43.9*
			52 週	200	42.6*
			追跡 1	-	42.9*
			追跡 2	-	43.2*
CN-11-02	女性	26	ベースライン	-	44.6
			4 週	200	44.8
			16 週	200	43.2
			28 週	200	42.0*
			40 週	200	42.0*
			52 週	200	41.3*
			追跡 1	-	41.9*
			追跡 2	-	41.5*
CN-11-04	女性	18	ベースライン	-	57.8
			4 週	200	55.0*
			16 週	200	53.4*
			28 週	200	51.8*
			40 週	200	54.3*
			52 週	200	55.0*
			追跡	-	54.0*
CN-11-05	女性	42	ベースライン	-	53.1
			4 週	200	51.7
			16 週	200	47.1*
			28 週	200	47.2*
			40 週	200	49.3*
			52 週	200	46.5*
			追跡 1	-	48.5*
			追跡 2	-	49.5*
CN-14-03	男性	24	ベースライン	-	58.9
			4 週	100	57.0
			16 週	200	56.2
			28 週	200	55.0*
			40 週	200	54.3*
			追跡 1	200	54.2*
			追跡 2	200	52.7*
			52 週	200	53.6*
			追跡	-	54.7*

*：異常変動あり

3)　心電図

(1)　国内試験

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

200 mg 群及びプラセボ群ともに 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった．

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

12 誘導心電図検査の異常が認められた 2 例について以下に示す．

症例 CN-02-16（男性，31 歳）は投与 196 日目に心電図異常（PR 時間の短縮，デルタ波の出現等）が認められた．他院での精密検査の結果，先天的な副伝導路による早期興奮症候群と診断された．投与 371 日目及び追跡調査時（投与終了後 35 日目）にも同様の心電図異常が認められ，原因が先天的である可能性が考えられることから，治験薬との因果関係は「関連がない」と判定され，これ以上の追跡調査は不要と判断された．

症例 CN-06-03（男性，40 歳）は投与 281 日目に V2 陰性 T 波が認められた．次の来院時（投与 302 日目）に追跡調査を実施した結果，異常が認められなかった．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．

4)　国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験）

(1)　比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）

バイタルサイン及び体重の要約統計量の推移から，200 mg 群では収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温は，投与前後で大きな変化はみられなかったが，体重はベースラインに比し投与 3 週後に有意な減少がみられた（p = 0.000，paired t-test）．一方，プラセボ群ではベースラインに比し投与 3 週後に拡張期血圧の有意な低下がみられた（p = 0.013，paired t-test）．

バイタルサインの異常変動は，200 mg 群で体温上昇が 2 例，収縮期血圧の低下，拡張期血圧の低下，脈拍数の増加が各 1 例にみられた．一方，プラセボ群では異常変動はみられなかった．

また，200 mg 群及びプラセボ群ともに体重及び 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった．

(2)　長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）

バイタルサイン及び体重の要約統計量の推移から，収縮期血圧及び拡張期血圧はベースラインに比して投与 52 週後に有意に上昇し（収縮期：p = 0.004，拡張期：p = 0.001，paired t-test），脈拍数は 28 週及び 52 週後に有意な増加が認められた（28 週：p = 0.002，52 週：p = 0.000，paired t-test）．体温は投与前後で有意な変化はみられなかった．また，体重はベースラインに比し投与 12 週後及び 28 週後で有意な減少がみられたが（12 週：p = 0.006，28 週：p = 0.002，paired t-test），52 週では有意差はみられなかった．

バイタルサイン及び体重の異常変動は，体温の上昇が 5 例，収縮期血圧の上昇が 4 例，拡張期血圧の上昇が 3 例，脈拍数増加が 1 例にみられ，体重増加及び減少が各 2 例にみられた．

また，12 誘導心電図検査の異常が認められた 1 例について以下に示す．

症例 L-YCN-1（女性，56 歳）は投与 245 日目に心電図異常（頻脈）が認められた．本事象と治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定されたが，その程度は軽度であり，308 日目の検査では異常所見は認められず回復した．

5)　C-SSRS

(1)　国内試験

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

ベースラインで過去に自殺念慮がみられた被験者は 6 例（200 mg 群 3 例，プラセボ群 3 例）であったが，いずれも 1 週及び 3 週で自殺念慮はみられなかった．また，ベースラインで過去に自殺行動がみられた被験者は 3 例（200 mg 群 2 例，プラセボ群 1 例）であったが，いずれも 1 週及び 3 週で自殺念慮及び自殺行動ともにみられなかった．

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

ベースラインで過去に自殺念慮又は自殺行動がみられた 3 例(CN-04-06, CN-08-02, CN-13-06)について以下に示す．

ベースラインで過去に自殺念慮がみられた症例 CN-04-06 は投与後に自殺念慮及び自殺行動ともにみられなかった．

ベースラインで過去に自殺行動がみられた症例 CN-08-02 は投与後に自殺念慮及び自殺行動ともにみられなかった．

ベースラインで過去に自殺念慮及び自殺行動がみられた症例 CN-13-06 は 4 週（中止時）で自殺念慮がみられた．当該症例の自殺念慮に関する C-SSRS 一覧を表 2.7.4.4-9 に示す．本症例は有害事象（うつ病）により 4 週で中止となった．

表 2.7.4.4-9　自殺念慮に関する C-SSRS 一覧

治験番号		CN-801-0307				
被験者識別コード	評価時期	自殺念慮				
		1. 死んでしまいたいという願望	2. 積極的な自殺念慮（具体性なし）	3. 積極的な自殺念慮［自殺方法の考えあり（計画はなし），実行する意思なし］	4. 積極的な自殺念慮（実行する意思が多少あるが，具体的な計画はない）	5. 積極的な自殺念慮（具体的な計画および実行する意思あり）
CN-13-06	ベースライン	はい	いいえ	-	-	-
		消えちゃったらいいな	-	-	-	-
	中止時	はい	いいえ	-	-	-
		このままなかった事になったらいいな	-	-	-	-

治験番号		CN-801-0307						
被験者識別コード	評価時期	自殺念慮の度合い						
		最も深刻な自殺念慮						
		タイプ No.	自殺念慮の内容	頻度	持続時間	制御	抑止要因	自殺念慮の理由
CN-13-06	ベースライン	1. 死んでしまいたいという願望	消えちゃったらいいな	(4) 毎日 / ほとんど毎日	(3) 1〜4 時間/かなりの間	(5) 考えを抑えられない	(3) 抑止要因により，自殺を思いとどまったかどうかわからない	(4) 苦痛を終わらせる（その苦痛や感情に耐えて生きていくことができなかった）という理由がほとんど
	中止時	1. 死んでしまいたいという願望	すべての事がなかったことになったらいい	(3) 週 2〜5 回	(2) 1 時間未満/しばらくの間	(2) 少し難しいが，考えを抑えられる	(2) 抑止要因により，おそらく自殺を思いとどまった	(1) 誰かの注意を引く，復讐する，反応を得るという理由のみ

6) バイタルサイン，体重，心電図及び C-SSRS のまとめ

(1) バイタルサイン

国内の比較対照試験及び長期投与試験で，収縮期血圧及び拡張期血圧ともに投与前後で大きな変化はみられなかった．個々の症例では，長期投与試験で収縮期血圧の上昇が 4 例，低下が 1 例，拡張期血圧の上昇及び低下が各 2 例にみられたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

脈拍数は長期投与試験でベースラインに比して投与後に増加がみられた．個々の症例では，長期投与試験で脈拍数増加が 8 例にみられたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内の長期投与試験では，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数ともにベースラインに比して投与後に有意な上昇又は増加がみられた（収縮期血圧：$p = 0.004$，拡張期血圧：$p = 0.001$，脈拍数：$p = 0.000$，paired t-test）．個別の症例では，収縮期血圧の上昇が長期投与試験で 4 例，拡張期血圧の上昇が長期投与試験で 3 例，収縮期血圧の低下及び拡張期血圧の低下が比較対照試験で各 1 例，脈拍数増加が比較対照試験及び長期投与試験で各 1 例にみられたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

(2) 体重

体重は国内の長期投与試験でベースラインに比して投与後に減少がみられた．個々の症例では，体重減少が比較対照試験で 2 例，長期投与試験で 17 例にみられた．長期投与試験の減少例 17 例のうち，1 例は被験者の転居による中止のため，追跡不能であった．残る 16 例中 10 例は転帰が未回復又は軽快で追跡終了となったが，これらの程度はすべて軽度であり，臨床的に問題となるものではないと考えられた．それ以外の症例も臨床的に問題となるものではなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験では，比較対照試験でベースラインに比して投与 3 週後に有意な体重減少がみられ（$p = 0.000$，paired t-test），長期投与試験でベースラインに比して投与 12 週後及び 28 週後に有意な体重減少がみられたが（12 週：$p = 0.006$，28 週：$p = 0.002$，paired t-test），52 週では有意な差はみられなかった．個々の症例では，体重減少が長期投与試験で 2 例にみられたが，臨床的に問題となるものではなかった．

(3) 心電図

国内の長期投与試験で PR 時間の短縮・デルタ波の出現及び V2 陰性 T 波が各 1 例にみられたが，臨床的に問題となるものではなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内試験では，長期投与試験で頻脈が 1 例にみられたが，治験期間中に回復しており，臨床的に問題となるものではなかった．

(4) C-SSRS

国内の比較対照試験の 200 mg 群でベースライン時に過去に自殺念慮がみられた症例 3 例及び過去に自殺行動がみられた症例 2 例（1 例は重複）はいずれも投与後に自殺念慮又は自殺行動はみられなかった．長期投与試験でベースライン時に過去に自殺念慮がみられた症例 2 例及び過去に自殺行動がみられた症例 2 例（1 例は重複）のうち，2 例は投与後に自殺念慮又は自殺行動はみられなかった．1 例は 4 週（中止時）で自殺念慮がみられ，4 週時にうつ病にて治験を中止し，うつ病は治験薬投与中止後に回復した．

以上，国内試験で収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇，脈拍数の増加，心電図異常などがみられたが，臨床的に問題となるものはなく，ナルコレプシー患者を対象とした試験の結果と大きな違いはなかった．なお，国内の長期投与試験では先行した比較対照試験及びナルコレプシー患者を対象とした国内試験と比べて体重減少の発現頻度の増加がみられた．その多くは転帰が未回復又は軽快であったが，程度はすべて軽度であり，中止に至ったものはなく，臨床的に問題となるものではないと考えられた．

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

1)　内因性要因別の有害事象及び副作用

(1)　国内試験

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

内因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-1 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.

なお，両群ともに診断名では「特発性過眠症 with LST」の例数が少なかったため，診断名別の有害事象及び副作用の発現頻度について評価できなかった.

表 2.7.4.5-1　内因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-801-0306			
		有害事象		副作用	
投与群		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	- / 0　-	- / 0　-	- / 0　-	- / 0　-
	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)

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

内因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-2 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.

なお，診断名では「特発性過眠症 with LST」の例数が少なかったため，診断名別の有害事象及び副作用の発現頻度について評価できなかった.

表 2.7.4.5-2　内因性要因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	- / 0　-	- / 0　-
	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)

a：症例 CN-12-04 は，ベースラインの BMI，JESS 合計スコアが欠損しているため，不明に分類して集計した.

(2)　国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験）

a)　比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）

内因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-3 に示す.

200 mg 群の有害事象の発現頻度は，性別では「女性」，合併症の有無別では「有」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 2.7.4.5-3　内因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-0301			
		有害事象		副作用	
投与群		200 mg	プラセボ	200 mg	プラセボ
評価例数		45	50	45	50
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	14 / 20　(70.0)	13 / 21　(61.9)	8 / 20　(40.0)	10 / 21　(47.6)
	女	25 / 25　(100.0)	25 / 29　(86.2)	18 / 25　(72.0)	13 / 29　(44.8)
年齢（歳）	＜20	3 / 3　(100.0)	1 / 3　(33.3)	1 / 3　(33.3)	1 / 3　(33.3)
	20 ≤　＜40	29 / 35　(82.9)	27 / 35　(77.1)	20 / 35　(57.1)	16 / 35　(45.7)
	40 ≤	7 / 7　(100.0)	10 / 12　(83.3)	5 / 7　(71.4)	6 / 12　(50.0)
罹病期間（年）	＜10	14 / 18　(77.8)	14 / 17　(82.4)	10 / 18　(55.6)	8 / 17　(47.1)
	10 ≤	25 / 27　(92.6)	24 / 33　(72.7)	16 / 27　(59.3)	15 / 33　(45.5)
合併症	有	11 / 11　(100.0)	11 / 12　(91.7)	8 / 11　(72.7)	7 / 12　(58.3)
	無	28 / 34　(82.4)	27 / 38　(71.1)	18 / 34　(52.9)	16 / 38　(42.1)

b)　長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）

内因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-4 に示す.

有害事象及び副作用の発現頻度は性別，年齢，罹病期間又は合併症の有無のいずれの因子においても有意差はみられなかった.

表 2.7.4.5-4　内因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-0302			
		有害事象		副作用	
評価例数		63		63	
背景因子		発現例/例数（%）	検定 [a]	発現例/例数（%）	検定 [a]
性別	男性	35/37 (94.6)	p = 0.507	32/37 (86.5)	p = 0.386
	女性	26/26 (100.0)		25/26 (96.2)	
年齢（歳）	＜20	2/2 (100.0)	χ^2 = 0.205 p = 0.902	2/2 (100.0)	χ^2 = 1.508 p = 0.470
	20 ≤　＜40	37/38 (97.4)		33/38 (86.8)	
	40 ≤	22/23 (95.7)		22/23 (95.7)	
罹病期間（年）	＜10	16/16 (100.0)	p = 1.000	15/16 (93.8)	p = 1.000
	10 ≤	45/47 (95.7)		42/47 (89.4)	
合併症	有	36/38 (94.7)	p = 0.513	35/38 (92.1)	p = 0.674
	無	25/25 (100.0)		22/25 (88.0)	

a：Fisher's exact test 又は χ^2 検定

2） 内因性要因による影響のまとめ

国内の比較対照試験では，性別では「男性」，合併症の有無別では「無」の患者で有害事象及び副作用の発現頻度が高くなる傾向が示唆された．長期投与試験では，有害事象の発現頻度はいずれの内因性要因においても大きな違いはみられず，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」の患者で高くなる傾向が示唆された．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内の比較対照試験では，性別では「女性」，合併症の有無別では「有」の患者で有害事象及び副作用の発現頻度が高くなる傾向が示唆された．長期投与試験での有害事象及び副作用の発現頻度は，いずれの内因性要因においても有意な差はみられなかった．

以上より，各試験において性別，合併症の有無別等，有害事象及び副作用の発現頻度が高くなる傾向が示唆された要因もあったが，試験間での一定の傾向はみられず，モダフィニルの安全性に対し，内因性要因による大きな影響はないものと考えられる．

2.7.4.5.2　外因性要因

1)　外因性要因別の有害事象及び副作用

(1)　国内試験

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

外因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-5 に示す.

両群ともに併用薬の有無別では「有」の例数が, また, 200 mg 群の前治療薬の有無別では「有」の例数が少なかったため，有害事象及び副作用の発現頻度について言及できなかった.

表 2.7.4.5-5　外因性要因別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-801-0306			
		有害事象		副作用	
投与群		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（%）
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)　長期投与試験（治験番号 CN-801-0307［資料番号 5.3.5.2-1-1］）

併用薬の有無別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-6 に示す.

有害事象及び副作用の発現頻度は併用薬の有無で大きな違いはみられなかった.

表 2.7.4.5-6　併用薬の有無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（%）
併用薬	有	15 / 15　(100.0)	11 / 15　(73.3)
	無	39 / 42　(92.9)	33 / 42　(78.6)

(2)　国内参考資料（ナルコレプシー患者を対象とした国内試験）

a)　比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）

前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-7 に示す.

200 mg 群の有害事象の発現頻度は前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別で大きな違いはみられなかった.

200 mg 群の副作用の発現頻度は前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別では「無」でやや高い傾向であった.

表 2.7.4.5-7　前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-0301			
		有害事象		副作用	
投与群		200 mg	プラセボ	200 mg	プラセボ
評価例数		45	50	45	50
背景因子		発現例/例数（%）	発現例/例数（%）	発現例/例数（%）	発現例/例数（%）
前治療薬（抗 EDS 薬）	有	13 / 15　(86.7)	12 / 18　(66.7)	7 / 15　(46.7)	11 / 18　(61.1)
	無	26 / 30　(86.7)	26 / 32　(81.3)	19 / 30　(63.3)	12 / 32　(37.5)

b)　長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）

前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.5-8 に示す.

有害事象及び副作用の発現頻度は前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別で有意な差はみられなかった.

表 2.7.4.5-8　前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別の有害事象及び副作用発現頻度

治験番号		CN-0302			
		有害事象		副作用	
評価例数		63		63	
背景因子		発現例/例数（%）	検定 [a]	発現例/例数（%）	検定 [a]
前治療薬（抗 EDS 薬）	有	49/51 (96.1)	p = 1.000	47/51 (92.2)	p = 0.320
	無	12/12 (100.0)		10/12 (83.3)	

a：Fisher's exact test

2） 外因性要因による影響のまとめ

国内の比較対照試験では，前治療薬の有無別及び併用薬の有無別では各層の例数に偏りがあるため，有害事象及び副作用の発現頻度については言及できなかった．長期投与試験では，有害事象及び副作用の発現頻度は併用薬の有無別で大きな違いはみられなかった．

一方，ナルコレプシー患者を対象とした国内の比較対照試験では，200 mg 群の有害事象の発現頻度は前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別で大きな違いはみられなかった．副作用の発現頻度は前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別では「無」の患者で高くなる傾向が示唆された．長期投与試験での有害事象及び副作用の発現頻度は，前治療薬（抗 EDS 薬）の有無別で有意な差はみられなかった．

以上より，モダフィニルの安全性に対し，前治療薬（抗 EDS）の服用歴の有無及び併用薬による大きな影響はないものと考えられる．

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤は，一部薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される．また，本剤は CYP2C9，CYP2C19 を阻害し，CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 を誘導すると考えられている．なお，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」の適応で一部変更承認以降，本剤の薬物相互作用に関する試験は実施しておらず，新たな注意喚起が必要となる安全性管理情報の入手もなかった．

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

特発性過眠症患者を対象とした国内の臨床試験並びにこれまでに実施された本剤の国内の臨床試験において，妊婦への投与は報告されなかった．

ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気を対象とした使用成績調査においては，妊婦への投与症例が 2 例収集された．そのうち出生時の調査が可能であった 1 例は，正常分娩されており，母子ともに副作用は認められなかった．なお，授乳婦に投与された症例の報告はない．

一方，海外の自発報告では，これまでに妊娠時曝露が 267 例報告され，その内訳は重篤 63 例，非重篤 204 例であった．定期的安全性最新報告（PSUR）（1994 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 31 日）では，妊娠時曝露 267 例，先天異常 52 例，新生児有害事象 9 例，自然流産 33 例が報告されている．また，本剤並びに本剤の異性体である armodafinil を対象とした妊娠登録システムを通じ，米国での妊娠曝露とその結果についての積極的な調査が継続され，2010 年 2 月 19 日以降，133 人が登録され，120 胎児のうち 102 件の生児出生と 16 件の自然流産と 2 件の中絶が報告されている．

Teva 社はこの登録制度において主要な先天異常のシグナルが検出されたとして，2019 年 2 月に企業中核安全性情報（CCSI）を改訂し，「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人」を禁忌に設定している．以下に禁忌を抜粋して記載した（下線部追加）．

CCSI：
禁忌；
・モダフィニル又は添加物に対する過敏症のある患者
・妊娠又は妊娠している可能性のある婦人

しかしながら，国内において先天異常に関する副作用は報告されていないこと，また妊娠登録システムを利用した調査は現在も継続中で，今後情報が変更される可能性があることから，市販されているモディオダール錠の添付文書（2018 年 9 月改訂）は改訂していない．なお，妊婦及び授乳婦への投与については，市販されているモディオダール錠の添付文書において，「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」並びに「授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること」と記載し，注意喚起している．

2.7.4.5.5　過量投与

特発性過眠症患者を対象とした国内の臨床試験並びにこれまでに実施された本剤の国内の臨床試験において，対象患者への過量投与の報告はなかった．

また，ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気を対象とした使用成績調査において，本剤を含む複数の薬剤を多量に服用した双極 2 型障害を合併する症例が 1 例報告された．当該患者は傾眠傾向が認められ入院したが，翌日には覚醒し，会話可能となり，精神状態も安定していることから退院となった．

一方，海外では PSUR（1994 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 31 日）より，115 例の過量服用の報告がある．

なお，Teva 社が作成する CCSI には過量投与に関して以下の記載があり，現在，市販されているモディオダール錠の添付文書（2018 年 9 月改訂）も同様の記載としている．

CCSI：
過量投与；
モダフィニル単剤又は他の薬剤との併用での過量投与により死亡例が報告されている．モダフィニル単剤又は他の薬剤との併用によるモダフィニル過量投与例にて高頻度で認められる症状は，不眠症；落ち着きのなさ，失見当識，錯乱，激越，不安，興奮及び幻覚等の中枢神経系症状；悪心及び下痢等の消化器症状；頻脈，徐脈，高血圧及び胸痛等の心血管系症状であった．

2.7.4.5.6　薬物乱用

1)　国内の臨床試験

ナルコレプシー患者を対象とした国内の比較対照試験（治験番号 CN-0301［資料番号 5.3.5.4-1］）及び 52 週間の長期投与試験（治験番号 CN-0302［資料番号 5.3.5.4-2］）で依存性調査を行ったところ，依存性を示す結果は認められなかった（2.7.6.10 項及び 2.7.6.11 項参照）．

上記試験以降，国内における本剤の臨床試験で依存性に関する調査は実施していない．

2)　国内の市販後調査成績

ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気を対象とした使用成績調査において，8 週間の投与が終了もしくは中止された 1169 例のうち，79 例で投与終了時の依存性調査が実施され，56 例で投与終了 1 週後の依存性調査が実施された．その結果，本剤による依存形成を示す結果は認められなかった．

なお，現在までに薬物依存又は薬物乱用が疑われる症例は報告されていない．

3)　海外の市販後調査成績

PSUR（1994 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 31 日）では，74 例の薬物乱用又は薬物依存の報告がある．

Haight Ashbury Free Clinics で実施された「モダフィニルの市販後の誤用/乱用調査プログラム（1999 年 1 月～2007 年 3 月）」の結果から，Teva 社はモダフィニルの乱用はある地方に限局されるものではなく，また注目に値しないと結論付けている．なお，臨床試験では本剤の乱用の可能性は低いことが報告されており，Teva 社が作成する CCSI においても，本剤の乱用に関して同様の記載がある．

CCSI：
乱用・誤用・転用

モダフィニルの試験では薬物依存の可能性は低いことが示されたが，長期使用によって薬物依存を起こす可能性が完全に否定されたわけではない．

アルコール，薬物又は違法な物質の乱用の既往歴のある患者にはモダフィニルの使用にあたって注意すること．

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

特発性過眠症患者を対象とした国内の臨床試験及びこれまでに実施された本剤の国内の臨床試験並びに製造販売後において，離脱症状及び反跳現象の症例報告はない.

海外の PSUR（1994 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 31 日）では，離脱症状に関連する可能性のある副作用が 62 例報告されているが，発現した症状に特定の傾向はみられなかった.

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

特発性過眠症患者を対象とした国内の臨床試験及びこれまでに実施された本剤の国内の臨床試験並びに製造販売後において，自動車運転及び機械操作に対する影響に関する情報は得られていない.

海外の PSUR（1994 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 31 日）では，6 例の運転能力障害者の報告がある.

本剤は EDS を抑える目的で開発された薬剤であり, 眠気を引き起こす可能性は少ないと考える. しかし，眠気の程度によっては本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さないことがあるため，自動車運転及び機械操作に影響を与える可能性が考えられる.

2.7.4.6　市販後データ

1) 国内市販後データ

本剤は，国内では 2007 年 1 月に「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」の適応で承認されている．市販後は本剤が投与された全例を対象に使用成績調査を実施し，2007 年 3 月から 2009 年 1 月までに 3365 例が登録され，3293 例の調査票を回収し，調査を終了した．

また，使用成績調査の観察期間である 8 週経過時点で本剤が継続投与されている症例の一部については，その後引き続き 52 週後まで観察する長期特定使用成績調査を実施し，2011 年 7 月までに 242 例の調査票を回収し，調査を終了した．

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」の適応で一部変更承認されている．市販後は本剤が投与された症例を対象に長期特定使用成績調査（観察期間 1 年間）を実施し，2012 年 3 月から 2015 年 8 月までに 310 例が登録され，302 例の調査票を回収し，調査を終了した．

再審査期間は，「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」の適応については 2017 年 1 月に終了し，2017 年 4 月に医薬品再審査申請書を提出し，2018 年 6 月に医薬品再審査結果通知書を受領した．また，「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」の適応については 2017 年 9 月に終了し，2017 年 12 月に医薬品再審査申請書を提出し，2019 年 9 月に医薬品再審査結果通知書を受領した．

(1) 使用成績調査（観察期間 8 週間）[資料番号 5.3.6-1]

「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」を対象に行った使用成績調査において，調査票を回収した 3293 例から，契約違反等の 438 例を除外した 2855 例を安全性解析対象とした．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．ナルコレプシー以外の疾患の主なものは，特発性過眠症 152 例（5.3%），過眠症 22 例（0.8%），睡眠時無呼吸症候群 11 例（0.4%）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（最小値～最大値，以下同様））歳であった．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．

当該調査期間にみられた副作用・感染症の発現状況一覧表を表 2.7.4.6-1 に示す．

副作用は 2855 例中 560 例（19.6%）に 839 件認められ，程度が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 例であり，その他は軽度又は中等度であった．発現率 1%以上の副作用は，頭痛 200 例（7.0%），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%）であり，いずれも使用上の注意より予測可能なもの（既知）であった．使用上の注意より予測できない（未知）副作用は 84 件認められ，そのうち 2 件以上報告のあったものは，無力症，腹部膨満，肝機能異常（以上各 3 件），胸部不快感，異常感，薬剤逆説反応，入眠時幻覚，悪夢，チック，健忘，記憶障害，呼吸困難，アトピー性皮膚炎，眼痛，霧視，交通事故，血中甲状腺刺激ホルモン増加（以上各 2 件）であった．

器官別大分類では，神経系障害 249 例（8.7%），胃腸障害 151 例（5.3%），一般・全身障害および投与局所の状態 87 例（3.0%），精神障害 74 例（2.6%），心臓障害 63 例（2.2%），代謝および栄養状態 45 例（1.6%），皮膚および皮下組織障害 32 例（1.1%）及び臨床検査 30 例（1.1%）であった.

当該調査期間に死亡例の報告はなかった.

重篤な副作用は 12 例に 18 件認められ，そのうち未知の副作用は，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，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．転帰については, 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.

また，使用上の注意の「重大な副作用」に記載している中毒性表皮壊死融解症（TEN），皮膚粘膜眼症候群［スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）］，多形紅斑，薬剤性過敏症症候群，ショック，アナフィラキシーの報告はなかった.

以上の結果より，重篤な副作用又は未知の副作用のいずれも集積例数が少ないことから，使用上の注意の改訂等，新たな安全対策上の措置は必要ないと判断した.

表 2.7.4.6-1　副作用・感染症の発現状況一覧表（1/4）

MedDRA/J version：21.1

	安全性解析対象例			
	2855			
	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数
副作用	560 (19.6)	467	85	7
一般・全身障害および投与部位の状態	87 (3.0)	80	7	
口渇	61 (2.1)	58	3	
倦怠感	7 (0.2)	7		
末梢性浮腫	5 (0.2)	5		
無力症	3 (0.1)	1	2	
胸部不快感	2 (0.1)	2		
胸痛	2 (0.1)	2		
異常感	2 (0.1)	2		
発熱	2 (0.1)	2		
薬剤逆説反応	2 (0.1)	1	1	
悪寒	1 (0.0)	1		
疲労	1 (0.0)	1		
熱感	1 (0.0)	1		
歩行障害	1 (0.0)		1	
腋窩痛	1 (0.0)	1		
精神障害	74 (2.6)	57	15	2
不眠症	27 (0.9)	21	5	1
初期不眠症	11 (0.4)	11		
うつ病	7 (0.2)	4	3	
不安	5 (0.2)	4	1	
気分変化	5 (0.2)	5		
抑うつ気分	4 (0.1)	4		
入眠時幻覚	2 (0.1)	1	1	
悪夢	2 (0.1)		2	
落ち着きのなさ	2 (0.1)	1	1	
チック	2 (0.1)	2		
不快気分	1 (0.0)		1	
幻覚	1 (0.0)			1
易刺激性	1 (0.0)	1		
気力低下	1 (0.0)	1		
躁病	1 (0.0)	1		
中期不眠症	1 (0.0)	1		
パニック発作	1 (0.0)		1	
パニック反応	1 (0.0)	1		
身体疾患による睡眠障害，不眠症型	1 (0.0)	1		
自殺念慮	1 (0.0)	1		
緊張	1 (0.0)	1		
過剰警戒	1 (0.0)	1		
感情不安定	1 (0.0)		1	
不安障害	1 (0.0)		1	

表 2.7.4.6-1　副作用・感染症の発現状況一覧表（2/4）

MedDRA/J version：21.1

	安全性解析対象例			
	2855			
	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数
神経系障害	249 (8.7)	209	36	4
頭痛	200 (7.0)	175	21	4
浮動性めまい	17 (0.6)	13	4	
傾眠	14 (0.5)	10	4	
カタプレキシー	7 (0.2)	3	4	
振戦	5 (0.2)	4	1	
健忘	2 (0.1)		2	
頭部不快感	2 (0.1)	2		
感覚鈍麻	2 (0.1)	2		
記憶障害	2 (0.1)	1	1	
錯感覚	2 (0.1)	2		
意識変容状態	1 (0.0)		1	
味覚異常	1 (0.0)	1		
眼振	1 (0.0)	1		
痙攣発作	1 (0.0)	1		
失神	1 (0.0)	1		
一過性脳虚血発作	1 (0.0)	1		
睡眠の質低下	1 (0.0)	1		
胃腸障害	151 (5.3)	126	23	2
悪心	84 (2.9)	67	16	1
腹部不快感	14 (0.5)	12	2	
下痢	14 (0.5)	12	1	1
腹痛	7 (0.2)	6	1	
上腹部痛	7 (0.2)	5	2	
便秘	6 (0.2)	6		
口内炎	6 (0.2)	5	1	
嘔吐	6 (0.2)	3	3	
消化不良	5 (0.2)	5		
腹部膨満	3 (0.1)	3		
唾液欠乏	2 (0.1)	2		
鼓腸	2 (0.1)	2		
齲歯	1 (0.0)	1		
腸炎	1 (0.0)	1		
胃炎	1 (0.0)	1		
舌炎	1 (0.0)	1		
口腔内不快感	1 (0.0)	1		
頬粘膜のあれ	1 (0.0)	1		
口唇びらん	1 (0.0)		1	
肝胆道系障害	15 (0.5)	13	2	
肝機能異常	10 (0.4)	9	1	
肝障害	5 (0.2)	4	1	
心臓障害	63 (2.2)	56	6	1
動悸	59 (2.1)	52	6	1
頻脈	3 (0.1)	3		
洞性頻脈	1 (0.0)	1		
血管障害	6 (0.2)	6		
ほてり	4 (0.1)	4		
高血圧	2 (0.1)	2		

表 2.7.4.6-1　副作用・感染症の発現状況一覧表（3/4）

MedDRA/J version：21.1

	安全性解析対象例			
	2855			
	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (0.3)	8		
呼吸困難	2 (0.1)	2		
喘息	1 (0.0)	1		
咳嗽	1 (0.0)	1		
咽喉乾燥	1 (0.0)	1		
鼻出血	1 (0.0)	1		
鼻痛	1 (0.0)	1		
口腔咽頭不快感	1 (0.0)	1		
口腔咽頭痛	1 (0.0)	1		
筋骨格系および結合組織障害	9 (0.3)	7	2	
筋骨格硬直	5 (0.2)	5		
背部痛	3 (0.1)	2	1	
頚部痛	1 (0.0)		1	
四肢痛	1 (0.0)	1		
腎および尿路障害	7 (0.2)	6	1	
尿臭異常	6 (0.2)	6		
尿閉	1 (0.0)		1	
皮膚および皮下組織障害	32 (1.1)	26	6	
発疹	8 (0.3)	5	3	
蕁麻疹	5 (0.2)	4	1	
多汗症	4 (0.1)	4		
湿疹	3 (0.1)	3		
アトピー性皮膚炎	2 (0.1)	1	1	
薬疹	2 (0.1)	1	1	
そう痒症	2 (0.1)	2		
脱毛症	1 (0.0)	1		
冷汗	1 (0.0)	1		
紅斑	1 (0.0)	1		
爪の障害	1 (0.0)	1		
全身性皮疹	1 (0.0)	1		
全身性そう痒症	1 (0.0)	1		
生殖系および乳房障害	3 (0.1)	1	2	
女性乳房障害	1 (0.0)		1	
月経障害	1 (0.0)	1		
不正子宮出血	1 (0.0)	1		
勃起不全	1 (0.0)		1	
妊娠，産褥および周産期の状態 [a]	1 (0.0)	-	-	-
流産 [a]	1 (0.0)	-	-	-
代謝および栄養障害	45 (1.6)	39	5	1
食欲減退	43 (1.5)	37	5	1
悪液質	1 (0.0)		1	
過食	1 (0.0)	1		
食欲亢進	1 (0.0)	1		
眼障害	9 (0.3)	9		
眼痛	2 (0.1)	2		
霧視	2 (0.1)	2		
ドライアイ	1 (0.0)	1		
眼充血	1 (0.0)	1		
羞明	1 (0.0)	1		
眼瞼そう痒症	1 (0.0)	1		
眼部不快感	1 (0.0)	1		

a：担当医師による流産の程度判定は欠損

表 2.7.4.6-1　副作用・感染症の発現状況一覧表（4/4）

MedDRA/J version：21.1

	安全性解析対象例			
	2855			
	計	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数	例数	例数
耳および迷路障害	4 (0.1)	2	2	
耳鳴	2 (0.1)	1	1	
回転性めまい	1 (0.0)	1		
耳不快感	1 (0.0)		1	
感染症および寄生虫症	1 (0.0)	1		
上咽頭炎	1 (0.0)	1		
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.1)	3		
交通事故	2 (0.1)	2		
転倒	1 (0.0)	1		
企図的過量投与	1 (0.0)	1		
臨床検査	30 (1.1)	27	3	
血圧上昇	8 (0.3)	7	1	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.3)	7	1	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.1)	4		
体重減少	3 (0.1)	3		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.1)	2		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.0)	1		
血中クレアチニン増加	1 (0.0)	1		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.0)	1		
血中ナトリウム減少	1 (0.0)	1		
血中トリグリセリド増加	1 (0.0)	1		
血中尿素増加	1 (0.0)	1		
白血球数増加	1 (0.0)	1		
抗甲状腺抗体陽性	1 (0.0)		1	

なお，安全性解析対象除外となった 438 例中，36 例（8.2%）に 63 件の有害事象が報告された．そのうち，足関節部骨折及び交通事故については，因果関係が否定されず，医師により「重篤」と判断された．

(2)　長期特定使用成績調査（観察期間 52 週間）[資料番号 5.3.6-1]

長期特定使用成績調査において，調査票を回収した 242 例のうち，重複症例であった 5 例，使用成績調査の評価観察期間（8 週）終了時以降一度も来院がなかった症例 6 例を除外した．また，調査票記載内容の信頼性を担保することができなかった 9 例についても除外した．上記理由により計 20 例を除外した 222 例を安全性解析対象とした．そのうちナルコレプシーが 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，発現した副作用の内訳は，頭痛が 7 件，口渇が 4 件，不眠症が 3 件，幻覚，動悸，食欲減退が各 2 件，アレルギー性鼻炎，鼻咽頭炎，悪心，腹痛，うつ病，幻聴，歩行障害，カタプレキシー，関節周囲炎，発熱，睡眠期リズム障害，便秘，筋骨格硬直，尿臭異常，多汗症，発疹，丘疹性皮疹，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニンホスホキナーゼ増加，血中トリグリセリド増加，体温上昇，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件であり，いずれも非重篤であった．

また，重篤な副作用として「靭帯損傷」が 1 件報告されたが，発現時の状況等の詳細な情報が得られなかった．なお，当該患者は，手術により回復されている．

当該調査期間に死亡例の報告はなかった．

以上の結果より，症例数は少ないものの長期投与による安全性上の問題点は認められなかった．

(3) 特定使用成績調査（観察期間 1 年間）[資料番号 5.3.6-2]

「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」を対象に行った特定使用成績調査において，調査票を回収した 302 例から，契約違反等の 7 例を除外した 295 例を安全性解析対象とした．患者背景では，男性 261 例（88.5%），女性 33 例（11.2%），確認不能 1 例（0.3%），平均年齢は 50.7（16～86）歳であった．

当該調査期間にみられた副作用・感染症の発現状況一覧表を表 2.7.4.6-2 に示す．

副作用は 295 例中 32 例（10.8%）に 41 件認められた．

複数例（2 例以上）で認められた副作用は，頭痛 11 例（3.7%），倦怠感 3 例（1.0%），口渇，浮動性めまい，下痢，悪心，動悸及びそう痒症各 2 例（0.7%）であり，いずれも既知であった．未知の副作用は 7 例 7 件認められ，異常感，不整脈，心房細動，冠動脈狭窄，アレルギー性鼻炎，感音性難聴，過敏症の各 1 例 1 件であった．

そのうち，重篤な副作用として「冠動脈狭窄」が 1 例 1 件報告されたが，本剤の投与は継続され，転帰は軽快であった．

器官別大分類では，神経系障害 14 例（4.7%），一般・全身障害および投与局所の状態 6 例（2.0%），心臓障害 5 例（1.7%），胃腸障害 4 例（1.4%）及び皮膚および皮下組織障害 3 例（1.0%）であった．

当該調査期間に死亡例の報告はなかった．なお，安全性解析対象除外となった症例 7 例に有害事象の発現は認められなかった．

以上の結果より，重篤な副作用又は未知の副作用のいずれも集積例数が少ないことから，使用上の注意の改訂等，新たな安全対策上の措置は必要ないと判断した．

表 2.7.4.6-2　副作用・感染症の発現状況一覧表

MedDRA/J version: 21.1

	安全性解析対象例			
	295			
	計		重篤	未知
	例数（%）	件数	件数	件数
副作用	32 (10.8)	41	1	7
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.0)	6		1
倦怠感	3 (1.0)	3		
口渇	2 (0.7)	2		
異常感	1 (0.3)	1		1
精神障害	2 (0.7)	2		
不安	1 (0.3)	1		
初期不眠症	1 (0.3)	1		
神経系障害	14 (4.7)	14		
頭痛	11 (3.7)	11		
浮動性めまい	2 (0.7)	2		
感覚鈍麻	1 (0.3)	1		
胃腸障害	4 (1.4)	5		
下痢	2 (0.7)	2		
悪心	2 (0.7)	2		
上腹部痛	1 (0.3)	1		
肝胆道系障害	1 (0.3)	1		
肝機能異常	1 (0.3)	1		
心臓障害	5 (1.7)	5	1	3
動悸	2 (0.7)	2		
不整脈	1 (0.3)	1		1
心房細動	1 (0.3)	1		1
冠動脈狭窄	1 (0.3)	1	1	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.7)	2		1
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	1		1
上気道の炎症	1 (0.3)	1		
皮膚および皮下組織障害	3 (1.0)	3		
そう痒症	2 (0.7)	2		
全身性そう痒症	1 (0.3)	1		
耳および迷路障害	1 (0.3)	1		1
感音性難聴	1 (0.3)	1		1
免疫系障害	1 (0.3)	1		1
過敏症	1 (0.3)	1		1
臨床検査	1 (0.3)	1		
心拍数増加	1 (0.3)	1		

(4)　国内自発報告

2018 年 8 月 31 日までに使用成績調査以外の国内自発報告で入手した重篤な副作用は，14 例 21 件であった．

その内訳は，幻覚，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応が各 2 件，薬物相互作用，妄想，うつ病，幻聴，錯覚，被害妄想，自殺念慮，自殺企図，体感幻覚，アクティベーション症候群，意識消失，新生児呼吸抑制，流産，肺炎，転倒，恥骨骨折，寝たきりが各 1 件であった．

そのうち未知の副作用は，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応が各 2 件，薬物相互作用，うつ病，錯覚，自殺念慮，自殺企図，アクティベーション症候群，意識消失，新生児呼吸抑制，流産，肺炎，転倒，恥骨骨折，寝たきりが各 1 件であった．転帰については「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」，「肺炎」の各 1 件で死亡であった．「肺炎」は詳細が不明であったが，

「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」は，薬物治療を行うも呼吸状態悪化のため死亡した．その他の事象は，転帰不明である体感幻覚，新生児呼吸抑制を除きいずれも回復又は軽快した．

また，使用上の注意の「重大な副作用」に記載している TEN，SJS，多形紅斑，ショック，アナフィラキシーの発現の報告はなかった．

2) 海外市販後データ［資料番号 5.3.6-3］

Teva 社より提供を受けた海外での市販後調査データの安全性情報より以下についてまとめた．

(1) 有害事象の累積発現件数

24 年間（調査期間：1994 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 31 日）に報告された有害事象を重篤，非重篤に分けて，有害事象の件数一覧表を 2.7.4.7 項に付録 1.1 として添付した．投与された患者数は不明であり，発現率を求めることはできなかった．

総計 23300 件の有害事象が報告され，そのうち重篤なもの 3561 件，非重篤なもの 19739 件であった．報告の多い有害事象は，薬効欠如 1140 件，頭痛 928 件，不眠症 543 件，悪心 535 件などであり，ほとんどが非重篤であった．器官別大分類では，一般・全身障害および投与部位の状態 4953 件，精神障害 3593 件，神経系障害 3415 件，胃腸障害 2146 件，傷害，中毒および処置合併症 2152 件などの有害事象が多く報告された．

このうち，使用上の注意の「重大な副作用」に記載している副作用に関する有害事象として，SJS 28 件，多形紅斑 11 件，TEN 5 件，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 6 件，アナフィラキシー反応 10 件，アナフィラキシーショック 4 件，アナフィラキシー様反応 2 件が報告されている．

(2) 死亡例

調査期間（1994 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 31 日）に 115 例の死亡例が報告され，死亡症例一覧表を 2.7.4.7 項に付録 1.2 として添付した．

2.7.4.7　付録

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（1/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
一般・全身障害および投与部位の状態	薬効欠如	26	1,114	1,140
	未承認適応に対する薬効欠如	9	483	492
	薬物耐性	1	488	489
	疲労	12	389	401
	薬物相互作用	50	301	351
	予想外の治療反応	5	226	231
	異常感	2	211	213
	胸痛	22	120	142
	無力症	9	118	127
	薬効低下	2	115	117
	びくびく感		110	110
	倦怠感	11	87	98
	胸部不快感	6	67	73
	疼痛	7	57	64
	有害事象	2	55	57
	口渇	1	53	54
	発熱	13	35	48
	離脱症候群	6	37	43
	泣き	5	36	41
	末梢性浮腫	6	31	37
	歩行障害	3	33	36
	末梢腫脹	2	34	36
	インフルエンザ様疾患	5	26	31
	死亡	30		30
	薬効増加	1	27	28
	悪寒		24	24
	評価不能の事象	6	17	23
	熱感	1	22	23
	活力増進	1	22	23
	腫脹	6	16	22
	浮腫	2	14	16
	状態悪化	4	11	15
	薬剤離脱症候群	4	11	15
	不活発		14	14
	不快感	1	12	13
	薬効不十分		13	13
	アルコール相互作用	2	10	12
	冷感	1	11	12
	酩酊感	1	11	12
	顔面浮腫	4	7	11
	医薬品副作用		11	11
	治療効果減弱	1	9	10
	食物との相互作用		8	8
	歩行不能	6	1	7
	宿酔		7	7
	薬物不耐性		7	7
	抑制的薬物相互作用		7	7
	顔面痛	2	4	6
	空腹		6	6
	非特異反応		6	6
	全身健康状態悪化	3	2	5
	炎症	1	4	5
	薬物耐性上昇		5	5
	体温変動感		5	5
	異物感		5	5
	治療効果短縮		5	5
	突然死	4		4

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（2/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
一般・全身障害および投与部位の状態（つづき）	治癒不良		4	4
	薬物耐性低下		4	4
	増強的薬物相互作用		4	4
	治療効果変化		4	4
	発育遅延	3		3
	全身性浮腫	2	1	3
	活動性低下		3	3
	腫瘤		3	3
	治療効果遅延		3	3
	未承認適応に対する治療用製品無効		3	3
	副作用		3	3
	薬効遅延		3	3
	高熱	2		2
	足のもつれ	2		2
	多臓器機能不全症候群	2		2
	低体温	1	1	2
	潰瘍	1	1	2
	薬効延長		2	2
	ゆったり感		2	2
	注射部位内出血		2	2
	粘膜の炎症		2	2
	絶叫		2	2
	苦悶感		2	2
	治療非遵守		2	2
	運動耐性低下		2	2
	薬剤耐性		2	2
	非心臓性胸痛		2	2
	溺死	1		1
	新生児薬物離脱症候群	1		1
	肉芽腫	1		1
	圧痛	1		1
	限局性浮腫	1		1
	脳死	1		1
	注射部位変色	1		1
	先行疾患	1		1
	異形成	1		1
	偶発的死亡	1		1
	狭窄	1		1
	慢性疲労症候群		1	1
	医療機器間相互作用		1	1
	重力性浮腫		1	1
	鎮痛効果不十分		1	1
	注射部位紅斑		1	1
	注射部位出血		1	1
	注射部位そう痒感		1	1
	呻吟		1	1
	粘膜障害		1	1
	リバウンド効果		1	1
	タキフィラキシー		1	1
	治療効果増強		1	1
	乾燥症		1	1
	多剤耐性		1	1
	注射部位腫脹		1	1
	分泌物分泌		1	1
	小結節		1	1
	早期満腹		1	1
	体温調節障害		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（3/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
一般・全身障害および投与部位の状態（つづき）	治療反応時間減少		1	1
	疾患進行		1	1
	口腔内泡沫		1	1
	早期老化		1	1
	有害事象なし		1	1
	薬効変動		1	1
	製品不耐性		1	1
	小計	310	4,643	4,953
精神障害	不眠症	16	527	543
	不安	18	327	345
	神経過敏	7	256	263
	うつ病	45	150	195
	激越	16	157	173
	易刺激性	6	144	150
	錯乱状態	29	85	114
	攻撃性	34	67	101
	自殺念慮	66	5	71
	精神病性障害	55	16	71
	躁病	42	27	69
	幻覚	48	19	67
	妄想症	33	21	54
	落ち着きのなさ	4	48	52
	パニック発作	8	39	47
	抑うつ気分	7	38	45
	薬物依存	26	18	44
	思考異常	2	42	44
	多幸気分		42	42
	怒り	7	34	41
	異常行動	12	27	39
	睡眠障害	3	35	38
	初期不眠症		36	36
	気分変化	1	33	34
	歯ぎしり	1	32	33
	失見当識	8	20	28
	言葉もれ		27	27
	チック	3	22	25
	感情不安定		25	25
	自殺企図	24		24
	幻聴	17	7	24
	気分動揺	4	19	23
	異常な夢	3	20	23
	薬物乱用	17	5	22
	幻視	13	7	20
	妄想	12	8	20
	悪夢		20	20
	自殺既遂	19		19
	人格変化	5	13	18
	強迫性障害	4	14	18
	ストレス		17	17
	精神障害	4	11	15
	譫妄	13	1	14
	軽躁	9	5	14
	情動障害	1	13	14
	過剰警戒	1	13	14
	リビドー減退		14	14
	精神状態変化	9	3	12
	無感情	1	10	11
	緊張	1	10	11

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（4/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
精神障害（つづき）	中期不眠症		11	11
	双極性障害	9	1	10
	解離	4	6	10
	恐怖		10	10
	早朝覚醒型不眠症		10	10
	ディスフェミア		9	9
	急性精神病	8		8
	希死念慮を有するうつ病	5	3	8
	リビドー亢進		8	8
	夢遊症		8	8
	依存	2	5	7
	睡眠発作		7	7
	社会逃避行動		7	7
	精神緩慢		7	7
	精神活動過多		7	7
	故意の自傷行為	5	1	6
	パーソナリティ障害	2	4	6
	敵意	1	5	6
	精神症状	1	5	6
	無オルガズム症		6	6
	注意力維持の変化		6	6
	衝動制御障害		6	6
	統合失調症	5		5
	殺人念慮	5		5
	混合性幻覚	4	1	5
	大うつ病	3	2	5
	ギャンブル障害	2	3	5
	感情的苦悩	1	4	5
	感情障害		5	5
	遺尿		5	5
	入眠時幻覚		5	5
	自殺行為	4		4
	双極 I 型障害	3	1	4
	被害妄想	3	1	4
	カタトニー	2	2	4
	消極的思考	2	2	4
	女性オルガズム障害	1	3	4
	せっかち	1	3	4
	絶望感		4	4
	気力低下		4	4
	レム睡眠異常		4	4
	欲求不満耐性低下		4	4
	心的外傷後ストレス障害	3		3
	精神病的行動	3		3
	自傷念慮	3		3
	物質誘発性精神病性障害	3		3
	転換性障害	2	1	3
	不快気分	1	2	3
	睡眠時驚愕	1	2	3
	罪責感	1	2	3
	興味の減少		3	3
	転導性		3	3
	衝動行為		3	3
	不相応な情動		3	3
	ねごと		3	3
	涙ぐむ		3	3
	退屈感		3	3
	性的興奮障害		3	3

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（5/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
精神障害（つづき）	睡眠関連異常事象		3	3
	誇大妄想	2		2
	関連妄想	2		2
	アルコール乱用	1	1	2
	妄想性障害，詳細不明	1	1	2
	妄想知覚	1	1	2
	現実感消失	1	1	2
	脱抑制	1	1	2
	錯覚	1	1	2
	パニック障害	1	1	2
	読字障害	1	1	2
	凝視	1	1	2
	トランス	1	1	2
	不安障害	1	1	2
	離人感・現実感消失障害	1	1	2
	アルコール症		2	2
	好戦的態度		2	2
	感情の平板化		2	2
	観念奔逸		2	2
	関連念慮		2	2
	白日夢		2	2
	気分循環性障害	1		1
	神経症	1		1
	談話促迫	1		1
	統合失調感情障害	1		1
	身体妄想	1		1
	暴力関連症状	1		1
	ろう屈症	1		1
	病的思考	1		1
	妄想性障害，被害型	1		1
	心因性発作	1		1
	身体疾患による精神病性障害	1		1
	体感幻覚	1		1
	アクティベーション症候群	1		1
	遂行機能障害	1		1
	物質依存	1		1
	抑うつ気分を伴う適応障害		1	1
	アルコールに関連する問題		1	1
	快感消失		1	1
	予期不安		1	1
	注意欠陥多動性障害		1	1
	強迫行為		1	1
	妄想性障害，混合型		1	1
	解離性健忘		1	1
	解離性障害		1	1
	摂食障害		1	1
	感情の貧困		1	1
	触覚性幻覚		1	1
	非論理的思考		1	1
	間欠性爆発性障害		1	1
	自発発語の減少		1	1
	呪術的思考		1	1
	拒絶症		1	1
	強迫観念		1	1
	パニック反応		1	1
	行為恐怖		1	1
	恐怖症		1	1
	早漏		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（6/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
精神障害（つづき）	社交不安障害		1	1
	独語		1	1
	思考途絶		1	1
	無為		1	1
	自尊心低下		1	1
	怠惰		1	1
	抑うつ症状		1	1
	退行行動		1	1
	強迫反すう症		1	1
	ニコチン依存		1	1
	コミュニケーション障害		1	1
	睡眠異常		1	1
	素行障害		1	1
	夢欠如		1	1
	燃え尽き症候群		1	1
	物質乱用		1	1
	性欲過剰		1	1
	錯乱性覚醒		1	1
	強迫性購買		1	1
	アイコンタクト減少		1	1
	精神疲労		1	1
	未来が短縮した感覚		1	1
	神経学的身体症状症		1	1
	性器骨盤痛・挿入障害		1	1
	小計	775	2,818	3,593
神経系障害	頭痛	27	901	928
	傾眠	10	423	433
	浮動性めまい	13	302	315
	振戦	10	156	166
	ジスキネジア	20	76	96
	注意力障害	5	87	92
	錯感覚	3	79	82
	精神運動亢進	2	78	80
	片頭痛	6	59	65
	痙攣発作	51	5	56
	健忘	14	42	56
	記憶障害	3	52	55
	味覚異常	1	52	53
	感覚鈍麻	7	45	52
	カタプレキシー	14	37	51
	意識消失	37	9	46
	失神	24	14	38
	嗜眠	5	33	38
	平衡障害	1	30	31
	過眠症		31	31
	会話障害	4	26	30
	構語障害	6	23	29
	脳血管発作	19		19
	精神的機能障害	3	14	17
	睡眠の質低下		17	17
	認知障害	6	10	16
	灼熱感		16	16
	意識レベルの低下	5	10	15
	ジストニア	3	11	14
	鎮静	2	12	14
	運動過多		14	14
	一過性脳虚血発作	13		13
	遅発性ジスキネジア	7	6	13

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（7/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
神経系障害（つづき）	運動障害	3	10	13
	下肢静止不能症候群		13	13
	失語症	6	6	12
	ミオクローヌス	2	10	12
	ナルコレプシー	7	4	11
	感覚障害	2	9	11
	協調運動異常		10	10
	錐体外路障害	5	4	9
	味覚消失	1	8	9
	蟻走感		9	9
	多発性硬化症再発	7	1	8
	末梢性ニューロパチー	3	5	8
	運動失調	2	6	8
	全身性強直性間代性発作	7		7
	てんかん重積状態	7		7
	筋緊張低下	6	1	7
	意識変容状態	5	2	7
	小発作てんかん	6		6
	多発性硬化症	5	1	6
	麻痺	5	1	6
	突発的睡眠	3	3	6
	睡眠時麻痺	2	4	6
	頭部不快感	1	5	6
	失神寸前の状態		6	6
	昏睡	5		5
	筋緊張亢進	2	3	5
	視野欠損	2	3	5
	知覚過敏	1	4	5
	不随意性筋収縮	1	4	5
	体位性めまい		5	5
	嗅覚錯誤		5	5
	緊張性頭痛		5	5
	てんかん	4		4
	不全片麻痺	4		4
	顔面麻痺	2	2	4
	運動低下	2	2	4
	運動機能障害	2	2	4
	よだれ		4	4
	薬物離脱性頭痛		4	4
	起立障害		4	4
	脳出血	3		3
	セロトニン症候群	3		3
	脳損傷	3		3
	前兆を伴う片頭痛	2	1	3
	感覚消失	2	1	3
	三叉神経痛	1	2	3
	アカシジア		3	3
	前兆		3	3
	失読症		3	3
	眼振		3	3
	坐骨神経痛		3	3
	昏迷		3	3
	大脳障害		3	3
	書字障害		3	3
	群発頭痛		3	3
	頭部動揺		3	3
	脳梗塞	2		2
	脳虚血	2		2

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（8/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
神経系障害（つづき）	悪性症候群	2		2
	くも膜下出血	2		2
	刺激無反応	2		2
	ミオクロニーてんかん	2		2
	認知障害発作	2		2
	中枢神経系病変	1	1	2
	無嗅覚		2	2
	粘膜の灼熱感		2	2
	手根管症候群		2	2
	概日リズム睡眠障害		2	2
	不器用		2	2
	判断力低下		2	2
	筋痙直		2	2
	神経系障害		2	2
	神経痛		2	2
	神経根障害		2	2
	副鼻腔炎に伴う頭痛		2	2
	部分発作		2	2
	アドレナリン作動性症候群	1		1
	無動	1		1
	筋萎縮性側索硬化症	1		1
	舞踏病	1		1
	間代	1		1
	肝性昏睡	1		1
	新生児痙攣	1		1
	遅延睡眠期	1		1
	認知症	1		1
	脳症	1		1
	肝性脳症	1		1
	思考散乱	1		1
	頭蓋内動脈瘤	1		1
	単麻痺	1		1
	横断性脊髄炎	1		1
	視神経炎	1		1
	単純部分発作	1		1
	側頭葉てんかん	1		1
	中毒性脳症	1		1
	トンネル状視野	1		1
	脳室拡張	1		1
	脳浮腫	1		1
	ラクナ梗塞	1		1
	顔面不全麻痺	1		1
	虚血性脳卒中	1		1
	頚動脈疾患	1		1
	再発寛解型多発性硬化症	1		1
	二次性進行型多発性硬化症	1		1
	一次性進行型多発性硬化症	1		1
	進行再発型多発性硬化症	1		1
	可逆性後白質脳症症候群	1		1
	失声症		1	1
	固定姿勢保持困難		1	1
	自律神経失調		1	1
	小脳症候群		1	1
	両麻痺		1	1
	労作性めまい		1	1
	転倒発作		1	1
	本態性振戦		1	1
	ホルネル症候群		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（9/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
神経系障害（つづき）	味覚減退		1	1
	知能増進		1	1
	不全麻痺		1	1
	パーキンソニズム		1	1
	ヘルペス後神経痛		1	1
	刺激反応遅滞		1	1
	中枢神経系に起因する回転性めまい		1	1
	第 6 脳神経麻痺		1	1
	精神運動機能障害		1	1
	咬舌		1	1
	無表情		1	1
	パーキンソン歩行		1	1
	神経学的症状		1	1
	感覚運動障害		1	1
	口下顎ジストニア		1	1
	刺激反応低下		1	1
	視覚保続		1	1
	言語障害		1	1
	表情減少		1	1
	特発性頭蓋内圧亢進症		1	1
	不規則睡眠覚醒リズム障害		1	1
	小計	491	2,924	3,415
胃腸障害	悪心	26	509	535
	下痢	13	224	237
	口内乾燥	4	178	182
	嘔吐	15	95	110
	上腹部痛	5	94	99
	腹部不快感	1	96	97
	腹痛	8	59	67
	消化不良		54	54
	便秘	3	42	45
	口内炎	7	37	44
	舌腫脹	12	27	39
	腹部膨満	1	37	38
	鼓腸		34	34
	口腔内潰瘍形成	4	27	31
	胃食道逆流性疾患	3	19	22
	胃腸障害	1	21	22
	嚥下障害	7	13	20
	口唇腫脹	5	14	19
	口の錯感覚	1	17	18
	口の感覚鈍麻	1	16	17
	舌痛		15	15
	アフタ性潰瘍	2	11	13
	舌潰瘍	2	11	13
	流涎過多		13	13
	セリアック病	3	9	12
	齲歯	2	10	12
	舌炎	1	11	12
	口腔内痛	1	9	10
	レッチング		10	10
	おくび	1	8	9
	口唇乾燥		9	9
	口腔内不快感		9	9
	膵炎	7	1	8
	歯肉痛		8	8
	歯の脱落		8	8
	口腔腫脹	4	3	7

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（10/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
胃腸障害（つづき）	排便回数増加		7	7
	歯の障害		7	7
	血便排泄	3	3	6
	口腔粘膜水疱形成	3	3	6
	口腔障害	2	4	6
	下腹部痛		6	6
	呼気臭		6	6
	消化器痛		6	6
	舌障害		6	6
	胃炎	2	3	5
	胃障害	1	4	5
	舌変色		5	5
	歯痛		5	5
	舌不快感		5	5
	腸閉塞	4		4
	胃排出不全	2	2	4
	口腔浮腫	2	2	4
	舌水疱形成	1	3	4
	唾液欠乏		4	4
	大腸炎		4	4
	変色便		4	4
	過敏性腸症候群		4	4
	急性膵炎	2	1	3
	異常便	1	2	3
	胃腸出血	1	2	3
	歯肉出血	1	2	3
	吸収不良	1	2	3
	歯の知覚過敏	1	2	3
	消化管運動障害	1	2	3
	口唇炎		3	3
	便意切迫		3	3
	口唇痛		3	3
	直腸出血		3	3
	舌苔		3	3
	変色歯		3	3
	口唇障害		3	3
	胃腸音異常		3	3
	非感染性歯肉炎		3	3
	潰瘍性大腸炎	2		2
	クローン病	2		2
	胃腸の炎症	2		2
	口腔粘膜剥脱	2		2
	肛門直腸障害	1	1	2
	胃潰瘍	1	1	2
	吐血	1	1	2
	口唇水疱	1	1	2
	口腔知覚不全	1	1	2
	食道障害	1	1	2
	歯肉障害		2	2
	歯肉腫脹		2	2
	胃酸過多		2	2
	口唇変色		2	2
	脆弱歯		2	2
	噴出性嘔吐		2	2
	舌乾燥		2	2
	舌発疹		2	2
	心窩部不快感		2	2
	歯肉紅斑		2	2

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（11/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
胃腸障害（つづき）	口腔灼熱感症候群		2	2
	舌紅斑		2	2
	バレット食道	1		1
	虚血性大腸炎	1		1
	出血性胃炎	1		1
	裂孔ヘルニア	1		1
	食道狭窄	1		1
	慢性膵炎	1		1
	消化性潰瘍	1		1
	小腸閉塞	1		1
	舌痙攣	1		1
	歯の磨耗	1		1
	空気嚥下	1		1
	消化管浮腫	1		1
	腹部圧痛		1	1
	腹水		1	1
	腸憩室		1	1
	十二指腸潰瘍		1	1
	食中毒		1	1
	胃十二指腸潰瘍		1	1
	歯肉退縮		1	1
	痔核		1	1
	舌乳頭肥大		1	1
	イレウス		1	1
	口唇潰瘍		1	1
	粘液便		1	1
	嚥下痛		1	1
	食道痛		1	1
	食道痙攣		1	1
	肛門周囲痛		1	1
	脂肪便		1	1
	生歯		1	1
	口唇のひび割れ		1	1
	歯肉潰瘍		1	1
	大腸ポリープ		1	1
	消化管運動過剰		1	1
	食道不快感		1	1
	口蓋浮腫		1	1
	腹部症状		1	1
	便通不規則		1	1
	肛門直腸不快感		1	1
	消化管刺激症状		1	1
	機能性胃腸障害		1	1
	肛門失禁		1	1
	歯肉不快感		1	1
	小計	194	1,952	2,146
肝胆道系障害	肝不全	5		5
	肝機能異常	1	4	5
	黄疸	4		4
	肝細胞損傷	3	1	4
	肝障害	1	3	4
	胆石症	2	1	3
	胆嚢障害	2	1	3
	脂肪肝	2	1	3
	肝炎	2		2
	薬物性肝障害	2		2
	胆汁うっ滞	1	1	2
	急性胆嚢炎	1		1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（12/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
肝胆道系障害（つづき）	急性肝炎	1		1
	中毒性肝炎	1		1
	肝腫大	1		1
	肝腫瘤	1		1
	胆管拡張	1		1
	肝損傷	1		1
	胆道仙痛		1	1
	慢性肝炎		1	1
	肝嚢胞		1	1
	オッディ括約筋機能不全		1	1
	小計	32	16	48
心臓障害	動悸	22	177	199
	頻脈	21	66	87
	心筋梗塞	31		31
	心房細動	16	8	24
	不整脈	11	8	19
	心障害	5	8	13
	うっ血性心不全	8	1	9
	僧帽弁逸脱	4	4	8
	心室性期外収縮	3	5	8
	徐脈	6	1	7
	冠動脈攣縮	4	3	7
	狭心症	3	4	7
	期外収縮	1	6	7
	心筋症	5	1	6
	洞性頻脈	3	3	6
	心停止	5		5
	心粗動		5	5
	急性心筋梗塞	4		4
	上室性頻脈	4		4
	心室性頻脈	4		4
	左室肥大	4		4
	心血管障害		4	4
	心不全	3		3
	心肺停止	3		3
	冠動脈閉塞	3		3
	ストレス心筋症	3		3
	上室性期外収縮	1	2	3
	心原性ショック	2		2
	心拡大	2		2
	冠動脈狭窄	2		2
	心筋炎	2		2
	洞性徐脈	2		2
	心室性不整脈	2		2
	心室細動	2		2
	左脚ブロック	1	1	2
	チアノーゼ	1	1	2
	不安定狭心症	1		1
	心房粗動	1		1
	心房頻脈	1		1
	完全房室ブロック	1		1
	第二度房室ブロック	1		1
	右脚ブロック	1		1
	慢性肺性心	1		1
	冠動脈疾患	1		1
	冠動脈血栓症	1		1
	心房拡張	1		1
	左室不全	1		1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（13/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
心臓障害（つづき）	心筋線維症	1		1
	心筋虚血	1		1
	結節性調律	1		1
	心嚢液貯留	1		1
	心膜炎	1		1
	右室不全	1		1
	トルサード　ド　ポアント	1		1
	冠動脈解離	1		1
	左室拡張	1		1
	うっ血性心筋症	1		1
	心室障害	1		1
	心細動	1		1
	自己免疫性心筋炎	1		1
	胎児一過性徐脈異常	1		1
	洞結節機能不全	1		1
	脚ブロック		1	1
	心室内伝導障害		1	1
	QT 延長症候群		1	1
	僧帽弁閉鎖不全症		1	1
	洞性不整脈		1	1
	徐脈性不整脈		1	1
	過動心症候群		1	1
	小計	219	315	534
血管障害	高血圧	34	70	104
	潮紅	1	42	43
	ほてり		25	25
	低血圧	5	8	13
	血圧変動		13	13
	出血	9	3	12
	末梢冷感		11	11
	高血圧クリーゼ	6		6
	深部静脈血栓症	5		5
	レイノー現象	2	3	5
	血腫	1	3	4
	血栓症	3		3
	血管炎	2	1	3
	蒼白		3	3
	動脈瘤	2		2
	側頭動脈炎	2		2
	起立性低血圧	1	1	2
	血管拡張		2	2
	静脈退色		2	2
	静脈障害		2	2
	大動脈瘤	1		1
	大動脈解離	1		1
	循環虚脱	1		1
	静脈炎	1		1
	収縮期高血圧	1		1
	血管痙攣	1		1
	動脈瘤破裂	1		1
	コントロール不良の血圧	1		1
	末梢動脈閉塞性疾患	1		1
	動脈硬化症		1	1
	本態性高血圧症		1	1
	末梢血管障害		1	1
	末梢循環不良		1	1
	静脈瘤		1	1
	血管閉塞		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（14/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
血管障害（つづき）	起立性高血圧		1	1
	表在静脈隆起		1	1
	小計	82	197	279
呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸困難	39	151	190
	口腔咽頭痛	3	38	41
	咳嗽	4	35	39
	発声障害	1	37	38
	喘息	9	23	32
	鼻閉		29	29
	鼻出血	3	20	23
	鼻漏	1	15	16
	咽喉絞扼感	3	11	14
	咽頭浮腫	7	6	13
	肺塞栓症	11		11
	睡眠時無呼吸症候群	3	6	9
	咽喉刺激感		8	8
	喘鳴	3	4	7
	鼻乾燥		7	7
	あくび		7	7
	息詰まり感	2	3	5
	肺うっ血	2	3	5
	くしゃみ	1	4	5
	呼吸停止	4		4
	肺障害	3	1	4
	気管支痙攣	2	2	4
	労作性呼吸困難		4	4
	減呼吸		4	4
	副鼻腔うっ血		4	4
	副鼻腔障害		4	4
	急性呼吸窮迫症候群	3		3
	息詰まり	3		3
	肺水腫	3		3
	肺動脈性肺高血圧症	3		3
	低酸素症	2	1	3
	慢性閉塞性肺疾患	1	2	3
	咽喉乾燥	1	2	3
	呼吸障害	1	2	3
	副鼻腔痛		3	3
	上気道咳症候群		3	3
	肺浸潤	2		2
	新生児呼吸抑制	2		2
	新生児呼吸促迫	2		2
	胸水	2		2
	肺臓炎	2		2
	肺高血圧症	2		2
	呼吸窮迫	2		2
	呼吸不全	2		2
	閉塞性気道障害	2		2
	喀血	1	1	2
	過換気	1	1	2
	間質性肺疾患	1	1	2
	頻呼吸	1	1	2
	しゃっくり		2	2
	鼻浮腫		2	2
	鼻茸		2	2
	窒息感		2	2
	気道うっ血		2	2
	鼻部不快感		2	2

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（15/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
呼吸器，胸郭および縦隔障害（つづき）	咽頭紅斑		2	2
	急性呼吸不全	1		1
	胞隔炎	1		1
	窒息	1		1
	誤嚥	1		1
	気管支狭窄	1		1
	慢性呼吸不全	1		1
	新生児チアノーゼ	1		1
	喉頭浮腫	1		1
	誤嚥性肺炎	1		1
	肺出血	1		1
	肺血栓症	1		1
	呼吸性アシドーシス	1		1
	呼吸性アルカローシス	1		1
	拘束性肺疾患	1		1
	気管支肺症	1		1
	気管支反応性亢進	1		1
	無呼吸		1	1
	胸膜炎		1	1
	胸膜痛		1	1
	アレルギー性鼻炎		1	1
	上気道性喘鳴		1	1
	上気道の炎症		1	1
	肺腫瘤		1	1
	副鼻腔分泌過多		1	1
	声帯障害		1	1
	上気道分泌増加		1	1
	気管支障害		1	1
	喉頭の炎症		1	1
	肺嚢胞		1	1
	咽頭異常感覚		1	1
	高粘稠性上気道分泌物		1	1
	小計	156	472	628
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	3	87	90
	関節痛	11	67	78
	筋痙縮	5	59	64
	筋肉痛	6	56	62
	筋力低下	3	49	52
	四肢痛	2	40	42
	頚部痛	2	37	39
	筋攣縮	2	32	34
	筋骨格硬直	1	31	32
	筋緊張	2	20	22
	関節腫脹	2	11	13
	顎痛		13	13
	線維筋痛	3	9	12
	四肢不快感	1	11	12
	筋骨格痛		12	12
	横紋筋融解症	8		8
	関節炎	1	7	8
	関節硬直	2	5	7
	項部硬直	1	4	5
	筋萎縮		5	5
	筋骨格系胸痛		5	5
	関節障害	1	3	4
	筋固縮	1	3	4
	腱炎	1	2	3
	開口障害		3	3

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（16/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
筋骨格系および結合組織障害（つづき）	ループス様症候群	2		2
	骨痛	1	1	2
	シェーグレン症候群	1	1	2
	脊柱管狭窄症	1	1	2
	鼡径部痛		2	2
	筋障害		2	2
	顎関節症候群		2	2
	脊椎痛		2	2
	足底筋膜炎	1		1
	肩回旋筋腱板症候群	1		1
	全身性エリテマトーデス	1		1
	脊椎障害	1		1
	顎骨壊死	1		1
	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症		1	1
	肋軟骨炎		1	1
	側腹部痛		1	1
	骨粗鬆症		1	1
	多発性関節炎		1	1
	交感神経性後頚部症候群		1	1
	斜頚		1	1
	椎間板突出		1	1
	成長遅延		1	1
	筋腫瘤		1	1
	椎間板変性症		1	1
	顎障害		1	1
	筋拘縮		1	1
	骨喪失		1	1
	腱痛		1	1
	小計	68	597	665
腎および尿路障害	尿臭異常	3	77	80
	頻尿	3	33	36
	着色尿		22	22
	排尿困難		20	20
	尿閉	4	10	14
	尿意切迫		10	10
	血尿	4	4	8
	腎不全	7		7
	尿失禁	2	5	7
	急性腎障害	6		6
	腎結石症	5	1	6
	多尿	1	5	6
	腎機能障害	3		3
	膀胱刺激症状	1	2	3
	腎障害	1	2	3
	間質性膀胱炎		3	3
	腎臓痛		3	3
	排尿躊躇		3	3
	尿異常		3	3
	膀胱障害	1	1	2
	失禁		2	2
	排尿異常		2	2
	蛋白尿		2	2
	排尿回数減少		2	2
	出血性膀胱炎	1		1
	水腎症	1		1
	腎症	1		1
	乏尿	1		1
	膀胱出血	1		1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（17/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
腎および尿路障害（つづき）	膀胱尿管逆流	1		1
	尿細管間質性腎炎	1		1
	腎腫瘤	1		1
	非感染性膀胱炎	1		1
	機能的単腎	1		1
	慢性腎臓病	1		1
	ビリルビン尿		1	1
	膀胱拡大		1	1
	膀胱痛		1	1
	腎炎		1	1
	夜間頻尿		1	1
	尿道痛		1	1
	尿路障害		1	1
	尿流量減少		1	1
	膀胱痙縮		1	1
	尿路出血		1	1
	小計	52	222	274
皮膚および皮下組織障害	発疹	35	237	272
	多汗症	11	101	112
	そう痒症	10	99	109
	蕁麻疹	21	75	96
	脱毛症		87	87
	そう痒性皮疹	8	50	58
	紅斑性皮疹	7	25	32
	紅斑	3	27	30
	スティーヴンス・ジョンソン症候群	28		28
	皮膚乾燥	1	27	28
	顔面腫脹	4	20	24
	全身性皮疹	6	16	22
	皮膚剥脱	6	13	19
	光線過敏性反応	1	17	18
	ざ瘡		18	18
	水疱	4	13	17
	湿疹		17	17
	全身性そう痒症		16	16
	皮膚変色	1	14	15
	皮膚臭異常		15	15
	皮膚病変	4	10	14
	丘疹性皮疹	1	12	13
	斑状皮疹		13	13
	斑状丘疹状皮疹	2	10	12
	多形紅斑	10	1	11
	寝汗	1	10	11
	冷汗		9	9
	血管浮腫	8		8
	水疱性皮膚炎	2	6	8
	乾癬	1	7	8
	皮膚灼熱感	2	5	7
	アレルギー性皮膚炎	1	6	7
	剥脱性発疹	1	6	7
	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	6		6
	皮膚障害	1	5	6
	固定疹		6	6
	中毒性表皮壊死融解症	5		5
	皮膚炎	1	4	5
	薬疹	1	4	5
	酒さ		5	5
	皮膚色素過剰		5	5

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（18/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
皮膚および皮下組織障害（つづき）	皮膚反応	3	1	4
	毛髪成長異常		4	4
	毛質異常		4	4
	皮膚疼痛		4	4
	皮膚熱感		4	4
	過敏性血管炎	3		3
	斑状出血	1	2	3
	網状皮斑	1	2	3
	疱疹状皮膚炎		3	3
	爪の障害		3	3
	紫斑		3	3
	小水疱性皮疹		3	3
	爪破損		3	3
	全身紅斑		3	3
	色素沈着障害		3	3
	剥脱性皮膚炎	2		2
	皮膚壊死	2		2
	麻疹様発疹	1	1	2
	皮膚出血	1	1	2
	ざ瘡様皮膚炎		2	2
	接触皮膚炎		2	2
	毛髪障害		2	2
	多毛症		2	2
	扁平苔癬		2	2
	神経皮膚炎		2	2
	点状出血		2	2
	脂漏		2	2
	皮膚局面		2	2
	褥瘡性潰瘍	1		1
	汗腺炎	1		1
	陰茎潰瘍形成	1		1
	全身性エリテマトーデス皮疹	1		1
	蕁麻疹様血管炎	1		1
	口周囲浮腫	1		1
	血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1		1
	円形脱毛症		1	1
	皮膚嚢腫		1	1
	アトピー性皮膚炎		1	1
	毛髪変色		1	1
	過角化		1	1
	黒子		1	1
	脂肪織炎		1	1
	丘疹		1	1
	立毛		1	1
	痒疹		1	1
	脂漏性皮膚炎		1	1
	皮膚色素脱失		1	1
	皮膚亀裂		1	1
	皮膚刺激		1	1
	コリン性蕁麻疹		1	1
	丘疹状蕁麻疹		1	1
	色素性蕁麻疹		1	1
	尋常性白斑		1	1
	黄色皮膚		1	1
	後天性リポジストロフィー		1	1
	斑水疱性皮疹		1	1
	瘢痕そう痒感		1	1
	一過性棘融解性皮膚症		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（19/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
皮膚および皮下組織障害（つづき）	内方発育毛		1	1
	好酸球性蜂巣炎		1	1
	皮膚のたるみ		1	1
	中毒性皮疹		1	1
	アレルギー性そう痒症		1	1
	苔癬様角化症		1	1
	日光黒子		1	1
	爪成長異常		1	1
	アンドロゲン性脱毛症		1	1
	特発性滴状色素減少症		1	1
	機械性蕁麻疹		1	1
	小計	214	1,107	1,321
生殖系および乳房障害	勃起不全		27	27
	不正子宮出血	4	20	24
	無月経		22	22
	不規則月経		16	16
	月経障害	1	12	13
	多嚢胞性卵巣		10	10
	腟出血	3	5	8
	月経過多		8	8
	乳房圧痛	1	5	6
	月経困難症		6	6
	乳汁漏出症	1	4	5
	射精遅延		5	5
	月経前症候群		5	5
	希発月経		4	4
	頻発月経		4	4
	性機能不全		4	4
	精巣痛	1	2	3
	乳房萎縮		3	3
	射精障害		3	3
	過少月経		3	3
	前立腺炎		3	3
	閉経後出血		3	3
	子宮障害	2		2
	乳房痛	1	1	2
	射精不能	1	1	2
	性器潰瘍形成	1	1	2
	生殖器病変	1	1	2
	乳房腫大		2	2
	子宮内膜症		2	2
	性器発疹		2	2
	女性化乳房		2	2
	男性不妊症		2	2
	月経遅延		2	2
	陰部そう痒症		2	2
	腟分泌物		2	2
	腟部異臭		2	2
	排卵障害		2	2
	腟病変	1		1
	乳汁分泌障害	1		1
	乳房腫脹		1	1
	機能不全性子宮出血		1	1
	血精液症		1	1
	不妊症		1	1
	骨盤痛		1	1
	前立腺痛		1	1
	精巣障害		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（20/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
生殖系および乳房障害（つづき）	子宮痙攣		1	1
	腟潰瘍		1	1
	外陰部障害		1	1
	外陰腟乾燥		1	1
	前立腺腫大		1	1
	精液変色		1	1
	前立腺圧痛		1	1
	女性性機能不全		1	1
	子宮付属器痛		1	1
	性器不快感		1	1
	性器腫脹		1	1
	外陰腟灼熱感		1	1
	小計	19	217	236
妊娠，産褥および周産期の状態	自然流産	33		33
	妊娠		24	24
	経口避妊薬服用中の妊娠	5	9	14
	生産		11	11
	切迫早産	10		10
	早産児	7	1	8
	正常新生児	1	7	8
	妊娠糖尿病	5		5
	子癇前症	3		3
	妊娠週に比して大きい児	2		2
	避妊中の妊娠	2		2
	胎児発育不全	2		2
	異常分娩	1		1
	胎児に影響する異常分娩	1		1
	稽留流産	1		1
	骨盤位	1		1
	異所性妊娠	1		1
	胎児ジストレス症候群	1		1
	前置胎盤	1		1
	羊水過多	1		1
	胎盤早期剥離	1		1
	死産	1		1
	臍帯頚部巻絡	1		1
	予定外妊娠	1		1
	臍帯異常	1		1
	胎児死亡	1		1
	絨毛膜下出血	1		1
	分娩前後出血	1		1
	無胎芽妊娠	1		1
	新生児黄疸		1	1
	つわり		1	1
	避妊具使用中の妊娠		1	1
	小計	87	55	142
代謝および栄養障害	食欲減退	6	166	172
	食欲亢進		23	23
	脱水	12	4	16
	糖尿病	6	9	15
	低ナトリウム血症	8	3	11
	低血糖	5	6	11
	体液貯留		9	9
	代謝性アシドーシス	7	1	8
	グルテン過敏症	2	5	7
	ラクトース不耐性		6	6
	2 型糖尿病	3	2	5
	高血糖	1	2	3

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（21/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
代謝および栄養障害（つづき）	低カリウム血症	1	2	3
	テタニー	1	2	3
	ビタミン D 欠乏		3	3
	食物渇望		3	3
	代謝症候群	1	1	2
	高コレステロール血症		2	2
	代謝障害		2	2
	アシドーシス	1		1
	悪液質	1		1
	耐糖能障害	1		1
	高カリウム血症	1		1
	新生児低血糖症	1		1
	ケトアシドーシス	1		1
	食後低血糖	1		1
	栄養補給障害	1		1
	高脂血症	1		1
	過小食	1		1
	1 型糖尿病	1		1
	拒食		1	1
	痛風		1	1
	高トリグリセリド血症		1	1
	インスリン抵抗性		1	1
	ケトーシス		1	1
	マグネシウム欠乏		1	1
	低血糖ショック		1	1
	過少体重		1	1
	体重減少不良		1	1
	インスリン必要量の減少		1	1
	食欲障害		1	1
	脂質代謝障害		1	1
	ビタミン B 群欠乏		1	1
	摂食障害症状		1	1
	食物不耐性		1	1
	小計	64	266	330
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1	5	6
	高プロラクチン血症	1	3	4
	甲状腺機能亢進症	1	3	4
	甲状腺障害	1	3	4
	アジソン病	1		1
	副腎障害	1		1
	偽褐色細胞腫	1		1
	抗利尿ホルモン不適合分泌	1		1
	グルココルチコイド欠乏症	1		1
	下垂体機能低下症		1	1
	甲状腺腫瘤		1	1
	小計	9	16	25
眼障害	霧視	7	78	85
	視力障害	8	37	45
	ドライアイ		21	21
	羞明		21	21
	眼刺激		16	16
	眼痛		15	15
	複視	3	11	14
	視力低下	4	8	12
	眼瞼腫脹		11	11
	眼部腫脹	3	7	10
	眼充血		10	10
	散瞳	1	7	8

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（22/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
眼障害（つづき）	光視症		8	8
	眼そう痒症		8	8
	眼運動障害	3	4	7
	流涙増加	1	5	6
	眼瞼痙攣		5	5
	近視	1	3	4
	失明	3		3
	白内障	2	1	3
	眼精疲労		3	3
	硝子体浮遊物		3	3
	瞬目過多		3	3
	緑内障	2		2
	網膜剥離	2		2
	強膜変色	1	1	2
	後天性色覚異常		2	2
	眼球突出症		2	2
	眼脂		2	2
	眼の障害		2	2
	眼瞼下垂		2	2
	光輪視		2	2
	眼窩周囲浮腫		2	2
	グレア		2	2
	眼窩周囲腫脹		2	2
	一過性失明	1		1
	片側失明	1		1
	糖尿病網膜症	1		1
	虚血性視神経症	1		1
	視神経乳頭陥凹	1		1
	網膜静脈閉塞	1		1
	網膜血管瘤	1		1
	新生血管加齢黄斑変性	1		1
	眼の異常感		1	1
	霰粒腫		1	1
	角膜びらん		1	1
	異常 3 色覚		1	1
	眼瞼湿疹		1	1
	眼出血		1	1
	眼の炎症		1	1
	眼瞼浮腫		1	1
	涙液分泌低下		1	1
	流涙障害		1	1
	兎眼		1	1
	黄斑変性		1	1
	黄斑浮腫		1	1
	縮瞳		1	1
	夜盲		1	1
	眼球回転発作		1	1
	老視		1	1
	瞳孔反射障害		1	1
	眼の異物感		1	1
	眼球浮腫		1	1
	眼部不快感		1	1
	外眼筋障害		1	1
	眼瞼障害		1	1
	眼瞼機能障害		1	1
	涙器障害		1	1
	変視症		1	1
	眼瞼嚢胞		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（23/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
眼障害（つづき）	眼の隈		1	1
	潰瘍性角膜炎		1	1
	眼瞼発疹		1	1
	小計	49	334	383
耳および迷路障害	耳鳴	6	31	37
	回転性めまい	7	23	30
	耳痛	1	5	6
	聴力低下		6	6
	内耳障害	2	3	5
	耳閉		5	5
	聴覚過敏		4	4
	難聴	3		3
	耳不快感	1	1	2
	伝音難聴	1		1
	耳部腫脹	1		1
	内耳梗塞	1		1
	聴覚障害		1	1
	耳の障害		1	1
	メニエール病		1	1
	乗物酔い		1	1
	内耳の炎症		1	1
	小計	23	83	106
感染症および寄生虫症	肺炎	23	3	26
	尿路感染	6	17	23
	口腔ヘルペス	1	14	15
	上咽頭炎		15	15
	蜂巣炎	7	4	11
	副鼻腔炎	1	10	11
	上気道感染		10	10
	帯状疱疹	2	7	9
	ブドウ球菌感染	4	3	7
	歯肉炎		7	7
	鼻炎		7	7
	気管支炎	4	2	6
	単純ヘルペス	1	5	6
	インフルエンザ	1	5	6
	咽頭炎		6	6
	結膜炎	1	4	5
	膿疱性皮疹	1	4	5
	ウイルス性胃腸炎		5	5
	カンジダ感染		5	5
	膀胱炎		4	4
	耳感染		4	4
	真菌感染		4	4
	ウイルス感染		4	4
	ダニ皮膚炎		4	4
	憩室炎	3		3
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	1	3
	毛包炎	1	2	3
	せつ	1	2	3
	喉頭炎		3	3
	皮膚感染		3	3
	歯膿瘍		3	3
	腎感染	2		2
	肺感染	2		2
	膿瘍	1	1	2
	精巣上体炎	1	1	2
	皮膚真菌感染	1	1	2

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（24/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
感染症および寄生虫症（つづき）	ヘルペスウイルス感染	1	1	2
	腎盂腎炎	1	1	2
	皮膚細菌感染	1	1	2
	細菌感染	1	1	2
	慢性副鼻腔炎		2	2
	口腔カンジダ症		2	2
	気道感染		2	2
	外陰腟真菌感染		2	2
	異型肺炎	1		1
	感染性水疱	1		1
	脈絡網膜炎	1		1
	サイトメガロウイルス感染	1		1
	脳炎	1		1
	丹毒	1		1
	C 型肝炎	1		1
	感染	1		1
	伝染性単核症	1		1
	下気道感染	1		1
	髄膜炎	1		1
	細菌性髄膜炎	1		1
	ウイルス性髄膜炎	1		1
	急性中耳炎	1		1
	術後創感染	1		1
	敗血症	1		1
	敗血症性ショック	1		1
	四肢膿瘍	1		1
	歯肉膿瘍	1		1
	ブドウ球菌性創感染	1		1
	アデノウイルス感染	1		1
	医療機器関連感染	1		1
	真菌性下気道感染	1		1
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1		1
	帯状疱疹性髄膜炎	1		1
	細菌性膣症		1	1
	リンパ性脈絡髄膜炎		1	1
	耳垂感染		1	1
	陰部ヘルペス		1	1
	迷路炎		1	1
	シラミ寄生		1	1
	限局性感染		1	1
	ブドウ球菌性膿痂疹		1	1
	扁桃炎		1	1
	膣感染		1	1
	水痘		1	1
	口腔感染		1	1
	歯感染		1	1
	前立腺感染		1	1
	レンサ球菌性菌血症		1	1
	皮膚カンジダ		1	1
	癜風		1	1
	創部膿瘍		1	1
	クレブシエラ感染		1	1
	レンサ球菌感染		1	1
	ブドウ球菌皮膚感染		1	1
	小計	95	203	298
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	乳癌	3		3
	脳の悪性新生物	2		2
	悪性新生物	2		2

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（25/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（つづき）	脳新生物	2		2
	子宮平滑筋腫		2	2
	副腎腺腫	1		1
	結腸癌	1		1
	子宮内膜癌	1		1
	胃癌	1		1
	血管腫	1		1
	喉頭癌	1		1
	肺癌第 4 期，細胞タイプ不明	1		1
	悪性黒色腫	1		1
	プロラクチン産生性下垂体腫瘍	1		1
	遠隔転移を伴う前立腺癌	1		1
	皮膚の肉腫	1		1
	外陰部扁平上皮癌	1		1
	詳細不明の心臓新生物	1		1
	遠隔転移を伴う卵巣癌	1		1
	中枢神経系転移	1		1
	前立腺癌	1		1
	新生物進行	1		1
	肛門癌	1		1
	白血病再発	1		1
	腎細胞癌	1		1
	褐色細胞腫		1	1
	肺新生物		1	1
	異形成母斑		1	1
	小計	29	5	34
免疫系障害	過敏症	14	30	44
	薬物過敏症	1	20	21
	アナフィラキシー反応	10		10
	アナフィラキシーショック	4		4
	賦形剤に対する反応		4	4
	季節性アレルギー	1	2	3
	アナフィラキシー様反応	1	1	2
	サルコイドーシス	1	1	2
	自己免疫障害	1	1	2
	血清病		2	2
	免疫不全症	1		1
	免疫介在性副作用	1		1
	食物アレルギー		1	1
	免疫系障害		1	1
	複合アレルギー		1	1
	食品添加物に対する反応		1	1
	小計	35	65	100
先天性，家族性および遺伝性障害	尿道下裂	3		3
	心房中隔欠損症	2		2
	口蓋裂	2		2
	肢欠損	2		2
	動脈管開存症	2		2
	大血管転位	2		2
	心室中隔欠損症	2		2
	アーノルド・キアリ奇形	1		1
	出血性脳動静脈奇形	1		1
	陰茎索	1		1
	先天異常	1		1
	先天性水頭症	1		1
	先天性斜頸	1		1
	頭蓋脊椎披裂	1		1
	先天性眼瞼内反症	1		1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（26/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
先天性，家族性および遺伝性障害（つづき）	先天性眼瞼下垂	1		1
	ファロー四徴	1		1
	小頭症	1		1
	筋ジストロフィー	1		1
	包茎	1		1
	肺低形成	1		1
	肺奇形	1		1
	幽門狭窄	1		1
	二分脊椎	1		1
	弯足	1		1
	トゥレット病	1		1
	先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1		1
	先天性側弯症	1		1
	先天性水腎症	1		1
	先天性肺動脈弁閉鎖	1		1
	先天性 QT 延長症候群	1		1
	先天性眼障害	1		1
	喉頭軟化症	1		1
	先天性腸管奇形	1		1
	先天性足奇形	1		1
	腸回転異常	1		1
	先天性心臓弁障害	1		1
	マーカス・ガン症候群	1		1
	異形症	1		1
	変異原性作用		1	1
	急性ポルフィリン症		1	1
	先天性脈絡叢嚢胞		1	1
	嚢胞性リンパ管腫		1	1
	ハンチントン病		1	1
	小計	47	5	52
外科および内科処置	入院	10		10
	人工流産	1	4	5
	帝王切開	3	1	4
	外科手術	2	2	4
	膝手術	3		3
	抜歯		3	3
	膝関節形成	2		2
	胃バイパス	2		2
	脊椎手術	2		2
	ホスピスケア		2	2
	胃瘻造設術	1		1
	口腔手術	1		1
	言語リハビリテーション	1		1
	皮膚美容手技	1		1
	腹壁形成	1		1
	動脈バイパス手術	1		1
	心臓手術	1		1
	脳手術	1		1
	歯科インプラント埋込み	1		1
	血管グラフト	1		1
	角膜切削形成術	1		1
	胃腸手術	1		1
	乳房形成	1		1
	植込み型心臓モニター挿入	1		1
	酸素療法	1		1
	足関節手術		1	1
	床上安静		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（27/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
外科および内科処置（つづき）	セルフメディケーション		1	1
	歯科手術		1	1
	解毒		1	1
	白内障手術		1	1
	治療変更		1	1
	小計	40	19	59
傷害，中毒および処置合併症	適応外使用	4	426	430
	妊娠時曝露	63	204	267
	未承認の適応に対する製品使用	1	241	242
	製品処方過誤	23	213	236
	企図的製品誤用	8	149	157
	過量投与	31	26	57
	企図的製品使用の問題	3	47	50
	転倒	14	35	49
	製品使用過程における誤った技法		48	48
	投薬過誤	2	39	41
	不適切な製品適用計画	1	40	41
	誤用量投与		37	37
	製品適用過誤	1	33	34
	製品交付過誤	1	31	32
	企図的過量投与	27	4	31
	製品使用の問題		27	27
	偶発的製品曝露	1	23	24
	挫傷	2	17	19
	期限切れの製品使用		19	19
	偶発的過量投与	8	10	18
	製品適用の欠落	1	17	18
	製品名称の混同		18	18
	不適切な年齢の患者への製品適用		17	17
	交通事故	7	9	16
	回避された製品処方過誤		15	15
	母乳を介した曝露	1	13	14
	頭部損傷	5	6	11
	過少量投与		10	10
	各種物質毒性	9		9
	処方に基づく過量投与	3	6	9
	妊娠時の母体の曝露		8	8
	投薬過誤につながる状況または情報		7	7
	肋骨骨折	5		5
	歯牙破折		5	5
	規定量以上の投与		5	5
	誤った製品適用経路		5	5
	誤った製品の適用		5	5
	損傷	3	1	4
	背部損傷	2	2	4
	子供の偶発的製品曝露	2	2	4
	肉離れ		4	4
	上肢骨折	2	1	3
	妊娠時の胎児の曝露	2	1	3
	労働災害	1	2	3
	神経損傷	1	2	3
	瘢痕		3	3
	四肢損傷		3	3
	鎮静合併症		3	3
	腓骨骨折	2		2
	脛骨骨折	2		2
	足関節部骨折	1	1	2
	皮膚擦過傷	1	1	2

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（28/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
傷害，中毒および処置合併症（つづき）	妊娠前の母体の曝露	1	1	2
	節足動物咬傷		2	2
	毒性物質曝露		2	2
	皮膚裂傷		2	2
	頚部損傷		2	2
	企図的過少量投与		2	2
	処方せんなしでの処方薬の使用		2	2
	製品保管過誤		2	2
	製品処方の問題		2	2
	回避された製品適用過誤		2	2
	家庭内事故	1		1
	アルコール中毒	1		1
	一酸化炭素中毒	1		1
	化学物質中毒	1		1
	鎖骨骨折	1		1
	硬膜外血腫	1		1
	顔面骨骨折	1		1
	骨折	1		1
	上腕骨骨折	1		1
	分娩時外傷による腕神経叢損傷	1		1
	靱帯捻挫	1		1
	故意の中毒	1		1
	脊髄損傷	1		1
	硬膜下血腫	1		1
	創部分泌	1		1
	創傷	1		1
	結腸損傷	1		1
	関節損傷	1		1
	中毒	1		1
	下肢骨折	1		1
	靱帯断裂	1		1
	恥骨骨折	1		1
	頭蓋脳損傷	1		1
	体液を介した曝露	1		1
	注射部位ローテーション不足	1		1
	開放性眼球外傷	1		1
	咬刺傷		1	1
	角膜損傷		1	1
	多発性外傷		1	1
	ストレス骨折		1	1
	サンバーン		1	1
	歯牙損傷		1	1
	口腔内損傷		1	1
	麻酔合併症		1	1
	皮膚損傷		1	1
	回避された投薬過誤		1	1
	爪損傷		1	1
	製品表示の混同		1	1
	時期不明な胎児の曝露		1	1
	分娩時の母体の曝露		1	1
	時期不明な母体の曝露		1	1
	眼挫傷		1	1
	誤った投与量の投与		1	1
	禁忌製品使用		1	1
	歯科修復不成功		1	1
	気道内異物		1	1
	製品調製の問題		1	1
	品質不良製品の適用		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（29/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
傷害，中毒および処置合併症（つづき）	誤った剤形の製品適用		1	1
	誤った製品適用期間		1	1
	禁忌製品の処方		1	1
	小計	267	1,885	2,152
血液およびリンパ系障害	貧血	7	4	11
	好中球減少症	6	2	8
	白血球減少症	3	5	8
	リンパ節症	2	6	8
	汎血球減少症	5		5
	血小板減少症	5		5
	白血球増加症	3	1	4
	凝血異常	2	2	4
	好酸球増加症	1	3	4
	リンパ節痛	1	1	2
	大赤血球症	1	1	2
	血小板増加症	1	1	2
	無顆粒球症	1		1
	大球性貧血	1		1
	赤芽球癆	1		1
	小球性貧血	1		1
	血小板減少性紫斑病	1		1
	好酸球増加症候群	1		1
	脾臓うっ血	1		1
	骨髄機能不全	1		1
	出血性障害		1	1
	内出血発生の増加傾向		1	1
	リンパ球増加症		1	1
	肥満細胞症		1	1
	脾臓梗塞		1	1
	白血球障害		1	1
	出血性素因		1	1
	小計	45	33	78
臨床検査	体重減少	12	157	169
	血圧上昇	12	152	164
	心拍数増加	3	114	117
	体重増加	5	97	102
	薬物スクリーニング偽陽性	1	47	48
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	35	39
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	22	27
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	23	27
	肝酵素上昇	3	23	26
	血中ブドウ糖増加		24	24
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	14	21
	血圧低下	4	11	15
	肝機能検査異常	1	13	14
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	11	13
	心拍数不整	1	12	13
	白血球数増加	7	5	12
	薬物スクリーニング陽性		12	12
	心拍数減少	5	6	11
	体温上昇	2	6	8
	白血球数減少	1	7	8
	血中コレステロール増加		8	8
	血中トリグリセリド増加		8	8
	トランスアミナーゼ上昇	5	2	7
	血中クレアチニン増加	1	6	7
	血中ブドウ糖減少	1	6	7

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（30/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
臨床検査（つづき）	血中カリウム減少	4	2	6
	ヘモグロビン減少	4	2	6
	眼圧上昇	3	3	6
	心電図異常	2	3	5
	肝機能検査値上昇	2	3	5
	血中甲状腺刺激ホルモン増加		5	5
	尿中アンフェタミン陽性		5	5
	尿量減少		5	5
	尿検査異常		5	5
	心雑音	3	1	4
	心電図 QT 延長	2	2	4
	収縮期血圧上昇	1	3	4
	ヘマトクリット減少	1	3	4
	呼吸数増加	1	3	4
	尿中カテコールアミン増加	1	3	4
	血中ビリルビン増加		4	4
	血圧異常		4	4
	コルチゾール増加		4	4
	尿中血陽性		4	4
	国際標準比増加		4	4
	低比重リポ蛋白増加		4	4
	前立腺特異性抗原増加		4	4
	アンフェタミン陽性		4	4
	酸素飽和度低下	3		3
	血中カテコールアミン増加	1	2	3
	血中ナトリウム減少	1	2	3
	心拍数異常	1	2	3
	血小板数減少	1	2	3
	血中テストステロン減少		3	3
	血中テストステロン増加		3	3
	脈拍異常		3	3
	尿中ノルメタネフリン増加		3	3
	ビタミン D 減少		3	3
	QOL 低下		3	3
	検査結果偽陽性		3	3
	アプガールスコア低値	2		2
	アンモニア増加	1	1	2
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	2
	凝固時間延長	1	1	2
	薬物濃度増加	1	1	2
	好中球数減少	1	1	2
	好中球数増加	1	1	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ		2	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ		2	2
	血中重炭酸塩増加		2	2
	血中鉄減少		2	2
	拡張期血圧上昇		2	2
	血中プロラクチン増加		2	2
	血中ナトリウム増加		2	2
	体温低下		2	2
	国際標準比減少		2	2
	薬物スクリーニング陰性		2	2
	血小板数増加		2	2
	呼気中アルコール検査陽性		2	2
	抗核抗体陽性		2	2
	血液検査異常		2	2
	肝酵素異常		2	2
	精子濃度減少		2	2

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（31/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
臨床検査（つづき）	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1		1
	C-反応性蛋白増加	1		1
	二酸化炭素減少	1		1
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1		1
	心電図 ST 部分上昇	1		1
	全血球数異常	1		1
	ヘマトクリット増加	1		1
	ヘモグロビン増加	1		1
	赤血球数増加	1		1
	出生前スクリーニング超音波検査	1		1
	抗リン脂質抗体陽性	1		1
	ヘマトクリット異常	1		1
	心電図異常 T 波	1		1
	駆出率減少	1		1
	ヒストン抗体陽性	1		1
	神経学的検査異常	1		1
	心筋虚血の心電図所見	1		1
	酸素消費量減少	1		1
	羊水量減少	1		1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常		1	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常		1	1
	骨髄生検異常		1	1
	血中コレステロール異常		1	1
	血中コルチコトロピン増加		1	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加		1	1
	血中ガストリン増加		1	1
	血中免疫グロブリン A 減少		1	1
	血中免疫グロブリン M 減少		1	1
	血中エストロゲン減少		1	1
	血中カリウム増加		1	1
	拡張期血圧低下		1	1
	血中プロラクチン減少		1	1
	血中甲状腺刺激ホルモン		1	1
	血中甲状腺刺激ホルモン異常		1	1
	血中甲状腺刺激ホルモン減少		1	1
	血中トリグリセリド異常		1	1
	血中尿素増加		1	1
	癌胎児性抗原増加		1	1
	凝固時間短縮		1	1
	薬物濃度変化		1	1
	薬物濃度減少		1	1
	脳波異常		1	1
	好酸球数増加		1	1
	グリコヘモグロビン増加		1	1
	高比重リポ蛋白減少		1	1
	高比重リポ蛋白増加		1	1
	臨床検査異常		1	1
	脂質増加		1	1
	平均赤血球容積異常		1	1
	尿中メタネフリン増加		1	1
	ノルエピネフリン増加		1	1
	プロトロンビン量減少		1	1
	プロトロンビン時間延長		1	1
	赤血球数減少		1	1
	精液粘度増加		1	1
	血清フェリチン減少		1	1
	肺活量測定異常		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（32/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
臨床検査（つづき）	甲状腺機能検査		1	1
	甲状腺機能検査異常		1	1
	サイロキシン異常		1	1
	トリヨードチロニン異常		1	1
	膀胱超音波検査異常		1	1
	腫瘍マーカー上昇		1	1
	頚動脈雑音		1	1
	皮膚ツルゴール低下		1	1
	グルタミン酸脱水素酵素増加		1	1
	血清セロトニン減少		1	1
	リンパ球百分率増加		1	1
	尿中蛋白陽性		1	1
	薬物半減期延長		1	1
	平均血小板容積減少		1	1
	抗痙攣剤濃度治療量以下		1	1
	デヒドロエピアンドロステロン減少		1	1
	身長減少		1	1
	尿中ケトン体陰性		1	1
	全身健康状態異常		1	1
	唾液検査異常		1	1
	毛髪中金属検査異常		1	1
	尿量増加		1	1
	血中アルコール増加		1	1
	ヒスタミン濃度増加		1	1
	肝機能検査		1	1
	眼圧検査		1	1
	補体因子増加		1	1
	心電図変化		1	1
	薬物濃度治療量以上		1	1
	薬物濃度治療量以下		1	1
	ホルモン値異常		1	1
	検査異常		1	1
	凝固第Ⅴ因子量異常		1	1
	脳スキャン異常		1	1
	握力低下		1	1
	アンフェタミン		1	1
	アヘン剤陽性		1	1
	プロゲステロン減少		1	1
	ヒスタミン異常		1	1
	体温変動		1	1
	抗精神病薬濃度増加		1	1
	ウエスト周囲径増加		1	1
	酵素濃度異常		1	1
	製品の体内残留		1	1
	小計	144	1,050	1,194
社会環境	薬剤違法流用	4	128	132
	日常活動における個人の自立の喪失	2	14	16
	運転能力障害者	1	5	6
	寝たきり	2	3	5
	殺人	2		2
	閉経		2	2
	パートナーの妊娠		2	2
	就労能力障害者		2	2
	家庭内ストレス	1		1
	身体的暴行	1		1
	車椅子使用者	1		1
	薬物乱用者	1		1
	母乳栄養法		1	1

付録 1.1　海外市販後調査　有害事象一覧表（33/33）

MedDRA/J version: 21.1

器官別大分類	有害事象名	重篤	非重篤	計
社会環境（つづき）	児童虐待		1	1
	近親者の死		1	1
	ギャンブル		1	1
	親子問題		1	1
	言語的虐待		1	1
	タバコ使用者		1	1
	薬剤の費用負担不能		1	1
	非協力的な患者		1	1
	小計	15	165	180
製品の問題	製品代替の問題		35	35
	製品の異味		10	10
	製品品質の問題		8	8
	製品の異臭		7	7
	製品表示の問題		2	2
	製品物性の問題		2	2
	偽造製品の疑い		2	2
	砕けやすい製品		1	1
	製品溶解性の異常		1	1
	誤った製品への表示		1	1
	製品容器の問題		1	1
	異製品の混入		1	1
	製品包装量の問題		1	1
	製品ブリスター包装の問題		1	1
	製品の変造		1	1
	製品包装の問題		1	1
	小計	0	75	75
総計		3,561	19,739	23,300

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（1/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
1	CEPH-1538-99-0017	男	24	200	交通事故	不明	適応症：ナルコレプシー
2	CEPH-1538-99-0020	男	不明	200	急性呼吸窮迫症候群	不明	適応症：ナルコレプシー
3	CEPH-1538-99-5007	女	59	200	死亡	5 日	適応症：ナルコレプシー 合併症：喘息，気管支炎，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，甲状腺機能低下症，肥満
4	CEPH-1538-99-5275	男	29	100～400	心室性不整脈	4 ヵ月	適応症：ナルコレプシー 合併症：うつ病，不眠症
5	US003353	男	82	200	脳出血 薬物相互作用 凝固時間延長	1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月	適応症：ナルコレプシー 他の被疑薬：Warfarin
6	US007296	男	17	100	心停止	10 ヵ月	適応症：過眠症 合併症：筋強直性ジストロフィー
7	US008093	女	82	200	心筋梗塞	8 ヵ月	適応症：ナルコレプシー 合併症：ヘモクロマトーシス
8	US008143	女	47	200	溺死	9 ヵ月	適応症：過眠症 合併症：C 型肝炎
9	US008207	女	不明	200	死亡	2 ヵ月	適応症：疲労 合併症：疼痛 他の被疑薬：Methylphenidate HCl, Corticosteroids
10	US009589	女	60	200	食欲減退 薬物相互作用 高血圧クリーゼ 痙攣発作 一過性失明 意識消失 頭痛 悪心 下痢 腎クレアチニン・クリアランス減少 腎不全	1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月 1 ヵ月 2 ヵ月 不明	適応症：双極性障害，うつ病 合併症：薬物過敏症，頭痛，高脂血症，高血圧，甲状腺機能低下症，閉経，変形性関節症，2 型糖尿病 既往歴：白内障手術，痙攣発作，腎移植 他の被疑薬：Venlafaxine
11	US009652	女	37	200	虚血性脳卒中 脳浮腫 脳死	不明 不明 不明	適応症：ナルコレプシー
12	US009653	男	47	100	肝不全 急性腎障害 肝性昏睡	不明 不明 不明	適応症：ナルコレプシー
13	US010607	不明	48	不明	企図的過量投与 自殺既遂	不明 不明	他の被疑薬：Clorazepate dipotassium, Olanzapine
14	US010616	女	34	不明	企図的過量投与 自殺既遂 薬物乱用	不明 不明 不明	他の被疑薬：Pemoline
15	US012365	男	不明	不明	新生児呼吸促迫 胎児発育不全 肢欠損 先天性水腎症 早産児	不明 不明 不明 不明 不明	
16	US013941	不明	不明	不明	自殺既遂	不明	
17	US014059	女	不明	不明	うっ血性心不全	1 日	適応症：活力喪失
18	US014674	女	66	不明	自殺既遂 パーソナリティ障害	6 ヵ月 不明	適応症：ナルコレプシー 他の被疑薬：Trazodone HCl
19	US014951	不明	不明	不明	不整脈	不明	
20	US015339	男	48	100～200	突然死	6 ヵ月	適応症：眠気

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（2/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
21	US016978	女	31	200	自己免疫性心筋炎	4 日	適応症：疲労 死因：心筋炎 合併症：双極性障害，うつ病，多発性硬化症 他の被疑薬：Chlorpromazine
22	US017159	女	不明	不明	企図的過量投与 呼吸停止	不明 不明	死因：企図的過量投与 他の被疑薬：Diphenhydramine
23	US017203	女	34	400	過量投与 薬物乱用 死亡 血中カリウム減少 思考散乱 悪液質 激越 不安障害 睡眠障害	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	適応症：ナルコレプシー 死因：死亡 合併症：食欲減退，うつ病，薬物乱用，傾眠 他の被疑薬：Clobazam，Lormetazepam，Aceprometazine
24	US017635	男	54	不明	中毒性表皮壊死融解症 スティーヴンス・ジョンソン症候群	不明 不明	既往歴：注意欠陥多動性障害，脳血管発作，痙攣発作，うつ病，C 型肝炎，感染，関節リウマチ 他の被疑薬：Methylphenidate HCl，Venlafaxine HCl，Alprazolam，Fluoxetine HCl，Atomoxetine
25	US017727	女	58	200	脳出血	不明	適応症：過眠症 死因：脳出血 合併症：タバコ使用者
26	US017812	女	不明	不明	心筋梗塞	不明	死因：心筋梗塞 合併症：知的能力障害
27	US017884	男	36	不明	企図的過量投与 循環虚脱 昏睡 散瞳 低体温 筋緊張亢進 痙攣発作 乏尿	1 日 1 日 1 日 1 日 1 日 1 日 1 日 1 日	死因：循環虚脱 合併症：双極 1 型障害，片麻痺 既往歴：脳虚血，各種物質毒性
28	US017900	女	15	50～100	窒息 自殺既遂	不明 不明	死因：窒息 合併症：うつ病 他の被疑薬：Duloxetine HCl
29	US018072	女	70	不明	慢性呼吸不全	0 ヵ月	適応症：睡眠過剰 死因：慢性呼吸不全 合併症：睡眠時無呼吸症候群 既往歴：慢性閉塞性肺疾患，糖尿病，肥満，慢性呼吸不全
30	US018343	女	不明	不明	自殺既遂	2 ヵ月	死因：自殺既遂 合併症：うつ病
31	US018583	不明	不明	不明	自殺既遂	不明	
32	US019398	女	39	不明	偶発的過量投与	不明	死因：偶発的過量投与，エンテロウイルス感染，皮下組織膿瘍 他の被疑薬：Fentanyl citrate，Chloral hydrate
33	US019891	不明	不明	不明	心障害	不明	適応症：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 合併症：持続的気道陽圧

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（3/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
34	US020296	男	22	不明	企図的過量投与 嗜眠 洞性頻脈 てんかん重積状態 呼吸不全 肺浸潤 脳症 横紋筋融解症 急性腎障害 肝不全 代謝性アシドーシス 急性呼吸窮迫症候群 イレウス	1 日 1 日 1 日 3 日 3 日 3 日 3 日 4 日 4 日 4 日 4 日 0 ヵ月 不明	死因：急性呼吸窮迫症候群 合併症：注意欠陥多動性障害，潰瘍性大腸炎，うつ病 既往歴：自殺企図 他の被疑薬：Amphetamine/Dextroamphetamine（配合剤）
35	US021257	女	20	不明	過量投与 薬剤違法流用	不明 不明	死因：過量投与 他の被疑薬：Methadone，Cocaine
36	US021372	女	63	200	不眠症 脳血管発作	1 日 6 日	死因：脳血管発作
37	US021694	女	35	不明	全身性強直性間代性発作 呼吸停止 死亡	10 ヵ月 10 ヵ月 10 ヵ月	適応症：日中の眠気 死因：死亡 既往歴：薬物離脱性痙攣，自殺企図 他の被疑薬：Lamotrigine，Duloxetine HCl，Ziprasidone，Quetiapine fumarate，Bupropion HCl 約 9 ヵ月の休薬後，服薬再開 22 日目に発現
38	US021888	男	不明	不明	死亡	不明	合併症：冠動脈疾患
39	US022079	男	38	不明	企図的過量投与 汎血球減少症 横紋筋融解症 腎不全 深部静脈血栓症 肺塞栓症 上室性頻脈 肺炎 代謝性アシドーシス 高カリウム血症 意識消失 浮動性めまい 不眠症	0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月	合併症：薬物依存，大うつ病
40	US022272	男	60	100	好酸球増加症候群 白血球増加症 中毒性表皮壊死融解症 皮膚反応 剥脱性皮膚炎 感染性水疱 肺浸潤 胸水 肺炎 発熱 乾癬	6 日 6 日 14 日 14 日 14 日 14 日 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月 0 ヵ月	適応症：ナルコレプシー 死因：皮膚反応，中毒性表皮壊死融解症 合併症：失明，心筋症，脳出血，脳血管発作，認知症，先天性心臓疾患，高脂血症，高血圧，乾癬，血小板減少症，一過性脳虚血発作 他の被疑薬：Imatinib mesylate，Levofloxacin，Metronidazole
41	US022384	男	52	100～200	自殺既遂 死亡	25 日 25 日	適応症：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 死因：死亡 合併症：薬物乱用，関節リウマチ，虐待の被害者 既往歴：うつ病，疼痛
42	US022669	不明	不明	不明	死亡	不明	死因：死亡
43	US022685	不明	不明	不明	交通事故	不明	死因：交通事故

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（4/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
44	US022806	男	不明	200	肺低形成 異形成 新生児チアノーゼ 早産児 妊娠時の胎児の曝露 限局性浮腫 弯足 肢欠損 先天性側弯症	1 年 1 年 1 年 1 年 1 年 1 年 1 年 1 年 1 年	適応症：疲労 死因：異形成 合併症：肺低形成 他の被疑薬：Interferon beta-1a, Gabapentin, Oxybutynin, Rosuvastatin Ca, Metformin/Glibenclamide
45	US023096	女	35	不明	各種物質毒性	不明	死因：各種物質毒性 合併症：アルコール摂取，突出痛，うっ血性心不全，心臓ペースメーカー挿入，うつ病，線維筋痛，肝不全，疼痛，腎不全，関節リウマチ，全身性エリテマトーデス，タバコ使用者 既往歴：薬物過敏症，胃バイパス，肥満 他の被疑薬：Oxymorphone HCl, Fentanyl, Hydrocodone bitartrate/Acetaminophen, Amitriptyline, Sertraline HCl, Levothyroxine Na, Eszopiclone, Clonazepam, Leflunomide
46	US023305	男	不明	不明	心筋梗塞	不明	死因：心筋梗塞 既往歴：アルコール摂取，活動性低下，過体重
47	US023612	女	40	200	遠隔転移を伴う卵巣癌	不明	死因：遠隔転移を伴う卵巣癌 合併症：多発性硬化症 他の被疑薬：Interferon beta-1b
48	US024380	不明	不明	不明	死亡	不明	死因：死亡
49	US024416	男	不明	不明	偶発的死亡 薬物スクリーニング偽陽性	0 年 0 年	死因：損傷 合併症：片頭痛，季節性アレルギー
50	US024449	男	62	200	発声障害 顔面腫脹 眼部腫脹 頚部痛 口腔浮腫 急性腎障害	1 日 1 日 1 日 1 日 1 日 0 ヵ月	適応症：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 死因：急性腎障害 合併症：甲状腺の良性新生物，冠動脈疾患，うつ病，糖尿病性腎症，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，胃バイパス，痛風，銃創，高血圧，不眠症，腎性貧血，浮腫，疼痛，傾眠，ステント留置，2 型糖尿病 既往歴：慢性腎臓病
51	US024659	女	73	不明	死亡	不明	死因：死亡
52	US025090	男	38	不明	過量投与 心細動	1 日 5 日	適応症：日中の過度の眠気 合併症：薬物乱用，薬物依存，勃起不全，危険のある性行動，不眠症，疼痛，傾眠 他の被疑薬：[redacted]
53	US025425	男	38	400	死亡 多汗症 上腹部痛	1 年 1 年 1 年	適応症：ナルコレプシー 死因：死亡 合併症：強直性脊椎炎，高血圧，肥満，ろう屈症 他の被疑薬：Sodium oxybate, Etanercept
54	2009003669	女	22	200 ～800	心筋炎 肺水腫 心筋線維症 脾臓うっ血 心室障害 肺うっ血 疲労 傾眠 薬効欠如	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	適応症：ナルコレプシー 死因：心筋炎

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（5/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
55	2009005161	女	27	不明	過量投与	不明	適応症：ナルコレプシー 合併症：過量投与
56	2009006996	男	41	200	物質依存 各種物質毒性 心拡大 動脈硬化症	12 ヵ月 12 ヵ月 不明 不明	適応症：慢性疲労，うつ病，傾眠 死因：物質依存
57	2009007393	女	64	不明	死亡	不明	死因：死亡
58	2009008332	男	不明	不明	死亡 自傷念慮	不明 不明	死因：死亡 他の被疑薬：Armodafinil
59	2009008819	男	55	不明	心肺停止 心室細動 左脚ブロック 昏睡	3 年 3 年 3 年 3 年	適応症：ナルコレプシー 死因：心肺停止 合併症：動脈障害，カタプレキシー，睡眠時無呼吸症候群，傾眠 既往歴：虫垂切除，うつ病，髄膜炎，半月板除去，口蓋垂口蓋咽頭形成
60	2009008848	女	51	不明	死亡	不明	適応症：意識変容状態 死因：死亡 合併症：失外套症候群，脳虚血，嚥下障害，運動機能障害，神経学的代償不全，神経性眼瞼障害，てんかん重積状態 既往歴：細胞死，脳出血
61	2009009445	女	89	不明	死亡	不明	死因：死亡
62	2009013098	男	37	不明	突然死 心拡大	不明 不明	適応症：ナルコレプシー 死因：突然死 他の被疑薬：Armodafinil
63	2009029262	不明	不明	不明	突然死	不明	死因：死亡
64	2009029517	女	51	不明	胃癌	不明	合併症：胃癌
65	2009029691	男	34	不明	自殺既遂 ジスキネジア 運動障害 感覚障害	1 ヵ月 1 ヵ月 不明 不明	適応症：ナルコレプシー 死因：自殺既遂 合併症：うつ病
66	2009029733	男	64	400	死亡	5 年	適応症：日中の眠気，閉塞性睡眠時無呼吸症候群 死因：死亡 合併症：慢性閉塞性肺疾患，うつ病，糖尿病，高血圧，白血病，傾眠 他の被疑薬：Armodafinil
67	2009029881	男	38	不明	突然死	不明	死因：突然死
68	2010000333	女	66	不明	自殺既遂	不明	死因：自殺既遂 他の被疑薬：Lithium，Quetiapine，Diazepam
69	2010002246	男	56	不明	死亡 副腎障害 結腸損傷	不明 不明 不明	死因：死亡 合併症：高血圧，睡眠時無呼吸症候群
70	2010002473	男	54	不明	死亡	不明	死因：死亡
71	2010002501	女	53	200	脳血管発作	不明	死因：脳血管発作 合併症：心血管障害，高コレステロール血症，多発性硬化症
72	2010004054	不明	44	不明	自殺既遂	不明	他の被疑薬：Lamotrigine，Quetiapine，Duloxetine，Lorazepam，Vardenafil，Chlorpromazine，Tramadol HCl
73	2010004665	男	不明	不明	死亡	不明	死因：死亡
74	2010005122	男	39	不明	呼吸不全	不明	適応症：睡眠時無呼吸 死因：呼吸不全 合併症：肥満，肺高血圧症，2 型糖尿病
75	2010006051	男	45	200	自殺既遂	不明	死因：自殺既遂 合併症：精神障害

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（6/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
76	2011000110	男	95	100	死亡 先行疾患	9 日 9 日	適応症：眠気 合併症：死亡，喘息，平衡障害，慢性閉塞性肺疾患，認知症，壊疽，高血圧，限局性感染，心筋梗塞，先行疾患，前立腺癌，傾眠，脊柱管狭窄症，象徴機能障害
77	2011000114	男	51	不明	死亡	不明	適応症：疲労 死因：死亡 合併症：肺の悪性新生物
78	2011000341	男	82	不明	うっ血性心不全	不明	死因：うっ血性心不全，パーキンソン病
79	2011001376	女	不明	1000	製品処方過誤 腎症 精神病性障害	不明 不明 不明	合併症：双極性障害，ナルコレプシー，腎障害
80	2011001538	男	55	不明	自殺既遂	不明	合併症：うつ病
81	2011001829	男	56	200	心筋梗塞	2 年 5 ヵ月	適応症：睡眠時無呼吸 死因：心筋梗塞 合併症：不安，双極性障害，血中テストステロン減少，障害者，代謝症候群，肥満
82	2011001971	女	47	不明	悪性黒色腫	3 ヵ月	死因：悪性黒色腫 合併症：薬物過敏症，溶血性貧血，代謝性アシドーシス，中枢神経系転移，多発性硬化症，膿尿
83	2011002227	女	83	100	汎血球減少症 白血球減少症 血小板減少症 貧血 死亡	10 年 10 年 10 年 10 年 不明	適応症：ナルコレプシー 死因：死亡 合併症：虫垂切除，乳房嚢胞，胆嚢切除，胃食道逆流性疾患，性器脱，痔核手術，甲状腺機能低下症，子宮摘出，卵巣摘除，変形性関節症，肺結核，側弯症 既往歴：カタプレキシー
84	2011002237	女	35	不明	死亡	不明	合併症：死亡
85	2011002916	女	不明	不明	死亡	不明	死因：死亡
86	2011003630	女	不明	不明	死亡	不明	死因：死亡
87	2011003656	男	79	不明	死亡 尿路感染 膿瘍	不明 不明 不明	合併症：死亡
88	2011003782	男	50	400	慢性肺性心	不明	適応症：ナルコレプシー 合併症：慢性閉塞性肺疾患，肺性心，慢性肺性心
89	2011005024	女	54	不明	肺癌第 4 期, 細胞タイプ不明 肺炎	不明 不明	適応症：多発性硬化症 死因：肺癌第 4 期，細胞タイプ不明
90	2011005614	男	不明	不明	死亡	不明	
91	317314USA	男	39	不明	脳の悪性新生物	不明	合併症：脳の悪性新生物
92	331263USA	男	不明	不明	労働災害	不明	死因：労働災害
93	332988USA	男	不明	200	死亡	不明	合併症：血中コレステロール増加，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病，肝硬変，高血圧，甲状腺機能低下症
94	333454USA	男	不明	不明	心室性頻脈 敗血症性ショック 急性呼吸不全	不明 不明 不明	死因：急性呼吸不全，敗血症性ショック，心室性頻脈
95	336338USA	不明	不明	100	心筋梗塞 心停止 不眠症 動悸 胸痛	不明 不明 不明 不明 不明	死因：心筋梗塞 合併症：多発性硬化症 他の被疑薬：Armodafinil

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（7/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
96	347723USA	男	50	不明	中枢神経系病変 腎細胞癌	0 年 不明	適応症：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 死因：腎細胞癌
97	352591USA	男	67	不明	死亡	不明	
98	374780USA	男	不明	400	脳新生物 適応外使用	不明 不明	適応症：意識異常 死因：脳新生物 合併症：意識変容状態，悪性新生物
99	381068USA	男	62	200	脳の悪性新生物	不明	適応症：ナルコレプシー 死因：脳の悪性新生物 合併症：感情障害，細菌感染，血圧上昇，味覚異常，消化不良，前立腺障害
100	462087ISR	男	87	200	肺炎 心筋梗塞 適応外使用	不明 不明 不明	適応症：高炭酸ガス血性呼吸不全 死因：肺炎 合併症：慢性閉塞性肺疾患，タバコ使用者，心房細動，高血圧，呼吸不全 既往歴：肺炎，不安，パニック障害，呼吸不全
101	462097ISR	女	78	200	未承認の適応に対する製品使用 肺炎 うっ血性心不全	0 ヵ月 10 ヵ月 10 ヵ月	適応症：高炭酸ガス血性呼吸不全 死因：肺炎，うっ血性心不全 合併症：慢性閉塞性肺疾患，元タバコ使用者，呼吸不全，高血圧，統合失調症，不安障害，大動脈狭窄，胸膜石灰化，健忘 既往歴：肺手術，乳癌
102	481586USA	男	不明	不明	心停止 食道障害 肺障害 出血 異常感 睡眠時無呼吸症候群 未承認の適応に対する製品使用	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	適応症：肺癌 死因：心停止 合併症：肺の悪性新生物，疼痛，化学療法，放射線療法
103	486082USA	女	不明	不明	死亡	不明	死因：死亡 合併症：多発性硬化症
104	491238GER	男	不明	不明	自殺既遂 統合失調症 妄想症 双極 I 型障害 薬物依存 精神病性障害 不眠症 活力増進 アルコール相互作用 薬物乱用 薬効欠如	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	適応症：ナルコレプシー 死因：自殺既遂
105	563797GER	女	35	不明	各種物質毒性 過敏性血管炎 自殺既遂	不明 不明 不明	死因：各種物質毒性，自殺既遂 合併症：境界性パーソナリティ障害，うつ病，自殺念慮 他の被疑薬：Lamotrigine，Zopiclone，Zolpidem，Diphenhydramine，O-Desmethylvenlafaxine，Pregabalin，Tramadol
106	608952USA	男	15	不明	自殺既遂	不明	適応症：ナルコレプシー 死因：自殺既遂
107	661542USA	男	15	不明	自殺既遂	不明	死因：自殺既遂
108	690361ISR	男	50	不明	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 サイトメガロウイルス感染	1 ヵ月 1 ヵ月 0 年	適応症：睡眠障害 死因：状態悪化

付録 1.2　海外市販後調査　死亡症例一覧表（8/8）

No.	症例番号	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	症状	発現時期	備考
109	715694ACC	女	35	不明	過敏性血管炎 薬物濃度増加 顔面浮腫 過量投与 各種物質毒性 皮膚変色 自殺既遂	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	適応症：適応症不明の製品使用 死因：過敏性血管炎，薬物濃度増加，顔面浮腫，過量投与，各種物質毒性，皮膚変色，自殺既遂 合併症：境界性パーソナリティ障害，うつ病，多発性硬化症 その他病歴：統合失調症，自殺念慮 他の被疑薬：Pregabalin，Lamotrigine，Tramadol，Zopiclone，O-Desmethylvenlafaxine，Diphenhydramine，Zolpidem
110	738167USA	女	不明	不明	死亡	不明	死因：死亡
111	768372GER	女	35	不明	過敏性血管炎 自殺既遂	不明 不明	死因：自殺既遂 合併症：境界性パーソナリティ障害，うつ病，自殺念慮 他の被疑薬：Lamotrigine，Zopiclone，Zolpidem，Diphenhydramine，Pregabalin，Tramadol，O-Desmethylvenlafaxine
112	2017-FR-826603	女	不明	300	先天性水頭症 アーノルド・キアリ奇形 頭蓋脊椎披裂	4 ヵ月 4 ヵ月 4 ヵ月	適応症：ナルコレプシー
113	2018-CH-874905	女	69	不明	高熱 多臓器機能不全症候群	3 ヵ月 3 ヵ月	死因：高熱，多臓器機能不全症候群 合併症：心房細動，2 型糖尿病 他の被疑薬：Amantadine sulfate，Hyoscine
114	2018-FR-886906	不明	不明	不明	肺奇形 異形症 羊水過多 胎児死亡 出生前スクリーニング超音波検査 機能的単腎 脳室拡張	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	適応症：ナルコレプシー 死因：ヌーナン症候群
115	2018-JP-947704	男	50	不明	肺炎 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	不明 不明	適応症：適応症不明の製品使用 死因：肺炎 他の被疑薬：Flunitrazepam，Chlorpromazine hydrochloride