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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

アルフレッサ ファーマ株式会社

臨床試験一覧表

CTD 章番号	試験の種類（相）	治験番号	治験デザイン及び対照の種類	投与量 投与方法及び経路 投与期間	被験者数	患者の診断名	頁
5.3.5.1　比較対照試験							
2.7.6.1	有効性，安全性（第 III 相）	CN-801-0306	無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照	200 mg 1 日 1 回，朝，経口 3 週間	71 例 200 mg 群：34 例 プラセボ群：37 例	特発性過眠症（日本人）	5
2.7.6.2	有効性，安全性（第 III 相）	MOD-024 〔参考資料〕	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 1 日 2 回，朝・昼，経口，15 日間×2 非盲検期：300 mg 1 日 2 回，朝・昼，経口，15 日間	40 例 単純又は非定型過眠症：6 例 ナルコレプシー：34 例	単純又は非定型過眠症 ナルコレプシー（外国人）	46
2.7.6.3	有効性，安全性	Mayer G ら，2015 〔参考資料〕	無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照	200 mg 1 日 2 回，朝・昼，経口，20 日間	31 例 200 mg 群：17 例 プラセボ群：14 例	特発性過眠症（外国人）	51
5.3.5.2　非対照試験							
2.7.6.4	安全性，有効性（第 III 相）	CN-801-0307	オープンラベル	100～300 mg 1 日 1 回，朝，経口 52 週間	57 例	特発性過眠症（日本人）	60
2.7.6.5	有効性，安全性（第 II 相）	MOD-026 〔参考資料〕	オープンラベル	100～500 mg 1 日 1 回又は分割，経口，1 ヵ月～3 年間	56 例 特発性過眠症：30 例 ナルコレプシー：26 例	特発性過眠症 ナルコレプシー（外国人）	102
2.7.6.6	有効性，安全性（第 II 相）	MOD-027 〔参考資料〕	オープンラベル	100～300 mg 1 日 2 回，朝・昼，経口，120 日間	58 例 特発性過眠症：7 例 ナルコレプシー：51 例	特発性過眠症 ナルコレプシー（外国人）	106
2.7.6.7	有効性，安全性（第 III 相）	MOD-028 〔参考資料〕	オープンラベル	50～600 mg 1 日 1 回又は分割，経口，1 ヵ月～10 年間	319 例 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	特発性過眠症 ナルコレプシー その他（外国人）	110
2.7.6.8	有効性，安全性（第 IV 相）	E1027 〔参考資料〕	オープンラベル	100～400 mg 1 日 2 回，朝・昼，経口，24 ヵ月間（調査期間）	458 例 特発性過眠症：101 例 ナルコレプシー：353 例 診断名不明：4 例	特発性過眠症 ナルコレプシー（外国人）	114
2.7.6.9	ベネフィット/リスク比の評価	Lavault S ら，2011 〔参考資料〕	後方視的研究	最大投与量 特発性過眠症：318 ± 192 mg/日 ナルコレプシー：363 ± 140 mg/日 投与期間 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 (Mean ± SD)	230 例 特発性過眠症：104 例 ナルコレプシー：126 例	特発性過眠症 ナルコレプシー（外国人）	120
5.3.5.4　その他の試験							
2.7.6.10	有効性，安全性（第 III 相）	CN-0301 〔参考資料〕	無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照	200 mg 1 日 1 回，朝，経口，3 週間	96 例 200 mg 群：46 例 プラセボ群：50 例	ナルコレプシー（日本人）	126
2.7.6.11	安全性，有効性（第 III 相）	CN-0302 〔参考資料〕	オープンラベル	100～300 mg 1 日 1 回，朝，経口，52 週間	64 例	ナルコレプシー（日本人）	159

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
AHI	Apnea Hypopnea Index	無呼吸低呼吸指数
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BDI	Beck Depression Inventory	ベック抑うつ質問票
BMI	Body Mass index	体格指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
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
Cl	Chlorine	クロール
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続陽圧呼吸
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
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
FT_3	Free Triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT_4	Free Thyroxine	遊離サイロキシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
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
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
ICSD	The International Classification of Sleep Disorders	睡眠障害国際分類

略語・略号一覧表（2/2）

略語・略号	英名	和名
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
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
MAO	Monoamine Oxidase	モノアミン酸化酵素
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
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	反復睡眠潜時検査
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
Na	Sodium	ナトリウム
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
P	Phosphorus	無機リン
PLMI	Periodic Limb Movements Index	周期性四肢運動指数
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
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
RBC	Red Blood Cell	赤血球数
REM	Rapid Eye Movement	急速眼球運動
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SEM	Standard Error of the Mean	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
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
VAS	Visual Analog Scale	視覚的評価スケール
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

CTD 章番号：2.7.6.1

治験番号：CN-801-0306［資料番号：5.3.5.1-1］

治験の標題：CN-801 の第 III 相臨床試験
－特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を対象とした二重盲検比較試験－

治験調整医師：[redacted]（[redacted]）

参加医療機関：[redacted]ほか，計[redacted]施設

公表文献：なし

治験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：第 III 相

1)　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法（1/7）

項目	内容
目的	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気（EDS）を有する患者を対象に，モダフィニルのプラセボに対する優越性について，主要評価項目を覚醒維持検査（MWT）の平均睡眠潜時とし，二重盲検比較法を用いて検証する．また，副次評価項目として，日本語版エプワース眠気尺度（JESS）の合計スコアの変化，睡眠日誌を用いた EDS に対する効果，夜間睡眠に及ぼす影響，QOL に及ぼす影響及び安全性についても検討する．
治験デザイン	プラセボ対照，無作為化割付，二重盲検並行群間比較，多施設共同試験
被験者数	目標症例数：最大の解析対象集団（FAS）として 68 例
対象選択基準	1)　一次登録 一次登録時に以下の選択基準をすべて満たしている患者 (1)　以下のいずれかに該当する患者 a)　睡眠障害国際分類第 2 版（ICSD-2，表 2.7.6.1-2）に基づき，長時間睡眠を伴う特発性過眠症又は長時間睡眠を伴わない特発性過眠症と診断されている患者 b)　特発性過眠症の疑いのある患者 (2)　一次登録時に評価した JESS の合計スコアが 11 点以上の患者 (3)　16 歳以上 65 歳未満の患者（同意取得時） (4)　外来患者 (5)　説明文書が理解でき，患者本人の自由意思による文書同意が得られる患者（未成年者の場合は代諾者による文書同意も必要） 2)　二次登録 二次登録時に以下の選択基準をすべて満たしている患者 (1)　二次登録時に評価した JESS の合計スコアが 11 点以上の患者 (2)　a）の I）又は II）の時期に実施された反復睡眠潜時検査（MSLT）及びその前夜の終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）において，b）基準の I）～III）をすべて満たす患者 a)　実施時期 I)　以下の（i），（ii）のいずれかに該当する患者：観察期に実施された MSLT 及び前夜の終夜 PSG の結果で判定する． (i)　MSLT 及び前夜の終夜 PSG が未実施である． (ii)　MSLT 及び前夜の終夜 PSG が実施されているが，下記 II）の実施条件を満たさない．

表 2.7.6.1-1　試験方法（2/7）

項目	内容
対象選択基準	II) 以下の実施条件をすべて満たす患者：過去に実施された直近の MSLT 及び前夜の終夜 PSG の結果で判定する． - 一次登録 1 年前（一次登録日の 1 年前の同月同日）より一次登録日前日までに MSLT 及び前夜の終夜 PSG が実施されている． - MSLT は，5 セッション実施されている［睡眠開始時 REM 期（SOREMP）が 0 回の場合は 4 セッションでも可］． - MSLT は，入眠判定後に 15 分間観察を行っている． - 終夜 PSG 前 15 日間に併用禁止薬の項で定めた 1）～7）及び 11）～13）に規定される以下の薬剤を服用していない． 1）中枢神経刺激薬，2）抗精神病薬，3）抗不安薬，4）抗うつ薬， 5）抗てんかん薬，6）催眠鎮静薬，7）抗ヒスタミン薬， 11）トリプタン系片頭痛治療薬，12）他の治験薬， 13）上記薬剤以外で，添付文書の「重要な基本的注意」の項に「眠気，傾眠」に関する記載のある薬剤 b) 基準 I) 終夜 PSG の総睡眠時間が 6 時間以上である II) MSLT の平均睡眠潜時が 8 分未満である III) MSLT の SOREMP が以下の（i），（ii）のいずれかに該当する患者 (i) MSLT を 4 セッション実施し，SOREMP が 0 回である． (ii) MSLT を 5 セッション実施し，SOREMP が 1 回以下である． (3) 上記（2）の結果を踏まえ，ICSD-2（表 2.7.6.1-2）に基づき，長時間睡眠を伴う特発性過眠症又は長時間睡眠を伴わない特発性過眠症と診断された患者
対象除外基準	1) 一次登録 一次登録時に以下の除外基準のいずれかに抵触する患者 (1) ナルコレプシー，むずむず脚症候群（レストレスレッグス症候群），周期性四肢運動障害，睡眠時無呼吸症候群を合併する患者 (2) 変則的な交代勤務，又は夜間勤務をしている患者，あるいは一次登録日から治療期終了日までに勤務予定がある患者 (3) 慢性化した睡眠不足の患者，あるいは就寝時間が著しく不規則な患者 (4) うつ病，統合失調症などの精神疾患を合併する患者 (5) 脳器質障害，てんかんを合併している患者 (6) 脳血管障害（無症候性ラクナ梗塞を除く）を合併している，あるいは既往のある患者 (7) 心不全，心筋梗塞，狭心症，心筋症を合併している患者，あるいは治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当であると判断した不整脈を合併している患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（薬安第 80 号）」のグレード 2 以上を参考にする） (8) 一次登録時の収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者（薬物治療の有無は不問） (9) 緑内障で治療中の患者 (10) 甲状腺機能亢進症で治療中の患者

表 2.7.6.1-1　試験方法（3/7）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象除外基準</td><td>
(11) 閉塞性の呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患，気管支喘息等）で治療中の患者
(12) 治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当であると判断した消化器，肝臓，腎臓，血液の疾患を合併している患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（薬安第 80 号）」のグレード 2 以上の症状を参考にする）
(13) 精神神経用剤に対する薬物アレルギーの既往歴のある患者
(14) 薬物依存症，アルコール依存症のある，あるいはその既往歴のある患者
(15) 妊娠している女性患者，妊娠している可能性のある女性患者，授乳中の女性患者，又は一次登録日から治療期終了日まで避妊することに同意が得られない妊娠可能な女性患者
(16) 一次登録日から治療期終了日まで避妊することに同意が得られない男性患者
(17) 一次登録日前 4 ヵ月以内に他の治験に参加した患者，あるいは一次登録日から治療期終了日までに参加の予定がある患者
(18) 自動車の運転など危険を伴う機械の操作を主たる業務としている患者，あるいは一次登録日から治療期終了日までにその予定がある患者
(19) モダフィニルの使用経験のある患者
(20) その他，治験責任医師又は治験分担医師が，治験の対象として不適当と判断した患者

2) 二次登録
二次登録時に以下の除外基準のいずれかに抵触する患者
(1) 一次登録時の除外基準に抵触する患者
(2) 二次登録日前 14 日間（入院検査期間は除く）のうち，睡眠日誌の記録から夜間の睡眠時間（中途覚醒の時間を除く）が 6 時間以上の日数が 12 日（80%）未満である患者
(3) 二次登録時の選択基準の（2）a）で規定した終夜 PSG において，無呼吸低呼吸指数（AHI）が 10 を超える，又は周期性四肢運動指数（PLMI）が 15 を超える患者．ただし，(2) a) II) の患者で観察期の終夜 PSG で AHI，PLMI が測定された場合には，その結果で判定する．
(4) 二次登録時の収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者（薬物治療の有無は不問）
(5) 一次登録時の臨床検査において，下表に該当する異常値が認められた患者

<table>
<tr><th>項目</th><th>異常値の基準</th></tr>
<tr><td>WBC</td><td>3,000/μL 未満</td></tr>
<tr><td>RBC</td><td>300×10^4/μL 未満</td></tr>
<tr><td>Hb</td><td>9.5 g/dL 未満</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>7.5×10^4/μL 未満</td></tr>
<tr><td>BUN</td><td>25 mg/dL 以上</td></tr>
<tr><td>クレアチニン</td><td>2 mg/dL 以上</td></tr>
<tr><td>総ビリルビン</td><td>3.0 mg/dL 以上</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>異常値の基準</th></tr>
<tr><td colspan="2">AST (GOT)</td><td>100 IU/L/37°C 以上</td></tr>
<tr><td colspan="2">ALT (GPT)</td><td>100 IU/L/37°C 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Na</td><td>上昇</td><td>155 mEq/L 以上</td></tr>
<tr><td>減少</td><td>125 mEq/L 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="2">K</td><td>上昇</td><td>5.5 mEq/L 以上</td></tr>
<tr><td>減少</td><td>3.1 mEq/L 未満</td></tr>
<tr><td colspan="2">尿蛋白定性</td><td>2+を超える</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法（4/7）

項目	内容
対象除外基準	(6)　二次登録時に実施する妊娠検査で陰性と判定されなかった女性患者 (7)　観察期における終夜 PSG の 15 日前あるいは睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）のいずれか早い日以降に併用禁止薬を服用した患者 (8)　その他，治験責任医師又は治験分担医師が，治験の対象として不適当と判断した患者
治験薬	モダフィニル 100 mg 錠：1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する白色の割線付カプセル形の素錠（ロット No.[redacted]） プラセボ錠：1 錠中にモダフィニルを含有せず，モダフィニル 100 mg 錠と識別不能な白色の割線付カプセル形の素錠（ロット No.[redacted]）
用法・用量	治療期に治験薬 2 錠を 1 日 1 回，朝に経口投与する（食事の前後は問わない）
投与期間	3 週間
併用薬	1)　併用禁止薬 下記薬剤の投与は観察期における終夜 PSG の 15 日前あるいは睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）のいずれか早い日から治療期終了日まで行わない．また，これらの成分を含む配合薬剤，プロドラッグ並びに本治験実施計画書作成以降に発売又は適応症が追加された同様の薬剤についても併用禁止とする． (1)　中枢神経刺激薬（メチルフェニデート塩酸塩，ペモリン，メタンフェタミン塩酸塩，カフェイン製剤など） (2)　抗精神病薬（クロルプロマジン塩酸塩，ハロペリドールなど） (3)　抗不安薬（クロチアゼパム，オキサゾラムなど） (4)　抗うつ薬（クロミプラミン塩酸塩，アミトリプチリン塩酸塩，フルボキサミンマレイン酸塩など） (5)　抗てんかん薬（フェニトイン，フェノバルビタール，バルプロ酸ナトリウムなど） (6)　催眠鎮静薬（エスタゾラム，ニトラゼパムなど） (7)　抗ヒスタミン薬（ただし，フェキソフェナジン塩酸塩は除く） (8)　ワルファリン (9)　昇圧薬（ドパミン塩酸塩，エピネフリンなど） (10)　MAO 阻害薬（セレギリン塩酸塩） (11)　トリプタン系片頭痛治療薬（スマトリプタンコハク酸塩，ナラトリプタン塩酸塩，ゾルミトリプタン，リザトリプタン安息香酸塩，エレトリプタン臭化水素酸塩） (12)　他の治験薬 (13)　上記薬剤以外で，添付文書の「重要な基本的注意」の項に「眠気，傾眠」に関する記載のある薬剤（ラメルテオン，プレガバリン，ドパミンアゴニストなど） なお，上記併用禁止薬のうち，全身作用を目的としない外用薬剤（塗布剤，点鼻剤，点眼剤など）は併用可能とする．ただし，以下の薬剤は全身作用を目的としない外用薬剤であっても併用禁止とする． - 「(7) 抗ヒスタミン薬」の点鼻剤 - 「(11) トリプタン系片頭痛治療薬」 - 「(12) 他の治験薬」

表 2.7.6.1-1　試験方法（5/7）

項目	内容
併用薬	2)　併用制限薬 フェキソフェナジン塩酸塩は，観察期における終夜 PSG の 15 日前あるいは睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）のいずれか早い日より治験期間を通じて用法・用量を変更しないことを条件に併用可能とする． 3)　併用注意薬 下記薬剤を併用する場合は十分に注意する． (1)　CYP2C9 で代謝される薬剤（トルブタミド，ナテグリニド，ジクロフェナクナトリウムなど） (2)　CYP2C19 で代謝される薬剤（プロプラノロール，オメプラゾールなど） (3)　CYP3A4 で代謝される薬剤（カルシウム拮抗薬，ステロイド系避妊薬など）
観察・検査及びその時期	観察期の終夜 PSG・MSLT と MWT を 2 泊 3 日あるいはそれぞれを分離して実施する場合，並びに一次登録時に特発性過眠症と診断されている患者で観察期に MSLT を実施しない場合の観察・検査及びその時期をそれぞれ表 2.7.6.1-3 から表 2.7.6.1-5 に示す．
有効性及び安全性の評価	1)　有効性評価項目 (1)　主要評価項目 最終評価時における MWT 平均睡眠潜時 (2)　副次評価項目 a)　最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時 b)　測定時期ごとの MWT 平均睡眠潜時 c)　JESS 合計スコア d)　睡眠日誌における日中の眠気の回数（回/週），日中の眠気の時間（hr/週） e)　終夜 PSG における睡眠パラメータ f)　全般改善度（CGI-C） g)　SF-36（アキュート版） 2)　安全性評価項目 (1)　有害事象（重篤度，程度，処置，治験薬との因果関係） (2)　臨床検査値（血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査値） (3)　生理学的検査値（血圧，脈拍数），体重 (4)　12 誘導心電図 (5)　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS） 注）有害事象の取扱い 治験薬投与後，治療期終了日までに被験者に生じた，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（各種検査値の異常変動を含む），症状又は病気を「有害事象」とし，治験薬との因果関係の有無は問わない．治験薬との因果関係が否定できないものを「副作用」とする． なお，特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気の悪化は，有害事象として基本的に取扱わないこととするが，重篤な場合又は治験責任医師又は治験分担医師が有害事象として取り上げると判断した場合はその限りではない．

表 2.7.6.1-1　試験方法（6/7）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>有効性及び安全性の評価</td><td>次の a）～h）を有害事象とする．
a) 新たに発現した疾患及び症状
b) 合併症の悪化
c) 事故
d) 検査値の異常変動
e) 薬物相互作用による好ましくない所見
f) 過量投与による好ましくない所見（過量投与の判断は，治験責任医師又は治験分担医師による）
g) 依存性の発現
h) その他治験責任医師又は治験分担医師が有害事象と認めたもの

有害事象は，最も悪化した時の程度について下記の 3 段階で判定する．なお，事象が臨床検査値の異常変動の場合，「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（薬安第 80 号）」を参考に判定する．
<table><tr><th>程度</th><th>基準</th></tr><tr><td>軽度</td><td>日常生活に特に支障をきたさない</td></tr><tr><td>中等度</td><td>日常生活に支障をきたす</td></tr><tr><td>高度</td><td>日常生活がほとんどおくれない</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>統計解析法</td><td>1) 有効性
有効性の解析は，FAS を対象として行う．また，主要評価項目については治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象とした解析も副次的に行い，結果の頑健性について検討する．
FAS は，以下のすべての基準を満たすものとする．
(1) GCP 違反例でない．
(2) 対象疾患が特発性過眠症である．
(3) 治験薬の投与が 1 回以上行われている．
(4) 治験薬投与開始後に有効性に関する評価が 1 回以上行われている．

PPS は，FAS 対象例のうち，以下のすべての基準を満たすものとする．
(1) 選択基準をすべて満たし，除外基準に抵触しない．
(2) 服薬遵守例（投与期間中の服薬率が 70%以上）．
(3) 治療期における夜間の睡眠時間（6 時間以上/1 夜）である日数が 80%以上である．
(4) 併用禁止薬の規定に抵触しない．
(5) 観察期及び治療期における主要評価項目（MWT）の全セッション（4 セッション×2 回）が評価されている．
(6) 治療期 MWT 実施日に治験薬を 2 錠服薬している．

主要評価項目である 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．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法（7/7）

項目	内容
統計解析法	2)　安全性 安全性解析対象集団は，以下のすべての基準を満たすものとする． (1)　GCP 違反例でない． (2)　治験薬の投与が 1 回以上行われている． (3)　治験薬投与開始後に安全性に関する観察・評価が 1 回以上行われている． 有害事象並びに副作用発現例数について，投与群別並びに症状別［MedDRA/J/基本語（PT）］に重篤度，程度，処置，治験薬との因果関係について集計する．また，有害事象並びに副作用について発現率を求め，Fisher's exact test にて，投与群間の比較を行う． 臨床検査（尿検査を除く）値，生理学的検査値及び体重については，投与群別並びに検査時期別に要約統計量を求める． 3)　人口統計学及びその他の基準値の特性 人口統計学及びその他の基準値の特性については，投与群ごとに，数値データは要約統計量を求め，カテゴリーデータは頻度集計を行う． 4)　有意水準及び信頼係数 有効性及び安全性の検定における有意水準は両側確率 5%とする．信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とする．

表 2.7.6.1-2　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．

表 2.7.6.1-3　観察・検査及びその時期

（観察期の終夜 PSG，MSLT，MWT を 2 泊 3 日で実施する場合）

	一次登録前	観察期（17 日間以上）				治療期（3 週間）			
		一次登録日	終夜 PSG	MSLT	二次登録日 / MWT	服薬開始	治療期 1 週	治療期 3 週（中止時※6） 終夜 PSG	治療期 3 週（中止時※6） MWT
基準日	－	-16	-2	-1	0	1	7	20	21
許容範囲	－	～ -16	-2	-1	0	1	5～9	18～22	19～23
同意取得	●※1)								
一次登録		●							
入院期間			入院検査（2 泊 3 日）					入院検査（1 泊 2 日）	
二次登録					●				
終夜 PSG			●※3)					●	
MSLT				●※4)					
MWT					●				●※5)
JESS		●※2)	●※2)				●※2)	●※2)	
睡眠日誌		←	●				●	●	→
全般改善度							●		●
SF-36			●※2)					●※2)	
血圧・脈拍数		●	●				●		●
身長			●						
体重			●						●
12 誘導心電図		●	●				●		●
臨床検査※7)		●	●						●
C-SSRS			●				●		●
妊娠検査※8)			●						●
有害事象の確認						←	●		● →
併用薬確認※9)		●	●				●		●

※1）同意取得は全ての観察・検査に先立ち実施する．

※2）JESS，SF-36 は問診前に実施する．また，入院検査を行う場合には，入院日の問診前に実施する．

※3）AHI 並びに PLMI は二次登録までに算出する．

※4）MSLT は終夜 PSG 翌日に実施し，二次登録までに平均睡眠潜時を算出する．

※5）治療期の MWT は終夜 PSG 翌日に実施する．

※6）治療期に中止した場合，可能な限り治療期 3 週の観察・検査を実施する．

※7）血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査．

※8）妊娠可能な女性のみ実施する．

※9）併用禁止薬は，睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）から wash out する．

表 2.7.6.1-4　観察・検査及びその時期

（観察期の終夜 PSG，MSLT と MWT の実施日を分離する場合）

	一次登録前	観察期（17 日間以上）					治療期（3 週間）			
		一次登録日	終夜 PSG	MSLT	検査前入院	二次登録日 MWT	服薬開始	治療期 1 週	治療期 3 週（中止時※6） 終夜 PSG	治療期 3 週（中止時※6） MWT
基準日	－	－	－	－	-1	0	1	7	20	21
許容範囲	－	～ -16	-9～-3	-8～-2	-1	0	1	5～9	18～22	19～23
同意取得	●※1)									
一次登録		●								
入院期間			入院検査（1 泊 2 日）		入院検査（1 泊 2 日）				入院検査（1 泊 2 日）	
二次登録						●				
終夜 PSG			●※3)						●	
MSLT				●※4)						
MWT						●				●※5)
JESS		●※2)			●※2)			●※2)	●※2)	
睡眠日誌		←			●			●	●	→
全般改善度								●		●
SF-36					●※2)				●※2)	
血圧・脈拍数		●			●			●		●
身長					●					
体重					●					●
12 誘導心電図		●			●			●		●
臨床検査※7)		●			●					●
C-SSRS					●			●		●
妊娠検査※8)					●					●
有害事象の確認							←	●		→
併用薬確認※9)		●	●		●			●		●

※1）同意取得は全ての観察・検査に先立ち実施する．

※2）JESS，SF-36 は問診前に実施する．また，入院検査を行う場合には，入院日の問診前に実施する．

※3）AHI 並びに PLMI は二次登録までに算出する．

※4）MSLT は終夜 PSG 翌日に実施し，二次登録までに平均睡眠潜時を算出する．

※5）治療期の MWT は終夜 PSG 翌日に実施する．

※6）治療期に中止した場合，可能な限り治療期 3 週の観察・検査を実施する．

※7）血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査．

※8）妊娠可能な女性のみ実施する．

※9）併用禁止薬は，観察期の終夜 PSG 実施 15 日前あるいは睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）のいずれか早い日から wash out する．

表 2.7.6.1-5　観察・検査及びその時期（観察期に MSLT を実施しない場合）

	一次登録前	観察期（16 日間以上）			治療期（3 週間）			
		一次登録日	終夜 PSG	二次登録日 MWT	服薬開始	治療期 1 週	治療期 3 週（中止時※4）） 終夜 PSG	治療期 3 週（中止時※4）） MWT
基準日	－	-15	-1	0	1	7	20	21
許容範囲	－	～ -15	-1	0	1	5～9	18～22	19～23
同意取得	●※1)							
一次登録		●						
入院期間			入院検査（1 泊 2 日）				入院検査（1 泊 2 日）	
二次登録				●				
終夜 PSG			●				●	
MWT				●※3)				●※3)
JESS		●※2)	●※2)			●※2)	●※2)	
睡眠日誌		←	●	→	←	●	●	→
全般改善度						●		●
SF-36			●※2)				●※2)	
血圧・脈拍数		●	●			●		●
身長			●					
体重			●					●
12 誘導心電図		●	●			●		●
臨床検査※5)		●	●					●
C-SSRS			●			●		●
妊娠検査※6)			●					●
有害事象の確認					←	●	→	●
併用薬確認※7)		●	●			●		●

※1）同意取得は全ての観察・検査に先立ち実施する．
※2）JESS，SF-36 は問診前に実施する．また，入院検査を行う場合には，入院日の問診前に実施する．
※3）MWT は終夜 PSG 翌日に実施する．
※4）治療期に中止した場合，可能な限り治療期 3 週の観察・検査を実施する．
※5）血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査．
※6）妊娠可能な女性のみ実施する．
※7）併用禁止薬は，睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）から wash out する．

［被験者数の設定根拠］

本剤の海外における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*は，モダフィニル 200 mg 群が 10 例，プラセボ群が 6 例であった．当該症例における 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 群が 3.83±4.68 分，プラセボ群では-3.72±5.01 分であった．

そこで，プラセボ群の変化量の平均値を 0，モダフィニル 200 mg 群とプラセボ群との平均値の差を 3.83，両群共通の標準偏差を 4.80 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は，1 群につき 34 例必要と算出された［t 検定，$\alpha = 0.05$（両側），$1-\beta = 0.90$］．このため FAS として 1 群 34 例（合計 68 例）を目標症例数として設定した．

*：以下の条件 1～3 をすべて満たす症例を特発性過眠症とした．

条件 1：「カタプレキシーを有していない」

条件 2：「ベースライン時の MSLT における平均睡眠潜時が 8 分未満」

条件 3：「ベースライン時の MSLT において SOREMP が 2 回未満」

［用法・用量，投与期間の設定根拠］

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 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（表 2.7.6.1-6）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．また，国内外で承認されているナルコレプシー及び CPAP 治療中の OSAS 患者の臨床推奨用量はいずれも 200 mg/日である．これらのことから，特発性過眠症患者の臨床用量も他の疾患と同様に 200 mg/日と想定されたことから，モダフィニルの投与量は 200 mg/日とした．

また，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こととした．

以上のことから，用法・用量をモダフィニルとして 1 日 1 回 200 mg 投与と設定した．

投与期間は，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］），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，ナルコレプシーでの試験と同じく投与期間を 3 週間と設定した．

表 2.7.6.1-6　各疾患における MSLT 平均睡眠潜時（分）

対象	引用資料	例数	平均睡眠潜時 （Mean ± SD）
ナルコレプシー	C1538a/302/NA/US 〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.30 p.252〕	256	2.64 ± 2.01[a]
CPAP 治療中の OSAS	C1538a/402/AP/US/DB 〔「OSAS」承認時　2.7.6.2 p.33〕	157	7.45 ± 4.68[a]
特発性過眠症	ICSD-2	-	6.2 ± 3.0

a：治験薬投与前

［有害事象の集計］

有害事象は MedDRA/J（Ver. 18.1）を用いて集計されていたため，CN-801-0307 試験［資料番号：5.3.5.2-1］にあわせて MedDRA/J（Ver. 19.0）に変換して再集計し，その結果に基づいて記述した．

2)　症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.1-1，登録抹消症例の内訳を表 2.7.6.1-7 に示す.

123 例が一次登録され，このうち除外基準に抵触するなどの理由で二次登録前に登録抹消された 52 例を除く 71 例が二次登録され，モダフィニル 200 mg 群（以下，200 mg 群）34 例，プラセボ群 37 例に無作為に割付けられたのち，全例に治験薬が投与された．そのうち完了症例は 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．なお，登録抹消症例 52 例の内訳は，二次登録適格基準外が 43 例（MSLT での SOREMP が 2 回以上のため：20 例，AHI が 10 を超えたため：10 例，MSLT 平均睡眠潜時が 8 分以上のため：7 例，PLMI が 15 を超えたため：4 例，夜間の睡眠時間が規定を満たさなかったため：3 例，その他（臨床検査値異常等）：7 例）であり（複数該当症例有り），同意撤回が 9 例であった.

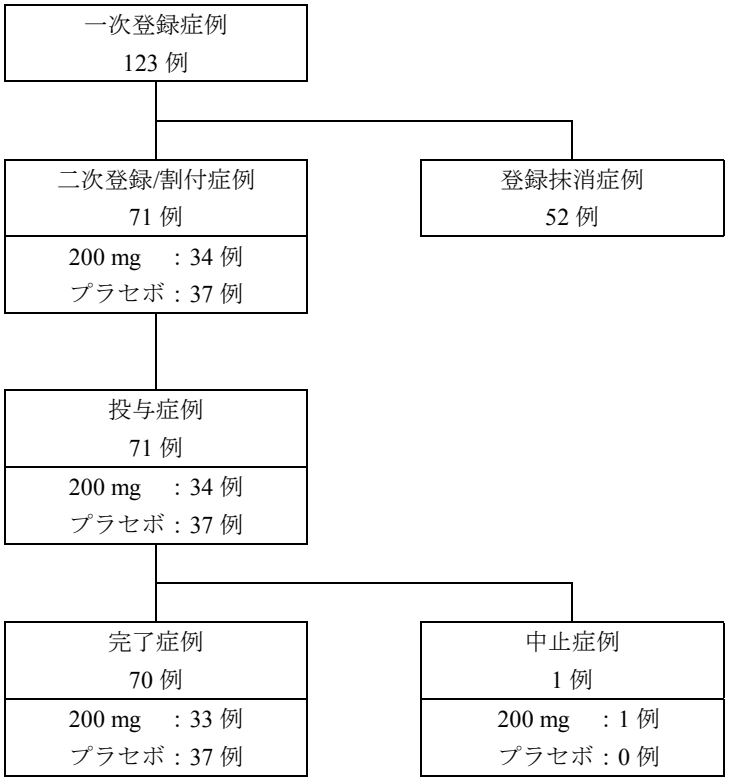


図 2.7.6.1-1　症例の内訳

表 2.7.6.1-7　登録抹消症例の内訳

登録抹消理由	例数
二次登録時の適格基準外のため	43[a]
MSLT での SOREMP が 2 回以上のため	(20)
AHI が 10 を超えたため	(10)
MSLT 平均睡眠潜時が 8 分以上のため	(7)
PLMI が 15 を超えたため	(4)
夜間の睡眠時間が規定を満たさなかったため	(3)
その他（臨床検査値異常　等）	(7)
同意撤回	9
合計	52

a：適格基準外の症例内訳には重複例あり

3） 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.1-2 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（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，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.

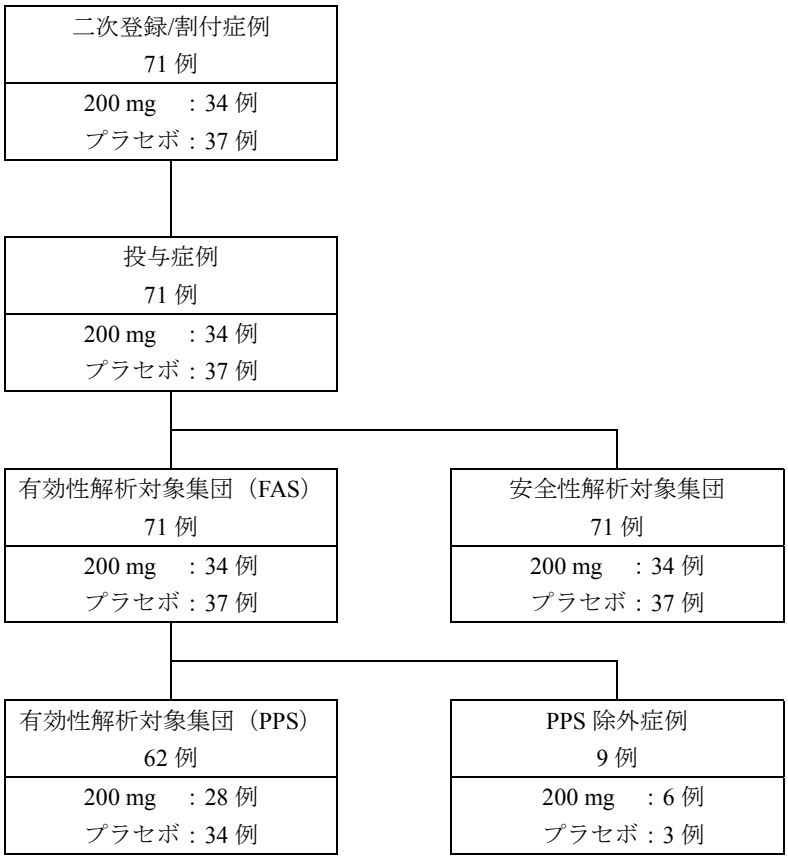


図 2.7.6.1-2　解析対象集団の内訳

PPS から除外された 9 例（200 mg 群 6 例，プラセボ群 3 例）の除外理由を表 2.7.6.1-8 に示す.

選択基準違反の症例（特発性過眠症の診断が ICSD-2 の一部条件を満たさず）が 2 例（200 mg 群，プラセボ群各 1 例），治療期に中枢神経刺激薬を 3 日間服用した症例がプラセボ群で 1 例，治療期の服薬遵守率が 70%未満の症例が 200 mg 群で 3 例，治療期の夜間の睡眠時間が一夜当たり 6 時間以上である日数が 80%未満の症例が 4 例（200 mg 群 3 例，プラセボ群 1 例），治療期の MWT 未実施の症例が 200 mg 群で 1 例であった.

表 2.7.6.1-8　PPS 除外理由

除外理由	200 mg	プラセボ
選択基準違反（特発性過眠症の診断が ICSD-2 の一部条件[a]を満たさず）	1	1
治療期に中枢神経刺激薬を 3 日間服用	-	1
治療期の服薬遵守率が 70%未満	3	-
治療期の夜間の睡眠時間が一夜当たり 6 時間以上である日数が 80%未満	3	1
治療期の MWT 未実施	1	-
計	6[b]	3

a：長時間睡眠を伴う特発性過眠症の診断基準のうち，「PSG での主要睡眠時間が 10 時間以上」とする条件
b：重複例を除く

4） 患者背景

FAS の患者背景を表 2.7.6.1-9 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，長時間睡眠を伴わない特発性過眠症（特発性過眠症 without LST）と診断された患者が大部分であった．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 2.7.6.1-9　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

5)　有効性

(1)　主要評価項目：最終評価時における MWT 平均睡眠潜時

FAS の最終評価時における MWT 平均睡眠潜時を表 2.7.6.1-10，図 2.7.6.1-3 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 2.7.6.1-10　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

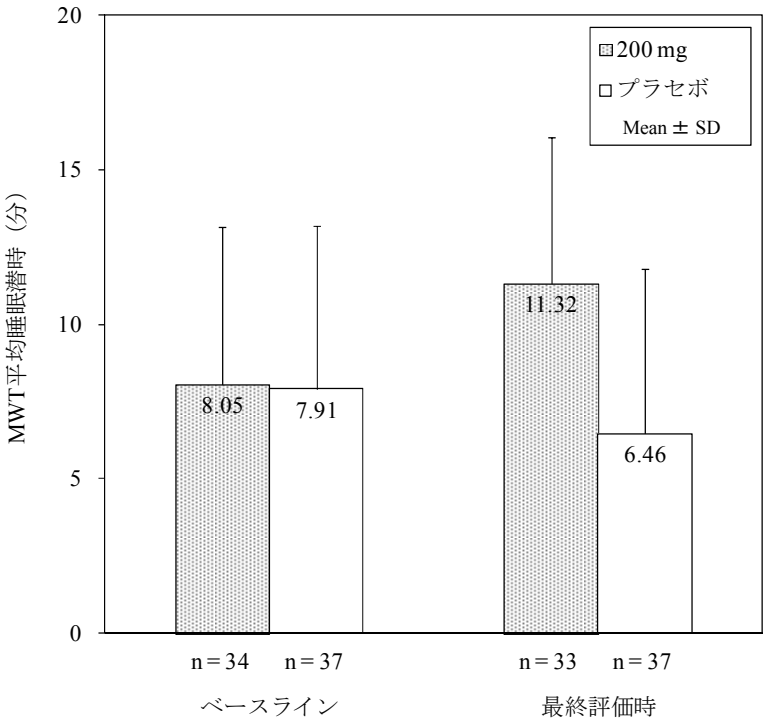


図 2.7.6.1-3　MWT 平均睡眠潜時（FAS）

PPS での MWT 平均睡眠潜時の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 3.35 分，プラセボ群-1.69 分で，群間差は 5.05 分（95%信頼区間：3.23～6.87 分）であり，両群間に有意差がみられた（$p < 0.001$，ANCOVA）．これは FAS での結果（表 2.7.6.1-10）と同様であり，頑健性が認められた．

(2) 副次評価項目

a) 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 2.7.6.1-11，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 2.7.6.1-4 に示す.

セッションごとの MWT 睡眠潜時は，200 mg 群では 1 回目がベースライン 9.76 分から最終評価時 11.42 分，2 回目が 7.68 分から 13.65 分，3 回目が 7.26 分から 10.52 分，4 回目が 7.49 分から 9.70 分にいずれも延長し，プラセボ群では 1 回目が 10.57 分から 6.55 分，2 回目が 7.16 分から 6.08 分，3 回目が 6.74 分から 5.81 分と短縮し，4 回目が 7.16 分から 7.39 分にやや延長した.

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 2.7.6.1-11　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

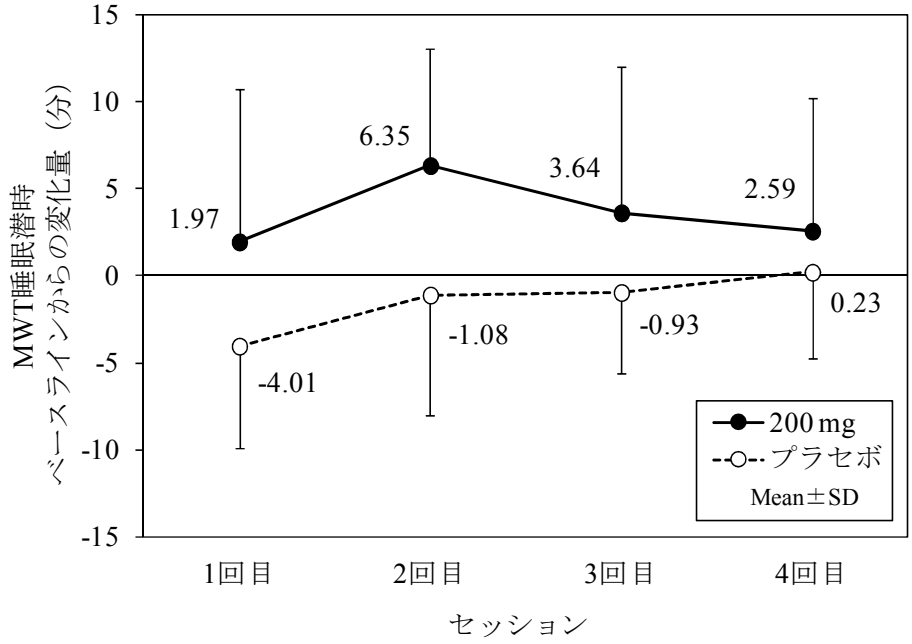


図 2.7.6.1-4　最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時の
ベースラインからの変化量（FAS）

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 2.7.6.1-12 に示す.

ベースライン値を共変量とした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（LSmean）は，1 回目 200 mg 群 1.67 分，プラセボ群-3.74 分，2 回目 200 mg 群 6.39 分，プラセボ群-1.12 分，3 回目 200 mg 群 3.67 分，プラセボ群-0.96 分，4 回目 200 mg 群 2.58 分，プラセボ群 0.24 分であった.

各セッション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 2.7.6.1-12　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

b)　JESS 合計スコア

FAS の JESS 合計スコアを表 2.7.6.1-13，その推移を図 2.7.6.1-5 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）．

表 2.7.6.1-13　JESS 合計スコア（点）（FAS）

評価時期	投与群	JESS 合計スコア		変化量				変化量の差			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

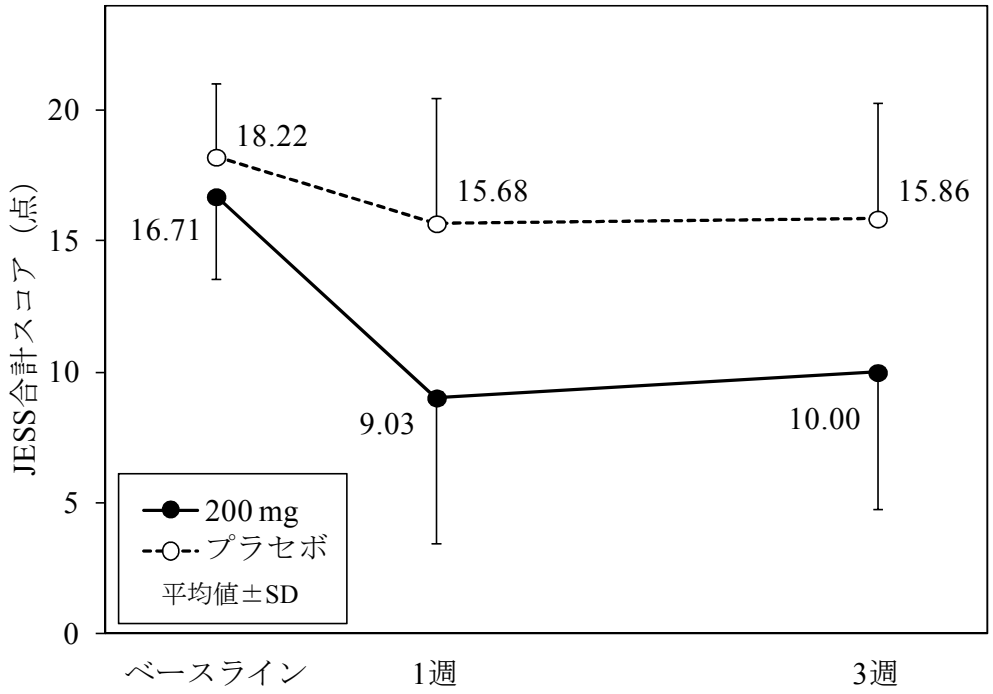


図 2.7.6.1-5　JESS 合計スコアの推移（FAS）

3 週における MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量と JESS 合計スコアのベースラインからの変化量との関係を図 2.7.6.1-6 に示す.

3 週における MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量と JESS 合計スコアのベースラインからの変化量との Pearson の相関係数は-0.270 であった.

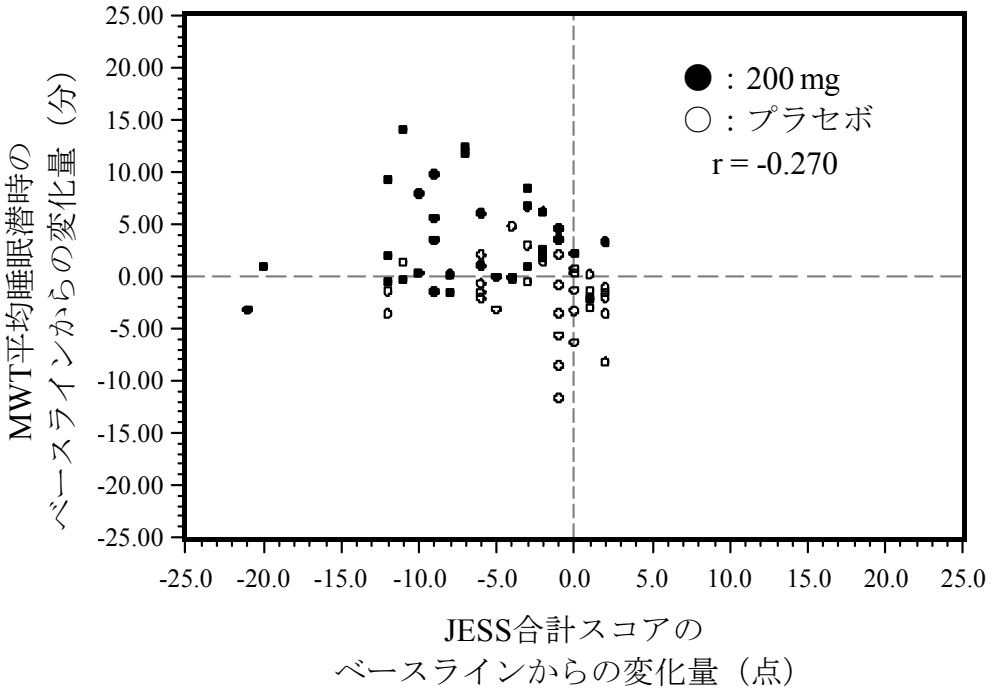


図 2.7.6.1-6　MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量と
JESS 合計スコアのベースラインからの変化量との関係

c） 睡眠日誌における日中の眠気の回数及び日中の眠気の時間

Ⅰ） 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 2.7.6.1-14 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）.

表 2.7.6.1-14　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

II） 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 2.7.6.1-15 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 2.7.6.1-15　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

d)　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 2.7.6.1-16 に示す.

3 週における終夜 PSG の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 2.7.6.1-16　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

e） CGI-C

FAS の CGI-C を表 2.7.6.1-17 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 2.7.6.1-17　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

3 週における MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量と CGI-C との関係を図 2.7.6.1-7 に示す.

3 週における MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量と CGI-C との Spearman の相関係数は-0.433 であった.

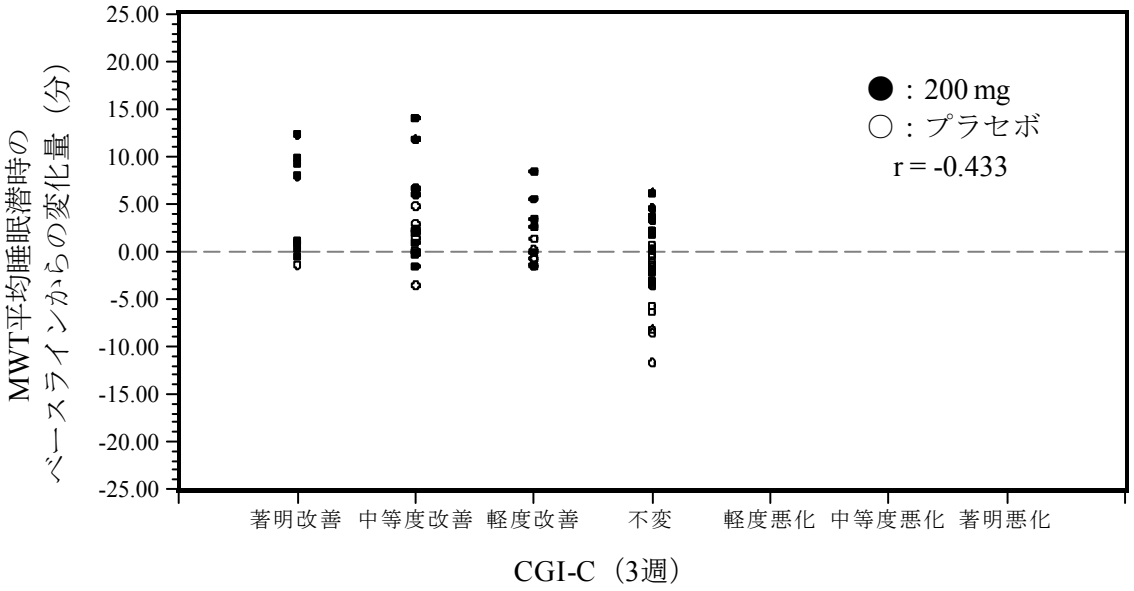


図 2.7.6.1-7　MWT 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量と CGI-C との関係

f） SF-36（アキュート版）

FAS の SF-36 の各下位尺度得点を表 2.7.6.1-18 に示す.

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

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

表 2.7.6.1-18　SF-36（FAS）

下位尺度	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
身体機能	200 mg	34	96.32 ± 10.17	33	95.91 ± 9.22	33	-0.76 ± 8.49	-3.77 ～ 2.25
	プラセボ	37	97.43 ± 4.19	37	97.30 ± 5.84	37	-0.14 ± 4.64	-1.68 ～ 1.41
日常役割機能（身体）	200 mg	34	87.32 ± 19.12	33	91.86 ± 11.10	33	2.84 ± 16.09	-2.87 ～ 8.55
	プラセボ	37	81.93 ± 23.70	37	90.54 ± 15.77	37	8.61 ± 17.82	2.67 ～ 14.56
体の痛み	200 mg	34	87.53 ± 17.22	33	79.27 ± 21.65	33	-8.36 ± 18.93	-15.08 ～ -1.65
	プラセボ	37	82.68 ± 23.53	37	90.89 ± 14.54	37	8.22 ± 24.59	0.02 ～ 16.42
全体的健康感	200 mg	34	62.41 ± 15.44	33	64.12 ± 16.40	33	0.88 ± 8.16	-2.02 ～ 3.77
	プラセボ	37	74.14 ± 16.19	37	75.43 ± 15.94	37	1.30 ± 9.99	-2.03 ～ 4.63
活力	200 mg	34	54.41 ± 23.11	33	54.36 ± 23.46	33	-0.76 ± 21.41	-8.35 ～ 6.83
	プラセボ	37	60.14 ± 18.71	37	69.59 ± 18.64	37	9.46 ± 14.18	4.73 ～ 14.19
社会生活機能	200 mg	34	88.24 ± 17.93	33	91.67 ± 14.55	33	2.27 ± 16.67	-3.64 ～ 8.18
	プラセボ	37	89.86 ± 16.88	37	93.24 ± 12.36	37	3.38 ± 16.57	-2.15 ～ 8.90
日常役割機能（精神）	200 mg	34	82.35 ± 22.07	33	87.88 ± 15.88	33	5.30 ± 24.01	-3.21 ～ 13.82
	プラセボ	37	82.88 ± 23.15	37	93.47 ± 12.90	37	10.59 ± 21.49	3.42 ～ 17.75
心の健康	200 mg	34	67.21 ± 20.97	33	65.30 ± 19.00	33	-1.97 ± 21.72	-9.67 ～ 5.73
	プラセボ	37	74.05 ± 16.74	37	78.78 ± 13.51	37	4.73 ± 16.79	-0.87 ～ 10.33

g） 有効性の部分集団解析

FAS について有効性の部分集団解析を実施した.

I） 内因性要因

内因性要因別に MWT 平均睡眠潜時の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）を表 2.7.6.1-19 に示す.

LSmean に基づく変化量の群間差は各内因性要因の各層ですべて正値であり，特異な因子はみられなかった.

表 2.7.6.1-19　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		変化量								変化量の群間差		
		200 mg				プラセボ						
		例数	LSmean	SE	95%信頼区間	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間
性別	男性	14	2.60	0.89	0.78～4.42	18	-1.12	0.79	-2.73～0.48	3.73	1.19	1.30～6.15
	女性	19	4.30	0.87	2.53～6.07	19	-1.66	0.87	-3.43～0.11	5.96	1.23	3.46～8.46
年齢（歳）	＜20	1	0.93	4.25	-17.35～19.21	4	-1.01	1.83	-8.87～6.84	1.94	4.95	-19.36～23.25
	20≦ ＜40	27	3.52	0.70	2.11～4.93	28	-1.13	0.69	-2.51～0.25	4.65	0.99	2.68～6.63
	40≦	5	4.45	1.90	-0.05～8.95	5	-3.25	1.90	-7.75～1.25	7.69	2.71	1.29～14.09
BMI	＜18.5	4	3.89	2.00	-0.84～8.62	6	-2.49	1.62	-6.32～1.34	6.38	2.63	0.17～12.59
	18.5≦ ＜25	22	4.28	0.80	2.68～5.88	26	-1.34	0.73	-2.81～0.14	5.61	1.08	3.44～7.79
	25 ≦	7	1.51	1.29	-1.40～4.43	5	-0.84	1.52	-4.29～2.61	2.35	2.00	-2.16～6.87
罹病期間（年）	＜10	16	3.76	0.83	2.08～5.44	21	-1.38	0.72	-2.84～0.09	5.14	1.10	2.90～7.38
	10≦	17	3.54	1.02	1.46～5.62	16	-1.57	1.05	-3.71～0.58	5.11	1.48	2.09～8.12
診断名	特発性過眠症 with LST	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	特発性過眠症 without LST	32	3.74	0.64	2.46～5.02	36	-1.53	0.61	-2.74～-0.32	5.27	0.88	3.51～7.04
合併症	有	12	3.81	1.01	1.72～5.90	15	-1.99	0.91	-3.86～-0.12	5.80	1.36	2.99～8.61
	無	21	3.56	0.82	1.90～5.22	22	-1.10	0.80	-2.72～0.51	4.67	1.15	2.35～6.99
JESS 合計スコア（点）	＜11	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	11≦ ＜16	13	3.80	0.94	1.81～5.78	8	-3.11	1.21	-5.66～-0.56	6.90	1.56	3.62～10.19
	16≦	20	3.64	0.85	1.92～5.36	29	-1.07	0.71	-2.49～0.36	4.71	1.12	2.46～6.96

II） 外因性要因

外因性要因別に MWT 平均睡眠潜時の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）を表 2.7.6.1-20 に示す.

LSmean に基づく変化量の群間差は前治療薬（抗 EDS 薬）及び併用薬の有無別ですべて正値であり，特異な因子はみられなかった.

表 2.7.6.1-20　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		変化量								変化量の群間差		
		200 mg				プラセボ						
		例数	LSmean	SE	95%信頼区間	例数	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間
前治療薬（抗 EDS 薬）	有	6	3.49	1.58	0.12～6.85	12	-1.47	1.12	-3.85～0.91	4.96	1.93	0.84～9.08
	無	27	3.62	0.72	2.18～5.06	25	-1.38	0.74	-2.88～0.11	5.00	1.03	2.92～7.07
併用薬	有	6	3.23	1.32	0.24～6.21	6	-2.48	1.32	-5.46～0.51	5.71	1.93	1.33～10.08
	無	27	3.82	0.73	2.36～5.28	31	-1.33	0.68	-2.69～0.03	5.15	1.00	3.15～7.15

6)　安全性

治験薬が投与された 71 例全例（200 mg 群 34 例，プラセボ群 37 例）を安全性の解析対象集団とした．

(1)　有害事象

a)　有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-21 に示す．

有害事象は 200 mg 群 34 例中 20 例（58.8%）に 37 件，プラセボ群 37 例中 10 例（27.0%）に 13 件，副作用は 200 mg 群 34 例中 16 例（47.1%）に 32 件，プラセボ群 37 例中 5 例（13.5%）に 5 件発現した．これらの有害事象及び副作用の発現頻度は，いずれも 200 mg 群がプラセボ群に比し有意に高かった（有害事象：p = 0.008，副作用：p = 0.003，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．

表 2.7.6.1-21　有害事象及び副作用の発現頻度

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)　有害事象及び副作用の種類

有害事象及び副作用の種類を程度別にそれぞれ表 2.7.6.1-22，表 2.7.6.1-23 に示す．

200 mg 群で発現した有害事象は，頭痛 6 例（17.6%），口渇及び悪心各 3 例（8.8%），下痢，食欲減退及び体重減少各 2 例（5.9%）などであった．関節脱臼 1 例が中等度であったが，その他はすべて軽度であり，高度なものはなかった．

プラセボ群で発現した有害事象は，頭痛 3 例（8.1%）などであり，その程度はすべて軽度であった．

200 mg 群で発現した副作用は，頭痛 6 例（17.6%），口渇及び悪心各 3 例（8.8%），食欲減退 2 例（5.9%）などであり，その程度はすべて軽度であった．

プラセボ群で発現した副作用は，頭痛 3 例（8.1%）などであった．

表 2.7.6.1-22　程度別の有害事象

MedDRA/J version: 19.0

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

表 2.7.6.1-23　程度別の副作用

MedDRA/J version: 19.0

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		

c） 患者背景因子別の有害事象及び副作用発現頻度

患者背景因子別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.6.1-24 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った.

200 mg 群の副作用の発現頻度は，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った.

なお，両群ともに診断名では「特発性過眠症 with LST」，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，言及できなかった.

表 2.7.6.1-24　患者背景因子別の有害事象及び副作用発現頻度

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

d)　**重篤な有害事象**

重篤な有害事象はなかった.

e)　**中止に至った有害事象**

中止に至った有害事象を表 2.7.6.1-25 に示す.

中止に至った有害事象は 200 mg 群の過覚醒 1 例であった．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 2.7.6.1-25　中止に至った有害事象

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.19.0
b：投与開始日を 1 日目として算出

(2)　**臨床検査値**

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.

臨床検査値の異常変動例を表 2.7.6.1-26 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 2.7.6.1-26　臨床検査値の異常変動例

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

(3) 生理学的検査値

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．

生理学的検査値の異常変動例を表 2.7.6.1-27 に示す．

生理学的検査値の異常変動は，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，脈拍数の上昇が 1 例にみられた．

表 2.7.6.1-27　生理学的検査値の異常変動例

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

(4) 体重

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．

体重の異常変動例を表 2.7.6.1-28 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 2.7.6.1-28　体重の異常変動例

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

(5) 12 誘導心電図

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．

(6) C-SSRS

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 週で自殺行動はみられなかった．

7) まとめ

(1) 有効性

客観的評価である MWT 平均睡眠潜時において 200 mg 群がプラセボ群に比し有意に延長し，本剤の有効性が確認された．主観的評価である JESS 合計スコアは，200 mg 群がプラセボ群に比し有意に減少した．

また，睡眠日誌による日中の眠気の回数では，200 mg 群がプラセボ群に比し有意に減少し，CGI-C の有効例（軽度改善以上）の割合では，200 mg 群がプラセボ群に比し有意に高かった．

終夜 PSG では，200 mg 群で投与後に総睡眠時間の延長，睡眠効率の上昇，中途覚醒時間の短縮，中途覚醒回数の減少，入眠後の覚醒の比率及び覚醒反応指数の低下がみられた．その他のパラメータに投与前後で大きな変化はみられず，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) 安全性

有害事象及び副作用の発現頻度は，プラセボ群に比し 200 mg 群で有意に高かった．200 mg 群で発現した有害事象は，頭痛，口渇，悪心，下痢，食欲減退，体重減少などであったが，そのほとんどが軽度であり，臨床的に問題となるものはなかった．

重篤な有害事象の発現はなく，有害事象による中止例は 1 例（過覚醒）であった．

また，臨床検査，生理学的検査，体重及び 12 誘導心電図では臨床的に問題となる異常変動はみられず，C-SSRS を用いた自殺念慮及び自殺行動に関する評価でも問題となるものはなかった．

(3) 結論

モダフィニルは特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対して有効であり，安全性においても特に問題のない薬剤であると考える．

CTD 章番号：2.7.6.2

治験番号：MOD-024［資料番号：5.3.5.1-2〔参考資料〕］

治験の標題：Double-blind cross-over trial of modafinil versus plaebo in Gelineau's syndrome and hypersomnia

治験責任医師：[redacted]（[redacted]，[redacted]，フランス）

公表文献：なし

治験期間：19[redacted]年～19[redacted]年

開発段階：第 III 相

1)　**試験方法**

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法（1/2）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>Simple or atypical hypersomnia（単純又は非定型過眠症）及び Gelineau 症候群（ナルコレプシー）を対象として，モダフィニルの有効性及び安全性を検討する.</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>プラセボ対照，無作為化，単一施設，二重盲検交叉比較試験
二重盲検交叉比較試験に引き続く非盲検試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>40 例（過眠症患者 6 例，ナルコレプシー患者 34 例）</td></tr>
<tr><td>対象選択基準</td><td>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</td></tr>
<tr><td>対象除外基準</td><td>内分泌あるいは代謝性疾患の過眠症患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>モダフィニル 100 mg 錠，プラセボ錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>観察期（I 期）を 15 日間とし，すべての前治療を中止する.
二重盲検期を全 30 日間とし, II 期（15 日間）にはモダフィニル 200 mg（朝 100 mg, 昼 100 mg の分 2）又はプラセボ（朝昼の分 2）を投与し，引き続き III 期（15 日間）にはそれぞれプラセボ（朝昼の分 2）又はモダフィニル 200 mg（朝 100 mg, 昼 100 mg の分 2）を投与する．II 期と III 期の間に休薬期間は設けない.
二重盲検期終了後，II 期及び III 期に十分な効果が得られない患者には，モダフィニル 300 mg（朝 200 mg，昼 100 mg の分 2）を非盲検にて 15 日間投与する（IV 期）.
<table>
<tr><th>観察期</th><th colspan="2">二重盲検期（クロスオーバー）</th><th>非盲検期</th></tr>
<tr><td>I 期（15 日間）</td><td>II 期（15 日間）</td><td>III 期（15 日間）</td><td>IV 期（15 日間）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">前治療薬の washout</td><td>モダフィニル 200 mg</td><td>プラセボ</td><td rowspan="2">モダフィニル 300 mg</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>モダフィニル 200 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>1)　併用禁止薬
(1)　向精神薬（アンフェタミン，抗精神病薬，抗うつ薬など．ただし，三環系抗うつ薬は一定条件下で併用可能とする.）
2)　併用可能薬
(1)　三環系抗うつ薬
治験開始前より，ナルコレプシー患者がカタプレキシーの治療のために使用している三環系抗うつ薬は，全治験期間を通じ，効果が得られる最低用量で用法・用量を変更しないことを条件に併用可能とする.
(2)　ベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬（トリアゾラム）
用量を変更せず，1 日 1 回夜に服用する場合，併用可能とする.
(3)　その他の必要不可欠な身体治療薬
全治験期間を通じ，最低用量で用量を変更しないことを条件に併用可能とする（ただし，β 遮断薬，クロニジン及び α-メチルドパは除く）.</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法（2/2）

項目	内容
有効性及び安全性の評価	1)　有効性評価項目 患者の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 2)　安全性評価項目 有害事象
統計解析法	睡眠日誌における昼間の欠伸の回数，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，夜間覚醒の回数について，それぞれの治療効果とその交互作用を評価するために分散分析（ANOVA）を実施する．

2)　症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2-1 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．

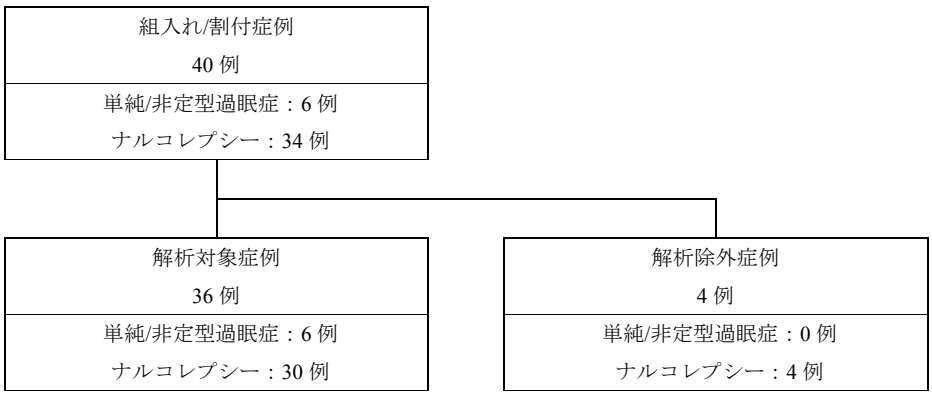


図 2.7.6.2-1　症例の内訳

解析対象症例（36 例）の投与順序群の割付について表 2.7.6.2-2 に示す．

表 2.7.6.2-2　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

3) 患者背景

患者背景を表 2.7.6.2-3 に示す.

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，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 2.7.6.2-3　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

4) 有効性

(1) 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.

(2) 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））はプラセボに比し有意に減少し（$p < 0.05$，2 sample t-test），昼間の睡眠発作の回数（29 例）も有意に減少した（$p < 0.05$，2 sample t-test）. 夜間の覚醒回数（28 例）は，観察期及びプラセボと比較して減少したが，いずれも有意差はなかった. 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（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.

なお，三環系抗うつ薬を併用している患者 3 例は治験期間を通じて最小限の一定用量を継続した.

5） 安全性

単純又は非定型の過眠症ではモダフィニルの忍容性は良好であった.

ナルコレプシー患者では，二重盲検期には 30 例中 1 例（3.3%）に頭痛が発現した．その 1 例を除いて，モダフィニル（200 mg/日）の忍容性は良好であった．非盲検期（モダフィニル 300 mg/日）に 1 例が消化不良のためにモダフィニルを食後に服薬する必要があった．この 2 例とも治験薬は中止されなかった.

非盲検期（モダフィニル 300 mg/日）に 1 例（47 歳，女性）が動悸，悪心により中止したが，この有害事象は重篤ではなくモダフィニルとの因果関係は不明と判断された.

6） 結論

モダフィニル 200 mg/日投与により，単純又は非定型過眠症患者の昼間の睡眠発作に対して有効性を示した．また，ナルコレプシー患者の昼間の睡眠発作及び欠伸に対して有効であったが，昼間のカタプレキシーに対する効果はみられなかった．モダフィニルの忍容性は良好であった.

CTD 章番号：2.7.6.3

資料番号：5.3.5.1-3〔参考資料〕

標題：Modafinil in the treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time – a randomized, double-blind, placebo-controlled study

著者：Mayer G, Benes H, Young P, Bitterlich M, Rodenbeck A.

出典：J Sleep Res., 24, 74-81 (2015)

治験期間：2009 年～2011 年

1)　**試験方法**

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法（1/2）

項目	内容
目的	長時間睡眠を伴わない特発性過眠症患者を対象に，モダフィニル又はプラセボ投与 3 週間後の有効性及び安全性を比較検討する.
試験デザイン	プラセボ対照，無作為化割付，二重盲検並行群間比較，多施設共同試験（医師主導治験）
被験者数	目標症例数：40 例（実施症例数 33 例）
対象選択基準	1) 睡眠障害国際分類第 2 版（ICSD-2）に基づき，長時間睡眠を伴わない特発性過眠症と診断された患者 2) 18 歳超の患者 3) 10～30 歳で発病し，罹病期間が 2 年を超えている患者 4) ベック抑うつ質問票（BDI）の合計スコアが 16 点未満の患者 5) 脳脊髄液中のハイポクレチン濃度が 110 pg/mL 超の患者（実施例のみ） 6) 同意が得られた患者
対象除外基準	1) 精神疾患，神経疾患，内科疾患あるいはその他の睡眠障害［むずむず脚症候群，無呼吸低呼吸指数（AHI）が 15 を超える睡眠時無呼吸症候群］による過眠を合併している患者 2) 中枢神経刺激薬，プラゾシン等の併用禁止薬を服用した患者 3) 治験期間中に併用薬の用法・用量を変更した患者 4) 病的な脳波所見を示す患者 5) 過眠が原因と考えられる臨床検査値，バイタルサインを示した患者 6) モダフィニル投与後に皮膚，多臓器過敏症，精神症状が悪化する可能性がある患者 7) ウォッシュアウト後に中枢神経刺激薬又は抗うつ薬を中止することができない患者
試験薬	モダフィニル 100 mg 錠，プラセボ錠
用法・用量	wash-out 期間：V1（day -7）～V2（day 1） 治験薬投与期間：V2 翌日（day 2）～V5（day 21） プラセボ錠又はモダフィニル 100 mg 錠を 1 日 2 回 2 錠（朝 1 錠，昼 1 錠）経口投与する. 離脱期間：V5（day 22）～V6（day 28）　（V：Visit）
投与期間	20 日間
併用薬	1) 併用禁止薬 (1) 中枢神経刺激薬 (2) プラゾシン (3) 抗うつ薬
観察・検査及びその時期	表 2.7.6.3-2 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法（2/2）

項目	内容
有効性及び安全性の評価	1) 有効性評価項目 (1) エプワース眠気尺度（ESS） (2) 覚醒維持検査（MWT） (3) 全般重症度（CGI-S） (4) 睡眠日誌 2) 安全性評価項目 (1) 有害事象 (2) 臨床検査 (3) バイタルサイン
統計解析法	1) 有効性 MWT，ESS 及び睡眠日誌におけるデータの投与終了時におけるベースラインからの差について，t-test による投与群間の比較を行う．また，CGI-S の投与終了時におけるベースラインからの差について，Wilcoxon's non-parametric test による投与群間の比較を行う． さらに，各評価時期の値について multivariate analysis of variance（MANOVA）による解析を実施し，有意な項目について *post-hoc* t-test を実施する． ESS の有効率について，χ^2 検定による投与群間の比較を行う． Effect size は Cohen's procedure of variance により算出する． 2) 安全性 有害事象の発現率について，χ^2 検定による投与群間の比較を行う． 3) 有意水準 検定における有意水準は $p < 0.05$ とする．また，$p < 0.10$ を傾向ありとする．

表 2.7.6.3-2　観察・検査及びその時期

	wash-out 期間（day -7～1）		治験薬投与期間（day 2～21）			離脱期間（day 22～28）
Visit	V1（day -7）	V2（day 1）	V3（day 8）	V4（day 15）	V5（day 21）	V6（day 28）
MWT		○	○		○	
ESS		○	○	○	○	○
CGI	○	○		○	○	○

2)　症例の内訳

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）が解析対象であった．

なお，患者の多くは就業しており，3 日間仕事を休まなければならない MWT の実施に対する同意が得られなかったことから，目標症例の 40 例を集積することができなかった．

3)　患者背景

患者背景を表 2.7.6.3-3 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 2.7.6.3-3　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
反復睡眠潜時検査（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

4)　有効性

(1)　ESS

投与終了時（3 週）における ESS 合計スコアを表 2.7.6.3-4 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 例であり，プラセボ群 14 例中 3 例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.

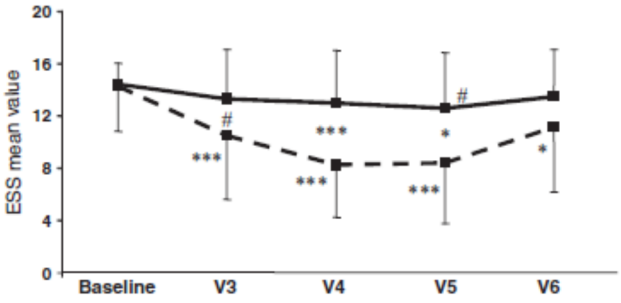
表 2.7.6.3-4　投与終了時（3 週）における ESS 合計スコア（点）

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
b：t-test

また，ESS 合計スコアの推移を図 2.7.6.3-1 に示す.

投与群，評価時点を要因とした 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（V3），2 週（V4）及び 3 週（V5）で眠気が減少した結果を示した（p = 0.0076）.



点線：モダフィニル，実線：プラセボ
#：p < 0.1，*：p < 0.05，***：p < 0.005
マーカーの位置　線の間：群間比較，
線の上又は下：ベースラインとの比較

図 2.7.6.3-1　ESS 合計スコアの推移

(2)　MWT

MWT 平均睡眠潜時を表 2.7.6.3-5 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.

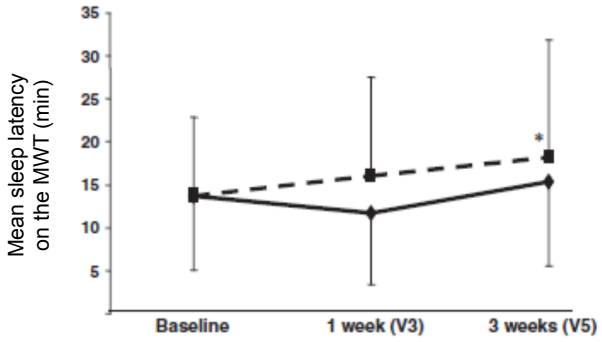
表 2.7.6.3-5　MWT 平均睡眠潜時（分）

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

また，MWT 平均睡眠潜時の推移を図 2.7.6.3-2 に示す.

MWT を実施した各評価時期（ベースライン，1 週，3 週）における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とともに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）.

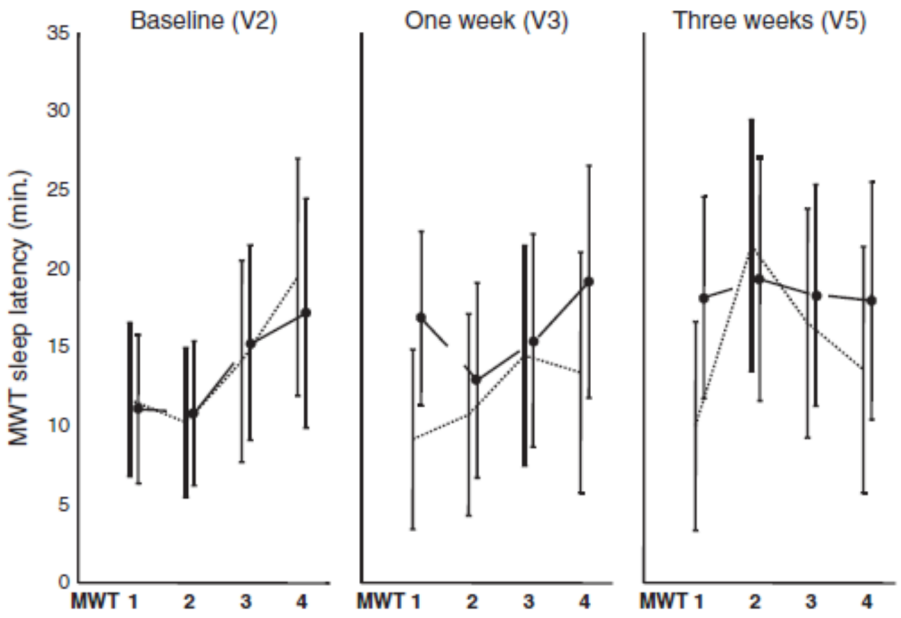


点線：モダフィニル，実線：プラセボ
*：$p < 0.05$（vs. ベースライン）

図 2.7.6.3-2　MWT 平均睡眠潜時の推移

各評価時期におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時を図 2.7.6.3-3 に示す.

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（V3）及び 3 週(V5)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も有意に延長した（p < 0.05）.



実線：モダフィニル，点線：プラセボ

図 2.7.6.3-3　各評価時期におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時

(3)　CGI-S

投与終了時における CGI-S を表 2.7.6.3-6 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 2.7.6.3-6　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
b：Wilcoxon's non-parametric test

(4) 睡眠日誌

「Evening Questionnaire」の結果を表 2.7.6.3-7 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 2.7.6.3-7　「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　NS：有意差なし

5) 安全性

(1) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.3-8 に示す.

頭痛及び胃腸障害の発現率はモダフィニル群の方がプラセボ群よりも有意に高かったが（それぞれ p = 0.01 及び p = 0.0455，χ^2 検定），有害事象全体の発現に群間差はみられなかった.

表 2.7.6.3-8　有害事象

	モダフィニル（17 例）	プラセボ（14 例）	検定 [a]
有害事象の発現例数	9 (52.9)	9 (64.3)	NS
有害事象の発現件数 [b]	20 (66.6)	10 (33.3)	
頭痛	8 (26.4)	1 (3.3)	p = 0.01
胃腸障害	6 (19.8)	2 (6.6)	p = 0.0455
感冒，インフルエンザ様感染	2 (6.6)	4 (13.2)	p = 0.2482
浮動性めまい	1 (3.3)		
動悸	1 (3.3)		
口内乾燥	1 (3.3)		
パニック発作	1 (3.3)		
背部痛		1 (3.3)	
頻脈		1 (3.3)	
手のしびれ		1 (3.3)	

a：χ^2 検定　　例数（%）
b：件数（%）　　NS：有意差なし

(2) 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査及びバイタルサインは，両群とも観察期間を通じて変化は認められなかった.

6) 結論

モダフィニル群では，プラセボ群と比較して ESS 合計スコアは有意に減少した．また，MWT 平均睡眠潜時は両群間に有意差はみられなかったが，モダフィニル群で投与期間とともに平均睡眠潜時が延長する傾向が認められた.

安全性について，モダフィニル群で頭痛や胃腸障害の発現頻度はプラセボ群と比較して有意に高かったが，有害事象全体の発現頻度については両群間で差は認められなかった.

以上のことから，モダフィニルは特発性過眠症患者に対して有効で安全な治療薬と考えられる.

CTD 章番号：2.7.6.4

治験番号：CN-801-0307［資料番号：5.3.5.2-1，5.3.5.2-1-1］

治験の標題：CN-801 の長期投与試験
－特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を対象としたオープンラベル試験－

治験調整医師：[redacted]（[redacted]）

参加医療機関：[redacted]ほか，計[redacted]施設

公表文献：なし

治験期間：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：第 III 相

1)　**試験方法**

本試験は先行のプラセボを対照とした二重盲検比較試験（治験番号 CN-801-0306［資料番号 5.3.5.1-1］）を終了しデータを固定した後，同意が得られた症例を対象として本剤を 52 週間長期経口投与した時の安全性及び有効性を検討した．

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示す．

表 2.7.6.4-1　試験方法（1/5）

項目	内容
目的	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を有する患者を対象に，モダフィニルを長期投与した時の安全性及び有効性を検討する．
治験デザイン	非対照，オープンラベル試験，多施設共同試験
被験者数	CN-801-0306 試験※終了例のうち，本試験への参加について同意が得られ，かつ治験責任医師又は治験分担医師が適格と判断した被験者を対象に実施するため，目標症例数は設定しない． ※：特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を対象とした二重盲検比較試験
対象選択基準	CN-801-0306 試験の終了（中止除く）後，その評価が確定し，かつ本試験の登録時に以下の選択基準をすべて満たしている患者 1) CN-801-0306 試験で，睡眠障害国際分類第 2 版（ICSD-2）に基づき特発性過眠症と診断された患者 2) 登録時に評価した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 3) 外来患者 4) 説明文書が理解でき，患者本人の自由意思による文書同意が得られる患者（未成年者の場合は代諾者による文書同意も必要）
対象除外基準	登録時に以下の除外基準に抵触する患者 1) 登録日前の連続する 14 日間のうち，睡眠日誌の記録から夜間の睡眠時間（中途覚醒の時間を除く）が 6 時間以上の日数が 12 日（80%）未満である患者 2) 変則的な交代勤務，又は夜間勤務をしている患者，あるいは観察期開始日から治療期終了日までに勤務予定がある患者 3) うつ病，統合失調症などの精神疾患を合併する患者 4) 脳器質障害，てんかんを合併している患者 5) 脳血管障害（無症候性ラクナ梗塞を除く）を合併している，あるいは既往歴のある患者 6) 心不全，心筋梗塞，狭心症，心筋症を合併している患者，あるいは治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当であると判断した不整脈を合併している患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（薬安第 80 号）」のグレード 2 以上を参考にする） 7) 登録時の収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者（薬物治療の有無は不問） 8) 緑内障で治療中の患者 9) 甲状腺機能亢進症で治療中の患者 10) 閉塞性の呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患，気管支喘息等）で治療中の患者

表 2.7.6.4-1　試験方法（2/5）

項目	内容
対象除外基準	11) 治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当であると判断した消化器，肝臓，腎臓，血液の疾患を合併している患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（薬安第 80 号）」のグレード 2 以上の症状を参考にする） 12) 精神神経用剤に対する薬物アレルギーの既往歴のある患者 13) 薬物依存症，アルコール依存症のある，あるいはその既往歴のある患者 14) 妊娠している女性患者，妊娠している可能性のある女性患者，授乳中の女性患者，又は観察期開始日から治療期終了日まで避妊することに同意が得られない妊娠可能な女性患者 15) 観察期開始日から治療期終了日まで避妊することに同意が得られない男性患者 16) 登録日前 4 ヵ月以内に他の治験（CN-801-0306 試験を除く）に参加した患者，あるいは同意取得日から治療期終了日までに参加の予定がある患者 17) 自動車の運転など危険を伴う機械の操作を主たる業務としている患者，あるいは同意取得日から治療期終了日までにその予定がある患者 18) 睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）より併用禁止薬を服用した患者 19) その他，治験責任医師又は治験分担医師が，治験の対象として不適当と判断した患者
治験薬	モダフィニル 100 mg 錠：1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する白色の割線付カプセル形の素錠
用法・用量	治療期にモダフィニル錠 2 錠を 1 日 1 回（200 mg/日），朝に経口投与する（食事の前後は問わない）．なお，下記の条件に該当する被験者においては 100～300 mg/日の範囲において 1 錠（100 mg/日）単位で増減する． 1) 増量規定 以下のいずれにも該当する場合，300 mg/日を上限に 1 錠（100 mg/日）単位で増量する． (1) 治験薬が投与されてから 21 日以上が経過し，かつ治療期 4 週の評価が終了している (2) 規定の来院時の JESS 評価が 11 点以上である (3) 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 2) 減量規定 有害事象の発現により，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の減量が必要であると判断した場合には 1 錠（100 mg/日）単位で減量する（減量時期は問わない）． なお，有害事象等により，減量した後であっても上記の増量規定を満たす場合には増量する．
投与期間	52 週間

表 2.7.6.4-1　試験方法（3/5）

項目	内容
併用薬	1) 併用禁止薬 下記薬剤の投与は睡眠日誌の記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）から治療期終了日まで行わない．また，これらの成分を含む配合薬剤，プロドラッグ並びに本治験実施計画書作成以降に発売又は適応症が追加された同様の薬剤についても併用禁止とする． (1) 中枢神経刺激薬（メチルフェニデート塩酸塩，ペモリン，メタンフェタミン塩酸塩，カフェイン製剤など） (2) ワルファリン (3) 昇圧薬（ドパミン塩酸塩，エピネフリンなど） (4) MAO 阻害薬（セレギリン塩酸塩） (5) 他の治験薬 ただし，上記併用禁止薬のうち，以下の薬剤は併用可能とする． - 「(1) 中枢神経刺激薬」のうち，配合剤（PL 配合顆粒，一般用のかぜ薬など）に含まれる安息香酸ナトリウムカフェイン，カフェイン，無水カフェイン - 「(3) 昇圧薬」のうち，歯科用の局所麻酔剤に配合されている成分 2) 併用注意薬 下記薬剤を併用する場合は十分に注意する． (1) CYP2C9 で代謝される薬剤（トルブタミド，ナテグリニド，ジクロフェナクナトリウムなど） (2) CYP2C19 で代謝される薬剤（プロプラノロール，オメプラゾールなど） (3) CYP3A4 で代謝される薬剤（カルシウム拮抗薬，ステロイド系避妊薬など）
観察・検査及びその時期	表 2.7.6.4-2 に示す．
有効性及び安全性の評価	1) 有効性評価項目 (1) JESS 合計スコア (2) 睡眠日誌における日中の眠気の回数（回/週），日中の眠気の時間（時間/週） (3) 全般改善度（CGI-C） (4) SF-36 2) 安全性評価項目 (1) 有害事象（重篤度，程度，処置，治験薬との因果関係） (2) 臨床検査値（血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査値） (3) 生理学的検査値（血圧，脈拍数），体重 (4) 12 誘導心電図 (5) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS） 注）有害事象の取扱い 治験薬投与後，治療期終了日までに被験者に生じた，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（各種検査値の異常変動を含む），症状又は病気を「有害事象」とし，治験薬との因果関係の有無は問わない．治験薬との因果関係が否定できないものを「副作用」とする．

表 2.7.6.4-1　試験方法（4/5）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>有効性及び安全性の評価</td><td>なお，特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気の悪化は，有害事象として基本的に取扱わないこととするが，重篤な場合又は治験責任医師又は治験分担医師が有害事象として取り上げると判断した場合はその限りではない．
次の a）～h）を有害事象とする．
a) 新たに発現した疾患及び症状
b) 合併症の悪化
c) 事故
d) 検査値の異常変動
e) 薬物相互作用による好ましくない所見
f) 過量投与による好ましくない所見（過量投与の判断は，治験責任医師又は治験分担医師による）
g) 依存性の発現
h) その他治験責任医師又は治験分担医師が有害事象と認めたもの

有害事象は，最も悪化した時の程度について下記の 3 段階で判定する．なお，事象が臨床検査値の異常変動の場合，「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（薬安第 80 号）」を参考に判定する．
<table>
<tr><th>程度</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>軽度</td><td>日常生活に特に支障をきたさない</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>日常生活に支障をきたす</td></tr>
<tr><td>高度</td><td>日常生活がほとんどおくれない</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>統計解析法</td><td>1) 有効性
有効性解析対象集団は，以下のすべての基準を満たすものとする．
(1) GCP 違反例でない．
(2) 対象疾患が特発性過眠症である．
(3) 治験薬の投与が 1 回以上行われている．
(4) 治験薬投与開始後に有効性に関する評価が 1 回以上行われている．

JESS 合計スコア，睡眠日誌における日中の眠気の回数及び日中の眠気の時間及び SF-36 の各下位尺度の合計スコアについて，各観察・評価時の要約統計量を求める．CGI-C については評価時期ごとに分割表を作成する．

2) 安全性
安全性解析対象集団は，以下のすべての基準を満たすものとする．
(1) GCP 違反例でない．
(2) 治験薬の投与が 1 回以上行われている．
(3) 治験薬投与開始後に安全性に関する観察・評価が 1 回以上行われている．

有害事象並びに副作用発現例数について，症状別［MedDRA/J Ver. 19.1/基本語（PT）］に重篤度，程度，処置，治験薬との因果関係，発現時期及び発現時投与量別に集計する．また，有害事象並びに副作用の発現率を求める．
臨床検査（尿検査を除く）値，生理学的検査値及び体重については，検査時期別に要約統計量を求める．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法（5/5）

項目	内容
統計解析法	3)　人口統計学及びその他の基準値の特性 　人口統計学及びその他の基準値の特性については，数値データは要約統計量を求め，カテゴリーデータは頻度集計を行う． 4)　信頼係数 　信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とする．

表 2.7.6.4-2　観察・検査及びその時期

	同意取得日	観察期		治療期														
		日誌開始日	登録日	服薬開始日	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/中止時※6)
基準日	－	-14	0	1	7	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
許容範囲	～-14	-14	0	1	5～9	21～35	49～63	77～91	105～119	133～147	161～175	189～203	217～231	245～259	273～287	301～315	329～343	357～371
同意取得	●※1)																	
登録			●															
JESS※2)			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
睡眠日誌※3)		←―	―→		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
全般改善度						●			●			●			●			●
SF-36※2)			●			●			●			●			●			●
血圧・脈拍数			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
身長			●															
体重			●			●			●			●			●			●
12 誘導心電図			●		●	●			●			●			●			●
臨床検査※4)			●			●			●			●			●			●
C-SSRS			●			●			●			●			●			●
妊娠検査※5)			●			●			●			●			●			●
有害事象の確認				←―	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●―→
併用薬確認			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

※1）同意取得は全ての観察・検査に先立ち実施する．

※2）JESS，SF-36 は，問診前に実施する．

※3）記録開始 7 日前（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，睡眠日誌記録開始日を 1 日前とした 7 日前）より併用禁止薬を wash out する．また，治療期は来院の前 7 日間（睡眠日誌の 1 日の定義に従い，来院日の前日を 1 日目とした 7 日間）記録する．

※4）血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査．

※5）妊娠可能な女性のみ実施する．

※6）治療期に中止した場合，可能な限り最終観察時（52 週）の観察・検査を実施する．

［用法・用量及び投与期間の設定根拠］

本試験に先行して実施した国内での比較対照試験（治験番号：CN-801-0306［資料番号：5.3.5.1-1］）は，臨床推奨用量として 200 mg/日の固定用量による検討であり，特発性過眠症に対する海外臨床試験でのモダフィニルの投与状況は 100～400 mg/日である．このため，本試験では国内第 I 相試験〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.10 p.53〕で忍容性が確認されている 300 mg/日を最大投与量とし，投与量を増減した時の安全性，有効性について検討することから 100～300 mg/日の範囲で，1 錠（100 mg/日）単位で増減することとした．なお，増量の開始時期は CN-801-0306 試験においてプラセボに対する有意性を投与 3 週間で検討を行うため，投与 21 日以降とした．

また，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こととした．

投与期間は「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付）」を参考に 52 週間と設定した．

2)　症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す.

登録症例 57 例全例に治験薬が投与された．そのうち，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.

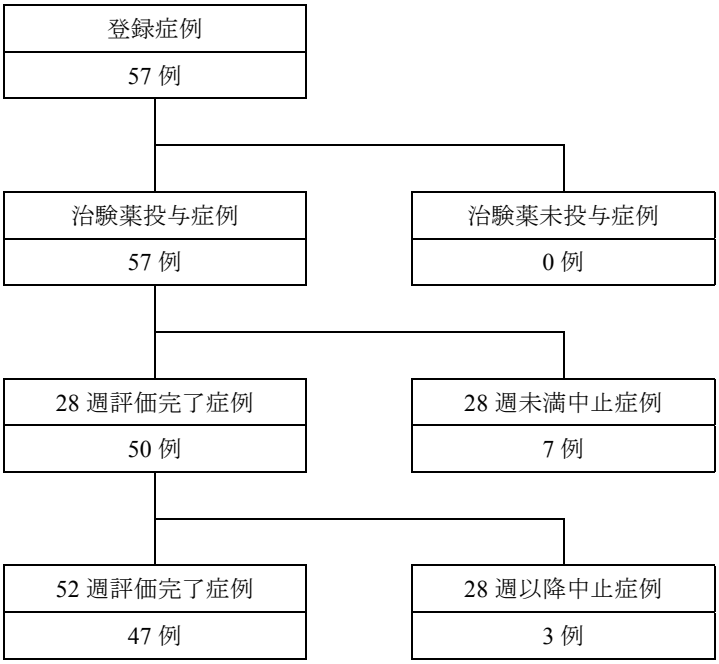


図 2.7.6.4-1　症例の内訳

中止された 10 例の中止時期及びその理由を表 2.7.6.4-3 に示す.

中止時期別では，治療期 8 週以内に中止された症例が 5 例であり，早い時期での中止が多かった.

中止理由別では，有害事象による中止が 4 例，同意撤回による中止が 4 例，治験担当医師の判断による中止が 2 例（睡眠衛生不良が 1 例，被験者都合による通院困難が 1 例）であった.

表 2.7.6.4-3　中止時期及び症例数

中止理由		中止時期 [a] 及び症例数							
		≦1 週	≦4 週	≦8 週	≦12 週	≦16 週	≦20 週	≦24 週	≦28 週
有害事象		1	2	1	0	0	0	0	0
同意撤回		0	0	1	1	0	1	0	0
その他 （治験担当医師の判断）		0	0	0	0	0	0	0	1
計	例数	1	2	2	1	0	1	0	1
	累積例数	1	3	5	6	6	7	7	8

a：実日数（1 週=7 日）で区分

中止理由		中止時期 [a] 及び症例数						計
		≦32 週	≦36 週	≦40 週	≦44 週	≦48 週	≦52 週	
有害事象		0	0	0	0	0	0	4
同意撤回		0	0	0	0	1	0	4
その他 （治験担当医師の判断）		0	0	0	1	0	0	2
計	例数	0	0	0	1	1	0	10
	累積例数	8	8	8	9	10	10	-

a：実日数（1 週=7 日）で区分

3） 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.4-2 に示す.

登録された 57 例のうち，有効性及び安全性解析対象集団から除外された症例はなかった.

ただし，1 例（CN-12-04）については登録日に実施すべき観察・評価を実施した上で登録手続きを行ったが，治験依頼者の実施手順不備並びに医療機関との連絡不備のため，WEB での登録手続きが完了していなかった．当該症例は 3 日後に登録（WEB 入力）のみ実施したため，身長，体重，JESS，SF-36，臨床検査，生理学的検査，12 誘導心電図及び C-SSRS の登録日のデータ（ベースライン）は，欠損として扱った.

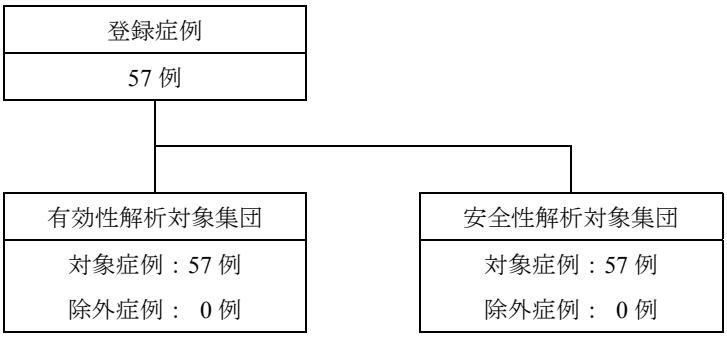


図 2.7.6.4-2　解析対象集団の内訳

4） 治験薬の投与量

評価時期別の投与量の推移を表 2.7.6.4-4 に示す.

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，最終評価時の平均投与量は 229.8±59.7 mg/日であった.

表 2.7.6.4-4　投与量の推移

評価時期	計	1 日投与量 [a]			
		100 mg	200 mg	300 mg	Mean ± SD（mg/日）
		例数（%）	例数（%）	例数（%）	
登録時＜　≦1 週	57	0 (0.0)	57 (100.0)	-	200.0 ± 0.0
1 週＜　≦4 週	55	11 (20.0)	44 (80.0)	-	180.0 ± 40.4
4 週＜　≦8 週	52	7 (13.5)	36 (69.2)	9 (17.3)	203.8 ± 55.9
8 週＜　≦12 週	52	5 (9.6)	39 (75.0)	8 (15.4)	203.8 ± 48.4
12 週＜　≦16 週	50	5 (10.0)	35 (70.0)	10 (20.0)	210.0 ± 54.4
16 週＜　≦20 週	50	5 (10.0)	30 (60.0)	15 (30.0)	218.0 ± 59.6
20 週＜　≦24 週	49	3 (6.1)	31 (63.3)	15 (30.6)	224.5 ± 56.0
24 週＜　≦28 週	50	3 (6.0)	31 (62.0)	16 (32.0)	226.0 ± 56.5
28 週＜　≦32 週	49	2 (4.1)	31 (63.3)	16 (32.7)	224.5 ± 63.0
32 週＜　≦36 週	49	2 (4.1)	29 (59.2)	18 (36.7)	232.7 ± 55.5
36 週＜　≦40 週	49	2 (4.1)	29 (59.2)	18 (36.7)	228.6 ± 64.5
40 週＜　≦44 週	48	3 (6.3)	27 (56.3)	18 (37.5)	231.3 ± 58.9
44 週＜　≦48 週	48	2 (4.2)	26 (54.2)	20 (41.7)	237.5 ± 57.0
48 週＜　≦52 週	47	2 (4.3)	25 (53.2)	20 (42.6)	238.3 ± 57.3
最終評価時	57	5 (8.8)	31 (54.4)	21 (36.8)	229.8 ± 59.7

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 の優先順位で区分する．
0 mg/日は集計対象とせず.

5） 患者背景

解析対象集団 57 例の患者背景を表 2.7.6.4-5 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．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 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.

表 2.7.6.4-5　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

6） 有効性

(1) JESS 合計スコア

JESS 合計スコアの推移を表 2.7.6.4-6，図 2.7.6.4-3 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，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 2.7.6.4-6　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

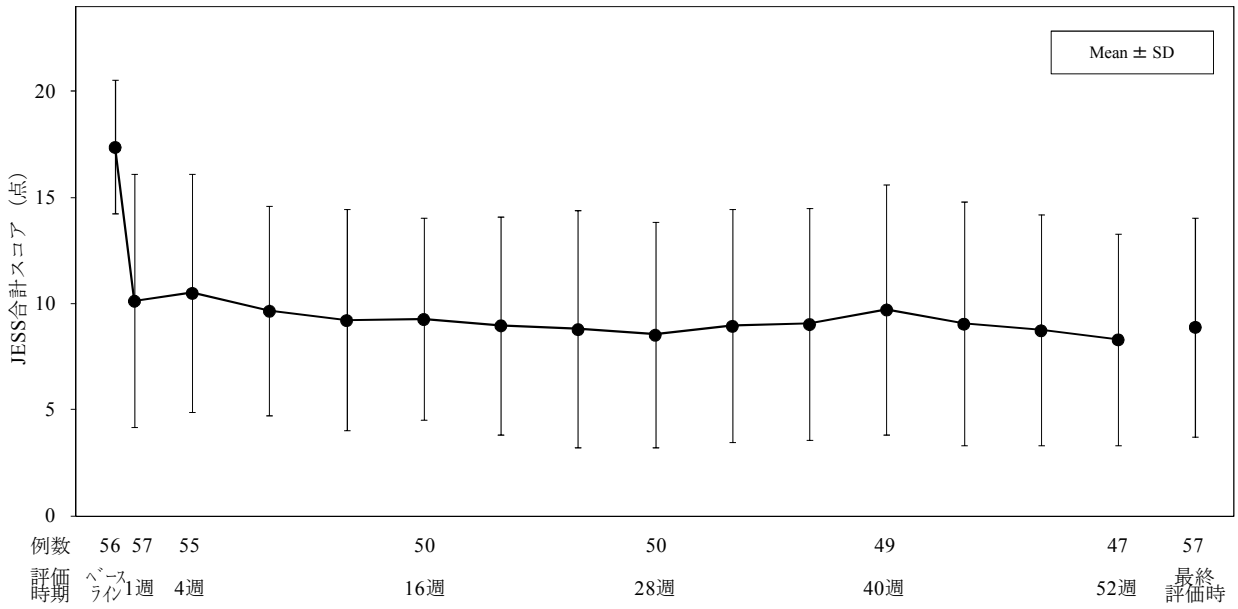


図 2.7.6.4-3　JESS 合計スコアの推移

治験薬投与開始後，最終評価時まで治験薬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 2.7.6.4-7，図 2.7.6.4-4 に示す．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．

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．

表 2.7.6.4-7　200 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

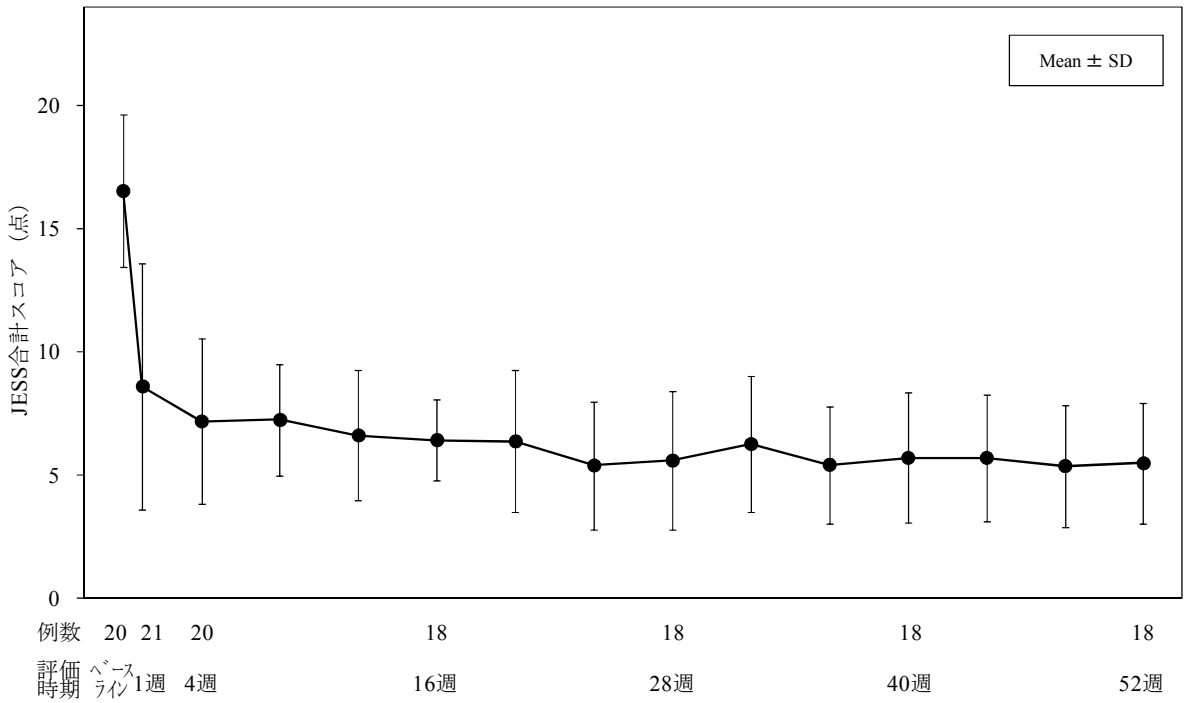


図 2.7.6.4-4　200 mg/日維持例における JESS 合計スコアの推移

増量による JESS 合計スコアの変化を表 2.7.6.4-8，図 2.7.6.4-5 に示す．

初回の投与量変更が 200 mg/日から 300 mg/日への増量であった症例（増量例）は 18 例であった．JESS 合計スコアは増量前 14.56 点，増量後 11.89 点であり，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．

表 2.7.6.4-8　増量による JESS 合計スコアの変化（点）

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

注：初回変更時のみ対象

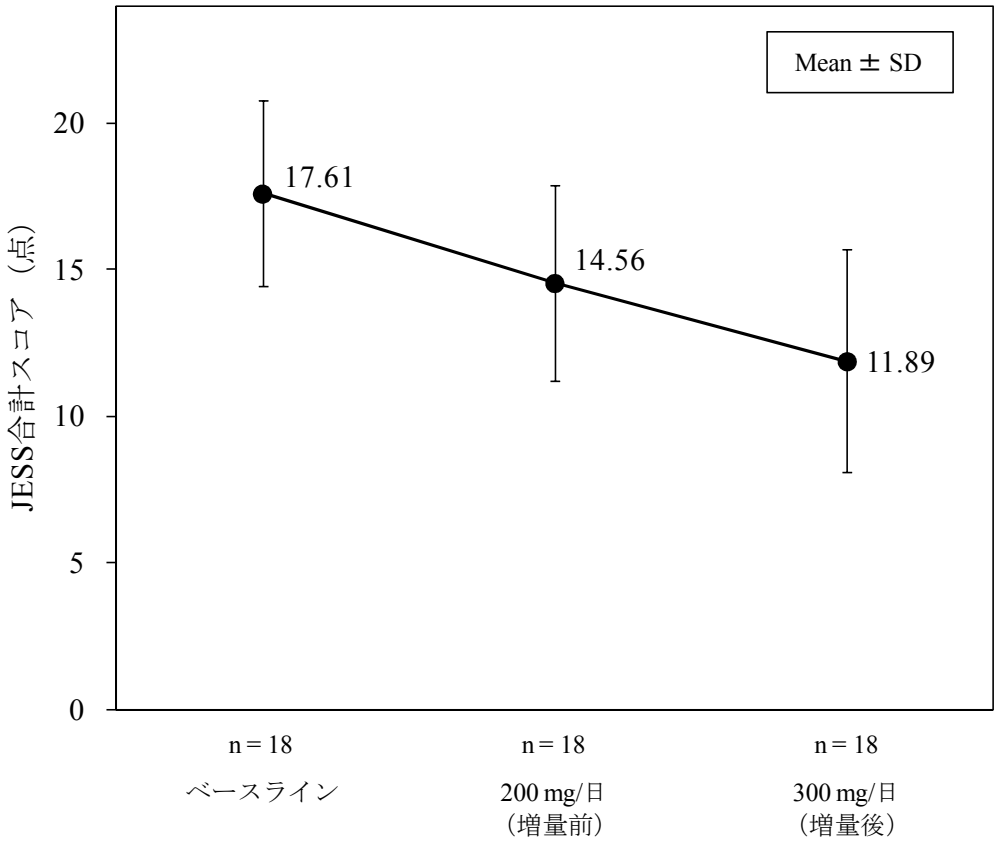


図 2.7.6.4-5　増量による JESS 合計スコアの変化

上記の増量例 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%），増量後に 11 点未満に減少した症例（正常化例）は 7 例（41.2%）であった．

減量による JESS 合計スコアの変化を表 2.7.6.4-9 に示す.

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 例であった．JESS 合計スコアは減量前 8.13 点，減量後 11.86 点であり，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.

表 2.7.6.4-9　減量による JESS 合計スコアの変化（点）

ベースライン		200 mg/日（減量前）		100 mg/日（減量後）		減量前後の差		
例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
16	18.00 ± 3.31	16	8.13 ± 6.55	14[a]	11.86 ± 7.21	14[a]	4.14 ± 6.79	0.22 ～ 8.06

a：2 例は減量後の JESS 評価なし
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 2.7.6.4-10 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 2.7.6.4-10　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

(2) 睡眠日誌における日中の眠気の回数及び日中の眠気の時間

a) 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 2.7.6.4-11 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 2.7.6.4-11　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

b）　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 2.7.6.4-12 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 2.7.6.4-12　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 2.7.6.4-13 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 2.7.6.4-13　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) 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を表 2.7.6.4-14 に示す.

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.

表 2.7.6.4-14　SF-36 の国民標準値に基づくスコアリングによる得点（1/2）

尺度		評価時期	測定値		変化量		
			例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
下位尺度	身体機能	ベースライン	56	55.01 ± 6.98	-	-	-
		4 週	55	55.22 ± 6.96	54	0.20 ± 3.32	-0.71 ～ 1.11
		16 週	50	55.32 ± 6.33	49	0.29 ± 5.10	-1.17 ～ 1.76
		28 週	50	55.53 ± 4.71	49	0.52 ± 4.54	-0.79 ～ 1.82
		40 週	49	55.19 ± 5.84	48	0.30 ± 4.52	-1.01 ～ 1.61
		52 週	47	55.62 ± 5.14	46	0.71 ± 4.14	-0.52 ～ 1.94
	日常役割機能（身体）	ベースライン	56	48.78 ± 9.66	-	-	-
		4 週	55	49.80 ± 10.50	54	1.05 ± 9.13	-1.44 ～ 3.54
		16 週	50	49.47 ± 10.17	49	1.15 ± 9.84	-1.67 ～ 3.98
		28 週	50	48.81 ± 9.84	49	0.61 ± 10.46	-2.39 ～ 3.61
		40 週	49	46.63 ± 11.78	48	-1.38 ± 8.99	-3.99 ～ 1.22
		52 週	47	50.28 ± 7.48	46	1.88 ± 9.57	-0.96 ～ 4.72
	体の痛み	ベースライン	56	54.37 ± 9.65	-	-	-
		4 週	55	54.79 ± 9.27	54	0.75 ± 6.39	-0.99 ～ 2.50
		16 週	50	52.11 ± 10.30	49	-1.46 ± 8.19	-3.81 ～ 0.90
		28 週	50	52.96 ± 11.00	49	-0.59 ± 9.29	-3.26 ～ 2.07
		40 週	49	51.50 ± 11.05	48	-2.27 ± 11.29	-5.55 ～ 1.01
		52 週	47	52.61 ± 11.53	46	-0.79 ± 10.73	-3.97 ～ 2.40
	全体的健康感	ベースライン	56	53.43 ± 9.05	-	-	-
		4 週	55	52.40 ± 9.36	54	-0.80 ± 6.26	-2.51 ～ 0.91
		16 週	50	51.39 ± 9.43	49	-1.72 ± 6.19	-3.50 ～ 0.06
		28 週	50	51.90 ± 9.77	49	-1.03 ± 6.77	-2.98 ～ 0.91
		40 週	49	51.05 ± 10.17	48	-1.81 ± 6.46	-3.69 ～ 0.07
		52 週	47	52.55 ± 8.65	46	-0.76 ± 6.24	-2.62 ～ 1.09
	活力	ベースライン	56	49.26 ± 9.72	-	-	-
		4 週	55	47.15 ± 11.24	54	-1.78 ± 6.97	-3.69 ～ 0.12
		16 週	50	48.16 ± 11.30	49	-0.59 ± 8.41	-3.01 ～ 1.83
		28 週	50	48.03 ± 12.70	49	-0.72 ± 9.60	-3.48 ～ 2.04
		40 週	49	47.80 ± 12.03	48	-1.27 ± 7.06	-3.32 ～ 0.78
		52 週	47	49.28 ± 10.18	46	-0.21 ± 7.70	-2.50 ～ 2.08
	社会生活機能	ベースライン	56	50.81 ± 10.56	-	-	-
		4 週	55	52.22 ± 8.15	54	1.43 ± 8.73	-0.95 ～ 3.81
		16 週	50	50.70 ± 9.34	49	0.66 ± 11.33	-2.60 ～ 3.91
		28 週	50	50.96 ± 10.36	49	0.79 ± 11.66	-2.56 ～ 4.14
		40 週	49	49.79 ± 10.65	48	-0.27 ± 11.73	-3.68 ～ 3.14
		52 週	47	50.71 ± 9.73	46	0.84 ± 11.81	-2.67 ～ 4.35

表 2.7.6.4-14　SF-36 の国民標準値に基づくスコアリングによる得点（2/2）

尺度		評価時期	測定値		変化量		
			例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	95%信頼区間
下位尺度	日常役割機能（精神）	ベースライン	56	50.87 ± 8.45	-	-	-
		4 週	55	49.18 ± 10.05	54	-1.62 ± 7.61	-3.69 ～ 0.46
		16 週	50	48.58 ± 10.37	49	-1.87 ± 7.21	-3.94 ～ 0.20
		28 週	50	47.91 ± 10.87	49	-2.38 ± 7.97	-4.67 ～ -0.09
		40 週	49	47.66 ± 11.06	48	-2.78 ± 8.03	-5.11 ～ -0.45
		52 週	47	49.87 ± 8.68	46	-1.00 ± 6.70	-2.98 ～ 0.99
	心の健康	ベースライン	56	50.72 ± 9.24	-	-	-
		4 週	55	47.14 ± 10.03	54	-3.18 ± 6.17	-4.87 ～ -1.50
		16 週	50	48.92 ± 9.95	49	-1.26 ± 7.73	-3.48 ～ 0.96
		28 週	50	47.85 ± 11.92	49	-2.25 ± 8.26	-4.62 ～ 0.13
		40 週	49	47.93 ± 11.09	48	-2.40 ± 6.53	-4.30 ～ -0.51
		52 週	47	49.34 ± 9.59	46	-1.14 ± 7.23	-3.29 ～ 1.01
サマリースコア	身体的健康度	ベースライン	56	52.43 ± 7.78	-	-	-
		4 週	55	53.93 ± 9.11	54	1.41 ± 7.11	-0.53 ～ 3.35
		16 週	50	52.50 ± 8.87	49	0.36 ± 7.47	-1.79 ～ 2.51
		28 週	50	52.46 ± 8.30	49	0.41 ± 7.46	-1.73 ～ 2.56
		40 週	49	50.90 ± 8.54	48	-0.96 ± 7.47	-3.13 ～ 1.21
		52 週	47	53.19 ± 6.13	46	1.18 ± 6.93	-0.88 ～ 3.24
	精神的健康度	ベースライン	56	50.72 ± 9.19	-	-	-
		4 週	55	48.08 ± 9.75	54	-2.23 ± 5.59	-3.76 ～ -0.70
		16 週	50	48.64 ± 9.90	49	-1.45 ± 6.79	-3.40 ～ 0.50
		28 週	50	48.50 ± 11.76	49	-1.57 ± 8.10	-3.90 ～ 0.76
		40 週	49	48.43 ± 10.83	48	-1.92 ± 5.65	-3.56 ～ -0.28
		52 週	47	49.32 ± 9.74	46	-1.20 ± 5.61	-2.86 ～ 0.47

7)　安全性

治験薬が投与された 57 例全例を安全性の解析対象集団とした.

(1)　有害事象

a)　有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.4-15 に示す.

57 例中，有害事象は 54 例（94.7%）に 297 件，副作用は 44 例（77.2%）に 148 件発現した. 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.

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. また，有害事象により試験を中止した症例は 4 例（7.0%），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 2.7.6.4-15　有害事象及び副作用の発現頻度

		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		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の種類

程度別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.4-16 に示す.

57 例中，発現率が 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，インフルエンザ及び心拍数増加各 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及び体重増加各 3 例（5.3%）であった.

発現率が 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%），初期不眠症及び心拍数増加各 4 例（7.0%），倦怠感，不安，浮動性めまい，頻脈，食欲減退及び血圧上昇各 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 2.7.6.4-16　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 2.7.6.4-16　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 2.7.6.4-16　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					

c)　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4-17 に示す.

重篤な有害事象は 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た.

当該症例の詳細を「9)重篤な有害事象の詳細」に示す.

表 2.7.6.4-17　重篤な有害事象

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

d)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.4-18 に示す.

中止に至った有害事象は 4 例 5 件に発現した．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.

表 2.7.6.4-18　中止に至った有害事象

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) 臨床検査値

血液学的検査では，検査値の要約統計量の推移から，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, ベースラインに比し投与後に γ-GTP 及び ALP の上昇，Na 及び Cl の低下がみられたが，基準値の範囲内の変化であった.

臨床検査値の異常変動例を表 2.7.6.4-19 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 2.7.6.4-19　臨床検査値の異常変動例（1/3）

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 2.7.6.4-19　臨床検査値の異常変動例（2/3）

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 2.7.6.4-19　臨床検査値の異常変動例（3/3）

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

(3) 生理学的検査値

要約統計量の推移から，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が，基準値の範囲内の変化であった．

生理学的検査値の異常変動例を表 2.7.6.4-20 に示す．

生理学的検査値の異常変動は，脈拍数増加が 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 2.7.6.4-20　生理学的検査値の異常変動例（1/4）

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 2.7.6.4-20　生理学的検査値の異常変動例（2/4）

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 2.7.6.4-20　生理学的検査値の異常変動例（3/4）

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 2.7.6.4-20　生理学的検査値の異常変動例（4/4）

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

(4) 体重

体重は，要約統計量の推移から，ベースラインに比し投与後に減少がみられた．

体重の異常変動例を表 2.7.6.4-21 に示す．

体重減少が 17 例，体重増加が 3 例にみられた．

表 2.7.6.4-21　体重の異常変動例（1/3）

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*
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*

*：異常変動あり

表 2.7.6.4-21　体重の異常変動例（2/3）

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-02-13	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*
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*

*：異常変動あり

表 2.7.6.4-21　体重の異常変動例（3/3）

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-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

(5) 12 誘導心電図

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）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．その後，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た．本事象は，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.

(6) C-SSRS

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.

症例 CN-04-06（女性，54 歳）はベースラインで過去に自殺念慮がみられたが，投与後に自殺念慮及び自殺行動ともにみられなかった.

症例 CN-08-02（女性，53 歳）はベースラインで過去に自殺行動がみられたが，投与後に自殺念慮及び自殺行動ともにみられなかった.

症例 CN-13-06（女性，34 歳）はベースラインで過去に自殺念慮及び自殺行動がみられ，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 2.7.6.4-22 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 2.7.6.4-22　自殺念慮に関する C-SSRS 一覧

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	-	-	-	-

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)	(3)	(5)	(3)	(4)
				毎日/ほとんど毎日	1〜4 時間/かなりの間	考えを抑えられない	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	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)	(2)	(2)	(2)	(1)
				週 2〜5 回	1 時間未満/しばらくの間	少し難しいが，考えを抑えられる	抑止要因により，おそらく自殺を思いとどまった	誰かの注意を引く，復讐する，反応を得るという理由のみ

8) まとめ

(1) 有効性

JESS 合計スコアはモダフィニル投与後 1 週より減少し，JESS 合計スコアの減少は 52 週間維持された．57 例中 18 例は，治療期 52 週を通して 200 mg/日で JESS 合計スコアの減少が維持された．一方，18 例は初回の投与量変更で 200 mg/日から 300 mg/日へ増量され，増量前の JESS 合計スコアが 11 点以上の 17 例のうち，12 例で増量後に JESS 合計スコアの減少がみられた．また，有害事象の発現により，初回の投与量変更で 200 mg/日から 100 mg/日へ減量された症例の JESS 合計スコアは，減量後に増加したが，ベースラインよりは低値であった．

睡眠日誌における日中の眠気の回数及び時間はともに投与後 1 週より減少し，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．

(2) 安全性

有害事象として鼻咽頭炎，頭痛，体重減少，口渇，動悸，悪心，初期不眠症，頻脈，食欲減退，アレルギー性結膜炎，胃腸炎，インフルエンザ及び心拍数増加などが認められ，副作用としては頭痛，体重減少，口渇，動悸，悪心，初期不眠症及び心拍数増加などが認められたが，その程度はほとんどが軽度であり，高度なものはなかった．

重篤な有害事象が 2 例（手首関節骨折 1 例，痔核・肛門ポリープ 1 例）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．

有害事象による中止例は 4 例であり，そのうち 3 例が副作用によるものであった．

また，要約統計量の推移からベースラインに比べ投与後に，臨床検査では γ-GTP 及び ALP の上昇，Na 及び Cl の低下，生理学的検査では脈拍数の増加がそれぞれ認められたが，いずれも基準値の範囲内での変化であり，問題となるものではなかった．体重は，ベースラインに比べ投与後に減少したが，異常変動例の体重減少の程度は軽度であり，日常生活に支障をきたすものではなかった．

C-SSRS を用いた自殺念慮及び自殺行動に関する評価でも問題となるものはなかった．

(3) 結論

モダフィニルの 52 週間投与により，特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対して有効性が示され，安全性においても特に問題となるものはみられなかった．また，200 mg/日で十分な効果が得られない場合には，300 mg/日に増量することによって効果が得られる可能性が示唆された．

以上より，モダフィニルは特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対して長期投与が可能で有用な薬剤であると考える．

9） 重篤な有害事象の詳細

重篤な有害事象が発現した 2 例（CN-06-02，CN-11-05）について，以下に詳細を示す.

重篤な有害事象：手首関節骨折

被験者識別コード：CN-06-02

性別：男性

年齢：25 歳

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，レミフェンタニル塩酸塩，プロポフォール，ケタミン塩酸塩，ロクロニウム臭化物，フルルビプロフェン アキセチル，セファゾリンナトリウム水和物，[redacted]輸液（1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液），[redacted]輸液（ブドウ糖-電解質液（維持液））

合併症：なし

発現時投与量：200 mg/日

被験者は 25 歳男性であり，合併症はなかった.

治験薬投与開始後 132 日目にスノーボードで転倒し右手を捻挫したが，被験者は気に留める程のものではないと判断し，実施医療機関への報告もなく，他院への通院もしていなかった．しかしながら，右手首腫脹や赤みはないものの違和感があったことから，218 日目に他院を受診し，手首関節骨折（右手首骨折（症例報告書記載名，以下同様））と診断された．同日，被験者より骨移植術のため入院するとの連絡を受けた．221 日目に治験責任医師は，翌日より治験薬の服用を中断するよう被験者に指示した．222 日目に手術のために他院に入院し，同日，全身麻酔下の腸骨移植術，スクリューによる内固定術を終え，術後ギプス固定を実施した．2 日後（224 日目）問題なく退院した．227 日目に実施医療機関を来院し，治験責任医師は治験継続に問題ないと判断したため，翌日より治験薬（200 mg/日）を再開するよう指示した．364 日目にギプス固定が解除され，371 日目にギプス固定解除後の経過が良好であり回復したことを確認した.

本事象はスノーボードでの転倒による偶発的事象と考えられ，また入院は事象に付随するものと考えられる．よって，発現からの時間経過もあり，治験責任医師は本事象とモダフィニルとの因果関係は「関連がない」と判断した.

重篤な有害事象：痔核，肛門ポリープ

被験者識別コード：CN-11-05

性別：女性

年齢：42 歳

併用薬：クエン酸第一鉄ナトリウム，アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム配合剤，硫酸バリウム，ロキソプロフェンナトリウム水和物，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン配合剤，ヒドロキシジンパモ酸塩，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，アセテートリンゲル液，セフォチアム塩酸塩，ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン硫酸塩・ジブカイン塩酸塩・エスクロシド配合剤，硫酸アルミニウムカリウム水和物・タンニン酸・リドカイン配合剤，ブピバカイン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，メコバラミン，モサプリドクエン酸塩水和物，ガンマオリザノール，ラクトミン・糖化菌配合剤，ジメチコン，[redacted]輸液（5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液），葛根湯，サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合剤，当帰芍薬散

合併症：鉄欠乏性貧血

発現時投与量：200 mg/日

被験者は 42 歳女性であり，鉄欠乏性貧血の合併症があった．

治験薬投与開始後 28 日目に被験者より腰痛の訴えがあったが，治験責任医師は有害事象として取り扱う程度のものではないと判断した．腰痛のため，72 日目に他院を受診し，痔核（内痔核），湿疹（肛門周囲湿疹）及び疼痛（神経因性骨盤臓器症候群）と診断された．同日，被験者より痔核の手術を行うとの連絡を受けた．119 日目に手術のために他院に入院し，翌日（120 日目），痔核の硬化療法及び肛門ポリープに対する切除術を実施した．121 日目に被験者より退院したとの連絡を受け，退院後は他院にて治療を継続した．231 日目の来院時に他院での受診結果からこれらの事象が回復したことを確認した．

痔核及び肛門ポリープはともに偶発的事象と考えられ，また，16 年ほど前に痔核の既往があるため，治験責任医師はこれらの事象とモダフィニルとの因果関係は「関連がない」と判断した．

CTD 章番号：2.7.6.5

治験番号：MOD-026［資料番号：5.3.5.2-2〔参考資料〕］

治験の標題：Study of the efficacy and tolerability of modafinil administered long-term at a daily dosage of 200-300 mg in the treatment of Gelineau's syndrome and idiopathic hypersomnia

治験責任医師：[redacted]（[redacted]，フランス）
[redacted]（[redacted]，フランス）

公表文献：なし

治験期間：19[redacted]年～19[redacted]年

開発段階：第 II 相

1） **試験方法**

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法

項目	内容
目的	特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者にモダフィニルを長期投与したときの有効性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	オープンラベル試験
被験者数	56 例（特発性過眠症患者 30 例，ナルコレプシー患者 26 例）
対象選択基準	夜間の睡眠時間の明らかな延長及び日中の睡眠エピソードの発現を伴う過眠症あるいは Gelineau 症候群（ナルコレプシー）
対象除外基準	1)　重篤な肝あるいは腎不全を合併している患者 2)　舞踏病を合併している患者 3)　てんかんを合併し，コントロール不良である患者 4)　妊娠している女性，あるいは妊娠する可能性のある女性
治験薬	モダフィニル 100 mg 錠
用法・用量	モダフィニル 100～500 mg を 1 日 1 回又は分割で経口投与する. 用量については患者日誌に記録された睡眠エピソード，安全性及び有効性に関する観察に基づき調整する.
投与期間	1 ヵ月～3 年間
有効性及び安全性の評価	1)　有効性評価項目 患者の睡眠日誌に基づく下記項目 夜間の睡眠時間，日中の欠伸，睡眠発作，転倒した回数及び主観的な睡眠の質 2)　安全性評価項目 有害事象

2） 症例の内訳

特発性過眠症患者 30 例及びナルコレプシー患者 26 例の計 56 例が治験対象となり，全例が有効性及び安全性の解析対象とされた．このうち，56 例中 22 例（39.3%）が治験中に中止された．中止理由を表 2.7.6.5-2 に示す．

表 2.7.6.5-2　中止理由

中止理由	例数
有害事象発現のため	5
治癒	5
効果不十分	2
来院せず	10
計	22

3） 投与量及び投与期間

56 例の初回投与量及び投与期間をそれぞれ表 2.7.6.5-3，表 2.7.6.5-4 に示す．

表 2.7.6.5-3　初回投与量

	初回投与量（mg/日）			
	100	200	300	400
特発性過眠症　（30 例）	2	21	7	0
ナルコレプシー　（26 例）	0	10	12	4

例数

表 2.7.6.5-4　投与期間

	投与期間（週）			
	＜4	4～12	13～52	53～
特発性過眠症　（30 例）	1	6	13	10
ナルコレプシー　（26 例）	2	3	10	11

例数

4) 患者背景

56 例の患者背景を表 2.7.6.5-5 に示す.

ナルコレプシー患者の性別は男性が多かった. 特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者の平均年齢は，それぞれ 43±16 歳及び 38±16 歳であった.

表 2.7.6.5-5　患者背景

患者背景		特発性過眠症 （30 例）	ナルコレプシー （26 例）
性別	男性	16 例	19 例
	女性	14 例	7 例
平均年齢 （Min～Max）		43±16 歳 （16～76）	38±16 歳 （17～70）

5) 有効性

特発性過眠症患者では, 30 例中 18 例（60.0%）は完全又はほぼ完全に症状が消失し, 5 例（16.7%）は完全には消失しなかったものの症状の改善が認められた．一方，ナルコレプシー患者では，26 例中 7 例（26.9%）は完全又はほぼ完全に症状が消失し，17 例（65.4%）は完全には消失しなかったものの症状の改善が認められた.

6) 安全性

特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者の 56 例中 49 例（特発性過眠症患者 30 例中 27 例, ナルコレプシー患者 26 例中 22 例）の忍容性は良好であった.

有害事象は 56 例中 13 例（23.2%）に認められ，主な症状は興奮・緊張（7 例）であった．死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった.

有害事象による中止は 5 例であった，その内訳は，唾液分泌障害 2 例，興奮・緊張，脚部の不穏な運動・悪心・精神的身体的不安，事象名不明が各 1 例であった.

7) 結論

本剤は特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者に対しては 56 例中 47 例に有効であった．また安全性について，56 例中 49 例における忍容性は良好であった．有害事象は 56 例中 13 例に認められ，そのうち 5 例が治験中止となったが，重篤な有害事象は認められなかった.

CTD 章番号：2.7.6.6

治験番号：MOD-027［資料番号：5.3.5.2-3〔参考資料〕］

治験の標題：Clinical study of the activity and tolerability of modafinil in patients presenting with narcolepsy or idiopathic hypersomnia

治験責任医師：[redacted]（[redacted]，[redacted]，フランス）

公表文献：なし

治験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年

開発段階：第 II 相

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法

項目	内容
目的	特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者にモダフィニルを投与したときの有効性及び安全性を評価する.
治験デザイン	オープンラベル試験
被験者数	58 例（特発性過眠症患者 7 例，ナルコレプシー患者 51 例）
対象選択基準	日中の過度の眠気を有する特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者
対象除外基準	（記載なし）
治験薬	モダフィニル 100 mg 錠
用法・用量	モダフィニル 100～300 mg を 1 日 2 回朝，昼に経口投与する.
投与期間	120 日間
有効性及び安全性の評価	1) 有効性評価項目 (1) 睡眠発作 (2) カタプレキシー (3) 夜間睡眠に対する効果 2) 安全性評価項目 有害事象 注）有害事象の取り扱い 有害事象は「重要」,「軽微」,「疑わしい」,「受容可能」に分類して判定された. すべての有害事象 ・important （重要） ・minor （軽微） ・disputable （疑わしい） ・welcome （受容可能）

2) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す.

特発性過眠症患者 7 例及びナルコレプシー患者 51 例の計 58 例が治験対象となった. 58 例中, ナルコレプシー患者の 6 例（10.3%）が有害事象又は効果不十分のため中止された. 中止理由を表 2.7.6.6-2 に示す.

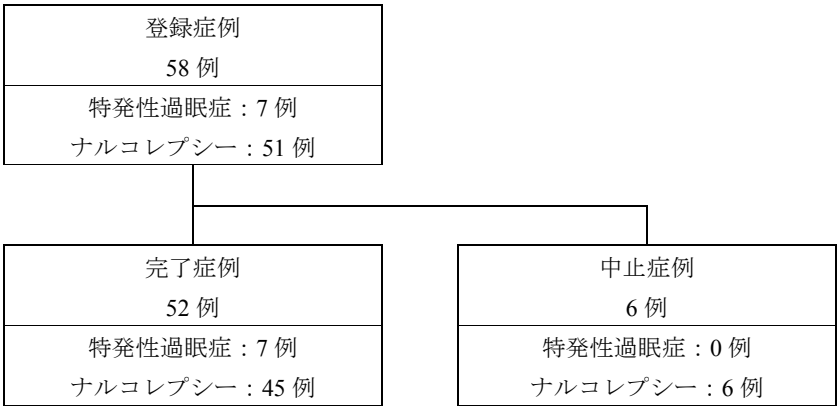


図 2.7.6.6-1　症例の内訳

表 2.7.6.6-2　中止理由

中止理由	特発性過眠症	ナルコレプシー
有害事象発現のため	0 例	3 例*
効果不十分	0 例	3 例
計	0 例	6 例

*：1 例では効果も不十分

3) 解析対象集団の内訳

有効性解析については，特発性過眠症患者は 7 例全例が，ナルコレプシー患者は治療不耐性, 効果不良及び有害事象で中断した症例 6 例を除いた 45 例が解析対象となった.

安全性解析については，特発性過眠症患者は 7 例全例が，ナルコレプシー患者は情報不明の 1 例を除いた 50 例が解析対象となった.

4) 患者背景

患者背景を表 2.7.6.6-3 に示す.

ナルコレプシー患者では男性が多かった．特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者の年齢（Min～Max）はそれぞれ 18～55 歳，16～80 歳であった．また，ナルコレプシー患者の 51 例のうち，カタプレキシーを有する患者は 48 例であった.

表 2.7.6.6-3　患者背景

患者背景		特発性過眠症（7 例）	ナルコレプシー（51 例）
性別	男性	4 例	40 例
	女性	3 例	11 例
年齢（Min～Max）		18～55 歳	16～80 歳
カタプレキシー	有	-	48 例
	無	-	3 例

5) 有効性

特発性過眠症患者 7 例における日中の眠気及び睡眠発作に対する効果は，「非常に有効」4 例，「有効」3 例であった．一方，睡眠酩酊（2 例）には効果は認められなかった.

ナルコレプシー患者 45 例における日中の眠気及び睡眠発作に対する効果は，「非常に有効」18 例，「有効」18 例，「やや有効」3 例，「一時的に有効」3 例，及び「無効」3 例であった．また，カタプレキシー（35 例）に対する効果は，「非常に有効」7 例，「有効」8 例，「やや有効」6 例，「無効」14 例であった.

6) 安全性

安全性解析対象患者 57 例中 14 例（24.6%）に有害事象が認められた．死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

疾患別にみると，特発性過眠症患者 7 例では有害事象は認められなかった.

ナルコレプシー患者ではモダフィニルを服用した 50 例中 14 例に有害事象が認められ，そのうち 3 例（悪心・回転性めまい 1 例，無力症 1 例及び睡眠の分断・興奮 1 例）が治験中止となった.

7) 結論

本剤投与により特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者における日中の過度の眠気及び睡眠発作に対する有効性が認められるとともに，忍容性も良好であった.

CTD 章番号：2.7.6.7

治験番号：MOD-028［資料番号：5.3.5.2-4〔参考資料〕］

治験の標題：Study of the effect of modafinil 100 mg tablets in narcolepsy and idiopathic hypersomnia in 319 patients

治験調整医師：[redacted]（[redacted]，[redacted]，フランス）
[redacted]（[redacted]，[redacted]，フランス）
[redacted]（[redacted]，[redacted]，フランス）
[redacted]（[redacted]，[redacted]，フランス）
[redacted]（[redacted]，[redacted]，フランス）

参加医療機関：[redacted]，[redacted]ほか，計[redacted]施設

公表文献：なし

治験期間：19[redacted]年～19[redacted]年

開発段階：第 III 相

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法

項目	内容
目的	特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者にモダフィニルを長期投与したときの有効性及び安全性を評価する.
治験デザイン	オープンラベル試験
被験者数	319 例（特発性過眠症患者 59 例，ナルコレプシー患者 242 例，その他の患者 17 例，診断名不明の患者 1 例）
対象選択基準	特発性過眠症，ナルコレプシー
対象除外基準	（記載なし）
治験薬	モダフィニル 100 mg 錠
用法・用量	治験担当医師により，モダフィニル 50～600 mg/日の用量で調整する.
投与期間	1 ヵ月～10 年間
有効性及び安全性の評価	1) 有効性評価項目 (1) 睡眠エピソード (2) 日中の眠気 2) 安全性評価項目 (1) 有害事象 (2) 臨床検査
統計解析法	1) 臨床検査 McNemar’s test

2) 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.7-2 に示す.

特発性過眠症患者 59 例，ナルコレプシー患者 242 例，その他の患者 17 例及び診断名不明の患者 1 例の計 319 例が治験対象となり，全例が有効性及び安全性の解析対象とされた.

表 2.7.6.7-2　症例の内訳

特発性過眠症	ナルコレプシー	その他	診断名不明	合計
59 例	242 例	17 例	1 例	319 例

中止理由を表 2.7.6.7-3 に示す.

319 例中 45 例（14.1%）が中止されたが，服薬不遵守，有害事象によるものが多かった.

表 2.7.6.7-3　中止理由

中止理由	例数
服薬不遵守	25 例
有害事象	10 例
効果不十分	3 例
他剤の臨床試験のため	3 例
疾患の悪化	2 例
その他	2 例
計	45 例

3) 投与量及び投与期間

疾患別の平均投与量及び投与期間をそれぞれ表 2.7.6.7-4，表 2.7.6.7-5 に示す.

表 2.7.6.7-4　平均投与量

投与量	特発性過眠症	ナルコレプシー	その他	計
平均投与量	2.3 ± 0.8	2.4 ± 0.7	2.5 ± 1.0	2.4 ± 0.7
Min～Max	0.5～6	0.5～6	1～6	0.5～6

（錠/日）

表 2.7.6.7-5　投与期間

疾患名	投与期間（年）											
	＜1	1～2	2～3	3～4	4～5	5～6	6～7	7～8	8～9	9～10	10～11	11～12
特発性過眠症	8	6	3	6	8	9	4	3	4	0	0	0
ナルコレプシー	32	24	26	33	36	21	22	15	10	9	1	1
その他	3	1	2	5	2	0	1	0	1	1	1	0
計	43	31	31	45	46	30	27	18	15	10	2	1

（例）

4) 患者背景

患者背景を表 2.7.6.7-6 に示す.

特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者では男性がやや多かった．特発性過眠症患者，ナルコレプシー患者及びその他の患者の平均年齢はそれぞれ 44±16 歳，42±16 歳及び 47±17 歳であった.

表 2.7.6.7-6　患者背景

患者背景		特発性過眠症（59 例）	ナルコレプシー（242 例）	その他（17 例）	計
性別	男性	41 例	164 例	9 例	215 例*
	女性	17 例	69 例	7 例	93 例
	不明	1 例	9 例	1 例	11 例
平均年齢（Min～Max）		44±16 歳（15～77）	42±16 歳（9～97）	47±17 歳（16～74）	43±16 歳（9～97）

*：診断名不明の 1 例を含む

5) 有効性

特発性過眠症患者 59 例のうち，「著明改善」が 44 例（74.6%），「改善」が 1 例（1.7%）であった.

ナルコレプシー患者 242 例のうち，「著明改善」が 185 例（76.4%），「改善」が 17 例（7.0%）であった.

6) 安全性

有害事象は 319 例中 67 例（21.0%）に認められ，主なものは易刺激性，神経過敏，興奮，攻撃性，頭痛などであった．死亡例はみられなかった.

重篤な有害事象は 3 例に認められた．その内訳は体重減少及び疲労を伴う心筋梗塞が 1 例，事故による頭蓋外傷が 1 例，狭窄による腹部手術の 1 例であった.

有害事象の発現により 10 例が治験中止となった．その内訳は，食欲不振及び忍容性不良が各 2 例，うつ病，上腹部痛，無力症，呼吸困難，神経過敏及び発疹が各 1 例であった.

高用量（600 mg/日），長期間（9 年以上）の服用，あるいは急な断薬によっても，耐性あるいは依存性の兆候や症状は認められなかった.

臨床検査ではモダフィニルに起因する問題となる異常はみられなかった.

7) 結論

本剤を投与した特発性過眠症及びナルコレプシーの患者の約 75%において，日中の睡眠エピソードに対する効果は良好であり，また長期投与による忍容性も良好であった.

CTD 章番号：2.7.6.8

治験番号：E1027［資料番号：5.3.5.2-5〔参考資料〕］

治験の標題：Intensive drug safety monitoring of modafinil according to therapeutic benefits obtained

参加医療機関：[redacted]施設

公表文献：なし

治験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

開発段階：第 IV 相

1)　試験方法

試験の概要を表 2.7.6.8-1 に示す.

表 2.7.6.8-1　試験方法

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者にモダフィニルを長期投与したときの有効性及び安全性を評価する.</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>オープンラベル試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>458 例（特発性過眠症患者 101 例，ナルコレプシー患者 353 例，診断名不明の患者 4 例）</td></tr>
<tr><td>対象疾患</td><td>特発性過眠症，ナルコレプシー</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>モダフィニル 100 mg 錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>モダフィニル 100～400 mg を 1 日 2 回（朝，昼）経口投与する.</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>24 ヵ月</td></tr>
<tr><td>有効性及び安全性の評価</td><td>1)　有効性評価項目
(1)　100 mm 視覚的評価スケール（VAS）による下記項目
日中の眠気，夜間睡眠の質，全般的な改善度
日中の眠気，夜間睡眠の質の改善及び全般的な改善度について，100 mm の視覚的評価スケールを用いて，治験担当医師により評価する.
各項目について，100 を改善度の最大値とする.

(2)　全般改善度
VAS を用いた改善評価について，最終評価時における 3 ヵ月からの変化量の平均値を以下の 4 つのカテゴリーに区分する.

<table><tr><td>変化量の平均値（mm）</td><td>カテゴリー</td></tr><tr><td>0～25</td><td>不変</td></tr><tr><td>25 < ≤50</td><td>やや改善</td></tr><tr><td>50 < ≤75</td><td>改善</td></tr><tr><td>75 < ≤100</td><td>著明改善</td></tr></table>
2)　安全性評価項目
(1)　有害事象
(2)　臨床検査
(3)　生理学的検査，体重</td></tr>
</table>

2) 症例の内訳

特発性過眠症患者 101 例，ナルコレプシー患者 353 例及び診断名不明の患者 4 例の計 458 例が治験対象となった．458 例のうち，140 例（30.6%）が有害事象等により治験を中止した．中止理由及び中止時期をそれぞれ表 2.7.6.8-2，表 2.7.6.8-3 に示す．

表 2.7.6.8-2　中止理由

中止理由	特発性過眠症（101 例）	ナルコレプシー（353 例）	全症例（458 例）*
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
有害事象	9 (8.9)	21 (5.9)	30 (6.6)**
服薬不良	2 (2.0)	4 (1.1)	6 (1.3)
効果不十分	4 (4.0)	15 (4.2)	19 (4.1)
治癒	2 (2.0)	4 (1.1)	6 (1.3)
患者都合	3 (3.0)	21 (5.9)	24 (5.2)
その他***	1 (1.0)	9 (2.5)	10 (2.2)
情報なし	15 (14.9)	30 (8.5)	45 (9.8)
計	36 (35.6)	104 (29.5)	140 (30.6)

*：診断名不明の 4 例を含む
**：中止理由が有害事象及び効果不十分の 1 例を含む
***：転居，休暇後投与再開せず等

表 2.7.6.8-3　中止時期

中止時期	＜3 ヵ月	3～6 ヵ月	6～9 ヵ月	9～12 ヵ月	12～18 ヵ月	18～24 ヵ月	不明	計
例数（%）	9 (2.0)	22 (4.8)	26 (5.7)	12 (2.6)	25 (5.5)	20 (4.4)*	26 (5.7)	140 (30.6)

*：19 ヵ月目の評価が遅れ，26 ヵ月目に実施した 1 例を含む
%：全症例数 458 例における割合

3) 患者背景

患者背景を表 2.7.6.8-4 に示す．

ナルコレプシー患者では男性がやや多かった．特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者の平均年齢はそれぞれ 42.6±14.5 歳，43.4±16.4 歳，平均体重はそれぞれ 69.1±15.2 kg，76.5±115.4 kg であった．また，両疾患ともに約半数の患者はモダフィニルの治療歴を有していた．

特発性過眠症及びナルコレプシーの患者背景に大きな違いは認められなかった．

表 2.7.6.8-4　患者背景

患者背景		特発性過眠症（101 例）	ナルコレプシー（353 例）
性別	男性（%）	58 (57.4)	223 (63.2)
	女性（%）	43 (42.6)	130 (36.8)
年齢（歳）	≦20	4 (4.0)	28 (8.0)
	20＜　＜40	42 (41.5)	112 (31.8)
	40≦	55 (54.5)	212 (60.2)
	Mean ± SEM	42.6 ± 14.5	43.4 ± 16.4[a]
体重（kg）	Mean ± SEM	69.1 ± 15.2	76.5 ± 115.4[b]
モダフィニルの治療歴	有	51 (50.5)	201 (56.9)
	無	50 (49.5)	152 (43.1)

a：対象例数 352 例
b：対象例数 345 例

4)　有効性

(1)　VAS

VAS 法による日中の眠気の改善，夜間睡眠の質の改善及び全般的な改善評価をそれぞれ表 2.7.6.8-5，表 2.7.6.8-6 及び表 2.7.6.8-7 に示す．

日中の眠気では，特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者ともに投与期間を通して同程度の改善が認められた（約 70/100 mm）．

夜間睡眠の質では，いずれの疾患でも投与期間の経過とともにわずかに改善度が上昇した．また，夜間睡眠の質は，特発性過眠症患者（約 70/100 mm）の方がナルコレプシー患者（約 55/100 mm）よりも改善した．

全般的な改善度は，特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者ともに投与期間を通して同程度の改善が認められた（約 70～75/100 mm）．

表 2.7.6.8-5　日中の眠気の改善（VAS 法）

評価時期	特発性過眠症		ナルコレプシー	
	例数	Mean ± SEM	例数	Mean ± SEM
3 ヵ月	87	76 ± 27	328	72 ± 24
6 ヵ月	78	74 ± 25	300	68 ± 26
9 ヵ月	73	75 ± 24	278	70 ± 26
12 ヵ月	74	72 ± 26	268	69 ± 26
18 ヵ月	65	74 ± 24	247	70 ± 25
24 ヵ月	63	75 ± 24	234	69 ± 26

（mm）

表 2.7.6.8-6　夜間睡眠の質の改善（VAS 法）

評価時期	特発性過眠症		ナルコレプシー	
	例数	Mean ± SEM	例数	Mean ± SEM
3 ヵ月	87	61 ± 28	313	55 ± 32
6 ヵ月	69	61 ± 28	285	57 ± 32
9 ヵ月	67	63 ± 29	259	57 ± 32
12 ヵ月	66	67 ± 26	254	59 ± 31
18 ヵ月	60	71 ± 25	232	59 ± 32
24 ヵ月	58	71 ± 25	221	59 ± 31

（mm）

表 2.7.6.8-7　全般的な改善評価（VAS 法）

評価時期	特発性過眠症		ナルコレプシー	
	例数	Mean ± SEM	例数	Mean ± SEM
3 ヵ月	86	72 ± 27	326	70 ± 23
6 ヵ月	78	75 ± 22	299	69 ± 23
9 ヵ月	74	75 ± 22	278	69 ± 24
12 ヵ月	74	74 ± 22	266	69 ± 24
18 ヵ月	65	75 ± 22	247	70 ± 24
24 ヵ月	63	74 ± 22	233	71 ± 24

（mm）

(2)　全般改善度

全般改善度を表 2.7.6.8-8 に示す.

「著明改善」又は「改善」と判定された症例数は, 特発性過眠症患者では 101 例中 78 例（77.2%）, ナルコレプシー患者では 353 例中 283 例（80.2%）であった.

表 2.7.6.8-8　全般改善度

全般改善度カテゴリー	特発性過眠症（101 例）	ナルコレプシー（353 例）
	例数（%）	例数（%）
著明改善	54 (53.5)	155 (43.9)
改善	24 (23.8)	128 (36.3)
やや改善	9 (8.9)	35 (9.9)
不変	6 (5.9)	21 (5.9)
データ欠損	8 (7.9)	14 (4.0)

5) 安全性

(1) 有害事象

有害事象は，458 例中 314 例（68.6%）に 872 件発現した．872 件のうち，臨床検査値，生理学的検査値及び体重の異常（以下，検査値異常）は 356 件であり，妊娠は 3 件（特発性過眠症患者 1 件，ナルコレプシー患者 2 件）であった．

検査値異常，妊娠を除いた有害事象は 458 例中 215 例に 513 件発現した．215 例の内訳は，特発性過眠症患者 42 例, ナルコレプシー患者 173 例であり, 発現頻度はそれぞれ 41.6%（42/101 例），49.0%（173/353 例）であった．主な症状は，口内乾燥，頭痛，激越，神経過敏，易刺激性などであった．

死亡は 2 例（特発性過眠症：自殺 1 例，ナルコレプシー：合併症である転移性肺癌の進行 1 例）に認められ，その他の重篤な有害事象は，特発性過眠症で 7 例 7 件，ナルコレプシーで 18 例 23 件に認められた．特発性過眠症で認められた重篤な有害事象は，心筋症，心筋梗塞，肺水腫，視神経炎，腱断裂，下肢痛，オートバイ事故による外傷が各 1 例であった．また，有害事象による中止は，特発性過眠症で 9 例，ナルコレプシーで 21 例であった．

(2) 臨床検査

血液学的検査では WBC 増加が 21 例（4.6%）に認められ，血液生化学検査では AST/ALT 上昇が 45 例（9.8%），γ-GTP 上昇が 39 例（8.5%），血糖値上昇が 32 例（7.0%）に認められた．

(3) 生理学的検査，体重

脈拍数増加が 38 例（8.3%），脈拍数減少が 7 例（1.5%），血圧上昇が 27 例（5.9%），血圧低下が 18 例（3.9%），体重増加が 31 例（6.8%），体重減少が 11 例（2.4%）に認められた．

6) 結論

特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者の眠気に対するモダフィニル（100～400 mg/日）の長期投与の有効性が確認された．安全性については，314 例に 872 件有害事象が認められたが，多くは他の試験等でこれまでに認められたものであった．

CTD 章番号：2.7.6.9

資料番号：5.3.5.2-6〔参考資料〕

標題：Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy

筆者：Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreux M, Franco P, Arnulf I.

出典：Sleep Med., 2011;12:550-6

調査対象期間：2007 年～2010 年

1）**試験方法**

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示す.

表 2.7.6.9-1　試験方法（1/2）

項目	内容
目的	モダフィニル投与によるベネフィット/リスク比について, 特発性過眠症患者及びナルコレプシー患者に対して評価する.
試験デザイン	後方視的研究（フランス健康省の臨床研究プログラム PHRC AOM07-138 による）
被験者数	230 例（特発性過眠症患者 104 例，ナルコレプシー患者 126 例）
対象選択基準	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＞ 長時間睡眠を伴わない特発性過眠症（特発性過眠症 without LST） 1) 終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）の総睡眠時間が 6 時間以上であり，翌日の反復睡眠潜時検査（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 長時間睡眠を伴う特発性過眠症（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
対象除外基準	（記載なし）
試験薬	モダフィニル 100 mg 錠
有効性及び安全性の評価	1) 有効性評価項目 (1) 視覚的評価スケール（VAS） 「0」を効果が全くない状態,「10」を非常に効果がある状態として評価 (2) エプワース眠気尺度（ESS） (3) 全般改善度（CGI-C） 次の 5 段階で評価（著明改善，中等度改善，効果は疑わしい，不変，悪化） 2) 安全性評価項目 (1) 習慣性 (2) 有害事象

表 2.7.6.9-1　試験方法（2/2）

項目	内容
統計解析法	離散変数については連続補正の χ^2 検定，連続変数については t-test による投与群間（特発性過眠症 vs.ナルコレプシー）の比較を行う．また，ESS の変化量について，paired t-test による投与群内（特発性過眠症又はナルコレプシー）の比較及び特発性過眠症のサブグループ内の比較を行う．さらに，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する． なお，検定における有意水準は $p < 0.05$ とする．

2）患者背景

患者背景を表 2.7.6.9-2 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，疾患別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 2.7.6.9-2　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）投与量

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）．

また，モダフィニルと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．

4)　有効性

(1)　特発性過眠症患者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 2.7.6.9-3 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）.

表 2.7.6.9-3　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	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	-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)　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 2.7.6.9-4 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，VAS や CGI-C における効果で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 2.7.6.9-4　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	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	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	-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

5) 安全性

(1) 習慣性

特発性過眠症群及びナルコレプシー群におけるモダフィニルの効果の欠如及び習慣性はほとんどみられず，依存性及び乱用も認められなかった．

(2) 有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-5 に示す．

有害事象の発現頻度は，特発性過眠症群が 51.5%，ナルコレプシー群が 33.6%であり，特発性過眠症群で高かったが，有害事象による投与中止例は，特発性過眠症群及びナルコレプシー群がそれぞれ 11.5%及び 11.8%であり，両群に違いはみられなかった．また，特発性過眠症群ではナルコレプシー群に比べ不眠症や動悸の発現頻度が高い傾向がみられた．

表 2.7.6.9-5　有害事象の発現状況

		特発性過眠症 (n = 103)	ナルコレプシー (n = 122)	検定 [a]
有害事象の発現頻度（%）		51.5	33.6	p = 0.01
神経系	神経過敏／易刺激性	13.7	13.2	p = 0.93
	不安／パニック発作	5.9	2.5	p = 0.35
	浮動性めまい	3.9	0.8	p = 0.27
	不眠症	3.9	0	p = 0.09
	記憶障害／集中力不足	1.9	0.8	p = 0.88
	常同性運動／振戦	1	1.7	p = 0.88
	うつ病／無力症	0	1.7	p = 0.55
	運動亢進	1	0	p = 0.93
心血管系	動悸／頻脈	12.6	4.9	p = 0.07
	全身性高血圧	1	0	p = 0.93
胃腸系	食欲不振／食欲減退	2.9	0.8	p = 0.50
	下痢	1	0.8	p = 0.55
	悪心／嘔吐	3.9	3.3	p = 0.91
	過食症	1	0	p = 0.93
一般・全身系	頭痛	10.7	9.8	p = 0.99
	発汗／ほてり	4.9	2.5	p = 0.54
	アレルギー反応	1.9	3.3	p = 0.84
	疼痛	1	0.8	p = 0.55
	性的インポテンス	0	0.8	p = 0.93
	その他（脱毛，眼乾燥，多飲症，複視，耳鳴）	2.9	2.5	p = 0.84

a：χ^2検定

6) 結論

モダフィニルの特発性過眠症に対するベネフィット/リスク比は，ナルコレプシーと同様に良好であった．

CTD 章番号：2.7.6.10

治験番号：CN-0301［資料番号：5.3.5.4-1〔参考資料〕］
〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.28 p.201〕

治験の標題：CN-801 の第 III 相臨床試験
－ナルコレプシーに対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験－

治験調整医師：[redacted]

参加医療機関：[redacted]ほか，計[redacted]施設

公表文献：井上 雄一, 本多 裕, 高橋 康郎, 菱川 泰夫, 村崎 光邦.
日本人ナルコレプシー患者におけるモダフィニルの有効性と安全性の検討
－プラセボ対照多施設並行群間二重盲検比較試験－
睡眠医療. 2007;1(4):85-97.

治験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：第 III 相

1)　**試験方法**

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示す.

表 2.7.6.10-1　試験方法（1/5）

項目	内容
目的	ナルコレプシーに対する本剤の有効性を覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時を指標として検証し，同時に日中の過度の眠気（EDS）に対する本剤の効果を睡眠日誌による EDS の回数，エプワース眠気尺度（ESS）のスコアを指標として検討する．また，本剤の安全性（依存性を含む）を検討する.
治験デザイン	プラセボ対照，無作為化割付，二重盲検並行群間比較，多施設共同試験
被験者数	目標症例数：モダフィニル 200 mg 群，プラセボ群　各 45 例，合計 90 例
対象選択基準	1)　一次登録 (1)　診断：睡眠障害国際診断分類（ICSD，1990）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, 又はナルコレプシーの疑い※がある患者 ［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，さらに睡眠ポリグラフ検査（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，反復睡眠潜時検査（MSLT）記録で c）平均睡眠潜時が 5 分以下あるいは d）2 回以上の睡眠開始時レム期，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. （※：基準 II で求められる臨床症状を有するが PSG 及び MSLT が未実施の患者） (2)　年齢：16 歳以上 65 歳未満（同意取得時） (3)　外来患者 (4)　説明文書が理解でき，患者本人の自由意思による文書同意が得られる患者（未成年者の場合は代諾者による文書同意も必要） 2)　二次登録時 (1)　前観察期後半（二次登録前）の 7 観察日（検査入院期間は除く）に，EDS が 4 観察日以上かつ 7 回以上認められている患者 (2)　一次登録時にナルコレプシーが疑われる患者については前観察期に実施した終夜 PSG により，睡眠潜時が 10 分以下，あるいはレム睡眠潜時が 20 分以下であること.
対象除外基準	1)　一次登録 (1)　脳器質障害，てんかんを合併している患者 (2)　閉塞性の呼吸器疾患（気管支喘息，肺気腫等）を合併している患者 (3)　うつ病，精神分裂病などの精神疾患を合併し，薬物治療を受けている患者 (4)　睡眠時無呼吸症候群，又は周期性四肢運動障害を合併し，治療中の患者

表 2.7.6.10-1　試験方法（2/5）

項目	内容
対象除外基準	(5) 心筋梗塞，狭心症，心不全，左心室肥大，心室性期外収縮，高血圧症などの心・血管系疾患を合併している患者 (6) 緑内障で治療中の患者 (7) 甲状腺機能亢進症で治療中の患者 (8) 肝臓，腎臓，血液系の障害を合併している患者 (9) 薬物アレルギーの既往のある患者 (10) 薬物依存症，アルコール依存症のある，あるいはその既往のある患者 (11) 前観察期から後観察期を通じ，自動車の運転など危険を伴う機械の操作を避けることができない患者 (12) 妊娠している女性，妊娠している可能性のある女性，又は前観察期から後観察期を通じ，妊娠を希望している女性，授乳中の女性 (13) 経口避妊薬（レボノルゲストレル･エストラジオール等）を服薬している女性 (14) 他の治験に参加しているか，あるいは治験期間中に，参加の予定がある患者．又は，過去 6 ヵ月以内に他の治験及び市販後調査（使用成績調査を除く）に参加した患者 (15) 前観察期から後観察期を通じ，変則的な交代勤務，又は夜間業務の必要がある患者 (16) その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者 2) 二次登録 (1) 前観察期後半に実施した終夜 PSG において，次の所見が認められた患者 a) 無呼吸低呼吸指数（AHI）が 10 以上 b) 覚醒反応を伴う周期性四肢運動障害の指数（PLMAI）が 10 以上 (2) MWT において，4 回の睡眠潜時のうち 2 回以上が 20 分の患者 (3) 前観察期に禁止されている薬剤を服薬した患者 (4) 前観察期の臨床検査において以下に示す検査異常値が認められた患者 a) 血液学的検査 RBC：$300 \times 10^4/\mu L$ 未満 b) 血液生化学的検査 ALT（GPT）：100 IU/L 以上 BUN：25 mg/dL 以上 (5) その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者
治験薬	モダフィニル 100 mg 錠：1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する白色の割線付カプセル形の素錠（ロット No.[redacted]） プラセボ錠：1 錠中にモダフィニルを含有せず，モダフィニル 100 mg 錠と識別不能な白色の割線付カプセル形の素錠（ロット No.[redacted]）
用法・用量	治療期に治験薬 2 錠を 1 日 1 回，朝に経口投与する．

表 2.7.6.10-1　試験方法（3/5）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>3 週間
治験薬投与前に 2 週間の前観察期を，投与後に 1 週間の後観察期を設けた．
<table><tr><th>前観察期</th><th>治療期</th><th>後観察期</th></tr><tr><td>2 週間</td><td>3 週間</td><td>1 週間</td></tr><tr><td>既治療薬の
washout</td><td>モダフィニル 200 mg
又は
プラセボ</td><td>退薬</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>1)　併用禁止薬
下記薬剤の投与は前観察期から後観察期を通じて行わないこととした．
(1)　中枢神経刺激薬（メチルフェニデート塩酸塩，ペモリン，メタンフェタミン塩酸塩，カフェイン製剤など）
(2)　抗精神病薬（クロルプロマジン塩酸塩，ハロペリドールなど）
(3)　抗不安薬（クロチアゼパム，オキサゾラムなど）
(4)　抗うつ薬（イミプラミン塩酸塩，アミトリプチリン塩酸塩，フルボキサミンマレイン酸塩など）
(5)　消失半減期が 7 時間を超える催眠鎮静薬（フルラゼパム，バルビタールなど）
(6)　抗ヒスタミン薬（ただし，エピナスチン塩酸塩，エバスチン，フェキソフェナジン塩酸塩は併用可能とする）
(7)　開発中の治験薬

2)　併用可能薬
(1)　クロミプラミン塩酸塩
治験開始前より，カタプレキシーの治療のために使用しているクロミプラミン塩酸塩は，前観察期から後観察期を通じ，50 mg/日未満で用法・用量を変更しないことを条件に併用可能とした．他の抗うつ薬をカタプレキシーの治療のために使用している場合には，投与中止とした．
(2)　消失半減期が 7 時間以内の催眠鎮静薬
治験開始前より，ナルコレプシーの治療のために使用している消失半減期が 7 時間以内の催眠鎮静薬（トリアゾラム，ゾピクロン，ゾルピデム酒石酸塩，ブロチゾラム，エチゾラム）を使用している場合は，前観察期から後観察期を通じ，用法・用量を変更しないことを条件に併用可能とした．他の催眠鎮静薬を使用している場合には，投与中止とした．

ただし，一次登録時に，ナルコレプシーが疑われる患者※については，上記 (1)，(2) の薬剤を前観察期から後観察期を通じて併用禁止とした．
(※：基準 II で求められる臨床症状を有するが PSG 及び MSLT が未実施の患者)</td></tr>
<tr><td>観察・検査及びその時期</td><td>表 2.7.6.10-2 に示す．</td></tr>
<tr><td>有効性及び安全性の評価</td><td>1)　有効性評価項目
(1)　主要評価項目
MWT における平均睡眠潜時</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　試験方法（4/5）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>有効性及び安全性の評価</td><td>(2)　副次評価項目
a)　MWT における測定ごとの睡眠潜時
b)　終夜 PSG における睡眠パラメータ
c)　睡眠日誌から集計した 1 週ごとの EDS の合計回数, カタプレキシーの合計回数，睡眠麻痺の合計回数，入眠時幻覚の合計回数，日中の総睡眠時間
d)　ESS 合計スコア

2)　安全性評価項目
(1)　有害事象（重篤度，程度 a，処置，転帰，治験薬との因果関係）
(2)　臨床検査値 b
(3)　生理学的検査 b
(4)　12 誘導心電図
(5)　依存性調査

a：有害事象の程度は，下記の 3 段階で判定する．

<table><tr><th>程度</th><th>基準</th></tr><tr><td>軽度</td><td>日常生活に特に支障をきたさない</td></tr><tr><td>中等度</td><td>日常生活に支障をきたす</td></tr><tr><td>高度</td><td>日常生活がほとんどおくれない</td></tr></table>
b：異常変動の判断基準を表 2.7.6.10-3 に示す．</td></tr>
<tr><td>統計解析法</td><td>1)　有効性
有効性の解析は，最大の解析対象集団（FAS）を対象として行う．また，主要評価項目については治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象とした解析も行い，結果の頑健性について検討する．

FAS は，以下のすべての条件を満たすものとする．
(1)　GCP 違反例ではない．
(2)　ナルコレプシーと診断されている．
(3)　治験薬が 1 日以上投与されている．
(4)　治験薬投与開始後に有効性に関する観察・評価が 1 回以上行われている．

PPS は，FAS 対象例のうち，以下のすべての基準を満たすものとする．
(1)　服薬遵守例（服薬遵守率が 71.4%以上（15/21 日）以上）．
(2)　併用禁止薬の規定に抵触しない．
(3)　前観察期及び治療期における主要評価項目（MWT）の全セッション（4 セッション×2 回）が評価されている．
(4)　治療期 MWT 実施日に治験薬を服薬している．

主要評価項目である治療期終了時の MWT 平均睡眠潜時について，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）による投与群間の比較を行う．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　試験方法（5/5）

項目	内容
統計解析法	2)　安全性 以下のすべての条件を満たす症例を安全性解析対象集団とする． (1)　GCP 違反例ではない． (2)　ナルコレプシーと診断されている． (3)　治験薬が 1 日以上投与されている． (4)　治験薬投与開始後に安全性に関する観察・評価が 1 回以上行われている． 有害事象並びに副作用発現件数について，投与群別並びに症状別に重篤度，程度，処置，転帰，治療薬との因果関係について集計する．また，有害事象並びに副作用の発現例数について発現率を求め，Fisher’s exact test を行う． 生理学的検査，臨床検査（尿検査を除く）値について，投与群別並びに検査時期別に要約統計量を求める．また，投与群ごとに治療期終了時とベースライン値（生理学的検査値については「治療期開始 1 日前」の値とする）との差について，paired t-test を行う． 依存性調査結果については，投与群別並びに観察時期別に各調査項目の集計表を作成する．また，「少し」以上の発現率を求める． 3)　人口統計学及びその他の基準の特性 人口統計学及びその他の基準の特性については，連続量の指標は投与群ごとに要約統計量を求め，2-sample t-test を行い，離散量の指標は集計表を作成し，Fisher’s exact test あるいは Wilcoxon Test を行い，2 群間の比較可能性を検討した． 4)　有意水準 有効性及び安全性の検定における有意水準は両側確率 5%とする．また，患者背景の偏りに関する有意水準は両側確率 10%とする．

表 2.7.6.10-2　観察・検査及びその時期

日　数	治療期開始15日以上前	前観察期（2週間）													
		−2週							−1週						
		−14	−13	−12	−11	−10	−9	−8	−7	−6	−5	−4	−3	−2	−1
同意取得	●														
背景の調査		●													
一次登録		●													
二次登録															●
検査入院								●							
終夜PSG							●								
MWT								●							
問診		●					●	●							●
生理学的検査[1)]		●						●							●
身長															●
体重															●
心電図							●								●
臨床検査								●							
HLA検査[2)]								●							
ESS															●
有害事象		◀	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
睡眠日誌の確認							●								●
睡眠日誌の記入		◀	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

日　数	治療期（3週間）																				
	1週							2週							3週						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
投薬	◀	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	▶
検査入院																				●	
終夜PSG																				●	
MWT																					●
問診							●													●	●
生理学的検査[1)]							●														●
体重																					●
心電図							●													●	
臨床検査							●														●
ESS							●														●
依存性調査																					●
有害事象	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
睡眠日誌の確認							●													●	
睡眠日誌の記入	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

日　数	後観察期（1週間）						
	22	23	24	25	26	27	28
投薬							
検査入院							
終夜PSG							
MWT							
問診							●
生理学的検査[1)]							
体重							
心電図							
臨床検査							
ESS							
依存性調査							●
有害事象	—	—	—	—	—	—	▶
睡眠日誌の確認							●
睡眠日誌の記入	—	—	—	—	—	—	▶

1）血圧（座位）、脈拍数、体温

2）これまでにDRB1及びDQB1について調査され、検査結果がカルテなどの原医療記録で明らかな場合には実施しない。

表 2.7.6.10-3　異常変動の判断基準 a

臨床検査及び生理学的検査において，投与前・投与後の検査値が「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」に推移した項目については，被験者の合併症等を考慮した上で，異常変動の判定基準を目安として異常変動の有無を判定する．

1)　臨床検査

(1)　AST（GOT），ALT（GPT），ALP，総ビリルビン，LDH，γ-GTP，BUN，クレアチニン

I)　「正常→異常」：基準値上限値に比し，20%以上の上昇を異常変動とする．

II)　「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，100%以上の上昇を基準として異常変動とする．

(2)　上記 1）以外の項目について

I)　「正常→異常」：投与前値に比し，20%以上の上昇又は低下を異常変動とする．

II)　「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，100%以上の上昇又は 50%以上の低下を異常変動とする．

(3)　尿検査定性項目（蛋白，糖，ウロビリノゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血反応）

投与前に比し，2 段階以上増悪したものを異常変動とする．ただし，ウロビリノゲンについては，陰性化（→「－」）したものも異常変動とする．

2)　生理学的検査

(1)　収縮期血圧，脈拍数

「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，10%以上の上昇又は低下を異常変動とする．

(2)　拡張期血圧

「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，10%以上の上昇を異常変動とする．

(3)　体温

「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，1℃以上の上昇を異常変動とする．

(4)　体重

投与前値に比し，5%以上の上昇又は低下を異常変動とする．

a：「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準（CHEMOTHERAPY 39：687-689，1991）」を参考に設定した．

［被験者数の設定根拠］

MWT 平均睡眠潜時を有効性の主要評価項目として実施した米国の 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〕の成績に基づき，モダフィニル 200 mg 群及びプラセボ群の投与前と 3 週における MWT 平均睡眠潜時について，投与前値を共変量とした ANCOVA において有意水準 5%で検出力 80%以上を確保するのに必要な症例数を求めたところ，1 群 45 例の計 90 例と算出された（表 2.7.6.10-4 及び表 2.7.6.10-5）.

表 2.7.6.10-4　米国 2 試験における投与前後の MWT 平均睡眠潜時（分）

治験番号	投与群	例数	投与前	3 週
C1538a/302/NA/US 〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.30 p.252〕	200 mg	83	6.08 ± 4.86	8.88 ± 5.75
	プラセボ	87	6.03 ± 4.99	5.44 ± 5.11
C1538a/301/NA/US 〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.29 p.226〕	200 mg	94	5.76 ± 4.99	8.02 ± 6.07
	プラセボ	92	5.79 ± 4.67	5.58 ± 4.52

表 2.7.6.10-5　各被験者数における検出力（α = 0.05）

必要総被験者数 （1 群の被験者数）	検出力	
	C1538a/302/NA/US 〔「ナルコレプシー」承認時 2.7.6.30 p.252〕	C1538a/301/NA/US 〔「ナルコレプシー」承認時 2.7.6.29 p.226〕
30 (15)	0.60199	0.34594
40 (20)	0.73838	0.44858
50 (25)	0.83375	0.54123
60 (30)	0.89723	0.62269
70 (35)	0.93793	0.69283
80 (40)	0.96324	0.75218
90 (45)	0.97860	0.80168
100 (50)	0.98773	0.84245

［用法・用量，投与期間の設定根拠］

国内の第 I 相試験〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.10 p.53〕において，モダフィニルを 100～300 mg 1 日 1 回，7 日間反復経口投与した結果，忍容性に問題は認められなかった．一方，米国の承認用量である 200 mg/日を日本人に反復経口投与した際の薬物動態は，米国人のそれに近似していたことより，日本人においても臨床用量は 200 mg/日と推察されたことから，用法・用量をモダフィニルとして 1 日 1 回 200 mg 投与と設定した.

投与期間は，米国の第 III 相試験〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.29 p.226，2.7.6.30 p.252〕における MWT 平均睡眠潜時の改善が 3，6，9 週においてほぼ同程度であったことから 3 週間と設定した.

［有害事象の集計］

有害事象は MedDRA/J（Ver. 7.0）に基づき集計した.

臨床検査値異常も有害事象に含め，すべての有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連がない」と判定されたものを除いた有害事象を「副作用」として集計した．なお，同一被験者で同じ事象が複数回発現した場合には 1 件として集計した.

治験薬との因果関係

	すべての有害事象	
	因果関係を否定できる	因果関係を否定できない（副作用）
因果関係の判定	「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」

2)　症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す.

149 例が一次登録され，このうち除外基準に抵触するなどの理由で二次登録前に登録抹消された症例が 53 例，二次登録されて治験薬が割り付けられた症例が 96 例［モダフィニル 200 mg 群（以下，200 mg 群）46 例，プラセボ群 50 例］であった．二次登録された 96 例のうち，治験薬未投与の 1 例(200 mg 群)を除いた 95 例(200 mg 群 45 例, プラセボ群 50 例)が有効性解析(FAS)及び安全性解析の対象となり，投与例で解析から除外されたものはなかった．また，解析対象 95 例のうち 5 例(200 mg 群 4 例, プラセボ群 1 例)が投与中止された. その中止理由を表 2.7.6.10-6 に示す.



図 2.7.6.10-1　症例の内訳

表 2.7.6.10-6　中止理由

中止理由	200 mg	プラセボ
有害事象発現のため [a]	3 例	1 例
併用禁止薬使用のため [b]	1 例	0 例
計	4 例	1 例

a：詳細は安全性の結果の項に記載
b：無水カフェイン，プロメタジン塩酸塩含有の総合感冒剤を 6 日間服用

3） 患者背景

有効性の解析対象例 95 例（200 mg 群 45 例，プラセボ群 50 例）の患者背景を表 2.7.6.10-7 に示す.

性別，年齢，身長，体重，BMI，罹病期間，発病年齢，合併症の有無，カタプレキシーの有無，前治療薬（EDS の治療薬）の有無，併用薬の有無，また，有効性の指標である MWT 平均睡眠潜時，EDS 回数，ESS スコアの投与前値に両群間で有意差はみられなかった．ただし，HLA 検査及び EDS 総時間に両群間で偏り（それぞれ，p＝0.091，p＝0.098）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.

表 2.7.6.10-7　患者背景（1/2）

背景因子		200 mg (45 例)	プラセボ (50 例)	検定結果
性	男	20 (44.4)	21 (42.0)	p = 0.838 [a]
	女	25 (55.6)	29 (58.0)	
年齢（歳）	20 未満	3 (6.7)	3 (6.0)	Z = -0.915 [b]
	20 以上　40 未満	35 (77.8)	35 (70.0)	p = 0.359
	40 以上	7 (15.6)	12 (24.0)	
	Mean ± SD	30.6 ± 10.5	32.8 ± 12.7	t = -0.933 [c]
	Min～Max	17 ～ 61	17 ～ 62	p = 0.353
身長（cm）	Mean ± SD	164.47 ± 7.67	163.65 ± 9.86	t = 0.444 [c]
	Min～Max	147.9 ～ 179.5	142.0 ～ 187.5	p = 0.657
体重（kg）	50 未満	8 (17.8)	12 (24.0)	Z = -0.744 [b]
	50 以上　70 未満	28 (62.2)	20 (40.0)	p = 0.456
	70 以上	9 (20.0)	18 (36.0)	
	Mean ± SD	62.57 ± 13.45	63.82 ± 14.00	t = -0.443 [c]
	Min～Max	42.8 ～ 101.2	43.8 ～ 98.8	p = 0.658
BMI	18.5 未満	2 (4.4)	4 (8.0)	Z = -1.212 [b]
	18.5 以上　25 未満	33 (73.3)	27 (54.0)	p = 0.225
	25 以上	10 (22.2)	19 (38.0)	
	Mean ± SD	23.06 ± 4.43	23.67 ± 3.92	t = -0.717 [c]
	Min～Max	16.6 ～ 35.6	17.8 ～ 34.3	p = 0.474
罹病期間（年）	10 未満	18 (40.0)	17 (34.0)	p = 0.670 [a]
	10 以上	27 (60.0)	33 (66.0)	
	Mean ± SD	13.44 ± 8.62	16.14 ± 12.51	t = -1.214 [c]
	Min～Max	0.5 ～ 42.4	0.0 ～ 49.2	p = 0.227
発病年齢（歳）	20 未満	37 (82.2)	37 (74.0)	p = 0.458 [a]
	20 以上	8 (17.8)	13 (26.0)	
	Mean ± SD	17.2 ± 8.4	16.9 ± 7.3	t = 0.223 [c]
	Min～Max	9 ～ 47	3 ～ 42	p = 0.823
合　併　症	あり	11 (24.4)	12 (24.0)	p = 1.000 [a]
	なし	34 (75.6)	38 (76.0)	

a：Fisher's exact test　　(%)
b：2 標本 Wilcoxon Test
c：2-Sample t-test

表 2.7.6.10-7　患者背景（2/2）

背景因子			200 mg（45 例）	プラセボ（50 例）	検定結果
カタプレキシー		あり	33 (73.3)	36 (72.0)	p = 1.000 [a]
		なし	12 (26.7)	14 (28.0)	
HLA 検査		DR15 陽性	23 (51.1)	35 (70.0)	p = 0.091 [a]
		DR15 陰性	22 (48.9)	15 (30.0)	
前治療薬（EDS 治療薬）		あり	15 (33.3)	18 (36.0)	p = 0.831 [a]
		なし	30 (66.7)	32 (64.0)	
併用薬	クロミプラミン塩酸塩	あり	6 (13.3)	9 (18.0)	p = 0.584 [a]
		なし	39 (86.7)	41 (82.0)	
	催眠鎮静薬	あり	3 (6.7)	2 (4.0)	p = 0.665 [a]
		なし	42 (93.3)	48 (96.0)	
投与前	MWT 平均睡眠潜時（分）	Mean ± SD	4.45 ± 3.25	4.66 ± 3.76	t = -0.282 [c]
		Min～Max	0.0 ～ 12.8	0.0 ～ 13.9	p = 0.778
	EDS 合計回数（回/週）	Mean ± SD	15.9 ± 10.2	17.2 ± 8.8	t = -0.649 [c]
		Min～Max	5 ～ 40	7 ～ 44	p = 0.517
	EDS 総時間（分/週）	Mean ± SD	533.2 ± 379.5	711.7 ± 620.9	t = -1.668 [c]
		Min～Max	75 ～ 1515	165 ～ 4245	p = 0.098
	ESS 合計スコア（点）	Mean ± SD	16.4 ± 3.6	16.6 ± 3.1	t = -0.263 [c]
		Min～Max	8 ～ 23	11 ～ 23	p = 0.792

a：Fisher’s exact test　　(%)
b：2 標本 Wilcoxon Test
c：2-Sample t-test

なお，前治療薬（EDS 治療薬）の種類と平均投与量（Min～Max）をみると，200 mg 群の 15 例では，8 例にメチルフェニデート塩酸塩 22.5（10～40）mg/日，9 例にペモリン 47.2（10～60）mg/日が投与され（うち 2 例では両剤併用），一方，プラセボ群 18 例では，17 例にメチルフェニデート塩酸塩 25.4（10～60）mg/日，5 例にペモリン 60.0（25～100）mg/日が投与されていた（うち 4 例では両剤併用）.

(1)　両群間での偏りの影響について

a)　HLA 検査

HLA 検査結果による調整解析の結果を表 2.7.6.10-8 に示す.

HLA 検査において両群間で偏り（p = 0.091）が認められたことから，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（HLA 検査）及び投与群×背景因子（HLA 検査）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×HLA 検査の交互作用項も有意差（p = 0.020）が認められた.

表 2.7.6.10-8　HLA 検査結果による調整解析

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
モデル	4	1191.485	297.871	27.069	0.000
投与前の MWT 平均睡眠潜時	1	516.078	516.078	46.899	0.000
投与群	1	139.933	139.933	12.716	0.000
HLA 検査	1	159.661	159.661	14.509	0.000
投与群×HLA 検査	1	61.619	61.619	5.599	0.020
誤差	84	924.319	11.004		
全体	88	2115.804			

b)　EDS 総時間

EDS 総時間による調整解析の結果を表 2.7.6.10-9 に示す.

EDS 総時間に両群間で偏り（p = 0.098）が認められたことから，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（p = 0.280）. 従って，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る.

表 2.7.6.10-9　EDS 総時間による調整解析

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
モデル	4	990.170	247.542	18.472	0.000
投与前の MWT 平均睡眠潜時	1	770.696	770.696	57.512	0.000
投与群	1	211.052	211.052	15.749	0.000
EDS 総時間 [a]	1	4.181	4.181	0.312	0.577
投与群×EDS 総時間	1	15.783	15.783	1.177	0.280
誤差	84	1125.635	13.400		
全体	88	2115.804			

a：EDS の総時間＝投与前の EDS の総時間（「500 時間未満」又は「500 時間以上」の 2 水準）

なお，プラセボ群の EDS の総時間が 711.7 分/週と 200 mg 群の 533.2 分/週に比し長い理由として，プラセボ群に 4245 分/週（1 日当たり約 10 時間）と非常に長い症例が 1 例含まれており，この 1 症例を除くと 639.6±358.0（165～1605）分となり，両投与群で有意差はみられなかった（p = 0.165，2-Sample t test）.

4)　有効性

(1)　主要評価項目：MWT 平均睡眠潜時

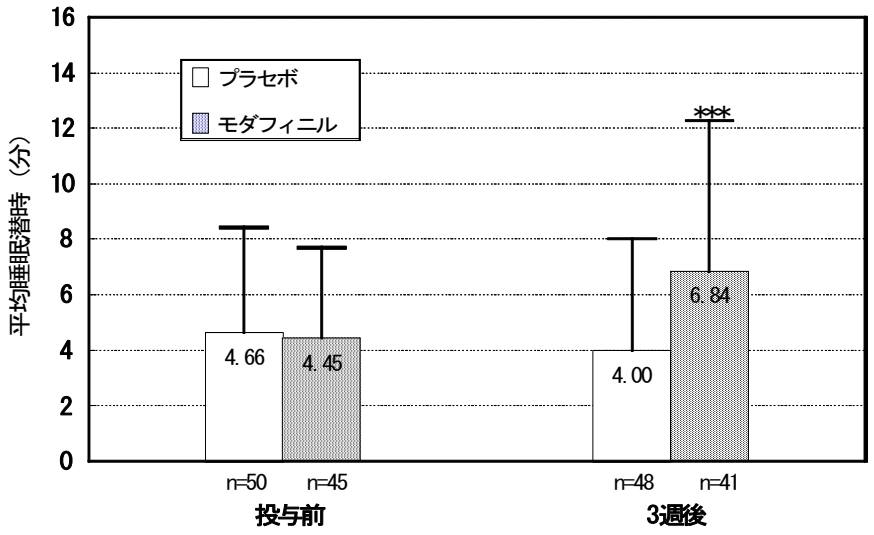
MWT 平均睡眠潜時を表 2.7.6.10-10，図 2.7.6.10-2 に示す．

MWT 平均睡眠潜時は，200 mg 群では投与前 4.45 分から 3 週後 6.84 分に延長したが，プラセボ群では 4.66 分から 4.00 分と短縮しており，両群間で有意差（$p < 0.001$，ANCOVA）が認められた．また，平均睡眠潜時の変化量の両群間の差は 3.28 分であり，95%信頼区間は 1.73～4.83 であった．

表 2.7.6.10-10　MWT 平均睡眠潜時（分）

投与群		投与前	3 週後	変化量	変化量の群間差	検定 [a]（ANCOVA）
200 mg	例数	45	41	41	変化量の差	p < 0.001
	Mean ± SD	4.45 ± 3.25	6.84 ± 5.44	2.54 ± 4.35	3.28 ± 3.66	
	Min～Max	0.0 ～ 12.8	0.5 ～ 20.0	-7.2 ～ 11.5		
プラセボ	例数	50	48	48	95%信頼区間	
	Mean ± SD	4.66 ± 3.76	4.00 ± 4.01	-0.75 ± 2.96	［1.73～4.83］	
	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



***：p<0.001 (vs. プラセボ，ANCOVA)

図 2.7.6.10-2　MWT 平均睡眠潜時

(2)　副次評価項目

a)　MWT における測定ごとの睡眠潜時

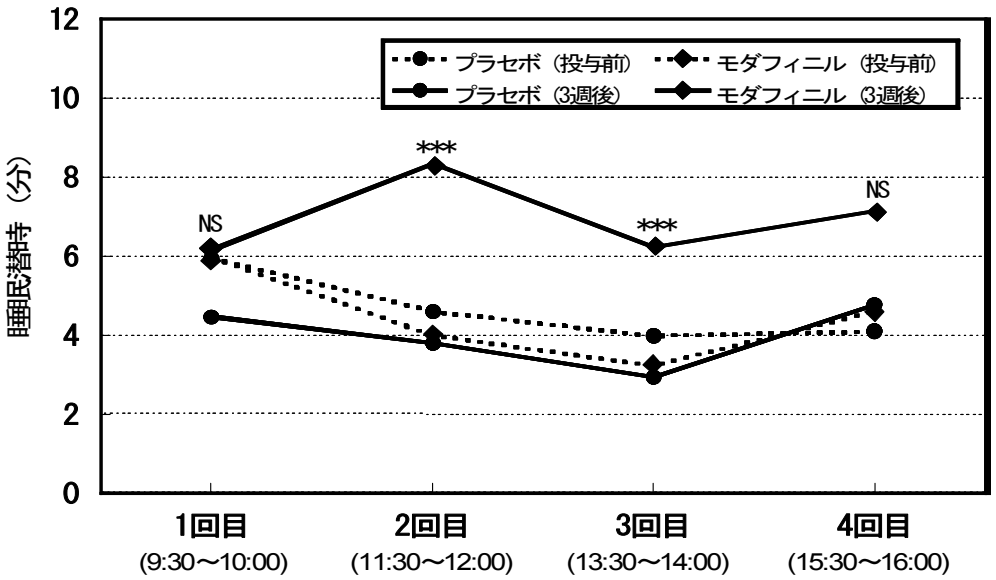
測定ごとの MWT 睡眠潜時の変化を表 2.7.6.10-11，図 2.7.6.10-3 に示す.

4 回の測定ごとの MWT 睡眠潜時は，1 回目の検査では 200 mg 群は投与前 5.96 分から 3 週後 6.14 分に延長し，プラセボ群では 5.94 分から 4.45 分に短縮したが，両群間で有意差は認められなかった（p = 0.109, ANCOVA）. 2 回目の検査では 200 mg 群は 3.99 分から 8.33 分に延長し，プラセボ群では 4.59 分から 3.79 分に短縮し，両群間で有意差が認められた（p < 0.001）. 3 回目では 200 mg 群は 3.22 分から 6.21 分に延長し, プラセボ群では 3.97 分から 2.93 分に短縮し，両群間で有意差が認められた（p < 0.001）. 4 回目では 200 mg 群は 4.60 分から 7.13 分に延長し，プラセボ群でも 4.09 分から 4.77 分に延長し, 両群間で有意差は認められなかった（p = 0.078）. しかし，200 mg 群では投与前後で有意差（p = 0.007，paired t-test）が認められた.

表 2.7.6.10-11　測定ごとの MWT 睡眠潜時の変化（分）

MWT 測定回（開始時刻）	投与群		開始前	3 週後	検定 [a]（ANCOVA）
1 回目（9:30～10:00）	200 mg	例数	45	40	p = 0.109
		Mean ± SD	5.96 ± 5.48	6.14 ± 6.61	
		Min～Max	0.0～20.0	0.0～20.0	
	プラセボ	例数	50	48	
		Mean ± SD	5.94 ± 5.43	4.45 ± 5.45	
		Min～Max	0.0～20.0	0.0～20.0	
2 回目（11:30～12:00）	200 mg	例数	45	40	p < 0.001
		Mean ± SD	3.99 ± 3.89	8.33 ± 7.65	
		Min～Max	0.0～18.0	0.0～20.0	
	プラセボ	例数	50	48	
		Mean ± SD	4.59 ± 4.33	3.79 ± 4.40	
		Min～Max	0.0～20.0	0.0～16.5	
3 回目（13:30～14:00）	200 mg	例数	45	40	p < 0.001
		Mean ± SD	3.22 ± 3.57	6.21 ± 6.04	
		Min～Max	0.0～20.0	0.0～20.0	
	プラセボ	例数	50	48	
		Mean ± SD	3.97 ± 4.94	2.93 ± 3.83	
		Min～Max	0.0～20.0	0.0～20.0	
4 回目（15:30～16:00）	200 mg	例数	45	41	p = 0.078
		Mean ± SD	4.60 ± 5.11	7.13 ± 6.68	
		Min～Max	0.0～20.0	0.5～20.0	
	プラセボ	例数	50	48	
		Mean ± SD	4.09 ± 4.51	4.77 ± 6.70	
		Min～Max	0.0～16.0	0.0～20.0	

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA



*** : p<0.001 (vs. プラセボ，ANCOVA)，NS：有意差なし，（ ）：MWT 開始時刻

図 2.7.6.10-3　測定ごとの MWT 睡眠潜時の変化

MWT 平均睡眠潜時の変化について，200 mg 群の性別，年齢，発病年齢，罹病期間，カタプレキシーの有無，クロミプラミン塩酸塩併用の有無，前治療薬の有無に層別して比較したところ，これらの項目において有意な差は認められなかった．HLA のタイプ別（DR15 陽性又は陰性）に層別してみると，平均睡眠潜時の変化に DR15 陰性患者と陽性患者の間で有意差が認められた（p = 0.001，2-sample t-test）.

b） ESS 合計スコア

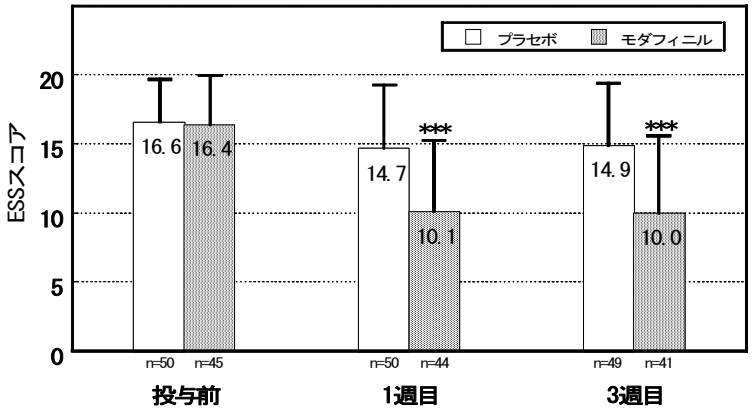
ESS 合計スコアの推移を表 2.7.6.10-12，図 2.7.6.10-4 に示す．

ESS 合計スコアは，200 mg 群では投与前 16.4 点，投与後 1 週目 10.1 点，3 週目 10.0 点，プラセボ群ではそれぞれ 16.6 点，14.7 点，14.9 点と両投与群のいずれの時点でも減少したが，両投与群間に 1 週目及び 3 週目で有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$，ANCOVA）．

表 2.7.6.10-12　ESS 合計スコアの推移（点）

評価時期	投与群	例数	Mean ± SD Min～Max	検定 [a] （ANCOVA）
投与前	200 mg	45	16.4 ± 3.6	—
			8 ～ 23	
	プラセボ	50	16.6 ± 3.1	
			11 ～ 23	
1 週目	200 mg	44	10.1 ± 5.2	p < 0.001
			0 ～ 21	
	プラセボ	50	14.7 ± 4.6	
			3 ～ 23	
3 週目	200 mg	41	10.0 ± 5.6	p < 0.001
			1 ～ 22	
	プラセボ	49	14.9 ± 4.5	
			7 ～ 23	

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA



***：$p<0.001$ (vs. プラセボ，ANCOVA)

図 2.7.6.10-4　ESS 合計スコアの推移

c） EDS の合計回数（回/週）

睡眠日誌における EDS の合計回数を表 2.7.6.10-13 に示す.

EDS の合計回数は，200 mg 群では投与前 15.9 回/週，投与後 1 週目 10.3 回/週，2 週目 10.5 回/週，3 週目 10.5 回/週と減少し，プラセボ群ではそれぞれ，17.2 回/週，15.9 回/週，14.9 回/週，14.4 回/週と減少し，両投与群間でいずれの時点においても有意差が認められた（1 週目：$p < 0.001$，2 週目：$p = 0.002$，3 週目：$p = 0.015$，ANCOVA）．なお，モダフィニル投与終了後 1 週間の EDS の回数は 14.2 回/週であり，投与後 3 週目に比し増加したが，投与前値（15.9 回/週）を超えることはなく，反跳はみられなかった.

表 2.7.6.10-13　睡眠日誌における EDS の合計回数（回/週）

評価時期	投与群	例数	Mean ± SD Min～Max	検定 [a] （ANCOVA）
投与前	200 mg	45	15.9 ± 10.2 5 ～40	—
	プラセボ	50	17.2 ± 8.8 7 ～44	
1 週目	200 mg	45	10.3 ± 9.7 0 ～46	p < 0.001
	プラセボ	50	15.9 ± 7.4 3 ～36	
2 週目	200 mg	41	10.5 ± 9.7 0 ～50	p = 0.002
	プラセボ	49	14.9 ± 8.3 4 ～40	
3 週目	200 mg	41	10.5 ± 9.7 0 ～41	p = 0.015
	プラセボ	49	14.4 ± 8.1 1 ～36	

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

d） EDS の総時間（分/週）

睡眠日誌における EDS の総時間を表 2.7.6.10-14 に示す.

EDS の総時間は，200 mg 群では投与前 533.2 分/週，投与後 1 週目 327.6 分/週，2 週目 342.1 分/週，3 週目 337.1 分/週と減少し，プラセボ群ではそれぞれ 711.7 分/週，624.6 分/週，593.3 分/週，563.0 分/週と減少し，両投与群間でいずれの時点においても有意差が認められた（1 週目：$p < 0.001$，2 週目：$p = 0.001$，3 週目：$p = 0.005$，ANCOVA）.

表 2.7.6.10-14　睡眠日誌における EDS の総時間（分/週）

評価時期	投与群	例数	Mean ± SD Min～Max	検定 [a] （ANCOVA）
投与前	200 mg	45	533.2 ± 379.5	—
			75 ～ 1515	
	プラセボ	50	711.7 ± 620.9	
			165 ～ 4245	
1 週目	200 mg	45	327.6 ± 289.2	p < 0.001
			0 ～ 1455	
	プラセボ	50	624.6 ± 445.5	
			75 ～ 2850	
2 週目	200 mg	41	342.1 ± 307.3	p = 0.001
			0 ～ 1155	
	プラセボ	49	593.3 ± 356.5	
			120 ～ 1470	
3 週目	200 mg	41	337.1 ± 279.1	p = 0.005
			0 ～ 1029	
	プラセボ	49	563.0 ± 385.9	
			63 ～ 1848	

a：投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

e） 終夜 PSG における睡眠パラメータ

MWT 前夜に実施された終夜 PSG での睡眠パラメータは，200 mg 群では睡眠時間及び夜間覚醒回数に投与前後で有意な変化は認められなかったが，睡眠効率は 88.3%から 91.3%に有意に高くなった（$p = 0.004$，paired t-test）．ただし，プラセボ群でも同様の傾向がみられ，睡眠効率の有意な変化が認められた（$p = 0.017$，paired t-test）.

f） その他の関連症状

カタプレキシー，睡眠麻痺及び入眠時幻覚の 3 症状（REM 睡眠関連症状）に対するモダフィニルの効果について検討したところ，いずれの症状においても，投与前値（回数）に比して有意な変化はみられなかった.

5)　安全性

(1)　有害事象

a)　有害事象及び副作用の発現頻度及び種類

200 mg 群 45 例中 39 例（86.7%）に有害事象（臨床検査値異常含む）が認められ，治験薬との因果関係が否定できないもの（副作用）は 26 例（57.8%）であり，主な副作用は頭痛 17 例（37.8%），動悸 6 例（13.3%），口渇 4 例（8.9%）などで軽度なものがほとんどであった．一方，プラセボ群では 50 例中 38 例（76.0%）に有害事象が認められ，副作用は 23 例（46.0%）であり，主な副作用は頭痛 8 例（16.0%），動悸 3 例（6.0%），口渇 3 例（6.0%）などであった．

投与群ごとの程度別，治験薬との因果関係別の有害事象一覧表（臨床検査値異常を含む）を表 2.7.6.10-15～表 2.7.6.10-18 に示す．

表 2.7.6.10-15　200 mg 群の程度別の有害事象（1/2）

投与群		200 mg									
		すべての有害事象（発現数 39 例 137 件）					関連の否定できない有害事象 [a]（発現数 26 例 74 件）				
症例数		45					45				
程度		軽度	中等度	高度	不明	計 (%)	軽度	中等度	高度	不明	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		33 (73.3)	6 (13.3)	0	0	39 (86.7)	22 (48.9)	4 (8.9)	0	0	26 (57.8)
有害事象発現例数		39 (86.7)	6 (13.3)	0	0		26 (57.8)	4 (8.9)	0	0	
有害事象発現件数		124	13	0	0	137	63	11	0	0	74
全身障害および投与局所様態	口渇	6				6 (13.3)	4				4 (8.9)
	倦怠感	1	2			3 (6.7)		2			2 (4.4)
	発熱	2				2 (4.4)	2				2 (4.4)
	悪寒	2				2 (4.4)	1				1 (2.2)
	胸痛	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	胸部不快感	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	多汗症	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	冷感		1			1 (2.2)		1			1 (2.2)
	疲労	1				1 (2.2)					
精神障害	脱力発作	3				3 (6.7)	1				1 (2.2)
	神経過敏	2				2 (4.4)	2				2 (4.4)
	易刺激性	2				2 (4.4)	1				1 (2.2)
	緊張	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	不安	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
神経系障害	頭痛	22	2			24 (53.3)	15	2			17 (37.8)
	感覚減退		1			1 (2.2)		1			1 (2.2)
	振戦		1			1 (2.2)		1			1 (2.2)
	浮動性めまい		1			1 (2.2)		1			1 (2.2)
	錯感覚	1				1 (2.2)					
胃腸障害	下痢	4				4 (8.9)					
	悪心	3				3 (6.7)	1				1 (2.2)
	腹痛	3				3 (6.7)	1				1 (2.2)
	口内炎	2				2 (4.4)	1				1 (2.2)
	上腹部痛	2				2 (4.4)	1				1 (2.2)
	便秘	2				2 (4.4)	1				1 (2.2)
	胃炎	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	胃不快感	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	口唇乾燥	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	軟便	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	腹部膨満	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	口内乾燥	1				1 (2.2)					
	消化不良	1				1 (2.2)					
	歯の障害		1			1 (2.2)					
心臓障害	動悸	4	2			6 (13.3)	4	2			6 (13.3)
	頻脈		1			1 (2.2)		1			1 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	1				1 (2.2)					
	咳嗽	1				1 (2.2)					
	鼻閉	1				1 (2.2)					
	鼻漏	1				1 (2.2)					
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	3				3 (6.7)	3				3 (6.7)
	背部痛	3				3 (6.7)					
	関節痛	1				1 (2.2)					
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	湿疹	1				1 (2.2)					
	蕁麻疹	1				1 (2.2)					

a：治験薬との因果関係が「明らかに関連がある」，「おそらく関連がある」及び「関連があるかもしれない」と判定された有害事象

表 2.7.6.10-15　200 mg 群の程度別の有害事象（2/2）

投与群		200 mg									
		すべての有害事象（発現数 39 例 137 件）					関連の否定できない有害事象 [a]（発現数 26 例 74 件）				
症例数		45					45				
程度		軽度	中等度	高度	不明	計 (%)	軽度	中等度	高度	不明	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		33 (73.3)	6 (13.3)	0	0	39 (86.7)	22 (48.9)	4 (8.9)	0	0	26 (57.8)
有害事象発現例数		39 (86.7)	6 (13.3)	0	0		26 (57.8)	4 (8.9)	0	0	
有害事象発現件数		124	13	0	0	137	63	11	0	0	74
生殖系および乳房障害	月経困難症	2				2 (4.4)					
代謝および栄養障害	食欲不振	2				2 (4.4)	2				2 (4.4)
	食欲減退	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	6				6 (13.3)	1				1 (2.2)
	咽頭炎	1				1 (2.2)					
	慢性扁桃炎	1				1 (2.2)					
	扁桃炎		1			1 (2.2)					
臨床検査	尿潜血陽性	7				7 (15.6)	1				1 (2.2)
	血中トリグリセリド増加	2				2 (4.4)	1				1 (2.2)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2				2 (4.4)					
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	血中トリグリセリド減少	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	血中ブドウ糖増加	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	最高血圧低下	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	最低血圧低下	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	体温上昇	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	尿中ケトン体陽性	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	白血球数増加	1				1 (2.2)	1				1 (2.2)
	好酸球百分率増加	1				1 (2.2)					
	尿比重増加	1				1 (2.2)					
	遊離サイロキシン減少	1				1 (2.2)					
	遊離トリヨードチロニン減少	1				1 (2.2)					

a：治験薬との因果関係が「明らかに関連がある」，「おそらく関連がある」及び「関連があるかもしれない」と判定された有害事象

表 2.7.6.10-16　プラセボ群の程度別の有害事象（1/2）

投与群		プラセボ									
		すべての有害事象（発現数 38 例 105 件）					関連の否定できない有害事象[a]（発現数 23 例 53 件）				
症例数		50					50				
程度		軽度	中等度	高度	不明	計 (%)	軽度	中等度	高度	不明	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		37 (74.0)	1 (2.0)	0	0	38 (76.0)	22 (44.0)	1 (2.0)	0	0	23 (46.0)
有害事象発現例数		38 (76.0)	1 (2.0)	0	0		23 (46.0)	1 (2.0)	0	0	
有害事象発現件数		104	1	0	0	105	52	1	0	0	53
全身障害および投与局所様態	口渇	4				4 (8.0)	3				3 (6.0)
	発熱	3				3 (6.0)	1				1 (2.0)
	倦怠感	3				3 (6.0)					
	悪寒	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	熱感	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	疲労	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
精神障害	易刺激性	2				2 (4.0)	2				2 (4.0)
	気力低下	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	傾眠	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	神経過敏	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	不眠症	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	抑うつ気分	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
神経系障害	頭痛	12				12 (24.0)	8				8 (16.0)
	注意力障害	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	鎮静	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	嗅覚錯誤	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	片頭痛	1				1 (2.0)					
胃腸障害	腹痛	5				5 (10.0)	2				2 (4.0)
	悪心	3				3 (6.0)	2				2 (4.0)
	下痢	2				2 (4.0)					
	痔出血	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	軟便	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	嘔吐	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	便秘		1			1 (2.0)		1			1 (2.0)
	上腹部痛	1				1 (2.0)					
心臓障害	動悸	3				3 (6.0)	3				3 (6.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	鼻漏	2				2 (4.0)					
	咽頭不快感	1				1 (2.0)					
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	筋攣縮	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
腎および尿路障害	頻尿	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	発疹	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	湿疹	1				1 (2.0)					
	皮膚乾燥	1				1 (2.0)					
生殖系および乳房障害	月経困難症	5				5 (10.0)					
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	4				4 (8.0)					
血液およびリンパ系障害	貧血	1				1 (2.0)					

a：治験薬との因果関係が「明らかに関連がある」，「おそらく関連がある」及び「関連があるかもしれない」と判定された有害事象

表 2.7.6.10-16　プラセボ群の程度別の有害事象（2/2）

投与群		プラセボ									
		すべての有害事象（発現数 38 例 105 件）					関連の否定できない有害事象[a]（発現数 23 例 53 件）				
症例数		50					50				
程度		軽度	中等度	高度	不明	計 (%)	軽度	中等度	高度	不明	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		37 (74.0)	1 (2.0)	0	0	38 (76.0)	22 (44.0)	1 (2.0)	0	0	23 (46.0)
有害事象発現例数		38 (76.0)	1 (2.0)	0	0		23 (46.0)	1 (2.0)	0	0	
有害事象発現件数		104	1	0	0	105	52	1	0	0	53
臨床検査	尿潜血陽性	8				8 (16.0)					
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2				2 (4.0)	2				2 (4.0)
	血中トリグリセリド増加	2				2 (4.0)	2				2 (4.0)
	血中リン増加	2				2 (4.0)	1				1 (2.0)
	血中ブドウ糖増加	2				2 (4.0)					
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2				2 (4.0)					
	尿中ブドウ糖陽性	2				2 (4.0)					
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	アルブミン・グロブリン比減少	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	リンパ球百分率増加	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	血中コレステロール増加	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	血中ビリルビン増加	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	総蛋白増加	1				1 (2.0)	1				1 (2.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1				1 (2.0)					
	血中リン減少	1				1 (2.0)					
	尿中蛋白陽性	1				1 (2.0)					
	尿中白血球陽性	1				1 (2.0)					

a：治験薬との因果関係が「明らかに関連がある」，「おそらく関連がある」及び「関連があるかもしれない」と判定された有害事象

表 2.7.6.10-17　200 mg 群の因果関係別の有害事象（1/2）

投与群		200 mg				
		すべての有害事象（発現数 39 例 137 件）				
症例数		45				
因果関係		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	関連がない	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		1 (2.2)	9 (20.0)	16 (35.6)	13 (28.9)	39 (86.7)
有害事象発現例数		1 (2.2)	10 (22.2)	24 (53.3)	30 (66.7)	
有害事象発現件数		5	22	47	63	137
全身障害および投与局所様態	口渇		3	1	2	6 (13.3)
	倦怠感	1	1		1	3 (6.7)
	発熱		1	1		2 (4.4)
	悪寒		1		1	2 (4.4)
	冷感		1			1 (2.2)
	胸部不快感			1		1 (2.2)
	胸痛			1		1 (2.2)
	多汗症			1		1 (2.2)
	疲労				1	1 (2.2)
精神障害	脱力発作			1	2	3 (6.7)
	神経過敏			2		2 (4.4)
	易刺激性			1	1	2 (4.4)
	緊張		1			1 (2.2)
	不安			1		1 (2.2)
神経系障害	頭痛	1	4	12	7	24 (53.3)
	振戦	1				1 (2.2)
	浮動性めまい		1			1 (2.2)
	感覚減退		1			1 (2.2)
	錯感覚				1	1 (2.2)
胃腸障害	下痢				4	4 (8.9)
	腹痛			1	2	3 (6.7)
	悪心			1	2	3 (6.7)
	上腹部痛		1		1	2 (4.4)
	便秘			1	1	2 (4.4)
	口内炎			1	1	2 (4.4)
	口唇乾燥		1			1 (2.2)
	胃不快感		1			1 (2.2)
	腹部膨満			1		1 (2.2)
	胃炎			1		1 (2.2)
	軟便			1		1 (2.2)
	口内乾燥				1	1 (2.2)
	消化不良				1	1 (2.2)
	歯の障害				1	1 (2.2)
心臓障害	動悸	1	4	1		6 (13.3)
	頻脈		1			1 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽				1	1 (2.2)
	鼻閉				1	1 (2.2)
	咽喉頭疼痛				1	1 (2.2)
	鼻漏				1	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直			3		3 (6.7)
	背部痛				3	3 (6.7)
	関節痛				1	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症			1		1 (2.2)
	湿疹				1	1 (2.2)
	蕁麻疹				1	1 (2.2)
生殖系および乳房障害	月経困難症				2	2 (4.4)

表 2.7.6.10-17　200 mg 群の因果関係別の有害事象（2/2）

投与群		200 mg				
		すべての有害事象（発現数 39 例 137 件）				
症例数		45				
因果関係		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	関連がない	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		1 (2.2)	9 (20.0)	16 (35.6)	13 (28.9)	39 (86.7)
有害事象発現例数		1 (2.2)	10 (22.2)	24 (53.3)	30 (66.7)	
有害事象発現件数		5	22	47	63	137
代謝および栄養障害	食欲不振	1		1		2 (4.4)
	食欲減退			1		1 (2.2)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎			1	5	6 (13.3)
	慢性扁桃炎				1	1 (2.2)
	咽頭炎				1	1 (2.2)
	扁桃炎				1	1 (2.2)
臨床検査	尿潜血陽性			1	6	7 (15.6)
	血中トリグリセリド増加			1	1	2 (4.4)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少				2	2 (4.4)
	血中ブドウ糖増加			1		1 (2.2)
	最低血圧低下			1		1 (2.2)
	最高血圧低下			1		1 (2.2)
	血中トリグリセリド減少			1		1 (2.2)
	体温上昇			1		1 (2.2)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1		1 (2.2)
	白血球数増加			1		1 (2.2)
	尿中ケトン体陽性			1		1 (2.2)
	尿比重増加				1	1 (2.2)
	好酸球百分率増加				1	1 (2.2)
	遊離トリヨードチロニン減少				1	1 (2.2)
	遊離サイロキシン減少				1	1 (2.2)

表 2.7.6.10-18　プラセボ群の因果関係別の有害事象（1/2）

投与群		プラセボ				
		すべての有害事象（発現数 38 例 105 件）				
症例数		50				
因果関係		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	関連がない	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		1 (2.0)	2 (4.0)	20 (40.0)	15 (30.0)	38 (76.0)
有害事象発現例数		1 (2.0)	3 (6.0)	21 (42.0)	25 (50.0)	
有害事象発現件数		3	4	46	52	105
全身障害および投与局所様態	口渇			3	1	4 (8.0)
	発熱			1	2	3 (6.0)
	倦怠感				3	3 (6.0)
	疲労			1		1 (2.0)
	熱感			1		1 (2.0)
	悪寒			1		1 (2.0)
精神障害	易刺激性			2		2 (4.0)
	不眠症	1				1 (2.0)
	抑うつ気分			1		1 (2.0)
	気力低下			1		1 (2.0)
	神経過敏			1		1 (2.0)
	傾眠			1		1 (2.0)
神経系障害	頭痛			8	4	12 (24.0)
	注意力障害			1		1 (2.0)
	嗅覚錯誤			1		1 (2.0)
	鎮静			1		1 (2.0)
	片頭痛				1	1 (2.0)
胃腸障害	腹痛	1		1	3	5 (10.0)
	悪心			2	1	3 (6.0)
	下痢				2	2 (4.0)
	便秘	1				1 (2.0)
	痔出血		1			1 (2.0)
	軟便			1		1 (2.0)
	嘔吐			1		1 (2.0)
	上腹部痛				1	1 (2.0)
心臓障害	動悸		1	2		3 (6.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	鼻漏				2	2 (4.0)
	咽頭不快感				1	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮			1		1 (2.0)
	筋骨格硬直			1		1 (2.0)
腎および尿路障害	頻尿			1		1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	発疹			1		1 (2.0)
	皮膚乾燥				1	1 (2.0)
	湿疹				1	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	月経困難症				5	5 (10.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎				4	4 (8.0)
血液およびリンパ系障害	貧血				1	1 (2.0)

表 2.7.6.10-18　プラセボ群の因果関係別の有害事象（2/2）

投与群		プラセボ				
		すべての有害事象（発現数 38 例 105 件）				
症例数		50				
因果関係		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	関連がない	計 (%)
症例ごとの有害事象発現例数		1 (2.0)	2 (4.0)	20 (40.0)	15 (30.0)	38 (76.0)
有害事象発現例数		1 (2.0)	3 (6.0)	21 (42.0)	25 (50.0)	
有害事象発現件数		3	4	46	52	105
臨床検査	尿潜血陽性				8	8 (16.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			2		2 (4.0)
	血中トリグリセリド増加			2		2 (4.0)
	血中リン増加			1	1	2 (4.0)
	血中ブドウ糖増加				2	2 (4.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少				2	2 (4.0)
	尿中ブドウ糖陽性				2	2 (4.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1			1 (2.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加		1			1 (2.0)
	アルブミン・グロブリン比減少			1		1 (2.0)
	血中ビリルビン増加			1		1 (2.0)
	血中コレステロール増加			1		1 (2.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1		1 (2.0)
	総蛋白増加			1		1 (2.0)
	リンパ球百分率増加			1		1 (2.0)
	尿中白血球陽性				1	1 (2.0)
	血中リン減少				1	1 (2.0)
	尿中蛋白陽性				1	1 (2.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加				1	1 (2.0)

b） 死亡例，重篤な有害事象

両投与群ともに死亡例，重篤な有害事象は報告されなかった．

c） 中止に至った有害事象

投与群別の有害事象による中止例を表 2.7.6.10-19，表 2.7.6.10-20 に示す．

有害事象による中止例は，200 mg 群では 3 例あり，いずれも治療薬の投与歴のない症例であった．1 例では動悸，頭痛，上腹部痛，口渇，1 例では動悸，頭痛，振戦，倦怠感，食欲不振，口唇乾燥，残る 1 例では動悸，頻脈，浮動性めまい，胸痛，倦怠感，冷感，感覚減退（前頭葉のしびれるような感じ，手足のしびれ），発熱が認められ，動悸が 3 例に共通して認められた．

表 2.7.6.10-19　200 mg 群の有害事象による中止例

被験者組番	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	投与期間（日）	有害事象名	程度	因果関係	発現日	回復日	転帰
13-8	女	25	200	2	動悸	中等度	おそらく関連がある	1	3	回復
					頭痛	軽度	おそらく関連がある	1	1	回復
					上腹部痛	軽度	おそらく関連がある	2	2	回復
					口渇	軽度	おそらく関連がある	3	4	回復
14-6	女	20	200	6	頭痛	中等度	明らかに関連がある	1	8	回復
					振戦	中等度	明らかに関連がある	1	9	回復
					倦怠感	中等度	明らかに関連がある	1	9	回復
					動悸	中等度	明らかに関連がある	1	9	回復
					食欲不振	軽度	明らかに関連がある	3	9	回復
					口唇乾燥	軽度	おそらく関連がある	3	9	回復
21-3	男	37	200	1[a]	感覚減退[b]	中等度	おそらく関連がある	1	1	回復
					冷感	中等度	おそらく関連がある	1	2	回復
					頻脈	中等度	おそらく関連がある	1	2	回復
					倦怠感	中等度	おそらく関連がある	1	65	回復
					浮動性めまい	中等度	おそらく関連がある	1	65	回復
					感覚減退[c]	軽度	おそらく関連がある	1	2	回復
					発熱	軽度	おそらく関連がある	1	2	回復
					胸痛	軽度	関連があるかもしれない	1	2	回復
					動悸	軽度	おそらく関連がある	1	9	回復

a：投与後 4 日目であるが治験薬を服用したのは 4 日目のみであるため，1 日とした．
b：手足のしびれ
c：前頭葉のしびれるような感じ

プラセボ群でも治療歴のない 1 例が不眠症，腹痛，便秘，痔出血により中止された．

表 2.7.6.10-20　プラセボ群の有害事象による中止例

被験者組番	性別	年齢（歳）	投与量（mg/日）	投与期間（日）	有害事象名	程度	因果関係	発現日	回復日	転帰
24-2	女	27	プラセボ	5	便秘	中等度	明らかに関連がある	2	11	回復
					腹痛	軽度	明らかに関連がある	2	11	回復
					不眠症	軽度	明らかに関連がある	2	11	回復
					痔出血	軽度	おそらく関連がある	5	11	回復

(2) 臨床検査値，生理学的検査値及び体重

臨床検査並びに生理学的検査の投与前と投与後 3 週目との差の平均値は，200 mg 群において臨床検査の 3 項目（血小板数増加，γ-GTP 上昇，TSH 低下）及び体重（減少）に有意な変動があった（$p < 0.05$，paired t-test）．この有意な変動があった検査項目のうち，有害事象として報告されたものは γ-GTP 上昇の 1 例と TSH 低下の 2 例であったが，治験薬との因果関係が否定されなかったものは γ-GTP 上昇の 1 例のみであった．

γ-GTP 上昇例を表 2.7.6.10-21 に示す．

表 2.7.6.10-21　γ-GTP 上昇例

症例番号	性別	年齢（歳）	投与群	検査項目	基準値	投与前	投与後	検査日	投与終了日	因果関係*
09-1	女	43	200 mg	γ-GTP	≤30 IU/L	38　H	49　H **73**　H 50　H	7 20 28	21	2

*：2（関連があるかもしれない），H：高値逸脱，太字：異常変動値

(3) 12 誘導心電図

12 誘導心電図について異常を示す所見は認められなかった．

(4) 依存性調査

投与中の依存性調査の結果を表 2.7.6.10-22 に示す．

依存性に関して，治療期終了時に行った調査（10 項目）のうち，「この薬を飲むと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか」（A-2）の質問に対して「少し」以上の肯定的な回答をしたものは，200 mg 群 43 例中 5 例（11.6%），プラセボ群 49 例中 0 例であり，両群間で有意差が認められた（$p = 0.019$，Fisher's exact test）．その他の質問事項については両群間で有意差は認められなかった．

表 2.7.6.10-22　投与中の依存性調査

質問事項		投与群	いいえ	少し	かなり	非常に	合計	「少し」以上	
								例数 (%)	Fisher's exact test
A-1	この薬を飲むと頭がかるくなって，回転が良くなるような感じがしますか	200 mg	31	7	5	0	43	12 (27.9)	p = 0.632
		プラセボ	38	7	4	0	49	11 (22.4)	
A-2	この薬を飲むと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか	200 mg	38	4	1	0	43	5 (11.6)	p = 0.019
		プラセボ	49	0	0	0	49	0 (0.0)	
A-3	この薬を飲むと口数やからだの動きが多くなりますか	200 mg	31	9	3	0	43	12 (27.9)	p = 0.069
		プラセボ	43	5	1	0	49	6 (12.2)	
A-4	この薬を飲むと気が大きくなりますか	200 mg	38	5	0	0	43	5 (11.6)	p = 0.245
		プラセボ	47	1	1	0	49	2 (4.1)	
A-5	この薬を飲むと酔っ払ったようなフワフワした気分になりますか	200 mg	38	4	1	0	43	5 (11.6)	p = 0.094
		プラセボ	48	1	0	0	49	1 (2.0)	
A-6	この薬がきれる頃いらいらしたり，なんとなく淋しい気持ちになりますか	200 mg	41	1	1	0	43	2 (4.7)	p = 1.000
		プラセボ	46	2	1	0	49	3 (6.1)	
A-7	この薬をずっと飲み続けてみたいですか	200 mg	25	13	4	1	43	18 (41.9)	p = 0.129
		プラセボ	36	9	3	1	49	13 (26.5)	
A-8	段々，前ほどきかなくなったようですか	200 mg	32	9	1	1	43	11 (25.6)	p = 0.310
		プラセボ	41	6	2	0	49	8 (16.3)	
A-9	この薬をもっと多く飲みたいですか	200 mg	37	5	1	0	43	6 (14.0)	p = 0.778
		プラセボ	40	7	2	0	49	9 (18.4)	
A-10	この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか	200 mg	42	1	0	0	43	1 (2.3)	p = 0.467
		プラセボ	49	0	0	0	49	0 (0.0)	

退薬後の依存性調査の結果を表 2.7.6.10-23 に示す.

退薬後 1 週時点に行った調査（6 項目）のうち「この薬を是非またのみたいですか」（B-4）の質問に対して「少し」以上の肯定的な回答をしたものは，200 mg 群 44 例中 20 例（45.5%），プラセボ群 49 例中 11 例（22.4%）であり，両群間で有意差が認められた（p=0.027, Fisher's exact test）．しかし，「かなり」以上でみると 200 mg 群 6 例（13.6%），プラセボ群 5 例（10.2%）と明らかな差は認められなかった．その他の質問事項については両群間で有意差は認められなかった.

表 2.7.6.10-23　退薬後の依存性調査

質問事項		投与群	いいえ	少し	かなり	非常に	合計	「少し」以上	
								例数 (%)	Fisher's exact test
B-1	この 1 週間，いらいらして落ち着かなくなりましたか	200 mg	39	5	0	0	44	5 (11.4)	p = 1.000
		プラセボ	44	5	0	0	49	5 (10.2)	
B-2	この 1 週間，以前より眠れなくなりましたか	200 mg	40	3	1	0	44	4 (9.1)	p = 0.743
		プラセボ	43	5	1	0	49	6 (12.2)	
B-3	この 1 週間，嘔気，嘔吐，手足のふるえ，しびれ，発汗などみられましたか	200 mg	41	3	0	0	44	3 (6.8)	p = 1.000
		プラセボ	45	3	1	0	49	4 (8.2)	
B-4	この薬を是非またのみたいですか	200 mg	24	14	4	2	44	20 (45.5)	p = 0.027
		プラセボ	38	6	3	2	49	11 (22.4)	
B-5	この 1 週間，ひきつけがありましたか	200 mg	44	0	0	0	44	0 (0.0)	-
		プラセボ	49	0	0	0	49	0 (0.0)	
B-6	この 1 週間，もうろうとしたり，変なものが見えたり，聞こえたりしましたか	200 mg	41	3	0	0	44	3 (6.8)	p = 0.664
		プラセボ	47	2	0	0	49	2 (4.1)	

－：算出不能

6） 結論

モダフィニルはプラセボに比し，MWT 平均睡眠潜時を有意に延長させ，同時に ESS 合計スコアや EDS の回数・時間を有意に減少させたことから，本剤はナルコレプシー患者の日中の過度の眠気に有効な薬剤であると考えられる．主な有害事象として頭痛，動悸，口渇などが認められたが，重篤又は高度の症状はないことから，安全な薬剤と考えられる．

CTD 章番号：2.7.6.11

治験番号：CN-0302［資料番号：5.3.5.4-2〔参考資料〕］
〔「OSAS」承認時　2.7.6.12 p.276〕

治験の標題：CN-801 の第 III 相臨床試験　－ナルコレプシーを対象とした長期投与試験－

治験調整医師：[redacted]

参加医療機関：[redacted]ほか，計[redacted]施設

公表文献：井上 雄一, 江村 成就, 谷口 光孝, 内村 直尚, 高橋 康郎, 本多 裕, 坂本 哲郎, 村崎 光邦.
CN-801（modafinil）の安全性と有効性について
－ナルコレプシーを対象とした長期投与試験の結果から－
臨床精神薬理. 2011;14(3):479-91.

治験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：第 III 相

当該資料は治験総括報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に基づき記載した.

1)　**試験方法**

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示す.

表 2.7.6.11-1　試験方法（1/3）

項目	内容
目的	ナルコレプシー患者を対象に，モダフィニルを長期経口投与した時の安全性を主に検討するとともに，日中の過度の眠気（EDS）及びエプワース眠気尺度（ESS）を指標とした有効性についても検討する.
治験デザイン	オープンラベル試験
被験者数	目標症例数：長期投与症例（治験薬が投与されてから 182 日以上経過し，28 週以降の評価が終了した症例）として 45 例
対象選択基準	1) 睡眠障害国際診断分類（ICSD 改訂版，1997）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，さらに睡眠ポリグラフ検査（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，睡眠潜時反復検査（MSLT）記録で c）平均睡眠潜時が 5 分以下あるいは d）2 回以上の睡眠開始時レム期，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. 2) 前観察期間中に EDS を有する患者 3) 年齢は 16 歳以上 65 歳未満（同意取得時） 4) 説明文書が理解でき，患者本人の自由意思による文書同意が得られる患者（未成年者の場合は代諾者による文書同意も必要）
対象除外基準	1) 心筋梗塞，狭心症，心不全，心筋症などの重篤な心・血管系疾患を合併している，あるいはその既往のある患者 2) 脳器質障害，てんかんを合併している患者 3) 躁うつ病，統合失調症などの精神疾患を合併している患者 4) 閉塞性の呼吸器疾患（気管支喘息，肺気腫等）を合併している患者 5) 緑内障を合併している患者 6) 肝臓，腎臓，血液系の疾患を合併している患者 7) 薬物アレルギーの既往のある患者 8) 薬物依存症，アルコール依存症のある，あるいはその既往のある患者 9) 前観察期から後観察期を通じ，自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事する患者 10) 妊娠している女性，妊娠している可能性のある女性，又は前観察期から後観察期を通じ，妊娠を希望している女性，授乳中の女性の患者 11) 現在，他の治験に参加しているか，あるいは治験期間中に参加の予定がある患者．又は，過去 6 ヵ月以内に他の治験薬の治験に参加し，治験薬を投与された患者 12) モダフィニル錠を 1 ヵ月以内に投与された患者 13) その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者

表 2.7.6.11-1　試験方法（2/3）

項目	内容
併用薬	1)　併用禁止薬 前観察期から後観察期を通じて，中枢神経刺激薬（メチルフェニデート塩酸塩，ペモリン，メタンフェタミン塩酸塩）及び現在開発中の治験薬は併用禁止とする． ただし，メチルフェニデート塩酸塩については治療期間に限り，月（28 日間：治療期開始日を起算日とする）に 5 回，1 回量として 10 mg 以下を条件に頓用を可とする． 2)　併用注意薬 モダフィニルは CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害することから，CYP2C9 で代謝される薬剤（トルブタミド，ナテグリニド，ジクロフェナクナトリウムなど）並びに CYP2C19 で代謝される薬剤（プロプラノロール，オメプラゾールなど）の血中濃度を上昇させる可能性がある． 一方，モダフィニルは CYP3A4 を誘導することから，CYP3A4 によって代謝される薬剤（Ca 拮抗薬，ベンゾジアゼピン系薬，ステロイド系避妊薬など）の血中濃度を低下させる可能性がある． このため，これらの薬剤と併用する場合には十分に注意する．
治験薬	モダフィニル 100 mg 錠：1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する白色の割線付カプセル形の素錠（ロット No.[redacted]）
用法・用量	モダフィニル錠を 1 日 1 回，朝に 2 錠（モダフィニルとして 200 mg）経口投与する．なお，下記の条件に該当する患者においては 100 mg/日単位での増減を可とする．ただし，最大投与量は 300 mg/日とし，用法は 1 日 1 回，朝に経口投与する． 1)　増量規定 治験薬が投与されてから 21 日以上が経過し，かつ治療期 4 週以降の評価が終了した症例で，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 2)　減量規定 有害事象の発現により，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の減量が必要であると判断した場合
投与期間	52 週間（治療期） なお，治療期の前に 1 週間又はそれ以上の前観察期を，治療期の後に 1 週間の後観察期を置いた．
観察・検査及びその時期	表 2.7.6.11-2 に示す．
有効性及び安全性の評価	1)　有効性評価項目 (1)　EDS の回数及び総時間 (2)　ESS 合計スコア (3)　カタプレキシーの回数，睡眠麻痺の回数，入眠時幻覚の回数 2)　安全性評価項目 (1)　有害事象[a]並びに副作用の発現頻度及び発現時期 (2)　臨床検査値[b] (3)　生理学的検査値[b] (4)　12 誘導心電図 (5)　依存性調査

表 2.7.6.11-1　試験方法（3/3）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>有効性及び安全性の評価</td><td>a：有害事象の程度は，下記の 3 段階で判定する．

<table><tr><th>程度</th><th>基準</th></tr><tr><td>軽度</td><td>日常生活に特に支障をきたさない</td></tr><tr><td>中等度</td><td>日常生活に支障をきたす</td></tr><tr><td>高度</td><td>日常生活がほとんどおくれない</td></tr></table>
b：異常変動の判断基準を表 2.7.6.11-3 に示す．</td></tr>
<tr><td>統計解析法</td><td>1)　有効性
以下の条件を満たす症例を有効性解析対象集団とする．
(1)　GCP 違反例ではない
(2)　ナルコレプシーと診断されている
(3)　治験薬が 1 日以上投与されている
(4)　有効性に関する観察・評価が 1 回以上行われている

EDS の回数及び総時間，ESS 合計スコア，カタプレキシーの回数，睡眠麻痺の回数，入眠時幻覚の回数について，推移を時系列に示し，観察時期別に記述統計量（例数，平均，標準偏差，最小値，最大値）を求める．また，ベースライン値（前観察期終了日）と観察時期ごとの差について，paired t-test を行う．

2)　安全性
以下の条件を満たす症例を安全性解析対象集団とする．
(1)　GCP 違反例ではない
(2)　ナルコレプシーと診断されている患者
(3)　治験薬が 1 日以上投与されている
(4)　安全性に関する観察・評価が 1 回以上行われている

有害事象並びに副作用発現例について，重篤度，程度，処置，転帰，治験薬との因果関係，発現時投与量及び発現時期について集計する．また，有害事象並びに副作用の発現例数及び発現率を求める．
生理学的検査，臨床検査（定性検査を除く）値について，項目別に推移を時系列に示し，検査時期別に記述統計量（例数，平均，標準偏差，最小値，最大値）を求める．また，ベースライン値（前観察期終了日）と検査時期ごとの差について，paired t-test を行う．
依存性調査結果について，観察時期別に各調査項目の集計表を作成する．また，「少し」以上の発現率を求める．

3)　有意水準
有効性及び安全性の検定における有意水準は両側確率 5%とする．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11-2　観察・検査及びその時期

項　目	前観察期開始前	前観察期（7日以上）		治療期[1]（52週間）									後観察期（7日）
		開始日	終了日	2週（14日）	4週（28日）	8週（56日）	12週（84日）	20週（140日）	28週（196日）	36週（252日）	44週（308日）	52週[2]（364日）	終了日
来院許容日				7～20	21～35	49～63	70～98	126～154	182～210	238～266	294～322	350～378	最終投与日＋5～14日
同意取得	●												
適格性に関する連絡	●		●										
患者背景	●												
服　薬				←	―	―	―	―	―	―	―	→	
服薬状況の確認				●	●	●	●	●	●	●	●	●	
問　診	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
生理学的検査	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重･身長[3]			●		●		●		●			●	
心電図			●		●		●	●	●	●	●	●	●
臨床検査			●		●		●	●	●	●	●	●	●
依存性調査									●			●	●
E　S　S			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
日誌の確認			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
日誌の記入[4]		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→

1）：前観察期開始日から7日以上経過した後に治験薬投与を開始する。
2）：治療期における中止時は、可能な限り、52週（364日）に予定する観察・検査・調査、及びその中止１週後に後観察期終了時に予定する観察・検査・調査を行う。
3）：身長は前観察期のみ測定する。
4）：可能な限り治験期間中の日中の過度の眠気（EDS）及びナルコレプシーに伴うその他の症状（カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚）について、記載させる。特に、前観察期及び治療期、後観察期の各来院日を含む前7日間について必ず記載するよう指導する。
なお、服薬状況については治療期の間、毎日記載させる。

表 2.7.6.11-3　異常変動の判断基準[a]

臨床検査及び生理学的検査において，前観察期（前観察期終了日）・治験薬投与後の検査値が「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」に推移した項目については，被験者の合併症等を考慮した上で，異常変動の判定基準を目安として異常変動の有無を判定する．

1)　臨床検査

(1)　AST（GOT），ALT（GPT），ALP，総ビリルビン，LDH，γ-GTP，BUN，クレアチニン

I)　「正常→異常」：基準値上限値に比し，20%以上の上昇を異常変動とする．

II)　「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，100%以上の上昇を基準として異常変動とする．

(2)　上記 1）以外の項目について

I)　「正常→異常」：投与前値に比し，20%以上の上昇又は低下を異常変動とする．

II)　「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，100%以上の上昇又は 50%以上の低下を異常変動とする．

(3)　尿検査定性項目（蛋白，糖，ウロビリノゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血反応）

投与前に比し，2 段階以上増悪したものを異常変動とする．ただし，ウロビリノゲンについては，陰性化（→「－」）したものも異常変動とする．

2)　生理学的検査

(1)　収縮期血圧，脈拍数

「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，10%以上の上昇又は低下を異常変動とする．

(2)　拡張期血圧

「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，10%以上の上昇を異常変動とする．

(3)　体温

「正常→異常」，「異常→異常（悪化傾向）」：投与前値に比し，1℃以上の上昇を異常変動とする．

(4)　体重

投与前値に比し，5%以上の上昇又は低下を異常変動とする．

a：「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準（CHEMOTHERAPY 39：687-689，1991）」を参考に設定した．

［被験者数の設定根拠］

長期投与の症例数と投与期間に関するガイドライン（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付）では，6 ヵ月投与で 300～600 例，1 年間投与で 100 例が必要とされているが，ナルコレプシーは希少疾病であることから，症例を確保することは困難である．従って，治験実施可能性を考慮し，発現率 5%の有害事象が 90%の検出力で 1 例以上検出可能な症例数である 45 例を設定した．

［用法・用量の設定根拠］

ナルコレプシーを対象とした国内での第 III 相試験〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.28 p.201〕が，臨床推奨用量である 200 mg/日の固定用量による検討であることを踏まえ，本治験においては国内第 I 相試験〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.10 p.53〕で忍容性が確認されている 300 mg/日を最大投与量とし，投与量を増減した時の安全性，有効性について検討することとした．なお，増量の時期は米国の第 III 相臨床試験〔「ナルコレプシー」承認時　2.7.6.29 p.226〕において，有効性が証明されている投与後 3 週以降と設定した．

［有害事象の集計］

有害事象は MedDRA/J（Ver. 9.0）に基づき集計した．

臨床検査値異常も有害事象に含め，すべての有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連がない」と判定されたものを除いた有害事象を「副作用」として集計した．なお，同一被験者で同じ事象が複数回発現した場合には 1 件として集計した．

治験薬との因果関係

	すべての有害事象	
	因果関係を否定できる	因果関係を否定できない（副作用）
因果関係の判定	「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」

2)　**症例の内訳**

症例の内訳を図 2.7.6.11-1 に示す.

67 例で同意が取得されたが，治験薬投与前に 3 例が対象として不適格と判断され，治験薬投与には至らなかった．残る 64 例に治験薬が投与されたが，このうち 1 例は前観察期には来院したが治療期に 1 度も来院しなかったことから有効性・安全性の解析対象から除外し，63 例が解析対象となった．解析対象 63 例のうち，52 週間の観察・評価が完了したものは 52 例，中止・脱落例は 11 例であった.

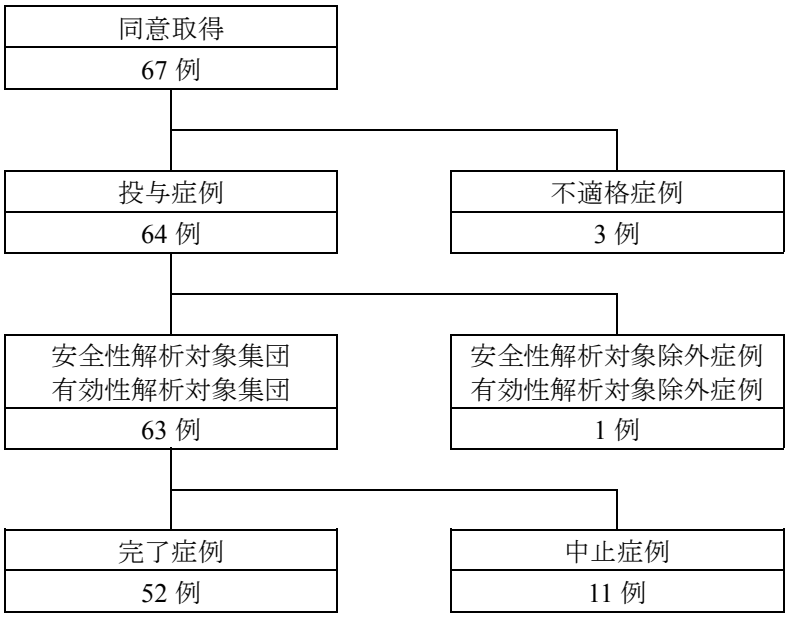


図 2.7.6.11-1　症例の内訳

不完全例の内訳を表 2.7.6.11-4 に示す.

有効性・安全性の解析除外症例 1 例については上述したように治療期には来院しなかった症例であるが，電話連絡により健在は確認されている.

中止症例は 11 例であり, その理由は, 有害事象によるもの 7 例（うち 1 例は同意撤回も含む), 同意撤回によるもの 1 例，指示遵守違反（来院時期の遅れ）によるもの 1 例，投与前の臨床検査値異常（肝機能検査）によるもの 1 例, 医師の判断によるもの（EDS 増加のため他剤に切り替え）1 例であった.

表 2.7.6.11-4　不完全例の内訳

不完全例の区分		採否		該当症例	
		有効性	安全性	例数	症例番号
治療期の全評価未実施（治療期来院せず）		×	×	1 例	L-FCN-04
中止理由	有害事象発現	○	○	6 例	L-SBDC-1 L-SBDC-6 L-YCN-7 LA-4 LA-12 L-FCN-03
	同意撤回，有害事象発現	○	○	1 例	SWCN-10
	同意撤回	○	○	1 例	L-SBDC-8
	指示遵守違反	○	○	1 例	SWCN-13
	投与前の臨床検査値異常	○	○	1 例	L-FCN-01
	その他医師の判断	○	○	1 例	LA-1

○：採用，×：不採用

3） 患者背景

患者背景を表 2.7.6.11-5 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，年齢は 19～64 歳，平均年齢は 37.8 ± 15.0 歳であった．ナルコレプシーの病態に関して，7 例（11.1%）がカタプレキシーのない患者であり，56 例（88.9%）はカタプレキシーを有し，このうち 35 例（55.6%）がカタプレキシー治療薬の投与を受けていた．前治療薬（EDS に対する治療薬：抗 EDS 薬）のあるものは 51 例（81.0%）であった．また，投与前の EDS 回数，EDS 総時間，ESS 合計スコア（平均値）はそれぞれ 17.8 回/週，14.34 時間/週，16.7 点であった.

表 2.7.6.11-5　患者背景（1/2）

患者背景		例数（%）/要約統計量（63 例）
性別	男	37 (58.7)
	女	26 (41.3)
年齢（歳）	20 未満	2 (3.2)
	20 以上 40 未満	38 (60.3)
	40 以上	23 (36.5)
	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）	50 未満	5 (7.9)
	50 以上 70 未満	33 (52.4)
	70 以上	25 (39.7)
	Mean ± SD	67.20 ± 14.25
	Min～Max	46.5 ～ 113.0
BMI（kg/m^2）	18.5 未満	2 (3.2)
	18.5 以上 25 未満	34 (54.0)
	25 以上	27 (42.9)
	Mean ± SD	25.00 ± 4.54
	Min～Max	18.4 ～ 42.3
罹病期間（年）	10 未満	16 (25.4)
	10 以上	47 (74.6)
	Mean ± SD	18.5 ± 13.6
	Min～Max	0 ～ 50
発病年齢（歳）	20 未満	45 (71.4)
	20 以上	18 (28.6)
	Mean ± SD	18.8 ± 9.7
	Min～Max	8 ～ 47
合　併　症	あり	38 (60.3)
	なし	25 (39.7)
カタプレキシー	あり	56 (88.9)
	なし	7 (11.1)
前治療薬（抗 EDS 薬）	あり	51 (81.0)
	なし	12 (19.0)

表 2.7.6.11-5　患者背景（2/2）

患者背景			例数（%）/要約統計量（63 例）
併用薬	カタプレキシー治療薬	あり	35　(　55.6　)
		なし	28　(　44.4　)
	催 眠 鎮 静 薬	あり	25　(　39.7　)
		なし	38　(　60.3　)
	その他の治療薬	あり	50　(　79.4　)
		なし	13　(　20.6　)
	メチルフェニデート塩酸塩頓用使用	あり	19　(　30.2　)
		なし	44　(　69.8　)
投与前	EDS 回数（回/週）	Mean ± SD	17.8　±　10.0
		Min～Max	3　～　52
	EDS 総時間（時間/週）	Mean ± SD	14.337　±　10.086
		Min～Max	1.25　～　50.75
	ESS 合計スコア（点）	Mean ± SD	16.7　±　3.9
		Min～Max	4　～　24
投与期間（日）		26 週（182 日）未満	4　(　6.3　)
		26 週（182 日）以上	59　(　93.7　)
		Mean ± SD	331.4　±　85.5
		Min～Max	4　～　378

4)　治験薬の投与量

治験薬の投与量の推移を表 2.7.6.11-6 に示す.

開始用量を 1 日 200 mg とし，4 週評価時以降で十分な症状の改善が得られない場合は 1 日 300 mg への増量を許容していたことから，4 週までは 200 mg 投与例が 63 例中 60 例（95.2%）と大多数を占め，12 週を超えた時点から 300 mg 投与例が多くなり，28 週では 60 例中 300 mg 投与例が 33 例（55.0%），200 mg 投与例が 23 例（38.3%）と 300 mg への増量例の方が多くなった．最終の 52 週では 53 例中 300 mg 投与例が 34 例（64.2%），200 mg 投与例が 18 例（34.0%）となった.

表 2.7.6.11-6　治験薬の投与量の推移

観察時期	1 日投与量			計
	100 mg	200 mg	300 mg	
～4 週	3 (4.8)	60 (95.2)	0	63
5～12 週	5 (8.2)	28 (45.9)	28 (45.9)	61
13～20 週	6 (10.0)	23 (38.3)	31 (51.7)	60
21～28 週	4 (6.7)	23 (38.3)	33 (55.0)	60
29～36 週	3 (5.4)	22 (39.3)	31 (55.4)	56
37～44 週	3 (5.5)	18 (32.7)	34 (61.8)	55
45～52 週	1 (1.9)	18 (34.0)	34 (64.2)	53

例数（%）

5)　有効性

(1)　日中の眠気に対する効果

a)　EDS 回数

EDS 回数の推移を表 2.7.6.11-7，図 2.7.6.11-2 に示す.

EDS 回数/週は，ベースラインの 17.8 回から 2 週で 11.9 回に減少し，ベースラインに比し有意な減少が認められた（p < 0.001，paired t-test）．その後，4～52 週で 10.0～12.1 回と大きな変動もなく推移し，いずれの観察時期においても有意差が認められた（いずれも p < 0.001，paired t-test）.

表 2.7.6.11-7　EDS 回数の推移（回/週）

観察時期	例数	EDS 回数		変化量	検定 [a]
ベースライン	63	Mean ± SD	17.8 ± 10.0	--	--
		Min～Max	3 ～ 52	--	
2 週	61	Mean ± SD	11.9 ± 10.1	-6.2 ± 7.8	t = -6.199
		Min～Max	0 ～ 57	-32 ～ 15	p = 0.000
4 週	61	Mean ± SD	11.9 ± 8.5	-6.2 ± 7.5	t = -6.464
		Min～Max	0 ～ 36	-35 ～ 10	p = 0.000
8 週	60	Mean ± SD	12.0 ± 9.8	-6.0 ± 8.1	t = -5.798
		Min～Max	0 ～ 42	-38 ～ 12	p = 0.000
12 週	60	Mean ± SD	11.3 ± 9.9	-6.7 ± 8.6	t = -6.018
		Min～Max	0 ～ 39	-35 ～ 21	p = 0.000
20 週	59	Mean ± SD	11.7 ± 9.1	-6.2 ± 8.4	t = -5.658
		Min～Max	0 ～ 34	-34 ～ 12	p = 0.000
28 週	58	Mean ± SD	12.1 ± 11.3	-5.7 ± 10.0	t = -4.357
		Min～Max	0 ～ 58	-34 ～ 40	p = 0.000
36 週	54	Mean ± SD	11.6 ± 9.0	-6.0 ± 8.7	t = -5.053
		Min～Max	0 ～ 33	-40 ～ 13	p = 0.000
44 週	52	Mean ± SD	10.0 ± 8.6	-7.2 ± 9.5	t = -5.451
		Min～Max	0 ～ 34	-40 ～ 16	p = 0.000
52 週	51	Mean ± SD	10.1 ± 8.6	-7.0 ± 9.3	t = -5.364
		Min～Max	0 ～ 41	-42 ～ 23	p = 0.000
後観察期	56	Mean ± SD	19.3 ± 11.7	1.5 ± 10.8	t = 1.054
		Min～Max	1 ～ 53	-16 ～ 35	p = 0.296

a：paired t-test

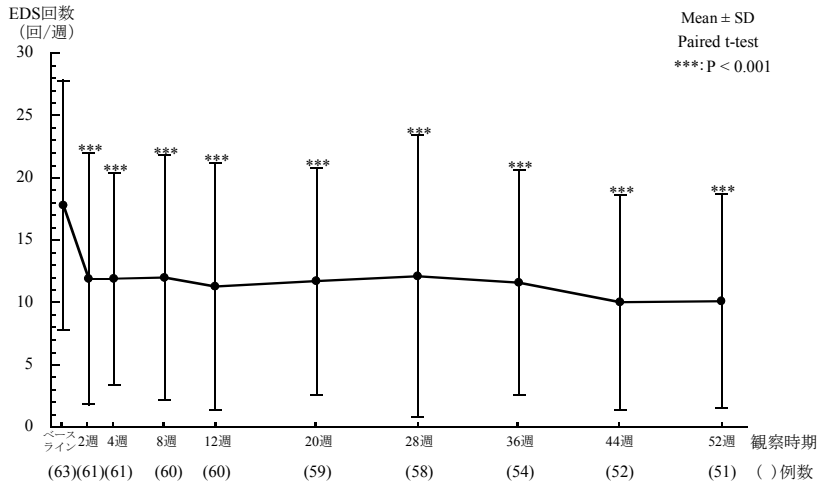


図 2.7.6.11-2　EDS 回数の推移

b） EDS 総時間

EDS 総時間の推移を表 2.7.6.11-8，図 2.7.6.11-3 に示す．

EDS 総時間/週は，ベースラインの 14.34 時間から投与後 2 週で 7.35 時間とほぼ半減し，ベースラインに比し有意差が認められた（$p < 0.001$，paired t-test）．その後，4～52 週で 6.70～7.93 時間と大きな変動もなく推移し，いずれの観察時期においても有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$，paired t-test）．

表 2.7.6.11-8　EDS 総時間の推移（時間/週）

観察時期	例数	EDS 総時間		変化量	検定 [a]
ベースライン	63	Mean ± SD	14.337 ± 10.086	--	--
		Min～Max	1.25 ～ 50.75	--	
2 週	61	Mean ± SD	7.349 ± 6.197	-7.176 ± 8.552	t = -6.553
		Min～Max	0.00 ～ 24.50	-41.75 ～ 4.25	p = 0.000
4 週	61	Mean ± SD	7.715 ± 6.328	-6.809 ± 8.307	t = -6.402
		Min～Max	0.00 ～ 34.00	-44.63 ～ 7.00	p = 0.000
8 週	60	Mean ± SD	7.598 ± 6.976	-6.994 ± 8.022	t = -6.752
		Min～Max	0.00 ～ 36.25	-43.75 ～ 5.25	p = 0.000
12 週	60	Mean ± SD	7.434 ± 6.265	-7.012 ± 7.951	t = -6.831
		Min～Max	0.00 ～ 28.50	-43.17 ～ 3.50	p = 0.000
20 週	59	Mean ± SD	7.630 ± 6.323	-6.883 ± 8.910	t = -5.933
		Min～Max	0.00 ～ 25.67	-44.33 ～ 10.00	p = 0.000
28 週	58	Mean ± SD	7.709 ± 6.372	-6.864 ± 9.100	t = -5.744
		Min～Max	0.00 ～ 26.50	-43.00 ～ 12.00	p = 0.000
36 週	54	Mean ± SD	7.934 ± 6.199	-6.015 ± 9.412	t = -4.695
		Min～Max	0.00 ～ 27.25	-45.79 ～ 16.00	p = 0.000
44 週	52	Mean ± SD	6.701 ± 5.690	-7.126 ± 9.102	t = -5.645
		Min～Max	0.00 ～ 25.08	-46.08 ～ 12.50	p = 0.000
52 週	51	Mean ± SD	7.049 ± 5.863	-6.760 ± 8.962	t = -5.386
		Min～Max	0.00 ～ 26.50	-48.50 ～ 15.25	p = 0.000
後観察期	56	Mean ± SD	13.540 ± 8.773	-0.928 ± 8.877	t = -0.782
		Min～Max	0.88 ～ 38.94	-35.58 ～ 17.44	p = 0.437

a：paired t-test

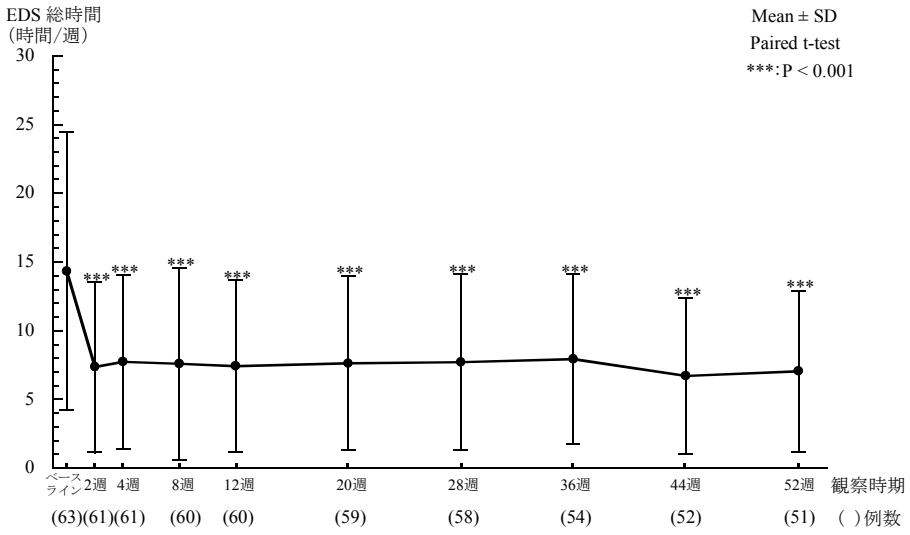


図 2.7.6.11-3　EDS 総時間の推移

c） ESS 合計スコア

ESS 合計スコアの推移を表 2.7.6.11-9，図 2.7.6.11-4 に示す．

ESS 合計スコアは，ベースラインの 16.7 点から投与後 4 週で 10.6 点と低下し，ベースラインに比し有意な低下が認められた（p＜0.001，paired t-test）．その後，8～52 週で 9.9～10.6 点とほぼ一定に推移し，いずれの観察時期においても有意差が認められた（いずれも p＜0.001，paired t-test）．

表 2.7.6.11-9　ESS 合計スコアの推移（点）

観察時期	例数	ESS 合計スコア		変化量	検定 [a]
ベースライン	63	Mean ± SD	16.7 ± 3.9	--	--
		Min～Max	4 ～ 24	--	
4 週	61	Mean ± SD	10.6 ± 5.0	-6.2 ± 5.3	t = -9.150
		Min～Max	2 ～ 21	-17 ～ 2	p = 0.000
8 週	60	Mean ± SD	10.5 ± 4.6	-6.4 ± 5.4	t = -9.189
		Min～Max	1 ～ 21	-17 ～ 3	p = 0.000
12 週	59	Mean ± SD	10.3 ± 4.9	-6.4 ± 5.6	t = -8.742
		Min～Max	1 ～ 22	-18 ～ 3	p = 0.000
20 週	59	Mean ± SD	10.4 ± 4.5	-6.4 ± 4.9	t = -9.929
		Min～Max	2 ～ 24	-18 ～ 2	p = 0.000
28 週	58	Mean ± SD	10.6 ± 4.9	-6.1 ± 5.7	t = -8.153
		Min～Max	1 ～ 22	-18 ～ 4	p = 0.000
36 週	55	Mean ± SD	10.5 ± 5.0	-6.1 ± 6.2	t = -7.223
		Min～Max	2 ～ 23	-18 ～ 7	p = 0.000
44 週	53	Mean ± SD	10.4 ± 4.3	-6.1 ± 5.9	t = -7.586
		Min～Max	2 ～ 17	-19 ～ 6	p = 0.000
52 週	52	Mean ± SD	9.9 ± 4.8	-6.7 ± 6.1	t = -7.802
		Min～Max	0 ～ 21	-21 ～ 6	p = 0.000
後観察期	57	Mean ± SD	15.1 ± 4.5	-1.7 ± 5.4	t = -2.437
		Min～Max	2 ～ 24	-18 ～ 12	p = 0.018

a：paired t-test

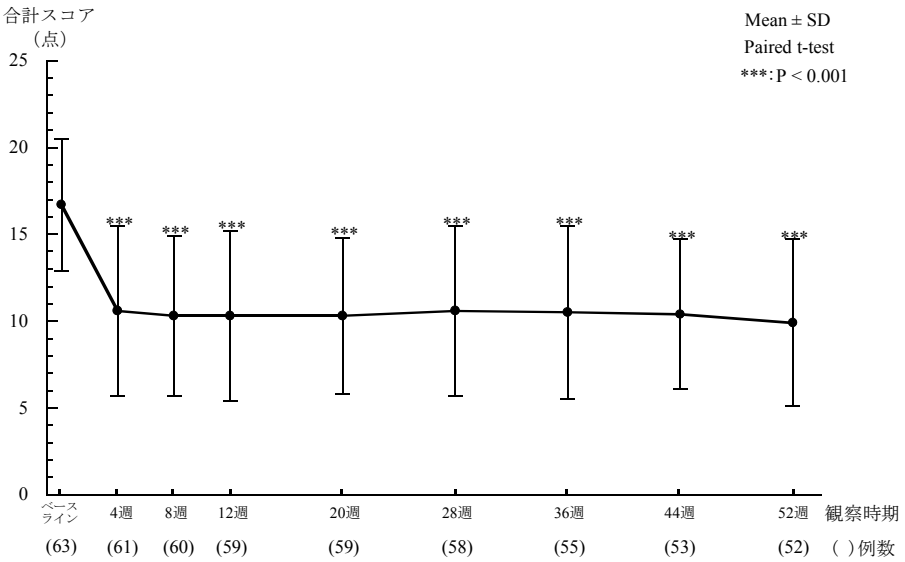


図 2.7.6.11-4　ESS 合計スコアの推移

(2)　カタプレキシーに対する効果

カタプレキシー回数の推移を表 2.7.6.11-10 に示す.

カタプレキシー回数/週はベースライン 1.0 回から投与後減少したが, 44 週を除き有意差は認められなかった.

表 2.7.6.11-10　カタプレキシー回数の推移（回/週）

観察時期	例数	カタプレキシーの回数		変化量	検定 [a]
ベースライン	63	Mean ± SD	1.0 ± 2.3	--	--
		Min～Max	0 ～ 13	--	
2 週	61	Mean ± SD	0.8 ± 2.8	-0.1 ± 2.9	t = -0.211
		Min～Max	0 ～ 18	-13 ～ 14	p = 0.833
4 週	61	Mean ± SD	0.8 ± 2.2	-0.1 ± 2.5	t = -0.324
		Min～Max	0 ～ 11	-13 ～ 7	p = 0.746
8 週	60	Mean ± SD	0.7 ± 2.1	-0.2 ± 2.0	t = -0.719
		Min～Max	0 ～ 11	-9 ～ 8	p = 0.474
12 週	60	Mean ± SD	0.3 ± 1.0	-0.5 ± 2.2	t = -1.865
		Min～Max	0 ～ 5	-13 ～ 4	p = 0.067
20 週	59	Mean ± SD	0.5 ± 2.3	-0.4 ± 2.5	t = -1.156
		Min～Max	0 ～ 17	-13 ～ 10	p = 0.252
28 週	58	Mean ± SD	0.3 ± 0.9	-0.4 ± 2.1	t = -1.606
		Min～Max	0 ～ 5	-13 ～ 3	p = 0.113
36 週	54	Mean ± SD	0.3 ± 0.8	-0.2 ± 0.8	t = -1.650
		Min～Max	0 ～ 4	-3 ～ 3	p = 0.104
44 週	52	Mean ± SD	0.1 ± 0.3	-0.3 ± 1.0	t = -2.131
		Min～Max	0 ～ 1	-5 ～ 1	p = 0.037
52 週	51	Mean ± SD	0.2 ± 0.7	-0.2 ± 1.0	t = -1.257
		Min～Max	0 ～ 4	-5 ～ 3	p = 0.214
後観察期	56	Mean ± SD	0.5 ± 1.8	-0.3 ± 2.6	t = -0.832
		Min～Max	0 ～ 11	-13 ～ 9	p = 0.408

a：paired t-test

なお，睡眠麻痺及び入眠時幻覚の回数については該当症例が少ないため記載しなかった.

(3) 用量変更による有効性への影響

a) 増量例（200 mg/日から 300 mg/日）

治験期間中に 1 日 200 mg から 300 mg に増量された 42 例について，増量前後の有効性指標（EDS 回数，EDS 総時間，ESS 合計スコア）の変化を表 2.7.6.11-11 に示す.

EDS 回数及び総時間は増量前後でやや減少又は短縮しているものの有意な変化ではなかったが，ESS 合計スコアは増量前後で 1.3 点減少しており有意差が認められた（$p < 0.01$，paired t-test）.

表 2.7.6.11-11　増量前後の EDS 回数，EDS 総時間及び ESS 合計スコアの変化

観察項目		ベースライン	増量前	増量後	増量前後の差	検定 [a]
EDS 回数（回/週）	例数	42	42	41	41	t = -0.778 p = 0.440
	Mean ± SD	19.6 ± 10.3	13.0 ± 8.2	12.5 ± 9.9	-0.7 ± 5.9	
	Min～Max	3 ～ 52	0 ～ 35	0 ～ 35	-18 ～ 10	
EDS 総時間（時間/週）	例数	42	42	41	41	t = -0.638 p = 0.526
	Mean ± SD	16.395 ± 10.986	8.864 ± 6.829	8.508 ± 7.764	-0.505 ± 5.062	
	Min～Max	1.25 ～ 50.75	0.00 ～ 34.00	0.00 ～ 36.25	-12.00 ～ 12.50	
ESS 合計スコア（点）	例数	42	42	41	41	t = -3.180 p = 0.002
	Mean ± SD	17.1 ± 3.3	11.9 ± 4.3	10.7 ± 4.7	-1.3 ± 2.6	
	Min～Max	10 ～ 24	3 ～ 20	0 ～ 21	-7 ～ 5	

a：paired t-test

なお，1 日 200 mg から 300 mg に増量された 42 例のうち，有効性指標の 3 項目（EDS 回数，EDS 総時間, ESS 合計スコア）中 1 項目以上で増量後に 50%以上低下した症例は 14 例（33.3%）であった.

b)　減量例（200 mg/日から 100 mg/日）

治験期間中に 1 日 200 mg から 100 mg に減量された 8 例の減量前後の有効性指標（EDS 回数，EDS 総時間，ESS 合計スコア）の変化を表 2.7.6.11-12 に示す．

100 mg/日に減量しても各指標に大きな変化は認められなかった．

表 2.7.6.11-12　減量前後の EDS 回数，EDS 総時間及び ESS 合計スコアの変化

観察項目		ベースライン	減量前	減量後	減量前後の差	検定 [a]
EDS 回数（回/週）	例数	8	7	7	6	t = 1.068 p = 0.334
	Mean ± SD	14.6 ± 9.1	9.0 ± 11.7	8.0 ± 8.4	2.8 ± 6.5	
	Min～Max	5 ～ 30	0 ～ 34	0 ～ 27	-3 ～ 14	
EDS 総時間（時間/週）	例数	8	7	7	6	t = 0.989 p = 0.367
	Mean ± SD	12.917 ± 7.532	4.000 ± 4.131	4.313 ± 3.435	1.417 ± 3.506	
	Min～Max	5.75 ～ 26.75	0.00 ～ 12.50	0.00 ～ 9.75	-2.25 ～ 6.00	
ESS 合計スコア（点）	例数	8	4	7	4	t = 0.720 p = 0.523
	Mean ± SD	17.2 ± 3.6	11.1 ± 6.5	9.6 ± 4.9	1.2 ± 3.3	
	Min～Max	12 ～ 22	5 ～ 20	2 ～ 18	-2 ～ 6	

a：paired t-test

(4)　併用薬による影響

a)　メチルフェニデート塩酸塩頓用

メチルフェニデート塩酸塩頓用の有無別に 28 週及び 52 週における有効性指標（EDS 回数，EDS 総時間，ESS 合計スコア）の変化を表 2.7.6.11-13 に示す．

メチルフェニデート塩酸塩頓用の有無によっていずれの時点でも EDS 回数及び総時間，ESS 合計スコアはベースラインに比し有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.11-13　メチルフェニデート塩酸塩頓用の有無別にみた有効性指標の変化

観察項目	メチルフェニデート塩酸塩	ベースライン		変化量					
				28 週			52 週		
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	検定 [a]	例数	Mean ± SD	検定 [a]
EDS 回数（回/週）	頓用あり	19	20.3 ± 9.4	19	-4.2 ± 8.3	t = 0.811	14	-6.9 ± 6.3	t = 0.071
	頓用なし	44	16.8 ± 10.2	39	-6.5 ± 10.8	p = 0.420	37	-7.1 ± 10.3	p = 0.943
EDS 総時間（時間/週）	頓用あり	19	17.711 ± 11.433	19	-6.789 ± 6.791	t = 0.043	14	-6.554 ± 5.946	t = 0.100
	頓用なし	44	12.881 ± 9.206	39	-6.901 ± 10.118	p = 0.965	37	-6.838 ± 9.938	p = 0.920
ESS 合計スコア（点）	頓用あり	19	17.8 ± 3.5	19	-4.3 ± 4.7	t = 1.728	14	-5.4 ± 4.5	t = 0.855
	頓用なし	44	16.3 ± 4.0	39	-7.0 ± 6.0	p = 0.089	38	-7.1 ± 6.6	p = 0.396

a：2 sample t-test

b） カタプレキシー治療薬の併用

カタプレキシー治療薬併用の有無別の 28 週及び 52 週における有効性指標（EDS 回数，EDS 総時間，ESS 合計スコア）の変化を表 2.7.6.11-14 に示す.

カタプレキシー治療薬併用の有無によっていずれの時点でも EDS 回数及び総時間, ESS 合計スコアはベースラインに比し有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.11-14　カタプレキシー治療薬併用の有無別にみた有効性指標の変化

観察項目	カタプレキシー治療薬併用	ベースライン		変化量					
				28 週			52 週		
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	検定 [a]	例数	Mean ± SD	検定 [a]
EDS 回数（回/週）	あり	35	19.8 ± 10.8	32	-6.5 ± 8.7	t = -0.667	26	-7.0 ± 10.2	t = 0.002
	なし	28	15.4 ± 8.5	26	-4.8 ± 11.6	p = 0.507	25	-7.0 ± 8.6	p = 0.997
EDS 総時間（時間/週）	あり	35	17.117 ± 11.157	32	-8.927 ± 10.037	t = -1.962	26	-8.494 ± 10.207	t = -1.423
	なし	28	10.863 ± 7.370	26	-4.325 ± 7.194	p = 0.054	25	-4.957 ± 7.222	p = 0.160
ESS 合計スコア（点）	あり	35	16.9 ± 3.9	32	-5.7 ± 5.5	t = 0.564	27	-6.2 ± 6.4	t = 0.606
	なし	28	16.6 ± 3.9	26	-6.6 ± 6.0	p = 0.574	25	-7.2 ± 6.0	p = 0.547

a：2 sample t-test

c） 催眠鎮静薬の併用

催眠鎮静薬併用の有無別の 28 週及び 52 週における有効性指標（EDS 回数, EDS 総時間, ESS 合計スコア）の変化を表 2.7.6.11-15 に示す.

催眠鎮静薬併用の有無によっていずれの時点においても EDS 回数及び総時間, ESS 合計スコアはベースラインに比し有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.11-15　催眠鎮静薬併用の有無別にみた有効性指標の変化

観察項目	催眠鎮静薬併用	ベースライン		変化量					
				28 週			52 週		
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	検定 [a]	例数	Mean ± SD	検定 [a]
EDS 回数（回/週）	あり	25	18.2 ± 10.9	21	-6.1 ± 8.2	t = -0.217	19	-5.7 ± 8.5	t = 0.773
	なし	38	17.6 ± 9.5	37	-5.5 ± 11.0	p = 0.828	32	-7.8 ± 9.8	p = 0.442
EDS 総時間（時間/週）	あり	25	15.253 ± 11.151	21	-7.867 ± 9.264	t = -0.628	19	-6.452 ± 6.524	t = 0.187
	なし	38	13.735 ± 9.426	37	-6.295 ± 9.084	p = 0.531	32	-6.943 ± 10.234	p = 0.852
ESS 合計スコア（点）	あり	25	16.1 ± 4.3	21	-6.3 ± 5.6	t = -0.150	20	-5.6 ± 6.5	t = 0.956
	なし	38	17.1 ± 3.5	37	-6.0 ± 5.8	p = 0.880	32	-7.3 ± 5.9	p = 0.343

a：2 sample t-test

6) 安全性

(1) 有害事象

a) 有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.11-16 に示す.

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 63 例中 61 例（96.8%）に 363 件発現した．重篤な有害事象は 5 例（7.9%）7 件であった．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．試験期間中に死亡例はなかったが，試験中止後 131 日目に腫瘍による死亡が 1 例報告された.

治験薬との因果関係が否定できないもの（副作用）は 63 例中 57 例（90.5%）に 209 件発現した. 重篤な副作用は 1 例(1.6%)2 件であった. 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 2.7.6.11-16　有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		63
有害事象	発現例数（%）	61 (96.8)
	発現件数	363
副作用	発現例数（%）	57 (90.5)
	発現件数	209
重篤な有害事象	発現例数（%）	5 (7.9)
	発現件数	7
重篤な副作用	発現例数（%）	1 (1.6)
	発現件数	2
有害事象による中止例数（%）		7 (11.1)
副作用による中止例数（%）		5 (7.9)
死亡例数（%）		0

b) 有害事象及び副作用の種類

程度別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.11-17 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%），胃不快感及び（情動）脱力発作各 7 例（11.1%）などであった．また，主な副作用は口渇 24 例（38.1%），頭痛 15 例（23.8%），不眠症及び胃不快感各 6 例（9.5%），傾眠 5 例（7.9%）などであったが，そ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 2.7.6.11-17　程度別の有害事象及び副作用（1/4）

		有害事象 （発現数 61 例 363 件）				副作用 （発現数 57 例 209 件）			
評価例数		63				63			
程度		軽度	中等度	高度	計 (%)	軽度	中等度	高度	計 (%)
発現例数		37 (58.7)	23 (36.5)	1 (1.6)	61 (96.8)	44 (69.8)	13 (20.6)	0	57 (90.5)
全身障害及び投与局所様態	口渇	25	0	0	25 (39.7)	24	0	0	24 (38.1)
	倦怠感	4	1	0	5 (7.9)	2	0	0	2 (3.2)
	悪寒	2	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0
	熱感	2	0	0	2 (3.2)	2	0	0	2 (3.2)
	発熱	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	全身健康状態低下	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	無力症	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
精神障害	脱力発作	5	2	0	7 (11.1)	2	1	0	3 (4.8)
	不眠症	3	3	0	6 (9.5)	3	3	0	6 (9.5)
	中期不眠症	4	0	0	4 (6.3)	3	0	0	3 (4.8)
	初期不眠症	3	0	0	3 (4.8)	3	0	0	3 (4.8)
	易刺激性	2	1	0	3 (4.8)	2	1	0	3 (4.8)
	異常な夢	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	不快気分	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	早朝覚醒	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	入眠時幻覚	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	気力低下	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	気分変動	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	落ち着きのなさ	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
神経系障害	頭痛	17	2	0	19 (30.2)	13	2	0	15 (23.8)
	傾眠	4	2	0	6 (9.5)	3	2	0	5 (7.9)
	睡眠の質低下	4	0	0	4 (6.3)	4	0	0	4 (6.3)
	浮動性めまい	2	2	0	4 (6.3)	2	1	0	3 (4.8)
	坐骨神経痛	2	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0
	前向性健忘	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	体位性めまい	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	ジスキネジー	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	頭部不快感	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	感覚鈍麻	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	片頭痛	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	感覚障害	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	睡眠時麻痺	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	顔面痙攣	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	意識消失	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)

表 2.7.6.11-17　程度別の有害事象及び副作用（2/4）

		有害事象（発現数 61 例 363 件）				副作用（発現数 57 例 209 件）			
評価例数		63				63			
程度		軽度	中等度	高度	計 (%)	軽度	中等度	高度	計 (%)
発現例数		37 (58.7)	23 (36.5)	1 (1.6)	61 (96.8)	44 (69.8)	13 (20.6)	0	57 (90.5)
胃腸障害	下痢	9	0	0	9 (14.3)	4	0	0	4 (6.3)
	胃不快感	5	2	0	7 (11.1)	5	1	0	6 (9.5)
	胃炎	5	1	0	6 (9.5)	3	0	0	3 (4.8)
	便秘	5	0	0	5 (7.9)	4	0	0	4 (6.3)
	悪心	3	2	0	5 (7.9)	3	1	0	4 (6.3)
	嘔吐	4	0	0	4 (6.3)	3	0	0	3 (4.8)
	上腹部痛	3	0	0	3 (4.8)	1	0	0	1 (1.6)
	口内炎	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	腹痛	1	1	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	腹部膨満	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	鼓腸	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	食中毒	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	歯肉炎	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	舌炎	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	歯の障害	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	歯痛	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	口の錯感覚	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	下腹部痛	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
心臓障害	動悸	3	1	0	4 (6.3)	3	1	0	4 (6.3)
	不整脈	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	頻脈	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
血管障害	高血圧	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	ショック	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	アレルギー性鼻炎	2	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0
	咳嗽	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	呼吸困難	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	鼻出血	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	しゃっくり	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	咽喉頭疼痛	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	咽頭不快感	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	高粘稠性気管支分泌物	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	痰貯留	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	4	0	0	4 (6.3)	1	0	0	1 (1.6)
	筋骨格硬直	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	頚部痛	1	1	0	2 (3.2)	0	1	0	1 (1.6)
	筋痙縮	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	肩部痛	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	弾発指	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
腎及び尿路障害	排尿困難	1	1	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	尿管結石	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)

表 2.7.6.11-17　程度別の有害事象及び副作用（3/4）

		有害事象 （発現数 61 例 363 件）				副作用 （発現数 57 例 209 件）			
評価例数		63				63			
程度		軽度	中等度	高度	計 (%)	軽度	中等度	高度	計 (%)
発現例数		37 (58.7)	23 (36.5)	1 (1.6)	61 (96.8)	44 (69.8)	13 (20.6)	0	57 (90.5)
皮膚及び皮下組織障害	多汗症	4	0	0	4 (6.3)	4	0	0	4 (6.3)
	そう痒症	4	0	0	4 (6.3)	2	0	0	2 (3.2)
	ざ瘡	2	0	0	2 (3.2)	2	0	0	2 (3.2)
	湿疹	2	0	0	2 (3.2)	2	0	0	2 (3.2)
	発疹	1	1	0	2 (3.2)	1	1	0	2 (3.2)
	皮膚嚢腫	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	紅斑	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	皮脂欠乏性湿疹	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)
	扁平苔癬	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)
	蕁麻疹	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)
生殖系及び乳房障害	月経困難症	3	1	0	4 (6.3)	0	0	0	0
	頻発月経	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
代謝及び栄養障害	食欲減退	4	0	0	4 (6.3)	4	0	0	4 (6.3)
	食欲亢進	3	0	0	3 (4.8)	2	0	0	2 (3.2)
	高コレステロール血症	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	高脂血症	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	経口摂取減少	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
眼障害	眼乾燥	1	1	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	結膜炎	0	2	0	2 (3.2)	0	0	0	0
	眼精疲労	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	アレルギー性結膜炎	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	霧視	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	黄斑円孔	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	潰瘍性角膜炎	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	角膜炎	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
耳及び迷路障害	耳鳴	2	1	0	3 (4.8)	2	1	0	3 (4.8)
	耳不快感	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	聴力低下	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	26	4	0	30 (47.6)	3	1	0	4 (6.3)
	ウイルス性結膜炎	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	麦粒腫	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	外耳炎	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	中耳炎	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	鼻炎	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	インフルエンザ	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	肺炎	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
良性，悪性及び詳細不明の新生物	腎細胞癌，病期不明	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	肺の悪性新生物	0	0	1	1 (1.6)	0	0	0	0
	脳新生物	0	0	1	1 (1.6)	0	0	0	0
免疫系障害	季節性アレルギー	6	2	0	8 (12.7)	1	0	0	1 (1.6)

表 2.7.6.11-17　程度別の有害事象及び副作用（4/4）

		有害事象（発現数 61 例 363 件）				副作用（発現数 57 例 209 件）			
評価例数		63				63			
程度		軽度	中等度	高度	計 (%)	軽度	中等度	高度	計 (%)
発現例数		37 (58.7)	23 (36.5)	1 (1.6)	61 (96.8)	44 (69.8)	13 (20.6)	0	57 (90.5)
傷害，中毒及び処置合併症	関節捻挫	1	1	0	2 (3.2)	0	0	0	0
	損傷	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	挫傷	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	皮膚裂傷	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	顔面骨骨折	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	足骨折	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	交通事故	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	硬膜下血腫	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)
	熱傷	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	0	0	5 (7.9)	4	0	0	4 (6.3)
	血中トリグリセリド増加	5	0	0	5 (7.9)	3	0	0	3 (4.8)
	体温上昇	5	0	0	5 (7.9)	2	0	0	2 (3.2)
	血中コレステロール増加	4	0	0	4 (6.3)	3	0	0	3 (4.8)
	尿中血陽性	4	0	0	4 (6.3)	0	0	0	0
	白血球数減少	4	0	0	4 (6.3)	3	0	0	3 (4.8)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	0	0	3 (4.8)	2	0	0	2 (3.2)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	0	0	3 (4.8)	3	0	0	3 (4.8)
	尿中ブドウ糖陽性	3	0	0	3 (4.8)	1	0	0	1 (1.6)
	尿中蛋白陽性	3	0	0	3 (4.8)	1	0	0	1 (1.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	血中ブドウ糖増加	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	最高血圧上昇	2	0	0	2 (3.2)	2	0	0	2 (3.2)
	体重減少	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	体重増加	2	0	0	2 (3.2)	2	0	0	2 (3.2)
	血中リン増加	2	0	0	2 (3.2)	1	0	0	1 (1.6)
	血中クレアチニン増加	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	最低血圧上昇	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)
	白血球数増加	1	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	肝機能検査値異常	0	1	0	1 (1.6)	0	1	0	1 (1.6)

c） 有害事象及び副作用の発現時期

有害事象及び副作用の発現時期を表 2.7.6.11-18 に示す.

有害事象の発現率は投与後 4 週以内で 79.4%（63 例中 50 例），4～16 週で 72.1%（61 例中 44 例）であった．その後，16 週以降 52 週までの発現率は約 60%であった．一方，副作用の発現率は 4 週以内で 68.3%（63 例中 43 例），4～16 週で 52.5%（61 例中 32 例），16～28 週で 43.3%（60 例中 26 例），28～40 週で 36.2%（58 例中 21 例），40～52 週で 29.1%（55 例中 16 例）と徐々に低下した.

表 2.7.6.11-18　有害事象及び副作用の発現時期

		発現時期					
		≦4 週	4＜ ≦16 週	16＜ ≦28 週	28＜ ≦40 週	40＜ ≦52 週	不明
安全性解析対象例		63	61	60	58	55	-
有害事象	発現例数	50	44	38	35	31	1
	(%)	79.4	72.1	63.3	60.3	56.4	-
	発現件数	133	99	81	60	56	1
副作用	発現例数	43	32	26	21	16	1
	(%)	68.3	52.5	43.3	36.2	29.1	-
	発現件数	92	62	40	32	19	1

d） 発現時投与量別の有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の発現時投与量別の発現率を表 2.7.6.11-19 に示す.

有害事象の発現率は 100 mg/日で 75.0%（8 例中 6 例），200 mg/日で 84.1%（63 例中 53 例），300 mg/日で 90.5%（42 例中 38 例）であった．増量により発現率がやや高くなったが，200 mg/日と 300 mg/日では大きな違いはなかった．また，副作用の発現率は開始用量である 200 mg/日で 81.0%（63 例中 51 例）であり，300 mg/日の 66.7%（42 例中 28 例）より高かった.

表 2.7.6.11-19　有害事象及び副作用の発現時投与量別の発現率

		発現時投与量		
		100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日
安全性解析対象例		8	63	42
有害事象	発現例数	6	53	38
	(%)	75.0	84.1	90.5
副作用	発現例数	5	51	28
	(%)	62.5	81.0	66.7

e） 背景因子別の有害事象及び副作用

背景因子（内因性要因及び外因性要因）別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.11-20 に示す.

内因性要因（性別，年齢，罹病期間，合併症の有無，カタプレキシーの有無）及び外因性要因（前治療薬の有無，併用薬の有無）別の有害事象及び副作用の発現率は，いずれの背景因子でも有意差はみられなかった.

表 2.7.6.11-20　背景因子別の有害事象及び副作用

背景因子			有害事象		副作用	
			発現例（%）	検定 [a]	発現例（%）	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		あり	36/38 (94.7)	p = 0.513	35/38 (92.1)	p = 0.674
		なし	25/25 (100.0)		22/25 (88.0)	
カタプレキシーの有無		あり	54/56 (96.4)	p = 1.000	50/56 (89.3)	p = 1.000
		なし	7/7 (100.0)		7/7 (100.0)	
前治療薬（抗 EDS 薬）		あり	49/51 (96.1)	p = 1.000	47/51 (92.2)	p = 0.320
		なし	12/12 (100.0)		10/12 (83.3)	
併用薬	併用薬	あり	42/44 (95.5)	p = 1.000	39/44 (88.6)	p = 0.658
		なし	19/19 (100.0)		18/19 (94.7)	
	カタプレキシー治療薬	あり	33/35 (94.3)	p = 0.498	33/35 (94.3)	p = 0.393
		なし	28/28 (100.0)		24/28 (85.7)	
	催眠鎮静薬	あり	24/25 (96.0)	p = 1.000	24/25 (96.0)	p = 0.388
		なし	37/38 (97.4)		33/38 (86.8)	
	メチルフェニデート塩酸塩頓用の有無	あり	19/19 (100.0)	p = 1.000	16/19 (84.2)	p = 0.354
		なし	42/44 (95.5)		41/44 (93.2)	

a：Fisher’s exact test 又は χ^2 検定

f） 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.11-21 に示す.

治験期間中に重篤な有害事象 5 例の報告があった．内訳は，肺の悪性新生物・脳新生物，腎細胞癌，意識消失・硬膜下血腫，交通事故，肺炎の各 1 例であった．意識消失・硬膜下血腫の 1 例（症例 LA-4）については起立性低血圧による可能性も考えられたが，治験薬との因果関係は否定されなかった.

表 2.7.6.11-21　重篤な有害事象

症例番号	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	発現時投与量（mg/日）	有害事象名	因果関係	発現日 [a]	持続期間（日）	転帰
L-SBDC-1	男性	59	295	300	肺の悪性新生物	関連がない	294 日目	-	死亡 [b]
					脳新生物	関連がない	294 日目	-	死亡 [b]
L-SBDC-6	男性	64	329	300	腎細胞癌（病期不明）	関連がない	324 日目	98	回復
LA-4	男性	62	283	300	意識消失	関連があるかもしれない	280 日目	2	回復
				0	硬膜下血腫	関連があるかもしれない	296 日目	187	回復
LA-9	男性	22	361	300	交通事故	関連がない	279 日目	24	回復
SWCN-13	女性	43	226	0	肺炎	関連がない	219 日目	14	回復

a：投与開始日を 1 日目として算出
b：治験薬中止後 131 日目に死亡したとの報告有り

g） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.11-22 に示す.

有害事象による中止例は 7 例あり，そのうち中等度の不眠症・傾眠を訴えた 1 例と中等度の発疹の 1 例は短期間での中止例であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．残る 5 例はいずれも 5 ヵ月以上投与された症例であり，意識消失の 1 例，咳嗽・咽頭不快感の 1 例, 肝機能検査値異常の 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかったが, 肺の悪性新生物・脳新生物の 1 例と腎細胞癌の 1 例では因果関係は否定された.

表 2.7.6.11-22　中止に至った有害事象

症例番号	性別	年齢 (歳)	投与期間（日）	発現時投与量（mg/日）	有害事象名	程度	因果関係	発現日 [a]	持続期間（日）	転帰
SWCN-10	男性	62	5	200	不眠症	中等度	おそらく関連がある	1 日目	21	回復
					傾眠	中等度	おそらく関連がある	1 日目	21	回復
L-SBDC-1（重篤例）	男性	59	295	300	肺の悪性新生物	高度	関連がない	294 日目	-	死亡 [b]
					脳新生物	高度	関連がない	294 日目	-	死亡 [b]
L-SBDC-6（重篤例）	男性	64	329	300	腎細胞癌（病期不明）	軽度	関連がない	324 日目	98	回復
L-YCN-7	女性	23	56	200	発疹	中等度	関連があるかもしれない	27 日目	51	回復
LA-4（重篤例）	男性	62	283	300	意識消失	中等度	関連があるかもしれない	280 日目	2	回復
LA-12	女性	29	182	200	咳嗽	軽度	おそらく関連がある	3 日目	194	回復
					咽頭不快感	軽度	おそらく関連がある	3 日目	194	回復
L-FCN-03	男性	27	151	300	肝機能検査値異常	中等度	おそらく関連がある	142 日目	45	回復

a：投与開始日を 1 日目として算出
b：治験薬中止後 131 日目に死亡したとの報告有り

(2) 臨床検査

投与前後の臨床検査値で有意差（$p < 0.05$，paired t-test）が認められた項目は，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（増加），血液生化学的検査では，トリグリセライド（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）であった．甲状腺ホルモン（FT_3，FT_4，TSH）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がみられた 21 例の経過について表 2.7.6.11-23 に示す.

肝機能検査値で異常変動がみられた 7 例のうち，1 例（L-FCN-03）は投与が中止された.

表 2.7.6.11-23　臨床検査値の異常変動例

症例番号	性別	年齢（歳）	治験薬投与量（mg/日）	検査項目	基準範囲	測定値 [a]										因果関係 [c]
						ベースライン	治療期							後観察期	追跡調査 [b]	
							4 週目	12 週目	20 週目	28 週目	36 週目	44 週目	52 週目			
SWCN-01	男性	60	200	総コレステロール	150～219	266 H	**281** H	265 H	262 H	224 H	207	218	228 H	234 H		1
				トリグリセライド	50～149	468 H	**551** H	163 H	448 H	302 H	252 H	243 H	261 H	255 H		1
SWCN-03	女性	61	200-300	総コレステロール	150～219	218	257 H	**266** H	239 H	239 H	176	166	198	186		2
				トリグリセライド	50～149	416 H	454 H	433 H	**600** H	**467** H	141	317 H	155 H	349 H		2
SWCN-05	男性	28	200-300	総コレステロール	150～219	216	**283** H	**231** H	**245** H	220 H	234 H	238 H	239 H	223 H		2
				トリグリセライド	50～149	127	**342** H	**245** H	**202** H	**369** H	**292** H	**284** H	**310** H	**325** H	**249** H	2
				ALT (GPT)	5～40	28	**65** H	**25**	**59** H	**38**	**73** H	**47** H	**55** H	43 H		2
				γ-GTP	～70	53	**146** H	**92** H	**156** H	**100** H	**134** H	**108** H	**132** H	**106** H	83 H	2
SWCN-12	男性	24	200-300	ALT (GPT)	5～40	36	24	19	20	35	30	25	**64** H	**62** H	34	2
				P	2.4～4.3	4.0	3.8	4.1	3.9	3.9	4.2	**4.9** H	3.9	**4.9** H	3.4	1
L-SBDC-4	女性	21	200-300	尿蛋白	－～±	－	±	－	**2＋** H	－	－	－	－	－		1
				潜血反応	－～－	－	－	－	**3＋** H	－	－	－	± H	－		1
L-SBDC-7	男性	54	200-300	グルコース	70～109	90	121 H	125 H	116 H	**197** H	**186** H	**128** H	**194** H	129 H		2
				AST (GOT)	10～40	24	22	24	29	25	**50** H	34	28	35		2
				ALT (GPT)	5～40	32	38	43 H	48 H	45 H	**96** H	59 H	43 H	54 H		2
				γ-GTP	～70	74 H	89 H	97 H	157 H	135 H	**163** H	143 H	134 H	120 H		2
				尿糖	－～±	2＋ H	－	－	**3＋** H	2＋ H	**3＋** H	2＋ H	**3＋** H	＋ H		2
L-YCN-5	男性	61	200-300	クレアチニン	0.61～1.04	0.98	0.98	0.99	1.13 H	**1.14** H	1.12 H	1.06 H	1.11 H	0.96	0.98	1
				AST (GOT)	10～40	33	27	33	30	**53** H	38	24	21	35	22	1
				ALT (GPT)	5～40	33	34	45 H	37	**67** H	**60** H	26	23	32	18	1
				FT_4	0.90～1.70	0.88 L	0.77 L	0.81 L	0.86 L	1.10	**0.69** L	**0.73** L	**0.82** L	**0.87** L	1.14	2
				TSH	0.500～5.00	4.94	3.60	3.52	2.83	0.521	**6.60** H	**6.79** H	**9.16** H	**10.9** H	1.91	2
L-YCN-6	男性	58	200-300	γ-GTP	～70	339 H	403 H	365 H	547 H	595 H	**560** H	**775** H	**365** H	**416** H	290 H	2
				尿糖	－～±	＋ H	**3＋** H	**3＋** H	**3＋** H	**3＋** H	**3＋** H	**3＋** H	＋ H	2＋ H	－	1
L-YCN-16	女性	23	200-300	総コレステロール	150～219	169	179	176	195	212	191	206	**213**	**223** H	192	2
04-0156-01	女性	22	100-200	P	2.4～4.3	4.6 H	4.6 H	4.3	4.2	**5.1** H	4.0	4.1	3.8	4.3		2
04-0156-03	女性	35	100-200	トリグリセライド	50～149	71	54	102	66	**163** H	63	84	69	87		2
				LDH	115～245	224	234	251 H	211	**273** H	**247** H	**287** H	228	245		2
04-0156-06	女性	37	200	トリグリセライド	50～149	95	96	64	**157** H	124	75	67	67	135		1
				TSH	0.500～5.00	2.88	**5.08** H	**6.10** H	3.22	3.59	3.71	4.79	3.95	3.14		2
				尿蛋白	－～±	－	－	－	－	**2＋** H	－	－	－	－		2
				潜血反応	－～－	－	－	－	－	**3＋** H	± H	－	－	－		1
04-0156-09	女性	21	200	WBC	3500～9100	3500	4300	**3000** L	5900	5300	5100	5600	6700	4400		1
LA-1	男性	64	200-300	グルコース	70～109	95	105	**119** H	**130** H	**167** H				**167** H		1
				LDH	115～245	207	194	207	**357** H	204				203		2
				尿蛋白	－～±	－	±	－	－	＋ H				＋ H		1
				尿糖	－～±	－	－	±	－	**3＋** H				±		1
LA-3	男性	40	100-200	ALT (GPT)	5～40	38	57 H	**61** H	**66** H	45 H	38	53 H	53 H	42 H		2
LA-5	男性	25	200	WBC	3900～9800	4200	4200	3700 L	4900	4200	3900	**3500** L	3800 L	6200		2
LA-6	女性	24	100-300	潜血反応	－～－	－	－	**3＋** H	－	－	－	－	－	－		1
LA-10	男性	34	200-300	WBC	3900～9800	7500	6300	7200	**3700** L	**3800** L	3900	4300	9400	3500 L		2
L-FCN-02	女性	24	200	WBC	3500～9100	8100	7000	6500	8800	7500	8700	8000	**10700** H	6800		1
				LDH	115～245	137	129	134	131	138	147	129	**478** H	112 L		1
				潜血反応	－～－	－	－	＋ H	－	**2＋** H	－	－	－	± H		1
L-FCN-03	男性	27	200-300	AST (GOT)	10～40	38	19	20	**71** H					**51** H	23	3
				ALT (GPT)	5～40	43 H	21	38	**196** H					**145** H	42	3
				γ-GTP	～70	38	43	48	**166** H					**180** H	78 H	3
L-FCN-06	男性	34	200-300	WBC	3900～9800	5700	**3100** L	5000	5000	5600	5400	6000	5400	6800		2

a：L 基準範囲下限逸脱，H 基準範囲上限逸脱，太字 異常変動値

b：追跡調査がある場合は最終検査の値を記載

c：1「関連がない」，2「関連があるかもしれない」，3「おそらく関連がある」

(3)　その他

a)　生理学的検査

投与後 28 週又は 52 週の生理学的検査において，投与前と比較して，52 週の収縮期及び拡張期血圧で有意な上昇が（$p < 0.01$，paired t-test），28 週及び 52 週の脈拍数に有意な増加が認められた（$p < 0.01$，paired t-test）．体温には有意な変動は認められなかった．また，体重は 28 週で有意な低下が認められたが（$p < 0.01$，paired t-test），52 週では有意差は認められなかった．

血圧，脈拍数，体温及び体重の異常変動例をそれぞれ表 2.7.6.11-24，表 2.7.6.11-25，表 2.7.6.11-26 及び表 2.7.6.11-27 に示す．

収縮期及び拡張期血圧の上昇が 3 例，収縮期血圧の上昇が 1 例に認められ，脈拍数の増加が 1 例，体温上昇が 5 例に認められた．また，体重の増加が 2 例，減少が 2 例に認められた．

表 2.7.6.11-24　血圧の異常変動例

症例番号	性別	年齢（歳）	治験薬投与量（mg/日）	血圧	基準範囲	測定値 [a]（mmHg）												因果関係 [c]
						ベースライン	治療期									後観察	追跡調査 [b]	
							2 週目	4 週目	8 週目	12 週目	20 週目	28 週目	36 週目	44 週目	52 週目			
SWCN-05	男性	28	200-300	収縮期	90～139	113	107	117	104	117	109	130	126	136	**156** H	102		2
SWCN-08	男性	54	200-300	収縮期	90～139	143 H		148 H	162 H	133	152 H	155 H	153 H	157 H	**160** H	**158** H	**152** H	2
				拡張期	～89	88		82	96 H	88	86	92 H	**100** H	**106** H	**100** H	**102** H	**100** H	2
L-YCN-3	女性	53	200-300	収縮期	90～139	136	150 H	156 H	132	146 H	136	132	160 H	**148** H	130	144 H		2
				拡張期	～89	84	80	84	84	66	80	76	92 H	**98** H	82	96 H		2
L-YCN-6	男性	58	200-300	収縮期	90～139	128	146 H	146 H	164 H	136	140 H	178 H	166 H	**180** H	**144** H	**158** H	140 H	1
				拡張期	～89	66	76	80	88	76	84	96 H	82	**90** H	**100** H	**118** H	86	1

a：H 基準範囲上限逸脱，太字 異常変動値
b：追跡調査がある場合は最終検査の値を記載
c：1「関連がない」，2「関連があるかもしれない」

表 2.7.6.11-25　脈拍数の異常変動例

症例番号	性別	年齢（歳）	治験薬投与量（mg/日）	基準範囲	測定値 [a]（bpm）											因果関係 [b]
					ベースライン	治療期									後観察	
						2 週目	4 週目	8 週目	12 週目	20 週目	28 週目	36 週目	44 週目	52 週目		
L-YCN-1	女性	56	200-300	50～109	84	78	72	68	78	84	90	**112** H	72	72	78	2

a：H 基準範囲上限逸脱，太字 異常変動値
b：2「関連があるかもしれない」

表 2.7.6.11-26　体温の異常変動例

症例番号	性別	年齢（歳）	治験薬投与量（mg/日）	基準範囲	測定値 [a]（℃）											因果関係 [b]
					ベースライン	治療期									後観察	
						2 週目	4 週目	8 週目	12 週目	20 週目	28 週目	36 週目	44 週目	52 週目		
SWCN-12	男性	24	200-300	～37.0	36.8	36.8	36.8	36.7	36.8	36.9	37.1 H	**37.7** H	36.8	36.8	36.8	1
L-YCN-8	男性	34	100-200	～37.0	37.4 H	37.1 H	36.7	37.0	36.9	37.1 H	36.8	36.1	36.9	36.7	**37.7** H	1
L-YCN-10	女性	26	200-300	～37.0	36.7	36.8	**37.6** H	36.9	37.0	36.9	36.7	36.8	36.9	37.0	36.6	1
04-0156-06	女性	37	200	～37.0	36.9	37.0	**37.5** H	**37.4** H	36.8	37.1 H	36.7	36.7	37.0	37.1 H	37.4 H	2
LA-8	男性	55	200-300	～37.0	36.5	36.7	**37.5** H	36.9	36.7	36.6	36.8	36.7	36.7	36.7	36.6	2

a：H 基準範囲上限逸脱，太字 異常変動値
b：1「関連がない」，2「関連があるかもしれない」

表 2.7.6.11-27　体重の異常変動例

症例番号	性別	年齢（歳）	治験薬投与量（mg/日）	測定値 [a]（kg）											因果関係 [c]
				ベースライン	治療期								後観察	追跡調査 [b]	
					2 週目	4 週目	8 週目	12 週目	20 週目	28 週目	36 週目	44 週目	52 週目		
L-YCN-16	女性	23	200-300	56.4		56.6		56.4		60.0			**62.5**		**64.6**	2
04-0156-09	女性	21	200	49.9		**47.4**	**45.5**	**46.2**	**45.9**	**46.5**	**47.1**	**47.7**	**45.9**	**47.3**		1
LA-6	女性	24	100-300	54.8		54.2		55.6		57.3			**62.4**	**61.5**	**62.5**	2
LA-12	女性	29	100-200	52.6		50.9		**49.5**		51.0						2

a：太字 異常変動値
b：追跡調査がある場合は最終検査の値を記載
c：1「関連がない」，2「関連があるかもしれない」

b） 12 誘導心電図

投与後 36 週で 55 例中 1 例（1.8%，症例 L-YCN-1）に心電図異常（頻脈）が認められ，治験薬との因果関係が否定されなかったが，程度は軽度であり，44 週での検査では異常所見は認められなかった．

52 週では 52 例で心電図が測定されたが異常は認められなかった．

c） 依存性調査

投与中の依存性調査結果を表 2.7.6.11-28 に示す．

「少し」以上の回答率が高かったものは，28 週で，「段々，前ほどきかなくなったようですか」（A-8）で 41.4%，「この薬をずっとのみ続けてみたいですか」（A-7）で 29.3%，「この薬をのむと頭がかるくなって，回転が良くなるような感じがしますか」（A-1）で 25.9%などであったが，52 週ではそれぞれ 36.5%，26.9%，19.2%といずれもやや低下した．その他の項目でも 28 週と 52 週で回答率に大きな違いはみられなかった．

表 2.7.6.11-28　投与中の依存性調査結果

質問事項		28週目						52週目					
		いいえ (0)	少し (+)	かなり (++)	非常に (+++)	合計	少し以上 例数 (%)	いいえ (0)	少し (+)	かなり (++)	非常に (+++)	合計	少し以上 例数 (%)
A−1	この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか。	43	8	5	2	58	15 (25.9)	42	7	2	1	52	10 (19.2)
A−2	この薬を飲むと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか。	53	4	1	0	58	5 (8.6)	49	3	0	0	52	3 (5.8)
A−3	この薬を飲むと口数やからだの動きが多くなりますか。	49	7	2	0	58	9 (15.5)	45	7	0	0	52	7 (13.5)
A−4	この薬を飲むと気が大きくなりますか。	54	4	0	0	58	4 (6.9)	47	4	1	0	52	5 (9.6)
A−5	この薬を飲むと酔っ払ったようなフワフワした気分になりますか。	56	2	0	0	58	2 (3.4)	50	2	0	0	52	2 (3.8)
A−6	この薬がきれる頃いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか。	56	1	0	1	58	2 (3.4)	49	3	0	0	52	3 (5.8)
A−7	この薬をずっと飲み続けてみたいですか。	41	7	7	3	58	17 (29.3)	38	4	4	6	52	14 (26.9)
A−8	段々、前ほどきかなくなったようですか。	34	23	1	0	58	24 (41.4)	33	16	3	0	52	19 (36.5)
A−9	この薬をもっと多く飲みたいですか。	49	8	1	0	58	9 (15.5)	44	7	1	0	52	8 (15.4)
A−10	この薬がきれる嘔気や手足のふるえなどありますか。	57	1	0	0	58	1 (1.7)	52	0	0	0	52	0

投与終了後 1 週時点の依存性調査結果を表 2.7.6.11-29 に示す.

「少し」以上の回答率が高かったものは,「この薬を是非またのみたいですか」(B-4)で 21.1%,「この 1 週間，いらいらして落ち着かなくなりましたか」（B-1）で 10.5%であった.

表 2.7.6.11-29　投与終了後 1 週時点の依存性調査結果

質問事項		後観察終了時					
		いいえ (0)	少し (+)	かなり (++)	非常に (+++)	合計	少し以上 例数 (%)
B－1	この1週間、いらいらして落ち着かなくなりましたか。	51	5	1	0	57	6 (10.5)
B－2	この1週間、以前より眠れなくなりましたか。	54	2	1	0	57	3 (5.3)
B－3	この1週間、嘔気、嘔吐、手足のふるえ、しびれ、発汗などみられましたか。	57	0	0	0	57	0
B－4	この薬を是非またのみたいですか。	45	5	3	4	57	12 (21.1)
B－5	この1週間、ひきつけがありましたか。	57	0	0	0	57	0
B－6	この1週間、もうろうとしたり、変なものが見えたり、聞こえたりしましたか。	56	1	0	0	57	1 (1.8)

7) まとめ

ナルコレプシー患者 64 例に治験薬が投与され, 63 例が有効性及び安全性の解析対象となった. 63 例中 59 例（93.7%）が 28 週間投与され，52 例（82.5%）が 52 週間投与を完了した.

患者背景は，罹病期間 10 年以上のものが 63 例中 47 例（74.6%），カタプレキシーを有するもの 56 例（88.9%），前治療薬（抗 EDS 薬）のあるもの 51 例（81.0%），平均 EDS 回数 17.8 回/週であり, 長年にわたりカタプレキシーと強い眠気に悩まされている患者が多いことが推察された.

治験薬の投与量の推移をみると, 投与後 3 ヵ月から 300 mg/日投与例の割合が 200 mg/日投与例を上回り，12 ヵ月で 300 mg/日投与例が全体の 64.2%を占めた.

(1) 有効性

モダフィニル投与により EDS の回数及び総時間, ESS 合計スコアは投与後 2 週又は 4 週から有意に減少又は短縮した．この有意な変化は 52 週間にわたって維持され，効果減弱は認められなかった．なお，カタプレキシーに対する効果は認められなかった.

増量効果（200 mg/日から 300 mg/日）について，増量前後で EDS の回数及び総時間に有意な変化は認められなかったが，ESS 合計スコアは増量により有意に減少した．個々の症例でみると増量例 42 例中 14 例（33.3%）にいずれかの有効性指標で増量効果が認められた．また，200 mg/日から 100 mg/日へ減量することにより，有効性が大きく低下することはなかった.

メチルフェニデート塩酸塩頓用，カタプレキシー治療薬，催眠鎮静薬などの併用により本剤の有効性に大きな影響はないものと考えられた.

(2) 安全性

有害事象は 63 例中 61 例（96.8%），副作用は 63 例中 57 例（90.5%）に発現した．主な副作用は口渇，頭痛，不眠症，胃不快感，傾眠などであり高度なものはなかった.

重篤な有害事象が 5 例に報告され，このうち意識消失・硬膜下血腫の 1 例については起立性低血圧による可能性も考えられたが，治験薬との因果関係は否定されなかった.

有害事象は投与初期の 4 週以内にその多くが発現し，その後は 52 週まで減少傾向にあり，長期投与による発現率の増加は認められなかった．投与量別では 200 mg/日と 300 mg/日で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかった．さらに，性別，年齢などの内因性要因や前治療薬，併用薬などの外因性要因別にみても有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかった.

投与前後の平均値の変化及び個々の異常変動例から，臨床検査では γ-GTP の上昇，生理学的検査では収縮期及び拡張期血圧の上昇及び脈拍数の増加がみられたが，臨床上大きな問題となるものはないと考えられた．心電図検査では特に問題となる所見は認められなかった.

依存性調査では，投与後 28 週と 52 週の陽性回答率に大きな違いはみられず，また，投与終了後の調査から本剤の退薬症候を示唆するような所見はみられなかった.

(3) 結論

本剤 100～300 mg/日の 52 週間（1 年間）長期投与により，ナルコレプシー患者の日中の過度の眠気に対する有効性が確認された．また，200 mg/日から 300 mg/日への増量効果も確認された．有害事象として口渇や頭痛などが認められるものの高度なものはなかった．また，検査所見から，γ-GTP の上昇や脈拍数増加の可能性，長期連用による血圧上昇の可能性が示唆されたが，臨床上大きな問題はないと考えられた．さらに，依存性調査の結果から，本剤の依存性及び退薬症候を示唆するような所見はみられなかった．

以上より，本剤は日中の過度の眠気を有するナルコレプシー患者に対して有効性及び安全性の観点から長期使用が可能で，臨床上有用な薬剤であると考えられる．