オーゼイフル錠 0.5 mg
オーゼイフル錠 1 mg
オーゼイフル錠 2 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 小児開発計画 5

表

表 1.5-1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
表 1.5-2 開発の経緯（品質及び非臨床） 3
表 1.5-3 開発の経緯（臨床） 4
表 1.5.1-1 Oveporexton の小児開発計画の概略 5
表 1.5.1-2 6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象とした海外第 1 相試験の概略（TAK-861-1012 試験） 6
表 1.5.1-3 6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象とした国際共同第 3 相試験の概略（案） 7

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Oveporexton は、武田薬品工業により創製されたオレキシン 2 受容体（OX2R）選択的作動薬であり、経口投与可能なナルコレプシータイプ 1（NT1）の治療薬として開発された。NT1 は脳内のオレキシン（OX）産生神経細胞の脱落が原因となって引き起こされるが、oveporexton は OX2R に対して選択的に作用し、OX 神経ペプチドと同様に OX2R を活性化することにより、覚醒、睡眠及び注意力を調節する。また、oveporexton は OX2R を活性化することにより覚醒状態の持続を促進し、カタプレキシーを含む異常な急速眼球運動睡眠関連症状を減少させる。

NT1 患者を対象とした国際共同第 3 相試験より、NT1 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、製造販売承認申請を行うこととした。

2026 年 3 月時点で本剤は、いずれの国でも承認されておらず、米国を含む複数の国・地域において審査中又は申請予定である。外国での開発及び承認状況は第 1.6 項に記載した。

日本における起原又は発見の経緯及び開発の経緯は主に承認申請書添付資料第 2 部の 2.3、2.4 及び 2.5 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での該当内容の記載場所を示した。また、開発の経緯図を表 1.5-2（品質及び非臨床）及び表 1.5-3（臨床）に示した。

表 1.5-1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第 2 部での記載場所		記載内容
2.5.1	製品開発の根拠	起原又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、規制当局との協議の要約
2.3	品質に関する概括資料	申請製剤、品質の概略
2.4	非臨床試験の概括評価	非臨床試験の概略
2.5.3 2.5.4 2.5.5	臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価	臨床試験の概略
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載

表 1.5-2　開発の経緯（品質及び非臨床）

試験項目			実施時期
品質	製剤開発の経緯		20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
	製造・管理	原薬	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
		製剤	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
	安定性試験（現在実施中）	原薬	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
		製剤	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
薬理	効力を裏付ける試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	副次的薬理試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
動態	薬物動態試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性	単回投与毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	反復投与毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	がん原性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	生殖発生毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

[redacted]

表 1.5-3　開発の経緯（臨床）

	試験	実施時期
臨床	海外第 1 相試験 （TAK-861-1003 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	海外第 1 相試験 （TAK-861-1011 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	国際共同第 1 相試験 （TAK-861-1001 試験）	2021 年 4 月～2024 年 3 月
	海外第 1 相試験 （TAK-861-1004 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	海外第 1 相試験 （TAK-861-1005 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	海外第 1 相試験 （TAK-861-1007 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	海外第 1 相試験 （TAK-861-1010 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	海外第 1 相試験 （TAK-861-1002 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	国際共同第 2 相試験 （TAK-861-2001 試験）	2023 年 1 月～2023 年 12 月
	国際共同第 3 相試験 （TAK-861-3001 試験）	2024 年 7 月～2025 年 6 月
	海外第 3 相試験 （TAK-861-3002 試験）	2024 年 10 月～2025 年 6 月
	国際共同第 2/3 相試験 （TAK-861-2003 試験）	2023 年 4 月～継続中
	海外第 1 相試験 （TAK-861-1009 試験）	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	国際共同第 2 相試験 （TAK-861-2002 試験）	2023 年 1 月～2023 年 12 月

[redacted]

1.5.1 小児開発計画

申請者は oveporexton の小児 NT1 患者を対象とした開発を計画しており、臨床試験を実施する予定である。

小児 NT1 患者を対象とした開発計画については、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]と[redacted]を合意し、また、2025 年 3 月に欧州医薬品庁（EMA）の小児委員会（PDCO）と Paediatric Investigation Plan（PIP）を合意している。Oveporexton の小児開発計画の概略を表 1.5.1-1 に示した。

表 1.5.1-1　Oveporexton の小児開発計画の概略

NONCLINICAL DEVELOPMENT		
Species (Study identifier)	**Type of Study**	**Objective**
Sprague Dawley rat (SBL010-546)	Juvenile toxicity, 2-week dose range finding	To support dose selection for definitive 6-week juvenile toxicity study in rats
Sprague Dawley rat (SBL010-561)	Juvenile toxicity, 6-week definitive	To support initiation of clinical studies in children ages 6 to 12 years
PLANNED PEDIATRIC CLINICAL DEVELOPMENT		
Pediatric PK Study		
Age Group (Study identifier)	**Type of Study**	**Objective**
6 to <18 years (TAK-861-1012)	Phase 1 PK, safety, and tolerability study	To determine PK of TAK-861 in children and adolescents and support identification of appropriate doses for phase 3 study
Clinical Effectiveness and Safety Evaluation		
Age Group (Study identifier)	**Type of Study**	**Objective**
6 to <18 years (TBD)	Phase 3 efficacy and safety study (RW, DB, PC, LTE)	To evaluate the efficacy and safety of TAK-861 and long-term safety and efficacy
Modelling and simulation analyses		
Model type	**Objective**	
PBPK model	To support initial pediatric dose determination	
Population pharmacokinetic model	To predict pediatric doses to be used in planned clinical studies	
Population exposure-response model	To predict pediatric doses to be used in planned clinical studies	

Abbreviation: DB: double-blind; LTE: long-term extension; PC: placebo-controlled; PBPK: physiologically-based pharmacokinetic; PK: pharmacokinetic; RW: randomized withdrawal; TBD: to be determined.

幼若ラットを用いた毒性試験では良好な忍容性が示され、検討した最高用量まで毒性所見は認められなかった。臨床試験に関しては、2026 年 1 月に海外で 6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象に、薬物動態（PK）、安全性、受容性／嗜好性を評価する海外第 1 相試験（TAK-861-1012 試験）を開始し、その後、6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象に、安全性及び有効性を評価する国際共同第 3 相試験を開始し、日本も参画することを計画している。これらの試験の概要を表 1.5.1-2 及び表 1.5.1-3 に示した。小児 NT1 患者を対象とした臨床試験においては、[redacted]を使用する予定である。なお、6 歳未満の小児は NT1 の有病率が低く、診断が困難であり、また、バリデートされた有効性の評価法がないことから、6 歳未満の NT1 患者に対する開発は計画していない。

表 1.5.1-2　6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象とした海外第 1 相試験の概略
（TAK-861-1012 試験）

試験の表題	Open-label single dose trial to evaluate pharmacokinetics, safety, and acceptability/palatability of oveporexton in children from 6 years to less than 18 years of age with narcolepsy type 1 (NT1)
試験の目的及び評価項目	[redacted]
試験デザイン	

表 1.5.1-2　6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象とした海外第 1 相試験の概略（TAK-861-1012 試験）（続き）

対象	[redacted]
計画被験者数	
投与方法、投与量及び投与期間	
実施医療機関数	

表 1.5.1-3　6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象とした国際共同第 3 相試験の概略（案）

試験の表題	Double-blind, randomized, multiple dose, placebo-controlled withdrawal trial to evaluate pharmacokinetics, safety and efficacy of oveporexton in children from 6 years to less than 18 years of age with narcolepsy type 1 (NT1), with an open-label extension period to evaluate long-term safety and effect maintenance
試験の目的及び評価項目	[redacted]

表 1.5.1-3　6 歳以上 18 歳未満の小児 NT1 患者を対象とした国際共同第 3 相試験の概略（案）（続き）

試験デザイン	[redacted]
対象	
計画被験者数	
投与方法、投与量及び投与期間	
実施医療機関	

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2026 年 3 月現在、oveporexton の承認を取得した国・地域はない。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に米国、2026 年 1 月 [redacted] 日に中国において承認申請を行った。企業中核データシートを次頁以降に添付した。

Company Core Data Sheet

Oveporexton

Version [redacted]

[redacted]

2ページ～34ページ目は非公表のため削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （オーゼイフル錠 0.5mg／オーゼイフル錠 1mg／オーゼイフル錠 2mg、アナフラニール錠 10mg／アナフラニール錠 25mg、モディオダール錠 100mg、ベタナミン錠 10mg／ベタナミン錠 25mg／ベタナミン錠 50mg、リタリン錠 10mg） 2

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

（オーゼイフル錠 0.5mg／オーゼイフル錠 1mg／オーゼイフル錠 2mg、アナフラニール錠 10mg／アナフラニール錠 25mg、モディオダール錠 100mg、ベタナミン錠 10mg／ベタナミン錠 25mg／ベタナミン錠 50mg、リタリン錠 10mg）

販売名	オーゼイフル錠 0.5mg オーゼイフル錠 1mg オーゼイフル錠 2mg	アナフラニール錠 10mg アナフラニール錠 25mg	モディオダール錠 100mg	ベタナミン錠 10mg ベタナミン錠 25mg ベタナミン錠 50mg	リタリン錠 10mg
一般名	オベポレクストン	クロミプラミン塩酸塩	モダフィニル	ペモリン	メチルフェニデート塩酸塩
会社名（製造販売元）	武田薬品工業株式会社	アルフレッサ ファーマ株式会社	アルフレッサ ファーマ株式会社	株式会社三和化学研究所	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	ナルコレプシータイプ 1	○　精神科領域におけるうつ病・うつ状態 ○　遺尿症 ○　ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	下記疾患に伴う日中の過度の眠気 ○　ナルコレプシー ○　特発性過眠症 ○　持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群	〈ベタナミン錠 10mg〉 ○　軽症うつ病、抑うつ神経症 ○　次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患 〈ベタナミン錠 25mg、50mg〉 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患	ナルコレプシー
添付文書改訂日	－	2024 年 3 月	2025 年 12 月	2020 年 8 月	2025 年 9 月

＊2024年３月改訂（第2版）
2022年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
871174、871179

うつ病・うつ状態治療剤
遺尿症治療剤　情動脱力発作治療剤

日本薬局方　クロミプラミン塩酸塩錠

処方箋医薬品注）

アナフラニール®錠10mg
アナフラニール®錠25mg

ANAFRANIL® Tablets 10mg・25mg

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠10mg	錠25mg
承認番号	15300AMZ01019	15300AMZ01021
販売開始	1973年8月	1973年8月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］
2.2 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2.3 心筋梗塞の回復初期の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
2.4 尿閉（前立腺疾患等）のある患者［抗コリン作用により症状が悪化することがある。］
2.5 MAO阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［10.1参照］
2.6 QT延長症候群のある患者［心室性不整脈を起こすおそれがある。］［11.1.9参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
アナフラニール錠10mg	1錠中クロミプラミン塩酸塩（日局）10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール6000、カルナウバロウ
アナフラニール錠25mg	1錠中クロミプラミン塩酸塩（日局）25mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール6000、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形			識別コード
		直径（高さ）(mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	
アナフラニール錠10mg	白色の糖衣錠				NF 326
		6.1	3.5	110	
アナフラニール錠25mg					NF 327
		6.0	3.6	110	

4. 効能又は効果

○精神科領域におけるうつ病・うつ状態
○遺尿症
○ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

5. 効能又は効果に関連する注意

抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.2-8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.3参照］

6. 用法及び用量

〈精神科領域におけるうつ病・うつ状態〉
通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として1日50～100mgを1～3回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は225mgまでとする。
〈遺尿症〉
通常、6歳未満の幼児にはクロミプラミン塩酸塩として1日10～25mgを、また6歳以上の小児には1日20～50mgを1～2回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。
〈ナルコレプシーに伴う情動脱力発作〉
通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として1日10～75mgを1～3回に分割経口投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.2 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［5.、8.3-8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.3参照］
8.3 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。［5.、8.2、8.4、8.5、9.1.5-9.1.8、15.1.3参照］
8.4 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.、8.2、8.3、8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.3参照］
8.5 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［5.、8.2-8.4、9.1.5-9.1.8、15.1.3参照］
8.6 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害、筋攣縮等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
8.7 無顆粒球症、汎血球減少等の血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.5参照］
8.8 QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.9参照］
8.9 連用中は定期的に肝・腎機能検査を行うことが望ましい。
〈ナルコレプシーに伴う情動脱力発作〉
8.10 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、反跳現象（情動脱力発作の急速な増悪）があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 開放隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

9.1.2 排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者

抗コリン作用により症状が悪化することがある。

9.1.3 心不全・心筋梗塞・狭心症・不整脈（発作性頻拍・刺激伝導障害等）等の心疾患のある患者又は甲状腺機能亢

進症の患者（ただし、心筋梗塞の回復初期の患者は除く）
循環器系に影響を及ぼすことがある。

9.1.4 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣を起こすことがある。なお、米国における臨床試験の結果、本剤の用量とてんかん発作出現に明らかな相関関係が認められている。

9.1.5 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.、8.2-8.5、9.1.8、15.1.3参照]

9.1.6 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5参照]

9.1.7 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5参照]

9.1.8 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.、8.2-8.5、9.1.5、15.1.3参照]

＊9.1.9 副腎髄質腫瘍（褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、神経芽細胞腫等）のある患者
高血圧発作を引き起こすことがある。

9.1.10 低血圧のある患者
高度の血圧低下が起こることがある。

9.1.11 低カリウム血症のある患者
低カリウム状態はQT延長の危険因子と考えられる。

9.1.12 高度な慢性の便秘のある患者
抗コリン作用により症状が悪化することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者
排泄障害により副作用があらわれやすい。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者
代謝障害により副作用があらわれやすい。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。新生児に呼吸困難、嗜眠、チアノーゼ、興奮性、低血圧、高血圧、痙攣、筋痙縮、振戦等の離脱症状を起こしたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期に本剤を投与された患者群において、胎児での心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）の相対リスクは本剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。動物実験（ウサギ）において静脈内投与した場合、胎児死亡率の増加が認められている。また、他の三環系抗うつ剤（イミプラミン）の動物実験（ウサギ）で催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行する。

9.7 小児等
4歳以上に投与することが望ましい。

9.8 高齢者
少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等があらわれやすい。

10. 相互作用
本剤の代謝には肝薬物代謝酵素CYP2D6が関与している。また、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19も関与していると考えられている。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） [2.5参照]	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また本剤からMAO阻害剤に切り替えるときには、2～3日間の間隔をおくことが望ましい。	本剤は活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害して、受容体の感受性を増強する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副交感神経刺激剤 ピロカルピン セビメリン	これらの薬剤の作用が減弱されることがある。	本剤の抗コリン作用によりこれらの薬剤と拮抗的に作用すると考えられている。
抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジル アトロピン等	口渇、便秘、尿閉、視力障害、眠気等があらわれることがある。	いずれも抗コリン作用を有するため。
アドレナリン作動薬 アドレナリン ノルアドレナリン フェニレフリン等	心血管作用（高血圧等）を増強することがある。	本剤は交感神経末梢へのノルアドレナリン等の取り込みを抑制し、受容体部位へのアドレナリン作動性を上昇させ、作用を増強させる。
アトモキセチン	相互に作用が増強するおそれがある。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 全身麻酔剤 ハロタン等 抗不安剤 アルプラゾラム等 アルコール サリドマイド	中枢神経抑制作用が増強されることがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。
フェノチアジン系精神神経用剤 レボメプロマジン等	鎮静、抗コリン作用の増強があらわれることがある。	いずれも中枢神経抑制作用、抗コリン作用を有するため。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） フルボキサミン パロキセチン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は本剤の肝臓での酸化的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。また、相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） ミルナシプラン リチウム製剤 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン イミプラミン等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。
肝酵素誘導作用をもつ薬剤 バルビツール酸誘導体 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられている。
フェニトイン	他の三環系抗うつ剤（イミプラミン）で、フェニトインの作用が増強するとの報告がある。	フェニトインの代謝が阻害され、フェニトインの血中濃度が上昇すると考えられている。
抗不整脈剤 キニジン プロパフェノン メチルフェニデート シメチジン 黄体・卵胞ホルモン製剤 シナカルセト サキナビル	本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤により、本剤の肝代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テルビナフィン	他の三環系抗うつ剤（イミプラミン）で活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	テルビナフィンのCYP2D6の阻害により、イミプラミン又はその活性代謝物の代謝が遅延する。
ホスアンプレナビル	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルは本剤の代謝を競合的に阻害すると考えられる。
降圧剤 　グアネチジン	降圧剤の作用を減弱することがある。	本剤がアドレナリン作動性神経遮断作用を有する降圧剤の交感神経ニューロンへの取り込みを阻害する。また、本剤は交感神経ニューロンへのカテコラミン取り込み阻害作用も有する。
インスリン製剤 　インスリン スルフォニル尿素系糖尿病用剤 　グリベンクラミド 　グリクラジド	併用により過度の血糖低下を来すことがある。	本剤での機序は不明であるが、他の三環系抗うつ剤（ドキセピン）により低血糖に対する反応性が変化するか、インスリンに対する感受性が増大し、血糖降下作用が増強すると考えられている。
クマリン系抗凝血剤 　ワルファリン	他の三環系抗うつ剤（ノルトリプチリン）との併用によりクマリン系抗凝血剤の血中濃度半減期が延長するとの報告がある。	機序不明。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤との併用により抑うつが再発又は悪化することがある。	本剤の代謝促進又は両剤の受容体レベルでの拮抗作用によるものと考えられている。
電気ショック療法	痙攣閾値を低下させ、痙攣状態に陥るおそれがある。	本剤は痙攣閾値を低下させると考えられている。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 　スニチニブ 　ダサチニブ 　マプロチリン等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため。
デスモプレシン	低ナトリウム血症性の痙攣発作を起こすことがあるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。	いずれも低ナトリウム血症があらわれるおそれがあるため。
ゾニサミド	高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれるおそれがある。	相加・相乗作用によると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

11.1.2 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、せん妄、興奮、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロヌス、反射亢進、下痢等を主症状とするセロトニン症候群があらわれることがあるので、これらの症状が出現した場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

11.1.3 てんかん発作（頻度不明）

11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.5 無顆粒球症、汎血球減少（いずれも頻度不明）

無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等）、汎血球減少があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.6 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。なお、この悪心・嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。

11.1.7 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

症状として低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等があらわれることがある。水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.9 QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動（いずれも頻度不明）[2.6、8.8参照]

11.1.10 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
循環器	起立性低血圧、心電図異常（QT延長等）、頻脈、不整脈、心ブロック、血圧上昇	血圧降下、動悸	－
精神神経系	眠気、知覚異常、幻覚、せん妄、精神錯乱、攻撃的反応、激越、悪夢、抑うつ悪化、記憶障害、離人症、ミオクロヌス、意識障害	パーキンソン症状・振戦・アカシジア等の錐体外路障害、躁状態、不眠、あくび、性機能障害	言語障害、不安、集中力欠如、運動失調
抗コリン作用	口渇、眼内圧亢進、緑内障、尿閉	排尿困難、視調節障害(散瞳等)、便秘	－
皮　膚	光線過敏症、脱毛	－	－
過敏症	－	発疹、そう痒感	－
血　液	白血球減少、血小板減少、紫斑、点状出血、好酸球増多	－	－
肝　臓	AST、ALTの上昇	－	－
消化器	味覚異常	悪心・嘔吐、食欲不振	下痢
内分泌	プロラクチンの分泌促進、乳房肥大、乳汁漏出、体重増加	－	－
長期投与[注2)]	口周部等の不随意運動	－	－

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
その他	ふらつき・めまい、食欲亢進、浮腫	倦怠感、脱力感、頭痛、発汗、異常高熱、熱感	－

注1）発現頻度は承認後の臨床試験等を含む。
注2）投与中止後も持続することがある。

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

最初の徴候、症状は通常服用30分～2時間後に高度の抗コリン作用を主症状として出現する[1)]。
中枢神経系：眠気、昏迷、意識障害、運動失調、情動不安、激越、反射亢進、筋強剛、アテトーシス及び舞踏病アテトーシス様運動、痙攣、セロトニン症候群
心血管系：低血圧、頻脈、不整脈、伝導障害、ショック、心不全、非常にまれにQT延長、Torsade de pointes、心停止
その他：呼吸抑制、チアノーゼ、嘔吐、散瞳、発汗、乏尿、無尿等

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。腹膜透析又は血液透析はほとんど無効である。
症状が重篤な場合には、直ちに入院させ、少なくとも48時間は心モニターを継続する。心電図に異常がみられた患者は、心電図が正常に復した後であっても再発の可能性があるため、少なくとも72時間は、心機能の観察を継続すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 三環系抗うつ剤の長期投与でう歯発現の増加を招くことが報告されている。

15.1.2 本剤投与中にコンタクトレンズを使用している場合、角膜上皮の障害があらわれるおそれがある。本剤は抗コリン作用があり、涙液分泌を減少させる。

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.、8.2-8.5、9.1.5、9.1.8参照]

15.1.4 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

クロミプラミン塩酸塩を平均125mg/日経口投与した場合、投与開始後1～2週目で定常状態に達し、クロミプラミン、活性代謝物デスメチルクロミプラミンの血漿中濃度は、それぞれ139、266ng/mLである。クロミプラミン塩酸塩1mg/kgを健康成人に1回経口投与した場合1.5時間～4時間で最高血中濃度に達し、その後緩徐に減衰する。生物学的半減期は約21時間（β-phase）である[2)]（外国人のデータ）。
なお、点滴静注の場合、経口投与に比べ、デスメチルクロミプラミンに代謝される率が低い（うつ病患者）[3)]。

16.5 排泄

クロミプラミン塩酸塩1mg/kgを健康成人に1回経口投与した場合、2/3が抱合体で尿中に、また約1/3は糞便中に排泄される。
未変化体及び活性代謝物の尿中排泄は投与量の1%以下である（外国人のデータ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈精神科領域におけるうつ病・うつ状態〉

17.1.1 承認時までの試験（二重盲検試験を含む）

承認時までの試験（二重盲検試験を含む）における有効率は57.6%（215/373）であった。

〈遺尿症〉

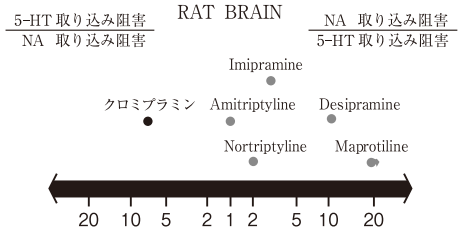
17.1.2 承認時までの試験（二重盲検試験を含む）

承認時までの試験における198例（二重盲検試験を含む）中、臨床効果の判定が可能であった194例中での有効率は74.7%（145/194）であった。

18. 薬効薬理

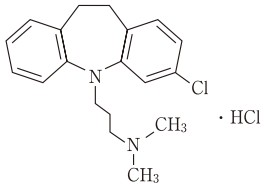
18.1 作用機序

抗うつ剤の作用機序は確立されていないが、脳内のセロトニン（5-HT）及びノルアドレナリン（NA）の神経終末への取り込み阻害による受容体刺激の増強が抗うつ効果と結びついていると考えられている。各種抗うつ剤の脳内（ラット）での5-HT及びNA取り込み阻害の比［ED_{50}（5-HT）/ED_{50}（NA）］は下図のとおりでクロミプラミンではNA取り込み阻害に比して、5-HT取り込み阻害が強い。[4)]



19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロミプラミン塩酸塩
（Clomipramine Hydrochloride）
化学名：3-(3-Chloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b*,*f*]azepin-5-yl)-*N*,*N*-dimethylpropylamine monohydrochloride
分子式：$C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$
分子量：351.31
化学構造式：



性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく、水、メタノール又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくく、アセトンに溶けにくく、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融点：192～196℃

22. 包装

〈錠10mg〉
300錠［10錠（PTP）×30］
1200錠［10錠（PTP）×120］
1200錠［プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈錠25mg〉
200錠［10錠（PTP）×20］
1000錠［10錠（PTP）×100］
1000錠［ガラス瓶（褐色）、バラ、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1）社内資料：過量使用時の症状と処置に関する資料
2）Nagy, A. et al.：Psychopharmacology (Berl). 1977；54：125-131
3）竹村道夫　他：精神薬療基金研究年報. 1980；11：200-205
4）Waldmeier, P. C. et al.：Postgrad Med J. 1976；52：33-39

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306　FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標

＊2025年12月改訂（第2版）
2022年４月改訂（第1版）

最新の添付文書を参照すること

085100-15

日本標準商品分類番号
871179

精神神経用剤

モダフィニル錠

劇薬
向精神薬（第一種）
処方箋医薬品注）

モディオダール®錠100mg

MODIODAL® Tablets 100mg

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMZ00005
販売開始	2007年3月

1. 警告

本剤の投与は、本剤の適正使用推進策について十分に理解し、あらかじめ登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。[5.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

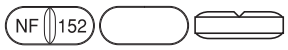
2.1 重篤な不整脈のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
モディオダール錠100mg	1錠中モダフィニル100mg	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形				識別コード
		長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	質量（g）	
モディオダール錠100mg	白色のカプセル形の素錠（割線付き）					NF 152
		12.6	5.5	3.7	0.25	

4. 効能又は効果

下記疾患に伴う日中の過度の眠気
○ナルコレプシー
○特発性過眠症
○持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

5. 効能又は効果に関連する注意

＜効能共通＞
5.1 本剤の投与は、睡眠障害に関する十分な知識と治療経験を有し、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師が行うこと。[1.参照]
＜ナルコレプシー＞
5.2 本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類（ICSD-1、ICSD-2 又はICSD-3）の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、ナルコレプシーと診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。
5.3 本剤はカタプレキシー等の日中の過度の眠気以外のナルコレプシー症状に対する効果は認められていない。
＜特発性過眠症＞
5.4 本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類（ICSD-1、ICSD-2 又はICSD-3）の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、特発性過眠症と診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。
＜閉塞性睡眠時無呼吸症候群＞
5.5 本剤の投与は、睡眠時無呼吸症候群の診断・治療に精通した医師と睡眠障害の診断・治療に精通した医師との連携のもとで行うこと。
5.6 本剤の適用にあたっては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療が3ヵ月以上適切に行われているにもかかわらず、日中の過度の眠気が残存する患者に対し、眠気の原因となる他の疾患との鑑別診断を行った上で投与すること。なお、日中の過度の眠気については、反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。
5.7 本剤は日中の過度の眠気以外の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状及び気道閉塞に対する効果は認められていない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服用は原則として避けさせること。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞
8.1 眠気の程度によっては本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さない可能性があるので、日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行い、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
8.2 動物実験（サル）より、精神依存の形成が示唆されており、連用により薬物依存が生じるおそれがある。観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。[9.1.5 参照]
8.3 うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のない患者においても、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合は本剤の投与中止を考慮すること。[9.1.3 参照]
＜閉塞性睡眠時無呼吸症候群＞
8.4 本剤の効果は睡眠に代わるものではなく、適切な睡眠を確保する必要があることを患者に説明すること。
8.5 本剤投与にあたっては、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療を継続し、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与継続の要否について定期的に検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
8.6 高血圧、心血管疾患を合併していることが多いので、本剤投与前及び投与中は、心電図検査を実施するなど、合併症の状態を定期的に確認すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心障害又はその既往歴のある患者（重篤な不整脈のある患者を除く）
症状を悪化させるおそれがある。
9.1.2 高血圧の患者
血圧を上昇させるおそれがある。
9.1.3 うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のある患者
症状を悪化させるおそれがある。[8.3参照]
9.1.4 てんかん又はその既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させるおそれがある。
9.1.5 薬物依存、アルコール依存等の既往歴のある患者
観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。[8.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
排泄が遅延するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがある。[16.6.2参照]

9. 5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ウサギの生殖発生毒性試験の高用量群(180mg/kg/日)において胎児に眼瞼開裂、前・後肢の内側転回、指の癒合が報告されている。

9. 6 授乳婦
授乳中の女性には本剤投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において、モダフィニルが乳汁中に移行することが認められている。

9. 7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者
低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。クリアランスの低下及びCmax、AUCが増加する。[16.6.3参照]

10. 相互作用
本剤は、一部薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、本剤はCYP2C9、CYP2C19を阻害し、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4を誘導すると考えられている。

10. 2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬 エチニルエストラジオール シクロスポリン トリアゾラム [16.7.3、16.7.4参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がこれらの主代謝酵素であるCYP3A4を誘導するためと考えられる。
昇圧剤 ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の交感神経刺激作用によるものと考えられる。
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 ラサギリンメシル酸塩 サフィナミドメシル酸塩	MAO阻害剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の交感神経刺激作用によるものと考えられる。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがある。	本剤がワルファリンの主代謝酵素であるCYP2C9を阻害するためと考えられる。
フェノバルビタール	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	フェノバルビタールがCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝が促進するためと考えられる。
CYP2C19により代謝される薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP2C19を阻害するためと考えられる。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用
11. 1. 1 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明)
11. 1. 2 薬剤性過敏症症候群[1](頻度不明)
初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

＊**11. 1. 3 ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)
蕁麻疹、そう痒感、血管性浮腫、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

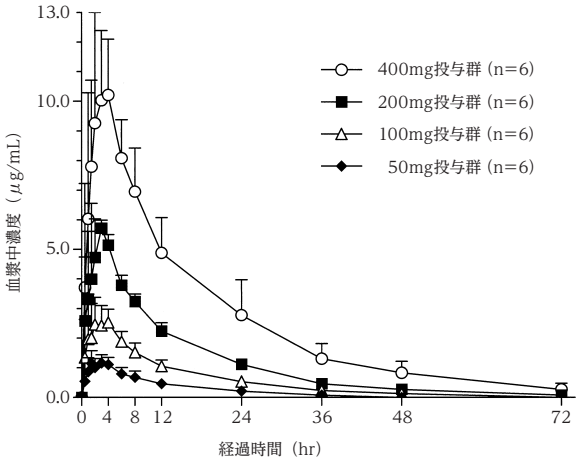
11. 2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
＊過敏症	−	発疹、そう痒	血管性浮腫
肝臓	−	AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇	−
精神神経系	頭痛(23.2%)、不眠	めまい、傾眠、いらいら感、カタプレキシーの増悪、しびれ、神経過敏、振戦、ジスキネジー、不安、うつ状態、躁状態	錯感覚、幻覚、妄想、攻撃性、興奮、思考異常
循環器	動悸	血圧上昇、頻脈、胸痛	−
消化器	口渇	食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐、下痢、便秘、胃炎、腹痛、口内炎、食欲亢進、舌炎、鼓腸	消化不良
その他	体重減少	鼻咽頭炎、肩こり、発汗、発熱、倦怠感、トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、白血球数減少、熱感、耳鳴、体重増加、背部痛、鼻炎、咳嗽、尿臭異常	血管拡張(潮紅)、末梢性浮腫

13. 過量投与
13. 1 症状
過量投与により、不眠症、中枢神経系症状(落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、激越、不安、興奮、幻覚)、消化器系症状(悪心、下痢)、心血管系症状(頻脈、徐脈、高血圧、胸痛)が起こることがある。
外国の市販後において過量服用による死亡例が報告されている。

14. 適用上の注意
14. 1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態
16. 1 血中濃度
16. 1. 1 単回投与
健康成人男性24例にモダフィニル50mg、100mg、200mg及び400mg[注)]を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後1.9~3.0時間にピークに達し、以後9.9~14.8時間の半減期で消失した。また、未変化体のAUC0-∞及びCmaxに用量直線性が認められた[2]。



未変化体(ラセミ体)の平均血漿中濃度
(平均値±標準偏差)

単回投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ(n=6)

投与量(mg)	Cmax(μg/mL)	Tmax(hr)	T1/2(hr)	AUC0-∞(μg・hr/mL)
50	1.49±0.28	2.2±1.4	9.92±3.24	16.95±5.28
100	3.20±0.56	1.9±1.4	11.77±2.22	40.34±9.58
200	6.19±0.87	2.5±0.8	13.39±3.12	83.75±11.59
400	10.53±2.30	3.0±0.9	14.78±2.76	191.39±61.93

平均値±標準偏差

注)本剤の承認された1日最大投与量は300mgである。

16. 1. 2 反復投与
健康成人男性18例にモダフィニル100mg、200mg及び300mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与4日目に定常状態に達した。また、未変化体のAUC0-24及びCmaxに用量直線性が認められた[3]。

反復投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ(n=6)

投与量(mg)	投与日	Cmax(μg/mL)	Tmax(hr)	T1/2(hr)	AUC0-24(μg・hr/mL)
100	1日目	2.30±0.17	1.9±0.7	−	23.70±2.84
	7日目	3.06±0.11	2.0±0.9	12.08±3.05	34.45±3.84
200	1日目	5.12±0.33	2.5±0.8	−	52.32±4.81
	7日目	6.40±0.42	2.6±0.9	12.83±1.58	74.79±6.50
300	1日目	7.15±0.61	3.0±0.9	−	81.62±10.98
	7日目	10.30±1.45	2.3±1.0	13.51±1.85	113.99±19.89

−:算出せず、平均値±標準偏差

16. 2 吸収
16. 2. 1 食事の影響
健康成人男性12例に、モダフィニル200mgをクロスオーバー法で食後又は空腹時に単回経口投与した場合、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに差が認められなかったことから、本剤の吸収に対する食事の影響はないものと考えられた[4]。

食後又は空腹時に単回経口投与した時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ(n=12)

食事条件	Cmax(μg/mL)	Tmax(hr)	T1/2(hr)	AUC0-∞(μg・hr/mL)
空腹時	5.16±1.42	2.4±0.9	14.27±3.07	69.78±20.05
食後	5.10±0.82	2.9±1.1	14.86±2.43	75.00±17.16

平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は約60%であり、主にアルブミンと結合する。モダフィニル200mg/日投与により定常状態に達した後の血清を用いた*ex vivo*試験において、モダフィニルはワルファリン、ジアゼパム及びプロプラノロールの蛋白結合に影響を及ぼさなかった[5]。

16.4 代謝

16.4.1 代謝経路

モダフィニルは加水分解による脱アミド化、S酸化、水酸化及びグルクロン酸抱合を通して代謝される[6]。

16.4.2 薬物代謝酵素

ヒト肝実質初代培養細胞を用いた*in vitro*試験でモダフィニルはCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4を濃度依存的に誘導することが認められた。ヒト肝実質細胞を用いた*in vitro*試験でモダフィニルはCYP2C9活性を濃度依存的に阻害することが認められた。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験でモダフィニル及び代謝物であるスルホン体は可逆的にCYP2C19を阻害することが認められた[7]。

16.5 排泄

健康成人男性6例(外国人)に、^{14}C-モダフィニル200mgを単回経口投与したとき、投与量の約80%が投与11日までの尿中に排泄された。糞中は1%であった。血漿及び尿中の主たる代謝物はモダフィニルアシッドであった。未変化体として排泄される量は投与量の10%未満である[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者(外国人)10例(平均クレアチニンクリアランス:16.6mL/min)にモダフィニル200mgを単回経口投与したとき、健康成人男性(外国人)に比し、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに変化はなかったが、不活性代謝物であるモダフィニルアシッドのC_{max}、$AUC_{0-\infty}$の増加が認められた[8]。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

肝機能障害患者(外国人)9例にモダフィニル200mgを8日間経口投与したとき、健康成人男性(外国人)に比し、未変化体のC_{max}、$AUC_{0-\infty}$が有意に増加した。主たる代謝物であるモダフィニルアシッドは、健康成人男性に比し、投与1日目にC_{max}、AUC_{0-12}の有意な低下、T_{max}の有意な延長が認められたが、投与8日目では差は認められなかった[9]。[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者における薬物動態

健康高齢男性(外国人)6例に、モダフィニル200mgを単回経口投与したとき、非高齢男性(外国人)に比し、クリアランスの低下及びC_{max}、$AUC_{0-\infty}$の増加が認められたが、他の薬物動態パラメータに差は認められなかった[10]。[9.8参照]

単回投与時の血漿中未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ

	平均年齢	n	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
非高齢男性	29	12	4.21±0.44	2.0±1.0	12.7±3.2	57.0±7.6	59.5±9.3	64.1±11.9
高齢男性	68	6	4.90±0.84*	1.7±0.8	14.6±3.8	69.7±11.1*	49.0±8.7*	60.0±8.8

平均値±標準偏差
t-test、非高齢男性との比較、*:$p<0.05$

16.7 薬物相互作用

16.7.1 メチルフェニデート塩酸塩

健康成人男性(外国人)を対象としたモダフィニル(200mg)とメチルフェニデート塩酸塩(40mg)の単回経口投与による併用試験の結果、モダフィニルのT_{max}が約1時間延長した以外、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかった[11]。

16.7.2 クロミプラミン

健康成人男性(外国人)を対象にモダフィニル(200mg/日)を3日間投与し、その1日目にクロミプラミン(50mg)を単回併用したところ、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかったが、CYP2D6が欠損したナルコレプシー患者(外国人)1例でクロミプラミン及び代謝物デスメチルクロミプラミン血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。これは、クロミプラミンの主たる代謝経路はCYP2D6で、副次的な代謝経路はCYP2C19によるN-脱メチル化であり、CYP2D6の欠損者ではCYP2C19によるクロミプラミンの代謝の寄与が大きくなる。モダフィニルの併用投与によりCYP2C19が阻害され、その結果として血漿中クロミプラミン及びその活性代謝物が上昇したと考えられる[12,13]。

16.7.3 エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート合剤及びトリアゾラム

エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート合剤及びトリアゾラムを服用中の女性被験者(外国人)を対象にモダフィニル200mg/日を7日間、その後400mg/日を21日間経口投与した結果、エチニルエストラジオールのC_{max}が平均11%、AUC_{0-24}が18%減少した。また、トリアゾラムのC_{max}、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ42%、59%低下し、トリアゾラムの$T_{1/2}$は約1時間短くなった[14]。[10.2参照]

16.7.4 シクロスポリン

臓器移植を受け、シクロスポリン服用中の41歳の女性(外国人)にモダフィニル200mg/日を1ヵ月間経口投与した結果、CYP3A4の基質であるシクロスポリン血中濃度が50%低下した[15]。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ナルコレプシー〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

(1)プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

ナルコレプシー患者95例を対象にモダフィニル200mg又はプラセボを1日1回3週間投与した結果、有効性の主要評価項目である覚醒維持検査(MWT)による平均睡眠潜時の投与前からの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な延長が認められた。また、副次的な評価項目である日中の過度の眠気(EDS)の回数、総時間及びエプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な改善が認められた。

副作用発現頻度はモダフィニル群で57.8%(26/45例)、プラセボ群で46.0%(23/50例)であり、モダフィニル群の主な副作用は頭痛37.8%(17/45例)、動悸13.3%(6/45例)、口渇8.9%(4/45例)、筋骨格硬直6.7%(3/45例)であった[16]。

MWT平均睡眠潜時の変化

投与群	MWT平均睡眠潜時[a]		ベースラインからの変化量[b,c]	プラセボとの対比較[c]
	ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間] p値
プラセボ群(例数)	4.66±3.76 (n=50)	4.00±4.01 (n=48)	−0.72±0.53 (n=48)	3.22 [1.67, 4.77] <0.001
モダフィニル群(例数)	4.45±3.25 (n=45)	6.84±5.44 (n=41)	2.50±0.57 (n=41)	

a)平均値±標準偏差(分)
b)最小二乗平均値±標準誤差(分)
c)投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

(2)長期投与試験

ナルコレプシー患者63例を対象にモダフィニル100~300mgを1日1回52週間投与した結果、モダフィニルは日中の過度の眠気(EDS)の回数、総時間及びエプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアを投与前に比し有意に改善し、その効果は52週間にわたり維持された。

副作用発現頻度は90.5%(57/63例)であり、主な副作用は口渇38.1%(24/63例)、頭痛23.8%(15/63例)、不眠症、腹部不快感各9.5%(6/63例)、傾眠7.9%(5/63例)であった[17]。

〈特発性過眠症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1)プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

特発性過眠症患者71例を対象にモダフィニル200mg又はプラセボを1日1回3週間投与した結果、主要評価項目である覚醒維持検査(MWT)平均睡眠潜時の投与前からの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な延長が認められた。また、副次的な評価項目である日本語版エプワース眠気尺度(JESS)の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な減少が認められ、また、全般改善度(CGI-C)の有効例(軽度改善以上)の割合はプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意に高かった。

副作用発現頻度はモダフィニル群で47.1%(16/34例)、プラセボ群で13.5%(5/37例)であり、モダフィニル群の主な副作用は頭痛17.6%(6/34例)、口渇、悪心各8.8%(3/34例)、食欲減退5.9%(2/34例)であった[18]。

MWT平均睡眠潜時の変化

投与群	MWT平均睡眠潜時[a]		ベースラインからの変化量[b,c]	プラセボとの対比較[c]
	ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間] p値
プラセボ群(例数)	7.91±5.29 (n=37)	6.46±5.35 (n=37)	−1.42±0.60 (n=37)	5.02 [3.26, 6.77] <0.001
モダフィニル群(例数)	8.05±5.11 (n=34)	11.32±4.71 (n=33)	3.60±0.64 (n=33)	

a)平均値±標準偏差(分)
b)最小二乗平均値±標準誤差(分)
c)投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

(2)長期投与試験

特発性過眠症患者57例を対象にモダフィニル100~300mgを1日1回52週間投与した結果、日本語版エプワース眠気尺度(JESS)の合計スコアは投与後1週より減少し、以降ほぼ一定に推移した。また、全般改善度(CGI-C)の有効率(軽度改善以上)は52週時において100.0%(47/47例)であった。

副作用発現頻度は77.2%(44/57例)であり、主な副作用は頭痛29.8%(17/57例)、体重減少28.1%(16/57例)、口渇12.3%(7/57例)、動悸10.5%(6/57例)、悪心8.8%(5/57例)、初期不眠症、心拍数増加各7.0%(4/57例)、倦怠感、不安、浮動性めまい、頻脈、食欲減退、血圧上昇各5.3%(3/57例)であった[19]。

〈閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

(1)プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

CPAP療法を3ヵ月以上実施しているにもかかわらず眠気が残存する(エプワース眠気尺度(ESS)合計スコア11点以上)閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者114例を対象に、モダフィニル200mg又はプラセボを1日1回4週間投与した結果、主要評価項目であるエプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアの投与前からの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な減少が認められた。

副作用発現頻度はモダフィニル群で36.5%(19/52例)、プラセボ群で22.6%(14/62例)であり、モダフィニル群の主な副作用は頭痛11.5%(6/52例)、不眠症、動悸各3.8%(2/52例)であった[20,21]。

ESS合計スコアの変化

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

a)平均値±標準偏差
b)最小二乗平均値±標準誤差
c)投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

(2)長期投与試験

CPAP療法を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者114例を対象にモダフィニル100~300mgを1日1回52週間投与した結果、エプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアの推移は下表のとおりであった。

副作用発現頻度は52.6%(60/114例)であり、主な副作用は頭痛16.7%(19/114例)、動悸3.5%(4/114例)であった[22]。

ESS合計スコアの推移

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

平均値±標準偏差

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モダフィニルの詳細な作用機序は不明だが、以下の知見が得られている。

18.1.1 ラット、ネコ及びモルモットにおいて、視床下部及びその近傍における神経細胞の活性化[23]、GABAの遊離抑制作用[24~26]及びヒスタミン遊離作用[27,28]が認められた。

18.1.2 *In vitro*試験においてドパミン受容体に親和性を示さず[29]、ドパミントランスポーターに対する親和性(Ki=2.05μM)[30]も弱かった。しかしながら、ラットにおいて側坐核からのドパミン遊離作用[26]が認められており、GABA神経系を介した間接的な作用であることが示唆された。

18.2 覚醒促進作用

18.2.1 過眠症モデルであるナルコレプシー犬にモダフィニル5mg/kg、10mg/kgを静脈投与したとき、用量の増加に伴い覚醒時間が延長した[31]。

18.2.2 雄ラットにモダフィニル30mg/kg、100mg/kg、300mg/kgを腹腔内投与したとき、用量の増加に伴って覚醒時間が延長した。また、作用消失時に代償性のノンレム睡眠は認められなかった[32]。

18.2.3 睡眠時呼吸障害モデル犬にモダフィニル10mg/kgを静脈内投与したとき、総睡眠時間は短縮し、覚醒時間が延長した。また、睡眠潜時が有意に延長した[33]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

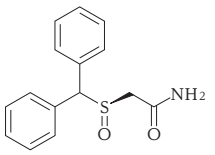
一般的名称:モダフィニル(Modafinil)

化学名:(*RS*)-2-(Diphenylmethylsulfinyl)acetamide

分子式:$C_{15}H_{15}NO_2S$

分子量:273.35

化学構造式:



及び鏡像異性体

性状:白色の結晶性の粉末である。
メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はアセトンに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点:約158℃(分解)

分配係数:15.43(pH1.2、1-オクタノール/水系)
15.16(pH6.8、1-オクタノール/水系)

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 特発性過眠症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

22. 包装

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

1)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
2)社内資料:国内第I相単回投与時の薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.9)
3)社内資料:国内第I相反復投与時の薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.10)
4)社内資料:国内第I相食事による影響の検討に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.1)
5)社内資料:反復経口投与時の薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.7)
6)社内資料:ヒトにおける代謝及び排泄の検討に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.8)
7)Robertson, P. et al.:Drug Metab Dispos. 2000;28:664-671
8)社内資料:腎機能障害患者における薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.15)
9)社内資料:肝機能障害患者における薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.16)
10)社内資料:高齢者における薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.17)
11)Wong, YN. et al.:J Clin Pharmacol. 1998;38:276-282
12)社内資料:クロミプラミン併用時の薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.21)
13)Groezinger, M. et al.:Clin Neuropharmacol. 1998;21:127-129
14)Robertson, P. et al.:Clin Pharmacol Ther. 2002;71:46-56
15)Le Cacheux, P. et al.:Presse Med. 1997;26:466
16)井上雄一　他:睡眠医療. 2007;1:85-97
17)井上雄一　他:臨床精神薬理. 2011;14:479-491
18)社内資料:特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相D.B.試験(2020年2月21日承認、CTD2.7.6.1)
19)社内資料:特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(2020年2月21日承認、CTD2.7.6.4)
20)Inoue, Y. et al.:J Clin Sleep Med. 2013;9:751-757
21)社内資料:閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした国内第Ⅲ相D.B.試験(2011年11月25日承認、CTD2.7.6.1)
22)社内資料:閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(2011年11月25日承認、CTD2.7.6.9)
23)Lin, JS. et al.:Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93:14128-14133
24)Tanganelli, S. et al.:Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1992;345:461-465
25)Ferraro, L. et al.:Neurosci Lett. 1996;220:5-8
26)Ferraro, L. et al.:Eur J Pharmacol. 1996;306:33-39
27)Ishizuka, T. et al.:Neurosci Lett. 2003;339:143-146
28)Ishizuka, T. et al.:Eur J Pharmacol. 2008;578:209-215
29)社内資料:神経伝達物質受容体等に対する親和性の検討に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.6.2.2.2)
30)社内資料:トランスポーターに対する親和性の検討に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.6.2.2.2)
31)Shelton, J. et al.:Sleep. 1995;18:817-826
32)Edgar, DM. et al.:J Pharmacol Exp Ther. 1997;283:757-769
33)Panckeri, KA. et al.:Sleep. 1996;19:626-631

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺ファーマ株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

25. 保険給付上の注意

25.1 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第42号(平成30年3月5日付)に基づき、投薬は1回30日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

＊26.2 販売元

田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.3 提携先

Cephalon

Ⓡ登録商標

2020年 8 月改訂（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
871179

貯法：室温保存
有効期間：3年

精神神経用剤
ペモリン錠
向精神薬（第三種）、処方箋医薬品注）

ベタナミン®錠10mg
ベタナミン®錠25mg
ベタナミン®錠50mg

BETANAMIN® Tablets

	承認番号	販売開始
錠10mg	21700AMX00095000	1969年 1 月
錠25mg	15400AMZ00782000	1981年 9 月
錠50mg	15400AMZ00783000	1981年 9 月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

SKK

1. 警告
海外の市販後報告において、重篤な肝障害を発現し死亡に至った症例も報告されていることから、投与中は定期的に血液検査等を行うこと。［8.3、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 過度の不安、緊張、興奮性、焦躁、幻覚、妄想症状、強迫状態、ヒステリー状態、舞踏病のある患者［中枢神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。］
2.2 重篤な肝障害のある患者［9.3.1、11.1.1 参照］
2.3 閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］
2.4 甲状腺機能亢進のある患者［循環器系に影響を及ぼすおそれがある。］
2.5 不整頻拍、狭心症、動脈硬化症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
2.6 てんかん等の痙攣性疾患の患者［痙攣閾値を低下させるおそれがある。］
2.7 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベタナミン錠10mg	ベタナミン錠25mg	ベタナミン錠50mg
有効成分	1錠中ペモリン 10mg	1錠中ペモリン 25mg	1錠中ペモリン 50mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースCa、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg		

3.2 製剤の性状

販売名		ベタナミン錠10mg	ベタナミン錠25mg	ベタナミン錠50mg
色・剤形		片面に割線を有する白色の錠剤		
外形	表			
	裏			
	側面			
直径		7.0mm	8.0mm	9.0mm
厚さ		2.7mm	3.0mm	3.4mm
重量		135mg	190mg	275mg
識別コード		Sc103	Sc104	Sc105

4. 効能又は効果

〈ベタナミン錠10mg〉
○ 軽症うつ病、抑うつ神経症
○ 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善
ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

〈ベタナミン錠25mg、50mg〉
次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善
ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

6. 用法及び用量

〈軽症うつ病、抑うつ神経症〉
軽症うつ病、抑うつ神経症にはペモリンとして通常成人1日10～30mgを朝食後経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患〉
ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患にはペモリンとして通常成人1日20～200mgを朝食後、昼食後の2回に分割経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 大量投与により、覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けること。
8.2 投与後15～30分で、一過性に逆説的傾眠を生じることがあるので、投与には十分に注意すること。
8.3 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。［1.、11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 てんかんの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させるおそれがある。
9.1.2 高血圧の患者
血圧を上昇させるおそれがある。
9.1.3 開放隅角緑内障の患者
抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
本剤は主に腎で排泄されるため副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。［2.2、11.1.1 参照］
9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者
肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。［11.1.1 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。
9.7 小児等
外国で小児への投与により致死的な急性肝不全が起こったとの報告、また、長期投与により発育抑制があらわれたとの報告がある。
9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧剤	昇圧剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の交感神経刺激作用によると考えられる。
MAO阻害剤	MAO阻害剤の作用を増強するおそれがある。	
グアネチジン	降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤が交感神経遮断作用に拮抗すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝障害（頻度不明）

肝不全を起こすことがある。［1.、2.2、8.3、9.3.1、9.3.2 参照］

11.1.2 薬物依存（頻度不明）

長期投与により薬物依存を生じることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			発疹
精神神経系	不眠	焦躁感、頭痛、逆説的傾眠、肩こり、不安	めまい、幻覚、興奮、刺激性、運動亢進
消化器	口渇	食欲不振、嘔気、便秘、胃部不快感	
循環器		頻脈、心悸亢進	
その他		発汗、疲労	発熱

注）発現頻度は副作用頻度調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

頻脈、幻覚、激越、情動不安などがあらわれることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌ、サルを用いた動物実験で、経口投与により涙中のリゾチーム活性の低下、角膜の混濁、潰瘍が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善〉

17.1.1 国内一般臨床試験

ナルコレプシー28例、近縁傾眠疾患13例の計41例を対象とした臨床試験の結果（投与法：1日20～500mg朝・昼2回分割投与、2週～7年5カ月）、全般改善率は、71.4%（著効+有効）であった。症状別では、ナルコレプシーの4主徴のうち、特に睡眠発作及び傾眠傾向、精神的弛緩に高い改善率が得られた[1]。

副作用発現頻度は61.0%（25/41例）であった。主な副作用は、夜間入眠困難22.0%（9/41例）、口渇14.6%（6/41例）、食欲減退12.2%（5/41例）、頭痛12.2%（5/41例）、胃症状9.8%（4/41例）であった。

注）本剤のナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患における承認された用法及び用量は、通常成人1日20～200mgを朝食後、昼食後の2回に分割経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、中枢神経系のドーパミン作動性ニューロンの神経終末でのドーパミン取り込み阻害による神経伝達促進作用を有する[2]。

18.2 ナルコレプシー及び近縁傾眠疾患に対する作用

ナルコレプシー及び近縁傾眠疾患に対して、覚醒作用、全般的精神賦活作用、大脳皮質の賦活作用と脳幹の鎮静作用を有する[3)-10)]（ラット、マウス、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒト［健康成人］）。

18.3 うつ病、うつ状態に対する作用

うつ病、うつ状態に対して、中枢興奮作用に基づく抗うつ作用を有する[11]（マウス）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペモリン（Pemoline）

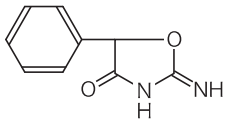
化学名：2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinone

分子式：$C_9H_8N_2O_2$

分子量：176.17

性　状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。
本品は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、酢酸（100）に溶けにくく、水、無水酢酸、エタノール（95）、アセトン又はクロロホルムにほとんど溶けない。
本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

構造式：



融　点：245～248℃

22. 包装

〈ベタナミン錠10mg〉
100錠（PTP10錠×10）
〈ベタナミン錠25mg〉
100錠（PTP10錠×10）
〈ベタナミン錠50mg〉
100錠（PTP10錠×10）

23. 主要文献

1）本多　裕：新薬と臨牀. 1978；27：1017-1037
2）高橋康郎：日病薬誌. 1994；30（12）：1397-1402
3）Dren AT, et al.：Pharmacologist. 1969；11：264
4）Dren AT, et al.：Fed Proc. 1969；28：641
5）Hartmann E：Biol Psychiatry. 1969；1：243-257
6）Rojas-Ramirez JA, et al.：Int J Neuropharmac. 1969；8：177-180
7）Lienert GA, et al.：Arzneim-Forsch. 1957；7：436-439
8）Schmidt L：Arzneim-Forsch. 1956；6：423-426
9）Tomasi L, et al.：Psychopharmacologia（Berl）. 1974；34：155-162
10）Boissier JR, et al.：Therapie. 1967；XXII：1307-1316
11）Lee CM, et al.：J Med Chem. 1976；19：731-733

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所　コンタクトセンター
〒461-8631　名古屋市東区東外堀町35番地
TEL　0120-19-8130　FAX（052）950-1305

25. 保険給付上の注意

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正）に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社 三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地　〒461-8631

＊＊2025年9月改訂（第3版）
＊2024年2月改訂（第2版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

最新の添付文書を参照すること

047001-7

日本標準商品分類番号
871179

承認番号	22100AMX01357000
販売開始	1958年11月

中枢神経刺激剤
メチルフェニデート塩酸塩錠

リタリン®錠10mg

Ritalin® tablets 10mg

劇薬、向精神薬（第一種）、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤の投与は、ナルコレプシーの診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 過度の不安、緊張、興奮性のある患者［中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。］
2.2 閉塞隅角緑内障の患者［眼圧を上昇させるおそれがある。］
2.3 甲状腺機能亢進のある患者［循環器系に影響を及ぼすことがある。］
2.4 不整頻拍、狭心症のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.6 運動性チック、Tourette症候群の患者又はその既往歴・家族歴のある患者［症状を悪化又は誘発させることがある。］
2.7 重症うつ病の患者［抑うつ症状が悪化するおそれがある。］
＊2.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者［血圧を上昇させるおそれがある。］
2.9 モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リタリン錠10mg
有効成分	1錠中メチルフェニデート塩酸塩10mg
添加剤	乳糖、第三リン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸二水素カルシウム、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	リタリン錠10mg		
性状	白色の割線入りの素錠		
外形			
識別コード	CG 202		
大きさ（約）	直径：7.0mm　厚さ：2.6mm　質量：0.14g		

4. 効能又は効果

ナルコレプシー

6. 用法及び用量

メチルフェニデート塩酸塩として、通常成人1日20～60mgを1～2回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けさせること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者又は家族等に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用法について指導すること。
8.2 本剤を長期間投与する場合には、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。
8.3 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。［9.1.3参照］
8.4 視覚障害の症状（視調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。
8.5 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。
8.6 めまい、眠気、視覚障害等が発現するおそれがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん又はその既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させるおそれがある。

9.1.2 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者

本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。

9.1.3 高血圧の患者、心不全、心筋梗塞を起こしたことのある患者

血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある。［8.3参照］

9.1.4 脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）のある患者又はその既往歴のある患者

これらの症状を悪化又は再発させることがある。

9.1.5 精神系疾患（統合失調症、精神病性障害、双極性障害）のある患者

行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者

慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある。

9.1.7 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者

因果関係は確立していないが、本剤を含む中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある。

9.1.8 開放隅角緑内障の患者

眼圧を上昇させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ウサギ）において大量投与（200mg/kg/日）により催奇形性（二分脊椎）が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでメチルフェニデートが、乳汁中に移行するとの報告がある。

®登録商標

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.7.2 本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。小児に本剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン（エフピー） ラサギリン（アジレクト） サフィナミド（エクフィナ）［2.9参照］	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。 MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者には本剤を投与しないこと。	脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧剤	昇圧作用を増強させることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	クマリン系抗凝血剤の半減期を延長させる。
抗痙攣剤 フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	抗痙攣剤の作用が増強されることがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン　等	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用が増強されることがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン	本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。
クロニジン ［15.1.1参照］	本剤との併用により、突然死の報告がある。	機序は不明である。
アルコール	精神神経系の副作用が増強されることがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 剥脱性皮膚炎（頻度不明）

11.1.2 狭心症（頻度不明）

11.1.3 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

発熱、高度の筋硬直、CK上昇等があらわれることがあるので、このような場合には体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害（血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中）（頻度不明）

11.1.5 肝不全、肝機能障害（いずれも頻度不明）

肝不全（急性肝不全等）、肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

		5%以上	5%未満	頻度不明
＊＊	過敏症	—	発疹	血管浮腫、紅斑、耳介腫脹
＊＊	眼	—	—	視調節障害、霧視、複視、散瞳、眼圧上昇
＊＊	精神神経系	頭痛・頭重、注意集中困難、神経過敏、不眠、眠気、リビドー障害	不安、焦燥、易怒・攻撃的、行為心迫、うつ状態、幻覚、妄想、めまい、振戦	興奮、チック、舞踏病様症状、Tourette症候群、ジスキネジア、痙攣、常同症、運動亢進、中毒性精神障害[注1)]、作用消失後の眠気、抑制、不快感、けん怠感、自殺念慮又は企図、うつ病、吃音、歯ぎしり、易刺激性、感情不安定、怒り、気分変化、気分動揺、過覚醒、躁病、失見当識、無感情、錯乱状態、強迫性障害
	消化器	口渇、食欲不振、胃部不快感、便秘	悪心・嘔吐、下痢、口内炎	—
	循環器	心悸亢進、不整脈	頻脈、血圧上昇、血圧下降	—
＊＊	血液	—	—	血小板減少性紫斑、白血球減少、血小板減少、貧血、汎血球減少症
	肝臓	—	—	黄疸、肝機能検査値の異常（AST・ALT・ALP上昇等）
＊＊＊	呼吸器	—	呼吸困難	鼻出血、咽喉頭疼痛
＊＊＊	生殖器	—	—	持続勃起症、女性化乳房、勃起不全
＊＊	筋骨格系	筋緊張	関節痛	筋攣縮
＊＊	全身	—	胸部圧迫感、胸痛	疲労、発熱
＊＊	その他	排尿障害、発汗	—	体重減少、頻尿、脱毛、レイノー現象

注1）このような場合には中枢抑制剤（睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬）の投与等適切な処置を行うこと。

注2）発現頻度は承認時以降の副作用頻度調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

主に中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経興奮に起因する次の諸症状

嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣（昏睡を続発することがある）、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥

13.2 処置

自己損傷の防止、過刺激症状をさらに悪化させる外部刺激の排除に留意。

徴候、症状がそれほど重篤でなく、患者に意識がある場合には催吐あるいは胃洗浄によって胃内容物を除去する。重篤な場合は胃洗浄の前に短時間作用型バルビツール酸系薬剤を用量に注意し投与する。又は活性炭や下剤の投与を行う。高熱に対しては物理的な解熱処置をとる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 因果関係は確立していないが、本剤とクロニジンとの併用により、突然死が報告されている。［10.2参照］

15.1.2 適応外疾患（注意欠陥多動性障害（ADHD））に対する投与で、全身痙攣が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 メチルフェニデートの長期発癌性試験の結果、F344/Nラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F1マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、60mg/kg/day投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられている。

15.2.2 メチルフェニデートは*Salmonella typhimurium*を用いたAmes試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に^{14}C-メチルフェニデート塩酸塩を経口投与した研究では、血漿中^{14}Cが最高濃度を示すのは投与後約2時間で、この^{14}Cは主に代謝産物によるものである[1)]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

投与後8、48時間での尿中排泄率はそれぞれ50、90%であり、糞中には極く少量しか排泄されない。

尿中の主要代謝産物は脱エステル化体で、投与量の80%を占めている。^{14}Cの半減期は尿中排泄率より計算して7時間である[1]（外国人のデータ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

一般臨床試験において、ナルコレプシーに対する有効率は89.6%（95/106）であった。

また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

メチルフェニデートは、シナプス前終末でのドパミン及びノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙のドパミン及びノルアドレナリン濃度を上昇させて神経系の興奮性を高めるものと考えられているが[2～4]、ナルコレプシーの治療効果における詳細な作用機序は十分に解明されていない。

18.2 中枢神経刺激作用

マウス、ラット、ウサギ、イヌにおいてメチルフェニデート塩酸塩0.5～5mg/kgの経口又は非経口的投与により運動の亢進、攻撃的行動、闘争的衝動等の中枢性興奮症状が認められている[5]。

18.3 自発運動に及ぼす影響

マウスにメチルフェニデート塩酸塩15mg/kgを経口投与し、振動カゴを用いて観察した実験では投与1時間後に未処置群の4倍の運動量を示し、またラットによる回転カゴ実験において10mg/kgを経口投与した場合には著明な自発運動の亢進が認められている[5]。

メチルフェニデート塩酸塩の運動亢進作用はその強さ及び持続性においてメタンフェタミン、カフェインのほぼ中間であることが認められている[5,6]。

18.4 睡眠に及ぼす影響

REM型ナルコレプシーの患者（13例）にメチルフェニデート塩酸塩（10～40mg）を投与し、同じ日の午前（無投薬）と午後（試験薬投与後）の2回反復して1時間のポリグラフィを行い両記録を比較した結果、覚醒維持機能の指標となる入眠前覚醒持続時間（入眠潜時）が3.5倍に延長し強力な覚醒作用を持つことが認められている。また、REM睡眠抑制効果の指標となる入眠時REM期の持続時間の短縮が認められ、REM睡眠抑制作用の存在が示されている[7]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

メチルフェニデート塩酸塩（Methylphenidate Hydrochloride）

化学名

Methyl*α*-phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

分子式

$C_{14}H_{19}NO_2$・HCl

分子量

269.77

性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

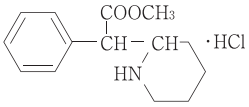
水又はメタノールに溶けやすく、酢酸（100）、エタノール（95）又はクロロホルムにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、無水酢酸又はアセトンに溶けにくく、酢酸エチルに極めて溶けにくい。

本品の水溶液（1→20）のpHは3.5～5.0である。

本品の水溶液（1→20）は旋光性がない。

融点：約205℃（分解）

化学構造式



20．取扱い上の注意

瓶開封後は、湿気を避けて保存すること。

21．承認条件

本剤の投与が、ナルコレプシーの診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22．包装

100錠［瓶、バラ］

500錠［瓶、バラ］

23．主要文献

1）Faraj,B.A.et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther.1974;191（3）:535-547 ［19740440］

2）Volkow ND.et al.：Eur.Neuropsychopharmacol.2002;12（6）:557-566 ［20180571］

3）Berridge CW.et al.：Biol.Psychiatry.2006;60（10）:1111-1120 ［20200416］

4）Hannestad J.et al.：Biol.Psychiatry.2010;68（9）:854-860 ［20200417］

5）Meier R.et al.：Klin.Wochenschr.1954;32（15）:445-450 ［19980318］

6）高木敬次郎ほか：薬学雑誌. 1967;87（7）:837-843［19670077］

7）高橋康郎ほか：精神薬療基金研究年報.1977;9:201-209［19770591］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

25．保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬期間は1回30日間分を限度とされています。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

（19）

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 10
1.8.2.1 効能又は効果（案） 10
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 10
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 13
1.8.3.1 用法及び用量（案） 13
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 13
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 15
1.8.4.1 禁忌 15
1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意 15
1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意 16
1.8.4.4 重要な基本的注意 16
1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意 17
1.8.4.6 相互作用 18
1.8.4.7 副作用 20
1.8.4.8 適用上の注意 21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

2026年X月（第1版）

日本標準商品分類番号
87119

オレキシン2受容体選択的作動薬

貯法：室温保存

有効期間：2年

オベポレクストン錠

オーゼイフル錠0.5mg
オーゼイフル錠1mg
オーゼイフル錠2mg

ORZEYFUL tablets 0.5mg, 1mg & 2mg

	オーゼイフル錠0.5mg	オーゼイフル錠1mg	オーゼイフル錠2mg
承認番号			
販売開始			

規制区分：処方箋医薬品[注)]

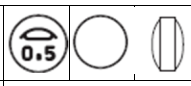
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 クラリスロマイシン含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、エンシトレルビルフマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者［10.1、16.7.1参照］

2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1、16.6.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

	
直径（mm）	約6.2
厚さ（mm）	約3.6
質量（mg）	約105

直径（mm）	約6.2
厚さ（mm）	約3.6
質量（mg）	約105

直径（mm）	約6.2
厚さ（mm）	約3.6
質量（mg）	約105

4. 効能又は効果

ナルコレプシータイプ1

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オーゼイフル錠0.5mg	オーゼイフル錠1mg	オーゼイフル錠2mg
有効成分	1錠中 オベポレクストン0.5mg	1錠中 オベポレクストン1mg	1錠中 オベポレクストン2mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、沈降炭酸カルシウム、三二酸化鉄		
	黄色三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄	－

3.2 製剤の性状

販売名	オーゼイフル錠0.5mg			オーゼイフル錠1mg			オーゼイフル錠2mg		
剤形	フィルムコーティング錠			フィルムコーティング錠			フィルムコーティング錠		
色調	淡橙色			橙色			濃赤色		
識別コード	0.5			1			2		
形状	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の投与は、ナルコレプシータイプ1に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。

5.2 ナルコレプシータイプ1の診断は、ICSD[注)]の診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注）ICSD：International Classification of Sleep Disorders（睡眠障害国際分類）

6. 用法及び用量

通常、成人にはオベポレクストンとして1mgを1日2回経口投与する。起床時に1回目の投与を行い、3時間から5時間後に2回目の投与を行う。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、2mgを1日2回に増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与量を増加した場合に、不眠症、頻尿等の副作用の発現頻度が増加するおそれがある。オベポレクストンとして2mgを1日2回に増量した場合は、有効性及び副作用の状況を踏まえ、減量も含め適

切な用量を考慮すること。

7.2 中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、オベポレクストンの血漿中濃度が上昇し、不眠症、頻尿等の副作用の発現頻度が増加するおそれがあるため、オベポレクストンとして 0.5mg を 1 日 2 回経口投与とすること。［10.2、16.7.2 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 ナルコレプシーあるいは本剤の影響により、覚醒レベルが正常に復さない可能性がある。日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行うとともに、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。

8.2 投与中止による影響は、比較臨床試験において体系的に評価していない。投与を中止した後、患者の状態を観察することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アルコール又は薬物乱用の既往歴のある者

本剤投与中は注意深く観察し、本剤の誤用又は乱用の兆候（投与量の増加及び薬物探索行動等）がないか確認すること。本剤は乱用の可能性がある。［17.3.1 参照］

9.1.2 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者

膀胱筋を収縮又は緊張させ、排尿障害を悪化させるおそれがある。

9.1.3 過活動性膀胱や尿路感染症を合併している患者

頻尿や尿意切迫等の症状を悪化させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

本剤を投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.2、16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳中のラットに本剤 100mg/kg を単回投与したとき乳汁中への移行が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン含有製剤 （クラリス）（クラリシッド）（ボノサップ） イトラコナゾール （イトリゾール） ボリコナゾール （ブイフェンド） ポサコナゾール （ノクサフィル） リトナビル含有製剤 （ノービア） （カレトラ） （パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸 （ゾコーバ） コビシスタット含有製剤 （ゲンボイヤ） （シムツーザ） （プレジコビックス） セリチニブ （ジカディア） ［2.1、16.7.1 参照］	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A 阻害剤 ベラパミル ジルチアゼム フルコナゾール等 ［7.2、16.7.2 参照］	本剤の作用が増強するおそれがあるので、併用する場合、本剤を減量すること。	これらの薬剤との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する。
グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分により本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等 ［16.7.3、16.7.4参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導する。これらの薬剤との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
精神神経系	不眠症（55.6%）	錯感覚	
消化器	流涎過多		
泌尿器	頻尿（54.0%）、尿意切迫（16.7%）	尿失禁	
臨床検査		血圧上昇	心拍数増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

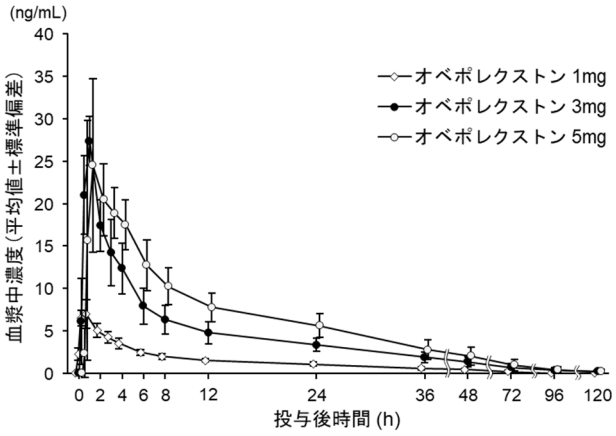
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にオベポレクストン1mg、3mg又は5mgを空腹時に単回経口投与したとき[注)]のオベポレクストンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



単回経口投与後のオベポレクストンの血漿中濃度推移

健康成人におけるオベポレクストン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	1mg (n=6)	3mg (n=6)	5mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	7.162（19.0）	27.24（10.5）	24.98（33.8）
t_{max} (h)	0.60 (0.60, 1.08)	1.00 (1.00, 1.00)	1.50 (1.00, 6.00)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	78.07（25.6）	262.6（25.7）	371.1（24.5）
$t_{1/2z}$ (h)	18.88（37.2）	20.73（48.5）	17.90（37.8）

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{inf}：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期
幾何平均値（幾何CV%）、ただしt_{max}は中央値（最小値，最大値）

16.1.2 反復投与

ナルコレプシータイプ1患者集団にオベポレクストン1mg又は2mgを3時間間隔で1日2回反復経口投与したときのオベポレクストンの定常状態における曝露量パラメータを母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより推定した結果は以下のとおりであった[2)]。

ナルコレプシータイプ1患者集団におけるオベポレクストン反復経口投与後の定常状態における曝露量パラメータ

	1mgBID	2mgBID
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	12.8	25.4
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	4.69	9.4
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	7.25	14.5

BID：オベポレクストンを3時間間隔で1日2回経口投与
$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血漿中濃度、
$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度
いずれも中央値

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に高脂肪・高カロリー食を摂取後にオベポレクストン2mgを単回経口投与したとき[注)]、空腹時に単回経口投与したときと比較して、オベポレクストンのC_{max}は3%低く、AUC_{last}及びAUC_{inf}は

それぞれ5%及び6%大きかった[3]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

オベポレクストンの定常状態における見かけの分布容積は約325L（個体間変動：19.0%）であった[2]。

16.3.2 タンパク結合率

ヒト血漿中における[^{3}H]オベポレクストンのタンパク結合率は高く（96%超）、濃度非依存的であった（*in vitro*）[4]。

16.3.3 血球移行性

ヒトにおける血液－血漿中濃度比は0.61～0.90であった[5]（外国人データ）。

16.4 代謝

オベポレクストンは主に肝臓でのCYP3A4を介した代謝によって消失する（*in vitro*）[6]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に[^{14}C]オベポレクストン25mgを単回経口投与したとき[注)]、総放射能の80.5%が糞便中に、11.0%が尿中に排泄された。未変化体の尿中排泄率は1%未満であった[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

オベポレクストン2mgを3時間の間隔を空けて2回（計4mg）経口投与したとき、透析を受けていない重度の腎機能障害（eGFR：30mL/min未満）を有する被験者では、正常な腎機能（eGFR：90mL/min以上）を有する被験者と比較して、オベポレクストンのC_{max}は16%低く、AUC_{inf}は45%大きかった[7]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

オベポレクストン2mgを3時間の間隔を空けて2回（計4mg）経口投与したとき、軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、オベポレクストンのC_{max}は16%高く、AUC_{inf}は38%大きかった。また、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、オベポレクストンのC_{max}は17%低く、AUC_{inf}は15%大きかった[8]（外国人データ）。[2.2、9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回17日間反復経口投与し、イトラコナゾールの投与4日目にオベポレクストン1mgを単回経口投与したとき、オベポレクストン単独投与時と比較して、オベポレクストンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ67%及び643%増加し、終末相における消失半減期は357%延長した[9]（外国人データ）。[2.1、10.1参照]

16.7.2 フルコナゾール

フルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）400mgを単回経口投与後に200mgを1日1回7日間反復経口投与し、フルコナゾール200mgの投与3日目にオベポレクストン10mgを単回経口投与したとき[注)]、オベポレクストン単独投与時と比較して、オベポレクストンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ50%及び187%増加し、終末相における消失半減期は78%延長した[9]（外国人データ）。[7.2、10.2参照]

16.7.3 フェニトイン

フェニトイン（強いCYP3A誘導剤）100mgを1日3回18日間反復経口投与し、フェニトインの投与14日目にオベポレクストン10mgを単回経口投与したとき[注)]、オベポレクストン単独投与時と比較して、オベポレクストンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ56%及び81%減少した[9]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

シメチジン（弱いCYP3A阻害剤）400mgを1日3回、エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）（国内未承認薬）600mgを1日1回、又はモダフィニル（弱いCYP3A誘導剤）200mgを1日1回反復経口投与し、オベポレクストン2mgを3時間の間隔を空けて1日2回反復経口投与したとき、オベポレクストン単独投与時と比較して、シメチジン（弱いCYP3A阻害剤）との併用時にはオベポレクストンの$C_{max,ss}$及び$AUC_{24,ss}$はそれぞれ15%及び22%増加し、エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）との併用時にはオベポレクストンの$C_{max,ss}$及び$AUC_{24,ss}$はそれぞれ55%及び73%減少し、モダフィニル（弱いCYP3A誘導剤）との併用時にはオベポレクストンの$C_{max,ss}$及び$AUC_{24,ss}$はそれぞれ19%及び27%減少すると予測された[10]。[10.2参照]

注）本剤の承認された用法及び用量は1～2mgを1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

（jRCT2051240083）

睡眠障害国際分類（ICSD-3又はICSD-3-TR）の基準によりナルコ

レプシータイプ1と診断された16歳以上の患者168例（うち日本人患者は25例）を対象に無作為化を行い、プラセボ、本剤1mg、又は本剤2mgを1日2回、12週間投与した。投与時間は、1回目の投与は朝（午前10時まで）、2回目の投与は1回目の投与から3時間以上空けた午後1時までとされた。

主要評価項目である覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時の12週時におけるベースラインからの変化量は、以下のとおりであり、本剤各群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められた。また、副次的評価項目であるエプワース眠気尺度（ESS）の合計スコアの12週時におけるベースラインからの変化量及び12週時における1週間あたりのカタプレキシー発現率（WCR）は、以下のとおりであった[11]。

MWTによる平均睡眠潜時[注1)]のベースラインからWeek 12までの変化量（FAS）

	ベースライン	Week 12	ベースラインからWeek 12までの変化量［95%CI］[注2),注3)]	プラセボ群との群間差［95%CI］[注2),注3)]	p値[注4)]
プラセボ群	5.11±6.78 (41)	4.52±7.56 (36)	-1.32 [-4.27, 1.62]	-	-
本剤1mg BID群	5.50±7.69 (59)	19.30±11.36 (56)	12.51 [9.99, 15.02]	13.83 [10.23, 17.44]	<0.001
本剤2mg BID群	4.41±5.52 (66)	21.76±9.77 (62)	15.87 [13.51,18.24]	17.20 [13.66, 20.73]	<0.001

平均値±標準偏差（評価例数）
単位：分、BID：本剤を3時間間隔で1日2回経口投与
注1）1日4回のMWTによる睡眠潜時の平均値。1回目の治験薬投与を8時とし、MWTの測定時間は10、12、14及び16時とされた。
注2）最小二乗平均値
注3）評価時点（Week 8、Week 12）、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの平均睡眠潜時、及びEDCに基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とし、共分散構造をUnstructuredとしたMMRMに基づき算出。欠測値はプラセボ群に基づき多重補完された。
注4）検定の多重性はグラフィカルアプローチにより調整され、結果として本剤1mg BID群とプラセボ群の比較では有意水準両側2%、本剤2mg BID群とプラセボ群の比較では有意水準両側3%で帰無仮説が棄却された。

ESS合計スコアのWeek 12におけるベースラインからの変化量（FAS）

	ベースライン	Week 12	ベースラインからWeek 12までの変化量［95%CI］[注1),注2)]	プラセボ群との群間差［95%CI］[注1),注2)]
プラセボ群	18.2±3.61 (41)	16.5±5.34 (36)	-1.42 [-2.97, 0.14]	-
本剤1mg BID群	18.2±2.63 (61)	8.3±4.64 (57)	-9.42 [-10.75, -8.08]	-8.00 [-9.87, -6.13]
本剤2mg BID群	19.0±3.22 (66)	7.0±4.41 (64)	-11.17 [-12.38, -9.95]	-9.75 [-11.59, -7.90]

平均値±標準偏差（評価例数）
BID：本剤を3時間間隔で1日2回経口投与
注1）最小二乗平均値
注2）評価時点（Week 8、Week 12）、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインのESSスコア、及びEDCに基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とし、共分散構造をUnstructuredとしたMMRMに基づき算出。欠測値はプラセボ群に基づき多重補完された。

Week 12におけるWCR（FAS）

	Week 12におけるWCR	Week 12におけるWCRの比（本剤群vsプラセボ群）
プラセボ群	34.04［22.70, 51.06］(41)	-
本剤1mg BID群	11.50［7.33, 18.03］(61)	0.34［0.20, 0.57］
本剤2mg BID群	12.80［9.24, 17.71］(66)	0.38［0.23, 0.61］

週あたりの発現率［95%CI］（評価例数）
BID：本剤を3時間間隔で1日2回経口投与
負の二項分布に基づく対数リンク関数を用いた一般化推定方程式モデルを使用した。モデルには、評価時点、投与群、投与群－評価時点間の交互作用、ベースラインのWCR、ナルコレプシー薬の使用歴を固定効果として含めた。作業相関行列は複合対称（exchangable）とされ、欠測値はプラセボ群に基づき多重補完された。

副作用発現頻度は本剤1mg BID群76.7%（46/60例）及び本剤2mg BID群80.3%（53/66例）であった。主な副作用（本剤1mg BID群、本剤2mg BID群）は、不眠症〔53.3%（32/60例）、56.1%（37/66例）〕、頻尿〔53.3%（32/60例）、54.5%（36/66例）〕、尿意切迫〔15.0%（9/60例）、18.2%（12/66例）〕、流涎過多〔8.3%（5/60例）、6.1%（4/66例）〕及び頭痛〔3.3%（2/60例）、7.6%（5/66例）〕であった[11]。

17.1.2 国際共同長期継続投与試験（jRCT2031230135）

先行する第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験を完了したナルコレプシータイプ1及びナルコレプシータイプ2患者[注1)]を対象にオベポレクストンを1日投与量として1mg～7mg、1日1回又は1日2回投与した[注2)]。主目的である長期安全性の評価において、ナルコレプシータイプ1患者を対象とした中間解析〔356例（うち日本人患者は25例）〕時点の、本剤群での副作用発現頻度は36.8%（131/356例）で、主な副作用は、頻尿14.3%（51/356例）、不眠症12.4%（44/356例）及び尿意切迫9.6%（34/356例）であった[12]。

17.3 その他

17.3.1 薬物乱用の可能性

レクリエーションドラッグを使用している健康成人50例にオベポレクストン6mg、18mg及び30mgを単回投与したとき[注2)]の乱用可能性をフェンテルミン（国内未承認薬）75mgと比較して評価した。オベポレクストン6mg群における薬物嗜好性はフェンテルミン75mg群と比較して低く、オベポレクストン18mg群及び30mg群における薬物嗜好性はフェンテルミン75mg群と同程度であることが示された。オベポレクストン群で認められた乱用に関連する副作用の発現頻度は、多幸気分〔プラセボ群0%、オベポレクストン群4.0%（2/50例、いずれも30mg群）及びフェンテルミン群4.1%

（2/49 例）〕並びにびくびく感〔プラセボ群 0%、オベポレクストン群 2.0%（1/50 例、18mg 群）及びフェンテルミン群 0%〕であった[13]（外国人データ）。[9.1.1 参照]

注 1）本剤の承認された効能又は効果は「ナルコレプシータイプ 1」である。

注 2）本剤の承認された用法及び用量は 1～2mg を 1 日 2 回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オベポレクストンはオレキシン 2 受容体選択的作動薬である。神経ペプチドであるオレキシンは、オレキシン受容体を活性化することにより、覚醒、睡眠や注意力を調節している。ナルコレプシータイプ 1 は、脳内でオレキシン産生細胞が脱落することで発症する。オレキシン 2 受容体を活性化することにより、オベポレクストンは、持続的な覚醒を促進し、カタプレキシーを含む異常な急速眼球運動（REM）睡眠関連の症状を軽減させる[14]。

18.2 ナルコレプシーの諸症状に対する作用

多層性睡眠構造のマウスや単層性睡眠構造のサルにおいて、オベポレクストンは覚醒を促進した。さらにオベポレクストンは、オレキシン神経細胞を特異的に欠損させたナルコレプシーモデルマウスにおいて、用量依存的に覚醒時間を延長して覚醒の断片化を改善するとともに、カタプレキシー様症状を抑制した[14]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

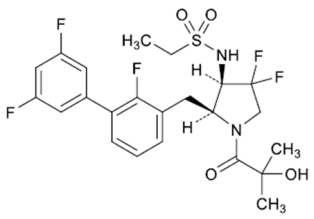
一般名：オベポレクストン（Oveporexton）〔JAN〕

化学名：*N*-{(2*S*,3*R*)-4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,3′,5′-trifluoro-[1,1′-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}ethane-1-sulfonamide

分子式：$C_{23}H_{25}F_5N_2O_4S$

分子量：520.51

化学構造式：



性状：白色～ほとんど白色の粉末

融点：137℃

22. 包装

〈オーゼイフル錠 0.5mg〉

PTP 100 錠（10 錠×10）

〈オーゼイフル錠 1mg〉

PTP 100 錠（10 錠×10）

〈オーゼイフル錠 2mg〉

PTP 100 錠（10 錠×10）

23. 主要文献

1）オベポレクストンの臨床薬物動態試験成績（2026 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.3）

2）オベポレクストンの薬物動態特性（母集団薬物動態解析）（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.4）

3）オベポレクストンの食事の影響試験成績（2026 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.7）

4）オベポレクストンの非臨床薬物動態試験成績①（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4）

5）オベポレクストンのマスバランス試験成績（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1）

6）オベポレクストンの非臨床薬物動態試験成績②（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.5）

7）オベポレクストンの腎機能障害の影響試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5）

8）オベポレクストンの肝機能障害の影響試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.4）

9）オベポレクストンの薬物相互作用試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.6）

10）オベポレクストンの薬物相互作用（生理学的薬物速度論モデル解析）（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.6）

11）オベポレクストンの国際共同第Ⅲ相試験成績（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.10）

12）オベポレクストンの国際共同長期継続投与試験成績（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.12）

13）オベポレクストンの薬物乱用の可能性に関する試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.13）

14）オベポレクストンの非臨床薬理試験成績（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

ナルコレプシータイプ 1

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

Oveporexton（TAK-861）は、脳移行性を有する新規のオレキシン 2 受容体（OX2R）選択的作動薬（低分子化合物）であり、OX2R に対して選択的に作用し、オレキシン（OX）神経ペプチドと同様に OX 受容体を活性化することにより、覚醒、睡眠及び注意力を調節する。また、oveporexton は OX2R を活性化することにより覚醒状態の持続を促進し、カタプレキシーを含む異常な急速眼球運動（REM）睡眠関連症状を減少させる。

Oveporexton のナルコレプシータイプ 1（NT1）に対する有効性は、NT1 患者を対象とした 4 つの完了した臨床試験〔国際共同第 1 相プラセボ対照試験（TAK-861-1001 試験）、国際共同第 2 相プラセボ対照試験（TAK-861-2001 試験）、国際共同第 3 相プラセボ対照試験（TAK-861-3001 試験）並びに海外第 3 相プラセボ対照試験（TAK-861-3002 試験）〕及び 1 つの実施中の臨床試験〔国際共同第 2/3 相長期継続投与試験（TAK-861-2003 試験）〕の成績により評価した。以下に第 2 相試験及び第 3 相試験で得られた NT1 の各症状に対する有効性成績を要約した。

日中の過度の眠気（EDS）

Oveporexton 1 mg 1 日 2 回（BID）群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）で、Week 8（第 2 相試験）及び Week 12（第 3 相試験）において、覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時及びエプワース眠気尺度（ESS）合計スコアにプラセボ群と比較して統計学的に有意（MWT：いずれも $p<0.001$、ESS：いずれも $p<0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められ、多くの被験者が正常範囲を達成した。

EDS に対する良好な影響は最も早い評価時点から認められ、MWT（第 2 相試験：Week 4、第 3 相試験：Week 8）及び ESS 合計スコア（第 2 相試験：Week 2、第 3 相試験：Week 4）のいずれについても、投与開始後の初回評価時点で明確な改善が認められた。

カタプレキシー

Oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）において、Week 8（第 2 相試験）及び Week 12（第 3 相試験）に、1 週間あたりのカタプレキシー発現率（WCR）の発現率の比（IRR）（oveporexton 群／プラセボ群）が統計学的に有意（第 2 相試験：$p=0.011$、第 3 相試験の両用量群：$p<0.001$）かつ臨床的に意味のある低値を示した（IRR <0.4）。

WCR に対する効果は、各試験における最も早い評価時点で認められ、WCR の初回評価である Week 2〔最初の 2 週間（Day 1～14）に報告されたエピソード数から算出〕において、明確な改善が認められた。

第 2 相試験の Week 8 及び第 3 相試験の Week 12 では、oveporexton 群の方が一貫してカタプレキシーエピソードの 1 週間あたりの未発現日数が多く、その中央値は oveporexton 1 mg

BID 群及び 2 mg BID 群で 3.8～6.4 日であったのに対し、プラセボ群では 0.0～3.5 日であった。

認知機能（注意力、記憶力及び実行機能）

Oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）で、Week 8（第 2 相試験）及び Week 12（第 3 相試験）において、プラセボ群と比較して、日中に 2 回実施した精神運動覚醒検査（PVT）〔投与後 1 時間及び 7 時間（日中における持続的な効果を示す）〕の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量が減少した（第 2 相試験：p=0.003、第 3 相試験の両用量群：p<0.001）。また、第 3 相試験の両試験において、PVT での反応遅延回数について患者内の臨床的に意味のある変化の閾値を達成した被験者（レスポンダー）の割合が oveporexton 群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かった。さらに、第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、多くの被験者が PVT での反応遅延回数の正常化を達成しており、oveporexton が NT1 患者の認知機能を回復させることが示された。

Oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）により、記憶〔Continuous paired associate learning（CPAL）での総過誤数により評価〕及び実行機能〔One back test（ONB）での反応時間及び International Digit Symbol Substitution Test – symbol（iDSST-s）での正答数により評価〕についても、臨床的に重要な改善が認められた。

睡眠関連 NT1 症状

第 3 相試験において、投与期間全体を通じて及び Week 12 に、Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials（NSS-CT）の入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺のドメインスコアに、名目上統計学的に有意な改善が認められた（いずれも名目 p≤0.002）。

夜間睡眠障害のドメインスコアについては、第 3 相試験において評価されたすべての時点で、プラセボ群と比較して改善が認められた。Week 12（第 3 相試験）において、両試験の oveporexton 2 mg BID 群で、プラセボ群と比較して名目上 5%水準で統計学的に有意な改善が認められたが（それぞれ名目 p=0.008 及び名目 p=0.028）、TAK-861-3001 試験の oveporexton 1 mg BID 群では統計学的有意差は認められなかった（名目 p=0.366）。

これらの睡眠関連の NT1 症状（入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺といった REM 睡眠関連症状を含む）の改善は、第 2 相試験及び第 3 相試験のすべての用量で、夜間睡眠ポリグラフにおいて平均 REM 睡眠潜時が 90 分超（健常群の REM 睡眠潜時）まで延長したこと、並びに夜間前半 4 分の 1 における REM 睡眠の割合が低下したことによって裏づけられた。夜間の REM 睡眠のタイミングが客観的に正常化していたことに加え、睡眠に関連する主観的な REM 睡眠関連症状（入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺）及び日中の REM 睡眠関連症状（カタプレキシー）が減少したことから、oveporexton は REM 睡眠の調節を改善することが示唆された。

全般的 NT1 症状及び重症度

Oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）で、Patient Global Impression of Improvement（PGI-I）（第 2 相試験の Week 8）及び Patient

Global Impressions of Change（PGI-C）（第 3 相試験の Week 12）で評価した全般的 NT1 症状に、プラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また、oveporexton 群とプラセボ群との間でレスポンダーとなるオッズ比は、いずれの比較においても統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）。

さらに、NSS-CT 合計スコアを指標とした評価において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、NT1 症状の全般的重症度（頻度、重症度及び日常生活への影響）に、プラセボ群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた。

NT1 症状の影響を受ける機能、生活の質（QOL）及び治療満足度

第 2 相試験の oveporexton 2 mg BID 群では、Week 8 において、NT1 の影響を受ける Functional Impacts of Narcolepsy（FIN、第 2 相試験で用いられたナルコレプシーの機能的影響評価尺度）の 3 つの機能ドメインすべてでプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また、第 3 相試験の oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の両用量群では、Week 12 において、Functional Impacts of Narcolepsy Instrument（FINI、第 3 相試験で用いられたナルコレプシーの機能的影響評価尺度）の 6 つすべてのドメインで統計学的に有意（いずれも p<0.001）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

一般的な健康関連 QOL の指標は、個別疾患に特異的でないため治療への反応性が乏しいことが多いが、oveporexton では、一般的な QOL 指標である 36-Item Short Form Survey Instrument（SF-36）の精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアについて、投与期間全体並びに第 2 相試験の Week 8 及び第 3 相試験の Week 12 において、プラセボと比較して臨床的に重要な改善が認められた（p<0.001）。Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）で高い治療満足度スコアが得られたことは、oveporexton の有効性、投与のしやすさ及び許容可能な副作用プロファイルを反映するものであった。

以上の臨床成績から、oveporexton はすべての NT1 症状に包括的に有効性を示すことが確認されたことから、効能又は効果（案）は「ナルコレプシータイプ 1」とすることが妥当と考えた。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはオベポレクストンとして 1mg を 1 日 2 回経口投与する。起床時に 1 回目の投与を行い、3 時間から 5 時間後に 2 回目の投与を行う。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、2mg を 1 日 2 回に増量することができる。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

Oveporexton の臨床開発において、TAK-861-1001 試験（第 1/1b 相試験、最大 8 mg/日で最長 4 週間投与）及び TAK-861-2001 試験（第 2 相試験、最大 7 mg/日で最長 8 週間投与）の結果並びにそれら 2 試験に組み入れられた NT1 患者データを用いた曝露－反応解析の結果から、推奨用法・用量の指針となる以下の知見が得られた。

- Day 1 の oveporexton 投与開始直後から MWT による睡眠潜時に臨床的に意味のある改善が認められ、ESS 合計スコア及び WCR についても oveporexton 投与開始後の初回評価時点であるそれぞれ Week 1 及び Week 2 に臨床的に意味のある改善が認められたことから、NT1 患者における EDS 及びカタプレキシーに対する oveporexton の覚醒促進作用の発現は速やかであることが示唆された。
- Oveporexton 0.5 mg BID 投与により、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアについては統計学的に有意な改善が認められた一方で、WCR については統計学的に有意な改善は認められなかった（調整済み p 値に基づく）。
- ESS 合計スコア及び WCR の曝露－反応関係は、oveporexton 2 mg BID 以上の用量で得られる曝露量範囲において概ね平坦であった。また、MWT による平均睡眠潜時について、2 mg BID を超える用法及び用量で反復経口投与したとしても、ベネフィットの増加は限定的であると考えられた。
- Oveporexton を 1 日 1 回（QD）投与したときと比較して、oveporexton を BID 投与したときでは、MWT による睡眠潜時の延長が 1 日を通じてより持続する傾向が認められた。1 回目投与後 4 時間以降（1 回目投与後 4、6 及び 8 時間）の MWT セッションにおいて oveporexton を BID 投与したときと同程度の MWT による睡眠潜時の延長が持続するために必要な oveporexton の曝露量は、oveporexton を QD 投与したときでは BID 投与したときと比較して大きいことが示唆された。
- 特に注目すべき有害事象、特に不眠症及び尿関連事象の発現確率は、oveporexton の用量依存的に上昇する傾向が認められた。

上記の結果を踏まえ、第 3 相試験で評価する用法及び用量として oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID を選択し、当該用法及び用量で oveporexton を 12 週間反復経口投与したときの有効性及び安全性を評価した。なお、不眠症の一因となり得る遅い時間帯での投与を避けるため、第 3 相試験では、2 回目の投与は朝の 1 回目投与から 3 時間以上空けた午後 1 時までに実施することとした。第 3 相試験における oveporexton の 12 週間反復経口投与後、oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID のいずれの用法及び用量においても、プラセボ群と比較して MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアに統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められ、WCR についても顕著かつ持続的な改善が認められた。また、

oveporexton の投与により睡眠関連 NT1 症状（睡眠麻痺、入眠時／出眠時幻覚及び夜間睡眠障害を含む）、睡眠中の客観的 REM パラメータ及び NT1 に関連する認知機能症状（注意力、記憶力、実行機能）の改善も認められた。さらに、oveporexton の有効性は 12 週間の投与期間を通して持続した。安全性についても大きな問題はなく、忍容性は良好であった。

NT1 患者を対象とした 3 つの主な有効性評価項目（MWT による睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR）に関する曝露－反応解析を実施した。曝露－反応モデルの最終モデルを用いたシミュレーションに基づくと、Week 12 において MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上を達成する NT1 患者の割合の推定値は、oveporexton 1 mg を BID 投与された NT1 患者では 44.4%であり、oveporexton 2 mg を BID 投与された NT1 患者では 56.6%であった。また、Week 12 において ESS 合計スコアが 10 以下を達成する NT1 患者の割合の推定値は、oveporexton 1 mg を BID 投与された NT1 患者では 73.2%であり、oveporexton 2 mg を BID 投与された NT1 患者では 81.9%であった。さらに、Week 12 において WCR が 4 以下となる NT1 患者の割合の推定値は、oveporexton 1 mg を BID 投与された NT1 患者及び oveporexton 2 mg を BID 投与された NT1 患者のいずれにおいても 57%であった。したがって、有効性の曝露－反応解析の結果から、oveporexton 1 mg BID 投与群及び 2 mg BID 投与群のいずれにおいても NT1 患者を対象とした 3 つの有効性評価項目に対する臨床的に意味のある改善が認められたことが裏づけられた。

また、安全性の曝露－反応解析の結果、不眠症及び尿関連事象の発現確率は oveporexton の用量／曝露量の増加に伴って上昇する傾向が認められたものの、これらの有害事象の発現までの期間及び持続期間に 1 mg BID と 2 mg BID の用法及び用量の間で明らかな差は認められなかった。不眠症及び尿関連事象の大部分は投与開始後 2 日以内に発現し、それら有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、多くの NT1 患者で試験終了までに回復した。

以上より、用法及び用量（案）は「通常、成人にはオベポレクストンとして 1mg を 1 日 2 回経口投与する。起床時に 1 回目の投与を行い、3 時間から 5 時間後に 2 回目の投与を行う。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、2mg を 1 日 2 回に増量することができる。」とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**

2.1 クラリスロマイシン含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

2.1 薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、本剤とイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比較して、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 67%及び 643%増加したことから、強い CYP3A 阻害剤との併用は禁忌とした。

2.2 本剤は主に肝臓での CYP3A4 を介した代謝によって消失するが、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者を対象とした試験は実施していないことから、重度の肝機能障害のある患者に対しては投与禁忌とした。

2.3 薬物療法の一般原則として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症状が誘発されるおそれがある。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. **効能又は効果に関連する注意**

5.1 本剤の投与は、ナルコレプシータイプ 1 に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。

5.2 ナルコレプシータイプ 1 の診断は、ICSD [注)] の診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注）ICSD：International Classification of Sleep Disorders（睡眠障害国際分類）

1.8.4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 本剤の適正使用に当たっては、ナルコレプシータイプ 1（NT1）に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで本剤の投与を行う必要があることから設定した。

5.2 本剤の適正使用に当たっては、NT1 に関する国際的な診断基準に基づき慎重に診断を実施し、基準を満たす場合にのみ本剤を投与する必要があることから設定した。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与量を増加した場合に、不眠症、頻尿等の副作用の発現頻度が増加するおそれがある。オベポレクストンとして 2mg を 1 日 2 回に増量した場合は、有効性及び副作用の状況を踏まえ、減量も含め適切な用量を考慮すること。

7.2 中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、オベポレクストンの血漿中濃度が上昇し、不眠症、頻尿等の副作用の発現頻度が増加するおそれがあるため、オベポレクストンとして 0.5mg を 1 日 2 回経口投与とすること。［10.2、16.7.2 参照］

1.8.4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 NT1 患者を対象とした本剤のプラセボ対照試験の併合解析及び曝露－反応解析の結果から、本剤の用量／曝露量の増加に伴い不眠症及び頻尿等の尿関連事象の発現確率が上昇する傾向が認められた。したがって、投与量を増加した場合にこれらの事象の発現頻度が増加するおそれがあること、並びに本剤 2mg を 1 日 2 回に増量した場合は、有効性及び副作用の状況を踏まえ、本剤 1mg を 1 日 2 回に減量することも含め適切な用量を考慮するよう注意喚起するために設定した。

7.2 薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、本剤とフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比較して、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 50%及び 187%増加したこと、及び上述のとおり、本剤の用量／曝露量の増加に伴い不眠症及び尿関連事象の発現確率が上昇する傾向が認められたことから設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

8.1 ナルコレプシーあるいは本剤の影響により、覚醒レベルが正常に復さない可能性がある。日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行うとともに、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。

8.2 投与中止による影響は、比較臨床試験において体系的に評価していない。投与を中止した後、患者の状態を観察することが望ましい。

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 一部の患者において本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さない可能性があること、及びその場合に自動車の運転等を行うことが重大な事故の原因になる可能性があることから設定した。

8.2 一般的に中枢神経系用薬の中止により離脱症状が発現することがある（Lerner and Klein, 2019）が、本剤の投与中止による影響は比較臨床試験において体系的に評価していないことから設定した。

1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.5.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**

9.1 **合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 **アルコール又は薬物乱用の既往歴のある者**

本剤投与中は注意深く観察し、本剤の誤用又は乱用の兆候（投与量の増加及び薬物探索行動等）がないか確認すること。本剤は乱用の可能性がある。［17.3.1 参照］

9.1.2 **前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者**

膀胱筋を収縮又は緊張させ、排尿障害を悪化させるおそれがある。

9.1.3 **過活動性膀胱や尿路感染症を合併している患者**

頻尿や尿意切迫等の症状を悪化させるおそれがある。

9.3 **肝機能障害患者**

9.3.1 **重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者**

本剤を投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.2、16.6.2 参照］

9.5 **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 **授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳中のラットに本剤 100mg/kg を単回投与したとき乳汁中への移行が認められた。

9.7 **小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 **高齢者**

一般に生理機能が低下していることが多い。

1.8.4.5.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アルコール又は薬物乱用の既往歴のある者

中枢神経刺激薬の使用経験がありレクリエーショナルドラッグを使用している健康成人被験者を対象に本剤の乱用の可能性を評価した TAK-861-1009 試験において、本剤の臨床予定用量を上回る用量における薬物嗜好性は陽性対照として設定したフェンテルミン 75mg 群と同程度であることが示されたため、アルコール又は薬物乱用の既往歴のある者では注意深く観察する必要があることから設定した。

9.1.2 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者

本剤は膀胱筋を収縮又は緊張させ、頻尿を引き起こす可能性が考えられる。これまでに本剤が排尿障害を引き起こすというエビデンスは得られていないものの、本剤の臨床試

験では閉塞性排尿障害を伴う良性の前立腺肥大症又は骨盤臓器脱、尿道狭窄を併発するNT1 患者を除外していたため、これらの患者における本剤投与による基礎疾患への影響は不明であることから設定した。

9.1.3 過活動性膀胱や尿路感染症を合併している患者

本剤の臨床試験では、過活動性膀胱を含む神経因性膀胱を有する NT1 患者を除外していた。また、除外はしていなかったものの、尿路感染症を有する NT1 患者における本剤の投与経験は限られている。これらの患者に本剤を投与した場合に、頻尿や尿意切迫等の症状を悪化させる可能性が否定できないことから設定した。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

「禁忌」の項参照。

9.5 妊婦

ラット及びウサギに本剤 750mg/kg/日及び 100mg/kg/日〔最大臨床用量における曝露量（AUC）の約 1166 倍及び 153 倍の曝露量〕をそれぞれ投与したとき、体重減少及び/又は摂餌量減少等の母体毒性が認められた。非臨床試験で母体毒性が認められた投与量及び曝露量を考慮すると、ヒトにおける妊娠、胎児又は出生児に対する影響への懸念は小さいと考えられるものの、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

9.6 授乳婦

非臨床試験で乳汁への移行が認められた投与量を考慮すると、ヒトでの哺乳中の児に対する影響への懸念は小さいと考えられるものの、授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

9.7 小児等

小児等における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

9.8 高齢者

日本人健康高齢被験者（65 歳以上）を対象とした TAK-861-1001 試験のパート C 及び母集団 PK 解析の結果、本剤の曝露量に対する臨床的に意味のある年齢の影響は認められなかったものの、臨床試験における高齢者への投与経験は限られていることから、一般的な注意として設定した。

1.8.4.6 相互作用

1.8.4.6.1 相互作用（案）

10. **相互作用**

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

10.1 **併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン含有製剤 （クラリス）（クラリシ	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する。

ッド）（ボノサップ） イトラコナゾール （イトリゾール） ボリコナゾール （ブイフェンド） ポサコナゾール （ノクサフィル） リトナビル含有製剤 （ノービア） （カレトラ） （パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸 （ゾコーバ） コビシスタット含有製剤 （ゲンボイヤ） （シムツーザ） （プレジコビックス） セリチニブ （ジカディア） ［2.1、16.7.1 参照］		

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A 阻害剤 ベラパミル ジルチアゼム フルコナゾール等 ［7.2、16.7.2 参照］	本剤の作用が増強するおそれがあるので、併用する場合、本剤を減量すること。	これらの薬剤との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する。
グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分により本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等 ［16.7.3、16.7.4 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導する。これらの薬剤との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。

1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠

10.1 併用禁忌

強い CYP3A 阻害剤：

「禁忌」の項参照。

10.2 併用注意

中程度の CYP3A 阻害剤：

「用法及び用量に関連する注意」の項参照。

グレープフルーツジュース：

以下の点を踏まえて設定した。

・本剤は主に CYP3A を介した代謝によって消失することから、本剤を投与中にグレープフルーツジュースを飲用することによって本剤の血漿中濃度が上昇するリスクは否定できないと考えられること。
・本剤の臨床試験においてグレープフルーツジュースの飲用は禁止しており、グレープフルーツジュースとの薬物相互作用を評価する臨床薬理試験も実施していないことから、本剤を投与中にグレープフルーツジュースを飲用した場合の本剤の血漿中濃度に対する影響の程度については不明であること。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤：

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、本剤とフェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比較して、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 56%及び 81%減少したこと、並びに PBPK モデル解析の結果、本剤とエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比較して、本剤の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ はそれぞれ 55%及び 73%減少すると予測されたことから設定した。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

11. **副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 **その他の副作用**

	2%以上	2%未満	頻度不明
精神神経系	不眠症（55.6%）	錯感覚	
消化器	流涎過多		
泌尿器	頻尿（54.0%）、尿意切迫（16.7%）	尿失禁	
臨床検査		血圧上昇	心拍数増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

11.2 その他の副作用

本剤の企業中核データシート及び臨床試験成績に基づき設定した。発現頻度は、国際共同第 3 相試験（TAK-861-3001 試験）において本剤を投与された 126 例で発現した副作用の頻度を示した。なお、TAK-861-3001 試験で認められていないが企業中核データシートに記載のある副作用は頻度不明とした。

1.8.4.8 適用上の注意

1.8.4.8.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤交付時の注意**

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

1.8.4.8.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

【参考文献】

Lerner, A. and Klein, M. 2019. Dependence, withdrawal and rebound of CNS drugs: an update and regulatory considerations for new drugs development. Brain Communications, 1(1), 1–23.

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

令和 8 年 4 月 20 日付医薬薬審発 0420 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）オベポレクストン

（英　名）Oveporexton

（化学名）

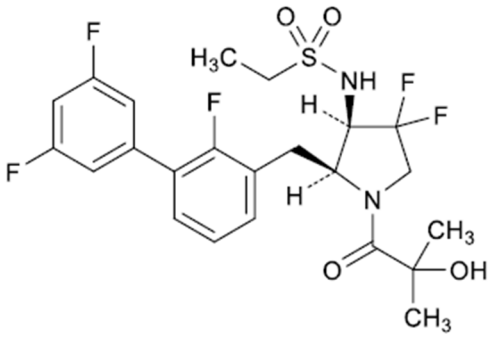
［日本名］

N-{(2*S*,3*R*)-4,4-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-2-[(2,3',5'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}エタン-1-スルホンアミド

［英名］

N-{(2*S*,3*R*)-4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,3′,5′-trifluoro-[1,1′-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}ethane-1-sulfonamide

（構造式）



（2）INN

oveporexton［Recommended INN：List 93, page 232 WHO Drug Information, Vol. 39, No. 1, 2025］

医薬薬審発 0420 第１号
令 和 ８ 年 ４ 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

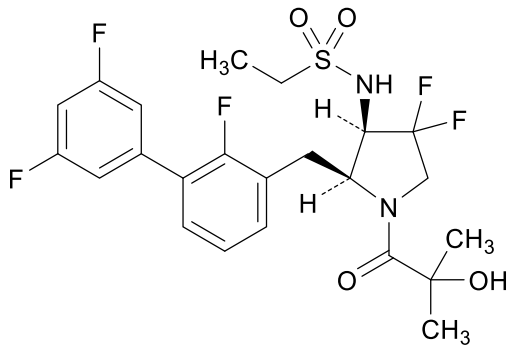
また、「医薬品の一般的名称について」（令和７年 11 月 26 日医薬薬審発 1126 第１号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）の別添中の記載内容について、別添２のとおり訂正するので併せて御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 307-1-B5

JAN（日本名）：オベポレクストン

JAN（英　名）：Oveporexton



$C_{23}H_{25}F_5N_2O_4S$

N-{(2*S*,3*R*)-4,4-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-2-[(2,3',5'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}エタン-1-スルホンアミド

N-{(2*S*,3*R*)-4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}ethane-1-sulfonamide

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

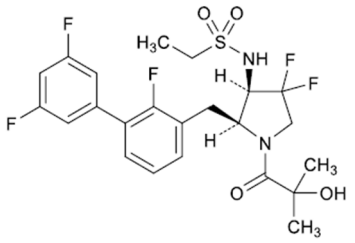
化学名・別名	*N*-{(2*S*,3*R*)-4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}ethane-1-sulfonamide
構造式	
効能・効果	ナルコレプシータイプ 1
用法・用量	通常、成人にはオベポレクストンとして 1 mg を 1 日 2 回経口投与する。起床時に 1 回目の投与を行い、3 時間から 5 時間後に 2 回目の投与を行う。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、2 mg を 1 日 2 回に増量することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：オベポレクストン 製剤： オーゼイフル錠 0.5 mg（1 錠中オベポレクストンとして 0.5 mg 含有） オーゼイフル錠 1 mg（1 錠中オベポレクストンとして 1 mg 含有） オーゼイフル錠 2 mg（1 錠中オベポレクストンとして 2 mg 含有）

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒性

急性毒性（単回投与毒性試験）

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット（雌雄）	経口	100, 300, 1,000	>1,000
カニクイザル（雄）	経口	100, 300, 1,000（用量漸増投与）	>1,000

急性・慢性毒性（反復投与毒性試験）

動物種	投与週	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見
ラット（雌雄）	4 週	経口	0, 20, 100, 1,000	1,000	毒性所見なし
ラット（雌雄）	13 週（投与終了後、4 週間の休薬期間）	経口	0, 20, 100, 1,500	100	1,500 mg/kg/日 ・雌 1 匹を状態悪化のため安楽殺した。主な所見は以下のとおり：体重減少、自発運動量の低下、呼吸緩徐、低体温、削痩、剖検時肉眼的所見（栄養不良、腸間膜リンパ節、脾臓及び胸腺の小型化、並びに腺胃における多発性の暗赤色巣）、全身状態の悪化及び／又はストレスに起因すると考えられる剖検時病理組織学的所見〔造血細胞及び／又はリンパ球の細胞充実性低下（血液・リンパ系組織）、腺胃の多発性びらん及び顎下腺の腺房萎縮（消化器系）、卵巣の閉鎖卵胞数の増加並びに子宮及び膣の萎縮（雌性生殖器系）、副腎のびまん性空胞化の減少及び皮下組織の脂肪細胞の萎縮（内分泌系及び外表系）〕、その他の剖検時病理組織学的所見（腎集合管の軽微な単細胞壊死及び軽度の再生）、全身状態の悪化及び病理所見に関連する血液学的検査及び血液生化学的検査値の異常（白血球パラメータの低下、腎パラメータの上昇及び電解質バランスの異常等） ・切歯の白色化、欠損及びエナメル芽細胞の変性（雌雄）

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与週</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>26 週（投与終了後、13 週間の休薬期間）</td><td>経口</td><td>0, 10, 100, 750</td><td>100</td><td><u>750 mg/kg/日</u>
· 切歯の白色化、欠損及びエナメル芽細胞の変性（雌雄）</td></tr>
<tr><td>カニクイザル（雌雄）</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>300</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>カニクイザル（雌雄）</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>300</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>カニクイザル（雌雄）</td><td>39 週</td><td>経口</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>300</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>ナルコレプシー1 患者を対象とした国際共同臨床試験（TAK-861-1001 試験パート D 及び G、TAK-861-2001 試験並びに TAK-861-3001 試験）及び海外臨床試験（TAK-861-3002 試験）の併合解析結果：

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）242/308 例=78.6%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数 (%)</th></tr>
<tr><td>不眠症</td><td>166 (53.9)</td></tr>
<tr><td>頻尿</td><td>153 (49.7)</td></tr>
<tr><td>尿意切迫</td><td>69 (22.4)</td></tr>
<tr><td>流涎過多</td><td>28 (9.1)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>13 (4.2)</td></tr>
</table>

※上記は申請用量外も含め、0.5 mg（1 日 1 回投与）、0.5 mg（1 日 2 回投与）、1 mg（1 日 2 回投与）、2 mg（1 日 2 回投与）、4 mg（1 日 1 回投与）、4 mg（1 日 2 回投与）、2 mg+5 mg〔1 日 2 回（1 回目：2 mg、2 回目：5 mg）投与〕、7 mg（1 日 1 回投与）を投与した症例を集計した。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社</td></tr>
</table>

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1	Nomenclature	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.1.2	Structure	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.1.3	General Properties	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2	Manufacturing Process and Controls	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3	Control of Materials	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	Process Validation or Evaluation	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.2.6-2	Manufacturing Process Development-Analytical Development History	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and other Characteristics	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.3.2-2	Impurities - leaflet	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specifications	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.2-3	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-4	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-5	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-6	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-7	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-8	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-9	Analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.2-10	analytical-procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-2	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-3	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-4	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-5	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-6	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-7	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-8	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-9	Validation analytical procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.3-10	Val of Analytical Procedures - [redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Justification of specifications	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference standards - Additional method detail	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	stability-summary-and-conclusions	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Post approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	stability-data-overview-Global	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.3-2	Primary Long-Term	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.3-3	Primary Accelerated	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.3-4	Supportive Long-Term	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.3-5	Supportive Accelerated	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.3-6	Stability-Data-Stress	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.S.7.3-7	Forced-Degradation	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and composition	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1　製剤成分							
3.2.P.2.1-1	Components of the drug product	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-1	Drug Product	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development - Analytical Development History	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System Blisters	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	Compatibility	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch formula	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Control of critical steps and intermediates	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Process validation and/or Evaluation	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Specifications	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Validation Analytical Procedures	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Justification of Specification	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Excipients of human or Animal Origin	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specifications	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Validation Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2	Validation Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.3-3	Validation Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.3-4	Validation Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.3-5	Validation Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.3-6	Validation Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.3-7	Validation Analytical Procedures-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.5.6-2	Justification of Specifications-[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System Blisters	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusions	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	stability-data-overview	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.3-2	primary Long-Term-blisters	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.3-3	primary Accelerated-blisters	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.3-4	stress-blister	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.3-5	forced-degradation	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.3-6	bulk Long-Term	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.3-7	bulk Accelerated	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.P.8.3-8	supportive-development	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
3.2.A.1-1	Facilities and equipment	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	参考
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	Adventitious Agents	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	参考
3.2.A.3　添加剤							
3.2.A.3-1	Novel Excipients	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	参考
3.2.R　各極の要求資料							
3.2.R-1	[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.2.R-2	[redacted]	-	-	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	-	評価
3.3　参考文献							
3.3-1	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	参考
3.3-2	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	参考

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.3-3	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	参考
3.3-4	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	*In vitro* agonist activity of TAK-861 on human Orexin receptor 2 in Ca2+ mobilization responses ([redacted] Study No.: [redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.1.1-2	*In vitro* agonist activity of TAK-861 on human orexin 1 receptor in Ca^{2+} mobilization responses ([redacted] Study No.: [redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.1.1-3	Effect of TAK-861 on wakefulness time in C57BL/6J mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	評価
4.2.1.1-4	Effect of TAK-861 on wakefulness time in wild-type and orexin 2 receptor knockout mice in sleep phase	-	20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.1-5	Effect of TAK-861 on wakefulness time in orexin/ataxin-3 transgenic mice and their littermate non-transgenic mice in sleep phase	-	20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.1-6	Effect of TAK-861 on wakefulness time and fragmentation of wakefulness in orexin/ataxin-3 transgenic mice in active phase	-	20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.1-7	Effect of TAK-861 on cataplexy-like episodes in orexin/ataxin-3 transgenic mice in active phase	-	20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.1-8	Effect of repeated administration of TAK-861 on wakefulness time in orexin/ataxin-3 transgenic mice in active phase	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.1-9	Effect of TAK-861 on wakefulness time in cynomolgus monkeys in sleep phase	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	In vitro off-target profiling of TAK-861: Summary of 'Eurofins Panlabs Taiwan, Ltd., Data Report for Pharmacology Services (Study No.: [redacted])'	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.2-2	In vitro Pharmacological Profile of TAK-861: Summary of 'Eurofins DiscoverX Corporation, Study report (Order ID: [redacted])'	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.2-3	Computational Assessment of Structural Similarity Between TAK-861 and Compounds Controlled Under Schedules I to V of the United States Controlled Substances Act	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.2-4	Effect of TAK-861 on urination in C57BL/6J mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	国内	-	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Safety Pharmacology Studies of TAK-861: Effects on the Central Nervous System in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-2	Evaluation of the Discriminative Properties of TAK-861 in Male Rats Trained to Discriminate Amphetamine from Vehicle.	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-3	Evaluation of the Discriminative Properties of TAK-861 in Male Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-4	TAK-861: Evaluation of the Reinforcing Effects using a Self-Administration Procedure in Male Cocaine-Maintained Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-5	TAK-861: Investigation of the Potential to Induce Physical Dependency in the Rat following 4 Weeks of Oral Administration	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-6	Safety Pharmacology Studies of TAK-861: Effects on hERG Current	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.1.3-7	Effects of TAK-861 on hERG Current in HEK293 Cells: Investigation under the Protocol Recommended by CiPA	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.1.3-8	*In Vitro* Effect of TAK-861 on Late Nav1.5 and Cav1.2 Channels Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK) Cells	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-9	Effects of T-4060761 on the Cardiovascular System in Conscious Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.1.3-10	Safety Pharmacology Studies of TAK-861: Effects on the Cardiovascular System in Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.1.3-11	Safety Pharmacology Studies of TAK-861: Effects on the Respiratory System in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Analytical Validation and Stability Study of TAK-861 in DMSO and hERG Assay Formulations	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.2.1-2	Validation for the Determination of TAK-861 in Mouse Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.1-3	Validation for the Determination of TAK-861 and Its Metabolite M4 in Mouse Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.1-4	Validation for the Determination of TAK-861 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-5	Validation for the Determination of TAK-861 and Its Metabolite M4 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.1-6	Partial Validation for the Determination of TAK-861 and Its Metabolite M4 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (Addition of strain: Lister hooded)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.1-7	Validation for the Determination of TAK-861 and Its Metabolite M4 in Rabbit Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.1-8	Validation for the Determination of TAK-861 in Rabbit Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.1-9	Validation for the Determination of TAK-861 in Monkey Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Permeability study of [^{14}C]TAK-861 across Caco-2 cells	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.2-2	Plasma concentration-time profiles of T-4060761 after single oral and intravenous administration of T-4060761 to rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.2.2-3	Plasma concentration-time profiles of T-4060761 after single oral and intravenous administration of T-4060761 to monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.2.2-4	A Pharmacokinetic and mass balance study of [^{14}C]TAK-861 following oral (gavage) administration to mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.2-5	A Pharmacokinetic and mass balance study of [^{14}C]TAK-861 following oral (gavage) administration to rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.2-6	A Pharmacokinetic and mass balance study of [^{14}C]TAK-861 following oral (gavage) administration to monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution in Male Long-Evans and Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Administration of [^{14}C]TAK-861 and an Estimation of Human ^{14}C Radiation Dosimetry	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-2	*In vitro* plasma protein binding of [^{3}H]T-4060761 in rats, monkeys and humans	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.3-3	*In vitro* protein binding of [^{14}C]TAK-861 in HSA, AGP and human liver microsomes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-4	*In vitro* distribution of [^{14}C]TAK-861 into blood cells in rats, monkeys and humans	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.3-5	Determination of Lacteal Secretion and Placental Transfer in Lactating and Pregnant Female Albino Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Contribution of CYP Isoforms to the *In Vitro* Metabolism of TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-2	IDENTIFICATION OF CYTOCHROME P450 ISOZYMES INVOLVED IN THE METABOLISM OF [^{14}C]TAK-861 AND FORMATION OF GSH TRAPPED REACTIVE METABOLITES FROM [^{14}C]TAK-861 BY RECOMBINANT HUMAN SUPERSOMES	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Development Center Americas, Inc.	海外	-	参考
4.2.2.4-3	*In Vitro* Metabolic Stability of [^{14}C]TAK-861 by Hepatocytes from Humans and Animals	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-4	*In Vitro* Metabolism of [^{14}C]TAK-861 by Hepatocytes of Humans, Mice, Rats and Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-5	Profiling and identification of TAK-861 metabolites in plasma, urine, and feces of male mice after single oral administration of [^{14}C]TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-6	Profiling and identification of TAK-861 metabolites in bile of male mice after single oral administration of [^{14}C]TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-7	Profiling and identification of TAK-861 metabolites in plasma, bile, urine, and feces of male rats after single oral administration of [^{14}C]TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-8	Profiling and identification of TAK-861 metabolites in plasma, urine, and feces of male monkeys after single oral administration of [^{14}C]TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-9	*In vivo* metabolism of [^{14}C]TAK-861 after single administration to mice, rats, and monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.4-10	Metabolite profile in bile obtained from rats and mice administered with [^{14}C]TAK-861 after incubation with feces	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.2.4-11	PROFILING AND IDENTIFICATION OF TAK-861 METABOLITES IN THE PLASMA AND MILK AFTER ORAL ADMINISTRATION OF [^{14}C]TAK-861 TO LACTATING AND PREGNANT FEMALE ALBINO SPRAGUE DAWLEY RATS	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Development Center Americas, Inc.	海外	-	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-12	Metabolite profiling and identification of TAK-861 in human plasma and urine after single and multiple oral doses of TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.2.4-13	IN-VITRO ASSESSMENT OF COVALENT BINDING OF [^{14}C]TAK-861 IN HUMAN, MONKEY, RAT, AND MOUSE LIVER MICROSOMES	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Development Center Americas, Inc.	海外	-	参考
4.2.2.4-14	BIOACTIVATION EVALUATION OF [^{14}C]TAK-861 IN HUMAN LIVER MICROSOMES FORTIFIED WITH GLUTATHIONE, POTASSIUM CYANIDE, AND SEMICARBAZIDE	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Development Center Americas, Inc.	海外	-	参考
4.2.2.4-15	Covalent Binding Assessment of [^{14}C]TAK-994 and [^{14}C]TAK-861 in Human Hepatocytes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.2.4-16	Addendum: Covalent Binding Assessment of TAK-861 in Human Hepatocytes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.2.4-17	Covalent Binding Assessment of TAK-861 in Human Hepatocytes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	Biliary excretion of radioactivity after a single oral administration of [^{14}C]TAK-861 to mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	*In Vitro* Evaluation of CYP Induction by TAK-861 in Human Hepatocytes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.6-2	Inhibitory Effects of TAK-861 on CYP Activities in Human Liver Microsomes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.6-3	Time- and Concentration-Dependent Inactivation Kinetics of Cytochrome P450 Enzyme 3A4/5 by T-4060761 in Human Liver Microsomes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-4	*In vitro* Transporter Inhibition and Substrate Studies of TAK-861 with human BCRP, BSEP and MDR1 Efflux (ABC) Transporter, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-5	Inhibitory study of TAK-861 using OATP1B1/1B3 expressing cells	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.2.6-6	*In vitro* Interaction Studies of TAK-861 with human MDR3, MRP2, MRP3, MRP4 and mouse Bsep Efflux (ABC) Transporters	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Single-Dose Oral Gavage Toxicity Study of T-4060761 in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.1-2	Oral Gavage Escalating Dose Toxicity Study of T-4060761 in Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of T-4060761 in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.2-2	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.2-3	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Rats with a Recovery Period of 4-Week	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.2-4	Twenty Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Rats with a 13-Week Recovery Period	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.2-5	Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of T-4060761 in Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.2-6	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.2-7	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.2-8	Thirty-nine-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Monkeys	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reversion Assay of TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.3.1-2	*In Vitro* Micronucleus Test of TAK-861 in TK6 Cells	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.3.2 In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	Comet-micronucleus combination assay with TAK-861 in rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of TAK-861 in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.2-1	One-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in nonTg rasH2 Mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.4.2-2	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in nonTg rasH2 Mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.4.2-3	Twenty Six-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of TAK-861 in Tg RasH2 Mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Effects of TAK-861 on Fertility and Early Embryonic Development in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Preliminary Study of TAK-861 for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.5.2-2	Study of TAK-861 for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.5.2-3	Preliminary 1-week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Non-pregnant Rabbits	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.5.2-4	Preliminary Study of TAK-861 for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.5.2-5	Study of TAK-861 for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	Study of TAK-861 on Pre- and Post-natal Development, Including Maternal Function in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	Single Dose Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in Juvenile Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.5.4-2	A 2-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of TAK-861 in 28-day-old Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.5.4-3	A 6-Week Repeated Oral Gavage Toxicity Study of TAK-861 in 28-day-old Rats with a 4-Week Recovery Period	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	UV-Visible Absorbance Measurement for Photosafety Evaluation of TAK-861	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	評価
4.2.3.7.7-2	Single Dose Intravenous Toxicokinetics Study of TAK-861 in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.7.7-3	Investigative toxicology study of TAK-861 (TR05968893) using InSphero's 3D InSightTM Human Liver Microtissues	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.7.7-4	Cytotoxicity evaluation of T-4060761 in glucose or galactose medium after 24 hours and in glucose medium after 72 hours in HepG2 cells	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考
4.2.3.7.7-5	CYTOTOXICITY ASSAY FOR TAK-861 USING CYP3A4 OVER-EXPRESSION HEPG2 CELLS	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	参考
4.2.3.7.7-6	CLF EFFLUX ASSAY FOR TAK-861 USING PXB CELLS	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling.	Bowes, J., Brown, A. J., Hamon, J., Jarolimek, W., Sridhar, A., Waldron, G., et al.	-	-	-	Nat Rev Drug Discov	参考
4.3-2	Species differences in hepatic glutathione depletion, covalent binding and hepatic necrosis after acetaminophen.	Davis, D. C., Potter, W. Z., Jollow, D. J. and Mitchell, J. R.	-	-	-	Life Sci	参考
4.3-3	Narcolepsy as an immune-mediated disease.	De la Herrán-Arita, A. K. and García-García, F.	-	-	-	Sleep Disord	参考
4.3-4	The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity.	de Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P. E., Danielson, P. E., et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A	参考
4.3-5	Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis.	DenBesten, P. and Li, W.	-	-	-	Monogr Oral Sci	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-6	Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity.	Hara, J., Beuckmann, C. T., Nambu, T., Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., et al.	-	-	-	Neuron	参考
4.3-7	Disrupted iron storage in dental fluorosis.	Houari, S., Picard, E., Wurtz, T., Vennat, E., Roubier, N., Wu, T. D., et al.	-	-	-	J Dent Res	参考
4.3-8	Hypocretin (Orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1_0602 status.	Krahn, L. E., Pankratz, V. S., Oliver, L., Boeve, B. F. and Silber, M. H.	-	-	-	Sleep	参考
4.3-9	Historical control data on developmental toxicity studies in rats.	Kuwagata, M., Sakai, Y., Tanaka, S., Takashima, H., Katagiri, R., Matsuoka, T., et al.	-	-	-	Congenit Anom (Kyoto)	参考
4.3-10	Oral Cavity, Teeth and Gingiva.	Leininger, J. R., and Schutten, M.	-	-	-	Suttie, A. W., editor. Boorman's Pathology of the Rat. Boston: Academic Press	参考
4.3-11	Sodium fluoride causes oxidative stress and apoptosis in the mouse liver.	Lu, Y., Luo, Q., Cui, H., Deng, H., Kuang, P., Liu, H., et al.	-	-	-	Aging (Albany NY)	参考
4.3-12	Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with idiopathic hypersomnia.	Mignot, E., Bogan, R. K., Emsellem, H., Foldvary-Schaefer, N., Naylor, M., Neuwirth, R., et al.	-	-	-	Sleep	参考
4.3-13	Diurnal fluctuations of orexin-A and -B in cynomolgus monkey cerebrospinal fluid determined by a novel analytical method using antiadsorptive additive treatment followed by nanoflow liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry.	Narita, N., Yamada, R., Kakehi, M. and Kimura, H.	-	-	-	ACS Chem Neurosci	参考
4.3-14	Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems.	Peyron, C., Tighe, D. K., van den Pol, A. N., de Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., et al.	-	-	-	J Neurosci	参考
4.3-15	The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness.	Sakurai, T.	-	-	-	Nat Rev Neurosci	参考
4.3-16	Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior.	Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., et al.	-	-	-	Cell	参考
4.3-17	A consensus definition of cataplexy in mouse models of narcolepsy.	Scammell, T. E., Willie, J. T., Guilleminault, C., Siegel, J. M. and International Working Group on Rodent Models of Narcolepsy.	-	-	-	Sleep	参考
4.3-18	In vitro approach to assess the potential for risk of idiosyncratic adverse reactions caused by candidate drugs.	Thompson, R. A., Isin, E. M., Li, Y., Weidolf, L., Page, K., Wilson, I., et al.	-	-	-	Chem Res Toxicol	参考
4.3-19	Fluoride induces apoptosis and autophagy through the IL-17 signaling pathway in mice hepatocytes.	Zhao, Y., Li, Y., Wang, J., Manthari, R. K., and Wang, J.	-	-	-	Arch Toxicol	参考
4.3-20	Fluoride-induced oxidative stress is involved in the morphological damage and dysfunction of liver in female mice.	Zhou, B. H., Zhao, J., Liu, J., Zhang, J. L., Li, J., and Wang, H. W.	-	-	-	Chemosphere	参考
4.3-21	Drug-induced liver injury - types and phenotypes.	Hoofnagle, J. H. and Björnsson, E. S.	-	-	-	N Engl J Med	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
5.3.1.1-1	TAK-861-1003	A Phase 1 Study to Characterize the Mass Balance, Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]TAK-861 in Healthy Adult Male Participants	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	-
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2-1	TAK-861-1011	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of TAK-861 Oral Tablet Formulations in Healthy Adult Participants	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	-
5.3.1.2-2	[redacted]	Dissolution Test for Lot Selection of TAK-861 T3 Tablet (1/2 mg) and TAK-861 T4 Tablet (0.5/1/2 mg) according to Bioequivalence Guideline	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.1.2-3	[redacted]	Dissolution Test and Assessment of Dissolution Equivalence according to Bioequivalence Guideline of TAK-861 T3 Tablets (1/2 mg) and TAK-861 T4 Tablets (0.5/1/2 mg)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.1.3 In vitroーIn vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	[redacted]	Quantitation of TAK-861 and TAK-861 M4 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-2	[redacted]	Validation for the Determination of TAK-861 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	-	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.1.4-3	[redacted]	Validation for the Determination of TAK-861 in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	-	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.1.4-4	[redacted]	Validation of an Analytical Method for the Determination of TAK-861 in Human Cerebrospinal Fluid (CSF) by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-5	[redacted]	Validation and Cross Validation for the Bioanalytical Method for the Determination of TAK-861 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry amendment 2	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-6	[redacted]	Validation and Cross Validation for the Bioanalytical Method for the Determination of TAK-861 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry addendum 1	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-7	[redacted]	Validation of a Method for the Determination of TAK-861 in Human Plasma by LC/MS/MS Detection	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-8	[redacted]	Quantitation of Unbound TAK-861 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-9	[redacted]	Validation of a Method for the Determination of Total Cholesterol in Human Plasma by LC/MS/MS	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-10	[redacted]	Validation of a Method for the Determination of Total 4-beta-Hydroxycholesterol in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-11	[redacted]	Cross Validation of TAK-861 in Human Plasma using LC-MS/MS	-	-	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.1.4-12	[redacted]	Quantitation of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III in Human Plasma via LC-MS/MS Detection	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-13	[redacted]	Method Validation for the Quantitation of Cholesterol in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-14	[redacted]	Method Validation for the Quantitation of 4β-Hydroxycholesterol in Human Plasma by APCI LC/MS/MS	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-15	[redacted]	Cross-Laboratory Validation Report Addendum 1:Quantitation of TAK-861 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection [redacted]	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-16	[redacted]	Cross Validation for the Determination of TAK-861 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	-	-	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.1.4-17	[redacted]	Validation Report for Analytical Procedure for TAK-861 Tablets (0.5 mg, 1 mg, 2 mg and 5 mg) - Dissolution test based on the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products -	-	-	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
該当なし									
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-1	TAK-861-1001	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of TAK-861 in Healthy Adult and Elderly Subjects and Subjects With Narcolepsy Type 1	-	2021年4月～2024年3月（パートA～G）	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内/海外	-	評価	提出
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3-1	TAK-861-1004	A Phase 1, Open-Label, Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Dosing of TAK-861 in Participants With or Without Hepatic Impairment	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	提出
5.3.3.3-2	TAK-861-1005	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Dosing of TAK-861 in Participants With or Without Renal Impairment	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	提出
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4-1	TAK-861-1007	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Immediate Release TAK-861 Tablets, and the Effects of CYP3A Inhibitors Fluconazole and Itraconazole, and CYP3A Inducer Phenytoin on the Single-Dose Pharmacokinetic Profile of TAK-861 in Healthy Adults	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.4-2	TAK-861-1010	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Trial to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of TAK-861 in Healthy Adult Participants	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	-
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	TAK-861 PBPK Report	Development of a PBPK model for oveporexton with the SIMCYP population-based simulator and subsequent evaluation of DDI liability as a perpetrator and victim of CYP3A4	-	-	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.3.5-2	TAK-861 Population PK Report	Population Pharmacokinetics of Oveporexton in Healthy Adults and Participants with Narcolepsy	-	-	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.3.5-3	TAK-861 Exposure-Response for Safety Report	Exposure-Response Analysis for the Safety of Oveporexton in Participants with Narcolepsy Type 1	-	-	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.3.5-4	TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report	Exposure-Response Analysis for the Efficacy of Oveporexton in Participants with Narcolepsy Type 1	-	-	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1-1	TAK-861-1002	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Period Crossover Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Oral TAK-861 in an Acute Sleep Phase Delay Paradigm in Healthy Male Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	-
5.3.4.1-2	TAK-861-1001	Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study	-	-	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	TAK-861-2001	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of TAK-861 for the treatment of narcolepsy with cataplexy (narcolepsy type 1)	-	2023年1月～2023年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内/海外	-	評価	提出
5.3.5.1-2	TAK-861-3001	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-861 for the Treatment of Narcolepsy with Cataplexy (Narcolepsy Type 1)	-	2024年7月～2025年6月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内/海外	-	評価	提出
5.3.5.1-3	TAK-861-3002	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-861 for the Treatment of Narcolepsy with Cataplexy (Narcolepsy Type 1)	-	2024年10月～2025年6月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	-
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	TAK-861-2003	A Long-term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of TAK-861 in Participants With Selected Central Hypersomnia Conditions	-	2023年4月～継続中	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内/海外	-	評価	提出
5.3.5.2-2	TAK-861-2003	A Long-term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of TAK-861 in Participants With Selected Central Hypersomnia Conditions(Safety Update)	-	2023年4月～継続中	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内/海外	-	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1-01	TAK-861-3001	TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-1-02	TAK-861-3001	TAK-861-3001 Japan_tables family2	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-1-03	TAK-861-3001	TAK-861-3001 Japan Subgroup PGI	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-2-01	-	TAK-861 Integrated Summary of Safety Tables and Figures	-	-	-	-	-	参考	提出
5.3.5.3-2-02	-	TAK-861 Integrated Summary of Safety Listings	-	-	-	-	-	参考	提出
5.3.5.3-2-03	-	TAK-861 ISS Japan Subgroup Tables: NT1 PC, NT1 LTE	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-2-04	-	TAK-861 Integrated Summary of Safety Update Tables 2026-3	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-2-05	-	TAK-861 Integrated Summary of Safety Update Figures 2026-3	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-2-06	-	TAK-861 Integrated Summary of Safety Update Listings 2026-3	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-3-01	-	TAK-861 ISE Tables: Ph1 NT1	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-3-02	-	TAK-861 ISE Tables: Ph3	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-4	-	STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR INTEGRATED SUMMARY OF EFFECTIVENESS (ISE)	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-5	-	STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR THE INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-6	-	TAK-861 Abuse Related Tables	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-7	-	TAK-861 Benefits and Risks	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-8	-	TAK-861 Additional Clinical Pharmacology Tables and Figures	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-9	-	TAK-861 Additional Baseline Tables and Phase 2 Figures	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-10	-	TAK-861 Mediation Analysis Tables and Figures	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-11	-	TAK-861 NDA FINI Dossier	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.3-12	-	TAK-861 NDA PVT Dossier	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5.3.5.4-1	TAK-861-1009	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active- and Placebo-Controlled, 5-Way Crossover Trial Evaluating the Abuse Potential of TAK-861 in Healthy Adult Nondependent Recreational Drug Users With Central Nervous System Stimulant Experience	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考	提出
5.3.5.4-2	TAK-861-2002	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of TAK-861 for the treatment of narcolepsy without cataplexy (narcolepsy type 2)	-	2023年1月～ 2023年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内/海外	-	参考	-
5.3.5.4-3	TAK-861-2001	Exit Interview	-	2023年1月～ 2023年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内/海外	-	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
該当なし									
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録									
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7.1-1	TAK-861-1001	症例一覧表	-	-	-	-	-	評価	提出
5.3.7.1-2	TAK-861-2001	症例一覧表	-	-	-	-	-	評価	提出
5.3.7.1-3	TAK-861-3001	症例一覧表	-	-	-	-	-	評価	提出
5.3.7.1-4	TAK-861-2003	症例一覧表	-	-	-	-	-	評価	提出
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	TAK-861-1001	臨床検査値変動図	-	-	-	-	-	評価	提出
5.4　参考文献									
5.4-1	-	New developments in the management of narcolepsy.	Abad, V. C. et al	-	-	-	Nat Sci Sleep	-	-
5.4-2	-	International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, Text Revision(ICSD-3-TR). Narcolepsy Type 1.	American Academy of Sleep Medicine	-	-	-	American Academy of Sleep Medicine	-	-
5.4-3	-	International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). Narcolepsy Type 1.	American Academy of Sleep Medicine	-	-	-	American Academy of Sleep Medicine	-	-
5.4-4	-	Recent advances in treatment for narcolepsy.	Barateau, L. et al	-	-	-	Ther Adv Neurol Disord	-	-
5.4-5	-	Narcolepsy type 1 as an autoimmune disorder: evidence, and implications for pharmacological treatment.	Barateau, L. et al	-	-	-	CNS Drugs	-	-
5.4-6	-	Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation.	Chemelli, R. et al	-	-	-	Cell	-	-
5.4-7	-	Narcolepsy as an immune-mediated disease.	De la Herran-Arita, A. K. et al	-	-	-	Sleep Disord	-	-
5.4-8	-	Barriers to therapy adherence in narcolepsy.	Finger, B. M. et al	-	-	-	Sleep Med	-	-
5.4-9	-	Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity.	Hara, J. et al	-	-	-	Neuron	-	-
5.4-10	-	The nature and magnitude of cognitive impairment in narcolepsy type 1, narcolepsy type 2, and idiopathic hypersomnia: a meta-analysis.	Harel, B. et al	-	-	-	Sleep Adv	-	-
5.4-11	-	The alerting effects of short and long naps in narcoleptic, sleep deprived, and alert individuals.	Helmus, T. et al	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-12	-	Prevalence, incidence, and medications of narcolepsy in Japan: a descriptive observational study using a health insurance claims database	Imanishi A. et al	-	-	-	Sleep and Biological Rhythms	-	-
5.4-13	-	Epidemiology of narcolepsy and idiopathic hypersomnia in Japan: A retrospective analysis of health insurance claims from the Japan Medical Data Center.	Kadotani H. et al	-	-	-	Sleep Med	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-14	-	Narcolepsy in a dog and a cat.	Knecht, C. D. et al	-	-	-	J Am Vet Med Assoc	-	-
5.4-15	-	Hypocretin (Orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1*0602 status.	Krahn, L. E. et al	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-16	-	The neurobiological basis of narcolepsy.	Mahoney, C. E. et al	-	-	-	Nat Rev Neurosci	-	-
5.4-17	-	Listening to the patient voice in narcolepsy: diagnostic delay, disease burden, and treatment efficacy.	Maski, K. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-18	-	Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin.	Morgenthaler, T. I. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-19	-	Disrupted nighttime sleep in narcolepsy.	Roth, T. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-20	-	Diagnosis and management of narcolepsy.	Schneider, L. et al.	-	-	-	Semin Neurol	-	-
5.4-21	-	Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy.	Singh, A. K. et al.	-	-	-	J Autoimmun	-	-
5.4-22	-	The immune basis of narcolepsy: What is the evidence?	Taheri, S. et al.	-	-	-	Sleep Med Clin	-	-
5.4-23	-	CRESCENDO: Results from a Survey of Symptom Burden and Quality of Life in Patients with Narcolepsy Type 1.	Thorpy, M. et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-24	-	Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy.	Thorpy, M. J. et al.	-	-	-	Sleep Med	-	-
5.4-25	-	Heterogeneity in Estimates of Incidence and Prevalence of Narcolepsy: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis.	Wang, Y. et al.	-	-	-	Neuroepidemiology	-	-
5.4-26	-	Narcolepsy type 1 features across the life span: age impact on clinical and polysomnographic phenotype.	Lividini, A. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-27	-	Depression and suicidal thoughts in untreated and treated narcolepsy: Systematic analysis.	Barateau, L. et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-28	-	Sexual dimorphism of the catechol-O-methyltransferase gene in narcolepsy is associated with response to modafinil.	Dauvilliers, Y. et al.	-	-	-	Pharmacogenomics J	-	-
5.4-29	-	Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial.	Dauvilliers, Y. et al.	-	-	-	Lancet Neurol	-	-
5.4-30	-	The impact of narcolepsy on social relationships in young adults.	Davidson, R. D. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-31	-	Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the innsbruck narcolepsy cohort.	Frauscher, B. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-32	-	The economic consequences of narcolepsy.	Jennum, P. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-33	-	Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease.	Leu-Semenescu, S. et al.	-	-	-	Sleep Med	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-34	-	The impact of symptom severity on health-related quality of life in people with narcolepsy type 1.	Li, C. et al.	-	-	-	Behav Sleep Med	-	-
5.4-35	-	Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study.	Luca, G. et al.	-	-	-	J Sleep Res	-	-
5.4-36	-	Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment.	Maski, K. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-37	-	Characterizing patient-reported cognitive symptoms and their impact on daily life in narcolepsy type 1 (0811).	Maski, K. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-38	-	Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with idiopathic hypersomnia.	Mignot, E. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-39	-	Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report.	Morgenthaler, T. I. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-40	-	Pharmacogenetics and treatment response in narcolepsy type 1: Relevance of the polymorphisms of the drug transporter gene ABCB1.	Moresco, M. et al.	-	-	-	Clin Neuropharmacol	-	-
5.4-41	-	Nightmares in narcolepsy: underinvestigated symptom?.	Pisko, J. et al.	-	-	-	Sleep Med	-	-
5.4-42	-	Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation.	Plazzi, G. et al.	-	-	-	Lancet Child Adolesc Health	-	-
5.4-43	-	Provigil (modafinil) Full Prescribing Information.	Teva Pharmaceuticals USA, Inc.	-	-	-	-	-	-
5.4-44	-	Making sense of narcolepsy: A qualitative exploration of how persons with narcolepsy perceive symptoms and their illness experience.	Schokman, A. et al.	-	-	-	Sleep Med	-	-
5.4-45	-	Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness.	Schwartz, J. R. et al.	-	-	-	Clin Neuropharmacol	-	-
5.4-46	-	Sunosi (solriamfetol) Full Prescribing Information.	Axsome Therapeutics, Inc.	-	-	-	-	-	-
5.4-47	-	Health-related quality of life in narcolepsy: a systematic review and meta-analysis.	Tadrous, R. et al.	-	-	-	J Sleep Res	-	-
5.4-48	-	Improved vigilance after sodium oxybate treatment in narcolepsy: a comparison between in-field and in-laboratory measurements.	van Schie, M. K. et al.	-	-	-	J Sleep Res	-	-
5.4-49	-	Wakix (pitolisant) Full Prescribing Information.	Harmony Biosciences, LLC	-	-	-	-	-	-
5.4-50	-	Delusional confusion of dreaming and reality in narcolepsy.	Wamsley, E. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-51	-	Xyrem (sodium oxybate) Full Prescribing Information.	Jazz Pharmaceuticals, Inc.	-	-	-	-	-	-
5.4-52	-	Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine.	Krahn, L. E. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-53	-	Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers.	Johns, M. et al.	-	-	-	Sleep	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-54	-	Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan.	Ohayon, M. M. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-55	-	Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy.	Black, J. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-56	-	Evaluation of quality of life in patients with narcolepsy treated with sodium oxybate: Use of the 36-Item Short-Form Health Survey in a clinical trial.	Bogan, R. et al.	-	-	-	Neurol Ther	-	-
5.4-57	-	Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives.	Dahmen, N. et al.	-	-	-	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	-	-
5.4-58	-	Narcolepsy severity scale: a reliable tool assessing symptom severity and consequences.	Dauvilliers, Y. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-59	-	Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec.	Dauvilliers, Y. et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-60	-	Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy.	Emsellem, H. A. et al.	-	-	-	Sleep Med	-	-
5.4-61	-	Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia: FDA Patient-Led Listening Session Summary Report.	FDA and ProjectSleep.	-	-	-	United States Food and Drug Administration	-	-
5.4-62	-	A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy.	International Xyrem Study Group.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-63	-	Patient-reported measures of narcolepsy: The need for better assessment.	Kallweit, U. et al.	-	-	-	J Clin Sleep Med	-	-
5.4-64	-	Narcolepsy with cataplexy in patients aged over 60 years: a case-control study.	Kovalská, P. et al.	-	-	-	Sleep Med	-	-
5.4-65	-	Therapeutic Strategies for Mitigating Driving Risk in Patients with Narcolepsy.	McCall, C. A. et al.	-	-	-	Ther Clin Risk Manag	-	-
5.4-66	-	Increased mortality in narcolepsy.	Ohayon, M. M. et al.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-67	-	A Survey of People Living with Narcolepsy in the USA: Path to Diagnosis, Quality of Life, and Treatment Landscape from the Patient's Perspective.	Ortiz, L. E. et al.	-	-	-	CNS Drugs	-	-
5.4-68	-	Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy.	Plazzi, G. et al.	-	-	-	Sleep Med Rev	-	-
5.4-69	-	Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Szakacs, Z. et al.	-	-	-	Lancet Neurol	-	-
5.4-70	-	Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy.	US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group.	-	-	-	Ann Neurol	-	-
5.4-71	-	Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy.	US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group.	-	-	-	Neurology	-	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-72	-	A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy.	US Xyrem Multicenter Study Group.	-	-	-	Sleep	-	-
5.4-73	-	The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes.	Ingravallo, F. et al.	-	-	-	Sleep Med	-	-