

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ウエキクス錠5mg、同錠20mg
〔一 般 名〕 ピトリサント塩酸塩
〔申 請 者 名〕 ヴィアトリス製薬合同会社
〔申請年月日〕 令和 7 年10月29日

〔審 議 結 果〕

令和 8 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、ナルコレプシーに係る再審査期間は 10 年、持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気に係る再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

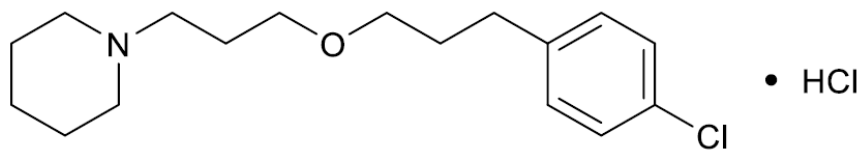
令和 8 年 8 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ウエキクス錠 5 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] ピトリサント塩酸塩
[申 請 者] ヴィアトリス製薬合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 29 日¹⁾
[剤形・含量] 1 錠中にピトリサント塩酸塩 5 mg 又は 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{17}H_{26}ClNO \cdot HCl$

分子量: 332.31

化学名:

(日 本 名) 1-{3-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]プロピル}-ピペリジン 一塩酸塩

(英 名) 1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine monohydrochloride

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6 薬) 第 653 号、令和 7 年 11 月 27 日付け医薬薬審
発 1127 第 1 号)²⁾

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

-
- 1) ①持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気及び②ナルコレプシーに係る承認申請が、それぞれ①令和 7 年 10 月 29 日及び②令和 7 年 12 月 26 日に行われた。その後、上記②の申請内容は上記①の承認申請にまとめられ、上記②の承認申請は取り下げられた。
- 2) 指定された効能・効果は「ナルコレプシー」であり、申請効能・効果のうち「持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」は指定の対象外である。

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気及びナルコレプシーに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

＜持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気＞

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 5 mg を 1 日 1 回朝に経口投与から開始し、1 週ごとに 1 回投与量を 10 mg、20 mg へ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＜ナルコレプシー＞

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 10 mg を 1 日 1 回朝に経口投与から開始し、1 週ごとに 1 回投与量を 20 mg、40 mg へ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ウェイキクス錠 5 mg、同錠 20 mg (申請時)

[一 般 名] ピトリサント塩酸塩

[申 請 者] ヴィアトリス製薬合同会社

[申請年月日] 令和 7 年 10 月 29 日³⁾

[剤形・含量] 1 錠中にピトリサント塩酸塩 5 mg 又は 20 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

○持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気

○ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気及び情動脱力発作

[申請時の用法・用量]

＜持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気＞

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 5 mg より投与を開始し、1 週ごとに 10 mg、20 mg へ増量する。なお、維持用量は 20 mg とするが、患者の状態に応じて 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回朝に経口投与する。

＜ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気及び情動脱力発作＞

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 10 mg より投与を開始し、1 週ごとに 20 mg、40 mg へ増量する。なお、維持用量は 40 mg とするが、患者の状態に応じて適宜減量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回朝に経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	26

3) ①持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気及び②ナルコレプシーに係る承認申請が、それぞれ①令和 7 年 10 月 29 日及び②令和 7 年 12 月 26 日に行われた。その後、上記②の申請内容は上記①の承認申請にまとめられ、上記②の承認申請は取り下げられる予定である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	39
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	70
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	71

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は、睡眠中に上気道の虚脱が生じることにより、無呼吸又は低呼吸となる疾患であり、OSAS の治療として、睡眠時の気道確保を目的とした持続陽圧呼吸（CPAP）療法、口腔内装置（OA）療法、外科的治療、舌下神経刺激療法等がある（循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン 2023 年改訂版）。OSAS では、睡眠の浅化、分断等が生じることから、日中の過度の眠気（EDS）が主訴とされ、本邦における OSAS に伴う EDS に対する治療薬として、モダフィニルが承認されている。

ナルコレプシーは、耐え難い睡眠要求や日中に眠り込んでしまうことが 3 カ月以上持続する睡眠障害であり、本邦におけるナルコレプシーに対する治療薬として、ペモリン、メタンフェタミン塩酸塩、メチルフェニデート塩酸塩及びモダフィニルが承認されている。ナルコレプシーでは、強い情動的な刺激が加わった際に力が抜ける情動脱力発作を呈する場合があります、本邦におけるナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する治療薬として、クロミプラミン塩酸塩が承認されている。

本薬は、H₃受容体拮抗薬・逆作動薬であり、H₃受容体は、覚醒機能を促進するヒスタミンの合成及び遊離を抑制させることから、本薬は OSAS に伴う EDS 及びナルコレプシーに対して効果を示すことが期待される。

海外では、2016 年 3 月にナルコレプシーに対して欧州で承認されて以降、2026 年 5 月時点で、ナルコレプシーに対して米国及び欧州を含む 38 の国又は地域で承認されており、OSAS に伴う EDS に対して欧州を含む 36 の国又は地域で承認されている。

本邦では、2021 年 12 月から臨床試験が開始され、今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。

本剤は、「ナルコレプシー」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R6 薬）第 653 号、令和 7 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 1 号）。

本剤は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、機構の対面助言（対面助言番号：[] 及び []）において、OSAS に伴う EDS 及びナルコレプシーそれぞれに対する小児開発計画を確認済みである。

なお、本剤の販売名は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）を踏まえ、承認申請後に「ウェイキクス」から「ウエキクス」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色又はほとんど白色の粉末であり、溶解性、飽和溶解度、pH、pKa、分配係数、融点、結晶多形（DSC、TGA、DVS、XRPD）、吸湿性、[] 及び [] について検討されている。原薬には、少なくとも 2 種類の結晶形（[] 及び []）が認められているが、実生産における製造方法では [] のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、MS、NMR、元素分析、UV 及び単結晶 X 線回析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[] 及び [] を出発物質として合成される。

CQA の特定等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 原薬の品質管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
融点	[]
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	[]
水分	[]
強熱残分	[]
粒子径分布	[]
定量法（含量）	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[] 及び []

[] 工程が設定されている。また、重要中間体として、[]

[] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、IR、定性反応）、融点、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、粒子径分布及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋+アルミニウムホイルライナー+ファイバードラム	■ カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、アルミニウムホイルライナーで包み、ファイバードラムで室温保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 5 mg 又は 20 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、オパドライ [] が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、予混合、混合、打錠、フィルムコーティング、試験、一次包装・表示及び二次包装・保管からなる工程により製造され、重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX工程が設定され、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔ピトリサント (UV、HPLC) 、XXXXXXXXXX〕、純度試験〔類縁物質 (HPLC) 、XXXXXXXXXX⁴⁾ (GC) 〕、水分、微生物限度、製剤均一性〔含量均一性試験 (HPLC) 〕、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表3 製剤の安定性試験

表5 錠剤の安定性試験					
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	5 mg 錠 実生産/3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 カ月
	20 mg 錠 パイロット/3 ロット				
加速試験	5 mg 錠 実生産/3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	20 mg 錠 パイロット/3 ロット				

以上より、製剤の有効期間は、PTP (両面アルミニウム) 包装で遮光して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されるものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、ヒトにおける本薬の代謝物 (BP1.10749⁵⁾、BP1.2525⁶⁾等) についても検討された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はピトリサント塩酸塩としての投与量を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒスタミン H₃ 受容体に対する親和性 (参考 CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5、4.2.2.4-9～15)

マウス大脳皮質膜上に発現している内在性 H₃ 受容体、ラット及びカニクイザルの H₃ 受容体を発現させた CHO 細胞、並びにヒト H₃ 受容体を発現させたラットグリオーマ C6 細胞又は CHO 細胞を用いて、

4) 不純物A*

5) エーテル結合の切断及びヒドロキシ酸体

6) ケトン体

各動物種の H₃ 受容体に対する本薬及びヒトにおける代謝物（6.2.1 及び 6.2.2.3 参照）の結合親和性又は結合定数を検討した結果、表 4 のとおりであった。

表 4 本薬及び代謝物の各動物種の H₃ 受容体に対する親和性

被験物質	K _i 値又は K _b 値 (nmol/L)			
	マウス	ラット	サル	ヒト
本薬	5.7 ^{a)} 、14 ^{a)}	7.3	1.6	1.0 ^{a)} 、2.4 ^{a)}
BP1.10749	— ^{c)}	>10000	>10000	>10000 ^{b)}
BP1.2525		135	11	38 ^{a)}
BP1.2526		25	4.8	10.1 ^{a)}
BP1.3473		>10000	>10000	>10000 ^{b)}
BP1.3484		>10000	>10000	>10000 ^{b)}
BP1.8054		>1000、>10000	>1000	>10000 ^{b)}
BP1.9733		>10000	>10000	>10000 ^{b)}
BP2.927		620	43	114 ^{a)}
BP2.928		311、>1000	76	714 ^{a)} 、874 ^{b)}
BP2.941		1000	105	552 ^{a)}
BP2.951		>1000	>1000	>1000 ^{a)}

ラット、サル：K_b 値

a) K_i 値

b) K_b 値

c) 代謝物について、マウス H₃ 受容体に対する親和性の検討は行われなかった。

3.1.2 ヒスタミン受容体サブタイプに対する親和性（参考 CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5）

ヒトヒスタミン受容体サブタイプに対する本薬の結合親和性又は結合定数を検討した結果、表 5 のとおりであった。

表 5 ヒトヒスタミン受容体サブタイプに対する親和性

K _i 値又は K _b 値 (μmol/L)		
ヒト H ₁ 受容体	ヒト H ₂ 受容体	ヒト H ₄ 受容体
1.14 ^{a)} 、>10 ^{a)}	>10 ^{b)}	>100 ^{a)}

a) K_i 値

b) K_b 値

3.1.3 ヒスタミン H₃ 受容体に対する作用（参考 CTD 4.2.1.1-3）

本薬の H₃ 受容体を介した反応を以下のとおり検討した。

- ラット大脳皮質シナプトソームからの ³H 標識ヒスタミン放出モデルにおいて、本薬は、ヒスタミンによる自己抑制作用を阻害した（K_i 値：17 nmol/L）。
- モルモット摘出回腸における電気誘発性収縮モデルにおいて、本薬は、ヒスタミンによる電気刺激誘発性回腸収縮作用を抑制した（K_i 値：5 nmol/L）。
- ヒト H₃ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、カルシウムイオノフォアである A23187 による ³H 標識アラキドン酸放出に対する本薬の作用を検討した結果、本薬は、A23187 による ³H 標識アラキドン酸放出を 23%減少させ、H₃ 受容体に対する逆作動作用を示した。
- ヒト H₃ 受容体を発現させた CHO 細胞膜への ³⁵S 標識 GTPγS 結合に対する本薬の作用を検討した結果、本薬は、³⁵S 標識 GTPγS の特異的結合を濃度依存的に減少させ（EC₅₀ 値：1.5 nmol/L、最大減少率：25%）、H₃ 受容体に対する逆作動作用を示した。

3.1.4 マウス脳中 t-MeHA 濃度に与える影響 (参考 CTD 4.2.1.1-15)

マウス及びラットに本薬（ピトリサント遊離塩基として 10 mg/kg）を単回経口投与し、ヒスタミンの代謝物である t-MeHA の脳中濃度を酵素免疫測定法により測定した結果、本薬投与 90 分後に脳中の t-MeHA 濃度の上昇が認められ、その後経時的に減少した。

マウスに本薬（ピトリサント遊離塩基として 10 mg/kg）又は溶媒（1%メチルセルロース）を 1 日 2 回 4 日、10 日若しくは 17 日間反復経口投与し、最終投与後の脳中 t-MeHA 濃度への影響を評価した。最終投与 17 時間後において、本薬投与群で溶媒投与群と比較して脳中 t-MeHA 濃度の低下（4 日間、10 日間及び 17 日間投与で、それぞれ約 34%、15%及び 5%の低下）が認められた。上記の本薬投与群及び溶媒投与群に対して、反復経口投与終了後の翌日に本薬を単回経口投与し、脳中 t-MeHA 濃度を測定した結果、最終投与 90 分後に脳中 t-MeHA 濃度の上昇が認められ、その上昇の程度は反復経口投与の投与群によらず同程度であった。

3.1.5 ラット脳内神経活動に与える影響 (参考 CTD 4.2.1.1-16～18)

ラットに本薬（ピトリサント遊離塩基として 10 mg/kg）又は溶媒（生理食塩液）を腹腔内投与し、様々な脳領域におけるモノアミン放出変化をマイクロダイアリス法により検討した結果、本薬投与群で溶媒投与群と比較して前頭前野及び海馬からのアセチルコリン遊離量の増加、並びに前頭前野からのドパミン遊離量の増加が認められた（参考 CTD 4.2.1.1-16）。

ラットに本薬（ピトリサント遊離塩基として 10 mg/kg）、モダフィニル（120 mg/kg）又は溶媒（生理食塩液）を腹腔内投与し、線条体側坐核からのドパミン放出変化をマイクロダイアリス法により検討した結果、モダフィニル投与群では溶媒投与群と比較してドパミン遊離量の増加が認められた一方、本薬投与群でドパミン遊離量の増加は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1-17）。

ラットに本薬（ピトリサント遊離塩基として 10 mg/kg）又は溶媒（生理食塩液）を腹腔内投与し、投与 30 分及び 90 分後の大脳皮質及び線条体側坐核におけるドパミン、DOPAC、HVA、セロトニン及び 5-HIAA 濃度を測定し、ドパミン作動性及びセロトニン作動性神経系に及ぼす影響を評価した。その結果、大脳皮質では、投与 30 分後の 5-HIAA のみ減少し（溶媒投与群と比較して -21%）、5-HIAA/セロトニン比は溶媒投与群と比較して 16%低下した。線条体側坐核では、投与 30 分及び 90 分後のいずれの時点においても、ドパミン、DOPAC、HVA、セロトニン及び 5-HIAA のいずれも溶媒群と比較して変化は観察されなかった（参考 CTD 4.2.1.1-18）。

3.1.6 脳波学的覚醒促進作用 (参考 CTD 4.2.1.1-19～21)

ネコに本薬（10 mg/kg）を経口投与し、24 時間観察したところ、徐波睡眠（SWS）及び逆説睡眠（PS）の減少を伴う覚醒促進作用が認められた。脳波スペクトル解析の結果、 δ 波（0.8～2.5 Hz）及び紡錘波（8～15 Hz）の減少、並びに β 波及び γ 波（20～45 Hz）の増加が確認された。なお、行動学的な異常は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1-19）。

マウスに本薬（2.5、5、10 及び 20 mg/kg）を経口投与し、12 時間観察したところ、SWS 及び PS の減少を伴う覚醒促進作用が用量依存的に認められた。脳波スペクトル解析の結果、 δ 波（0.8～2.5 Hz）及び紡錘波（8～15 Hz）の減少、並びに β 波及び γ 波（30～60 Hz）の増加が確認された。なお、行動学的な異常は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1-20）。

ナルコレプシーのモデル動物であるオレキシンノックアウトマウスに本薬 (20 mg/kg) 又はモダフィニル (64 mg/kg) を単独又は併用で単回経口投与し、覚醒状態及びナルコレプシー様発作に対する影響を評価した。脳波測定の結果、本薬単独投与群で、覚醒促進作用 (脳波学的な覚醒時間の延長、SWS 及び PS の減少) が認められ、モダフィニル単独投与群と概ね同程度の作用を示した。一方、ナルコレプシー様発作の総持続期間及び累積回数については、本薬単独投与群で減少が認められたのに対し、モダフィニル単独投与群では当該作用は観察されなかった。また、本薬とモダフィニルの併用投与群では、各薬物単独投与群と比較して覚醒促進作用及びナルコレプシー様発作の総持続時間及び累積回数の減少がより顕著に観察された (参考 CTD 4.2.1.1-21)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 非ヒスタミン受容体における親和性 (参考 CTD 4.2.1.1-6~14)

109 種の非ヒスタミン受容体及びトランスポーターに対する本薬の親和性を *in vitro* アッセイを用いて評価した。その結果、本薬は、シグマ 1 受容体 (IC_{50} 値: 10 nmol/L、 K_i 値: 0.5 nmol/L)、シグマ 2 受容体 (IC_{50} 値: 9 nmol/L、 K_i 値: 7、50 nmol/L)、ドパミン D_3 受容体 (K_i 値: 382 nmol/L) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体 (K_i 値: 544 nmol/L、5 μ mol/L 超) に対して親和性を示した (参考 CTD 4.2.1.1-6~8)。

本薬が親和性を示した上記の受容体に対して、カルシウムフラックスアッセイ又は ³⁵S 標識 GTP γ S 結合アッセイにより、本薬の作動作用及び拮抗作用を検討した。ヒト SH-SY5Y 細胞 (ヒトシグマ 1 受容体) 及びヒト SK-N-SH 細胞 (ヒトシグマ 2 受容体) におけるカルシウムフラックスアッセイの結果、本薬はヒトシグマ 1 受容体に対して弱い作動作用を示し (EC_{50} 値: 402 nmol/L)、ヒトシグマ 2 受容体に対して弱い拮抗作用を示した (IC_{50} 値: 10,000 nmol/L) (参考 CTD 4.2.1.1-11)。ヒト D_3 受容体を発現させた CHO 細胞を用いた ³⁵S 標識 GTP γ S 結合アッセイの結果、本薬は作動作用を示さず、弱い拮抗作用を示した (K_i 値: 1537 nmol/L) (参考 CTD 4.2.1.1-12)。ヒト 5-HT_{2A} 受容体を発現させた HEK293 細胞を用いたカルシウムフラックスアッセイの結果、本薬は作動作用も拮抗作用も示さなかった一方、³⁵S 標識 GTP γ S 結合アッセイの結果、本薬は弱い拮抗作用を示した (K_i 値: 373 nmol/L) (参考 CTD 4.2.1.1-13、4.2.1.1-14)。

以上の結果について、本薬が弱い作用を示したヒトシグマ 1 受容体、ヒトシグマ 2 受容体、ヒト D_3 受容体及びヒト 5-HT_{2A} 受容体に対する EC_{50} 値、 IC_{50} 値又は K_i 値は、臨床最高用量 (40 mg/日) 投与時の非結合形 C_{max} (15.2 nmol/L) ⁷⁾ との間に約 25~658 倍の乖離があることから、臨床使用時に上記の受容体に対する作用が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

3.2.2 学習能力に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

スコポラミン投与により学習障害を誘発したマウス (健忘の動物モデル) 又はヒスタミン欠損マウス (自然健忘の動物モデル) に本薬 (ピトリサント遊離塩基として 15 mg/kg) を腹腔内投与したところ、物体認識能力の改善が認められた。

7) 本剤 40 mg 反復経口投与時の C_{max} (表 20) に基づき、血清タンパク結合率は約 95% (6.2.1①参照) と仮定して算出した。

3.2.3 てんかん様症状に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.2-3)

GAERS ラットにおける欠神発作、並びにマウスにおける電気ショック誘発側頭葉発作及びカイニン酸誘発側頭葉発作に対して、本薬 (10 又は 20 mg/kg) の腹腔内投与により、抗てんかん様作用が認められた。

3.2.4 精神病様症状に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.2-4～7)

マウスにおけるメタンフェタミン誘発自発運動活性及び MK801 誘発自発運動活性に対して、本薬 (ピトリサント遊離塩基として 5 mg/kg) の腹腔内投与により、過活動された運動活性が低下した (参考 CTD 4.2.1.2-4、4.2.1.2-5)。

マウスにおけるアポモルヒネ誘発クライミング行動に対して、本薬 (5 mg/kg) の腹腔内投与により、クライミング行動の抑制が認められた (参考 CTD 4.2.1.2-6)。

マウスにおけるアポモルヒネ誘発 PPI 欠損に対して、本薬 (ピトリサント遊離塩基として 3 mg/kg) の腹腔内投与により、PPI 欠損の改善傾向が認められた (参考 CTD 4.2.1.2-7)。

3.2.5 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 様症状に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.2-8)

ADHD のモデルマウスとして知られている DAT ノックアウトマウスに本薬 (5 又は 15 mg/kg) を腹腔内投与し、ADHD 様行動に与える影響を検討した結果、自発運動量及び後肢立ち回数が減少した。水迷路試験では、本薬 (15 mg/kg) の腹腔内投与により、重度に障害された DAT ノックアウトマウスの認知機能が改善する傾向を示した。

3.2.6 パーキンソン病 (PD) 様症状に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.2-9)

選択的にドパミン神経を破壊し、PD 様症状を引き起こす神経毒である MPTP を投与されたネコを PD モデルとして用いて、当該モデルで観察される睡眠覚醒障害⁸⁾に対する本薬の影響を検討した。MPTP 投与開始 3～6 日目 (急性期の中でも SWS 過眠が最大の時期) に本薬 (10 mg/kg) を単回経口投与したところ、SWS を抑制することで覚醒を増強させ、MPTP 誘発行動傾眠を改善し、自発運動量をわずかに増加させた。MPTP 投与開始 3～4 週目 (慢性期) に本薬 (10 mg/kg) を単回経口投与したところ、PS が抑制し、覚醒を増強させた。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-18、4.2.1.3-22、4.2.1.3-24、4.2.1.3-26～33)

安全性薬理試験成績の概要は、表 6 のとおりであった。

8) ネコに MPTP を 5 日間反復腹腔内投与したとき、投与開始から 10 日目まで (急性期) は顕著な傾眠行動、歩行能力の顕著な低下、運動開始時のためらい、過眠及び PS の抑制が観察された。MPTP 投与開始 2 週間まで (過渡期) に PS が再出現し、睡眠覚醒状態がコントロールレベルまで改善した。MPTP 投与開始 3～4 週間 (慢性期) にかけて、覚醒及び SWS はコントロールレベルと同様であった一方で、PS は一時的に増加し、長時間の発作持続及びナルコレプシー様発作を伴った。

表6 本薬の安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種又は細胞種 (各群)	評価項目又は方法	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	添付資料CTD
中枢神経系	Swiss マウス (雄 8 例)	Irwin 法	0 ^{a)} 、3、10、30、60、100 mg/kg	経口	≥60 mg/kg : 筋緊張低下、鎮静、警戒性低下、自発運動量低下、触覚反応抑制、誘発咬傷抑制、易怒性、発声増強	4.2.1.3-30
	Swiss マウス (雄 12 例)	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣試験	0 ^{a)} 、3、10、30、60 mg/kg		≥30 mg/kg : 痙攣閾値の変化 60 mg/kg : 痙攣発現	4.2.1.3-31
	Swiss マウス (雄 16 例)	ローターロッド試験	0 ^{a)} 、3、10、30、60 mg/kg		所見なし	4.2.1.3-32
	Wistar ラット (雄 10 例)	バルビタール相互作用 (睡眠誘導) 試験	0 ^{b)} 、3、10、30、60 mg/kg		所見なし	4.2.1.3-33
心血管系	HEK293 細胞 (3~4 標本)	hERG チャネル電流	0 ^{c)} 、0.1、0.3、1、3、10、100 μmol/L	In vitro	IC ₅₀ 値 : 1.32 μmol/L	4.2.1.3-1
	ウサギのプルキンエ線維 (6 標本)	電気生理学的パラメーター	0 ^{a)} 、0.1、1、10 μmol/L	In vitro	≥1 μmol/L : APD ₅₀ の用量依存的な短縮及び APD ₉₀ の用量依存的な延長	4.2.1.3-18
	麻酔下のウサギ (雌雄 4~7 例)	心拍数、血圧、心電図記録	0 ^{d)} 、1、3 mg/kg 1→3.3→10 mg/kg ^{e)} (ピトリサント遊離塩基として)	静脈内	用量依存的な心拍数減少 用量依存的な平均血圧低下 QT 延長 ^{h)}	4.2.1.3-22
	SD ラット (雄 9 例)	ペントバルビタール麻酔ラットにおける心血管機能	0 ^{f)} 、0.5、1、2、4、6 mg/kg	静脈内	6 mg/kg : 心拍数減少	4.2.1.3-24
	Wistar ラット (雄 3~7 例)	心拍数、血圧、心電図記録	0 ^{g)} 、5、20 mg/kg (ピトリサント遊離塩基として)	経口	20 mg/kg : 平均血圧上昇	4.2.1.3-26
	ビーグル犬 (雌雄各 3 例)	心拍数、血圧、心電図記録	0 ^{b)} 、5、10、15 mg/kg	経口	所見なし	4.2.1.3-27
	ビーグル犬 (雄 2 例、雌 3 例)	心拍数、血圧、心電図記録	0 ^{f)} 、1.5 mg/kg	静脈内	所見なし	4.2.1.3-28
	ビーグル犬 (雌雄各 3 例)	心拍数、血圧、心電図記録	0 ^{f)} 、4.5 mg/kg	静脈内	血圧上昇、心拍数上昇 PR、QRS、QT 及び QTc 間隔の短縮	4.2.1.3-29
呼吸器系	SD ラット (雄 9 例)	ペントバルビタール麻酔ラットにおける呼吸機能	0 ^{f)} 、0.5、1、2、4、6 mg/kg	静脈内	6 mg/kg : 一回換気量増加	4.2.1.3-24

APD₅₀ : 50%再分極時の活動電位持続時間、APD₉₀ : 90%再分極時の活動電位持続時間

a) 溶媒 : 精製水

b) 溶媒 : 蒸留水

c) 溶媒 : 0.1% RO 水

d) 溶媒 : 滅菌水

e) 1 mg/kg、3.3 mg/kg、10 mg/kg の投与量を 20 分間隔で計 3 回投与した

f) 溶媒 : 生理食塩液

g) 溶媒 : 1%メチルセルロース

h) 心拍数で補正した QTc では延長は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、OSAS 及びナルコレプシーに伴う EDS に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

ヒスタミンは、覚醒維持に関与する神経伝達物質であり、ヒトのヒスタミン受容体には 4 種類のサブタイプ (H₁ 受容体、H₂ 受容体、H₃ 受容体及び H₄ 受容体) が存在する。このうち、中枢神経系において覚醒や睡眠に主に関与するのは H₁ 受容体及び H₃ 受容体である。H₁ 受容体は、中枢神経系ではシナプス後部に局在し、多様な脳領域へのヒスタミン作動性神経伝達を介して覚醒を促進する。一方、H₃ 受容体は、視床下部結節乳頭核 (TMN) の神経終末に存在するシナプス前自己受容体としてヒスタミンの合成

及び遊離を負に制御するほか、ヘテロ受容体として神経伝達物質の遊離を調節し、覚醒維持及び認知機能に関与することが報告されている (Physiol Rev 2008; 88: 1183-241)。

OSASに伴うEDSは、主として上気道閉塞に伴う睡眠の分断及び質の低下に起因するが、覚醒維持系の機能低下の関与が示唆されており、ヒスタミン作動性神経系に加え、ノルアドレナリン作動性神経系、コリン作動性神経系及びドパミン作動性神経系の活動低下が関与する可能性が報告されている (Sleep Breath 2014; 18: 517-23、Behav Brain Res 2007; 177: 308-14)。また、ナルコレプシーに伴うEDSは、視床下部外側野に局在するオレキシン神経の脱落により生じると報告されている。オレキシン神経は、ヒスタミン作動性神経系を含むモノアミン神経系に広く投射し、覚醒状態の維持に重要な役割を担っており、ナルコレプシー患者では、オレキシン神経からの神経伝達の消失によりモノアミン神経系の活動が低下し、覚醒維持が困難となる (PLoS One 2013; 8: e70012)。以上より、ヒスタミン作動性神経系をはじめとする覚醒維持系の神経活動を促進することにより、OSAS及びナルコレプシーに伴うEDSが改善する可能性があると考えられる。

本薬は、以下の非臨床試験成績等より、H₃受容体拮抗薬・逆作動薬として機能し、H₃受容体の自己受容体機能の阻害及び基礎活性の低下を介して、ヒスタミンの遊離を増加させ、ヒスタミン作動性神経伝達を増強させることで、直接的な覚醒促進作用を示すことが期待される。また、H₃受容体のヘテロ受容体機能に対する作用を介して、神経伝達物質の遊離を機能的に調節し、覚醒維持に寄与することが期待される。

- 本薬は、ヒトH₃受容体に対して高い親和性を示し、ヒスタミン放出、アラキドン酸放出及びGTPγS結合に関する検討結果から、H₃受容体に対して拮抗作用・逆作動作用を有することが示された (3.1.1～3 参照)。
- 本薬投与により、マウスの脳内でヒスタミン及びその他のモノアミンの放出が確認された (3.1.4 及び 3.1.5 参照)。
- 睡眠障害を模倣した動物モデル及びナルコレプシーの動物モデルを用いた検討において、本薬投与により、覚醒促進作用が認められた (3.1.6 参照)。

さらに、申請者は、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する本薬の作用機序について、以下のよう

に説明している。
ナルコレプシーに伴う情動脱力発作は、REM睡眠様の筋緊張低下が覚醒時に侵入する現象と考えられており、その発現には、覚醒維持に関連するモノアミン神経系の活動低下が関与しているとされている (Pract Neurol 2019; 19: 21-7)。本薬投与により、モノアミン神経系の活動が亢進されることが示唆されていることから (3.1.5 参照)、本薬は、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の発現頻度の減少に寄与することが期待される。

機構は、提出された試験成績及び申請者の説明から、本薬は、H₃受容体に対する拮抗作用・逆作動作用を介して、ヒスタミン作動性神経伝達を増強し、併せて覚醒維持に関連する神経活動を促進することにより、OSAS及びナルコレプシーに伴うEDS並びにナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して効果を示すことが期待できると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

中枢神経系への影響について、マウスを用いた中枢神経系評価（Irwin 試験（CTD 4.2.1.3-30）、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣試験（CTD 4.2.1.3-31））において、筋緊張の低下及び痙攣発現が認められたものの、無影響量（30 mg/kg 経口投与）における曝露量（ $C_{\max}$: 900 ng/mL）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時（ $C_{\max}$: 90.0 ng/mL）⁹⁾の 10.0 倍であった。以上より、中枢神経系への影響を評価した安全性薬理試験で認められた所見が临床上問題となる可能性は低いと考える。

心血管系への影響について、hERG チャネル阻害の IC_{50} 値（1.32 μ mol/L）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時の非結合形 $C_{\max}$ （15.2 nmol/L）⁷⁾の 86.8 倍であった。麻酔下のウサギを用いた評価（CTD 4.2.1.3-22）において、本薬（ピトリサント遊離塩基として 10 mg/kg）静脈内投与時に QT 延長が認められたものの、心拍数で補正した QTc の延長、並びに心室性不整脈及び torsade de pointes の発現はいずれも認められず、10 mg/kg 静脈内投与時の曝露量（ $C_{\max}$: 13.8 μ mol/L）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時（ $C_{\max}$: 90.0 ng/mL）の 45.2 倍であった。ラットを用いた評価（CTD 4.2.1.3-26）では、本薬（ピトリサント遊離塩基として 20 mg/kg）経口投与時に動脈圧上昇が認められたものの、一過性かつ軽微な所見であり、20 mg/kg 経口投与時の曝露量（ $C_{\max}$: 290 ng/mL）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時の 3.2 倍であった。イヌを用いた評価（CTD 4.2.1.3-27～29）では、本薬 4.5 mg/kg 静脈内投与時に心拍数増加及び血圧上昇が認められたものの、一過性の所見であり、無影響量（1.5 mg/kg 静脈内投与）における曝露量（ $C_{\max}$: 294 ng/mL）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時の 3.3 倍であった。以上より、心血管系への影響を評価した安全性薬理試験で認められた所見が临床上問題となる可能性は低いと考える。

呼吸器系への影響について、ラットを用いた呼吸器系評価（CTD 4.2.1.3-24）において一回換気量の増加が認められたものの、無影響量（2 mg/kg 静脈内投与）における曝露量（ $C_{\max}$: 340 ng/mL）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時（ $C_{\max}$: 90.0 ng/mL）の 3.8 倍であった。以上より、呼吸器系への影響を評価した安全性薬理試験で認められた所見が临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、提出された非臨床安全性薬理試験成績に対する検討結果からは、本薬の臨床使用時における安全性上の大きな懸念は示唆されていないと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中のピトリサント又はその代謝物の濃度は LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限値 : 0.2～12.5 ng/mL）。本薬の ^{14}C 標識体を投与した試験における放射能濃度は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィー法を用いて測定された。

以下では主な試験成績を記載する。特に記載のない限り、本薬の投与量はピトリサント塩酸塩としての投与量を示す。

9) Ja01 試験成績に基づく（表 20）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

ラット及びサルに本薬の ^{14}C 標識体¹⁰⁾を非絶食下で単回静脈内又は経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg) ^{a)}	投与 経路	性別 例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	F (%) ^{b)}	添付資料 CTD
ラット ^{c)}	5	静脈内	雄 4 例/時点	849	0.08	1.1	730	1.5	参考 4.2.2.2-5
	30	経口	雄 4 例/時点	33.6	0.25	3.1	55.8		
サル ^{d)}	3	静脈内	雄 4 例	617 ± 191	0.08 (0.07, 0.25)	4.9 ± 1.9	949 ± 140	30.9 ± 15.6	参考 4.2.2.2-7
	12	経口	雄 4 例	373 ± 198	1.0 (0.5, 1.0)	7.8 ± 3.1	1169 ± 498		

a) ピトリサント遊離塩基としての投与量を示す。

b) 経口投与時の投与量補正した $AUC_{0-\infty}$ / 静脈内投与時の投与量補正した $AUC_{0-\infty}$

c) パラメータは各測定時点の血清中濃度の平均値に基づき算出

d) $t_{\max}$ 以外のパラメータは平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値（最小値，最大値）

4.1.2 反復投与試験

ラット及びサルを用いた本薬の反復経口投与毒性試験において、TK が検討され、血清中ピトリサントの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 本薬を反復経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	性別 例数	測定時点	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC (ng·h/mL) ^{a)}	添付資料 CTD
ラット ^{b)}	5	雄 3 例/時点	1 日目	47.7	0.33	28.7	4.2.3.2-8
			182 日目	11.1	0.50	12.2	
		雌 3 例/時点	1 日目	50.2	0.50	31.3	
			182 日目	33.0	0.17	20.6	
	30	雄 3 例/時点	1 日目	428	0.17	236	
			182 日目	558	0.17	681	
		雌 3 例/時点	1 日目	431	0.17	339	
			182 日目	745	0.17	996	
	60	雄 3 例/時点	1 日目	547	0.17	355	
			182 日目	877	0.17	2070	
		雌 3 例/時点	1 日目	692	0.50	883	
			182 日目	982	0.33	3380	
サル ^{c)}	5	雄 4 例	1 日目	19.3 ± 8.9	1.0 (0.5, 1.0)	60.1 ± 16.7	4.2.3.2-11
			91 日目	17.2 ± 8.0	1.0 (0.5, 4.0)	61.0 ± 21.3	
		雌 4 例	1 日目	28.4 ± 35.5	1.0 (1.0, 1.0)	96.5 ± 123	
			91 日目	20.3 ± 26.4	4.0 (4.0, 4.0)	101 ± 125	
	12	雄 4 例	1 日目	218 ± 162	2.5 (0.5, 4.0)	863 ± 642	
			91 日目	191 ± 117	2.5 (1.0, 4.0)	933 ± 525	
		雌 4 例	1 日目	207 ± 69.0	1.0 (1.0, 1.0)	834 ± 344	
			91 日目	217 ± 116	1.0 (1.0, 4.0)	930 ± 344	
	30	雄 6 例	1 日目	538 ± 298	1.0 (1.0, 4.0)	3527 ± 2257	
			91 日目	379 ± 226	4.0 (4.0, 4.0)	2542 ± 1914	
		雌 6 例	1 日目	521 ± 330	1.0 (0.5, 1.0)	2301 ± 1250	
			91 日目	298 ± 110	4.0 (1.0, 4.0)	1572 ± 510	

a) ラットは $AUC_{0-\text{last}}$ 、サルは $AUC_{0-24\text{h}}$

b) パラメータは各測定時点の血清中濃度の平均値に基づき算出

c) $t_{\max}$ 以外のパラメータは平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値（最小値，最大値）

10) 本薬のエーテル結合部位の ^{14}C 標識体。ヒトマスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1-3: P11-01 試験）で用いられ、投与 24 時間後までの呼吸中の排泄率が総投与放射能の 22.5%であったことから、当該標識体からは ^{14}C - CO_2 を生じることが示唆された。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

アルビノ雄ラット（3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体¹⁰⁾（ピトリサント遊離塩基として 30 mg/kg）を単回経口投与したときの投与 0.25、1、6 及び 24 時間後における各組織中¹¹⁾放射能濃度が検討された。各組織中放射能濃度は、投与 1 又は 6 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。全血中放射能濃度は投与 6 時間後に最高値を示し、当該時点において、盲腸内容物、盲腸壁、腎皮質、大腸内容物、肝臓、前立腺、小腸内容物、胃内容物及び尿の組織中放射能濃度は全血中放射能濃度と比較して特に高値（10 倍超）であった。投与 24 時間後において、組織中放射能濃度が定量下限未満であった組織は、大動脈、骨、骨髓、小脳、毛皮、松果体、下垂体、前立腺、皮膚、脊髄、胸腺及び甲状腺であった（参考 CTD 4.2.2.2-5: DHHL1003 試験）。

有色雄ラット（1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体¹²⁾（30 mg/kg）を単回経口投与したときの投与 35 日後までの各組織中¹³⁾放射能濃度が検討された。各組織中放射能濃度は、大腸内容物以外の組織では投与 4 時間後に、大腸内容物では投与 24 時間後に最高値を示した。投与 4 時間後において、盲腸内容物、小腸内容物、小腸粘膜、胃内容物、肝臓、膀胱内容物、膀胱壁及びぶどう膜の組織中放射能濃度は、心臓血液と比較して特に高値（10 倍超）であった。投与 7 日後において、盲腸内容物、大腸内容物、胃内容物、食道、副腎、甲状腺、肝臓、腎皮質、腎臓（全体）、膀胱内容物、膀胱壁、ぶどう膜及び眼（全体）以外の組織で放射能は定量下限未満となり、投与 35 日後において放射能が検出されたのはぶどう膜及び眼（全体）のみであった¹⁴⁾（参考 CTD 4.2.2.2-6: BIP/07 試験）。

マウスに本薬（10 mg/kg）を単回経口投与したときの脳、肝臓、心臓、肺、腎臓及び胆汁への分布を検討した結果、血清中に対する各組織中ピトリサントの曝露量（AUC_{0-16h}）の比は、それぞれ 9.8、31.4、4.3、19.6、29.0 及び 31.4 であった（参考 CTD 4.2.2.3-1: R-BF2.649-PhR-002 試験）。

4.2.2 タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びサル血清に本薬（0.01、0.1 又は 1 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したときの平衡透析法によるピトリサントの血清タンパク結合率は、それぞれ 91.4～93.4、87.7～90.7、90.6～93.1 及び 95.2～96.7%であった（参考 CTD 4.2.2.3-4: R-B113-2.649 試験）。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠ラット（1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体¹²⁾（ピトリサント遊離塩基として 30 mg/kg）を妊娠 17 日目に単回経口投与したとき、胎児の組織¹⁵⁾中に放射能が検出され、母動物の心臓血液中放射能濃度が最高値を示した投与 30 分後において、母動物の心臓血液中放射能濃度に対する胎児の全血中放射能濃度

11) 副腎皮質、副腎髄質、大動脈、骨、骨髓、脳、褐色脂肪、盲腸内容物、盲腸壁、心臓血液、心筋、小脳、精巣上体、房水、水晶体、毛皮、ハーダー腺、腎皮質、腎髄質、大腸内容物、大腸壁、肝臓、肺、鼻粘液、脾臓、松果体、下垂体、包皮腺、前立腺、精囊、骨格筋、皮膚、小腸内容物、小腸壁、脊髄、脾臓、胃内容物、胃壁、顎下腺、精巣、胸腺、甲状腺、尿、白色脂肪、全血

12) 本薬のクロロフェニル基の ^{14}C 標識体

13) 盲腸内容物、盲腸粘膜、大腸内容物、大腸粘膜、小腸内容物、小腸粘膜、胃内容物、胃粘膜、食道、脳、脈絡叢、脊髄、骨、軟骨、無色素皮膚、有色素皮膚、副腎、松果体、下垂体、甲状腺、肝臓、腎皮質、腎髄質、腎臓（全体）、膀胱内容物、膀胱壁、褐色脂肪、白色脂肪、水晶体、ぶどう膜、眼（全体）、精巣上体、包皮腺、前立腺、精囊、精巣、肺、眼窩外涙腺、ハーダー腺、脾臓、唾液腺、骨格筋、心筋、心臓血液、骨髓、リンパ節、脾臓、胸腺

14) ぶどう膜における放射能の残存が認められ、本薬又は代謝物のメラニン親和性が示唆されたものの、本薬の 290～700 nm の波長でのモル吸光係数は 1000 L/mol/cm を下回ること（5.6.4 参照）、国内外の第Ⅲ相試験において MedDRA SOC「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象の発現頻度は低かったこと（7.2 及び 7.3 参照）等から、本薬又は代謝物のメラニン親和性が臨床問題となる懸念は低い旨を申請者は説明している。

15) 血液、脳、肝臓、肺、筋肉

の比は 0.51 であった。母動物の脳放射能濃度が最高値を示した投与 30 分後において、母動物の脳放射能濃度に対する胎児の組織中放射能濃度の比は 0.25～0.62 であった。（参考 CTD 4.2.2.3-11: BIP/06 試験）。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝

ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームに本薬（50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、60 分間インキュベートしたときに生成する代謝物を検討した。その結果、BP1.2526（モノ水酸化体）及び BP2.928（モノ水酸化体）は、いずれの動物種においても認められた。BP1.2525（ケトン体）はラット及びイヌで、BP2.927（モノ水酸化体）はラットで、BP2.941（*N*-オキシド体）及び BP2.951（ピペリジン環の開環及びカルボン酸体）はイヌ及びサルで認められた。

ラット、イヌ及びサル肝細胞に本薬（5～500 $\mu\text{mol/L}$ （サルは 5～300 $\mu\text{mol/L}$ ））を添加し、最大 24 時間インキュベートしたときに生成する代謝物を検討した結果、BP1.2525、BP1.2526、BP2.928 及び BP2.951 がいずれの動物種においても認められ、BP2.927 及び BP2.941 がイヌ及びサルで認められた（参考 CTD 4.2.2.4-8: CT-97 試験）。

4.3.2 *in vivo* 代謝

雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体¹²⁾（30 mg/kg）を単回経口投与したときの投与 8 時間後までの血漿中並びに投与 24 時間後までの尿中及び糞中の代謝物が検討された¹⁶⁾。血漿中、尿中及び糞中のいずれにおいても未変化体が検出されたが、各生体試料中放射能の 5%以下であると推定された¹⁷⁾。血漿中において、複数の代謝物の存在が示唆され、構造が同定された代謝物¹⁸⁾として、M359（ピペリジン環の開環及びジ水酸化体）、M503（ジ水酸化及びグルクロン酸抱合体）、M517（ジ水酸化及びケトン体）並びに M519（トリ水酸化及びグルクロン酸抱合体、又は *N*-オキシド、ジ水酸化及びグルクロン酸抱合体）が検出された。尿中において、複数の代謝物の存在が示唆され、構造が同定された代謝物¹⁹⁾として、M359、M503、M517 及び M519 が検出された。糞中において、複数の代謝物の存在が示唆され、構造が同定された代謝物²⁰⁾として、M359、M407（ジ水酸化及び硫酸エステル体）、M448（ジ水素化、ジ水酸化体及びシステイン抱合体）、M503 及び M519 が検出された²¹⁾（参考 CTD 4.2.2.2-6: BIP/07 試験）。

サル（雄 1 例及び雌 2 例）に本薬 30 mg/kg を反復経口投与したときの投与 22 週目の血清中の代謝物が検討された。代謝物として、主に BP2.951（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ がピトリサント未変化体の 104.6%）、BP1.8186（ピペリジン環の開環及びカルボン酸体、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ がピトリサント未変化体の 23.6%）、MS2（モノ水酸化及びグルクロン酸抱合体、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ がピトリサント未変化体の 16.4%）が認められた他、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ がピトリサント未変化体の 10%未満の代謝物が複数認められた（CTD 4.2.3.2-13: HHL5001 試験、参考 CTD 4.2.2.4-3: R-B322-2.649 試験）。

16) 血漿サンプル：2 例/時点、尿及び糞サンプル：3 例。尿は、投与 6 時間後までのサンプル及び投与 6～24 時間後までのサンプルについて検討された。

17) クロマトグラムの結果、各生体試料中放射能の 5%超の成分の中にピトリサント未変化体のピークは認められなかったことから、各生体試料中に含まれるピトリサント未変化体の割合は 5%以下と推定された。

18) 血漿中放射能の 10%超の成分に含まれる代謝物について、構造同定が行われた。

19) 総投与放射能の 5%超と推定された成分に含まれる代謝物について、構造同定が行われた。

20) 総投与放射能の 5%超と推定された成分に含まれる代謝物について、構造同定が行われた。

21) 血漿及び尿試料では M359、M503、M517、M519 の共溶出、糞試料では M407、M359 の共溶出、及び M407、M448、M503、M519 の共溶出が生じたため、各生体試料中の代謝物の生成量を算出することはできなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄ラット（6例）に本薬の¹⁴C標識体¹⁰⁾（ピトリサント遊離塩基として30 mg/kg）を単回経口投与したとき、120時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の排泄率はそれぞれ43.7及び44.9%であった。呼気中の排泄率は総投与放射能の3.6%であった。また、雄ラット（4例）に本薬の¹⁴C標識体¹⁰⁾（ピトリサント遊離塩基として5 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、120時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の排泄率はそれぞれ28.0及び56.1%であり、呼気中の排泄率は総投与放射能の4.4%であった（参考CTD 4.2.2.2-5: DHHL1003試験）。

雄サル（4例）に本薬の¹⁴C標識体¹⁰⁾（ピトリサント遊離塩基として12 mg/kg）を単回経口投与したとき、168時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の排泄率はそれぞれ55.0及び4.2%であった²²⁾。また、雄サル（4例）に本薬の¹⁴C標識体¹⁰⁾（ピトリサント遊離塩基として3 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、168時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の排泄率はそれぞれ51.3及び4.9%であった²³⁾（参考CTD 4.2.2.2-7: DHHL1004試験）。

4.4.2 乳汁中排泄

授乳中のラット（3例/時点）に本薬の¹⁴C標識体¹²⁾（ピトリサント遊離塩基として30 mg/kg）を分娩後14日目に単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は1.1～3.7であった（参考CTD 4.2.2.3-11: BIP/06試験）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本剤の生体内挙動について一定の把握は可能であり、非臨床薬物動態特性は確認されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（幼若動物試験、依存性試験及び代謝物の毒性試験）の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。いずれの試験においても本薬の投与量はピトリサント塩酸塩としての投与量を示す。

5.1 急性毒性評価

5.1.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施された（表9）。

22) 呼気中の排泄について、投与24時間後までの排泄率が2例で検討され、8.4%であった。

23) 呼気の採取は行われなかった。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (Swiss OF1)	経口	50、500	500：死亡 (10/10 例)、痙攣、衰弱、発声	500	4.2.3.1-1
雌雄マウス (Swiss OF1)	静脈内	5、10、15、20、30	死亡：10 (1/10 例)、15 (1/4 例)、20 (3/4 例)、30 (3/4 例) ≥15：呼吸困難、頻脈 30：興奮、不整脈	10	4.2.3.1-2
雌雄ラット (SD)	経口	50、500	死亡：500 (3/10 例) 500：平均体重減少、衰弱、流涎、協調運動障害、呼吸困難、常同行動	算出されていない	4.2.3.1-3
雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、75、150、250、400	死亡：400 (1/20 例) ≥250：行動抑制、流涎、歩行異常、眼球突出、立毛、不規則な呼吸、瞳孔散大、被毛の着色、円背姿勢 400：痙攣	400	4.2.3.1-4
雌雄ラット (SD)	静脈内	10、12、15、20、30	死亡：15 (7/10 例)、20 (3/4 例)、30 (2/4 例) ≥10：衰弱、頻脈、発声、流涎、呼吸困難、痙攣 30：振戦、常同行動	15	4.2.3.1-6

a) 滅菌水

5.1.2 中枢神経に対する急性毒性評価

痙攣に対する代謝物の影響を検討するため、本薬並びに代謝物であるBP1.2526及びBP2.951を単回静脈内投与する試験が実施された (表10)。

表 10 単回静脈内投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	静脈内	本薬：10 BP1.2526：21 BP2.951：41	本薬：痙攣 (7/15 例)、振戦等 BP1.2526：痙攣 (15/15 例) 等 BP2.951：なし 本薬投与時にピトリサント及びBP1.2526は脳で検出された一方、BP2.951は脳で検出されなかった。	4.2.3.1-10

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 11)。ラット 6 カ月反復投与毒性試験及びサル 9 カ月反復投与毒性試験の無毒性量 (それぞれ 30 及び 12 mg/kg/日) におけるピトリサントの曝露量 ($C_{\max}$ ：ラット 880 ng/mL、サル 294 ng/mL、 $AUC_{0-\text{last}}$ ：ラット 929 ng・h/mL、サル 1285 ng・h/mL) は、臨床最高用量 (40 mg/日) 投与時 ($C_{\max}$ ：90.0 ng/mL、 $AUC_{0-24\text{h}}$ ：1147 ng・h/mL)⁹⁾と比較して、 $C_{\max}$ は 9.8 倍及び 3.3 倍、AUC は 0.8 倍及び 1.1 倍であった。

表 11 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CB6F1 非 Tg)	4 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、 75、100	100：自発運動の抑制、間代性痙攣、歩行失調、平衡感覚障害、流涎、投与液逆流、肝臓重量の増加、肝細胞肥大、精細管腔における淡青色好塩基性顆粒	75	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (SD)	13 週 (1 回/日) ＋ 休薬 3 週	0 ^{a)} 、5、30、 150/100/75 ^{b)}	死亡 150/100/75：5/20 例 150/100/75：頭部・前肢の制御不能な動き、驚愕性跳躍、攻撃行動、振戦、呼吸困難、多尿、AST 高値、類脂質肺炎、肺出血 回復性：あり	30	4.2.3.2-5
雌雄 ラット (SD)	6 カ月 (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0 ^{a)} 、5、 30/40/30 ^{c)} 、 75/100/75 ^{c)} 、 60	死亡 60：4/40 例 75/100/75：40/40 例、痙攣、抑うつ行動、腹部膨満等 60：痙攣、流涎、振戦、抑うつ行動、歩行異常、立毛、脾臓重量低値、肝臓・腎臓・副腎重量高値、肺の白色巣、肺胞マクロファージ増加、副腎皮質肥大、十二指腸粘膜の変化、胃潰瘍・炎症、肝細胞空胞化 回復性：あり（副腎皮質肥大を除く）	30	4.2.3.2-6
雌雄 サル (カニク イザル)	13 週 (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0 ^{a)} 、5、12、30	30：嘔吐、振戦、流涎、間代性痙攣 回復性：あり	12	4.2.3.2-11
雌雄 サル (カニク イザル)	9 カ月 (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0 ^{a)} 、5、 5/8/12 ^{d)} 、 5/12/30 ^{d)}	5/12/30：痙攣、横臥、異常歩行、振戦、興奮 回復性：あり	12 (5/8/12)	4.2.3.2-12

a) 注射用水

b) 一般状態の悪化のため、投与 1 週後から 100 mg/kg/日に減量、さらに投与 6 週後から 75 mg/kg/日に減量された。

c) 30 及び 75 mg/kg/日で投与を開始し、一般状態に変化が認められなかったため、30～34 日目にそれぞれ 40 及び 100 mg/kg/日に増量したが、一般状態の悪化のため 35 日目に元の用量に戻された。

d) 試験 1～7 日目、試験 8～14 日目、試験 15 日目以降で用量が漸増された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及びマウスリンフォーマ試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄小核試験が実施された（表 12）。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌 WP2uvrA	ラット S9+/ー	0 ^{a)} 、39.06、78.13、156.25、312.5、625、1250、2500 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	マウスリンフォーマ試験	L5178Ytk ^{+/+} 細胞	ラット S9+/ー (4 時間)	2.5、5.0、10、20、40、55 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-10
			ラット S9ー (24 時間)	1.3、2.5、5.0、10、15、20 µg/mL	陰性	
in vivo	マウス小核試験	雌雄マウス (Swiss) 骨髄		0 ^{b)} 、150 mg/kg (経口、単回投与)	陰性	4.2.3.3.2-1
				0 ^{b)} 、12.5、25、50 mg/kg (経口、24 時間間隔で 2 回投与)	陰性	4.2.3.3.2-2

a) 蒸留水

b) 水

5.4 がん原性試験

Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された (表 13)。マウスに対する非発がん量 (75 mg/kg/日) におけるピトリサントの AUC_{0-last} は 8562 ng・h/mL であり、臨床最高用量 (40 mg/日) 投与時 (AUC_{0-24h} : 1147 ng・h/mL) ⁹⁾ の 7.5 倍であった。

表 13 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	15	30	75		
					雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25		
雌雄マウス (CB6F1-Tg rasH2)	経口	26 週間 1 日 1 回	腫瘍性病変：なし 非腫瘍性病変：肝細胞肥大、精巣の淡色好塩基性小体						75	4.2.3.4.2-1

a) 注射用水

ラットを用いた 24 カ月間がん原性試験が実施された (表 14)。ラットに対する非発がん量 (30 mg/kg/日) におけるピトリサントの AUC_{0-last} は 1565 ng・h/mL であり、臨床最高用量 (40 mg/日) 投与時 (AUC_{0-24h} : 1147 ng・h/mL) ⁹⁾ の 1.4 倍であった。

表 14 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	5	15	30		
					雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60		
雌雄ラット (SD)	経口	105 又は 106 週間 1 日 1 回	腫瘍性病変：なし 非腫瘍性病変：なし						30	4.2.3.4.1-1

a) 注射用水

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (EFD 試験) 並びにラットを用いた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 (PPND 試験) が実施された (表 15)。

ウサギを用いた EFD 試験における無毒性量 (8 mg/kg/日) のピトリサントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ は 333 ng/mL 及び 1074 ng·h/mL であり、臨床最高用量 (40 mg/日) 投与時 ($C_{\max}$: 90.0 ng/mL 及び $AUC_{0-24\text{h}}$: 1147 ng·h/mL) ⁹⁾ のそれぞれ 3.7 倍及び 0.9 倍であった。ラットを用いた PPND 試験における F1 の発生及び発育に対する無毒性量 (30 mg/kg/日) のピトリサントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ は 558 ng/mL 及び 681 ng·h/mL であり、臨床最高用量 (40 mg/日) 投与時 ($C_{\max}$: 90.0 ng/mL 及び $AUC_{0-24\text{h}}$: 1147 ng·h/mL) ⁹⁾ のそれぞれ 6.2 倍及び 0.6 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配前 4 週間～剖検前日 (1 回/日) 雌：交配前 14 日間～妊娠 8 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、52、90	親動物（一般毒性）： 死亡：52（1/24 例） ^{b)} 90：自発運動量低下、筋緊張低下、異常歩行、攣縮、挙尾、立毛、円背位、痙攣等 雄親動物（生殖能）： ≥52：異常精子の増加、精子運動性の低下 雌親動物（生殖能） ≥52：着床後胚損失率増加	親動物（一般毒性）：52 雄親動物（生殖能）：30 雌親動物（生殖能）：30	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0 ^{a)} 、30、52、90、110	母動物： 死亡：90（1/24 例） ≥90：体重・摂餌量減少、流産、痙攣、挙尾 110：興奮、攻撃的行動 胚・胎児発生： 110：胎児体重減少	母動物（一般毒性）：52 胚・胎児発生：90	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	筋肉内 ^{c)}	妊娠 6～18 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0 ^{d)} 、4、8、16	母動物： 死亡：16（1/20 例） ≥8：流産、摂餌量・体重減少 胚・胎児発生： 16：骨格変異の発現増加（胸骨の癒合、過剰肋骨、前肢の中節骨・第 1 中手骨の骨化遅延・未骨化） ^{e)}	母動物（一般毒性）：4 胚・胎児発生：8	4.2.3.5.2-8
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 21 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、60/52 ^{f)} 、120/90 ^{f)}	母動物（一般毒性）： 死亡 120/90：14/32 例、うち難産に起因した死亡は 7 例 ≥60/52：活動性低下、筋緊張低下、眼瞼下垂、散瞳、立毛、蒼白、気管支喘鳴、攣縮、哺乳行動変化、歩行異常等 120/90：妊娠率の低下（43%）、円背位、横臥、痙攣、尾の硬直、体重増加量・摂餌量減少 F1 出生児（発生と発育） ≥60/52：生存数低値、体重増加量・摂餌量低値、体長低値、身体発達（切歯萌出、耳介解離、眼瞼開裂、精巣下降）の低下、運動発達（姿勢反射及び立ち直り反射）の遅延 120/90 ^{f)} ：同腹あたりの出生児数低下、死産児を含む同腹数の増加、全児死亡同腹数の増加、奇形（口蓋裂、四肢の異常屈曲） F1 出生児の生殖能と F2 出生児の発育 30 及び 60/52：なし	母動物（一般毒性）：30 F1 出生児の発生と発育：30 F1 出生児の生殖能及び F2 出生児の発育：52（60/52）	4.2.3.5.3-1

a) 注射用水

b) 死因は不明であった。

c) ウサギを用いた経口投与の EFD 試験ではビトリサントの全身曝露量が低く、試験結果の解釈が困難であった（CTD 4.2.3.5.2-6）。種々の投与経路での TK 及び毒性が検討され（参考 CTD 4.2.2.7-8）、筋肉内投与が選択された。

d) 生理食塩液

e) 母体毒性に起因する所見であると判断された。

f) 60 及び 120 mg/kg/日で試験が開始されたが、毒性発現のため投与 10 日後にそれぞれ 52 及び 90 mg/kg/日に減量された。また、52 及び 90 mg/kg/日で投与を開始する動物がそれぞれ 8 及び 7 例追加され、60/52 及び 120/90 mg/kg/日群として評価された。

5.6 その他の試験

5.6.1 幼若動物試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 16）。経口投与試験において、強制経口投与時に被験物質が気道に誤嚥されたことによると考えられる肺病変が認められたため、腹腔内投与による追加試験が実施された。幼若動物における無毒性量(15 mg/kg/日)のピトリサントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ は 395 ng/mL 及び 1159 ng・h/mL であり、臨床最高用量(40 mg/日)投与時 ($C_{\max}$: 90.0 ng/mL 及び $AUC_{0-24\text{h}}$: 1147 ng・h/mL) ⁹⁾ のそれぞれ 4.4 倍及び 1.0 倍であった。

表 16 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	生後 7～70 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、9、21、48 (1 回/日)	死亡 ^{b)} 0 : 3/56 例 21 : 3/56 例 48 : 10/56 例 ≥0 : 喉頭のリンパ球浸潤 ≥9 : 肺・喉頭の異物肉芽腫 ≥21 : 流涎 48 : 肺膿瘍、細気管支過形成	9 ^{c)}	4.2.3.5.4-2
雌雄 ラット (SD)	腹腔内	生後 7～70 日 (1 又は 2 回/日) + 休薬 9 週	0 ^{d)} (2 回/日)、 15、30 (1 回/日)、 30 (2 回/日)	死亡 15 (1 回/日) : 1/72 例 ^{e)} 30 (1 回/日) : 2/72 例 30 (2 回/日) : 11/112 例 ≥15 : 肺胞マクロファージ浸潤 ^{f)} ≥30 (1 回/日) : 痙攣、肺の組織球の 色素沈着 ^{f)} 回復性 : あり (肺の組織球の色素沈着 を除く)	15 ^{e)}	4.2.3.5.4-5

a) 水

b) 投与過誤に起因する死亡と判断された動物は、0、21及び48 mg/kg/日群でそれぞれ1、3及び3例であった。死因が不明であった動物は、0、21及び48 mg/kg/日群でそれぞれ1、0及び6例であった。

c) 身体発達及び運動発達のエンドポイントとして、切歯萌出、眼瞼開裂、空中の姿勢制御、前肢握力、瞳孔反射、聴覚驚愕反射、学習、記憶、包皮分離、膣開口、交配能等が評価された。

d) 生理食塩液

e) 89 日目（休薬期間中）に死亡したが、死因は特定できなかった。

f) 少数の動物に認められ、軽度であったことから、有害所見ではないと判断されている。

5.6.2 依存性試験

ラットを用いた退薬症候試験及び条件付け場所嗜好性試験、サルを用いた自己投与試験、並びにマウスを用いた薬物弁別試験が実施され（表 17）、本薬は依存性を有していないことが示された。

表 17 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
退薬症候試験	雄ラット (Wistar)	本薬 0 ^{a)} 、10 mg/kg を 1 日 2 回 11 日間反復腹腔内投与し、最終投与 24 及び 48 時間後に退薬症候 ^{b)} を評価	退薬症候は認められなかった。	参考 4.2.3.7.4-1
自己投与試験	雄サル (アカゲサル)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたサルに本薬 0 ^{a)} 、0.01、0.03、0.10、0.30 又は 0.56 mg/kg 若しくはコカインを静脈内に自己投与させ、強化効果を評価	3/4例で自己投与回数の増加は認められなかった。1/4例で本薬0.3 mg/kgで自己投与の増加が認められたが、生理食塩液セッションで記録した変動の範囲内であった。	参考 4.2.1.3-34
薬物弁別試験	雄マウス (Swiss-Webster)	コカインと媒体 (生理食塩液) の弁別を獲得したマウスに本薬 1～30 mg/kg を腹腔内投与し、薬物適合反応率を指標に般化を評価	コカイン弁別刺激に対する薬物適合反応を誘発せず、最大でも約 22%にとどまり、用量依存的な増加も認められなかった。	
条件付け場所嗜好性試験	雄ラット (Wistar)	1～4 日目に 1 日 2 回、計 8 回の条件付けセッション (各 30 分) を行い、本薬 (10 mg/kg 皮下投与)、コカイン、ニコチン及び生理食塩液と特定の床区画を条件付け、5 日目に薬物無投与下で 20 分間の試験を行い、各床区画での滞在時間を測定	本薬は場所嗜好性を誘発しなかった。	参考 4.2.1.3-36

a) 生理食塩液

b) 体重、体温、臨床的及び行動的観察確認を基に評価を行った。

5.6.3 代謝物の毒性評価

ヒトにおける本薬投与に関連する全ての物質の曝露量の10%を超える代謝物であるBP1.3484²⁴⁾及びBP1.10749²⁵⁾、並びにヒト特異的な代謝物であるBP1.8054²⁵⁾について、以下のとおり毒性が評価された。

- BP1.3484の臨床最高用量 (40 mg/日) 投与時のAUC_{0-24h}は5776 ng・h/mLであり、当該曝露量に対して、毒性試験の無毒性量における曝露量 (AUC) は、サル、マウス及びウサギでそれぞれ17.4倍、5.6倍及び1.4倍であった。以上より、本薬のサルを用いた反復投与毒性試験 (5.2参照)、マウスを用いたがん原性試験 (5.4参照) 並びにウサギを用いたEFD試験 (5.5参照) において、BP1.3484の一般毒性、がん原性及び胚・胎児発生毒性の特徴付けがなされたと考えられる。
- BP1.10749は、ヒトマスバランス試験 (P15-02試験、6.2.2.3参照) において投与72時間後までの血清中総放射能に対する割合が約10%に相当する代謝物であった。マウスを用いた*in vivo*代謝試験において血漿中にBP1.10749が検出され、その曝露量は投与15分後～投与48時間後の各測定時点で血漿中総放射能の2.4%～6.2%であった (参考CTD 4.2.2.4-1)。以上より、BP1.10749の一般毒性及びがん原性については、マウスを用いた4週間反復投与毒性試験 (5.2項参照) 及びTgマウスを用いた26週間がん原性試験 (5.4項参照) においてそれぞれ特徴付けがなされたと考えられる。
- 本薬投与時にラット及びサルでBP1.8054は検出されず、ヒトにおいて検出されたため (6.2.2.3参照)、BP1.8054を用いて一般毒性、遺伝毒性及び胚・胎児発生毒性が評価された。ラットにBP1.8054を13週間反復経口投与したときの無毒性量は300 mg/kg/日であった (CTD 4.2.3.2-15)。BP1.8054のAmes試験 (CTD 4.2.3.3.1-4) 及びヒトリンパ球を用いた*in vitro*小核試験 (CTD 4.2.3.3.1-11) で、遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。妊娠6～17日に雌ラットにBP1.8054を経口投与したときの胚・胎児発生に関する無毒性量は300 mg/kg/日であった (CTD 4.2.3.5.2-4)。

24) N-脱アルキル化、脱アミノ化及びカルボン酸体

25) O-脱アルキル化、不飽和化及びグリシン抱合体

5.6.4 光毒性評価

本薬は、メタノール及び水に溶解したとき、290～700 nm の波長での光吸収は 290 nm で吸収極大を有し、当該波長におけるモル吸光係数はそれぞれ 68 及び 67 L/mol/cm であり、1000 L/mol/cm を下回ることから光毒性の懸念は低いと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 胚・胎児への影響と妊婦への注意喚起について

本薬又は代謝物は、胎盤を通過することが確認されている(4.2.3 参照)。本薬の生殖発生毒性試験(表 15)において、ラットを用いた EFD 試験では、臨床曝露量の 2.6 倍²⁶⁾の曝露が得られた最高投与量(110 mg/kg/日)まで胚・胎児に対する明らかな毒性所見は認められなかった一方、ラットを用いた PPND 試験では、120/90 mg/kg/日群の出生児に奇形(口蓋裂、四肢の異常屈曲)、62/50 mg/kg/日群の出生児に身体発達(切歯萌出、耳介解離、眼瞼開裂、精巣下降)の低下及び運動発達の遅延が認められた。また、筋肉内投与によるウサギを用いた EFD 試験の最高投与量群において骨格変異の増加が認められた。

以上を踏まえ、機構は、妊婦に本剤を投与したときの胚・胎児への影響の可能性及び妊婦への注意喚起について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児への影響について、以下のように考える。

- ラットを用いた EFD 試験と PPND 試験で同用量(90 mg/kg/日)における妊娠期間中の死亡数及び母動物毒性所見は類似しており、奇形の発現に両試験間で差異が認められた要因は不明であった。ラットを用いた PPND 試験で認められた出生児の奇形については、機序は明らかではないものの、母動物で顕著な全身毒性が発現した高曝露量下で認められた所見であり、母動物毒性に関連すると考える。ラットを用いた PPND 試験で認められた出生児の身体発達及び運動発達の遅延については、本薬投与によるホルモン作用を示唆する所見は認められなかったこと、並びに幼若動物を用いた毒性試験において、臨床曝露量と同程度の曝露下で身体発達及び運動発達に影響は認められなかったことから、胚・胎児に対する直接的な作用ではなく、母動物毒性に関連する二次的な影響である可能性が高いと考える。
- ウサギを用いた筋肉内投与の EFD 試験で認められた胚・胎児の骨格変異については、当該所見が認められた用量群において母動物の死亡、流産等が認められており、母動物毒性に関連する可能性が高いと考える。

ヒトにおいては、本剤の臨床試験では 3 例の患者で 4 件の妊娠(自然流産、人工妊娠中絶・正常妊娠、正常妊娠各 1 例)が報告された。海外市販後の安全性情報(2025 年 9 月時点)²⁷⁾では、妊娠中の曝露に関連する事象²⁸⁾は 61 例報告され、そのうち、最も多く報告された事象は妊娠時曝露 33 例であり、転帰の内訳は、転帰不明が 19 例、回復²⁹⁾、健康な胎児又は分娩時の合併症なしが 12 例、人工妊娠中絶が 2 例であった。事象別で次いで報告された事象は、自然流産 10 例であった。また、妊娠時曝露と同様の事

26) ラットを用いた EFD 試験において 110 mg/kg/日投与時のピトリサントの AUC_{0-last} は 2954 ng・h/mL であり、臨床最高用量(40 mg/日)投与時(AUC_{0-24h}: 1147 ng・h/mL)の 2.6 倍であった。

27) 2016 年 3 月 31 日～2025 年 9 月 30 日。推定曝露は少なくとも 94,785 人・年と推定されている。

28) MedDRA SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」及び HLT「妊娠、分娩および授乳に関連した曝露」に該当する事象のうち、妊娠中の曝露と考えられる事象

29) 母体に対する有害事象がなく出産に至ったものの、胎児に何かしらの有害事象が認められた場合を「回復」とした。

象と考えられる妊娠時の母体の曝露は 6 例報告され、転帰の内訳は、回復又は健康な胎児が 4 例、転帰不明は 2 例であった。

以上より、妊婦に本剤を投与したときの胚・胎児への影響は、強く懸念されるものではないと考えるものの、臨床データが限られていることを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤の投与は推奨されず、添付文書において、当該患者には投与しないことが望ましいと注意喚起することが適切と考える。

機構は、生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児への影響について、以下のように考える。

ラットを用いた PPND 試験の 120/90 mg/kg/日投与群で認められた死産の増加及び出生児の奇形については、当該用量群での母動物の死亡、中枢神経毒性所見及び妊娠率（表 15）を踏まえると、母動物毒性に起因する所見である可能性が高いと判断する。ラットを用いた PPND 試験の 62/50 mg/kg/日投与群で認められた出生児の身体発達及び運動発達の遅延、並びにウサギを用いた筋肉内投与の EFD 試験の 16 mg/kg/日投与群で認められた胚・胎児の骨格変異について、母動物毒性に起因する所見である可能性が高いとの申請者の判断は理解可能である。出生児への影響については、幼若動物試験成績（表 16）を踏まえると、本薬投与による影響は小さいと判断する。

その上で、機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与について、申請者の説明に加え、生殖発生毒性試験の安全域は十分ではないこと（5.5 参照）を踏まえると、添付文書において、生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児への影響を情報提供した上で、投与しないことが望ましいと注意喚起することが適切と判断する。

5.R.2 授乳を介した曝露による乳児への影響と授乳婦への注意喚起について

機構は、本薬又は代謝物はラットの乳汁中に移行すること（4.4.2 参照）及びラットを用いた PPND 試験において、出生児に身体発達及び運動発達の遅延が認められたこと（表 15）から、本剤投与中の授乳による乳児への影響の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は乳汁中に移行することが確認されているものの、以下の点を踏まえると、非臨床試験において授乳による乳児への直接的なリスクは示唆されていないと考えられ、ヒトにおける乳汁を介した相対的乳児投与量は 1%未満と低いことから、授乳婦に対しては、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旨を注意喚起することが適切と考える。

- ラットを用いた PPND 試験において出生児に認められた身体発達及び運動発達の遅延は、乳汁を介した直接的な薬剤曝露による影響よりも、高曝露量下における母動物毒性に起因する所見である可能性が高い（5.R.1 参照）。また、当該試験における母動物に対する無毒性量では出生児への有害な影響は認められなかった（表 15）。
- 授乳婦を対象とした臨床試験（参考 CTD5.3.3.1-5: HBS-101-CL-006 試験）が実施され、ヒトにおける乳汁移行性を検討した結果、本剤 40 mg 単回経口投与後 24 時間以内に乳汁中に排出されたピトリサント全量を乳児が摂取すると仮定したとき、乳児のピトリサントの推定摂取量は 0.009 mg/日、相対的乳児投与量³⁰⁾は 0.564%と算出された。授乳を介した乳児のピトリサントの推定摂取量及び乳

30) 体重補正した母体のピトリサントの投与量 (mg/kg/日) に対する乳児のピトリサントの 1 日摂取量 (mg/kg/日) の割合 (%)。なお、体重補正していない母体のピトリサントの投与量は 35.6 mg/日であり、乳児の出生時の平均体重は 3.4 kg と仮定した。

児の全血液量から算出される理論上の乳児の最高血中ピトリサント濃度は26.5 ng/mLと推定され³¹⁾、幼若ラットを用いた腹腔内投与毒性試験における無毒性量（15 mg/kg/日）での血中濃度（C_{max}：395 ng/mL）を十分に下回った。

機構は、以下のように考える。

授乳による乳児への本薬の影響の懸念は低いとの申請者の説明は受入れ可能であり、授乳婦への本剤の投与について、申請者の説明のとおり、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旨を注意喚起することは妥当と判断する。

5.R.3 痙攣のリスクについて

機構は、本薬の反復経口投与毒性試験において、痙攣が認められたこと（表 11）を踏まえ、本剤の臨床使用において痙攣が発現するリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

痙攣の発現には、ピトリサント及び代謝物BP1.2526が主に関与すると考えられ（5.1.2参照）、毒性試験成績に関する以下の検討結果に加え、OSAS患者及びナルコレプシー患者を対象とした臨床試験等において痙攣に係る懸念は認められなかったことを踏まえると、本剤の臨床使用において痙攣の発現リスクは低いと考える。

- ラット6カ月及びサル9カ月反復投与毒性試験の無毒性量（30及び12 mg/kg/日）におけるピトリサントのC_{max}（ラット880 ng/mL、サル294 ng/mL）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時（C_{max}：90.0 ng/mL）⁹⁾と比較して、それぞれ9.8倍及び3.3倍であったこと（5.2参照）。
- BP1.2526 は、ヒトでは微量代謝物であり、ラット6カ月及びサル9カ月反復投与毒性試験の無毒性量（30及び12 mg/kg/日）におけるBP1.2526のC_{max}（ラット539 ng/mL、サル23.0 ng/mL）は、臨床最高用量（40 mg/日）投与時（C_{max}：2.42 ng/mL）³²⁾と比較して、それぞれ223倍及び9.5倍であったこと。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の臨床使用において痙攣の発現リスクは低いと判断する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生体試料中のピトリサント又はその代謝物の濃度はLC-MS/MS（定量下限：0.1～5.0 ng/mL）により測定された。

国内第Ⅲ相試験（Jb01試験及びJa02試験）並びに食事の影響試験（P11-03試験）では、市販予定製剤と同一処方フィルムコーティング錠が用いられた³³⁾。市販予定製剤の含量違いの製剤間については、溶出試験により生物学的同等性が示されている。

以下では主な試験成績を記載する。いずれの試験においても投与量はピトリサント塩酸塩としての投与量を示す。

31) 乳児の全血液量を100 mL/kg（Bull World Health Organ 2011; 89: 46–53）、体重を3.4 kgとし、乳汁を介した乳児の血中への吸収率は100%と仮定したとき、乳児におけるピトリサントの最高血中濃度は26.5 ng/mLと推定された。

32) 本剤40 mgを1日1回14日間反復経口投与したときの投与7日目におけるBP1.2526のC_{max}（P04-06試験（参考CTD 5.3.3.1-2））

33) 国内第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤は刻印の有無が異なる。食事の影響試験用製剤は、十字割線付きフィルムコート錠（20 mg）である。

6.1.1 食事の影響（参考 CTD 5.3.3.4-2: P11-03 試験パート 1<2011 年 8 月～9 月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤 20 mg を絶食下又は高脂肪食（総カロリー 963 kcal、うち脂質 62%）摂取後に単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法により検討された。その結果、絶食下又は高脂肪食摂取後のピトリサントの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 絶食下又は高脂肪食摂取後の血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

食事条件	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%CI] (高脂肪食摂取後/絶食下)	
					C _{max}	AUC _{0-last}
絶食下	12	23.8 ± 6.8	2.0 (1.0, 3.0)	286 ± 143	0.70	0.88
高脂肪食摂取後	12	17.9 ± 8.7	3.5 (2.0, 6.0)	260 ± 148	[0.60, 0.81]	[0.82, 0.94]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①血清タンパク結合及び血球移行性

ヒトの血清に本薬（0.01、0.1 又は 1 µmol/L）を添加したときの平衡透析法によるピトリサントの血清タンパク結合率は 91.4～95.2%であった（参考 CTD 4.2.2.3-4: R-B113-2.649 試験）。

α1-酸性糖タンパク又はヒト血清アルブミンに本薬（100 ng/mL）を添加したときの限外ろ過法による α1-酸性糖タンパク及びヒト血清アルブミンに対するピトリサントの結合率はそれぞれ 74 及び 70%であった（参考 CTD 4.2.2.3-3: R-BF2.649-PhR-001 試験）。

ヒトの血液に本薬（0.01、0.1 又は 1 µmol/L）を添加したときの血液／血漿比を検討した結果、0.75～0.88 であった（参考 CTD 4.2.2.3-8: R-B364-2.649 試験）。

②ヒトにおける代謝物の検討

ヒトの肝ミクロソームに本薬（50 又は 100 µmol/L）を添加し、60 分間インキュベートしたとき、BP1.2526、BP2.927、BP2.928、BP2.941 及び BP2.951 が認められた。

ヒトの肝細胞に本薬（25、50 又は 100 µmol/L）を添加し、8 又は 24 時間インキュベートしたとき、BP1.2525、BP1.2526、BP2.927、BP2.928、BP2.941 及び BP2.951 が認められた（参考 CTD 4.2.2.4-8: CT-97 試験）。

③代謝に関与する酵素の検討

各 P450 分子種阻害剤³⁴⁾の存在下又は非存在下で、ヒトの肝ミクロソームに本薬（2 µmol/L）を添加し、4 時間インキュベートしたときの代謝物の生成量を検討した。P450 分子種阻害剤の非存在下では、主に BP1.2526、BP1.3473³⁵⁾、BP1.3484 及び BP2.951 が認められた。CYP3A 阻害剤存在下では非存在下と比較して、BP1.2526、BP1.3473、BP1.3484 及び BP2.951 の生成がそれぞれ 50.2、38.1、27.4、49.2%阻害され、CYP2D6 阻害剤存在下では非存在下と比較して、BP1.2526、BP1.3473、BP1.3484 及び BP2.951 の生成がそれぞれ 59.9、46.4、73.2、42.8%阻害された。CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2C19 阻害剤によ

34) CYP1A2 : furafylline、CYP2B6 : チクロピジン、CYP2C8 : モンテルカスト、CYP2C9 : sulfaphenazole、CYP2C19 : nootkatone、CYP2D6 : キニジン、CYP3A : ケトコナゾール

35) エーテル結合の切断及びカルボン酸体

る明確な本薬の代謝阻害は認められなかった。以上の結果より、本薬の代謝には主に CYP2D6 及び 3A が関与すると申請者は説明している（参考 CTD4.2.2.4-34: R-B468-2.649 試験）。

グルクロン酸抱合体への代謝について、遺伝子組換え UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7）を用いて検討した結果、BP1.9438（モノヒドロキシケトン体）が UGT1A9 及び 2B7 により BP1.9733（モノヒドロキシケトン体のグルクロン酸抱合体）へ代謝されることが示唆された（参考 CTD 4.2.2.4-7: R-B379-2.649 試験）。

④酵素阻害及び酵素誘導作用

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する基質³⁶⁾を用いて、各 P450 分子種に対する本薬（CYP2B6 及び 2C8：0.03～100 µmol/L、それ以外：0.01～100 µmol/L）の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP2D6 に対して阻害作用を示し（IC₅₀ 値：2.6 µmol/L）、その他の P450 分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（IC₅₀ 値：100 µmol/L 超）。また、本薬は CYP2D6 に対して代謝依存的阻害作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.2.4-17: R-B160-2.649 試験、4.2.2.4-18: R-B361-2.649 試験）。

UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 に対する基質³⁷⁾を用いて、各 UGT 分子種に対する本薬（0.1～300 µmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬はいずれの UGT 分子種に対しても検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（IC₅₀ 値：300 µmol/L 超）（参考 CTD 4.2.2.4-19: R-B362-2.649 試験）。

ヒト肝細胞に本薬（0.5～50 µmol/L）を添加し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用について mRNA 量を指標として検討した結果、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 量はおおむね濃度依存的に上昇し、最大誘導倍率（本薬 50 µmol/L の誘導倍率）はそれぞれ 23.8、5.5 及び 25.8 倍（それぞれ陽性対照³⁸⁾の 0.67、11.8 及び 10.6%）であった（参考 CTD 4.2.2.4-27: R-B370-2.649 試験）。

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する基質³⁹⁾を用いて、ヒトにおける主要な代謝物⁴⁰⁾である BP1.10749（0.03～100 µmol/L）及び BP1.3484（0.03～100 µmol/L）の各 P450 分子種に対する阻害作用を検討した結果、BP1.10749 は CYP2C19 に対して阻害作用を示し（IC₅₀ 値：21.9 µmol/L）、BP1.3484 は CYP2D6 及び 2C19 に対して阻害作用を示した（IC₅₀ 値：それぞれ 91.9⁴¹⁾ 及び 47.1 µmol/L）。その他の P450 分子種に対しては、BP1.10749 及び BP1.3484 のいずれも検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（IC₅₀ 値：100 µmol/L 超）。UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 に対する基質³⁷⁾を用いて、各 UGT 分子種に対する BP1.10749（0.1～300 µmol/L）及び BP1.3484（0.1～300 µmol/L）の阻害作用を検討した結果、BP1.10749 及び BP1.3484 はいずれの UGT 分子種に対しても検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（IC₅₀ 値：300 µmol/L 超）（参考 CTD 4.2.2.4-21: R-B455-2.649 試験）。

以上の結果から、申請者は、臨床使用時における酵素阻害及び酵素誘導作用について、以下のように説明している。

36) CYP1A2：phenacetin、CYP2B6：bupropion、CYP2C8：amodiaquine、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：S-mephenytoin、CYP2D6：デキストロメトトルファン、CYP3A：テストステロン及びミダゾラム

37) UGT1A1：β-エストラジオール、UGT1A4：trifluoperazine、UGT1A6：tryptophol、UGT1A9：プロポフォール、UGT2B7：ジドブジン

38) CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6：フェノバルビタール、CYP3A4：リファンピシン

39) CYP1A2：phenacetin、CYP2B6：bupropion、CYP2C8：amodiaquine、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：S-mephenytoin、CYP2D6：bufuralol 及びデキストロメトトルファン、CYP3A：テストステロン及びミダゾラム

40) ヒトに本薬を投与したときの曝露量が血清中の本薬関連物質の 10%を超えると示唆された代謝物（6.2.3 参照）。

41) bufuralol に対する結果

- 本剤の臨床最高用量（40 mg/日）投与時のピトリサントの非結合形 $C_{\max}$ （約 15.2 nmol/L）⁷⁾を踏まえると、ピトリサントによる P450 又は UGT 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。
- 本薬の CYP2B6 及び 3A4 誘導作用について、臨床薬物相互作用試験において検討されている（表 27）。
- CYP1A2 の誘導作用について、本剤の臨床最高用量（40 mg/日）投与時のピトリサントの非結合形 $C_{\max}$ （約 15.2 nmol/L）の約 33 倍の濃度である本薬 0.5 $\mu\text{mol/L}$ において、誘導倍率は 0.5～1.4 倍（陽性対照の -0.07～0.01%）であり、明確な誘導作用は認められなかったこと等から、CYP1A2 の誘導作用が临床上問題となる可能性は低いと考える。
- 本剤の臨床最高用量（40 mg/日）投与時の BP1.10749 及び BP1.3484 それぞれの $C_{\max}$ 及び血清タンパク結合率⁴²⁾を踏まえると、BP1.10749 及び BP1.3484 による P450 又は UGT 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

⑤薬物トランスポーターによる輸送

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、本薬（0.05～5 $\mu\text{mol/L}$ ）の細胞内取込みについて検討した結果、本薬の influx rate ratio⁴³⁾は 2 未満であったことから、本薬は OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないと考えられた。

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞株を用いて、本薬（0.05～5 $\mu\text{mol/L}$ ）の膜透過性について検討した結果、本薬の efflux ratio⁴⁴⁾は 2 未満であったことから、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないと考えられた（参考 CTD 4.2.2.6-3: 14BIOPPI 試験）。

⑥薬物トランスポーターの阻害作用

P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK 細胞株、又は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質⁴⁵⁾の輸送に対する本薬（P-gp 及び BCRP に対しては 3.34～811 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 に対しては 1.33～322 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対しては 1.69 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した。その結果、本薬は、OATP1B3 及び OCT1 に対して阻害作用を示し（ IC_{50} 値：それぞれ 181 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.80 $\mu\text{mol/L}$ ）、その他のトランスポーターに対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（ IC_{50} 値：P-gp 及び BCRP について 270 $\mu\text{mol/L}$ 超⁴⁶⁾、OATP1B1 について 322 $\mu\text{mol/L}$ 超、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K について 1.69 $\mu\text{mol/L}$ 超）（参考 CTD 4.2.2.6-3: 14BIOPPI 試験）。

以上の結果及び本剤の臨床最高用量（40 mg/日）投与時のピトリサントの非結合形 $C_{\max}$ を踏まえると、OCT1 阻害を介した薬物相互作用の可能性は否定できないものの、OCT1 の基質との臨床薬物相互作用試験は実施していないことから、本剤が OCT1 阻害作用を有することを添付文書で情報提供する旨を申請者は説明している。

42) 本剤 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目における BP1.10749 及び BP1.3484 の $C_{\max}$ （平均値）はそれぞれ 21.6 ng/mL 及び 265.4 ng/mL であった（参考 CTD 5.3.3.4-6: P21-03 試験）。BP1.10749（0.1、1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ ）及び BP1.3484（0.1、1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ ）のヒト血清タンパク結合率は、それぞれ 94.0～96.7%及び 90.7～96.9%であった（参考 CTD 4.2.2.3-6: R-B457-2.649 試験）。

43) 発現細胞における取込み速度／非発現細胞における取込み速度

44) 発現細胞における頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数（ $P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ ）に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数（ $P_{\text{app}} \text{ B} \rightarrow \text{A}$ ）の比

45) P-gp：ジゴキシン、BCRP：クラドリピン、OATP1B1 及び OATP1B3：アトルバスタチン、OAT1：para-aminohippurate、OAT3：フロセミド、OCT1 及び OCT2：1-methyl-4-phenylpyridinium iodide、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミン

46) 本薬 811 $\mu\text{mol/L}$ での検討結果は、蛍光色素の膜透過が認められたため除外された。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: Ja01 試験<2021 年 12 月～2022 年 2 月>)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 27 例) を対象に、本剤 10、20 若しくは 40 mg を空腹時に単回経口投与又は本剤 40 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき (用法・用量の詳細は 7.1.1 参照) の最終投与後の血清中ピトリサントの薬物動態パラメータは表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
10	5	6.3 ± 4.1	2.0 (2.0, 4.0)	24.4 ± 6.0	79.6 ± 46.6
20	6	21.3 ± 10.2	2.0 (1.5, 3.0)	23.2 ± 2.3	211.5 ± 92.4
40	9	53.6 ± 23.0	1.5 (1.5, 4.0)	21.4 ± 2.0	673.5 ± 351.0

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

表 20 日本人健康成人に本剤 40 mg を反復経口投与したときの投与 9 日目における血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
9	90.0 ± 37.0	3.0 (2.0, 6.0)	20.7 ± 2.4	1147 ± 475

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-1: P02-02 試験<20 年 月～20 年 月>、CTD 5.3.3.1-2: P04-06 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 36 例) を対象に、本剤 1～60 mg を空腹時に単回経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。また、本剤 10～60 mg 単回投与後 24 時間におけるピトリサント未変化体の尿中排泄率は、0.1～0.3%であった⁴⁷⁾。

表 21 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

投与量 (mg) ^{a)}	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
10	5	4.4 ± 5.0	4.0 (3.0, 4.0)	9.1 ± 6.9	77.7 ± 98.0 ^{c)}
20	5	14.0 ± 7.6	3.0 (2.0, 4.0)	11.0 ± 4.9	222.4 ± 270.4
40	5	51.9 ± 7.4	4.0 (2.0, 4.0)	10.0 ± 3.0	483.4 ± 66.2
60	5	66.5 ± 12.8	4.0 (1.5, 4.0)	10.0 ± 1.7	694.9 ± 147.9

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤 1 又は 5 mg を経口投与したときの血清中ピトリサント濃度も測定されたが、全ての時点で定量下限付近又は未満であったため、当該用量における薬物動態パラメータは算出されなかった。

b) 中央値 (最小値, 最大値)

c) 3 例

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、本剤 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。また、14 日間投与後 24 時間におけるピトリサント未変化体の尿中排泄率は 0.9%であった。

表 22 外国人健康成人に本剤 40 mg を反復経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

評価時点	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1 日目	6	37.5 ± 10.8	3.0 (2.0, 3.0)	7.3 ± 0.4	284.2 ± 65.3
7 日目	6	72.0 ± 12.2	2.0 (1.0, 3.0)	11.7 ± 2.9	733.5 ± 128.5
14 日目	6	73.8 ± 11.5	3.5 (2.0, 4.0)	9.5 ± 2.6	803.7 ± 115.5

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

47) 尿中ピトリサント濃度の被験者間変動が大きく、尿中排泄率の結果の信頼性は低い旨を申請者は説明している。

6.2.2.3 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1-4: P15-02 試験、参考 CTD 4.2.2.4-5: BIP/09 試験、参考 CTD 4.2.2.4-6: BIP/13 試験<2016 年 7 月～8 月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例（CYP2D6 PM : 3 例、CYP2D6 EM : 5 例））を対象に、本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後、8 日目に本薬の ^{14}C 標識体 ^{12}C 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態及びマスバランスが検討された。

CYP2D6 遺伝子型別の投与 1 日目及び 7 日目におけるピトリサントの薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。8 日間投与終了後における血清中総放射能の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対するピトリサント未変化体の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の割合は、CYP2D6 PM では 36.9%、CYP2D6 EM では 18.1%であり、また、代謝物である BP2.951、BP1.8054 及び BP1.9733 の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ が算出され、いずれの代謝物も血清中総放射能の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する割合は、CYP2D6 遺伝子型によらず 10%未満であった。8 日間投与終了から 72 時間後までの血清中総放射能に対する割合が 10%を超える代謝物として、CYP2D6 遺伝子型によらず BP1.3484 が認められ、CYP2D6 EM では BP1.10749 も認められた。8 日間投与終了から 264 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率は、CYP2D6 PM では 90.2%、CYP2D6 EM では 88.6%であり、総投与放射能に対する糞中排泄率は、CYP2D6 PM では 2.1%、CYP2D6 EM では 2.7%であった。

表 23 外国人健康成人に本剤 20 mg を反復経口投与したときの CYP2D6 遺伝子型別のピトリサントの薬物動態パラメータ

評価 時点	CYP2D6 遺伝子型	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)
1 日目	PM	3	39.9 ± 10.7	3.0 (3.0, 5.0)	14.8 ± 0.8	448 ± 79.9
	EM	5	15.4 ± 5.8	4.0 (2.0, 5.0)	10.0 ± 2.1 ^{b)}	150 ± 67.0
7 日目	PM	3	76.7 ± 1.48	3.0 (2.0, 4.0)	12.5 ± 3.0	960 ± 39.1
	EM	5	38.5 ± 15.1	4.0 (2.0, 4.0)	10.8 ± 1.4	437 ± 192

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

b) 4 例

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3-3: P09-13 試験<2011 年 6 月～2012 年 11 月>）

外国人健康成人（腎機能正常被験者 12 例）及び腎機能障害を有する被験者（軽度（ $\text{eGFR } 60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、中等度（ $\text{eGFR } 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）及び重度（ $\text{eGFR } 15 \sim 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）各 4 例）を対象に、本剤 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。血清中ピトリサントの非結合形分率は、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者でそれぞれ 4.8、3.0、3.3 及び 3.7%であった。

表 24 腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者における血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

腎機能	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%CI]	
						C_{max}	$\text{AUC}_{0-\infty}$
正常	12	14.4 ± 8.4	2.0 (1.5, 4.0)	22 ± 6.5	222 ± 175		
軽度	4	31.3 ± 16.6	1.8 (1.5, 2.0)	24 ± 4.5	396 ± 279	2.15 [1.00, 4.60]	1.74 [0.59, 5.11]
中等度	4	22.3 ± 15.4	3.5 (1.5, 8.0)	29 ± 10	443 ± 364	1.52 [0.77, 3.00]	2.09 [0.96, 4.56]
重度	4	36.8 ± 8.9	1.5 (1.0, 2.0)	24 ± 1.4	428 ± 221	2.84 [2.02, 4.00]	2.21 [1.17, 4.20]

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3-4: P09-14 試験<2011 年 10 月～2012 年 10 月>）

外国人健康成人（肝機能正常被験者 12 例）及び肝機能障害を有する被験者（軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）各 6 例）を対象に、本剤 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの血清中ピトリサントの薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。血清中ピトリサントの非結合形分率は、肝機能正常被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者でそれぞれ 4.3、3.9、6.0%であった。

表 25 肝機能正常及び肝機能障害を有する被験者における血清中ピトリサントの薬物動態パラメータ

肝機能	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%CI]	
						C _{max}	AUC _{0-∞}
正常	12	19.1 ± 11.6	2.5 (1.5, 4.0)	26 ± 12	327 ± 327		
軽度	6	20.2 ± 7.2	2.5 (1.0, 4.0)	27 ± 8.9	462 ± 450	1.18 [0.81, 1.72]	1.40 [0.57, 3.45]
中等度	6	24.8 ± 9.5	1.8 (1.0, 8.0)	55 ± 31 ^{b)}	789 ± 336 ^{b)}	1.43 [0.95, 2.14]	3.26 [1.76, 6.03]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 5 例

6.2.4 薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-2: P11-03 試験パート 2 及び 3<2011 年 8 月～10 月>、参考 CTD 5.3.3.4-6: P21-03 試験<2022 年 4 月～8 月>、参考 CTD 5.3.3.4-3: P11-10 試験<2012 年 4 月～6 月>、参考 CTD 5.3.3.4-5: P15-15 試験パート 1<2016 年 2 月～4 月>）

本剤との薬物相互作用を検討した結果、血清中ピトリサント又は併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用時の幾何平均値の比は表 26 及び表 27 のとおりであった。

表 26 併用薬が血清中ピトリサントの薬物動態に及ぼす影響

併用薬（用法・用量）	本剤の 用法・用量	評価 例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		試験名 CTD
			C _{max}	AUC _{0-∞}	
イトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回） ^{b)}	20 mg 単回	18	0.97 [0.87, 1.07]	1.03 [0.94, 1.14]	P11-03 試験 5.3.3.4-2
パロキセチン（20 mg 又は 10 mg 1 日 1 回） ^{c)}	20 mg 単回	18	1.48 [1.28, 1.69]	2.21 [1.95, 2.50]	
イトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回）及び パロキセチン（20 mg 又は 10 mg 1 日 1 回） ^{d)}	40 mg 1 日 1 回	19	1.53 [1.37, 1.72]	2.52 [2.23, 2.85]	P21-03 試験 5.3.3.4-6
リファンピシン（600 mg 1 日 1 回） ^{e)}	20 mg 単回	18	0.61 [0.51, 0.74]	0.52 [0.47, 0.56]	P11-10 試験 5.3.3.4-3

a) 併用投与時／単独投与時

b) 本剤 20 mg を 1 日目に空腹時に単回経口投与、イトラコナゾール 200 mg を 7～12 日目に 1 日 1 回食後に経口投与、本剤 20 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を 13 日目に空腹時併用投与

c) 本剤 20 mg を 1 及び 14 日目、パロキセチン 20 mg を 8～15 日目に 1 日 1 回、パロキセチン 10 mg を 16 日目に 1 日 1 回空腹時に経口投与

d) 本剤 40 mg を 1～7 及び 17～23 日目、イトラコナゾール 200 mg 及びパロキセチン 20 mg を 12～23 日目、イトラコナゾール 200 mg 及びパロキセチン 10 mg を 24～27 日目に 1 日 1 回朝食後に経口投与

e) 本剤 20 mg を 1 及び 14 日目、リファンピシン 600 mg を 8～15 日目に 1 日 1 回空腹時に経口投与

表 27 本剤が血清中併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	測定対象	評価 例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		試験名 CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
40 mg 1 日 1 回 ^{b)}	ミダゾラム (2.5 mg 単回)	ミダゾラム	19	0.79 [0.68, 0.90]	0.83 [0.74, 0.93]	P15-15 試験 5.3.3.4-5
		ヒドロキシミダゾラム	19	0.90 [0.79, 0.90]	0.96 [0.90, 1.03]	
	bupropion (150 mg 単回)	bupropion	19	1.09 [1.03, 1.16]	1.07 [1.03, 1.12]	
		6-hydroxybupropion	19	1.12 [1.06, 1.18]	1.25 [1.17, 1.34]	

a) 併用投与時／単独投与時

b) ミダゾラム 2.5 mg を 1 及び 13 日目、bupropion 150 mg を 3 及び 15 日目、本剤 40 mg を 7～18 日目に空腹時に 1 日 1 回経口投与

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 間隔に及ぼす影響（CTD 5.3.4.1-3: P09-11 試験<2010 年 3 月～8 月>）

外国人健康成人（薬力学評価例数：56 例）を対象に、モキシフロキサシンを陽性対照としたプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験にて、本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響が

検討された。用法・用量は、プラセボ、本剤 40 若しくは 120 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

各測定時点を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の平均値 (90%CI の上限値) は、最大で本剤 40 mg において 3.7 (5.9) ms、120 mg において 9.9 (12.2) ms であり、本剤 120 mg 投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の上限値は 10 ms を上回った。なお、モキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の下限値は、最大で 9.5 ms であった。

本剤 40 及び 120 mg を単回経口投与したときの血清中ピトリサントの $C_{\max}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差 (評価例数)) は、それぞれ 55.1 ± 23.7 ng/mL (57 例) 及び 188.6 ± 73.2 ng/mL (56 例) であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的な観点からの国内第Ⅲ相試験の用法・用量の設定について

申請者は、臨床薬理学的な観点からの国内第Ⅲ相試験 (Jb01 試験及び Ja02 試験) の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

Jb01 試験及び Ja02 試験の計画時において、本剤は、欧州で OSAS に伴う EDS に対して主に P09-08 試験成績に基づき承認されており、欧米でナルコレプシーに対して主に P07-03 試験成績に基づき承認されていた。P09-08 試験の本剤の用法・用量は、1 回 5 mg から開始し、1 週間ごとに 10 mg、20 mg に増量し、忍容性に応じて 5~20 mg のいずれかの投与量で 1 日 1 回経口投与することとされ、P07-03 試験の本剤の用法・用量は、1 回 10 mg から開始し、1 週間ごとに 20 mg、40 mg に増量し、忍容性に応じて 10~40 mg のいずれかの投与量で 1 日 1 回経口投与することとされた。P09-08 試験及び P07-03 試験の投与タイミングは、いずれも夜間まで本剤の覚醒作用が残存することを避ける観点、かつ試験計画時に食事の影響試験の成績が得られていなかったことを踏まえ、朝食前投与と規定された。食事の影響試験では、絶食下投与と比較して食後投与でピトリサントの $C_{\max}$ の低下及び $t_{\max}$ の遅延が認められたものの、AUC に対する影響は認められなかった (表 18)。以上より、OSAS に伴う EDS 及びナルコレプシーに対する欧米の承認用法・用量は、それぞれ P09-08 試験及び P07-03 試験に準じて設定され、投与タイミングは、欧州では、服薬習慣を確立する観点から朝食時投与と規定され、米国では、効果発現に要する時間や夕方以降の曝露を最小限に抑えることで不眠の発現を抑制する観点から起床時投与と規定された。

Jb01 試験及び Ja02 試験の用法・用量を設定するにあたり、本剤の薬物動態の国内外差を検討した。

国内第Ⅰ相試験 (Ja01 試験) 及び海外第Ⅰ相試験 (P02-02 試験及び P04-06 試験) の結果、日本人での本剤の薬物動態は、外国人と比較して、 $C_{\max}$ 及び AUC が高値となり、 $t_{1/2}$ が長くなる傾向が認められた (表 19~表 22)。Ja01 試験で $C_{\max}$ 及び AUC が高値となった要因については、Ja01 試験に組み入れられた被験者の体重が P02-02 試験及び P04-06 試験の被験者より低値であったことによる影響の可能性が考えられ、Ja01 試験で $t_{1/2}$ が長くなった要因については、各試験の測定法における定量下限値の違い等による影響の可能性が考えられた。また、P02-02 試験及び P04-06 試験以外の海外で実施された臨床薬理試験の成績を確認した結果、一部の試験では、Ja01 試験で認められた $C_{\max}$ 、AUC 及び $t_{1/2}$ と同程度の結果が得られていた。以上の検討結果に加え、本剤の薬物動態には大きな個体間変動が認められていることを踏まえると、日本人と外国人で本剤の薬物動態に明らかな差異は認められていないものと考えた。

以上より、Jb01 試験及び Ja02 試験の用法・用量は、それぞれ P09-08 試験及び P07-03 試験と同様の設定とし、投与タイミングは、食事の影響試験の成績や欧米の承認用法・用量を踏まえ、食事の規定は設けず朝に投与とした。

機構は、以下のように考える。

Jb01 試験及び Ja02 試験の用法・用量について、本剤の薬物動態の国内外差に係る申請者の説明及び食事の影響試験の成績を踏まえると、P09-08 試験及び P07-03 試験と同様の設定とし、投与タイミングを食事の規定は設けず朝に投与としたことは、臨床薬理学的な観点から問題はないと判断する。なお、本剤の OSAS に伴う EDS 及びナルコレプシーそれぞれに対する用法・用量の適切性については、Jb01 試験及び Ja02 試験成績を踏まえ、7.R.5 で引き続き検討する。

6.R.2 腎機能障害を有する患者への投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者への本剤の投与について、以下のように説明している。

腎機能が正常な被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する被験者では、ピトリサントの C_{max} はそれぞれ 2.2、1.5 及び 2.9 倍に、AUC はそれぞれ 1.7、2.1 及び 2.2 倍に上昇した（表 24）。

本剤投与時のピトリサントの尿中への排泄はわずかであり（6.2.2 参照）、ピトリサントは主に肝代謝により消失すると考えられる。軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者において、ピトリサントの曝露量の上昇が認められたが、被験者間での曝露量のばらつきが結果に影響を及ぼした可能性があり、ピトリサントの消失経路も踏まえると、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者においてピトリサントの曝露量が大きく上昇する懸念は低いと考える。一方、重度腎機能障害を有する被験者では薬物代謝酵素の発現が低下することが報告されており、薬物代謝酵素の発現低下によりピトリサントの曝露量が上昇した可能性が考えられた。

腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について、本剤の最高用量が 40 mg とされた国内第Ⅲ相試験（Ja02 試験）及び海外第Ⅲ相試験（P07-03 試験及び P11-05 試験）の成績に基づき検討した。なお、OSAS 患者及びナルコレプシー患者を対象とした国内外の臨床試験では、重度腎機能障害を有する患者は除外されていた。Ja02 試験において、中等度腎機能障害を有する被験者は組み入れられなかったが、本剤が投与された軽度腎機能障害を有する被験者（二重盲検期（パート 1）：25 例、非盲検長期投与期（パート 2）：29 例）のうち、投与 4 週目以降の投与量が 40 mg で維持された被験者は、パート 1 で 20/25 例、パート 2 で 26/29 例であった。Ja02 試験における腎機能障害の程度別での有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、軽度腎機能障害を有する被験者で安全性上の問題は認められなかった。

表 28 腎機能の程度別での有害事象の発現状況（Ja02 試験、安全性解析対象集団）

腎機能障害の程度	パート 1 本剤群		パート 2	
	正常	軽度	正常	軽度
評価例数	44	25	68	29
全ての有害事象	21 (47.7)	15 (60.0)	49 (72.1)	20 (69.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.0)	2 (2.9)	0

例数（割合（％））

P07-03 試験及び P11-05 試験において、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者が組み入れられ、腎機能障害の程度別での維持用量（投与 4 週目以降の用量）の分布及び有害事象の発現状況は表 29 のとおりであった。P07-03 試験及び P11-05 試験において、維持用量として 40 mg が投与された軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者で安全性上の問題は認められなかった。

表 29 腎機能の程度別での維持用量の分布及び有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団^{a)})

		P07-03 試験			P11-05 試験		
腎機能障害の程度		正常	軽度	中等度	正常	軽度	中等度
評価例数		19	10	3	24	22	4
維持用量 ^{b)}	5 mg				0	0	0
	10 mg	2 (10.5)	0	0	1 (4.2)	5 (22.7)	1 (25.0)
	20 mg	3 (15.8)	3 (30.0)	2 (66.7)	4 (16.7)	4 (18.2)	0
	40 mg	12 (63.2)	6 (60.0)	1 (33.3)	17 (70.8)	12 (54.5)	3 (75.0)
	固定用量では投与されなかった	2 (10.5)	1 (10.0)	0	2 (8.3)	1 (4.5)	0
有害事象	全ての有害事象	10 (52.6)	7 (70.0)	2 (66.7)	7 (29.2)	7 (31.8)	2 (50.0)
	重篤な有害事象	1 (5.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (4.2)	0	0

例数 (割合 (%))

a) P07-03 試験は無作為化された全例を対象に解析が行われた。

b) P07-03 試験の維持用量は 10～40 mg、P11-05 試験の維持用量は 5～40 mg とされた。

以上を踏まえ、軽度及び中等度腎機能障害を有する患者への本剤の投与にあたり、用量調節は必須ではないと考える。

重度腎機能障害を有する患者では、ピトリサントの C_{max} 及び AUC が上昇し、副作用発現リスクが高まるおそれがある。本剤の臨床試験では最高 40 mg 投与までの安全性が確認されており、開始用量の調節は必須ではないものの、最高用量については、腎機能正常患者に対する本剤 40 mg 投与時の曝露量と同程度となるよう、20 mg とすることが推奨されたと考える。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害を有する被験者を対象とした P09-13 試験の結果、 C_{max} 及び AUC の上昇が認められていることから、腎機能障害を有する患者への投与時には注意を要するものと判断する。一方、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者で認められた曝露量の上昇について、被験者間のばらつきの影響が考えられるとの申請者の説明は一定の理解が可能であり、臨床試験において、腎機能正常患者と比較して軽度及び中等度腎機能障害を有する患者で安全性上の問題は認められていないことから、軽度及び中等度腎機能障害を有する患者に対して用量調節は必須ではないと判断する。また、重度腎機能障害を有する患者への投与時について、曝露量の上昇の程度を踏まえ、最高用量を 20 mg とすることは妥当と判断する。

6.R.3 肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者への本剤の投与について、以下のように説明している。

肝機能が正常な被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者では、ピトリサントの AUC はそれぞれ 1.4 及び 3.3 倍に上昇し、中等度肝機能障害を有する被験者では、 $t_{1/2}$ の延長が認められた (表 25)。

本剤の最高用量が 40 mg とされた国内第Ⅲ相試験 (Ja02 試験) において、中等度肝機能障害を有する被験者は組み入れられなかったが、本剤が投与された軽度肝機能障害を有する被験者 (パート 1 : 5 例、パート 2 : 10 例) のうち、投与 4 週目以降の投与量が 40 mg で維持された被験者は、パート 1 では 4/5 例、パート 2 では 8/10 例であり、軽度肝機能障害を有する被験者において、安全性上の問題は認められなかった。OSAS 患者及びナルコレプシー患者を対象とした海外臨床試験では、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者は除外されていないものの、被験者の Child-Pugh 分類は評価されておらず、当該患者への本剤の投与状況は不明である。欧米の承認用法・用量において、軽度肝機能障害を有する患者に対する用量調節は必須とされておらず、中等度肝機能障害を有する患者に対しては、最高用量を 20 mg と

し、開始用量から漸増する際には2週間ごとに増量することが推奨されており、欧米の市販後に特段の問題は報告されていない。

以上を踏まえ、軽度肝機能障害を有する患者に本剤を投与する際は、用量調節は不要と考える。一方、中等度肝機能障害を有する患者では、ピトリサントの AUC が上昇し、副作用発現リスクが高まるおそれがあることから、肝機能正常患者に対する本剤 40 mg 投与時の曝露量と同程度となるよう、最高用量は 20 mg とすること、及び $t_{1/2}$ の延長を考慮して増量間隔の延長を推奨することが適切と考える。

重度肝機能障害を有する患者への本剤の投与については、以下の点を踏まえ、禁忌とすることが適切と考える。

- 重度肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施されておらず、重度肝機能障害による本剤の薬物動態への影響は不明であるものの、ピトリサントは主に肝代謝により消失すると考えられることから、重度肝機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、ピトリサントの曝露量が著しく上昇する懸念があること。
- OSAS 患者及びナルコレプシー患者を対象とした国内外の臨床試験では、重度肝機能障害を有する患者は除外されており、欧米において、重度肝機能障害を有する患者への本剤の投与は禁忌とされていること。

機構は、以下のように考える。

軽度肝機能障害を有する患者への本剤の投与について、ピトリサントの C_{max} 及び AUC の上昇の程度に加え、Ja02 試験で軽度肝機能障害を有する患者に本剤 40 mg を投与したときに安全性上の問題は認められていないことを踏まえると、用量調節は不要と判断する。

中等度肝機能障害を有する患者への投与時には、ピトリサントの $t_{1/2}$ が延長し、AUC が大きく上昇するおそれがあり、申請者の説明を踏まえると、増量間隔を延長することを考慮し、最高用量は 20 mg とするよう注意喚起することは妥当と判断する。

重度肝機能障害を有する患者について、申請者の説明を踏まえると、禁忌とすることは妥当と判断する。

6.R.4 CYP2D6 阻害剤との薬物相互作用及び CYP2D6 遺伝子型による用量調節について

申請者は、CYP2D6 阻害剤との薬物相互作用について、以下のように説明している。

本剤は主に CYP2D6 により代謝されることが示されており（6.2.1 参照）、強い CYP2D6 阻害剤であるパロキセチンと併用したときのピトリサントの C_{max} 及び AUC は、非併用時と比較してそれぞれ 1.5 及び 2.2 倍に上昇した（表 26）。

本剤の最高用量が 40 mg とされた国内第Ⅲ相試験（Ja02 試験）において、強い CYP2D6 阻害剤を併用した被験者は認められなかったものの、中程度の CYP2D6 阻害剤（エスシタロプラムシュウ酸塩又はデユロキセチン塩酸塩）を併用した被験者が 6 例認められた。当該 6 例の被験者について、本剤の維持用量はいずれも 40 mg であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の最高用量が 40 mg とされた海外第Ⅲ相試験（P07-03 試験及び P11-05 試験）では、CYP2D6 阻害剤を併用した被験者は認められなかった。欧州では、CYP2D6 阻害剤との併用時には本剤の用量調節を検討するよう注意喚起され、米国では、強い CYP2D6 阻害剤との併用時には最高用量を 20 mg とすることが推奨されており、海外の市販後において CYP2D6 阻害剤との併用による特段の問題は報告されていない。

以上を踏まえ、CYP2D6 阻害剤との併用時には、曝露量が上昇するおそれがあるため注意が必要である。強い CYP2D6 阻害剤との併用時には、AUC が 2.2 倍上昇すると考えられることから、CYP2D6 阻害剤非併用下での本剤 40 mg 投与時の曝露量と同程度となるよう、最高用量は 20 mg とすることが推奨されると考える。

申請者は、CYP2D6 遺伝子型による本剤の用量調節について、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象とした P15-02 試験の結果から、CYP2D6 PM では、CYP2D6 EM と比較してピトリサントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.1 及び 2.4 倍に上昇した⁴⁸⁾。また、外国人健康成人を対象とした P11-03 試験において、評価例数は限られるものの被験者の CYP2D6 遺伝子型が評価され、本剤 20 mg を経口投与したときの初回投与後における CYP2D6 遺伝子型別でのピトリサントの C_{max} 及び AUC は表 30 のとおりであり、CYP2D6 IM では、CYP2D6 EM と比較してピトリサントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.2 及び 1.5 倍に上昇した。なお、OSAS 患者又はナルコレプシー患者を対象とした臨床試験において、CYP2D6 遺伝子型は評価されなかった。

表 30 CYP2D6 遺伝子型別でのピトリサントの C_{max} 及び AUC

CYP2D6 遺伝子型	評価例数	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
PM	1	46.7	844.4
IM	4	29.6 ± 10.7	440.8 ± 218.3
EM	11	25.4 ± 11.2	289.9 ± 122.5
UM	1	20.1	188.2

平均値 ± 標準偏差、PM 及び UM は個別値

欧米において、本剤の投与にあたって CYP2D6 遺伝子型を評価することは義務付けられていないものの、CYP2D6 PM と判明している患者には、曝露量の増加を考慮して本剤を投与するよう注意喚起されており、米国では、最高用量を 20 mg とすることが推奨されている。

以上より、CYP2D6 遺伝子型による用量調節について、CYP2D6 PM と判明している患者に対しては、強い CYP2D6 阻害剤との併用時と同じく、最高用量は 20 mg とすることが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

CYP2D6 阻害剤との併用時又は CYP2D6 PM への投与時には、ピトリサントの曝露量が上昇するおそれがあるため注意が必要であり、強い CYP2D6 阻害剤との併用時及び CYP2D6 PM と判明している患者への投与時には、曝露量の上昇の程度を踏まえ、最高用量を 20 mg とすることは妥当と判断する。

6.R.5 QT/QTc 間隔延長作用について

申請者は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について、以下のように説明している。

QT/QTc 評価試験において、本剤 40 mg 単回投与時 (C_{max} : 55.1 ng/mL) の $\Delta\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ったものの、臨床最高用量である 40 mg を反復投与したときの曝露量 (C_{max} : 90.0 ng/mL) を超える本剤 120 mg 単回投与時 (C_{max} : 188.6 ng/mL) の $\Delta\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は 10 ms を上回り、本剤は QT/QTc 間隔延長作用を有することが示唆された (6.2.5.1 参照)。しかしながら、以下の点から、本剤の臨床使用時において、QT/QTc 間隔延長が問題となる可能性は低いと考える。

- 安全性薬理試験において、QT 延長に関する特段の懸念は認められなかった (3.R.2 参照)。

48) 本剤 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の C_{max} 及び AUC の幾何平均値に基づき算出された。

- OSAS 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (Jb01 試験及び P09-08 試験) 及びナルコレプシー患者を対象とした第Ⅲ相試験 (Ja02 試験、P07-03 試験及び P11-05 試験) では、QT 延長のリスク因子のある患者 (同意取得時に心電図検査で QT 間隔が 450 ms 超の患者等) は除外されていた。その上で、これらの臨床試験について、QTcF 間隔のカテゴリカル解析を行った結果、いずれの臨床試験においても試験期間中に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。また、QTcF 間隔がベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下で増加した被験者及び 60 ms を超えて増加した被験者の割合について、各臨床試験の結果はそれぞれ表 31 及び表 32 のとおりであり、ベースラインから QTcF 間隔延長が認められた被験者の割合について、プラセボ群と比較して本剤群で明らかに高い傾向は認められなかった。

表 31 OSAS 患者を対象とした第Ⅲ相試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析 (安全性解析対象集団)

	Jb01 試験			P09-08 試験		
	パート 1		パート 2	二重盲検期		非盲検 長期投与期
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	58	56	107	61	180	196
30 ms 超 60 ms 以下	0	1 (1.8)	7 (6.5)	5 (8.2)	15 (8.3)	30 (15.3)
60 ms 超	0	0	0	2 (3.3)	4 (2.2)	6 (3.1)

例数 (割合 (%))

表 32 ナルコレプシー患者を対象とした第Ⅲ相試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析 (安全性解析対象集団^{a)})

	Ja02 試験			P07-03 試験		P11-05 試験	
	パート 1		パート 2				
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	35	69	97	30	32	51	54
30 ms 超 60 ms 以下	0	1 (1.4)	3 (3.1)	3 (10.0)	1 (3.1)	6 (11.8)	9 (16.7)
60 ms 超	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.9)

例数 (割合 (%))

a) P07-03 試験は無作為化された全例を対象に解析が行われた。

- QT 延長に関連する有害事象⁴⁹⁾は、OSAS 患者を対象とした Jb01 試験及び P09-08 試験では、P09-08 試験の非盲検長期投与期に 1 例 (心電図 QT 延長) 認められ、ナルコレプシー患者を対象とした Ja02 試験、P07-03 試験及び P11-05 試験では認められなかった。P09-08 試験で認められた心電図 QT 延長は、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止に至っているものの軽度であり、転帰は回復であった。また、最新の海外市販後の安全性情報 (2025 年 9 月時点)²⁷⁾において、QT 延長に関連する有害事象は 73 件報告され、そのうち重篤な有害事象は 68 件 (痙攣発作 28 件、意識消失 16 件、失神 15 件、心電図 QT 延長 4 件、心停止 3 件、心室性頻脈、QT 延長症候群各 1 件) であり、因果関係ありとされた重篤な事象は失神 1 件であった。以上より、臨床試験等における QT 延長に関連する有害事象の発現頻度は低く、特段の問題は認められていないと考える。
- 本剤の曝露量が上昇する要因を有する患者 (重度腎機能障害を有する患者、中等度肝機能障害を有する患者、強い CYP2D6 阻害剤を併用している患者及び CYP2D6 PM と判明している患者) に対しては最高用量を 20 mg とするよう注意喚起を行うことで (6.R.2~4 参照)、当該患者についても QT/QTc 間隔延長の発現リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

QT/QTc 評価試験の結果から、本剤は潜在的な QT/QTc 間隔延長リスクを有すると判断する。臨床試験における有害事象の発現状況等からは、本剤の臨床使用において QT 延長が発現することにより重大な

49) MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント／QT 延長 (広域)」に含まれる事象

問題となることは示唆されていないと考えるものの、QT 延長のリスク因子を有する患者への本剤の投与時には QT 延長の発現に留意するよう添付文書で注意喚起することが適切と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 33 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 33 有効性及び安全性に関する主な臨床試験成績の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD (jRCT 番号等)	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	BF2.649Ja01 試験 5.3.3.1-1 (jRCT2071210104)	I	健康成人	28	コホート 1 : プラセボ又は本剤 10 mg を単回経口投与 コホート 2 : プラセボ又は本剤 20 mg を単回経口投与 コホート 3 : プラセボ又は本剤 40 mg を反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	BF2.649Jb01 試験 5.3.5.1-1 (jRCT2031220501)	III	OSAS に伴う EDS を有する患者	パート 1 114 パート 2 107	パート 1 : プラセボ又は本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与 パート 2 : 本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
	海外	P09-08 試験 5.3.5.1-2 (NCT01071876)	III	OSAS に伴う EDS を有する患者	二重盲検期 244 非盲検長期投与期 199	二重盲検期 : プラセボ又は本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与 非盲検長期投与期 : 本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
	国内	BF2.649Ja02 試験 5.3.5.1-1 (jRCT2031220432)	III	ナルコレプシー患者	パート 1 104 パート 2 97	パート 1 : プラセボ又は本剤 10~40 mg を 1 日 1 回経口投与 パート 2 : 本剤 10~40 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
	海外	P07-03 試験 5.3.5.1-2 (NCT01067222)	III	ナルコレプシー患者	94	プラセボ、本剤 10~40 mg、又はモダフィニル 100~400 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
	海外	P11-05 試験 5.3.5.1-3 (NCT01800045)	III	ナルコレプシー患者	105	プラセボ又は本剤 5~40 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: Ja01 試験<2021 年 12 月~2022 年 2 月>)

日本人健康成人 (目標症例数: コホート 1 及び 2 各 8 例、コホート 3: 12 例) を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性等を検討するため、臨床試験が実施された。

各コホートの用法・用量は、以下のとおりとされた。

コホート 1: プラセボ又は本剤 10 mg を朝に単回経口投与

コホート 2: プラセボ又は本剤 20 mg を朝に単回経口投与

コホート 3: プラセボ又は本剤 40 mg を朝に単回経口投与した後、6 日間の間隔をあけて 1 日 1 回 9 日間朝に反復経口投与

各コホートの被験者は 1: 3 の割合でプラセボ又は本剤に無作為に割り付けられた。

無作為化され、治験薬が投与された 28 例 (コホート 1 及び 2: 各 8 例、コホート 3: 12 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はコホート 1 の本剤 10 mg 群の 1 例に認められ、中止理由は治験担当医師の判断であった。

有害事象は、コホート1の本剤10mg群1/6例(16.7%)、コホート3の本剤40mg群5/9例(55.6%)に認められた。死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、不眠症4例(本剤40mg群)及び頭痛2例(本剤40mg群)であった。

7.2 OSAS患者を対象とした第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: Jb01 試験<2023年1月～2025年9月>)

ICSD-3によりOSASと診断され、CPAP療法を3カ月以上実施しているにもかかわらずEDSを有する18歳以上の患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。試験計画時には目標症例数は148例(プラセボ群74例、本剤群74例)⁵⁰⁾とされたが、2023年11月時点における組入れの進捗状況から、目標症例数の到達には長期間を要すると判断され、事前に計画されていなかったものの、当初の目標症例数の100%以上の被験者が12週目の評価を完了又は試験中止した時点で主要評価項目の標準偏差が盲検下で評価され、目標症例数の再推定が行われた。その結果、主要評価項目の標準偏差は4.1と推定され、本剤群とプラセボ群との群間差を-2.8、有意水準両側5%、検出力90%、脱落率を5%と仮定して、目標症例数は98例(プラセボ群49例、本剤群49例)とされた。目標症例数を再推定した時点で無作為化された症例数は114例(プラセボ群58例、本剤群56例)であったため、当該時点で被験者の組入れは終了された。

主な選択基準は、CPAP療法下のAHI⁵¹⁾が10以下で、ベースラインのESSスコア⁵²⁾が12以上の患者とされた。

本試験は、ベースライン期(1～2週間)、二重盲検期(12週間)及び休薬期(1週間)から成るパート1並びに非盲検長期投与期(48週間)及び後観察期(1週間)から成るパート2で構成された。

パート1の用法・用量は、プラセボ又は本剤5～20mgを1日1回朝に経口投与することとされた。本剤の用量は、5mgで開始して1週間投与した後、2週目には10mgに増量し、3週目には忍容性に問題がない場合には20mgに増量することとされ、20mgに増量できない場合は5又は10mgで投与された。4週目において、5、10又は20mgのいずれかの用量が治験担当医師の判断により選択され⁵³⁾、当該用量を12週目まで継続することとされた。パート2の用法・用量は、本剤5mgから開始し、2週目には10mgに増量し、3週目以降は、患者の状態に応じて5、10又は20mgのいずれかの用量を1日1回朝に経口投与することとされた。

パート1において無作為化⁵⁴⁾された114例(プラセボ群58例、本剤群56例、以下同順)全例がパート1の安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。パート1の中止例は7例(3例、4例)であり、主な中止理由は、同意撤回4例(0例、4例)であった。

パート1を完了した107例(55例、52例)全例がパート2に移行し、パート2の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。パート2の中止例は13例であり、主な中止理由は、有害事象6例であった。

50) 主要評価項目の本剤群とプラセボ群との群間差を-2.8、標準偏差を5.0、有意水準両側5%、検出力90%と仮定して必要症例数を各群70例と算出し、脱落率を5%と仮定し、目標症例数は148例とされた。

51) 睡眠1時間あたりの無呼吸(睡眠中の10秒以上の気流停止)及び低呼吸(異常な呼吸イベントが10秒以上続き、胸腹部運動又は気流がベースラインと比較して30%以上減少し、かつ酸素飽和度が4%以上低下)の総数

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

53) 4週目の投与量は3週目から増量しないことと規定された。

54) ベースラインのESSスコアを層別因子としてプラセボ群又は本剤群に1:1の比で無作為に割り付けた。

主要評価項目である 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量は表 34 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 34 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	ベースライン	7 週目	12 週目	ベースラインからの 変化量 [95%CI] ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
					変化量の群間差 [95%CI]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	16.4 ± 3.1 (58)	14.2 ± 3.8 (56)	13.4 ± 4.6 (54)	-2.64 [-3.66, -1.63]		
本剤群	16.5 ± 2.8 (56)	12.5 ± 5.5 (54)	11.1 ± 5.8 (53)	-4.63 [-5.66, -3.61]	-1.99 [-3.44, -0.55]	0.007

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 7 週目と 12 週目の平均値のベースラインからの変化量

b) 変化量は最小二乗平均値。ベースラインの ESS スコアを共変量、投与群を固定効果とする共分散分析。7 週目又は 12 週目の値が欠測の場合はベースライン以降最後の 2 時点のデータの平均値で補完された。

c) 有意水準両側 5%

副次評価項目である 12 週目の MWT による平均睡眠潜時⁵⁵⁾のベースラインからの変化量は表 35 のとおりであった。

表 35 MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量 (分) (FAS)

投与群	ベースライン	12 週目	ベースラインからの 変化量	群間差[95%CI] ^{a)}
プラセボ群	18.0 ± 12.0 (58)	17.9 ± 11.0 (49)	-1.0 ± 8.8 (49)	
本剤群	20.0 ± 11.5 (56)	20.3 ± 11.9 (44)	0.7 ± 10.2 (44)	1.9 [-1.6, 5.5]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 群間差は最小二乗平均値。ベースラインの MWT 睡眠潜時を共変量、投与群を固定効果とする共分散分析、欠測値は補完されなかった。

パート 2 における ESS スコアの推移は表 36 のとおりであった。

表 36 パート 2 における ESS スコアの推移^{a)} (有効性解析対象集団)

パート 1 の投与群	パート 2 開始時	8 週目	24 週目	40 週目	48 週目
プラセボ群	13.8 ± 4.3 (53)	11.3 ± 4.9 (55)	10.9 ± 5.3 (53)	10.4 ± 5.2 (49)	10.5 ± 5.4 (48)
本剤群	12.1 ± 5.9 (50)	10.7 ± 5.7 (52)	9.6 ± 5.3 (48)	8.5 ± 5.2 (46)	8.4 ± 5.0 (46)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 評価時点はパート 2 における治験薬投与開始からの時点を示す。

安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群又はパート 2 において 3 例以上に認められた有害事象は表 37 のとおりであった。

55) 暗室内に置かれた被験者が覚醒状態を維持した時間 (分)。MWT は 1 回 40 分間の検査を 2 時間間隔で 4 回実施した。

表 37 全ての有害事象及びいずれかの群又はパート 2 において 3 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	パート 1		パート 2
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	58	56	107
全ての有害事象	37 (63.8)	37 (66.1)	91 (85.0)
重篤な有害事象	0	0	5 (4.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	6 (5.6)
いずれかの群又はパート 2 で 3 例以上に認められた有害事象			
上咽頭炎	8 (13.8)	6 (10.7)	35 (32.7)
COVID-19	1 (1.7)	5 (8.9)	13 (12.1)
頭痛	1 (1.7)	3 (5.4)	7 (6.5)
不眠症	0	3 (5.4)	1 (0.9)
咳嗽	0	2 (3.6)	4 (3.7)
インフルエンザ	0	1 (1.8)	11 (10.3)
背部痛	1 (1.7)	1 (1.8)	9 (8.4)
上気道感染	0	1 (1.8)	3 (2.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	3 (2.8)
大腸ポリープ	0	1 (1.8)	3 (2.8)
挫傷	0	1 (1.8)	3 (2.8)
気管支炎	1 (1.7)	0	4 (3.7)
筋痙縮	0	0	4 (3.7)
齲蝕	1 (1.7)	0	3 (2.8)
接触皮膚炎	1 (1.7)	0	3 (2.8)
発疹	1 (1.7)	0	3 (2.8)
そう痒症	0	0	3 (2.8)
上気道の炎症	0	0	3 (2.8)
発現例数 (発現割合 (%))			

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、パート 2 で 5 例（大腸ポリープ・緑内障手術・白内障手術、肩回旋筋腱板症候群、膀胱結石、胃癌、敗血症性ショック各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係⁵⁶⁾は否定された。投与中止に至った有害事象は、パート 2 で 6 例（自殺念慮、心房細動、心室性期外収縮、胃癌、抑うつ症状、前立腺癌各 1 例）に認められ、自殺念慮及び心室性期外収縮については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: P09-08 試験<2011 年 8 月～2014 年 3 月>)

CPAP 療法を 3 カ月以上実施しているにもかかわらず OSAS に伴う EDS を有する 18 歳以上の患者 (目標症例数 240 例⁵⁷⁾ : プラセボ群 60 例、本剤群 180 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、CPAP 療法下の AHI が 10 以下で、スクリーニング時及びベースラインの ESS スコアが 12 以上の患者とされた。

本試験は、ベースライン期 (1 週間) 及び治験薬投与期 (12 週間) から成る二重盲検期、並びに継続投与期 (40 週間) 及び後観察期 (1 週間) から成る非盲検長期投与期で構成された。なお、非盲検長期投与期に移行しない被験者には、治験薬投与期の後に後観察期 (1 週間) が実施された。

二重盲検期の用法・用量は、プラセボ又は本剤 5～20 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされた。本剤の用量は、5 mg で開始して 1 週間投与した後、2 週目には 10 mg に増量し、3 週目には忍容性に問題がない場合には 20 mg に増量することとされ、20 mg に増量できない場合は 5 又は 10 mg で投与された。4 週目において、5、10 又は 20 mg のいずれかの用量が治験担当医師の判断により選択され⁵³⁾、

56) 治験薬との因果関係は、Related/Likely、Possibly related/Possible、Not related/Unlikely の 3 段階で評価され、Not related/Unlikely と判断された事象を因果関係が否定されたものとした。

57) 主要評価項目の本剤群とプラセボ群との群間差を -3、標準偏差を 6、ベースラインと主要評価時点の ESS スコアの相関を 0.4、有意水準両側 5%、検出力 90%と仮定して 240 例 (プラセボ群 60 例、本剤群 180 例) が必要とされた。

当該用量を 12 週目まで継続することとされた。非盲検長期投与期の用法・用量は、本剤 5 mg から開始し、2 週目には 10 mg に増量し、3 週目以降は忍容性に応じて 5、10 又は 20 mg のいずれかの用量を 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされた。

二重盲検期において無作為化⁵⁸⁾された 244 例（プラセボ群 61 例、本剤群 183 例、以下同順）全例が二重盲検期の安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は 12 例（3 例、9 例）であり、主な中止理由は有害事象 6 例（2 例、4 例）、被験者の申出 4 例（1 例、3 例）であった。

二重盲検期を完了した 232 例（58 例、174 例）のうち、199 例（48 例、151 例）が非盲検長期投与期に移行し、非盲検長期投与期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。非盲検長期投与期中止例は 28 例であり、主な中止理由は、有害事象 8 例、被験者の申出 6 例、治験計画からの逸脱 5 例であった。

主要評価項目である 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量は表 38 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 38 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

投与群	ベースライン	7 週目	12 週目	ベースライン からの変化量 [95%CI] ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
					変化量の群間差 [95%CI]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	14.6 ± 2.8 (61)	11.7 ± 5.6 (59)	12.1 ± 6.4 (58)	-2.8 [-4.3, -1.2]		
本剤群	14.9 ± 2.7 (183)	9.6 ± 4.8 (176)	9.0 ± 4.8 (174)	-5.5 [-6.2, -4.9]	-2.6 [-3.9, -1.4]	<0.001

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 7 週目及び 12 週目の平均値のベースラインからの変化量

b) 変化量は最小二乗平均値。ベースラインの ESS スコア、BMI、施設を共変量、投与群を固定効果とする共分散分析、欠測値は 7 週目又は 12 週目のいずれか一方が欠測した場合は欠測しなかった方の値で、7 週目と 12 週目の両方が欠測の場合はベースライン値で補完された。

c) 有意水準両側 5%

非盲検長期投与期における ESS スコアの推移は表 39 のとおりであった。

表 39 非盲検長期投与期における ESS スコアの推移^{a)} (有効性解析対象集団)

二重盲検期の 投与群	非盲検長期投与期 開始時	4 週目	14 週目	28 週目	40 週目
プラセボ群	12.2 ± 6.6 (48)	8.3 ± 5.5 (44)	7.4 ± 5.2 (43)	7.5 ± 5.0 (42)	7.0 ± 5.0 (41)
本剤群	9.1 ± 4.9 (151)	8.7 ± 4.7 (147)	8.0 ± 4.3 (140)	7.6 ± 4.5 (134)	7.7 ± 4.4 (131)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 評価時点は非盲検長期投与期における治験薬投与開始からの時点を示す。

安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群又は投与期において 3 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 40 のとおりであった。

58) プラセボ群又は本剤群に 1 : 3 の比で無作為に割り付けた。

表 40 全ての有害事象及びいずれかの群又は投与期において 3 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	二重盲検期		非盲検長期投与期	
	プラセボ群	本剤群	二重盲検期のプラセボ群	二重盲検期の本剤群
評価例数	61	183	48	151
全ての有害事象	20 (32.8)	86 (47.0)	23 (47.9)	83 (55.0)
重篤な有害事象	0	2 (1.1)	1 (2.1)	9 (6.0)
投与中止に至った有害事象	2 (3.3)	4 (2.2)	2 (4.2)	8 (5.3)
いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象				
頭痛	7 (11.5)	27 (14.8)	7 (14.6)	17 (11.3)
不眠症	1 (1.6)	12 (6.6)	2 (4.2)	6 (4.0)
下痢	1 (1.6)	6 (3.3)	1 (2.1)	1 (0.7)
インフルエンザ	0	6 (3.3)	3 (6.3)	8 (5.3)
背部痛	0	6 (3.3)	2 (4.2)	7 (4.6)
上咽頭炎	5 (8.2)	5 (2.7)	3 (6.3)	7 (4.6)
浮動性めまい	1 (1.6)	5 (2.7)	0	2 (1.3)
関節痛	0	4 (2.2)	0	4 (2.6)
筋痙攣	0	3 (1.6)	0	4 (2.6)
中期不眠症	1 (1.6)	3 (1.6)	2 (4.2)	2 (1.3)
悪心	1 (1.6)	3 (1.6)	0	2 (1.3)
早期覚醒型不眠症	0	3 (1.6)	0	2 (1.3)
気道感染	0	3 (1.6)	0	1 (0.7)
鼻炎	0	3 (1.6)	2 (4.2)	0
咳嗽	0	3 (1.6)	0	2 (1.3)
傾眠	0	3 (1.6)	0	1 (0.7)
動悸	0	3 (1.6)	0	0
気管支炎	1 (1.6)	2 (1.1)	0	6 (4.0)
筋骨格痛	0	2 (1.1)	1 (2.1)	3 (2.0)
腱炎	0	1 (0.5)	1 (2.1)	3 (2.0)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、二重盲検期では本剤群 2 例（過敏性腸症候群、筋骨格痛各 1 例）、非盲検長期投与期では 10 例（椎間板突出、血中ブドウ糖異常・抜歯、顎の骨折、眼瞼形成術、膀胱狭窄、筋骨格痛、上肢骨折、肉腫、高血圧、滑液包炎各 1 例）に認められ、非盲検長期投与期に認められた高血圧は、治験薬との因果関係⁵⁹⁾は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群 2 例（心電図 QT 延長、口下顎ジストニア各 1 例）、本剤群 4 例（匂気臭・多汗症・振戦、不眠症・傾眠、口内乾燥、浮動性めまい・悪心各 1 例）、非盲検長期投与期では 10 例（うつ病 2 例、椎間板突出、乳頭浮腫、不眠症、多汗症、不安・抑うつ気分・易刺激性・悪心・体重減少、腰椎穿刺後症候群、高血圧、心電図 QT 延長各 1 例）に認められ、二重盲検期に認められた本剤群の多汗症及び振戦、並びに非盲検長期投与期に認められた椎間板突出、乳頭浮腫、不眠症、腰椎穿刺後症候群及びうつ病 1 例以外の事象は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3 ナルコレプシー患者を対象とした第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: Ja02 試験＜2022 年 11 月～2025 年 6 月＞）

ICSD-3 によりナルコレプシーと診断された 15 歳以上 65 歳未満の患者（目標症例数 123 例⁵⁹⁾：プラセボ群 41 例、本剤群 82 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

59) 主要評価項目である ESS スコアのベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差を -3.1、標準偏差を 4.8、有意水準両側 5%、検出力 90%、脱落率を 5%と仮定して、プラセボ群と本剤群に 1:2 の比で割り付けるとき目標症例数はプラセボ群 41 例、本剤群 82 例と設定された。また、重要な副次評価項目である情動脱力発作回数の評価対象となる被験者の割合を 60%、1 週間あたりの情動脱力発作回数のプラセボ群に対する本剤群の比を 0.60、有意水準両側 5%として、プラセボ群 41 例、本剤群 82 例において、1 週間あたりの情動脱力発作回数についての検出力は 89%であり、ESS スコアのベースラインからの変化量と 1 週間あたりの情動脱力発作回数の同時検出力は 80%超と算出された。

主な選択基準は、ベースラインの ESS スコアが 14 以上の患者とされた。

本試験は、ベースライン期（最短 2 週間）、二重盲検期（8 週間）及び休薬期間（1 週間）から成るパート 1、並びに非盲検長期投与期（48 週間）及び後観察期（1 週間）から成るパート 2 で構成された。

パート 1 の用法・用量は、プラセボ又は本剤 10～40 mg を 1 日 1 回朝に経口投与することとされた⁶⁰⁾。本剤の用量は、10 mg で開始して 1 週間投与した後、2 週目には 20 mg に増量し、3 週目には忍容性に問題がない場合には 40 mg に増量することとされ、40 mg に増量できない場合は 10 又は 20 mg で投与された。4 週目において、10、20 又は 40 mg のいずれかの用量が治験担当医師の判断により選択され⁵³⁾、当該用量を 8 週目まで継続することとされた。パート 2 の用法・用量は、本剤 10 mg から開始し、2 週目には 20 mg に増量し、3 週目以降は、患者の状態に応じて 10、20 又は 40 mg のいずれかの用量を 1 日 1 回朝に経口投与することとされた。

パート 1 において無作為化⁶¹⁾された 104 例（プラセボ群 35 例、本剤群 69 例、以下同順）⁶²⁾全例がパート 1 の安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。パート 1 の中止例は 7 例（1 例、6 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 4 例（0 例、4 例）であった。

パート 1 を完了した 97 例（34 例、63 例）全例がパート 2 に移行し、パート 2 の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。パート 2 の中止例は 22 例であり、主な中止理由は、同意撤回 14 例であった。

主要評価項目である 7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量は表 41 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 41 7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	ベースライン	7 週目	8 週目	ベースラインからの 変化量 [95%CI] ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
					変化量の群間差 [95%CI]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	18.0 ± 2.5 (35)	16.4 ± 3.6 (34)	16.9 ± 3.3 (34)	-1.23 [-2.63, 0.17]		
本剤群	18.0 ± 2.7 (69)	14.8 ± 5.1 (64)	14.9 ± 5.0 (64)	-2.96 [-3.94, -1.97]	-1.73 [-3.44, -0.01]	0.048

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 7 週目と 8 週目の平均値のベースラインからの変化量

b) 最小二乗平均値。ベースラインの ESS スコアを共変量、投与群を固定効果とする共分散分析、7 週目又は 8 週目のデータが欠測していた場合は 8 週目までに測定されたベースライン以降最後の 2 時点の平均値が用いられ、ベースライン以降 1 時点しか測定がなかった場合はその 1 時点の値が用いられた。

c) 有意水準両側 5%

重要な副次評価項目である 1 週間あたりの情動脱力発作回数の 7 週目と 8 週目の平均値は表 42 のとおりであった。

60) 体重 40 kg 未満の被験者の最高用量は 20 mg と規定された。なお、結果として本試験に体重 40 kg 未満の被験者は組み入れられなかった。

61) 情動脱力発作の有無及びベースラインの ESS スコアを層別因子としてプラセボ群又は本剤群に 1 : 2 の比で無作為に割り付けた。

62) 2024 年 3 月時点での組入れ状況から、目標症例数（123 例）への到達には長期間を要すると考えられたため、申請者は、104 例の被験者を無作為化した時点で被験者の組入れを終了した。なお、104 例の被験者での主要評価項目における検出力は約 85% と推定された。

表 42 1 週間あたりの情動脱力発作回数の 7 週目と 8 週目の平均値 (FAS^{a)})

投与群	ベースライン ^{b)}	7 週目	8 週目	7 週目と 8 週目の 平均値 ^{c)}	最小二乗平均値の比[95%CI] ^{d)} (本剤群/プラセボ群)
プラセボ群	2.84 ± 2.91 (16)	1.00 ± 2.24 (15)	1.50 ± 2.56 (14)	1.23 ± 2.20 (15)	0.48 [0.20, 1.11]
本剤群	4.88 ± 7.16 (24)	0.62 ± 1.40 (21)	0.45 ± 0.80 (22)	0.67 ± 1.20 (23)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- a) 重要な副次評価項目の解析に用いられた集団は、FAS のうち、7 週目又は 8 週目において 1 週間あたりの情動脱力発作回数のデータを有する集団とされ、プラセボ群 15 例、本剤群 23 例であった。
- b) 治験薬投与開始前 2 週間における 1 週間あたりの情動脱力発作回数
- c) 7 週目又は 8 週目のデータが欠測していた場合は 8 週目までに測定されたベースライン以降最後の 2 時点の平均値が用いられた。
- d) 7 週目と 8 週目の最小二乗平均値の比。ベースラインの 1 週間あたりの情動脱力発作回数を共変量、投与群を固定効果とする非線形モデル、7 週目又は 8 週目のデータが欠測していた場合は 8 週目までに測定されたベースライン以降最後の 2 時点の平均値が用いられた。

副次評価項目である 8 週目の MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は表 43 のとおりであった。

表 43 MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量 (分) (FAS)

投与群	ベースライン	8 週目	ベースラインから の変化量
プラセボ群	4.55 ± 3.45 (35)	5.45 ± 5.84 (33)	0.87 ± 4.83 (33)
本剤群	6.55 ± 4.92 (69)	5.88 ± 6.90 (62)	-0.81 ± 5.37 (62)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

パート 2 における ESS スコアの推移は表 44 のとおりであった。

表 44 パート 2 における ESS スコアの推移^{a)} (有効性解析対象集団)

パート 1 の投与群	パート 2 開始時	8 週目	24 週目	40 週目	48 週目
プラセボ群	17.8 ± 3.4 (34)	14.4 ± 4.6 (32)	15.2 ± 4.6 (29)	14.3 ± 5.2 (27)	14.4 ± 5.2 (25)
本剤群	17.6 ± 3.8 (60)	13.8 ± 4.8 (60)	13.4 ± 5.6 (55)	12.7 ± 5.6 (50)	13.0 ± 5.5 (50)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- a) 評価時点はパート 2 における治験薬投与開始からの時点を示す。

安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群又は投与期において 3 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 45 のとおりであった。

表 45 全ての有害事象及びいずれかの群又は投与期において3例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	パート1		パート2
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	35	69	97
全ての有害事象	15 (42.9)	36 (52.2)	69 (71.1)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.4)	2 (2.1)
いずれかの群又は投与期で3例以上に認められた有害事象			
頭痛	0	6 (8.7)	4 (4.1)
初期不眠症	0	4 (5.8)	1 (1.0)
不眠症	0	4 (5.8)	3 (3.1)
中期不眠症	0	3 (4.3)	2 (2.1)
下痢	0	3 (4.3)	1 (1.0)
ALT 増加	0	2 (2.9)	4 (4.1)
上咽頭炎	4 (11.4)	2 (2.9)	29 (29.9)
COVID-19	0	1 (1.4)	10 (10.3)
インフルエンザ	0	1 (1.4)	8 (8.2)
咽頭炎	1 (2.9)	1 (1.4)	6 (6.2)
そう痒症	1 (2.9)	1 (1.4)	6 (6.2)
発熱	0	1 (1.4)	4 (4.1)
胃腸炎	0	0	5 (5.2)
体重増加	0	0	5 (5.2)
動悸	0	0	4 (4.1)
コロナウイルス感染	0	0	3 (3.1)
食欲減退	0	0	3 (3.1)
齲歯	0	0	3 (3.1)
副鼻腔炎	0	0	3 (3.1)

発現例数（発現割合（%））

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、パート1の本剤群1例（ALT 増加・ γ -GTP 増加）及びパート2で2例（うつ病、肝機能異常各1例）に認められ、パート1で認められた ALT 増加及び γ -GTP 増加並びにパート2で認められた肝機能異常は、治験薬との因果関係⁵⁶⁾は否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-2: P07-03 試験＜2009年5月～2010年6月＞）

ICSD-2によりナルコレプシーと診断された18歳以上の患者（目標症例数90例⁶³⁾：プラセボ群30例、本剤群30例、モダフィニル群30例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。有効性については、プラセボ群と比較した成績について記載する⁶⁴⁾。

主な選択基準は、ベースラインのESSスコアが14以上の患者とされた。

本試験は、ベースライン期（1週間）、二重盲検期（8週間）及び休薬期間（1週間）で構成された。

63) 主要評価項目の本剤群とプラセボ群との比較及び本剤群とモダフィニル群との比較をそれぞれ以下のように仮定して90例（プラセボ群30例、本剤群30例、モダフィニル群30例）が必要とされた。

- 本剤群とプラセボ群との比較：群間差を-3、標準偏差を5、ベースラインと主要評価時点のESSスコアの相関を0.65、有意水準両側5%、検出力95%
- 本剤群とモダフィニル群との比較：群間差を0、標準偏差を5、非劣性マージンを-2、ベースラインと主要評価時点のESSスコアの相関を0.65、有意水準片側2.5%、検出力を80%

64) 本試験は、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された場合に、モダフィニル群に対する本剤群の非劣性を検定する計画とされた。モダフィニル群のESSスコアのベースライン、7週目及び8週目の値（平均値±標準偏差（評価例数））はそれぞれ、18.5±2.7（33）、11.3±6.5（29）、10.6±5.6（28）であり、主要評価項目である7週目と8週目を平均したESSスコアの本剤群とモダフィニル群の群間差[95%CI]は、0.09[-2.11, 2.30]であった（投与群を固定効果、施設を変量効果とする線形混合効果モデル。7週目又は8週目のデータが欠測していた場合は8週目までに測定されたベースライン以降最後の測定値が用いられ、ベースラインより後の測定値が全て欠測していた場合はベースライン値が用いられた。）。

用法・用量は、プラセボ、本剤又はモダフィニルを1日1回（モダフィニルは1日1又は2回）朝食前に経口投与することとされた⁶⁵⁾。本剤の用量は、10 mg で開始して1週間投与した後、2週目には20 mg に増量し、3週目には症状が十分に改善していない場合かつ忍容性に問題がない場合には40 mg に増量することとされ、治験担当医師により20 mg が至適用量であると判断された場合には20 mg、忍容性に問題があった場合には10 mg で投与することとされた。4週目において、10、20 又は40 mg のいずれかの用量が治験担当医師の判断により選択され⁵³⁾、当該用量を8週目まで継続することとされた。モダフィニルの1日投与量は、100～400 mg とされた⁶⁶⁾。

無作為化⁶⁷⁾された95例（プラセボ群30例、本剤群32例、モダフィニル群33例、以下同順）のうち治験薬を投与されなかった1例（本剤群）を除く94例（30例、31例、33例）がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は15例（5例、5例、5例）であり、主な中止理由は、有害事象7例（3例、0例、4例）、効果不十分5例（2例、3例、0例）であった。

主要評価項目である7週目と8週目を平均したESSスコアについて、プラセボ群と本剤群の比較は表46のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表46 7週目と8週目を平均したESSスコア（ITT集団）

投与群	ベースライン	7週目	8週目	7週目と8週目の調整済み平均値 ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
					群間差[95%CI]	p値 ^{c)}
プラセボ群	18.9 ± 2.5 (30)	15.1 ± 4.8 (27)	15.0 ± 4.6 (25)	15.48 ± 1.03	-3.10 [-5.73, -0.46]	0.022
本剤群	17.8 ± 2.5 (31)	11.4 ± 5.8 (27)	10.7 ± 6.6 (26)	12.39 ± 1.01		

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 調整済み平均値±標準誤差

b) ベースラインのESSスコア及び投与群を固定効果、施設を変量効果とする線形混合モデルにより算出。7週目又は8週目のデータが欠測していた場合は8週目までに測定されたベースライン以降最後の2時点の平均値が用いられ、ベースラインより後の測定値が全て欠測していた場合はベースライン値が用いられた。

c) 有意水準両側5%

副次評価項目である8週目のMWTによる平均睡眠潜時について、プラセボ群と本剤群の比較は表47のとおりであった。

表47 MWTによる平均睡眠潜時（分）（ITT集団）

投与群	ベースライン	8 週目	ベースラインからの 変化率 ^{a)}	変化率の群間比[95%CI] ^{b)} (本剤群／プラセボ群)
プラセボ群	12.7 ± 10.3 (30)	11.9 ± 11.5 (30)	0.9 [0.7, 1.1]	1.47 [1.01, 2.14]
	8.4 [5.7, 12.4]	7.6 [5.1, 11.2]		
本剤群	10.5 ± 9.6 (31)	14.5 ± 11.9 (31)	1.3 [1.0, 1.6]	
	7.4 [5.4, 10.1]	9.7 [6.8, 14.0]		

上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：幾何平均値[95%CI]

a) 幾何平均値[95%CI]

b) 対数変換をした睡眠潜時のベースラインからの変化率について、t分布に基づき群間差を推定し、指数変換をして群間比として算出された。

安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群において2例以上に認められた有害事象の発現状況は表48のとおりであった。

65) プラセボ群及び本剤群では、朝食前にそれぞれプラセボ又は本剤を、昼食前にプラセボを投与することとされ、モダフィニル群では、100 mg 投与時には朝食前にモダフィニル 100 mg、昼食前にプラセボを投与、200 mg 投与時には朝食前及び昼食前にそれぞれ 100 mg を投与、400 mg 投与時には朝食前及び昼食前にそれぞれ 200 mg を投与することとされた。

66) 100 mg で開始して1週間投与した後、2週目には200 mg に増量し、3週目には、症状が十分に改善していない場合かつ忍容性に問題がない場合には400 mg に増量し、治験担当医師により至適用量に到達したと判断された場合には200 mg、忍容性に問題があった場合には100 mg で投与された。4週目において、100、200 又は400 mg が選択され、当該用量を8週目まで継続することとされた。

67) 施設を層別因子として、プラセボ群、本剤群又はモダフィニル群に1:1:1の比で無作為に割り付けた。

表 48 全ての有害事象及びいずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象の発現状況 (ITT 集団)

	プラセボ群	本剤群	モダフィニル群
評価例数	30	31	33
全ての有害事象	18 (60.0)	19 (61.3)	23 (69.7)
重篤な有害事象	1 (3.3)	2 (6.5)	2 (6.1)
投与中止に至った有害事象	4 (13.3)	0	4 (12.1)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象			
頭痛	6 (20.0)	11 (35.5)	5 (15.2)
不眠症	0	2 (6.5)	0
悪心	1 (3.3)	2 (6.5)	1 (3.0)
体重増加	2 (6.6)	2 (6.5)	0
感冒	1 (3.3)	2 (6.5)	2 (6.1)
下痢	0	1 (3.2)	4 (12.1)
浮動性めまい	0	1 (3.2)	3 (9.1)
不安	0	0	2 (6.1)
腹痛	0	0	2 (6.1)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (胆嚢症状の悪化)、本剤群 2 例 (腎盂腎炎、痔核各 1 例)、モダフィニル群 2 例 (腹痛、大動脈瘤手術各 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係⁶⁸⁾は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4 例 (胆嚢症状の悪化、関節症発作・鼻炎・副鼻腔炎、妊娠、体液貯留・腎領域の疼痛各 1 例)、モダフィニル群 4 例 (大動脈瘤手術、上腹部痛・行動障害、右内耳の血管新生低下、左胸郭痛・頭痛各 1 例) に認められた。プラセボ群で認められた体液貯留及び腎領域の疼痛、並びにモダフィニル群で認められた上腹部痛、行動障害、右内耳の血管新生低下、左胸郭痛及び頭痛は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-3: P11-05 試験<2013 年 4 月~2015 年 1 月>)

ICSD-2 により情動脱力発作を有するナルコレプシーと診断された 18 歳以上の患者 (目標症例数 120 例⁶⁹⁾ : プラセボ群 60 例、本剤群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、ベースラインの 1 週間あたりの情動脱力発作回数が 3 回以上かつ ESS スコアが 12 以上の患者とされた。

本試験は、ベースライン期 (2 週間)、二重盲検期 (7 週間) 及び休薬期間 (1 週間) で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 5~40 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされた。本剤の用量は、5 mg で開始して 1 週間投与した後、2 週目には 10 mg に増量し、3 週目には 5、10 又は 20 mg のいずれかの用量が、4 週目には 5、10、20 又は 40 mg のいずれかの用量が治験担当医師の判断により選択され、4 週目で選択された用量を 7 週目まで継続することとされた。

無作為化⁷⁰⁾された 106 例 (プラセボ群 52 例、本剤群 54 例、以下同順) のうち治験薬を投与されなかった 1 例 (プラセボ群) を除く 105 例 (51 例、54 例) が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は 7 例 (3 例、4 例) であり、中止理由は、被験者の申出 3 例 (1 例、2 例)、被験者の申出・効果不十分 2 例 (1 例、1 例)、被験者の申出・効果不十分・有害事象 1 例 (0 例、1 例)、治験担当医師の判断 1 例 (1 例、0 例) であった。

68) 治験薬との因果関係は、Very likely、Likely、Possible、Doubtful、Unlikely の 5 段階で評価され、Unlikely と判断された事象を因果関係が否定されたものとした。

69) 主要評価項目である 1 週間あたりの情動脱力発作回数のプラセボ群に対する本剤群の比を 0.75、プラセボ群での情動脱力発作の減少率を 50%と仮定し、有意水準両側 5%、割付比をプラセボ群と本剤群に 1:1 としたとき、検出力を 90%以上確保するために必要な症例数はポアソン回帰に基づき各群 47 例と算出され、当該症例数を確保するため、組入れ目標症例数は各群 60 例とされた。

70) 施設を層別因子として、プラセボ群又は本剤群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。

主要評価項目である二重盲検投与期の維持用量投与期間（治験薬投与開始 4 週目～7 週目までの 4 週間）における 1 週間あたりの情動脱力発作回数のベースラインからの変化率は表 49 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 49 二重盲検投与期の維持用量投与期間における 1 週間あたりの情動脱力発作回数（ITT 集団）

投与群	ベースライン期	維持用量投与期間	ベースラインからの変化率	プラセボとの比較 ^{a)}	
				変化率の群間比[95%CI] (本剤群/プラセボ群)	p 値 ^{b)}
プラセボ群	7.31 [6.02, 8.87] (51)	4.51 [2.90, 7.02] (51)	0.62 [0.43, 0.90] (51)		
本剤群	9.15 [7.60, 11.01] (54)	2.27 [1.51, 3.41] (54)	0.25 [0.17, 0.36] (54)	0.51 [0.44, 0.60]	< 0.0001

幾何平均値[95%CI]（評価例数）。幾何平均値は対数変換したデータを用いて算出した後、指数変換され、95%CI は正規近似法により算出された。なお、情動脱力発作回数は 0 を取り得ることから、対数変換の際に 1 週間あたりの情動脱力発作回数に 0.1 が足された。早期中止した被験者は、最新の 2 つの来院時点で評価された情動脱力発作回数に基づき算出され、ベースラインより後の測定値が全て欠測していた被験者は、ベースライン値が用いられた。

a) ベースライン期の情動脱力発作回数を共変量、施設を変量効果とした、ポアソン回帰に基づく非線形混合効果モデルにより算出。欠測が生じた場合は 7 週目までに測定されたベースライン以降最後の 2 時点の平均値が用いられ、ベースラインより後の測定値が全て欠測していた場合はベースライン値が用いられた。

b) 有意水準両側 5%

安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 50 のとおりであった。

表 50 全ての有害事象及びいずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤群
評価例数	51	54
全ての有害事象	16 (31.4)	19 (35.2)
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.9)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象		
頭痛	5 (9.8)	5 (9.3)
易刺激性	1 (2.0)	3 (5.6)
不安	0	3 (5.6)
悪心	0	3 (5.6)
無力症	2 (3.9)	2 (3.7)
睡眠異常	1 (2.0)	2 (3.7)
心拍数増加	0	2 (3.7)
上気道感染	0	2 (3.7)
傾眠	3 (5.9)	1 (1.9)
無感情	2 (3.9)	1 (1.9)
浮動性めまい	2 (3.9)	0

発現例数（発現割合（%））

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（悪心）に認められ、治験薬との因果関係⁵⁶⁾は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第Ⅲ相試験の有効性評価項目及び有効性の評価方針について

7.R.1.1 OSAS に伴う EDS を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の有効性評価項目及び OSAS に伴う EDS に対する本剤の有効性の評価方針について

申請者は、OSAS に伴う EDS を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Jb01 試験）の主要評価項目等の有効性評価項目の設定理由について、以下のように説明している。

本剤は、欧州において、OSAS に伴う EDS を有する患者を対象にプラセボに対する本剤の優越性を検証した海外第Ⅲ相試験（P09-08 試験）成績等に基づき、OSAS に伴う EDS に対して 2021 年に承認され

ている。Jb01 試験の主要評価項目は、以下の理由から、P09-08 試験と同じく 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量とした。

- ESS スコアは日常生活における EDS を主観的に評価する指標であり、P09-08 試験や OSAS に伴う EDS を有する患者を対象としたモダフィニルの国内第Ⅲ相試験等の複数の臨床試験において主要評価項目として設定されていたこと。
- 評価時点について、ESS スコアによる評価は、生活リズム等の影響を受ける可能性があることから、当該影響を可能な限り排除するために 2 時点の平均値で評価することが適切と考え、当該時点としては、維持用量で本剤が投与されてから血中濃度が定常状態に達すると考えられる初期の時点（7 週目）と、より長期的に維持用量で投与した時点（12 週目）が適切と考えたこと。

一方、ESS スコアは EDS に対する主観的な評価指標であることから、副次評価項目として EDS に対する客観的な評価指標を設定し、主要評価項目の結果と当該副次評価項目の結果を総合的に評価することで本剤の OSAS に伴う EDS に対する有効性を評価することが適切と考えた。P09-08 試験では、EDS に対する客観的な評価指標として、覚醒維持能力を評価する Osler 検査による平均睡眠潜時が設定されたが、本邦において Osler 検査は普及していなかったことから、Jb01 試験における EDS に対する客観的な評価としては、EDS の評価のために標準的に用いられ、OSAS に伴う EDS を有する患者を対象としたモダフィニルの国内第Ⅲ相試験でも設定されていた、MWT による平均睡眠潜時を副次評価項目に設定し、当該評価項目の結果に基づき覚醒維持能力を評価することとした。

機構は、Jb01 試験の実施中に、事前に計画されていなかった目標症例数の再推定を行ったこと（7.2.1 参照）の経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Jb01 試験を開始した 20■年■月時点において COVID-19 が流行していたため、試験に参加可能な施設が限られたことで、被験者の組入れが難航し、20■年■月時点で無作為化症例は■例に留まった。施設増加や被験者確保のために、Jb01 試験における MWT による評価は実施可能な施設でのみに限定するような試験計画への変更を検討したものの、当該試験計画の変更を行ったとしても追加可能な施設は少数に留まることが判明し、追加施設での組入れの開始までに要する期間を考慮すると有用な方策ではないと考えた。また、選択・除外基準の変更も検討したが、Jb01 試験の試験デザインは、日本人 OSAS 患者において外国人 OSAS 患者と同程度の有効性が認められることを期待し、P09-08 試験と同様のデザインとして計画したことから、選択・除外基準の変更は適切ではないと考えた。

以上より、被験者の組入れ促進に有用な方策が見出せず、20■年■月時点において、当初の目標症例数を達成するためには少なくとも■年を要すると推定され、Jb01 試験の継続が困難となる可能性が生じたため、目標症例数の再推定を行うこととした。当該再推定では、第一種の過誤確率の増大を防ぐため、データモニタリング委員会により、盲検下で主要評価項目の標準偏差のみを評価し、目標症例数の再推定を行うこととした。その結果、主要評価項目の標準偏差は 4.1、目標症例数は 98 例と推定され、その時点での無作為化症例は 114 例であったことから、被験者の組入れを終了し、Jb01 試験成績に基づいて本剤の有効性を評価することとした（7.2.1 参照）。

機構は、以下のように考える。

Jb01 試験の主要評価項目について、試験計画時に、P09-08 試験成績等に基づいて既に本剤が欧州で OSAS に伴う EDS に対して承認されていたことを踏まえると、P09-08 試験と同一の 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量としたことは理解可能である。一方、OSAS に伴う EDS に対する本剤の有効性は、主観的な評価と客観的な評価の両面から評価することが重要であることから、Jb01 試験の主要評価項目の結果のみならず、副次評価項目として設定された MWT による平均睡眠潜時の結果も踏まえて評価する。

Jb01 試験の実施中に事前に計画されていない目標症例数の再推定を行ったことについて、盲検下で行われたとしても、Jb01 試験が検証的な位置付けで実施された臨床試験であることを踏まえると適切ではないものの、Jb01 試験の被験者の組入れが難航した経緯を踏まえると、目標症例数の再推定を行ったことはやむを得なかったと考える。したがって、日本人の OSAS に伴う EDS を有する患者に対する本剤の有効性について、Jb01 試験成績に基づいて評価を行い、あわせて試験実施中に事前に計画されていなかった目標症例数の再推定を行ったことによる有効性評価への影響についても考察する。

7.R.1.2 ナルコレプシー患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の有効性評価項目及びナルコレプシーに対する本剤の有効性の評価方針について

申請者は、ナルコレプシー患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Ja02 試験）の主要評価項目等の有効性評価項目の設定理由について、以下のように説明している。

本剤は、海外において、ナルコレプシー患者を対象にプラセボに対する本剤の優越性を検証した海外第Ⅲ相試験（P07-03 試験）成績等に基づき、ナルコレプシーに対して、欧州で 2016 年に、米国で 2019 年に承認されている。ナルコレプシーに伴う EDS に対する有効性評価は、ESS スコアに基づく主観的な評価と MWT による平均睡眠潜時に基づく客観的な評価の両面から行われることが標準的であることから、Ja02 試験では、P07-03 試験と同じく、主観的な評価である ESS スコアを主要評価項目として設定し、副次評価項目として客観的な評価である MWT による平均睡眠潜時を設定した。主要評価項目の評価時点について、ナルコレプシー患者を対象とした他剤の臨床試験における評価時点及び ESS スコアによる評価が生活リズム等の影響を受ける可能性を排除する観点を踏まえ、7 週目と 8 週目の 2 時点の平均値として評価することが適切と考え、Ja02 試験の主要評価項目は、7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量とした。

また、ナルコレプシーでは、強い情動的な刺激が加わった際に力が抜ける情動脱力発作を呈する場合があり、情動脱力発作を有するナルコレプシー患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P11-05 試験）において、情動脱力発作回数についてプラセボに対する本剤の優越性が検証されている。日本人のナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する本剤の有効性については、Ja02 試験において、1 週間あたりの情動脱力発作回数の 7 週目と 8 週目の平均値を重要な副次評価項目と位置付けた上で、評価時点である投与 7 週目又は 8 週目において 1 週間あたりの情動脱力発作回数のデータを有する被験者を対象に評価することとし、当該結果に加え、P11-05 試験成績も踏まえて評価することとした。

機構は、以下のように考える。

Ja02 試験の主要評価項目について、試験計画時に、P07-03 試験成績等に基づいて既に本剤が欧米でナルコレプシーに対して承認されていたことを踏まえると、P07-03 試験と同様に、7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量としたことは理解可能である。一方、ナルコレプシーに伴

う EDS に対する本剤の有効性は、主観的な評価と客観的な評価の両面から評価することが重要であることから、Ja02 試験の主要評価項目の結果のみならず、副次評価項目として設定された MWT による平均睡眠潜時の結果も踏まえて評価する。

また、日本人のナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する本剤の有効性について、Ja02 試験における重要な副次評価項目（1 週間あたりの情動脱力発作回数の 7 週目と 8 週目の平均値）の成績に加えて、情動脱力発作に対する有効性についてプラセボに対する本剤の優越性を検証した P11-05 試験成績を踏まえて評価する方針は許容可能と判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 OSAS に伴う EDS に対する有効性について

申請者は、OSAS に伴う EDS に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

Jb01 試験の主要評価項目の結果において、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され（表 34）、副次評価項目である MWT による平均睡眠潜時においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた（表 35）。また、Jb01 試験のパート 2 における ESS スコアの経時的推移から、本剤を長期投与しても有効性が維持されていることを確認した（表 36）。

ESS スコアは 11 以上の場合に EDS を示すとされており（Sleep 1991; 14: 540-5）、OSAS 患者における ESS スコアの臨床的意義のある最小変化量は 2～3 とされていることから（Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 961-3）、Jb01 試験の副次評価項目として、ESS スコアが 10 以下の被験者の割合、及び ESS スコアが 10 以下又はベースラインから 3 以上減少した被験者の割合が評価された。7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアに基づく結果は、表 51 のとおりであり、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、主要評価項目の結果を支持するものであった。

表 51 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアが 10 以下の被験者の割合、及び ESS スコアが 10 以下又はベースラインから 3 以上減少した被験者の割合（Jb01 試験、FAS）

	プラセボ群	本剤群
ESS スコアが 10 以下の被験者の割合	15/57 例 26.3 [15.5, 39.7]	21/56 例 37.5 [24.9, 51.5]
ESS スコアが 10 以下又はベースラインから 3 以上減少した被験者の割合	26/57 例 45.6 [32.4, 59.3]	36/56 例 64.3 [50.4, 76.6]

上段：例数、下段：割合[95%CI]（%）、信頼区間は正確法により算出

Jb01 試験の主要評価項目及び副次評価項目に関する部分集団解析結果は表 52 のとおりであった。主要評価項目である ESS スコアについて、特定の背景因子を有する患者集団において有効性が異なる傾向は認められなかった。副次評価項目である MWT による平均睡眠潜時について、一部の背景因子では本剤群でプラセボ群よりもベースラインからの変化量が短縮している傾向が認められたものの、MWT は個体間変動が大きい評価系であることが報告されており（Sleep 2022; 45: zsac091）、限られた症例数での評価結果であることによるものと考える。したがって、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす背景因子は認められていないと考える。

表 52 背景因子別の ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量 (Jb01 試験、FAS)

背景因子		投与群	7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアの ベースラインからの変化量	MWT による平均睡眠潜時の ベースラインから 12 週目までの変化量
性別	男性	プラセボ群	-2.6 ± 3.4 (50)	-1.2 ± 8.7 (42)
		本剤群	-4.2 ± 4.1 (45)	0.8 ± 9.7 (36)
	女性	プラセボ群	-2.6 ± 3.1 (7)	0.2 ± 9.7 (7)
		本剤群	-6.5 ± 4.8 (11)	0.0 ± 13.2 (8)
年齢	18 歳以上 30 歳未満	プラセボ群	— ^{b)}	— ^{b)}
		本剤群	-3.5 ^{c)}	-0.2 ^{c)}
	30 歳以上 45 歳未満	プラセボ群	-1.3 ± 2.5 (6)	2.3 ± 4.5 (3)
		本剤群	-1.6 ± 3.0 (9)	-4.2 ± 8.0 (6)
	45 歳以上 60 歳未満	プラセボ群	-2.5 ± 3.7 (35)	-1.1 ± 8.3 (33)
		本剤群	-4.9 ± 4.4 (29)	1.2 ± 9.9 (24)
	60 歳以上	プラセボ群	-3.3 ± 2.8 (16)	-1.5 ± 10.8 (13)
		本剤群	-5.8 ± 4.4 (17)	2.0 ± 12.2 (13)
体重	80 kg 未満	プラセボ群	-2.0 ± 3.1 (34)	-0.5 ± 9.1 (31)
		本剤群	-4.6 ± 4.3 (30)	0.0 ± 11.3 (26)
	80 kg 以上	プラセボ群	-3.6 ± 3.5 (23)	-1.9 ± 8.3 (18)
		本剤群	-4.7 ± 4.5 (26)	1.6 ± 8.7 (18)
ベースラインの ESS スコア	16 未満	プラセボ群	-2.6 ± 3.3 (28)	-0.4 ± 8.0 (22)
		本剤群	-3.5 ± 3.7 (24)	-1.6 ± 11.3 (16)
	16 以上	プラセボ群	-2.7 ± 3.5 (29)	-1.5 ± 9.5 (27)
		本剤群	-5.5 ± 4.6 (32)	2.0 ± 9.5 (28)
ベースラインの MWT による平均睡眠潜時	19 未満	プラセボ群	-2.2 ± 2.9 (32)	3.0 ± 6.3 (26)
		本剤群	-4.1 ± 4.0 (28)	4.9 ± 7.7 (22)
	19 以上	プラセボ群	-3.1 ± 3.9 (25)	-5.6 ± 9.1 (23)
		本剤群	-5.2 ± 4.6 (28)	-3.6 ± 10.9 (22)
ベースラインの AHI ^{a)}	1.39 未満	プラセボ群	-2.2 ± 3.3 (26)	0.5 ± 7.4 (25)
		本剤群	-4.6 ± 4.4 (29)	-0.7 ± 9.7 (25)
	1.39 以上	プラセボ群	-3.0 ± 3.5 (31)	-2.5 ± 9.9 (24)
		本剤群	-4.7 ± 4.4 (27)	2.5 ± 10.9 (19)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 中央値で層別

b) 該当なし

c) 1 例

機構は、Jb01 試験の実施中に、事前に計画されていなかった目標症例数の再推定を行ったことが有効性の結果解釈に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Jb01 試験において、目標症例数の再推定を行った時点で主要評価項目の結果が得られていた被験者と得られていなかった被験者別での ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時の結果は表 53 のとおりであり、いずれの集団においても本剤群でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた。

表 53 目標症例数の再推定時点で主要評価項目の結果が得られていた被験者と得られていなかった被験者別での ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時の結果 (Jb01 試験、FAS)

ESS スコア				
		ベースライン	7 週目と 12 週目の平均値	ベースラインからの変化量
結果が得られていた被験者	プラセボ群	17.1 ± 2.8 (37)	14.5 ± 4.1 (37)	-2.6 ± 3.4 (37)
	本剤群	16.8 ± 2.8 (37)	11.9 ± 5.5 (37)	-5.0 ± 4.5 (37)
結果が得られていなかった被験者	プラセボ群	15.2 ± 3.3 (21)	12.3 ± 3.4 (20)	-2.7 ± 3.4 (20)
	本剤群	15.7 ± 2.6 (19)	11.7 ± 4.6 (19)	-4.0 ± 4.0 (19)
MWT による平均睡眠潜時				
		ベースライン	12 週目	ベースラインからの変化量
結果が得られていた被験者	プラセボ群	17.7 ± 12.6 (37)	16.3 ± 11.5 (31)	-2.2 ± 8.6 (31)
	本剤群	20.0 ± 12.1 (37)	20.2 ± 12.9 (30)	0.2 ± 11.0 (30)
結果が得られていなかった被験者	プラセボ群	18.5 ± 11.0 (21)	20.6 ± 9.8 (18)	1.0 ± 9.0 (18)
	本剤群	19.9 ± 10.6 (19)	20.5 ± 9.9 (14)	1.6 ± 8.6 (14)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

以上より、事前に計画していなかった目標症例数の再推定を行ったことが Jb01 試験の結果解釈に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、本剤投与による夜間の睡眠及び睡眠中の呼吸に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Jb01 試験における睡眠日誌に基づく夜間覚醒エピソード数及び夜間覚醒エピソードの持続時間、並びに AHI の結果は表 54 のとおりであり、本剤投与による夜間の睡眠及び睡眠中の呼吸に対する明らかな影響は認められなかった。

表 54 睡眠日誌に基づく夜間覚醒エピソード数及び夜間覚醒エピソードの持続時間、並びに AHI の結果 (Jb01 試験、FAS)

		プラセボ群	本剤群
夜間覚醒エピソード数 (回/週)	ベースライン	4.9 ± 4.1 (57)	4.6 ± 5.1 (56)
	12 週目	4.0 ± 4.6 (54)	4.3 ± 5.7 (54)
	ベースラインからの変化量	-0.7 ± 3.1 (53)	-0.3 ± 4.6 (54)
夜間覚醒エピソードの 持続時間 (時間)	ベースライン	5.1 ± 9.3 (49)	4.1 ± 10.6 (51)
	12 週目	1.4 ± 1.2 (34)	3.8 ± 11.3 (40)
	ベースラインからの変化量	-2.5 ± 6.7 (33)	-0.4 ± 11.9 (38)
AHI (/日)	ベースライン	1.9 ± 1.5 (58)	2.3 ± 2.3 (56)
	12 週目	2.0 ± 1.6 (55)	2.1 ± 2.3 (54)
	ベースラインからの変化量	0.1 ± 0.9 (55)	-0.2 ± 1.4 (54)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

以上より、本剤の OSAS に伴う EDS に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

Jb01 試験において、主要評価項目である 7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、副次評価項目である MWT による平均睡眠潜時のベースラインから 12 週目までの変化量についてもプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。Jb01 試験のパート 2 での ESS スコアの経時的推移から、本剤を長期投与したときに有効性が減弱する傾向は認められず、維持されていたことを確認した。

背景因子別の部分集団解析において、一部の背景因子では MWT による平均睡眠潜時の結果は本剤群でプラセボ群よりも劣る傾向が認められたものの、各背景因子の症例数は限られていることや ESS スコアの結果に影響を及ぼす背景因子は認められていないこと等を踏まえると、特定の部分集団において本剤の有効性を否定するほどの結果は得られていないと考える。

Jb01 試験では、事前に計画されていなかった目標症例数の再推定が行われたものの、目標症例数の再推定時に主要評価時点の結果が得られていた被験者と得られていなかった被験者別での部分集団解析の結果を踏まえると、目標症例数の再推定を行ったことが有効性の結果解釈に及ぼす影響は小さいと考える。

以上の Jb01 試験成績を踏まえると、OSAS に伴う EDS に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.2.2 ナルコレプシーに対する有効性について

7.R.2.2.1 EDS に対する有効性について

申請者は、ナルコレプシーに伴う EDS に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

Ja02 試験の主要評価項目の結果において、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（表 41）一方で、副次評価項目として設定された EDS に対する客観的指標である MWT による平均睡眠潜時のベースラインから 8 週目までの変化量では、本剤群でプラセボ群よりも劣る傾向が認められた（表 43）。

Ja02 試験において MWT による平均睡眠潜時について本剤群でプラセボ群よりも劣る傾向が認められた要因について、Ja02 試験の MWT による平均睡眠潜時の結果が P07-03 試験の結果（表 47）と異なる傾向であったことを踏まえて以下のとおり検討したものの、要因の明確な特定には至らなかった。

- 本剤の薬物動態に明らかな国内外差はなく（6.R.1 参照）、ナルコレプシーの診断は国内外ともに ICSD に基づいて実施されること等から、本剤の有効性及び影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因は想定されないと考える。
- Ja02 試験と P07-03 試験の被験者背景の比較を行った結果、ベースラインの ESS スコアは同程度であったものの、それ以外の背景因子については試験間で差異が認められた（表 55）。

表 55 Ja02 試験及び P07-03 試験の被験者背景（Ja02 試験：FAS、P07-03 試験：ITT 集団）

		Ja02 試験		P07-03 試験	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
例数		35	69	30	31
性別 ^{a)}	男性	21 (60.0)	28 (40.6)	13 (43.3)	20 (64.5)
	女性	14 (40.0)	41 (59.4)	17 (56.7)	11 (35.5)
年齢		25.0 ± 7.3 (15, 48)	26.7 ± 8.1 (16, 51)	41.3 ± 14.8 (19, 75)	35.7 ± 14.6 (19, 65)
体重 (kg)		61.6 ± 12.0 (43.0, 91.0)	62.4 ± 12.2 (43.5, 92.2)	81.0 ± 20.7 (47, 130)	90.9 ± 21.0 (55, 144)
ベースラインの ESS スコア		18.0 ± 2.5 (14.0, 22.5)	18.0 ± 2.7 (14.0, 24.0)	18.9 ± 2.5 (14, 24)	17.8 ± 2.5 (14, 23)
ベースラインの MWT による平均睡眠潜時 (分)		4.5 ± 3.5 (1.0, 17.9)	6.5 ± 4.9 (0.1, 22.4)	12.7 ± 10.3 (0.5, 40.0)	10.5 ± 9.6 (1.2, 40.0)
罹病期間 (年)		2.7 ± 2.4 (0.1, 9.6)	3.4 ± 3.3 (0.1, 14.5)	18.4 ± 11.2 (6, 46)	15.3 ± 11.6 (2, 52)

平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）

a) 例数（割合 (%)）

- Ja02 試験と P07-03 試験で差異が認められた背景因子（性別、年齢、体重、ベースラインの MWT による平均睡眠潜時及び罹病期間）について、Ja02 試験の MWT による平均睡眠潜時のベースラインから 8 週目までの変化量に関する部分集団解析結果は表 56 のとおりであり、Ja02 試験における MWT による平均睡眠潜時の結果について、特定の背景因子による影響は認められなかった。

表 56 背景因子別での 8 週目の MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量 (Ja02 試験、FAS)

背景因子		投与群	評価例数	ベースラインからの変化量
性別	男性	プラセボ群	20	1.33 ± 5.81
		本剤群	28	-0.36 ± 5.84
	女性	プラセボ群	13	0.15 ± 2.79
		本剤群	34	-1.17 ± 5.02
年齢	15 歳以上 18 歳未満	プラセボ群	3	-0.63 ± 0.52
		本剤群	4	-1.83 ± 7.13
	18 歳以上 30 歳未満	プラセボ群	22	0.39 ± 3.89
		本剤群	46	-1.61 ± 5.14
	30 歳以上	プラセボ群	8	2.75 ± 7.45
		本剤群	12	2.63 ± 4.72
体重	80 kg 未満	プラセボ群	30	0.34 ± 3.49
		本剤群	54	-0.80 ± 5.60
	80 kg 以上	プラセボ群	3	6.13 ± 12.27
		本剤群	8	-0.82 ± 3.71
ベースラインの MWT による平均睡眠潜時 ^{a)}	4.39 分未満	プラセボ群	21	1.24 ± 4.57
		本剤群	27	0.38 ± 2.15
	4.39 分以上	プラセボ群	12	0.22 ± 5.40
		本剤群	35	-1.72 ± 6.80
罹病期間	5 年未満	プラセボ群	29	1.26 ± 4.99
		本剤群	46	-0.62 ± 5.52
	5 年以上 10 年未満	プラセボ群	3	-2.57 ± 1.91
		本剤群	12	-0.67 ± 5.46
	10 年以上	プラセボ群	0	
		本剤群	3	-2.69 ± 3.65

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 中央値で層別

- Ja02 試験は、COVID-19 流行下で開始され、試験に参加可能な施設に限られたこと等から、MWT の検査にあたって、日本睡眠学会が規定したエキスパートコンセンサス⁴⁷⁾に準じて実施することとされた以外に、検査当日の飲食や検査時刻等に係る統一した規定は実施可能性の観点から設定しなかった。一方、P07-03 試験では、MWT の検査にあたって、検査当日の飲食や検査時刻等に関する規定が設けられていた⁷²⁾ことから、検査の規定の差異が結果に影響した可能性が考えられた。Ja02 試験に参加した施設ごとの MWT の実施方法を調査した上で、施設間での実施方法の違いが MWT の結果に影響を及ぼしたか否かを検討した結果、検査時刻の違い等、MWT の実施方法に施設間で差異は認められた一方で、MWT の実施方法の違いが本剤の有効性に影響を及ぼすことを示唆する結果は確認されなかった。

Ja02 試験において、副次評価項目として設定された 7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアが 10 以下の被験者の割合、及び ESS スコアが 10 以下又はベースラインから 3 以上減少した被験者の割合は表 57 のとおりであり、いずれも本剤群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

71) MWT の検査にあたっては、以下の点等を遵守して行うことが推奨されている (<https://jssr.jp/data/pdf/EC4.pdf>、最終確認日：2026 年 7 月 14 日)。

- 検査室は外部からの光を遮断した上で、光源を被験者の視野に入らないよう頭部後方に設置、眼前での照度は 0.10～0.13 ルクスとする。検査中、被験者には、ベッド上座位静止状態で開眼して覚醒を維持するよう指示する。
- 検査前夜には被験者は十分な睡眠を確保する。
- 訓練された者が MWT 検査をモニターする。

72) P07-03 試験では、MWT の検査は 10 時 20 分、12 時 20 分、14 時 20 分、16 時 20 分に開始することとされ、飲食について、朝の 8 時に軽い朝食を取り、2 回目の MWT が終わった直後である 13 時頃に軽い昼食を取る等の規定が設けられた。

表 57 7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアが 10 以下の被験者の割合、及び ESS スコアが 10 以下又はベースラインから 3 以上減少した被験者の割合 (Ja02 試験、FAS)

	プラセボ群	本剤群
ESS スコアが 10 以下の被験者の割合	1/34 例 2.9 [0.1, 15.3]	11/69 例 15.9 [8.2, 26.7]
ESS スコアが 10 以下又はベースラインから 3 以上減少した被験者の割合	9/34 例 26.5 [12.9, 44.4]	30/69 例 43.5 [31.6, 56.0]

上段：例数、下段：割合[95%CI] (%)、信頼区間は正確法により算出

また、Ja02 試験のパート 2 における ESS スコアの経時的推移から、本剤を長期投与しても有効性が維持されていることを確認した (表 44)。

以上より、Ja02 試験において、本剤の投与により MWT による平均睡眠潜時が改善する傾向は認められていないものの、主要評価項目及び ESS スコアに関する副次評価項目の結果を踏まえると、日本人ナルコレプシー患者における EDS に対する本剤の有効性は示唆されていると考える。

海外では、P07-03 試験において、主要評価項目である 7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアについて、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され (表 46)、副次評価項目である 8 週目における MWT による平均睡眠潜時について、本剤群でプラセボ群より改善する傾向が認められている (表 47)。また、情動脱力発作を有するナルコレプシー患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P11-05 試験) においても、副次評価項目として設定された ESS スコアのベースラインからの変化量及び MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量について、本剤群でプラセボ群より改善する傾向が認められている (表 58)。したがって、海外臨床試験では、主観評価及び客観評価の両面から EDS に対する本剤の有効性が示されている。

表 58 ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量 (P11-05 試験、ITT 集団)

	プラセボ群	本剤群
ESS スコア ^{a)}		
ベースライン	17.3 ± 3.2 (51)	17.4 ± 3.3 (54)
6 週目と 7 週目の平均値	15.4 ± 5.0 (50)	12.0 ± 5.4 (51)
ベースラインからの変化量	-1.9 ± 4.3 (50)	-5.4 ± 4.3 (51)
MWT による平均睡眠潜時 ^{b)}		
ベースライン	4.3 [3.0, 6.2] (51)	3.7 [2.7, 5.2] (54)
7 週目	4.6 [3.1, 6.8] (51)	7.1 [4.9, 10.3] (54)
ベースラインに対する比	1.1 [0.8, 1.4] (51)	1.9 [1.4, 2.5] (54)

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 幾何平均値[95%CI] (評価例数)

以上の国内外の臨床試験成績に加え、ナルコレプシーに対する本剤の有効性に影響を及ぼす外因性及び内因性の民族的要因は想定されないと考えることを踏まえると、日本人のナルコレプシーに伴う EDS に対して本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

Ja02 試験の主要評価項目である 7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたものの、副次評価項目である 8 週目の MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量について、本剤群でプラセボ群よりも劣る傾向が認められ、客観的な覚醒維持能力に対する本剤の有効性は示されなかった。当該結果となった要因は明確になっておらず、Ja02 試験の結果のみから、日本人のナルコレプシーに伴う EDS に対する本剤の有効性は明確に示されたとは判断できない。

一方、海外では、P07-03 試験及び P11-05 試験の結果から、主観評価及び客観評価の両面からナルコレプシー患者における EDS に対する本剤の有効性が示されていること、並びに本剤の有効性に影響を及ぼ

す外因性及び内因性の民族的要因は想定されないと考えられることから、Ja02 試験成績に加えて、P07-03 試験及び P11-05 試験成績も考慮すると、日本人のナルコレプシーに伴う EDS に対して、本剤の有効性は期待でき、本邦の医療現場に本剤を提供する意義はあると判断する。

7.R.2.2.2 情動脱力発作に対する有効性について

申請者は、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

Ja02 試験の重要な副次評価項目である 1 週間あたりの情動脱力発作回数の 7 週目と 8 週目の平均値について、本剤群でプラセボ群よりも改善する傾向は認められたものの、プラセボ群に対する本剤群の比の 95%CI は 1 を含んでいた (表 42)。当該結果については、Ja02 試験では、情動脱力発作の有無を問わずナルコレプシー患者を組入れ可能とし、重要な副次評価項目の評価対象となる被験者は、全体の 60% 組み入れられることを事前に想定していたものの、実際には全体の 36.5% (38/104 例) に留まり、情動脱力発作に関する解析に用いられた被験者数が十分でなかったために、十分な精度を以て本剤群とプラセボ群の発現頻度の群間比を推定することができなかったことによるものと考ええる。

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P11-05 試験) において、主要評価項目である二重盲検投与期の維持用量投与期間における 1 週間あたりの情動脱力発作回数について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されている (表 49)。Ja02 試験成績と P11-05 試験成績を比較した結果、試験間比較であり、各試験に組み入れられた被験者のベースライン特性に差異があることに留意する必要があるものの、情動脱力発作回数の本剤群のプラセボ群に対する比の点推定値は、Ja02 試験と P11-05 試験とで概ね同程度であった。

以上の国内外の臨床試験成績を踏まえると、日本人のナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

情動脱力発作回数について、Ja02 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められ、海外では P11-05 試験においてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。試験間比較であることに留意する必要があるものの、Ja02 試験で認められた本剤投与による情動脱力発作回数の改善の程度は、P11-05 試験と大きく異なるものではないことを確認した。以上の国内外の臨床試験成績に加え、ナルコレプシーに対する本剤の有効性に影響を及ぼす外因性及び内因性の民族的要因は想定されないと考えられることを踏まえると、日本人のナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された臨床試験成績及び以下の 7.R.3.1～7.R.3.4 の検討により、本剤の使用にあたっては、頭痛、不眠症、うつ病及び自殺に関連する有害事象並びに QT 延長の発現には注意を要するものの、これらの事象も含めて適切な注意喚起の下で使用されることで、日本人の OSAS に伴う EDS を有する患者及びナルコレプシー患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.3.1 本剤の安全性について

申請者は、国内外の臨床試験成績等を踏まえ、本剤の安全性について、以下のように説明している。

臨床試験における本剤投与例での死亡は、OSAS 患者を対象とした海外臨床試験である P09-09 試験⁷³⁾で 2 例（心肺不全、突然死各 1 例）、P15-13 試験⁷⁴⁾で 3 例（突然死 2 例、低酸素症 1 例）、ナルコレプシー患者を対象とした海外臨床試験である P09-10 試験⁷⁵⁾で 1 例（死亡）に認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された⁷⁶⁾。

OSAS 患者を対象とした Jb01 試験及び P09-08 試験、並びにナルコレプシー患者を対象とした Ja02 試験、P07-03 試験及び P11-05 試験において、本剤投与時に認められた治験薬との因果関係⁷⁷⁾が否定されていない重篤な有害事象は、P09-08 試験の非盲検長期投与期で認められた高血圧 1 例であった。当該事象は、動脈性高血圧の病歴を有する被験者で認められ、重症度は中等度で、治験薬の投与中止により回復した。なお、OSAS 患者とナルコレプシー患者において、本剤投与時の安全性プロファイルに特段の差異は認められなかった。

本剤を長期投与したときの安全性について、Jb01 試験及び Ja02 試験のパート 2 において、パート 1 と比較して全ての有害事象の発現割合は増加する傾向が認められたものの（表 37 及び表 45）、因果関係が否定されていない有害事象の発現割合は、パート 1 では、Jb01 試験の本剤群で 12/56 例（21.4%）、Ja02 試験の本剤群で 18/69 例（26.1%）、パート 2 では、Jb01 試験で 20/107 例（18.7%）、Ja02 試験で 20/97 例（20.6%）であり、パート 1 と比較してパート 2 で因果関係が否定されていない有害事象の発現割合が増加する傾向はなく、長期投与時における特段の安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

OSAS 患者を対象とした Jb01 試験及び P09-08 試験、並びにナルコレプシー患者を対象とした Ja02 試験、P07-03 試験及び P11-05 試験のいずれにおいても、頭痛及び不眠症の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で一貫して高い傾向が認められた。OSAS 患者及びナルコレプシー患者では精神疾患の併存率が高いとされており、本剤の臨床試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象として自殺念慮等が認められていること、及び OSAS 患者では心血管系疾患の併存率が高いとされていることを踏まえ、頭痛及び不眠症、うつ病及び自殺に関連する有害事象、並びに心血管系に関連する有害事象については、7.R.3.2～7.R.3.4 で引き続き検討する。

73) OSAS に伴う EDS を有し、CPAP 療法を拒否した患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 CTD 5.3.5.1-3）。12 週間の二重盲検期と 40 週間の非盲検長期投与期で構成され、用法・用量は、二重盲検期ではプラセボ又は本剤 5～20 mg を 1 日 1 回朝に経口投与することとされ、非盲検長期投与期では本剤 5～20 mg を 1 日 1 回朝に経口投与することとされた。二重盲検期の安全性解析対象集団は 267 例（プラセボ群 67 例、本剤群 200 例）であり、非盲検長期投与期の安全性解析対象集団は 236 例であった。

74) CPAP 療法を実施中又は実施していない OSAS に伴う EDS を有する患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（CTD 5.3.5.1-4）。12 週間の二重盲検期と 39 週間の非盲検長期投与期で構成され、用法・用量は、二重盲検期ではプラセボ又は本剤 10～40 mg を 1 日 1 回朝に経口投与することとされ、非盲検長期投与期では本剤 10～40 mg を 1 日 1 回朝に経口投与することとされた。二重盲検期の安全性解析対象集団は 360 例（プラセボ群 119 例、本剤群 241 例）であり、非盲検長期投与期の安全性解析対象集団は 346 例であった。

75) ナルコレプシー患者を対象とした非盲検非対照試験（参考 CTD 5.3.5.2-1）。用法・用量は、本剤 5～40 mg を 1 日 1 回朝に経口投与することとされ、投与期間は、フランス以外の施設では 12 カ月、フランスの施設では上市までとされた。安全性解析対象集団は 102 例であった。

76) 治験薬との因果関係は、P09-09 試験、P15-13 試験及び P09-10 試験のいずれも likely、possible、unlikely の 3 段階で評価され、unlikely と判断された事象を因果関係が否定されたものとした。

77) Jb01 試験及び P09-08 試験、並びに Ja02 試験、P07-03 試験及び P11-05 試験について、治験薬との因果関係が Not related/Unlikely 又は Unlikely と判断された事象を因果関係が否定されたものとした。

上記の事象を除く有害事象については、臨床試験での発現状況を踏まえると、临床上特段の問題は示されていないと判断する。

7.R.3.2 頭痛及び不眠症について

申請者は、本剤投与時の頭痛の発現について、以下のように説明している。

本剤投与により、中枢でのヒスタミン遊離が増加することで頭痛が誘発される可能性がある。国内外の臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比較して頭痛の発現割合が高かったものの、重篤な事象の発現は認められなかった。海外市販後の安全性情報（2025年9月時点）⁷⁷⁾において、本剤と因果関係が否定されていない頭痛に関連する有害事象⁷⁸⁾は124件報告され、そのうち重篤な事象は13件（頭痛9件、片頭痛2件、緊張性頭痛、前兆を伴う頭痛各1件）であり、臨床試験の発現状況から想定されない新たな安全性上の問題は報告されていない。

以上より、本剤投与時には、頭痛の発現に注意を要するものの、临床上重大な問題は認められていないと考える。添付文書において、臨床試験での頭痛の発現状況に関して注意喚起を行う。

また、申請者は、本薬投与時の不眠症の発現について、以下のように説明している。

本剤投与による覚醒作用が夜間にまで持続した場合には不眠症が生じる可能性がある。国内外の臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比較して不眠症に関連する有害事象⁷⁹⁾の発現割合が高かったものの、本剤投与開始後早期又は用量漸増期において一過性に発現しており、重篤な事象の発現は認められず、発現した事象の多くは軽度又は中等度の事象で管理可能であった。海外市販後の安全性情報（2025年9月時点）において、不眠症に関連する有害事象は614件報告され、そのうち重篤な事象は42件（不眠症32件、中期不眠症7件、初期不眠症3件）であり、臨床試験の発現状況から想定されない新たな安全性上の問題は報告されていない。

以上より、本剤投与時には、不眠症の発現に注意を要するものの、临床上重大な問題は認められておらず、添付文書において適切に注意喚起を行うことで管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

頭痛及び不眠症は、本剤の作用機序から発現することが想定される事象であり、国内外の臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で多く認められ、不眠症については投与中止に至った事象も認められている。したがって、本剤投与時には、頭痛及び不眠症の発現に留意する必要があり、臨床試験での発現状況等に関して、添付文書において適切に注意喚起する必要があると判断する。

7.R.3.3 うつ病及び自殺に関連する有害事象について

申請者は、本剤投与時のうつ病及び自殺に関連する有害事象の発現について、以下のように説明している。

うつ病に関連する有害事象⁸⁰⁾について、OSAS患者を対象としたJb01試験及びP09-08試験における発現状況は表59、ナルコレプシー患者を対象としたJa02試験、P07-03試験及びP11-05試験における発現状況は表60のとおりであった。治験薬の投与中止に至ったうつ病に関連する有害事象のうち、治験薬

78) MedDRA HLGT「頭痛」に含まれる事象

79) MedDRA PT「不眠症」、「初期不眠症」、「中期不眠症」、「早朝覚醒型不眠症」及び「短時間睡眠」

80) MedDRA SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）（狭域）」に含まれる事象

との因果関係が否定されなかったのは、P09-08 試験の非盲検長期投与期で認められた抑うつ気分 1 例であり、重症度は重度で転帰は回復であった。

表 59 OSAS 患者を対象とした第Ⅲ相試験におけるうつ病に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Jb01 試験			P09-08 試験		
	パート 1		パート 2	二重盲検期		非盲検 長期投与期
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	58	56	107	61	183	199
全ての有害事象	0	1 (1.8)	3 (2.8)	0	0	3 (1.5)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.9)	0	0	3 (1.5)
全ての有害事象						
気分の落ち込み	0	1 (1.8)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	2 (1.9)	0	0	1 (0.5)
抑うつ症状	0	0	1 (0.9)	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	2 (1.0)

発現例数（発現割合（％））

表 60 ナルコレプシー患者を対象とした第Ⅲ相試験におけるうつ病に関連する有害事象の発現状況
(Ja02 試験、P11-05 試験：安全性解析対象集団、P07-03 試験：ITT 集団)

	Ja02 試験			P07-03 試験		P11-05 試験	
	パート 1		パート 2				
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	35	69	97	30	31	51	54
全ての有害事象	0	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (3.3)	1 (3.2)	1 (2.0)	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0
全ての有害事象							
抑うつ症状	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0
不快気分	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.0)	0

発現例数（発現割合（％））

海外市販後の安全性情報（2025 年 9 月時点）²⁷⁾において、うつ病に関連する重篤な有害事象は 36 件（うつ病 28 件、抑うつ気分 6 件、興味の減少 1 件及び抑うつ症状 1 件）報告され、そのうち因果関係ありとされた事象は、うつ病 2 件、抑うつ気分 1 件及び抑うつ症状 1 件であった。

自殺に関連する有害事象⁸¹⁾について、OSAS 患者を対象とした Jb01 試験及び P09-08 試験で認められた事象は、Jb01 試験のパート 2 に発現した自殺念慮 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されていないものの、当該事象は精神障害の病歴を有する被験者で認められ、非重篤な事象であった。ナルコレプシー患者を対象とした Ja02 試験、P07-03 試験及び P11-05 試験で認められた事象は、Ja02 試験のパート 2 に発現した自殺念慮 1 例のみであり、当該事象は精神障害の病歴を有さない被験者で認められ、治験薬との因果関係は否定されていないものの、非重篤な事象であり、治験薬以外の要因として仕事によるストレスがあったことが治験担当医師により報告された。また、Jb01 試験及び Ja02 試験において C-SSRS を用いた評価を行った結果、Jb01 試験のパート 2 の 1/107 例 (0.9%) で自殺傾向・自殺念慮が、Ja02 試験のパート 2 の 1/97 例 (1.0%) で自殺念慮が認められた。Jb01 試験において自殺傾向・自殺念慮が認められた被験者では、有害事象として抑うつ症状が報告され、治験薬の投与中止に至ったが、当該事象は治験薬との因果関係は否定された。Ja02 試験において自殺念慮が認められた被験者は、上記の有害事象として自殺念慮が報告された被験者であった。

81) MedDRA SMQ「自殺／自傷（狭域）」に含まれる事象

海外市販後の安全性情報 (2025 年 9 月時点)²⁷⁾において、自殺に関連する有害事象は 107 件報告され、そのうち因果関係ありとされた事象は自殺念慮 5 件で、いずれも自殺行動や致死性の転帰には至らなかった。

以上より、うつ病及び自殺に関連する有害事象について、本剤投与による大きな懸念は認められていないものの、本剤投与中に当該事象が発現する可能性は否定できず、特に精神障害の既往を有する患者への投与時には、自殺念慮等の発現に注意を要すると考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験等において、うつ病及び自殺に関連する有害事象の発現頻度は高くないものの、治験薬との因果関係が否定されていない事象も認められていることから、精神障害又はその既往のある患者への投与時には、症状の悪化や自殺念慮の発現に留意するよう添付文書で注意喚起を行うとともに、市販後において自殺念慮等の精神症状の発現状況を引き続き注視することが適切と判断する。

7.R.3.4 心血管系に関連する有害事象について

申請者は、本剤投与時の心血管系に関連する有害事象⁸²⁾の発現について、以下のように説明している。

心血管系に関連する有害事象について、OSAS 患者を対象とした Jb01 試験及び P09-08 試験における発現状況は表 61、ナルコレプシー患者を対象とした Ja02 試験、P07-03 試験及び P11-05 試験における発現状況は表 62 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、Jb01 試験のパート 2 で認められた心室性期外収縮 1 例であり、当該事象の重症度は軽度で、高血圧等の合併症を有する被験者に認められた事象であった。

表 61 OSAS 患者を対象とした第Ⅲ相試験における心血管系に関連する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Jb01 試験			P09-08 試験		
	パート 1		パート 2	二重盲検期		非盲検 長期投与期
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	58	56	107	61	183	199
全ての有害事象	1 (1.7)	0	5 (4.7)	0	5 (2.7)	4 (2.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (1.9)	0	0	0
全ての有害事象						
心室性期外収縮	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.5)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.9)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (0.9)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	1 (0.9)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.9)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	3 (1.6)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
頻脈	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.5)
洞性徐脈	1 (1.7)	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

82) MedDRA SOC「心臓障害」に含まれる事象

表 62 ナルコレプシー患者を対象とした第Ⅲ相試験における心血管系に関連する有害事象の発現状況
(Ja02 試験、P11-05 試験：安全性解析対象集団、P07-03 試験：ITT 集団)

	Ja02 試験			P07-03 試験		P11-05 試験	
	パート 1		パート 2	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
	プラセボ群	本剤群					
評価例数	35	69	97	30	31	51	54
全ての有害事象	0	0	4 (4.1)	0	0	0	3 (5.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
全ての有害事象							
動悸	0	0	4 (4.1)	0	0	0	1 (1.9)
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)

発現例数（発現割合（％））

最新の海外市販後の安全性情報（2025 年 9 月時点）²⁷⁾において、心血管系に関連する重篤な有害事象は 90 件報告され、そのうち因果関係ありとされた事象は胸痛及び動悸各 1 件であった。

また、本剤は臨床曝露量を上回る曝露量下で QT 延長作用が示唆されているものの、臨床試験及び海外市販後において QT 延長に関する大きな問題は報告されていない（6.R.5 参照）。

以上より、心血管系に関連する有害事象の発現について、本剤投与による臨床上の大きな懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績等からは、本剤の臨床使用において心血管系に関連する有害事象が発現することにより安全性上の懸念が生じることは示唆されていないと考える。ただし、本剤は潜在的な QT 延長作用を有することから、QT 延長のリスク因子のある患者への本剤投与時には QT 延長の発現に留意するよう添付文書で注意喚起を行うことが適切であり（6.R.5 参照）、本剤の投与対象である OSAS 患者では心血管系疾患の併存率が高いこと等を踏まえ、市販後において QT 延長の発現状況を引き続き注視することが適切と判断する。

7.R.4 臨床的位置付け、効能・効果及び適正使用について

7.R.4.1 OSAS に伴う EDS に対する臨床的位置付け、効能・効果及び適正使用について

申請者は、OSAS に伴う EDS の治療における本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本邦における OSAS の治療について、AHI が 20 以上の患者では CPAP 療法が推奨され、AHI が 5 以上 20 未満の患者では OA 療法の適応となり、上気道疾患を有する患者では外科的手術が考慮される。2021 年には、OSAS の治療として舌下神経刺激療法が新たに保険収載された。また、OSAS のリスク因子として肥満や喫煙等が報告されていることから、減量、生活習慣の是正等も行われる。OSAS では、上気道閉塞に伴い、睡眠の分断及び質の低下が生じることから EDS が主訴とされ、EDS に対しては、CPAP 療法を行うことが推奨されている。一方、CPAP 療法を適切に実施しているにもかかわらず、EDS が残存する患者が一定数存在し、当該患者に対してはモダフィニルによる薬物治療が行われる。モダフィニルの効能・効果は、「持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」とされ、OSAS に伴う EDS の治療において、気道閉塞に対する治療の補助的治療として位置付けられている。ただし、モダフィニルは、依存性の懸念が示唆されてお

り、処方や調剤にあたり厳格な流通管理が行われている（循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン 2023 年改訂版）。

本剤は、CPAP 療法を実施中の OSAS に伴う EDS を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Jb01 試験）において、有効性が示され（7.R.2.1 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。Jb01 試験の対象患者は、本剤の投与が推奨される、気道閉塞に対する治療を実施しているにもかかわらず EDS が認められる患者の代表的な集団として、CPAP 療法を実施中の OSAS に伴う EDS を有する患者としたものの、実臨床において、CPAP 療法の鼻マスク装着に伴う不快感等によりアドヒアランス不良な患者が一定数存在し、当該患者では OA 療法等の CPAP 療法以外の気道閉塞に対する治療が行われる。本剤の作用機序を踏まえると、CPAP 療法以外の気道閉塞に対する治療を実施しているにもかかわらず EDS が認められる患者に対しても本剤の効果は期待でき、本剤の投与対象となり得ると考える。したがって、本剤は、OSAS に伴う EDS の治療において、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療の補助的治療の一つとなると考える。

以上より、本剤の効能・効果は「持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」とすることが適切と考える。

機構は、本剤は OSAS に伴う EDS に対する対症療法であり、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療の補助的治療の位置付けとして用いられるものであることを踏まえ、本剤の適正使用のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

OSAS に伴う EDS に対する本剤の適正使用にあたって、以下の点を医療現場に周知することが重要であり、添付文書等で注意喚起を行う。

- ・ 投与対象を適切に選択するために、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が適切に行われた上で、EDS が残存していることを確認し、EDS の原因となる OSAS 以外の疾患との鑑別を行うこと。
- ・ EDS 以外の OSAS の症状に対する本剤の効果は認められていないこと。
- ・ 本剤の効果は睡眠に変わるものではなく、適切な睡眠を確保する必要があること。
- ・ 本剤投与中は、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療を継続するとともに、生活習慣の改善に努め、本剤の投与継続の要否について定期的に検討すること。

機構は、以下のように考える。

Jb01 試験成績に加え、申請者の説明を踏まえると、本剤は、OSAS に伴う EDS の治療において、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療の補助的治療の一つとして位置付けることは可能であり、本剤の効能・効果を「持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」とすることは妥当と判断する。

その上で、本剤の臨床的位置付けを踏まえた適正使用がなされることは極めて重要であり、申請者の提示する本剤の適正使用にあたって重要と考えられる点が医療現場において正確に理解されるよう添付文書等で適切に注意喚起する必要があると判断する。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4.2 ナルコレプシーに対する臨床的位置付け、効能・効果及び適正使用について

申請者は、ナルコレプシーの治療における本剤の臨床的位置付け、効能・効果及び適正使用について、以下のように説明している。

本邦におけるナルコレプシーの治療は、薬物治療が行われ、EDS に対してはモダフィニル、メチルフェニデート塩酸塩及びペモリンが候補となり、安全性の観点からモダフィニルが第一選択薬とされている。ナルコレプシー患者では情動脱力発作を有する場合があるが、上記の EDS に対する既承認薬はナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する効果は認められていない。ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対してはクロミプラミン塩酸塩が承認されているが、クロミプラミン塩酸塩は、消化器系の副作用の発現が問題となることがある（一般社団法人日本睡眠学会「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」）。

本剤は、ナルコレプシー患者を対象とした国内外の臨床試験成績から、ナルコレプシーに伴う EDS 及び情動脱力発作のいずれに対しても有効性が期待でき（7.R.2.2 参照）、安全性は許容可能であったことから（7.R.3 参照）、ナルコレプシーに対する薬物治療の選択肢の一つとなると考える。

したがって、本剤の効能・効果を「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気及び情動脱力発作」とすることは適切と考える。

また、適正使用の観点から、本剤の投与にあたっては、ナルコレプシーと他の睡眠障害の鑑別を行うよう添付文書等で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

ナルコレプシー患者を対象とした国内外の臨床試験成績を踏まえると、本剤はナルコレプシーに伴う EDS 及び情動脱力発作のいずれの症状に対しても有効性が期待でき（7.R.2.2 参照）、安全性は許容可能と考えることから（7.R.3 参照）、本剤をナルコレプシーに対する薬物治療の選択肢の一つと位置付けることは可能と判断する。その上で、本剤はナルコレプシーの主たる症状である EDS 及び情動脱力発作のいずれに対しても有効性が示されていることを踏まえると、効能・効果は「ナルコレプシー」とすることが適切と考える。また、本剤の投与にあたって、ナルコレプシーと他の睡眠障害の鑑別を行うよう添付文書等で注意喚起することは妥当と判断する。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 OSAS に伴う EDS に対する用法・用量について

申請者は、OSAS に伴う EDS に対する本剤の用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

Jb01 試験のパート 1 における本剤の用法・用量は、以下の点から、OSAS に伴う EDS に対する本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす民族的要因は想定されないと考えたことから、P09-08 試験と同様に、5 mg から開始し、1 週間ごとに 10 mg、20 mg に増量し、5、10 又は 20 mg のいずれかの用量で 1 日 1 回朝に経口投与することとした。

- OSAS は、国内外ともに ICSD に基づいて診断され、OSAS の治療法について、国内外ともに CPAP 療法が主流とされていること（J Clin Sleep Med 2008; 4: 157-71、循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン 2023 年改訂版）。
- 本剤の薬物動態に、明らかな国内外差は認められていないこと（6.R.1 参照）。

当該用法・用量において、OSAS に伴う EDS に対する本剤の有効性についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、安全性は許容可能であった。

Jb01 試験のパート 1 における本剤の維持用量別の ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時の結果は表 63 のとおりであった。本剤 5 mg で維持された被験者は認められず、本剤 10 mg で維持された被験者は 2 例のみであったものの、本剤 10 及び 20 mg 投与のいずれもプラセボ群よりも改善する傾向が認められた。また、本剤の投与量によらず安全性の問題は認められなかった。

表 63 本剤の維持用量別の ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時の結果 (Jb01 試験、FAS^{a)})

	プラセボ群	本剤群		
		5 mg	10 mg ^{b)}	20 mg
7 週目と 12 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量	-2.6 ± 3.4 (57)	— ^{c)}	-11.5, -13.5	-4.5 ± 4.2 (51)
12 週目の MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量	-1.0 ± 8.7 (49)	— ^{c)}	9.3	0.5 ± 10.4 (42)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤群の 3 例の被験者では 4～12 週目で同一用量による投与を受けなかった。

b) 本剤 10 mg の評価例数は、ESS スコア 2 例、MWT による平均睡眠潜時 1 例であり、個別値を示す。

c) 該当なし

Jb01 試験のパート 2 の用法・用量は、本剤 5 mg から開始して 1 週後に 10 mg に増量し、投与 3 週目以降は患者の状態に応じて本剤 5、10 又は 20 mg を投与することとされた。その結果、全体集団において、ESS スコアはパート 2 の開始時点から減少した後は維持され (表 36)、安全性について問題は認められなかった。Jb01 試験のパート 2 の各評価時点における本剤の投与量ごとの被験者数は表 64 のとおりであった。

表 64 投与量ごとの被験者数 (Jb01 試験パート 2)

評価時点 ^{a)}	5 mg	10 mg	20 mg
8 週目	2 例	4 例	98 例
24 週目	2 例	5 例	91 例
40 週目	1 例	5 例	88 例

a) Jb01 試験パート 2 開始時からの評価時点

なお、欧州において、本剤は OSAS に伴う EDS に対して、P09-08 試験成績等に基づき、最高用量を 20 mg とする用法・用量で承認され、その後、OSAS に伴う EDS を有する患者を対象に本剤 40 mg まで投与可能とされた海外第Ⅲ相試験 (P15-13 試験) 成績を踏まえ、現在は、最高 40 mg まで増量可能とする用法・用量で承認されている。しかしながら、欧州の審査において、海外で実施された本剤 5～40 mg を投与した用量探索試験 (P09-16 試験) 成績や P15-13 試験成績から、OSAS に伴う EDS に対して、本剤 40 mg の投与について、本剤 20 mg の投与よりも高い有効性が得られることを示すデータは得られておらず、40 mg への増量はあくまで選択肢の一つであり、基本的には 20 mg の投与が推奨されるとの判断がなされた。

以上の Jb01 試験成績等を踏まえ、OSAS に伴う EDS に対する本剤の用法・用量は、1 日 1 回朝に経口投与を 5 mg から開始し、1 週間ごとに投与量を 10 mg、20 mg に増量し、その後は患者の状態に応じて適宜減量可能とすることが適切と考え、申請時用法・用量を以下のとおり変更する。

[変更後の用法・用量 (案)]

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 5 mg より投与を開始し、1 週ごとに 10 mg、20 mg へ増量する。なお、維持用量は 20 mg とするが、患者の状態に応じて適宜減量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回朝に経口投与する。

機構は、以下のように考える。

Jb01 試験のパート 1 において、大半の被験者で維持用量として本剤 20 mg が投与され、有効性についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、安全性は許容可能であった。Jb01 試験のパート 2 においても、大半の被験者で本剤 20 mg が継続的に投与され、安全性上の問題は認められなかった。また、Jb01 試験において、少数例ではあるものの本剤 5 又は 10 mg の投与を受けた被験者も認められた。以上を踏まえると、OSAS に伴う EDS に対する本剤の用法・用量については、1 日 1 回朝に経口投与を 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 1 週間ごとに投与量を 10 mg、20 mg に段階的に増量すること、及び 20 mg で投与することが推奨されるが、患者の状態に応じて適宜減量可能とすることが適切と判断する。

7.R.5.2 ナルコレプシーに対する用法・用量について

申請者は、ナルコレプシーに対する本剤の用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

Ja02 試験のパート 1 における用法・用量は、以下の点から、ナルコレプシーに対する本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす民族的要因は想定されないと考えたことから、P07-03 試験と同様に、10 mg から開始し、1 週間ごとに 20 mg、40 mg に増量し、10、20 又は 40 mg のいずれかの用量で 1 日 1 回朝に経口投与することとした。

- ナルコレプシーは、国内外ともに ICSD に基づいて診断される。ナルコレプシーに対する治療薬の承認状況には国内外で差異があるものの、第一選択薬は国内外ともにモダフィニルとされていること。
- 本剤の薬物動態に、明らかな国内外差は認められていないこと（6.R.1 参照）。

当該用法・用量において、ナルコレプシーに対する本剤の有効性についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、安全性は許容可能であった。Ja02 試験のパート 1 における本剤の維持用量別の ESS スコア、MWT による平均睡眠潜時及び情動脱力発作回数の結果は表 65 のとおりであった。いずれの投与量についても、ESS スコアと MWT による平均睡眠潜時の結果が一貫していないことに加え、本剤 10 mg 及び 20 mg で維持された被験者数は極めて限られていること等からも、Ja02 試験成績から本剤の各投与量におけるナルコレプシーに対する有効性を解釈することは困難であった。安全性については、いずれの投与量でも問題は認められなかった。

表 65 本剤の維持用量別の ESS スコア、MWT による平均睡眠潜時及び情動脱力発作回数の結果（Ja02 試験、FAS^{a)}）

	プラセボ群	本剤群		
		10 mg ^{b)}	20 mg ^{c)}	40 mg
7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量	-1.2 ± 2.8 (34)	-0.5, -3.5	6.0	-3.3 ± 4.7 (61)
8 週目の MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量	0.9 ± 4.8 (33)	-4.3, 13.4	15.2	-1.3 ± 4.7 (59)
8 週目の 1 週間あたりの情動脱力発作回数のベースラインからの変化量	-1.3 ± 3.0 (14)	-1.0	— ^{d)}	-3.3 ± 4.7 (21)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 本剤群の 5 例の被験者では 4～8 週目で同一用量による投与を受けなかった。

b) 本剤 10 mg の評価例数は、ESS スコア 2 例、MWT による平均睡眠潜時、情動脱力発作回数各 1 例であり、個別値を示す。

c) 本剤 20 mg の評価例数は、ESS スコア、MWT による平均睡眠潜時各 1 例、情動脱力発作回数 1 例であり、個別値を示す。

d) 該当なし

Ja02 試験のパート 2 では、本剤 10 mg から開始して 1 週後に 20 mg に増量し、投与 3 週目以降は患者の状態に応じて本剤 10、20 又は 40 mg を投与することとされた。その結果、全体集団において、ESS ス

コアはパート2 開始時点から減少した後は維持され(表 44)、安全性について問題は認められなかった。各評価時点における本剤の投与量ごとの被験者数は表 66 のとおりであった。

表 66 投与量ごとの被験者数 (Ja02 試験パート2)

評価時点 ^{a)}	10 mg	20 mg	40 mg
8 週目	2 例	4 例	85 例
24 週目	2 例	1 例	80 例
40 週目	1 例	1 例	74 例

a) Ja02 試験パート2 開始時からの評価時点

ナルコレプシー患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P07-03 試験) における維持用量別の ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時の結果は表 67 のとおりであった。本剤 10 mg を投与された被験者において、MWT による平均睡眠潜時の結果はプラセボ群と同程度であったものの、ESS スコアについてはプラセボ群よりも改善する傾向が示されており、本剤 10、20 及び 40 mg のいずれの用量でも、ナルコレプシーにおける EDS に対する有効性は期待できると考える。安全性について、いずれの投与量でも問題は認められなかった。

表 67 本剤の維持用量別の ESS スコア及び MWT による平均睡眠潜時の結果 (P07-03 試験、ITT 集団^{a)})

	プラセボ群	本剤群		
		10 mg ^{b)}	20 mg	40 mg
7 週目と 8 週目を平均した ESS スコアのベースラインからの変化量	-3.3 ± 4.1 (30)	-7.5, -6.0	-9.4 ± 5.6 (8)	-5.3 ± 6.1 (19)
8 週目の MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量	-0.8 ± 8.0 (30)	-0.8, -1.0	7.7 ± 7.2 (8)	3.3 ± 8.0 (19)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤群の 2 例の被験者では 4~8 週目で同一用量による投与を受けなかった。

b) 本剤 10 mg の評価例数は 2 例であり、個別値を示す。

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P11-05 試験) における維持用量別の 1 週間あたりの情動脱力発作回数の結果は表 68 のとおりであり、本剤 10、20 及び 40 mg のいずれの用量でもプラセボ群よりも改善する傾向が認められた。安全性について、いずれの投与量でも問題は認められなかった。

表 68 本剤の維持用量別の 1 週間あたりの情動脱力発作回数の結果 (P11-05 試験、ITT 集団)

	プラセボ群	本剤群			
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
ベースライン期	9.63 ± 9.50 (51)	— ^{a)}	14.07 ± 4.54 (7)	12.22 ± 12.08 (9)	11.00 ± 10.77 (35)
維持用量投与期間	9.83 ± 13.86 (51)	— ^{a)}	2.18 ± 1.55 (7)	3.83 ± 4.73 (9)	5.12 ± 5.92 (35)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 該当なし

以上の国内外の臨床試験成績を踏まえ、ナルコレプシーに対する本剤の用法・用量は、1 日 1 回朝に経口投与を 10 mg から開始し、1 週間ごとに投与量を 20 mg、40 mg に増量し、その後は患者の状態に応じて適宜減量可能とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

Ja02 試験のパート1 の本剤群について、いずれの投与量においても ESS スコアと MWT による平均睡眠潜時の結果に一貫した傾向が認められていないこと等から、申請者の説明のとおり、Ja02 試験成績のみに基づいて日本人における本剤の各投与量の有効性を解釈することは困難である。一方、安全性について、Ja02 試験のパート1 及びパート2 のいずれも大半の被験者で本剤 40 mg が投与され、問題は認められていない。

P07-03 試験及び P11-05 試験において、大半の被験者で維持用量として本剤 40 mg が投与され、EDS 及び情動脱力発作に対する有効性について、プラセボ群に対する本剤群の優越性がそれぞれ検証された。いずれの試験においても一部の被験者では、維持用量として本剤 10 又は 20 mg が投与され、当該被験者の結果から、本剤 10 mg 及び 20 mg において、ナルコレプシーの EDS 及び情動脱力発作それぞれに対してプラセボ群よりも改善する傾向が認められた。

以上を踏まえると、ナルコレプシーに対する本剤の用法・用量は、1 日 1 回朝に経口投与を 10 mg から開始し、忍容性を確認しながら 1 週間ごとに投与量を 20 mg、40 mg に段階的に増量すること、及び 40 mg で投与することが推奨されるが、患者の状態に応じて適宜減量可能とすることが適切と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤投与時に注意を要する事象 (7.R.3 参照) について、頭痛及び不眠症がプラセボ群と比較して多く発現する傾向が認められているものの、臨床試験成績及び海外市販後の安全性情報から、現時点で臨床上の大きな懸念は確認されていない。また、うつ病、自殺念慮及び QT 延長については、重篤な転帰に至る可能性もあるため注意は必要であるものの、臨床試験成績及び海外市販後の安全性情報から、その発現状況等は一定程度明らかにされている。以上を踏まえると、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えるため、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により、本剤の安全性等に関する情報を収集することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性プロファイルは、臨床試験成績や海外市販後の安全性情報から一定程度明らかとなり、現時点では製造販売後に速やかに明らかにすべき事項はなく、うつ病、自殺念慮及び QT 延長も含めて、本剤の安全性等に関する情報を、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により収集することは妥当と判断する。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が認められた場合には、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討する必要がある。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことにつ

いて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験依頼者

- 治験実施計画書に効果安全性評価委員会を設置した旨を記載していなかった。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の OSAS に伴う EDS 及びナルコレプシーに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。本品目は OSAS に伴う EDS、及びナルコレプシーに対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 14 日

申請品目

〔販 売 名〕	ウエキクス錠 5 mg、同錠 20 mg
〔一 般 名〕	ピトリサント塩酸塩
〔申 請 者〕	ヴィアトリス製薬合同会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 10 月 29 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性及び安全性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 臨床的位置付け、効能・効果及び適正使用について

本剤の臨床的位置付け、効能・効果及び適正使用について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け、効能・効果及び適正使用について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- EDS は OSAS 及びナルコレプシー以外の睡眠障害からも生じるため、本剤の投与は、睡眠障害に関する診断・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が適切である。
- OSAS 患者に本剤を投与するにあたっては、本剤は EDS 以外の症状に対する効果は認められておらず、OSAS の治療は気道閉塞に対する治療が優先されるべきであることから、本剤投与により EDS の改善が認められた場合でも、継続して CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が適切に行われることが重要である。
- ナルコレプシー患者に本剤を投与するにあたっては、睡眠障害国際分類の診断基準に基づいて適切に診断がなされることが重要である。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、以下のように、本剤の効能・効果を設定するとともに、添付文書の効能・効果に関連する注意及び重要な基本的注意の項で注意喚起することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

○持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気

○ナルコレプシー

[効能・効果に関連する注意]

<効能共通>

- 本剤の投与は、睡眠障害に関する診断・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。

<閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

- 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。
- 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。

<ナルコレプシー>

- 本剤の適用にあたっては、睡眠障害国際分類の診断基準を参照し、他の睡眠障害との鑑別を行った上でナルコレプシーと診断された患者に投与すること。

[重要な基本的注意] (一部抜粋)

<閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

- 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。

1.2 用法・用量について

審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、用法・用量を以下のように記載することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

<持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気>

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 5 mg を 1 日 1 回朝に経口投与から開始し、1 週ごとに 1 回投与量を 10 mg、20 mg へ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<ナルコレプシー>

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 10 mg を 1 日 1 回朝に経口投与から開始し、1 週ごとに 1 回投与量を 20 mg、40 mg へ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 69 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 70 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 69 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	- 不安、うつ病及び自殺念慮 - 妊娠時の曝露 - QT 間隔延長	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 70 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供 - 市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
30	表 20	$t_{1/2}$ (h) 20.7 ± 2.7	$t_{1/2}$ (h) 20.7 ± 2.4
34	32-34	P07-03 試験及び P11-05 試験において、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者の維持用量の分布は腎機能正常被験者と概ね同様であり、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者の半数以上は、維持用量として 40 mg が投与され、安全性上の問題は認められなかった。	P07-03 試験及び P11-05 試験において、維持用量として 40 mg が投与された軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者で安全性上の問題は認められなかった。
35	表 29	腎機能障害の程度ごとの評価例数 P07-03 試験 正常：7 軽度：18 中等度：7 P11-05 試験 正常：7 軽度：31 中等度：12 維持用量 P07-03 試験 10 mg 正常：1 (14.3) 軽度：1 (5.6) 中等度：0 20 mg 正常：1 (14.3) 軽度：5 (27.8) 中等度：2 (28.6) 40 mg 正常：4 (57.1) 軽度：11 (61.1) 中等度：4 (57.1) 固定用量では投与されなかった 正常：1 (14.3) 軽度：1 (5.6) 中等度：1 (14.3) P11-05 試験 10 mg 正常：1 (14.3) 軽度：3 (9.7) 中等度：3 (25.0) 20 mg 正常：1 (14.3) 軽度：7 (22.6) 中等度：0 40 mg 正常：5 (71.4) 軽度：18 (58.1) 中等度：9 (75.0) 固定用量では投与されなかった 正常：0 軽度：3 (9.7) 中等度：0 全ての有害事象 P07-03 試験 正常：6 (85.7) 軽度：9 (50.0) 中等度：4 (57.1) P11-05 試験 正常：0 軽度：12 (38.7) 中等度：4 (33.3) 重篤な有害事象 P07-03 試験 正常：0 軽度：1 (5.6) 中等度：1 (14.3) 投与中止に至った有害事象 P11-05 試験 正常：0 軽度：1 (3.2) 中等度：0	腎機能障害の程度ごとの評価例数 P07-03 試験 正常：19 軽度：10 中等度：3 P11-05 試験 正常：24 軽度：22 中等度：4 維持用量 P07-03 試験 10 mg 正常：2 (10.5) 軽度：0 中等度：0 20 mg 正常：3 (15.8) 軽度：3 (30.0) 中等度：2 (66.7) 40 mg 正常：12 (63.2) 軽度：6 (60.0) 中等度：1 (33.3) 固定用量では投与されなかった 正常：2 (10.5) 軽度：1 (10.0) 中等度：0 P11-05 試験 10 mg 正常：1 (4.2) 軽度：5 (22.7) 中等度：1 (25.0) 20 mg 正常：4 (16.7) 軽度：4 (18.2) 中等度：0 40 mg 正常：17 (70.8) 軽度：12 (54.5) 中等度：3 (75.0) 固定用量では投与されなかった 正常：2 (8.3) 軽度：1 (4.5) 中等度：0 全ての有害事象 P07-03 試験 正常：10 (52.6) 軽度：7 (70.0) 中等度：2 (66.7) P11-05 試験 正常：7 (29.2) 軽度：7 (31.8) 中等度：2 (50.0) 重篤な有害事象 P07-03 試験 正常：1 (5.3) 軽度：0 中等度：1 (33.3) 投与中止に至った有害事象 P11-05 試験 正常：1 (4.2) 軽度：0 中等度：0
63	表 61	右脚ブロック P09-08 試験 非盲検長期投与期：2 (1.0)	右脚ブロック P09-08 試験 非盲検長期投与期：0
64	表 62	全ての有害事象 P07-03 試験 プラセボ群：1 (3.3)、本剤群：1 (3.2)	全ての有害事象 P07-03 試験 プラセボ群：0、本剤群：0

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であり、「ナルコレプシー」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、「ナルコレプシー」に係る再審査期間は 10 年、及び「持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」に係る再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

＜持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気＞

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 5 mg を 1 日 1 回朝に経口投与から開始し、1 週ごとに 1 回投与量を 10 mg、20 mg へ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＜ナルコレプシー＞

通常、成人にはピトリサント塩酸塩として 10 mg を 1 日 1 回朝に経口投与から開始し、1 週ごとに 1 回投与量を 20 mg、40 mg へ段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	注意欠陥／多動性障害
AHI	Apnea-hypopnea index	無呼吸低呼吸指数
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD ₅₀	Action potential duration measured at 50% of repolarization	50%の再分極で測定した活動電位持続時間
APD ₉₀	Action potential duration measured at 90% of repolarization	90%の再分極で測定した活動電位持続時間
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS コロナウイルスによる感染症
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続陽圧呼吸
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DAT	Dopamine-transporter	ドパミントランスポーター
DOPAC	Dihydroxyphenyl acetic acid	ジヒドロキシフェニル酢酸
DSC	Differential scanning calorimetry	示差熱分析
DVS	Dynamic vapor sorption	動的蒸気吸着
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
EDS	Excessive daytime sleepiness	日中の過度の眠気
EFD 試験	Embryo fetal development study	胚・胎児発生に関する試験
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EM	Extensive metabolizer	－
ESS	Epworth sleepiness scale	エプワース眠気尺度
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GABA	Gamma amino butyric acid	ガンマアミノ酪酸
GAERS	Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg	遺伝性欠伸てんかんラット
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GTPγS	Guanosine 5'-[γ-thio]triphosphate	グアノシン 5' -[γ-チオ]三リン酸
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドル酢酸
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HVA	Homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度

ICSD	International classification of sleep disorders	睡眠障害国際分類
IM	Intermediate metabolizer	—
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
K _b	Binding constant	結合定数
K _i	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrometry	質量分析
MWT	Maintenance of wakefulness test	覚醒維持検査
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OA	Oral appliance	口腔内装置
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
Osler 検査	Oxford sleep resistance test	オックスフォード睡眠抵抗検査
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PM	Poor metabolizer	—
PPI	Prepulse inhibition	プレパルス抑制
PPND 試験	Pre- and Postnatal Developmental study	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
PS	Paradoxical sleep	逆説睡眠 (REM 睡眠)
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press Through Packaging	—
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法による補正 QT
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動
RH	Relative humidity	相対湿度
RO	Reverse Osmosis	逆浸透
SD	Sprague Dawley	—
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SWS	Slow wave sleep	徐波睡眠
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tg	Transgenic	トランスジェニック
TGA	Thermogravimetric analysis	熱重量分析
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

t-MeHA	Tele-methylhistamine	テレメチルヒスタミン
TMN	Tuberomammillary nucleus	視床下部結節乳頭核
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UM	Ultra-rapid metabolizer	—
UV	Ultraviolet (detector)	紫外線（検出器）
XRPD	Powder X-ray diffraction	粉末 X 線回折
Ja01 試験	—	BF2.649Ja01 試験
Ja02 試験	—	BF2.649Ja02 試験
Jb01 試験	—	BF2.649Jb01 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ウエキクス錠 5 mg、同錠 20 mg
本薬	—	ピトリサント塩酸塩