モディオダール錠 100 mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

アルフレッサ ファーマ株式会社

2.2　緒言

モダフィニルは 1976 年にフランス Lafon 社（現 Teva Pharmaceuticals Europe BV）において創製された覚醒促進作用を有する薬剤である．その化学構造は，既存の覚醒作用を有する薬剤（メタンフェタミン塩酸塩，メチルフェニデート塩酸塩）と異なる．作用機序の詳細は明らかではないが，モダフィニルはドパミントランスポーターに弱い親和性を有しており，また，覚醒促進作用発現にはγ-アミノ酪酸神経系，ノルアドレナリン神経系，セロトニン神経系，グルタミン酸神経系，ヒスタミン神経系が関与していると推察されている．本剤のヒトでの吸収は速やかであり，作用持続時間が長く，1 日 1 回投与が可能である．モダフィニルはドパミン神経系の副作用が少なく，作用持続時間が長い点で，既存の覚醒作用を有する薬剤より優れる可能性が期待される．

モダフィニルは国内において，2007 年 1 月にナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気を効能として承認され，2011 年 11 月に持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気の効能が追加されている．

海外では，1992 年にフランスにおいてナルコレプシー及び特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気（EDS）の治療薬として承認されたのを皮切りに，2018 年 10 月現在，米国，英国など 36 の国又は地域でナルコレプシーに伴う EDS に対する治療薬として承認されている．米国では，ナルコレプシーに伴う EDS に加え，閉塞性睡眠時無呼吸症候群及び交代勤務睡眠障害に伴う過度の眠気に対する効能が追加されている．なお，欧州では，欧州医薬品庁（European Medicines Agency）による本剤の適応症の見直しが行われた結果，ナルコレプシー以外の効能の削除勧告が 2011 年 1 月に欧州委員会で決議され，欧州連合（EU）加盟国における本剤の適応症は「ナルコレプシーに伴う EDS」のみとなった．特発性過眠症の適応削除勧告の理由は，比較対照臨床試験の症例数が少なく，十分な評価がなされなかったことによるものである．2018 年 10 月現在，今回申請した追加効能である特発性過眠症に伴う EDS に対する効能を取得しているのはメキシコのみである．

特発性過眠症は，睡眠障害国際分類第 2 版（ICSD-2）[1]及び睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）[2]ではナルコレプシーと同じ中枢性過眠症群に分類される．なお，ICSD-2 では夜間の睡眠時間が 10 時間以上の「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」と，夜間の睡眠時間が 6 時間以上 10 時間未満の「長時間睡眠を伴わない特発性過眠症」に分けられている．

特発性過眠症に関する疫学調査等の報告はないが，ICSD-2 [1]には「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」はナルコレプシー患者の 10 分の 1 の割合と記載されており，また，Billiard ら [3]もナルコレプシー患者の約 10%と報告している．

特発性過眠症の発症は通常 25 歳前とされており，障害が定着すれば，重症度には変化がみられず，長く持続する [1].

特発性過眠症の中核症状として，夜間睡眠量を十分にとっても，EDS が終日つづき，数時間以上遷延することがあるため，多大な社会的不利益を被っていることが多い．

現在, 国内では特発性過眠症の EDS に対する治療薬として,「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」の適応を有するペモリンが使用されているが，特発性過眠症の EDS に対する効能・効果は承認されておらず，海外において重篤な肝障害による死亡例が報告されており，安全性上の問題が指摘されている.

モダフィニルは海外の専門書[4)]には特発性過眠症に対する第一選択薬として記載されており，米国睡眠医学会の診療ガイドライン[5)]では特発性過眠症伴う EDS の治療薬として推奨されている.

このような背景下, モダフィニルのナルコレプシーに伴う EDS に対する有効性は確立されていること，安全性においてもペモリンにみられるような重篤な副作用は少ないと考えられることから，医療現場から当該効能の追加が強く要望されており，特発性過眠症に伴う EDS に対する治療に必要な薬剤として期待されている．これらのことから，特発性過眠症に伴う EDS を追加効能として開発を開始した.

国内における特発性過眠症の希少性と本剤の医療上の必要性から，本剤は特発性過眠症に伴う EDS を予定される効能・効果として，2013 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(25 薬）第 327 号).

今回の申請に際しては，特発性過眠症に伴う EDS を対象に，プラセボ対照の第 III 相二重盲検比較試験（CN-801-0306 試験）を実施した．その結果，特発性過眠症に伴う EDS に対する有効性が検証された．また，安全性で特に問題となる所見は認められなかった.

また，CN-801-0306 試験を終了した被験者を対象にオープンラベルの長期投与試験（CN-801-0307 試験 ; 52 週間）を実施した．その結果，特発性過眠症に伴う EDS に対して有効であり，安全性においても特に問題となる所見は認められなかった.

以上，特発性過眠症に伴う EDS に対して，本剤の有効性が確認され，安全性でも特に問題となる所見は認められなかったことから，当該効能を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした.

2.2.1　参考文献

1) 米国睡眠医学会. 長時間睡眠を伴う特発性過眠症，長時間睡眠を伴わない特発性過眠症. In: 睡眠障害国際分類第 2 版 診断とコードの手引き. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 東京: 医学書院; 2010. p.101-6.［資料番号：5.4-4］

2) 米国睡眠医学会. 特発性過眠症. In: 睡眠障害国際分類第 3 版. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 東京: ライフ・サイエンス; 2018. p.112-5.［資料番号：5.4-17］

3) Billiard M, Dauvilliers Y. Idiopathic hypersomnia. Sleep Med Rev. 2001;5(5):351-60.［資料番号：5.4-6］

4) Bassetti CL, Dauvilliers Y. Idiopathic Hypersomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p.969-79.［資料番号：5.4-7］

5) Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep. 2007;30(12):1705-11.［資料番号：5.4-8］