

## 再審査報告書

令和元年7月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	モディオダール錠 100 mg
有効成分名	モダフィニル
申請者名	アルフレッサ ファーマ株式会社
承認の 効能・効果	<u>下記疾患に伴う日中の過度の眠気</u> ① ナルコレプシー ② <u>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</u>
承認の 用法・用量	通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200 mgを朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300 mgまでとする。
承認年月日	① 平成19年1月26日 ② <u>平成23年11月25日</u>
再審査期間	① 10年 ② <u>5年10カ月</u>
承認条件	なし
備考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

モディオダール錠 100 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する調査	
目的	本剤の長期使用時（最長 1 年間）の副作用等の発現状況、有効性・安全性に影響を与える要因を把握する。
重点調査項目	循環器系疾患（不整脈、高血圧等）、精神神経系疾患（自殺念慮、うつ、精神症状等）、皮膚障害、依存性及び乱用に関連する有害事象の発現
調査方法	連続調査方式
対象患者	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（OSAS）に伴う日中の過度の眠気（EDS）に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成 24 年 3 月～平成 28 年 8 月
目標症例数	症例登録期間内に、可能な限りの症例数をプロスペクティブに収集する。
観察期間	52 週（1 年間）
実施施設数	63 施設
収集症例数	302 例
安全性解析対象症例数	295 例
有効性解析対象症例数	269 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 10.8%（32/295 例）であり、国内第Ⅲ相試験の 36.5%（19/52 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用（2 例以上発現）の発現状況を表 2 に示すが、いずれも使用上の注意から予測できる既知の副作用であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類（基本語）	発現例数（発現割合）
頭痛	11 例（3.7%）
倦怠感	3 例（1.0%）
口渇	2 例（0.7%）
浮動性めまい	2 例（0.7%）

下痢	2例 (0.7%)
悪心	2例 (0.7%)
動悸	2例 (0.7%)
そう痒症	2例 (0.7%)

MedDRA/J version (20.0)

#### 4.1.2 重点調査項目

循環器系疾患の副作用発現割合は 1.7% (5/295 例) であった。発現した副作用の内訳は、動悸 (2 件)、不整脈、心房細動及び冠動脈狭窄 (各 1 件) であったが、いずれの症例においても、例数が少なく要因を詳細に検討するには至らなかった。精神神経系疾患の副作用発現割合は 0.3% (1/295 例) で、発現した副作用は初期不眠 (1 件) であったが、因果関係については、担当医師により「判定不能」とされている。なお、皮膚障害、依存性及び乱用に関連する副作用の発現はなかった。

#### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は 9 例 14 件 (未知・重篤 7 例 11 件、既知・重篤 3 例 3 件) であった。

再審査期間中における副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 16 例 28 件であり、複数件発現した副作用は異常感 (2 件、いずれも非重篤) のみで、他の副作用はいずれも 1 件であった (表 3)。集積件数、重篤性等を踏まえて検討した結果、安全性に関する特段の問題は認められず、現時点で新たな安全対策上の措置は不要と判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類*	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	16	28	4	11	12	17
感染症および寄生虫症	1	2	1	2	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎**	1	1	1	1	0	0
サイトメガロウイルス感染**	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	1	1	0	0	1	1
過敏症	1	1	0	0	1	1
精神障害	1	2	1	2	0	0
うつ病	1	1	1	1	0	0
自殺念慮	1	1	1	1	0	0
神経系障害	2	4	1	3	1	1
記憶障害**	1	1	0	0	1	1
くも膜下出血**	1	1	1	1	0	0
意識変容状態**	1	1	1	1	0	0

可逆性後白質脳症症候群**	1	1	1	1	0	0
眼障害	1	1	0	0	1	1
眼瞼下垂**	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	1	1	0	0	1	1
感音性難聴	1	1	0	0	1	1
心臓障害	3	3	1	1	2	2
不整脈	1	1	0	0	1	1
心房細動	1	1	0	0	1	1
冠動脈狭窄	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1	1	1	1
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	1	1
頻呼吸**	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	4	1	1	1	3
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応**	1	1	1	1	0	0
毛髪障害**	1	1	0	0	1	1
脱毛症**	1	1	0	0	1	1
爪の障害**	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	1
関節痛**	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
無月経**	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	0	0	3	3
異常感	1	1	0	0	1	1
異常感**	1	1	0	0	1	1
浮腫**	1	1	0	0	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	0	0	1	1
先天性QT延長症候群**	1	1	0	0	1	1
臨床検査	2	2	1	1	1	1
心電図PR延長	1	1	0	0	1	1
二酸化炭素減少**	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (20.0)

\* 使用理由が確認できなかった症例については含めなかったが、初回情報入手時に本剤の使用理由が不明な症例について、医師、薬剤師等に対して再調査等を行ったものの調査に協力を得られず使用理由に関する追加情報を入手できなかった症例は23例あった。その内訳は、異常感3件、口唇乾燥2件、排尿困難、リンパ節症、握力低下、黄色皮膚、筋固縮、筋骨格硬直、筋力低下、筋痙縮、血小板数減少、口腔ヘルペス、口腔腫脹、構語障害、四肢痛、視野欠損、睡眠の質低下、体温低下、注意力障害、疲労、頻尿、薬物相互作用各1件であった。

\*\*適応外使用症例（いずれも適正使用推進策<sup>1)</sup>に基づき投与が中止されている）

適応外使用症例の内訳：睡眠障害、ナルコレプシー及び睡眠時無呼吸症候群、うつ病、特発性過眠症及びナルコレプシー、傾眠症（過度の眠気）、過眠症、特発性過眠症（各1例）

<sup>1)</sup> 適正使用推進策として以下の活動を実施

① 医療機関に対する適正使用への協力依頼 ② 流通管理 ③ 使用状況の把握 ④ 納入量の管理

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

本調査の有効性については、エプワース睡眠尺度（ESS）、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）の結果、並びに臨床所見等を本剤投与前後で総合的に比較し、全般改善度を3区分（「有効」、「無効」、「判定不能」）で評価し、「有効」と評価された症例を有効例とし有効率を算出した。その結果、本調査において最終評価時点<sup>2)</sup>での有効率は76.2%（205/269例）であった。

国内第Ⅲ相試験では全般改善度を評価していないため比較はできないが、海外第Ⅲ相試験ではCGI-C（Clinical Global Impression-Change、「著明改善、改善、やや改善、変化なし、やや悪化、悪化、著明悪化」）を評価しており、本剤200mg/日投与群の「やや改善」以上の割合は60.6%（60/99例）であった。また、本調査及び国内外の第Ⅲ相試験におけるESSの結果を表4に示す。患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、本調査の結果は、国内外の第Ⅲ相試験と大きく異なるものではないと考えられた。以上より、本調査において有効性上の特段の問題はないと判断した。

表4 ESS投与前測定値との差

	特定使用成績調査			国内第Ⅲ相試験			海外第Ⅲ相試験		
	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差
ベースライン	189	14.1	4.5	52	14.27	2.67	99	15.8	3.44
最終評価時	90	8.5	5.1	52	7.75	4.52	99	11.2	4.90
ベースラインからの変化量	85	-5.5	5.0	52	-6.52	5.04	98	-4.5	4.65

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。再審査期間中において、機構に報告した外国での措置報告は2件で、研究報告はなかった（表5）。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなく、また、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表5 措置報告の概要

重大な措置	① ニュージーランドにおいて、本剤の製品情報に、過敏症症候群、精神障害、心血管疾患及び心電図検査の推奨、依存性について追記されたとの情報（平成23年12月） ② イギリスの医薬品・医療製品規制庁（MHRA）は、新社会人や大学生に対して、本剤のような処方箋医薬品をオンラインで購入することの危険性について警告したとの情報（平成28年9月）
備考	

<sup>2)</sup> 評価観察期間である12カ月以内で最も日付の新しい時点を最終評価時点とした。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上