

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 （該当するものにチェックする。）	<input type="checkbox"/> 学会 （学会名； _____） <input type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名； _____） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名； _____）	
要望する 医薬品	成分名 （一般名）	solriamfetol
	販売名	SUNOSI
	会社名	Axsome Malta
	国内関連学会	（選定理由）
	未承認薬・適応外薬の分類 （必ずいずれかをチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	通常、成人において1日1回、起床時に経口投与する。睡眠を妨げる可能性があるため、就寝予定時刻から9時間以内の投与は避ける。 ナルコレプシーに対する開始用量：75 mg 投与量は最低3日間の投与の後増量を可能とする。最高用量は1日1回150 mgとする。
	備考	（特記事項等）  <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。）

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 _____ 人 &lt;推定方法&gt;</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な1 つにチェ ックす る。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ナルコレプシー、特に情動脱力発作を有するナルコレプシーでは、治療後に眠気水準を正常範囲まで低減することはほとんど不可能なので、眠気による社会生活への不利益 (仕事、学業の能率低下、運転等の危険性など) を最低限にとどめる水準を目指すことが目標となる<sup>1)</sup>。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>solriamfetol は、米国睡眠学会が定めるガイドラインにおいて、本邦既承認薬である modafinil や現在開発中の pitolisant と並び、成人のナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気の治療薬として強く推奨されている<sup>2)</sup>。solriamfetol と modafinil の有効性・安全性を直接比較した臨床試験に関する報告は確認されていないが、ネットワークメタ解析の結果、modafinil を含む他の治療薬と比較して solriamfetol が最も眠気に関する指標の改善度が大きいことが報告されている<sup>3,4)</sup>。加えて、modafinil がドパミン再取り込み阻害薬であるのに対し、solriamfetol はドパミン・ノルアドレナリン再取り込</p>



			持続陽圧呼吸療法 (CPAP) などの主要な OSA 治療によって日中の過度な眠気 (EDS) が十分には改善されなかった患者における覚醒の改善および日中の過度な眠気の軽減。
		用法・用量	通常、成人において 1 日 1 回、起床時に経口投与する。 ナルコレプシーに対する開始用量：75 mg 閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する開始用量：37.5 mg 投与量は最低 3 日間の投与の後増量を可能とする。最高用量は 1 日 1 回 150 mg とする。
		備考	
	独国 <sup>7)</sup>	販売名 (企業名)	Sunosi 75 mg film-coated tablets Sunosi 150 mg film-coated tablets (Atnahs Pharma Netherlands B. V.)
		効能・効果	<u>成人におけるナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気を有する患者の覚醒度の改善。</u> 成人の閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者で、持続陽圧呼吸療法 (CPAP) などの主要な OSA 治療によって日中の過度な眠気 (EDS) が十分には改善されなかった患者における覚醒の改善および日中の過度な眠気の軽減。
		用法・用量	通常、成人において 1 日 1 回、起床時に経口投与する。睡眠を妨げる可能性があるため、就寝予定時刻から 9 時間以内の投与は避ける。 ナルコレプシーに対する開始用量：75 mg 閉塞性睡眠時無呼吸に対する開始用量：37.5 mg 投与量は最低 3 日間の投与の後増量を可能とする。最高用量は 1 日 1 回 150 mg とする。
		備考	EMA で承認
	仏国 <sup>7)</sup>	販売名 (企業名)	Sunosi 75 mg film-coated tablets Sunosi 150 mg film-coated tablets (Atnahs Pharma Netherlands B. V.)
		効能・効果	<u>成人におけるナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気を有する患者の覚醒度の改善。</u> 成人の閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者で、

			持続陽圧呼吸療法 (CPAP) などの主要な OSA 治療によって日中の過度な眠気 (EDS) が十分には改善されなかった患者における覚醒の改善および日中の過度な眠気の軽減。	
		用法・用量	通常、成人において 1 日 1 回、起床時に経口投与する。睡眠を妨げる可能性があるため、就寝予定時刻から 9 時間以内の投与は避ける。 ナルコレプシーに対する開始用量：75 mg 閉塞性睡眠時無呼吸に対する開始用量：37.5 mg 投与量は最低 3 日間の投与の後増量を可能とする。最高用量は 1 日 1 回 150 mg とする。	
		備考	EMA で承認	
	加国 <sup>8)</sup>	販売名 (企業名)	SUNOSI (Axsome Malta Ltd)	
		効能・効果	成人におけるナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気を有する患者の覚醒度の改善。	
		用法・用量	通常、成人において 1 日 1 回、起床時に経口投与する。睡眠を妨げる可能性があるため、就寝予定時刻から 9 時間以内の投与は避ける。 ナルコレプシーに対する開始用量：75 mg 閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する開始用量：37.5 mg 投与量は最低 3 日間の投与の後増量を可能とする。最高用量は 1 日 1 回 150 mg とする。	
		備考		
	豪州	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国		ガイドライン名		
	効能・効果			

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		(または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) PubMedにて solriamfetol 及び SUNOSI をキーワードに narcolepsy および obstructive sleep apnea (OSA)に関する論文を検索（2025年5月26日時点）した結果、91件の文献が抽出された。その内、臨床試験にかかわる文献を抽出し、有効性と安全性が主題となっている論文5件に絞り込んだ。※Clinical trials で限定。

<海外における臨床試験等>

- 1) PubMed 検索結果

#### i. OSA

- ① Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al., Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES

3). A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jun 1;199(11):1421-1431. doi: 10.1164/rccm.201806-1100OC. PMID: 30521757.<sup>9)</sup>

- 試験名：TONES 3 試験（米国、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ、NCT02348606）
  - 実施概要：
    - ・ 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）および過度の眠気を有する成人を対象とした、12 週間の solriamfetol 投与の有効性および安全性の評価
    - ・ 第 III 相、プラセボ対照、並行群間比較試験
    - ・ 対象患者
      - ✓ 国際睡眠障害分類第 3 版（ICSD-3）に基づき OSA と診断され、気道陽圧療法、下顎前方移動装置、または外科的治療のいずれかによる OSA 治療の現在または過去の使用歴を有する 18～75 歳の成人
    - ・ 被験者は 5 群に無作為に割り付けられ、solriamfetol またはプラセボを 1 日 1 回、12 週間経口投与した。
      - ✓ solriamfetol 37.5 mg : 59 例
      - ✓ solriamfeto 175 mg : 61 例
      - ✓ solriamfeto 1150 mg : 118 例
      - ✓ solriamfeto 1300 mg : 119 例
      - ✓ プラセボ : 119 例
  - 結果
    - ・ 主要評価項目である 12 週時点における覚醒維持検査（MWT）およびエプワース眠気尺度（ESS）のベースラインからの変化は、すべての solriamfetol 投与群で有意に改善した。ただし、37.5 mg 群は患者全体印象変化の項目で有意差を示さなかった。
    - ・ 有害事象はプラセボ群で 47.9%、solriamfetol 群で 67.9%に報告され、重篤な有害事象は 5 例（プラセボ 2 例、solriamfetol 3 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
  - 結論
    - ・ solriamfetol 75、150、300 mg は、客観的な覚醒度の改善、主観的な眠気の軽減、ならびに被験者および医師の評価による全体的な改善をもたらした。
- ② Weaver TE, Drake CL, Benes H, et al., Effects of Solriamfetol on Quality-of-Life Measures from a 12-Week Phase 3

Randomized Controlled Trial. Ann Am Thorac Soc. 2020 Aug;17(8):998-1007. doi: 10.1513/AnnalsATS.202002-136OC. PMID: 32353246.<sup>10)</sup>

- 試験名：TONES 3 試験（米国、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ、NCT02348606）
- 実施概要：
  - ・ solriamfetol の治療効果を、閉塞性睡眠時無呼吸および日中過眠症を有する被験者における日常機能、健康関連 QOL、労働生産性の観点から評価する
  - ・ 12 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相 5 群並行群間比較試験
  - ・ 対象患者
    - ✓ ICSD-3 に基づき OSA と診断された 18～75 歳の成人
  - ・ 被験者は 5 群に無作為に割り付けられ、solriamfetol またはプラセボを 1 日 1 回、12 週間経口投与した。
    - ✓ solriamfetol 37.5 mg：59 例
    - ✓ solriamfetol 75 mg：61 例
    - ✓ solriamfetol 150 mg：118 例
    - ✓ solriamfetol 300 mg：119 例
    - ✓ プラセボ：119 例
- 結果
  - ・ 12 週時点で、solriamfetol 150 mg および 300 mg 群において、機能改善および障害軽減が認められた。FOSQ-10（Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version）総スコアのプラセボとの差はそれぞれ 1.22（95% 信頼区間（CI）：0.57–1.88）、1.47（95% CI: 0.80–2.13）であり、全体的な労働障害の改善はそれぞれ -11.67（95% CI: -19.66～-3.69）、-11.75（95% CI: -19.93～-3.57）であった。
  - ・ solriamfetol 投与群では 355 例中 241 例（67.9%）に治療関連有害事象が認められ、プラセボ群では 119 例中 57 例（47.9%）であった。頻度が高かった有害事象（≥5%）は、頭痛、悪心、食欲減退、不安、鼻咽頭炎であった。
- 結論
  - ・ 本試験の結果は、OSA に伴う日中過眠症を有する被験者において、solriamfetol が日常機能、健康関連 QOL、労働生産性の改善に寄与することを示している。

③ Strollo PJ Jr, Hedner J, Collop N, et al., Solriamfetol for the

Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. Chest. 2019 Feb;155(2):364-374. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.005. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471270.<sup>11)</sup>

- 試験名：TONES 4 試験（フィンランド、フランス、ドイツ、スウェーデン、米国、NCT02348619）
- 実施概要：
  - ・ OSA 患者における過度の眠気に対する solriamfetol の 1 日 1 回投与による有効性および安全性の維持をプラセボと比較して評価する
  - ・ 第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験
  - ・ 対象患者
    - ✓ ICSD-3 の基準に基づき OSA と診断された 18～75 歳の成人であり、持続的陽圧呼吸療法、口腔内装置、外科的治療などの一次治療を現在または過去に受けている者
  - ・ solriamfetol を 1 日 1 回経口投与（開始用量 75 mg）し、3 日ごとに 75、150、300 mg のいずれかに用量調整された。調整された安定用量を 3-4 週目まで継続し、その用量でプラセボ群または solriamfetol 群に 1:1 でランダムに割り付けられた（5-6 週目）。割り付け後の各群の症例数はそれぞれ 62 例であった。
- 結果
  - ・ MWT 平均睡眠潜時の LS 平均（標準誤差）変化は、プラセボ群で-12.1（1.3）分、solriamfetol 群で-1.0（1.4）分であり、両群間の LS 平均差は 11.2 分（95%信頼区間：7.8～14.6、 $P < 0.0001$ ）であり、両群間の差は統計的に有意であった。ESS スコアの LS 平均変化は、プラセボ群で 4.5（0.7）、solriamfetol 群で-0.1（0.7）であり、LS 平均差は-4.6（95%信頼区間：-6.4～-2.8、 $P < 0.0001$ ）であった。
  - ・ 本試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。用量漸増期において頻度が 5%以上であった主な有害事象は、頭痛（9.8%）、口渇（6.9%）、悪心（6.9%）、めまい（5.7%）、不眠（5.7%）であり、これらの有害事象の発生率は安定用量期では 0.6%～1.3%と低下した。
- 結論
  - ・ solriamfetol が客観的な覚醒度を大幅に向上させ、主観的な過度の眠気を軽減することを示した。これらの効果は、治療を継続した被験者において維持され、プラセボ群では有効性の喪失が認められた。安全性プロファイルは、他の

solriamfetol 試験で報告されたものと一致しており、solriamfetol の急な中止によって反跳性過眠や離脱症状は認められなかった。

## ii. OSA およびナルコレプシー

- ④ Krystal AD, Benca RM, Rosenberg R. et al. Solriamfetol treatment of excessive daytime sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea with a history of depression J Psychiatr Res. 2022 Nov;155:202-210. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.08.018. Epub 2022 Aug 20. PMID: 36070638 <sup>12)</sup>

- 試験名：うつ病の既往歴を有するナルコレプシーまたは閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）患者における日中の過度の眠気に対する solrimafetol 治療
- 実施概要：
  - ・ うつ病の既往歴を有するナルコレプシーまたは閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）の成人における昼間の眠気（EDS）の治療における solriamfetol の有効性を2つの臨床試験結果の事後解析により評価した。
  - ・ 第III相、二重盲検、プラセボ対照試験
  - ・ 対象患者
    - ✓ 2つの臨床試験から、ナルコレプシー（睡眠障害国際分類第3版（ICSD-3）または精神障害の診断と統計マニュアル第5版（DSM-5）の基準に基づき診断）および EDS（エプワース眠気尺度（ESS）スコア10以上）の成人と、
    - ✓ OSA（ICSD-3）および EDS（ベースラインの ESS スコア10以上）の成人が参加した。
    - ✓ プラセボまたは solriamfetol 37.5 mg（OSAのみ）、75 mg、150 mg、または 300 mg を1日1回12週間投与
- 結果
  - ・ ナルコレプシー患者の 27.5%（65/236）、OSA 患者の 23.4%（111/474）がうつ病の既往歴あり（DHx+）であった。
  - ・ ナルコレプシー（DHx+および DHx-（うつ病の既往歴なし））では、プラセボと比較して40分間覚醒維持検査（MWT40）の平均睡眠潜時が延長（5.4分および7.0分）し、エプワース眠気尺度（ESS）スコアが低下（3.8点および3.5点）し、患者全体印象改善（PGI-C）の改善率が高かった（31.7%および39.4%）。

- ・ OSA (DHx+および DHx-) では、プラセボと比較して MWT40 の平均睡眠潜時が延長 (7.7 分および 10.7 分) し、ESS スコアが低下 (3.5 点および 3.7 点) し、PGI-C の改善率が高かった (41.1%および 29.4%)。
- ・ 治療中に発現した一般的な有害事象 (頭痛、食欲減退、吐き気、不安) は、DHx+と DHx-で同程度であった。

➤ 結論

- ・ 本研究は、ナルコレプシーおよび OSA における EDS 治療に対する solriamfetol の安全性および有効性が、うつ病の既往歴によって影響を受けないことを示唆している。さらに、睡眠障害を持つ人々におけるうつ病の有病率の高さを強調しており、この関連性に対する認識の向上が臨床的に重要である可能性を示唆している。

iii. ナルコレプシー

- ⑤ Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, et al., A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol.* 2019 Mar;85(3):359-370. doi: 10.1002/ana.25423. Erratum in: *Ann Neurol.* 2020 Jan;87(1):157. doi: 10.1002/ana.25632. PMID: 30694576 <sup>13)</sup>
- 試験名：ナルコレプシー患者における過度の眠気治療に対する solriamfetol の無作為化研究 (国際共同治験、NCT 02348593)
- 実施概要：
- ・ ナルコレプシー1型または2型患者の過度の眠気 (Excessive sleepiness; ES) および覚醒障害の治療における solriamfetol の安全性と有効性の評価
  - ・ 二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較の Phase3 試験
  - ・ 対象患者：  
睡眠障害国際分類第3版 (ICSD-3) または精神障害の診断と統計マニュアル第5版 (DSM-5) のいずれかの基準に基づきナルコレプシー1型または2型と診断された患者
  - ・ solriamfetol 75mg、150mg、300mg またはプラセボを12週間経口投与
  - ・ 主要評価項目は、覚醒維持検査 (MWT) およびエプワース眠気尺度 (ESS) のベースラインから12週までの変化量
- 結果
- ・ 安全性評価対象集団および修正意図的治療 (modified intention-to-treat) 集団には、それぞれ 236 人および 231

人の患者が含まれた。

- ・ solriamfetol 300mg および 150mg は、両方の主要評価項目において有意な結果を示した
- ・ 最小二乗平均 (標準誤差[SE]) のベースラインからの変化は、MWT : solriamfetol 300 mg で 12.3 分 (SE = 1.4)、150 mg で 9.8 分 (SE = 1.3) であり、プラセボでは 2.1 分 (SE = 1.3) ESS : 300 mg で -6.4 (SE = 0.7)、150 mg で -6.4 (SE = 0.7)、プラセボでは -1.6 (SE = 0.7) であった (すべて  $p < 0.0001$ )。
- ・ 12 週目には、solriamfetol 150 mg (78.2%) および 300 mg (84.7%) を投与された患者の方が、プラセボ (39.7%) と比較して、患者全体印象改善 (PGI-C) の改善を報告した割合が高かった (いずれも  $p < 0.0001$ )。
- ・ すべての solriamfetol 用量において 5% 以上に見られた有害事象は、頭痛 (21.5%)、吐き気 (10.7%)、食欲減退 (10.7%)、鼻咽頭炎 (9.0%)、口渇 (7.3%)、および不安 (5.1%) であった。

➤ 結論

- ・ ナルコレプシー患者の大規模集団において、solriamfetol の MWT での覚醒度の改善および ESS での ES の軽減に対する強力な効果示された。また、本試験は solriamfetol の安全性および忍容性プロファイルを支持する結果であった。

<日本における臨床試験等\* >

1) PubMed 検索結果

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) PubMed で solriamfetol 及び SUNOSI をキーワードに narcolepsy および obstructive sleep apnea (OSA) を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献のうち、solriamfetol の有効性・安全性を主題とした文献を 2 件選定した (2025 年 8 月 27 日時点)。

i. OSA

- ① Ronnebaum S, Bron M, Patel D, et al., Indirect treatment comparison of solriamfetol, modafinil, and armodafinil for excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. J Clin

Sleep Med. 2021 Dec 1;17(12):2543-2555. doi: 10.5664/jcsm.9610. PMID: 34402784.<sup>3)</sup>

この文献は、OSA に伴う過度の昼間の眠気に対して承認された薬剤 (solriamfetol、modafinil、armodafinil) の有効性および安全性を比較するための間接治療比較メタ解析である。系統的文献レビューにより、合計 1,714 名の参加者がプラセボ、solriamfetol、modafinil、または armodafinil、に割り付けられた、プラセボ対照の並行群ランダム化比較試験 6 件が特定された。本間接治療比較において、すべての比較薬は、治療開始後 4 週、8 週、12 週において、プラセボと比較して ESS、MWT20 (20 分間覚醒維持検査)、CGI-C (臨床的全般改善印象) においてより大きな改善を示した。12 週時点では、solriamfetol 150 mg または 300 mg が、ESS (150 mg : -7.31 (95% 信頼区間 : -8.45~-6.18)、300 mg : -7.51 (-8.68~-6.35))、MWT20 (150mg : 4.45 分 (95%信頼区間 : 3.37~5.52)、300 mg : 4.98 分 (3.85~6.11))、CGI-C (150 mg : 89% (95%信頼区間 : 81%~95%)、300 mg : 87% (78%~93%)) において最も高い改善率を示した。安全性においては、solriamfetol による有害事象 (TEAE) 発現率は、75 mg で 39%、150 mg で 62%、300 mg で 70%であった (95%信頼区間あり)。modafinil 200 mg では 55%、プラセボでは 38%であった。重篤な TEAE の発現率は、いずれの覚醒促進薬でもプラセボと比較して有意に高くはなかった。TEAE による中止率は、すべての薬剤およびプラセボで 1%未満であり、同様の安全性が示された。結論として、プラセボと比較して、3 剤すべてが覚醒および眠気に関するアウトカムを改善し、重篤または中止に至る TEAE のリスクは低かった。solriamfetol 150 mg および 300 mg は、最も高い改善効果または有効性アウトカムの達成可能性を示していた。

## ii. OSA またはナルコレプシー

- ② Wang Y, Zhang W, Ye H, et al., Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: Indirect treatment comparison of wake-promoting agents in patients adherent/nonadherent to primary OSA therapy. Sleep Med Rev. 2024 Dec;78:101997. doi: 10.1016/j.smrv.2024.101997. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39243682.<sup>4)</sup>

この文献は、OSA 患者における日中の過度の眠気 (EDS) に対する治療として、solriamfetol、pitolisant、modafinil、armodafinil の 4 種類の覚醒促進薬の有効性と安全性を評価したネットワークメタ解析である。最終評価時点において、modafinil、armodafinil、pitolisant、solriamfetol を対象とした 15 件の研究が ESS の改善を

解析した。すべての介入薬が ESS において有意な改善を示し、solriamfetol は最も大きな改善 (平均差 (MD) : -4.00、95% CI : -5.2 ~ -2.9) を示した。MWT においてもすべての介入薬において睡眠潜時の延長が認められ、solriamfetol が最も顕著な改善 (MD : 9.9、95% CI : 8.4 ~ 11.4) を示した。CGI-C において、pitolisant (オッズ比 : 3.2、95% CI : 2.1 ~ 5.0)、armodafinil (3.0、2.3 ~ 3.9)、modafinil (3.5、2.4 ~ 5.0)、solriamfetol (4.6、2.8 ~ 7.3) を含むすべての介入薬が、統計的に有意な改善を示した。一次治療への遵守状況による MWT のサブグループ解析は、一次治療に遵守している OSA 患者を対象とした 11 件の研究において、modafinil、armodafinil、solriamfetol の 3 薬剤が評価され、すべての薬剤で有意な改善が認められたが、solriamfetol は他の薬剤と比較して数値的に最も大きな改善 (MD : 9.5、95% CI : 7.5 ~ 11.0) を示した。一方、一次治療に非遵守の患者群については、solriamfetol 以外の薬剤のデータが不足していたため、ネットワークメタ解析は実施できなかった。有害事象による治療中止は 15 件の研究で報告されており、modafinil (RR : 3.3、95% CI : 1.8 ~ 6.8) および armodafinil (RR : 1.7、95% CI : 1.0 ~ 2.9) は、プラセボと比較して高いリスクを示した。TEAE は 11 件の研究で報告されており、すべての薬剤で、プラセボと比較して TEAE のリスクが増加していた。4 薬剤の中では、pitolisant が比較的 low リスクであり、armodafinil が TEAE のリスクが最も高いとされた。重篤な有害事象については、12 件の研究がネットワーク解析に含まれ、プラセボと比較して、armodafinil (RR : 0.2、95% CI : 0.008 ~ 1.8)、solriamfetol (RR : 0.5、95% CI : 0.08 ~ 3.8)、modafinil (RR : 1.7、95% CI : 0.4 ~ 8.7) は、統計的に有意なリスク増加は示さなかった。結論として、modafinil、armodafinil、solriamfetol、pitolisant は、OSA 治療後の残存する EDS の管理において顕著な有効性を示した。一次 OSA 治療への患者の遵守状況は、各薬剤の有効性に一様な影響を与えるものではなかった。安全性評価に関しては、すべての介入薬が許容可能な安全性プロファイルを示した。

- ③ Subedi R, Singh R, Thakur RK .et al Efficacy and safety of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of clinical trials Sleep Med. 2020 Nov;75:510-521. doi: 10.1016/j.sleep.2020.09.019. Epub 2020 Sep 21. PMID: 33032062

14) 本研究は、ナルコレプシーまたは閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA)

における日中過度の眠気（EDS）に対する solriamfetol の有効性と安全性を評価した関連研究を対象にデータベース検索から 336 件のレコードを特定し、6 件の臨床試験から得られた 8 件の論文を解析し、5 件の試験からアウトカム指標を統合した。solriamfetol はプラセボと比較して、覚醒維持検査（MWT）の全体平均差は 9.93 分（95%信頼区間：8.25–11.61）、エプワース眠気尺度（ESS）スコアの平均差は-4.44（95%信頼区間：-5.50～-3.38）と有効性を示した。、忍容性も良好であった。有害事象の全体リスク比は 1.47（95%信頼区間：1.28–1.69）で、主な有害事象は、頭痛、吐き気、食欲減退、不安、鼻咽頭炎、不眠であった。

solriamfetol は、ナルコレプシーおよび OSA 患者の EDS 治療において有効であり、安全性プロファイルも良好である。solriamfetol は忍容性が高く、これらの患者に対する EDS 治療に推奨される。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

#### 1) Principles and Practice of Sleep Medicine - 2 Volume Set, 7th Edition<sup>15)</sup>

solriamfetol の使用方法として『ドパミンおよびノルエピネフリンの再取り込みを選択的に阻害する薬剤であり、ナルコレプシーに起因する日中の過度の眠気（EDS）を有する成人の治療のために、2019年に米国で承認された。アンフェタミンとは対照的に、solriamfetol はモノアミンの放出を促進しない。solriamfetol の開始用量は 75mg を 1 日 1 回である。必要に応じて、3 日ごとに 150mg を 1 日 1 回まで増量し得る（米国で承認された最大用量）。モノアミン酸化酵素阻害薬との併用、または過去 14 日以内の使用は、solriamfetol では禁忌である。』と記載がある。加えて、Examples of Initial Treatment Packages for Adults とした治療法の事例において、『精神刺激薬の効果には個人差がある。覚醒状態を最適化するためには、投与量および投与スケジュールを個別化すべきである。また、予見される眠気に対しては、必要に応じて頓服（追加投与）が検討される。』とし、solriamfetol を含む複数薬剤が治療選択肢として示されている。

<日本における教科書等>

#### 1) 該当なし

### （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

#### 1) Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American

Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline<sup>2)</sup>

推奨 4：成人ナルコレプシーの治療において、無治療と比較して solriamfetol を使用することを推奨 (STRONG) する。

注記：本剤は、乱用または依存の可能性があることから米国では FDA により連邦規制物質 (Schedule IV) に分類されている。また、動物試験データに基づき solriamfetol は胎児に有害作用を及ぼす可能性が示唆されている。ヒトにおけるリスクを特定するためのデータは現時点では不十分である。

タスクフォース (TF) は、日中の過度の眠気、情動脱力発作 (症状がある場合)、疾患の重症度、生活の質 (QOL)、事故のリスク、および仕事・学校のパフォーマンスや出席状況の改善に基づき、成人におけるナルコレプシー治療に対する solriamfetol の有効性を評価した。

TF は、タイプ 1 およびタイプ 2 のナルコレプシー患者における solriamfetol の臨床的有効性を評価した 3 件のランダム化比較試験 (RCT) を特定した。これらの研究により、日中の過度の眠気および疾患の重症度において、臨床的に有意な改善が示された。これらのナルコレプシー治療における solriamfetol のエビデンス (証拠) の全体的な質は「高い」と判定された。

(適応症にかかわらず) solriamfetol の使用を報告したすべての研究において、一般的に報告された有害事象には、頭痛、食欲減退、不眠、吐き気、および胸部不快感が含まれており、そのほとんどは軽度または中等度のものであった。

TF は、臨床的な専門知識に基づき、患者における solriamfetol 使用の便益 (メリット) はリスクや有害事象を上回っており、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、solriamfetol を強く支持するものであると判断した。

ただし、リスクと害のバランスは、妊娠中および授乳中の女性では異なる可能性がある。薬剤の費用は変動し得るものの、多くの患者は、ナルコレプシーに対して「治療なし」の状態と比較すれば、solriamfetol の使用を選択する可能性が高いと考えられる。

2) OSA に関して、ガイドラインへの記載なし。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1)

#### (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

本疾患は日常生活に重大な支障をきたす症状であり、患者の生活の質(QOL)を著しく低下させる。特に、EDSは集中力の低下、作業効率の低下、交通事故のリスク増加など、生命に重大な影響を及ぼす可能性がある。日本国内では、EDSに対する治療選択肢が限られており、SUNOSIは新たな治療選択肢となり得ると考えられる。以上から、米国や欧州で承認されていることを踏まえた開発の要望は妥当と考えられ、欧米と同一の効能・効果とすることが適切と考える。

##### <要望用法・用量について>

他国の承認状況を加味すると、用法は成人において1日1回、起床時に経口投与(睡眠を妨げる可能性があるため、就寝予定時刻から9時間以内の投与は避ける。)、開始用量は75 mg、として、投与量は最低3日間の投与の後増量を可能として、最高用量は1日1回150 mgとすることが妥当と考えられる。

##### <臨床的位置づけについて>

solriamfetolは、米国睡眠学会が定めるガイドラインにおいて、本邦既承認薬であるmodafinilや現在開発中のpitolisantと並び、成人のナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気の治療薬として強く推奨されている<sup>2)</sup>。solriamfetolとmodafinilの有効性・安全性を直接比較した臨床試験に関する報告は確認されていないが、ネットワークメタ解析の結果、modafinilを含む他の治療薬と比較してsolriamfetolが最も眠気に関する指標の改善度が大きいことが報告されている<sup>3,4)</sup>。加えて、modafinilがドパミン再取り込み阻害薬であるのに対し、solriamfetolはドパミン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり作用機序が異なることから、solriamfetolはmodafinil不応患者に対する新たな選択肢になり得ると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

#### 5. 備考

##### <担当者氏名及び連絡先>

##### <その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 日本睡眠学会 「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン項目（目次）」  
<https://jssr.jp/files/guideline/narcolepsy.pdf>
- 2) Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Auger RR, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(9):1881-1893. doi:10.5664/jcsm.9328.
- 3) Ronnebaum S, Bron M, Patel D .et al., Indirect treatment comparison of solriamfetol, modafinil, and armodafinil for excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: *J Clin Sleep Med.* 2021 Dec 1;17(12):2543-2555. doi: 10.5664/jcsm.9610.PMID: 34402784.
- 4) Wang Y, Zhang W, Ye H, et al., Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: Indirect treatment comparison of wake-promoting agents in patients adherent/nonadherent to primary OSA therapy. *Sleep Med Rev.* 2024 Dec;78:101997. doi: 10.1016/j.smrv.2024.101997. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39243682.
- 5) U.S. Food and Drug Administration. SUNOSI (solriamfetol) Prescribing Information. 2019.Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211230\\_Orig1Orig2s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211230_Orig1Orig2s000lbl.pdf)
- 6) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Sunosi – Summary of Product Characteristics (UK).Available from: <https://products.mhra.gov.uk/search/?search=Sunosi&page=1&doc=Sp c&ter=UK%7CGB&rerouteType=0>
- 7) European Medicines Agency. Sunosi – EPAR Product Information (EN).Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_en.pdf)
- 8) Health Canada. SUNOSI Product Monograph.Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00076056.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076056.PDF)
- 9) Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK.et al., Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 1;199(11):1421-1431. doi: 10.1164/rccm.201806-1100OC. PMID: 30521757.
- 1 0) Weaver TE, Drake CL, Benes H.et al., Effects of Solriamfetol on Quality-of-Life Measures from a 12-Week Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 Aug;17(8):998-1007. doi: 10.1513/AnnalsATS.202002-136OC.PMID: 32353246.
- 1 1) Strollo PJ Jr, Hedner J, Collop N, et al., Solriamfetol for the

- Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. *Chest*. 2019 Feb;155(2):364-374. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.005. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471270.
- 1 2) Krystal AD, Benca RM, Rosenberg R.et al. Solriamfetol treatment of excessive daytime sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea with a history of depression *J Psychiatr Res*. 2022 Nov;155:202-210. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.08.018. Epub 2022 Aug 20.PMID: 36070638
- 1 3) Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, et al., A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol*. 2019 Mar;85(3):359-370. doi: 10.1002/ana.25423. Erratum in: *Ann Neurol*. 2020 Jan;87(1):157. doi: 10.1002/ana.25632. PMID: 30694576
- 1 4) Subedi R, Singh R, Thakur RK .et al Efficacy and safety of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of clinical trials *Sleep Med*. 2020 Nov;75:510-521. doi: 10.1016/j.sleep.2020.09.019. Epub 2020 Sep 21.PMID: 33032062
- 1 5) Kryger MH, Roth T, Goldstein CA, editors.Principles and Practice of Sleep Medicine. 7th ed. 2-volume set. Elsevier; 2022.