

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

精神神経用剤  
モダフィニル錠  
**モディオダール<sup>®</sup>錠100mg**  
MODIODAL<sup>®</sup> Tablets 100mg

剤形	素錠	
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬(第一種) 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	モディオダール錠 100mg:1錠中モダフィニル 100mg 含有	
一般名	和名:モダフィニル(JAN) 洋名:Modafinil(JAN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2007年1月26日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2007年3月16日
	販売開始年月日	2007年3月28日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:アルフレッサ ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/</a>	

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 薬理作用	33

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	37
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	40
4. 吸収	40
5. 分布	40
6. 代謝	42
7. 排泄	43
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	44
11. その他	46

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
7. 相互作用	51
8. 副作用	54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	55

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....56
2. 毒性試験 .....57

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....61
2. 有効期間 .....61
3. 包装状態での貯法 .....61
4. 取扱い上の注意 .....61
5. 患者向け資材 .....61
6. 同一成分・同効薬 .....61
7. 国際誕生年月日 .....61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準  
収載年月日, 販売開始年月日 .....61
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等  
の年月日及びその内容 .....61
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその  
内容 .....62
11. 再審査期間 .....62
12. 投薬期間制限に関する情報 .....62
13. 各種コード .....62
14. 保険給付上の注意 .....62

## XI. 文献

1. 引用文献 .....63
2. その他の参考文献 .....64

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....65
2. 海外における臨床支援情報 .....66

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって  
の参考情報 .....68
2. その他の関連資料 .....68

## 略 語 表

略語	略語内容
EDS	日中の過度の眠気
OSAS	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
CPAP	持続陽圧呼吸
ESS	エプワース眠気尺度
MWT	覚醒維持検査
AASM	米国睡眠学会
PSG	睡眠ポリグラフ検査
MSLT	反復睡眠潜時検査

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

モディオダール（一般名：モダフィニル）は、1976年フランス Lafon 社（現 Teva Pharmaceuticals Europe BV）により見出された覚醒促進作用を有する薬剤です。本剤はドパミン神経系の賦活化作用は弱く、その覚醒機序として覚醒中枢である結節乳頭核を活性化し、ヒスタミン神経系を介して大脳皮質を賦活化することが示唆されています。作用持続時間が長く、1日1回投与が可能です。

フランスにおいては、依存性形成のリスクの低い、覚醒促進剤として開発され、1992年6月に承認、1994年9月より発売されています。

米国においては、「希少疾病用医薬品」に指定された後、臨床試験が行われ、1998年12月に承認、1999年2月より発売されています。海外では、2020年2月現在、35の国又は地域でナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気(EDS)に対する治療薬として承認されています。また、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)に関連する効能・効果が、2001年にメキシコで承認されたのを皮切りに、6カ国で承認されています。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」のみとなりました。

一方、国内においてはアルフレッサ ファーマ株式会社により開発が進められ、「希少疾病用医薬品」の指定を受けた後、臨床試験が開始されました。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・効果として承認され、2007年3月に発売されました。

また、持続陽圧呼吸(CPAP)療法等で適切に治療中のOSASに伴うEDSに対する治療薬として、ドパミン賦活化作用の弱いモディオダールの有用性が期待されることから、2007年に臨床試験が開始されました。プラセボを対照とする第Ⅲ相比較対照試験で主観的評価であるエプワース眠気尺度(ESS)合計スコア、ならびに客観的評価である覚醒維持検査(MWT)平均睡眠潜時を指標にEDSの改善が示され、2011年11月「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・効果で一部変更承認されました。

特発性過眠症に対しては、国内に当該適応を効能とする薬剤がなく、本剤の効能追加に関して専門医の要望があったこと、海外の専門書には特発性過眠症に対する治療薬として認知されていること、米国睡眠医学会(AASM)の診療ガイドラインでも特発性過眠症の治療薬として使用されていることから開発に着手しました。比較対照試験から、プラセボと比較して主要評価項目であるMWT平均睡眠潜時の延長が認められたほか、長期投与試験において特発性過眠症の日中の過度の眠気に対する長期間にわたる本剤の有効性・安全性が示され、2020年2月「特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気」の効能・効果が追加承認されました。

「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」における国内使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2018年6月に「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の再審査結果

## I. 概要に関する項目

が得られ、「効能・効果」及び「用法・用量」について変更する必要がないとの結果が通知されました。

また、「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」における国内特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2019年9月に「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の再審査結果が得られ、「効能・効果」及び「用法・用量」について変更する必要がないとの結果が通知されました。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 日中の過度の眠気（EDS）に対する有効性が客観的評価法である覚醒維持検査（MWT）や、患者判定法であるエプワース眠気尺度（ESS）で認められた。（「V. 治療に関する項目」参照）
- (2) 視床下部に選択的に作用し、覚醒を促進すると考えられる（ネコ、ラット）。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (3) 1日1回朝に服用する薬剤である。（「V. 治療に関する項目」参照）
- (4) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、薬剤性過敏症症候群、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	参照先
RMP	有	（「I.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・モディオダール錠適正使用 運用手順 ・モディオダール錠適正使用ガイド
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	



# I. 概要に関する項目

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

#### 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

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

### (2) 流通・使用上の制限事項

「I.5(1) 承認条件」の項参照

## 6. RMPの概要

### 1.1.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】
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑	心血管系障害	該当なし
薬剤性過敏症症候群	痙攣閾値の低下	
ショック、アナフィラキシー	依存性	
幻覚、妄想	自殺行動・自殺念慮	

### 1.2.有効性に関する検討事項

該当なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査(特発性過眠症)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査(特発性過眠症)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
モディオダール適正使用推進活動
医療従事者向け資材(適正使用ガイド、運用手順)の作成、配布
患者向け資材(患者ガイド)の作成、配布

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ.名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

モディオダール®錠 100mg

#### (2) 洋名

MODIODAL®Tablets 100mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

モダフィニル (JAN)

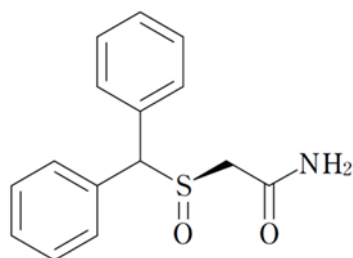
#### (2) 洋名(命名法)

Modafinil (JAN)

#### (3) ステム(stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S

分子量：273.35

### 5. 化学名(命名法)又は本質

(*R,S*)-2-(Diphenylmethylsulfinyl)acetamide (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

CN-801 (治験番号)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

モダフィニルの各種溶媒に対する溶解性（22～24℃）

溶媒	溶解濃度(mg/mL)	溶解性の表現
メタノール	21.86	やや溶けにくい
アセトニトリル	8.65	溶けにくい
エタノール(99.5)	8.45	溶けにくい
アセトン	8.92	溶けにくい
水	0.44	極めて溶けにくい

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点：約 158℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pH に関係なく、分子型で存在する。

##### (6) 分配係数

15.43 (pH1.2、1-オクタノール/水系)

15.16 (pH6.8、1-オクタノール/水系)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性は認められない。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレン瓶	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレン瓶	規格内	
苛酷試験	温度	50°C	3 ヶ月	ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレン瓶	規格内
	湿度	30°C/80%RH	3 ヶ月	ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレン瓶 (気密)	規格内
				高密度ポリエチレン瓶 (開放)	規格内
	光	約 2000 lx (D65 蛍光灯)	約 120 万 lx・h r 200w・h/m <sup>2</sup>	シャレ＋ポリ塩化 ビニリデン製フィルム (曝光)	規格内
シャレ＋ポリ塩化 ビニリデン製フィルム (遮光) a					

a:アルミホイルで覆った

#### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

##### 確認試験法

日本薬局方 一般試験法による。

- ・赤外吸収スペクトル測定法

##### 定量法

日本薬局方 一般試験法による。

- ・液体クロマトグラフィー




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

	モディオダール錠 100mg		
有効成分	1錠中モダフィニル 100mg		
色・剤形	白色のカプセル形の素錠（割線付き）		
外形	表	裏	側面
			
大きさ	長径：12.6 mm	短径：5.5 mm	厚さ：3.7 mm
質量	0.25g		
識別コード	NF152		

#### (3) 識別コード

	モディオダール錠 100mg	
識別コード	NF152	—
表示部位	錠剤	PTP シート

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. カ価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

エステル体、スルホン体、アシッド体

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、溶出試験、含量

試験の種類	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	60 ヶ月	PTP 包装/アルミミネートフィルム袋	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装/アルミミネートフィルム袋	規格内	
苛酷試験	温度	50°C	3 ヶ月	PTP 包装/アルミミネートフィルム袋	規格内
	湿度	30°C/80%RH	3 ヶ月	PTP 包装/アルミミネートフィルム袋	規格内
	光	約 2000 lx (D65 蛍光灯)	約 120 万 lx・h r 200w・h/m <sup>2</sup>	シャレ+ポリ塩化ビニル デン製フィルム (曝光) シャレ+ポリ塩化ビニル デン製フィルム (遮光) a	規格内

a:アルミホイルで覆った

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

### 9. 溶出性

(方法) 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 (パドル法) により試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転、毎分 100 回転 (pH1.2 のみ)

試験液 pH1.2：日局崩壊試験法の第 1 液

pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8：日局崩壊試験法の第 2 液

水

(結果) 基準に適合した。

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル製フィルム、アルミニウム箔

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

○ナルコレプシー

○特発性過眠症

○持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <効能共通>

5.1 本剤の投与は、睡眠障害に関する十分な知識と治療経験を有し、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師が行うこと。[1.参照]

##### <ナルコレプシー>

5.2 本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類（ICSD-1、ICSD-2 又は ICSD-3）の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、ナルコレプシーと診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜 PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。

5.3 本剤はカタプレキシー等の日中の過度の眠気以外のナルコレプシー症状に対する効果は認められていない。

##### <特発性過眠症>

5.4 本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類（ICSD-1、ICSD-2 又は ICSD-3）の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、特発性過眠症と診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜 PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。

##### <閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

5.5 本剤の投与は、睡眠時無呼吸症候群の診断・治療に精通した医師と睡眠障害の診断・治療に精通した医師との連携のもとで行うこと。

5.6 本剤の適用にあたっては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が3ヵ月以上適切に行われているにもかかわらず、日中の過度の眠気が残存する患者に対し、眠気の原因となる他の疾患との鑑別診断を行った上で投与すること。なお、日中の過度の眠気については、反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。

5.7 本剤は日中の過度の眠気以外の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状及び気道閉塞に対する効果は認められていない。



## V. 治療に関する項目

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人と米国人で薬物動態の類似性が確認されたこと、ナルコレプシーの診断基準や治療法に日米で相違はないことから、米国の承認用量と同じ1日朝1回200mgとした。

長期投与試験で200mgから300mg/日へ増量した時の有効性と安全性が確認されたこと、第一相単回投与試験で400mg投与での安全性が懸念されたことから、最大投与量は300mgとした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ


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(2011年11月効能追加)

対象	治験の種類		海外試験		データ利用	国内試験	
			治験番号	資料区分		治験番号	資料区分
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	比較対照試験	プラセボ対照 二重盲検並行比較	C1538a/402/ AP/US/DB (第II相)	◎	有効性・ 安全性の比較	AFT-801-0305 (第III相)	◎
			C1538a/303/ AP/US- UK/DB (第III相)	◎			
			E-1033	○	参考	AFT-801-0303 (前試験)	○
	プラセボ対照 二重盲検交叉比較	C1538a/407/ AP/UK	○	該当試験なし			
		E-1030	○				
		MOD-02	○				
	オープンラベル試験	12週間投与	C1538a/402/ AP/US/OL	◎	有効性・ 安全性の比較	AFT-801-0304 (長期投与)	◎
12カ月間長期投与		C1538a/303/ AP/US- UK/OL	◎				

◎：評価資料 ○：参考資料

## V. 治療に関する項目

特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気（2020年2月効能追加）

対象	治験の種類		海外試験		データ利用	国内試験	
			治験番号/ 著者名、報告年	資料 区分		治験番号	資料 区分
特発性 過眠症	比較対照 試験	プラセボ対照 二重盲検並行比較	Mayer Gら, 2015	○	 参考	CN-801-0306 (第III相)	◎
	オープン ラベル試験	1ヵ月～3年間投与	MOD-026 (第II相)	○		CN-801-0307 (52週間投与)	◎
		120日間投与	MOD-027 (第II相)	○			
		1ヵ月～10年間投与	MOD-028 (第III相)	○			
		24ヵ月（調査期間）	E1027 (第IV相)	○			
後方視的 研究	4.0±5.0年間投与 (平均)	Lavault Sら, 2011	○	該当なし			
単純又は 非定型 過眠症	比較対照 試験	プラセボ対照 二重盲検交叉比較 (続いて非盲検)	MOD-024	○	該当なし		

◎：評価資料 ○：参考資料

### (2) 臨床薬理試験

#### 単回投与試験<sup>1)</sup>

健康成人男子 24 例にモダフィニル 50 mg、100 mg、200 mg 及び 400mg を空腹時単回経口投与したところ、自覚症状として 100 mg 群で鎮静（ボンヤリ状態）が 1 例に、200mg 群で熱感が 4 例に、頸部痛、頭痛、けん怠感が各 1 例に、400mg 群で鎮静（ボンヤリ状態）が 2 例に、動悸、頭痛、熱感、腹痛が各 1 例に認められたが、いずれも軽度で処置することなく回復した。生理学的検査においては体温上昇が 200 mg 群で 1 例、400 mg 群で 5 例に認められたが、その他には特に臨床上問題となる所見は認められなかった。臨床検査において、50 mg 群で血中ナトリウム増加、好酸球数増加が各 1 例に、200 mg 群で血中ビリルビン増加が 1 例に 2 件認められたがいずれも回復した。死亡例、重篤例及び中止例は報告されなかった。

#### 反復投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男子 18 例にモダフィニル 100 mg、150 mg、200mg 及び 300mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、安全性を検討したところ、100 mg 群で熱感、悪心、腹痛、腹部膨満及び異常便が各 1 例に、150 mg 群で熱感が 1 例に、200 mg 群で頭痛が 4 例、熱感及び異常便が各 1 例に、300mg 群で熱感が 3 例、動悸が 2 例、頭痛及び鎮静（ボンヤリ状態）が各 1 例に認められたが、いずれも軽度で処置することなく回復し、臨床上特に問題となるものはなかった。生理学的検査において、体温上昇が 100mg 群で 1 例、150mg 群で 3 例、200 mg 群で 6 例、300 mg 群で 6 例に認められ、心拍数増加が 150 mg 及び 300mg 群で各 1 例に認められた。臨床検査において、100 mg 群で血中甲状腺刺激ホルモン増加が 1 例に、

## V. 治療に関する項目

150mg群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びサイログロブリン増加が各1例に、300mg群で血中リン増加及び血中甲状腺刺激ホルモン増加が各1例に認められた。死亡例、重篤例及び中止例は報告されなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 無作為化並行用量反応試験

##### ◎ナルコレプシー

(海外データ)<sup>3)</sup>

米国において、ナルコレプシー患者（モダフィニル200mg群：89例、本剤400mg群：89例、プラセボ群：93例）を対象に実施されたプラセボ対照二重盲検群間比較法による第Ⅲ相試験の結果、モダフィニル200mg及び400mgの朝1回投与（9週間）はナルコレプシーの日中の過度の眠気に対し有効性を示し、その改善の程度はいずれもプラセボに有意に優った。なお、200mg群と400mg群の有効性については有意な差は認められず、安全性については400mg群の有害事象の発現頻度（45.1%）は200mg群のそれ（31.9%）に比し、やや高かった。よって、米国における承認用法・用量は「1日1回200mgを朝に経口投与」とされた。

日本における用量設定試験の実施はナルコレプシー患者の希少性から困難と判断された。そこで、国内第Ⅰ相試験及び海外（米国）第Ⅰ相試験で得られた薬物動態のパラメータを比較検討したところ、日本人と米国人の薬物動態に類似性が認められた。このことより、日本人における臨床推定用量は米国の承認用量と同量の200mg/日と判断し、第Ⅲ相試験では同用量の有効性と安全性をプラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。」である。

##### ◎特発性過眠症

該当資料なし

##### ◎閉塞性睡眠時無呼吸症候群

(海外データ)<sup>4)</sup>

米国及び英国において、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者（モダフィニル200mg群：104例、モダフィニル400mg群：101例、プラセボ群：104例）に対して実施されたプラセボ対照二重盲検群間比較法による第Ⅲ相試験の結果、モダフィニル200mg及び400mgの朝1回投与（12週間）はOSASの日中の過度の眠気に対し有効性を示し、その改善の程度はいずれもプラセボに有意に優った。なお、200mg群と400mg群の有効性については有意な差は認められなかったことから、米国における承認用法・用量は「1日1回200mgを朝に経口投与」とされた。

## V. 治療に関する項目

日本における用量設定試験の実施は OSAS 患者の希少性から困難と判断された。そこで、国内第 I 相試験及び海外（米国）第 I 相試験で得られた薬物動態のパラメータを比較検討したところ、日本人と米国人の薬物動態に類似性が認められた。このことより、日本人における臨床推定用量は米国の承認用量と同量の 200mg/日と判断し、第 III 相試験では同用量の有効性と安全性をプラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200mg を朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 300mg までとする。」である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 海外第 III 相試験(米国) (海外データ)<sup>3)</sup>

目的：モダフィニルの有効性と安全性をプラセボと比較検討する。

試験デザイン：無作為割付二重盲検群間比較法による第 III 相試験、多施設共同研究

対象：睡眠障害国際診断分類(ICSD)の診断基準を満たすナルコレプシー患者

(本剤 200mg 群：83 例、本剤 400mg 群：86 例、プラセボ群：88 例)

試験方法：本剤 (200mg または 400mg)、またはプラセボ薬を 9 週間の投与が終了した後、2 週間の退薬期を設け、二重盲検下であらためて、継続群と退薬群に割付し、退薬影響による検討を行なった。

主要評価項目：MWT 平均睡眠潜時、臨床的全般的印象の変化 (Clinical Global Impression of Change、CGI-C)

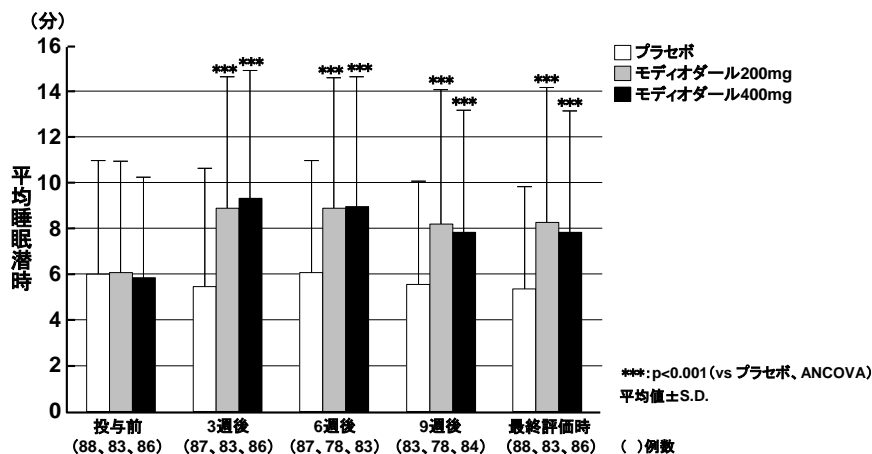
副次評価項目：ESS スコアの変化

結果：

[有効性]

##### ①MWT 平均睡眠潜時

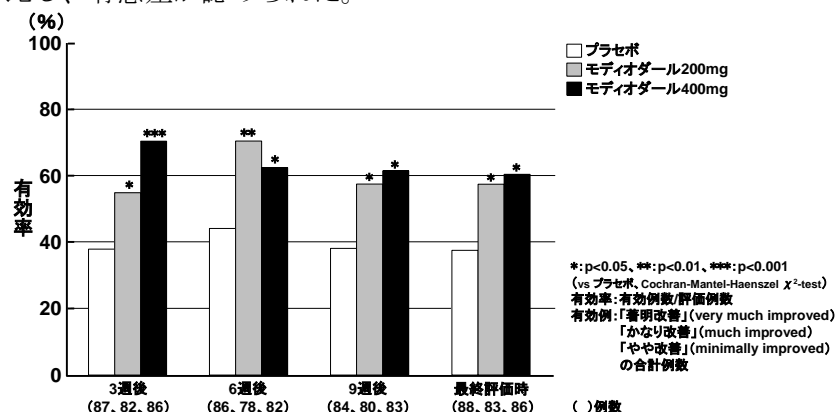
モダフィニル 200mg 群及び 400mg 群の平均睡眠潜時はプラセボ群に比し、いずれの評価時期においても有意に延長した。ただし、200 mg 群と 400 mg 群の間には有意差は認められなかった。



## V. 治療に関する項目

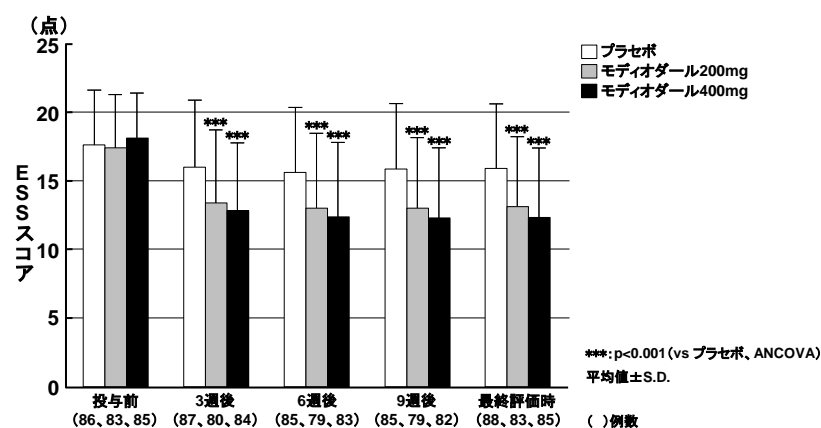
### ②CGI-C での有効率

モダフィニル 200mg 群及び 400mg 群の有効率は、いずれの評価時期においてもプラセボ群に比し、有意差が認められた。



### ③ESS スコアの変化

モダフィニル 200mg 群及び 400mg 群のスコアの減少の程度はいずれの評価時期においてもプラセボ群に比し、有意差が認められた。



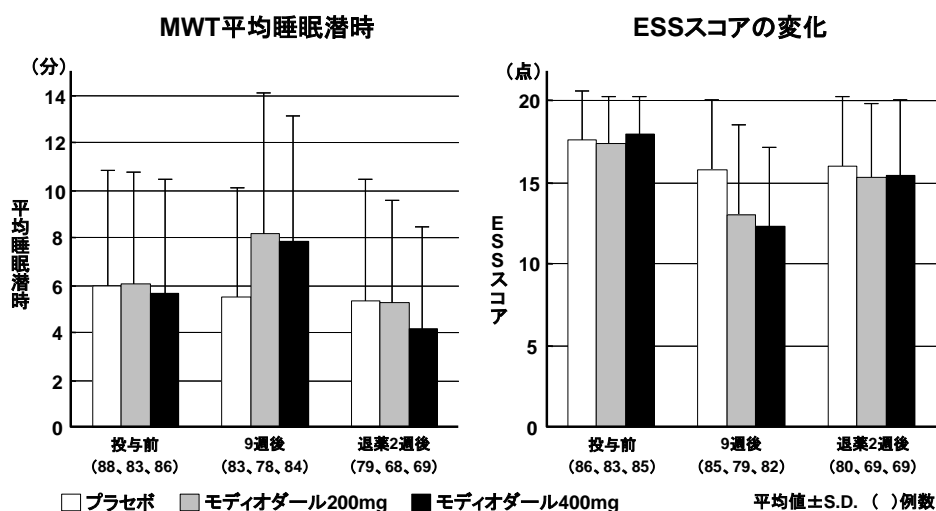
### ④退薬による影響

退薬 2 週後の MWT による平均睡眠潜時は、モダフィニル 200mg 群で投与前の 6.08 分から 5.26 分に短縮したが、その変動はプラセボ群と同程度であった。モダフィニル 400mg 群では、プラセボ群に比し、短縮の程度はやや大きかった。

一方、ESS スコアをみると、モダフィニル 200mg 群及び 400mg 群の退薬 2 週後のスコアはいずれも投与前に比し減少したが、その変動はプラセボ群と同程度であった。

また、モダフィニル 200mg 群及び 400mg 群いずれにも 2 週間の退薬期にアンフェタミン様の退薬症候（不快気分又は次の症状のうち 2 つ以上と定義：疲労感、鮮明で不快な夢、不眠又は過眠、食欲亢進、精神運動制止又は興奮）は認められなかった。

## V. 治療に関する項目



### [安全性]

モダフィニル 200mg 群 89 例中 46 例 (51.7%)、400mg 群 89 例中 51 例 (57.3%)、プラセボ群 93 例中 49 例 (52.7%) に副作用が認められ、400mg 群でやや高かった。最も多くみられた副作用はいずれの群でも頭痛であり、200mg 群で 23 例 (25.8%)、400mg 群で 30 例 (33.7%)、プラセボ群で 27 例 (29.0%) に認められ、400mg 群でやや高かった。次いで、200mg 群では悪心 9 例 (10.1%)、神経過敏 8 例 (9.0%) 等、400mg 群では口内乾燥 7 例 (7.9%)、悪心 6 例 (6.7%) 等が認められた。その他、臨床検査値では、 $\gamma$ -GTP と ALP の平均値が用量に伴って上昇した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200mg を朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 300mg までとする。」である。

### ◎特発性過眠症

#### 国内第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>

目的：モダフィニルの有効性と安全性をプラセボと比較検討する。

試験デザイン：プラセボ対照二重盲検並行比較試験

対象：特発性過眠症患者 71 例

特発性過眠症の診断は ICSD-2 に基づいて行った。

試験方法：モダフィニル 200mg (100mg 2 錠) 又はプラセボを 1 日 1 回、朝に経口投与した。投与期間は 3 週間とし、投与前に 16 日間以上の観察期を設けた。

主要評価項目：最終評価時における MWT 平均睡眠潜時

副次評価項目：最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時、JESS 合計スコア、EDS 回数、全般改善度 (CGI-C)、SF-36 (アキュート版) の下位尺度の合計スコア、終夜 PSG における睡眠パラメータ

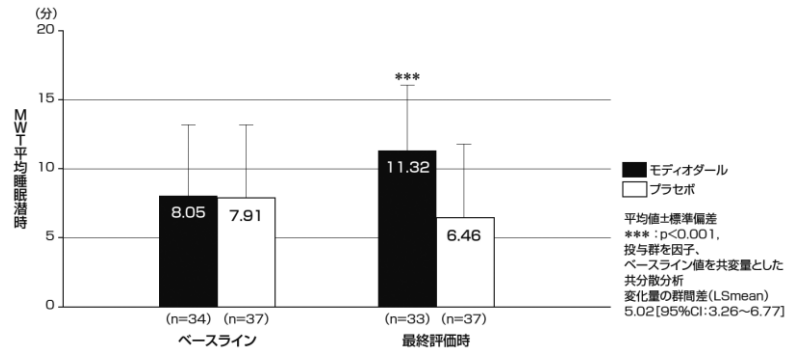
解析計画：最終評価時における変化量はベースラインを共変量とした共分散分析 (ANCOVA) により解析し、全般改善度は Fisher's exact test を用いて解析した。

結果：

[有効性]

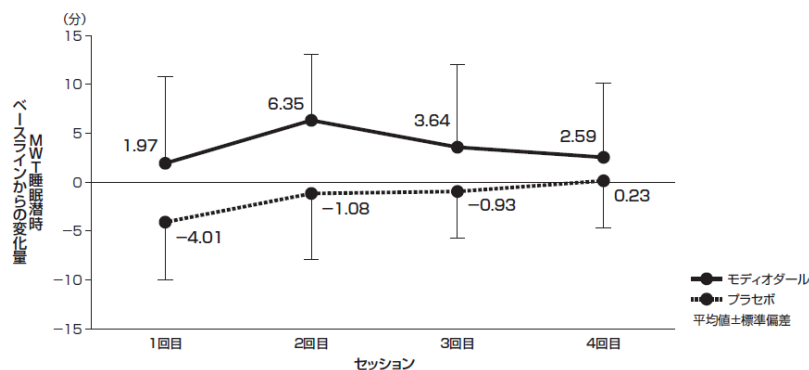
### ①MWT 平均睡眠潜時

有効性の主要評価項目である MWT 平均睡眠潜時を投与前後で比較すると、モダフィニル群では 8.05 分から最終評価時 11.32 分に延長したのに対して、プラセボ群では 7.91 分から 6.46 分に短縮し、両群間の変化量に有意差が認められた [ $p < 0.001$  (vs プラセボ)、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析]。



### ②MWT 睡眠潜時の変化

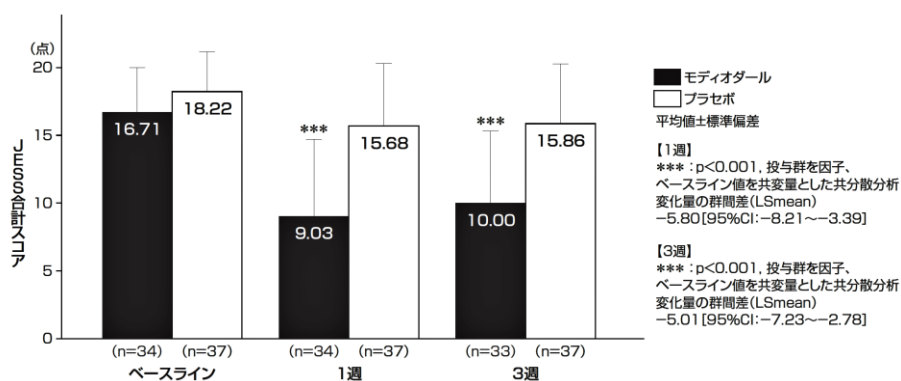
最終評価時におけるセッションごとの MWT 睡眠潜時のベースラインからの変化量は、モダフィニル群では 1 回目が 1.97 分、2 回目が 6.35 分、3 回目が 3.64 分、4 回目が 2.59 分となり、プラセボ群では 1 回目が -4.01 分、2 回目が -1.08 分、3 回目が -0.93 分、4 回目が 0.23 分であった。変化量の群間差は、セッション 1~3 回目はモダフィニル群で有意に延長した [1 回目： $p < 0.001$ 、2 回目： $p < 0.001$ 、3 回目： $p = 0.002$  (vs プラセボ)、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析]。



### ③JESS スコアの推移

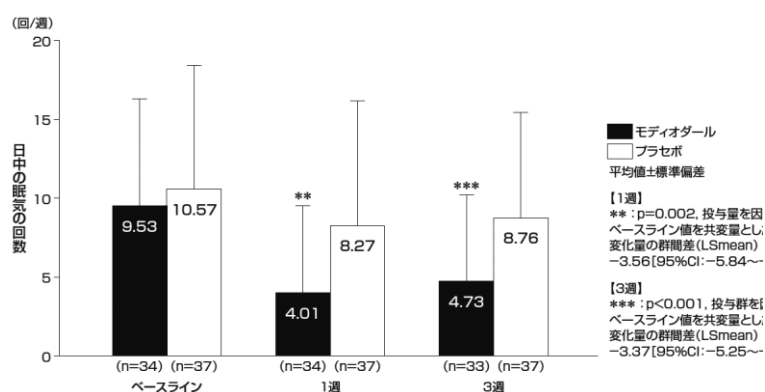
JESS 合計スコアは、モダフィニル群では投与前 16.71 点から投与 1 週後 9.03 点、3 週後 10.00 点に減少したのに対して、プラセボ群ではそれぞれ 18.22 点、15.68 点、15.86 点と推移した。JESS 合計スコアは、いずれの時期でもモダフィニル群でプラセボ群に比し有意に減少した [いずれも  $p < 0.001$  (vs プラセボ)、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析]。

## V. 治療に関する項目



### ④EDS 回数の推移

EDS 回数は、モダフィニル群では投与前 9.53 回から 1 週後 4.01 回、3 週後 4.73 回に減少し、プラセボ群では投与前 10.57 回から 1 週後 8.27 回、3 週後 8.76 回であった。いずれの時期でも、モダフィニル群ではプラセボ群に比し有意に減少した [1 週 : p=0.002, 3 週 : p<0.001 (vs プラセボ)、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析]。

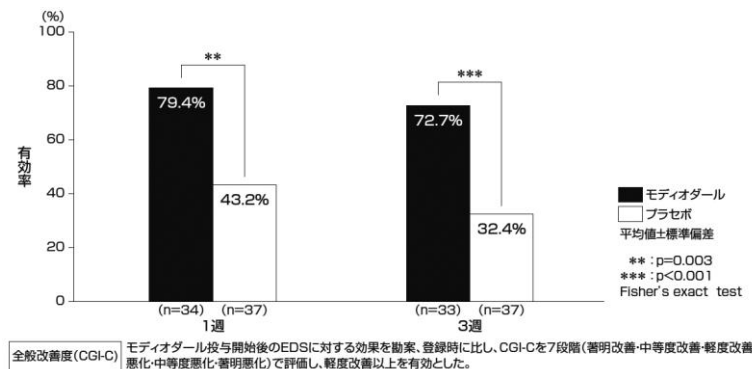


### ⑤CGI-C

全般改善度を 7 段階（著明改善・中等度改善・軽度改善・不変・軽度悪化・中等度悪化・著明悪化）で評価する CGI-C については、「軽度改善」以上である有効例の割合（有効率）は、1 週ではモダフィニル群 79.4%、プラセボ群 43.2%、3 週ではモダフィニル群 72.7%、プラセボ群 32.4%であった。いずれの時期においてもモダフィニル群がプラセボ群に比し有意に高かった [1 週 : p=0.003, 3 週 : p<0.001 (vs プラセボ)、Fisher's exact test]。



## V. 治療に関する項目



### ⑥SF-36 : アキュート版

3週におけるSF-36の下位尺度得点の投与前からの変化量は、モダフィニル群、プラセボ群でそれぞれ表の通りであった。

下位尺度	投与群	例数	変化量	95%信頼区間
身体機能	モディオダール	33	-0.76	-3.77~2.25
	プラセボ	37	-0.14	-1.68~1.41
日常役割機能 (身体)	モディオダール	33	2.84	-2.87~8.55
	プラセボ	37	8.61	2.67~14.56
体の痛み	モディオダール	33	-8.36	-15.08~-1.65
	プラセボ	37	8.22	0.02~16.42
全体的健康感	モディオダール	33	0.88	-2.02~3.77
	プラセボ	37	1.30	-2.03~4.63
活力	モディオダール	33	-0.76	-8.35~6.83
	プラセボ	37	9.46	4.73~14.19
社会生活機能	モディオダール	33	2.27	-3.64~8.18
	プラセボ	37	3.38	-2.15~8.90
日常役割機能 (精神)	モディオダール	33	5.30	-3.21~13.82
	プラセボ	37	10.59	3.42~17.75
心の健康	モディオダール	33	-1.97	-9.67~5.73
	プラセボ	37	4.73	-0.87~10.33

### ⑦終夜 PSG

終夜 PSG の睡眠パラメータの3週での投与前からの変化について、モダフィニル群では「中途覚醒時間」-9.50分(95%信頼区間:-15.39~-3.61分)、「中途覚醒回数」-4.1回(95%信頼区間:-8.0~-0.3回)、「Stage N1 出現時間」-10.62分(95%信頼区間:-18.51~-2.73分)などがみられた。プラセボ群では、「総就床時間」10.50分(95%信頼区間:0.36~20.64分)がみられた。

## V. 治療に関する項目

### [安全性]

副作用はモダフィニル群 34 例中 16 例 (47.1%) に 32 件認められた。副作用の発現率を投与群間で比較した結果、モダフィニル群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった ( $p=0.003$ , Fisher's exact test)。モダフィニル群の主な副作用は、頭痛 6 例 (17.6%)、口渇及び悪心各 3 例 (8.8%)、食欲減退 2 例 (5.9%) などであった。プラセボ群では、37 例中 10 例 (27.0%) に 13 件の副作用が認められ、主な副作用は、頭痛 3 例 (8.1%) ですべて軽度であった。本試験において死亡例、重篤な副作用は認められなかったが、モダフィニル群で副作用 (過剰警戒) 発現を理由に投与を中止した症例が 1 例あった。

### ◎閉塞性睡眠時無呼吸症候群

#### 国内第Ⅲ相試験<sup>6)</sup>

目的：モダフィニルの有効性と安全性をプラセボと比較検討する。

試験デザイン：プラセボ対照二重盲検並行比較試験

対象：CPAP 治療中で ESS 合計スコア 11 点以上の OSAS 患者 114 例  
(モダフィニル群 52 例、プラセボ群 62 例)

試験方法：モダフィニル 200 mg (100 mg 2 錠) 又はプラセボを 1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した。

主要評価項目：最終評価時での ESS 合計スコア

副次評価項目：MWT 平均睡眠潜時、測定時期毎の ESS 合計スコア、終夜 PSG、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) 総合スコア、SF-36 下位尺度の合計スコア

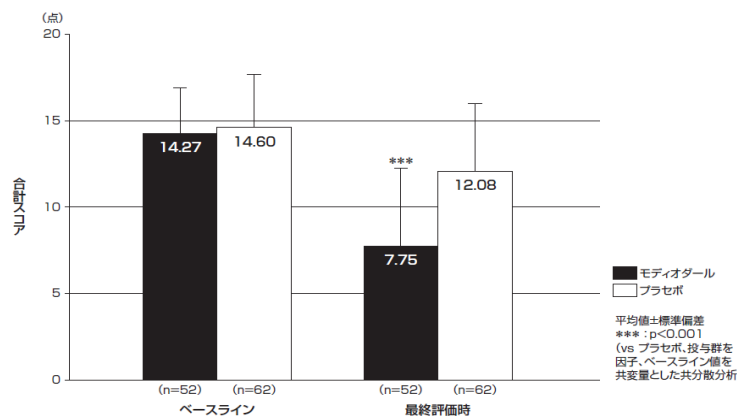
統計手法：共分散分析

結果：

### [有効性]

#### ①ESS 合計スコア

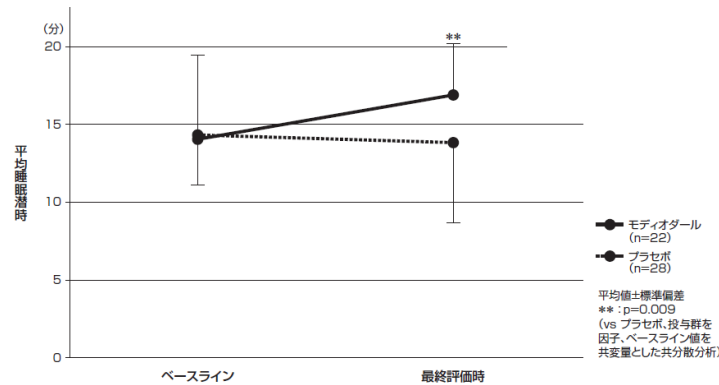
有効性の主要評価項目である ESS 合計スコアについて、モダフィニル群の最終評価時 (投与 4 週間後) におけるベースライン (投与前) からの変化量は、プラセボ群の変化量に比べ、有意に減少した[\*\*\* :  $p<0.001$  (vs プラセボ、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)]。



## V. 治療に関する項目

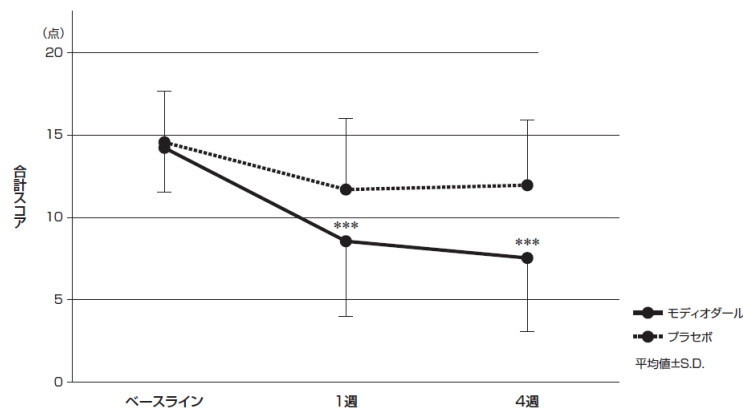
### ②MWT 平均睡眠潜時

有効性の副次評価項目である MWT 睡眠潜時について、モダフィニル群(n=22)の最終評価時（投与 4 週後）におけるベースライン（投与前）からの変化量は、プラセボ群(n=28)の変化量に比べ、有意に延長した[\*\* : p=0.009 (vs プラセボ、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析) ]。



### ③評価時期毎の ESS 合計スコア

1 週、4 週評価時における ESS 合計スコアはモダフィニル群(n=52)がプラセボ群(n=62)に比し、それぞれ有意に減少した[\*\*\* : p<0.001(1 週、4 週) (vs プラセボ、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析) ]。



### ④夜間睡眠への影響

投与前後に実施した終夜 PSG の睡眠パラメータの変化量は、モダフィニル群とプラセボ群で大きな違いがみられなかった。また、PSQI 総合スコアの投与前後の変化量も両群間で大きな違いがみられなかった。

## V. 治療に関する項目

### ⑤SF-36 下位尺度の合計スコア

QOL 評価の指標である SF-36 は、モダフィニル群、プラセボ群ともに投与前の得点が 47～53 点と国民標準値 (50±10) に近く、QOL の低下は示されなかった。投与後において、プラセボ群の「体の痛み」と「心の健康」が増加し、投与前後の変化量の群間差 (点推定値) の 95%信頼区間が 0 を下回ったが、いずれも得点は国民標準値と大きく異ならなかった。

#### [安全性]

モダフィニル群では 52 例中 19 例 (36.5%) に 24 件の副作用が認められ、主なものは頭痛 6 例 (11.5%)、不眠症及び動悸各 2 例 (3.8%) などであった。

## 2) 安全性試験

### ◎ナルコレプシー

#### 非盲検長期投与試験<sup>7)</sup>

目的：モダフィニルの長期投与 (52 週) における有効性、安全性の検討

試験デザイン：非盲検長期投与試験

対象：睡眠障害国際診断分類(ICSD)の基準により、ナルコレプシーと診断された患者 63 例  
ナルコレプシーの診断は睡眠障害国際分類 (ICSD-1) に基づいて行った。

試験方法：本剤 200 mg (100 mg 2 錠) を 1 日 1 回朝に経口投与した。投与期間は 52 週間で、投与されてから 21 日以上が経過し、かつ治療期 4 週以降の評価が終了した症例で、十分な症状の改善が得られない場合には 300 mg (100 mg 3 錠) に増量することも可とし、安全性に問題のある場合には 100 mg (100 mg 1 錠) に減量した。

評価項目：有害事象、臨床検査、生理学的検査、12 誘導心電図、体重を含む身体検査

結果：

#### [安全性]

63 例中 61 例 (96.8%) に有害事象(臨床検査値異常を含む)が認められた。副作用は 57 例 (90.5%) に認められ、主な副作用は口渇 24 例(38.1%)、頭痛 15 例(23.8%)、不眠症 6 例(9.5%)、胃不快感 6 例(9.5%)、傾眠 5 例(7.9%)等であったが、その程度はいずれも軽度又は中等度であり、高度のものはなかった。臨床検査では  $\gamma$ -GTP の平均値が上昇した。また、生理学的検査では、52 週時点で収縮期及び拡張期血圧の平均値が上昇した。

#### 海外第Ⅲ相試験 (米国) (海外データ)<sup>8)</sup>

目的：モダフィニルの長期投与時の安全性を検討する

試験デザイン：非盲検長期投与試験

対象：ナルコレプシー患者 240 例

試験方法：投与期間は 232 週間で、40 週間非盲検期の初期 1 週間は全例においてモダフィニル 200mg/日を投与し、その後、治験担当医師の判断により 200～400mg/

## V. 治療に関する項目

日の範囲で調整された。

評価項目：有害事象、臨床検査、生理学的検査、12 誘導心電図、体重を含む身体検査  
結果：

[安全性]

副作用は 240 例中 171 例 (71.3%) に認められ、主な副作用は頭痛 78 例 (32.5%)、神経過敏 21 例 (8.8%)、口内乾燥 19 例 (7.9%)、悪心 18 例 (7.5%)、不安 17 例 (7.1%)、(情動) 脱力発作 15 例 (6.3%)、不眠症 14 例 (5.8%)、消化不良 14 例 (5.8%)、疼痛 13 例 (5.4%)、浮動性めまい 13 例 (5.4%)、傾眠 12 例 (5.0%) 等であった。その他、臨床検査値では  $\gamma$ -GTP 及び ALP の平均値が上昇した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200mg を朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 300mg までとする。」である。

### ◎特発性過眠症

#### 非盲検長期投与試験<sup>9)</sup>

目的：モダフィニルの長期投与 (52 週) における有効性、安全性の検討

試験デザイン：非盲検長期投与試験

対象：プラセボ対照二重盲検比較試験の終了例のうち、JESS 合計スコア 11 点以上の特発性過眠症患者 57 例

特発性過眠症の診断は ICSID-2 に基づいて行った。

試験方法：睡眠日誌により患者の夜間の睡眠状態について確認する観察期間を 14 日間以上とし、治療薬の投与期間は 52 週間とした。

本剤 200 mg (100 mg 2 錠) を 1 日 1 回、朝に経口投与した。投与期間は 52 週間とし、投与されてから 21 日以上が経過し、かつ治療期 4 週以降の評価が終了した症例で、十分な症状の改善が得られない場合には 300 mg (100 mg 3 錠) に増量し、安全性に問題のある場合には 100 mg に減量した。

評価項目：JESS 合計スコア及びベースラインからの変化量、睡眠日誌における日中の眠気回数及び時間、全般改善度 (CGI-C)、SF-36

結果：

[安全性]

副作用は 57 例中 44 例 (77.2%) に 148 件認められ、主なものは頭痛 17 例 (29.8%)、体重減少 16 例 (28.1%)、口渇 7 例 (12.3%)、動悸 6 例 (10.5%)、悪心 5 例 (8.8%)、初期不眠症及び心拍数増加が各 4 例 (7.0%)、けん怠感、不安、浮動性めまい、頻脈、食欲減退及び血圧上昇が各 3 例 (5.3%) などであった。本試験において死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、悪心・浮動性めまいが 1 例、うつ病が 1 例、初期不眠症が 1 例であった。

## V. 治療に関する項目

### ◎閉塞性睡眠時無呼吸症候群

#### 非盲検長期投与試験<sup>10)</sup>

目的:モダフィニルの長期投与(52週)における有効性、安全性の検討

試験デザイン:非盲検長期投与試験

対象:第Ⅲ相比較対照試験を完了した CPAP 治療中の OSAS 患者で ESS 合計スコアが 11 点以上の 114 例

試験方法:開始量を朝 1 回 200mg/日とした。投与開始後 21 日以上が経過し、かつ治療期 4 週の評価が終了し、規定の来院時の ESS 合計スコアが 11 点以上の患者で、医師が安全性上問題がないと判断した場合に 300mg/日を上限に 100mg/日単位で増量した。また、有害事象の発現により減量の必要があると判断された場合には 100mg/日単位で減量することとした。

評価項目:有害事象、臨床検査、生理学的検査、12 誘導心電図、体重を含む身体検査  
結果:

#### [安全性]

114 例中 109 例(95.6%)に有害事象(臨床検査値異常を含む)441 件が認められた。副作用は 60 例(52.6%)に 132 件認められた。発現率が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 53 例(46.5%)、頭痛 21 例(18.4%)、筋骨格硬直 8 例(7.0%)、気管支炎 7 例(6.1%)、アレルギー性鼻炎、背部痛、季節性アレルギー及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 6 例(5.3%)であった。発現率が 5%以上の副作用は、頭痛 19 例(16.7%)のみであった。これらの有害事象及び副作用の程度はいずれも軽度又は中等度であり、高度のものはなかった。

#### 海外第Ⅲ相試験(米国、英国)(海外データ)<sup>11)</sup>

目的:モダフィニルの長期投与における安全性の検討

試験デザイン:非盲検長期投与試験

対象:OSAS 患者 266 例

評価項目:有害事象、臨床検査、生理学的検査、12 誘導心電図、体重を含む身体検査  
結果:

#### [安全性]

安全性解析対象 266 例のうち 86.8%に有害事象が発現し、頭痛(21.4%)、鼻咽頭炎(10.9%)、不安(8.6%)、悪心(8.3%)、不眠症(7.1%)などが多くみられた。副作用は 266 例中 186 例(69.9%)に認められ、主な副作用は頭痛 48 例(18.0%)、不安(8.3%)、悪心(7.5%)、不眠症(6.8%)、下痢(6.0%)、浮動性めまい(5.3%)、神経過敏(4.5%)、食欲減退(3.4%)等であった。臨床検査値では投与前後で大きな変化はみられなかった。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

##### ◎ナルコレプシー

国内では 2007 年 1 月にナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気の適応で承認されている。市販後に本剤が投与された全例を対象に使用成績調査を実施し、2007 年 3 月から 2009 年 1 月までに 3,365 例が登録され、3,293 例の調査票を回収した。副作用は安全性解析対象例 2,855 例中 560 例 839 件に認められ、副作用発現症例率は 19.6%であった。発現率 1%以上の副作用は、頭痛 200 件 (7.0%)、悪心 84 件 (2.9%)、口渇 61 件 (2.1%)、動悸 59 件 (2.1%)、食欲減退 43 件 (1.5%) であり、いずれも使用上の注意より予測可能なもの(既知)であった。使用上の注意より予測できない(未知)副作用は 84 件認められ、そのうち 2 件以上報告のあったものは、肝機能異常、無力症、腹部膨満(以上各 3 件)、胸部不快感、異常感、薬剤逆説反応、入眠時幻覚、悪夢、チック、健忘、記憶障害、呼吸困難、アトピー性皮膚炎、眼痛、霧視、交通事故、血中甲状腺刺激ホルモン増加(以上各 2 件)であった。重篤な副作用は 12 例に 18 件が認められ、そのうち未知のものは、悪液質、健忘、一過性脳虚血発作、企図的過量投与、尿閉、パニック発作の各 1 件、既知のものは、頭痛、動悸、食欲減退が各 2 件、うつ病、幻覚、悪心、肝障害、下痢、不安が各 1 件であった。転帰については本剤の投与中止後も未回復である肝障害の 1 件を除きいずれの副作用も回復または軽快した。

##### ◎閉塞性睡眠時無呼吸症候群

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を適応として、効能追加が承認されている。本効能に投与された症例を対象に特定使用成績調査を実施し、2012 年 3 月から 2015 年 8 月までに 310 例が登録され、302 例の調査票を回収した。副作用は安全性解析対象症例 295 例中 32 例 41 件に認められ、副作用発現症例率は 10.8%であった。主な副作用(2 例以上発現した副作用)は頭痛 11 例 (3.7%)、けん怠感 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%) であり、いずれも使用上の注意より予測可能なもの(既知)であった。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

##### ◎特発性過眠症

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

## V. 治療に関する項目

### (7) その他

#### 臨床効果

##### ◎ナルコレプシー

国内でナルコレプシー患者 95 例を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、有効性の主要評価項目である覚醒維持検査 (MWT) による平均睡眠潜時の投与前からの変化量は表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な延長が認められ、副次的な評価項目である日中の過度の眠気 (EDS) の回数、総時間及びエプワース眠気尺度 (ESS) の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な改善が認められた<sup>12)</sup>。

MWT による平均睡眠潜時の変化

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

a) 平均値±標準偏差 (分)

b) 最小二乗平均値±標準誤差 (分)

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、国内でナルコレプシー患者 63 例を対象に実施した長期投与試験の結果、モダフィニルは投与前に比し、日中の過度の眠気 (EDS) の回数、総時間及びエプワース眠気尺度 (ESS) の合計スコアを有意に改善し、その効果は 52 週間にわたり維持された<sup>7)</sup>。

##### ◎特発性過眠症

特発性過眠症患者 71 例を対象に国内プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果、主要評価項目である覚醒維持検査 (MWT) 平均睡眠潜時の投与前からの変化量は表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な延長が認められ、副次的な評価項目である日本語版エプワース眠気尺度 (JESS) の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な減少が認められた。また、全般改善度 (CGI-C) の有効例 (軽度改善以上) の割合はプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意に高かった<sup>5)</sup>。



## V. 治療に関する項目

MWT 平均睡眠潜時の変化

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

a) 平均値±標準偏差 (分)

b) 最小二乗平均値±標準誤差 (分)

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、特発性過眠症患者 57 例を対象に実施した国内長期投与試験の結果、日本語版エプワース眠気尺度 (JESS) の合計スコアは投与後 1 週より減少し、以降ほぼ一定に推移した。また、全般改善度 (CGI-C) の有効率 (軽度改善以上) は 52 週時において 100.0% (47/47 例) であった<sup>9)</sup>。

### ◎閉塞性睡眠時無呼吸症候群

CPAP 療法を 3 ヶ月以上実施しているにもかかわらず眠気が残存する (エプワース眠気尺度 (ESS) 合計スコア 11 点以上) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象に国内プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果、主要評価項目であるエプワース眠気尺度 (ESS) の合計スコアの投与前からの変化量は表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な減少が認められた<sup>6)</sup>。

ESS 合計スコアの変化

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

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、CPAP 療法を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象に実施した国内長期投与試験の結果、エプワース眠気尺度 (ESS) の合計スコアの推移は表の通りであった<sup>10)</sup>。

## V. 治療に関する項目

ESS 合計スコアの推移

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

平均値±標準偏差

### 比較試験

#### ◎ナルコレプシー

##### 国内第Ⅲ相試験<sup>12)</sup>

目的：モダフィニル 200 mg の有効性と安全性をプラセボと比較検討する。

対象：ナルコレプシー患者 95 例（本剤群：50 例、プラセボ群：45 例）

ナルコレプシーの診断は睡眠障害国際分類（ICSD-1）に基づいて行った。

試験方法：本剤 200 mg（100 mg<sup>2</sup>錠）又はプラセボを 1 日 1 回朝に経口投与した。投与期間は 3 週間で、投与前に 2 週間の前観察期を、投与後に 1 週間の後観察期を設けた。

主要評価項目：主要評価項目 MWT 平均睡眠潜時

副次評価項目：MWT 睡眠潜時の変化、ESS スコアの変化、EDS 回数、終夜 PSG

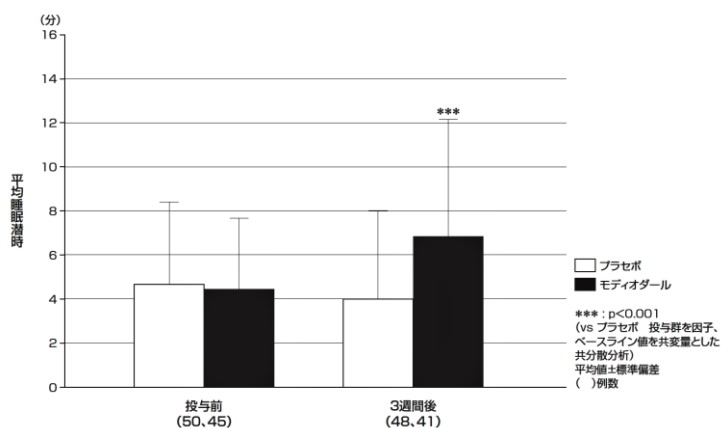
統計手法：共分散分析、paired t-test

結果：

[有効性]

##### ①MWT 平均睡眠潜時

有効性の主要評価項目である MWT の平均睡眠潜時を投与前後で比較すると、モダフィニル群は 4.45 分から 6.84 分に延長したのに対し、プラセボ群では逆に 4.66 分から 4.00 分に短縮し、両群間で有意差が認められた。



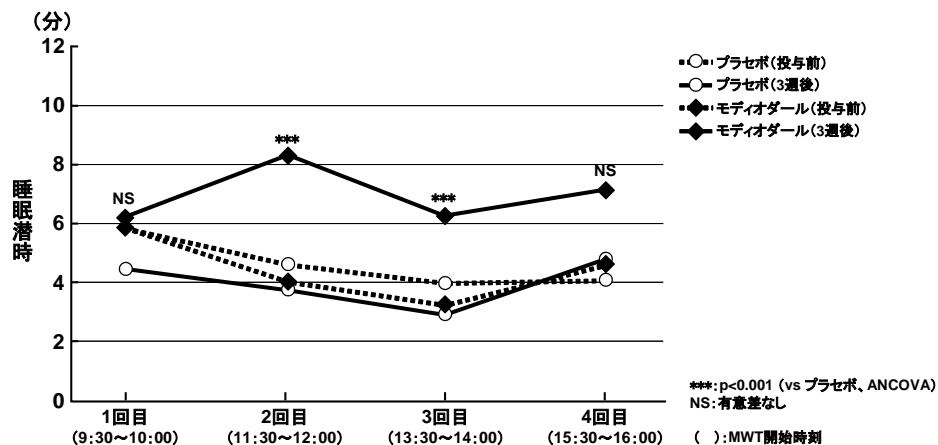
## V. 治療に関する項目

### ②MWT 睡眠潜時の変化

投与後 2 時間ごとに 4 回測定した覚醒維持検査 (MWT) において、モダフィニル群の 2、3、4 回目の投与後の睡眠潜時の値は、投与前の値に比し有意な延長が認められた。

測定	投与群	平均値±標準偏差 (分)				検定	
		例数	投与前	例数	投与後	paired t-test	共分散分析
1 回目	プラセボ群	50	5.94±5.43	48	4.45±5.45	P=0.017	P=0.109
	モダフィニル群	45	5.96±5.48	40	6.14±6.61	P=0.977	
2 回目	プラセボ群	50	4.59±4.33	48	3.79±4.40	P=0.203	P=0.000
	モダフィニル群	45	3.99±3.89	40	8.33±7.65	P=0.000	
3 回目	プラセボ群	50	3.97±4.94	48	2.93±3.83	P=0.116	P=0.000
	モダフィニル群	45	3.22±3.57	40	6.21±6.04	P=0.002	
4 回目	プラセボ群	50	4.09±4.51	48	4.77±6.70	P=0.431	P=0.078
	モダフィニル群	45	4.60±5.11	41	7.13±6.68	P=0.007	

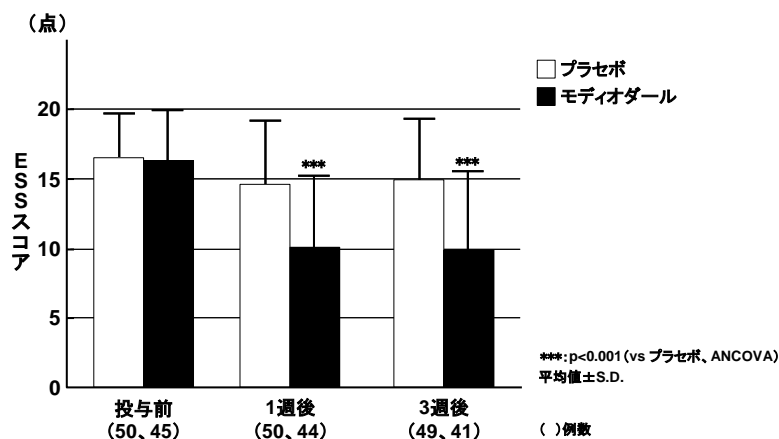
MWT 睡眠潜時の変化は、モダフィニル群では 1 回目 5.96 分から 6.14 分、2 回目 3.99 分から 8.33 分、3 回目 3.22 分から 6.21 分、4 回目 4.60 分から 7.13 分といずれの時点でも延長した。プラセボ群では、1 回目 5.94 分から 4.45 分、2 回目 4.59 分から 3.79 分、3 回目 3.97 分から 2.93 分と短縮したが、4 回目では 4.09 分から 4.77 分と延長した。2 回目及び 3 回目で両群間に有意差が認められた。4 回目では、モダフィニル群において投与前後で有意差 ( $p<0.001$ , paired t-test) が認められた。



## V. 治療に関する項目

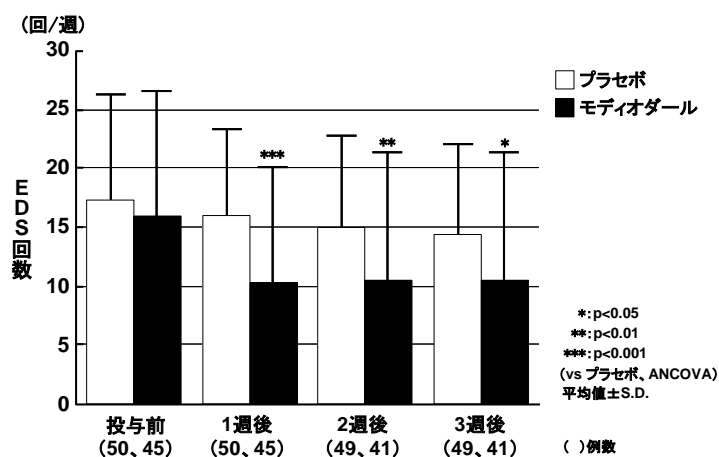
### ③ESS スコアの変化

ESS スコアの変化は、モダフィニル群では投与前 16.4 点、投与 1 週後 10.1 点、3 週後 10.0 点、プラセボ群ではそれぞれ 16.6 点、14.7 点、14.9 点と両群いずれの時点でも減少したが、モダフィニル群のスコア減少の程度は 1、3 週後いずれもプラセボ群よりも差が大きく、有意差が認められた。



### ④EDS の回数

モダフィニル群では投与前 15.9 回、投与 1 週後 10.3 回、2 週後 10.5 回、3 週後 10.5 回と減少し、プラセボ群では 17.2 回、15.9 回、14.9 回、14.4 回と減少したが、モダフィニル群の回数減少の程度は 1、2、3 週後いずれもプラセボ群よりも差が大きく、有意差が認められた。



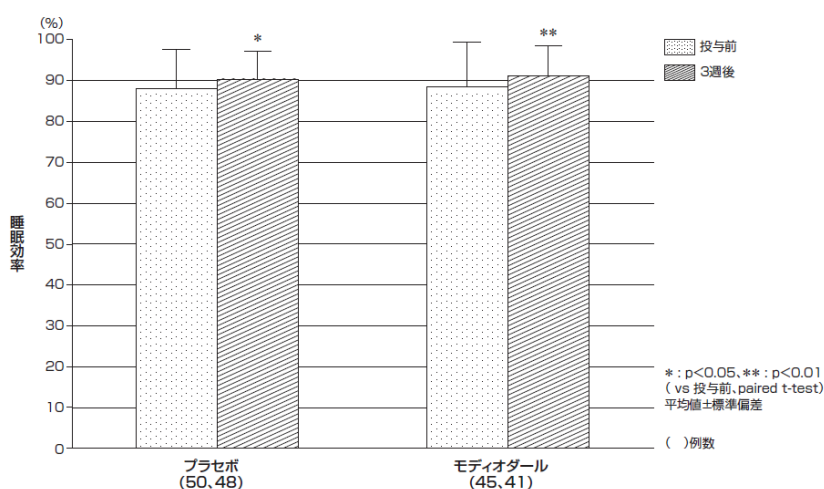
### ⑤終夜 PSG

投与前及び投与 3 週後の MWT 実施前日に終夜 PSG を実施した。その結果、モダフィニルは夜間睡眠に悪影響を及ぼさなかった。

#### (1) 睡眠効率

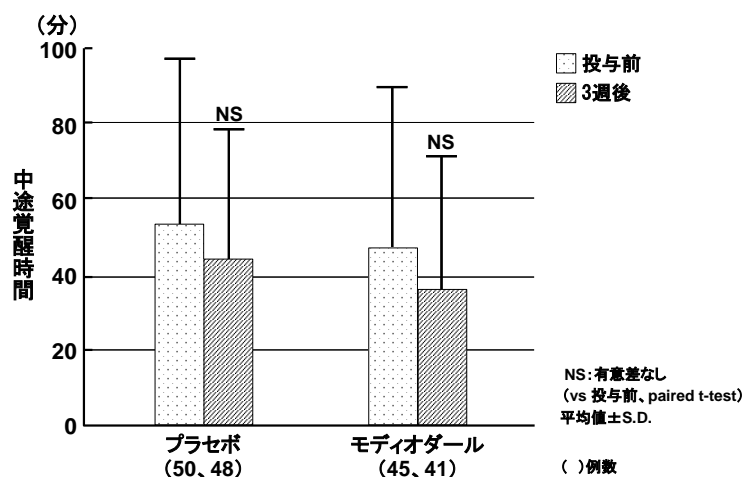
モダフィニル群では投与前から投与 3 週後で 88.30%から 91.33%に、プラセボ群では 87.96%から 90.31%に推移した。両群とも投与前に比し睡眠効率の有意な向上が認められた。

## V. 治療に関する項目



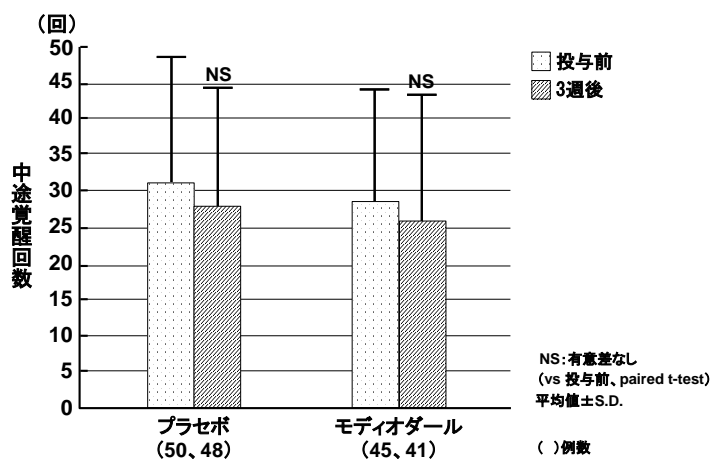
### (2) 中途覚醒時間

モダフィニル群では投与前から投与3週後で46.28分から35.96分に、プラセボ群では53.46分から43.20分に推移した。両群とも中途覚醒時間の短縮がみられた。



### (3) 中途覚醒回数

モダフィニル群では投与前から投与3週後で28.2回から25.7回に、プラセボ群では31.1回から28.0回に推移した。両群とも中途覚醒回数の減少がみられた。



## V. 治療に関する項目

---

### [安全性]

モダフィニル群 45 例中 26 例 (57.8%) に副作用が認められ、主な副作用は頭痛 17 例 (37.8%)、動悸 6 例 (13.3%)、口渇 4 例 (8.9%) 等で、その程度は軽度なものがほとんどであった。その他、臨床検査値では、 $\gamma$ -GTP の平均値が上昇した。

一方、プラセボ群では 50 例中 23 例 (46.0%) に副作用が認められ、主な副作用は頭痛 8 例 (16.0%)、動悸 3 例 (6.0%)、口渇 3 例 (6.0%) 等であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

中枢神経刺激剤

メチルフェニデート塩酸塩、ペモリン、メタンフェタミン塩酸塩

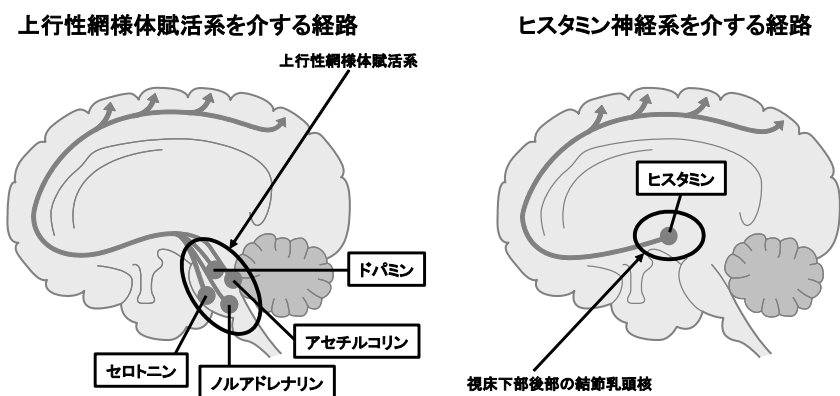
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

覚醒のメカニズムは、モノアミン作動性神経系を主とする上行性網様体賦活系を介する経路と、ヒスタミン作動性神経系を介する経路の2つの経路があると考えられている<sup>13)</sup>。

上行性網様体賦活系を介する経路はドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン、そしてアセチルコリン等が関与していると考えられており、いずれのニューロンも上行性網様体賦活系の一部として、脳幹から上位中枢に向かって伸びている。ヒスタミン作動性神経系を介する経路は、視床下部後部の結節乳頭核の周囲から伸びている上行性のヒスタミンニューロンによって調節されている。



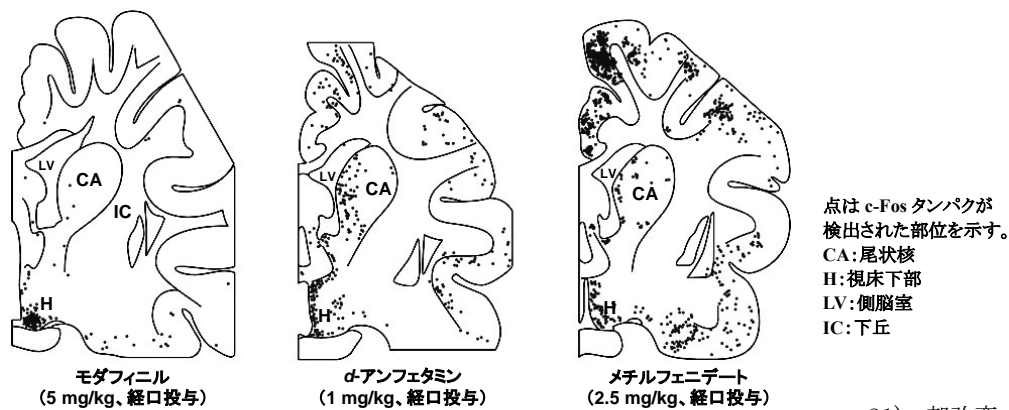
13)一部改変

モダフィニルの詳細な作用機序は不明だが、以下の知見が得られている。

- 1) ラットを用いた試験により、モダフィニルは結節乳頭核に存在するヒスタミン作動性神経系を間接的に活性化し、視床下部前部のヒスタミン遊離を増加させた<sup>14, 15)</sup>。さらに、モダフィニルは大脳皮質、内側視索前野、視床下部後部における抑制性介在ニューロンの神経伝達物質である GABA 遊離を抑制した<sup>16-18)</sup>。
- 2) ラットを用いた試験によりモダフィニルは側坐核からのドパミン遊離を増加させた<sup>18)</sup>が、これは、GABA 神経系を介した間接的な作用であることが示唆された。
- 3) *in vitro* の試験により、モダフィニルはドパミン受容体に親和性を示さず<sup>19)</sup>、ドパミントランスポーターに弱い親和性( $K_i=2.05\mu\text{M}$ )を示した<sup>20)</sup>。ドパミントランスポーター以外の受容体、イオンチャネル、取込み部位/トランスポーター及びセカンドメッセンジャーに対して、モダフィニルが親和性を示す部位は認められなかった<sup>19)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

- 4) ネコを用いた試験により、モダフィニルは、視床下部前部及びその近傍部位における神経細胞の活性化を示した。一方、d-アンフェタミン又はメチルフェニデートでは、線条体及び大脳皮質全体、特にドパミン神経の投射部位である尾状核及び内側前頭野において神経細胞の活性化を示した<sup>21)</sup>。

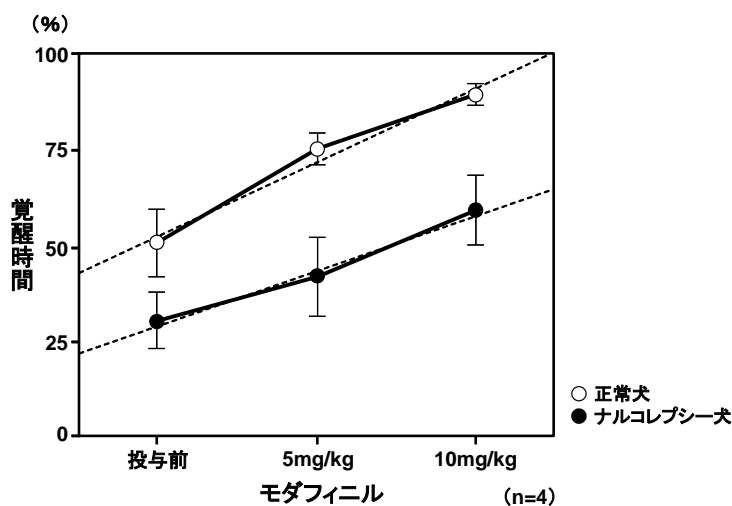


以上のことから、モダフィニルの覚醒促進作用には主にヒスタミン作動性神経系が関与しているものと推察される。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 覚醒時間の延長作用 (イヌ)

- ①過眠症モデルであるナルコレプシー犬にモダフィニル 5、10mg/kg を静脈内投与したとき、用量の増加に伴い覚醒時間が延長した<sup>22)</sup>。



投与後 6 時間までに総覚醒時間が占める割合(%)を平均値±S.E.で示す



## VI. 薬効薬理に関する項目

②睡眠呼吸障害モデル犬にモダフィニル 10mg/kg を静脈内投与したとき、総睡眠時間は短縮し、覚醒時間が延長した。また、睡眠潜時が有意に延長した<sup>23)</sup>。

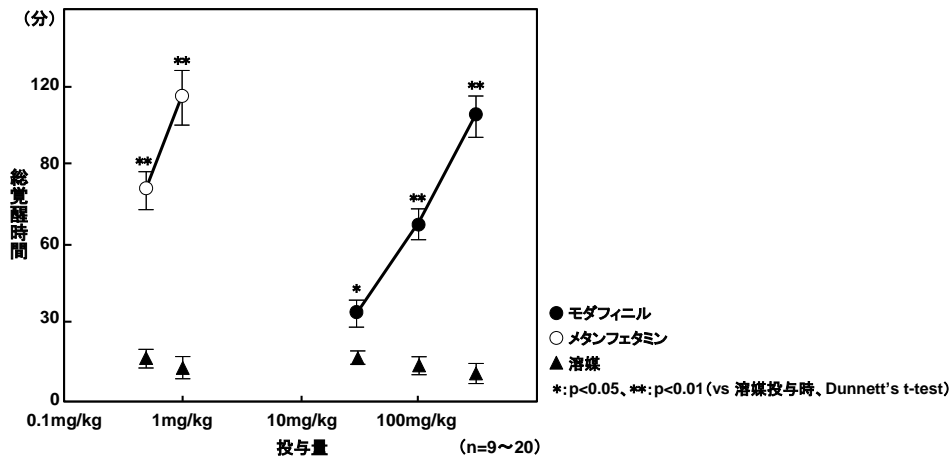
	溶媒投与	モダフィニル投与
総睡眠時間 (%)	50.5±15.3	8.3±6.6 *
睡眠潜時(分)	71±40	346.6±104.7 *

n=5、平均値±標準偏差

\*: p<0.005 (vs 溶媒投与時、対応のある t-test)

2) 覚醒時間の延長作用 (ラット)<sup>24)</sup>

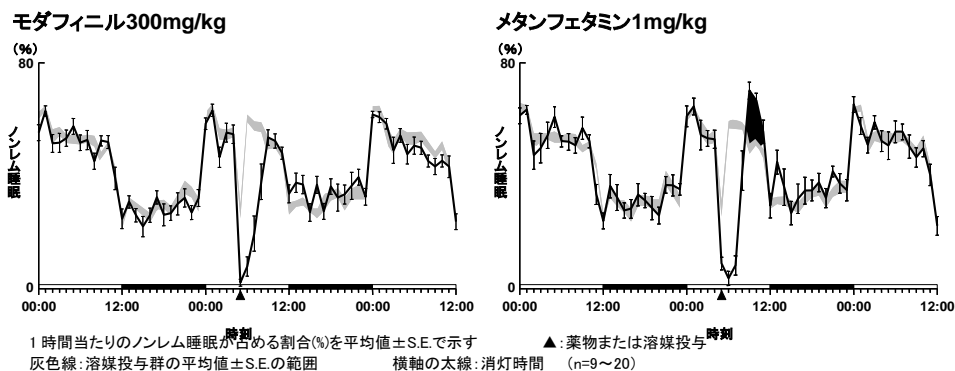
①ラットにモダフィニル 30mg/kg、100mg/kg、300mg/kg を腹腔内投与したとき、用量の増加に伴って覚醒時間が延長した。



投与後 4 時間までに総覚醒時間(分)を平均値±S.E.で示す

24)より作図

②ラットにモダフィニル 300mg/kg を腹腔内投与したとき、メタンフェタミンで認められた作用消失時の代償性のノンレム睡眠 (黒色で示した部分) は認められなかった。



24) 一部改変

Adapted from J Pharmacol Exp Ther, Edger, DM, et al., 1997, 283 (2), pp. 757-769

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

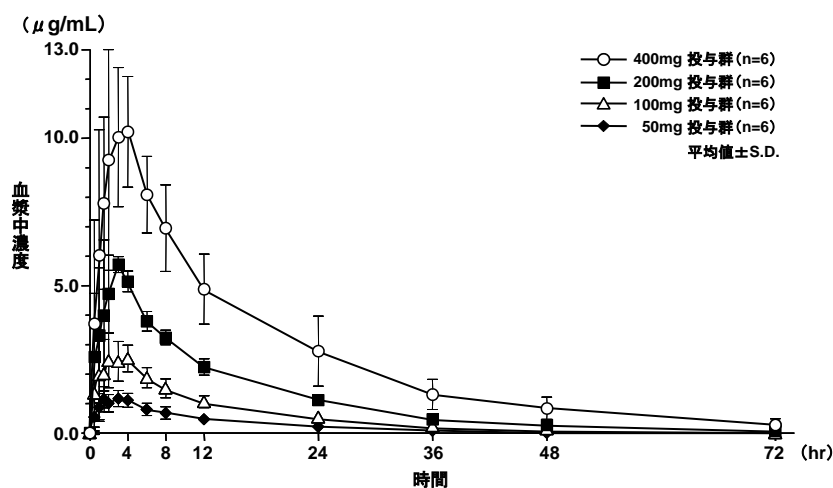
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人における薬物動態

##### ① 単回投与時の血中濃度<sup>1)</sup>

健康成人男性 24 例にモダフィニル 50mg、100mg、200mg 及び 400mg を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後 1.9～3.0 時間にピークに達し、以後 9.9～14.8 時間の半減期で消失した。また、未変化体の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  に用量直線性が認められた。



未変化体（ラセミ体）の平均血漿中濃度

単回投与時の未変化体（ラセミ体）の薬物動態パラメータ（n=6）

投与量 (mg)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
50	1.49±0.28	2.2±1.4	9.92±3.24	16.95±5.28
100	3.20±0.56	1.9±1.4	11.77±2.22	40.34±9.58
200	6.19±0.87	2.5±0.8	13.39±3.12	83.75±11.59
400	10.53±2.30	3.0±0.9	14.78±2.76	191.39±61.93

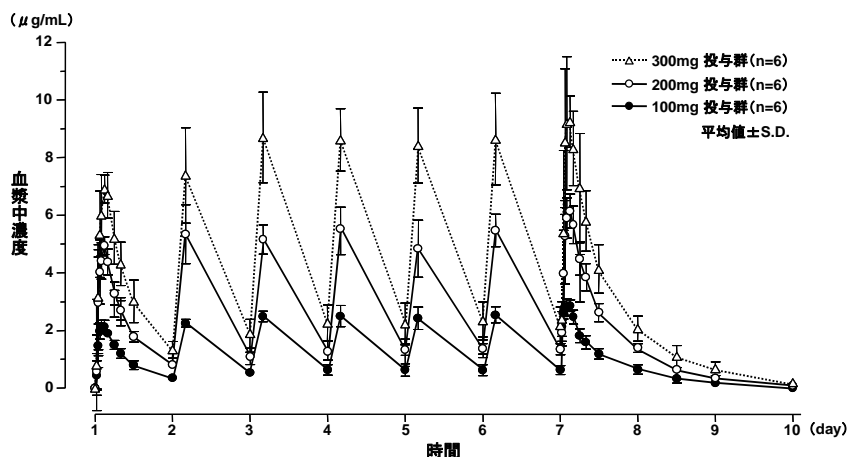
平均値±標準偏差

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### ②反復投与時の血中濃度<sup>2)</sup>

健康成人男性 18 例にモダフィニル 100mg、200mg 及び 300mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与 4 日目に定常状態に達した。また、未変化体の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> に用量直線性が認められた。



反復投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ (n=6)

投与量 (mg)	投与日	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)
100	1日目	2.30±0.17	1.9±0.7	—	23.70±2.84
	7日目	3.06±0.11	2.0±0.9	12.08±3.05	34.45±3.84
200	1日目	5.12±0.33	2.5±0.8	—	52.32±4.81
	7日目	6.40±0.42	2.6±0.9	12.83±1.58	74.79±6.50
300	1日目	7.15±0.61	3.0±0.9	—	81.62±10.98
	7日目	10.30±1.45	2.3±1.0	13.51±1.85	113.99±19.89

—:算出せず、平均±S.D.

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 併用薬の影響

##### ①メチルフェニデート塩酸塩

健康成人男性を対象としたモダフィニル(200mg)とメチルフェニデート塩酸塩(40mg)の単回経口投与による併用試験の結果、モダフィニルの T<sub>max</sub> が約 1 時間延長した以外、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかった<sup>25)</sup>。(外国人でのデータ)

##### ② クロミプラミン

健康成人男性を対象にモダフィニル (200mg/日) を 3 日間投与し、その 1 日目にクロミプラミン (50mg) を単回併用したところ、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかったが、CYP2D6 が欠損したナルコレプシー患者 1 例でクロミプラミン及び代謝物デスマチルクロミプラミン血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。これは、クロミプラミンの主たる代謝経路は CYP2D6 で、副次的な代謝経路は CYP2C19 による N-脱メ

## VII. 薬物動態に関する項目

チル化であり、CYP2D6 の欠損者では CYP2C19 によるクロミプラミンの代謝の寄与が大きくなる。モダフィニルの併用投与により CYP2C19 が阻害され、その結果として血漿中クロミプラミン及びその活性代謝物が上昇したと考えられる<sup>26,27)</sup>。(外国人でのデータ)

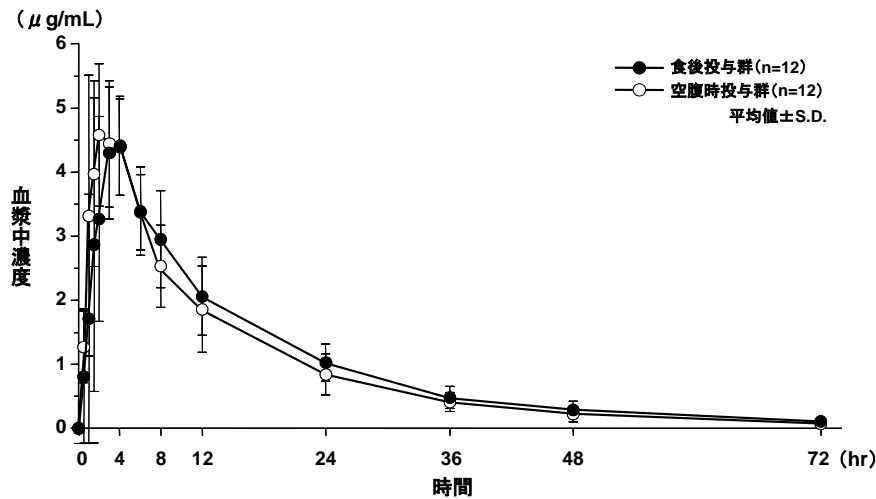
### ③経口避妊薬

エチニルエストラジオール、シクロスポリン、トリアゾラム

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

### 2) 食事の影響<sup>28)</sup>

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



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

投与方法	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
空腹時投与	5.16 ± 1.42	2.4 ± 0.9	14.27 ± 3.07	69.78 ± 20.05
食後投与	5.10 ± 0.82	2.9 ± 1.1	14.86 ± 2.43	75.00 ± 17.16

平均値±S.D.

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

モダフィニルの腎クリアランスは、総血漿クリアランスの約 10%で、モダフィニルは主と

## VII. 薬物動態に関する項目

---

して肝臓で代謝され、その代謝物が尿中に排泄される<sup>29)</sup>。

### (5) 分布容積

日本及び外国で実施した第 I 相 200 mg 単回投与試験において、モダフィニルの体重 1kg あたりの Vd/F は、日本：0.76±0.15 L/kg、外国（米国）：0.77±0.11 L/kg であり、人種差は認められなかった。

### (6) その他

該当しない

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

(海外データ)<sup>29)</sup>

健康成人男子 6 例に <sup>14</sup>C-モダフィニルを経口投与したとき、未変化体として尿中に排泄される量は投与量の 10%未満であった。

<参考：ラット>

雄ラットに、環 [<sup>14</sup>C] モダフィニル 5mg/kg を単回経口投与したときの血漿中濃度は、投与後 1.8 時間に最高濃度 1.15µg eq.・hr/mL を示した。また、AUC<sub>0-∞</sub>は 68.66µg eq.・hr/mL であった。なお、モダフィニル 5mg/kg を静脈内投与したときの AUC<sub>0-∞</sub>は 70.89µg eq.・hr/mL であった。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠 17 日目のラットに環 [<sup>14</sup>C]モダフィニル 30 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内濃度を測定したとき、母体血漿中放射能濃度は投与後 30 分に最高濃度 10.36µg eq./mL を示したのち経時的に減少し、投与後 72 時間では最高濃度の 3.3%となった。胎盤中放射能濃度は投与後 24 時間まで母体血漿より低い濃度で推移し、投与後 72 時間では最高濃度の 8.5%となった。投与後 30 分の胎児及び胎児組織内放射能濃度はいずれも母体血

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

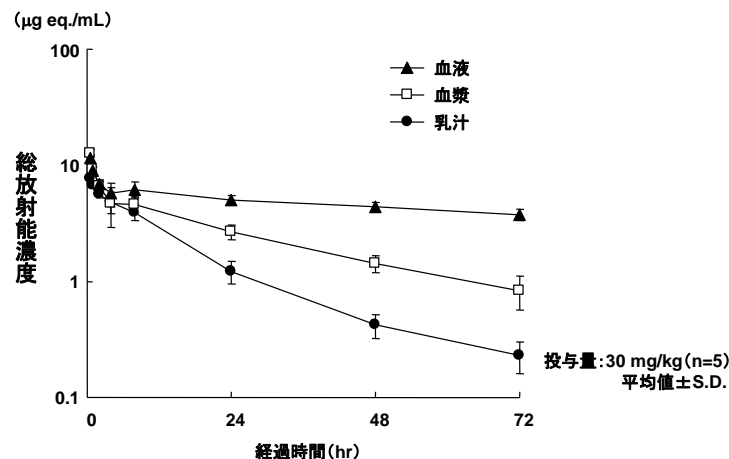
漿中放射能濃度の 56%以下を示し、投与後 72 時間では最高濃度の 13.0%以下に減少した。胎児 1 匹当たりの放射能分布率は、いずれの測定時間とも投与量の 0.03%以下であった。周産期におけるラットの胎児には、放射能は移行するもののその移行率は低く、かつ胎児組織に残存する傾向はないものと考えられる。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

分娩後 9 日あるいは 10 日の哺育中ラットに環<sup>[14C]</sup>モダフィニル 30 mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は最初の測定時間である投与後 0.5 時間に最高濃度 7.66 $\mu$ g eq./mL を示し（母体血漿中放射能濃度の 60%）、その後、 $t_{1/2}$  20.20 時間で消失した。同時に測定した血漿及び血液中放射能濃度はいずれも投与後 0.5 時間に最高濃度 12.76 $\mu$ g eq./mL 及び 11.45 $\mu$ g eq./mL を示したのち、それぞれ  $t_{1/2}$  29.30 時間及び 117.79 時間で消失した。



### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雄ラットに環<sup>[14C]</sup>モダフィニル 30 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内濃度を測定したとき、多くの組織が投与後 30 分で最高濃度を示した。消化管を除いて、最も高い濃度を示したのは肝臓で血漿の 3.95 倍であり、その他の組織で血漿を越えたのは腎臓、大動脈、膀胱、副腎、膵臓で、血漿の 1.03~3.72 倍であった。上記の組織以外は血漿の 0.17~0.86 倍であり、大脳は血漿中濃度の約 1/5 であった。投与後 24 時間には血液を除いて組織内濃度は血漿中濃度の 0.95 倍以下であった。投与後 96 時間では血液に最高濃度の 56%の放射能が認められたほかはいずれの組織においても最高濃度の 25%以下となった。

## VII. 薬物動態に関する項目

この時点において血液に最も高い濃度が認められ、血漿の 2.96 倍を示した。肝臓は血漿とほぼ同程度で、その他の組織は血漿の 58%以下であった。

各組織における投与量に対する分布率は投与後 30 分で骨格筋、肝臓、皮膚、胃、小腸、血液及び腎臓に投与量の 0.6~3.4%の放射能が認められ、その他の組織はいずれも投与量の 0.2%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少し、投与後 168 時間にはいずれの組織も投与量の 0.9%以下あるいは検出限界未満となった。投与後 2 時間では小腸内容物が最も高く（投与量の 53.4%）、次いで胃内容物（28.4%）、肝臓（2.9%）、骨格筋（1.9%）、皮膚（1.9%）、血液（1.4%）であった。投与後 96 時間では血液、骨格筋、皮膚、肝臓に放射能が認められたが、その他の臓器は 0.1%未満であった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は約 60%であり、主にアルブミンと結合する。モダフィニル 200mg/日投与により定常状態に達した後の血清を用いた試験において、モダフィニルはワルファリン、ジアゼパム及びプロプラノロールの蛋白結合に影響を及ぼさなかった<sup>30)</sup>。

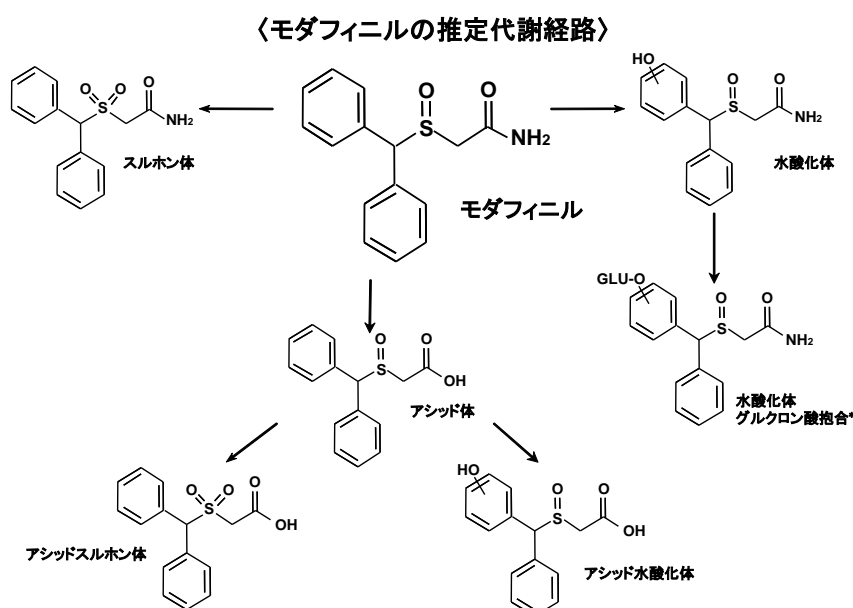
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

(海外データ)<sup>29)</sup>

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

血漿及び尿中の主たる代謝物はアシッド体であった。これらのことよりモダフィニルは吸収された後、主にアシッド体に代謝され、尿中に排泄されるものと考えられる。





## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種,寄与率

本剤は、一部薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤は CYP2C9、CYP2C19 を阻害し、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 を誘導すると考えられている<sup>3D)</sup>。

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

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考：イヌ>

雄イヌ（ビーグル、11～12 ヶ月齢、絶食）にモダフィニルを単回経口投与したときと、40% ジメチルスルホキシド生理食塩液溶液 5mg/kg を静脈内投与したときの  $AUC_{0-\infty}$  比より計算したバイオアベイラビリティは 74.5%と高い利用率であったため、初回通過効果を受け難い薬物であると考えられる。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

<sup>14</sup>C-モダフィニルをヒトに単回経口投与した場合、被験者ごとの尿中代謝物プロファイルは、0～4 時間の試料では、主な尿中代謝物はアシッド体であり、これは試料中総放射能の約 75%であった。残りの 25%はアシッド水酸化体並びに水酸化体の 2 つのグルクロン酸抱合体であった。なお、主代謝物であるアシッド体は活性を示さなかった。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主として尿中に排泄される。未変化体として排泄される量は投与量の 10%未満である。

### (2) 排泄率（海外データ）<sup>29)</sup>

健康成人男子 6 例(外国人)に、<sup>14</sup>C-モダフィニル 200mg を単回経口投与したとき、投与量の約 80%が投与 11 日までの尿中に排泄された。糞中は 1%であった。日本及び外国で実施した第 I 相単回投与試験において、モダフィニル 200mg の累積尿中排泄率は投与後 72 時間で、日本における試験ではモダフィニル 4.92±0.74%、アシッド体 42.38±3.98%、外国における試験ではモダフィニル 5.3±1.0%、アシッド体 51±5.0%であった。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

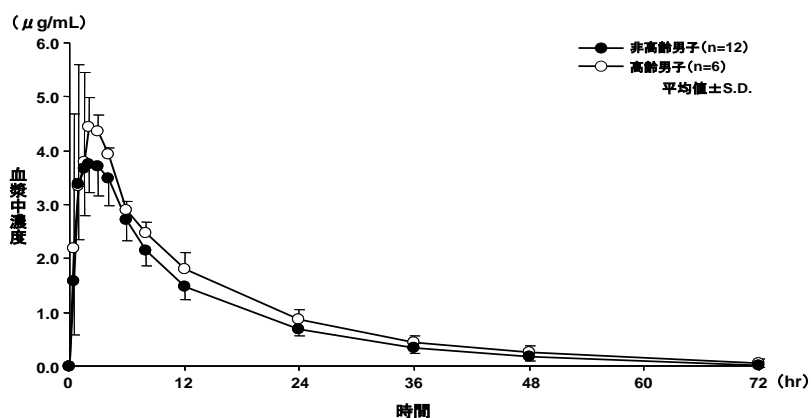
### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 高齢者における薬物動態（海外データ）<sup>32)</sup>

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



単回投与時の血漿中未変化体（ラセミ体）の薬物動態パラメータ

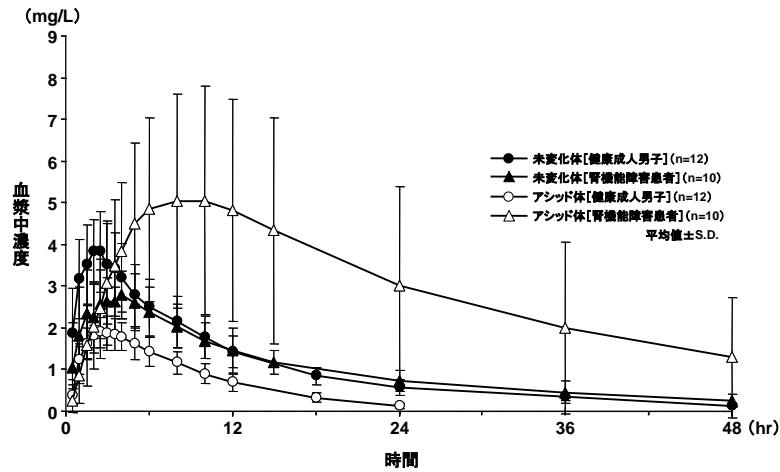
	平均年齢	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$CL/F$ ( $\text{mL/min}$ )	$Vd/F$ (L)
非高齢男子 (n=12)	29	$4.21 \pm 0.44$	$2.0 \pm 1.0$	$12.7 \pm 3.2$	$57.0 \pm 7.6$	$59.5 \pm 9.3$	$64.1 \pm 11.9$
高齢男子 (n=6)	68	$4.90 \pm 0.84^*$	$1.7 \pm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

\* :  $p < 0.05$  (vs 非高齢男子、t-test) 平均値 $\pm$ S.D.

#### (2) 腎障害患者における薬物動態（海外データ）<sup>33)</sup>

腎機能障害患者 10 例(平均クレアチニンクリアランス :  $16.6\text{mL/min}$ )に、モダフィニル 200 mg を単回経口投与したとき、健康成人男性に比し、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに変化は少なかったが、アシッド体の  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  が高値を示した。

## VII. 薬物動態に関する項目

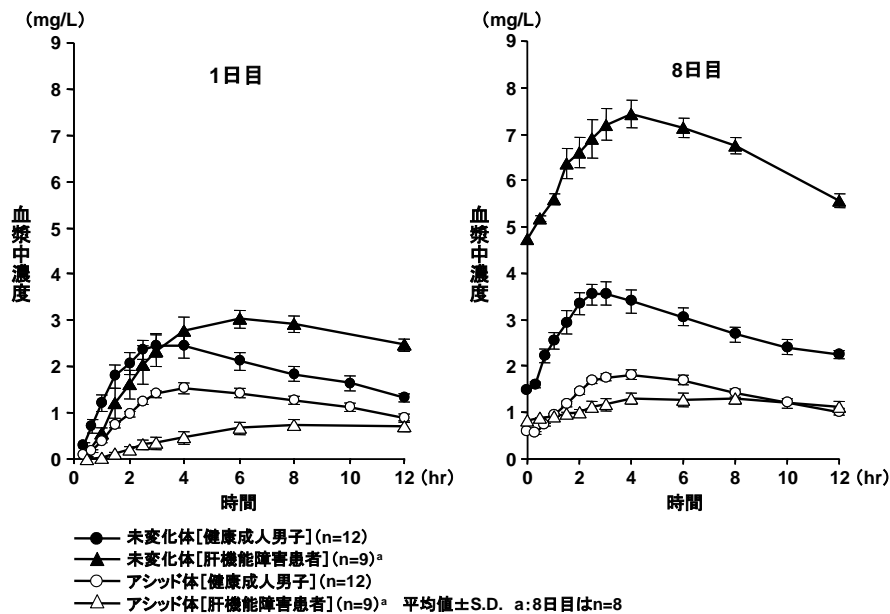


薬物動態パラメータ		腎機能障害患者 (n=10)	健康成人男子 (n=12)
アシッド体	t <sub>max</sub> (hr)	7.25 ± 2.72	2.75 ± 0.66
	C <sub>max</sub> (mg/L)	5.36 ± 2.49	1.95 ± 0.35
	t <sub>1/2</sub> (hr)	19.25 ± 9.75	5.69 ± 1.13
	AUC <sub>0-∞</sub> (mg·hr/L)	188.39 ± 148.74	21.03 ± 4.66
	Ae <sub>0-96 h</sub> (mg)	46.15 ± 28.94 <sup>b</sup>	82.62 ± 10.64 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: 72時間の累積排泄量 <sup>b</sup>: 1例の被験者で夾雑物により測定が妨害され算出できず 平均値±S.D.

### (3) 肝障害患者における薬物動態 (海外データ) <sup>34)</sup>

肝機能障害患者 9 例に、モダフィニル 200mg を 8 日間経口投与したとき、健康成人男性に比し、未変化体の C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> は高値を示した。主たる代謝物であるアシッド体は、健康成人男性に比し、投与 1 日目に C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-12</sub> の有意な低下、t<sub>max</sub> の有意な延長が認められたが、投与 8 日目では差は認められなかった。



## VII. 薬物動態に関する項目

測定物質	薬物動態パラメータ	肝機能障害患者		健康成人男子	
		1日目 (n=9)	8日目 (n=8)	1日目 (n=12)	8日目 (n=12)
未変化体	$t_{max}$ (hr)	7.11 ± 1.11 *	3.88 ± 0.51	4.04 ± 0.61	2.92 ± 0.30
	$C_{max}$ (mg/L)	3.26 ± 0.22	7.90 ± 0.98 *	2.60 ± 0.24	3.73 ± 0.25
	$AUC_{0-12}$ (mg·hr/L)	28.36 ± 1.72 *	78.68 ± 10.71 *	21.92 ± 1.99	33.85 ± 2.88
	Vd (L)	—	60.54 ± 4.42 *	—	82.09 ± 5.61
	$t_{1/2}$ (hr)	—	27.72 ± 5.37 *	—	13.61 ± 0.81
	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/L)	—	142.6 ± 23.4 *	—	54.0 ± 4.8
	$C_{min}$ (mg/L)	—	4.73 ± 0.9 *	—	1.49 ± 0.17
アシッド体	$t_{max}$ (hr)	8.89 ± 0.82 *	5.88 ± 1.17	4.96 ± 0.71	4.00 ± 0.46
	$C_{max}$ (mg/L)	0.82 ± 0.13 *	1.44 ± 0.30	1.60 ± 0.11	1.90 ± 0.15
	$AUC_{0-12}$ (mg·hr/L)	6.20 ± 1.13 *	14.17 ± 2.99	13.60 ± 0.78	16.80 ± 1.31

\* :  $p < 0.05$  (vs 健康成人男子、student's t-test) — : 該当値なし 平均値 ± S.E.

### 11. その他

該当しない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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

(解説)

適正使用の観点から、適正使用推進策の理解及び周知・徹底を促すため、設定した。本剤の適正使用については第一種向精神薬であり、また同種同効医薬品の不適切な事例もあったことから、従来より流通管理体制のもと推進してきた。しかしながら、「特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気」の効能・効果の追加承認に際して、本剤の投与対象ではない患者に本剤が投与され、不適正に使用されるリスクが高くなる可能性が懸念された。そのため、より適切な確定診断のもと、本剤をご使用いただくために適正使用の方策をさらに強化することとした。

「特発性過眠症」は他の過眠症との鑑別を含めた確定診断が非常に難しいとされている。「特発性過眠症」に限らず、ナルコレプシー及び OSAS のいずれの疾患においても、専門医による適切な「日中の過度の眠気の評価」がなされなければ、本剤の適応以外の原因（睡眠不足など）による眠気に本剤が使用されてしまうリスクが考えられる。

本剤の適正使用推進策では、以下について実施することで適正な使用及び流通を確保することを目的とした。

- ・「特発性過眠症」に限らず、ナルコレプシー及び OSAS に伴う日中の過度の眠気の診断・治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスクを十分に管理できる医師（確定診断を行う医師・確定診断後の治療を行う処方医師）をあらかじめ登録する
- ・本剤の購入・調剤に際して薬物依存を含む本剤のリスクを十分に管理できる医師・医療機関及び薬局・調剤責任者についてあらかじめ登録する
- ・登録医師・登録医療機関及び登録調剤責任者の在籍する登録薬局（院内薬局を含む）のみが本剤の処方・調剤ができるようにする

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

(解説)

2.1 外国の市販後において、副作用として重篤な不整脈の報告があり、このような症状のある患者に投与すると、症状が悪化する可能性があることより設定した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2.2 一般に、過去にある薬剤を使用して過敏症を起こした場合、再度その薬剤を使用するとさらに強い過敏症状を呈する可能性が非常に高くなることより設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### <効能共通>

8.1 眠気程度によっては本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さない可能性があるため、日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行い、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

8.2 動物実験(サル)より、精神依存の形成が示唆されており、連用により薬物依存が生じるおそれがある。観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。[9.1.5 参照]

8.3 うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のない患者においても、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合は本剤の投与中止を考慮すること。[9.1.3 参照]

##### <閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

8.4 本剤の効果は睡眠に代わるものではなく、適切な睡眠を確保する必要があることを患者に説明すること。

8.5 本剤投与にあたっては、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療を継続し、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与継続の要否について定期的に検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

8.6 高血圧、心血管疾患を合併していることが多いので、本剤投与前及び投与中は、心電図検査を実施するなど、合併症の状態を定期的に確認すること。

(解説)

8.1 覚醒レベルが正常に復さない状態で自動車の運転を行うと、居眠り運転により重大な事故の原因になる可能性がある。患者の日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行い、自動車の運転等危険を伴う機械の操作について不適切であると判断される場合は、患者に対してこれらの操作に従事させないように指導する等、注意する必要があるため設定した。

8.2 サルを用いた自己投与試験において、用量依存的な精神依存の形成が示唆されたことから設定した。また、外国の市販後において報告された薬物依存の症例のうち、約半数が他

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

の薬物による依存症又はアルコール依存の既往歴のある患者であった。

- 8.3 外国の市販後において、これら疾患の合併又は既往がない患者においても、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状が報告されていることより設定した。
- 8.4 本剤の服用は睡眠に代わるものではなく、適切な睡眠を確保する必要があることから設定した。
- 8.5 本剤は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の原因である気道閉塞に対する効果はないので、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療を継続する必要があるため、また閉塞性睡眠時無呼吸症候群による日中の過度の眠気は、体重減少による気道閉塞の軽減や、生活習慣の改善などにより軽くなることがあるので設定した。
- 8.6 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者は、高血圧、心血管疾患を合併していることが多く、本剤は、高血圧、心血管疾患を悪化させる可能性があるため設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 心障害又はその既往歴のある患者（重篤な不整脈のある患者を除く）

症状を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.2 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

##### 9.1.3 うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.3 参照]

##### 9.1.4 てんかん又はその既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

##### 9.1.5 薬物依存、アルコール依存等の既往歴のある患者

観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。[8.2 参照]

#### (2) 腎機能障害患者

##### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

排泄が遅延するおそれがある。[16.6.1 参照]

#### (3) 肝機能障害患者

##### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがある。[16.6.2 参照]

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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

(解説)

本剤（<sup>14</sup>C-モダフィニル）を妊娠動物（ラット）に投与した試験において、胎児への移行が認められたが、胎児の組織中放射能濃度は母体血漿中濃度より低く、消失も速やかであった。ウサギの生殖発生毒性試験において、本剤投与による用量依存的な毒性所見は認められなかったが、胚・胎児発生への影響に関する試験（180mg/kg/日、経口）の1匹の母動物が有していたF1胎児で眼瞼開裂、前・後肢の内側転回、指の癒合が認められている。また、臨床での妊婦への投与に関する安全性情報は少なく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」における使用成績調査において妊産婦への投与症例が1例収集された。正常分娩で、母子ともに副作用は認められなかった。また、有効性評価は「有効」であった。

「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」における特定使用成績調査において、妊産婦に対する投与例はなかった。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

(解説)

本剤（<sup>14</sup>C-モダフィニル）を授乳期の親動物（ラット）に投与した試験において血漿、血液中に比し、放射能濃度は低いものの、乳汁中にも放射能が認められたことから設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」における使用成績調査において安全性解析対象症例として79例、有効性解析対象症例として70例が収集された。小児の副作用発現率は21.5%（17/79例）であり、非小児の19.6%（543/2,774例）と同程度であった（不明2例を除く）。また、小児の有効率は84.3%（59/70例）で、非小児の72.5%（1,817/2,505



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

例)と比較して低くなる傾向は認められなかった(不明2例を除く)。

「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」における特定使用成績調査において、小児に対する投与例はなかった。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。クリアランスの低下及び $C_{max}$ 、AUCが増加する。[16.6.3 参照]

(解説)

外国の臨床薬理試験において、高齢男子を対象に本剤を投与したところ、非高齢男子に比し、クリアランスの低下及び $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められたとの報告があることから設定した。

「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」における使用成績調査において安全性解析対象症例として137例、有効性解析対象症例として123例が収集された。高齢者の副作用発現率は14.6%(20/137例)であり、非高齢者の19.9%(540/2,716例)に比べて高くなる傾向は見られなかった(不明2例を除く)。また、高齢者の有効率は69.1%(85/123例)であり、非高齢者の73.0%(1,791/2,452例)と同程度であった(不明2例を除く)。

「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)に伴う日中の眠気」における特定使用成績調査において安全性解析対象症例として42例収集された。高齢者の副作用発現率は14.3%であった。発現した副作用の内訳は、口渇、頭痛、心房細動、冠動脈狭窄、そう痒症、心拍数増加がそれぞれ1件であった。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

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

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

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

#### (解説)

本剤の主代謝物であるアシッド体の生成には CYP は関与しないと考えられているが、スルホン体の生成には、CYP3A4 が関与すると考えられる結果が *in vitro* 試験により得られている。また、モダフィニルは CYP2C9 を濃度依存的に阻害し、モダフィニル及び代謝物であるスルホン体は CYP2C19 を可逆的に阻害することが、さらに、モダフィニルは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を濃度依存的に誘導することが *in vitro* 試験により認められている<sup>31)</sup>。

#### ・経口避妊薬(エチニルエストラジオール)・トリアゾラム

本剤は CYP3A4 を誘導すると考えられている。従って、主に CYP3A4 で代謝されることが知られている薬剤と併用した場合、これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。エチニルエストラジオール・ノルゲステマト合剤及びトリアゾラムを服用中の女性被験者 41 例を対象にモダフィニル 200mg/日を 7 日間、その後 400mg/日を 21 日間経口投与した結果、エチニルエストラジオールの C<sub>max</sub> が平均 11%、AUC<sub>0-24</sub> が 18%減少した。また、トリアゾラムの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 42%、59% 低下し、トリアゾラムの T<sub>1/2</sub> は約 1 時間短くなった<sup>35)</sup>。(外国人でのデータ)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

- ・シクロスポリン

臓器移植を受け、シクロスポリン服用中の 41 歳の女性にモダフィニル 200mg/日を 1 ヶ月間経口投与した結果、CYP3A4 の基質であるシクロスポリン血中濃度が 50%低下した<sup>36)</sup>。(外国人でのデータ)

- ・昇圧剤

本剤は、イヌを用いた安全性薬理試験 (*in vivo*) において昇圧作用は認められていないが、国内及び外国において本剤の投与による血圧上昇の報告があること、並びに昇圧剤と併用した場合、本剤の交感神経刺激作用により昇圧剤の作用を増強する可能性があることから記載した。

- ・MAO 阻害剤

本剤は、非臨床試験 (*in vitro*) において、直接的な MAO 阻害作用は認められていないが、MAO 阻害剤と併用した場合、本剤の交感神経刺激作用により MAO 阻害剤の作用を増強する可能性があるため記載した。

- ・ワルファリン

本剤は CYP2C9 を阻害することが知られている。従って、主に CYP2C9 で代謝されることが知られているワルファリンと併用した場合、ワルファリンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇することにより、作用が増強するおそれがあることから記載した。

なお、外国の健康被験者を対象とした本剤とワルファリンを併用した臨床試験では、ワルファリンの薬物動態に変化は認められなかったとの結果が得られているが、外国の市販後において、本剤とワルファリンを併用し、出血傾向が増大したとの症例報告がある<sup>37)</sup>。

- ・フェノバルビタール

イヌを用いた試験において、フェノバルビタールの反復投与によりモダフィニルの血漿中濃度 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) が低下したとの結果が得られており、これは、フェノバルビタールが CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝が促進されたためと考えられている。

- ・CYP2C19 により代謝される薬剤 プロトンポンプ阻害剤等

本剤は CYP2C19 を阻害することが知られている。従って、主に CYP2C19 で代謝されることが知られている薬剤と併用した場合、これらの薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがあることから記載した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 (いずれも頻度不明)

11.1.2 薬剤性過敏症候群<sup>38)</sup> (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.3 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

蕁麻疹、そう痒感、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

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

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 10. 過量投与

#### 13. 過料投与

##### 13.1 症状

過量投与により、不眠症、中枢神経系症状（落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、激越、不安、興奮、幻覚）、消化器系症状（悪心、下痢）、心血管系症状（頻脈、徐脈、高血圧、胸痛）が起こることがある。

外国の市販後において過量服用による死亡例が報告されている。

(解説)

症状：CCDS の記載に基づき設定した。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

モダフィニルの一般薬理作用をマウス（ICR、swiss MNRI、OF1）、ラット（Sprague-Dawley、Wistar）、モルモット（Hartley）、イヌ（ビーグル）を用いて、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝及び摂餌量に対する作用等について検討した。モダフィニルに特異的に認められた作用はなかった。

##### 1) 一般症状及び行動に対する作用

マウスにおいて、4mg/kg 以上の経口あるいは腹腔内投与で中枢興奮性の諸症状の発現が観察された。またラットにおいて、2mg/kg 以上の腹腔内投与で散瞳が認められ、32mg/kg 以上で運動量増加、驚愕反応の亢進及び眼球突出が観察された。これらの症状の強度、発現頻度、持続時間には用量依存性が認められた。

##### 2) 中枢神経系に対する作用

マウスにおいて、32mg/kg 以上の経口あるいは腹腔内投与で自発運動量の有意な増加、256mg/kg の腹腔内投与で最大電撃けいれん抑制作用と正常体温の低下作用が認められた。ペンテトラゾール誘発けいれんに対する協力及び拮抗作用、並びに痛覚（酢酸 writhing 法）に対する作用は認められなかった。

##### 3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

モルモットの摘出回腸に対して、 $10^{-4}$  mol/L までの単独作用により、収縮あるいは弛緩作用を示さなかった。またアセチルコリン、バリウム、セロトニンによる収縮に対して  $10^{-4}$  mol/L で軽度の抑制を示し、ヒスタミンによる収縮に対しては  $10^{-5}$  mol/L 以上の濃度で収縮抑制作用を示した。

##### 4) 呼吸・循環器系に対する作用

麻酔イヌにおいて、60mg/kg の十二指腸内投与で、心電図（PR、QRS、QTc）に影響を及ぼさなかった。また麻酔イヌにおいて、200mg/kg の十二指腸内投与で、心拍数が軽度減少した。なお、呼吸数、循環動態及び血流量に対して影響を及ぼさなかった。

##### 5) 消化器系に対する作用

マウスにおいて、256mg/kg の経口投与で、腸管輸送能（炭末輸送法）に影響を及ぼさなかった。麻酔イヌにおいて、200mg/kg の十二指腸内投与で、小腸蠕動運動を軽度に抑制した。麻酔ラットにおいて、233mg/kg の腹腔内投与で胆汁分泌量を増加させたが、麻酔イヌにおいて、200mg/kg の十二指腸内投与では胆汁分泌量に影響は認められなかった。また、麻酔ラットにおいて、236mg/kg の腹腔内投与で、一過性に腓液分泌量を減少させたが、その後回復傾向を示した。

##### 6) 水及び電解質代謝に対する作用

ラットにおいて、16 及び 64mg/kg の経口投与で、水及び電解質代謝に影響を及ぼさな

## IX. 非臨床試験に関する項目

かったが、256mg/kg の経口投与では投与後 6 時間までの尿量、尿中 Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>量及び Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比で低値、K<sup>+</sup>量に抑制傾向を示した。

### 7) 摂餌量に対する作用

ラットにおいて、20 及び 40mg/kg の経口投与で摂餌量の減少を示したが、10 及び 80mg/kg の経口投与では影響は認められなかった。

### (3) その他の薬理試験

マウスにおいて、256mg/kg の腹腔内投与で協調運動（回転棒試験）に対して影響を及ぼさず、筋弛緩作用（懸垂試験）を示さなかった。マウスにおいて 256mg/kg の腹腔内投与、ラットにおいて 512mg/kg の経口投与で常同行動を発現した。またマウスにおいて、256～2048mg/kg の腹腔内投与で群毒性が認められたが、*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデートより弱かった。

マウスにおいて、10mg/kg の経口投与で体液性免疫の軽度亢進が認められたが、用量の増加に伴った反応の亢進は認められなかった。また、細胞性免疫に影響を及ぼさなかった。マウス及びラットにおいて、光学異性体の薬理作用プロファイル及び作用強度に明確な差は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

<ラット>

モダフィニル 500mg、700mg、1100mg/kg/日をラットに単回投与時の概略の致死量は、雄で 1700mg/kg、雌で 1100mg/kg とみなされた。イヌに 0 mg、200 mg、300 mg及び 400 mg/kg/日を単回投与時の概略の致死量は、雌雄ともに 400 mg/kg 以上とみなされた。また、LD<sub>50</sub> 値を算出したところ、雄で 1876mg/kg、雌で 1140 mg/kg であった。

LD <sub>50</sub> (mg/kg)		概略の致死量 (mg/kg)		
ラット		ラット		イヌ (♂、♀)
♂	♀	♂	♀	
1876	1140	1700	1100	>400

LD<sub>50</sub>:50%致死量 (投与経路:経口)

### (2) 反復投与毒性試験

<ラット>

モダフィニル 20、50、200mg/kg/日をラットに 26 週間経口投与した毒性試験で、死亡は 200mg/kg/日群で発現した。また、流涎が 50mg/kg/日以上群で認められ、過敏は 20mg/kg/日以上群で認められた。200mg/kg/日群の雌で投与 13～26 週目に体重増加抑制が認められ、同時期の摂餌効率にも減少がみられた。血液学検査の項目のうち、200mg/kg/日群で赤血球系パラメータに減少がみられた。また、200mg/kg/日群で脾臓重量の増加もみられた。

## IX. 非臨床試験に関する項目

<イヌ>

モダフィニル 10、20、40mg/kg/日をイヌに 52 週間強制経口投与した毒性試験で、死亡はいずれの投与群にもみられず、興奮が 40mg/kg/日群の雌でみられた。20mg/kg/日以上群で体重増加抑制がみられたが、摂餌量はいずれの投与群も対照群と同等の推移を示した。20mg/kg/日群の雄でヘマトクリット値の低値、40mg/kg/日群の雌雄で赤血球パラメータの低値がみられた。また、20mg/kg/日以上群の雌雄で腎臓重量の増加がみられた。

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4 週間	20、60、200、600	20
	12 週間	50、100、200	50
	26 週間	20、50、200	20
イヌ	12 週間	20、50、100	<20
	52 週間	10、20、40	10

(投与経路：経口)

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた TK 試験、2 つの *in vivo* 小核試験、*in vitro* DNA 修復試験、及び BALB/3T3 マウス胎児細胞を用いた形質転換試験を実施した結果、いずれも陰性を示し、本薬は非遺伝毒性物質であると判断された。

### (4) がん原性試験

マウス（6、30、60mg/kg/日の 78 週間混餌投与試験）及びラット（6、30、60mg/kg/日の 104 週間混餌投与試験）を用いた試験においてがん原性は認められなかった。

また、Tg.AC マウスを用いた短期がん原性試験において、125、250、500mg/kg/日を 26 週間経皮投与した結果、皮膚乳頭腫誘発作用は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（100、240、480mg/kg/日）で、死亡は 480mg/kg/日群の雄 2 匹にみられた。一般状態では 240mg/kg/日以上群で流産がみられた。体重は 480mg/kg/日群の雌雄で低値を示し、摂餌量は 240mg/kg/日以上群で一過性の減少と増加を繰り返した。なお、その他雌雄生殖能に影響はみられなかった。一方、F<sub>1</sub> 胎児においてもいずれの検査項目についても特記すべき変化及び所見は認められなかった。雌雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 100mg/kg/日、雌雄親動物の生殖能に対する無毒性量及び F<sub>1</sub> 胎児に対する無毒性量は 480mg/kg/日以上であった。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（100、240、480mg/kg/日）で、状態悪化による殺処分が 480mg/kg/日群で 3 匹発生した。体重は 480mg/kg/日群で低値を示し、摂



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

餌量は 240mg/kg/日以上で減少がみられた。一方、F<sub>1</sub> 胎児において、240mg/kg/日群で索状尾、側脳室拡大と全身性浮腫、片側性の巨大眼球が各 1 匹にみられたが、いずれの所見も 1 匹でのみ認められたこと、用量依存性が認められないことから、本剤に起因しないと判断された。従って、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 100mg/kg/日、母動物の生殖能に対する無毒性量及び F<sub>1</sub> 胎児に対する無毒性量は 480mg/kg/日以上とみなされた。

- 3)ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（45、90、180mg/kg/日）で、死亡はみられなかった。体重及び摂餌量の減少が 180mg/kg/日群でみられた。一方、F<sub>1</sub> 胎児の検査では、180mg/kg/日群の 1 匹の母動物が有していた 10 匹の胎児で形態異常がみられた。そのうち 9 匹にみられた眼瞼開裂、前・後肢の内側転回、7 匹でみられた前・後肢の指の癒合は、対照群に比較して有意（ $p < 0.01$ 、Dunnett's Test or Kruskal-Wallis Test）な頻度で発生したが、1 匹の母動物に由来する胎児変化であり、本剤に起因するものではないと判断された。従って、母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 90mg/kg/日、F<sub>1</sub> 胎児に対する無毒性量は 180mg/kg/日以上とみなされた。
- 4)ラットにおける周産期及び授乳期投与に関する試験（50、100、200mg/kg/日）で、死亡はみられなかった。体重は 200mg/kg/日群で増加抑制が、100mg/kg/日以上で摂餌量の減少がみられた。母動物の生殖能に特記すべき所見はみられなかった。一方、F<sub>1</sub> 出生児の死亡出生児数が 50 mg/kg/日群で高値を示したが、用量依存的な変動でなく、その他、F<sub>1</sub> 出生児の離乳後までの生後の検査及び F<sub>2</sub> 出生児に関する検査においても特記すべき所見はみられなかった。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 50mg/kg/日、F<sub>1</sub> 出生児に対する無毒性量及び F<sub>2</sub> 胎児に対する無毒性量は 200mg/kg/日以上とみなされた。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

モルモットを用いた 2 種類のアナフィラキシー試験（能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受動的皮膚アナフィラキシー試験）及びマウス・ラットを用いた異種受動的アナフィラキシー試験で検討し、いずれの試験結果も陰性であった。

#### 2) 依存性

コカイン訓練ラット、アンフェタミン訓練ラット及び無処置ラットを用いた薬物弁別試験、コカイン訓練サル及び無処置ラットを用いた薬物自己投与試験、ラットを用いた場所嗜好性試験で検討した。既知の精神依存性形成能を有する薬物で訓練した動物を用い、強化効果及び自覚効果を指標にした場合、薬理作用を発現する用量より高用量で精神依存性を形成する可能性が認められたが、無処置の動物を用いた試験では、本薬に精

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

神依存性形成能はほとんど認められなかった。また、身体依存性についてラットを用いて検討したところ、身体依存性形成能はないと判断された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

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

有効成分：劇薬、向精神薬（第一種）

### 2. 有効期間

5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：メチルフェニデート塩酸塩、ペモリン、メタンフェタミン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

1994年9月

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
モディオダール錠 100 mg	2007年1月26日	21900AMZ00005	2007年3月16日	2007年3月28日

### 9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

〈効能・効果追加〉

・2011年11月25日

「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」

・2020年2月21日

「特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気」

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈再審査結果〉

- ・「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」

公表年月日：2018年6月6日

内容：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

- ・「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」

公表年月日：2019年9月11日

内容：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

### 11. 再審査期間

- ・「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」

10年：2007年1月～2017年1月

- ・「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」

5年10ヵ月：2011年11月～2017年9月

- ・「特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気」

10年：2020年2月～2030年2月

### 12. 投薬期間制限に関する情報

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

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
モディオダール 錠 100 mg	1179047F1022	1179047F1022	117745902	620004859

### 14. 保険給付上の注意

#### 25. 保険給付上の注意

##### 25.1 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料:国内第 I 相単回投与時の薬物動態に関する資料(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2. 7. 6. 9)
- 2) 社内資料:国内第 I 相反復投与時の薬物動態に関する資料(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2. 7. 6. 10)
- 3) Becker P.M. et al. : Neurology. 2000 ; 54(5) : 1166-1175
- 4) Black JE, et al.:Sleep. 2005 ; 28(4) : 464-471
- 5) 社内資料:特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相 D.B.試験(2020 年 2 月 21 日承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 6) 社内資料 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした国内第Ⅲ相 D. B.試験 (2011 年 11 月 25 日承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 7) 社内資料 : ナルコレプシーを対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 (2011 年 11 月 25 日承認、CTD2.7.6.12)
- 8) 社内資料 : ナルコレプシーを対象としたモダフィニル 2 用量 (200mg, 400mg) による安全性及び有効性評価のための長期投与試験 (2007 年 1 月 26 日承認、CTD2. 7. 6. 34)
- 9) 社内資料 : 特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 (2020 年 2 月 21 日承認、CTD2. 7. 6. 4)
- 10)社内資料 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 (2011 年 11 月 25 日承認、CTD2.7.6.9)
- 11)Hirshkowitz M. et al.:CNS Drugs. 2007 ; 21(5) : 407-416
- 12)社内資料 : ナルコレプシーを対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.28)
- 13)Stahl, SM.:J Clin Psychiatry. 2002 ; 63(7) : 551-552
- 14)Ishizuka, T. et al.:Neurosci Lett. 2003 ; 339(2) : 143-146
- 15)Ishizuka, T. et al.:Eur J Pharmacol. 2008 ; 578(2-3) : 209-215
- 16)Tanganelli, S. et al.:Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1992 ; 345(4) : 461-465
- 17)Ferraro, L. et al.:Neurosci Lett. 1996 ; 220(1) : 5-8
- 18)Ferraro, L. et al.:Eur J Pharmacol. 1996 ; 306(1-3) : 33-39
- 19)社内資料:神経伝達物質受容体等に対する親和性の検討に関する資料 (2007 年 1 月 26 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2)
- 20)社内資料 : トランスポーターに対する親和性の検討に関する資料 (2007 年 1 月 26 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2)
- 21)Lin, JS. et al.:Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 ; 93(24) : 14128-14133
- 22)Shelton, J. et al.:Sleep. 1995 ; 18(10) : 817-826
- 23)Panckeri, KA. et al.:Sleep. 1996 ; 19(8) : 626-631
- 24)Edgar, DM. et al.:J Pharmacol Exp Ther. 1997 ; 283(2) : 757-769

## XI. 文献

---

- 25)Wong, YN. et al. : J Clin Pharmacol. 1998 ; 38(3) : 276-282
- 26)社内資料:クロミプラミン併用時の薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.21)
- 27)Groezinger, M. et al. : Clin Neuropharmacol. 1998 ; 21(2) : 127-129
- 28)社内資料:国内第I相食事による影響の検討に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 29)社内資料:反復経口投与時の薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 30)社内資料:ヒトにおける代謝及び排泄の検討に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.8)
- 31)Robertson, P. et al.:Drug Metab Dispos. 2000 ; 28(6) : 664-671
- 32)社内資料:高齢者における薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.17)
- 33)社内資料:腎機能障害患者における薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.15)
- 34)社内資料:肝機能障害患者における薬物動態に関する資料(2007年1月26日承認、CTD.2.7.6.16)
- 35)Robertson, JrP. et al.:Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71(1) : 46 - 56
- 36)Le Cacheux, P. et al.:Presse Med. 1997 ; 26(10) : 466
- 37)Robertson, JrP. et al.:J Clin Pharmacol. 2002 ; 42(2) : 205-214
- 38)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群. 2007 : 1-18

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## 1. 主な外国での発売状況

モダフィニルは、フランスにおいて 1992 年に承認、1994 年に発売されたのを皮切りに、35 の国で承認されており、29 の国で発売されている（2020 年 2 月現在）。

国名	販売名	発売年月	効能・効果
フランス	Modiodal	1994.9	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
スペイン	Modiodal	1998.2	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
ルクセンブルグ	Provigil	2000.6	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
ポルトガル	Modiodal	1997	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
ベルギー	Provigil	2000.6	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
英国	Provigil	1998.3	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
オランダ	Modiodal	2000.8	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
デンマーク	Modiodal	1999.5	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
ドイツ	Vigil	1998.11	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
アイルランド	Provigil	1999.1	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
ギリシャ	Modiodal	1999.9	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
オーストリア	Modasomil	1998.11	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
米国	Provigil	1999.2	ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群及び交代勤務睡眠障害に伴う過度の眠気
カナダ	Alertec	1999.5	ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群、概日リズム睡眠障害及び交代勤務睡眠障害に伴う過度の眠気
チェコ	Vigil	2000.3	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
イタリア	Provigil	2000.6	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
スイス	Modasomil	2000.9	カタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う過度の眠気 ※過度の眠気とは、覚醒維持の困難及び不適切な状況で眠り込む可能性の増大
キプロス	Modiodal	2000.10	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気

## XII. 参考資料

国名	販売名	発売年月	効能・効果
アイスランド	Modiodal	2002.3	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずないナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
ニュージーランド	Modavigil	2002.10	以下の慢性疾患に伴う過度の眠気の治療 ・ナルコレプシー ・閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 ・中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害
メキシコ	Modiodal	2002.7	以下の疾患に伴う日中の過度の眠気 ・ナルコレプシー ・特発性過眠症 ・注意欠如・多動症 ・閉塞性睡眠時無呼吸症 ・日中の過度の眠気に関連する他の症状
イスラエル	Provigil	2003.1	以下の疾患に伴う過度の眠気を持つ患者の覚醒改善 ・カタプレキシーのあるなしにかかわらずないナルコレプシー ・閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 ・交代勤務睡眠障害
韓国	Provigil	2003.1	成人におけるナルコレプシーに伴う過度の眠気
オーストラリア	Modavigil	2002.11	・ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気 ・中等度から重度の非薬物療法が無効または不適切なケースの交代勤務睡眠障害における過度の眠気の治療 ・持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法の補助療法として、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群における覚醒改善
ノルウェー	Modiodal	2003.6	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずないナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
トルコ	Modiodal	2003.7	ナルコレプシーに伴う過度の眠気の治療
南アフリカ	Provigil	2004.2	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眠気の改善
台湾	Provigil	2005	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眠気の改善

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

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

#### 9.6 授乳婦

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



## XII. 参考資料

	分類
FDA:Pregnancy Category	C (2022年12月)
オーストラリア分類基準	D (2023年6月)

参考：分類の概要

・ FDA の分類：Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

・ オーストラリアの分類

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

### (2) 小児等に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

<b>9.7 小児等</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
------------------------------------------

	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. PROVIGIL is not approved in this population for any indication.

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料