

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2013に準拠して作成



注)注意－医師等の処方箋により使用すること

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 素錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 向精神薬 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 | 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 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2007年1月26日 一部変更承認年月日：2011年11月25日 一部変更承認年月日：2020年2月21日 薬価基準収載年月日：2007年3月16日 発売年月日：2007年3月28日 |
| 開発・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 提携：Cephalon, Inc. |
| 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 https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ |

本IFは2020年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性..... 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - (1) 和名..... 3
 - (2) 洋名..... 3
 - (3) 名称の由来..... 3
2. 一般名
 - (1) 和名（命名法）..... 3
 - (2) 洋名（命名法）..... 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 3
5. 化学名（命名法）..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3
7. CAS登録番号..... 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - (1) 外観・性状..... 4
 - (2) 溶解性..... 4
 - (3) 吸湿性..... 4
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... 4
 - (5) 酸塩基解離定数..... 4
 - (6) 分配係数..... 4
 - (7) その他の主な示性値..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 5
3. 有効成分の確認試験法..... 5
4. 有効成分の定量法..... 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状..... 6
 - (2) 製剤の物性..... 6
 - (3) 識別コード..... 6
2. 製剤の組成
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量..... 6
 - (2) 添加物..... 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 6

| | |
|---|----|
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 5. 調整法及び溶解後の安定性 | 7 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 7 |
| 7. 溶出性 | 7 |
| 8. 生物学的試験法 | 7 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 7 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 7 |
| 11. 力価 | 7 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 7 |
| 14. その他 | 7 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 8 |
| 2. 用法及び用量 | 8 |
| 3. 臨床成績 | |
| (1) 臨床データパッケージ | 9 |
| (2) 臨床効果 | 10 |
| (3) 臨床薬理試験 | 12 |
| (4) 探索的試験 | 13 |
| (5) 検証的試験 | |
| 1) 無作為化並行用量反応試験 | 13 |
| 2) 比較試験 | 13 |
| 3) 安全性試験 | 25 |
| 4) 患者・病態別試験 | 27 |
| (6) 治療的使用 | |
| 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） | 27 |
| 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 | 28 |
| 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 | 29 |
| 2. 薬理作用 | |
| (1) 作用部位・作用機序 | 29 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 30 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移、測定法 | |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 32 |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 32 |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 32 |
| (4) 中毒域 | 35 |
| (5) 食事・併用薬の影響 | 35 |
| (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 36 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 2. 薬物速度論的パラメータ | |
| (1) 解析方法 | 36 |
| (2) 吸収速度定数 | 36 |
| (3) バイオアベイラビリティ | 36 |
| (4) 消失速度定数 | 36 |
| (5) クリアランス | 36 |
| (6) 分布容積 | 36 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 37 |
| 3. 吸収 | 37 |
| 4. 分布 | |
| (1) 血液—脳関門通過性 | 37 |
| (2) 血液—胎盤関門通過性 | 37 |
| (3) 乳汁中への移行性 | 37 |
| (4) 髄液への移行性 | 38 |
| (5) その他の組織への移行性 | 38 |
| 5. 代謝 | |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 39 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 | 39 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 39 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 40 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 40 |
| 6. 排泄 | |
| (1) 排泄部位及び経路 | 40 |
| (2) 排泄率 | 40 |
| (3) 排泄速度 | 40 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 40 |
| 8. 透析等による除去率 | 40 |
| 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 | 41 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 41 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 42 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 42 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 42 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 43 |
| 7. 相互作用 | |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 44 |
| (2) 併用注意とその理由 | 44 |
| 8. 副作用 | |
| (1) 副作用の概要 | 46 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 46 |
| (3) その他の副作用 | 47 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 48 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 | 55 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 59 |

| | |
|--------------------|----|
| 9. 高齢者への投与 | 59 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 59 |
| 11. 小児等への投与 | 60 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 60 |
| 13. 過量投与 | 61 |
| 14. 適用上の注意 | 61 |
| 15. その他の注意 | 61 |
| 16. その他 | 61 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験 | |
| (1) 薬効薬理試験 | 62 |
| (2) 副次的薬理試験 | 62 |
| (3) 安全性薬理試験 | 62 |
| (4) その他の薬理試験 | 63 |
| 2. 毒性試験 | |
| (1) 単回投与毒性試験 | 64 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 64 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 65 |
| (4) その他の特殊毒性 | 65 |

X. 管理的項目に関する項目

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 67 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 67 |
| 3. 貯法・保存条件 | 67 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 67 |
| 5. 承認条件等 | 67 |
| 6. 包装 | 67 |
| 7. 容器の材質 | 67 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 68 |
| 9. 国際誕生年月日 | 68 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 68 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 68 |
| 12. 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 | 68 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 68 |
| 14. 再審査期間 | 68 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 69 |
| 16. 各種コード | 69 |
| 17. 保険給付上の注意 | 69 |

X I . 文献

1. 引用文献..... 70
2. その他の参考文献..... 71

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況..... 72
2. 海外における臨床支援情報..... 73

X III . 備考

- その他の関連資料..... 75

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・製剤学的特性

- (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) 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）
- (3) 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）
- (4) 国内成績：承認時までに国内において実施されたナルコレプシー患者、特発性過眠症患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験で、365例中222例（60.8%）に588件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、頭痛84例（23.0%）、口渇42例（11.5%）、不眠30例（8.2%）、動悸23例（6.3%）、体重減少21例（5.8%）であった。

外国成績：外国で実施されたナルコレプシー患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験（最大投与量モダフィニル 400 mg/日）で983例中738例（75.1%）に2588件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、頭痛317例（32.2%）、悪心114例（11.6%）、不安87例（8.9%）、不眠78例（7.9%）、めまい78例（7.9%）、口渇70例（7.1%）、下痢62例（6.3%）、神経過敏58例（5.9%）、食欲不振49例（5.0%）であった。

なお、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、薬剤性過敏症候群、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）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し適切な処置を行うこと。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

モディオダール[®]錠 100 mg

(2) 洋名

MODIODAL[®]Tablets 100 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

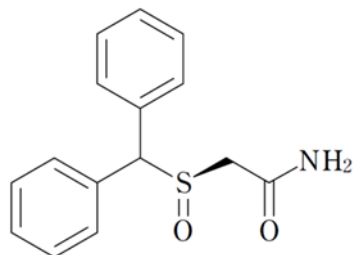
(1) 和名 (命名法)

モダフィニル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Modafinil (JAN)

3. 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 : C₁₅H₁₅N₂O₂S

分子量 : 273.35

5. 化学名 (命名法)

(*RS*)-2-(Diphenylmethylsulfinyl)acetamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CN-801 (治験番号)

7. CAS 登録番号

29216-28-2

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) | 日局の溶解性の表現 |
|-------------|-------------|-----------|
| 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。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 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 | 変化なし | |
| 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 | 変化なし | |
| 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 | 変化なし |
| | 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) | 変化なし |
| | | | | 高密度ポリエチレン瓶 (開放) | 変化なし |
| | 光 | 約 2000 lx (D65 蛍光灯) | 約 120 万 lx・hr 200w・h/m ² | シャーレ＋ポリ塩化 ビニレン製フィルム (曝光) | 変化なし |
| シャーレ＋ポリ塩化 ビニレン製フィルム (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

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」

4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「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、外観及び性状

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

区別：錠剤（素錠）

| | | | |
|-------|---|---|--|
| | モディオダール錠 100mg | | |
| 成分・含量 | 1 錠中モダフィニル 100mg | | |
| 性状 | 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 | | |

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にモダフィニル 100mg 含有

(2) 添加物

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

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

| 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 | 変化なし | |
| 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 | 変化なし | |
| 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 | 変化なし |
| | 湿度 | 30°C/80%RH | 3 ヶ月 | PTP 包装/アルミミネート フィルム袋 | 変化なし |
| | 光 | 約 2000 lx (D65 蛍光灯) | 約 120 万 lx・hr 200w・h/m ² | シャーレ+ホリ塩化ビニリ デン製フィルム(曝光) シャーレ+ホリ塩化ビニリ デン製フィルム (遮光) ^a | 変化なし |

a：アルミホイルで覆った

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

方法：日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

11. カ価

該当しない

12. 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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 全効能共通

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。

2. ナルコレプシー患者に投与する場合

(1) 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。

(2) 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。

3. 特発性過眠症患者に投与する場合

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。

4. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に投与する場合

(1) 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。

(2) 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 ヶ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。

(3) 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。

2. 用法及び用量

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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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。

3. 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ヵ月間長期投与 | C1538a/303/AP/US-UK/OL | ◎ | | | |

◎：評価資料 ○：参考資料

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) | ◎ |
| | | | MOD-026 (第II相) | ○ | | | |
| | オープンラベル試験 | 1ヵ月～3年間投与 | MOD-027 (第II相) | ○ | | CN-801-0307 (52週間投与) | ◎ |
| | | | MOD-028 (第III相) | ○ | | | |
| | | | 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 | |
| MOD-024 | | | ○ | 該当なし | | | |

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 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¹⁾。

MWT による平均睡眠潜時の変化

| 投与群 | MWT 平均睡眠潜時 ^{a)} | | ベースラインからの変化量 ^{b, c)} | プラセボとの対比較 ^{c)} |
|-----------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | 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²⁾。

◎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³⁾。

MWT 平均睡眠潜時の変化

| 投与群 | MWT 平均睡眠潜時 ^{a)} | | ベースラインからの変化量 ^{b,c)} | プラセボとの対比較 ^{c)} |
|-----------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | 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⁴⁾。

◎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⁵⁾。

ESS 合計スコアの変化

| 投与群 | ESS 合計スコア ^{a)} | | ベースラインからの変化量 ^{b,c)} | プラセボとの対比較 ^{c)} |
|-----------------|-------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| | 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⁶⁾。

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

(3) 臨床薬理試験

単回投与試験⁷⁾

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、200 mg 群で熱感が 4 例に、頸部痛、頭痛、けん怠感が各 1 例に、400 mg 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⁸⁾

健康成人男子 18 例にモダフィニル 100 mg、150 mg、200 mg 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、300 mg 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 100 mg 群で 1 例、150 mg 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 300 mg 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、150 mg 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、300 mg 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。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

◎ナルコレプシー

(海外データ)⁹⁾

米国におい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 200 mg 及び 400 mg 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、200 mg 群と 400 mg 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 400 mg 群の有害事象の発現頻度（45.1%）は 200 mg 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 200 mg 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)¹⁰⁾

米国及び英国におい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200 mg及び400 mg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、200 mg 群と 400 mg 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200 mg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。

2) 比較試験

◎ナルコレプシー

国内第Ⅲ相試験¹⁾

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 mg²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

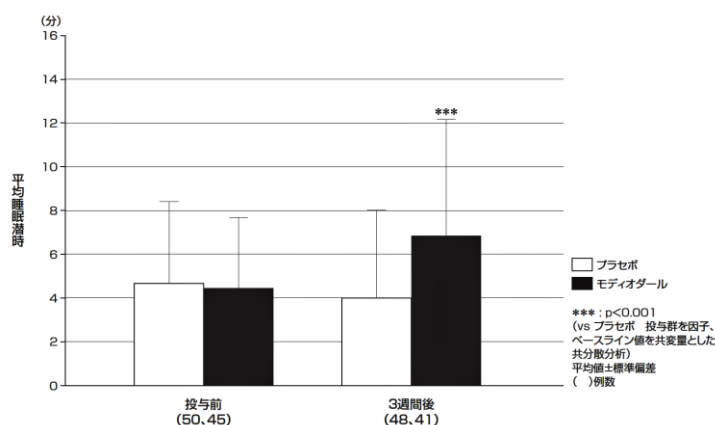
統計手法：共分散分析、paired t-test

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。

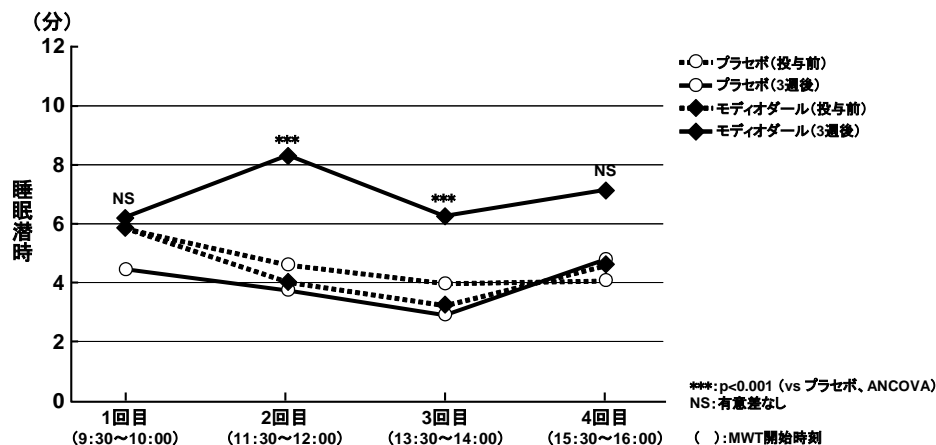


②MWT 睡眠潜時の変化

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。

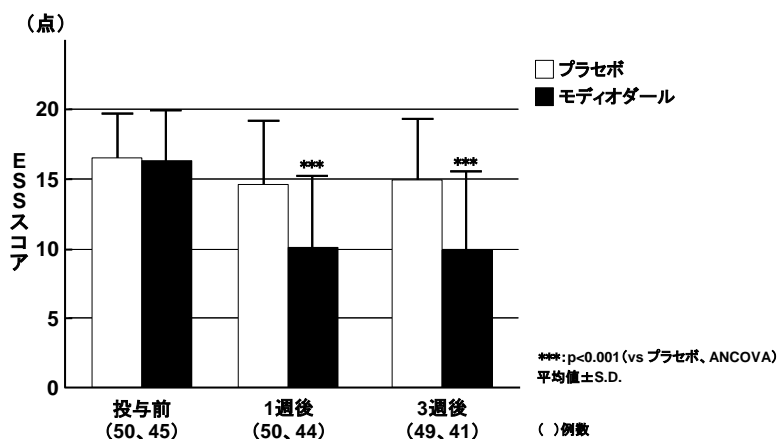
| 測定 | 投与群 | 平均値±標準偏差 (分) | | | | 検定 | |
|------|---------|--------------|-----------|----|-----------|---------------|---------|
| | | 例数 | 投与前 | 例数 | 投与後 | paired t-test | 共分散分析 |
| 1 回目 | プラセボ群 | 50 | 5.94±5.43 | 48 | 4.45±5.45 | P=0.017 | P=0.109 |
| | モダフィニル群 | 45 | 5.96±5.48 | 40 | 6.14±6.61 | 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。



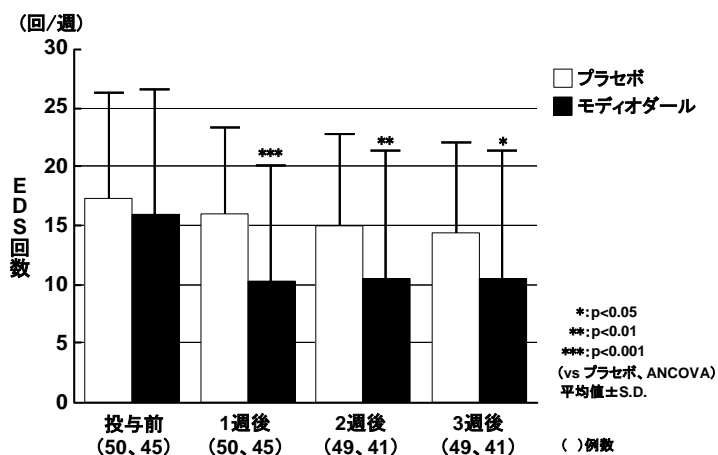
③ESS スコアの変化

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。

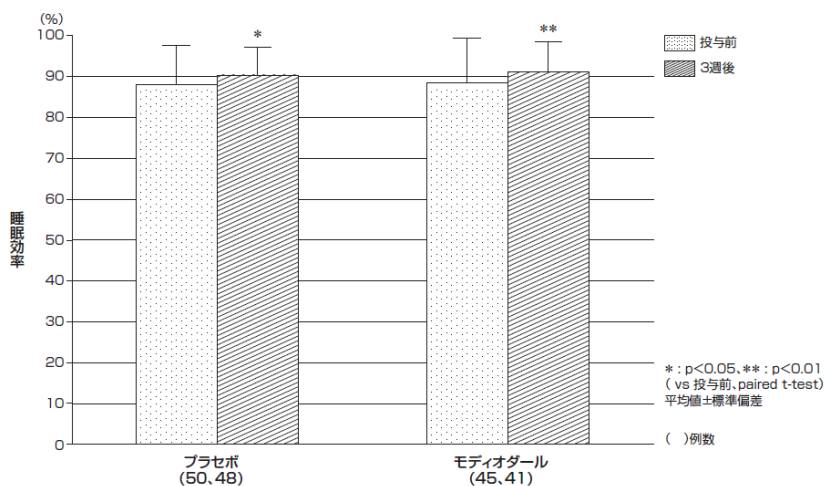


⑤終夜 PSG

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。

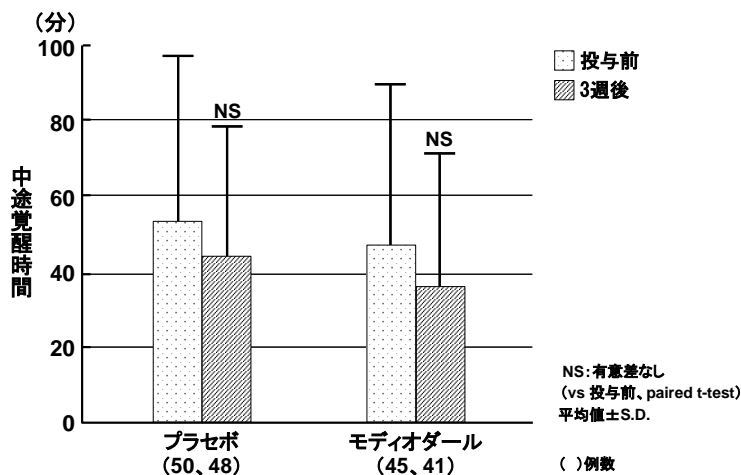
(1) 睡眠効率

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。



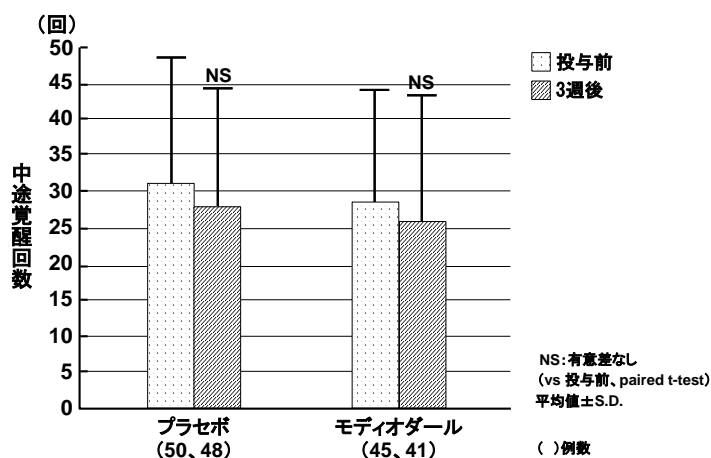
(2) 中途覚醒時間

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。



[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、 γ -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。

海外第Ⅲ相試験（米国）（海外データ）⁹⁾

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（200 mg または 400 mg）、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)

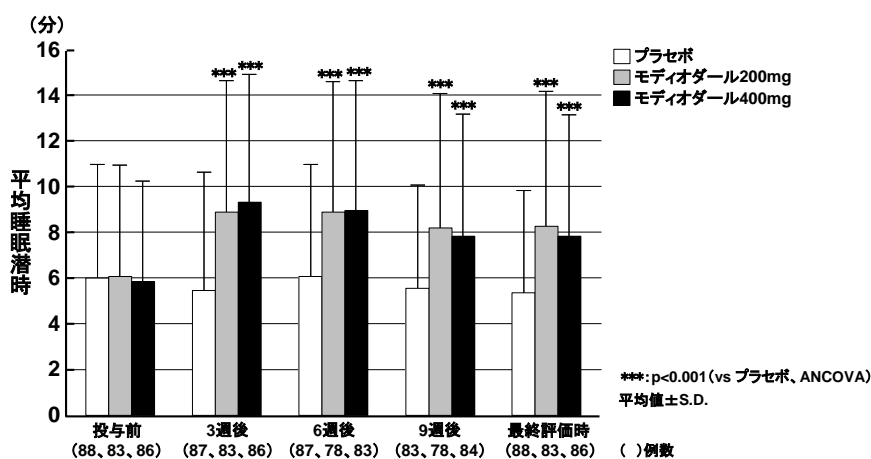
副次評価項目：ESS スコアの変化

結果：

[有効性]

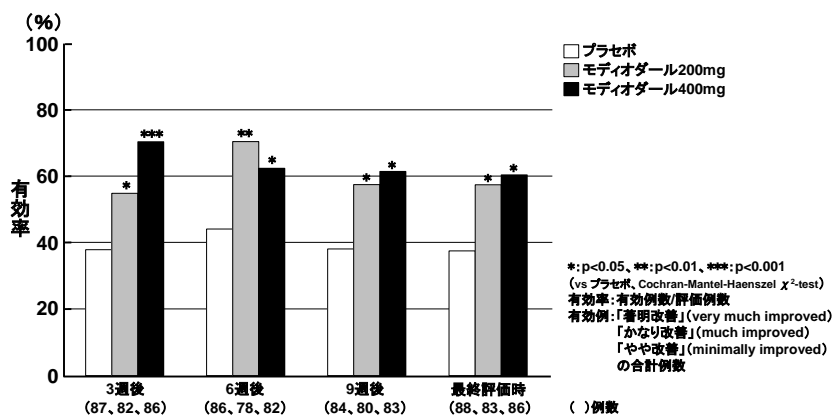
①MWT 平均睡眠潜時

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。



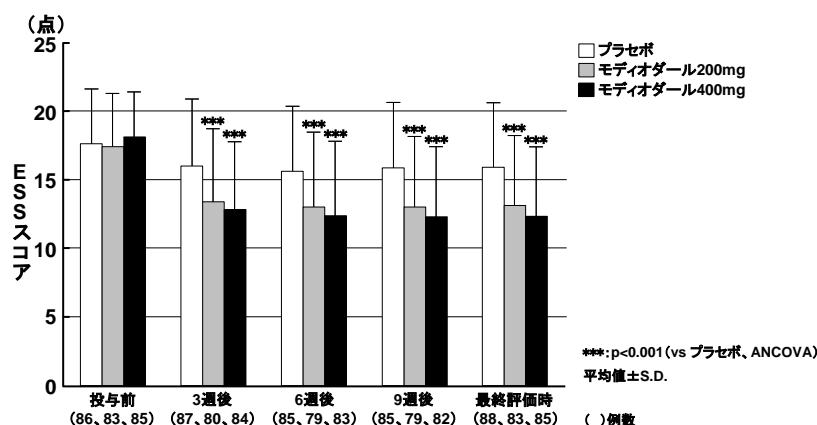
②CGI-C での有効率

モダフィニル 200 mg 群及び 400 mg 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 200 mg 群及び 400 mg 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。

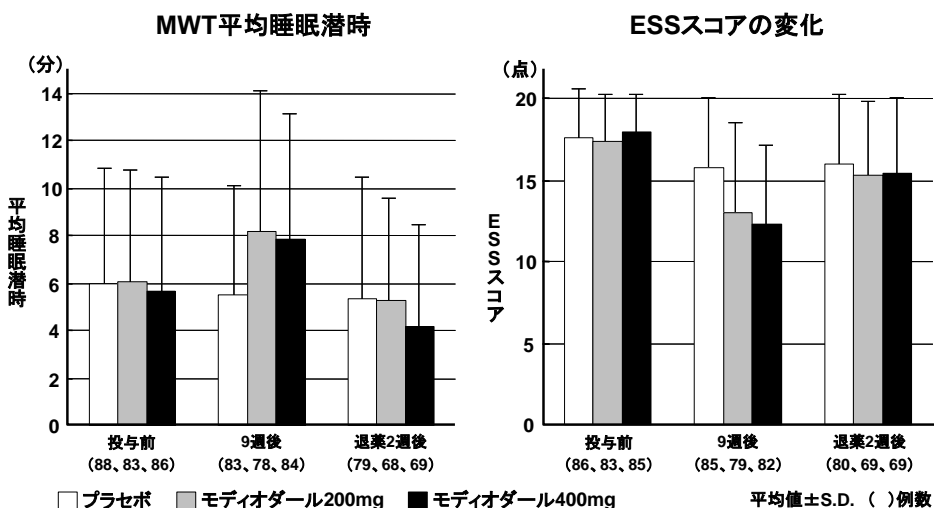


④退薬による影響

退薬 2 週後の MWT による平均睡眠潜時は、モダフィニル 200 mg 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 200 mg 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 200 mg 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。



[安全性]

モダフィニル 200 mg 群 89 例中 46 例 (51.7%)、400 mg 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、400 mg 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、200 mg 群で 23 例 (25.8%)、400 mg 群で 30 例 (33.7%)、プラセボ群で 27 例 (29.0%) に認められ、400 mg 群でやや高

かった。次いで、200 mg 群では悪心 9 例 (10.1%)、神經過敏 8 例 (9.0%) 等、400 mg 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、 γ -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³⁾

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 ICSID-2 に基づいて行った。

試験方法：モダフィニル 200 mg (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

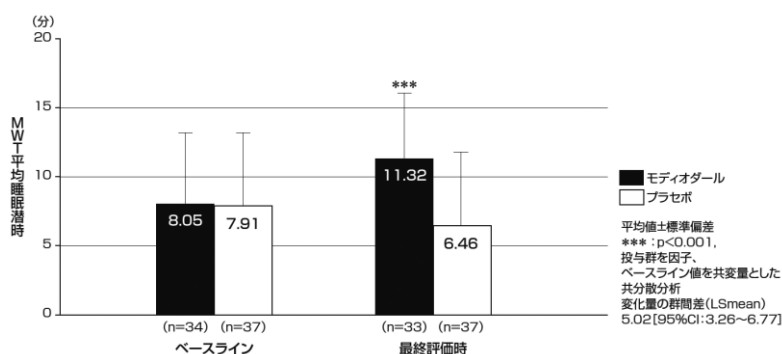
解析計画：最終評価時における変化量はベースラインを共変量とした共分散分析 (ANCOVA) により解析し、全般改善度は Fisher's exact test を用いて解析した。

結果：

[有効性]

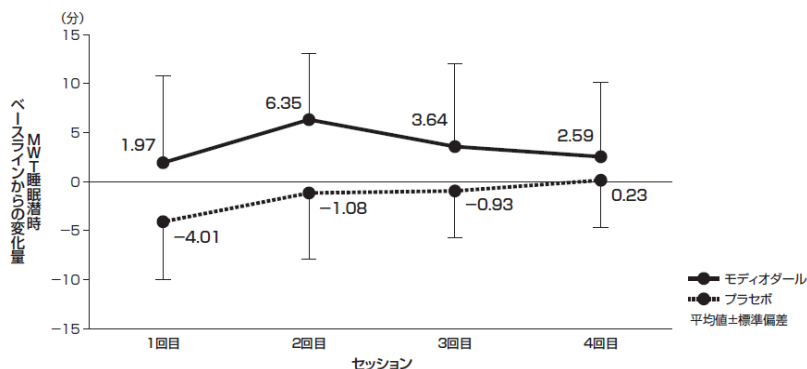
①MWT 平均睡眠潜時

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]。



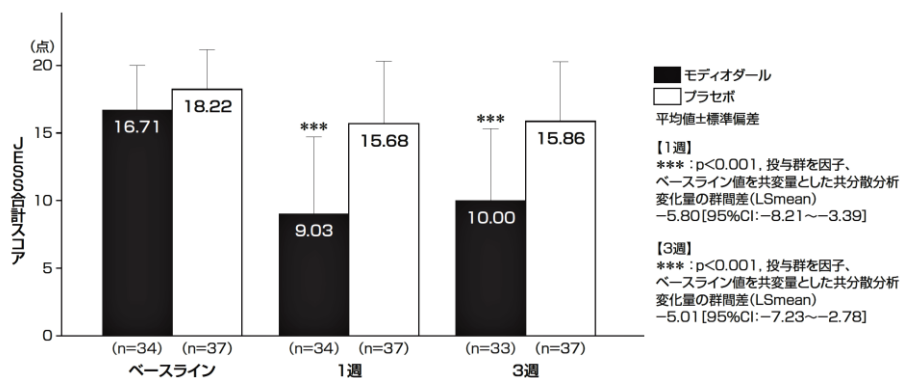
②MWT 睡眠潜時の変化

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]。



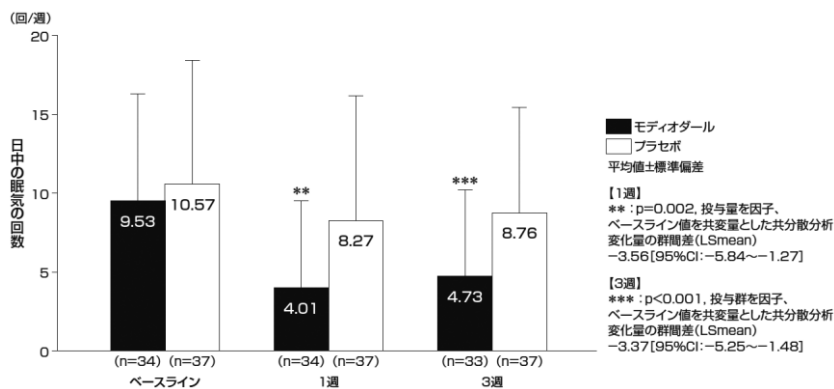
③JESS スコアの推移

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]。



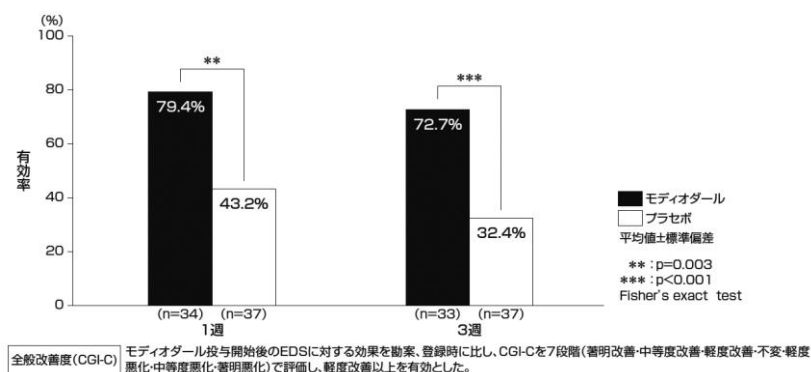
④EDS 回数の推移

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週ではモディオダール群 79.4%、プラセボ群 43.2%、3週ではモディオダール群 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ディオダー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]。



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、モディオダール群、プラセボ群でそれぞれ表の通りであった。

| 下位尺度 | 投与前からの期間 | 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、モディオダール群では「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。

[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⁵⁾

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

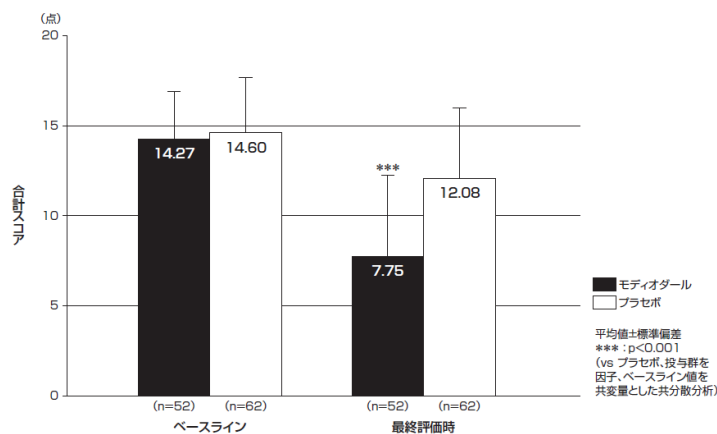
統計手法:共分散分析

結果:

[有効性]

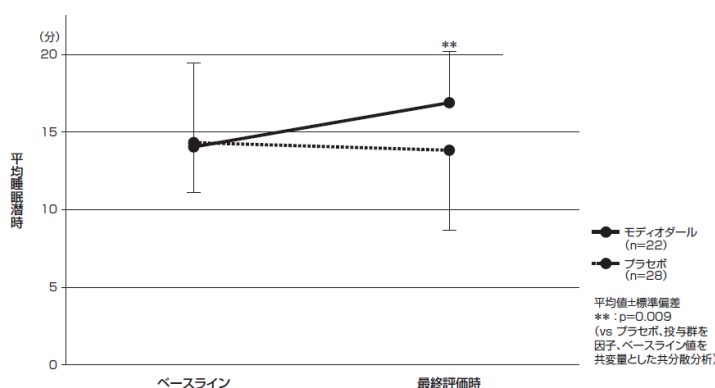
①ESS 合計スコア

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)]。



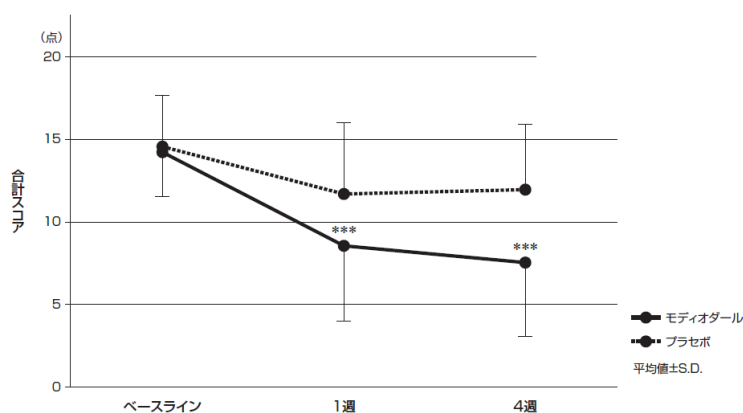
②MWT 平均睡眠潜時

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。

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。

3) 安全性試験

◎ナルコレプシー

非盲検長期投与試験²⁾

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200mg(100mg2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300mg(100mg3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100mg(100mg1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 γ -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)¹¹⁾

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/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 γ -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⁴⁾

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。

◎閉塞性睡眠時無呼吸症候群

非盲検長期投与試験⁶⁾

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）¹²⁾

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 97 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。

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

◎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。

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

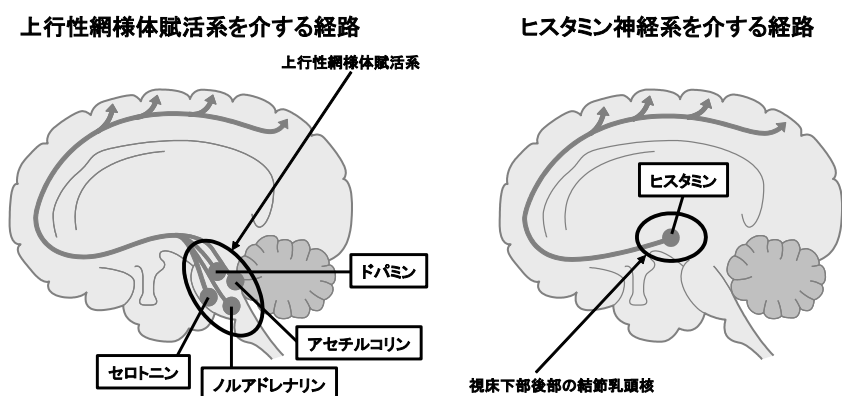
中枢神経刺激剤

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

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¹³⁾。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。

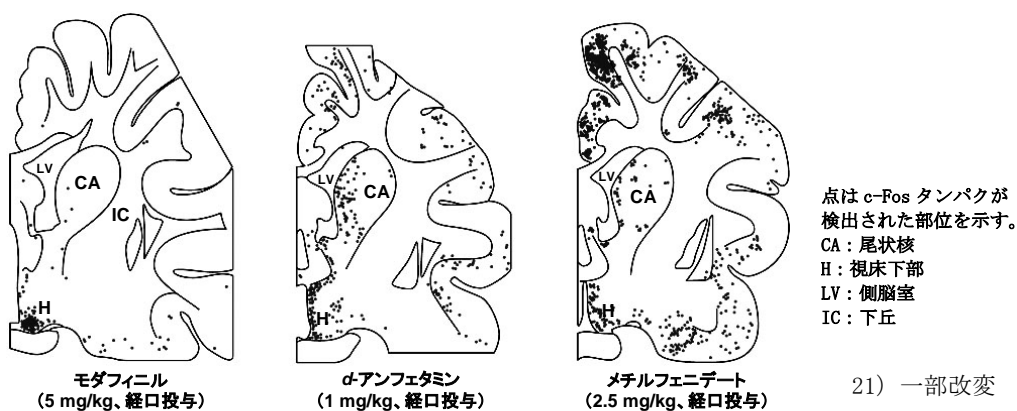


13) 一部改変

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^{14, 15)}。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¹⁶⁻¹⁸⁾。
- 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¹⁸⁾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¹⁹⁾、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²⁰⁾。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¹⁹⁾。
- 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²¹⁾。

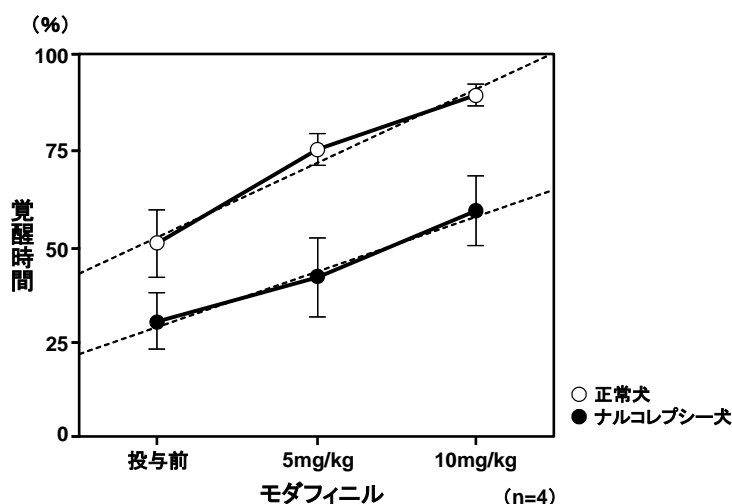


以上のことから、モダフィニルの覚醒促進作用には主にヒスタミン作動性神経系が関与しているものと推察される。

(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²²⁾。



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

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²³⁾。

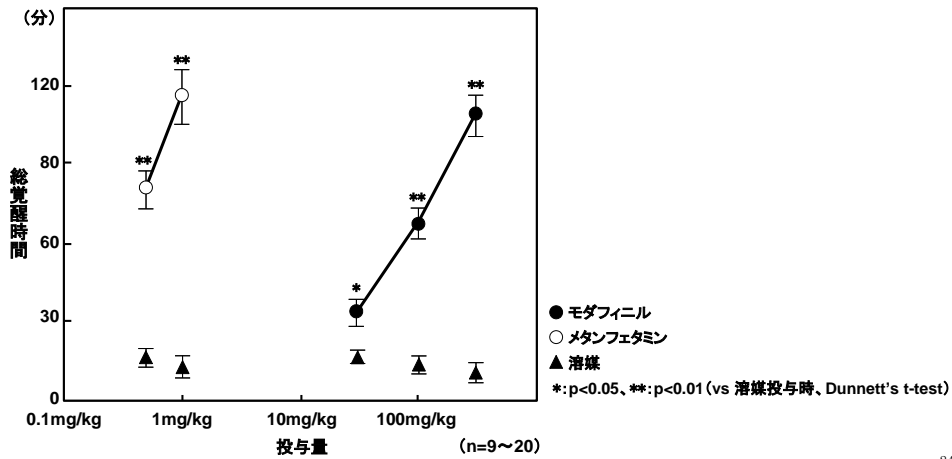
| | 溶媒投与 | モダフィニル投与 |
|-----------|-------------|-----------------|
| 総睡眠時間 (%) | 50.5 ± 15.3 | 8.3 ± 6.6 * |
| 睡眠潜時 (分) | 71 ± 40 | 346.6 ± 104.7 * |

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) ²⁴⁾

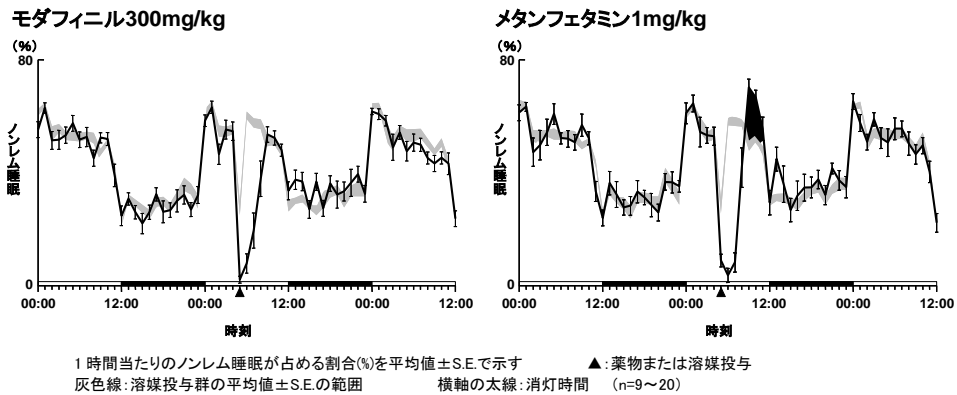
- 1) ラットにモダフィニル 30mg/kg、100mg/kg、300mg/kg を腹腔内投与したとき、用量の増加に伴って覚醒時間が延長した。



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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

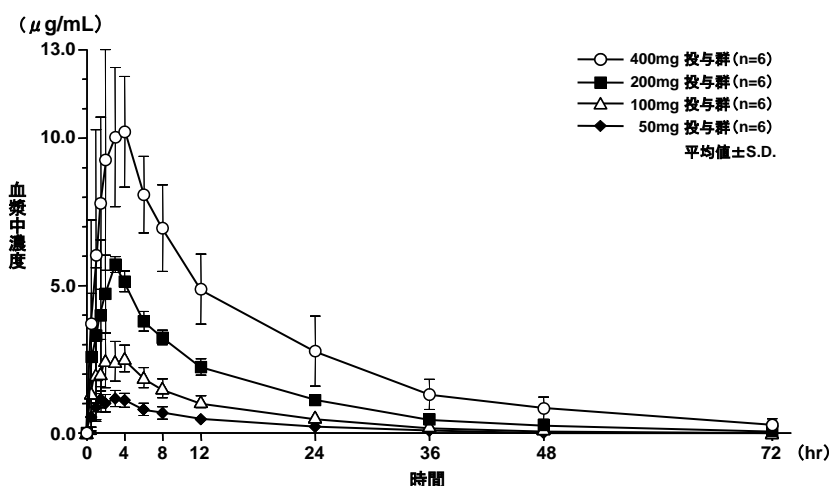
「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における薬物動態

① 単回投与時の血中濃度⁷⁾

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）

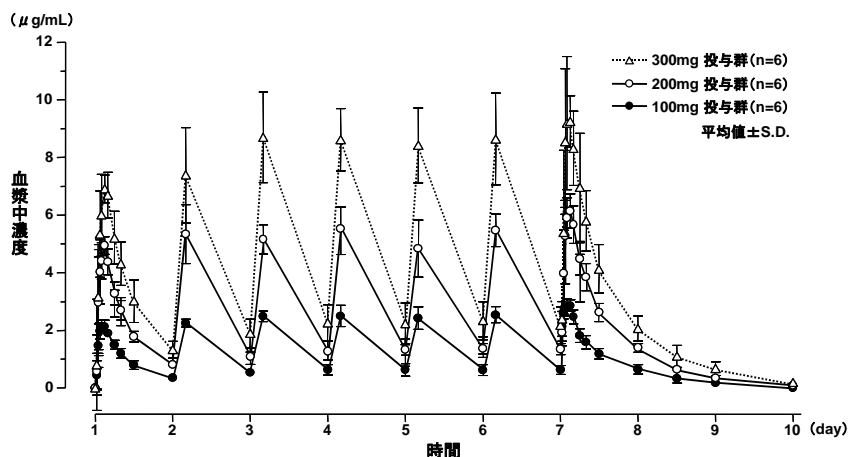
| 投与量 (mg) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) |
|-------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--|
| 50 | 1.49±0.28 | 2.2±1.4 | 9.92±3.24 | 16.95±5.28 |
| 100 | 3.20±0.56 | 1.9±1.4 | 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。

②反復投与時の血中濃度⁸⁾

健康成人男子 18 例にモダフィニル 100 mg、200 mg 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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} に用量直線性が認められた。



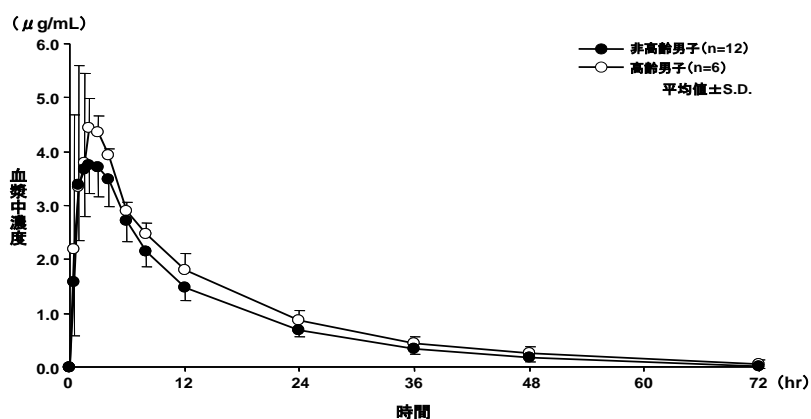
反復投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ (n=6)

| 投与量 (mg) | 投与日 | C _{max} (µg/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC ₀₋₂₄ (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.

2) 高齢者における薬物動態 (海外データ)

健康高齢男子 6 例に、モダフィニル 200mg を単回経口投与したとき、非高齢男子に比し、クリアランスの低下及び C_{max}、AUC_{0-∞} 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。



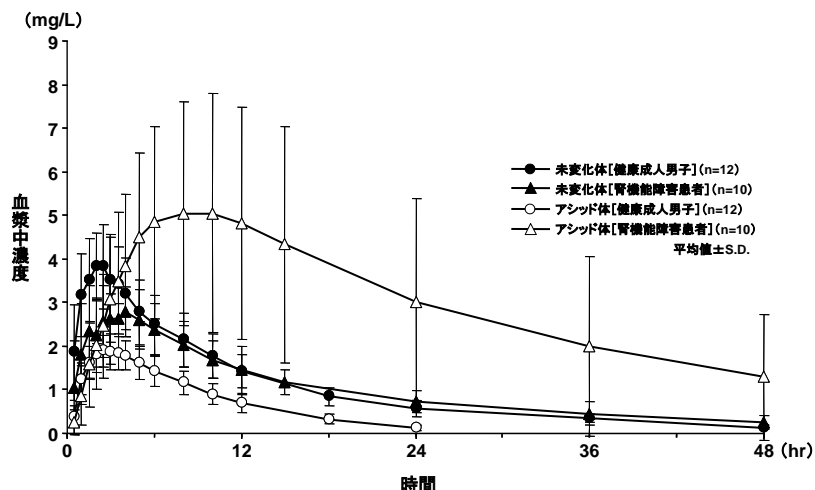
単回投与時の血漿中未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ

| | 平均年齢 | C _{max} (µg/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC _{0-∞} (µg·hr/mL) | Cl/F (mL/min) | Vd/F (L) |
|--------------|------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------|-----------|
| 非高齢男子 (n=12) | 29 | 4.21±0.44 | 2.0±1.0 | 12.7±3.2 | 57.0±7.6 | 59.5±9.3 | 64.1±11.9 |
| 高齢男子 (n=6) | 68 | 4.90±0.84* | 1.7±0.8 | 14.6±3.8 | 69.7±11.1* | 49.0±8.7* | 60.0±8.8 |

* : p<0.05(vs 非高齢男子、t-test) 平均値±S.D.

3) 腎障害患者における薬物動態 (海外データ) ²⁵⁾

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 mL/min)に、モダフィニル 200 mg を単回経口投与したとき、健康成人男子に比し、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。

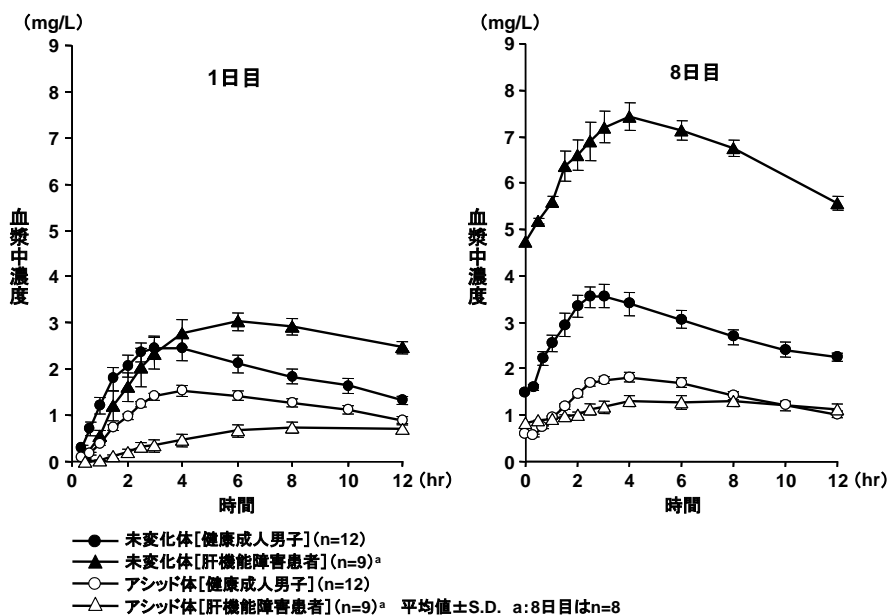


| | 薬物動態パラメータ | 腎機能障害患者 (n=10) | 健康成人男子 (n=12) |
|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| アシッド体 | t_{max} (hr) | 7.25 ± 2.72 | 2.75 ± 0.66 |
| | C_{max} (mg/L) | 5.36 ± 2.49 | 1.95 ± 0.35 |
| | $t_{1/2}$ (hr) | 19.25 ± 9.75 | 5.69 ± 1.13 |
| | $AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/L) | 188.39 ± 148.74 | 21.03 ± 4.66 |
| | Ae_{0-96h} (mg) | 46.15 ± 28.94 ^b | 82.62 ± 10.64 ^a |

^a: 72時間の累積排泄量 ^b: 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.

4) 肝障害患者における薬物動態 (海外データ) ²⁶⁾

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、健康成人男子に比し、未変化体の C_{max} , T_{max} , $AUC_{0-\infty}$ は高値を示した。主たる代謝物であるアシッド体は、健康成人男子に比し、投与 1 日目に C_{max} , AUC_{0-12} の有意な低下、 t_{max} 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。



| 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-∞} (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.

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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

健康成人男子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_{max}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²⁷⁾。(外国人でのデータ)

②クロミプラミン

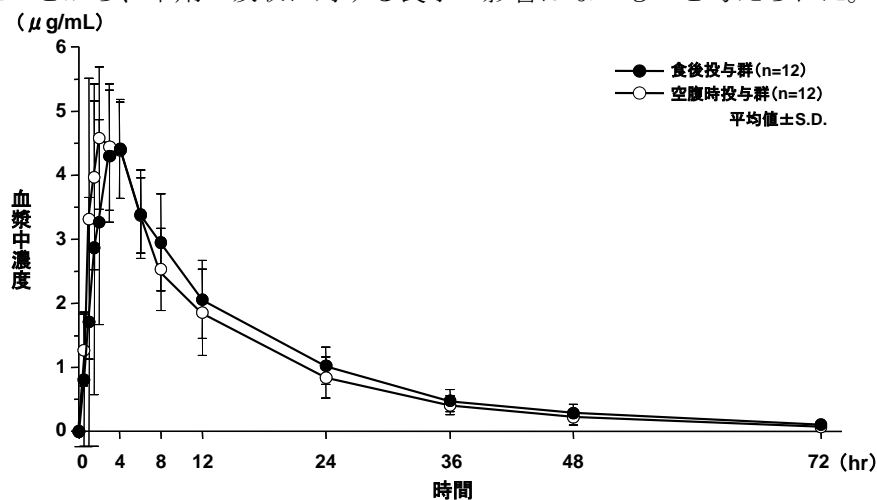
健康成人男子を対象にモダフィニル (200mg/日) を3日間投与し、その1日目にクロミプラミン (50mg) を単回併用したところ、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかったが、CYP2D6 が欠損したナルコレプシー患者1例でクロミプラミン及び代謝物デスマチルクロミプラミン血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。これは、クロミプラミンの主たる代謝経路はCYP2D6で、副次的な代謝経路はCYP2C19によるN-脱メチル化であり、CYP2D6の欠損者ではCYP2C19によるクロミプラミンの代謝の寄与が大きくなる。モダフィニルの併用投与によりCYP2C19が阻害され、その結果として血漿中クロミプラミン及びその活性代謝物が上昇したと考えられる^{28, 29)}。(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、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」参照

2) 食事の影響³⁰⁾

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 \pm S. D.

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) 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して肝臓で代謝され、その代謝物が尿中に排泄される³¹⁾。

(6) 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 V_d/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。

(7) 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³²⁾。

3. 吸収

(海外データ)³¹⁾

健康成人男子 6 例に ¹⁴C-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 [¹⁴C] 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 1.15 μg eq.・hr/mL を示した。また、AUC_{0-∞}は 68.66 μg 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_{0-∞}は 70.89 μg eq.・hr/mL であった。

4. 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>

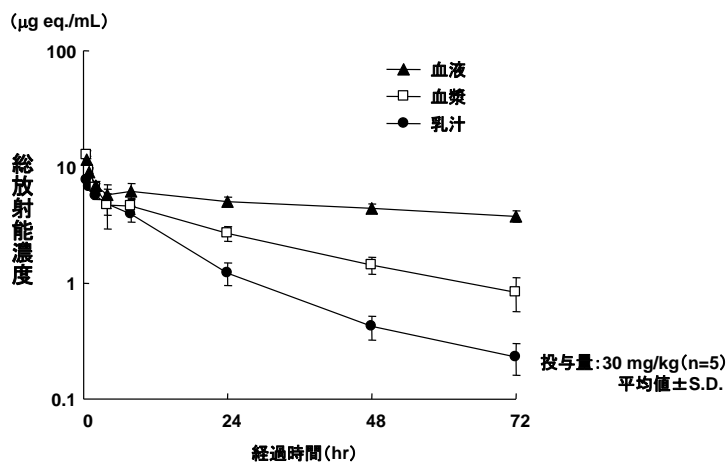
妊娠 17 日目のラットに環 [¹⁴C]モダフィニル 30 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内濃度を測定したとき、母体血漿中放射能濃度は投与後 30 分に最高濃度 10.36 μg eq./mL を示したのち経時的に減少し、投与後 72 時間では最高濃度の 3.3% となった。胎盤中放射能濃度は投与後 24 時間まで母体血漿より低い濃度で推移し、投与後 72 時間では最高濃度の 8.5%となった。投与後 30 分の胎児及び胎児組織内放射能濃度はいずれも母体血漿中放射能濃度の 56%以下を示し、投与後 72 時間では最高濃度の 13.0%以下に減少した。胎児 1 匹当たりの放射能分布率は、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 [¹⁴C]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 μg 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 μg eq./mL 及び 11.45 μg 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¹⁴C]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。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。

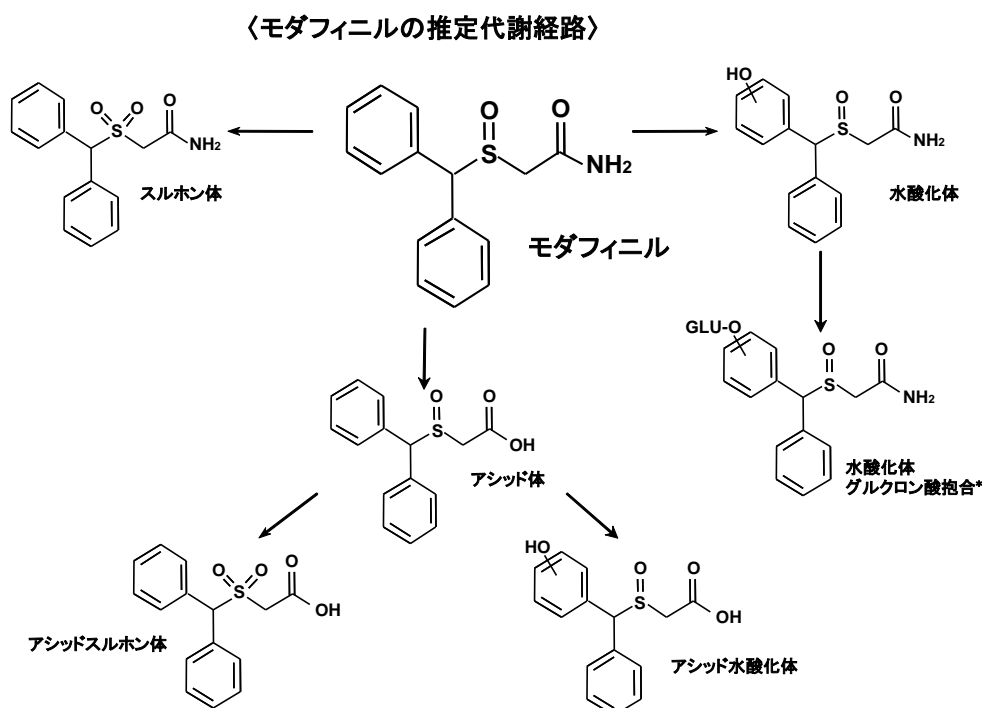
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(海外データ)³¹⁾

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。未変化体として排泄される量は投与量の 10%未満である。

健康成人男子 6 例(外国人)に、¹⁴C-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。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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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³³⁾。

- ・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 カ月齢、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比率

^{14}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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

(海外データ)³¹⁾

健康成人男子 6 例(外国人)に、 ^{14}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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

【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。

（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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

(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。

(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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
- (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（「VIII-6. 重要な基本的注意」参照）。〕
- (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。〕
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者〔高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがあるため、低用量から投与を開始する等慎重に投与すること（「VII. 薬物動態」参照）。〕
- (6) 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（「VII. 薬物動態」参照）。〕
- (7) 高齢者（「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 国内及び外国の臨床試験において、副作用として「動悸、頻脈等」の報告があるため設定した。
- (2) 安全性薬理試験（*in vivo*、イヌ）において昇圧作用は認められていないが、国内及び外国の臨床試験において、副作用として「血圧上昇」の報告があるため設定した。
- (3) 国内及び外国において、これらの疾患の合併または既往のある患者で精神症状が悪化したとの報告があるため設定した。
- (4) 外国の市販後において、てんかん患者でてんかんが増悪したとの報告があること、また、本剤は中枢神経系に作用してGABA遊離を抑制し、あわせてグルタミン酸の遊離を増大することが報告されているため、てんかん患者又はその既往歴のある患者に設定した。
- (5) 外国の臨床薬理試験において、重篤な肝機能障害患者に本剤を投与したところ、血漿中未変化体の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ が健康被験者に比し、有意に増加したとの報告があることから設定した。（「VII-1. (3) 4 肝障害患者における薬物動態」参照）
- (6) 一般的に重篤な腎障害のある患者には注意して使用する必要があるため設定した。（「VII-1. (3) 3 腎障害患者における薬物動態」参照）
- (7) 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。（「VII-1. (3) 2 高齢者における薬物動態」参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 眠気の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。
- (2) 連用により薬物依存が生じるおそれがあるため、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、特に薬物依存、アルコール依存等の既往歴のある患者には慎重に投与すること（動物実験（サル）より、精神依存の形成が示唆された）。
- (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。
- (4) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に本剤を投与する場合には、以下の点に注意すること。
 - 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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）

- (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指導する等、注意する必要があるため設定した。
- (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。
- (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。
- (4) 適正使用の観点から、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の患者へ投与する場合の注意として設定した。
 - 1) 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。
 - 2) 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。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。
 - 3) 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。

7. 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

(2) 併用注意とその理由

[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 | これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照) | 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 | 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 | 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³³⁾。

・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・ノルゲステメー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_{max} が平均 11%、 AUC_{0-24} が 18%減少した。また、トリアゾラムの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 42%、59%低下し、トリアゾラムの $T_{1/2}$ は約 1 時間短くなった³⁴⁾。(外国人でのデータ)

・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ヵ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³⁵⁾。
(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³⁶⁾。

・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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内成績：承認時までに国内において実施されたナルコレプシー患者、特発性過眠症患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験で、365 例中 222 例 (60.8%) に 588 件の副作用 (臨床検査値の異常も含む) が認められた。主な副作用は、頭痛 84 例 (23.0%)、口渇 42 例 (11.5%)、不眠 30 例 (8.2%)、動悸 23 例 (6.3%)、体重減少 21 例 (5.8%) であった。

外国成績：外国で実施されたナルコレプシー患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験 (最大投与量モダフィニル 400 mg/日) で 983 例中 738 例 (75.1%) に 2588 件の副作用 (臨床検査値の異常も含む) が認められた。主な副作用は、頭痛 317 例 (32.2%)、悪心 114 例 (11.6%)、不安 87 例 (8.9%)、不眠 78 例 (7.9%)、めまい 78 例 (7.9%)、口渇 70 例 (7.1%)、下痢 62 例 (6.3%)、神経過敏 58 例 (5.9%)、食欲不振 49 例 (5.0%) であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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 (頻度不明) : これら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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 薬剤性過敏症症候群³⁷⁾ (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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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。
- 3) ショック、アナフィラキシー (頻度不明) : 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、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。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|-------|--|-------------------------------|
| 過敏症 ^{注)} | — | 発疹、そう痒 | 血管浮腫 |
| 肝臓 | — | AST (GOT) 、ALT (GPT) 、 γ-GTP、Al-P、LDH の上昇 | — |
| 精神神経系 | 頭痛、不眠 | めまい、傾眠、いらいら感、 カタプレキシーの増悪、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、 けん怠感、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 |

注) 発現した場合には投与を中止すること

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1. 国内における副作用 ①適応症〈ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気〉

| | 承認時①の状況 ²⁾ | 使用成績調査 | 合計 |
|----------------------|-----------------------|-----------|------------|
| 調査施設数 ^{注1)} | 19 | 611 | 630 |
| 調査症例数 | 108 | 2,855 | 2,963 |
| 副作用等の発現症例数 | 83 | 560 | 643 |
| 副作用等の発現件数 | 283 | 839 | 1,122 |
| 副作用等の発現症例率 | 76.85% | 19.61% | 21.70% |
| 副作用等の種類 | | | |
| 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 36 (33.3) | 87 (3.0) | 123 (4.2) |
| 口渇 | 28 (25.9) | 61 (2.1) | 89 (3.0) |
| 倦怠感 | 4 (3.7) | 7 (0.2) | 11 (0.4) |
| 胸痛 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| 熱感 | 2 (1.9) | 1 (0.0) | 3 (0.1) |
| 末梢性浮腫 | - | 5 (0.2) | 5 (0.2) |
| 発熱 | 3 (2.8) | 2 (0.1) | 5 (0.2) |
| 異常感 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 無力症 | - | 3 (0.1) | 3 (0.1) |
| 胸部不快感 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| 悪寒 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 薬剤逆説反応 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 疲労 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 冷感 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 歩行障害 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 腋窩痛 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 全身健康状態悪化 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 精神障害 | 22 (20.4) | 74 (2.6) | 96 (3.2) |
| 不眠症 | 6 (5.6) | 27 (0.9) | 33 (1.1) |
| 初期不眠症 | 3 (2.8) | 11 (0.4) | 14 (0.5) |
| 不安 | 1 (0.9) | 5 (0.2) | 6 (0.2) |
| うつ病 | - | 7 (0.2) | 7 (0.2) |
| 易刺激性 | 4 (3.7) | 1 (0.0) | 5 (0.2) |
| 気分変化 | 1 (0.9) | 5 (0.2) | 6 (0.2) |
| 抑うつ気分 | - | 4 (0.1) | 4 (0.1) |
| 中期不眠症 | 3 (2.8) | 1 (0.0) | 4 (0.1) |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| 過剰警戒 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 不快気分 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 気力低下 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 神経過敏 | 2 (1.9) | - | 2 (0.1) |
| 悪夢 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 緊張 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| チック | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 異常な夢 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 幻覚 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 躁病 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| パニック発作 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| パニック反応 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 身体疾患による睡眠障害、不眠症型 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 自殺念慮 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 感情不安定 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 不安障害 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 神経系障害 | 46 (42.6) | 249 (8.7) | 295 (10.0) |
| 頭痛 | 32 (29.6) | 200 (7.0) | 232 (7.8) |
| 浮動性めまい | 4 (3.7) | 17 (0.6) | 21 (0.7) |
| 傾眠 | 5 (4.6) | 14 (0.5) | 19 (0.6) |
| カタプレキシー | 4 (3.7) | 7 (0.2) | 11 (0.4) |
| 振戦 | 1 (0.9) | 5 (0.2) | 6 (0.2) |
| 頭部不快感 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| 感覚鈍麻 | 2 (1.9) | 2 (0.1) | 4 (0.1) |
| 睡眠の質低下 | 4 (3.7) | 1 (0.0) | 5 (0.2) |
| 健忘 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 記憶障害 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 錯覚 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 意識変容状態 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 体位性めまい | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| ジスキネジア | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 意識消失 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 眼振 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 痙攣発作 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 感覚障害 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 失神 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 一過性脳虚血発作 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 顔面痙攣 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 味覚障害 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |

| | 承認時①の状況 ²⁾ | 使用成績調査 | 合計 |
|---------------|-----------------------|-----------|-----------|
| 胃腸障害 | 27 (25.0) | 151 (5.3) | 178 (6.0) |
| 悪心 | 5 (4.6) | 84 (2.9) | 89 (3.0) |
| 下痢 | 5 (4.6) | 14 (0.5) | 19 (0.6) |
| 腹部不快感 | 7 (6.5) | 14 (0.5) | 21 (0.7) |
| 便秘 | 5 (4.6) | 6 (0.2) | 11 (0.4) |
| 上腹部痛 | 2 (1.9) | 7 (0.2) | 9 (0.3) |
| 口内炎 | 2 (1.9) | 6 (0.2) | 8 (0.3) |
| 腹痛 | 2 (1.9) | 7 (0.2) | 9 (0.3) |
| 嘔吐 | 3 (2.8) | 6 (0.2) | 9 (0.3) |
| 腹部膨満 | 1 (0.9) | 3 (0.1) | 4 (0.1) |
| 胃炎 | 4 (3.7) | 1 (0.0) | 5 (0.2) |
| 消化不良 | - | 5 (0.2) | 5 (0.2) |
| 鼓腸 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| 舌炎 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 唾液欠乏 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 齦歯 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 腸炎 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 口唇乾燥 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 口腔内不快感 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 頬粘膜のあれ | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 口唇びらん | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 口の錯覚 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.9) | 15 (0.5) | 16 (0.5) |
| 肝機能異常 | 1 (0.9) | 10 (0.4) | 11 (0.4) |
| 肝障害 | - | 5 (0.2) | 5 (0.2) |
| 心臓障害 | 11 (10.2) | 63 (2.2) | 74 (2.5) |
| 動悸 | 10 (9.3) | 59 (2.1) | 69 (2.3) |
| 頻脈 | 2 (1.9) | 3 (0.1) | 5 (0.2) |
| 洞性頻脈 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 血管障害 | 1 (0.9) | 6 (0.2) | 7 (0.2) |
| 高血圧 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| ほてり | - | 4 (0.1) | 4 (0.1) |
| 呼吸器・胸膈および縦隔障害 | 4 (3.7) | 8 (0.3) | 12 (0.4) |
| 呼吸困難 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| 咳嗽 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 口腔咽頭痛 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 喘息 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 咽喉乾燥 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 鼻出血 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| しゃっくり | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 鼻痛 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 高粘稠性気管支分泌物 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (5.6) | 9 (0.3) | 15 (0.5) |
| 筋骨格硬直 | 4 (3.7) | 5 (0.2) | 9 (0.3) |
| 背部痛 | 1 (0.9) | 3 (0.1) | 4 (0.1) |
| 頸部痛 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 筋痙攣 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 四肢痛 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 2 (1.9) | 7 (0.2) | 9 (0.3) |
| 尿臭異常 | - | 6 (0.2) | 6 (0.2) |
| 排尿困難 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 尿閉 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 尿管結石症 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 18 (16.7) | 32 (1.1) | 50 (1.7) |
| 発疹 | 2 (1.9) | 9 (0.3) | 11 (0.4) |
| 多汗症 | 5 (4.6) | 4 (0.1) | 9 (0.3) |
| そう痒症 | 3 (2.8) | 3 (0.1) | 6 (0.2) |
| 湿疹 | 2 (1.9) | 3 (0.1) | 5 (0.2) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.9) | 5 (0.2) | 6 (0.2) |
| ざ瘡 | 2 (1.9) | - | 2 (0.1) |
| アトピー性皮膚炎 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 薬疹 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 脱毛症 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 冷汗 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 皮膚囊腫 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 紅斑 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 扁平苔癬 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 爪の障害 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.9) | 3 (0.1) | 4 (0.1) |
| 女性乳房障害 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 月経障害 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 不正子宮出血 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 頻発月経 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 勃起不全 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |

| | 承認時迄の状況 ^{注1)} | 使用成績調査 | 合計 |
|-----------------------|------------------------|----------|----------|
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 流産 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 10 (9.3) | 45 (1.6) | 55 (1.9) |
| 食欲減退 | 7 (6.5) | 43 (1.5) | 50 (1.7) |
| 食欲亢進 | 2 (1.9) | 1 (0.0) | 3 (0.1) |
| 過小食 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 悪液質 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 過食 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 高脂血症 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 内分泌障害 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 眼障害 | 2 (1.9) | 9 (0.3) | 11 (0.4) |
| ドライアイ | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 眼痛 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 霧視 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 眼充血 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 羞明 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 黄斑円孔 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 眼瞼そう痒症 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 眼部不快感 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 3 (2.8) | 4 (0.1) | 7 (0.2) |
| 耳鳴 | 3 (2.8) | 2 (0.1) | 5 (0.2) |
| 回転性めまい | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 耳不快感 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 聴力低下 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (4.6) | 1 (0.0) | 6 (0.2) |
| 上咽頭炎 | 5 (4.6) | 1 (0.0) | 6 (0.2) |
| 免疫系障害 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.9) | 3 (0.1) | 4 (0.1) |
| 交通事故 | - | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| 転倒 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 企図的過量投与 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 硬膜下血腫 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 眼瞼損傷 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 臨床検査 | 27 (25.0) | 30 (1.1) | 57 (1.9) |
| 体重減少 | 1 (0.9) | 3 (0.1) | 4 (0.1) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4 (3.7) | 8 (0.3) | 12 (0.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (3.7) | 4 (0.1) | 8 (0.3) |
| 血圧上昇 | - | 8 (0.3) | 8 (0.3) |
| 白血球数減少 | 3 (2.8) | - | 3 (0.1) |
| 血中コレステロール増加 | 3 (2.8) | - | 3 (0.1) |
| 血中トリグリセリド増加 | 4 (3.7) | 1 (0.0) | 5 (0.2) |
| 収縮期血圧上昇 | 2 (1.9) | - | 2 (0.1) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (0.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (1.9) | 1 (0.0) | 3 (0.1) |
| 拡張期血圧上昇 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 体温上昇 | 3 (2.8) | - | 3 (0.1) |
| 体重増加 | 2 (1.9) | - | 2 (0.1) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (1.9) | - | 2 (0.1) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 (0.9) | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 血中クレアチニン増加 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 拡張期血圧低下 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 収縮期血圧低下 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 血中ナトリウム減少 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 血中トリグリセリド減少 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 血中尿酸増加 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 尿中血陽性 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 血中リン増加 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (0.9) | - | 1 (0.0) |
| 抗甲状腺抗体陽性 | - | 1 (0.0) | 1 (0.0) |

MedDRA/J version: 22.1

注1) 同一施設ではあるが、診療科が異なるために各々の科で個別に契約した施設があるため、施設数は診療科単位で集計した。

注2) 承認時迄の状況は、二重盲検比較試験ならびに長期投与試験をあわせて表記

②適応症（特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気）

| | 承認時迄の状況 ^{注2)} |
|----------------------|------------------------|
| 調査施設数 ^{注1)} | 19 |
| 調査症例数 | 108 |
| 副作用等の発現症例数 | 83 |
| 副作用等の発現件数 | 283 |
| 副作用等の発現症例率 | 76.85% |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別 発現症例率(%) |
|-----------------------|----------------------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| 倦怠感 | 4 (4.4) |
| 胸痛 | 1 (1.1) |
| 熱感 | 1 (1.1) |
| 異常感 | 1 (1.1) |
| 末梢腫脹 | 1 (1.1) |
| 精神障害 13 (14.3) | |
| 不眠症 | 2 (2.2) |
| 初期不眠症 | 4 (4.4) |
| 不安 | 3 (3.3) |
| うつ病 | 1 (1.1) |
| 易刺激性 | 2 (2.2) |
| 抑うつ気分 | 1 (1.1) |
| 過剰警戒 | 2 (2.2) |
| 神経系障害 27 (29.7) | |
| 頭痛 | 23 (25.3) |
| 浮動性めまい | 3 (3.3) |
| 傾眠 | 1 (1.1) |
| カタプレキシー | |
| 振戦 | 1 (1.1) |
| 頭部不快感 | 2 (2.2) |
| 緊張性頭痛 | 1 (1.1) |
| 鎮静 | 1 (1.1) |
| 胃腸障害 18 (19.8) | |
| 悪心 | 8 (8.8) |
| 下痢 | 3 (3.3) |
| 腹部不快感 | 2 (2.2) |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) |
| 口内炎 | 1 (1.1) |
| 腹部膨満 | 2 (2.2) |
| 鼓腸 | 1 (1.1) |
| 口角口唇炎 | 1 (1.1) |
| おくび | 1 (1.1) |
| 流涎過多 | 1 (1.1) |
| 肝胆道系障害 1 (1.1) | |
| 肝機能異常 | 1 (1.1) |
| 心臓障害 10 (11.0) | |
| 動悸 | 7 (7.7) |
| 頻脈 | 3 (3.3) |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 3 (3.3) | |
| 息詰まり感 | 2 (2.2) |
| 鼻閉 | 1 (1.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 4 (4.4) | |
| 筋骨格硬直 | 1 (1.1) |
| 筋肉痛 | 2 (2.2) |
| 肋間筋肉痛 | 1 (1.1) |
| 腎および尿路障害 2 (2.2) | |
| 尿臭異常 | 1 (1.1) |
| 頻尿 | 1 (1.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 2 (2.2) | |
| 多汗症 | 1 (1.1) |
| 湿疹 | 1 (1.1) |

| | 承認時迄の状況 ^{注2)} |
|-----------------------|------------------------|
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.1) |
| 不規則月経 | 1 (1.1) |
| 代謝および栄養障害 | 6 (6.6) |
| 食欲減退 | 5 (5.5) |
| 過小食 | 1 (1.1) |
| 眼障害 1 (1.1) | |
| ドライアイ | 1 (1.1) |
| 感染症および寄生虫症 3 (3.3) | |
| 蜂巣炎 | 1 (1.1) |
| 膀胱炎 | 1 (1.1) |
| 胃腸炎 | 1 (1.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 1 (1.1) | |
| 凍瘡 | 1 (1.1) |
| 臨床検査 28 (30.8) | |
| 体重減少 | 17 (18.7) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (3.3) |
| 血圧上昇 | 3 (3.3) |
| 白血球数減少 | 3 (3.3) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (1.1) |
| 心拍数増加 | 4 (4.4) |
| 収縮期血圧上昇 | 1 (1.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) |
| 血中ビリルビン増加 | 3 (3.3) |
| 血圧低下 | 2 (2.2) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (1.1) |
| 血中カリウム増加 | 1 (1.1) |
| 心電図T波逆転 | 1 (1.1) |
| 血小板数増加 | 1 (1.1) |

MedDRA/J version: 22.1

注1) 同一施設ではあるが、診療科が異なるために各々の科で個別に契約した施設があるため、施設数は診療科単位で集計した。

注2) 承認時迄の状況は、二重盲検比較試験ならびに長期投与試験をあわせて表記

③適応症〈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に伴う日中の過度の眠気〉

| | 承認時迄の状況 ^{注1)} | 使用成績調査 | 合計 |
|-----------|------------------------|--------|-------|
| 調査症例数 | 166 | 295 | 461 |
| 副作用の発現例数 | 79 | 32 | 111 |
| 副作用の発現件数 | 141 | 41 | 182 |
| 副作用の発現症例率 | 47.6% | 10.8% | 24.1% |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | |
|-------------------|-------------------|----------|----------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (4.8) | 6 (2.0) | 14 (3.0) |
| 口渇 | 4 (2.4) | 2 (0.7) | 6 (1.3) |
| 倦怠感 | 2 (1.2) | 3 (1.0) | 5 (1.1) |
| 胸痛 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 熱感 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 異常感 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 酩酊感 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 11 (6.6) | 2 (0.7) | 13 (2.8) |
| 不眠症 | 5 (3.0) | - | 5 (1.1) |
| 初期不眠症 | 3 (1.8) | 1 (0.3) | 4 (0.9) |
| 不安 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 多幸気分 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 抑うつ症状 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 早朝覚醒型不眠症 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 30 (18.1) | 14 (4.7) | 44 (9.5) |
| 頭痛 | 25 (15.1) | 11 (3.7) | 36 (7.8) |
| 浮動性めまい | 3 (1.8) | 2 (0.7) | 5 (1.1) |
| 傾眠 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 振戦 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 感覚鈍麻 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 緊張性頭痛 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 注意力障害 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 11 (6.6) | 4 (1.4) | 15 (3.3) |
| 悪心 | 2 (1.2) | 2 (0.7) | 4 (0.9) |
| 下痢 | 1 (0.6) | 2 (0.7) | 3 (0.7) |
| 腹部不快感 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 便秘 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 上腹部痛 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 2 (0.4) |
| 口内炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 胃炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 舌炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 肝胆道系障害 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 肝機能異常 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 心臓障害 | 9 (5.4) | 5 (1.7) | 14 (3.0) |
| 動悸 | 6 (3.6) | 2 (0.7) | 8 (1.7) |
| 頻脈 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 心房細動 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 2 (0.4) |
| 不整脈 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 冠動脈狭窄 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 洞停止 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 房室解離 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 血管障害 | 3 (1.8) | - | 3 (0.7) |
| 高血圧 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| ほてり | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2.4) | 2 (0.7) | 6 (1.3) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 湿性咳嗽 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| アレルギー性鼻炎 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 上気道の炎症 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| アレルギー性気管支炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 咽頭感覚鈍麻 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (3.0) | - | 5 (1.1) |
| 筋骨格硬直 | 3 (1.8) | - | 3 (0.7) |
| 背部痛 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 筋肉痛 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 頻尿 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (1.8) | 3 (1.0) | 6 (1.3) |
| 発疹 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 多汗症 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| そう痒症 | - | 3 (1.0) | 3 (0.7) |
| 円形脱毛症 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 汗疹 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (2.4) | - | 4 (0.9) |
| 食欲減退 | 4 (2.4) | - | 4 (0.9) |
| 眼障害 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| ドライアイ | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 結膜充血 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |

| | 承認時迄の状況 ^{注1)} | 使用成績調査 | 合計 |
|--------------------|------------------------|---------|----------|
| 耳および迷路障害 | 3 (1.8) | 1 (0.3) | 4 (0.9) |
| 回転性めまい | 3 (1.8) | - | 3 (0.7) |
| 感音性難聴 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (3.6) | - | 6 (1.3) |
| 上咽頭炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 帯状疱疹 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 歯肉炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 鼻炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 2 (0.4) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 過敏症 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 貧血 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 24 (14.5) | 1 (0.3) | 25 (5.4) |
| 体重減少 | 3 (1.8) | - | 3 (0.7) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4 (2.4) | - | 4 (0.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 血圧上昇 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 白血球数減少 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 心拍数増加 | - | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 収縮期血圧上昇 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 血圧低下 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 拡張期血圧上昇 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 体重増加 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 肝酵素上昇 | 3 (1.8) | - | 3 (0.7) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 2 (1.2) | - | 2 (0.4) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 血中コレステロール減少 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 心電図ST部分上昇 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| ヘマトクリット減少 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 総蛋白減少 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |
| 赤白血球減少 | 1 (0.6) | - | 1 (0.2) |

MedDRA/J version: 22.1

注1) 承認時迄の状況は、二重盲検比較試験ならびに長期投与試験をあわせて表記

2. 海外臨床試験における副作用

| 試験 | ナルコプレシー | OSAS | 計 | | ナルコプレシー | OSAS | 計 |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 評価対象例数 | 529 | 454 | 983 | 神経系障害 | 287 (54.3) | 152 (33.5) | 439 (44.7) |
| 副作用発現件数 | 1,679 | 908 | 2,587 | 頭痛 | 211 (39.9) | 98 (21.6) | 309 (31.4) |
| 副作用の種類 | 発現例数 (%) | | | 浮動性めまい | 39 (7.4) | 31 (6.8) | 70 (7.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 74 (14.0) | 54 (11.9) | 128 (13.0) | カタプレキシー | 32 (6.0) | | 32 (3.3) |
| 疲労 | 18 (3.4) | 9 (2.0) | 27 (2.7) | 傾眠 | 24 (4.5) | 7 (1.5) | 31 (3.2) |
| びくびく感 | 12 (2.3) | 12 (2.6) | 24 (2.4) | 注意力障害 | 9 (1.7) | 7 (1.5) | 16 (1.6) |
| 胸痛 | 13 (2.5) | 10 (2.2) | 23 (2.3) | 記憶障害 | 15 (2.8) | 1 (0.2) | 16 (1.6) |
| 胸部不快感 | 12 (2.3) | 6 (1.3) | 18 (1.8) | 片頭痛 | 12 (2.3) | 1 (0.2) | 13 (1.3) |
| 疼痛 | 10 (1.9) | 1 (0.2) | 11 (1.1) | 感覚鈍麻 | 9 (1.7) | 3 (0.7) | 12 (1.2) |
| 発熱 | 6 (1.1) | 1 (0.2) | 7 (0.7) | 精神運動亢進 | 6 (1.1) | 6 (1.3) | 12 (1.2) |
| 無力症 | 5 (0.9) | 1 (0.2) | 6 (0.6) | 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 10 (1.9) | 2 (0.4) | 12 (1.2) |
| 異常感 | 1 (0.2) | 4 (0.9) | 5 (0.5) | 味覚不全 | 4 (0.8) | 7 (1.5) | 11 (1.1) |
| 末梢性浮腫 | 2 (0.4) | 3 (0.7) | 5 (0.5) | ジスキネジア | 8 (1.5) | 2 (0.4) | 10 (1.0) |
| 浮腫 | 1 (0.2) | 3 (0.7) | 4 (0.4) | 錯感覚 | 7 (1.3) | 3 (0.7) | 10 (1.0) |
| 口渇 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 振戦 | 5 (0.9) | 5 (1.1) | 10 (1.0) |
| 末梢腫脹 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 緊張性頭痛 | 4 (0.8) | 2 (0.4) | 6 (0.6) |
| 悪寒 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 睡眠の質低下 | 5 (0.9) | 1 (0.2) | 6 (0.6) |
| 熱感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 手根管症候群 | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 4 (0.4) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 過眠症 | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 4 (0.4) |
| 腫脹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 平衡障害 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) |
| 嚢胞 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | アカシジア | | 3 (0.7) | 3 (0.3) |
| 顔面痛 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 健忘 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 冷感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 頭部不快感 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| 空腹 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 味覚障害 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| 注射部位炎症 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 運動障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 倦怠感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | ミオクローヌス | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 顔面腫脹 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 鎮静 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 潰瘍 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 会話障害 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 薬物耐性低下 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 失神 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 小結節 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 視野欠損 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 温度変化不耐症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 下肢静止不能症候群 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 体温変動感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 運動失調 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 精神障害 | 171 (32.3) | 125 (27.5) | 296 (30.1) | 脳血管発作 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 不安 | 40 (7.6) | 47 (10.4) | 87 (8.9) | 意識レベルの低下 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 不眠症 | 31 (5.9) | 36 (7.9) | 67 (6.8) | 体位性めまい | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 神経過敏 | 25 (4.7) | 28 (6.2) | 53 (5.4) | 顔面麻痺 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| うつ病 | 29 (5.5) | 11 (2.4) | 40 (4.1) | 蟻走感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 易刺激性 | 34 (6.4) | 6 (1.3) | 40 (4.1) | 運動過多 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 激越 | 4 (0.8) | 8 (1.8) | 12 (1.2) | 嗜眠 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 睡眠障害 | 5 (0.9) | 5 (1.1) | 10 (1.0) | 精神的機能障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 歯ざしり | 6 (1.1) | 3 (0.7) | 9 (0.9) | 末梢性ニューロパシー | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 錯乱状態 | 5 (0.9) | 4 (0.9) | 9 (0.9) | 感覚消失 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 異常な夢 | 8 (1.5) | | 8 (0.8) | 睡眠時麻痺 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 落ち着きのなさ | 2 (0.4) | 4 (0.9) | 6 (0.6) | 中毒性脳症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 緊張 | 5 (0.9) | 1 (0.2) | 6 (0.6) | 咬舌 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 過剰警戒 | 3 (0.6) | 3 (0.7) | 6 (0.6) | 胃腸障害 | 190 (35.9) | 108 (23.8) | 298 (30.3) |
| 抑うつ気分 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) | 悪心 | 73 (13.8) | 41 (9.0) | 114 (11.6) |
| 失見当識 | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 4 (0.4) | 口内乾燥 | 49 (9.3) | 19 (4.2) | 68 (6.9) |
| リビドー減退 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) | 下痢 | 37 (7.0) | 25 (5.5) | 62 (6.3) |
| 気分動揺 | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 4 (0.4) | 消化不良 | 25 (4.7) | 4 (0.9) | 29 (3.0) |
| 悪夢 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) | 腹部不快感 | 18 (3.4) | 8 (1.8) | 26 (2.6) |
| 攻撃性 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 上腹部痛 | 17 (3.2) | 8 (1.8) | 25 (2.5) |
| 初期不眠症 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 便秘 | 11 (2.1) | 11 (2.4) | 22 (2.2) |
| 中期不眠症 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 腹痛 | 7 (1.3) | 4 (0.9) | 11 (1.1) |
| 気分変化 | 3 (0.6) | 3 (0.7) | 6 (0.6) | 胃食道逆流性疾患 | 5 (0.9) | 6 (1.3) | 11 (1.1) |
| 睡眠発作 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) | 嘔吐 | 8 (1.5) | 1 (0.2) | 9 (0.9) |
| 情動障害 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) | 鼓腸 | 7 (1.3) | 1 (0.2) | 8 (0.8) |
| 入眠時幻覚 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) | 胃腸障害 | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| パーソナリティ障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 下腹部痛 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| ストレス | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 胃酸過多 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 思考異常 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) | 歯痛 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 口の錯感覚 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| 怒り | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 腹部膨満 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 無オルガズム症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 大腸炎 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 解離性障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 排便回数増加 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 不快気分 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 直腸出血 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 幻覚 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 口の感覚鈍麻 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 幻視 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 腹部圧痛 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 軽躁 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | アフタ性潰瘍 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 言葉もれ | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 呼気臭 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| リビドー消失 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 齧歯 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| パニック発作 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 嚙下障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 妄想症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | おくび | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 早漏 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 硬便 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 社会逃避行動 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 胃炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| チック | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 消化器痛 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| せつから | | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 舌炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| ディスフェミア | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 舌痛 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 大うつ病 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 血便排泄 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| ニコチン依存 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 痔核 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 適応障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 裂孔ヘルニア | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 精神活動過多 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 過敏性腸症候群 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 早朝覚醒型不眠症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) | 口唇痛 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |

| | ナルコレプシー | OSAS | 計 |
|---------------|-----------|----------|----------|
| 食道炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 口腔粘膜水疱形成 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 消化性潰瘍 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 肛門周囲痛 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 流涎過多 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 口内炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 舌潰瘍 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 大腸ポリープ | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 痔出血 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 口腔障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 胃腸音異常 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 機能的胃腸障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 肛門失禁 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 肝胆道系障害 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 肝機能異常 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 脂肪肝 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 肝腫大 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 心臓障害 | 34 (6.4) | 12 (2.6) | 46 (4.7) |
| 動悸 | 20 (3.8) | 6 (1.3) | 26 (2.6) |
| 頻脈 | 5 (0.9) | 1 (0.2) | 6 (0.6) |
| 徐脈 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 洞性徐脈 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 心室性期外収縮 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 狭心症 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 不整脈 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 上室性不整脈 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 左脚ブロック | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| うっ血性心不全 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 心拡大 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 冠動脈閉塞 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 上室性期外収縮 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 上室性頻脈 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 心粗動 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 心障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 血管障害 | 24 (4.5) | 13 (2.9) | 37 (3.8) |
| 高血圧 | 14 (2.6) | 6 (1.3) | 20 (2.0) |
| 潮紅 | 3 (0.6) | 5 (1.1) | 8 (0.8) |
| ほてり | 3 (0.6) | 3 (0.7) | 6 (0.6) |
| 起立性低血圧 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 末梢冷感 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 末梢静脈疾患 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 50 (9.5) | 44 (9.7) | 94 (9.6) |
| 呼吸困難 | 9 (1.7) | 11 (2.4) | 20 (2.0) |
| 咳嗽 | 12 (2.3) | 6 (1.3) | 18 (1.8) |
| 鼻閉 | 9 (1.7) | 6 (1.3) | 15 (1.5) |
| 口腔咽頭痛 | 6 (1.1) | 2 (0.4) | 8 (0.8) |
| 副鼻腔うっ血 | 1 (0.2) | 5 (1.1) | 6 (0.6) |
| 喘息 | 5 (0.9) | | 5 (0.5) |
| 鼻出血 | 2 (0.4) | 3 (0.7) | 5 (0.5) |
| 咽喉乾燥 | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| 鼻漏 | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 4 (0.4) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| 湿性咳嗽 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| くしゃみ | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 喘鳴 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 副鼻腔障害 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 発声障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 咯血 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 過換気 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 低換気 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 鼻乾燥 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 鼻甲介肥大 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 呼吸時疼痛 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 胸膜痛 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 肺うっ血 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 呼吸障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 咽喉絞扼感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 声帯ポリープ | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| あくび | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 拘束性肺疾患 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 夜間呼吸困難 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 気道うっ血 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| アレルギー性咳嗽 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 鼻部障害 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 気管支反応性亢進 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 63 (11.9) | 31 (6.8) | 94 (9.6) |
| 背部痛 | 11 (2.1) | 5 (1.1) | 16 (1.6) |
| 関節痛 | 9 (1.7) | 4 (0.9) | 13 (1.3) |
| 筋痙攣 | 10 (1.9) | 3 (0.7) | 13 (1.3) |
| 筋肉痛 | 9 (1.7) | 4 (0.9) | 13 (1.3) |
| 四肢痛 | 6 (1.1) | 2 (0.4) | 8 (0.8) |
| 筋緊張 | 8 (1.5) | | 8 (0.8) |

| | ナルコレプシー | OSAS | 計 |
|----------------|----------|----------|----------|
| 筋骨格痛 | 3 (0.6) | 3 (0.7) | 6 (0.6) |
| 筋力低下 | 4 (0.8) | 1 (0.2) | 5 (0.5) |
| 頸部痛 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) |
| 腱炎 | 1 (0.2) | 3 (0.7) | 4 (0.4) |
| 関節炎 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 筋骨格硬直 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 関節腫脹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 筋攣縮 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 顎痛 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 筋骨格系胸痛 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 関節障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 滑液包炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 肋軟骨炎 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 側腹部痛 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 滑液嚢腫 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 筋骨格障害 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 筋肉疲労 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 筋骨格不快感 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 四肢不快感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 脊椎すべり症 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 腎および尿路障害 | 18 (3.4) | 13 (2.9) | 31 (3.2) |
| 尿臭異常 | 4 (0.8) | 3 (0.7) | 7 (0.7) |
| 頻尿 | 4 (0.8) | 2 (0.4) | 6 (0.6) |
| 血尿 | | 3 (0.7) | 3 (0.3) |
| 腎結石症 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| 多尿 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 尿閉 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 着色尿 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 排尿困難 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 夜間頻尿 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 蛋白尿 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 尿失禁 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 尿細管間質性腎炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 精液尿 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 33 (6.2) | 19 (4.2) | 52 (5.3) |
| 多汗症 | 6 (1.1) | 5 (1.1) | 11 (1.1) |
| 発疹 | 6 (1.1) | 5 (1.1) | 11 (1.1) |
| そう痒症 | 3 (0.6) | 3 (0.7) | 6 (0.6) |
| 皮膚乾燥 | 5 (0.9) | | 5 (0.5) |
| 接触皮膚炎 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 紅斑 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 光線過敏性反応 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| ざ瘡 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 脱毛症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 皮膚炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 扁平苔癬 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 寝汗 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 油性ざ瘡 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| ばら色靴擦疹 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 乾癬 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 紅斑性皮膚疹 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 脂漏 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 皮膚障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 皮膚色素過剰 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 皮膚病変 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 皮膚潰瘍 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 皮膚のつっぱり感 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 日光黒子 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 22 (4.2) | 7 (1.5) | 29 (3.0) |
| 勃起不全 | 2 (0.4) | 4 (0.9) | 6 (0.6) |
| 無月経 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 月経困難症 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 頻発月経 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 性機能不全 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 乳房分泌 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 乳房腫瘍 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 前立腺結石 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 射精不能 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 不妊症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 月経過多 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 月経障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 月経遅延 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 月経前症候群 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 前立腺障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 前立腺腫大 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 子宮内膜肥厚 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 外陰腔そう痒症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 妊娠 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |

| | ナルコレプシー | OSAS | 計 |
|------------------------------------|----------|----------|----------|
| 代謝および栄養障害 | 37 (7.0) | 30 (6.6) | 67 (6.8) |
| 食欲減退 | 30 (5.7) | 19 (4.2) | 49 (5.0) |
| 食欲亢進 | 4 (0.8) | 1 (0.2) | 5 (0.5) |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.2) | 3 (0.7) | 4 (0.4) |
| 糖尿病 | | 3 (0.7) | 3 (0.3) |
| 脱水 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 体液貯留 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 耐糖能障害 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 高カルシウム血症 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 血液量増加症 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 多飲症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 2型糖尿病 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 内分泌障害 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 甲状腺腫 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 甲状腺腫瘍 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 眼障害 | 45 (8.5) | 14 (3.1) | 59 (6.0) |
| 霧視 | 22 (4.2) | 6 (1.3) | 28 (2.8) |
| ドライアイ | 5 (0.9) | 1 (0.2) | 6 (0.6) |
| 視力障害 | 4 (0.8) | 2 (0.4) | 6 (0.6) |
| 眼瞼痙攣 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 眼痛 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 深径の変化 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 一過性黒内障 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 白内障 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 複視 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 眼の障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 眼刺激 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 眼部腫脹 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 眼瞼下垂 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 眼充血 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 視神経乳頭辺縁不鮮明 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 羞明 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 光視症 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 網膜出血 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 硝子体浮遊物 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 眼部不快感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 眼瞼障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 網脈絡膜症 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 耳および迷路障害 | 9 (1.7) | 5 (1.1) | 14 (1.4) |
| 回転性めまい | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 5 (0.5) |
| 耳痛 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 耳鳴 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 乗物酔い | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 耳垢栓塞 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 耳不快感 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 42 (7.9) | 44 (9.7) | 86 (8.7) |
| 副鼻腔炎 | 6 (1.1) | 11 (2.4) | 17 (1.7) |
| 上咽頭炎 | 6 (1.1) | 10 (2.2) | 16 (1.6) |
| 上気道感染 | 5 (0.9) | 5 (1.1) | 10 (1.0) |
| インフルエンザ | 4 (0.8) | 5 (1.1) | 9 (0.9) |
| 気管支炎 | 4 (0.8) | 3 (0.7) | 7 (0.7) |
| 鼻炎 | 2 (0.4) | 3 (0.7) | 5 (0.5) |
| 尿路感染 | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 5 (0.5) |
| 膀胱炎 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 腎感染 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 限局性感染 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 耳感染 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 毛包炎 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 迷路炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 肺炎 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 蜂巣炎 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 眼感染 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 真菌感染 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 胃腸炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 下気道感染 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| ライム病 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| ウイルス感染 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 単径部感染 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| カンピロバクター感染 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 細菌感染 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 女性性器感染 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 気道感染 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 5 (0.5) |
| 子宮内膜癌 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 中皮腫 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 皮膚の新生物 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 下垂体腫瘍 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 口唇および口腔内癌 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |

| | ナルコレプシー | OSAS | 計 |
|-----------------------|-----------|-----------|------------|
| 免疫系障害 | 3 (0.6) | 3 (0.7) | 6 (0.6) |
| 過敏症 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 季節性アレルギー | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 免疫反応 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| ダニアレルギー | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| トレット病 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 14 (2.6) | 4 (0.9) | 18 (1.8) |
| 挫傷 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) |
| 転倒 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 交通事故 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 偶発的製品曝露 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 節足動物咬傷 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 損傷 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 頸椎骨折 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 創傷 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 熱傷 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 中毒 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 上肢骨折 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 四肢外傷性切断 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 13 (2.5) | 3 (0.7) | 16 (1.6) |
| 好酸球増加症 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) |
| リンパ節症 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 好中球減少症 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 貧血 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 白血球減少症 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| リンパ球増加症 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 血小板増加症 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 白血球障害 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 臨床検査 | 91 (17.2) | 48 (10.6) | 139 (14.1) |
| 心拍数増加 | 13 (2.5) | 9 (2.0) | 22 (2.2) |
| 血圧上昇 | 10 (1.9) | 10 (2.2) | 20 (2.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 14 (2.6) | | 14 (1.4) |
| 体重増加 | 12 (2.3) | 1 (0.2) | 13 (1.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 9 (1.7) | 3 (0.7) | 12 (1.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 8 (1.5) | 2 (0.4) | 10 (1.0) |
| 体重減少 | 4 (0.8) | 4 (0.9) | 8 (0.8) |
| 血中ブドウ糖増加 | 4 (0.8) | 3 (0.7) | 7 (0.7) |
| 肝酵素上昇 | 6 (1.1) | | 6 (0.6) |
| 尿中蛋白陽性 | 4 (0.8) | 1 (0.2) | 5 (0.5) |
| 心電図変化 | 4 (0.8) | 1 (0.2) | 5 (0.5) |
| 血中コレステロール増加 | 4 (0.8) | | 4 (0.4) |
| 好酸球数増加 | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| 心拍数不整 | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 4 (0.4) |
| 血中クレアチニン増加 | | 3 (0.7) | 3 (0.3) |
| 拡張期血圧上昇 | | 3 (0.7) | 3 (0.3) |
| 心電図異常 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| 尿中血陽性 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| 肝機能検査異常 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (0.6) | | 3 (0.3) |
| 拡張期血圧低下 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 血中尿酸増加 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 体温低下 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 心雑音 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| ヘマトクリット減少 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 白血球数減少 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 血液学的検査異常 | | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 振動検査異常 | 2 (0.4) | | 2 (0.2) |
| 血圧低下 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 収縮期血圧低下 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 血中尿酸増加 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 体温上昇 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 心音異常 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| リンパ球数増加 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 単球数増加 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 好中球数減少 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 赤血球数減少 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 尿中赤血球陽性 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 子宮頸部スミア異常 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| 尿中白血球陽性 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 大動脈雑音 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| トランスアミンアーゼ上昇 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (0.2) | | 1 (0.1) |
| QRS軸異常 | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現頻度

①適応症〈ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気〉の使用成績調査結果

| 要因 | 区分 | 発現率 | (発現例 / 対象例) | 検定結果 ¹⁾ |
|-------|--------------|--------|----------------|------------------------------|
| 性別 | 男性 | 16.3 % | (277 / 1702) | $\chi^2= 29.812$ p <0.001 |
| | 女性 | 24.5 % | (283 / 1153) | |
| | 妊娠・授乳なし | 24.5 % | (282 / 1149) | |
| | 妊娠あり | 0.0 % | (0 / 1) | |
| | 授乳あり | 0.0 % | (0 / 0) | |
| | 不明 | 33.3 % | (1 / 3) | |
| 年齢 | <15 歳 | 21.5 % | (17 / 79) | $\chi^2= 6.949$ p= 0.325 |
| | 15 歳 ≤ <25 歳 | 21.0 % | (171 / 813) | |
| | 25 歳 ≤ <35 歳 | 20.5 % | (205 / 1002) | |
| | 35 歳 ≤ <45 歳 | 19.3 % | (86 / 445) | |
| | 45 歳 ≤ <55 歳 | 17.2 % | (33 / 192) | |
| | 55 歳 ≤ <65 歳 | 15.1 % | (28 / 185) | |
| | 65 歳 ≤ | 14.6 % | (20 / 137) | |
| | 不明 | 0.0 % | (0 / 2) | |
| 受診区分 | 外来 | 19.6 % | (552 / 2816) | $\chi^2= 0.020$ p= 0.886 |
| | 入院 | 20.5 % | (8 / 39) | |
| 診断名 | ナルコレプシー | 19.2 % | (507 / 2640) | $\chi^2= 3.394$ p= 0.065 |
| | ナルコレプシー以外 | 24.4 % | (52 / 213) | |
| | 不明 | 50.0 % | (1 / 2) | |
| 罹病期間 | <1 年 | 12.9 % | (16 / 124) | $\chi^2= 7.763$ p= 0.051 |
| | 1 年 ≤ <10 年 | 18.8 % | (233 / 1241) | |
| | 10 年 ≤ <20 年 | 22.4 % | (130 / 581) | |
| | 20 年 ≤ | 21.8 % | (71 / 326) | |
| | 不明 | 18.9 % | (110 / 583) | |
| 合併症 | なし | 18.0 % | (267 / 1480) | $\chi^2= 4.954$ p= 0.026 |
| | あり | 21.4 % | (286 / 1338) | |
| | 不明 | 18.9 % | (7 / 37) | |
| 腎機能障害 | なし | 19.5 % | (479 / 2456) | $\chi^2= 2.321$ p= 0.127 |
| | あり | 35.7 % | (5 / 14) | |
| | 不明 | 19.7 % | (76 / 385) | |
| 肝機能障害 | なし | 19.1 % | (436 / 2278) | $\chi^2= 3.366$ p= 0.066 |
| | あり | 24.4 % | (51 / 209) | |
| | 不明 | 19.8 % | (73 / 368) | |

| 要因 | 区分 | 発現率 | (発現例 / 対象例) | 検定結果 ¹⁾ |
|------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|
| アレルギー素因 | なし | 17.7 % | (395 / 2226) | $\chi^2= 22.262$ p <0.001 |
| | あり | 28.2 % | (105 / 373) | |
| | 不明 | 23.4 % | (60 / 256) | |
| カタプレキシー | なし | 19.6 % | (297 / 1519) | $\chi^2= 0.001$ p= 0.964 |
| | あり | 19.6 % | (247 / 1259) | |
| | 不明 | 20.8 % | (16 / 77) | |
| HLA-DR15 | 測定なし | 19.1 % | (431 / 2257) | $\chi^2= 1.519$ p= 0.217 |
| | 測定あり | 21.6 % | (128 / 593) | |
| | 陽性 | 25.2 % | (39 / 155) | |
| | 陰性 | 20.4 % | (89 / 436) | |
| | 不明 | 0.0 % | (0 / 2) | |
| EDS に対する 前治療薬 | なし | 20.9 % | (306 / 1462) | $\chi^2= 2.981$ p= 0.084 |
| | あり | 18.3 % | (251 / 1368) | |
| | 不明 | 12.0 % | (3 / 25) | |
| | 併用薬 | 18.0 % | (213 / 1181) | $\chi^2= 2.972$ p= 0.084 |
| あり | 20.6 % | (342 / 1657) | | |
| 不明 | 29.4 % | (5 / 17) | | |
| 平均1日投与量* | 100mg 未満 | 48.9 % | (22 / 45) | $\chi^2= 25.913$ p <0.001 |
| | 100mg ≤ <200mg | 19.6 % | (270 / 1380) | |
| | 200mg 以上 | 18.4 % | (258 / 1403) | |
| | 不明 | 37.0 % | (10 / 27) | |
| 本剤投与日数** | <14 日 | 45.6 % | (57 / 125) | $\chi^2= 62.005$ p <0.001 |
| | 14 日 ≤ <28 日 | 21.6 % | (44 / 204) | |
| | 28 日 ≤ <42 日 | 23.6 % | (39 / 165) | |
| | 42 日 ≤ <56 日 | 17.4 % | (49 / 282) | |
| | 56 日 ≤ | 17.6 % | (363 / 2058) | |
| | 不明 | 38.1 % | (8 / 21) | |

※：休業期間を除いて算出

1) χ^2 検定

②適応症（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に伴う日中の過度の眠気）の特定使用成績調査結果

| | 区分 | 発現率 | (発現例 / 対象例) | 検定結果 ¹⁾ |
|--------------------------|-----------------|--------|---------------|-------------------------------|
| 性別 | 男性 | 10.7% | (28 / 261) | $\chi^2 = 0.083$ p = 0.772 |
| | 女性 | 9.1% | (3 / 33) | |
| | 妊娠・授乳なし | 6.7% | (2 / 30) | |
| | 妊娠中 | - | (0 / 0) | |
| | 授乳中 | - | (0 / 0) | |
| | 不明 | 33.3% | (1 / 3) | |
| | 不明 | 100.0% | (1 / 1) | |
| 年齢 | <15 歳 | - | (0 / 0) | $\chi^2 = 1.660$ p = 0.893 |
| | 15 歳 ≤ <25 歳 | 0.0% | (0 / 3) | |
| | 25 歳 ≤ <35 歳 | 10.0% | (2 / 20) | |
| | 35 歳 ≤ <45 歳 | 13.4% | (9 / 67) | |
| | 45 歳 ≤ <55 歳 | 9.5% | (10 / 105) | |
| | 55 歳 ≤ <65 歳 | 9.3% | (5 / 54) | |
| | 65 歳 ≤ | 14.3% | (6 / 42) | |
| | 不明 | 0.0% | (0 / 4) | |
| 受診区分 | 外来 | 10.9% | (32 / 294) | $\chi^2 = 0.122$ p = 0.726 |
| | 入院 | 0.0% | (0 / 1) | |
| 診断名 | CPAP 等療法中の OSAS | 10.8% | (32 / 295) | χ^2 : NC p : NC |
| | その他 | - | (0 / 0) | |
| BMI (kg/m ²) | <18.5 (低体重) | 0.0% | (0 / 1) | $\chi^2 = 0.463$ p = 0.793 |
| | 18.5 ≤ <25 | 12.6% | (12 / 95) | |
| | 25 ≤ (肥満) | 10.3% | (19 / 184) | |
| | 不明 | 6.7% | (1 / 15) | |
| OSAS の罹病期間 | <1 年 | 8.2% | (4 / 49) | $\chi^2 = 7.808$ p = 0.020 |
| | 1 年 ≤ <10 年 | 11.8% | (15 / 127) | |
| | 10 年 ≤ | 33.3% | (6 / 18) | |
| | 不明 | 6.9% | (7 / 101) | |
| 平均的な総睡眠時間 (1 日あたり) | <4 時間 | 0.0% | (0 / 3) | $\chi^2 = 0.685$ p = 0.876 |
| | 4 時間 ≤ <6 時間 | 13.0% | (9 / 69) | |
| | 6 時間 ≤ <8 時間 | 12.7% | (19 / 150) | |
| | 8 時間 ≤ | 9.1% | (2 / 22) | |
| | 不明 | 3.9% | (2 / 51) | |
| 合併症 ^{②)} | なし | 9.1% | (10 / 110) | $\chi^2 = 0.582$ p = 0.445 |
| | あり | 12.0% | (22 / 184) | |
| | 不明 | 0.0% | (0 / 1) | |
| 既往歴 ^{③)} | なし | 9.4% | (21 / 223) | $\chi^2 = 2.171$ p = 0.140 |
| | あり | 15.7% | (11 / 70) | |
| | 不明 | 0.0% | (0 / 2) | |
| 腎機能障害 ^{④)} | なし | 9.7% | (23 / 237) | $\chi^2 = 0.321$ p = 0.570 |
| | あり | 0.0% | (0 / 3) | |
| | 不明 | 16.4% | (9 / 55) | |
| 肝機能障害 ^{⑤)} | なし | 9.9% | (21 / 213) | $\chi^2 = 0.063$ p = 0.801 |
| | あり | 11.8% | (2 / 17) | |
| | 不明 | 13.8% | (9 / 65) | |

| | | | | |
|----------------------|----|-------|--------------|-----------------------------|
| アレルギー素 因 | なし | 10.0% | (18 / 180) | χ^2 =1.064 p =0.302 |
| | あり | 14.5% | (11 / 76) | |
| | 不明 | 7.7% | (3 / 39) | |
| EDS に 対する 前治療薬 | なし | 10.0% | (28 / 279) | χ^2 =8.802 p =0.003 |
| | あり | 40.0% | (4 / 10) | |
| | 不明 | 0.0% | (0 / 6) | |
| 併用薬 ^② | なし | 8.1% | (10 / 123) | χ^2 =1.024 p =0.311 |
| | あり | 11.8% | (18 / 152) | |
| | 不明 | 20.0% | (4 / 20) | |

注) ・心障害又はその既往歴のある患者：症状を悪化させるおそれがある。

- ・高血圧の患者：血圧を上昇させるおそれがある。
- ・うつ病、躁病、その他の精神神経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。
- ・てんかん又はその既往のある患者：痙攣域値を低下させるおそれがある。
- ・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。
- ・重篤な肝機能障害のある患者：高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがあるので、低用量から投与を開始する等慎重に投与すること。
- ・高齢者：クリアランスの低下及び Cmax、AUC が増加するので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
- ・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) χ^2 検定

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- ・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、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。
- ・発疹、そう痒、血管浮腫等の過敏症が発現した場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

クリアランスの低下及び C_{max} 、AUC が増加するので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。[「VII. 薬物動態」参照]

(解説)

- (1) 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。
- (2) 「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)。
- (3) 「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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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)

- (1) 本剤 (^{14}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。

- (2) 本剤 (^{14}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。
- (3) 「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。
- (4) 「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。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
[使用経験がない。]

(解説)

- (1) 小児等を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、小児等 (低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児) に対する安全性は確立されていないことから設定した。
- (2) 「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 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)。
- (3) 「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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。

処置：本剤に対する特異的な解毒剤は知られていない。過量投与した場合は催吐、胃内洗浄等の初期治療を行い、精神運動症状の観察、心血管系のモニタリングを行いながら、必要に応じて対症療法を行う。腹膜透析又は血液透析で除去されるかどうかは不明である。

(解説)

症状：CCDS の記載に基づき設定した。

処置：CCDS の記載に基づき設定した。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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報告されている。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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、一過性に膵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⁺、Cl⁻量及び Na⁺/K⁺比で低値、K⁺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。

(4) 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

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

LD50:50%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。

<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) 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、F₁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F₁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、摂餌量は240mg/kg/日以上群で減少がみられた。一方、F₁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F₁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、F₁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、F₁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/日以上群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、F₁出生児の死亡出生児数が50mg/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、F₁出生児の離乳後までの生後の検査及びF₂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、F₁出生児に対する無毒性量及びF₂胎児に対する無毒性量は200mg/kg/日以上とみなされた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

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。

2) がん原性

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。

3) 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。

4) 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、処方箋医薬品^{注)} 注) 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

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について
該当なし
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者などに留意すべき必須事項等）
くすりのしおり：有り、医薬品ガイド：有り
- (3) 調剤時の留意点について
「Ⅷ. 14 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

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。
2. [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こと。
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。

6. 包装

100錠、500錠(PTP)

7. 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

8. 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

9. 国際誕生年月日

1994年9月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2007年1月26日

承認番号：21900AMZ00005000

11. 薬価基準収載年月日

2007年3月16日

12. 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」

13. 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

14. 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

15. 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る。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算 コード |
|-----------------|-----------|-----------------------|---------------|
| モディオダール錠 100 mg | 117745902 | 1179047F1022 | 620004859 |

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) アルフレッサ ファーマ(株)：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に関する資料（社内資料）
- 2) アルフレッサ ファーマ(株)：ナルコレプシーを対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験に関する資料（社内資料）
- 3) アルフレッサ ファーマ(株)：特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相 D.B. 試験に関する資料（社内資料）
- 4) アルフレッサ ファーマ(株)：特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験に関する資料（社内資料）
- 5) アルフレッサ ファーマ(株)：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. 試験に関する資料（社内資料）
- 6) アルフレッサ ファーマ(株)：閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験に関する資料（社内資料）
- 7) アルフレッサ ファーマ(株)：国内第Ⅰ相単回投与時の薬物動態に関する資料（社内資料）
- 8) アルフレッサ ファーマ(株)：国内第Ⅰ相反復投与時の薬物動態に関する資料（社内資料）
- 9) Becker P.M. et al. : Neurology 54(5), 1166-1175 (2000)
- 10) Black JE, et al. : Sleep, 28(4), 464-471 (2005)
- 11) Cephalon, Inc. : 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（社内資料）
- 12) Hirshkowitz M. et al. : CNS Drugs, 21(5), 407-416 (2007)
- 13) Stahl, SM. : J Clin Psychiatry 63(7), 551-552 (2002)
- 14) Ishizuka, T. et al. : Neurosci Lett 339(2), 143-146 (2003)
- 15) Ishizuka, T. et al. : Eur J Pharmacol 578(2-3), 209-215 (2008)
- 16) Tanganelli, S. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 345(4), 461-465 (1992)
- 17) Ferraro, L. et al. : Neurosci Lett 220(1), 5-8 (1996)
- 18) Ferraro, L. et al. : Eur J Pharmacol 306(1-3), 33-39 (1996)
- 19) Cephalon, Inc. : 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(社内資料)
- 20) Cephalon, Inc. : トランスポーターに対する親和性の検討に関する資料(社内資料)
- 21) Lin, JS. et al. : Proc Natl Acad Sci U S A 93(24), 14128-14133 (1996)
- 22) Shelton, J. et al. : Sleep 18(10), 817-826 (1995)
- 23) Panckeri, KA. et al. : Sleep 19(8), 626-631 (1996)
- 24) Edgar, DM. et al. : J Pharmacol Exp Ther 283(2), 757-769 (1997)
- 25) Cephalon, Inc. : 腎機能障害患者における薬物動態に関する資料（社内資料）
- 26) Moachon, G. et al. : Can J Physiol Pharmacol 72(S001), 303 (1994)
- 27) Wong, YN. et al. : J Clin Pharmacol, 38(3), 276-282 (1998)
- 28) Cephalon, Inc. : クロミプラミン併用時の薬物動態に関する資料（社内資料）
- 29) Groezinger, M. et al. : Clin Neuropharmacol, 21(2), 127-129 (1998)

- 30)アルフレッサ ファーマ(株)：国内第 I 相食事による影響の検討に関する資料（社内資料）
- 31)Cephalon, Inc.：反復経口投与時の薬物動態に関する資料（社内資料）
- 32)Cephalon, Inc.：ヒトにおける代謝及び排泄の検討に関する資料（社内資料）
- 33)Robertson, P. et al.:Drug Metab Dispos 28(6), 664-671 (2000)
- 34)Robertson, JrP. et al.:Clin Pharmacol Ther 71(1), 46 - 56 (2002)
- 35)Le Cacheux, P. et al.:Presse Med 26(10), 466 (1997)
- 36)Robertson, JrP. et al.:J Clin Pharmacol 42(2), 205 - 214 (2002)
- 37)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, 1-18(2007)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ない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ないナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気 |

| 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

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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。

| |
|--|
| <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]</p> |
|--|

| | 分類 |
|------------------------|---------------|
| FDA:Pregnancy Category | C (2019年11月) |
| オーストラリア分類基準 | B3 (2019年11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

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等の投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りである。

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
[使用経験がない。]

| | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2015年1月) | Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. PROVIGIL is not approved in this population for any indication. |

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし