

モディオダール錠 100 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアルフレッサ ファーマ株式会社にあります。また本資料を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アルフレッサ ファーマ株式会社

モディオダール錠 100 mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に
関する情報

1.4 特許状況

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.4 特許状況

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

モディオダール錠 100 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1 はじめに.....	1
1.5.2 起源又は発見の経緯.....	5
1.5.3 開発の経緯.....	6
1.5.3.1 非臨床試験.....	6
1.5.3.2 臨床試験.....	7
1.5.3.3 規制当局によるガイダンス及び助言.....	7
1.5.3.4 臨床データパッケージ.....	10
1.5.3.5 臨床薬理に関する概括評価.....	12
1.5.3.6 有効性の概括評価.....	12
1.5.3.7 安全性の概括評価.....	16
1.5.4 ベネフィットとリスクの評価.....	18
1.5.5 効能・効果（案）及び用法・用量（案）.....	22

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
AASM	American Academy of Sleep Medicine	米国睡眠医学会
AHI	Apnea Hypopnea Index	無呼吸・低呼吸指数
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AUC _{0-∞}	Area Under the blood concentration time Curve	薬物血中濃度－時間曲線下面積
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品評価委員会
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	全般改善度
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続陽圧呼吸
DA	Dopamine	ドパミン
DAT	Dopamine Transporter	ドパミントランスポーター
EDS	Excessive Daytime Sleepiness	日中の過度の眠気
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESS	Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire	睡眠の機能的転帰に関する質問票
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
ICSD-2	The International Classification of Sleep Disorders Second Edition	睡眠障害国際診断分類第2版
IH	Idiopathic Hypersomnia	特発性過眠症
LSmean	Least Squared means	最小二乗平均
MAH	Marketing Authorization Holder	医薬品市販承認取得者
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	英国医薬品庁
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	睡眠潜時反復検査
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
NA	Noradrenaline	ノルアドレナリン
NET	Noradrenaline Transporter	ノルアドレナリントランスポーター
OA	Oral Appliance	口腔内装置
OSA	Obstructive Sleep Apnea	閉塞性睡眠時無呼吸症
OSAHS	Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party	欧州医薬品安全性監視作業部会
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
PVT	Psychomotor Vigilance Task	精神運動覚醒検査
QOL	Quality of Life	生活の質
RDI	Respiratory Disturbance Index	呼吸障害指数
RERA	Respiratory Effort Related Arousal	呼吸努力関連覚醒
SAG	Scientific Advisory Group	科学諮問委員会
SDB	Sleep Disordered Breathing	睡眠時呼吸障害
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey	健康関連 QOL 尺度
SJS	Stevens-Johnson Syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
SWSD	Shift Work Sleep Disorder	交代勤務睡眠障害

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は次のような臨床的/病態学的側面等を有する疾患である。

1) 臨床的/病態学的側面

OSAS の無呼吸は、睡眠中の上気道の虚脱が契機となって引き起こされ、「睡眠→上気道閉塞→換気努力を伴った無呼吸→低酸素血症，高炭酸ガス血症，アシドーシス，胸腔内圧の低下→覚醒→上気道の開放と過剰換気→再び睡眠」の周期を頻回に繰り返す（図 1.5.1-1）。低酸素血症，高炭酸ガス血症，アシドーシス及び胸腔内圧の低下によって，生体防御反応として交感神経活動が高まり，覚醒反応が生じる。このため二次的に睡眠の断片化と深睡眠の欠如がもたらされて睡眠不足となり，起床時の頭痛，日中の過度の眠気（EDS），記憶力・集中力の低下，疲労感などの症状を呈する。日常生活では，居眠りなどが作業中の事故などの原因となり，社会問題となることもある。

また，断続的な無呼吸は睡眠中の体内酸素不足を招き，循環機能に負荷が生じ，不整脈，高血圧，心不全等の心循環器系の障害が現れ，さらには突然死など OSAS には様々な問題が指摘されている。

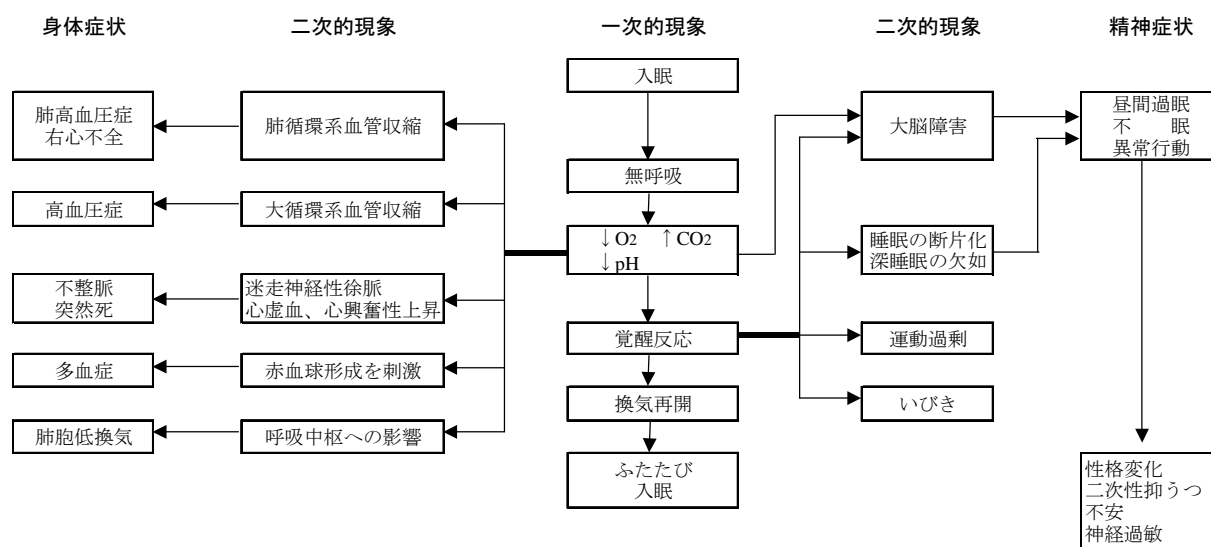


図 1.5.1-1 睡眠時無呼吸症候群の病態生理

2) 診断基準

睡眠障害国際診断分類第2版 (ICSD-2, 2005年) による OSAS の診断基準を表 1.5.1-1 に示す。

本診断基準では、昼間の眠気などの臨床症状に加え、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) により無呼吸、低呼吸あるいは呼吸努力関連覚醒 (RERA) などの呼吸イベントが1時間に5回以上あり、呼吸努力が確認される場合 (A+B+D) と、臨床症状は確認されないが、終夜 PSG により呼吸イベントが1時間に15回以上あり、呼吸努力が確認される場合 (C+D) の2つの診断基準が推奨されており、いずれも他の睡眠障害等では説明できないとされている。

表 1.5.1-1 睡眠障害国際診断分類 (2005年) による OSAS の診断基準

<p>診断基準：A+B+D 又は C+D</p> <p>A. 少なくとも以下の1項目： i. 覚醒時の睡眠発作、昼間の眠気、熟眠感欠如、倦怠感、不眠 ii. 呼吸停止、あえぎ、あるいは窒息感とともに覚醒 iii. ベッドパートナーによる大きないびき、あるいは／及び呼吸停止の報告</p> <p>B. 睡眠ポリグラフ検査による以下の所見： i. 1時間に5回以上の呼吸イベント（無呼吸、低呼吸、あるいは RERA） ii. 各呼吸イベントのすべてあるいは一部で呼吸努力が確認される（RERA の場合は食道内圧の測定が望ましい）。</p> <p>C. 睡眠ポリグラフ検査による以下の所見： i. 1時間に15回以上の呼吸イベント（無呼吸、低呼吸、あるいは RERA） ii. 各呼吸イベントのすべてあるいは一部で呼吸努力が確認される（RERA の場合は食道内圧の測定が望ましい）。</p> <p>D. 他の睡眠障害、医学的あるいは神経学的異常、治療薬や薬物と関係した異常では説明できない。</p> <p>RERA：呼吸努力関連覚醒</p>
--

一方、国内の「成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン」（2005年）では、「EDS もしくは閉塞型無呼吸に起因するさまざまな症候のいくつかを伴い、かつ無呼吸・低呼吸指数 (AHI) が5以上」とする米国睡眠医学会 (AASM, 1999年) の提唱する基準を採用している。

なお、OSAS は、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS)、閉塞性睡眠時無呼吸症 (OSA) とも呼ばれることがあるが (表 1.5.1-2)、これらは同一の疾患である。

表 1.5.1-2 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の疾患名

和名	英名	略名
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	OSAS
閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群	Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome	OSAHS
閉塞性睡眠時無呼吸症	Obstructive Sleep Apnea	OSA

3) 疫学

海外では、Young らの 3513 人の成人を対象にした調査によると、AHI が 5 以上の睡眠時呼吸障害 (SDB) は男性の 24%、女性の 9% に認められ、そのうち EDS を伴う OSAS は男性で 4%、女性で 2% であることが報告されている。国内では、粥川らの地域住民 1199 人の成人を対象とした調査によると、習慣性いびきに過眠や不眠などの睡眠障害を伴う OSAS ハイリスク群が 5.9% (男性 11.2%、女性 2%) に認められ、この調査結果から日本人全人口の 1.7% (男性 3.3%、女性 0.5%) が OSAS に罹患していると推定された。しかし、最近になり、Nakayama-Ashida らの男性就労者 322 人 (20~50 歳代) を対象とした簡易循環呼吸モニターを用いた調査の結果、呼吸障害指数 (RDI) が 15 以上の中等症及び重症の SDB は 22.3% であることが報告され、従来の日本人の推定値 (1.7%) よりも高い可能性のあることが示唆された。

4) 社会的側面

2003 年 2 月、新幹線の運転士の居眠りが原因で列車が自動停止したという事故が発生し、大きく報道され、後にその運転士は重症の OSAS と診断されて社会問題となったが、OSAS に伴う眠気が職場での作業効率の低下、交通事故、労働災害など、社会的な損失の要因となっている。

5) OSAS の治療

(1) 生活指導

肥満は OSAS の危険因子であることから、肥満を伴う OSAS 患者に対しては減量のために食事療法や運動療法などが行われる。また、睡眠不足の患者には睡眠習慣を改善するよう指導が行われる。就寝前にアルコールを摂取する習慣のある患者には、アルコールは睡眠呼吸障害を悪化させることから、過剰なアルコール摂取は控えるよう指導が行われる。

(2) 持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法

OSAS の重症度によってその治療法は異なるが、重症度の基準には AHI を用い、AHI が 5 以上 15 未満を「軽症」、15 以上 30 未満を「中等症」、30 以上を「重症」と判定される。国内では、AHI が 20 以上の中等症又は重症の患者に持続陽圧呼吸 (CPAP) 治療の保険適用が認められており、中等症以上の OSAS の標準的な治療法となっている。AHI 20 以上と設定された背景には、He らによる 385 例の OSAS 患者の予後研究から、AHI が 20 を超えると死亡率が高まるという報告がある。

CPAP 治療は、睡眠時に鼻に装着したマスクを介して気道内に陽圧の空気を送り込むことにより、吸気運動を補助して呼吸を確保する方法である (図 1.5.1-2)。CPAP 治療により、ほとんどの症例で無呼吸が改善し、眠気などの症状が消失する。ただし、CPAP 治療は対症療法であるため、継続治療が必要となる。

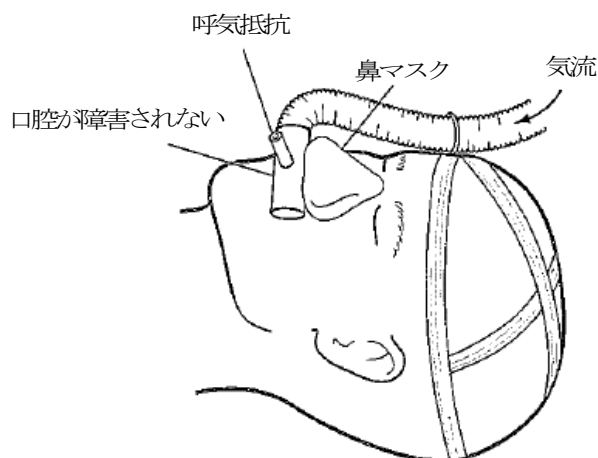


図 1.5.1-2 CPAP 療法

(3) その他の治療法

OSAS 患者の中には、CPAP 治療の保険適用基準 (AHI 20 以上) を満たさない、鼻閉等で CPAP が使用できない、又は患者が不快感などにより CPAP 治療を拒否するなどの理由により、CPAP が使用できない場合がある。この様な患者に対して、通常は口腔内装置 (OA) が適用される。OA は口腔内に器具を装着し、物理的に下顎又は舌を前方に移動させ、上気道を拡大させることにより睡眠時の無呼吸・低呼吸を改善するものであり、保険適用が認められている。適用対象は軽症又は中等症の OSAS とされ、その有効性は確立している。

一方、扁桃肥大や高度の鼻閉が OSAS の原因であると断定される場合には、扁桃摘出や鼻内手術などの外科的治療が CPAP 治療や OA 治療に先立って実施される。

このように、中等症及び重症の OSAS に対しては CPAP 治療が中心となるが、患者の状態によっては CPAP 以外の治療法 (OA, 外科的治療) が選択されることも考えられる。

なお、OSAS の薬物治療として国内では呼吸促進作用を有するアセタゾラミドが唯一承認されている。

1.5.2 起原又は発見の経緯

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

モダフィニルは国内において、2007年1月に「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」を効能として承認され、同年3月から発売している。海外では、2011年4月現在、米国、英国など31の国又は地域でナルコレプシーに伴うEDSに対する治療薬として承認されている。また、OSASに関連する効能・効果は、2001年にメキシコで承認されたのを皮切りに、同月現在までに7カ国で承認されている。なお、欧州医薬品庁（EMA）によるナルコレプシー以外の効能の削除勧告は2011年1月27日に欧州委員会で決議されている（詳細は2.5.6の8）参照）。

OSASに対する治療では、生活指導（食事療法や運動療法による体重の減量、飲酒の制限等）に加え、気道閉塞に対する治療が優先され、その原因を外科的に切除する治療法、OAの装着、CPAP治療等がある。しかしながら、CPAP等の適切な治療を行った結果、AHIが改善しているにもかかわらず、EDSを訴える患者が存在する。これらの患者で認められるEDSは、事故や日常生活における不利益の原因となり、治療が必要である。

国内では、CPAP等で治療中のOSASに伴うEDSの効能を有する薬剤はないが、EDSの治療に用いられる可能性がある薬剤として、メチルフェニデート塩酸塩及びペモリンがある。しかしこれらはいずれもドパミン神経系賦活作用が強く、交感神経系機能を亢進させる。そのため副作用として自律神経系症状（血圧上昇、心悸亢進等）の発現頻度が高く、不整脈、高血圧、心不全などを合併することが多いOSAS患者には用いられることが少なく、CPAP等の適切な治療を受けてなおEDSを訴えるOSAS患者に、有効性が高く安全に使用できる薬剤が望まれている。これらのことから、OSAS患者でCPAP等による治療後に残存するEDSに対するモダフィニルの効能を追加することは意義があると判断し、開発を開始した。

1.5.3 開発の経緯

モダフィニルは、国内において「ナルコレプシーに伴う EDS」に対する治療薬として 2007 年 1 月 26 日に製造承認された。CPAP 療法等による治療を実施中の OSAS に伴う EDS はナルコレプシーに伴う EDS と共通の主症状であることから、本剤は CPAP 療法等による治療を実施中の OSAS に伴う EDS に対しても有効であると考えられる。

1.5.3.1 非臨床試験

モダフィニルは、ナルコレプシーの承認時の薬理試験結果において、以下の知見が得られている。

- ・ ラット、サル、ナルコレプシーモデル犬、睡眠時呼吸障害モデル犬を用いた薬効薬理試験において、覚醒促進作用が認められた。
- ・ ラット、ネコ、モルモットを用いた *in vivo* 試験において、視床下部とその近傍の神経細胞が活性化され、GABA の遊離抑制作用及びヒスタミン遊離作用が認められた。
- ・ *In vitro* 試験において、DA 受容体に親和性を示さず、ドパミントランスポーター (DAT) に対する親和性は弱く、マイクロダイアリシス法を用いた試験では GABA 神経系を介した間接的な作用としてラット側坐核からの DA 遊離作用が認められた。

なお、今回の申請に際し、Cephalon 社より、主に作用機序試験に関する新たな非臨床試験、すなわち、ヒト由来の受容体及びヒト・動物由来のトランスポーターに関する *in vitro* 試験、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* 試験、ヒトの主要代謝物であるモダフィニルスルホンの薬理試験及び FDA の指示により本薬のマウスに対するがん原性を再評価するための遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験の各成績を提出する。

今回、検討した作用機序試験において、モダフィニルは、これまでの結果と同様に、DAT に弱い親和性を有することを確認した。また、*in vitro* 神経伝達物質の取込み試験でヒトニューロブラストーマ SK-N-SH 細胞のノルアドレナリントランスポーター (NET) に弱い阻害活性を示したので、2 種の遺伝子改変マウスを用いて作用発現への NA 神経系や NET の関与を検討した。これらの *in vivo* 試験で NA 神経系や NET の関与を示唆する成績は得られず、*in vitro* 試験で見られた弱い NET 阻害活性は、モダフィニルの作用発現機序の一部分に過ぎないものと推察された。なお、種々のヒト由来の受容体を用いた *in vitro* 受容体結合試験で、モダフィニルが強い親和性を示すものは見出せなかった。これらのことから、モダフィニルの覚醒促進作用機序 (標的分子) に関する直接的な新たな知見は得られなかった。

また、ラットにおいて、モダフィニルのヒトにおける主要代謝物であるモダフィニルスルホン 100 mg/kg の腹腔内投与で覚醒促進作用が認められ、モダフィニルスルホン 100 mg/kg の覚醒促進作用とモダフィニル 30 mg/kg の作用は同程度と考えられた。国内の第 I 相試験で、モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回、7 日間反復投与した時の投与 7 日目の血漿中未変化体とモダフィニルスルホンの C_{max} は、それぞれ 6.40, 1.40 μg/mL で、モダフィニルスルホンは未変化体の約 1/5 に留ま

り、また、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 100.06, 66.68 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ で、モダフィニルスルホンは未変化体の約 2/3 と小さかった。加えて、OSAS 患者を対象とした海外の第Ⅲ相試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）で、モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回、12 週間反復投与した時の投与 12 週目の血漿中未変化体とモダフィニルスルホンのトラフ濃度はそれぞれ 1.26, 0.603 $\mu\text{g/mL}$ で、モダフィニルスルホンは未変化体の約 1/2 と小さかった。これらのことから、臨床用量で代謝物として生成されるモダフィニルスルホンが覚醒促進作用に寄与する可能性は低いと推察された。

さらに、ラット及びマウスの長期がん原性試験と今回の遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験の成績から、モダフィニルのがん原性は陰性と判断された。

1.5.3.2 臨床試験

当該疾患での本剤の国内開発に先立ち、20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と治験相談を行い、臨床試験計画について助言を受けた。その後、第Ⅲ相比較対照試験としてプラセボ対照二重盲検比較試験（治験番号 AFT-801-0303）を実施し、引き続きオープンラベルでの 52 週間の長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）を実施した。20 年 月 日に、海外試験成績に加え国内でのプラセボ対照二重盲検比較試験（治験番号 AFT-801-0303）の成績及び長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）の をもとに本適応症について承認申請を行った。

20 年 月 日の機構との で、プラセボ対照二重盲検比較試験（治験番号 AFT-801-0303）での について協議した。その結果、AFT-801-0303 試験では、
、本効能を取得するためには再度検証的試験を実施する必要がある旨の見解が機構より示されたため、20 年 月 日に申請を取り下げるに至った。そこで、20 年 月 日に機構と治験相談を行った後、プラセボ対照二重盲検比較試験（治験番号 AFT-801-0305）を実施した。

1.5.3.3 規制当局によるガイダンス及び助言

に関する機構との治験相談（20 年 月 日及び 20 年 月 日）の概略について以下に記載した。

1) 20 年 月 日 治験相談

(1) 有効性の主要評価項目について

<機構の意見>

本剤の
、
、

と判断する。

ただし、

[対応]

国内検証試験における主要評価項目をESSの合計スコアとした。また、副次評価項目としてMWTを設定し、実施可能な施設で少なくとも各群20例のMWTデータを収集することとした。

(2) 有効性の副次評価項目について

<機構の意見>

について検討すること。

[対応]

QOLの評価方法であるSF-36は日本語版が作成され、標準化されていることから、有効性の副次評価項目として採用した。ただし、

(3) 投与量について

<機構の意見>

と考える。

と考える。

が望ましい。

[対応]

国内検証試験では、本剤の投与量は200 mg/日の単一用量とする。長期投与試験の実施に際しては、200 mg/日を開始用量とするが、効果不十分な場合には増量規定に従い300 mg/日まで増量し、その有効性及び安全性を検討することとした。増量規定は「治験薬が投与されてから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評価が11以上の患者で、かつ治験責任医師又は治験分担医師が増量に関して安全上問題がないと判断した場合には増量

睡眠・覚醒関連及び呼吸関連の睡眠パラメータについて検討する。

(2) 併用禁止薬について

<機構の意見>

本剤の [] を検討する必要があること等から、 [] が適切と考える。また、 [] が適切と考える。

[対応]

抗ヒスタミン薬のうち、 [] フェキソフェナジン塩酸塩のみ、一次登録日より治験期間を通じて用法・用量を変更しないことを条件に併用可能とした []。なお、全身作用を目的としない外用薬剤について、「抗ヒスタミン薬」の点鼻薬、「トリプタン系片頭痛治療薬」及び「他の治験薬」以外は併用可とした。

1.5.3.4 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 1.5.3.4-1 に、国内外の臨床試験一覧表を表 1.5.3.4-2 示す。

国内では第Ⅲ相比較対照試験としてプラセボ対照の二重盲検比較試験（治験番号 AFT-801-0303, AFT-801-0305）を実施した。また、AFT-801-0303 試験が終了しデータを固定した後、同意が得られた症例を対象に 52 週間の長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）を実施した。なお、AFT-801-0303 試験は [] ことから、参考資料とした。米国では、19 [] 年に Cephalon 社により、第Ⅱ相比較対照試験としてプラセボ対照の二重盲検比較試験（治験番号 C1538a/402/AP/US/DB）が実施された。次に米国及び英国で、20 [] 年に第Ⅲ相比較対照試験としてプラセボ対照の二重盲検比較試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）が実施された。また、この二つの比較対照試験に引き続き、それぞれ、オープンラベルの 12 週投与試験（治験番号 C1538a/402/AP/US/OL）、12 ヶ月長期投与試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/OL）が実施された。これらの試験を評価資料と位置づけ、海外の比較対照試験 2 試験（治験番号 C1538a/402/AP/US/DB, C1538a/303/AP/US-UK/DB）と国内の比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）の有効性及び安全性について比較した。また、オープンラベルの海外の 12 週投与試験（治験番号 C1538a/402/AP/US/OL）及び 12 ヶ月長期投与試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/OL）と国内長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）の有効性及び安全性について比較した。

その他、海外ではドイツ、フランス、英国でプラセボ対照の比較試験（治験番号 MOD-02, E-1030, E-1033, C1538a/407/AP/UK）が実施されたが、いずれも被験者数が少ない等の理由から参考資料

とした。

表 1.5.3.4-1 臨床データパッケージ

対象	試験の種類	海外試験		データ利用	国内試験		
		試験番号	資料区分		試験番号	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)	評価	↔ 有効性・安全性の比較	AFT-801-0305 (第Ⅲ相)	評価
			C1538a/303/AP/US-UK/DB (第Ⅲ相)	評価		AFT-801-0303 (前試験)	(参考)
			E-1033	(参考)	参考		該当試験なし
	プラセボ対照 二重盲検 交叉比較	C1538a/407/AP/UK	(参考)				
		E-1030	(参考)				
		MOD-02	(参考)				
オープンラベル試験	12週間投与	C1538a/402/AP/US/OL	評価	↔ 有効性・安全性の比較	AFT-801-0304 (長期投与)	評価	
	12ヵ月間長期投与	C1538a/303/AP/US-UK/OL	評価	↔ 有効性・安全性の比較			

表 1.5.3.4-2 臨床試験一覧表

試験番号 [資料番号]		実施国	試験デザイン	用法・用量	被験者数 (例)	投与期間	試験期間
評価資料	AFT-801-0305 [5.3.5.1-1]	日本	二重盲検 (並行) プラセボ対照	200 mg/日 1日1回, 経口	M : 52 P : 62	4週間	20■■■■~ 20■■■■
	AFT-801-0304 [5.3.5.2-1]	日本	オープンラベル	100~300 mg/日 1日1回, 経口	114	52週間	20■■■■~ 20■■■■
	C1538a/402/AP/US/DB [5.3.5.1-2]	米国	二重盲検 (並行) プラセボ対照	400 mg/日 1日1回, 経口	M : 77 P : 80	4週間	19■■■■~ 20■■■■
	C1538a/303/AP/US-UK/DB [5.3.5.1-3]	米国 英国	二重盲検 (並行) プラセボ対照	200, 400 mg/日 1日1回, 経口	400 mg : 108 200 mg : 110 P : 109	12週間	20■■■■~ 20■■■■
	C1538a/402/AP/US/OL [5.3.5.2-2]	米国	オープンラベル	200~400 mg/日 1日1回, 経口	125	12週間	19■■■■~ 20■■■■
	C1538a/303/AP/US-UK/OL [5.3.5.2-3]	米国 英国	オープンラベル	200~400 mg/日 1日1回, 経口	266	12ヵ月	20■■■■~ 20■■■■
参考資料	C1538a/407/AP/UK [5.3.5.1-4]	英国	二重盲検 (クロス オーバー) プラセボ対照	400 mg/日 1日1回, 経口	M→P : 16 P→M : 16	4週間	19■■■■~ 19■■■■
	E-1030 [5.3.5.1-5]	フランス	二重盲検 (クロス オーバー) プラセボ対照	300 mg/日 1日2回, 経口	M→P : 18 P→M : 15	4週間	20■■■■報告
	E-1033 [5.3.5.1-6]	フランス	二重盲検 (並行) プラセボ対照	300 mg/日 1日2回, 経口	M : 22 P : 27	3週間	20■■■■報告
	MOD-02 [5.3.5.1-7]	ドイツ	二重盲検 (クロス オーバー) プラセボ対照	300 mg/日 1日2回, 経口	M→P : 13 P→M : 13	2日	19■■■■~ 19■■■■
	AFT-801-0303 [5.3.5.1-8]	日本	二重盲検 (並行) プラセボ対照	200 mg/日 1日1回, 経口	M : 104 P : 111	4週間	20■■■■~ 20■■■■
	CN-0302 ^a [5.3.5.4-1]	日本	オープンラベル	100~300 mg/日 1日1回, 経口	64	52週間	20■■■■~ 20■■■■

M : モダフィニル, P : プラセボ
a : 対象疾患 ナルコレプシー

1.5.3.5 臨床薬理に関する概括評価

国内で実施した OSAS 患者を対象とした長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）において、モダフィニル 100～300 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、未変化体濃度の血漿中濃度はいずれの時期においても、わずかな変動は示すもののほぼ一定に推移し、代謝物（アシッド体、スルホン体）の血漿中濃度についても治療期を通じてほぼ一定に推移した。

一方、海外で実施された OSAS 患者を対象とした試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）で、モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体、アシッド体及びスルホン体のトラフ濃度は、4 週時に比べて 12 週時で低下する傾向が認められた。

AFT-801-304 試験の治療期 52 週時における血漿中未変化体の濃度は 1 週時とほぼ同様の値を示したことから、200mg/日維持例における有効性は 52 週を通して維持されていること、さらに海外で実施された C1538a/303/AP/US-UK/DB 試験においてモダフィニル 200mg 投与群で有効性は 4 週時から 12 週時まで維持されていることなどから、これらの血漿中未変化体濃度の低下は臨床上問題とならないと考えられる。

1.5.3.6 有効性の概括評価

1) 国内第Ⅲ相比較対照試験

国内での第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）は CPAP 治療中の OSAS 患者を対象に、多施設共同によるプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較により、本剤の 4 週間投与での有効性を検証する目的で実施した。

(1) 有効性評価項目について

① ESSの合計スコア（主要評価）

EDS に対する有効性の主要評価項目として、眠気の主観的評価尺度として国内外で広く使用されている ESS を採用した。

②MWTの平均睡眠潜時（副次的評価）

ESS 合計スコアは患者の主観に基づくため、変動幅が大きいことや眠気を過小評価する傾向にあることなど、評価の限界が指摘されており、海外では ESS などの主観的評価に加えて客観的な評価を施行することが望ましいとされている。そこで、MWT 平均睡眠潜時を副次的評価項目に採用し、ESS 合計スコアを補完することにした。ただし、MWT を実施できる医療機関は国内では極めて少ないため、実施可能な一部の医療機関に限定して実施した。

③ QOL評価（副次的評価）

OSAS 患者では強い眠気により、交通事故、職場での作業効率の低下、労働災害など、社会生活に支障を来すことが知られている。このことから QOL 評価を実施することとし、標準化が行われ国際的に広く使用されている SF-36 を採用した。

④ 夜間睡眠に及ぼす影響

本剤が日中の眠気を改善することによって、夜間睡眠（質または量）が改善される可能性や、

本剤の薬理作用により夜間に不眠が発現する可能性が考えられることから、夜間睡眠に及ぼす影響を検討するために、客観的指標として終夜 PSG の睡眠パラメータ、主観的指標として PSQI を採用した。

(2) 有効性に関する成績

本試験では無作為化された 114 例（モダフィニル 200 mg 群 52 例，プラセボ群 62 例）の全例が最大の解析対象集団（FAS）における解析の有効性評価対象例となった。ESS 合計スコアの変化について表 1.5.3.6-1 に示す。

ESS 合計スコアは、200 mg 群ではベースライン 14.27 点から最終評価時 7.75 点に、プラセボ群では 14.60 点から 12.08 点に減少した。ベースライン値を共変量とした最終評価時におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均（LSmean））は、200 mg 群-6.61 点，プラセボ群-2.44 点で、群間差は-4.17 点（95%信頼区間：-5.66～-2.69 点）であり、ESS 合計スコアは 200 mg 群でプラセボ群に比し有意に減少し（ $p < 0.001$ ，共分散分析（ANCOVA）），EDS に対する改善効果が認められた。

表 1.5.3.6-1 ESS 合計スコア（点）（FAS）

投与群	例数	ベースライン	最終評価時	変化量			変化量の差			検定 ^a
		平均値 ± SD	平均値 ± SD	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間	
200 mg	52	14.27 ± 2.67	7.75 ± 4.52	-6.61	0.55	-7.71～-5.52	-4.17	0.75	-5.66～-2.69	$p < 0.001$
プラセボ	62	14.60 ± 3.12	12.08 ± 3.93	-2.44	0.51	-3.44～-1.44				

a：投与群を要因とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA

MWTは、50例（モダフィニル200 mg群22例，プラセボ群28例）に実施された。MWT平均睡眠潜時の変化について表1.5.3.6-2に示す。

平均睡眠潜時は、200mg 群ではベースライン 13.95 分から最終評価時 16.92 分に延長し、プラセボ群では 14.33 分から 13.85 分にやや短縮した。ベースライン値を共変量とした最終評価時におけるベースラインからの変化量（LSmean）は、それぞれ 2.83 分、-0.37 分で、群間差は 3.20 分（95%信頼区間：0.84～5.56 分）であり、200 mg 群がプラセボ群に比し有意に延長し（ $p = 0.009$ ，ANCOVA），覚醒維持の延長が認められた。

表 1.5.3.6-2 MWT 平均睡眠潜時（分）

投与群	例数	ベースライン	最終評価時	変化量			変化量の差			検定 ^a
		平均値 ± SD	平均値 ± SD	LSmean	SE	95%信頼区間	LSmean	SE	95%信頼区間	
200 mg	22	13.95 ± 5.48	16.92 ± 3.22	2.83	0.88	1.06～4.59	3.20	1.17	0.84～5.56	$p = 0.009$
プラセボ	28	14.33 ± 4.55	13.85 ± 5.13	-0.37	0.78	-1.94～1.19				

a：投与群を要因とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA

SF-36 を用いた QOL 評価から、200mg 群とプラセボ群ともにベースラインの得点は 47～53

点と国民標準値に近似しており、投与後において、「体の痛み」と「心の健康」で両群間に差がみられたが、国民標準値と大きな差はなかった。

終夜PSGにおける睡眠パラメータ（AHIを含む）、PSQIの総合スコアについては、200 mg群とプラセボ群との間に大きな違いはみられず、夜間睡眠に及ぼす影響は少ないものと考えられた。

2) 海外第Ⅲ相比較対照試験との有効性比較

国内の第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）における ESS 合計スコアはモダフィニル 200 mg 群でベースライン 14.27 点から 4 週 7.75 点と 6.52 点減少しており、プラセボ群（2.52 点減少）との間に有意差がみられた（ $p < 0.001$, ANCOVA）。一方、海外の比較対照試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）における ESS 合計スコアは 200 mg 群でベースライン 15.8 点から 4 週 12.5 点と 3.2 点減少しており、プラセボ群（1.1 点減少）との間に有意差がみられた（ $p = 0.0009$, ANCOVA）。このように 200 mg 群では国内試験の方が海外試験より変化量は大きかったが、プラセボ群も同様の傾向であった。

国内の第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）における MWT 平均睡眠潜時はモダフィニル 200 mg 群でベースライン 13.95 分から 4 週 16.92 分と 2.97 分延長しており、プラセボ群（0.48 分短縮）との間に有意差がみられた（ $p = 0.009$, ANCOVA）。一方、海外の比較対照試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）における MWT 平均睡眠潜時は 200 mg 群でベースライン 13.1 分から 4 週 14.4 分と 1.20 分延長しており、プラセボ群（1.91 分短縮）との間に有意差がみられた（ $p < 0.0001$, ANCOVA）。このように、国内試験では例数が少ないものの、国内外の結果に大きな違いはみられなかった。

国内の第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）において、SF-36 の国民標準値に基づくスコアリングによる得点で下位尺度及びサマリースコアのいずれの項目でも投与前後の得点に大きな変化はみられなかった。一方、海外の比較対照試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）における SF-36 のスコアは、4 週において日常役割機能（身体）（ $p = 0.0064$, ANCOVA）、活力（ $p = 0.0027$, 同）及びサマリースコアである身体的健康度（ $p = 0.0008$, 同）でモダフィニル群（400 mg 群 +200 mg 群）がプラセボ群に比し有意に改善した。

3) 長期投与時の有効性

国内で先行の比較対照試験（治験番号 AFT-801-0303）に引き続き実施されたオープンラベルの 52 週間の長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）で、ESS 合計スコアはベースライン 14.71 点から 1 週で 8.94 点に減少し、4 週で 8.84 点、12 週で 8.03 点、28 週で 7.45 点、40 週で 7.07 点、52 週で 6.66 点と推移し、最終評価時では 7.15 点であった。また、治療期中のいずれかの時期に投与量を 200 mg/日から 300 mg/日へ増量した症例は 114 例中 41 例あり、ESS 合計スコアはベースライン 14.98 点、増量前 13.44 点、増量後 10.88 点と、増量後に 2.56 点の減少がみられ、増量効果が示唆された。

海外で先行の比較対照試験に引き続き実施されたオープンラベル 12 ヶ月長期投与試験（治験番

号 C1538a/303/AP/US-UK/OL) における ESS 合計スコアはベースライン 14.53 点, 投与 3 ヶ月 8.81 点, 6 ヶ月 9.06 点, 9 ヶ月 8.97 点, 12 ヶ月 9.48 点であり, 3 ヶ月以降ベースラインに比し 4.80 ~5.68 点減少し, その効果は 12 ヶ月までの長期間にわたり維持された。

モダフィニル長期投与時の効果について, ESS 合計スコアの変化を指標として検討した結果, 国内及び海外試験とも 12 ヶ月の長期間にわたり ESS 合計スコアの減少が維持された。また, 国内長期投与試験の結果から, 200mg/日投与で効果が不十分の場合には 300mg/日での増量効果が示唆された。

4) CPAP のコンプライアンス

国内の第Ⅲ相比較対照試験 (治験番号 AFT-801-0305) の CPAP 使用遵守率 (1 夜あたり 4 時間以上使用した日数の割合) はモダフィニル 200 mg 群で 1 週 89.73%, 4 週 91.19%, プラセボ群で 1 週 93.24%, 4 週 89.30%であり, 治療期全体では 200 mg 群 90.90%, プラセボ群 90.23%であった。1 日あたりの CPAP 平均使用時間は, 試験期間を通じてほぼ 6 時間/日の使用が確認され, AHI が増加することはなかった。国内長期投与試験 (治験番号 AFT-801-0304) の CPAP 使用遵守率は 1 週から 52 週まで 77.49~85.17%で推移し, 治療期全体では 80.89%であった。

5) 有効性概括評価のまとめ

- (1) 国内第Ⅲ相比較対照試験 (治験番号 AFT-801-0305) から, モダフィニル 200mg 投与によりプラセボと比較して主要評価項目の ESS 合計スコア (主観的評価) の有意な減少が認められ, EDS に対する本剤の有効性が検証された。また, 副次的評価項目である MWT 平均睡眠潜時 (客観的評価) の有意な延長が認められ, 主観的評価である ESS 合計スコアの結果が補完された。
- (2) 国内第Ⅲ相比較対照試験 (治験番号 AFT-801-0305) での SF-36 を用いた QOL 評価から, モダフィニル群とプラセボ群ともにベースラインの得点は 47~53 点と国民標準値に近似しており, 投与後において, 「体の痛み」と「心の健康」で両群間に差がみられたが, 国民標準値と大きな差はなかった。一方, 海外第Ⅲ相比較対照試験では「日常役割機能 (身体)」, 「活力」及び「身体的健康度」において, モダフィニル群ではプラセボ群に比し有意な得点の改善がみられた。
- (3) ESS 合計スコアについて国内 (治験番号 AFT-801-0305) と海外の第Ⅲ相比較対照試験 (治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB) の結果を比較すると, ベースラインの ESS 合計スコアは両試験間に大きな違いはなかったが, 投与後の変化量は国内試験の方が大きかった。いずれの試験でもモダフィニル群とプラセボ群との間に有意差が認められ, EDS を改善することが確認された。客観的評価である MWT 平均睡眠潜時でも国内外の試験ともにモダフィニル群とプラセボ群との間に有意差が認められた。
- (4) 国内及び海外の長期投与試験の結果から, ESS 合計スコアの減少が維持され, 長期間にわたるモダフィニルの有効性が示された。
- (5) 国内長期投与試験の結果から, 200mg/日から 300mg/日への増量効果が示唆された。

(6) 国内第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）での終夜 PSG 及び PSQI の結果から、モダフィニル群とプラセボ群で大きな差はみられなかったことから、本剤 200mg の朝 1 回投与によって夜間睡眠に大きな影響を及ぼすことはないことが示唆された。

(7) 国内の第Ⅲ相比較対照試験及び長期投与試験の結果から、本剤投与によって CPAP コンプライアンスに大きな変化はなく、第Ⅲ相比較対照試験では OSAS の重症度の指標とされる AHI も変化しなかった。

以上より、モダフィニルの 1 日 1 回 200～300 mg は CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に有効であり、その効果は長期間維持されたことから、本剤は長期投与が可能な薬剤であると考えられる。

1.5.3.7 安全性の概括評価

- 1) モダフィニル投与により最も多くみられた有害事象は頭痛であり、国内外の臨床試験で共通していた。そのほか、悪心や下痢などの胃腸障害、不眠症、不安、神経過敏などの精神障害、浮動性めまいなどの神経系障害が比較的多くみられたが、心血管障害及び呼吸器障害は少なかった。
- 2) 有害事象の程度は、国内試験ではほとんどが軽度であり、高度の症状はみられなかった。海外試験では高度の症状がみられたものの頻度は低く、ほとんどが軽度及び中等度であった。
- 3) 死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象のうち海外長期投与試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/OL）の 1 例（徐脈、失神）でモダフィニルとの因果関係は「関連があるかもしれない」と判定されたが、その他はいずれも「関連がない」又は「関連がうすい」と判定された。中止を要する有害事象は、よくみられる有害事象と共通したものが多く、頭痛、悪心、不安などであった。
- 4) 臨床検査、バイタルサイン、体重及び心電図に関しては国内外の試験とも臨床上問題となるものはなかった。
- 5) 海外の比較対照試験で 1 日用量 400 mg と 200 mg の有害事象発現頻度及び種類が大きく変わることはなかった。国内外の比較対照試験で 1 日用量 200 mg の有害事象の発現頻度を比較すると、投与期間に違いはあるが、海外試験で発現頻度が高かった。国内の長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）で 1 日用量 100～300 mg の安全性で臨床上問題となるものはなかった。また、海外の長期投与試験でも 1 日用量 200～400 mg の安全性で臨床上問題となるものはなかった。
- 6) 有害事象及び副作用の多くは投与初期に発現し、長期投与により発現頻度が高くなる事象はなく、新たにみられた事象で問題となるものはなかった。
- 7) OSAS に合併率が高いとされる高血圧の有無によって有害事象及び副作用の発現頻度に大きな違いはなかった。
- 8) CPAP 治療中の OSAS での有害事象及び副作用の発現頻度はナルコレプシーでの国内臨床試

験の場合より低かった。

9) ナルコレプシーにおける市販後調査においても OSAS での臨床試験成績と同様に、頭痛が最も多くみられ、悪心、口渇、動悸などがみられたが、乱用・依存等の報告もなく、安全性上特に問題となるものはなかった。

以上より、モダフィニルの投与によって、頭痛などの副作用が投与初期にみられる可能性があるが、臨床検査、バイタルサイン、体重及び心電図などで臨床上問題となるものはなく、安全性の観点から本剤は OSAS 患者において長期投与が可能な薬剤であると考える。

なお、モダフィニルのCPAP治療中のOSASに伴うEDSに対する開発の経緯図を図1.5.3.7-1に示す。

		試験名/治験番号
薬理	海外	ヒト由来の受容体及びヒト・動物由来のトランスポーターに関する <i>in vitro</i> 試験
		代謝物であるモダフィニルスルホンの薬理試験
		遺伝子改変マウスを用いた <i>in vivo</i> 試験
毒性	海外	遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験
臨床	海外	C1538a/402/AP/US/DB
		C1538a/402/AP/US/OL (DBから継続)
		C1538a/303/AP/US-UK/DB
		C1538a/303/AP/US-UK/OL (DBから継続)
		AFT-801-0305
	国内	AFT-801-0304
	海外 (参考)	MOD-02
		C1538a/407/AP/UK
		E-1030
		E-1033
	国内 (参考)	AFT-801-0303
	CN-0302 *	

*: 対象疾患 ナルコレプシー

図1.5.3.7-1 モダフィニルのCPAP治療中のOSASに伴うEDSにおける開発の経緯図

1.5.4 ベネフィットとリスクの評価

OSAS 患者の中には、CPAP 等の治療によって睡眠中の無呼吸・低呼吸が改善しているにもかかわらず、EDS を訴える患者が存在する。国内ではこのような EDS に対して承認効能を有する薬剤がなく、治療は行われていないのが現状である。EDS に起因する患者の社会生活上のさまざまな支障（交通事故、作業効率の低下、居眠りが原因となる職業上の不利益など）を考慮すると、CPAP 等の治療に加え EDS の治療が必要と考えられる。

このような観点から、本剤の有効性及び安全性に関する国内外の臨床試験成績に基づき、本剤のベネフィットとリスクについて以下に考察した。

1) モダフィニルは CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS を改善することが、有効性の主要評価により検証された。

国内第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）の結果、モダフィニル 200 mg 1 日朝 1 回投与により EDS の主観的評価である ESS 合計スコア（主要評価項目）はベースライン 14.27 点から最終評価時 7.75 点に減少し、変化量においてプラセボ群との間に有意差が認められた。Mitler らの基準によると、ベースラインの 14.27 点は中等度（13～16 点）の眠気と考えられ、本剤投与により 7.75 点と正常レベル（0～8 点）に減少したことは臨床上意義があると考えられる。また、ESS 合計スコアによる主観的評価を補完する目的で実施された客観的指標である MWT 平均睡眠潜時は、モダフィニル投与によりベースライン 13.95 分から最終評価時 16.92 分と 2.83 分延長したのに対し、プラセボ群では 14.33 分から 13.85 分と 0.37 分短縮し、変化量において両群間に有意差がみられた。このようにモダフィニル投与により眠気の軽減を意味する MWT 平均睡眠潜時の延長がみられ、投与後に 16.92 分と Poceta らが報告している正常レベル（15 分以上）になったことは ESS 合計スコアの正常化と同様に意義のあるものと考えられる。

海外の比較対照試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）における ESS 合計スコア、MWT 平均睡眠潜時、全般改善度（CGI-C）などの有効性に関する成績からもモダフィニルは EDS を改善することが確認されており、CPAP 等で治療中の OSAS に伴う EDS を承認効能として米国などの 7 カ国で既に発売されている。

また、AASM の OSAS 治療に関する委員会（2006 年）により、モダフィニルは CPAP 治療が有効であるにもかかわらず EDS が残存する OSAS の標準的治療薬として推奨されている。

このように、モダフィニルは CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に対して有効であり、国内初の治療薬になりうると考えられる。

2) 通常、モダフィニル 200 mg を 1 日朝 1 回投与することで CPAP 治療中の OSAS 患者の EDS に対する効果が認められる。

国内第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）の結果、モダフィニル 200 mg 1 日朝 1 回、4 週間経口投与により CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に対する有効性が検証されるとともに、安全性が確認された。本剤 200 mg の 1 日 1 回経口投与による有効性と安全性は、海外の比較対

照試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）でも確認されている。

また、国内の長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）の結果から、1日 200 mg から 300 mg への増量例は 41 例であり、ESS 合計スコア（平均値）は増量後に 2.56 点減少し、増量後に ESS 合計スコアが減少した症例は 41 例中 31 例（75.6%）であった。

このように、モダフィニル 200 mg を 1 日朝 1 回投与することで、CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に対する効果が確認された。投与は 1 日朝 1 回のみであり、コンプライアンスの向上にもつながると考える。また、200 mg 1 日 1 回投与で効果が不十分な患者では 1 日 1 回 300 mg に増量する、有害事象等のため減量が必要な患者では 1 日 1 回 100 mg に減量する、など適宜増減する必要性もあると考える。

3) モダフィニルは CPAP 治療中の OSAS において長期投与が可能な薬剤である。

OSAS での CPAP 治療は上気道の閉塞を改善し、吸気運動を補助する対症療法であるため長期間の使用が必要である。CPAP 治療を適切に行っても EDS が残存する患者がいることから、このような患者では本剤による治療も長期間に及ぶことが予想される。

国内の長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）において、CPAP 治療中の OSAS 患者にモダフィニル 100～300 mg/日を 52 週間投与した結果、有効性の評価指標である ESS 合計スコアはベースライン 14.71 点から 1 週で 8.94 点に減少し、以後ほぼ一定に推移し、52 週では 6.66 点と正常レベルまで減少した。また、安全性については 4 週間投与による比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）でのプロファイルと大きく変わるものではなく、114 例中 11 例（9.6%）が有害事象のため投与中止されたが、いずれも程度は軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。

海外での長期投与試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/OL）において、モダフィニル 200～400 mg が 12 ヶ月間投与された結果、全試験期間を通じて ESS 合計スコアの減少が維持された。また、有害事象の大部分は先行の比較対照試験でみられたものと同様であり、安全性で特に問題となるようなものはなかった。

国内外の臨床試験で有害事象の多くは投与初期に発現し、長期投与により発現頻度が高くなる事象はなく、また新たにみられた事象で問題となるものはなかった。また、OSAS で合併することが多い高血圧症に対してもモダフィニルは悪影響を及ぼすことは少なく、さらに本剤による依存性形成の可能性も低いと考えられる。

このように、モダフィニルは CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に対して長期間にわたり有効性を維持し、かつ安全性も確保できることから、長期間の投与が可能であると考えられる。

4) モダフィニルは CPAP 治療中の OSAS の QOL を改善する可能性がある。

国内第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）の結果、健康関連 QOL 尺度である SF-36 のスコアは、モダフィニル群及びプラセボ群ともにベースライン及び最終評価時で国民標準値（50 ± 10）に近似しており、大きな変化はみられなかった。

一方、海外の比較対照試験（治験番号 C1538a/303/AP/US-UK/DB）の結果、4 週時において SF-36

の下位尺度である「日常役割機能（身体）」、「活力」及びサマリースコアである「身体的健康度」で、モダフィニル群がプラセボ群に比し有意に改善した。

その他、海外比較対照試験でのFOSQで「総スコア」、「覚醒度」、「活動レベル」及び「全般的生産性」において、モダフィニル群とプラセボ群との間に有意差がみられた。また、PVTの結果から、モダフィニル群はプラセボ群に比し反応時間の中央値の有意な短縮と、過失回数の有意な減少がみられ、注意力を改善する可能性が示唆された。

これらSF-36、FOSQ及びPVTの結果から、本剤は患者のQOLの面でも改善をもたらす可能性が示唆された。

5) モダフィニル朝1回投与は夜間睡眠に影響を及ぼす可能性は低い。

国内第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）での終夜 PSG の結果、モダフィニル 200mg 投与により中途覚醒時間が減少し、中途覚醒回数、総睡眠時間、睡眠潜時及び睡眠効率（以上のパラメータは急性期不眠症で変動するもの）などに大きな変化はみられなかった。また、睡眠に関する主観的な評価尺度である PSQI の総合スコアは本剤投与により 6.3 点から 4.8 点に減少し、Doi らが報告している睡眠の良否を判定する際のカットオフ値（5.5 点）を下回った。

また、国内臨床試験における副作用としての不眠（症）は、第Ⅲ相比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）では 52 例中 2 例（3.8%）、長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）では初期不眠症及び早朝覚醒型不眠症を含め 114 例中 7 例（6.1%）にみられたが、いずれも軽度で投与中止を要するものはなかった。

このように、臨床試験でみられた不眠（症）は臨床的に問題となるものではなく、終夜 PSG 所見や PSQI 総合スコアから本剤が夜間睡眠に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

6) モダフィニルは CPAP のコンプライアンスに影響を及ぼす可能性は低い。

国内の比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）及び長期投与試験（治験番号 AFT-801-0304）においてモダフィニル投与後の CPAP のコンプライアンスを調査した結果、全試験期間に対する 1 夜あたり 4 時間以上使用した日数の割合が 80%以上であった。また、比較対照試験では試験期間を通じてほぼ 6 時間/夜の使用が確認され、AHI が増加することはなかった。

このように、本剤導入後も CPAP のコンプライアンスが維持され、同時に OSAS の気道閉塞の状態を悪化させる可能性は低いと考えられる。

7) モダフィニルの安全性に関する留意事項

- (1) 国内外の臨床試験で比較的良好にみられた副作用は、頭痛、浮動性めまいなどの神経系障害、不安、不眠症などの精神障害及び悪心、下痢などの胃腸障害であった。国内比較対照試験（治験番号 AFT-801-0305）で最も多くみられた副作用は頭痛であり、モダフィニル群で 11.5%（52 例中 6 例）に発現したが、いずれも軽度であった。すべての症例で本剤の中止を要するものはなく、いずれの症例でも継続投与中に消失しており、臨床上問題となるものはなかった。

- (2) 国内の比較対象試験（治験番号 AFT-801-0305）で合併症として高血圧が多かったが、モダフィニル投与により臨床的に問題となるものはなかった。また、心電図検査でも臨床問題となる異常所見はなかった。しかし、OSAS 患者では一般的に高血圧、心血管疾患を合併することが多いことから、現在の添付文書には心障害又はその既往歴のある患者及び高血圧の患者には慎重に投与することが記載されているが、これに加え OSAS 患者に投与する場合には基礎疾患及び合併症（高血圧、心血管疾患）の状態を定期的に確認することを記載し、注意喚起することとした。
- (3) 国内では、これまで乱用・依存が報告された症例はない。動物実験より本薬は精神依存の形成が示唆されているため、薬物依存等の既往のある患者には慎重に投与する必要がある。なお、米国 Cephalon 社の海外市販後調査（1994 年 10 月 1 日～2009 年 8 月 31 日）では、33 例の薬物乱用又は薬物依存の報告があり、うち 14 例で薬物乱用歴又は嗜癖歴をもつことが確認されている。
- (4) 本剤は OSAS の気道閉塞に対する治療薬ではないことから、CPAP 等により気道閉塞に対する治療が優先される。従って、本剤の使用に際しては他の睡眠関連疾患との鑑別診断を行った上で、3 ヶ月以上 CPAP 等による気道閉塞に対する治療が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てのみ使用するよう添付文書に追加記載し、注意喚起することとした。

以上、モダフィニルは気道閉塞の代表的な治療法である CPAP 使用中の OSAS に伴う EDS に有効であり、安全性で問題となるものはなく、本剤投与後も CPAP のコンプライアンスが維持された。また、長期投与によっても効果が持続するとともに安全性で問題となるものはなかった。従って、気道閉塞に対する CPAP 等の治療により、睡眠中の無呼吸・低呼吸が改善しているにもかかわらず EDS を訴える OSAS 患者に本剤が導入された結果、EDS が軽減されて CPAP のアドヒアランスの向上につながる可能性や、EDS に基づく患者の日常生活上のさまざまな障害（交通事故、作業効率の低下、居眠りが原因となる職業上の不利益など）が軽減される可能性が期待される。

1.5.5 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

海外（米国，英国）では CPAP の適用基準は AHI 15 以上であるのに対し，本邦の保険適用基準は AHI 20 以上であるため，AHI が 15 以上 20 未満の中等症患者では保険適用されない。また，AHI が 20 以上であっても，鼻閉等で CPAP 治療が行えない，又は不快感などにより患者が CPAP 治療を拒否する場合がある。

CPAP 治療が行えない患者に対しては，通常，OA が適用される。OA 治療は口腔内に器具を装着し，物理的に下顎突出部を矯正することで，上気道を拡大させ，睡眠時の無呼吸・低呼吸を改善するものであり，適用対象は軽症又は中等症の OSAS とされる。その有効性は確立しているが，CPAP 治療同様に OA を睡眠時に使用しているにもかかわらず EDS を訴える患者が存在する。

また，扁桃肥大や高度の鼻閉が OSAS の原因であると断定される場合には，扁桃摘出や鼻内手術などの外科的治療が実施され，必要な患者ではその術後に CPAP 治療や OA 治療が適用されることがある。

このように，中等症及び重症の OSAS に対しては CPAP 治療が中心となるが，患者又は重症度によっては CPAP 治療以外の治療法（OA 治療，外科的治療）が選択されることもある。これらの治療では手法は異なるものの，いずれも気道閉塞を改善して睡眠中の呼吸を促すことが目的である。従って CPAP 治療以外の治療が適切に行われ，気道閉塞が改善しているにもかかわらず EDS が残存する患者に対しても，本剤による治療は有用であると考ええる。

以上より，本品のベネフィットとリスクの評価を勘案し，現在承認されているモディオダール錠 100mg の効能・効果，用法・用量について，製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。今回の申請に際しての追加・改訂部分を下線で示す。

■効能・効果（案）

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

・ナルコレプシー

・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・効果に関連する使用上の注意>

1. 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診断分類(ICSD)などの診断基準に基づいてナルコレプシーと確定診断された患者を対象とすること。

（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。

2. 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、反復睡眠潜時試験（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に対する効果は認められていない。

■用法・用量（案）

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・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。

モディオダール錠 100 mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況

モダフィニルは、1992年にフランスにおいてナルコレプシー及び特発性過眠症の治療薬として承認されたのを皮切りに、2011年4月現在31の国又は地域で承認されている。表1.6-1に2011年4月時点の各国における使用状況を承認年月日の早い順にまとめた。

今回申請した追加効能である閉塞性睡眠時無呼吸症候群に関連する効能・効果は、2001年にメキシコで承認されたのを皮切りに、2011年4月現在7カ国で承認されている。

なお、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）によるナルコレプシー以外の効能の削除勧告は2011年1月27日に欧州委員会で決議されている。

表1.6-2～5にフランス、米国、英国及びドイツにおける効能・効果及び用法・用量をまとめ、別紙1にフランスの添付文書の翻訳と原文を、別紙2に米国の添付文書の原文を、別紙3に英国の添付文書の原文を、別紙4にドイツの添付文書の翻訳と原文を示す。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況（1/8）

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
フランス	Modiodal	1992.6.24	1994.9	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、特発性過眠症 ¹⁾
		2004.6.3		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、特発性過眠症 ¹⁾ 、覚醒を誘導する呼吸の乱れを矯正するために、睡眠時に持続的・機械的な処置（鼻腔単独又は鼻腔と口腔の両経路による持続的陽圧（CPAP））が技術的に正しく施されているにもかかわらず、又は非常に稀なケースであるが、下顎突出部の矯正や両側上顎の突出部に外科的な処置が施されているにもかかわらず、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群（OSAHS）に関連した残存する日中の過度の眠気が認められる場合の治療 ¹⁾ 。
		2011.1.27		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	1997.7.2	2000.6	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

1) ナルコレプシー以外の効能・効果は、2011年1月27日付けで削除。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況 (2/8)

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
ポルトガル	Modiodal	1997.9.10	1998.2	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
		2011.1.27		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
ベルギー	Provigil	1997.7.16	2000.6	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
スペイン	Modiodal	1997.9.10	1998.2	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
		2011.1.27		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
英国	Provigil	1997.10.14	1998.3	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
		2002.12.3	2002.12	ナルコレプシー及び閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気 ¹⁾
		2004.4.1	2004.4	ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群及び中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害を含む慢性の病的な状態を有する過度の眠気 ¹⁾
		2006.5.22	2006.5	以下の状態を有する過度の眠気： ・ナルコレプシー、 ・閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) ¹⁾ ・中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害 (SWSD) ¹⁾
		2011.1.27		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
オランダ	Modiodal	1997.11.13	2000.8	ナルコレプシー
		2011.1.27		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
デンマーク	Modiodal	1997.11.24	1999.5	カタプレキシーのあるなしにかかわらずない既知のナルコレプシー
		2011.1.27		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

1) ナルコレプシー以外の効能・効果は、2011年1月27日付けで削除。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況 (3/8)

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
ドイツ	Vigil	1998.2.18	1998.11	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
		2003.9.23	2003.10	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 適切な CPAP 治療にもかかわらず日中の過度の眠気を伴う中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 ¹⁾
		2005.8.19	2005.9	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 適切な CPAP 治療にもかかわらず日中の過度の眠気を伴う中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 ¹⁾ 他の睡眠衛生的処置によって十分な改善が見られない、夜間交代勤務を行う患者における、過度の眠気を伴う中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害 ¹⁾
		2011.1.27		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	1998.5.1	1999.1	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
		2003.9.19	2003.11	ナルコレプシー及び閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気 ¹⁾
		2005.7.6		ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群及び中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害を含む慢性の病的な状態を有する過度の眠気 ¹⁾
		2011.1.27		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

1) ナルコレプシー以外の効能・効果は、2011年1月27日付けで削除。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況 (4/8)

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
ギリシャ	Modiodal	1998.5.11	1999.9	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
		2008.6.30		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 (OSAHS) の治療 ¹⁾ 中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害 (SWSD) の治療 ¹⁾
		2011.1.27		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
オーストリア	Modasomil	1998.8.5	1998.11	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
		2004.5.3		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又は閉塞性睡眠時無呼吸症に伴う日中の過度の眠気の治療 ¹⁾
		2006.3.14		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症又は中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害に伴う日中の過度の眠気の治療 ¹⁾
		2011.1.27		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
米国	Provigil	1998.12.24	1999.2	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
		2004.1.23	2004.2	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

1) ナルコレプシー以外の効能・効果は、2011年1月27日付で削除。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況 (5/8)

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
チェコ	Vigil	1999.2.7	2000.3	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
		2006.10.18		以下の慢性の病的な状態を有する過度の日中の眠気 ・ナルコレプシー ・閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) ¹⁾ ・中等度から重度の交代勤務睡眠障害 (SWSD) ¹⁾
		2011.1.27		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
カナダ	Alertec	1999.2.26	1999.5	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
		2005.6.21		ナルコレプシー及び閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) に伴う過度の眠気
		2006.2.14		ナルコレプシー, 閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) 及び交代勤務睡眠障害 (SWSD) に伴う過度の眠気
イタリア	Provigil	2000.3.6	2000.6.14	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
		2006.7.23		ナルコレプシー及び閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) ¹⁾ 閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群患者における適切な C-PAP 使用との併用のみ有用であると示されている、モダフィニルによる症状の治療 ¹⁾ モダフィニルはこれらの状態による日中の過度の眠気に対して有効である
		2011.1.27		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

1) ナルコレプシー以外の効能・効果は、2011年1月27日付けで削除。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況 (6/8)

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
スイス	Monatomic	2000.6.20	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
		2004.7.1	2004.7	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 適切な CPAP 治療にもかかわらず日中の過度の眠気を伴う中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群
キプロス	Modiodal	2000.7.5	2000.10	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
		2008.9.4		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 閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) の治療 ¹⁾ 中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害 (SWSD) の治療 ¹⁾
		2011.1.27	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	
スロバキア	Vigil	2000.7.21	2004.10	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、特発性病的傾眠 ¹⁾
		2005.10.19		以下の慢性の病的な状態を有する過度の日中の眠気 ・ナルコレプシー ・閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) ¹⁾ ・交代勤務睡眠障害 (SWSD) ¹⁾
		2011.1.27	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	
アイスランド	Modiodal	2000.12.5	2002.3	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
ニュージーランド	Modavigil	2001.8.16	2002.10	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
		2006.8.17		ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群及びび中等度から重度の慢性交代勤務睡眠障害を含む慢性病的状態に伴う過度の眠気の治療

1) ナルコレプシー以外の効能・効果は、2011年1月27日付で削除。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況 (7/8)

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
スウェーデン	Modiodal	2001.10.5	2002.1	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, 特発性過眠症 ¹⁾
		2011.1.27		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
メキシコ	Modiodal	2001.11.1	2002.7	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気, 特発性過眠症, 注意欠陥多動性障害, 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	2001.12.31	2003.1	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
		2008.4.29		ナルコレプシー (カタプレキシーのあるなしにかかわらずない), 過眠症の他の原因を除いた特発性過眠症, 閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS) 及び交代勤務睡眠障害 (SWSD) に伴う過度の眠気を有する患者の眠気の改善
韓国	Provigil	2002.5.2	2003.1	ナルコレプシーと関連した日中の過度の眠気
		2004.12.24		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を有する患者の眠気の改善
		2011.2.21		成人におけるナルコレプシーに伴う過度の眠気を有する患者の眠気の改善
オーストラリア	Modavigil	2002.7.2	2002.11	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
		2007.3.26		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
ノルウェー	Modiodal	2003.1.13	2003.6	ナルコレプシー, 特発性過眠症 ¹⁾
		2011.1.27		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

1) ナルコレプシー以外の効能・効果は、2011年1月27日付けで削除。

表 1.6-1 モダフィニルの外国における使用状況 (8/8)

国名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
トルコ	Modiodal	2003.4.30	2003.7	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，特発性過眠症
		2008.2.5		ナルコレプシー，特発性過眠症，閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群（OSAHS）及び軽度から重度の慢性交代勤務睡眠障害（SWSD）に伴う過度の眠気の傾向を有する患者の眠気の改善
		2010.12.2		ナルコレプシーに伴う過度の眠気の治療
南アフリカ	Provigil	2003.7.25	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	2005.2.24	2005	ナルコレプシーによる日中の過度の眠気を伴う患者の眠気の改善
ブラジル	Vigil	2010.12.20	未発売	ナルコレプシーに伴う過度の眠気の治療

表 1.6-2 フランスにおける効能・効果及び用法・用量

<p>効能・効果</p>	<p>MODIODAL は、カタプレキシール合併の有無を問わず、ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気の治療に適している。 過度の眠気は、覚醒が困難で、しかも不適切な状況での入眠発現増加があることと定義されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>治療は、当該疾患の治療に関する適切な専門的知識を有する医師自身が、又はその監視下に開始しなければならない（第 4.1 項参照）。 ナルコレプシーは、睡眠障害の国際分類（ICSD2、睡眠障害の国際分類）に従って診断しなければならない。 患者追跡及び治療の必要性に関する定期的臨床再評価を実施しなければならない。</p> <p><u>用量</u> 推奨初期量は 1 日 200 mg である。総 1 日量は、医師の判断又は患者の反応に応じて、朝 1 回投与するか又は 2 回に分けて朝と昼に投与しなければならない。 モダフィニル 200 mg の初期量では不十分な患者には 1 日量を 400 mg まで増量でき、1 日 1 回投与するか又は 2 回に分けて投与する。</p> <p><u>長期使用</u> モダフィニルの長期有効性（9 週間超）は未評価であるため、モダフィニルを長期処方する場合、個々の患者でモダフィニルの長期使用を定期的に再評価しなければならない。</p> <p><u>腎機能不全</u> 腎機能不全患者における用量の安全性及び有効性については十分なデータが存在しない（第 5.2 項参照）。</p> <p><u>肝機能不全</u> 重症肝機能不全患者では用量を半減しなければならない（第 5.2 項参照）。</p> <p><u>高齢者</u> 高齢患者におけるモダフィニル使用については利用可能なデータがわずかしか存在しない。クリアランスが低い可能性があり全身曝露量が高いことを考慮し、65 歳以上の患者では 100 mg の 1 日量から開始することが推奨される。</p> <p><u>小児集団</u> モダフィニルは 18 歳未満の小児には使用してはならない。なぜなら、この集団では重篤な副作用の危険性があり、比較対照試験で有効性が証明されていないからである（第 4.4 項参照）。</p> <p><u>投与方法</u> 経口経路。本錠剤はそのままの形で服薬しなければならない。</p>

表 1.6-3 米国における効能・効果及び用法・用量

効能・効果	<p>PROVIGILはナルコレプシー，閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群，交替勤務睡眠障害に伴う過剰な眠気がある成人患者に対して覚醒状態を改善する目的で適応される。</p> <p>OSAでは，潜在する閉塞に対する標準的治療法の補助剤として適応される．持続性気道陽圧法（CPAP）が患者に選択された治療である場合には，PROVIGIL投与を開始する前に，十分な時間をかけてCPAPによる治療に最大限の努力を払うべきである．CPAPとともに補助的にPROVIGILを使用する場合には，CPAPを奨励し，CPAP遵守を定期的に評価することが必要である。</p> <p>いかなる場合でも，潜在する睡眠障害の診断ならびに治療に細心の注意を払うことが最も重要なことである．処方医は，過剰な眠気をもたらす睡眠障害が複数ある患者もいることを認識しなければならない。</p> <p>モダフィニルの長期使用（ナルコレプシー臨床試験では9週を超える，OSA及びSWSD臨床試験では12週を超える）における有効性については，プラセボ比較対照試験による組織的な評価はなされていない．ナルコレプシー，OSA，またはSWSD患者にPROVIGILを長期間にわたり処方することを決めた医師は，個々の患者に対して長期投与の有用性を定期的に再評価する必要がある。</p>
用法・用量	<p>PROVIGILは200mgを1日1回朝服用する。</p> <p>ナルコレプシー，OSA患者には，朝1回服用させる。</p> <p>SWSD患者には，交替勤務が始まる約1時間前に服用させる。</p> <p>400mg/日までの用量の1日1回投与の忍容性は良好であるが，この用量が200mg投与時以上の効果が得られるという明らかな根拠は得られていない。</p> <p>全般的な考慮</p> <p>トリアゾラム，シクロスポリンなどのCYP3A4の基質である薬剤と併用する場合には，用量調整を考慮すべきである。</p> <p>ジアゼパム，プロプラノロール，フェニトイン（CYP2C9によっても代謝される），S-メフェニトインのように主としてCYP2C19による代謝を受けて消失する薬剤は，PROVIGILと併用すると消失時間が延長される可能性があるため，用量の減量および毒性モニタリングが必要である。</p> <p>重症の肝障害患者では，肝機能が正常な患者での推奨用量の2分の1に減量すること。</p> <p>重症の腎障害患者での安全量と有効量を定めるには十分な情報はない。</p> <p>高齢者においては，PROVIGILとその代謝物の排泄は加齢とともに減少する可能性がある．したがって，高齢者においては，低用量を用いるべきである。</p>

表 1.6-4 英国における効能・効果及び用法・用量

<p>効能・効果</p>	<p>Provigil は成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う過度の眠気の治療に適応される。 過度の眠気とは、覚醒の維持が困難で、不適切な状況で睡眠におちることが増えることと定義される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>治療は、関連のある睡眠障害について適切な知識を持つ医師が開始するか、またはその監督下で開始すること。 ナルコレプシーの診断は睡眠障害国際分類 (ICSD2) のガイドラインに従うこと。患者のモニタリング及び治療の必要性の臨床評価は定期的実施すること。</p> <p><u>用量</u> 推奨される1日の開始用量は200mgである。1日の総投与量は、医師の患者評価や患者の反応に応じ、朝1回または朝昼の2回で投与することが可能である。 初期投与量200mgで効果不十分な患者には、1回または2回分割で400mgまで増量することが可能である。</p> <p><u>長期使用</u> モダフィニルの長期使用(9週を超える)の有効性は評価されていないので、処方期間を延長する際は個々の患者ごとに長期使用の再評価を定期的実施すること。</p> <p><u>腎障害の患者</u> 腎障害患者における安全で有効な投与量を決定するための十分な情報はない。</p> <p><u>肝障害の患者</u> 重度の肝障害の患者には半量を投与すること。</p> <p><u>高齢者</u> 高齢者へのモダフィニル使用に関しては入手可能なデータが少ない。クリアランスが低いこと及び全身的な暴露量が増加することを考慮して、65歳を超える患者は1日100mgからの治療開始を推奨する。</p> <p><u>小児</u> 安全性と有効性の関係から、18歳未満の小児にモダフィニルを使用しないこと。</p> <p><u>投与方法</u> 経口使用。錠剤は嚙まずに飲み込むこと。</p>

表 1.6-5 ドイツにおける効能・効果及び用法・用量

<p>効能・効果</p>	<p>Vigil 錠は、カタプレキシー合併の有無を問わず、ナルコレプシーに伴う過度の眠気の治療に適している。 過度の眠気は、覚醒状態の維持が困難で、しかも不適切な状況での睡眠傾向があることと定義されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>治療は、当該疾患に関する適切な専門的知識を有する医師自身が又はその監視管理下に開始すべきである (4.1 項参照)。 ナルコレプシーは、ガイドライン「睡眠障害の国際分類」(ICSD2)に従って診断すべきである。 患者モニタリング及び治療の必要性に関する臨床評価を定期的に検討すべきである。</p> <p><u>用量</u> 治療開始時の推奨 1 日量は 200 mg である。総 1 日量は、医師による患者の評価又は患者の反応に応じて、朝 1 回投与するか又は 2 分割 (午前及び昼) して投与できる。 200 mg の初期量が不十分な患者では 1 日量を 400 mg まで増量でき、1 日 1 回投与するか又は 2 分割して投与する。</p> <p><u>長期療法</u> モダフィニルの長期有効性 (9 週間超) は検討されていない。したがって、モダフィニルを長期処方する医師は、個々の患者で長期療法を定期的に検証すべきである。</p> <p><u>腎機能障害患者</u> 腎機能障害患者における用量の安全性及び有効性については十分な情報が存在しない (5.2 項参照)。</p> <p><u>肝機能障害患者</u> 重症肝機能障害患者では用量を半減すべきである (5.2 項参照)。</p> <p><u>高齢患者</u> 高齢患者におけるモダフィニル使用については十分なデータが存在しない。クリアランスが低い可能性があり全身アベイラビリティーが高いことを考慮し、65 歳以上の患者では 100 mg の 1 日量から開始することが推奨される。</p> <p><u>小児及び青少年</u> モダフィニルは、18 歳未満の小児では安全性及び有効性が疑われるため使用してはならない (4.4 項参照)。</p> <p><u>用法</u> 経口投与。本錠剤はそのままの形で嚥下服用する。</p>

別紙 1 フランスの添付文書の翻訳と原文

別添 I

製品概要

1. 医薬品の名称

MODIODAL 100 mg 錠

2. 成分及び含量

1 錠中にモダフィニル 100 mg が含有される。

添加物：1 錠中に乳糖 71.75 mg が含有される。

他の全成分の一覧表については第 6.1 項参照。

3. 剤形

錠剤

白から灰白色の楕円錠で片側に「100」と刻印されている。

4. 臨床データ

4.1. 効能・効果

MODIODAL は、カタプレキシー合併の有無を問わず、ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気の治療に適している。

過度の眠気は、覚醒が困難で、しかも不適切な状況での入眠発現増加があることと定義されている。

4.2. 用量・用法

治療は、当該疾患の治療に関する適切な専門的知識を有する医師自身が、又はその監視下に開始しなければならない（第 4.1 項参照）。

ナルコレプシーは、睡眠障害の国際分類（ICSD2、睡眠障害の国際分類）に従って診断しなければならない。

患者追跡及び治療の必要性に関する定期的臨床再評価を実施しなければならない。

用量

推奨初期量は 1 日 200 mg である。総 1 日量は、医師の判断又は患者の反応に応じて、朝 1 回投与するか又は 2 回に分けて朝と昼に投与しなければならない。

モダフィニル 200 mg の初期量では不十分な患者には 1 日量を 400 mg まで増量でき、1 日 1 回投与するか又は 2 回に分けて投与する。

長期使用

モダフィニルの長期有効性（9 週間超）は未評価であるため、モダフィニルを長期処方する場合、個々の患者でモダフィニルの長期使用を定期的に再評価しなければならない。

腎機能不全

腎機能不全患者における用量の安全性及び有効性については十分なデータが存在しない（第 5.2 項参照）。

肝機能不全

重症肝機能不全患者では用量を半減しなければならない（第 5.2 項参照）。

高齢者

高齢患者におけるモダフィニル使用については利用可能なデータがわずかしき存在しない。クリアランスが低い可能性があり全身曝露量が高いことを考慮し、65 歳以上の患者では 100 mg の 1 日量から開始することが推奨される。

小児集団

モダフィニルは 18 歳未満の小児には使用してはならない。なぜなら、この集団では重篤な副作用の危険性があり、比較対照試験で有効性が証明されていないからである（第 4.4 項参照）。

投与方法

経口経路。本錠剤はそのままの形で服薬しなければならない。

4.3. 禁忌

有効成分又は添加物に対する過敏症。

不整脈を有する患者におけるコントロールされていない中等症から重症の高血圧。

4.4. 警告及び使用上の注意

睡眠障害の診断

モダフィニルは、診断基準 ICSD に従ってナルコレプシーが診断された患者のみに、過度の睡眠について詳細に検査した後に使用しなければならない。この検査では一般に既往歴

調査と検査室におけるポリグラフ検査を行い、さらに、過度の眠気に他の原因が存在しないことを確認しなければならない。

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS症候群）を含む重大な皮膚反応

モダフィニルについては治療開始から 1～5 週間後に入院及び投与中止を必要とした重大な皮膚疹の症例が報告されている。長期使用（例えば 3 カ月）後でも孤立症例が報告された。臨床試験で、投与中止を招いた重大な症例を含む皮膚反応の発現率は小児集団（17 歳未満）では約 0.8%（1,585 例中 13 例）であった。成人患者を対象とした臨床試験では重大な皮膚反応の報告はなかった（4264 例中 0 例）。**皮膚反応の最初の徴候が発現した場合ただちにモダフィニルの投与を中止しなければならない、投与を再開してはならない**（第 4.8 項参照）。

上市後に、スティーブンス・ジョンソン症候群(SSJ)、中毒性表皮壊死融解症(NET)、及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS 症候群）を含む重大な又は生命を脅かす皮膚反応症例が成人及び小児においてまれに報告されている。

小児集団

小児における比較対照臨床試験においてモダフィニルの安全性及び有効性は確立されていない。重大な過敏性皮膚反応及び精神系副作用のリスクを考慮すれば、この集団におけるモダフィニルの使用は勧められない。

多臓器過敏反応

上市後に少なくとも 1 例の致命的症例を含む多臓器過敏反応が報告され、モダフィニル投与開始と密接な時間的關係で発現した。

報告された症例数は少ないが、多臓器過敏反応は入院又は致命的予後を招く可能性がある。モダフィニルと関連する多臓器過敏反応の発現リスク又は重症度を予測できることが知られている因子は存在しない。報告された徴候及び症状は多様であった。患者は特に発熱及び皮膚疹を示し、他の臓器障害を伴う。他の随伴症状には心筋炎、肝炎、肝機能検査異常、血液学的検査異常（例えば好酸球増加症、白血球減少症、血小板減少症）、そう痒症及び無力症などが含まれる。

多臓器過敏反応の病型は多様であるため、本書に記載されていない他の臓器関連症状及び徴候が発現することもある。

多臓器過敏反応が疑われる場合、モダフィニルを中断しなければならない。

精神障害

各用量調整時及び治療期間中に定期的に患者を検査して精神障害の発現又は既存精神障害の悪化（以下及び第 4.8 項参照）の有無を調べることを望ましい。モダフィニル投与と関連する精神症状が発現した場合、投与を最終的に中止しなければならない。モダフィニルは、精神病、鬱病、躁病、不安障害、興奮性亢進、不眠又は薬物嗜好を含む精神障害の既往歴がある患者では特に慎重に使用することが望ましい（下記参照）。

不安

モダフィニル使用は不安障害の発現又は悪化と関連する可能性がある。顕著な不安を有する患者へのモダフィニル投与は専門施設のみで行うべきである。

自殺企図

モダフィニル療法を受けている患者で自殺企図（自殺未遂及び自殺念慮を含む）が報告されている。したがって、モダフィニル療法を受けている患者は自殺企図の発現又は悪化に関して注意深く監視すべきである。これらの症状がモダフィニルと関連して発現した場合、投与を中止しなければならない。

精神病症状又は躁病症状

モダフィニルは精神病症状又は躁病症状（幻覚、妄想、興奮状態又は躁病を含む）の発現又は悪化と関連がある。モダフィニル療法を受けている患者は精神病症状又は躁病症状の発現又は悪化に関して注意深く監視すべきである。精神病症状又は躁病症状が発現した場合、モダフィニルの中止が必要になることがある。

双極性障害

双極性障害の患者にモダフィニルを使用する場合は注意が必要である。なぜなら、これら患者では混合/躁病エピソードが発現するリスクが存在するからである。

攻撃的又は敵対的行動

モダフィニルは攻撃的又は敵対的行動を誘発する可能性がある。モダフィニル療法を受けている患者は攻撃的又は敵対的行動の発現に関して注意深く監視すべきである。症状が発現した場合、モダフィニルの投与中止が必要になることがある。

心血管系リスク

すべての患者でモダフィニル療法開始前に心電図検査を実施することが望ましい。異常所見が認められた患者では、モダフィニルによる治療を検討する前に専門医が追加検査及び

治療を行うべきである。

モダフィニル療法を受けている患者では動脈血圧及び心拍数を定期的に監視しなければならない。不整脈又は中等症から重症の高血圧を発症した患者ではモダフィニル投与を中止すべきでありこれらが適切に評価・治療されるまでは再開してはならない。

左室肥大又は肺性心の既往歴を有する患者、ならびに僧帽弁逸脱を有し、以前に中枢神経系刺激薬を使用した際に僧帽弁逸脱症候群が発現した患者ではモダフィニル療法は勧められない。この症候群は虚血性心電図異常、胸痛又は不整脈として現れる。

不眠症

モダフィニルは覚醒状態を促進するため、不眠症の徴候に留意すべきである。

睡眠衛生の維持

モダフィニル療法は睡眠に代わるものではなく、睡眠衛生を維持すべきである旨を患者に助言しておくことが望ましい。良好な睡眠衛生を維持するための手段としてカフェイン消費量の評価も含まれる。

ステロイド避妊薬を使用している患者

妊娠可能年齢の女性はモダフィニル投与開始前に避妊法を開始しておかなければならない。ステロイド避妊薬の有効性はモダフィニル併用によって影響を受ける可能性があるため、モダフィニル療法中及びその終了後少なくとも2カ月は他の避妊法の使用又は併用が望ましい（ステロイド避妊薬との相互作用の可能性については第4.5項参照）。

乱用、誤用、規定外使用

試験によりモダフィニルに依存症の危険性があることが認められたため、長期使用では依存症の可能性のあることを完全に否定できない。

アルコール乱用、医薬品乱用又は薬物嗜好の既往歴がある患者にモダフィニルを投与する場合は慎重さが必要である。

乳糖不耐症

本剤は乳糖を含有する。遺伝性のガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠損症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症候群（まれな遺伝性疾患）の患者では本剤の使用は勧められない。

スポーツ選手

スポーツ選手には、本剤がドーピング検査の際に行われる試験で陽性反応を誘発する可能性のある主成分を含有するという事実に留意させる。

4.5. 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用

CYP3A4/5 活性誘導を介してモダフィニル自体の代謝が促進される可能性があるが、この作用は顕著ではなく、臨床に影響を及ぼす可能性は低いと思われる。

抗てんかん薬：

カルバマゼピンやフェノバルビタールなどの強力なシトクロム P450 活性誘導物質の併用によって血漿中モダフィニル濃度が低下する可能性がある。モダフィニルの CYP2C19 阻害作用及び CYP2C9 阻害作用のためモダフィニル併用によってフェニトインのクリアランスが低下する可能性がある。フェニトイン毒性の徴候を追跡しなければならず、モダフィニル療法の開始時又は中止時に血漿中フェニトイン濃度の反復測定を行うことが望ましい。

ステロイド避妊薬：

モダフィニルの CYP3A4/5 誘導によりステロイド避妊薬の有効性が低下する可能性がある。モダフィニル療法を受けている患者では代替え/併用避妊法が推奨される。有効に避妊するためには、これら避妊法をモダフィニル中止後さらに 2 カ月間用いる必要がある。

抗うつ薬：

多数の三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬は CYP2D6 によって強く代謝される。CYP2D6 欠乏患者（白人集団の約 10%）では、正常者の場合は副次的な CYP2C19 系代謝経路が重要な位置を占める。モダフィニルは CYP2C19 を阻害する可能性があるため、これら患者には低量の抗うつ薬を投与する必要がある。

抗凝固薬：

モダフィニルによる CYP2C9 活性阻害のため、モダフィニルと併用投与ではワルファリンのクリアランスが低下する可能性がある。モダフィニル投与開始後 2 カ月間及び用量調整後はプロトロンビン時間を定期的に監視すべきである。

他の医薬品：

ジアゼパム、プロプラノロール及びオメプラゾールなどの主に CYP2C19 代謝を介して代謝される薬物のクリアランスはモダフィニル併用によって低下する可能性があり、したがって減量が必要となる可能性がある。さらに、in vitro 試験でヒト肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導が認められ、これが in vivo でも発生した場合には、これら

酵素によって代謝される物質の血漿中濃度が低下する可能性があり、これら物質の治療効果も低下する可能性がある。臨床相互作用試験の結果は CYP3A4/5 基質が最も強い影響を受ける可能性があることを示しているように思われる。これら基質は特に腸管内の CYP3A4 酵素によって全身循環前に著しく減少する（例えばシクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害薬、プスピロン、トリアゾラム、ミダゾラム、ならびに大半のカルシウムチャンネル遮断薬及びスタチン類）。シクロスポリン療法を受けていてモダフィニル併用が開始された患者でシクロスポリン濃度が 50%低下したことが報告された。

4.6. 妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるモダフィニル使用に関するデータは限られている。

動物で行われた試験で生殖に対する毒性が認められた（第 5.3 項参照）。

妊婦及び有効な避妊法を用いていない妊娠可能年齢の女性ではモダフィニルは勧められない。モダフィニルは経口避妊薬の有効性を低下させる可能性があるため、補足的避妊法を使用しなければならない（4.5 参照）。

授乳

入手可能な動物における薬力学/毒性データは、モダフィニル/代謝物が母乳に移行することを示した（詳細については第 5.3 項参照）。

モダフィニルは授乳期に使用してはならない。

受胎能

受胎能に関するデータは存在しない。

4.7. 車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

モダフィニルを服薬している異常な眠気がある患者には、覚醒状態が完全には正常化しない可能性があることを知らせておかなければならない。過度の眠気の患者は、モダフィニルを服薬している患者を含めて、定期的に眠気の程度を検査すること、場合によっては、車の運転又は危険な可能性がある他の活動を中止することを指示しておくことが望ましい。霧視又はめまい感などの副作用も車の運転能力に影響を与える可能性がある（第 4.8 項参照）。

4.8. 副作用

下記の副作用が臨床試験ないしは MODIODAL 発売後に発現した。モダフィニルが投与さ

れた患者 1,561 例を対象とした臨床試験で認められた、少なくとも投与と関連するかもしれない副作用発現頻度は次のとおりである：非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上、1/10 未満）、少ない（1/1,000 以上、1/100 未満）、発現頻度不明（入手可能データに基づいて発現頻度を推定できない）。

最も頻繁に報告された副作用は頭痛であり、約 21%の患者に発現する。頭痛は一般に軽度から中等度であり、用量に依存し、数日後に消失する。

感染及び外寄生症

ときに：咽頭炎、副鼻腔炎

血液及びリンパ系障害

ときに：好酸球増加症、白血球減少

免疫系障害

ときに：軽度のアレルギー反応（例えばアレルギー性鼻炎の症状）

発現頻度不明：血管浮腫、蕁麻疹

過敏反応（発熱、皮疹、リンパ節症、及び他の臓器と関連する随伴徴候などを特徴とする）

代謝及び栄養障害

多い：食欲減退

ときに：高コレステロール血症、高血糖、糖尿病、食欲亢進

精神障害

多い：神経過敏、不眠症、不安、抑鬱、思考異常、錯乱

ときに：睡眠障害、情緒不安定、リビドー減退、敵意、離人症、人格障害、異夢、激越、攻撃性、自殺念慮

少ない：幻覚、躁病、精神病

発現頻度不明：譫妄

神経系障害

非常に多い：頭痛

多い：失神、傾眠、錯感覚

ときに：ジスキネジー、緊張亢進、多動、健忘、偏頭痛、振戦、回転性めまい、中枢神経系刺激、感覚鈍麻、協調運動障害、運動障害、言語障害、味覚異常

眼障害

多い：視力障害

ときに：視覚異常、眼乾燥

心臓障害

多い：頻脈、動悸

ときに：期外収縮、不整脈、徐脈

血管障害

多い：血管拡張

ときに：高血圧、低血圧

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

ときに：呼吸困難、咳嗽増加、喘息、鼻血、鼻炎

胃腸障害

多い：腹痛、悪心、口渇、下痢、消化不良、便秘

ときに：鼓腸、逆流、嘔吐、嚥下障害、舌炎、口腔アフタ

皮膚及び皮下組織障害

ときに：発汗過多、皮疹、座瘡、そう痒症

発現頻度不明：多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹(DRESS)を含む重大な皮膚反応（第4.4項参照）。

筋骨格系及び結合組織障害

ときに：背部痛、頸部痛、筋肉痛、筋無力症、下肢痙攣、関節痛、筋攣縮

腎及び尿路障害

ときに：尿異常、排尿回数異常

生殖系及び乳房障害

ときに：月経障害

全身障害及び投与局所様態

多い：無力症、胸痛

ときに：末梢性浮腫、口渇

検査

多い：肝機能検査異常、用量依存性アルカリホスファターゼ増加、及びγグルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた。

ときに：心電図異常、体重増加、体重減少

4.9. 過量投与

モダフィニル単独又は他薬との併用時の過量投与に伴って最も頻繁に発現した症状は、不眠症；落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、興奮状態及び幻覚などの中枢神経症状；悪心、下痢などの消化管障害；頻脈、徐脈、高血圧及び胸部痛などの心血管障害などであった。

治療

嘔吐誘発又は胃洗浄を考慮しなければならない。患者の症状が消失するまで入院及び精神運動状態の監視、心血管系モニタリング又は患者監視が推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効群：精神賦活薬、中枢交感神経興奮様薬、ATCコード：N06BA

モダフィニルは、かなりの数の動物種でもヒトでも覚醒促進作用を示す。モダフィニルの覚醒促進作用の機序は不明である。

非臨床モデルでモダフィニルは睡眠/覚醒リズムの制御に関与する受容体との間にわずかしか又はまったく相互作用を示さなかった（例えばアデノシン、ベンゾジアゼピン、ドーパミン、GABA、ヒスタミン、メラトニン、ノルアドレナリン、オレキシン及びセロトニン）。さらに、モダフィニルはアデニルサイクラーゼ、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、グルタミン酸デカルボキシラーゼ、MAO-A 又は B、酸化窒素合成酵素、ホスホジエステラーゼ II～VI あるいはチロシンヒドロキシラーゼなどの活性を阻害しない。モダフィニルは直接的ドーパミン受容体作動薬ではないが、*in vitro* 及び *in vivo* データはモダフィニルがドーパミン輸送体と結合しドーパミン再取り込みを阻害することを示している。モダフィニルの覚醒促進作用は D1/D2 受容体拮抗薬によって阻害され、これはモダフィニルが間接的作働活性を有することを示唆している。

モダフィニルは α_1 アドレナリン受容体の直接的作動薬ではないと思われる。しかし、モダフィニルはノルアドレナリン輸送体と結合し、ノルアドレナリン再取り込みを阻害する。この相互作用はドーパミン輸送体で認められたものより弱い。モダフィニルの覚醒促進作用はプラゾシン（ α -遮断薬）によって低下するが、アドレナリン受容体作動薬に反応する

精管に対しては、モダフィニルは活性を示さない。

非臨床モデルでは、メチルフェニデートとアンフェタミンの覚醒促進用量は脳全体の神経活性を亢進する。モダフィニルは、古典的精神運動刺激薬とは異なり、主に目覚め、睡眠、覚醒及び注意力に関与する脳領域に作用する。

ヒトでは、モダフィニルは、意識及び覚醒の程度及び持続時間を用量依存的に回復ないしは改善する。モダフィニル投与により、注意力改善及び覚醒状態維持能力の客観的改善を示す電気生理学的変化が起こる。

連続的気道陽圧(PPC)にもかかわらず日中眠気過度を示す閉塞性睡眠時無呼吸症候群(AOS)の患者におけるモダフィニルの有効性が無作為化比較対照短期臨床試験で検討された。統計学的に有意な改善が傾眠で認められたが、客観的測定法によって評価されたモダフィニルの有効性の程度及び有効率は低く、治療された患者の小さな部分集団に限られていた。その結果及びモダフィニルの既知の安全性プロファイルに基づき、認められた有益性より危険性が勝る。

5.2. 薬物動態学的特性

モダフィニルはラセミ化合物であり、その対掌体間で薬物動態学的特性が異なる。成人における R 異性体の消失半減期は S 異性体の 3 倍である。

線形性/非線形性

モダフィニルの薬物動態学的特性は線形性であり、時間に依存しない。全身曝露量は 200～600 mg の用量範囲では用量に比例して増加する。

吸収

モダフィニルは良好に吸収され、投与から約 2～4 時間後に最高血漿中濃度に達する。

食物の存在はモダフィニルの全身生物学的利用率に影響を与えない。しかし、モダフィニルを食事とともに摂取すると吸収(t_{max})が約 1 時間遅れる可能性がある。

分布

モダフィニルの血漿タンパク結合率は中等度(約 60%)であり、主にアルブミンと結合する。これは、タンパク結合率の高い薬物との相互作用の危険性が低いことを示している。

生体内変換

モダフィニルは肝臓によって代謝される。主代謝物のモダフィニル酸（投与量の40～50%）には薬理活性がない。

排泄

モダフィニルとその代謝物は主に腎臓を介して排泄され、一部（投与量の10%未満）が未変化体として排泄される。

反復投与後のモダフィニルの有効消失半減期は約15時間である。

腎機能不全

重症慢性腎機能不全（クレアチニンクリアランス20 mL/min以下）は用量200 mgのモダフィニルの薬物動態学的特性に有意な影響を与えないが、モダフィニル酸の曝露量が9倍に増加する。腎機能障害患者に投与した際の安全性及び有効性に関するデータには十分な情報価値がない。

肝機能不全

肝硬変患者では健康被験者の値と比較してモダフィニルの経口クリアランスが約60%低下し、定常状態における濃度が2倍になった。重症肝機能不全の患者ではモダフィニルの用量は半減しなければならない。

高齢者

高齢者におけるモダフィニル使用については十分なデータが存在しない。クリアランスが低く全身曝露量が高いという危険性を考慮し、65歳以上の患者では1日100 mgの用量から治療を開始することが推奨される。

小児集団

6～7歳の小児では推定半減期が約7時間であり、年齢が高くなるにつれて成人の値（約15時間）まで上昇する。このクリアランスの差は小児患者の低身長と低体重によって部分的に相殺されるため、同様の用量を投与した後のアベイラビリティーは同等である。小児や青少年では成人と比較して代謝物（モダフィニルスルホン）の循環濃度が高い。

さらに、小児及び青少年におけるモダフィニルの反復投与後に時間依存性の全身アベイラビリティー低下が認められ、約6週後にプラトーを示す。定常状態に達すれば、1年間の投与でもモダフィニルの薬物動態学的特性は変化しない。

5.3. 非臨床安全性データ

動物における単回投与及び反復投与毒性試験で特別な毒性が認められることはなかった。

モダフィニルは変異原物質でも癌原性物質でもないと考えられる。

ラット及びウサギで実施した生殖毒性試験では臨床的に意味のある曝露量で骨格変異（肋骨数変化及び骨化遅延）の発現率増加、胚・胎児死亡（着床時胚消失及び吸収）の発現率増加、及び子宮内死亡増加（ラットのみ）が認められたが、母動物に対する毒性は認められなかった。ヒトの最大推奨用量に相当する全身曝露量では受胎能に対する影響も催奇形性も認められなかった。

生殖毒性試験では受胎能に対する影響も、子孫の生存、成長又は発達に対する影響も認められなかった。

動物では、一般毒性試験、生殖試験及び癌原性試験における実測血漿中濃度に基づけばモダフィニル曝露量はヒトで予想されるものより低いか又は同様であった。これは、非臨床試験で認められた自己代謝誘導に起因する可能性がある。しかし、治療量に基づけば、一般毒性試験、生殖試験及び癌原性試験における曝露量はヒトの予想曝露量より高い。

ラットを用いた周産期・出生後試験では、モダフィニルの母乳中濃度は血漿中濃度の約 11.5 倍であった。

6. 薬剤学的情報

6.1. 添加物のリスト

乳糖一水和物、 α 化デンプン、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

6.2. 配合禁忌

該当せず。

6.3. 保存期間

3年

6.4. 保存に関する注意

保存に関して特に注意すべきことはない。

6.5. 外部包装の種類及び内容

30、60 又は 90 錠入り不透明ブリスター（PVC/PVDC/アルミニウム）。
すべての製品形態が販売されているとは限らない。

6.6. 廃棄及び取り扱いに関する注意

未使用医薬品又は廃棄物は国の現行規制に従って処理しなければならない。

7. 市販承認取得者

CEPHALON France

20, rue Charles Martigny

94700 MAISONS-ALFORT

フランス

8. 市販承認番号（複数）

- ・ 334 646-6 又は 34009 334 646 6 0 : 30 錠入りブリスター（PVC/PVDC/アルミニウム）
- ・ 334 647-2 又は 34009 334 647 2 1 : 60 錠入りブリスター（PVC/PVDC/アルミニウム）
- ・ 334 648-9 又は 34009 334 648 9 9 : 90 錠入りブリスター（PVC/PVDC/アルミニウム）

9. 初回承認日/承認更新日

1992 年 6 月 24 日/2007 年 6 月 24 日

10. テキスト改訂日

2011 年 4 月 18 日

11. 線量測定

該当せず。

12. 放射性医薬品に関する指図

該当せず

処方・調剤条件

リスト I

投与期間中に特別監視を必要とする医薬品

最初の年間処方 は 専門家 ないしは 神経科 及び 睡眠センター 勤務医師 が 行う。

更新制限なし。

別添 II

A. 生物起源原薬（複数）の製造者（複数）及びロット出荷許可の責任を有する製造承認取得者（複数）

A.1. 生物起源原薬（複数）の製造者（複数）の名称及び所在地
該当せず。

A.2. ロット出庫の責任を負う製造者（複数）の名称及び所在地
CEPHALON France

20, rue Charles Martigny

94700 MAISONS-ALFORT

フランス

又は

LABORATOIRES MACORS

Rue, Caillottes

ZI Plaine des Isles

89000 AUXERRE

B. 市販承認に関する条件

B.1. 市販承認取得者に課せられた調剤及び使用の条件又は制限

リスト I

投与期間中に特別監視を必要とする医薬品

最初の年間処方 は 専門家ないしは神経科及び睡眠センター勤務医師が行う。

更新制限なし。

B.2. 医薬品を安全かつ有効に使用するための条件又は制限

該当せず。

B.3. 他の条件

以下に関する貴社の 2010 年 11 月 18 日付け誓約に留意すること：

- ・ 2011 年 1 月 27 日付け欧州委員会決定の別添 IV に言及されている市販承認に関する条件を実現し、要求された評価を所定期限内に提出する；
- ・ 上記データの評価に起因する変更申請をすべて提出する。

C.市販承認取得者が果たすべき義務

該当せず。

D.添加物の成分及び含量

乳糖一水和物	71.75 mg
α化デンプン	27.25 mg
結晶セルロース	26.00 mg
クロスカルメロースナトリウム.....	10.00 mg
ポビドン	13.00 mg
ステアリン酸マグネシウム.....	2.00 mg

250.0 mg 錠剤あたり

別添 IIIA

表示

外部包装及び一次包装に記載しなければならない記述

外部包装又は一次包装の種類/タイプ

外部包装

1. 医薬品の名称

MODIODAL 100 mg 錠

モダフィニル

2. 有効成分の組成

モダフィニル 100.00 mg

1 錠あたり

3. 添加物のリスト

有害作用を有する添加物：乳糖

詳細な情報については添付文書参照。

4. 剤形及び内容

錠剤

30、60 及び 90 錠入り箱

5. 投与方法及び投与経路（複数）

経口経路

使用前に添付文書をお読みください。

6. 医薬品は子供の手及び目の届かない場所に保管しなければならない旨を示す警告

子供の手及び目の届かない場所に保管してください。

7. 必要な場合他の警告（複数）

スポーツ選手に対する注意：本剤は、ドーピング検査陽性物質のリストに記載されているモダフィニルを含有します。

8. 有効期限

EXP{月/年}

9. 保存に関する注意

該当せず。

10. 該当する場合、未使用医薬品又は廃棄物の廃棄処分に関する注意

該当せず。

11. 市販承認取得者の名称及び所在地

取得者

CEPHALON FRANCE

20, rue Charles Martigny

94700 MAISONS-ALFORT

フランス

開発者

CEPHALON France

20, rue Charles Martigny

94700 MAISONS-ALFORT

フランス

製造者

該当せず。

12. 市販承認番号（複数）

承認医薬品の番号：

13. ロット番号

ロット{番号}

14. 処方・調剤条件

リスト I

投与期間中に特別監視を必要とする医薬品

最初の年間処方 は 専門家ないしは神経科及び睡眠センター勤務医師が行う。

更新制限なし。

15. 効能・効果

該当せず。

16. 点字で記載した情報

現行規制に従う。

外部包装、外部包装が存在しない場合は一次包装に記載しなければならない絵表示

この絵表示は、公衆衛生法 R.5121-139 条適用及び特定医薬品の外部包装に記載する絵表示に関する 2008 年 8 月 8 日付け命令に従わなければならない。

ブリスター又はヒートシールに記載しなければならない最小限の記述

ブリスター／フィルムの種類／タイプ

ブリスター (PVC/PVDC/アルミニウム)

1. 医薬品の名称

MODIODAL 100 mg 錠

モダフィニル

2. 市販承認取得者の名称

取得者

CEPHALON FRANCE

開発者

CEPHALON FRANCE

3. 有効期限

EXP{月/年}

4. ロット番号

ロット{番号}

5. その他

該当せず。

少量一次包装に記載しなければならない最少限の記述

少量一次包装の種類/タイプ

該当せず。

1. 医薬品の名称及び投与経路（複数）

該当せず。

2. 投与方法

該当せず。

3. 有効期限

該当せず。

4. ロット番号

該当せず。

5. 重量、容量又は単位で表した含量

該当せず。

6. その他

該当せず。

別添 III B

添付文書：使用者への情報

医薬品の名称

MODIODAL 100 mg 錠

モダフィニル

囲み

本剤を服薬される前にこの添付文書全体を注意深くお読みください。

- ・この添付文書は保管しておいてください。おそらく、後で読んでいただくことがあるでしょう。
- ・他の質問、疑問点がある場合は、医師又は薬剤師にお尋ねください。
- ・本剤は医師が貴方のために処方しました。他の人に本剤を譲ってはなりません。貴方と同じ症状がある人でも、その人には本剤が有害である場合があります。
- ・本書に記載されている副作用がひどい場合、又は本書に記載されていない副作用にお気づきになった場合、医師又は薬剤師に知らせてください。

添付文書の要約

本添付文書：

1. MODIODAL 100 mg 錠とは何か、どんな場合に使用するのか？
2. MODIODAL 100 mg 錠を服薬する前に知っておくべき情報は何か？
3. MODIODAL 100 mg 錠を服薬する方法は？
4. 可能性のある副作用は何か？
5. MODIODAL 100 mg 錠の保存方法は？
6. 補足的情報。

1. MODIODAL 100 mg 錠とは何か、どんな場合に使用するのか？

薬効群

該当せず。

効能・効果

錠剤に含まれている有効成分はモダフィニルです。

モダフィニルは、ナルコレプシーの成人が覚醒状態維持促進のために使用できます。ナルコレプシーとは、昼間の過度の眠気や不適切な状況で突然睡眠する傾向（睡眠発作）を引き起こす病気です。モダフィニルはナルコレプシーを改善でき、睡眠発作の回数を減らすことができます。ただし、貴方の病気を改善できる他の方法もあり、それについては医師が説明します。

2. MODIODAL 100 mg 錠を服薬する前に知っておくべき情報は何か？

本剤を使用する前に必要な情報のリスト

特定の糖に対する不耐症であることを医師からお聞きになったことがある場合、本剤を服薬する前にその医師に連絡してください。

禁忌

以下の場合には MODIODAL 100 mg 錠を服薬してはなりません：

- ・本錠剤に含まれているモダフィニル又は他の成分に対するアレルギーである（6. MODIODAL 100 mg 錠は何を含有するか？をご参照ください）。
- ・心拍数（心臓の鼓動）が不規則である。
- ・動脈血圧が高い（高血圧）又は低い（低血圧）。

使用上の注意、警告

以下の場合には MODIODAL 100 mg 錠を服薬する際に注意してください：

- ・心臓病又は高血圧である場合。医師は MODIODAL による治療中に定期的に検査を行うでしょう。
- ・既に鬱病、抑鬱状態、不安、精神病（現実との関係消失）又は躁病（過剰興奮又は極端な幸福感）、又は双極性障害である場合。MODIODAL はこれらの病気を悪化させる可能性があります。
- ・腎臓障害又は肝臓障害がある場合（これらの場合には服薬量を減らす必要があります）。
- ・以前にアルコール障害又は薬物傷害があった場合。

ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症、ブドウ糖又はガラクトース吸収不良症候群（遺伝性の病気）の患者の方には本剤の使用は勧められません。

18 歳未満のお子様は本剤を服薬してはなりません。

医師又は薬剤師に知らせるべき他の情報

- ・本剤による治療中に自殺を考えた又は試みた人あるいは攻撃的になった人がいることが報告されています。貴方が抑鬱状態になられた場合、他者に対して攻撃的又は敵対的だとお感じになられた場合、あるいは自殺を考えたり他の行動変化にお気づきになられたりされた場合はすぐに医師に知らせてください（第 4 項を参照してください）。抑鬱の徴候又は他の行動変化が現れるかどうかについて貴方を観察するように家族又は友人に依頼することを考えていただかなければなりません。
- ・本剤は長期使用すると依存症を招く可能性があります。長期使用しなければならない場合、MODIODAL がなお最適薬であることを医師が定期的に確認します。

他の医薬品との相互作用

他の医薬品の服薬

処方箋の不要な医薬品を含めて他の医薬品を最近使用された場合、医師又は薬剤師に知らせてください。MODIODAL と他の医薬品は互いに干渉することがあり、医師は現在の用量の変更を指示する場合があります。これは、下記の医薬品を MODIODAL と同時に使用されている場合に特に重要です：

- ・ステロイド**避妊薬**(ピル、インプラント、子宮内器具(DIU)及びパッチを含む)。MODIODAL による治療中や治療中止後2カ月間は他の避妊法の使用を考えてください。その理由は、モダフィニルがステロイド避妊薬の有効性を低下させるからです。
- ・**オメプラゾール**（胃酸逆流、消化不良又は潰瘍の治療に使用される）。
- ・HIV 感染の治療に使用される抗レトロウイルス薬（プロテアーゼ阻害薬、例えばインジナビル又はリトナビル）。
- ・**シクロスポリン**（移植臓器拒絶反応の予防あるいは関節炎又は乾癬の治療に使用される）。
- ・**てんかんの**治療に使用される医薬品（例えばカルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトイン）。
- ・**鬱病**（例えばアミトリプチリン、シタロプラム又はフルオキセチン）又は**不安**（例えばジアゼパム）の治療に使用される医薬品。
- ・血液を流れやすいようにするために使用される医薬品（例えばワルファリン）。医師は治療期間中に凝固時間を監視します。
- ・**高血圧**又は心臓障害を治療するために使用されるカルシウム拮抗薬又は β 遮断薬（例えばアムロジピン、ベラパミル又はプロプラノロール）。
- ・**コレステロール濃度**を下げるために使用されるスタチン類（例えばアトルバスタチン又はシンバスタチン）。

食物及び飲み物との相互作用

該当せず。

植物療法薬又は代替療法との相互作用

該当せず。

妊婦及び授乳婦における使用

妊娠及び授乳

妊娠されている（又は妊娠していると考えておられる）場合、妊娠を計画している又は授乳されている場合、MODIODAL を服薬してはなりません。本剤がお子様に悪影響を与えるかどうかは知られていません。

MODIODAL による治療中（及び治療中止後 2 カ月間）に使用しなければならない避妊法について医師と相談してください。また、他のご心配についても相談してください。

スポーツ選手

スポーツ選手

注意、本剤は、ドーピング検査陽性物質のリストに記載されているモダフィニルを含有します。

車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

車の運転及び機械の使用

モダフィニルを含有する医薬品は視力障害や失神を引き起こすことがあります（患者 10 例中 1 例）。本剤を服薬中にこれら症状が続いた場合又は非常に眠いと感じられた場合、車の運転又は機械の使用を試みてはなりません。

有害な作用を有する添加物のリスト

MODIODAL 100 mg 錠の特定成分に関する重要な情報：

本剤は乳糖を含有します。

3. MODIODAL 100 mg 錠を服薬する方法は？

正しく使用するための指示

該当せず。

用量、投与法ないしは投与経路（複数）、投与頻度及び投与期間

用量

医師が処方した用量を必ず守ってください。自信がない場合、医師又は薬剤師に相談してください。

錠剤はそのままの形で水とともに服薬してください。

成人

通常用量は 1 日 200 mg です。これは 1 日 1 回（朝）、又は 2 回に分けて服薬（朝 100 mg、正午 100 mg）できます。

場合によっては、医師は 1 日量を 400 mg まで増量することができます。

高齢患者（65 歳以上）

通常用量は 1 日 100 mg です。これは 1 日 1 回（朝）、又は 2 回に分けて服薬（朝 50 mg、正午 50 mg）できます。肝障害又は腎障害が無い場合にのみ、医師は増量できます（最大 1 日 400 mg まで）。

重症腎障害又は肝障害のある成人

通常用量は1日100mgです。

医師は、治療法が貴方に適していることを確認するため、定期的に治療法の評価を行います。

過量投与の場合の症状及び指示

MODIODAL 100 mg 錠の服薬数が多すぎた場合：

錠剤服薬数が多すぎた場合、悪心（吐き気）、激越、見当識障害、錯乱又は興奮が現れる可能性があります。睡眠困難、下痢、幻覚（存在しないものが見えたり聞こえたりする感覚）、胸痛、心臓鼓動速度の変化又は動脈血圧上昇を経験する可能性もあります。

最寄りの病院救急科に連絡するか又はかかりつけの医師又は薬剤師に知らせてください。この添付文書と残りの錠剤を持って行ってください。

1回又は数回の服薬を忘れた場合の指示

MODIODAL 100 mg 錠の服薬を忘れた場合：

本剤の服薬をお忘れになった後、次回服薬では通常量を用いてください。忘れた分を補うために2倍量を服薬してはなりません。

本剤の使用に関して他にも疑問点があれば、医師又は薬剤師に詳しい情報を求めてください。

禁断症状が起こる危険性

該当せず。

4. 可能性のある副作用は何か？

副作用の明細

すべての医薬品と同様に、MODIODAL 100 mg 錠も副作用を引き起こすことがあります。しかし、誰にでも必ず出現するわけではありません。

以下の場合は、本剤の服薬を中止しなければならず、直ちに医師に知らせなければなりません：

- ・呼吸困難又は喘鳴が突然現れた場合、あるいは顔、口又は喉が腫れ始めた場合。
- ・皮疹又はかゆみが現れた場合（特に全身）。重大な皮疹は皮膚水疱（水腫）形成又は皮膚剥離（剥離する皮膚）、口、眼、鼻又は性器部分の潰瘍を起こすことがあります。発熱も現れることがあります。血液分析で異常な結果が得られることがあります。
- ・精神的健康に関する変化が現れた場合。下記の徴候が現れることがあります：

- 気分急変又は異常思考、
- 攻撃性又は敵意、
- 記憶喪失又は錯乱、
- 極端な幸福感、
- 過剰興奮又は運動亢進、
- 不安又は神経過敏、
- 抑鬱、自殺念慮又は自殺企図、
- 激越又は精神病(現実との関係消失、これは譫妄又は幻覚(存在しない者が見える又は聞こえる)として現れることがある)、離人感、麻痺感、又は人格障害。

他の副作用は以下のとおりです：

非常に多い副作用 (患者 10 例あたり 1 例以上)：

- ・頭痛

多い副作用 (患者 10 例あたり 1 例未満)

- ・失神
- ・傾眠、極端な疲労又は睡眠障害 (不眠)
- ・心臓鼓動が通常より速く感じられる印象
- ・胸痛
- ・ほてり
- ・口の乾燥
- ・食欲欠如、悪心、胃痛、消化不良、下痢又は便秘
- ・脱力感
- ・手足の麻痺感又は蟻走感
- ・視力障害
- ・肝機能に関する血液検査異常 (肝酵素増加)

ときに現れる副作用 (患者 100 例あたり 1 例未満)

- ・背部痛、頸部痛、筋肉痛、筋力低下、下腿けいれん、関節痛、筋肉収縮又は振戦
- ・回転性めまい (頭が回る感じ)
- ・円滑な筋肉運動が困難、又は他の運動障害、筋肉緊張、協調運動障害
- ・鼻のかゆみ/鼻水を含む花粉症症状
- ・咳の増加、喘息又は息切れ
- ・皮疹、座瘡又は皮膚のかゆみ
- ・過剰発汗
- ・動脈血圧の変化 (高い又は低い)、心臓図 (ECG) 異常、及び不規則又は異常に遅い心臓

鼓動

- ・嚥下困難、舌腫張又は口内アフタ
- ・ガス、逆流（胃液の上昇）、食欲亢進、体重変化、過剰な渇き又は味覚変化
- ・嘔吐
- ・偏頭痛
- ・言語障害（会話困難）
- ・血中糖濃度上昇を伴う糖尿病
- ・高い血中コレステロール濃度値
- ・手足の腫張
- ・睡眠障害又は異常な夢
- ・性欲消失
- ・鼻出血、喉の痛み又は鼻の炎症（副鼻腔炎）
- ・視覚異常又は眼乾燥
- ・異常尿又は頻尿
- ・月経異常
- ・血液検査結果異常（白血球数の変化）

これら副作用のいずれかが煩わしくなった場合又はこの添付文書に記載されていない副作用が現れた場合、医師、薬剤師又は看護師に知らせてください。

5. MODIODAL 100 mg 錠の保存方法は？

子供の手及び目の届かない場所に保管してください。

有効期限

ブリスター及び外部包装上で EXP の後に記載されている有効期限が経過した後では本剤を使用してはなりません。使用期限は記載されている月の末日です。

保存条件

該当せず。

必要であれば、品質劣化の肉眼的徴候に関する警告

医薬品は下水に廃棄してはならず、家庭ゴミとともに廃棄してはなりません。医薬品を廃棄する必要がある場合、薬剤師に依頼してください。これらの対策は環境保護に役立ちます。

6. 補足的情報

有効成分と添加剤の完全なリスト

MODIODAL 100 mg 錠は何を含有しているのか？

1 錠中にモダフィニル(100 mg)が有効成分として含まれています。錠剤には、乳糖一水和物、 α 化デンプン、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウムが不活性成分として含まれています。

剤形及び内容

MODIODAL 100 mg 錠とは何か、外部包装の内容は何か？

MODIODAL の製品形態は白から灰白色の楕円形錠剤で、片側に「100」と刻印されています。

MODIODAL の包装は 30、60 又は 90 錠入り箱です。
すべての製品形態が販売されているとは限りません。

市販承認取得者の名称及び所在地、ロット出荷責任を有する製造承認取得者が市販承認取得者と異なる場合は、その名称及び所在地

取得者

CEPHALON FRANCE

Charles Martigny 街 20
94700 MAISONS-ALFORT
フランス

開発者

CEPHALON France

20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
フランス

製造者

LABORATOIRES MACORS

Rue, Caillottes
ZI Plaine des Isles
89000 AUXERRE

又は

CEPHALON FRANCE

20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
フランス

欧州経済圏加盟国における医薬品の名称

本剤は欧州経済圏加盟国で下記の名称で承認されています：

現行規制に従う。

添付文書承認日

この添付文書の最終承認日は 2011 年 4 月です。

例外的状況における市販承認

該当せず。

インターネット情報

本剤に関する詳細な情報は Afssaps（フランス）のインターネットサイトで入手できます。

医療従事者向け情報

該当せず。

その他

該当せず。

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MODIODAL 100 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de modafinil.

Excipients : chaque comprimé contient 71,75 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc à blanc cassé, de forme oblongue et gravé « 100 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MODIODAL est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.

La somnolence diurne excessive se caractérise par une difficulté à rester éveillé et une augmentation de la survenue d'endormissement à des moments inappropriés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par ou sous la supervision d'un praticien expérimenté dans la prise en charge de la maladie (voir rubrique 4.1).

Le diagnostic de narcolepsie doit être établi conformément à la Classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2 – International Classification of Sleep Disorders).

Un suivi du patient ainsi qu'une réévaluation clinique périodique de la nécessité d'un traitement devront être effectués.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 200 mg par jour. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin ou en deux prises matin et midi, selon l'avis du médecin et selon la réponse du patient.

Des doses allant jusqu'à 400 mg en une ou deux prises fractionnées peuvent être administrées chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose initiale de 200 mg de modafinil.

Utilisation à long terme

Lorsque le modafinil est prescrit pour une période prolongée, le médecin doit réévaluer périodiquement l'utilisation à long terme du modafinil chez chaque patient car son efficacité à long terme (au delà de 9 semaines) n'a pas été évaluée.

Insuffisance rénale

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La posologie de modafinil doit être réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation du modafinil chez les patients âgés. Compte tenu d'une possible diminution de clairance et d'une augmentation de l'exposition systémique, il est recommandé de débiter le traitement à la dose de 100 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Le modafinil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison du risque d'effets indésirables graves et de l'absence de démonstration d'efficacité au cours d'études contrôlées dans cette population (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension modérée à sévère non contrôlée chez les patients présentant des arythmies cardiaques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diagnostic des troubles du sommeil

Le modafinil ne doit être utilisé qu'après une évaluation complète de la somnolence excessive du patient et uniquement chez les patients pour lesquels un diagnostic de narcolepsie a été posé conformément aux critères diagnostiques ICSD. Cette évaluation consiste généralement, à évaluer les antécédents du patient, à faire pratiquer une polysomnographie en laboratoire ; de plus les autres causes possibles de l'hypersomnie observée doivent être exclues.

Réactions cutanées graves incluant syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Des cas graves d'éruption cutanée nécessitant une hospitalisation et l'interruption du traitement ont été rapportés avec le modafinil, 1 à 5 semaines après l'instauration du traitement. Des cas isolés ont également été rapportés après un traitement prolongé (3 mois par exemple). Au cours des études cliniques, l'incidence des réactions cutanées incluant des cas graves ayant entraîné l'arrêt du traitement a été d'environ 0,8 % (13 sur 1 585) dans la population pédiatrique (âgés de moins de 17 ans). Aucune réaction cutanée grave n'a été rapportée avec le modafinil dans les études cliniques chez l'adulte (0 sur 4 264). **Le traitement par Modafinil doit être arrêté dès les premiers signes de réaction cutanée et ne doit pas être ré-introduit** (voir rubrique 4.8).

Des cas de réactions cutanées graves ou engageant le pronostic vital, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et d'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés, de façon rare, chez des adultes et des enfants après la mise sur le marché.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du modafinil chez l'enfant n'ont pas été établies au cours d'études cliniques contrôlées ; compte tenu du risque de réactions cutanées graves d'hypersensibilité et d'effets indésirables psychiatriques, l'utilisation du modafinil n'est pas recommandée dans cette population.

Réactions multiviscérales d'hypersensibilité

Des réactions multiviscérales d'hypersensibilité incluant au moins un cas fatal rapporté depuis la mise sur le marché, sont survenues en association temporelle étroite avec l'instauration du traitement par le modafinil.

Bien que le nombre de cas rapportés soit limité, les réactions multiviscérales d'hypersensibilité peuvent entraîner une hospitalisation ou engager le pronostic vital. Il n'existe pas de facteurs connus permettant de prédire le risque de survenue ou la sévérité de ces réactions d'hypersensibilité associées au modafinil. Les signes et symptômes rapportés ont été variables ; les patients ont présenté, notamment, une fièvre et une éruption accompagnées d'une atteinte d'un autre organe. Les autres manifestations associées incluent : myocardite, hépatite, anomalies des paramètres hépatiques, anomalies hématologiques (par exemple éosinophilie, leucopénie, thrombopénie), prurit et asthénie.

Les réactions multiviscérales d'hypersensibilité étant variables dans leur manifestation, des signes et symptômes touchant d'autres systèmes d'organes, non mentionnés ici, peuvent survenir.

Si une réaction multiviscérale d'hypersensibilité est suspectée, le modafinil doit être interrompu.

Affections psychiatriques

Il convient de surveiller la survenue éventuelle de troubles psychiatriques de novo ou l'exacerbation de troubles préexistants (voir ci-dessous et rubrique 4.8) lors de chaque adaptation posologique puis régulièrement au cours du traitement. Lorsqu'apparaissent chez un patient des symptômes psychiatriques en association avec le traitement par le modafinil, le traitement doit être arrêté définitivement. Il convient de prendre des précautions lors de l'administration de modafinil chez des patients présentant des

antécédents de troubles psychiatriques tels que psychose, dépression, manie, anxiété majeure, agitation, insomnies ou toxicomanie (voir ci-dessous).

Anxiété

L'utilisation de modafinil peut être associée à l'apparition ou à l'aggravation d'une anxiété. Les patients présentant une anxiété majeure doivent être traités par modafinil uniquement dans un service spécialisé.

Comportement suicidaire

Un comportement suicidaire (incluant tentatives de suicide et idées suicidaires) a été rapporté chez des patients traités par modafinil. Il convient de surveiller étroitement l'apparition ou l'aggravation d'un comportement suicidaire chez les patients traités par modafinil. Si des symptômes de comportement suicidaire associés au modafinil surviennent chez un patient, le traitement doit être arrêté.

Symptômes psychotiques ou maniaques

L'utilisation du modafinil a été associée à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques (incluant hallucinations, délires, agitation ou manie). L'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques doit être surveillée étroitement chez les patients traités par le modafinil. La survenue de symptômes psychotiques ou maniaques peut nécessiter l'arrêt du modafinil.

Troubles bipolaires

La prudence s'impose en cas d'administration de modafinil chez des patients présentant un trouble bipolaire en raison du risque de précipitation possible d'un épisode mixte/maniaque chez ces patients.

Comportement agressif ou hostile

Le modafinil peut provoquer ou aggraver un comportement agressif ou hostile. Il convient de surveiller étroitement l'apparition ou l'aggravation d'un tel comportement chez les patients traités par le modafinil. En cas de survenue de ces symptômes, l'arrêt du modafinil peut s'avérer nécessaire.

Risques cardiovasculaires

Il est recommandé de pratiquer un ECG chez tous les patients avant l'instauration du traitement par modafinil. Les patients présentant des anomalies de l'ECG doivent être adressés à un spécialiste pour un bilan complémentaire et la mise en place d'un traitement avant d'envisager de débuter le traitement par modafinil.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées régulièrement chez les patients recevant le modafinil. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'arythmies ou d'hypertension modérée à sévère et ne doit être repris qu'après évaluation et traitement de ces troubles.

Le traitement par modafinil est déconseillé chez les patients présentant des antécédents d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de cœur pulmonaire ainsi que chez les patients présentant un prolapsus valvulaire mitral et qui ont présenté un prolapsus valvulaire mitral au cours d'un traitement antérieur par des stimulants du SNC. Ce syndrome peut se manifester par des anomalies ischémiques à l'ECG, une douleur thoracique ou des arythmies.

Insomnie

Le modafinil stimulant l'état de veille, il convient d'être attentif aux signes d'insomnie.

Maintien de l'hygiène du sommeil

Les patients doivent être informés que le modafinil ne constitue pas un substitut du sommeil, et qu'une bonne hygiène du sommeil doit être maintenue. Les mesures garantissant une bonne hygiène du sommeil peuvent inclure une évaluation de la consommation de caféine.

Patientes utilisant des contraceptifs stéroïdiens

Chez les femmes sexuellement actives en âge de procréer, une contraception doit être instaurée avant le traitement par le modafinil. L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens pouvant être diminuée en cas d'association avec le modafinil, l'utilisation de méthodes contraceptives alternatives ou simultanées est recommandée, et ce pendant deux mois après l'arrêt du modafinil (voir également rubrique 4.5 pour les interactions potentielles avec les contraceptifs stéroïdiens).

Abus, mésusage, détournement

Les études ayant montré un risque de dépendance avec le modafinil, la possibilité de dépendance en cas d'utilisation au long cours ne peut donc pas être totalement exclue.

La prudence s'impose en cas d'administration du modafinil chez des patients ayant des antécédents d'alcoolisme, d'abus médicamenteux ou de toxicomanie.

Intolérance au lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le modafinil peut augmenter son propre métabolisme par induction de l'activité du CYP3A4/5 mais l'effet est modeste et il est peu probable qu'il ait des conséquences cliniques significatives.

Antiépileptiques :

Les concentrations plasmatiques du modafinil peuvent être diminuées en cas de co-administration d'inducteurs puissants de l'activité du cytochrome P450, tels que la carbamazépine et le phénobarbital. Du fait d'une possible inhibition du CYP2C19 par le modafinil et de l'inhibition du CYP2C9, la clairance de la phénytoïne peut être diminuée en cas d'administration concomitante avec le modafinil. Les signes de toxicité de la phénytoïne doivent être surveillés et des mesures répétées de la concentration plasmatique de phénytoïne peuvent être appropriées lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le modafinil.

Contraceptifs stéroïdiens :

L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens peut être diminuée en raison de l'induction du CYP3A4/5 par le modafinil. Des méthodes contraceptives alternatives ou simultanées sont recommandées chez les patientes traitées par le modafinil. Pour une contraception efficace, ces méthodes doivent être poursuivies pendant deux mois après l'arrêt du modafinil.

Antidépresseurs :

De nombreux antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont fortement métabolisés par le CYP2D6. Chez les patients présentant un déficit en CYP2D6 (environ 10 % d'une population caucasienne), une voie métabolique normalement accessoire impliquant le CYP2C19 devient plus importante. Le modafinil pouvant inhiber le CYP2C19, des doses plus faibles d'antidépresseurs peuvent être nécessaires chez ces patients.

Anticoagulants :

Du fait de l'inhibition possible du CYP2C9 par le modafinil, la clairance de la warfarine peut être diminuée en cas d'administration concomitante. Le temps de Quick doit être surveillé régulièrement pendant les deux premiers mois de traitement par le modafinil ainsi que lors des modifications de posologie de modafinil.

Autres médicaments :

La clairance des substances métabolisées principalement par le CYP2C19, telles que le diazépam, le propranolol et l'oméprazole, peut être diminuée en cas de co-administration de modafinil et une réduction de la dose peut être nécessaire. De plus, des études *in vitro* ont montré une induction des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5 dans des hépatocytes humains qui, si elle se produit *in vivo*, pourrait diminuer les concentrations sanguines des médicaments métabolisés par ces enzymes, en diminuant éventuellement leur efficacité thérapeutique. Les résultats d'études cliniques d'interactions semblent indiquer que les effets les plus importants peuvent concerner les substrats du CYP3A4/5 qui subissent une élimination présystémique significative, en particulier par les enzymes CYP3A dans les voies digestives (par exemple la ciclosporine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la buspirone, le triazolam, le midazolam et la plupart des inhibiteurs calciques et des statines). Il a été rapporté une réduction de 50 % de la concentration de ciclosporine chez un patient après l'instauration d'un traitement concomitant par le modafinil.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du modafinil chez la femme enceinte sont limitées. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le modafinil n'est pas recommandé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Le modafinil pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, des méthodes de contraception supplémentaires doivent être utilisées (voir rubrique 4.5).

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du modafinil/de métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Le modafinil ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant une somnolence anormale recevant du modafinil doivent être avertis que leur niveau de veille peut ne pas redevenir normal. Chez les patients présentant une somnolence excessive, y compris les patients prenant du modafinil, il convient de réévaluer périodiquement le niveau de somnolence et le cas échéant, de recommander aux patients d'éviter de conduire ou d'effectuer d'autres activités potentiellement dangereuses. Des effets indésirables tels que vision trouble ou étourdissements peuvent également avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des essais cliniques et / ou après la mise sur le marché de Modiodal. La fréquence des effets indésirables considérés comme ayant au moins une relation possible avec le traitement dans les essais cliniques conduits chez 1 561 patients prenant le modafinil sont présentés selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la céphalée, qui touche environ 21 % des patients. Elle est d'intensité légère ou modérée, dose-dépendante, et disparaît en quelques jours.

Infections et infestations

Peu fréquent : pharyngite, sinusite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : éosinophilie, leucopénie.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réaction allergique mineure (par exemple symptômes de rhinite allergique).

Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire.

Réactions d'hypersensibilité (caractérisées notamment par : fièvre, éruption cutanée, adénopathies et signes d'atteinte simultanée d'autres organes).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit.

Peu fréquent : hypercholestérolémie, hyperglycémie, diabète, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques

Fréquent : nervosité, insomnie, anxiété, dépression, pensées anormales, confusion.

Peu fréquent : troubles du sommeil, labilité émotionnelle, diminution de la libido, hostilité, dépersonnalisation, troubles de la personnalité, rêves anormaux, agitation, agressivité, idées suicidaires.

Rare : hallucinations, manie, psychose.

Fréquence indéterminée : délires.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : étourdissements, somnolence, paresthésies.

Peu fréquent : dyskinésies, hypertonie, hyperkinésie, amnésie, migraine, tremblements, vertiges, stimulation du SNC, hypoesthésie, absence de coordination, perturbation des mouvements, troubles du langage, dysgueusie.

Affections oculaires

Fréquent : vision trouble.

Peu fréquent : vision anormale, sécheresse oculaire.

Affections cardiaques

Fréquent : tachycardie, palpitations.

Peu fréquent : extrasystoles, arythmies, bradycardie.

Affections vasculaires

Fréquent : vasodilatation.

Peu fréquent : hypertension, hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée, augmentation de la toux, asthme, épistaxis, rhinite.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, nausées, sécheresse buccale, diarrhée, dyspepsie, constipation.

Peu fréquent : flatulences, reflux, vomissements, dysphagie, glossite, aphtes buccaux.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : hypersudation, éruptions cutanées, acné, prurit.

Fréquence indéterminée : réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : dorsalgies, cervicalgies, myalgies, myasthénie, crampes dans les jambes, arthralgies, contractions musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : urines anormales, fréquence mictionnelle anormale.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : trouble menstruel.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, douleur thoracique.

Peu fréquent : œdème périphérique, soif.

Investigations

Fréquent : anomalies des paramètres hépatiques ; des augmentations dose-dépendantes de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transférase ont été observées.

Peu fréquent : anomalies de l'ECG, prise de poids, perte de poids.

4.9. Surdosage

Les symptômes accompagnant le plus souvent un surdosage avec le modafinil, seul ou en association avec d'autres médicaments, ont été : insomnie, symptômes neurologiques centraux tels qu'agitation, désorientation, confusion, excitation et hallucinations ; troubles digestifs tels que nausées et diarrhée ; et troubles cardiovasculaires tels que tachycardie, bradycardie, hypertension et douleur thoracique.

Conduite à tenir

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique doivent être envisagés. Une hospitalisation et la surveillance de l'état psychomoteur, un monitoring cardiovasculaire ou une surveillance du patient jusqu'à résolution des symptômes sont recommandés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, sympathomimétique d'action centrale, code ATC : N06BA

Le modafinil présente un effet éveillant chez un certain nombre d'espèces animales ainsi que chez l'homme. Les mécanismes précis par lesquels le modafinil exerce un effet éveillant sont inconnus.

Dans des modèles non cliniques, le modafinil a peu ou pas d'interaction avec les récepteurs impliqués dans la régulation des états de sommeil et de veille (par exemple, adénosine, benzodiazépine, dopamine, GABA, histamine, mélatonine, noradrénaline, orexine et sérotonine). Par ailleurs, le modafinil n'inhibe pas les activités des enzymes suivantes : adénylyl cyclase, catéchol-O-méthyltransférase, acide glutamique décarboxylase MAO-A ou B, monoxyde d'azote synthétase, phosphodiesterases II-VI, ou tyrosine hydroxylase. Le modafinil n'est pas un agoniste direct des récepteurs de la dopamine, mais les données in vitro et in vivo montrent que le modafinil se lie au transporteur de la dopamine et inhibe la recapture de ce neurotransmetteur. L'effet éveillant du modafinil est inhibé par les antagonistes des récepteurs D1/D2, suggérant ainsi l'existence d'une activité agoniste indirecte.

Le modafinil ne semble pas être un agoniste direct des récepteurs adrénergiques α_1 . Cependant, le modafinil se lie au transporteur de la noradrénaline et inhibe sa recapture; cette interaction est plus faible que celle observée avec le transporteur de la dopamine. L'effet éveillant du modafinil est atténué par la

prazosine (α -bloquant), en revanche, le modafinil est inactif sur les vas deferens répondant aux agonistes des récepteurs adrénergiques.

Dans des modèles non cliniques, des doses éveillantes équivalentes de méthylphénidate et d'amphétamine augmentent l'activation neuronale dans l'ensemble du cerveau ; contrairement aux stimulants psychomoteurs classiques, le modafinil a un effet principalement dans les zones cérébrales impliquées dans la régulation de l'éveil, du sommeil, de la veille et de la vigilance.

Chez l'homme, le modafinil restaure et/ou améliore le niveau et la durée de l'état de veille et de la vigilance diurne de façon dose-dépendante. L'administration de modafinil provoque des changements électrophysiologiques conduisant à une augmentation de la vigilance et à une amélioration des mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille.

L'efficacité du modafinil chez les patients atteints du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (AOS) et qui présentent une somnolence diurne excessive malgré un traitement par pression positive continue (PPC) a été étudiée au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés à court terme. Bien que des améliorations statistiquement significatives aient été observées sur la somnolence, l'amplitude de l'effet ainsi que le taux des répondeurs au modafinil, évalués par des mesures objectives, ont été faibles et limités à une petite sous-population des patients traités. En conséquence et compte tenu du profil de sécurité connu du modafinil, les risques sont supérieurs au bénéfice démontré.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le modafinil est un composé racémique, dont les énantiomères ont des propriétés pharmacocinétiques différentes. Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination de l'isomère R est le triple de celle de l'isomère S.

Linéarité/non linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques du modafinil sont linéaires et indépendantes du temps. L'exposition systémique augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle compris entre 200 et 600 mg.

Absorption

Le modafinil est bien absorbé avec une concentration plasmatique maximale atteinte approximativement 2 à 4 heures après l'administration.

La présence d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité totale du modafinil ; cependant, l'absorption (t_{max}) peut être retardée d'environ une heure lorsqu'il est administré pendant un repas.

Distribution

Le modafinil est modérément lié aux protéines plasmatiques (environ 60 %), principalement à l'albumine, ce qui indique qu'il existe un faible risque d'interactions avec des médicaments présentant une forte liaison.

Biotransformation

Le modafinil est métabolisé par le foie. Le principal métabolite (40 à 50 % de la dose), le modafinil acide, n'a aucune activité pharmacologique.

Élimination

L'excrétion du modafinil et de ses métabolites est principalement rénale, avec une faible proportion éliminée sous forme inchangée (< 10 % de la dose).

La demi-vie d'élimination efficace du modafinil après des doses multiples est d'environ 15 heures.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine jusqu'à 20 ml/mn) ne modifie pas significativement les propriétés pharmacocinétiques du modafinil administré à la posologie de 200 mg, mais l'exposition au modafinil acide a été augmentée d'un facteur 9. Les données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du modafinil chez des patients atteints d'insuffisance rénale ne sont pas informatives.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose, la clairance orale du modafinil a été réduite d'environ 60 %, et la concentration à l'état d'équilibre a doublé par rapport aux valeurs chez des sujets sains. La posologie du modafinil doit être réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Sujets âgés

Les données sont limitées sur l'utilisation du modafinil chez le sujet âgé. Compte tenu du risque de diminution de la clairance et de l'augmentation de l'exposition systémique, il est recommandé que les patients âgés de plus de 65 ans commencent le traitement à une dose quotidienne de 100 mg.

Population pédiatrique

Pour les patients âgés de 6 à 7 ans, la demi-vie estimée est d'approximativement 7 heures, et augmente avec l'âge jusqu'à des valeurs approchant celles de l'adulte (approximativement 15 heures). La différence de clairance est partiellement compensée par la taille plus réduite et le poids inférieur des patients plus jeunes résultant en une exposition comparable après l'administration de doses similaires. Des concentrations supérieures de l'un des métabolites circulants, le modafinil sulfone, sont observées chez l'enfant et l'adolescent par rapport à l'adulte.

Par ailleurs, après des administrations répétées de modafinil chez l'enfant et l'adolescent, une réduction dépendante du temps de l'exposition systémique est observée, montrant un plateau après environ 6 semaines. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, les propriétés pharmacocinétiques du modafinil ne sont pas modifiées en poursuivant le traitement pendant un an.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie en administration unique et répétée n'ont pas révélé d'action toxique particulière chez l'animal.

Le modafinil n'est pas considéré comme mutagène ou carcinogène.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin ont montré une incidence accrue d'anomalies squelettiques (modifications du nombre de côtes et retard d'ossification), de la mortalité embryonnaire et fœtale (pertes péri-implantations et résorptions) et une certaine augmentation de la mortalité in utero (chez le rat seulement), en l'absence de toxicité maternelle, à des expositions cliniquement pertinentes. Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité et ni de signes de potentiel tératogène à des expositions systémiques équivalentes à la dose maximale recommandée en clinique.

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité, d'effet tératogène, ni d'effet sur la viabilité, la croissance ou le développement des petits.

Chez l'animal, les concentrations plasmatiques de modafinil observées dans les études de toxicité générale, de reprotoxicité et de cancérogenèse, sont inférieures ou similaires aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme. Cela pourrait être lié au phénomène d'auto-induction métabolique. Cependant, en se basant sur la dose thérapeutique l'exposition observée dans les études de toxicité générale, de reprotoxicité et de cancérogenèse est supérieure à l'exposition attendue chez l'homme.

Dans l'étude péri-postnatale chez le rat, la concentration de modafinil dans le lait a été environ 11,5 fois plus élevée que dans le plasma.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60 ou 90 comprimés sous plaquettes opaques thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CEPHALON France
20, rue Charles Martigny

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 334 646-6 ou 34009 334 646 6 0 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 334 647-2 ou 34009 334 647 2 1 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 334 648-9 ou 34009 334 648 9 9 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

24 juin 1992 / 24 juin 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18 avril 2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Renouvellement non restreint.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

CEPHALON France
20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
FRANCE

ou

LABORATOIRES MACORS
Rue des Caillottes
ZI Plaine des Isles
89000 AUXERRE.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

B.1. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation imposées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Renouvellement non restreint.

B.2. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament

Sans objet.

B.3. Autres conditions

Il est pris note que vos engagements en date du 18 novembre 2010 :

- à mettre en œuvre les conditions relatives à l'autorisation de mise sur le marché telles que mentionnées en annexe IV de la décision de la Commission européenne en date du 27 janvier 2011 et à soumettre les évaluations demandées dans les délais établis ;
- à soumettre toute demande de modification résultant de toute évaluation des données mentionnées ci-dessus, qui serait nécessaire.

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

D. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Lactose monohydraté.....	71,75 mg
Amidon pré-gélatinisé.....	27,25 mg
Cellulose microcristalline.....	26,00 mg
Croscarmellose sodique.....	10,00 mg
Povidone.....	13,00 mg
Stéarate de magnésium.....	2,00 mg

Pour un comprimé de 250,00 mg.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MODIODAL 100 mg, comprimé

Modafinil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Modafinil.....100,00 mg

Pour un comprimé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîtes de 30, 60 et 90 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sportifs attention : ce médicament contient du modafinil qui est inscrit sur la liste des substances dopantes.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

CEPHALON FRANCE
20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
FRANCE

Exploitant

CEPHALON France
20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
FRANCE

Fabricant

Sans objet.

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Renouvellement non restreint.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU LES FILMS THERMOUSODES**

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MODIODAL, 100 mg comprimé

Modafinil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

CEPHALON FRANCE

Exploitant

CEPHALON FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

MODIODAL 100 mg, comprimé

Modafinil

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que MODIODAL 100 mg, comprimé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MODIODAL 100 mg, comprimé ?
3. Comment prendre MODIODAL 100 mg, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver MODIODAL 100 mg, comprimé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE MODIODAL 100 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

Indications thérapeutiques

La substance active contenue dans les comprimés est le modafinil.

Le modafinil peut être pris par les adultes qui souffrent de narcolepsie pour les aider à rester éveillés. La narcolepsie est une affection qui provoque une somnolence excessive pendant la journée et une tendance à s'endormir soudainement dans des situations inappropriées (accès de sommeil). Le modafinil peut améliorer votre narcolepsie et diminuer la fréquence des accès de sommeil ; cependant il existe également d'autres moyens permettant d'améliorer votre condition et votre médecin vous en parlera.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE MODIODAL 100 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

Ne prenez jamais MODIODAL 100 mg, comprimé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au modafinil ou à l'un des autres composants contenus dans ces comprimés (voir rubrique 6 « Que contient MODIODAL 100 mg, comprimé »),
- si vous avez une fréquence cardiaque (battements de cœur) irrégulière,
- si vous avez une pression artérielle élevée (hypertension) modérée à sévère non contrôlée.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec MODIODAL 100 mg, comprimé :

- si vous souffrez de **problèmes cardiaques** ou d'**hypertension**. Votre médecin devra effectuer des contrôles réguliers pendant le traitement par MODIODAL.

- si vous avez déjà souffert de **dépression, d'états dépressifs, d'anxiété, de psychose** (perte de contact avec la réalité) ou de **manie** (surexcitation ou sentiment de bonheur extrême) ou de **trouble bipolaire**, car MODIODAL pourrait aggraver votre affection.
- si vous avez des problèmes de **rein** ou de **foie** (dans ces cas vous devrez prendre une dose plus faible).
- si vous avez eu des **problèmes d'alcool ou de drogue** dans le passé.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Les enfants âgés de moins de 18 ans ne doivent pas prendre ce médicament.

Autres informations à communiquer à votre médecin ou votre pharmacien

- Certaines personnes ont rapporté des **pensées** ou un **comportement suicidaire ou agressif** pendant le traitement par ce médicament. **Prévenez immédiatement votre médecin** si vous remarquez que vous devenez **déprimé(e)**, **si vous vous ressentez une agressivité ou une hostilité** envers les autres personnes ou si vous avez des **idées suicidaires**, ou si vous remarquez d'autres changements dans votre comportement (voir rubrique 4). Vous devez envisager de demander à un membre de votre famille ou à un ami proche de vous aider à surveiller l'apparition des signes de dépression ou d'autres changements dans votre comportement.
- Ce médicament peut entraîner une dépendance en cas d'utilisation à long terme. Si vous devez le prendre de façon prolongée, votre médecin vérifiera régulièrement que dans votre cas MODIODAL reste le médicament le plus adapté.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. MODIODAL et certains autres médicaments peuvent interférer les uns avec les autres et votre médecin pourra être amené à modifier les doses que vous prenez. Ceci est particulièrement important si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous en même temps que MODIODAL :

- **Contraceptifs** hormonaux (y compris pilule, implants, dispositifs intra-utérins (DIU) et patchs). Vous devrez envisager d'utiliser d'autres méthodes contraceptives pendant le traitement par MODIODAL et encore pendant deux mois après l'arrêt du traitement, parce que MODIODAL diminue leur efficacité.
- **Oméprazole** (utilisé pour traiter le reflux acide, les indigestions ou les ulcères).
- Médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH (inhibiteurs de la protéase, par exemple indinavir ou ritonavir).
- **Ciclosporine** (utilisée pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe ou pour traiter l'arthrite ou le psoriasis).
- Médicaments utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** (par exemple carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne).
- Médicaments utilisés pour traiter la **dépression** (par exemple amitriptyline, citalopram ou fluoxétine) ou l'**anxiété** (par exemple diazépam).
- Médicaments utilisés pour fluidifier le sang (par exemple **warfarine**). Votre médecin surveillera votre temps de coagulation pendant le traitement.
- Inhibiteurs calciques ou bêta-bloquants utilisés pour traiter l'**hypertension** ou les problèmes cardiaques (par exemple amlodipine, vérapamil ou propranolol).
- Statines, utilisées pour diminuer le taux de **cholestérol** (par exemple atorvastatine ou simvastatine).

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte (ou si vous pensez l'être), si vous envisagez une grossesse ou si vous allaitez, vous ne devez pas prendre MODIODAL. On ne sait pas si ce médicament peut avoir des effets nocifs sur votre enfant.

Parlez avec votre médecin des méthodes contraceptives que vous devez utiliser pendant votre traitement par MODIODAL (et ce pendant encore deux mois après l'arrêt du traitement) et parlez également de toute autre préoccupation que vous pourriez avoir.

Sportifs

Sportifs

Attention, ce médicament contient du modafinil qui est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les médicaments contenant du modafinil peuvent provoquer une vision trouble ou des étourdissements (affectant jusqu'à 1 patient sur 10). Si vous ressentez ces symptômes ou si vous vous sentez encore très somnolent(e) en prenant ce médicament, vous ne devez pas essayer de conduire ou d'utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de MODIODAL 100 mg, comprimé :

Ce médicament contient du lactose.

3. COMMENT PRENDRE MODIODAL 100 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Adultes

La posologie habituelle est de 200 mg par jour. Elle peut être prise une fois par jour (le matin) ou fractionnée en deux prises par jour (100 mg le matin et 100 mg à midi).

Dans certains cas, votre médecin pourra décider d'augmenter votre dose quotidienne jusqu'à 400 mg.

Patients âgés (plus de 65 ans)

La posologie habituelle est de 100 mg par jour. Elle peut être prise une fois par jour (le matin) ou fractionnée en deux prises par jour (50 mg le matin et 50 mg à midi). Votre médecin pourra augmenter votre dose (jusqu'à un maximum de 400 mg par jour) uniquement si vous n'avez pas de problèmes de foie ou de reins.

Adultes ayant des problèmes de reins ou de foie graves

La posologie habituelle est de 100 mg par jour.

Votre médecin évaluera régulièrement votre traitement pour vérifier qu'il vous convient.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de MODIODAL 100 mg, comprimé que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris trop de comprimés, vous pourrez avoir des nausées (« mal au cœur »), présenter une agitation, une désorientation, une confusion ou une excitation. Vous pourrez également avoir des difficultés pour dormir, des diarrhées, des hallucinations (sensations de voir ou entendre des choses qui n'existent pas), une douleur dans la poitrine, une modification de la vitesse des battements de cœur ou une augmentation de la tension artérielle.

Vous devez contacter le service d'urgences de l'hôpital le plus proche ou informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Prenez cette notice et les comprimés restants avec vous.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous avez oublié de prendre MODIODAL 100 mg, comprimé :

Si vous avez oublié de prendre votre médicament, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, MODIODAL 100 mg, comprimé peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez arrêter de prendre ce médicament et informer immédiatement votre médecin si :

- Vous avez subitement des difficultés pour respirer ou une respiration sifflante ou si votre visage, votre bouche ou votre gorge commence à gonfler.
- Vous présentez une éruption cutanée ou des démangeaisons (notamment si elles affectent tout votre corps). Les éruptions graves peuvent provoquer la formation de vésicules (cloques) sur la peau ou une desquamation de la peau (peau qui pèle), des ulcères dans la bouche, au niveau des yeux, du nez ou des parties génitales. Vous pouvez également avoir de la fièvre. Les analyses de sang peuvent présenter des résultats anormaux.
- Si vous ressentez des changements concernant votre santé mentale. Les signes peuvent être :
 - sautes d'humeur ou pensées anormales,
 - agressivité ou hostilité,
 - pertes de mémoire ou confusion,
 - sentiment de bonheur extrême,
 - surexcitation ou hyperactivité,
 - anxiété ou nervosité,
 - dépression, idées ou comportement suicidaire,
 - agitation ou psychose (perte de contact avec la réalité, qui peut se manifester par des délires ou des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), sensation de détachement ou d'engourdissement ou troubles de la personnalité.

Les autres effets indésirables sont les suivants :

Effets indésirables très fréquents (affectant plus de 1 patient sur 10) :

- Maux de tête.

Effets indésirables fréquents (affectant moins de 1 patient sur 10)

- Etourdissements.
- Somnolence, fatigue extrême ou difficultés pour dormir (insomnie).
- Impression de sentir les battements de cœur, qui peuvent être plus rapides que normalement.
- Douleur thoracique.
- Bouffées de chaleur.
- Bouche sèche.
- Perte d'appétit, nausées, douleur à l'estomac, indigestion, diarrhée ou constipation.
- Faiblesse.
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements dans les mains ou les pieds.
- Vision trouble.
- Anomalies des analyses de sang relatives au fonctionnement du foie (augmentation des enzymes hépatiques).

Effets indésirables peu fréquents (affectant moins de 1 patient sur 100)

- Douleurs dans le dos, douleurs dans la nuque, douleurs musculaires, faiblesse musculaire, crampes dans les jambes, douleurs articulaires, contractions musculaires ou tremblements.
- Vertiges (sensations de tête qui tourne).
- Difficultés pour bouger les muscles en douceur ou autres problèmes de mouvement, tension musculaire, problèmes de coordination.
- Symptômes de rhume des foins incluant démangeaisons du nez/nez qui coule ou larmoiements.
- Augmentation de la toux, asthme ou essoufflement.
- Eruption cutanée, acné ou démangeaisons sur la peau.
- Transpiration excessive.

- Modifications de la pression artérielle (élevée ou basse), tracé de l'activité électrique du cœur (ECG) anormal et battements de cœur irréguliers ou anormalement lents.
- Difficultés pour avaler, langue gonflée ou aphtes dans la bouche.
- Gaz, reflux (remontée des liquides gastriques), augmentation de l'appétit, modifications du poids, soif excessive ou modifications du goût.
- Vomissements.
- Migraine.
- Problèmes d'élocution (difficultés pour parler).
- Diabète avec élévation du taux de sucre dans le sang.
- Taux élevé de cholestérol dans le sang.
- Gonflement des mains et des pieds.
- Troubles du sommeil ou rêves anormaux.
- Perte du désir sexuel.
- Saignements de nez, mal de gorge ou inflammation des voies nasales (sinusite).
- Vision anormale ou sécheresse oculaire.
- Urines anormales ou besoin d'uriner plus fréquent.
- Règles anormales.
- Résultats d'analyses de sang anormaux (modification du taux de globules blancs)

Si l'un de ces effets indésirables devient gênant ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

5. COMMENT CONSERVER MODIODAL 100 mg, comprimé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et l'emballage extérieur après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Sans objet.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient MODIODAL 100 mg, comprimé ?

Chaque comprimé contient du modafinil (100 mg) comme substance active. Les comprimés contiennent également : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium, comme composants inactifs.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que MODIODAL 100 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

MODIODAL se présente sous forme de comprimé blanc à blanc cassé, de forme oblongue et gravé « 100 » sur une face.

MODIODAL est présenté en boîte de 30, 60 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

CEPHALON FRANCE
20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
FRANCE

Exploitant

CEPHALON France

20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
FRANCE

Fabricant

LABORATOIRES MACORS

Rue des Caillottes
ZI Plaine des Isles
89000 AUXERRE
ou

CEPHALON FRANCE

20, rue Charles Martigny
94700 MAISONS-ALFORT
FRANCE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Le médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est avril 2011.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

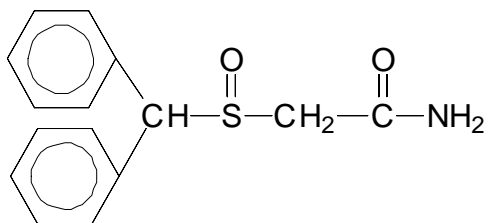
Sans objet.

別紙 2 米国の添付文書の原文

DESCRIPTION

PROVIGIL (modafinil) is a wakefulness-promoting agent for oral administration. Modafinil is a racemic compound. The chemical name for modafinil is 2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide. The molecular formula is C₁₅H₁₅NO₂S and the molecular weight is 273.35.

The chemical structure is:



Modafinil is a white to off-white, crystalline powder that is practically insoluble in water and cyclohexane. It is sparingly to slightly soluble in methanol and acetone. PROVIGIL tablets contain 100 mg or 200 mg of modafinil and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, croscarmellose sodium, povidone, and magnesium stearate.

CLINICAL PHARMACOLOGY**Mechanism of Action and Pharmacology**

The precise mechanism(s) through which modafinil promotes wakefulness is unknown. Modafinil has wake-promoting actions similar to sympathomimetic agents like amphetamine and methylphenidate, although the pharmacologic profile is not identical to that of sympathomimetic amines.

Modafinil has weak to negligible interactions with receptors for norepinephrine, serotonin, dopamine, GABA, adenosine, histamine-3, melatonin, and benzodiazepines. Modafinil also does not inhibit the activities of MAO-B or phosphodiesterases II-V.

Modafinil-induced wakefulness can be attenuated by the α_1 -adrenergic receptor antagonist prazosin; however, modafinil is inactive in other in vitro assay systems known to be responsive to α -adrenergic agonists, such as the rat vas deferens preparation.

Modafinil is not a direct- or indirect-acting dopamine receptor agonist. However, in vitro, modafinil binds to the dopamine transporter and inhibits dopamine reuptake. This activity has been associated in vivo with increased extracellular dopamine levels in some brain regions of animals. In genetically engineered mice lacking the dopamine transporter (DAT), modafinil lacked wake-promoting activity, suggesting that this activity was DAT-dependent. However, the wake-promoting effects of modafinil, unlike those of amphetamine, were not antagonized by the dopamine receptor antagonist haloperidol in rats. In addition, alpha-methyl-p-tyrosine, a dopamine synthesis inhibitor, blocks the action of amphetamine, but does not block locomotor activity induced by modafinil.

In the cat, equal wakefulness-promoting doses of methylphenidate and amphetamine increased neuronal activation throughout the brain. Modafinil at an equivalent wakefulness-promoting dose selectively and prominently increased neuronal activation in more discrete regions of the brain. The relationship of this finding in cats to the effects of modafinil in humans is unknown.

In addition to its wake-promoting effects and ability to increase locomotor activity in animals, modafinil produces psychoactive and euphoric effects, alterations in mood, perception, thinking, and feelings typical of other CNS stimulants in humans. Modafinil has reinforcing properties, as evidenced by its self-administration in monkeys previously trained to self-administer cocaine. Modafinil was also partially discriminated as stimulant-like.

The optical enantiomers of modafinil have similar pharmacological actions in animals. Two major metabolites of modafinil, modafinil acid and modafinil sulfone, do not appear to contribute to the CNS-activating properties of modafinil.

Pharmacokinetics

Modafinil is a racemic compound, whose enantiomers have different pharmacokinetics (e.g., the half-life of the *l*-isomer is approximately three times that of the *d*-isomer in adult humans). The enantiomers do not interconvert. At steady state, total exposure to the *l*-isomer is approximately three times that for the *d*-isomer. The trough concentration (C_{minss}) of circulating modafinil after once daily dosing consists of 90% of the *l*-isomer and 10% of the *d*-isomer. The effective elimination half-life of modafinil after multiple doses is about 15 hours. The enantiomers of modafinil exhibit linear kinetics upon multiple dosing of 200-600 mg/day once daily in healthy volunteers. Apparent steady states of total modafinil and *l*-(-)-modafinil are reached after 2-4 days of dosing.

Absorption

Absorption of PROVIGIL tablets is rapid, with peak plasma concentrations occurring at 2-4 hours. The bioavailability of PROVIGIL tablets is approximately equal to that of an aqueous suspension. The absolute oral bioavailability was not determined due to the aqueous insolubility (<1 mg/mL) of modafinil, which precluded intravenous administration. Food has no effect on overall PROVIGIL bioavailability; however, its absorption (t_{max}) may be delayed by approximately one hour if taken with food.

Distribution

Modafinil is well distributed in body tissue with an apparent volume of distribution (~0.9 L/kg) larger than the volume of total body water (0.6 L/kg). In human plasma, in vitro, modafinil is moderately bound to plasma protein (~60%, mainly to albumin). At serum concentrations obtained at steady state after doses of 200 mg/day, modafinil exhibits no displacement of protein binding of warfarin, diazepam or propranolol. Even at much larger concentrations (1000 μ M; > 25 times the C_{max} of 40 μ M at steady state at 400 mg/day), modafinil has no effect on warfarin binding. Modafinil acid at concentrations >500 μ M decreases the extent of warfarin binding, but these concentrations are >35 times those achieved therapeutically.

Metabolism and Elimination

The major route of elimination is metabolism (~90%), primarily by the liver, with subsequent renal elimination of the metabolites. Urine alkalinization has no effect on the elimination of modafinil.

Metabolism occurs through hydrolytic deamidation, S-oxidation, aromatic ring hydroxylation, and glucuronide conjugation. Less than 10% of an administered dose is excreted as the parent compound. In a clinical study using radiolabeled modafinil, a total of 81% of the administered radioactivity was recovered in 11 days post-dose, predominantly in the urine (80% vs. 1.0% in the feces). The largest fraction of the drug in urine was modafinil acid, but at least six other metabolites were present in lower concentrations. Only two metabolites reach appreciable concentrations in plasma, i.e., modafinil acid and modafinil sulfone. In preclinical models, modafinil acid, modafinil sulfone, 2-[(diphenylmethyl)sulfonyl]acetic acid and 4-hydroxy modafinil, were inactive or did not appear to mediate the arousal effects of modafinil.

In adults, decreases in trough levels of modafinil have sometimes been observed after multiple weeks of dosing, suggesting auto-induction, but the magnitude of the decreases and the inconsistency of their occurrence suggest that their clinical significance is minimal. Significant accumulation of modafinil sulfone has been observed after multiple doses due to its long elimination half-life of 40 hours. Induction of metabolizing enzymes, most importantly cytochrome P-450 (CYP) 3A4, has also been observed in vitro after incubation of primary cultures of human hepatocytes with modafinil and in vivo after extended administration of modafinil at 400 mg/day. (For further discussion of the effects of modafinil on CYP enzyme activities, see **PRECAUTIONS, Drug Interactions.**)

Drug-Drug Interactions: Based on in vitro data, modafinil is metabolized partially by the 3A isoform subfamily of hepatic cytochrome P450 (CYP3A4). In addition, modafinil has the potential to inhibit CYP2C19, suppress CYP2C9, and induce CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2. Because modafinil and modafinil sulfone are reversible inhibitors of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19, co-administration of modafinil with drugs such as diazepam, phenytoin and propranolol, which are largely eliminated via that pathway, may increase the circulating levels of those compounds. In addition, in individuals deficient in the enzyme CYP2D6 (i.e., 7-10% of the Caucasian population; similar or lower in other populations), the levels of CYP2D6 substrates such as tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors, which have ancillary routes of elimination through CYP2C19, may be increased by co-administration of modafinil. Dose adjustments may be necessary for patients being treated with these and similar medications (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions**). An in vitro study demonstrated that armodafinil (one of the enantiomers of modafinil) is a substrate of P-glycoprotein.

Coadministration of modafinil with other CNS active drugs such as methylphenidate and dextroamphetamine did not significantly alter the pharmacokinetics of either drug.

Chronic administration of modafinil 400 mg was found to decrease the systemic exposure to two CYP3A4 substrates, ethinyl estradiol and triazolam, after oral administration suggesting that CYP3A4 had been induced. Chronic administration of modafinil can increase the elimination of substrates of CYP3A4. Dose adjustments may be necessary for patients being treated with these and similar medications (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

An apparent concentration-related suppression of CYP2C9 activity was observed in human hepatocytes after exposure to modafinil in vitro suggesting that there is a potential for a metabolic interaction between modafinil and the substrates of this enzyme (e.g., S-warfarin, phenytoin). However, in an interaction study in healthy volunteers, chronic modafinil treatment did not show a

significant effect on the pharmacokinetics of warfarin when compared to placebo. (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Other Drugs, Warfarin**).

Special Populations

Gender Effect: The pharmacokinetics of modafinil are not affected by gender.

Age Effect: A slight decrease (~20%) in the oral clearance (CL/F) of modafinil was observed in a single dose study at 200 mg in 12 subjects with a mean age of 63 years (range 53 – 72 years), but the change was considered not likely to be clinically significant. In a multiple dose study (300 mg/day) in 12 patients with a mean age of 82 years (range 67 – 87 years), the mean levels of modafinil in plasma were approximately two times those historically obtained in matched younger subjects. Due to potential effects from the multiple concomitant medications with which most of the patients were being treated, the apparent difference in modafinil pharmacokinetics may not be attributable solely to the effects of aging. However, the results suggest that the clearance of modafinil may be reduced in the elderly (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Race Effect: The influence of race on the pharmacokinetics of modafinil has not been studied.

Renal Impairment: In a single dose 200 mg modafinil study, severe chronic renal failure (creatinine clearance \leq 20 mL/min) did not significantly influence the pharmacokinetics of modafinil, but exposure to modafinil acid (an inactive metabolite) was increased 9-fold (See **PRECAUTIONS**).

Hepatic Impairment: Pharmacokinetics and metabolism were examined in patients with cirrhosis of the liver (6 males and 3 females). Three patients had stage B or B+ cirrhosis (per the Child criteria) and 6 patients had stage C or C+ cirrhosis. Clinically 8 of 9 patients were icteric and all had ascites. In these patients, the oral clearance of modafinil was decreased by about 60% and the steady state concentration was doubled compared to normal patients. The dose of PROVIGIL should be reduced in patients with severe hepatic impairment (See **PRECAUTIONS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

CLINICAL TRIALS

The effectiveness of PROVIGIL in reducing excessive sleepiness has been established in the following sleep disorders: narcolepsy, obstructive sleep apnea (OSA), and shift work disorder (SWD).

Narcolepsy

The effectiveness of PROVIGIL in reducing the excessive sleepiness (ES) associated with narcolepsy was established in two US 9-week, multicenter, placebo-controlled, two-dose (200 mg per day and 400 mg per day) parallel-group, double-blind studies of outpatients who met the ICD-9 and American Sleep Disorders Association criteria for narcolepsy (which are also consistent with the American Psychiatric Association DSM-IV criteria). These criteria include either 1) recurrent daytime naps or lapses into sleep that occur almost daily for at least three months, plus sudden bilateral loss of postural muscle tone in association with intense emotion (cataplexy) or 2) a complaint of excessive sleepiness or sudden muscle weakness with associated features: sleep paralysis, hypnagogic hallucinations, automatic behaviors, disrupted major sleep episode; and polysomnography demonstrating one of the following: sleep latency less than 10 minutes or rapid eye movement (REM) sleep latency less than 20 minutes. In addition, for entry into these studies, all patients were required to have objectively documented excessive daytime sleepiness, a Multiple Sleep Latency Test (MSLT) with two or more

sleep onset REM periods, and the absence of any other clinically significant active medical or psychiatric disorder. The MSLT, an objective daytime polysomnographic assessment of the patient's ability to fall asleep in an unstimulating environment, measures latency (in minutes) to sleep onset averaged over 4 test sessions at 2-hour intervals following nocturnal polysomnography. For each test session, the subject was told to lie quietly and attempt to sleep. Each test session was terminated after 20 minutes if no sleep occurred or 15 minutes after sleep onset.

In both studies, the primary measures of effectiveness were 1) sleep latency, as assessed by the Maintenance of Wakefulness Test (MWT) and 2) the change in the patient's overall disease status, as measured by the Clinical Global Impression of Change (CGI-C). For a successful trial, both measures had to show significant improvement.

The MWT measures latency (in minutes) to sleep onset averaged over 4 test sessions at 2 hour intervals following nocturnal polysomnography. For each test session, the subject was asked to attempt to remain awake without using extraordinary measures. Each test session was terminated after 20 minutes if no sleep occurred or 10 minutes after sleep onset. The CGI-C is a 7-point scale, centered at *No Change*, and ranging from *Very Much Worse* to *Very Much Improved*. Patients were rated by evaluators who had no access to any data about the patients other than a measure of their baseline severity. Evaluators were not given any specific guidance about the criteria they were to apply when rating patients.

Other assessments of effect included the Multiple Sleep Latency Test (MSLT), Epworth Sleepiness Scale (ESS; a series of questions designed to assess the degree of sleepiness in everyday situations), the Steer Clear Performance Test (SCPT; a computer-based evaluation of a patient's ability to avoid hitting obstacles in a simulated driving situation), standard nocturnal polysomnography, and patient's daily sleep log. Patients were also assessed with the Quality of Life in Narcolepsy (QOLIN) scale, which contains the validated SF-36 health questionnaire.

Both studies demonstrated improvement in objective and subjective measures of excessive daytime sleepiness for both the 200 mg and 400 mg doses compared to placebo. Patients treated with either dose of PROVIGIL showed a statistically significantly enhanced ability to remain awake on the MWT (all p values <0.001) at weeks 3, 6, 9, and final visit compared to placebo and a statistically significantly greater global improvement, as rated on the CGI-C scale (all p values <0.05).

The average sleep latencies (in minutes) on the MWT at baseline for the 2 controlled trials are shown in Table 1 below, along with the average change from baseline on the MWT at final visit.

The percentages of patients who showed any degree of improvement on the CGI-C in the two clinical trials are shown in Table 2 below.

Similar statistically significant treatment-related improvements were seen on other measures of impairment in narcolepsy, including a patient assessed level of daytime sleepiness on the ESS (p<0.001 for each dose in comparison to placebo).

Nighttime sleep measured with polysomnography was not affected by the use of PROVIGIL.

Obstructive Sleep Apnea (OSA)

The effectiveness of PROVIGIL in reducing the excessive sleepiness associated with OSA was established in two clinical trials. In both studies, patients were enrolled who met the International Classification of Sleep Disorders (ICSD) criteria for OSA (which are also consistent with the American Psychiatric Association DSM-IV criteria). These criteria include either, 1) excessive sleepiness or insomnia, plus frequent episodes of impaired breathing during sleep, and associated features such as loud snoring, morning headaches and dry mouth upon awakening; or 2) excessive sleepiness or insomnia and polysomnography demonstrating one of the following: more than five obstructive apneas, each greater than 10 seconds in duration, per hour of sleep and one or more of the following: frequent arousals from sleep associated with the apneas, bradycardia, and arterial oxygen desaturation in association with the apneas. In addition, for entry into these studies, all patients were required to have excessive sleepiness as demonstrated by a score ≥ 10 on the Epworth Sleepiness Scale, despite treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). Evidence that CPAP was effective in reducing episodes of apnea/hypopnea was required along with documentation of CPAP use.

In the first study, a 12-week multicenter placebo-controlled trial, a total of 327 patients were randomized to receive PROVIGIL 200 mg/day, PROVIGIL 400 mg/day, or matching placebo. The majority of patients (80%) were fully compliant with CPAP, defined as CPAP use > 4 hours/night on $> 70\%$ nights. The remainder were partially CPAP compliant, defined as CPAP use < 4 hours/night on $> 30\%$ nights. CPAP use continued throughout the study. The primary measures of effectiveness were 1) sleep latency, as assessed by the Maintenance of Wakefulness Test (MWT) and 2) the change in the patient's overall disease status, as measured by the Clinical Global Impression of Change (CGI-C) at week 12 or the final visit. (See **CLINICAL TRIALS**, *Narcolepsy* section above for a description of these tests.)

Patients treated with PROVIGIL showed a statistically significant improvement in the ability to remain awake compared to placebo-treated patients as measured by the MWT ($p < 0.001$) at endpoint [Table 1]. PROVIGIL-treated patients also showed a statistically significant improvement in clinical condition as rated by the CGI-C scale ($p < 0.001$) [Table 2]. The two doses of PROVIGIL performed similarly.

In the second study, a 4-week multicenter placebo-controlled trial, 157 patients were randomized to either PROVIGIL 400 mg/day or placebo. Documentation of regular CPAP use (at least 4 hours/night on 70% of nights) was required for all patients. The primary outcome measure was the change from baseline on the ESS at week 4 or final visit. The baseline ESS scores for the PROVIGIL and placebo groups were 14.2 and 14.4, respectively. At week 4, the ESS was reduced by 4.6 in the PROVIGIL group and by 2.0 in the placebo group, a difference that was statistically significant ($p < 0.0001$).

Nighttime sleep measured with polysomnography was not affected by the use of PROVIGIL.

Shift Work Disorder (SWD)

The effectiveness of PROVIGIL for the excessive sleepiness associated with SWD was demonstrated in a 12-week placebo-controlled clinical trial. A total of 209 patients with chronic SWD were randomized to receive PROVIGIL 200 mg/day or placebo. All patients met the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-10) criteria for chronic SWD (which are consistent with the American Psychiatric Association DSM-IV criteria for Circadian Rhythm Sleep Disorder: Shift Work Type). These criteria include 1) either: a) a primary complaint of excessive sleepiness or insomnia which is temporally associated with a work period (usually night work) that occurs during the habitual

sleep phase, or b) polysomnography and the MSLT demonstrate loss of a normal sleep-wake pattern (i.e., disturbed chronobiological rhythmicity); and 2) no other medical or mental disorder accounts for the symptoms, and 3) the symptoms do not meet criteria for any other sleep disorder producing insomnia or excessive sleepiness (e.g., time zone change [jet lag] syndrome).

It should be noted that not all patients with a complaint of sleepiness who are also engaged in shift work meet the criteria for the diagnosis of SWD. In the clinical trial, only patients who were symptomatic for at least 3 months were enrolled.

Enrolled patients were also required to work a minimum of 5 night shifts per month, have excessive sleepiness at the time of their night shifts (MSLT score < 6 minutes), and have daytime insomnia documented by a daytime polysomnogram (PSG).

The primary measures of effectiveness were 1) sleep latency, as assessed by the Multiple Sleep Latency Test (MSLT) performed during a simulated night shift at week 12 or the final visit and 2) the change in the patient’s overall disease status, as measured by the Clinical Global Impression of Change (CGI-C) at week 12 or the final visit. Patients treated with PROVIGIL showed a statistically significant prolongation in the time to sleep onset compared to placebo-treated patients, as measured by the nighttime MSLT [Table 1] (p<0.05). Improvement on the CGI-C was also observed to be statistically significant (p<0.001). (See **CLINICAL TRIALS**, *Narcolepsy* section above for a description of these tests.)

Daytime sleep measured with polysomnography was not affected by the use of PROVIGIL.

Table 1. Average Baseline Sleep Latency and Change from Baseline at Final Visit in Adults (MWT and MSLT in minutes)

Disorder	Measure	PROVIGIL 200 mg*		PROVIGIL 400 mg*		Placebo	
		Baseline	Change from Baseline	Baseline	Change from Baseline	Baseline	Change from Baseline
Narcolepsy I	MWT	5.8	2.3	6.6	2.3	5.8	-0.7
Narcolepsy II	MWT	6.1	2.2	5.9	2.0	6.0	-0.7
OSA	MWT	13.1	1.6	13.6	1.5	13.8	-1.1
SWD	MSLT	2.1	1.7	-	-	2.0	0.3

*Significantly different than placebo for all trials (p<0.01 for all trials but SWD, which was p<0.05)

Table 2. Clinical Global Impression of Change (CGI-C) (Percent of Adult Patients Who Improved at Final Visit)

Disorder	PROVIGIL 200 mg*	PROVIGIL 400 mg*	Placebo
Narcolepsy I	64%	72%	37%
Narcolepsy II	58%	60%	38%
OSA	61%	68%	37%
SWD	74%	-----	36%

*Significantly different than placebo for all trials (p<0.01)

INDICATIONS AND USAGE

PROVIGIL is indicated to improve wakefulness in adult patients with excessive sleepiness associated with narcolepsy, obstructive sleep apnea, and shift work disorder.

In OSA, PROVIGIL is indicated as an adjunct to standard treatment(s) for the underlying obstruction. If continuous positive airway pressure (CPAP) is the treatment of choice for a patient, a maximal effort to treat with CPAP for an adequate period of time should be made prior to initiating PROVIGIL. If PROVIGIL is used adjunctively with CPAP, the encouragement of and periodic assessment of CPAP compliance is necessary.

In all cases, careful attention to the diagnosis and treatment of the underlying sleep disorder(s) is of utmost importance. Prescribers should be aware that some patients may have more than one sleep disorder contributing to their excessive sleepiness.

The effectiveness of modafinil in long-term use (greater than 9 weeks in Narcolepsy clinical trials and 12 weeks in OSA and SWD clinical trials) has not been systematically evaluated in placebo-controlled trials. The physician who elects to prescribe PROVIGIL for an extended time in patients with Narcolepsy, OSA, or SWD should periodically reevaluate long-term usefulness for the individual patient.

CONTRAINDICATIONS

PROVIGIL is contraindicated in patients with known hypersensitivity to modafinil, armodafinil or its inactive ingredients.

WARNINGS

Serious Rash, including Stevens-Johnson Syndrome

Serious rash requiring hospitalization and discontinuation of treatment has been reported in adults and children in association with the use of modafinil.

Modafinil is not approved for use in pediatric patients for any indication.

In clinical trials of modafinil, the incidence of rash resulting in discontinuation was approximately 0.8% (13 per 1,585) in pediatric patients (age <17 years); these rashes included 1 case of possible Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and 1 case of apparent multi-organ hypersensitivity reaction. Several of the cases were associated with fever and other abnormalities (e.g., vomiting, leukopenia). The median time to rash that resulted in discontinuation was 13 days. No such cases were observed among 380 pediatric patients who received placebo. No serious skin rashes have been reported in adult clinical trials (0 per 4,264) of modafinil.

Rare cases of serious or life-threatening rash, including SJS, Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), and Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) have been reported in adults and children in worldwide post-marketing experience. The reporting rate of TEN and SJS associated with modafinil use, which is generally accepted to be an underestimate due to underreporting, exceeds the background incidence rate. Estimates of the background incidence

rate for these serious skin reactions in the general population range between 1 to 2 cases per million-person years.

There are no factors that are known to predict the risk of occurrence or the severity of rash associated with modafinil. Nearly all cases of serious rash associated with modafinil occurred within 1 to 5 weeks after treatment initiation. However, isolated cases have been reported after prolonged treatment (e.g., 3 months). Accordingly, duration of therapy cannot be relied upon as a means to predict the potential risk heralded by the first appearance of a rash.

Although benign rashes also occur with modafinil, it is not possible to reliably predict which rashes will prove to be serious. Accordingly, modafinil should ordinarily be discontinued at the first sign of rash, unless the rash is clearly not drug-related. Discontinuation of treatment may not prevent a rash from becoming life-threatening or permanently disabling or disfiguring.

Angioedema and Anaphylactoid Reactions

One serious case of angioedema and one case of hypersensitivity (with rash, dysphagia, and bronchospasm), were observed among 1,595 patients treated with armodafinil, the R enantiomer of modafinil (which is the racemic mixture). No such cases were observed in modafinil clinical trials. However, angioedema has been reported in postmarketing experience with modafinil. Patients should be advised to discontinue therapy and immediately report to their physician any signs or symptoms suggesting angioedema or anaphylaxis (e.g., swelling of face, eyes, lips, tongue or larynx; difficulty in swallowing or breathing; hoarseness).

Multi-organ Hypersensitivity Reactions

Multi-organ hypersensitivity reactions, including at least one fatality in postmarketing experience, have occurred in close temporal association (median time to detection 13 days: range 4-33) to the initiation of modafinil.

Although there have been a limited number of reports, multi-organ hypersensitivity reactions may result in hospitalization or be life-threatening. There are no factors that are known to predict the risk of occurrence or the severity of multi-organ hypersensitivity reactions associated with modafinil. Signs and symptoms of this disorder were diverse; however, patients typically, although not exclusively, presented with fever and rash associated with other organ system involvement. Other associated manifestations included myocarditis, hepatitis, liver function test abnormalities, hematological abnormalities (e.g., eosinophilia, leukopenia, thrombocytopenia), pruritus, and asthenia. Because multi-organ hypersensitivity is variable in its expression, other organ system symptoms and signs, not noted here, may occur.

If a multi-organ hypersensitivity reaction is suspected, PROVIGIL should be discontinued. Although there are no case reports to indicate cross-sensitivity with other drugs that produce this syndrome, the experience with drugs associated with multi-organ hypersensitivity would indicate this to be a possibility.

Persistent Sleepiness

Patients with abnormal levels of sleepiness who take PROVIGIL should be advised that their level of wakefulness may not return to normal. Patients with excessive sleepiness, including those taking PROVIGIL, should be frequently reassessed for their degree of sleepiness and, if appropriate, advised

to avoid driving or any other potentially dangerous activity. Prescribers should also be aware that patients may not acknowledge sleepiness or drowsiness until directly questioned about drowsiness or sleepiness during specific activities.

Psychiatric Symptoms

Psychiatric adverse experiences have been reported in patients treated with modafinil.

Postmarketing adverse events associated with the use of modafinil have included mania, delusions, hallucinations, suicidal ideation and aggression, some resulting in hospitalization. Many, but not all, patients had a prior psychiatric history. One healthy male volunteer developed ideas of reference, paranoid delusions, and auditory hallucinations in association with multiple daily 600 mg doses of modafinil and sleep deprivation. There was no evidence of psychosis 36 hours after drug discontinuation.

In the adult modafinil controlled trials database, psychiatric symptoms resulting in treatment discontinuation (at a frequency $\geq 0.3\%$) and reported more often in patients treated with modafinil compared to those treated with placebo were anxiety (1%), nervousness (1%), insomnia ($<1\%$), confusion ($<1\%$), agitation ($<1\%$), and depression ($<1\%$). Caution should be exercised when PROVIGIL is given to patients with a history of psychosis, depression, or mania. Consideration should be given to the possible emergence or exacerbation of psychiatric symptoms in patients treated with PROVIGIL. If psychiatric symptoms develop in association with PROVIGIL administration, consider discontinuing PROVIGIL.

PRECAUTIONS

Diagnosis of Sleep Disorders

PROVIGIL should be used only in patients who have had a complete evaluation of their excessive sleepiness, and in whom a diagnosis of either narcolepsy, OSA, and/or SWD has been made in accordance with ICSD or DSM diagnostic criteria (See **CLINICAL TRIALS**). Such an evaluation usually consists of a complete history and physical examination, and it may be supplemented with testing in a laboratory setting. Some patients may have more than one sleep disorder contributing to their excessive sleepiness (e.g., OSA and SWD coincident in the same patient).

General

Although modafinil has not been shown to produce functional impairment, any drug affecting the CNS may alter judgment, thinking or motor skills. Patients should be cautioned about operating an automobile or other hazardous machinery until they are reasonably certain that PROVIGIL therapy will not adversely affect their ability to engage in such activities.

CPAP Use in Patients with OSA

In OSA, PROVIGIL is indicated as an adjunct to standard treatment(s) for the underlying obstruction. If continuous positive airway pressure (CPAP) is the treatment of choice for a patient, a maximal effort to treat with CPAP for an adequate period of time should be made prior to initiating PROVIGIL. If PROVIGIL is used adjunctively with CPAP, the encouragement of and periodic assessment of CPAP compliance is necessary.

Cardiovascular System

Modafinil has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable angina, and such patients should be treated with caution.

In clinical studies of PROVIGIL, signs and symptoms including chest pain, palpitations, dyspnea and transient ischemic T-wave changes on ECG were observed in three subjects in association with mitral valve prolapse or left ventricular hypertrophy. It is recommended that PROVIGIL tablets not be used in patients with a history of left ventricular hypertrophy or in patients with mitral valve prolapse who have experienced the mitral valve prolapse syndrome when previously receiving CNS stimulants. Such signs may include but are not limited to ischemic ECG changes, chest pain, or arrhythmia. If new onset of any of these symptoms occurs, consider cardiac evaluation.

Blood pressure monitoring in short-term (<3 months) controlled trials showed no clinically significant changes in mean systolic and diastolic blood pressure in patients receiving PROVIGIL as compared to placebo. However, a retrospective analysis of the use of antihypertensive medication in these studies showed that a greater proportion of patients on PROVIGIL required new or increased use of antihypertensive medications (2.4%) compared to patients on placebo (0.7%). The differential use was slightly larger when only studies in OSA were included, with 3.4% of patients on PROVIGIL and 1.1% of patients on placebo requiring such alterations in the use of antihypertensive medication. Increased monitoring of blood pressure may be appropriate in patients on PROVIGIL.

Patients Using Steroidal Contraceptives

The effectiveness of steroidal contraceptives may be reduced when used with PROVIGIL tablets and for one month after discontinuation of therapy (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions**). Alternative or concomitant methods of contraception are recommended for patients treated with PROVIGIL tablets, and for one month after discontinuation of PROVIGIL.

Patients Using Cyclosporine

The blood levels of cyclosporine may be reduced when used with PROVIGIL (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions**). Monitoring of circulating cyclosporine concentrations and appropriate dosage adjustment for cyclosporine should be considered when these drugs are used concomitantly.

Patients with Severe Hepatic Impairment

In patients with severe hepatic impairment, with or without cirrhosis (See **CLINICAL PHARMACOLOGY**), PROVIGIL should be administered at a reduced dose (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Patients with Severe Renal Impairment

There is inadequate information to determine safety and efficacy of dosing in patients with severe renal impairment. (For pharmacokinetics in renal impairment, see **CLINICAL PHARMACOLOGY**.)

Elderly Patients

In elderly patients, elimination of modafinil and its metabolites may be reduced as a consequence of aging. Therefore, consideration should be given to the use of lower doses in this population. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Information for Patients

Physicians are advised to discuss the following issues with patients for whom they prescribe PROVIGIL.

PROVIGIL is indicated for patients who have abnormal levels of sleepiness. PROVIGIL has been shown to improve, but not eliminate this abnormal tendency to fall asleep. Therefore, patients should not alter their previous behavior with regard to potentially dangerous activities (e.g., driving, operating machinery) or other activities requiring appropriate levels of wakefulness, until and unless treatment with PROVIGIL has been shown to produce levels of wakefulness that permit such activities. Patients should be advised that PROVIGIL is not a replacement for sleep.

Patients should be informed that it may be critical that they continue to take their previously prescribed treatments (e.g., patients with OSA receiving CPAP should continue to do so).

Patients should be informed of the availability of a Medication Guide, and they should be instructed to read it prior to taking PROVIGIL. The complete text of the Medication Guide is provided at the end of this labeling.

Patients should be advised to contact their physician if they experience chest pain, rash, depression, anxiety, or signs of psychosis or mania.

Pregnancy

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy. Patients should be cautioned regarding the potential increased risk of pregnancy when using steroidal contraceptives (including depot or implantable contraceptives) with PROVIGIL and for one month after discontinuation of therapy (See **Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility and Pregnancy**).

Nursing

Patients should be advised to notify their physician if they are breast feeding an infant.

Concomitant Medication

Patients should be advised to inform their physician if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs, because of the potential for interactions between PROVIGIL and other drugs.

Alcohol

Patients should be advised that the use of PROVIGIL in combination with alcohol has not been studied. Patients should be advised that it is prudent to avoid alcohol while taking PROVIGIL.

Allergic Reactions

Patients should be advised to stop taking PROVIGIL and to notify their physician if they develop a rash, hives, mouth sores, blisters, peeling skin, trouble swallowing or breathing or a related allergic phenomenon.

Drug Interactions

CNS Active Drugs

Methylphenidate - In a single-dose study in healthy volunteers, simultaneous administration of modafinil (200 mg) with methylphenidate (40 mg) did not cause any significant alterations in the pharmacokinetics of either drug. However, the absorption of PROVIGIL may be delayed by approximately one hour when coadministered with methylphenidate.

In a multiple-dose, steady-state study in healthy volunteers, modafinil was administered once daily at 200 mg/day for 7 days followed by 400 mg/day for 21 days. Administration of methylphenidate (20 mg/day) during days 22-28 of modafinil treatment 8 hours after the daily dose of modafinil did not cause any significant alterations in the pharmacokinetics of modafinil.

Dextroamphetamine - In a single dose study in healthy volunteers, simultaneous administration of modafinil (200 mg) with dextroamphetamine (10 mg) did not cause any significant alterations in the pharmacokinetics of either drug. However, the absorption of PROVIGIL may be delayed by approximately one hour when coadministered with dextroamphetamine.

In a multiple-dose, steady-state study in healthy volunteers, modafinil was administered once daily at 200 mg/day for 7 days followed by 400 mg/day for 21 days. Administration of dextroamphetamine (20 mg/day) during days 22-28 of modafinil treatment 7 hours after the daily dose of modafinil did not cause any significant alterations in the pharmacokinetics of modafinil.

Clomipramine - The coadministration of a single dose of clomipramine (50 mg) on the first of three days of treatment with modafinil (200 mg/day) in healthy volunteers did not show an effect on the pharmacokinetics of either drug. However, one incident of increased levels of clomipramine and its active metabolite desmethylclomipramine has been reported in a patient with narcolepsy during treatment with modafinil.

Triazolam – In the drug interaction study between PROVIGIL and ethinyl estradiol (EE₂), on the same days as those for the plasma sampling for EE₂ pharmacokinetics, a single dose of triazolam (0.125 mg) was also administered. Mean C_{max} and AUC_{0-∞} of triazolam were decreased by 42% and 59%, respectively, and its elimination half-life was decreased by approximately an hour after the modafinil treatment.

Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors - Interaction studies with monoamine oxidase inhibitors have not been performed. Therefore, caution should be used when concomitantly administering MAO inhibitors and modafinil.

Other Drugs

Warfarin - There were no significant changes in the pharmacokinetic profiles of R- and S- warfarin in healthy subjects given a single dose of racemic warfarin (5 mg) following chronic administration of modafinil (200 mg/day for 7 days followed by 400 mg/day for 27 days) relative to the profiles in subjects given placebo. However, more frequent monitoring of prothrombin times/INR is advisable whenever PROVIGIL is coadministered with warfarin (See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics**, Drug-Drug Interactions).

Ethinyl Estradiol - Administration of modafinil to female volunteers once daily at 200 mg/day for 7 days followed by 400 mg/day for 21 days resulted in a mean 11% decrease in C_{max} and 18% decrease in AUC_{0-24} of ethinyl estradiol (EE₂; 0.035 mg; administered orally with norgestimate). There was no apparent change in the elimination rate of ethinyl estradiol.

Cyclosporine - One case of an interaction between modafinil and cyclosporine, a substrate of CYP3A4, has been reported in a 41 year old woman who had undergone an organ transplant. After one month of administration of 200 mg/day of modafinil, cyclosporine blood levels were decreased by 50%. The interaction was postulated to be due to the increased metabolism of cyclosporine, since no other factor expected to affect the disposition of the drug had changed. Dosage adjustment for cyclosporine may be needed.

Potential Interactions with Drugs That Inhibit, Induce, or are Metabolized by Cytochrome P-450 Isoenzymes and Other Hepatic Enzymes

In in vitro studies using primary human hepatocyte cultures, modafinil was shown to slightly induce CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 in a concentration-dependent manner. Although induction results based on in vitro experiments are not necessarily predictive of response in vivo, caution needs to be exercised when PROVIGIL is coadministered with drugs that depend on these three enzymes for their clearance. Specifically, lower blood levels of such drugs could result (See *Other Drugs*, Cyclosporine above).

The exposure of human hepatocytes to modafinil in vitro produced an apparent concentration-related suppression of expression of CYP2C9 activity suggesting that there is a potential for a metabolic interaction between modafinil and the substrates of this enzyme (e.g., S-warfarin and phenytoin). In a subsequent clinical study in healthy volunteers, chronic modafinil treatment did not show a significant effect on the single-dose pharmacokinetics of warfarin when compared to placebo (See *Other Drugs*, Warfarin above).

In vitro studies using human liver microsomes showed that modafinil reversibly inhibited CYP2C19 at pharmacologically relevant concentrations of modafinil. CYP2C19 is also reversibly inhibited, with similar potency, by a circulating metabolite, modafinil sulfone. Although the maximum plasma concentrations of modafinil sulfone are much lower than those of parent modafinil, the combined effect of both compounds could produce sustained partial inhibition of the enzyme. Drugs that are largely eliminated via CYP2C19 metabolism, such as diazepam, propranolol, phenytoin (also via CYP2C9) or S-mephenytoin may have prolonged elimination upon coadministration with PROVIGIL and may require dosage reduction and monitoring for toxicity.

Tricyclic antidepressants - CYP2C19 also provides an ancillary pathway for the metabolism of certain tricyclic antidepressants (e.g., clomipramine and desipramine) that are primarily metabolized by

CYP2D6. In tricyclic-treated patients deficient in CYP2D6 (i.e., those who are poor metabolizers of debrisoquine; 7-10% of the Caucasian population; similar or lower in other populations), the amount of metabolism by CYP2C19 may be substantially increased.

PROVIGIL may cause elevation of the levels of the tricyclics in this subset of patients. Physicians should be aware that a reduction in the dose of tricyclic agents might be needed in these patients.

In addition, due to the partial involvement of CYP3A4 in the metabolic elimination of modafinil, coadministration of potent inducers of CYP3A4 (e.g., carbamazepine, phenobarbital, rifampin) or inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, itraconazole) could alter the plasma levels of modafinil.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were conducted in which modafinil was administered in the diet to mice for 78 weeks and to rats for 104 weeks at doses of 6, 30, and 60 mg/kg/day. The highest dose studied is 1.5 (mouse) or 3 (rat) times greater than the recommended adult human daily dose of modafinil (200 mg) on a mg/m² basis. There was no evidence of tumorigenesis associated with modafinil administration in these studies. However, since the mouse study used an inadequate high dose that was not representative of a maximum tolerated dose, a subsequent carcinogenicity study was conducted in the Tg.AC transgenic mouse. Doses evaluated in the Tg.AC assay were 125, 250, and 500 mg/kg/day, administered dermally. There was no evidence of tumorigenicity associated with modafinil administration; however, this dermal model may not adequately assess the carcinogenic potential of an orally administered drug.

Mutagenesis

Modafinil demonstrated no evidence of mutagenic or clastogenic potential in a series of in vitro (i.e., bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma tk assay, chromosomal aberration assay in human lymphocytes, cell transformation assay in BALB/3T3 mouse embryo cells) assays in the absence or presence of metabolic activation, or in vivo (mouse bone marrow micronucleus) assays. Modafinil was also negative in the unscheduled DNA synthesis assay in rat hepatocytes.

Impairment of Fertility

Oral administration of modafinil (doses of up to 480 mg/kg/day) to male and female rats prior to and throughout mating, and continuing in females through day 7 of gestation produced an increase in the time to mate at the highest dose; no effects were observed on other fertility or reproductive parameters. The no-effect dose of 240 mg/kg/day was associated with a plasma modafinil exposure (AUC) approximately equal to that in humans at the recommended dose of 200 mg.

Pregnancy

Pregnancy Category C: In studies conducted in rats and rabbits, developmental toxicity was observed at clinically relevant exposures.

Modafinil (50, 100, or 200 mg/kg/day) administered orally to pregnant rats throughout the period of organogenesis caused, in the absence of maternal toxicity, an increase in resorptions and an increased incidence of visceral and skeletal variations in the offspring at the highest dose. The higher no-effect dose for rat embryofetal developmental toxicity was associated with a plasma modafinil exposure approximately 0.5 times the AUC in humans at the recommended daily dose (RHD) of 200 mg.

However, in a subsequent study of up to 480 mg/kg/day (plasma modafinil exposure approximately 2 times the AUC in humans at the RHD) no adverse effects on embryofetal development were observed.

Modafinil administered orally to pregnant rabbits throughout the period of organogenesis at doses of 45, 90, and 180 mg/kg/day increased the incidences of fetal structural alterations and embryofetal death at the highest dose. The highest no-effect dose for developmental toxicity was associated with a plasma modafinil AUC approximately equal to the AUC in humans at the RHD.

Oral administration of armodafinil (the R-enantiomer of modafinil; 60, 200, or 600 mg/kg/day) to pregnant rats throughout the period of organogenesis resulted in increased incidences of fetal visceral and skeletal variations at the intermediate dose or greater and decreased fetal body weights at the highest dose. The no-effect dose for rat embryofetal developmental toxicity was associated with a plasma armodafinil exposure (AUC) approximately one-tenth times the AUC for armodafinil in humans treated with modafinil at the RHD.

Modafinil administration to rats throughout gestation and lactation at oral doses of up to 200 mg/kg/day resulted in decreased viability in the offspring at doses greater than 20 mg/kg/day (plasma modafinil AUC approximately 0.1 times the AUC in humans at the RHD). No effects on postnatal developmental and neurobehavioral parameters were observed in surviving offspring.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Two cases of intrauterine growth retardation and one case of spontaneous abortion have been reported in association with armodafinil and modafinil. Although the pharmacology of modafinil and armodafinil is not identical to that of the sympathomimetic amines, they do share some pharmacologic properties with this class. Certain of these drugs have been associated with intrauterine growth retardation and spontaneous abortions. Whether the cases reported are drug-related is unknown.

Modafinil should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Pregnancy Registry: A pregnancy registry has been established to collect information on the pregnancy outcomes of women exposed to PROVIGIL. Healthcare providers are encouraged to register pregnant patients, or pregnant women may enroll themselves in the registry by calling 1-866-404-4106 (toll free).

Labor and Delivery

The effect of modafinil on labor and delivery in humans has not been systematically investigated.

Nursing Mothers

It is not known whether modafinil or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when PROVIGIL tablets are administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients, below age 17, have not been established. Serious skin rashes, including erythema multiforme major (EMM) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS) have been

associated with modafinil use in pediatric patients (see **WARNINGS, Serious Rash, including Stevens-Johnson Syndrome**).

In a controlled 6-week study, 165 pediatric patients (aged 5-17 years) with narcolepsy were treated with modafinil (n=123), or placebo (n=42). There were no statistically significant differences favoring modafinil over placebo in prolonging sleep latency as measured by MSLT, or in perceptions of sleepiness as determined by the clinical global impression-clinician scale (CGI-C).

In the controlled and open-label clinical studies, treatment emergent adverse events of the psychiatric and nervous system included Tourette's syndrome, insomnia, hostility, increased cataplexy, increased hypnagogic hallucinations and suicidal ideation. Transient leukopenia, which resolved without medical intervention, was also observed. In the controlled clinical study, 3 of 38 girls, ages 12 or older, treated with modafinil experienced dysmenorrhea compared to 0 of 10 girls who received placebo.

There were three 7 to 9 week, double-blind, placebo-controlled, parallel group studies in children and adolescents (aged 6-17 years) with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD, DSM-IV). Two of the studies were flexible-dose studies (up to 425 mg/day), and the third was a fixed-dose study (340 mg/day for patients <30 kg and 425 mg/day for patients ≥30 kg). Although these studies showed statistically significant differences favoring modafinil over placebo in reducing ADHD symptoms as measured by the ADHD-RS (school version), there were 3 cases of serious rash including one case of possible SJS among 933 patients exposed to modafinil in this program.

Modafinil is not approved for use in pediatric patients for any indication, including ADHD (see **WARNINGS, Serious Rash, including Stevens-Johnson Syndrome**).

Geriatric Use

Experience in a limited number of patients who were greater than 65 years of age in clinical trials showed an incidence of adverse experiences similar to other age groups. In elderly patients, elimination of modafinil and its metabolites may be reduced as a consequence of aging. Therefore, consideration should be given to the use of lower doses in this population (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **PRECAUTIONS**).

ADVERSE REACTIONS

Modafinil has been evaluated for safety in over 3500 patients, of whom more than 2000 patients with excessive sleepiness associated with primary disorders of sleep and wakefulness were given at least one dose of modafinil. In clinical trials, modafinil has been found to be generally well tolerated and most adverse experiences were mild to moderate.

The most commonly observed adverse events (≥5%) associated with the use of PROVIGIL more frequently than placebo-treated patients in the placebo-controlled clinical studies in primary disorders of sleep and wakefulness were headache, nausea, nervousness, rhinitis, diarrhea, back pain, anxiety, insomnia, dizziness, and dyspepsia. The adverse event profile was similar across these studies.

In the placebo-controlled clinical trials, 74 of the 934 patients (8%) who received PROVIGIL discontinued due to an adverse experience compared to 3% of patients that received placebo.

The most frequent reasons for discontinuation that occurred at a higher rate for PROVIGIL than placebo patients were headache (2%), nausea, anxiety, dizziness, insomnia, chest pain and nervousness (each <1%). In a Canadian clinical trial, a 35 year old obese narcoleptic male with a prior history of syncopal episodes experienced a 9-second episode of asystole after 27 days of modafinil treatment (300 mg/day in divided doses).

Incidence in Controlled Trials

The following table (Table 3) presents the adverse experiences that occurred at a rate of 1% or more and were more frequent in adult patients treated with PROVIGIL than in placebo-treated patients in the principal, placebo-controlled clinical trials.

The prescriber should be aware that the figures provided below cannot be used to predict the frequency of adverse experiences in the course of usual medical practice, where patient characteristics and other factors may differ from those occurring during clinical studies. Similarly, the cited frequencies cannot be directly compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatments, uses, or investigators. Review of these frequencies, however, provides prescribers with a basis to estimate the relative contribution of drug and non-drug factors to the incidence of adverse events in the population studied.

Table 3. Incidence Of Treatment-Emergent Adverse Experiences In Parallel-Group, Placebo-Controlled Clinical Trials¹ With PROVIGIL In Adults With Narcolepsy, OSA, and SWD (200mg, 300mg and 400mg)*

Body System	Preferred Term	Modafinil (n = 934)	Placebo (n = 567)
Body as a Whole	Headache	34%	23%
	Back Pain	6%	5%
	Flu Syndrome	4%	3%
	Chest Pain	3%	1%
	Chills	1%	0%
	Neck Rigidity	1%	0%
Cardiovascular	Hypertension	3%	1%
	Tachycardia	2%	1%
	Palpitation	2%	1%
	Vasodilatation	2%	0%
Digestive	Nausea	11%	3%
	Diarrhea	6%	5%
	Dyspepsia	5%	4%
	Dry Mouth	4%	2%
	Anorexia	4%	1%
	Constipation	2%	1%
	Abnormal Liver Function ²	2%	1%
	Flatulence	1%	0%
	Mouth Ulceration	1%	0%
	Thirst	1%	0%
Hemic/Lymphatic	Eosinophilia	1%	0%
Metabolic/Nutritional	Edema	1%	0%
Nervous	Nervousness	7%	3%
	Insomnia	5%	1%
	Anxiety	5%	1%
	Dizziness	5%	4%
	Depression	2%	1%
	Paresthesia	2%	0%
	Somnolence	2%	1%
	Hypertonia	1%	0%
	Dyskinesia ³	1%	0%
	Hyperkinesia	1%	0%
	Agitation	1%	0%
	Confusion	1%	0%
	Tremor	1%	0%
	Emotional Lability	1%	0%
Vertigo	1%	0%	
Respiratory	Rhinitis	7%	6%
	Pharyngitis	4%	2%
	Lung Disorder	2%	1%
	Epistaxis	1%	0%
	Asthma	1%	0%
Skin/Appendages	Sweating	1%	0%
	Herpes Simplex	1%	0%
Special Senses	Amblyopia	1%	0%
	Abnormal Vision	1%	0%
	Taste Perversion	1%	0%
	Eye Pain	1%	0%
Urogenital	Urine Abnormality	1%	0%
	Hematuria	1%	0%
	Pyuria	1%	0%

* Six double-blind, placebo-controlled clinical studies in narcolepsy, OSA, and SWD.

¹ Events reported by at least 1% of patients treated with PROVIGIL that were more frequent than in the placebo group are included; incidence is rounded to the nearest 1%. The adverse experience terminology is coded using a standard modified COSTART Dictionary.

Events for which the PROVIGIL incidence was at least 1%, but equal to or less than placebo are not listed in the table. These events included the following: infection, pain, accidental injury, abdominal pain, hypothermia, allergic reaction, asthenia, fever, viral infection, neck pain, migraine, abnormal electrocardiogram, hypotension, tooth disorder, vomiting, periodontal abscess, increased appetite, ecchymosis, hyperglycemia, peripheral edema, weight loss, weight gain, myalgia, leg cramps, arthritis, cataplexy, thinking abnormality, sleep disorder, increased cough, sinusitis, dyspnea, bronchitis, rash, conjunctivitis, ear pain, dysmenorrhea⁴, urinary tract infection.

² Elevated liver enzymes.

³ Oro-facial dyskinesias.

⁴ Incidence adjusted for gender.

Dose Dependency of Adverse Events

In the adult placebo-controlled clinical trials which compared doses of 200, 300, and 400 mg/day of PROVIGIL and placebo, the only adverse events that were clearly dose related were headache and anxiety.

Vital Sign Changes

While there was no consistent change in mean values of heart rate or systolic and diastolic blood pressure, the requirement for antihypertensive medication was slightly greater in patients on PROVIGIL compared to placebo (See **PRECAUTIONS**).

Weight Changes

There were no clinically significant differences in body weight change in patients treated with PROVIGIL compared to placebo-treated patients in the placebo-controlled clinical trials.

Laboratory Changes

Clinical chemistry, hematology, and urinalysis parameters were monitored in Phase 1, 2, and 3 studies. In these studies, mean plasma levels of gamma glutamyltransferase (GGT) and alkaline phosphatase (AP) were found to be higher following administration of PROVIGIL, but not placebo. Few subjects, however, had GGT or AP elevations outside of the normal range. Shifts to higher, but not clinically significantly abnormal, GGT and AP values appeared to increase with time in the population treated with PROVIGIL in the Phase 3 clinical trials. No differences were apparent in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, albumin, or total bilirubin.

ECG Changes

No treatment-emergent pattern of ECG abnormalities was found in placebo-controlled clinical trials following administration of PROVIGIL.

Postmarketing Reports

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of PROVIGIL. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Decisions to include these reactions in labeling are typically based on one or more of the following factors: (1) seriousness of the reaction, (2) frequency of the reporting, or (3) strength of causal connection to PROVIGIL.

Hematologic: agranulocytosis

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Controlled Substance Class

Modafinil (PROVIGIL) is listed in Schedule IV of the Controlled Substances Act.

Abuse Potential and Dependence

In addition to its wakefulness-promoting effect and increased locomotor activity in animals, in humans, PROVIGIL produces psychoactive and euphoric effects, alterations in mood, perception, thinking and feelings typical of other CNS stimulants. In in vitro binding studies, modafinil binds to the dopamine reuptake site and causes an increase in extracellular dopamine, but no increase in dopamine release. Modafinil is reinforcing, as evidenced by its self-administration in monkeys previously trained to self-administer cocaine. In some studies, modafinil was also partially discriminated as stimulant-like. Physicians should follow patients closely, especially those with a history of drug and/or stimulant (e.g., methylphenidate, amphetamine, or cocaine) abuse. Patients should be observed for signs of misuse or abuse (e.g., incrementation of doses or drug-seeking behavior).

The abuse potential of modafinil (200, 400, and 800 mg) was assessed relative to methylphenidate (45 and 90 mg) in an inpatient study in individuals experienced with drugs of abuse. Results from this clinical study demonstrated that modafinil produced psychoactive and euphoric effects and feelings consistent with other scheduled CNS stimulants (methylphenidate).

Withdrawal

The effects of modafinil withdrawal were monitored following 9 weeks of modafinil use in one US Phase 3 controlled clinical trial. No specific symptoms of withdrawal were observed during 14 days of observation, although sleepiness returned in narcoleptic patients.

OVERDOSAGE

Human Experience

In clinical trials, a total of 151 protocol-specified doses ranging from 1000 to 1600 mg/day (5 to 8 times the recommended daily dose of 200 mg) have been administered to 32 subjects, including 13 subjects who received doses of 1000 or 1200 mg/day for 7 to 21 consecutive days. In addition, several intentional acute overdoses occurred; the two largest being 4500 mg and 4000 mg taken by two subjects participating in foreign depression studies. None of these study subjects experienced any unexpected or life-threatening effects. Adverse experiences that were reported at these doses included excitation or agitation, insomnia, and slight or moderate elevations in hemodynamic parameters. Other observed high-dose effects in clinical studies have included anxiety, irritability, aggressiveness, confusion, nervousness, tremor, palpitations, sleep disturbances, nausea, diarrhea and decreased prothrombin time.

From post-marketing experience, there have been no reports of fatal overdoses involving modafinil alone (doses up to 12 grams). Overdoses involving multiple drugs, including modafinil, have resulted in fatal outcomes. Symptoms most often accompanying modafinil overdose, alone or in combination with other drugs have included: insomnia; central nervous system symptoms such as restlessness, disorientation, confusion, excitation and hallucination; digestive changes such as nausea and diarrhea; and cardiovascular changes such as tachycardia, bradycardia, hypertension and chest pain.

Cases of accidental ingestion/overdose have been reported in children as young as 11 months of age. The highest reported accidental ingestion on a mg/kg basis occurred in a three-year-old boy who ingested 800-1000 mg (50-63 mg/kg) of modafinil. The child remained stable. The symptoms associated with overdose in children were similar to those observed in adults.

Overdose Management

No specific antidote to the toxic effects of modafinil overdose has been identified to date. Such overdoses should be managed with primarily supportive care, including cardiovascular monitoring. If there are no contraindications, induced emesis or gastric lavage should be considered. There are no data to suggest the utility of dialysis or urinary acidification or alkalinization in enhancing drug elimination. The physician should consider contacting a poison-control center on the treatment of any overdose.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of PROVIGIL is 200 mg given once a day.

For patients with narcolepsy and OSA, PROVIGIL should be taken as a single dose in the morning.

For patients with SWD, PROVIGIL should be taken approximately 1 hour prior to the start of their work shift.

Doses up to 400 mg/day, given as a single dose, have been well tolerated, but there is no consistent evidence that this dose confers additional benefit beyond that of the 200 mg dose (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **CLINICAL TRIALS**).

General Considerations

Dosage adjustment should be considered for concomitant medications that are substrates for CYP3A4, such as triazolam and cyclosporine (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Drugs that are largely eliminated via CYP2C19 metabolism, such as diazepam, propranolol, phenytoin (also via CYP2C9) or S-mephenytoin may have prolonged elimination upon coadministration with PROVIGIL and may require dosage reduction and monitoring for toxicity.

In patients with severe hepatic impairment, the dose of PROVIGIL should be reduced to one-half of that recommended for patients with normal hepatic function (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **PRECAUTIONS**).

There is inadequate information to determine safety and efficacy of dosing in patients with severe renal impairment (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **PRECAUTIONS**).

In elderly patients, elimination of PROVIGIL and its metabolites may be reduced as a consequence of aging. Therefore, consideration should be given to the use of lower doses in this population (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **PRECAUTIONS**).

HOW SUPPLIED:

PROVIGIL® (modafinil) Tablets

100 mg Each capsule-shaped, white, uncoated tablet is debossed with "PROVIGIL" on one side and "100 MG" on the other.

NDC 63459-101-30 - Bottles of 30

200 mg Each capsule-shaped, white, scored, uncoated tablet is debossed with "PROVIGIL" on one side and "200 MG" on the other.

NDC 63459-201-30 - Bottles of 30

Store at 20° - 25° C (68° - 77° F).

Distributed by:

Cephalon, Inc.

Frazer, PA 19355

U.S. Patent Nos. RE37,516; 7,297,346

PROVIGIL® is a trademark of Cephalon, Inc. or its affiliates.

© 1998-2010 Cephalon, Inc., or its affiliates. All rights reserved.

October 2010

PROV-013

MEDICATION GUIDE
PROVIGIL (pro-vij-el) C-IV
(modafinil)
Tablets

Read the Medication Guide that comes with PROVIGIL before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your doctor about your condition or treatment.

What is the most important information I should know about PROVIGIL?

PROVIGIL may cause serious side effects including a serious rash or a serious allergic reaction that may affect parts of your body such as your liver or blood cells. Any of these may need to be treated in a hospital and may be life-threatening.

Stop taking PROVIGIL and call your doctor right away or get emergency help if you have any of these symptoms:

- skin rash, hives, sores in your mouth, or your skin blisters and peels
- swelling of your face, eyes, lips, tongue, or throat
- trouble swallowing or breathing
- fever, shortness of breath, swelling of the legs, yellowing of the skin or whites of the eyes, or dark urine.

If you have a severe rash with PROVIGIL, stopping the medicine may not keep the rash from becoming life-threatening or causing you to be permanently disabled or disfigured.

PROVIGIL is not approved for use in children for any medical condition.

It is not known if PROVIGIL is safe or if it works in children under the age of 17.

What is PROVIGIL?

PROVIGIL is a prescription medicine used to improve wakefulness in adults who are very sleepy due to one of the following diagnosed sleep disorders:

- narcolepsy
- obstructive sleep apnea (OSA). PROVIGIL is used with other medical treatments for this sleep disorder. PROVIGIL does not take the place of using your CPAP machine or other treatments that your doctor has prescribed for this condition. It is important that you continue to use these treatments as prescribed by your doctor.
- shift work disorder (SWD)

PROVIGIL will not cure these sleep disorders. PROVIGIL may help the sleepiness caused by these conditions, but it may not stop all your sleepiness. PROVIGIL does not take the place of getting enough sleep. Follow your doctor's advice about good sleep habits and using other treatments.

PROVIGIL is a federally controlled substance (C-IV) because it can be abused or lead to dependence. Keep PROVIGIL in a safe place to prevent misuse and abuse. Selling or giving away PROVIGIL may harm others, and is against the law. Tell your doctor if you have ever abused or been dependent on alcohol, prescription medicines or street drugs.

Who should not take PROVIGIL?

Do not take PROVIGIL if you:

- are allergic to any of its ingredients. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in PROVIGIL.
- have had a rash or allergic reaction to either modafinil (PROVIGIL) or armodafinil (NUVIGIL[®]). These medicines are very similar.

What should I tell my doctor before taking PROVIGIL?

Tell your doctor about all of your medical conditions including, if you:

- have a history of mental health problems, including psychosis
- have heart problems or had a heart attack
- have high blood pressure. Your blood pressure may need to be checked more often while taking PROVIGIL.
- have liver or kidney problems
- have a history of drug or alcohol abuse or addiction
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if PROVIGIL will harm your unborn baby.

Pregnancy Registry: There is a registry for women who become pregnant during treatment with PROVIGIL. The purpose of this registry is to collect information about the safety of PROVIGIL during pregnancy. Contact the registry as soon as you learn that you are pregnant, or ask your doctor to contact the registry for you. You or your doctor can get information and enroll you in the registry by calling 1-866-404-4106.

- are breastfeeding. It is not known if PROVIGIL passes into your milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you take PROVIGIL.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. PROVIGIL and many other medicines can interact with each other, sometimes causing side effects. PROVIGIL may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how PROVIGIL works. Your dose of PROVIGIL or certain other medicines may need to be changed.

Especially, tell your doctor if you use or take:

- a hormonal birth control method, such as birth control pills, shots, implants, patches, vaginal rings, and intrauterine devices (IUDs). Hormonal birth control methods may not work while you take PROVIGIL. Women who use one of these methods of birth control may have a higher chance for getting pregnant while taking PROVIGIL, and for one month after stopping PROVIGIL. Talk to your doctor about birth control choices that are right for you while taking PROVIGIL.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine. Your doctor or pharmacist will tell you if it is safe to take PROVIGIL and other medicines together. Do not start any new medicines with PROVIGIL unless your doctor has told you it is okay.

How should I take PROVIGIL?

- Take PROVIGIL exactly as prescribed by your doctor. Your doctor will prescribe the dose of PROVIGIL that is right for you. Do not change your dose of PROVIGIL without

talking to your doctor.

- Your doctor will tell you the right time of day to take PROVIGIL.
 - People with narcolepsy or OSA usually take PROVIGIL one time each day in the morning.
 - People with SWD usually take PROVIGIL about 1 hour before their work shift.
- Do not change the time of day you take PROVIGIL unless you have talked to your doctor. If you take PROVIGIL too close to your bedtime, you may find it harder to go to sleep.
- You can take PROVIGIL with or without food.
- If you take more than your prescribed dose or if you take an overdose of PROVIGIL, call your doctor or poison control center right away.

Symptoms of an overdose of PROVIGIL may include:

- Trouble sleeping
- Restlessness
- Confusion
- Feeling disoriented
- Feeling excited
- Hearing, seeing, feeling, or sensing things that are not really there (hallucinations)
- Nausea and diarrhea
- A fast or slow heartbeat
- Chest pain
- Increased blood pressure

What should I avoid while taking PROVIGIL?

- Do not drive a car or do other dangerous activities until you know how PROVIGIL affects you. People with sleep disorders should always be careful about doing things that could be dangerous. Do not change your daily habits until your doctor tells you it is okay.
- You should avoid drinking alcohol. It is not known how drinking alcohol will affect you when taking PROVIGIL.

What are possible side effects of PROVIGIL?

PROVIGIL may cause serious side effects. Stop taking PROVIGIL and call your doctor right away or get emergency help if you get any of the following:

- **a serious rash or serious allergic reaction.** (See “**What is the most important information I should know about PROVIGIL?**”)
- **mental (psychiatric) symptoms, including:**
 - depression
 - feeling anxious
 - hearing, seeing, feeling, or sensing things that are not really there (hallucinations)
 - an extreme increase in activity and talking (mania)
 - thoughts of suicide
 - aggressive behavior
 - other mental problems
- **symptoms of a heart problem,** including chest pain, abnormal heart beats, and trouble breathing.

Common side effects that can happen in anyone who takes PROVIGIL include:

- back pain
- headache
- nausea
- feeling nervous
- stuffy nose
- diarrhea
- feeling anxious
- dizziness
- upset stomach
- trouble sleeping

PROVIGIL is not approved for use in children for any medical condition. In studies of PROVIGIL in children with narcolepsy, side effects included:

- Tourette's syndrome
- hostile behavior
- increase in sudden loss of muscle tone and severe muscle weakness
- increase in seeing and hearing things when falling asleep
- increase in suicidal thoughts
- low white blood count
- painful menstrual periods

Tell your doctor if you get any side effect that bothers you or that does not go away while taking PROVIGIL.

These are not all the side effects of PROVIGIL. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Some effects of PROVIGIL on the brain are the same as other medicines called "stimulants". These effects may lead to abuse or dependence on PROVIGIL.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store PROVIGIL?

- Store PROVIGIL at room temperature between 68° and 77° F (20° and 25° C).
- **Keep PROVIGIL and all medicines out of the reach of children.**

General information about PROVIGIL

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use PROVIGIL for a condition for which it was not prescribed. Do not give PROVIGIL to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them and it is against the law.

This Medication Guide summarizes the most important information about PROVIGIL. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about PROVIGIL that is written for health professionals. For more information, call 1-800-896-5855, or go to www.PROVIGIL.com.

What are the ingredients in PROVIGIL?

Active Ingredient: modafinil

Inactive Ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, croscarmellose sodium, povidone, and magnesium stearate.

Distributed by:
Cephalon, Inc.
Frazer, PA 19355

PROVMG-001
Revised October 2010

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
© 2004-2010 Cephalon, Inc., or its affiliates. All rights reserved.

別紙 3 英国の添付文書の原文

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PROVIGIL 100 mg tablets

PROVIGIL 200 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 100 mg of modafinil.

Each tablet contains 200 mg of modafinil.

Excipient(s):

Each tablet contains 71.75 mg lactose.

Each tablet contains 143.5 mg of lactose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablets.

The tablets are white to off-white, capsule-shaped and debossed '100' on one side.

The tablets are white to off-white, capsule-shaped and debossed '200' on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Provigil is indicated in adults for the treatment of excessive sleepiness associated with narcolepsy with or without cataplexy.

Excessive sleepiness is defined as difficulty maintaining wakefulness and an increased likelihood of falling asleep in inappropriate situations.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by or under the supervision of a physician with appropriate knowledge of indicated disorders (see section 4.1).

A diagnosis of narcolepsy should be made according to the International Classification of Sleep Disorders (ICSD2) guideline.

Patient monitoring and clinical assessment of the need for treatment should be performed on a periodic basis.

Posology

The recommended starting daily dose is 200 mg. The total daily dose may be taken as a single dose in the morning or as two doses in the morning and at noon, according to physician assessment of the patient and the patient's response.

Doses of up to 400mg in one or two divided doses can be used in patients with insufficient response to the initial 200mg modafinil dose.

Long-term use

Physicians prescribing modafinil for an extended time should periodically re-evaluate the long-term use for the individual patients as the long-term efficacy of modafinil has not been evaluated (> 9 weeks).

Patients with renal impairment

There is inadequate information to determine safety and efficacy of dosing in patients with renal impairment (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment

The dose of modafinil should be reduced by half in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly

There are limited data available on the use of modafinil in elderly patients. In view of the potential for lower clearance and increased systemic exposure, it is recommended that patients over 65 years of age commence therapy at 100 mg daily.

Paediatric population

Modafinil should not be used in children aged less than 18 years old because of safety and efficacy concerns (see section 4.4).

Method of administration

For oral use. Tablets should be swallowed whole.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Uncontrolled moderate to severe hypertension and in patients with cardiac arrhythmias.

4.4 Special warnings and precautions for use

Diagnosis of sleep disorders

Modafinil should be used only in patients who have had a complete evaluation of their excessive sleepiness, and in whom a diagnosis of narcolepsy, has been made in accordance with ICSD diagnostic criteria. Such an evaluation usually consists, in addition to the patient's history, sleep measurements testing in a laboratory setting and exclusion of other possible causes of the observed hypersomnia.

Serious rash, including Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Serious rash requiring hospitalisation and discontinuation of treatment has been reported with the use of modafinil occurring within 1 to 5 weeks after treatment initiation. Isolated cases have also been reported after prolonged treatment (e.g., 3 months). In clinical trials of modafinil, the incidence of rash resulting in discontinuation was approximately 0.8% (13 per 1,585) in paediatric patients (age <17 years); this includes serious rash. No serious skin rashes have been reported in adult clinical trials (0 per 4,264) of modafinil. **Modafinil should be discontinued at the first sign of rash and not re-started** (see section 4.8).

Rare cases of serious or life-threatening rash, including Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), and Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) have been reported in adults and children in worldwide post-marketing experience.

Paediatric use

Because safety and effectiveness in controlled studies in children have not been established and because of the risk of serious cutaneous hypersensitivity and psychiatric adverse reactions, the use of modafinil is not recommended

Multi-organ hypersensitivity reaction

Multi-organ hypersensitivity reactions, including at least one fatality in post-marketing experience, have occurred in close temporal association to the initiation of modafinil.

Although there have been a limited number of reports, multi-organ hypersensitivity reactions may result in hospitalization or be life-threatening. There are no factors that are known to predict the risk of occurrence or the severity of multi-organ hypersensitivity reactions associated with modafinil. Signs and symptoms of this disorder were diverse; however, patients typically, although not exclusively, presented with fever and rash associated with other organ system involvement. Other associated manifestations included myocarditis, hepatitis, liver function test abnormalities, haematological abnormalities (e.g., eosinophilia, leukopenia, thrombocytopenia), pruritus, and asthenia.

Because multi-organ hypersensitivity is variable in its expression, other organ system symptoms and signs, not noted here, may occur.

If a multi-organ hypersensitivity reaction is suspected, modafinil should be discontinued.

Psychiatric disorders

Patients should be monitored for the development of *de novo* or exacerbation of pre-existing psychiatric disorders (see below and Section 4.8) at every adjustment of dose and then regularly during treatment. If psychiatric symptoms develop in association with modafinil treatment, modafinil should be discontinued and not restarted. Caution should be exercised in giving modafinil to patients with a history of psychiatric disorders including psychosis, depression, mania, major anxiety, agitation, insomnia or substance abuse (see below).

Anxiety

Modafinil is associated with the onset or worsening of anxiety. Patients with major anxiety should only receive treatment with modafinil in a specialist unit.

Suicide-related behaviour

Suicide-related behaviour (including suicide attempts and suicidal ideation) has been reported in patients treated with modafinil. Patients treated with modafinil should be carefully monitored for the appearance or worsening of suicide-related behaviour. If suicide-related symptoms develop in association with modafinil, treatment should be discontinued.

Psychotic or manic symptoms

Modafinil is associated with the onset or worsening of psychotic symptoms or manic symptoms (including hallucinations, delusions, agitation or mania). Patients treated with modafinil should be carefully monitored for the appearance or worsening of psychotic or manic symptoms. If psychotic or manic symptoms occur, discontinuation of modafinil may be required.

Bipolar disorders

Care should be taken in using modafinil in patients with co-morbid bipolar disorder because of concern for possible precipitation of a mixed/manic episode in such patients.

Aggressive or hostile behaviour

The onset or worsening of aggressive or hostile behaviour can be caused by treatment with modafinil. Patients treated with modafinil should be carefully monitored for the appearance or worsening of aggressive or hostile behaviour. If symptoms occur, discontinuation of modafinil may be required.

Cardiovascular risks

An ECG is recommended in all patients before Modafinil treatment is initiated. Patients with abnormal findings should receive further specialist evaluation and treatment before Modafinil treatment is considered.

Blood pressure and heart rate should be regularly monitored in patients receiving modafinil. Modafinil should be discontinued in patients who develop arrhythmia or moderate to severe hypertension and not restarted until the condition has been adequately evaluated and treated.

Modafinil tablets are not recommended in patients with a history of left ventricular hypertrophy or cor pulmonale and in patients with mitral valve prolapse who have experienced the mitral valve prolapse syndrome when previously receiving CNS stimulants. This syndrome may present with ischaemic ECG changes, chest pain or arrhythmia.

Insomnia

Because modafinil promotes wakefulness, caution should be paid to signs of insomnia.

Maintenance of sleep hygiene

Patients should be advised that modafinil is not a replacement for sleep and good sleep hygiene should be maintained. Steps to ensure good sleep hygiene may include a review of caffeine intake.

Patients using steroidal contraceptives

Sexually active women of child-bearing potential should be established on a contraceptive programme before taking modafinil. Since the effectiveness of steroidal contraceptives may be reduced when used with modafinil, alternative or concomitant methods of contraception are recommended, and for two months after discontinuation of modafinil (also see 4.5 with respect to potential interaction with steroidal contraceptives).

Abuse, misuse, diversion

Whilst studies with modafinil have demonstrated a low potential for dependence, the possibility of dependence with long-term use cannot be entirely excluded. Caution should be exercised in administering modafinil to patients with history of alcohol, drug or illicit substance abuse.

Lactose intolerance

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Modafinil may increase its own metabolism via induction of CYP3A4/5 activity but the effect is modest and unlikely to have significant clinical consequences.

Anticonvulsants: Co-administration of potent inducers of CYP activity, such as carbamazepine and phenobarbital, could reduce the plasma levels of modafinil. Due to a possible inhibition of CYP2C19 by modafinil and suppression of CYP2C9 the clearance of phenytoin may be decreased when modafinil is administered concomitantly. Patients should be monitored for signs of phenytoin toxicity, and repeated measurements of phenytoin plasma levels may be appropriate upon initiation or discontinuation of treatment with modafinil.

Steroidal contraceptives: The effectiveness of steroidal contraceptives may be impaired due to induction of CYP3A4/5 by modafinil. Alternative or concomitant methods of contraception are recommended for patients treated with modafinil. Adequate contraception will require continuation of these methods for two months after stopping modafinil.

Antidepressants: A number of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors are largely metabolised by CYP2D6. In patients deficient in CYP2D6 (approximately 10% of a Caucasian population) a normally ancillary metabolic pathway involving CYP2C19 becomes more important. As modafinil may inhibit CYP2C19, lower doses of antidepressants may be required in such patients.

Anticoagulants: Due to possible suppression of CYP2C9 by modafinil the clearance of warfarin may be decreased when modafinil is administered concomitantly. Prothrombin times should be monitored regularly during the first 2 months of modafinil use and after changes in modafinil dosage.

Other medicinal products: Substances that are largely eliminated via CYP2C19 metabolism, such as diazepam, propranolol and omeprazole may have reduced clearance upon co-administration of

modafinil and may thus require dosage reduction. In addition, *in vitro* induction of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4/5 activities has been observed in human hepatocytes, which were it to occur *in vivo*, could decrease the blood levels of drugs metabolised by these enzymes, thereby possibly decreasing their therapeutic effectiveness. Results from clinical interaction studies suggest that the largest effects may be on substrates of CYP3A4/5 that undergo significant presystemic elimination, particularly via CYP3A enzymes in the gastrointestinal tract. Examples include ciclosporin, HIV-protease inhibitors, buspirone, triazolam, midazolam and most of the calcium channel blockers and statins. In a case report, a 50% reduction in ciclosporin concentration was observed in a patient receiving ciclosporin in whom concurrent treatment with modafinil was initiated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is limited data on the use of modafinil in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Modafinil is not recommended for use during pregnancy or in women of childbearing potential unless they are using effective contraception. As modafinil may reduce the effectiveness of oral contraception alternative additional methods of contraception are required (see section 4.5).

Breastfeeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of Modafinil/metabolites in milk (for details see 5.3).

Modafinil should not be used during breast feeding.

Fertility

No data on fertility are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients with abnormal levels of sleepiness who take modafinil should be advised that their level of wakefulness may not return to normal. Patients with excessive sleepiness, including those taking modafinil should be frequently reassessed for their degree of sleepiness and, if appropriate, advised to avoid driving or any other potentially dangerous activity. Undesirable effects such as blurred vision or dizziness might also affect ability to drive (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

The following adverse reactions have been reported in clinical trials and/or post-marketing experience. The frequency of adverse reactions considered at least possibly related to treatment, in clinical trials involving 1561 patients taking modafinil were as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $\leq 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$), unknown (cannot be estimated from the available data). The most commonly reported adverse drug reaction is headache, affecting approximately 21% of patients. This is usually mild or moderate, dose-dependent and disappears within a few days.

Infections and infestations

Uncommon: pharyngitis, sinusitis

Blood and lymphatic system disorders

Uncommon: eosinophilia, leucopenia

Immune system disorders

Uncommon: minor allergic reaction (e.g., hayfever symptoms)

Unknown: Angioedema, urticaria (hives). Hypersensitivity reactions (characterised by features such as fever, rash, lymphadenopathy and evidence of other concurrent organ involvement)

Metabolism and nutrition disorders

Common: decreased appetite

Uncommon: hypercholesterolaemia, hyperglycaemia, diabetes mellitus, increased appetite,

Psychiatric disorders

Common: nervousness, insomnia, anxiety, depression, abnormal thinking, confusion.

Uncommon: sleep disorder, emotional lability, decreased libido, hostility, depersonalisation, personality disorder, abnormal dreams, agitation, aggression, suicidal ideation.

Rare: hallucinations, mania, psychosis

Unknown: delusions

Nervous system disorders

Very common: headache

Common: dizziness, somnolence, paraesthesia

Uncommon: dyskinesia, hypertonia, hyperkinesia, amnesia, migraine, tremor, vertigo, CNS stimulation, hypoaesthesia, incoordination, movement disorder, speech disorder, taste perversion

Eye disorders

Common: blurred vision

Uncommon: abnormal vision, dry eye

Cardiac disorders

Common: tachycardia, palpitation

Uncommon: extrasystoles, arrhythmia, bradycardia

Vascular disorders

Common: vasodilatation

Uncommon: hypertension, hypotension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: dyspnoea, increased cough, asthma, epistaxis, rhinitis

Gastrointestinal disorders

Common: abdominal pain, nausea, dry mouth, diarrhoea, dyspepsia, constipation

Uncommon: flatulence, reflux, vomiting, dysphagia, glossitis, mouth ulcers

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: sweating, rash, acne, pruritis

Unknown: serious skin reactions, including erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, and Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: back pain, neck pain, myalgia, myasthenia, leg cramps, arthralgia, twitch

Renal and urinary disorders

Uncommon: abnormal urine, urinary frequency

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: menstrual disorder

General disorders and administration site conditions

Common: asthenia, chest pain

Uncommon: peripheral oedema, thirst

Investigations

Common: abnormal liver function tests, dose related increases in alkaline phosphatase and gamma glutamyl transferase have been observed.

Uncommon: abnormal ECG, weight increase, weight decrease

4.9 Overdose

Symptoms most often accompanying modafinil overdose, alone or in combination with other drugs have included: insomnia; central nervous system symptoms such as restlessness, disorientation, confusion, excitation and hallucination; digestive changes such as nausea and diarrhoea; and cardiovascular changes such as tachycardia, bradycardia, hypertension and chest pain.

Management

Induced emesis or gastric lavage should be considered. Hospitalisation and surveillance of psychomotor status; cardiovascular monitoring or surveillance until the patient's symptoms have resolved are recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Psychoanaleptic, centrally acting sympathomimetic, ATC code: N06BA

Modafinil promotes wakefulness in a variety of species, including man. The precise mechanism(s) through which modafinil promotes wakefulness is unknown.

In non-clinical models, modafinil has weak to negligible interactions with receptors involved in the regulation of sleep/wake states (e.g., adenosine, benzodiazepine, dopamine, GABA, histamine, melatonin, norepinephrine, orexin, and serotonin). Modafinil also does not inhibit the activities of adenylyl cyclase, catechol-O-methyltransferase, glutamic acid decarboxylase MAO-A or B, nitric oxide synthetase, phosphodiesterases II-VI, or tyrosine hydroxylase. While modafinil is not a direct-acting dopamine receptor agonist, *in vitro* and *in vivo* data indicate that modafinil binds to the dopamine transporter and inhibits dopamine reuptake. The wake-promoting effects of modafinil are antagonised by D1/D2 receptor antagonists suggesting that it has indirect agonist activity.

Modafinil does not appear to be a direct α_1 -adrenoceptor agonist. However, modafinil binds to the norepinephrine transporter and inhibits norepinephrine uptake, but these interactions are weaker than those observed with the dopamine transporter. Although modafinil-induced wakefulness can be attenuated by the α_1 -adrenoceptor antagonist, prazosin, in other assay systems (e.g. vas deferens) responsive to α -adrenoceptor agonists, modafinil is inactive.

In non-clinical models, equal wakefulness-promoting doses of methylphenidate and amphetamine increase neuronal activation throughout the brain, whereas modafinil unlike classical psychomotor stimulants, predominantly affects brain regions implicated in regulating arousal, sleep, wake and vigilance.

In humans, modafinil restores and/or improves the level and duration of wakefulness and daytime alertness in a dose-related manner. Administration of modafinil results in electrophysiological changes indicative of increased alertness and improvements in objective measures of ability to sustain wakefulness.

The efficacy of modafinil in patients with obstructive sleep apnoea (OSA) exhibiting excessive day time sleepiness despite treatment with continuous positive airways pressure (CPAP) has been studied in short term randomised controlled clinical trials. Although statistically significant improvements in sleepiness were noted, the magnitude of effect and response rate to modafinil was small when assessed

by objective measurements and limited to a small sub-population of the treated patients. In light of this, and because of its known safety profile, the demonstrated benefit is outweighed by the risks.

5.2 Pharmacokinetic properties

Modafinil is a racemic compound, and the enantiomers have different pharmacokinetics where the elimination $t_{1/2}$ of the R-isomer is three times that of the S-isomer in adult humans.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetic properties of modafinil are linear and time-independent. Systemic exposure increases in a dose proportional manner over the range of 200-600 mg.

Absorption

Modafinil is well-absorbed with peak plasma concentration reached approximately two to four hours after administration.

Food has no effect on overall modafinil bioavailability; however, absorption (t_{max}) may be delayed by approximately one hour if taken with food.

Distribution

Modafinil is moderately bound to plasma protein (approximately 60%), primarily to albumin, which indicates that there is a low risk of interaction with strongly bound drugs.

Biotransformation

Modafinil is metabolized by the liver. The chief metabolite (40 – 50% of the dose), modafinil acid, has no pharmacological activity.

Elimination

The excretion of modafinil and its metabolites is chiefly renal, with a small proportion being eliminated unchanged (< 10% of the dose).

The effective elimination half-life of modafinil after multiple doses is about 15 hours.

Renal impairment

Severe chronic renal failure (creatinine clearance up to 20 mL/min) did not significantly affect the pharmacokinetics of modafinil administered at 200 mg, but exposure to modafinil acid was increased 9-fold. There is inadequate information to determine safety and efficacy of dosing in patients with renal impairment.

Hepatic impairment

In patients with cirrhosis, the oral clearance of modafinil was decreased by approximately 60%, and the steady-state concentration doubled, compared with values in healthy subjects. The dosage of modafinil should be reduced by half in patients with severe hepatic impairment.

Elderly population

There are limited data available on the use of modafinil in elderly patients. In view of the potential for lower clearance and increased systemic exposure, it is recommended that patients over 65 years of age commence therapy at 100 mg daily.

Paediatric Population

For patients 6 to 7 years of age, the estimated half-life is approximately 7 hours and increases with increase in age until half-life values approach those in adults (approximately 15 hours). This difference in clearance is partially offset by the younger patients' smaller size and lower weight which results in comparable exposure following administration of comparable doses. Higher concentrations of one of the circulating metabolites, modafinil sulfone, are present in children and adolescents as compared to adults.

In addition, following repeat-dose administration of modafinil to children and adolescents, a time-dependent reduction in systemic exposure, which plateaus by approximately week 6 is observed.

Once steady-state is reached, the pharmacokinetic properties of modafinil do not appear to change with continued administration for up to 1 year.

5.3 Preclinical safety data

Toxicology studies by single and repeated dosing have revealed no particular toxic action in animals.

Modafinil is not considered to be mutagenic or carcinogenic.

Reproductive toxicity studies conducted in rats and rabbits showed an increased incidence in skeletal variations (changes in the numbers of ribs and delayed ossification), embryo-fetal lethality (peri-implantation loss and resorptions) and some evidence of an increase in stillbirths (rats only), in the absence of maternal toxicity, at clinically relevant exposures. There was no effect on fertility and no evidence of teratogenic potential at systemic exposures equivalent to the maximum recommended human dose.

Reproduction toxicity studies revealed no effect on fertility, nor any teratogenic effect, nor any effect on viability, growth or development of the offspring.

Animal exposure to modafinil, based on actual plasma levels in the general toxicology, reproductive and carcinogenicity studies, was less than or similar to that expected in humans. This circumstance is the result of metabolic auto-induction noted in the pre-clinical studies. However, animal exposure on a mg/kg dose basis to modafinil in the general toxicology, reproductive and carcinogenicity studies was greater than the expected exposure, calculated on a similar basis, in humans.

In the rat peri-post-natal study, modafinil concentration in milk was about 11.5 times higher than in plasma.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate
Pregelatinised starch (maize)
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

No special requirements.

6.5 Nature and contents of container

Opaque PVC/PVDC/aluminium blisters.
Packs of 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 or 120 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Cephalon UK Limited
1 Albany Place
Hyde Way
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3BT
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Provigil 100 mg tablets - PL 16260/0001
Provigil 200 mg tablets - PL 16260/0002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

PL 16260/0001 - 14 October 1997 / 14 October 2002
PL 16260/0002 – 2 December 2002 / 23 January 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

June 2011

Provigil and Cephalon are registered trademarks.

別紙4 ドイツの添付文書の翻訳と原文

医師用添付文書

1. 医薬品の名称

Vigil 100 mg 錠

Vigil 200 mg 錠

2. 成分及び含量

Vigil 100 mg 錠：1 錠中にモダフィニル 100 mg を含有する。

Vigil 200 mg 錠：1 錠中にモダフィニル 200 mg を含有する。

他の成分：

Vigil 100 mg 錠：1 錠中に乳糖一水和物 71.75 mg を含有する。

Vigil 200 mg 錠：1 錠中に乳糖一水和物 143.5 mg を含有する。

他の成分の詳細な一覧表 については 6.1 項参照。

3. 剤形

錠剤

Vigil 100 mg 錠：白からクリーム色の楕円錠で片側に「100」と刻印されている。

Vigil 200 mg 錠：白からクリーム色の楕円錠で片側に「200」と刻印されている。

4. 臨床情報

4.1 効能・効果

Vigil 錠は、カタプレキシー合併の有無を問わず、ナルコレプシーに伴う過度の眠気の治療に適している。

過度の眠気は、覚醒状態の維持が困難で、しかも不適切な状況での睡眠傾向があることと定義されている。

4.2 用法・用量

治療は、当該疾患に関する適切な専門的知識を有する医師自身が又はその管理下に開始すべきである（4.1 項参照）。

ナルコレプシーは、ガイドライン「睡眠障害の国際分類」(ICSD2)に従って診断すべきである。

患者モニタリング及び治療の必要性に関する臨床評価を定期的に検討すべきである。

用量

治療開始時の推奨 1 日量は 200 mg である。総 1 日量は、医師による患者の評価又は患者の反応に応じて、朝 1 回投与するか又は 2 分割（午前及び昼）して投与できる。

200 mg の初期量が不十分な患者では 1 日量を 400 mg まで増量でき、1 日 1 回投与するか又は 2 分割して投与する。

長期療法

モダフィニルの長期有効性（9 週間超）は検討されていない。したがって、モダフィニルを長期処方する医師は、個々の患者で長期療法を定期的に検証すべきである。

腎機能障害患者

腎機能障害患者における用量の安全性及び有効性については十分な情報が存在しない（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

重症肝機能障害患者では用量を半減すべきである（5.2 項参照）。

高齢患者

高齢患者におけるモダフィニル使用については十分なデータが存在しない。クリアランスが低い可能性があり全身アベイラビリティが高いことを考慮し、65 歳以上の患者では 100 mg の 1 日量から開始することが推奨される。

小児及び青少年

モダフィニルは、18 歳未満の小児では安全性及び有効性が疑われるため使用してはならない（4.4 項参照）。

用法

経口投与。本錠剤はそのままの形で服用する。

4.3 禁忌

有効成分又は他の成分に対する過敏症。

コントロールされていない中等症から重症の高血圧及び不整脈の患者。

4.4 警告及び使用上の注意

睡眠障害の診断

モダフィニルは、ICSD 基準に従ってナルコレプシーと診断され、過度の眠気について完全な検査が行われている患者のみに使用すべきである。この検査では、一般に、既往歴調査に加えて検査室条件で睡眠検査を行い、過度の眠気に他の原因が存在しないことを確認する。

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、及び過敏症症候群DRESS（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）を含む重大な皮膚反応

モダフィニル服薬後に重大な皮膚疹が発現したため入院及び投与中止を必要とした例が報告されている。皮膚疹は治療開始後 1～5 週間に発現した。ときに、それより長期の投与（例えば 3 カ月後）でも症例が報告された。モダフィニルの臨床試験では、投与中止を招いた皮膚疹（重大な皮膚反応を含む）の発現率は小児患者（17 歳未満）で 0.8%（1585 例中 13 例）であった。成人患者を対象とした臨床試験では重大な皮膚疹の報告はなかった（4264 例中 0 例）。皮膚疹の最初の徴候が発現すれば、モダフィニルを中止しなければならず、投与を再開してはならない（4.8 項参照）。

上市後に、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死融解症(TEN)、及び過敏症症候群 DRESS（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）を含む重篤又は生命を脅かす皮膚反応が成人及び小児において世界中でまれに報告されている。

小児における使用

モダフィニルの小児への使用は勧められない。その理由は、小児における安全性及び有効性が比較対照試験で証明されていないことならびに重大な皮膚過敏反応及び精神系副作用の危険性があることである。

多臓器過敏反応

上市後にモダフィニル投与開始と密接な時間的關係を有する多臓器過敏反応が発現しており、これには少なくとも 1 例の致命的症例が含まれる。

わずかな報告しか存在しないが、多臓器過敏反応は入院を必要とする可能性又は生命を脅かす可能性がある。モダフィニルと関連する多臓器過敏反応のリスク又は重症度を予測できる因子は知られていない。この多臓器過敏反応の徴候及び症状は多様であった。典型的には発熱及び皮膚疹や他の多臓器関連徴候が発現するが、それらに限られるわけではない。他の随伴症状には心筋炎、肝炎、肝機能検査異常、血液学的検査異常（例えば好酸球増加症、白血球減少症、血小板減少症）、そう痒症及び無力症などが含まれる。

多臓器過敏反応の病型は多様であるため、本書に記載されていない他の臓器関連症状及び徴候が発現することもある。

多臓器過敏反応が疑われる場合、モダフィニルを中止しなければならない。

精神障害

各用量調整時及び治療期間中に定期的に患者を検査して精神障害の初回発現又は既存精神障害の悪化（以下及び 4.8 項参照）の有無を調べなければならない。モダフィニル投与と関連する精神症状が発現した場合、モダフィニルを中止しなければならない。投与を再開してはならない。モダフィニルは、精神病、うつ病、躁病、不安障害、興奮性亢進、不眠又は薬物乱用を含む精神疾患の既往歴がある患者では特に慎重に使用する（下記参照）。

不安障害

モダフィニルは不安障害の発現又は悪化と関連するとされている。顕著な不安障害を有する患者へのモダフィニル投与は専門施設のみで行うべきである。

自殺企図

モダフィニル療法を受けている患者で自殺企図（自殺未遂及び自殺念慮を含む）が報告されている。したがって、モダフィニル療法を受けている患者は自殺企図の発現又は悪化に関して注意深く監視すべきである。これらの症状がモダフィニルと関連して発現した場合、投与を中止しなければならない。

精神病症状又は躁病症状

モダフィニルは精神病症状又は躁病症状（幻覚、妄想、興奮状態及び躁病を含む）の発現又は悪化と関連するとされている。モダフィニル療法を受けている患者は精神病症状又は躁病症状の発現又は悪化に関して注意深く監視すべきである。精神病症状又は躁病症状が発現した場合、モダフィニル投与中止が必要になることがある。

双極性障害

双極性障害の患者にモダフィニルを使用する場合は注意が必要である。なぜなら、これら患者では混合/躁病エピソードが発現する危険性が存在するからである。

攻撃的又は敵対的行動

モダフィニル投与によって攻撃的又は敵対的行動が発現する可能性がある。モダフィニル療法を受けている患者は攻撃的又は敵対的症状の発現に関して注意深く監視すべきである。症状が発現した場合、モダフィニル投与中止が必要になることがある。

心血管系リスク

すべての患者でモダフィニル療法開始前に心電図検査を実施することが望ましい。異常な所見が認められた患者では専門医が追加検査及び治療を行った上で、モダフィニル療法を考慮すべきである。

モダフィニル療法を受けている患者では血圧及び心拍数を定期的に監視すべきである。不整脈又は中等症から重症の高血圧を発症した患者ではモダフィニル療法を中止しなければならず、これらが適切に評価・治療されるまでは再開してはならない。

左室肥大又は肺性心の既往歴が知られている患者ではモダフィニル使用は勧められない。僧帽弁逸脱を有し、以前に中枢神経系刺激薬を使用した際に僧帽弁逸脱症候群が発現した患者にモダフィニルを使用してはならない。この症候群は虚血性心電図変化、胸痛又は不整脈として現れる。

不眠症

モダフィニルは覚醒促進作用を有するため、不眠症の徴候に留意すべきである。

睡眠衛生の維持

モダフィニル療法は睡眠に代わるものではなく睡眠衛生を維持すべきである旨を患者に助言しておくことが望ましい。良好な睡眠衛生を維持するために可能な方法はカフェイン消費量の検査である。

ステロイド避妊薬の使用

性的に活動的な妊娠可能年齢の女性にはモダフィニル投与開始前に適切な避妊法について助言しておくべきである。ステロイド避妊薬の有効性はモダフィニル併用によって影響を受ける可能性がある。したがって、モダフィニル療法中及びその終了後少なくとも2カ月は他の避妊法を使用又は併用することが望ましい（ステロイド避妊薬との相互作用の可能性については4.5項参照）。

乱用、誤用、規定外使用

モダフィニルの試験で依存の可能性が認められた。したがって、長期使用では依存症の可能性のあることを完全に否定できない。

モダフィニルはアルコール乱用、医薬品乱用又は薬物乱用の既往歴がある患者には慎重に使用すべきである。

スポーツ選手に関する注意

Vigil を使用するとドーピング検査の結果が陽性になる可能性がある。

乳糖不耐症

遺伝性のガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は本剤を服薬してはならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用

CYP3A4/5 活性誘導を介してモダフィニル自体の代謝が促進される可能性がある。しかし、この作用は顕著ではなく、臨床に影響を及ぼす可能性は低いと思われる。

抗痙攣薬

カルバマゼピンやフェノバルビタールなどの強力な CYP 誘導物質の同時投与によって血漿中モダフィニル濃度が低下する可能性がある。モダフィニルの CYP2C19 阻害作用のためモダフィニル併用によってフェニトインのクリアランスが低下する可能性がある。患者を検査してフェニトイン毒性の徴候の有無を調べるべきである。モダフィニル療法の開始時又は中止時に血漿中フェニトイン濃度を反復測定することが望ましい。

ステロイド避妊薬

モダフィニルの CYP3A4/5 酵素誘導によりホルモン性避妊薬の有効性が低下する可能性がある。モダフィニル療法を受けている患者では代替え/併用避妊法が推奨される。確実に避妊するためには、これら避妊法をモダフィニル中止後さらに2カ月間用いる必要がある。

抗うつ薬

特定の三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬は主に CYP2D6 によって代謝される。CYP2D6 欠乏患者（白人集団の約 10%）では、正常者の場合は副次的な CYP2C19 系代謝経路が大きな位置を占める。モダフィニルは CYP2C19 を阻害する可能性があるため、これら患者には低量の抗うつ薬を投与する必要がある。

抗凝固薬

モダフィニルによって CYP2C9 活性が抑制される可能性があるため、併用投与ではワルファリンのクリアランスが低下する可能性がある。モダフィニル投与開始後2カ月間及び用量調整後はプロトロンビン時間を定期的に監視すべきである。

他の医薬品

主に CYP2C19 代謝を介して代謝される薬物（例えばジアゼパム、プロプラノロール及びオメプラゾール）はモダフィニル併用によってクリアランスが低下する可能性があり、したがって減量が必要となる可能性がある。さらに、in vitro で、ヒト肝細胞における CYP1A2

活性、CYP2B6 活性及び CYP3A4/5 活性の誘導が認められた。これは in vivo でも認められたため、これら酵素によって代謝される物質の血漿中濃度が低下する可能性がある。それによってこれら物質の治療効果も低下する可能性がある。臨床相互作用試験の結果は CYP3A4/5 基質が最も強い影響を受ける可能性があることを示している。これら基質は特に腸管内の CYP3A4 酵素によって全身循環前に著しく減少する。その例はシクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害薬、ブスピロン、トリアゾラム、ミダゾラム、ならびに大半のカルシウムチャンネル遮断薬及びスタチン類である。ある症例報告で、シクロスポリン療法を受けていてモダフィニル併用が開始された患者でシクロスポリン濃度の 50% 低下が認められた。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるモダフィニル使用については限られた経験しか存在しない。

動物試験で生殖毒性が認められた (5.3 項参照)。

妊婦及び有効な避妊法を用いていない妊娠可能年齢の女性におけるモダフィニル使用は勧められない。モダフィニルはステロイド避妊薬の有効性を低下させる可能性があるため、補足的避妊法が必要である (4.5 項参照)。

授乳

入手可能な動物の薬力学/毒性データは、モダフィニル/代謝物が母乳に移行することを示している (詳細については 5.3 項参照)。

モダフィニルは授乳期に使用してはならない。

受胎能

受胎能に対する影響については入手可能なデータはない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

異常に強い眠気がありモダフィニルを服薬している患者には、覚醒状態が完全には正常化しない可能性があることを知らせておくべきである。過度の眠気の患者 (モダフィニルを服薬している患者を含む) では定期的に眠気の程度を検査すべきである。場合によっては、車の運転又は他の危険な活動を中止することを患者に指示すべきである。霧視又はめまい感などの副作用も自動車運転能力に影響を与える可能性がある (4.8 項参照)。

4.8 副作用

下記の副作用が臨床試験ないしは発売後に発現した。モダフィニルが投与された患者 1,561 例を対象とした臨床試験で認められた、少なくとも投与と関連するかもしれない副作用の発現頻度は次のとおりである。：非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上、1/10 未満）、ときに（1/1,000 以上、1/100 未満）、不明（入手可能データに基づいて発現頻度を推定できない）。

最も頻繁に報告された副作用は頭痛であり、約 21%の患者に発現する。頭痛は一般に軽度から中等度であり、用量に依存し、数日後に消失する。

感染症及び外寄生症

ときに：咽頭炎、副鼻腔炎

血液及びリンパ系障害

ときに：好酸球増加症、白血球減少症

免疫系障害

ときに：軽度のアレルギー反応（例えば花粉症様症状）

不明：血管浮腫、蕁麻疹（蕁麻疹）、過敏反応（発熱、皮疹、リンパ節症などの症状、及び他の臓器と関連する随伴徴候を特徴とする）

代謝及び栄養障害

多い：食欲減退

ときに：高コレステロール血症、高血糖、糖尿病、食欲亢進

精神障害

多い：神経過敏、不眠症、不安、抑うつ、思考障害、錯乱

ときに：睡眠障害、情緒不安定、リビドー減退、敵意、離人症、人格障害、異夢、興奮、攻撃性、自殺念慮

少ない：幻覚、躁病、精神病

不明：妄想

神経系障害

非常に多い：頭痛

多い：めまい感、傾眠、錯感覚

ときに：ジスキネジー、筋緊張亢進（筋緊張）、多動、健忘、偏頭痛、振戦、眩暈、中枢神経系刺激、感覚鈍麻、協調運動障害、運動障害、言語障害、味覚障害

眼障害

多い：霧視

ときに：視力障害、眼乾燥

心臓障害

多い：頻脈、動悸

ときに：期外収縮、不整脈、徐脈

血管障害

多い：血管拡張

ときに：高血圧、低血圧

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

ときに：呼吸困難、咳嗽増加、喘息、鼻血、鼻炎

胃腸障害

多い：腹痛、悪心、口渇、下痢、消化不良、便秘

ときに：鼓腸、逆流、嘔吐、嚥下障害、舌炎、口内潰瘍

皮膚及び皮下組織障害

ときに：発汗、皮疹、座瘡、そう痒症

不明：多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症候群 DRESS（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）を含む重大な皮膚反応

筋骨格系及び結合組織障害

ときに：背部痛、頸部痛、筋肉痛、筋無力症、下肢痙攣、関節痛、攣縮

腎及び尿路障害

ときに：尿異常、排尿回数変化

生殖器系及び乳房障害

ときに：月経障害

全身障害及び投与局所様態

多い：無力症、胸痛

ときに：末梢性浮腫、口渇

検査

多い：肝機能検査異常、用量依存性アルカリホスファターゼ増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加。

ときに：心電図変化、体重増加、体重減少

4.9 過量投与

モダフィニル単独又は他薬との併用時の過量投与で最も頻繁に発現した症状には、不眠症；落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、興奮状態及び幻覚などの中枢神経症状；悪心、下痢などの消化管障害；頻脈、徐脈、高血圧及び胸部痛などの心血管障害が含まれる。

治療

嘔吐誘発又は胃洗浄を考慮すべきである。患者の症状が消失するまで入院及び精神運動状態の監視；心血管系モニタリング又は観察が推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：精神賦活薬、中枢交感神経興奮様薬、ATCコード：N06BA

モダフィニルは、ヒトを含む多数の動物種で覚醒状態を改善する。モダフィニルの覚醒促進作用の機序は不明である。

非臨床モデルでモダフィニルは睡眠/覚醒リズムの制御に関与する受容体との間に弱い又は無視できる程度の相互作用を示した（例えばアデノシン、ベンゾジアゼピン、ドーパミン、GABA、ヒスタミン、メラトニン、ノルアドレナリン、オレキシン及びセロトニン）。モダフィニルはアデニルサイクラーゼ、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、グルタミン酸デカルボキシラーゼ、MAO-A 又は B、酸化窒素合成酵素、ホスホジエステラーゼ II~VI あるいはチロシンヒドロキシラーゼなどの活性も阻害しない。モダフィニルは直接的ドーパミン受容体作動薬ではないが、*in vitro* 及び *in vivo* データはモダフィニルがドーパミン輸送体と結合し、ドーパミン再取り込みを阻害することを示している。モダフィニルの覚醒促進作用は D1/D2 受容体拮抗薬によって拮抗され、これはモダフィニルが間接的作働活性を有することを示している。

モダフィニルは α_1 アドレナリン受容体作動薬ではないと思われる。しかし、モダフィニルはノルアドレナリン輸送体と結合し、ノルアドレナリン再取り込みを阻害するが、これら

相互作用はドーパミン輸送体で認められたものより弱い。モダフィニルによる覚醒は $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗薬のプラゾシンによって抑制される可能性があるが、 α アドレナリン受容体拮抗薬に反応する他の試験系（例えば精管）に対しては、モダフィニルは活性を示さない。

非臨床モデルでは、メチルフェニデートとアンフェタミンの覚醒促進用量は脳全体の神経活性を亢進する。それに反してモダフィニルは、古典的精神運動刺激薬とは異なり、主に目覚め、睡眠、覚醒及び注意力に関与する脳領域に作用する。

ヒトでは、モダフィニルは、意識及び日中の覚醒の程度及び持続時間を用量依存的に改善しないし回復する。モダフィニル投与により、注意力改善及び覚醒状態維持能力の客観的改善を示す電気生理学的変化が起こる。

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)で連続的気道陽圧（Continuous Positive Airway Pressure、CPAP）による治療にもかかわらず日中眠気過度が認められる患者におけるモダフィニルの有効性は、無作為化比較対照短期臨床試験で検討された。統計学的に有意な眠気改善が認められたが、客観的測定法によるモダフィニルの有効性の程度及び有効率は低く、治療された患者の小さな部分集団に限られていた。この結果及びモダフィニルの既知の安全性プロファイルに基づけば、認められた有益性より危険性が勝る。

5.2 薬物動態学的特性

モダフィニルはラセミ体である。対掌体間で薬物動態学的特性が異なり、成人における R 異性体の消失半減期は S 異性体の 3 倍である。

線形性/非線形性

モダフィニルの薬物動態学的特性は線形性であり、時間に依存しない。全身曝露量は 200 ~600 mg の用量範囲では用量に比例して増加する。

吸収

モダフィニルは良好に吸収される。投与の約 2~4 時間後に最高血漿中濃度に達する。食物摂取はモダフィニルの全身生物学的利用率に影響を与えない。しかし、モダフィニルを食事とともに摂取すると吸収(t_{max})が約 1 時間遅れる可能性がある。

分布

モダフィニルの血漿タンパク結合率は中等度(約 60%)である。主にアルブミンと結合し、これは、タンパク結合率の高い薬物との相互作用の危険性が低いことを示している。

生体内変換

モダフィニルは肝臓で代謝される。主代謝物のモダフィニル酸（投与量の40～50%）には薬理活性がない（無効）。

排泄

モダフィニルとその代謝物は主に腎臓を介して排泄され、一部（投与量の10%未満）が未変化体として排泄される。

反復投与後のモダフィニルの有効消失半減期は約15時間である。

腎機能障害

重症慢性腎不全（クレアチニンクリアランス20 mL/min以下）は、用量200 mgのモダフィニルの薬物動態に有意な影響を与えないが、モダフィニル酸の曝露量が9倍増加する。腎機能障害患者に投与した際の安全性及び有効性については十分な情報が存在しない。

肝機能障害

肝硬変患者では健康被験者の値と比較してモダフィニルの経口クリアランスが約60%低下し、定常状態における濃度が2倍になった。重症肝機能障害の患者ではモダフィニルの用量は半減すべきである。

高齢患者

高齢患者におけるモダフィニル使用については十分なデータが存在しない。低いクリアランスと高い全身曝露を考慮し、65歳以上の患者では1日100 mgの用量から治療を開始することが推奨される。

小児及び青少年

6～7歳の小児では推定半減期が約7時間であり、年齢が高くなるにつれて成人の一般的半減期（約15時間）まで上昇する。このクリアランスの差は小児患者の低身長と低体重によって部分的に相殺されるため、同等量投与後のアベイラビリティーは同等である。小児及び青少年では成人と比較して代謝物（モダフィニルスルホン）の循環中濃度が高い。

さらに、小児及び青少年におけるモダフィニルの反復投与後に時間依存性の全身アベイラビリティー低下が認められ、全身アベイラビリティーは6週目にプラトーに達する。

定常状態に達した後、1年間の投与でもモダフィニルの薬物動態学的特性は変化しないと思われる。

5.3 安全性に関する非臨床データ

動物における単回投与及び反復投与毒性試験では特別な毒性が認められることはなかった。

モダフィニルは変異原物質又は癌原性物質ではないと考えられる。

ラット及びウサギにおける生殖毒性試験では母動物に対する毒性は認められなかったが、臨床的に意味のある曝露量で骨格変異（肋骨数変化及び骨化遅延）の発現率増加、胚・胎児死亡（着床時胚消失又は吸収）の発現率増加、及び流産率上昇（ラットのみ）を示唆する所見が認められた。ヒトの最大推奨用量に相当する全身曝露量では受胎能に対する影響も催奇形性も認められなかった。

生殖試験では受胎能に対する影響も、子孫の生存、成長又は発達に対する影響も認められなかった。

一般毒性試験、生殖試験及び癌原性試験における実測血漿中濃度に基づけば動物のモダフィニルの曝露量はヒトで予想されるものと同様又はそれ以下であった。この現象は、非臨床試験で認められた自己代謝誘導に帰することができる。しかし、一般毒性試験、生殖試験及び癌原性試験における mg/kg 用量に基づいて算出した動物のモダフィニル曝露は、同じ根拠に基づいて算出したヒトの予想曝露量より高い。

ラットを用いた周産期・出生後試験では、モダフィニルの母乳中濃度は血漿中濃度の約 11.5 倍であった。

6. 薬剤学的情報

6.1 その他の成分のリスト

乳糖一水和物

α化デンプン（トウモロコシ）

結晶セルロース

クロスカルメロースナトリウム

ポビドン

ステアリン酸マグネシウム（欧州薬局方）

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

3年

6.4 保存に関する注意事項

本剤については特別な保存条件は不要である。

6.5 容器の種類及び内容

不透明 PVC/PVDC/アルミニウムブリスター。

10、20、30、50、60、90、100 又は 120 錠入り包装。

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄処分に関する注意事項

未使用の医薬品又は廃棄物は国の規制に従って処理しなければならない。

7. 承認取得者

Cephalon 有限会社

Landsberger 街 94

80339 ミュンヘン

ドイツ

電話：+49 89 895570-0

ファックス：+49 89 895570-15

電子メール：info@cephalon.de

8. 承認番号

Vigil 100 mg 錠：34134.00.00

Vigil 200 mg 錠：77082.00.00

9. 承認取得／承認延長日

Vigil 100 mg 錠：1998年2月18日/2003年2月28日

Vigil 200 mg 錠：2011年1月20日

10. 情報の時点

2011年1月

要処方箋薬又は薬局販売薬の区別

要処方箋薬

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vigil 100 mg Tabletten
Vigil 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vigil 100 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 100 Milligramm Modafinil.
Vigil 200 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 200 Milligramm Modafinil.

Sonstige Bestandteile:

Vigil 100 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 71,75 mg Lactose-Monohydrat.
Vigil 200 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 143,5 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Vigil 100 mg Tabletten: Weiße bis cremefarbige Oblongtabletten mit der Prägung „100“ auf einer Seite.

Vigil 200 mg Tabletten: Weiße bis cremefarbige Oblongtabletten mit der Prägung „200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vigil Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht.

Exzessive Schläfrigkeit wird definiert als Schwierigkeit, wach zu bleiben sowie als eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt oder unter Aufsicht eines Arztes mit entsprechender Fachkenntnis für die angezeigte Erkrankung (siehe Abschnitt 4.1) eingeleitet werden.

Narkolepsie sollte gemäß der Richtlinie „Internationale Klassifikation der Schlafstörungen“ (ICSD2) diagnostiziert werden.

Das Patientenmonitoring und die klinische Einschätzung für die Behandlungsnotwendigkeit sollten regelmäßig überprüft werden.

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt zu Beginn 200 mg. Die Tages-Gesamtdosis kann entweder als Einzeldosis am Morgen oder auf zwei Dosen verteilt (eine morgens und eine mittags) eingenommen werden, entsprechend der ärztlichen Beurteilung des Patienten bzw. des Ansprechens des Patienten.

Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Initialdosis von 200 mg Modafinil können Tagesdosierungen von bis zu 400 mg als Einzeldosis oder auf zwei Dosen verteilt verabreicht werden.

Langzeittherapie

Die Langzeitwirkung von Modafinil (> 9 Wochen) wurde nicht untersucht. Daher sollten Ärzte, die Modafinil für einen längeren Zeitraum verordnen, die Langzeittherapie bei jedem Patienten regelmäßig überprüfen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine ausreichenden Informationen über Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die Dosis halbiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Modafinil bei älteren Patienten vor. Im Hinblick auf eine potenziell geringere Clearance und eine erhöhte systemische Verfügbarkeit wird empfohlen, dass Patienten über 65 Jahre die Therapie mit einer Dosierung von 100 mg täglich beginnen.

Kinder und Jugendliche

Modafinil sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht kontrollierte mittelschwere bis schwere Hypertonie und bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diagnose von Schlafstörungen

Modafinil sollte nur bei Patienten angewandt werden, die eine vollständige Untersuchung ihrer exzessiven Schläfrigkeit durchlaufen haben und bei denen Narkolepsie gemäß der ICSD-Kriterien diagnostiziert wurde. Diese Untersuchung besteht für gewöhnlich, zusätzlich zur Patientenanamnese, aus einer Untersuchung des Schlafes unter Laborbedingungen und dem Ausschluss anderweitiger Ursachen der beobachteten Hypersomnie.

Schwere Hautreaktionen, inklusive Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Nach Einnahme von Modafinil wurde über schweren Hautausschlag berichtet, der eine Hospitalisierung und die Beendigung der Therapie erforderte. Der Hautausschlag trat innerhalb von 1 bis 5 Wochen nach Therapiebeginn auf. Vereinzelt wurden auch Fälle nach einer längeren Behandlungsdauer (z. B. 3 Monate) berichtet. In klinischen Studien mit Modafinil lag die Häufigkeit von Hautausschlägen (inkl. schwerer Hautreaktionen), die bei pädiatrischen Patienten (< 17 Jahre) zum Therapieabbruch führten, bei 0,8 % (13 von 1.585). In klinischen Studien mit erwachsenen Patienten wurde nicht über schwere Hautausschläge berichtet (0 von 4.264). Modafinil muss beim ersten Anzeichen eines Hautausschlags abgesetzt werden, und die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Seit der Markteinführung wurde weltweit selten über schwere oder lebensbedrohliche Ausschläge, inklusive Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) bei Erwachsenen und Kindern berichtet.

Anwendung bei Kindern

Die Anwendung von Modafinil wird nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen wurde sowie aufgrund des Risikos schwerer dermatologischer Überempfindlichkeitsreaktionen und psychiatrischer Nebenwirkungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung sind in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer Modafinil-Therapie aufgetreten – inkl. mindestens einem tödlichen verlaufenden Fall seit der Markteinführung.

Obwohl es nur eine begrenzte Anzahl von Berichten gibt, können Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen oder lebensbedrohlich sein. Es sind keine Faktoren bekannt, die das Risiko oder die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung im Zusammenhang mit Modafinil vorhersagbar machen können. Die Anzeichen und Symptome für diese Erkrankung waren mannigfaltig. Allerdings stellen sich die Patienten typischerweise, wenngleich nicht ausschließlich, mit Fieber und Hautausschlag sowie Anzeichen gleichzeitiger anderweitiger Organ-Beteiligung vor. Andere assoziierte Manifestationen beinhalten Myokarditis, Hepatitis, pathologische Leberfunktionstests, hämatologische Veränderungen (z. B. Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie), Juckreiz und Asthenie.

Da eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Multi-Organ-Beteiligung in ihrem Erscheinungsbild variabel ist, können Symptome und Anzeichen anderer Organ-Beteiligungen als die hier genannten auftreten.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Multi-Organ-Beteiligung muss Modafinil abgesetzt werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Die Patienten müssen bezüglich des möglichen erstmaligen Auftretens oder der Verschlechterung vorbestehender psychiatrischer Erkrankungen (siehe unten und Abschnitt 4.8) bei jeder Dosisanpassung und im Behandlungsverlauf regelmäßig überwacht werden. Falls in Zusammenhang mit der Modafinil-Therapie psychiatrische Symptome auftreten, muss Modafinil abgesetzt werden, und die Therapie darf nicht wieder aufgenommen werden. Modafinil darf bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen einschließlich Psychosen, Depressionen, Manien, Angststörungen, gesteigerter Erregbarkeit, Insomnie oder Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe unten).

Angststörungen

Modafinil wird mit dem Entstehen oder der Verschlechterung von Angststörungen in Zusammenhang gebracht. Patienten mit bedeutsamen Angststörungen sollten nur in Facheinrichtungen mit Modafinil behandelt werden.

Suizidales Verhalten

Bei Patienten unter Modafinil-Therapie wurde über suizidales Verhalten (inkl. Suizidversuche und -gedanken) berichtet. Patienten unter Modafinil-Therapie sollten daher sorgfältig bezüglich des Entstehens oder der Verschlimmerung suizidalen Verhaltens überwacht werden. Wenn solche Symptome im Zusammenhang mit Modafinil auftreten, muss die Therapie abgesetzt werden.

Psychotische oder manische Symptome

Modafinil wird mit dem Entstehen oder der Verschlechterung von psychotischen oder manischen Symptomen (einschließlich Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Erregungszuständen und Manien) in Verbindung gebracht. Patienten, die mit Modafinil behandelt werden, sollten sorgfältig auf das Entstehen oder die Verschlechterung psychotischer oder manischer Symptome überwacht werden. Wenn psychotische oder manische Symptome auftreten, kann ein Abbruch der Modafinil-Therapie erforderlich sein.

Bipolare Störungen

Bei der Anwendung von Modafinil bei Patienten mit bipolarer Störung ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten das Risiko einer möglichen Manifestierung gemischter/manischer Episoden gegeben ist.

Aggressives oder feindseliges Verhalten

Durch die Behandlung mit Modafinil kann das Auftreten oder eine Verschlimmerung aggressiven oder feindseligen Verhaltens hervorgerufen werden. Patienten unter Modafinil-Therapie sollten sorgfältig auf das Auftreten oder die Verschlimmerung aggressiven oder feindseligen Verhaltens überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, kann ein Abbruch der Modafinil-Therapie erforderlich sein.

Kardiovaskuläre Risiken

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn bei allen Patienten ein EKG durchzuführen. Bei Patienten mit auffälligen Befunden sollte eine weitere Untersuchung und Behandlung durch einen Spezialisten erfolgen, bevor eine Modafinil-Therapie in Betracht gezogen wird.

Blutdruck und Herzfrequenz sollten bei Patienten unter Modafinil-Therapie regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten, die Arrhythmien oder eine mittelschwere bis schwere Hypertonie entwickeln, muss die Modafinil-Therapie abgebrochen werden und darf erst wieder aufgenommen werden, wenn diese Erkrankungen entsprechend untersucht und behandelt wurden.

Die Anwendung von Modafinil bei Patienten mit anamnestisch bekannter linksventrikulärer Hypertrophie oder Cor pulmonale wird nicht empfohlen. Modafinil sollte bei Patienten mit Mitralklappenprolaps, bei denen bei einer früheren Anwendung von ZNS-Stimulanzien ein Mitralklappenprolapsyndrom aufgetreten ist, nicht angewendet werden. Dieses Syndrom kann sich durch ischämische EKG-Veränderungen, Brustschmerzen oder Arrhythmien äußern.

Insomnie

Da Modafinil die Wachheit fördert, sollte auf Anzeichen von Insomnie geachtet werden.

Beibehaltung der Schlafhygiene

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Modafinil kein Ersatz für Schlaf ist, und dass eine gute Schlafhygiene beibehalten werden sollte. Eine mögliche Maßnahme zur Sicherstellung einer guten Schlafhygiene kann die Überprüfung des Koffeinkonsums sein.

Anwendung hormoneller Kontrazeptiva

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf ein geeignetes Empfängnisverhütungs-Regime eingestellt sein, bevor sie mit der Einnahme von Modafinil beginnen. Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann durch die gleichzeitige Einnahme von Modafinil beeinträchtigt sein. Daher werden alternative bzw. begleitende empfängnisverhütende Methoden während der Therapie und für mindestens zwei Monate nach Absetzen von Modafinil empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 zu potenziellen Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva).

Missbrauch, Fehlgebrauch, nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch

In Studien mit Modafinil wurde ein Abhängigkeitspotenzial gezeigt. Daher kann die Möglichkeit einer Abhängigkeit bei Langzeitanwendung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Modafinil sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte angewendet werden.

Hinweis für Leistungssportler

Die Anwendung des Arzneimittels Vigil kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Lactose-Unverträglichkeit

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Über die Induktion der CYP3A4/5-Aktivität kann Modafinil seinen eigenen Metabolismus erhöhen. Der Effekt ist jedoch gering ausgeprägt und klinische Konsequenzen sind unwahrscheinlich.

Antikonvulsiva

Die gleichzeitige Gabe starker CYP-Induktoren wie z. B. Carbamazepin oder Phenobarbital könnte den Plasmaspiegel von Modafinil herabsetzen. Aufgrund einer möglichen CYP2C19-Inhibition durch Modafinil und einer Suppression von CYP2C9, kann die Phenytoin-Clearance bei gleichzeitiger Modafinil-Gabe herabgesetzt sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Phenytoin-Toxizität untersucht werden. Wiederholte Messungen der Phenytoin-Plasmaspiegel können bei Beginn oder Abbruch der Behandlung mit Modafinil angezeigt sein.

Hormonelle Kontrazeptiva

Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann durch die Enzyminduktion von CYP3A4/5 durch Modafinil beeinträchtigt sein. Alternative/begleitende empfängnisverhütende Methoden werden für Patienten unter Modafinil-Therapie empfohlen. Um eine sichere Verhütung zu gewährleisten, ist die Anwendung dieser Methoden über einen Zeitraum von zwei weiteren Monaten nach dem Absetzen von Modafinil erforderlich.

Antidepressiva

Eine Anzahl von trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern werden hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert. Bei Patienten mit einem Mangel an CYP2D6 (ca. 10 % der kaukasischen Bevölkerung) kann der normalerweise untergeordnete Stoffwechselweg über CYP2C19 eine größere Bedeutung erlangen. Da Modafinil CYP2C19 hemmen kann, benötigen diese Patienten möglicherweise eine niedrigere Dosierung von Antidepressiva.

Antikoagulantien

Aufgrund einer möglichen Suppression der CYP2C9-Aktivität durch Modafinil kann bei gleichzeitiger Gabe die Warfarin-Clearance herabgesetzt sein. Die Prothrombinzeit sollte während der ersten beiden Einnahmemonate von Modafinil und nach einer Dosisanpassung regelmäßig überwacht werden.

Andere Arzneimittel

Substanzen, die hauptsächlich über den CYP2C19-Metabolismus verstoffwechselt werden (wie z. B. Diazepam, Propranolol und Omeprazol) könnten bei gleichzeitiger Modafinil-Gabe eine herabgesetzte Clearance haben und daher eine Dosisreduktion erfordern. Zusätzlich wurde *in vitro* eine Induktion der CYP1A2-, CYP2B6- und CYP3A4/5-Aktivität in humanen Hepatozyten beobachtet. Würde dies auch *in vivo* auftreten, könnten die Plasmaspiegel der Substanzen, die über diese Enzyme verstoffwechselt werden, herabgesetzt werden. Dadurch würde auch die therapeutische Wirksamkeit dieser Substanzen vermindert. Die Ergebnisse klinischer Interaktions-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4/5-Substrate davon am stärksten betroffen sein könnten. Diese Substrate sind insbesondere durch CYP3A4-Enzyme im Magen-Darm-Trakt einem signifikanten präsystemischen Abbau ausgesetzt. Beispiele hierfür sind Ciclosporin, HIV-Protease-Inhibitoren, Buspiron, Triazolam, Midazolam sowie die meisten Calciumkanalblocker und Statine. In einem Fallbericht wurde bei einem Patienten, der Ciclosporin erhielt und gleichzeitig eine Behandlung mit Modafinil begann, eine 50 %-ige Reduktion des Ciclosporinspiegels beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Modafinil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Modafinil während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Form der Verhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Da Modafinil die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen kann, sind zusätzliche empfängnisverhütende Methoden erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten von Tieren zeigten, dass Modafinil/Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Modafinil sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten mit anormal ausgeprägter Schläfrigkeit, die Modafinil einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass ihr Wachheitsstatus sich möglicherweise nicht wieder vollständig normalisiert. Das Ausmaß der Schläfrigkeit sollte bei Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit (einschließlich der Patienten, die Modafinil einnehmen) regelmäßig untersucht werden. Gegebenenfalls sollten die Patienten angewiesen werden, das Führen von Fahrzeugen oder andere potenziell gefährliche Aktivitäten zu unterlassen. Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen oder Schwindelgefühle könnten ebenfalls die Fähigkeit beeinträchtigen, ein Fahrzeug zu führen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung auf. Bei der Bewertung der zumindest möglicherweise mit der Behandlung zusammenhängenden Nebenwirkungen in klinischen Studien mit 1.561 mit Modafinil behandelten Patienten wurden

folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Kopfschmerz, davon sind ca. 21 % der Patienten betroffen. Die Kopfschmerzen sind in der Regel leicht bis mittelschwer, dosisabhängig und verschwinden nach wenigen Tagen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Pharyngitis, Sinusitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Eosinophilie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Leichte allergische Reaktionen (z. B. Heuschnupfen-Symptomatik)

Nicht bekannt: Angioödem, Urtikaria (Nesselsucht), Überempfindlichkeitsreaktionen (charakterisiert durch Symptome wie Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie und Anzeichen gleichzeitiger Beteiligung anderer Organe)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verminderter Appetit

Gelegentlich: Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit

Gelegentlich: Schlafstörungen, emotionale Labilität, verminderte Libido, Feindseligkeit, Depersonalisation, Persönlichkeitsstörung, anormale Träume, Agitiertheit, Aggression, Suizidgedanken

Selten: Halluzinationen, Manien, Psychosen

Nicht bekannt: Wahnvorstellungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindelgefühl, Somnolenz, Parästhesien

Gelegentlich: Dyskinesien, Hypertonus (Muskelverspannung), Hyperkinesie, Amnesie, Migräne, Tremor, Vertigo, ZNS-Stimulation, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Bewegungsstörungen, Sprachstörungen, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Sehstörungen, trockenes Auge

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, Palpitationen

Gelegentlich: Extrasystolen, Arrhythmie, Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasodilatation

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, vermehrtes Husten, Asthma, Epistaxis, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Dyspepsie, Verstopfung

Gelegentlich: Flatulenz, Reflux, Erbrechen, Dysphagie, Glossitis, Mundulzera

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Schwitzen, Hautausschlag, Akne, Pruritus

Nicht bekannt: Schwere Hautreaktionen, inklusive Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Myalgie, Myasthenie, Beinkrämpfe, Arthralgie, Zuckungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Anormaler Urin, veränderte Häufigkeit der Urinabgabe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Menstruationsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Brustschmerzen

Gelegentlich: Periphere Ödeme, Durst

Untersuchungen

Häufig: Pathologische Leberfunktionstests, dosisabhängige Erhöhung der alkalischen Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase wurden beobachtet.

Gelegentlich: EKG-Veränderungen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

4.9 Überdosierung

Die Symptome, die am häufigsten unter Überdosierung mit Modafinil allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln aufgetreten sind beinhalteten Insomnie; zentralnervöse Symptome wie Ruhelosigkeit, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Erregungszustände und Halluzinationen; Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Diarrhoe; und kardiovaskuläre Störungen wie Tachykardie, Bradykardie, Hypertonie und Brustschmerzen.

Behandlung

Induziertes Erbrechen oder Magenspülung sollten in Erwägung gezogen werden. Hospitalisierung und Überwachung des psychomotorischen Status; kardiovaskuläres Monitoring oder Beobachtung werden empfohlen, bis die Symptome des Patienten abgeklungen sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptikum, zentral wirkendes Sympathomimetikum, ATC Code: N06BA

Modafinil verbessert die Wachheit bei einer Vielzahl von Spezies, den Menschen eingeschlossen. Der exakte Wirkmechanismus, durch den Modafinil die Wachheit fördert, ist unbekannt.

In präklinischen Modellen zeigt Modafinil schwache bis vernachlässigbare Interaktionen mit den Rezeptoren, die an der Regulation des Schlaf-/Wachrhythmus beteiligt sind (z. B. Adenosin, Benzodiazepin, Dopamin, GABA, Histamin, Melatonin, Noradrenalin, Orexin und Serotonin). Modafinil hemmt auch nicht die Aktivitäten der Adenylatcyclase, Catechol-O-Methyltransferase,

Glutaminsäuredecarboxylase, MAO-A oder B, Stickoxidsynthase, Phosphodiesterasen II-VI oder Tyrosinhydroxylase. Modafinil ist zwar kein direkter Dopaminrezeptoragonist, jedoch weisen *in vitro* und *in vivo* Daten darauf hin, dass Modafinil an den Dopamin-Transporter bindet und die Dopamin-Wiederaufnahme hemmt. Die wachheitsfördernden Wirkungen von Modafinil werden durch D1/D2-Rezeptorantagonisten antagonisiert, was darauf hinweist, dass Modafinil eine indirekte agonistische Aktivität besitzt.

Modafinil scheint kein direkter α_1 -Adrenorezeptoragonist zu sein. Modafinil bindet jedoch an den Noradrenalin-Transporter und hemmt die Noradrenalin-Wiederaufnahme, aber diese Interaktionen sind schwächer als jene, die am Dopamin-Transporter beobachtet wurden. Obwohl die Modafinil-induzierte Wachheit durch den α_1 -Adrenorezeptorantagonist Prazosin abgeschwächt werden kann, ist Modafinil in anderen Testsystemen (z. B. Vas deferens), die auf α -Adrenorezeptorantagonisten ansprechen, inaktiv.

In präklinischen Modellen erhöhen gleichwertige wachheitsfördernde Dosen von Methylphenidat und Amphetamin die neuronale Aktivität im gesamten Gehirn. Dagegen wirkt Modafinil, anders als klassische psychomotorische Stimulanzien, überwiegend auf Hirnregionen, die für die Steuerung von Aufwachen, Schlaf, Wachheit und Vigilanz verantwortlich sind.

Beim Menschen verbessert und/oder stellt Modafinil dosisabhängig Ausmaß und Dauer der Wachheit und der Vigilanz während des Tages wieder her. Die Verabreichung von Modafinil führt zu elektrophysiologischen Veränderungen, die auf eine erhöhte Aufmerksamkeit und objektive Verbesserung der Fähigkeit, wach zu bleiben, hinweisen.

Die Wirksamkeit von Modafinil bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz Behandlung mit kontinuierlichem Atemwegsüberdruck (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) mit exzessiver Tagesschläfrigkeit einhergeht, wurde in randomisierten, kontrollierten klinischen Kurzzeit-Studien untersucht. Obwohl statistisch signifikante Verbesserungen der Schläfrigkeit festgestellt wurden, war das Ausmaß der Wirkung und der Ansprechrate auf Modafinil unter objektiven Messmethoden gering und auf eine kleine Sub-Population der behandelten Patienten beschränkt. Basierend auf diesen Ergebnissen und dem bekannten Sicherheitsprofil von Modafinil überwiegen die Risiken den nachgewiesenen Nutzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Modafinil ist ein Racemat. Die Enantiomere besitzen unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften, wobei die Eliminationshalbwertszeit des R-Isomers bei erwachsenen Menschen dreimal so hoch ist wie die des S-Isomers.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Modafinil sind linear und zeitunabhängig. Die systemische Exposition nimmt über einen Bereich von 200-600 mg proportional zur Dosis zu.

Resorption

Modafinil wird gut resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird ca. zwei bis vier Stunden nach der Verabreichung erreicht.

Die Nahrungsaufnahme hat keinen Effekt auf die Gesamt-Bioverfügbarkeit von Modafinil. Die Resorption (t_{max}) kann jedoch um ca. eine Stunde verzögert sein, wenn Modafinil zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Verteilung

Modafinil wird zu einem mäßigen Anteil (ca. 60 %) an Plasmaproteine gebunden. Die Bindung erfolgt hauptsächlich an Albumin, was auf ein geringes Risiko für Wechselwirkungen mit stark gebundenen Arzneimitteln hinweist.

Biotransformation

Modafinil wird in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Modafinilsäure (40 %-50 % der Dosis) ist pharmakologisch unwirksam.

Elimination

Die Ausscheidung von Modafinil und seinen Metaboliten erfolgt vorwiegend über die Nieren, ein geringer Anteil hiervon (<10 % der Dosis) wird unverändert ausgeschieden.

Die effektive Eliminationshalbwertszeit von Modafinil nach Mehrfachdosierung beträgt ca. 15 Stunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Schweres chronisches Nierenversagen (Kreatinin-Clearance bis 20 ml/min) hat die Pharmakokinetik von Modafinil bei einer Dosierung von 200 mg nicht signifikant beeinträchtigt, jedoch stieg die Exposition von Modafinilsäure um das Neunfache. Es liegen keine ausreichenden Informationen über Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Zirrhose wurde die orale Clearance von Modafinil um ca. 60 % herabgesetzt, und die Steady-State-Konzentration im Vergleich zu den Werten bei Gesunden verdoppelt. Die Dosierung von Modafinil sollte bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen halbiert werden.

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Modafinil bei älteren Patienten vor. Im Hinblick auf eine potenziell geringere Clearance und erhöhte systemische Exposition wird empfohlen, dass Patienten über 65 Jahren die Therapie mit einer Dosierung von 100 mg täglich beginnen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren beträgt die geschätzte Halbwertszeit ca. 7 Stunden und erhöht sich mit zunehmendem Alter auf die bei Erwachsenen üblichen Halbwertszeiten (ca. 15 Stunden). Dieser Unterschied in der Clearance wird teilweise durch die kleinere Körpergröße und das geringere Gewicht der jüngeren Patienten ausgeglichen, was wiederum zu einer vergleichbaren Verfügbarkeit nach Verabreichung vergleichbarer Dosen führt. Bei Kindern und Jugendlichen liegen im Vergleich zu Erwachsenen höhere Konzentrationen eines der Metaboliten im Kreislauf (Modafinil-Sulfon) vor.

Weiterhin wird nach wiederholter Verabreichung von Modafinil bei Kindern und Jugendlichen eine zeitabhängige Reduktion der systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die ungefähr in Woche 6 stagniert.

Nach Erreichung des Steady-State scheinen sich die pharmakokinetischen Eigenschaften von Modafinil bei einer weiterführenden Verabreichung von bis zu 1 Jahr nicht zu ändern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen nach einmaliger und wiederholter Gabe zeigten keine besondere toxische Wirkung in Tieren.

Modafinil wird nicht als mutagen oder karzinogen erachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität in Ratten und Kaninchen zeigten keine mütterliche Toxizität, allerdings bei klinisch relevanter Exposition ein erhöhtes Auftreten von Skelett-Veränderungen (veränderte Anzahl an Rippen und verzögerte Ossifikation), embryo-fetale Letalität (Verlust des Embryos während der Nidation oder durch Resorption) und Hinweise auf eine erhöhte Fehlgeburtenrate (nur in Ratten). Bei einer systemischen Exposition, die der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen entsprach, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und kein teratogenes Potential nachgewiesen.

In Reproduktionsstudien wurden weder Auswirkungen auf die Fertilität noch teratogene Wirkungen oder Auswirkungen auf Überleben, Wachstum oder Entwicklung der Nachkommen nachgewiesen.

Basierend auf den tatsächlichen Plasmaspiegeln in Studien zur allgemeinen Toxikologie, Reproduktion und Karzinogenität, war die Exposition der Tiere mit Modafinil jedoch geringer oder ähnlich der Exposition, die beim Menschen erwartet werden würde. Dieser Umstand ist auf eine metabolische Autoinduktion zurückzuführen, die in den präklinischen Studien gezeigt wurde. Trotzdem war die Exposition der Tiere mit Modafinil, berechnet auf Basis einer mg/kg Dosis, in den Studien zur allgemeinen Toxikologie, Reproduktion und Karzinogenität größer als die zu erwartende Exposition, die auf der gleichen Basis für den Menschen berechnet wurde.

In der peri-post-natalen Studie in Ratten war die Konzentration von Modafinil in der Muttermilch ca. 11,5-mal höher als im Blutplasma.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige PVC/PVDC/Aluminiumblister.
Packungen zu 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oder 120 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cephalon GmbH
Landsberger Straße 94
80339 München
Deutschland
Tel.: +49 89 895570-0
Fax: +49 89 895570-15
E-Mail: info@cephalon.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Vigil 100 mg Tabletten: 34134.00.00
Vigil 200 mg Tabletten: 77082.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Vigil 100 mg Tabletten: 18.02.1998/28.02.2003
Vigil 200 mg Tabletten: 20.01.2011

10. STAND DER INFORMATION

01/2011

VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

モディオダール錠 100 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文 書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

現在、本邦において「閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」に適応を有する医薬品は存在しない。

モディオダール錠 100 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.8 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照すること。

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
AASM	American Academy of Sleep Medicine	米国睡眠医学会
AHI	Apnea Hypopnea Index	無呼吸・低呼吸指数
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業コア安全性情報シート
CI	Confidence interval	信頼区間
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続陽圧呼吸
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EDS	Excessive Daytime Sleepiness	日中の過度の眠気
ESS	Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度
GOT	Glutamate Oxaloacetate Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamate Pyruvate Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ICSD	International Classification of Sleep Disorders	睡眠障害国際診断分類
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LSmean	Least Square mean	調整済平均値, 最小二乗平均
MAO	Monoamine Oxidase	モノアミン酸化酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / J	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議国際医薬用語集日本語版
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	反復睡眠潜時試験
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
OA	Oral Appliance	口腔内装置
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Package	PTP 包装
QOL	Quality of Life	生活の質
γ -GTP	γ -Glutamyl Transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ

劇薬
向精神薬
処方せん医薬品^㉞

モディオダール[®]錠 100mg
(モダフィニル錠)
MODIODAL[®] Tablets 100mg

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

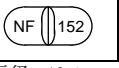
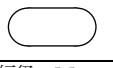
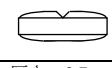
承認番号	21900AMZ00005000
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年3月
効能追加	20〇〇年〇月
国際誕生	1994年9月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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

【組成・性状】

モディオダール錠 100mg			
成分・含量	1錠中モダフィニル 100mg		
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		
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
質量	0.25g		
識別コード	NF152		

【効能・効果】

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

- ・ナルコレプシー
- ・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・効果に関連する使用上の注意＞

1. 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診断分類(ICSD)などの診断基準に基づいてナルコレプシーと確定診断された患者を対象とすること。
- (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。

2. 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、反復睡眠潜時試験(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。

【用法・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・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。

【使用上の注意】

1. 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(「2. 重要な基本的注意」の項参照).]

(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ので、低用量から投与を開始する等慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照).]

(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(「薬物動態」の項参照).]

(7) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 眠気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ので、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。

3. 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。

【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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

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、274例中162例(59.1%)に424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59例(21.5%)、口渇32例(11.7%)、不眠25例(9.1%)、動悸16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400mg/日)で983例中738例(75.1%)に2587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342例(34.8%)、悪心114例(11.6%)、不安87例(8.9%)、不眠80例(8.1%)、めまい80例(8.1%)、口渇71例(7.2%)、下痢62例(6.3%)、神経過敏59例(6.0%)、食欲不振49例(5.0%)であった。

(1) 重大な副作用

*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¹⁾(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、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状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。

(2) 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

	5%以上	5%未満	頻度不明
その他	—	鼻咽頭炎, 肩こり, 発汗, 発熱, 倦怠感, トリグリセリド上昇, コレステロール上昇, 白血球数減少, 熱感, 体重減少, 耳鳴, 体重増加, 背部痛, 鼻炎, 咳嗽	血管拡張(潮紅), 尿臭異常, 末梢性浮腫

* 注) 発現した場合には投与を中止すること。

5. 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。(「薬物動態」の項参照)

6. 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に移行することが認められている。]

7. 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。]

*8. 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

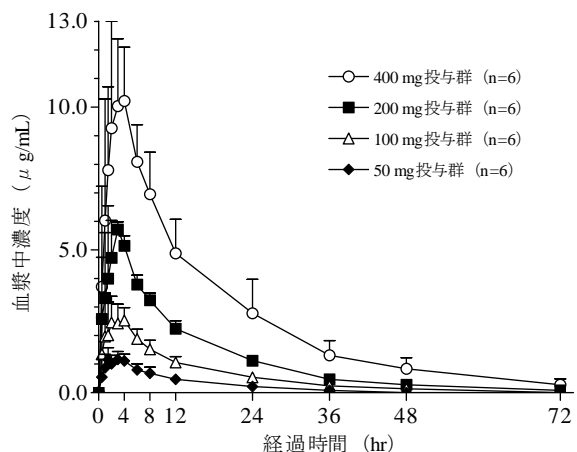
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

健康成人男子24例にモダフィニル50mg、100mg、200mg及び400mgを空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後1.9~3.0時間にピークに達し、以後9.9~14.8時間の半減期で消失した。また、未変化体のAUC_{0-∞}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
(平均値±標準偏差)

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} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·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) 本剤の承認された1日最大投与量は300mgである。

(2)反復投与³⁾

健康成人男子18例にモダフィニル100mg, 200mg及び300mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与4日目に定常状態に達した。また、未変化体の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, 平均値±標準偏差

(3)食事の影響⁴⁾

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経口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)

食事条件	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
空腹時	5.16±1.42	2.4±0.9	14.27±3.07	69.78±20.05
食後	5.10±0.82	2.9±1.1	14.86±2.43	75.00±17.16

平均値±標準偏差

2. 分布(たん白結合率)⁵⁾

ヒト血漿たん白結合率は約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ex vivo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たん白結合に影響を及ぼさなかった。

3. 代謝・排泄⁶⁾

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モダフィニルアシッドであった。

4. 高齢者における薬物動態⁷⁾

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。(外国人でのデータ)

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	n	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	29	12	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	68	6	4.90±0.84*	1.7±0.8	14.6±3.8	69.7±11.1*	49.0±8.7*	60.0±8.8

平均値±標準偏差

t-test, 非高齢男子との比較, *: p<0.05

5. 腎機能障害患者における薬物動態⁸⁾

腎機能障害患者10例(平均クレアチニンクリアランス: 16.6mL/min)にモダフィニル200mg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なかったが、不活性化代謝物であるモダフィニルアシッドのC_{max}, AUC_{0-∞}の増加が認められた。(外国人でのデータ)

6. 肝機能障害患者における薬物動態⁹⁾

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}, AUC_{0-∞}が有意に増加した。主たる代謝物であるモダフィニルアシッドは、健康成人男子に比し、投与1日目にC_{max}, AUC₀₋₁₂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。(外国人でのデータ)

7. 薬物相互作用

・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¹⁰⁾。

(外国人でのデータ)

・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メ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化代謝物が増加すると考えられる^{11,12)}。

(外国人でのデータ)

・エチルエストロジオール・ノルゲステメート合剤及びトリアゾラム:

エチルエストロジオール・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、エチルエストロジオールのC_{max}が平均11%, AUC₀₋₂₄が18%減少した。また、トリアゾラムのC_{max}, AUC_{0-∞}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¹³⁾。

(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¹⁴⁾。

(外国人でのデータ)

8. 薬物代謝酵素¹⁵⁾

・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。

【臨床成績】

1. ナルコレプシー

国内13施設でナルコレプシー患者95例を対象に実施した二重盲検群間比較試験の結果、モダフィニルは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、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)の合計スコアを投与前に比し有意に改善し、また、その改善の程度は対照であるプラセボに有意に優れた¹⁶⁾。

MWT による平均睡眠潜時に対する効果

投与群	投与前	投与後	前後差 [95%信頼区間]	前後差の 群間比較 [95% 信頼区間]
プラセボ群 (例数)	4.66±3.76 (n=50)	4.00±4.01 (n=48)	-0.75±2.96 (n=48) [-1.60, 0.11]	3.28±3.66 ^{b)} [1.73, 4.83]
モダフィニル群 (例数)	4.45±3.25 (n=45)	6.84±5.44 (n=41)	2.54±4.35 ^{a)} (n=41) [1.16, 3.91]	

平均値±標準偏差(分)

a) p<0.001 vs 投与前(検定: paired t-test)

b) p<0.001 vs プラセボ群(検定: ANCOVA)

また、国内6施設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)の合計スコアを投与前に比し有意に改善し、その効果は52週間にわたり維持された¹⁷⁾。

2. 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下表のとおりであり、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¹⁸⁾。

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)}	プラセボとの 対比較 ^{c)} 差 [95% 信頼区間] p値
	ベース ライン	最終評価時		
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下表のとおりであった¹⁹⁾。

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

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。

- ラット、ネコ及びモルモットにおいて、視床下部及びその近傍における神経細胞の活性化²⁰⁾、GABAの遊離抑制作用²¹⁻²³⁾及びヒスタミン遊離作用^{24, 25)}が認められた。
- In vitro試験においてドパミン受容体に親和性を示さず²⁶⁾、ドパミントランスポーターに対する親和性(Ki=2.05 μM)²⁷⁾も弱かった。しかしながら、ラットにおいて側坐核からのドパミン遊離作用²³⁾が認められており、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。

2. 覚醒促進作用

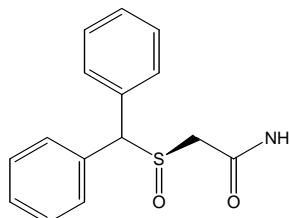
- 過眠症モデルであるナルコレプシー犬にモダフィニル5 mg/kg, 10 mg/kgを静脈投与したとき、用量の増加に伴い覚醒時間が延長した²⁸⁾。
- 雄ラットにモダフィニル30 mg/kg, 100 mg/kg, 300mg/kgを腹腔内投与したとき、用量の増加に伴って覚醒時間が延長した。また、作用消失時に代償性のノンレム睡眠は認められなかった²⁹⁾。
- 睡眠時呼吸障害モデル犬にモダフィニル10mg/kgを静脈内投与したとき、総睡眠時間は短縮し、覚醒時間が延長した。また、睡眠潜時が有意に延長した³⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: モダフィニル (Modafinil)

化学名: (RS)-2-(Diphenylmethylsulfinyl)acetamide

構造式:



及び鏡像異性体

分子式: C₁₅H₁₅NO₂S

分子量: 273.35

性状: 白色の結晶性の粉末で、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はアセトンに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点: 約158°C(分解)

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)

【包装】

100錠, 500錠(PTP), 100錠(バラ)

【主要文献】

- 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
- 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)
- 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)
- 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)
- Cephalon, Inc.: 反復経口投与時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 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)
- Wong, YN. et al.: J. Clin. Pharmacol. **39**, 281 (1999)
- 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)
- Moachon, G. et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol. **72**, Abst P12.2.36 (1994)
- Wong, YN. et al.: J. Clin. Pharmacol. **38**, 276 (1998)
- 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)
- Groezinger, M. et al.: Clin. Neuropharmacol. **21**, 127 (1998)
- Robertson, JrP. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. **71**, 46 (2002)
- Le Cacheux, P. et al.: Presse Med. **26**, 466 (1997)
- Robertson, P. et al.: Drug Metab. Dispos. **28**, 664 (2000)
- 井上 雄一他: 睡眠医療 **1**, 85 (2007)
- 井上 雄一他: 臨床精神薬理 **14**, 479 (2011)
- 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)
- 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)
- Lin, JS. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **93**, 14128 (1996)
- Tanganelli, S. et al.: Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **345**, 461 (1992)
- Ferraro, L. et al.: Neurosci. Lett. **220**, 5 (1996)
- Ferraro, L. et al.: Eur. J. Pharmacol. **306**, 33 (1996)
- Ishizuka, T. et al.: Neurosci. Lett. **339**, 143 (2003)

- 25) Ishizuka, T. et al.: Eur. J. Pharmacol. **578**, 209 (2008)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) Shelton, J. et al.: Sleep **18**, 817 (1995)
- 29) Edgar, DM. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **283**, 757 (1997)
- 30) Panckeri, KA. et al.: Sleep **19**, 626 (1996)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

【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76号（平成22年3月5日付）に基づき、投薬は1回30日分を限度とされています。

製 造 アルフレッサ ファーマ株式会社
販売元 大阪市中央区石町二丁目2番9号
提 携 Cephalon, Inc.

®登録商標

1.8 添付文書（案）

1) 効能・効果及びその設定根拠

(1) 効能・効果

<p>下記疾患に伴う日中の過度の眠気</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ナルコレプシー ・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

（下線部：変更箇所）

(2) 設定根拠

① 持続陽圧呼吸（CPAP）療法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

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の重症度は睡眠 1 時間当たりの無呼吸と低呼吸の合計回数である無呼吸・低呼吸指数（AHI）が用いられ、AHI が 5 以上 15 未満を「軽症」、15 以上 30 未満を「中等症」、30 以上を「重症」と判定される。国内では、AHI が 20 以上の中等症又は重症の患者に対して持続陽圧呼吸（CPAP）治療の保険適用が認められており、CPAP 治療は中等症以上の OSAS の標準的な治療法である（表 1.8-1）。

表 1.8-1 保険診療上の CPAP 導入基準

<p>(1) 省略</p> <p>(2) 対象となる患者は、以下のすべての基準に該当する患者とする。ただし、無呼吸低呼吸指数が 40 以上である患者については、イの要件を満たせば対象患者となる</p> <p>ア 無呼吸低呼吸指数（1 時間当たりの無呼吸数及び低呼吸数をいう）が 20 回以上</p> <p>イ 日中の傾眠、起床時の頭痛などの自覚症状が強く、日常生活に支障を来している症例</p> <p>ウ 睡眠ポリグラフィー上、頻回の睡眠時無呼吸が原因で、睡眠の分断化、深睡眠が著しく減少又は欠如し、持続陽圧呼吸療法により睡眠ポリグラフィー上、睡眠の分断が消失、深睡眠が出現し、睡眠段階が正常化する症例</p> <p>(3) 省略</p> <p>(4) 省略</p>

しかし、CPAP 治療によって AHI が低下しているにもかかわらず、日中の過度の眠気（EDS）を訴える患者が存在し、その比率は継続的な CPAP 治療患者の約 5%といわれている。これらの患者では QOL 向上のため、CPAP 治療に加え EDS の治療が必要と考えられる。

本剤は、海外では OSAS に伴う EDS に対する効能・効果が米国など 7 カ国で承認されており、米国睡眠医学会（AASM）の OSAS 治療に関する委員会（2006 年）により、CPAP 治療が有効であるにもかかわらず EDS が残存する OSAS の標準的治療薬として推奨されている。

そこで、国内でも CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に対する本剤の有効性を検証するため、

CPAP 治療を 3 ヶ月以上実施しているにもかかわらず、EDS が残存する（エプワース眠気尺度（ESS）合計スコア 11 以上）OSAS 患者を対象に、プラセボを対照とした無作為割付二重盲検並行群間比較法による第Ⅲ相試験を実施した。

a) 有効性

主要評価項目である最終評価時における ESS の合計スコアの平均値は、モダフィニル群で 7.75 点、プラセボ群で 12.08 点であった。投与前値を共変量とした投与後における投与前からの変化量（LSmean）は、モダフィニル群 -6.61 点、プラセボ群 -2.44 点で、群間差は -4.17 点（95%信頼区間：-5.66～-2.69）であり、モダフィニル群ではプラセボ群に比し ESS 合計スコアの有意な減少（ $p < 0.001$, ANCOVA）が認められ、本剤の有効性が検証された（表 1.8-2）。

表 1.8-2 ESS 合計スコアの変化 [資料番号：5.3.5.1-1]

投与群	投与前 ^{a)}		投与後 ^{a)}		変化量 ^{b)}		群間差 点推定値 ^{b)} [95%CI]
	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	推定値 (標準誤差)	
モダフィニル群	52	14.27 (2.67)	52	7.75 (4.52)	52	-6.61 (0.55)	-4.17 [-5.66, -2.69] P<0.001 ^{c)}
プラセボ群	62	14.60 (3.12)	62	12.08 (3.93)	62	-2.44 (0.51)	

a) 観察値

b) 調整済平均値（LSmean）

c) 変化量について、投与群を要因とし、投与前値を共変量とした ANCOVA

また、副次的評価項目として覚醒維持検査（MWT）を実施可能な医療機関において同意の得られた患者（50 名）で行ったところ、モダフィニル群ではプラセボ群に比し MWT 平均睡眠潜時の有意な延長（ $p = 0.009$, ANCOVA）が認められた（表 1.8-3）。

表 1.8-3 MWT 平均睡眠潜時の変化 [資料番号：5.3.5.1-1]

投与群	投与前 ^{a)}		投与後 ^{a)}		変化量 ^{b)}		群間差 点推定値 ^{b)} [95%CI]
	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	推定値 (標準誤差)	
モダフィニル群	22	13.95 (5.48)	22	16.92 (3.22)	22	2.83 (0.88)	3.20 [0.84, 5.56] P=0.009 ^{c)}
プラセボ群	28	14.33 (4.55)	28	13.85 (5.13)	28	-0.37 (0.78)	

a) 観察値

b) 調整済平均値（LSmean）

c) 変化量について、投与群を要因とし、投与前値を共変量とした ANCOVA

b) 安全性

モダフィニル投与により 52 例中 23 例（44.2%）に 39 件の有害事象が認められたが、程度は中等度の 1 例以外は全て軽度であり、高度なものはなかった。また、有害事象による中止例や重篤例も認められなかった。これらの有害事象のうち 19 例（36.5%）24 件がモダフィニルとの関連性が否定されず、副作用とされた。一方、プラセボが投与された 62 例中 20 例（32.3%）に 31 件の有害事象が認められ、そのうち 14 例（22.6%）20 件が副作用とされた（表 1.8-4）。有害事象及び副作用の発現率はいずれも、モダフィニル群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった（有害事象：p=0.245，副作用：p=0.146，Fisher の直接法）。

表 1.8-4 有害事象及び副作用の発現率

投与群		モダフィニル	プラセボ
安全性解析対象例数		52	62
有害事象	発現例数 (%)	23 (44.2)	20 (32.3)
	発現件数	39	31
副作用	発現例数 (%)	19 (36.5)	14 (22.6)
	発現件数	24	20

c) まとめ

このように、国内で実施したプラセボを対照とした無作為割付二重盲検並行群間比較試験の結果、モダフィニルは CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に対して、主要評価項目と設定した主観的評価指標である ESS において、プラセボに比し有意な改善が認められ、有効性が検証された。客観的評価指標である MWT の成績もそれを補完するものであった。また、安全性に関しても重篤又は高度な有害事象の発現も認められなかった。これらの結果は、海外で実施された第Ⅲ相比較対照試験の結果と類似していた。

② CPAP 療法以外の気道閉塞に対する治療を実施中の OSAS に伴う EDS

米国では CPAP 治療の適用基準は AHI が 15 以上であるのに対し、本邦の保険適用基準は AHI が 20 以上であるため、AHI が 15 以上 20 未満の中等症患者では保険適用されない。また、AHI が 20 以上であっても、鼻閉等で CPAP 治療が行えない、又は不快感などにより患者が CPAP 治療を拒否する場合がある。

CPAP 治療が行えない患者に対しては、通常、口腔内装置（OA）が適用される。OA 治療は口腔内に器具を装着し、物理的に下顎突出部を矯正することで、上気道を拡大させ、睡眠時の無呼吸・低呼吸を改善するものであり、適用対象は軽症又は中等症の OSAS とされる。その有効性は確立しているが、CPAP 治療と同様に OA を睡眠時に使用しているにもかかわらず EDS を訴える患者が存在する。

また、扁桃肥大や高度の鼻閉が OSAS の原因であると断定される場合には、扁桃摘出や鼻内手

術などの外科的治療が実施され、必要な患者ではその術後に CPAP 治療や OA 治療が適用されることがある。

このように、中等症及び重症の OSAS に対しては CPAP 治療が中心となるが、患者又は重症度によっては CPAP 治療以外の治療法（OA 治療，外科的治療）が選択されることもある。これらの治療では手法は異なるものの、いずれも気道閉塞を改善して睡眠中の呼吸を促すことが目的である。従って CPAP 治療以外の治療が適切に行われ、気道閉塞が改善しているにもかかわらず EDS が残存する患者に対しても、本剤による治療は有用であると考ええる。

以上より、モダフィニルの効能・効果を「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」と設定し、下記のとおり表記することとした。

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

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

2) 用法・用量及びその設定根拠

(1) 用法・用量

通常、成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200 mg を朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 300 mg までとする。

(2) 設定根拠

① 海外の承認用法・用量（1.6 項参照）

米国での承認用法・用量は 1 日朝 1 回 200 mg とされている。

② 薬物動態試験（ナルコレプシー製造承認申請時に資料提出）

薬物動態については、国内で実施した 200 mg/日の反復（7 日間）投与で得られた薬物動態パラメータ（ C_{max} ，AUC）と米国で実施された第 I 相試験の 200 mg/日反復（7 日間）投与で得られた薬物動態パラメータ（ C_{max} ，AUC）を比較したところ、日本人と外国人の薬物動態の類似性が推察された。

また、国内で実施したモダフィニル 200 mg を空腹時又は食後に経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、モダフィニルの吸収に食事の影響はないものと考えられた。

③ 国内での OSAS を対象とした臨床試験成績

a) 比較対照試験

CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS を対象とした比較対照試験は、その用量を、OSAS に対する米国の承認用法・用量が 1 日 200 mg 朝 1 回であること、また日米の薬物動態が近似していること等を考慮し、1 日 200 mg 朝 1 回と設定して実施した。その結果、モダフィニル群の ESS 合計スコア（主要評価項目）はプラセボ群に比し有意に減少し（表 1.8-2）、本剤の有効性が検証された。客観的指標である MWT（副次的評価項目）においても、有意な改善が認められた（表 1.8-3）。また、安全性で問題となるものはなかった。

b) 長期投与試験

CPAP 治療中の OSAS 患者 114 例を対象として実施した 52 週間の長期投与試験は、1 日用量を 200 mg から開始し、投与 4 週以降には 100~300 mg の用量範囲で適宜増減することとして実施した。その結果、モダフィニルの投与により ESS 合計スコアは投与前 14.71 点から 1 週で 8.94 点（114 例）に減少し、以降 52 週時の 6.66 点（97 例）までベースラインに対してほぼ一定の減少が認められ、最終評価時（114 例）は 7.15 点であった。1 日用量を 200 mg から 300 mg へ増量した症例は 114 例中 41 例あり、ESS 合計スコアはベースライン 14.98 点、増量前 13.44 点、増量後 10.88 点と、増量後に 2.56 点の減少がみられた。また、増量後に ESS 合計スコアが減少した症例は 41 例中 31 例であった。このように、200 mg の有効性が示されるとともに、200 mg では薬効が不十分であるため 300 mg へ増量した症例においても有効性が示された（表 1.8-5）。

表 1.8-5 ESS 合計スコアの変化 [資料番号 : 5.3.3.2-1]

評価時期	例数	測定値	変化量	
		平均値 ± SD	平均値 ± SD	95%信頼区間
ベースライン	114	14.71 ± 2.75	--	--
1 週	114	8.94 ± 4.67	-5.77 ± 5.12	-6.72 ~ -4.82
4 週	112	8.84 ± 4.23	-5.88 ± 4.71	-6.76 ~ -4.99
12 週	106	8.03 ± 4.27	-6.77 ± 4.51	-7.64 ~ -5.91
24 週	103	7.11 ± 4.07	-7.67 ± 4.38	-8.53 ~ -6.82
52 週	97	6.66 ± 3.86	-7.96 ± 4.21	-8.81 ~ -7.11
最終評価時	114	7.15 ± 4.06	-7.56 ± 4.45	-8.39 ~ -6.73

また、安全性については、モダフィニル投与により 114 例中 109 例（95.6%）に 441 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度または中等度であり、高度なものは認められなかった。これらの有害事象のうち、60 例（52.6%）132 件がモダフィニルとの関連性が否定されず、副作用とされた。重篤な有害事象は 3 例（2.6%）に 3 件認められたが、いずれもモダフィニルとの因果関係は否定された。中止に至った有害事象が 11 例（9.6%）に 12 件認められたが、そのうちの 8 例 8 件はモダフィニルの投与中止後に回復または軽快した。それ以外の 3 例 4 件は未回復であるが、いずれも症状が安定していると判断され、治験を終了している。また、有害事象発現例 109 例中

95 例（87.2%）が投与 16 週以内の早い時期に発現しており，長期投与により発現率が増加する傾向は認められなかった．更に，1 日用量 200 mg と 300 mg で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかった．

なお，この成績は，ナルコレプシーに伴う EDS を対象とした国内での長期投与試験の結果と同様であった．

このように，CPAP 治療中の OSAS に伴う EDS に対する本剤の用法・用量は，「通常，1 日 200 mg 朝 1 回投与」と考えられる．しかしながら，1 日 200 mg で効果が不十分であり，増量が必要となる患者がいると想定されること，また，1 日 200 mg から 300 mg に増量することにより効果が認められること，また 1 日 300 mg の投与における安全性は 1 日 200 mg 投与時と同様であることから，上限を 1 日 300 mg とすることは可能であると考ええる．その一方で，有害事象等のため，減量が必要な患者では 1 日 100 mg に減量する必要性もあると考える．

以上より，本剤の用法・用量は「通常，成人にはモダフィニルとして 1 日 1 回 200 mg を朝に経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日最大投与量は 300 mg までとする．」と設定した．

3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては、本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績、Cephalon社が作成した Company Core Data Sheet（CCDS）[資料番号：5.3.6-13（参考資料）] 及び外国のモダフィニル添付文書をもとに、平成9年4月25日付薬発第606号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、薬発第607号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠して設定した。本剤は2007年1月26日に「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」を適応として承認されているため、設定根拠は現行の添付文書（2011年8月改訂）から改訂部分のみを記載した。

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【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</p>	
<p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>1. 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診断分類（ICSD）などの診断基準に基づいてナルコレプシーと確定診断された患者を対象とすること。 (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。</p> <p>2. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に投与する場合 <u>(1) 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、反復睡眠潜時試験（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。</u> <u>(2) 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。</u></p>	<p>(1) 適正使用の観点から本剤は OSAS と診断され、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が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、MSLT 等の客観的検査による眠気の評価を考慮し、睡眠障害や眠気の原因となる他の疾患が除外された患者を対象とするため設定した。 (2) 本剤は、OSAS に伴う EDS 以外には効果を示さないことから設定した。</p>
<p>＜用法・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。</p>	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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.〕</p> <p>(2)高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある.〕</p> <p>(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（「2.重要な基本的注意」の項参照）.〕</p> <p>(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.〕</p> <p>(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ので、低用量から投与を開始する等慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）.〕</p> <p>(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（「薬物動態」の項参照）.〕</p> <p>(7)高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）</p>	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>(4)</p> <p>1)本剤は睡眠の代用ではなく、適切な睡眠を確保する必要があることについて指導が必要であることを注意喚起するため設定した。</p> <p>2)本剤投与中も気道閉塞に対する治療の継続及び生活習慣の改善の指導が必要であること、また本剤を漫然と投与しないよう投与継続の要否について定期的な検討が必要であることを注意喚起するため設定した。</p> <p>3)OSAS患者は無呼吸低呼吸により高血圧、心筋梗塞、心不全等の心血管疾患を合併する患者が多く、本剤はそれらを悪化させる可能性が考えられるため、投与前及び投与中に心電図検査を実施するなど合併症（高血圧、心血管疾患）の状態を定期的に確認するよう注意喚起するため設定した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠																				
<p>3. 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。 【併用注意】（併用に注意すること）</p>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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）</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>昇圧剤</td> <td>昇圧剤の作用を増強するおそれがある。</td> <td>本剤の交感神経刺激作用によるものと考えられる。</td> </tr> <tr> <td>MAO 阻害剤</td> <td>MAO 阻害剤の作用を増強するおそれがある。</td> <td>本剤の交感神経刺激作用によるものと考えられる。</td> </tr> <tr> <td>ワルファリン</td> <td>ワルファリンの作用を増強するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>フェノバルビタール</td> <td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>CYP2C19 により代謝される薬剤 プロトンポンプ阻害剤等</td> <td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>本剤が CYP2C19 を阻害するためと考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	
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。																				

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>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、<u>274例中162例（59.1%）に424件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた</u>。主な副作用は、頭痛<u>59例（21.5%）</u>、口渇<u>32例（11.7%）</u>、不眠<u>25例（9.1%）</u>、動悸<u>16例（5.8%）</u>であった。</p> <p>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<u>983例中738例（75.1%）に2587件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた</u>。主な副作用は、頭痛<u>342例（34.8%）</u>、悪心<u>114例（11.6%）</u>、不安<u>87例（8.9%）</u>、不眠 <u>80例（8.1%）</u>、めまい <u>80例（8.1%）</u>、口渇<u>71例（7.2%）</u>、下痢<u>62例（6.3%）</u>、神経過敏<u>59例（6.0%）</u>、食欲不振 <u>49例（5.0%）</u>であった。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>2)薬剤性過敏症症候群（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。</p> <p>3)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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。</p>	<p>副作用発生状況の概要については国内、外国についてそれぞれ臨床試験において認められた副作用に基づき設定した。</p> <p>同一の患者に同じ副作用が複数回発現した場合は、1例1件としてカウントした。</p> <p>なお、「主な副作用」として記載した副作用については下記の副作用（MedDRA/J PT）を発生例数としてカウントした。</p> <p>頭痛：頭痛，頭部不快感，片頭痛，副鼻腔炎に伴う頭痛，緊張性頭痛</p> <p>口渇：口渇，口内乾燥</p> <p>不眠：不眠症，初期不眠症，中期不眠症，睡眠の質低下，早朝覚醒型不眠症</p> <p>動悸：動悸</p> <p>悪心：悪心</p> <p>不安：不安</p> <p>めまい：浮動性めまい，体位性めまい，回転性めまい，平衡障害</p> <p>下痢：下痢</p> <p>神経過敏：神経過敏，落ち着きのなさ</p> <p>食欲不振：食欲減退，過小食</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>(2)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。</p>				<p>その他の副作用については国内の臨床試験において認められた副作用に基づき設定した。</p>
	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, <u>Al-P</u> , <u>LDH</u> 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, <u>躁状態</u>	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	<u>食欲不振</u> , <u>胃部不快感</u> , <u>悪心・嘔吐</u> , <u>下痢</u> , <u>便秘</u> , <u>胃炎</u> , <u>腹痛</u> , <u>口内炎</u> , <u>食欲亢進</u> , <u>舌炎</u> , <u>鼓腸</u>	消化不良	
その他	—	<u>鼻咽頭炎</u> , <u>肩こり</u> , <u>発汗</u> , <u>発熱</u> , <u>倦怠感</u> , <u>トリグリセリド上昇</u> , <u>コレステロール上昇</u> , <u>白血球数減少</u> , <u>熱感</u> , <u>体重減少</u> , <u>耳鳴</u> , <u>体重増加</u> , <u>背部痛</u> , <u>鼻炎</u> , <u>咳嗽</u>	血管拡張(潮紅), 尿臭異常, 末梢性浮腫	
<p>注) 発現した場合には投与を中止すること。</p> <p>5. 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。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>6. 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(180 mg/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。]</p> <p>7. 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。]</p>				

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>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.]</p>	

モディオダール錠 100 mg

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1) 一般的名称 (JAN)

本薬の一般的名称は平成 13 年 6 月 6 日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成 13 年 9 月 3 日医薬審発第 1335 号「医薬品の一般的名称について (通知)」により通知された。

JAN :

(日本名) : モダフィニル

(英 名) : Modafinil

化学名 :

(日本名) (RS)-2-(ジフェニルメチルスルフィニル)アセタミド

(英 名) (RS)-2-(Diphenylmethylsulfinyl)acetamide

2) 国際一般的名称 (INN)

本薬の国際一般的名称は Prop.INN が WHO Chronicle Vol.40, No.5, 1986 Proposed International Nonproprietary Names (Prop.INN) : List 56 に、Rec.INN が WHO Drug Information Vol.1, No.4, 1987 Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 27 に収載された。

Prop.INN : modafinil

化学名 : 2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide

Rec.INN : modafinil

化学名 : 2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide

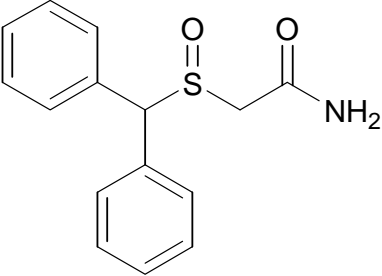
モディオダール錠 100 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

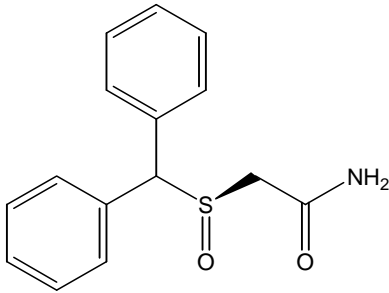
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化学名・別名	(RS)-2-(ジフェニルメチルスルフィニル)アセタミド													
構造式														
効能・効果	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気													
用法・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.													
劇薬等の指定	第一種向精神薬, 劇薬, 処方せん医薬品													
市販名及び有効成分量・分量	原薬:モディオダール 製剤:モディオダール錠100mg 1錠中モダフィニル100mg含有													
毒性	<p>単回投与毒性</p> <table border="1" data-bbox="603 1368 1104 1617"> <thead> <tr> <th colspan="2">概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>1700</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>♂</td> <td>>400</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>400</td> </tr> </tbody> </table>	概略の致死量 (mg/kg)		経口	ラット	♂	1700	♀	1100	イヌ	♂	>400	♀	>400
概略の致死量 (mg/kg)		経口												
ラット	♂	1700												
	♀	1100												
イヌ	♂	>400												
	♀	>400												

毒性	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4 週間	経口	20, 60, 200, 600	20	60 mg/kg 以上で赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値の減少, 脾臓の重量増加, 膀胱で粘膜肥厚, 200 mg/kg 以上で胸骨, 大腿骨及び脛骨の骨髓細胞密度の増加, 脾臓で赤芽球系髄外造血亢進, 腎臓の重量増加, 好塩基性尿細管及び間質性細胞浸潤, 膀胱で粘膜上皮単細胞壊死, 600 mg/kg でカルシウムの1日排泄量増加, 脾臓の大型化, 腎臓で円柱が認められた.
	ラット	26 週間	経口	20, 50, 200	20	50 mg/kg 以上で血小板数の増加, 200 mg/kg で赤血球数, ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少, 腎臓, 脾臓の重量増加が認められた.
イヌ	52 週間	経口	10, 20, 40	10	20 mg/kg 以上で体重増加抑制, ヘマトクリット値の減少, 腎臓の重量増加, 40 mg/kg で赤血球数, ヘモグロビン量の減少, 血小板数の増加が認められた.	
副作用	副作用発現率 85 例中 61 例 (71.8%)					
	副作用の種類		例数 (%)			
	頭 痛		25 例 (29.4%)			
	口 渴		19 例 (22.4%)			
	動 悸		9 例 (10.6%)			
	不 眠		6 例 (7.1%)			
	食欲不振		5 例 (5.9%)			
会社	アルフレッサ ファーマ株式会社 原薬：輸入 製剤：製造					

<変更>

化学名・別名													
構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>												
効能・効果	<p>下記疾患に伴う日中の過度の眠気</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ナルコレプシー ・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 												
用法・用量													
劇薬等の指定													
市販名及び有効成分量・分量													
毒性													
副作用	<p>副作用発現率 274 例中 162 例 (59.1%)</p> <table border="1" data-bbox="592 1283 1123 1581"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>59 例 (21.5%)</td> </tr> <tr> <td>口 渴</td> <td>32 例 (11.7%)</td> </tr> <tr> <td>不 眠</td> <td>25 例 (9.1%)</td> </tr> <tr> <td>動 悸</td> <td>16 例 (5.8%)</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>12 例 (4.4%)</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数 (%)	頭痛	59 例 (21.5%)	口 渴	32 例 (11.7%)	不 眠	25 例 (9.1%)	動 悸	16 例 (5.8%)	食欲不振	12 例 (4.4%)
副作用の種類	例数 (%)												
頭痛	59 例 (21.5%)												
口 渴	32 例 (11.7%)												
不 眠	25 例 (9.1%)												
動 悸	16 例 (5.8%)												
食欲不振	12 例 (4.4%)												
会 社	アルフレッサ ファーマ株式会社 原薬：輸入 製剤：製造												

モディオダール錠 100 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1.1 薬効薬理試験

追加する新たな資料なし

4.2.1.1.2 *In vitro* 作用機序試験

資料番号	著者名／表題／[報告書番号]／試験期間(報告日)／出典
4.2.1.1.2-1	<p>Displacement of ³H-WIN 35428 binding to the dopamine transporter by CEP-1538, [redacted] and [redacted]</p> <p>[redacted]-20[redacted]-05]</p> <p>(20[redacted]年[redacted]月)</p>
4.2.1.1.2-2	<p>Lack of effect of modafinil on ligand binding to G-protein-coupled receptors</p> <p>[redacted]-20[redacted]-001-US]</p> <p>(20[redacted]年[redacted]月)</p>
4.2.1.1.2-3	<p>[redacted] report: Evaluation of the antagonist activity of modafinil, R-modafinil and S-modafinil against the human orexin 1 (OX1) receptor</p> <p>[redacted]-20[redacted]-045-US]</p> <p>(20[redacted]年[redacted]月)</p>
4.2.1.1.2-4	<p>[redacted] report: Evaluation of the activity of modafinil against muscarinic receptor subtypes</p> <p>[redacted]-20[redacted]-051-US]</p> <p>(20[redacted]年[redacted]月)</p>
4.2.1.1.2-5	<p>Effect of CEP-1538 (modafinil) on functional uptake of norepinephrine via the norepinephrine transporter</p> <p>[redacted]-20[redacted]-054-US]</p> <p>(20[redacted]年[redacted]月)</p>

4.2.1.1.3 *In vivo*作用機序試験

資料番号	著者名／表題／ [報告書番号] ／試験期間(報告日)／出典
4.2.1.1.3-1	■■■■■■■■■■ Effect of norepinephrine transporter (NET) inactivation on modafinil-induced locomotion ■■■■-20■■-001-US (20■■年■■月)
4.2.1.1.3-2	■■■■■■■■■■ Examination of modafinil-induced locomotor activity and wake in dopamine β -hydroxylase knockout mice ■■■■-20■■-002-US (20■■年■■月)

4.2.1.1.4 代謝物の薬理試験

資料番号	著者名／表題／ [報告書番号] ／試験期間(報告日)／出典
4.2.1.1.4-1	■■■■■■■■■■ Evaluation of ■■■■■■ (modafinil sulfone) for wake promoting activity in the laboratory rat ■■■■-20■■-003-US (20■■年■■月)

4.2.1.2 副次的薬理試験

追加する新たな資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

追加する新たな資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用

追加する新たな資料なし

4.2.2 薬物動態試験

追加する新たな資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

追加する新たな資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

追加する新たな資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験

追加する新たな資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

追加する新たな資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

資料番号	著者名／表題／ [試験番号] ／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.4.2-1	<p>26-week dermal carcinogenicity study in Tg.AC mice [52.7.82.]</p> <p>20 年 月～20 年 月</p>
4.2.3.4.2-2 (参考資料)	<p>28-day repeated dose dermal toxicity study of CEP-1538 in FVB/N mice [52.2.32.15.]</p> <p>20 年 月～20 年 月</p>

4.2.3.4.3 その他の試験

追加する新たな資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

追加する新たな資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

追加する新たな資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

追加する新たな資料なし

4.3 参考文献

資料番号	著者名／表題／ [試験番号] ／試験期間（報告日）／出典
4.3-1	本多真 睡眠障害の治療 日薬理誌. 2007;129:422-6.
4.3-2	桜井武 オレキシン神経系 内外の環境に応じて適切な睡眠・覚醒ステージを保つ機構 医学のあゆみ. 2007;220(4):285-90.
4.3-3	Hunsley MS, Palmiter RD. Norepinephrine-deficient mice exhibit normal sleep-wake states but have shorter sleep latency after mild stress and low doses of amphetamine. Sleep. 2003;26:521-6.
4.3-4	Madras BK, Xie Z, Lin Z, Jassen A, Panas H, Lynch L, et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 2006;319:561-9.
4.3-5	Ouyang M, Hellman K, Abel T, Thomas SA. Adrenergic signaling plays a critical role in the maintenance of waking and in the regulation of REM sleep. J Neurophysiol. 2004;92:2071-82.
4.3-6	Nishino S, Mao J, Sampathkumaran R, Shelton J, Mignot E. Increased dopaminergic transmission mediates the wake-promoting effects of CNS stimulants. Sleep Res Online. 1998;1:49-61.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書**5.1 第5部（モジュール5）目次****5.2 全臨床試験一覧表****5.3 臨床試験報告書****5.3.1 生物薬剤学試験報告書**

追加する新たな資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書**5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書**

追加する新たな資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

追加する新たな資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	著者名／表題／ [報告書番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.3.2.3-1	ヒト血漿中モダフィニル及び代謝物濃度測定法(LC-MS/MS)のバリデーション [S] (20 年 月)

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書**5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書**

追加する新たな資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	著者名／表題／ [治験番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.3.3.2-1	<p>■■■■, ■■■■ AFT-801の第III相臨床試験(長期投与試験) —CPAP治療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対するオープンラベル試験— [AFT-801-0304] 20■■年■■月~20■■年■■月</p>
5.3.3.2-2	<p>■■■■ AFT-801の第III相臨床試験(長期投与試験) CPAP治療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対するオープンラベル試験(治験識別番号:AFT-801-0304) —AFT-801の血漿中未変化体及び代謝物濃度の測定— [S■■■] 20■■年■■月</p>
5.3.3.2-3	<p>■■■■ A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of 12 weeks of 2 oral doses (200 mg and 400 mg once daily) of PROVIGIL® (modafinil) as treatment for adults with excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome followed by a 12-month open-label extension (Double-blind treatment period) [C1538a/303/AP/US-UK/DB] 20■■年■■月~20■■年■■月</p>

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

追加する新たな資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

追加する新たな資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

追加する新たな資料なし

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

追加する新たな資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

追加する新たな資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	著者名／表題／ [治験番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.3.5.1-1	<p>■■■■, ■■■■ AFT-801 の第 III 相臨床試験 (検証的試験 0305) －CPAP 治療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対する プラセボを対照とした二重盲検比較試験－ [AFT-801-0305]</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p>
5.3.5.1-2	<p>■■■■ A double-blind, placebo-controlled multicenter, randomized, parallel-group study of the effect of 4 weeks of PROVIGIL® (modafinil) treatment on excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure, followed by a 12-week open-label treatment extension (Double-blind treatment phase) [C1538a/402/AP/US/DB]</p> <p>19■■年■■月～20■■年■■月</p>
5.3.5.1-3 (5.3.3.2-3 と 同じ)	<p>■■■■ A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of 12 weeks of 2 oral doses (200 mg and 400 mg once daily) of PROVIGIL® (modafinil) as treatment for adults with excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome followed by a 12-month open-label extension (Double-blind treatment period) [C1538a/303/AP/US-UK/DB]</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p>
5.3.5.1-4 (参考資料)	<p>■■■■ A single centre double blind study of the efficacy and safety of PROVIGIL® (modafinil) in the treatment of excessive daytime sleepiness in patients suffering from obstructive sleep apnea [C1538a/407/AP/UK]</p> <p>19■■年■■月～19■■年■■月</p>
5.3.5.1-5 (参考資料)	<p>■■■■ Study of the efficacy and assessment of the tolerance of modafinil in sleep apnea syndromes [E-1030]</p> <p>(20■■年■■月)</p>
5.3.5.1-6 (参考資料)	<p>■■■■ Study of the efficacy and assessment of the tolerance of modafinil on residual excessive daytime sleepiness in properly treated sleep apnea syndrome [E-1033]</p> <p>(20■■年■■月)</p>

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書（続き）

資料番号	著者名／表題／ [治験番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.3.5.1-7 (参考資料)	<p>Effect of modafinil 100 mg (2-1-0) on impaired daytime vigilance, blood pressure and heart rate in patients with sleep-derived upper airway obstruction</p> <p>19■■年■■月～19■■年■■月</p> <p>[MOD-02]</p>
5.3.5.1-8 (参考資料)	<p>AFT-801 の第 III 相臨床試験（検証的試験） －CPAP 治療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対する プラセボを対照とした二重盲検比較試験－</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p> <p>[AFT-801-0303]</p>

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	著者名／表題／ [治験番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.3.5.2-1 (5.3.3.2-1 と 同じ)	<p>AFT-801 の第 III 相臨床試験（長期投与試験） －CPAP 治療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対する オープンラベル試験－</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p> <p>[AFT-801-0304]</p>
5.3.5.2-2	<p>A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, parallel-group study of the effect of 4 weeks of PROVIGIL® (modafinil) treatment on excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure, followed by a 12-week open-label treatment extension (Open-label treatment extension)</p> <p>19■■年■■月～20■■年■■月</p> <p>[C1538a/402/AP/US/OL]</p>
5.3.5.2-3	<p>A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of 12 weeks of 2 oral doses (200 mg and 400 mg once daily) of PROVIGIL® (modafinil) as treatment for adults with excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome followed by a 12-month open-label extension (Open-label extension period – final report)</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p> <p>[C1538a/303/AP/US-UK/OL]</p>

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

追加する新たな資料なし

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	著者名／表題／ [治験番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.3.5.4-1 (参考資料)	■■■■■ CN-801 の第 III 相臨床試験 ーナルコレプシーを対象とした長期投与試験ー 治験総括報告書 [CN-0302] 20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	著者名／表題／〔治験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.6-1 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-2 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-3 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-4 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-5 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-6 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-7 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-8 (参考資料)	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 モディオダール, モディオダール錠 100 mg 調査単位期間: 平成██年██月██日~平成██年██月██日 (報告回数: 第██回)
5.3.6-9 (参考資料)	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 モディオダール, モディオダール錠 100 mg 調査単位期間: 平成██年██月██日~平成██年██月██日 (報告回数: 第██回)
5.3.6-10 (参考資料)	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 モディオダール, モディオダール錠 100 mg 調査単位期間: 平成██年██月██日~平成██年██月██日 (報告回数: 第██回)
5.3.6-11 (参考資料)	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 モディオダール, モディオダール錠 100 mg 調査単位期間: 平成██年██月██日~平成██年██月██日 (報告回数: 第██回)
5.3.6-12 (参考資料)	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 モディオダール, モディオダール錠 100 mg 調査単位期間: 平成██年██月██日~平成██年██月██日 (報告回数: 第██回)
5.3.6-13 (参考資料)	Modafinil company core data sheet Version date: ██████, 20██
5.3.6-14 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-15 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-16 (参考資料)	Provigil® (modafinil) periodic safety update report. ██████ 20██ to ██████ 20██
5.3.6-17 (参考資料)	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 モディオダール, モディオダール錠 100 mg 調査単位期間: 平成██年██月██日~平成██年██月██日 (報告回数: 第██回)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	著者名／表題／[治験番号]／試験期間(報告日)／出典
5.3.7-1-1	<p>AFT-801 の第 III 相臨床試験 (検証的試験 0305) - CPAP 治療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対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験 -</p> <p>患者データ一覧表</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 症例一覧表 2. 有効性データ 3. 安全性データ <p style="text-align: right;">[AFT-801-0305]</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p>
5.3.7-1-2	<p>AFT-801 の第 III 相臨床試験 (検証的試験 0305)</p> <p>- CPAP 治療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対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験 -</p> <p>症例記録</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な有害事象がみられた症例 2. 有害事象による中止例 <p style="text-align: right;">[AFT-801-0305]</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p>
5.3.7-2-1	<p>AFT-801 の第 III 相臨床試験 (長期投与試験)</p> <p>- CPAP 治療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対するオープンラベル試験 - 患者データ一覧表</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 症例一覧表 2. 有効性データ 3. 安全性データ 4. 血漿中薬物濃度 <p style="text-align: right;">[AFT-801-0304]</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p>
5.3.7-2-2	<p>AFT-801 の第 III 相臨床試験 (長期投与試験)</p> <p>- CPAP 治療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対するオープンラベル試験 -</p> <p>症例記録</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な有害事象がみられた症例 2. 有害事象による中止例 <p style="text-align: right;">[AFT-801-0304]</p> <p>20■■年■■月～20■■年■■月</p>

5.4 参考文献

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.4-1	CN-801 医薬品 ██████████ 相談記録 (██████████ ██████████ ██████████, 平成 ██████████ 年 ██████████ 月 ██████████ 日)
5.4-2	AFT-801 医薬品 ██████████ 相談記録 (██████████ ██████████ ██████████, 平成 ██████████ 年 ██████████ 月 ██████████ 日)

5.4-3	岡田保, 粥川裕平, 早河敏治, 深津博 睡眠時無呼吸症候群の病態と診断 臨床脳波. 1995; 37: 717-22.
5.4-4	American Academy of Sleep Medicine. Obstructive sleep apnea syndromes. Obstructive sleep apnea, adult. In: The International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. p.51-5.
5.4-5	榊原博樹 特集 睡眠時無呼吸症候群 1.閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 1).定義・疫学 睡眠医療. 2007; 3: 9-18.
5.4-6	睡眠呼吸障害研究会編 第5章 診断 成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 東京: メディカルレビュー社; 2005. p.15-22.
5.4-7	American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep. 1999; 22: 667-89.
5.4-8	Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993; 328: 1230-5.
5.4-9	粥川裕平, 岡田保 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率と性差, 年齢差 治療学. 1996; 30: 179-182.
5.4-10	Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, et al. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. Sleep. 2008; 31: 419-25.
5.4-11	He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest. 1988; 94: 9-14.
5.4-12	Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. Sleep. 2006; 29: 244-62.

5.4 参考文献 (続き)

資料番号	著者名／表題／ [試験番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.4-13	Guilleminault C, Philip P. Tiredness and somnolence despite initial treatment of obstructive sleep apnea syndrome (what to do when an OSAS patient stays hypersomnolent despite treatment) Sleep. 1996; 19: S117-22.
5.4-14	林田健一, 井上雄一. 睡眠時無呼吸症候群治療後の残遺眠気について. 睡眠医療. 2008; 2:175-180.
5.4-15	Santamaria J, Iranzo A, Ma Montserrat J, de Pablo J Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: Evaluation and treatment. Sleep Med Rev. 2007;11:195-207.
5.4-16	Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, et al.; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. Sleep. 2006; 29:1031-5.
5.4-17	池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 池田俊也編. 健康プロファイル型尺度 (SF-36 を中心に) 臨床のための QOL 評価ハンドブック. 東京: 医学書院; 2001. p.34-44.
5.4-18	土井由利子, 蓑輪真澄, 内山真, 大川匡子. ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成 精神科治療学. 1998; 13: 755-763.
5.4-19	Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991; 14: 540-5.
5.4-20	Mitler MM, Carskadon MA, Hirshkowitz M. Evaluating sleepiness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p.1417-23.
5.4-21	Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982; 53: 658-61.
5.4-22	Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep. 1986;9: 519-24.
5.4-23	Poceta JS, Timms RM, Jeong DU, Ho SL, Erman MK, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 1992;101: 893-7.
5.4-24	Mayer G, Penzel T, Kesper K. 46 Comorbidity in narcolepsy. In: Bassetti CL, Billiard M, Mignot E, editors. Narcolepsy and hypersomnia. New York, NY: Informa Healthcare USA.; 2007. p.485-96.

5.4 参考文献（続き）

5.4-25	Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. Psychiatry Res. 2000; 97: 165-72.