

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について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：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

アルフレッサ ファーマ株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.3 申請効能・効果及び用法・用量.....	6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 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 Teva Pharmaceuticals Europe BV）において創製された覚醒促進作用を有する薬剤である（[図 1.5.1-1](#)）。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」の効能・効果でモディオダール錠 100 mg として承認され、2011 年 11 月に「持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」の効能・効果の追加が承認された。

海外では、本剤は 2018 年 10 月現在、米国、英国など 36 の国又は地域でナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気（EDS）に対する治療薬として承認されており、そのうち 6 カ国においては、CPAP 療法で治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う EDS の適応でも承認されている。また、今回申請の特発性過眠症に伴う EDS に対する効能を取得しているのはメキシコのみである。なお、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）による本剤の適応症の見直しが行われた結果、2011 年 1 月にナルコレプシー以外の効能について削除勧告が決議され、欧州連合（EU）加盟国における適応症は「ナルコレプシーに伴う EDS」のみとなった。

国内においては、特発性過眠症に伴う EDS の効能を有する薬剤はなく、本剤の本効能追加に関して専門医からの要望があった。また、本剤は海外の専門書には特発性過眠症に対する第一選択薬として記載されており、米国睡眠医学会（AASM）の診療ガイドラインでは特発性過眠症に伴う EDS の治療薬として推奨されていること、欧州で当該適応症が削除された理由は適切な臨床試験が実施されていないことなどを考慮の上、当該適応の開発に着手した。

本剤を開発した根拠の詳細は、[\[2.5.1\]](#) に記す。

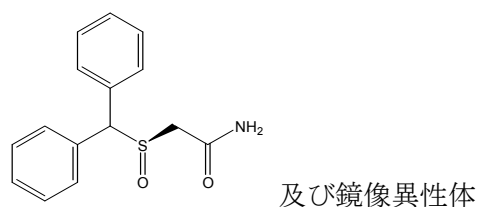


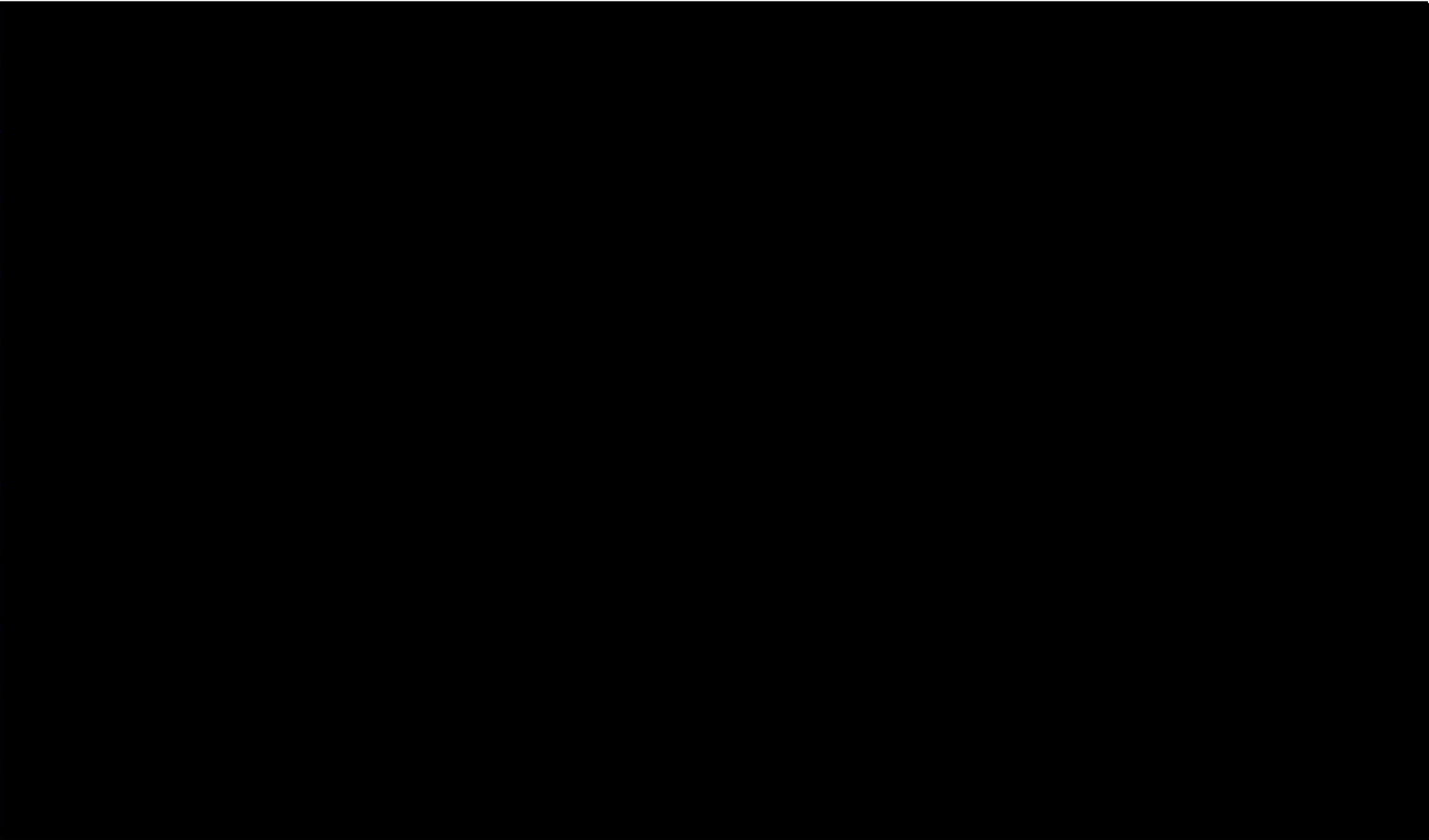
図 1.5.1-1 モダフィニルの構造式

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯図を[図 1.5.2-1](#)に示す。

本申請に際し、品質に関する試験、薬理試験、毒性試験及び薬物動態試験は実施していない。

本剤は特発性過眠症に伴う EDS を予定される効能又は効果として、2013 年 12 月に希少疾病用医薬品指定（指定番号（25 薬）第 327 号）を受けている。

		試験デザイン 試験番号	
臨床試験	国内	二重盲検 CN-801-0306	
		オープンラベル CN-801-0307	
	海外（参考）	二重盲検 MOD-024 *1	
		二重盲検 Mayer G ら, 2015 （公表文献）	
		オープンラベル MOD-026 *2	
		オープンラベル MOD-027 *2	
		オープンラベル MOD-028 *2	
		オープンラベル E1027 *2	
		後方視的研究 Lavault S ら, 2011 （公表文献） *2	
	国内（参考）	二重盲検 CN-0301 *3	
		オープンラベル CN-0302 *3	

*1：対象疾患は、単純又は非定型過眠症及びナルコレプシー

*2：対象疾患は、特発性過眠症及びナルコレプシー

*3：対象疾患は、ナルコレプシー

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験

該当する資料なし。

1.5.2.2 非臨床試験

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請は「特発性過眠症に伴う EDS」の効能追加を目的とするものである。ナルコレプシー及び OSAS の場合と同様に、特発性過眠症に伴う EDS に対しても、モダフィニルは睡眠覚醒中枢に作用して、覚醒促進作用により有効性を発揮すると考えられる。このため、本申請効能に対するモダフィニルの効力については、既承認効能に対する試験成績で説明可能と考え、新たな試験は実施しなかった。また、今回申請する用法・用量は、既承認効能における用法・用量と同じであることから、薬物動態試験及び毒性試験についても、今回の新効能に関する追加試験の実施は必要ないと判断し、新たな試験は実施しなかった。

1.5.2.3 臨床試験

特発性過眠症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との治験相談を行い、臨床開発計画について助言を受けた [2.5.1 の 4) 項]。

これを踏まえ、評価資料とした国内臨床試験（2 試験）の実施期間を以下に示す。なお、臨床データパッケージの詳細は [2.5.1 の 5) 項] のとおりである。

1.5.2.3.1 第 III 相試験

特発性過眠症患者を対象として二重盲検比較試験（CN-801-0306 試験；本剤 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間投与）を 20■年■月～20■年■月に実施した。

また、CN-801-0306 試験を終了しデータを固定した後、同意が得られた患者を対象としてオープンラベルでの長期投与試験（CN-801-0307 試験；本剤 100 mg～300 mg を 1 日 1 回 52 週間投与）を 20■年■月～20■年■月に実施した。

これらの試験結果の概略は [2.7.6.1, 2.7.6.4] のとおりである。

1.5.3 申請効能・効果及び用法・用量

特発性過眠症患者を対象として実施した国内臨床試験の検討結果を踏まえ、以下の内容でモディオダール錠 100 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした（下線部：変更箇所）。

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

用法・用量（案）

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。

モディオダール錠 100 mg

第 1 部：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

アルフレッサ ファーマ株式会社

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、2018 年 10 月現在海外では 36 の国又は地域で承認されている。表 1.6-1 に 2018 年 10 月時点の欧米等 6 カ国における使用状況をまとめた。

なお、欧州では、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）によるナルコレプシー以外の効能（閉塞性睡眠時無呼吸、交代勤務睡眠障害及び特発性過眠症）の削除勧告が 2011 年 1 月 27 日に欧州委員会で決議されている。

今回申請した追加効能である特発性過眠症に関連する効能・効果が承認されているのは、2018 年 10 月現在メキシコのみである。

表 1.6-2 に英国、米国における効能・効果及び用法・用量をまとめた。

表 1.6-1 モダフィニルの欧米等 6 カ国における使用状況

国 名	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果
フランス ¹⁾	Modiodal	1992. 6.24	1994. 9	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う過度の眠気
英 国 ¹⁾	Provigil	1997.10.14	1998. 3	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う過度の眠気
ド イ ツ ¹⁾	Vigil	1998. 2.18	1998.11	成人におけるカタプレキシーのあるなしにかかわらずナルコレプシーに伴う過度の眠気
米 国	Provigil	1998.12.24	1999. 2	ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸及び交代勤務障害に伴う過度の眠気
カ ナ ダ	Alertec	1999. 2.26	1999. 5	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
オーストラリア	Modavigil	2002. 7. 2	2002.11	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 1.6-2 英国，米国における効能・効果及び用法・用量（1/2）

	英国	米国
効能・効果	Provigil は成人における情動脱力発作を伴うか又は伴わないナルコレプシーに伴う過度の眠気に対する治療に適応される。 過度の眠気は覚醒状態維持の困難さ及び不適切な状況での入眠頻度の増加として定義される。	PROVIGILはナルコレプシー，閉塞性睡眠時無呼吸（OSA），及び交代勤務障害（SWD）に伴う過度の眠気を有する成人患者における覚醒状態の改善に適応される。 <u>使用上の制限</u> OSAではPROVIGILは過度の眠気の治療に適応されるものであり，本疾患の背景となる閉塞の治療としては使用しない。持続陽圧呼吸（CPAP）が患者に対する治療の選択となる場合には，過度の眠気に対してPROVIGILによる治療開始前及び治療期間中に十分な期間にわたってCPAPによる治療の最大限の努力を行うこと。

表 1.6-2 英国, 米国における効能・効果及び用法・用量 (2/2)

	英国	米国
用法・用量	治療は適応疾患に対する適切な知識を有する医師によって又はその監督下で開始すること (4.1 項参照). 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って行うこと. 患者のモニタリングと投与の必要性に関する臨床評価を定期的実施すること. 用量 推奨される開始用量は1日 200 mg である. 1 日の総用量は医師の患者評価及び患者の反応に基づいて, 単回として朝に服用するか又は朝1回昼1回の2回に分けて服用することが望ましい. 開始用量であるモダフィニル 200 mg に対する反応が不十分な患者に対しては 400 mg までの用量を1回又は2回に分けて使用できる. 長期使用 モダフィニルの長期 (9 週間超) にわたる有効性は評価されていないため, モダフィニルを長期間処方している医師は個々の患者について長期使用を定期的に再評価すること. 腎障害 腎障害のある患者における投与の安全性及び有効性を決定する情報は不十分である (5.2 項参照). 肝障害 重度の肝障害のある患者においてはモダフィニルの用量を半量に減らすこと (5.2 項参照). 高齢者 高齢の患者におけるモダフィニルの使用に関しては, 入手可能なデータは限られている. クリアランスが低下し, 全身曝露が増加している可能性があることから, 65 歳以上の患者には1日量を 100 mg として投与を開始することを推奨する. 小児集団 安全性及び有効性に対する懸念があるため, モダフィニルは 18 歳未満の小児に対して使用しないこと (4.4 項参照). 投与方法 経口投与. 錠剤は丸ごと嚥下すること.	ナルコレプシー及び閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に対する用量 ナルコレプシー又はOSA患者に推奨されるPROVIGILの用量は1日200 mgで, 経口単回投与として朝に投与する. 単回投与として400 mg/日までの用量であれば忍容性は良い. しかしこの用量に200 mg/日を上回る付加的な有用性があることを示す一貫したエビデンスはない [臨床薬理 (12.3 項) 及び臨床試験 (14.1 項, 14.2 項) を参照]. 交代勤務障害 (SWD) に対する用量 SWD患者に推奨されるPROVIGILの用量は1日200 mgで, 経口単回投与として交代勤務開始の約1時間前に投与する. 重度の肝障害のある患者における用量調節 重度の肝障害のある患者では, PROVIGILの用量は肝機能が正常な患者の推奨用量の2分の1に減量すること [特別な患者集団での使用 (8.6 項) 及び臨床薬理 (12.3 項) を参照]. 高齢患者における使用 高齢患者では低用量の使用を考慮し, 綿密なモニタリングを考慮すること [特別な患者集団での使用 (8.5 項) を参照].

本剤の英国及び米国の添付文書の翻訳と原文，並びに企業中核安全性情報（CCSI）を以下に添付する．

製品概要

1. 医薬品名

PROVIGIL 100 mg 錠

2. 組成・性状

1 錠中に 100 mg のモダフィニルを含有する。

既知の作用を有する添加物：

1 錠中に 68%の無水乳糖を含有する。

すべての添加物の一覧は 6.1 項を参照。

3. 剤型

錠剤

白色又は灰白色で 13 × 6 mm、片方に「100」と刻印されたカプセル形の錠剤。

4. 臨床事項

4.1 効能・効果

Provigil は成人における情動脱力発作を伴うか又は伴わないナルコレプシーに伴う過度の眠気に対する治療に適応される。

過度の眠気は覚醒状態維持の困難さ及び不適切な状況での入眠頻度の増加として定義される。

4.2 用法・用量

治療は適応疾患に対する適切な知識を有する医師によって又はその監督下で開始すること（4.1 項参照）。

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って行うこと。

患者のモニタリングと投与の必要性に関する臨床評価を定期的実施すること。

用量

推奨される開始用量は 1 日 200 mg である。1 日の総用量は医師の患者評価及び患者の反応に基づいて、単回として朝に服用するか又は朝 1 回昼 1 回の 2 回に分けて服用することが望ましい。

開始用量であるモダフィニル 200 mg に対する反応が不十分な患者に対しては 400 mg までの用量を 1 回又は 2 回に分けて使用できる。

長期使用

モダフィニルの長期（9 週間超）にわたる有効性は評価されていないため、モダフィニルを長期間処方している医師は個々の患者について長期使用を定期的に再評価すること。

腎障害

腎障害のある患者における投与の安全性及び有効性を決定する情報は不十分である（5.2 項参照）。

肝障害

重度の肝障害のある患者においてはモダフィニルの用量を半量に減らすこと（5.2 項参照）。

高齢者

高齢の患者におけるモダフィニルの使用に関しては、入手可能なデータは限られている。クリアランスが低下し、全身曝露が増加している可能性があることから、65 歳以上の患者には 1 日量を 100 mg として投与を開始することを推奨する。

小児集団

安全性及び有効性に対する懸念があるため、モダフィニルは 18 歳未満の小児に対して使用しないこと（4.4 項参照）。

投与方法

経口投与。錠剤は丸ごと嚥下すること。

4.3 禁忌

6.1 項に記載された有効成分又は添加物に対する過敏症のある患者。

コントロールされていない中等度から重度の高血圧のある患者。

不整脈のある患者。

4.4 警告及び使用上の注意

睡眠障害の診断

モダフィニルは過度の眠気の完全な評価が行われ、ICSD の診断基準に従ってナルコレプシーと診断された患者にのみ使用すること。通常このような評価には、患者の既往歴に加えて検査室環境における睡眠検査及び観察された過眠症が他の原因によって生じている可能性を除外することが含まれる。

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好酸球増加と全身症状を伴う薬疹を含む重篤な薬疹

モダフィニルの使用によって治療開始後 1～5 週間の間に入院加療と投与中止を必要とする重篤な皮疹が報告されている。長期治療（たとえば 3 ヶ月）による孤発的な症例も報告されている。モダフィニルの臨床試験では、小児患者（17 歳未満）において中止に至った

皮疹の発生率は約 0.8% (1,585 例中 13 例) であった。：この中には重篤な皮疹も含まれる。モダフィニルの成人における臨床試験では重篤な皮疹は報告されなかった (4,264 例中 0 例)。皮疹の最初の徴候が見られた場合、モダフィニルは中止し、再開しないこと (4.8 項参照)。

世界的な市販後使用経験によれば、成人及び小児において、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)、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS) を含む重篤又は生命を脅かす皮疹がまれに報告されている。

小児に対する使用

小児における対照試験では安全性及び有効性は確立されておらず、重篤な皮膚過敏症及び精神的な副作用のリスクがあることから、モダフィニルの小児 (18 歳未満) に対する使用は推奨されない。

多臓器過敏反応

市販後の使用経験において少なくとも 1 例の死亡例を含む多臓器過敏反応がモダフィニル開始と密接な時間的關係で発現した。

報告の数は限られているが、多臓器過敏反応は入院又は生命を脅かす事態となるおそれがある。モダフィニルに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する既知の因子はない。この障害の徴候と症状は多岐にわたる：しかしながら、患者は全例とは限らないが典型的には、発熱と他の臓器系に関連する皮疹の徴候を示す。これに関連した他の徴候としては心筋炎、肝炎、肝機能検査異常、血液学的異常 (たとえば、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がある。

多臓器過敏反応は発現が多様であることから、ここに記載した以外の臓器系の症状や徴候が示される場合もある。

多臓器過敏反応が疑われる場合、モダフィニルは中止すること。

精神障害

用量を調節する都度及びその後投与期間中は定期的に、精神障害の新たな発現又は既存の精神障害の悪化について患者をモニターすること (下記及び 4.8 項参照)。モダフィニルによる治療に関連して精神症状が見られた場合は、モダフィニルの使用は中止し、再開すべきではない。精神病、うつ病、躁病、不安障害、激越、不眠症、又は薬物乱用を含む精神障害の既往歴がある患者にモダフィニルを投与するときには注意すること (下記参照)。

不安

モダフィニルは不安の発現又は悪化と関連がある。不安障害の患者には専門家集団の指導が得られる場合にのみモダフィニルを投与すること。

自殺関連行動

モダフィニルを投与された患者において、自殺関連行動（自殺企図及び自殺念慮を含む）が報告されている。モダフィニルを投与された患者には自殺関連行動の発現又は悪化について注意深くモニターすること。自殺関連症状がモダフィニルと関連して生じた場合は、投与は中止すること。

精神病又は躁病の徴候

モダフィニルは精神病症状又は躁病症状（幻覚、妄想、激越又は躁状態を含む）の発現又は悪化と関連がある。モダフィニルを投与された患者には精神病又は躁病の徴候の発現や悪化について注意深くモニターすること。精神病又は躁病の徴候が見られた場合はモダフィニルの中止が必要となる可能性がある。

双極性障害

双極性障害を併発している患者にモダフィニルを使用する際は、混合／躁病エピソードの悪化のおそれがあるため、注意を払うこと。

攻撃性又は敵意のある行動

モダフィニルによる治療によって攻撃性又は敵意のある行動が発現もしくは悪化する可能性がある。モダフィニルを投与されている患者には攻撃性又は敵意のある行動の発現あるいは悪化について、注意深くモニターすること。このような症状が生じたら、モダフィニルの中止が必要となる可能性がある。

心血管系リスク

モダフィニルによる治療を開始する前にすべての患者に ECG を実施することを推奨する。異常所見のある患者は、モダフィニル投与を考慮する前に、さらに専門家によって評価を受けること。

モダフィニルを投与されている患者には血圧と心拍数を定期的にモニターすること。不整脈又は中等度から重度の高血圧を発症した患者ではモダフィニルを中止し、その状況が十分に評価され、治療されるまで再開しないこと。

モダフィニル錠は、左室肥大又は肺性心の既往歴のある患者、及び以前に中枢神経刺激薬を投与されたときに僧房弁逸脱症候群を経験したことのある僧房弁逸脱患者には推奨されない。この症状は虚血性の ECG 変化、胸痛又は不整脈を伴う場合がある。

不眠症

モダフィニルは覚醒を促進するため、不眠症の徴候がある患者には注意を払うこと。

睡眠衛生の維持

患者にはモダフィニルは睡眠の代替法ではないこと、良質の睡眠衛生を維持するように助言すること。良質の睡眠衛生を確保する方法としてはカフェイン摂取状況の見直しなども含まれる。

ステロイド避妊薬使用患者

妊娠の可能性がある女性では、モダフィニル服用開始前に避妊のプログラムについて確立しておくこと。モダフィニルと併用するとステロイド系避妊薬の効果が低下する可能性があるため、モダフィニル使用中止後も2ヵ月にわたって代替避妊法又は他剤との併用による避妊法が推奨される（ステロイド避妊薬との相互作用の可能性に関しては4.5項参照）。

乱用・誤用・転用

モダフィニルの試験では薬物依存の可能性を示しているが、長期使用に伴う薬物依存の可能性を完全に否定することはできない。

アルコール、薬物又は違法な物質の乱用の既往歴のある患者にはモダフィニルの使用にあたって注意すること。

乳糖不耐性

ガラクトース不耐症、Lapp 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稀な遺伝性疾患がある患者は本剤を使用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

モダフィニルは CYP3A4/5 活性の誘導を介して自身の代謝を亢進させる可能性があるが、その効果はわずかであり、臨床的に意味のある影響をもたらすとは考えられない。

抗けいれん薬：CYP 活性を強力に誘導する薬物、たとえばカルバマゼピン及びフェノバルビタールをモダフィニルと併用すると、モダフィニルの血漿中濃度が低下する可能性がある。モダフィニルには CYP2C19 を阻害する可能性があり、CYP2C9 を抑制する可能性もあることから、モダフィニルとフェニトインを併用した場合はフェニトインのクリアランスが低下する可能性がある。患者にはフェニトインの毒性学的徴候をモニターするべきであり、モダフィニル投与の開始又は中止の際にはフェニトインの血漿中濃度を反復して測定することが望ましい。

ステロイド避妊薬：モダフィニルによる CYP3A4/5 の誘導により、ステロイド避妊薬の効果が減損される可能性がある。モダフィニルを投与される患者には代替避妊法又は他剤との併用による避妊法が推奨される。十分な避妊効果を得るためにはモダフィニル投与中止後2ヵ月間はこのような代替法を継続することが必要とされる。

抗うつ薬：多くの三環系抗うつ薬及び選択的セロトニン再取り込み阻害薬は主として CYP2D6 によって代謝される。CYP2D6 を欠損した患者（白人の約 10%）では、通常は CYP2C19 を介する副次的代謝経路がより重要になる。モダフィニルは CYP2C19 を阻害することから、このような患者では抗うつ薬の減量が必要になる場合がある。

抗凝固剤：モダフィニルは CYP2C9 を抑制する可能性があることから、モダフィニルとワルファリンを併用すると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

ニルの投与開始後最初の2ヵ月間又は用量変更後にはプロトロンビン時間を定期的にモニターすること。

他の医薬品：主に CYP2C19 代謝を介して消失する物質、たとえばジアゼパム、プロプラノロール、オメプラゾールなどはモダフィニルとの併用によってクリアランスが低下する可能性があり、したがって用量低減が必要となる場合がある。さらに、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* の実験では CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の活性の誘導が見られており、これが *in vivo* で起こる可能性もある。その場合これらの酵素で代謝される薬物の血中濃度が低下し、治療効果が低下する可能性がある。臨床における薬物相互作用試験では、最大の影響は、とりわけ消化管の CYP3A 酵素を介して重要な初回通過で消失する CYP3A4/5 基質に対して見られている。その例としてはシクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害剤、ブスピロン、トリアゾラム、ミダゾラム、ほとんどのカルシウム拮抗剤及びスタチン類が挙げられる。ある症例報告によると、シクロスポリンを投与されている患者でモダフィニルの併用投与を始めたところ、シクロスポリンの濃度が 50%低下したという。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性におけるモダフィニル使用に関するデータ量は限られている。

動物実験では生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。

モダフィニルは妊娠中の女性又は有効な避妊法が実施されていない妊娠する可能性のある女性に対する使用は推奨されない。モダフィニルには経口避妊薬の効果を減弱させる可能性があることから、代替追加避妊法が必要となる（4.5 項参照）。

授乳

入手可能な動物における薬力学的／毒性学的データによればモダフィニル／その代謝物は乳汁中に排泄される（詳細は 5.3 項参照）。

授乳中はモダフィニルを使用しないこと。

受胎能

受胎能に対するデータは得られていない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

モダフィニルを服用している異常な眠気のある患者には、覚醒レベルが正常に戻らない可能性があることを助言すること。過剰な眠気を訴える患者には、モダフィニルを服用している患者も含めて、眠気の程度について頻繁に再評価し、また、適切な場合は、自動車の運転又はその他危険を生じる可能性のある活動を避けるように助言すること。霧視又は浮動性めまいなどの副作用もまた運転能力に影響を与える場合がある（4.8 項参照）。

4.8 副作用

臨床試験及び／又は市販後使用経験において、以下に示すような副作用が報告された。臨床試験におけるモダフィニル使用患者 1561 例について、投与との関連が少なくとも可能性ありと考えられた副作用の頻度を以下のように分類した：非常によく見られる（ $\geq 1/10$ ）、よく見られる（ $\geq 1/100$ から $\leq 1/10$ ）、時に見られる（ $\geq 1/1000$ から $\leq 1/100$ ）、稀に見られる（ $\geq 1/10000$ から $\leq 1/1000$ ）、（頻度不明（入手可能なデータからは推定できない））。

最もよく見られる副作用は頭痛であり、患者のほぼ 21%に見られる。頭痛は通常は軽度又は中等度であり、用量依存的で、数日以内に消失する。

感染及び寄生虫症

時に見られる：咽頭炎、副鼻腔炎

血液及びリンパ系障害

時に見られる：好酸球増加症、白血球減少症

免疫系障害

時に見られる：軽度のアレルギー反応（たとえば枯草熱の症状など）

頻度不明：血管浮腫、蕁麻疹、過敏症反応（発熱、発疹、リンパ節症、及びその他の併発する臓器病変を特徴とする徴候）、アナフィラキシー

代謝及び栄養性障害

よく見られる：食欲減退

時に見られる：高コレステロール血症、高血糖、糖尿病、食欲亢進

精神障害

よく見られる：神経過敏、不眠症、不安、うつ病、異常思考、錯乱、易刺激性

時に見られる：睡眠障害、情動不安定、リピード減退、敵意、離人症、パーソナリティ障害、異常な夢、激越、攻撃性、自殺念慮、精神運動亢進

稀に見られる：幻覚、躁病、精神病

頻度不明：妄想

神経系障害

非常によく見られる：頭痛

よく見られる：浮動性めまい、傾眠、錯感覚

時に見られる：ジスキネジア、筋緊張亢進、運動過多、健忘、片頭痛、振戦、回転性めまい、中枢神経刺激、感覚鈍麻、協調運動障害、運動障害、会話障害、味覚倒錯

眼障害

よく見られる：霧視

時に見られる：視覚異常、眼乾燥

心臓障害

よく見られる：頻脈、動悸

時に見られる：期外収縮、不整脈、徐脈

血管障害

よく見られる：血管拡張

時に見られる：高血圧、低血圧

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

時に見られる：呼吸困難、咳嗽増加、喘息、鼻出血、鼻炎

胃腸障害

よく見られる：腹痛、悪心、口内乾燥、下痢、消化不良、便秘

時に見られる：放屁、逆流、嘔吐、嚥下障害、舌炎、口腔内潰瘍

皮膚及び皮下組織障害

時に見られる：発汗、発疹、ざ瘡、そう痒症

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、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）を含む重篤な皮膚反応。

筋骨格系及び結合組織障害

時に見られる：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

時に見られる：尿異常、頻尿

生殖系及び乳房障害

時に見られる：月経障害

一般・全身障害及び投与部位の状態

よく見られる：無力症、胸痛

時に見られる：末梢性浮腫、口渇

臨床検査

よく見られる：肝機能検査異常、アルカリホスファターゼ及びγーグルタミルトランスフェラーゼの用量依存的な増加が観察されている。

時に見られる：ECG 異常、体重増加、体重減少

副作用の疑いの報告

本医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、本医薬品のベネフィッ

ト／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。医療関係者は副作用の疑いのすべてを以下のホームページのイエローカードスキーム(副作用報告システム)で報告すること：www.mhra.gov.uk/yellowcard。

4.9 過量投与

症状

モダフィニル単独又は他の薬物との併用時の過量投与によって死に至る例が生じている。モダフィニル単独又は他の薬物との併用時の過量投与に伴う症状のうち最もよく見られたものは不眠症；落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、激越、不安、興奮及び幻覚等の中樞神経系症状；悪心及び下痢等の消化器症状；頻脈、徐脈、高血圧及び胸痛等の心血管系症状であった。

処置

催吐又は胃洗浄を考慮すること。患者の症状が寛解するまで、入院及び精神運動状態の監視；心血管系のモニタリング又は監視を続けることが望ましい。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

作用機序

薬物療法分類：精神賦活薬、中枢性交感神経刺激薬、ATC コード：N06BA07。

モダフィニルはヒトを含む各種動物で覚醒を促進する。モダフィニルが覚醒を促進する詳細なメカニズムは明らかにされていない。

薬力学的効果

非臨床モデルでは、モダフィニルは睡眠／覚醒状態の調節に関わる受容体と弱いか又は無視できる程度の相互作用がある(例えば、アデノシン、ベンゾジアゼピン、ドパミン、GABA、ヒスタミン、メラトニン、ノルエピネフリン、オレキシン、及びセロトニン)。モダフィニルはまたアデニル酸シクラーゼ、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、MAO-B、一酸化窒素合成酵素、ホスホジエステラーゼ II-VI、又はチロシンヒドロキシラーゼの活性に対する阻害作用を示さない。モダフィニルはドパミン受容体に直接作用する作動薬ではないが、*in vitro* また *in vivo* のデータでは、モダフィニルがドパミントランスポーターに結合し、ドパミンの再取り込みを阻害することが示されている。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ることから、モダフィニルには間接的な作動薬活性のあることが示唆される。

モダフィニルは直接の $\alpha 1$ -アドレナリン受容体作動薬ではないと思われる。しかしながら、モダフィニルはノルエピネフリントランスポーターに結合し、ノルエピネフリンの再取り込みを阻害する。しかし、こうした相互作用はドパミントランスポーターで見られる作用よりも弱い。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減弱されるが、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体作動薬に反応する他の評価系（例えば輸精管など）では、モダフィニルは不活性である。

非臨床モデルでは、メチルフェニデート及びアンフェタミンでは覚醒を促進する用量と同用量で脳全体の神経活動が増加する。一方、モダフィニルは古典的な精神運動刺激薬とは異なり、覚醒反応、睡眠、覚醒及び清明度の調節に関与する脳領域に主として作用する。

ヒトでは、モダフィニルは用量依存的に覚醒のレベル及び持続時間並びに日中の覚醒度を回復及び／又は改善させる。モダフィニル投与によって覚醒度の上昇及び覚醒状態持続能力の客観的指標の改善を示す電気生理学的変化が起こる。

臨床的有効性及び安全性

持続陽圧呼吸（CPAP）を行っているにも関わらず日中の過度の眠気を示す閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者におけるモダフィニルの有効性が短期間の無作為化対照臨床試験で検討された。統計学的に有意な眠気の改善が見られたが、その効果の大きさ及びモダフィニルに対する治療反応率は、客観的指標を用いたときには小さく、投与された患者の小さな部分集団に限られていた。この結果及び既知の安全性プロファイルによれば、リスクがこの試験で示されたベネフィットを上回る。

長期観察及び開始コホートのデザインを使用した3件の疫学研究が医療管理データベースで実施され、モダフィニルの脳心血管リスクが評価された。3件のうち1件の試験で、モダフィニルで治療されていない患者と比較して、モダフィニルで治療された患者で脳卒中の発現頻度の上昇が示唆されたが、3件の試験を通して結果は一貫していなかった。

5.2 薬物動態学的特性

モダフィニルはラセミ体である。光学異性体の薬物動態は異なっており、成人においてR-体の $t_{1/2}$ はS-体の3倍である。

吸収

モダフィニルは良好に吸収され、投与後2～4時間で最高血漿中濃度に達する。

食物は全体としてモダフィニルの生物学的利用率に影響を与えない。しかし、食事とともに服薬すると吸収（ t_{max} ）が約1時間遅れる可能性がある。

分布

モダフィニルは中等度に血漿蛋白、主にアルブミンに結合する（約60%）。このことは、

高度に血漿蛋白に結合する薬物との相互作用のリスクが低いことを示している。

代謝

モダフィニルは肝臓で代謝される。主な代謝物（投与量の 40～50%）はモダフィニルアシッドであり、薬理学的活性を持たない。

排泄

モダフィニルとその代謝物は主として腎から排泄され、少量（投与量の 10%未満）が未変化体で排泄される。

モダフィニル反復投与後の有効な消失半減期は約 15 時間である。

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時間非依存的である。200-600mg の用量範囲では全身曝露は用量に比例して増加する。

腎障害

重度の慢性腎不全（クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以下）は用量 200 mg でのモダフィニルの薬物動態に有意な影響を与えなかった。しかし、モダフィニルアシッドへの曝露は 9 倍に増加した。腎障害のある患者に対する投与の安全性及び有効性を確定するために十分な情報は得られていない。

肝障害

肝硬変患者におけるモダフィニルの経口クリアランスは健康被験者と比較して約 60%低下しており、定常状態の濃度は 2 倍であった。重度の肝障害のある患者ではモダフィニルの用量を半減すること。

高齢者集団

高齢患者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。クリアランスが低下し、全身曝露が増加する可能性があることを考えると、65 歳以上の患者では 1 日用量を 100 mg として投与を開始することが推奨される。

小児集団

6 歳から 7 歳の患者での推定半減期は約 7 時間であり、年齢が上昇するにつれて半減期も増加し、成人の値（約 15 時間）に近づく。このクリアランスの違いは小児患者の体格が小さく、体重が軽いことにより部分的に相殺され、同様の用量を投与した後の曝露量としては同等である。小児及び青年ではモダフィニルの代謝物の一つであるモダフィニルスルホンの循環濃度は成人に比べて高くなる。

これに加えて、小児及び青年にモダフィニルを反復投与すると、時間依存的な全身曝露量の減少が起こり、約 6 週間でプラトーに達することが観察されている。定常状態に達した後は、モダフィニルの薬物動態学的特性は 1 年までの継続投与では変化しない。

5.3 前臨床安全性データ

動物における単回投与及び反復投与毒性試験では、特記すべき毒性学的作用は示されなかった。

モダフィニルには変異原性又はがん原性があるとは考えられない。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、臨床と比較可能な曝露量において、母体に毒性は示さないが、骨格変異頻度の増加（肋骨の数変化及び骨化の遅滞）、胚・胎児死亡率の増加（着床不全及び胚吸収）、及び死産率の上昇の若干の証拠（ラットのみ）が示されている。ヒトにおける最大推奨用量に対応する全身曝露では、受胎能への影響はなく、催奇形性の可能性を示す証拠も見出されていない。

生殖発生毒性試験では受胎能に対する影響はなく、催奇形性も見られておらず、次世代の生存、成長又は発達に及ぼすいかなる影響も見られていない。

一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験における実際の血漿中濃度に基づけば、モダフィニルの動物への曝露量はヒトで想定されるものよりも低いか又は同等であった。この状況は前臨床試験で見られた代謝酵素の自己誘導の結果である。しかしながら、一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験におけるモダフィニルの動物への曝露量を mg/kg ベースで考えると、ヒトで同様の計算に基づいて想定された曝露量よりも多かった。

ラットにおける出生前及び出生後に関する試験では、乳汁中のモダフィニルの濃度は血漿中濃度の約 11.5 倍であった。

6. 製剤学的事項

6.1 添加物一覧

乳糖一水和物

アルファー化デンプン（トウモロコシ）

微結晶セルロース

クロスカルメロースナトリウム

ポビドン K29/32

ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年間

6.4 保存上の特別な注意

本医薬品は特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容

不透明 PVC/PVDC/アルミニウムブリスター包装

10 錠、20 錠、30 錠、50 錠、60 錠、90 錠、100 錠又は 120 錠入りのパック
すべてのパックサイズが市販されるわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意

未使用医薬品又は廃棄物は各国の規制に従って処理すること。

7. 販売承認取得者

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

オランダ

8. 販売承認番号

PL 14776/0098

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：1997 年 10 月 14 日

最新の承認更新日：2017 年 6 月 24 日

10. 改訂日

2017 年 6 月 24 日

製品概要

1. 医薬品名

PROVIGIL 200 mg 錠

2. 組成・性状

1 錠中に 200 mg のモダフィニルを含有する。

既知の作用を有する添加物：

1 錠中に 136 mg の無水乳糖を含有する。

すべての添加物の一覧は 6.1 項を参照。

3. 剤型

錠剤

白色又は灰白色で 16 × 7 mm、片方に「200」と刻印されたカプセル形の錠剤。

4. 臨床事項

4.1 効能・効果

Provigil は成人における情動脱力発作を伴うか又は伴わないナルコレプシーに伴う過度の眠気に対する治療に適応される。

過度の眠気は覚醒状態維持の困難さ及び不適切な状況での入眠頻度の増加として定義される。

4.2 用法・用量

治療は適応疾患に対する適切な知識を有する医師によって又はその監督下で開始すること（4.1 項参照）。

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って行うこと。

患者のモニタリングと投与の必要性に関する臨床評価を定期的実施すること。

用量

推奨される開始用量は 1 日 200 mg である。1 日の総用量は医師の患者評価及び患者の反応に基づいて、単回として朝に服用するか又は朝 1 回昼 1 回の 2 回に分けて服用することが望ましい。

開始用量であるモダフィニル 200 mg に対する反応が不十分な患者に対しては 400 mg までの用量を 1 回又は 2 回に分けて使用できる。

長期使用

モダフィニルの長期（9 週間超）にわたる有効性は評価されていないため、モダフィニルを長期間処方している医師は個々の患者について長期使用を定期的に再評価すること。

腎障害

腎障害のある患者における投与の安全性及び有効性を決定する情報は不十分である（5.2 項参照）。

肝障害

重度の肝障害のある患者においてはモダフィニルの用量を半量に減らすこと（5.2 項参照）。

高齢者

高齢の患者におけるモダフィニルの使用に関しては、入手可能なデータは限られている。クリアランスが低下し、全身曝露が増加している可能性があることから、65 歳以上の患者には 1 日量を 100 mg として投与を開始することを推奨する。

小児集団

安全性及び有効性に対する懸念があるため、モダフィニルは 18 歳未満の小児に対して使用しないこと（4.4 項参照）。

投与方法

経口投与。錠剤は丸ごと嚥下すること。

4.3 禁忌

6.1 項に記載された有効成分又は添加物に対する過敏症のある患者。

コントロールされていない中等度から重度の高血圧ある患者。

不整脈のある患者。

4.4 警告及び使用上の注意

睡眠障害の診断

モダフィニルは過度の眠気の完全な評価が行われ、ICSD の診断基準に従ってナルコレプシーと診断された患者にのみ使用すること。通常このような評価には、患者の既往歴に加えて検査室環境における睡眠検査及び観察された過眠症が他の原因によって生じている可能性を除外することが含まれる。

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好酸球増加と全身症状を伴う薬疹を含む重篤な薬疹

モダフィニルの使用によって治療開始後 1～5 週間の間に入院加療と投与中止を必要とする重篤な皮疹が報告されている。長期治療（たとえば 3 ヶ月）による孤発的な症例も報告されている。モダフィニルの臨床試験では、小児患者（17 歳未満）において中止に至った

皮疹の発生率は約 0.8% (1,585 例中 13 例) であった。: この中には重篤な皮疹も含まれる。モダフィニルの成人における臨床試験では重篤な皮疹は報告されなかった (4,264 例中 0 例)。皮疹の最初の徴候が見られた場合、モダフィニルは中止し、再開しないこと (4.8 項参照)。

世界的な市販後使用経験によれば、成人及び小児において、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)、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS) を含む重篤又は生命を脅かす皮疹がまれに報告されている。

小児に対する使用

小児における対照試験では安全性及び有効性は確立されておらず、重篤な皮膚過敏症及び精神的な副作用のリスクがあることから、モダフィニルの小児 (18 歳未満) に対する使用は推奨されない。

多臓器過敏反応

市販後の使用経験において少なくとも 1 例の死亡例を含む多臓器過敏反応がモダフィニル開始と密接な時間的關係で発現した。

報告の数は限られているが、多臓器過敏反応は入院又は生命を脅かす事態となるおそれがある。モダフィニルに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する既知の因子はない。この障害の徴候と症状は多岐にわたる：しかしながら、患者は全例とは限らないが典型的には、発熱と他の臓器系に関連する皮疹の徴候を示す。これに関連した他の徴候としては心筋炎、肝炎、肝機能検査異常、血液学的異常 (たとえば、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がある。

多臓器過敏反応は発現が多様であることから、ここに記載した以外の臓器系の症状や徴候が示される場合もある。

多臓器過敏反応が疑われる場合、モダフィニルは中止すること。

精神障害

用量を調節する都度及びその後投与期間中は定期的に、精神障害の新たな発現又は既存の精神障害の悪化について患者をモニターすること (下記及び 4.8 項参照)。モダフィニルによる治療に関連して精神症状が見られた場合は、モダフィニルの使用は中止し、再開すべきではない。精神病、うつ病、躁病、不安障害、激越、不眠症、又は薬物乱用を含む精神障害の既往歴がある患者にモダフィニルを投与するときには注意すること (下記参照)。

不安

モダフィニルは不安の発現又は悪化と関連がある。不安障害の患者には専門家集団の指導が得られる場合にのみモダフィニルを投与すること。

自殺関連行動

モダフィニルを投与された患者において、自殺関連行動（自殺企図及び自殺念慮を含む）が報告されている。モダフィニルを投与された患者には自殺関連行動の発現又は悪化について注意深くモニターすること。自殺関連症状がモダフィニルと関連して生じた場合は、投与は中止すること。

精神病又は躁病の徴候

モダフィニルは精神病症状又は躁病症状（幻覚、妄想、激越又は躁状態を含む）の発現又は悪化と関連がある。モダフィニルを投与された患者には精神病又は躁病の徴候の発現や悪化について注意深くモニターすること。精神病又は躁病の徴候が見られた場合はモダフィニルの中止が必要となる可能性がある。

双極性障害

双極性障害を併発している患者にモダフィニルを使用する際は、混合／躁病エピソードの悪化のおそれがあるため、注意を払うこと。

攻撃性又は敵意のある行動

モダフィニルによる治療によって攻撃性又は敵意のある行動が発現もしくは悪化する可能性がある。モダフィニルを投与されている患者には攻撃性又は敵意のある行動の発現あるいは悪化について、注意深くモニターすること。このような症状が生じたら、モダフィニルの中止が必要となる可能性がある。

心血管系リスク

モダフィニルによる治療を開始する前にすべての患者に ECG を実施することを推奨する。異常所見のある患者は、モダフィニル投与を考慮する前に、さらに専門家によって評価を受けること。

モダフィニルを投与されている患者には血圧と心拍数を定期的にモニターすること。不整脈又は中等度から重度の高血圧を発症した患者ではモダフィニルを中止し、その状況が十分に評価され、治療されるまで再開しないこと。

モダフィニル錠は、左室肥大又は肺性心の既往歴のある患者、及び以前に中枢神経刺激薬を投与されたときに僧房弁逸脱症候群を経験したことのある僧房弁逸脱患者には推奨されない。この症状は虚血性の ECG 変化、胸痛又は不整脈を伴う場合がある。

不眠症

モダフィニルは覚醒を促進するため、不眠症の徴候がある患者には注意を払うこと。

睡眠衛生の維持

患者にはモダフィニルは睡眠の代替法ではないこと、良質の睡眠衛生を維持するように助言すること。良質の睡眠衛生を確保する方法としてはカフェイン摂取状況の見直しなども含まれる。

ステロイド避妊薬使用患者

妊娠の可能性がある女性では、モダフィニル服用開始前に避妊のプログラムについて確立しておくこと。モダフィニルと併用するとステロイド系避妊薬の効果が低下する可能性があるため、モダフィニル使用中止後も2ヵ月にわたって代替避妊法又は他剤との併用による避妊法が推奨される（ステロイド避妊薬との相互作用の可能性に関しては4.5項参照）。

乱用・誤用・転用

モダフィニルの試験では薬物依存の可能性を示しているが、長期使用に伴う薬物依存の可能性を完全に否定することはできない。

アルコール、薬物又は違法な物質の乱用の既往歴のある患者にはモダフィニルの使用にあたって注意すること。

乳糖不耐性

ガラクトース不耐症、Lapp 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稀な遺伝性疾患がある患者は本剤を使用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

モダフィニルは CYP3A4/5 活性の誘導を介して自身の代謝を亢進させる可能性があるが、その効果はわずかであり、臨床的に意味のある影響をもたらすとは考えられない。

抗けいれん薬：CYP 活性を強力に誘導する薬物、たとえばカルバマゼピン及びフェノバルビタールをモダフィニルと併用すると、モダフィニルの血漿中濃度が低下する可能性がある。モダフィニルには CYP2C19 を阻害する可能性があり、CYP2C9 を抑制する可能性もあることから、モダフィニルとフェニトインを併用した場合はフェニトインのクリアランスが低下する可能性がある。患者にはフェニトインの毒性学的徴候をモニターするべきであり、モダフィニル投与の開始又は中止の際にはフェニトインの血漿中濃度を反復して測定することが望ましい。

ステロイド避妊薬：モダフィニルによる CYP3A4/5 の誘導により、ステロイド避妊薬の効果が減損される可能性がある。モダフィニルを投与される患者には代替避妊法又は他剤との併用による避妊法が推奨される。十分な避妊効果を得るためにはモダフィニル投与中止後2ヵ月間はこのような代替法を継続することが必要とされる。

抗うつ薬：多くの三環系抗うつ薬及び選択的セロトニン再取り込み阻害薬は主として CYP2D6 によって代謝される。CYP2D6 を欠損した患者（白人の約 10%）では、通常は CYP2C19 を介する副次的代謝経路がより重要になる。モダフィニルは CYP2C19 を阻害することから、このような患者では抗うつ薬の減量が必要になる場合がある。

抗凝固剤：モダフィニルは CYP2C9 を抑制する可能性があることから、モダフィニルとワルファリンを併用すると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

ニルの投与開始後最初の2ヵ月間又は用量変更後にはプロトロンビン時間を定期的にモニターすること。

他の医薬品：主に CYP2C19 代謝を介して消失する物質、たとえばジアゼパム、プロプラノロール、オメプラゾールなどはモダフィニルとの併用によってクリアランスが低下する可能性があり、したがって用量低減が必要となる場合がある。さらに、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* の実験では CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の活性の誘導が見られており、これが *in vivo* で起こる可能性もある。その場合これらの酵素で代謝される薬物の血中濃度が低下し、治療効果が低下する可能性がある。臨床における薬物相互作用試験では、最大の影響は、とりわけ消化管の CYP3A 酵素を介して重要な初回通過で消失する CYP3A4/5 基質に対して見られている。その例としてはシクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害剤、ブスピロン、トリアゾラム、ミダゾラム、ほとんどのカルシウム拮抗剤及びスタチン類が挙げられる。ある症例報告によると、シクロスポリンを投与されている患者でモダフィニルの併用投与を始めたところ、シクロスポリンの濃度が 50% 低下したという。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性におけるモダフィニル使用に関するデータ量は限られている。

動物実験では生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。

モダフィニルは妊娠中の女性又は有効な避妊法が実施されていない妊娠する可能性のある女性に対する使用は推奨されない。モダフィニルには経口避妊薬の効果を減弱させる可能性があることから、代替追加避妊法が必要となる（4.5 項参照）。

授乳

入手可能な動物における薬力学的／毒性学的データによればモダフィニル／その代謝物は乳汁中に排泄される（詳細は 5.3 項参照）。

授乳中はモダフィニルを使用しないこと。

受胎能

受胎能に対するデータは得られていない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

モダフィニルを服用している異常な眠気のある患者には、覚醒レベルが正常に戻らない可能性があることを助言すること。過剰な眠気を訴える患者には、モダフィニルを服用している患者も含めて、眠気の程度について頻繁に再評価し、また、適切な場合は、自動車の運転又はその他危険を生じる可能性のある活動を避けるように助言すること。霧視又は浮動性めまいなどの副作用もまた運転能力に影響を与える場合がある（4.8 項参照）。

4.8 副作用

臨床試験及び／又は市販後使用経験において、以下に示すような副作用が報告された。臨床試験におけるモダフィニル使用患者 1561 例について、投与との関連が少なくとも可能性ありと考えられた副作用の頻度を以下のように分類した：非常によく見られる（ $\geq 1/10$ ）、よく見られる（ $\geq 1/100$ から $\leq 1/10$ ）、時に見られる（ $\geq 1/1000$ から $\leq 1/100$ ）、稀に見られる（ $\geq 1/10000$ から $\leq 1/1000$ ）、（頻度不明（入手可能なデータからは推定できない））。

最もよく見られる副作用は頭痛であり、患者のほぼ 21%に見られる。頭痛は通常は軽度又は中等度であり、用量依存的で、数日以内に消失する。

感染及び寄生虫症

時に見られる：咽頭炎、副鼻腔炎

血液及びリンパ系障害

時に見られる：好酸球増加症、白血球減少症

免疫系障害

時に見られる：軽度のアレルギー反応（たとえば枯草熱の症状など）

頻度不明：血管浮腫、蕁麻疹、過敏症反応（発熱、発疹、リンパ節症、及びその他の併発する臓器病変を特徴とする徴候）、アナフィラキシー

代謝及び栄養性障害

よく見られる：食欲減退

時に見られる：高コレステロール血症、高血糖、糖尿病、食欲亢進

精神障害

よく見られる：神経過敏、不眠症、不安、うつ病、異常思考、錯乱、易刺激性

時に見られる：睡眠障害、情動不安定、リピード減退、敵意、離人症、パーソナリティ障害、異常な夢、激越、攻撃性、自殺念慮、精神運動亢進

稀に見られる：幻覚、躁病、精神病

頻度不明：妄想

神経系障害

非常によく見られる：頭痛

よく見られる：浮動性めまい、傾眠、錯感覚

時に見られる：ジスキネジア、筋緊張亢進、運動過多、健忘、片頭痛、振戦、回転性めまい、中枢神経刺激、感覚鈍麻、協調運動障害、運動障害、会話障害、味覚倒錯

眼障害

よく見られる：霧視

時に見られる：視覚異常、眼乾燥

心臓障害

よく見られる：頻脈、動悸

時に見られる：期外収縮、不整脈、徐脈

血管障害

よく見られる：血管拡張

時に見られる：高血圧、低血圧

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

時に見られる：呼吸困難、咳嗽増加、喘息、鼻出血、鼻炎

胃腸障害

よく見られる：腹痛、悪心、口内乾燥、下痢、消化不良、便秘

時に見られる：放屁、逆流、嘔吐、嚥下障害、舌炎、口腔内潰瘍

皮膚及び皮下組織障害

時に見られる：発汗、発疹、ざ瘡、そう痒症

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、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）を含む重篤な皮膚反応。

筋骨格系及び結合組織障害

時に見られる：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

時に見られる：尿異常、頻尿

生殖系及び乳房障害

時に見られる：月経障害

一般・全身障害及び投与部位の状態

よく見られる：無力症、胸痛

時に見られる：末梢性浮腫、口渇

臨床検査

よく見られる：肝機能検査異常、アルカリホスファターゼ及びγーグルタミルトランスフェラーゼの用量依存的な増加が観察されている。

時に見られる：ECG 異常、体重増加、体重減少

副作用の疑いの報告

本医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、本医薬品のベネフィッ

ト／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。医療関係者は副作用の疑いのすべてを以下のホームページのイエローカードスキーム(副作用報告システム)で報告すること：www.mhra.gov.uk/yellowcard。

4.9 過量投与

症状

モダフィニル単独又は他の薬物との併用時の過量投与によって死に至る例が生じている。モダフィニル単独又は他の薬物との併用時の過量投与に伴う症状のうち最もよく見られたものは不眠症；落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、激越、不安、興奮及び幻覚等の中樞神経系症状；悪心及び下痢等の消化器症状；頻脈、徐脈、高血圧及び胸痛等の心血管系症状であった。

処置

催吐又は胃洗浄を考慮すること。患者の症状が寛解するまで、入院及び精神運動状態の監視；心血管系のモニタリング又は監視を続けることが望ましい。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

作用機序

薬物療法分類：精神賦活薬、中枢性交感神経刺激薬、ATC コード：N06BA07。

モダフィニルはヒトを含む各種動物で覚醒を促進する。モダフィニルが覚醒を促進する詳細なメカニズムは明らかにされていない。

薬力学的効果

非臨床モデルでは、モダフィニルは睡眠／覚醒状態の調節に関わる受容体と弱いか又は無視できる程度の相互作用がある(例えば、アデノシン、ベンゾジアゼピン、ドパミン、GABA、ヒスタミン、メラトニン、ノルエピネフリン、オレキシン、及びセロトニン)。モダフィニルはまたアデニル酸シクラーゼ、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、MAO-B、一酸化窒素合成酵素、ホスホジエステラーゼ II-VI、又はチロシンヒドロキシラーゼの活性に対する阻害作用を示さない。モダフィニルはドパミン受容体に直接作用する作動薬ではないが、*in vitro* また *in vivo* のデータでは、モダフィニルがドパミントランスポーターに結合し、ドパミンの再取り込みを阻害することが示されている。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ることから、モダフィニルには間接的な作動薬活性のあることが示唆される。

モダフィニルは直接の α 1-アドレナリン受容体作動薬ではないと思われる。しかしながら、モダフィニルはノルエピネフリントランスポーターに結合し、ノルエピネフリンの再取り込みを阻害する。しかし、こうした相互作用はドパミントランスポーターで見られる作用よりも弱い。モダフィニルによる覚醒は α 1-アドレナリン受容体拮抗薬のプラゾシンによって減弱されるが、 α 1-アドレナリン受容体作動薬に反応する他の評価系（例えば輸精管など）では、モダフィニルは不活性である。

非臨床モデルでは、メチルフェニデート及びアンフェタミンでは覚醒を促進する用量と同用量で脳全体の神経活動が増加する。一方、モダフィニルは古典的な精神運動刺激薬とは異なり、覚醒反応、睡眠、覚醒及び清明度の調節に関与する脳領域に主として作用する。

ヒトでは、モダフィニルは用量依存的に覚醒のレベル及び持続時間並びに日中の覚醒度を回復及び／又は改善させる。モダフィニル投与によって覚醒度の上昇及び覚醒状態持続能力の客観的指標の改善を示す電気生理学的変化が起こる。

臨床的有効性及び安全性

持続陽圧呼吸（CPAP）を行っているにも関わらず日中の過度の眠気を示す閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者におけるモダフィニルの有効性が短期間の無作為化対照臨床試験で検討された。統計学的に有意な眠気の改善が見られたが、その効果の大きさ及びモダフィニルに対する治療反応率は、客観的指標を用いたときには小さく、投与された患者の小さな部分集団に限られていた。この結果及び既知の安全性プロファイルによれば、リスクがこの試験で示されたベネフィットを上回る。

長期観察及び開始コホートのデザインを使用した3件の疫学研究が医療管理データベースで実施され、モダフィニルの脳心血管リスクが評価された。3件のうち1件の試験で、モダフィニルで治療されていない患者と比較して、モダフィニルで治療された患者で脳卒中の発現頻度の上昇が示唆されたが、3件の試験を通して結果は一貫していなかった。

5.2 薬物動態学的特性

モダフィニルはラセミ体である。光学異性体の薬物動態は異なっており、成人においてR-体の $t_{1/2}$ はS-体の3倍である。

吸収

モダフィニルは良好に吸収され、投与後2～4時間で最高血漿中濃度に達する。

食物は全体としてモダフィニルの生物学的利用率に影響を与えない。しかし、食事とともに服薬すると吸収（ t_{max} ）が約1時間遅れる可能性がある。

分布

モダフィニルは中等度に血漿蛋白、主にアルブミンに結合する（約60%）。このことは、

高度に血漿蛋白に結合する薬物との相互作用のリスクが低いことを示している。

代謝

モダフィニルは肝臓で代謝される。主な代謝物（投与量の 40～50%）はモダフィニルアシッドであり、薬理学的活性を持たない。

排泄

モダフィニルとその代謝物は主として腎から排泄され、少量（投与量の 10%未満）が未変化体で排泄される。

モダフィニル反復投与後の有効な消失半減期は約 15 時間である。

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時間非依存的である。200-600mg の用量範囲では全身曝露は用量に比例して増加する。

腎障害

重度の慢性腎不全（クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以下）は用量 200 mg でのモダフィニルの薬物動態に有意な影響を与えなかった。しかし、モダフィニルアシッドへの曝露は 9 倍に増加した。腎障害のある患者に対する投与の安全性及び有効性を確定するために十分な情報は得られていない。

肝障害

肝硬変患者におけるモダフィニルの経口クリアランスは健康被験者と比較して約 60%低下しており、定常状態の濃度は 2 倍であった。重度の肝障害のある患者ではモダフィニルの用量を半減すること。

高齢者集団

高齢患者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。クリアランスが低下し、全身曝露が増加する可能性があることを考えると、65 歳以上の患者では 1 日用量を 100 mg として投与を開始することが推奨される。

小児集団

6 歳から 7 歳の患者での推定半減期は約 7 時間であり、年齢が上昇するにつれて半減期も増加し、成人の値（約 15 時間）に近づく。このクリアランスの違いは小児患者の体格が小さく、体重が軽いことにより部分的に相殺され、同様の用量を投与した後の曝露量としては同等である。小児及び青年ではモダフィニルの代謝物の一つであるモダフィニルスルホンの循環濃度は成人に比べて高くなる。

これに加えて、小児及び青年にモダフィニルを反復投与すると、時間依存的な全身曝露量の減少が起こり、約 6 週間でプラトーに達することが観察されている。定常状態に達した後は、モダフィニルの薬物動態学的特性は 1 年までの継続投与では変化しない。

5.3 前臨床安全性データ

動物における単回投与及び反復投与毒性試験では、特記すべき毒性学的作用は示されなかった。

モダフィニルには変異原性又はがん原性があるとは考えられない。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、臨床と比較可能な曝露量において、母体に毒性は示さないが、骨格変異頻度の増加（肋骨の数変化及び骨化の遅滞）、胚・胎児死亡率の増加（着床不全及び胚吸収）、及び死産率の上昇の若干の証拠（ラットのみ）が示されている。ヒトにおける最大推奨用量に対応する全身曝露では、受胎能への影響はなく、催奇形性の可能性を示す証拠も見出されていない。

生殖発生毒性試験では受胎能に対する影響はなく、催奇形性も見られておらず、次世代の生存、成長又は発達に及ぼすいかなる影響も見られていない。

一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験における実際の血漿中濃度に基づけば、モダフィニルの動物への曝露量はヒトで想定されるものよりも低いか又は同等であった。この状況は前臨床試験で見られた代謝酵素の自己誘導の結果である。しかしながら、一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験におけるモダフィニルの動物への曝露量を mg/kg ベースで考えると、ヒトで同様の計算に基づいて想定された曝露量よりも多かった。

ラットにおける出生前及び出生後に関する試験では、乳汁中のモダフィニルの濃度は血漿中濃度の約 11.5 倍であった。

6. 製剤学的事項

6.1 添加物一覧

乳糖一水和物

アルファー化デンプン（トウモロコシ）

微結晶セルロース

クロスカルメロースナトリウム

ポビドン K29/32

ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年間

6.4 保存上の特別な注意

本医薬品は特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容

不透明 PVC/PVDC/アルミニウムブリスター包装

10 錠、20 錠、30 錠、50 錠、60 錠、90 錠、100 錠又は 120 錠入りのパック
すべてのパックサイズが市販されるわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意

未使用医薬品又は廃棄物は各国の規制に従って処理すること。

7. 販売承認取得者

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

オランダ

8. 販売承認番号

PL 14776/0099

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：1997 年 10 月 14 日

最新の承認更新日：2017 年 6 月 24 日

10. 改訂日

2017 年 6 月 24 日

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PROVIGIL 100 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 100 mg of modafinil.

Excipient(s) with known effect:

Each tablet contains 68mg of anhydrous lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

The tablets are white to off-white, 13 x 6 mm, capsule-shaped and debossed with '100' 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, one in the morning and one at noon, according to physician assessment of the patient and the patient's response.

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

Renal impairment

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

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 listed in section 6.1.

Uncontrolled moderate to severe hypertension.

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 population

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 in the paediatric population (below 18 years).

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 section 4.5 with respect to potential interaction with steroidal contraceptives).

Abuse, misuse, diversion

Whilst studies with modafinil have demonstrated a 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 amount of data from 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 and in women of childbearing potential not 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 section 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 $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), not known (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)

Not known: Angioedema, urticaria (hives). Hypersensitivity reactions (characterised by features such as fever, rash, lymphadenopathy and evidence of other concurrent organ involvement), anaphylaxis

Metabolism and nutrition disorders

Common: decreased appetite

Uncommon: hypercholesterolaemia, hyperglycaemia, diabetes mellitus, increased appetite

Psychiatric disorders

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

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

Rare: hallucinations, mania, psychosis

Not known: 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, pruritus

Not known: 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

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Symptoms

Death has occurred with modafinil overdose alone or in combination with other drugs. 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, agitation, anxiety, 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: Psychoanaleptics, centrally acting sympathomimetics, ATC code: N06BA07

Mechanism of action

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

Pharmacodynamic effects

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.

Clinical efficacy and safety

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.

Three epidemiological studies all utilizing a long-term observational inception cohort design were conducted in administrative databases assessing the cardiovascular and cerebrovascular risk of modafinil. One of the three studies suggested an increase in the incidence rate of stroke in modafinil treated patients compared to patients not treated with modafinil, however, results across the three studies were not consistent.

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.

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 metabolised 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.

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.

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 K29/32
 Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Teva Pharma B.V.
 Swensweg 5
 2031 GA Haarlem
 The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 14776/0098

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 October 1997
 Date of latest renewal: 24 June 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24/06/2017

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PROVIGIL 200 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 200 mg of modafinil.

Excipient(s) with known effect:

Each tablet contains 136mg of anhydrous lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

The tablets are white to off-white, 16 x 7 mm, capsule-shaped and debossed with '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, one in the morning and one at noon, according to physician assessment of the patient and the patient's response.

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

Renal impairment

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

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 listed in section 6.1.

Uncontrolled moderate to severe hypertension.
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 population

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 in the paediatric population (below 18 years).

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 section 4.5 with respect to potential interaction with steroidal contraceptives).

Abuse, misuse, diversion

Whilst studies with modafinil have demonstrated a 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 amount of data from 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 and in women of childbearing potential not 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 section 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 1,561 patients taking modafinil were as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), not known (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)

Not known: Angioedema, urticaria (hives). Hypersensitivity reactions (characterised by features such as fever, rash, lymphadenopathy and evidence of other concurrent organ involvement), anaphylaxis

Metabolism and nutrition disorders

Common: decreased appetite

Uncommon: hypercholesterolaemia, hyperglycaemia, diabetes mellitus, increased appetite

Psychiatric disorders

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

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

Rare: hallucinations, mania, psychosis

Not known: 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, pruritus

Not known: 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

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Symptoms

Death has occurred with modafinil overdose alone or in combination with other drugs. 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, agitation, anxiety, 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: Psychoanaleptics, centrally acting sympathomimetics, ATC code: N06BA07

Mechanism of action

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

Pharmacodynamic effects

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.

Clinical efficacy and safety

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.

Three epidemiological studies all utilizing a long-term observational inception cohort design were conducted in administrative databases assessing the cardiovascular and cerebrovascular risk of modafinil. One of the three studies suggested an increase in the incidence rate of stroke in modafinil treated patients compared to patients not treated with modafinil, however, results across the three studies were not consistent.

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.

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 metabolised 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.

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.

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 K29/32
 Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Teva Pharma B.V.
 Swensweg 5
 2031 GA Haarlem
 The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 14776/0099

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 October 1997
 Date of latest renewal: 24 June 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24/06/2017

重要な処方情報

この重要な処方情報には PROVIGIL を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではありません。PROVIGIL については完全な処方情報を参照のこと。

PROVIGIL (モダフィニル) 錠剤、内服使用、C-IV

米国における初回承認年：1998 年

効能・効果

PROVIGIL はナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)、又は交代勤務障害 (SWD) に伴う過度の眠気を有する成人患者における覚醒状態の改善に適応される。(1 項)

使用上の制限

OSA では PROVIGIL は過度の眠気の治療のために適応されるものであり、本疾患の背景となる閉塞の治療としては使用しないこと。

用法・用量

各々の効能における PROVIGIL の推奨用量は以下の通りである：

- ・ナルコレプシー又は OSA：200 mg、1 日 1 回、朝に服用。(2.1 項)
- ・SWD：200 mg、1 日 1 回、交代勤務開始の約 1 時間前に服用。(2.2 項)
- ・重度の肝障害：推奨用量の半量に低減。(2.3 項, 12.3 項)
- ・高齢患者：用量低減を考慮のこと。(2.4 項, 12.3 項)

剤形・含量

錠剤：100 mg 及び 200 mg。(3 項)

禁忌

PROVIGIL はモダフィニル又はアルモダフィニルに過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。(4 項)

警告及び使用上の注意

- ・スティーブンス・ジョンソン症候群を含む重篤な皮疹：皮疹の最初の徴候が見られた時点で、その皮疹が明らかに薬剤に関連していないと考えられる場合を除いては PROVIGIL の使用を中止すること。(5.1 項)
- ・血管浮腫及びアナフィラキシー反応：疑われる場合は PROVIGIL の使用を中止すること。(5.2 項)
- ・多臓器過敏反応：疑われる場合は PROVIGIL の使用を中止すること。(5.3 項)
- ・持続性眠気：患者の眠気の程度を頻繁に評価し、適切な場合、自動車の運転又はその他危険を生じる可能性のある活動を避けるように助言すること。(5.4 項)
- ・精神症状：精神病、うつ病、又は躁病の既往歴のある患者には注意して使用すること。精神症状が発現した場合は PROVIGIL 使用の中止を考慮すること。(5.5 項)

- ・心血管疾患の既往：モニタリングの頻度増加を考慮すること。(5.7 項)

副作用

最もよく見られる副作用（5%以上）：頭痛、悪心、神経過敏、鼻炎、下痢、背部痛、不安、不眠、浮動性めまい及び消化不良。(6.1 項)

副作用の疑いのある事象を報告する場合、Teva Pharmaceuticals (1-888-483-8279)又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡のこと。

薬物相互作用

- ・ステロイド避妊薬 (例えばエチニルエストラジオール) :PROVIGIL 服用中及び PROVIGIL 治療中止後 1 ヶ月以内は代替避妊法又は他剤との併用による避妊法を用いること。(7 項)
- ・シクロスポリン：シクロスポリンの血中濃度を低下させる場合がある。(7 項)
- ・オメプラゾール、フェニトイン、及びジアゼパムなどの CYP2C19 基質：これらの治療薬への曝露が増加する場合がある。(7 項)

特別な患者集団での使用

妊婦：動物実験のデータによれば、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。(8.1 項)

患者相談情報及び服薬ガイドについては 17 項を参照のこと。

改訂：2015 年 1 月

完全な処方情報：目次*

1 効能・効果.....	4
2 用法・用量.....	4
2.1 ナルコレプシー及び閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する用量.....	4
2.2 交代勤務障害（SWD）に対する用量.....	4
2.3 重度の肝障害のある患者における用量調節.....	4
2.4 高齢患者における使用.....	4
3 剤型・含量.....	4
4 禁忌.....	5
5 警告及び使用上の注意.....	5
5.1 スティーブンス・ジョンソン症候群を含む重篤な皮疹.....	5
5.2 血管浮腫及びアナフィラキシー様反応.....	5
5.3 多臓器過敏反応.....	6
5.4 持続性眠気.....	6
5.5 精神症状.....	6
5.6 運転及び機械操作能力への影響.....	7
5.7 心血管イベント.....	7

6	副作用	8
6.1	臨床試験での使用経験	8
6.2	市販後での使用経験	10
7	薬物相互作用	10
8	特別な患者集団での使用	11
8.1	妊婦	11
8.3	授乳婦	12
8.4	小児への使用	12
8.5	高齢者における使用	13
8.6	肝障害	13
9	薬物乱用及び依存	13
9.1	規制薬物	13
9.2	乱用	13
9.3	依存	14
10	過量投与	14
11	組成・性状	15
12	臨床薬理	15
12.1	作用機序	15
12.3	薬物動態	16
13	非臨床毒性	21
13.1	がん原性、変異原性、受胎能障害	21
14	臨床試験	22
14.1	ナルコレプシー	22
14.2	閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）	23
14.3	交代勤務障害（SWD）	24
16	包装/貯法及び取扱い上の注意	25
16.1	包装	25
16.2	貯法	25
17	患者相談情報	26

*完全な処方情報から削除した項目及び小項目は示していない。

注) 原文では、目次に「8.7 Renal Impairment」の記載があるが、本文にその記載がないため、訳文では省略した。

完全な処方情報

1 効能・効果

PROVIGIL はナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）、及び交代勤務障害（SWD）に伴う過度の眠気を有する成人患者における覚醒状態の改善に適応される。

使用上の制限

OSA では PROVIGIL は過度の眠気の治療に適応されるものであり、本疾患の背景となる閉塞の治療としては使用しない。持続陽圧呼吸（CPAP）が患者に対する治療の選択となる場合には、過度の眠気に対して PROVIGIL による治療開始前及び治療期間中に十分な期間にわたって CPAP による治療の最大限の努力を行うこと。

2 用法・用量

2.1 ナルコレプシー及び閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する用量

ナルコレプシー又は OSA 患者に推奨される PROVIGIL の用量は 1 日 200 mg で、経口単回投与として朝に投与する。

単回投与として 400 mg/日までの用量であれば忍容性は良い。しかしこの用量に 200 mg/日を上回る付加的な有用性があることを示す一貫したエビデンスはない[臨床薬理(12.3 項)及び臨床試験 (14.1 項, 14.2 項)を参照]。

2.2 交代勤務障害（SWD）に対する用量

SWD 患者に推奨される PROVIGIL の用量は 1 日 200 mg で、経口単回投与として交代勤務開始の約 1 時間前に投与する。

2.3 重度の肝障害のある患者における用量調節

重度の肝障害のある患者では、PROVIGIL の用量は肝機能が正常な患者の推奨用量の 2 分の 1 に減量すること [特別な患者集団での使用 (8.6 項) 及び臨床薬理 (12.3 項)を参照]。

2.4 高齢患者における使用

高齢患者では低用量の使用を考慮し、綿密なモニタリングを考慮すること [特別な患者集団での使用 (8.5 項)を参照]。

3 剤型・含量

・100 mg - カプセル形、白色又は灰白色の錠剤。片面に「PROVIGIL」、もう片面に「100 MG」と刻印がある。

・200 mg - カプセル形、割線入の白色又は灰白色の錠剤。片面に「PROVIGIL」、もう片面に「200MG」と刻印がある。

4 禁忌

PROVIGIL はモダフィニル又はアルモダフィニル又はその不活性成分に対する過敏症の既往歴のある患者には禁忌である〔警告及び使用上の注意 (5.1 項, 5.2 項, 5.3 項) を参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 スティーブンス・ジョンソン症候群を含む重篤な皮疹

入院及び投与中止を必要とする重篤な皮疹がモダフィニル使用に関連して報告されている。

モダフィニルの臨床試験では、投与中止に至った皮疹の発現率は小児（年齢 17 歳未満）において約 0.8%（1,585 例中 13 例）であった；これらの皮疹にはスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) の可能性のある症例が 1 例、多臓器過敏反応と思われる症例が 1 例あった。症例の中には発熱及びその他の異常（例えば嘔吐、白血球減少症）を伴うものが何例もあった。皮疹発症から投与中止に至るまでの日数は中央値で 13 日であった。プラセボが投与された小児患者 380 例にはこのような症例は見られなかった。PROVIGIL はいかなる効能においても小児への使用は承認されていない〔特別な患者集団での使用 (8.4 項) を参照〕。

世界的な市販後使用経験の中で、まれに成人及び小児において、SJS、中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS) を含む重篤又は生命を脅かす皮疹が報告されている。過少報告のため過少推定されていると一般に考えられるモダフィニル使用に伴う TEN 及び SJS の報告率は、背景発現率を超えている。これらの重篤な皮膚反応の一般集団における発現率は年間で 100 万人に対して 1 件か 2 件である。

PROVIGIL に関連した皮疹の発生リスク又は重症度のリスクを予測できるような既知の因子はない。モダフィニルによる重篤な皮疹が生じたほとんどすべての症例が投与開始から 1 ないし 5 週間以内に発現している。しかしながら、長期治療（たとえば 3 ヶ月）後に発症した孤発的な症例も知られている。したがって、投与期間は皮疹の最初の発現を予兆とする潜在的リスクを予測するための手段として信頼できるものではない。

PROVIGIL によって良性皮疹が起こることもあるが、これはその症状が後に重篤となることを確実に予測できるものではない。したがって、最初の皮疹の徴候が見られたら、それが明らかに薬物に関連するものではない場合を除いて、PROVIGIL の使用を中止すること。治療を中止しても皮疹が生命を脅かすこと、あるいは永続的な障害又は外観損傷を避けられない場合がある。

5.2 血管浮腫及びアナフィラキシー様反応

モダフィニル（ラセミ混合物）の R-体であるアルモダフィニルが投与された患者において

血管浮腫及び過敏症（皮疹、嚥下障害、及び気管支痙攣を伴う）が認められた。このような症例はモダフィニル臨床試験では見られなかった。しかし、モダフィニルの市販後経験では血管浮腫が報告された。血管浮腫又はアナフィラキシーを示唆する徴候又は症状（例えば、顔、眼、唇、舌又は喉頭の腫張；嚥下困難又は呼吸困難；嘔声）が現れた場合は、投与を中止し、直ちに医師に知らせるように患者に助言すること。

5.3 多臓器過敏反応

市販後の使用経験において少なくとも 1 例の死亡例を含む多臓器過敏反応がモダフィニル投与開始と密接な時間的關係（発見までの時間の中央値 13 日：範囲 4～33 日）で発現した。

報告の数は限られているが、多臓器過敏反応は入院を招くこと、又は生命を脅かすことがある。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する既知の因子はない。この障害の徴候・症状は多様であった。しかし、全例とは限らないが一般的に患者は発熱と他の臓器系の障害を伴う皮疹を示した。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、及び無力症が含まれていた。多臓器過敏反応は発現が多様であるため、ここに記載していない他の臓器系の症状・徴候が現れることがある。

多臓器過敏反応が疑われる場合、PROVIGIL を中止すること。この症候群を引き起こす他の薬剤との交差感受性を示した症例報告はないが、多臓器過敏症と関連する薬物の使用経験は、その可能性があることを示している。

5.4 持続性眠気

PROVIGIL を服薬している異常な眠気のある患者には覚醒レベルが正常化しない可能性があることを助言すること。過度の眠気を伴う患者には、PROVIGIL を服薬している患者を含め、その眠気の程度を頻繁に再評価し、適切な場合、自動車の運転又はその他危険を生じる可能性のある活動を避けるように助言すること。特定作業の際の傾眠又は眠気については、直接質問されるまで患者が眠気又は傾眠に気がつかない場合があることを処方者は認識しておくこと。

5.5 精神症状

モダフィニルで治療された患者には精神系の副作用が報告されている。

成人における PROVIGIL の比較対照試験において、投与中止（発現頻度 0.3%以上）に至り、プラセボ投与群と比較して PROVIGIL 投与群の方が高頻度で報告された精神症状は、不安（1%）、神経過敏（1%）、不眠症（1%未満）、錯乱（1%未満）、激越（1%未満）、及びうつ病（1%未満）であった。

市販後に見られた副作用でモダフィニルの使用と関連しているものとして、躁病、妄想、幻覚、自殺念慮、攻撃があり、入院に至る例もあった。すべてではないが、多くの患者には精神科の既往歴があった。健康男性被験者 1 例において、PROVIGIL の 1 日 600mg（推奨用量の 3 倍である）反復投与と関連のある関連念慮、偏執性妄想及び幻聴並びに睡眠遮断が発現した。投与を中止してから 36 時間後には精神病様症状は消失していた。

精神病、うつ病、又は躁病の既往歴のある患者に対しては PROVIGIL の使用には注意を払うこと。PROVIGIL を投与されている患者では精神症状が発現又は悪化する可能性があることを考慮すること。PROVIGIL と関連して精神症状が起こった場合は、PROVIGIL の中止を考慮すること。

5.6 運転及び機械操作能力への影響

PROVIGIL が機能的障害を起こすことは示されていないが、中枢神経系に影響を与えるいかなる薬物も判断、思考、又は運動機能を変容させる可能性がある。PROVIGIL による治療によって自動車運転又はその他の危険な機械操作能力に有害な影響を与えられないことが正当に確かめられるまでは、こうした活動に従事することに対して患者に警告すること。

5.7 心血管イベント

モダフィニルの臨床試験では胸痛、動悸、呼吸困難、及び心電図の一過性及び虚血性 T 波変化を含む心血管系副作用が僧帽弁逸脱又は左室肥大を随伴する 3 例の患者で認められた。カナダにおける臨床試験では、失神エピソードの既往歴を有する 35 歳のナルコレプシーの肥満男性が、27 日間のモダフィニル投与（300 mg/日の分割投与）後に 9 秒間の心停止エピソードを経験した。左室肥大の既往歴がある患者又は僧帽弁逸脱の患者が以前に中枢神経刺激薬が投与された際に僧帽弁逸脱症候群を経験している場合、PROVIGIL を使用しないことが望ましい。これらの徴候を示唆する所見には、虚血性心電図変化、胸痛、又は不整脈が含まれるが、それらに限られているわけではない。これらの所見のうちいずれでも新たに発現した場合は、心臓検査を考慮すること。比較的最近心筋梗塞又は不安定狭心症を起こしたことがある患者ではモニタリングの頻度を増やすこと。

短期（3 ヶ月未満）比較対照試験における血圧モニタリングでは、PROVIGIL 投与群の患者にプラセボと比較して平均収縮期及び拡張期血圧の臨床的に意味のある変化は認められなかった。しかし、これら試験における降圧剤使用に関する後向き解析により、降圧剤の新たな使用又は増量を必要とした患者の割合は PROVIGIL 群（2.4%）の方がプラセボ群（0.7%）よりも高かったことが認められた。OSA の試験のみを考慮すると、降圧剤使用に関する差はわずかに大きくなり、PROVIGIL 群の 3.4%、プラセボ群の 1.1%の患者が降圧剤使用変更を必要とした。PROVIGIL による治療を受けている患者では心拍数及び血圧モ

ニタリングを増やすのが適切であると思われる。心血管疾患の既往歴のある患者に PROVIGIL を処方する際には注意すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用についてはその他の項で記載している。

- ・スティーブンス・ジョンソン症候群を含む重篤な皮疹 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) を参照]
- ・血管浮腫及びアナフィラキシー反応 [警告及び使用上の注意 (5.2 項) を参照]
- ・多臓器過敏反応 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) を参照]
- ・持続性眠気 [警告及び使用上の注意 (5.4 項) を参照]
- ・精神症状 [警告及び使用上の注意 (5.5 項) を参照]
- ・運転及び機械操作能力への影響 [警告及び使用上の注意 (5.6 項) を参照]
- ・心血管イベント [警告及び使用上の注意 (5.7 項) を参照]

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多様な状況で実施されるため、臨床試験で見られた薬物の副作用発現率を他の薬物の臨床試験における発現率と直接比較することは不可能であり、また、実際の臨床場面における発現率を反映するものでもない。

PROVIGIL の安全性は 3,500 名以上の患者で評価されており、このうち 2,000 名以上が OSA, SWD, 及びナルコレプシーに伴う過度の眠気を訴えていた。

最も多く見られた副作用

複数のプラセボ対照臨床試験では、プラセボ群より頻度が高く PROVIGIL 使用に伴って認められた副作用で最も多かったもの（5%以上）は、頭痛、悪心、神経過敏、鼻炎、下痢、背部痛、不安、不眠、浮動性めまい、及び消化不良であった。これらの試験における副作用プロファイルは同様であった。

表 1 にプラセボ対照臨床試験において 1%以上の頻度で見られ、PROVIGIL 投与患者の方がプラセボ投与患者よりも発現率が高かった副作用を示す。

表1 ナルコレプシー、OSA、SWDにおけるプラセボ対照試験をまとめた副作用

	PROVIGIL (%) (n=934)	プラセボ (%) (n=567)
頭痛	34	23
悪心	11	3
神経過敏	7	3
鼻炎	7	6
背部痛	6	5
下痢	6	5
不安	5	1
浮動性めまい	5	4
消化不良	5	4
不眠症	5	1
食欲不振	4	1
口内乾燥	4	2
咽頭炎	4	2
胸痛	3	1
高血圧	3	1
肝機能検査異常	2	1
便秘	2	1
うつ病	2	1
動悸	2	1
錯感覚	2	1
傾眠	2	0
頻脈	2	1
血管拡張	2	1
視覚異常	1	0
激越	1	0
喘息	1	0
悪寒	1	0
錯乱	1	0
ジスキネジア	1	0
浮腫	1	0
情動不安定	1	0
好酸球増加症	1	0
鼻出血	1	0
放屁	1	0
運動過多	1	0
筋緊張亢進	1	0
口腔内潰瘍形成	1	0
発汗	1	0
味覚倒錯	1	0
口渇	1	0
振戦	1	0
尿異常	1	0
回転性めまい	1	0

*PROVIGIL 投与患者（200、300、400 mg 1 日 1 回）の 1%以上で見られ、プラセボよりも発現率の高かった副作用

用量依存的副作用

プラセボ対照臨床試験において 200、300、400 mg/日の PROVIGIL とプラセボを比較したところ、以下の副作用が用量と関連していた：頭痛及び不安

投与中止に至った副作用

プラセボ対照臨床試験では PROVIGIL 投与群の患者 934 例中 74 例 (8%) が副作用のため中止した。それに対してプラセボ投与群では 3% であった。PROVIGIL 群でプラセボ群より発現率が高かった中止理由のうち最も多かったものは、頭痛 (2%)、悪心、不安、浮動性めまい、不眠症、胸痛及び神経過敏 (いずれも 1% 未満) であった。

臨床検査値異常

試験では臨床生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査を実施した。PROVIGIL 投与後には γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 及びアルカリホスファターゼ (AP) が高値を示し、プラセボではこのような傾向は見られなかった。しかしながら、GGT 又は AP の上昇が正常値範囲を越えた患者はわずかであった。プラセボ対照臨床試験では PROVIGIL 投与を受けた集団において、時間経過に伴って GGT 値と AP 値が高値側にシフトするが、臨床的には意味がないと考えられた。アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総蛋白、アルブミン、総ビリルビンには目立った変化はなかった。

6.2 市販後での使用経験

承認後 PROVIGIL 使用の際に以下の副作用が認められた。このような副作用はサイズ不明の集団から自発的に報告されたものであるので、信頼性のある発現頻度の推定又は薬物曝露との因果関係の確立が必ずしも可能とは限らない。

血液学的障害：無顆粒球症

精神障害：精神運動亢進

7 薬物相互作用

CYP3A4/5 の基質に対する PROVIGIL の影響

CYP3A4/5 の基質 (ステロイド系避妊薬、シクロスポリン、ミダゾラム及びトリアゾラム等) のクリアランスは、PROVIGIL によって代謝酵素の誘導を介して増加する可能性があり、全身曝露の低下につながる可能性がある。これらの薬物を PROVIGIL と併用する場合には用量の調節を考慮すること [臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

ステロイド系避妊薬の有効性は PROVIGIL と併用時及び治療中止後 1 ヶ月以内に低下する可能性がある。ステロイド系避妊薬 (例えば、エチニルエストラジオール) を使用している患者には、PROVIGIL と併用時及び治療中止後 1 ヶ月以内には代替え避妊法または併用避妊法が推奨される。

シクロスポリンの血中濃度は PROVIGIL と併用すると低下する可能性がある。PROVIGIL と併用する場合には循環血中シクロスポリン濃度のモニタリング及びシクロスポリン用量調

節を考慮すること。

CYP2C19 の基質に対する PROVIGIL の影響

CYP2C19 の基質（例えば、フェニトイン、ジアゼパム、プロプラノロール、オメプラゾール、及びクロミプラミン）の消失は PROVIGIL によって代謝酵素の阻害を介して遅延する可能性があり、全身曝露の上昇を招く可能性がある。CYP2D6 欠損患者では、CYP2C19 を介した副次的経路によって消失する CYP2D6 の基質、たとえば三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬の濃度が PROVIGIL との併用によって上昇する場合がある。PROVIGIL と併用するときには、これらの薬物及びその他の CYP2C19 基質の用量調節が必要になる場合がある [臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

ワルファリン

ワルファリンを PROVIGIL と併用するときにはプロトロンビン時間/INR の頻繁なモニタリングを考慮すること [臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤

MAO 阻害剤と PROVIGIL を併用するときには注意すること。

8 特別な患者集団での使用

8.1 妊婦

カテゴリーC の妊婦

妊婦を対象とした適切かつよく管理された試験はない。モダフィニル（R-モダフィニルと S-モダフィニルの混合物）及びアルモダフィニル（モダフィニルの R-体）と関連する子宮内成長遅延及び自然流産が報告されている。モダフィニルの薬理は交感神経作働性アミンとは異なるが、このクラスの薬物といくつかの薬理学的特性を共有している。このクラスの特定の薬物は子宮内成長遅延及び自然流産と関連するとされている。報告症例が薬物に起因するかどうか不明である。モダフィニル及びアルモダフィニルを用いたラット（モダフィニル、アルモダフィニル）及びウサギ（モダフィニル）の試験では、臨床的に意味のある血中曝露量で発生毒性が認められた。PROVIGIL は妊娠中には潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回る場合のみ使用すること。

モダフィニル（50、100、又は 200 mg/kg/日）の妊娠ラットへの器官形成期における経口投与では母体毒性は認められなかったが、最高投与量で吸収胚が増加し、出生児における内臓変異及び骨格変異の発現率が上昇した。ラット胚・胎児発生毒性に関する無毒性量（100 mg/kg/日）より高用量での血漿中モダフィニルの AUC は PROVIGIL のヒト推奨量（RHD）（200 mg/日）での AUC よりも低値であった。しかし、その後のモダフィニル 480 mg/kg/日までの試験では胎児発生に対する有害作用は認められなかった。アルモダフィニル（60、

200、又は 600 mg/kg/日) の妊娠ラットへの器官形成期における経口投与では、内臓及び骨格変異の発現率が上昇し、最高投与量で胎児体重が減少した。ラット胚・胎児発生毒性に関する無毒性量 (200 mg/kg/日) による血漿中アルモダフィニルの AUC は、推奨用量 (RHD) の PROVIGIL が投与されたヒトにおける AUC よりも低値であった。

モダフィニルの妊娠ウサギへの器官形成期における 100 mg/kg/日までの経口投与では胎児の発生に影響は認められなかった；しかしながら、ここで使われた用量はモダフィニルの胎児発生に対する影響を十分に評価するには低過ぎるものであった。その後 45、90、又は 180 mg/kg/日 を評価した発生毒性試験では、最高投与量で胎児構造変化及び胚・胎児死亡の発現率が上昇した。発生毒性に関する無毒性量 (100 mg/kg/日) では、血漿中モダフィニル AUC はヒト推奨用量での AUC とほぼ等しかった。

モダフィニルのラットへの周産期及び授乳期における 200 mg/kg/日以下の経口投与では、20 mg/kg/日 より高い用量で出生児の生存率が低下した。この用量では血漿中モダフィニル AUC はヒト推奨用量での AUC よりも低値であった。生存出生児において出生後の発生及び神経行動パラメータに対する影響は認められなかった。

妊娠登録

PROVIGIL に曝露された女性の妊娠転帰に関する情報を収集するため妊娠登録が設立されている。医療提供者は妊娠患者を登録することが望ましい。あるいは妊婦は 1-866-404-4106 (無料) に電話することによって自分でも登録できる。

8.3 授乳婦

モダフィニル又はその代謝物がヒト乳汁中に移行するかどうか不明である。多くの薬物がヒト乳汁中に移行するため、PROVIGIL を授乳婦に投与する場合は注意すること。

8.4 小児への使用

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。PROVIGIL はいかなる効能においても小児に対しては承認されていない。

重症型多形紅斑 (EMM) 及びスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) を含む重篤な皮疹が小児患者におけるモダフィニル使用と関連ありとされている [警告及び注意の項 (5.1 項) を参照]。

6 週間比較対照試験で小児ナルコレプシー患者 165 例 (年齢 5～17 歳) にモダフィニル (123 例) 又はプラセボ (42 例) が投与された。MSLT によって測定した睡眠潜時延長にも全般改善度 (CGI-C) によって測定評価された眠気認識にも、モダフィニルがプラセボより統

計学的に有意な差はなかった。

比較対照及び非盲検臨床試験において、トゥレット症候群、不眠症、敵意、カタプレキシ一増悪、入眠時幻覚増悪、及び自殺念慮を含む精神及び神経系の副作用が試験治療開始後発現した。治療せずに消失した一過性白血球減少症も認められた。比較臨床試験で、モダフィニルが投与された年齢 12 歳以上の女兒 38 例中 3 例が月経困難症を経験し、それに対してプラセボが投与された女兒では 10 例中 0 例であった。

注意欠陥多動性障害（ADHD、DSMIV）の小児及び未成年（年齢 6～17 歳）を対象とした 3 件の 7～9 週間の二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。これらのうち 2 試験は可変用量試験（425 mg/日以下）であり、第 3 の試験は固定用量試験（30 kg 未満の患者では 340 mg/日、30 kg 以上の患者では 425 mg/日）であった。これらの試験では、ADHD-RS（学校バージョン）によって評価された ADHD 症状に関してモダフィニルがプラセボより統計学的に有意な軽減効果が示されたが、933 例中 SJS の可能性のある 1 例を含む 3 例の重篤な皮疹が認められた。モダフィニルについては、ADHD における使用は承認されていない。

8.5 高齢者における使用

臨床試験でモダフィニルを投与された 65 歳以上の少数患者における経験から、他の年齢群と同様の副作用発現率が認められた。高齢患者では、加齢の結果としてモダフィニルとその代謝物の排泄が低下することがある。したがって、この集団では低用量の投与及び詳細なモニタリングを考慮すること [用法及び用量 (2.4 項) 及び臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

8.6 肝障害

重度の肝障害患者では PROVIGIL の用量を肝機能が正常な患者の推奨量の 1/2 に減量すること [用法及び用量 (2.3 項) 及び臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制薬物

PROVIGIL は、スケジュール IV の規制薬物であるモダフィニルを含有する。

9.2 乱用

モダフィニルはヒトにおいて他の中枢神経刺激薬に典型的な精神賦活作用及び多幸作用、気分、知覚、思考、及び感情の変化を生じる。in vitro 結合試験ではモダフィニルはドパミン再取り込み部位と結合し、細胞外ドパミンを増加させるが、ドパミン遊離を促進しない。モダフィニルには強化効果があることが、コカインを自己投与するように訓練しておいたサルにおけるモダフィニル自己投与によって証明された。複数の試験において、モダフィ

ニルの弁別刺激効果は部分的に精神刺激薬の効果に類似していた。医師は特に薬物乱用ないしは刺激薬（例えば、メチルフェニデート、アンフェタミン、又はコカイン）乱用の既往歴がある患者を綿密に追跡することが望ましい。また、患者を観察して誤用又は乱用（例えば、増量又は薬物探索行動）の徴候の有無を調べることを望ましい。

薬物乱用の既往歴のある個人を対象とした入院患者試験でモダフィニル（200、400、及び 800 mg）の乱用の可能性がメチルフェニデート（45 及び 90 mg）と比較して評価された。この臨床試験の結果により、モダフィニルが他の規制された中枢神経刺激薬（メチルフェニデート）と一致する精神賦活作用、多幸作用及び感情を誘発することが示された。

9.3 依存

プラセボ比較対照臨床試験で 9 週間のモダフィニル投与後にモダフィニル離脱の影響がモニターされた。14 日間の観察期間にモダフィニルの離脱症状は認められなかったが、ナルコレプシー患者において眠気は戻った。

10 過量投与

臨床試験で、治験実施計画書に定められた 1000～1600 mg/日の用量（PROVIGIL の推奨 1 日量 200 mg の 5～8 倍）が 32 例の被験者に延べ 151 回投与され、うち 13 例には 1000 又は 1200 mg/日が連続 7～21 日間投与された。さらに、数回の意図的な急性過量投与が起こった。最も高い用量は 4500 mg 及び 4000 mg であり、海外のうつ病試験に参加した 2 例の被験者が摂取した。これらの試験の被験者は、予期しない又は生命を脅かす作用を経験しなかった。これらの用量で報告された副作用には、興奮又は激越、不眠症、血行動態パラメータの軽度又は中等度の上昇が含まれていた。臨床試験で認められたその他の高用量作用には、不安、易刺激性、攻撃性、錯乱、神経過敏、振戦、動悸、睡眠障害、悪心、下痢及びプロトロンビン時間短縮が含まれていた。

市販後の使用経験から、モダフィニル単独又は他の薬物との併用によって致命的転帰を招く過量投与が報告されている。PROVIGIL の単独又は他薬との併用による過量投与に最も頻繁に伴う症状には、不眠症；落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、激越、不安、興奮及び幻覚などの中枢神経系症状；悪心及び下痢などの消化器系変化；頻脈、徐脈、高血圧及び胸痛などの心血管系変化が含まれていた。

誤飲／過量投与の症例が 11 ヶ月齢の幼児で報告されている。mg/kg ベースで最も高用量の誤飲は、800～1000 mg（50～63 mg/kg）のモダフィニルを摂取した 3 歳の男児で起こった。この小児は安定していた。小児における過量投与に伴う症状は成人で認められたものと同様であった。

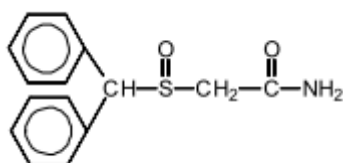
これまでのところ、PROVIGIL 過量投与の毒性作用に対する特異的な解毒剤は存在しない。過量投与は、主に、心血管系モニタリングを含む支持療法によって管理すること。

11 組成・性状

PROVIGIL（モダフィニル）は経口投与用覚醒促進剤である。モダフィニルはラセミ混合物である。モダフィニルの化学名は、2-[(ジフェニルメチル) スルフィニル] アセトアミドである。

分子式は $C_{15}H_{15}NO_2S$ 、分子量は 273.35 である。

化学構造は以下のとおりである：



モダフィニルは、白色又は灰白色の結晶性粉末で、水及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。モダフィニルは、メタノール及びアセトンにやや溶けにくい～溶けにくい。

PROVIGIL 錠は 100 mg 又は 200 mg のモダフィニル及び以下の不活性成分を含有する：クロスカルメロースナトリウム、乳糖一水和物、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポビドン、及びアルファ化デンプン。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

モダフィニルの覚醒促進作用の詳細な作用機序は不明である。モダフィニルには、アンフェタミンやメチルフェニデートなどの交感神経刺激薬と同様の覚醒促進作用を有するが、その薬理学的プロファイルは交感神経刺激アミンとは異なる。

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減弱されることがある。しかし、モダフィニルは、ラット輸精管標本などの、 α -アドレナリン作動薬に反応することが知られている他の *in vitro* 評価系では不活性である。

モダフィニルは直接又は間接のドパミン受容体作動薬ではない。しかし、*in vitro* ではモダフィニルはドパミントランスポーターと結合し、ドパミン再取り込みを阻害する。この活性は、*in vivo* では、動物の脳のいくつかの領域における細胞外ドパミン遊離量増加と関連している。ドパミントランスポーター (DAT) 欠損の遺伝子改変マウスではモダフィニルの覚醒促進活性が示されない。これは、この活性が DAT に依存することを示唆している。

しかし、アンフェタミンとは異なり、モダフィニルのラットにおける覚醒促進効果はドパミン受容体拮抗薬のハロペリドールによって拮抗されなかった。さらに、ドパミン合成阻害薬である α -メチル-p-チロシンはアンフェタミンの作用を遮断するが、モダフィニルによって誘発される自発運動を遮断しなかった。

ネコでは、メチルフェニデート及びアンフェタミンは覚醒促進を起こす用量で脳全体の神経活性化を促進する。モダフィニルが覚醒促進を起こす用量では、限られた脳領域における神経活性化を選択的かつ顕著に促進する。ネコにおけるこの所見とヒトにおけるモダフィニルの作用の関係は不明である。

動物における覚醒促進作用及び自発運動促進作用に加えて、ヒトではモダフィニルは他の中枢神経刺激薬に典型的な精神賦活作用及び多幸作用、気分、知覚、思考、及び感情の変化を起こす。モダフィニルには強化効果があることが、コカイン自己投与訓練経験のあるサル自己投与によって証明された。モダフィニルはまた中枢刺激薬の弁別刺激効果に部分的に般化した。

動物ではモダフィニルの光学異性体の薬理作用は同様である。モダフィニルの2つの主代謝物、モダフィニルアシッド及びモダフィニルスルホン、モダフィニルの中枢神経活性化作用に寄与していないと思われる。

12.3 薬物動態

モダフィニルは1:1のラセミ体であり、その光学異性体の薬物動態は異なる（例えば、成人におけるR-モダフィニルの半減期はS-モダフィニルの約3倍である）。光学異性体は相互変換しない。定常状態では、R-モダフィニルの総曝露量はS-モダフィニルの約3倍である。1日1回投与後の循環血中モダフィニルのトラフ濃度（ C_{minss} ）の90%がR-モダフィニル、10%がS-モダフィニルである。反復投与後のモダフィニルの消失半減期は約15時間である。モダフィニルの光学異性体は、健康被験者における200～600 mg/kgの1日1回反復投与後に線形性の薬物動態を示す。総モダフィニル及びR-モダフィニルの定常状態は2～4日間の投与後に明瞭となる。

吸収

PROVIGILは経口投与後速やかに吸収され、2～4時間で最高血漿中濃度に達する。PROVIGIL錠の生物学的利用率は水性懸濁液とほぼ等しい。モダフィニルは水に不溶であり（1 mg/mL未満）、静脈内投与を行えないため、絶対的な経口生物学的利用率は測定されなかった。食物は全体としてPROVIGILの生物学的利用率に影響を与えない。しかし、食事とともに服薬すると最高濃度に到達する時間（ t_{max} ）が約1時間遅れる可能性がある。

分布

PROVIGIL のみかけの分布容積は約 0.9 L/kg である。ヒト血漿中において、*in vitro* ではモダフィニルは中等度に血漿蛋白、主にアルブミンに結合している（約 60%）。高度に血漿蛋白に結合する薬物と PROVIGIL との相互作用の可能性は最小であると考えられる。

代謝及び排泄

主要な排泄経路は、主に肝臓による代謝（約 90%）と、その後の代謝物の腎からの排泄である。尿アルカリ化はモダフィニルの排泄に影響を与えない。

代謝は、加水分解による脱アミド化、S-酸化、芳香環水酸化、及びグルクロン酸抱合によって起こる。投与量の 10%未満が未変化体として排泄される。放射能標識モダフィニルを用いた臨床試験では、投与放射能の計 81%が投与後 11 日間に主に尿で回収された（80%、便では 1.0%）。尿中代謝物の最大画分はモダフィニルアシッドである。しかし少なくとも 6 種の他の代謝物がそれより低い濃度で存在する。2 種の代謝物、すなわちモダフィニルアシッドとモダフィニルスルホンのみがかかなりの血漿中濃度に達する。非臨床モデルでは、モダフィニルアシッド、モダフィニルスルホン、2- [(ジフェニルメチル) スルホニル] 酢酸、及び 4-ヒドロキシモダフィニルは不活性であったか、あるいはモダフィニルの覚醒作用に関与しないと思われた。

成人では、モダフィニルのトラフ濃度低下が数週間の投与後にときおり認められており、これは自己誘導を示唆している。しかし、濃度低下の大きさ及び濃度低下の一貫しない発生は、その臨床的意義がほとんどないことを示唆している。モダフィニルスルホンは、40 時間という長い消失半減期のため、反復投与後にかなり蓄積することが認められている。代謝酵素、特にチトクロム P-450 CYP3A4 の誘導は、*in vitro* では初代培養ヒト肝細胞とモダフィニルとの培養後にも認められ、*in vivo* では 400 mg/日のモダフィニルの反復投与後にも認められている。

特殊集団

年齢

平均年齢 63 歳（範囲 53～72 歳）の被験者 12 例を対象とした 200 mg 単回投与試験でモダフィニルの経口クリアランス（CL/F）の軽度低下（約 20%）が認められたが、この変化は臨床的に意味がある可能性はないと考えられた。平均年齢 82 歳（範囲 67～87 歳）の患者 12 例を対象とした反復投与試験（300 mg/日）における平均血漿中モダフィニル濃度は、マッチングさせた若い被験者でそれまでに得られていた濃度の約 2 倍であった。大半の患者に投与されていた複数の併用薬による影響の可能性があるため、モダフィニル薬物動態の見かけの差は加齢の影響のみに帰することはできないと思われる。しかし、この結果は、高齢者ではモダフィニルのクリアランスが低下する可能性があることを示唆している [用

法及び用量（2.4 項）及び特別な患者集団での使用（8.5 項）を参照]。

性別

モダフィニルの薬物動態は性別による影響を受けない。

人種

モダフィニルの薬物動態に対する人種の影響は検討されていない。

腎障害

モダフィニル 200 mg 単回投与試験では、重度の慢性腎不全（クレアチニンクリアランス 20 mL/min 以下）はモダフィニルの薬物動態に有意な影響を与えなかったが、モダフィニルアシッド（不活性代謝物）の曝露量は 9 倍に増加した。

肝障害

モダフィニルの薬物動態及び代謝を肝硬変患者（男性 6 例、女性 3 例）で検討した。3 例の患者は B 期又は B+期肝硬変（Child 基準による）であり、6 例は C 期又は C+期肝硬変であった。臨床的には 9 例中 8 例が黄疸であり、全例に腹水が認められた。これらの患者では正常患者と比較してモダフィニルの経口クリアランスが約 60%低く、定常状態の濃度が 2 倍であった [用法及び用量（2.4 項）及び特別な患者集団での使用（8.5 項）を参照]。

薬物相互作用

In vitro のデータによれば、モダフィニルは軽度 CYP1A2、CYP2B6 を誘導し、また CYP3A を濃度依存的に誘導する可能性があり、CYP2C19 の活性はモダフィニルによって可逆的に阻害されることが示されている。*in vitro* のデータではまたモダフィニルが見かけ上濃度依存的に CYP2C9 の活性を抑制することが示されている。その他の CYP 活性にはモダフィニルは影響を与えないようである。

チトクロム P450 アイソエンザイム及びその他の肝における酵素を阻害し、誘導し、又はこれらによって代謝される薬物との相互作用の可能性

モダフィニルの代謝には複数の経路が存在していること、また、モダフィニルの代謝においては非 CYP に関連した経路が最も急速にモダフィニルを代謝することから、PROVIGIL の全般的薬物動態に併用薬の CYP 阻害によって実質的な影響が及ぼされる可能性は低い。しかしながら、モダフィニルの代謝による消失には CYP3A 酵素が部分的に関与していることから、CYP3A4/5 の強力な誘導剤（例えば、カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン）、又は CYP3A4/5 の阻害剤（例えば、ケトコナゾール、エリスロマイシン）との併用はモダフィニルの血漿中濃度を変化させる可能性がある。

酵素誘導又は阻害によってPROVIGILが他の薬物の代謝を変化させる可能性

● CYP3A4/5によって代謝される薬物

- *in vitro* のデータではモダフィニルが濃度依存的に CYP3A 活性を軽度 to 誘導することが示されている。したがって、CYP3A の基質となるような薬物（例えば、ステロイド避妊薬、シクロスポリン、ミダゾラム、及びトリアゾラム）の血中濃度と有効性は PROVIGIL との併用治療を始めた後には低減する可能性がある [薬物相互作用（7 項）を参照]。
- エチニルエストラジオール – 女性被験者へモダフィニル 200 mg/日を 1 日 1 回 7 日間投与した後、400 mg/日を 21 日間投与したところ、エチニルエストラジオール (EE₂; 0.035 mg ; ノルゲスチメートとともに経口投与) の C_{max} が平均で 11%低下し、平均 AUC₀₋₂₄ が 18%低下した。エチニルエストラジオールの排泄速度の顕著な変化はなかった。
- トリアゾラム – PROVIGIL とエチニルエストラジオール (EE₂) の薬物相互作用試験で、EE₂ 薬物動態のための血漿採取と同じ日にトリアゾラム (0.125 mg) が単回投与された。モダフィニル投与後にトリアゾラムの平均 C_{max} 及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 42%及び 59%低下し、モダフィニルの消失半減期は約 1 時間短縮した。
- シクロスポリン – 臓器移植を受けた 41 歳の女性でモダフィニルと CYP3A4 基質であるシクロスポリンの相互作用が報告された。モダフィニル 200 mg/日の 1 ヶ月投与後に血中シクロスポリン濃度が 50%低下した。この相互作用はシクロスポリンの代謝亢進に起因すると推定された。その理由は、薬物の動態に影響を与えると予想される他の因子が変化しなかったからである。
- ミダゾラム – 臨床試験において、アルモダフィニル 250mg を併用投与すると、ミダゾラムの全身曝露量が単回経口投与 (5 mg) 後には 32%、単回静脈内投与 (2 mg) 後には 17%減少した。
- クエチアピン – 別の臨床試験において、クエチアピン (1 日量 300mg から 600mg) をアルモダフィニル 250mg と併用投与したところ、クエチアピンの平均全身曝露量が約 29%減少した。

● CYP1A2で代謝される薬物

- *in vitro* データでは、モダフィニルが濃度依存的に CYP1A2 を軽度 to 誘導することが示されている。しかしながら、アルモダフィニルの臨床試験でカフェインをプローブ薬

物として用いたところ、CYP1A2 活性に対する有意な影響は認められなかった。

- CYP2B6 で代謝される薬物

- *in vitro* データでは、モダフィニルが濃度依存的に CYP2B6 を軽度誘導することが示されている。

- CYP2C9 で代謝される薬物

- *in vitro* データでは、モダフィニルが見かけ上濃度依存的に CYP2C9 活性の発現を抑制することが示されており、モダフィニルとこの酵素の基質である薬物（例えば、S-ワルファリン及びフェニトイン）との間に代謝的な相互作用がある可能性が示唆される [薬物相互作用 (7 項) を参照]。
- ワルファリン；モダフィニルとワルファリンの併用投与によっては R-及び S-ワルファリンの薬物動態には有意な変化は見られなかった。しかしながら、この試験ではワルファリンの単回投与のみをテストしているため、相互作用の可能性が排除されたわけではない [薬物相互作用 (7 項) を参照]。

- CYP2C19 で代謝される薬物

- *In vitro* データでは、モダフィニルは CYP2C19 活性の可逆的な阻害剤であることが示されている。CYP2C19 の活性はまた同程度の効力で循環血中の代謝物であるモダフィニルスルホンによっても可逆的に阻害される。モダフィニルスルホンの最高血漿中濃度はモダフィニルの最高血漿中濃度よりも非常に低いですが、これら両者の化合物の効果が組み合わさって、この酵素の持続的かつ部分的な阻害を起こすことがある。したがって、CYP2C19 の基質である何種かの薬物（例えば、フェニトイン、ジアゼパム、プロプラノロール、オメプラゾール、クロミプラミン）は、PROVIGIL と併用投与すると曝露量が増加する可能性がある [薬物相互作用 (7 項) を参照]。
- 臨床試験では、アルモダフィニル 400mg とオメプラゾールの単回経口投与（40 mg）の併用投与によって、CYP2C19 活性が中等度に阻害された。

- 中枢神経作用薬との相互作用

- モダフィニルとメチルフェニデート又はデキストロアンフェタミンの併用投与によってモダフィニル又はこれらいずれの中枢神経刺激薬の薬物動態プロファイルにも有意な変化はなかった。しかし、モダフィニルの吸収が約 1 時間遅くなった。
- モダフィニルとクロミプラミンの併用投与によって、いずれの薬物の薬物動態プロファイルにも変化はなかった。しかしながら、ナルコレプシーの患者 1 例でモダフィニ

ルによる治療中にクロミプラミン及びその活性代謝物であるデスメチルクロミプラミンの血中濃度が増加した例が報告されている。

- CYP2C19 は、主に CYP2D6 によって代謝されるある種の三環系抗うつ薬（例えば、クロミプラミン及びデシプラミン）の副次的代謝経路でもある。三環系抗うつ薬による治療を受けている CYP2D6 欠損患者（すなわち、デブリスキン代謝機能が低い人；白人集団の 7～10%、他の集団では同様又はそれ以下）では、CYP2C19 による代謝がかなり亢進していることがある。こうした患者集団では、PROVIGIL は三環系抗うつ薬の濃度を上昇させることがある [薬物相互作用 (7) を参照]。
- アルモダフィニルとクエチアピンの併用投与はクエチアピンの全身暴露を低下させる。
- P-糖蛋白との相互作用
 - In vitro 試験によればアルモダフィニルは P-糖蛋白の基質であることが示されている。P-糖蛋白阻害の意義はわかっていない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性

がん原性試験はモダフィニル（R-モダフィニルと S-モダフィニルの混合物）で実施され、マウスに 78 週間、ラットに 104 週間、6、30、及び 60 mg/kg/日間混餌投与された。試験に用いた最高用量での血漿モダフィニル曝露量（AUC）は、ヒトにおける PROVIGIL の推奨用量（RHD）（200 mg/日）の AUC よりも低かった。モダフィニル投与とがん原性の関連性を裏付ける証拠は認められなかった。しかしながら、マウスの試験は高用量でも最大耐用量（MTD）ではなかったため、不十分なものであった。マウスのがん原性試験でアルモダフィニル（モダフィニルの R 異性体）を雄では 300 mg/kg/日まで、雌では 100 mg/kg/日まで約 2 年間にわたって経口投与したところ、がん原性は認められなかった。ここで試験した最高用量は MTD であると考えられ、ヒトにおける PROVIGIL の RHD よりも低い（雌）か、又はその 2 倍（雄）であった。

変異原性

モダフィニルは、一連の *in vitro* 試験（すなわち、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ tk 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、BALB/3T3 マウス胎児細胞を用いた形質転換試験）、又は *in vivo* 試験（マウス骨髄細胞を用いた小核試験）で変異原性を示さなかった。

受胎能障害

雄及び雌ラットでは交配前及び交配期間中、雌ではさらに妊娠 7 日までのモダフィニル（480 mg/kg/日までの用量）の経口投与により、最高投与量で交配までの時間が延長したが、他の受胎能又は生殖パラメータに対する影響は認められなかった。無影響量である 240 mg/kg/日の血漿中モダフィニル AUC は、ヒトにおける PROVIGIL の RHD よりも低かった。

14 臨床試験

14.1 ナルコレプシー

ナルコレプシーに伴う過度の眠気を有する成人患者の覚醒改善における PROVIGIL の有効性は、2 つの米国における 9 週間の多施設共同プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験において、ナルコレプシーの診断基準を満たす外来患者で確認された。総計 558 名の患者が PROVIGIL の 200 mg、400 mg、又はプラセボに無作為化された。ナルコレプシーの診断基準には、1) 少なくとも 3 ヶ月にわたってほぼ毎日起こる日中反復する居眠りと、強い情動を伴う姿勢筋緊張の突然の両側性の喪失（カタプレキシー）；あるいは 2) 過度の眠気、又は次の特徴を伴う突然の筋力低下の訴え：睡眠麻痺、入眠時幻覚、自動行動、主要な睡眠エピソードの分断；並びに睡眠ポリグラフ検査で次のいずれかを示す：10 分未満の睡眠潜時又は 20 分未満の急速眼球運動（REM）睡眠潜時、のいずれかを含むものであった。これらの試験へのエントリーに際しては、すべての患者は反復睡眠潜時検査（MSLT）で 2 回以上の睡眠開始時 REM 期により日中の過度な眠気が客観的に記録され、臨床的に重要な内科的疾患又は精神科的障害がないことが求められた。この MSLT は、非刺激的環境における患者の入眠能力の客観的な睡眠ポリグラフ検査による評価であり、2 時間間隔で 4 回のセッションを行い、平均睡眠潜時（分単位）を測定した。各セッションでは、静かに横になって眠ることを試みるように被験者に指示された。各セッションは、入眠しなかった場合は 20 分後、入眠した場合は入眠 15 分後に終了とした。

両試験とも、主要有効性評価項目は、1) 覚醒維持検査（MWT）によって評価する睡眠潜時、及び 2) 全般改善度（CGI-C）によって評価する患者の総合疾患状態であった。両指標が有意な改善を示した場合に試験成功とした。

MWT は、夜間睡眠ポリグラフ検査後に 2 時間間隔で 4 回のセッションを実施し、睡眠開始までの平均睡眠潜時（分単位）を測定するものである。各セッションにおいて、被験者は特別な手段を用いずに覚醒維持を試みるように指示された。各セッションは、入眠しなかった場合は 20 分後、入眠した場合は入眠 10 分後に終了とした。CGI-C は、「不変」を中心とする 7 段階評価であり、「著明悪化」から「著明改善」までの範囲がある。評価は、患者のベースライン重症度に関する指標以外のいかなるデータにもアクセスできない担当者が実施した。評価者には患者を評価する際の基準に関する特別のガイダンスは与えられなかった。

いずれの試験でも、200 mg 及びでも 400 mg でもプラセボと比較して日中の過度の眠気の客観的及び主観的指標を改善することが示された。PROVIGIL を投与された患者は、いずれの用量においても、最終来院時にプラセボと比較して MWT において統計学的に有意な覚醒維持能力を示した（表 2）。CGI-C スケールによる評価でも、PROVIGIL を投与された患者はいずれの用量においても最終来院時に全般的臨床状態の改善を示した（表 3）。

睡眠ポリグラフ検査による夜間睡眠の指標には PROVIGIL は影響を与えなかった。

14.2 閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）

OSA に伴う過度の眠気を有する患者の覚醒状態改善における PROVIGIL の有効性は、OSA の診断基準を満たす患者における 2 つの多施設共同プラセボ対照臨床試験で確認された。この基準は以下の通りであった。1) 過度の眠気又は不眠に加えて頻繁な睡眠時呼吸障害エピソード、並びに大きないびき、朝の頭痛、及び起床時の口内乾燥などの随伴特徴；あるいは 2) 過度の眠気又は不眠、及び次に示すもののうち 1 つが睡眠ポリグラフ検査によって証明されること：持続時間 10 秒を超える閉塞性睡眠時無呼吸が睡眠 1 時間あたり 5 回を超えること、及び次に示すもののうち 1 つ以上：無呼吸に伴う頻回の覚醒反応、徐脈、及び無呼吸に伴う動脈酸素飽和度の低下。さらに、これらの試験エントリーの基準として、すべての患者は、持続陽圧呼吸（CPAP）による治療にもかかわらずエプワース眠気尺度のスコアが 10 点以上であることが求められた。CPAP 使用の記録と共に、CPAP が無呼吸／低呼吸エピソード減少に有効であったことを裏付ける証拠も求められた。

最初の試験は 12 週間の試験で、計 327 例の OSA 患者が PROVIGIL 200 mg/日、PROVIGIL 400 mg/日、又は外観の一致するプラセボの投与に無作為割付けされた。大多数の患者（80%）が、70%超の夜で一夜あたり 4 時間超の CPAP 使用と定義された、CPAP 完全遵守であった。その残りの患者が、30%超の夜で一夜あたり 4 時間未満の CPAP 使用と定義された、CPAP 部分遵守であった。CPAP は試験期間中も継続された。主要有効性指標は、1) 覚醒維持検査（MWT）によって評価された睡眠潜時、及び 2) 全般改善度（CGI-C）によって評価された最終来院時の総合疾患状態の変化であった【これらの指標の記載は、臨床試験（14.1）を参照】。

PROVIGIL 投与群の患者は、プラセボ投与群の患者と比較して、最終来院時の MWT で評価された覚醒維持能力が統計学的に有意に改善していた（表 2）。PROVIGIL 投与群の患者は、最終来院時に CGI-C スケールによって評価された臨床状態でも改善を示す患者数が統計学的に有意に多かった（表 3）。PROVIGIL は 200 mg でも 400 mg でも MWT 及び CGI-C のいずれでも統計学的に有意な効果を示し、効果の大きさは 2 種の用量で同等であった。

第 2 の試験は 4 週間投与試験で、157 例の OSA 患者が PROVIGIL 400 mg/日又はプラセボ

に無作為割付けされた。すべての患者に対して定期的な CPAP 使用の文書記録（70%の夜で一夜あたり少なくとも 4 時間）を求めた。主要評価項目は、ベースラインから最終来院時までの ESS の変化であった。PROVIGIL 群及びプラセボ群のベースライン ESS スコアは、それぞれ 14.2 及び 14.4 であった。第 4 週目では、PROVIGIL 群の ESS は 4.6 低下し、プラセボ群では 2.0 の低下であった。この差は統計学的に有意であった。

睡眠ポリグラフ検査によって測定した夜間睡眠は PROVIGIL による影響を受けなかった。

14.3 交代勤務障害（SWD）

SWD に伴う過度の眠気に対する PROVIGIL の有効性は、12 週間プラセボ対照臨床試験で示された。計 209 例の慢性 SWD 患者が PROVIGIL 200 mg/日又はプラセボの投与に無作為割付けされた。すべての患者が慢性 SWD の基準を満たしていた。この基準には、1)、a) 勤務期間（通常は夜間勤務）と時間的に関連し、通常の睡眠時間帯に発現する過度の眠気又は不眠症の訴え、あるいは b) 睡眠ポリグラフ検査及び MSLT によって正常な睡眠－覚醒パターンの消失が示されていること（すなわち、時間生物学的律動性障害）；及び 2) 他の内科的疾患又は精神科的障害では症状を説明できないこと、及び 3) 症状は不眠症又は過度の眠気を生じる他の睡眠障害（例えば、時間帯域変化〔時差〕症候群）の基準に適合しないことが含まれていた。

交代勤務に従事しており、眠気を訴える患者のすべてが必ずしも SWD の診断基準に適合するとは限らないことに留意すべきである。臨床試験では、症状が少なくとも 3 ヶ月持続した患者のみを組み入れた。

組み入れた患者にはまた、1 ヶ月あたり 5 回以上の夜勤を行い、夜勤時に過度の眠気（MSLT スコア 6 分未満）を経験し、日中睡眠ポリグラフ検査（PSG）によって日中の不眠症が証明されることも求めた。

主要有効性評価項目は、1) 最終来院時における夜勤シミュレーションで実施した反復睡眠潜時検査（MSLT）によって評価した睡眠潜時、並びに 2) 最終来院時における全般改善度（CGI-C）によって評価した患者の総合疾患状態の変化であった〔これらの指標の記載は、臨床試験（14.1）を参照〕。

PROVIGIL 投与群の患者は、プラセボ投与群の患者と比較して、夜間 MSLT によって評価された睡眠開始までの時間において統計学的に有意な延長を示した（表 2）。最終来院時に CGI-C スケールによって評価された臨床状態でも PROVIGIL 投与群では改善を示す患者数が統計学的に有意に多かった（表 3）

睡眠ポリグラフ検査によって測定した日中の睡眠はPROVIGILによる影響を受けなかった。

表 2 ベースラインにおける平均睡眠潜時及び最終来院時のベースラインからの変化 (MWT 及び MSLT、単位は分)

疾患	指標	PROVIGIL 200 mg*		PROVIGIL 400 mg*		プラセボ	
		ベース ライン	ベース ライン からの 変化	ベース ライン	ベース ライン からの 変化	ベース ライン	ベース ライン からの 変化
ナルコレプシーI	MWT	5.8	2.3	6.6	2.3	5.8	-0.7
ナルコレプシー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

*プラセボと比較してすべての試験で有意差あり (SWD:p<0.05、その他すべて:p<0.01)。

表 3 全般改善度 (CGI-C) (最終来院時に改善した患者の割合)

疾患	PROVIGIL 200 mg*	PROVIGIL 400 mg*	プラセボ
ナルコレプシーI	64%	72%	37%
ナルコレプシーII	58%	60%	38%
OSA	61%	68%	37%
SWD	74%	-----	36%

*プラセボと比較してすべての試験で有意差あり (p<0.01)。

16 包装/貯法及び取扱い上の注意

16.1 包装

PROVIGIL® (モダフィニル) 錠は以下の形態で提供される：

100 mg：各々カプセル形、白色又は灰白色の錠剤、片面に「PROVIGIL」、もう片面に「100 MG」と刻印がある。NDC 63459-101-30 – 30 錠入り。

200 mg：各々カプセル形、割線入の白色又は灰白色の錠剤。片面に「PROVIGIL」、もう片面に「200 MG」と刻印がある。NDC 63459-101-30 – 30 錠入り。

16.2 貯法

20°～25°C (68°～77°F) で保存する。

17 患者相談情報

患者に対し、FDA 承認済の患者向け添付文書（服薬ガイド）を読むよう助言すること。

アレルギー反応

患者に対して、皮疹、蕁麻疹、口内炎、水疱、皮剥、嚥下や呼吸障害、又はアレルギーに関連した現象が起こった場合は PROVIGIL の服用を中止し、ただちに医師に知らせるように助言すること。

自動車運転及び危険性のある活動

患者に対して危険性のある活動（例えば、自動車運転や機械の操作）や適切な覚醒レベルを必要とする行動に関しては、PROVIGIL 治療によりこのような活動に従事できるほどの覚醒レベルになるまで、又はならないうちは、以前からの行動習慣を変えないように助言すること。PROVIGIL は睡眠代替療法ではないことを助言すること。

以前からの処方による治療の継続

患者に対して、以前から処方されている治療を続けることが重要であると考えられることを伝達すること（例えば CPAP 療法を受けている OSA 患者はそれ続けるべきである）。

副作用による治療の中止

患者に対して胸痛、皮疹、うつ病、不安、又は精神病や躁病の徴候を経験した場合は PROVIGIL の服用を中止し、ただちに医師に連絡するよう助言すること。

妊娠

患者に対して治療中に妊娠したか、又は治療中に妊娠の意図がある場合は医師に知らせよう助言すること。ステロイド系避妊薬（持続性製剤又は埋め込み避妊剤を含む）を、PROVIGIL と併用時及び治療中止後 1 ヶ月の間に使用する時は妊婦に対するリスクを増加させる可能性のあることを患者に警告すること。

授乳

患者に対して乳児に母乳を与える場合には医師に知らせるように助言すること。

同時投与

PROVIGIL と他薬との相互作用が生じる可能性があるので、処方薬又は一般医薬品 (OTC) を服用するか、又は服用する意志がある場合は医師に知らせるように患者に対して助言すること。

アルコール

患者に対して PROVIGIL とアルコールの併用は研究されていないことを助言すること。

PROVIGIL を服用している間にアルコールを避けるのは賢明であることを患者に助言すること。

PROV-04

販売元：

Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

North Wales, PA 19454

PROVIGIL は Cephalon Inc.又はそのグループ会社の登録商標である。

Cephalon Inc.は Teva Pharmaceutical Industries Ltd.の完全子会社である。

不許複製

服薬ガイド

PROVIGIL (pro-vij-el) C-IV

(モダフィニル)

錠剤

PROVIGIL の使用前及び処方されるつど PROVIGIL に添付されている服薬ガイドをお読みください。新しい情報があるかもしれません。この服薬ガイドは、貴方の病気又は治療に関する医師との相談の代わりになるものではありません。

PROVIGIL について知っておくべき最も重要な情報は何か？

PROVIGIL は、重篤な皮疹や重篤なアレルギーを含む重篤な副作用を起こすことがあります、これらの副作用は肝臓や血液細胞など貴方の体に影響を与えることがあります。このような副作用は入院治療を必要することがあり、生命を脅かすこともあります。

これらの症状のうちいずれでも現れた場合は PROVIGIL の使用を中止し、すぐに医師に知らせてください：

- 皮疹、蕁麻疹、口腔内痛、又は皮膚の水疱及び剥離
- 顔、眼、唇、舌、又は喉の腫れ
- 飲み込み（嚥下）又は呼吸が困難
- 発熱、息切れ、脚の腫れ、皮膚の黄変、眼の白点、又は色の濃い尿。

PROVIGIL を使用していて重篤な皮疹が現れた場合、服薬を中止しても、皮疹が生命を脅かすようになることや永続的な障害又は外観の損傷を避けられないことがあります。

小児の病気への PROVIGIL 使用は承認されていません。

PROVIGIL の 17 歳以下の小児における安全性や有効性は分かっていません。

PROVIGIL とは何か？

PROVIGIL は、処方薬であり、下記の睡眠障害のうち 1 つが診断されて強い眠気を感じている成人に覚醒を改善するために使用します：

- ナルコレプシー
- 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)。PROVIGIL は過度の眠気を治療するために使われますが、OSA の原因となる閉塞状態や医学的状态を治療するわけではありません。PROVIGIL を服用する前や PROVIGIL による治療中には OSA の治療について医師に相談してください。PROVIGIL は OSA に対して医師が処方した治療法の代わりになるものではありません。医師の処方した治療法の使用を続けることが重要です。
- 交代勤務障害 (SWD)

PROVIGIL は、これらの睡眠障害を治すわけではありません。PROVIGIL は、これらの障害による眠気を改善しますが、すべての眠気を消失させるわけではありません。PROVIGIL は十分な睡眠の代わりにはなりません。正しい睡眠習慣と他の治療法の使用に関する医師の助言に従ってください。

PROVIGIL は、乱用や依存を招く可能性があるため、連邦によって規制された薬物（C-IV）です。誤用や乱用を避けるため PROVIGIL は安全な場所に保管してください。PROVIGIL を他の人に売ったり与えたりすることは、その人にとって有害である場合があり、法律に違反します。貴方に、アルコール、処方薬又はストリートドラッグの乱用や依存の経験がある場合は医師に知らせてください。

どんな人が PROVIGIL を使用してはならないのか？

以下の場合 PROVIGIL を使用してはなりません：

- モダフィニル又はアルモダフィニル（NUVIGIL®）又は PROVIGIL のいかなる成分に対してもアレルギーがあったり皮疹が起こったりする場合。PROVIGIL の成分の完全なリストについては、この服薬ガイドの末尾をご覧ください。

PROVIGIL を使用する前に医師に何を言うべきか？

以下の場合、貴方の医学的状态をすべて医師にお知らせください：

- 精神病を含むメンタルヘルスの問題が起こったことがある。
- 心臓障害又は心臓発作が起こったことがある。
- 血圧が高い。PROVIGIL を使用している場合は血圧チェックの頻度を増やす必要があるかもしれません。
- 肝障害又は腎障害がある。
- 薬物又はアルコールの乱用や嗜癖の前歴がある。
- 妊娠しているか又は妊娠を計画している。PROVIGIL が胎児に悪影響を与えるかどうかは分かっていません。

妊娠登録： PROVIGIL による治療を受けている際に妊娠した女性のための登録制度があります。この登録制度の目的は妊娠中の PROVIGIL の安全性に関する情報を集めることです。妊娠したことにお気づきになればすぐに登録制度に連絡するか、又は貴方のために登録制度に連絡するように医師に依頼してください。1-866-404-4106 に電話することにより、貴方又は医師は情報を得ることができ、登録制度に登録できます。

- 授乳している。PROVIGIL が母乳に移行するかどうかは分かっていません。PROVIGIL を使用している場合、お子様に授乳する最善の方法について医師と相談してください。

貴方が使用されている薬剤をすべて医師に知らせてください。これには処方薬、市販薬、ビタミン、及びハーブ系サプリメントが含まれます。PROVIGIL と他の多くの薬剤は互いに影響を与え、ときには副作用を起こします。PROVIGIL は他の薬剤の作用に影響を与えることがあり、他の薬剤は PROVIGIL の作用に影響を与えることがあります。PROVIGIL 又は他の薬剤の用量を変えることが必要になるかもしれません。

特に、以下の薬剤を使用又は服薬されている場合は医師にお知らせください：

- ホルモン系避妊法。これには避妊用ピル、注射剤、インプラント、貼付剤、膣リング、及び子宮内避妊器具（IUD）などが含まれます。PROVIGIL 使用中はホルモン系の避妊法が無効になることがあります。これら避妊法のいずれかを使用している女性は、PROVIGIL 使用中および PROVIGIL 中止後 1 ヶ月間は妊娠する確率が高くなる場合があります。PROVIGIL 使用中の適当な避妊法の選択については医師と相談してください。

貴方が使用している薬剤を知ってください。薬剤のリストを保管し、新たな薬剤を入手された場合は、リストを医師及び薬剤師にお示しください。医師又は薬剤師が PROVIGIL と他の薬剤を同時に使うことが安全かどうか教えてくれます。医師が大丈夫と言わなければ、新たな薬剤と PROVIGIL の併用を開始してはなりません。

PROVIGIL の服薬方法は？

- 医師の処方に厳密に従って PROVIGIL を服薬してください。医師は貴方に適した用量の PROVIGIL を処方してくれます。医師に無断で PROVIGIL の用量を変更してはなりません。
- 医師は PROVIGIL を服薬する正しい時期を伝えてくれるでしょう。
 - ナルコレプシー又は OSA の方は一般に PROVIGIL を 1 日 1 回朝に服薬します。
 - SWD の方は一般に仕事の約 1 時間前に PROVIGIL を服薬します。
- 医師に相談せずに PROVIGIL の服薬時間を変えてはなりません。PROVIGIL の服薬時間が就寝時間に近すぎると、入眠し難くなる場合があります。
- 食事とは無関係に PROVIGIL を服薬できます。
- PROVIGIL の処方量より多く服薬された場合又は過量服薬された場合は、すぐに医師又はお近くの病院の救命救急センターに連絡してください。

PROVIGIL の過量の症状には以下のものが含まれることがあります：

- 睡眠障害
- 落ち着きのなさ
- 錯乱
- 見当識を失っている感じ
- 興奮した感じ

- 実際には存在しないものを聞く、見る、感じる又は知覚する（幻覚）
- 嘔気及び下痢
- 心拍数の増加又は減少
- 胸痛
- 血圧上昇

PROVIGIL 使用中は何を避けるべきか？

- PROVIGIL が貴方にどのような影響を与えるか分かるまで、車の運転又は他の危険な作業をしてはなりません。睡眠障害がある人は、危険の可能性のある作業を行う場合は必ず慎重に行ってください。医師が大丈夫と言うまで、いつもの習慣を変えてはなりません。
- 飲酒は避けてください。PROVIGIL 使用中の飲酒が貴方にどんな影響を与えるのか分かっていません。

PROVIGIL はどのような副作用を起こすことがあるか？

PROVIGIL は重篤な副作用を起こすことがあります。以下の症状が現れた場合、PROVIGIL の服薬を中止し、すぐに医師に連絡するか又は救急支援を受けてください：

- **重篤な発疹又は重篤なアレルギー反応。**（「PROVIGIL について知っておくべき最も重要な情報は何か？」を参照してください）
- **以下を含むメンタルな症状（精神症状）：**
 - うつ病
 - 不安感
 - 実際には存在しないものを聞く、見る、感じる又は知覚する（幻覚）
 - 活動及び会話の極端な増加（躁病）
 - 自殺を考えること
 - 攻撃的行動
 - 他の精神的問題
- **心臓障害の症状、これには胸痛、異常な心拍、及び呼吸困難が含まれます。**

PROVIGIL を服薬している人に起こる可能性がある一般的な副作用：

- | | |
|--------|--------|
| • 頭痛 | • 下痢 |
| • 背部痛 | • 不安感 |
| • 悪心 | • 睡眠障害 |
| • 神経過敏 | • めまい |
| • 鼻づまり | • 胃の不調 |

注意欠陥多動性障害（ADHD）を含むいかなる医学的状況についても、PROVIGIL の小児への使用は承認されていません。ナルコレプシーの小児を対象とした PROVIGIL の試験では、以下のような副作用が見られました：

- トウレット症状群
- 敵意のある行動
- 突然の筋肉緊張消失及び重度の筋力低下が増加
- 寝入るときに何か見えたり聞こえたりすることが増加
- 自殺を考えることが増加
- 白血球数の低下
- 痛みを伴う月経期

PROVIGIL 使用中に、貴方を悩ませる副作用又は消失しない副作用があれば医師に知らせてください。

これらは PROVIGIL の副作用のすべてではありません。詳しい情報については、医師又は薬剤師にお尋ねください。

脳に対する PROVIGIL のいくつかの作用は「中枢刺激薬」と呼ばれる他の薬剤と同じです。これらの作用は乱用や依存を招くことがあります。

副作用に関する医学的助言については医師に連絡してください。副作用は、1-800-FDA-1088 で FDA に報告できます。

PROVIGIL の保存方法は？

- PROVIGIL は室温で 68°～77°F（20°～25°C）保存してください。
- **PROVIGIL に限らず医薬品はすべて子供の手の届かない場所に保管してください。**

PROVIGIL の安全性及び有効性に関する一般的情報

薬剤は、服薬ガイドに記載されているもの以外の目的で処方されることがあります。PROVIGIL は処方対象以外の病気に使用してはなりません。たとえ貴方と同じ症状の人がいても、他の人に PROVIGIL を与えてはなりません。その人に有害な場合があり、違法です。

この服薬ガイドは、PROVIGIL に関する最も重要な情報を要約しています。もっと情報をお望みであれば、医師に話してください。医療従事者用に作成された PROVIGIL に関する情報については、医師又は薬剤師にお尋ねください。詳細については、1-800-896-5855 に電話してください。

PROVIGIL の成分は何か？

活性成分：モダフィニル

不活性成分：乳糖一水和物、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、及びステアリン酸マグネシウム

この服薬ガイドは米国食品医薬品局によって承認されています。

PROVMG-002

2015 年 1 月改訂

販売者:

Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

North Wales, PA 19454

Provigil は Cephalon Inc.又はそのグループ企業の登録商標です。

©1998-2015 Cephalon Inc.は Teva Pharmaceutical Industries Ltd.の完全子会社です。

不許複製

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PROVIGIL safely and effectively. See full prescribing information for PROVIGIL.

PROVIGIL® (modafinil) tablets, for oral use, C-IV
Initial U.S. Approval: 1998

INDICATIONS AND USAGE

PROVIGIL is indicated to improve wakefulness in adult patients with excessive sleepiness associated with narcolepsy, obstructive sleep apnea (OSA), or shift work disorder (SWD). (1)

Limitations of Use

In OSA, PROVIGIL is indicated to treat excessive sleepiness and not as treatment for the underlying obstruction.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage of PROVIGIL for each indication is as follows:

- Narcolepsy or OSA: 200 mg once a day in the morning. (2.1)
- SWD: 200 mg once a day, taken approximately one hour prior to start of the work shift. (2.2)
- Severe Hepatic Impairment: reduce dose to half the recommended dose. (2.3, 12.3)
- Geriatric Patients: consider lower dose. (2.4, 12.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 100 mg and 200 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

PROVIGIL is contraindicated in patients with known hypersensitivity to modafinil or armodafinil. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Rash, including Stevens-Johnson Syndrome: Discontinue PROVIGIL at the first sign of rash, unless the rash is clearly not drug-related. (5.1)

- Angioedema and Anaphylaxis Reactions: If suspected, discontinue PROVIGIL. (5.2)
- Multi-organ Hypersensitivity Reactions: If suspected, discontinue PROVIGIL. (5.3)
- Persistent Sleepiness: Assess patients frequently for degree of sleepiness and, if appropriate, advise patients to avoid driving or engaging in any other potentially dangerous activity. (5.4)
- Psychiatric Symptoms: Use caution in patients with a history of psychosis, depression, or mania. Consider discontinuing PROVIGIL if psychiatric symptoms develop. (5.5)
- Known Cardiovascular Disease: Consider increased monitoring. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥5%): headache, nausea, nervousness, rhinitis, diarrhea, back pain, anxiety, insomnia, dizziness, and dyspepsia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Teva Pharmaceuticals at 1-888-483-8279 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Steroidal contraceptives (e.g., ethinyl estradiol): Use alternative or concomitant methods of contraception while taking PROVIGIL and for one month after discontinuation of PROVIGIL treatment. (7)
- Cyclosporine: Blood concentrations of cyclosporine may be reduced. (7)
- CYP2C19 substrates, such as omeprazole, phenytoin, and diazepam: Exposure of these medications may be increased. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 01/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Dosage in Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea (OSA)
- 2.2 Dosage in Shift Work Disorder (SWD)
- 2.3 Dosage Modifications in Patients with Severe Hepatic Impairment
- 2.4 Use in Geriatric Patients

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Serious Rash, including Stevens-Johnson Syndrome
- 5.2 Angioedema and Anaphylaxis Reactions
- 5.3 Multi-organ Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Persistent Sleepiness
- 5.5 Psychiatric Symptoms
- 5.6 Effects on Ability to Drive and Use Machinery
- 5.7 Cardiovascular Events

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Narcolepsy
- 14.2 Obstructive Sleep Apnea (OSA)
- 14.3 Shift Work Disorder (SWD)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

PROVIGIL is indicated to improve wakefulness in adult patients with excessive sleepiness associated with narcolepsy, obstructive sleep apnea (OSA), or shift work disorder (SWD).

Limitations of Use

In OSA, PROVIGIL is indicated to treat excessive sleepiness and not as treatment 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 and during treatment with PROVIGIL for excessive sleepiness.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage in Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea (OSA)

The recommended dosage of PROVIGIL for patients with narcolepsy or OSA is 200 mg taken orally once a day as a single dose in the morning.

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/day dose [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.1, 14.2)*].

2.2 Dosage in Shift Work Disorder (SWD)

The recommended dosage of PROVIGIL for patients with SWD is 200 mg taken orally once a day as a single dose approximately 1 hour prior to the start of their work shift.

2.3 Dosage Modifications in Patients with Severe Hepatic Impairment

In patients with severe hepatic impairment, the dosage of PROVIGIL should be reduced to one-half of that recommended for patients with normal hepatic function [see *Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Use in Geriatric Patients

Consideration should be given to the use of lower doses and close monitoring in geriatric patients [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 100 mg – capsule-shaped, white to off white, tablet, debossed with "PROVIGIL" on one side and "100 MG" on the other.
- 200 mg – capsule-shaped, white to off white, scored, tablet, debossed with "PROVIGIL" on one side and "200 MG" on the other.

4 CONTRAINDICATIONS

PROVIGIL is contraindicated in patients with known hypersensitivity to modafinil or armodafinil or its inactive ingredients [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Rash, including Stevens-Johnson Syndrome

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

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. PROVIGIL is not approved for use in pediatric patients for any indication [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

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 postmarketing 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 PROVIGIL. 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 PROVIGIL, it is not possible to reliably predict which rashes will prove to be serious. Accordingly, PROVIGIL should 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.

5.2 Angioedema and Anaphylaxis Reactions

Angioedema and hypersensitivity (with rash, dysphagia, and bronchospasm), were observed in 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).

5.3 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. 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.

5.4 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.

5.5 Psychiatric Symptoms

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

In the adult PROVIGIL controlled trials, psychiatric symptoms resulting in treatment discontinuation (at a frequency $\geq 0.3\%$) and reported more often in patients treated with PROVIGIL compared to those treated with placebo were anxiety (1%), nervousness (1%), insomnia (<1%), confusion (<1%), agitation (<1%), and depression (<1%).

Postmarketing adverse reactions 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 PROVIGIL (three times the recommended dose) and sleep deprivation. There was no evidence of psychosis 36 hours after drug discontinuation.

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.

5.6 Effects on Ability to Drive and Use Machinery

Although PROVIGIL 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 it is reasonably certain that PROVIGIL therapy will not adversely affect their ability to engage in such activities.

5.7 Cardiovascular Events

In modafinil clinical studies, cardiovascular adverse reactions, including chest pain, palpitations, dyspnea, and transient ischemic T-wave changes on ECG occurred in three subjects in association with mitral valve prolapse or left ventricular hypertrophy. 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). PROVIGIL is not recommended 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. Findings suggestive of mitral valve prolapse syndrome include but are not limited to ischemic ECG changes, chest pain, or arrhythmia. If new onset of any of these findings occurs, consider cardiac evaluation. Consider increased monitoring in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable angina.

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 heart rate and blood pressure may be appropriate in patients on PROVIGIL. Caution should be exercised when prescribing PROVIGIL to patients with known cardiovascular disease.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Serious Rash, including Stevens-Johnson Syndrome [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Angioedema and Anaphylaxis Reactions [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Multi-organ Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Persistent Sleepiness [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Psychiatric Symptoms [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Effects on Ability to Drive and Use Machinery [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Cardiovascular Events [see Warnings and Precautions (5.7)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

PROVIGIL has been evaluated for safety in over 3,500 patients, of whom more than 2,000 patients with excessive sleepiness associated with OSA, SWD, and narcolepsy.

Most Common Adverse Reactions

In placebo-controlled clinical trials, the most common adverse reactions ($\geq 5\%$) associated with the use of PROVIGIL more frequently than placebo-treated patients were headache, nausea, nervousness, rhinitis, diarrhea, back pain, anxiety, insomnia, dizziness, and dyspepsia. The adverse reaction profile was similar across these studies.

Table 1 presents the adverse reactions that occurred at a rate of 1% or more and were more frequent in PROVIGIL-treated patients than in placebo-treated patients in the placebo-controlled clinical trials.

Table 1. Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled Trials* in Narcolepsy, OSA, and SWD

	PROVIGIL (%) (n = 934)	Placebo (%) (n = 567)
Headache	34	23
Nausea	11	3

	PROVIGIL (%) (n = 934)	Placebo (%) (n = 567)
Nervousness	7	3
Rhinitis	7	6
Back Pain	6	5
Diarrhea	6	5
Anxiety	5	1
Dizziness	5	4
Dyspepsia	5	4
Insomnia	5	1
Anorexia	4	1
Dry Mouth	4	2
Pharyngitis	4	2
Chest Pain	3	1
Hypertension	3	1
Abnormal Liver Function	2	1
Constipation	2	1
Depression	2	1
Palpitation	2	1
Paresthesia	2	0
Somnolence	2	1
Tachycardia	2	1
Vasodilatation	2	0
Abnormal Vision	1	0
Agitation	1	0
Asthma	1	0
Chills	1	0
Confusion	1	0
Dyskinesia	1	0
Edema	1	0
Emotional Lability	1	0
Eosinophilia	1	0
Epistaxis	1	0
Flatulence	1	0
Hyperkinesia	1	0
Hypertonia	1	0
Mouth Ulceration	1	0
Sweating	1	0
Taste Perversion	1	0
Thirst	1	0
Tremor	1	0
Urine Abnormality	1	0
Vertigo	1	0

* Adverse Reactions that occurred in $\geq 1\%$ of PROVIGIL-treated patients (either 200, 300, or 400 mg once daily) and greater incidence than placebo

Dose-Dependent Adverse Reactions

In the placebo-controlled clinical trials which compared doses of 200, 300, and 400 mg/day of PROVIGIL and placebo, the following adverse reactions were dose related: headache and anxiety.

Adverse Reactions Resulting in Discontinuation of Treatment

In placebo-controlled clinical trials, 74 of the 934 patients (8%) who received PROVIGIL discontinued due to an adverse reaction 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 $<1\%$).

Laboratory Abnormalities

Clinical chemistry, hematology, and urinalysis parameters were monitored in the 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 patients, 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 placebo-controlled clinical trials. No differences were apparent in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total protein, albumin, or total bilirubin.

6.2 Postmarketing Experience

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 always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hematologic: agranulocytosis

Psychiatric disorders: psychomotor hyperactivity

7 DRUG INTERACTIONS

Effects of PROVIGIL on CYP3A4/5 Substrates

The clearance of drugs that are substrates for CYP3A4/5 (e.g., steroidal contraceptives, cyclosporine, midazolam, and triazolam) may be increased by PROVIGIL via induction of metabolic enzymes, which results in lower systemic exposure. Dosage adjustment of these drugs should be considered when these drugs are used concomitantly with PROVIGIL [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

The effectiveness of steroidal contraceptives may be reduced when used with PROVIGIL and for one month after discontinuation of therapy. Alternative or concomitant methods of contraception are recommended for patients taking steroidal contraceptives (e.g., ethinyl estradiol) when treated concomitantly with PROVIGIL and for one month after discontinuation of PROVIGIL treatment.

Blood levels of cyclosporine may be reduced when used with PROVIGIL. Monitoring of circulating cyclosporine concentrations and appropriate dosage adjustment for cyclosporine should be considered when used concomitantly with PROVIGIL.

Effects of PROVIGIL on CYP2C19 Substrates

Elimination of drugs that are substrates for CYP2C19 (e.g., phenytoin, diazepam, propranolol, omeprazole, and clomipramine) may be prolonged by PROVIGIL via inhibition of metabolic enzymes, with resultant higher systemic exposure. In individuals deficient in the CYP2D6 enzyme, the levels of CYP2D6 substrates which have ancillary routes of elimination through CYP2C19, such as tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors, may be increased by co-administration of PROVIGIL. Dose adjustments of these drugs and other drugs that are substrates for CYP2C19 may be necessary when used concomitantly with PROVIGIL [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Warfarin

More frequent monitoring of prothrombin times/INR should be considered whenever PROVIGIL is coadministered with warfarin [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors

Caution should be used when concomitantly administering MAO inhibitors and PROVIGIL.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of modafinil in pregnant women. Intrauterine growth restriction and spontaneous abortion have been reported in association with modafinil (a mixture of R- and S-modafinil) and armodafinil (the R-enantiomer of modafinil). Although the pharmacology of modafinil is not identical to that of the sympathomimetic amines, it does share some pharmacologic properties with this class. Certain of these drugs have been associated with intrauterine growth restriction and spontaneous abortions. Whether the cases reported with modafinil are drug-related is unknown. In studies of modafinil and armodafinil conducted in rats (modafinil, armodafinil) and rabbits (modafinil), developmental toxicity was observed at clinically relevant plasma exposures. PROVIGIL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Modafinil (50, 100, or 200 mg/kg/day) administered orally to pregnant rats throughout 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 tested. The higher no-effect dose for embryofetal developmental toxicity in rats (100 mg/kg/day) was associated with a plasma modafinil AUC less than that in humans at the recommended human dose (RHD) of PROVIGIL (200 mg/day). However, in a subsequent study of up to 480 mg/kg/day of modafinil, no adverse effects on embryofetal development were observed. Oral administration of armodafinil (60, 200, or 600 mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in increased incidences of fetal visceral and skeletal variations and decreased fetal body weight at the highest dose tested. The highest no-effect dose for embryofetal developmental toxicity in rats (200 mg/kg/day) was associated with a plasma armodafinil AUC less than that in humans at the RHD of PROVIGIL.

Modafinil administered orally to pregnant rabbits throughout organogenesis at doses of up to 100 mg/kg/day had no effect on embryofetal development; however, the doses used were too low to adequately assess the effects of modafinil on embryofetal development. In a subsequent developmental toxicity study evaluating doses of 45, 90, and 180 mg/kg/day in pregnant rabbits, the incidences of fetal structural alterations and embryofetal death were increased at the highest dose. The highest no-effect dose for developmental toxicity (100 mg/kg/day) was associated with a plasma modafinil AUC similar to that in humans at the RHD of PROVIGIL.

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, a dose resulting in a plasma modafinil AUC less than that in humans at the RHD of PROVIGIL. No effects on postnatal developmental and neurobehavioral parameters were observed in surviving offspring.

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).

8.3 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 is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. PROVIGIL is not approved in this population for any indication.

Serious skin rashes, including erythema multiforme major (EMM) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS) have been associated with modafinil use in pediatric patients [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

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 reactions 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). 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 treating ADHD.

8.5 Geriatric Use

In clinical trials, experience in a limited number of modafinil-treated patients who were greater than 65 years of age showed an incidence of adverse reactions 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 and close monitoring in this population [*see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Hepatic Impairment

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 *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

PROVIGIL contains modafinil, a Schedule IV controlled substance.

9.2 Abuse

In humans, modafinil 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).

9.3 Dependence

In one placebo-controlled clinical trial, the effects of modafinil withdrawal were monitored following 9 weeks of modafinil use. There were no reported withdrawal symptoms with modafinil during 14 days of observation, although sleepiness returned in narcoleptic patients.

10 OVERDOSAGE

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 PROVIGIL) 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 reactions 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 postmarketing experience, there have been reports of fatal overdoses involving modafinil alone or in combination with other drugs. Symptoms most often accompanying PROVIGIL overdose, alone or in combination with other drugs have included insomnia; central nervous system symptoms such as restlessness, disorientation, confusion, agitation, anxiety, excitation, and hallucination; digestive changes such as nausea and diarrhea; and cardiovascular changes such as tachycardia, bradycardia, hypertension, and chest pain.

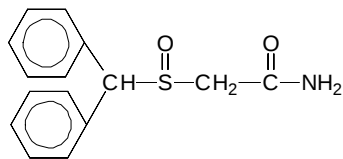
Cases of accidental ingestion/overdose have been reported in children as young as 11 months of age. The highest reported accidental ingestion on a mg/kg basis occurred in a three-year-old boy who ingested 800-1000 mg (50-63 mg/kg) of PROVIGIL. The child remained stable. The symptoms associated with overdose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

No specific antidote exists for the toxic effects of a PROVIGIL overdose. Such overdoses should be managed with primarily supportive care, including cardiovascular monitoring.

11 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 $C_{15}H_{15}NO_2S$ 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: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, and pregelatinized starch.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

Modafinil-induced wakefulness can be attenuated by the $\alpha 1$ -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.

12.3 Pharmacokinetics

Modafinil is a 1:1 racemic compound, whose enantiomers have different pharmacokinetics (e.g., the half-life of R-modafinil is approximately three times that of S-modafinil in adult humans). The enantiomers do not interconvert. At steady state, total exposure to R-modafinil is approximately three times that for S-modafinil. The trough concentration ($C_{\min,ss}$) of circulating modafinil after once daily dosing consists of 90% of R-modafinil and 10% of S-modafinil. 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 R-modafinil are reached after 2-4 days of dosing.

Absorption

PROVIGIL is readily absorbed after oral administration, 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, time to reach peak concentration ($t_{\max}$) may be delayed by approximately one hour if taken with food.

Distribution

PROVIGIL has an apparent volume of distribution of approximately 0.9 L/kg. In human plasma, in vitro, modafinil is moderately bound to plasma protein (approximately 60%), mainly to albumin. The potential for interactions of PROVIGIL with highly protein-bound drugs is considered to be minimal.

Metabolism and Elimination

The major route of elimination is metabolism (approximately 90%), primarily by the liver, with subsequent renal elimination of the metabolites. Urine alkalization 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. Auto-induction of metabolizing enzymes, most importantly cytochrome P-450 CYP3A4, 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.

Specific Populations

Age

A slight decrease (approximately 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 (2.4) and Use in Specific Populations (8.5)*].

Gender

The pharmacokinetics of modafinil are not affected by gender.

Race

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 ≤ 20 mL/min) did not significantly influence the pharmacokinetics of modafinil, but exposure to modafinil acid (an inactive metabolite) was increased 9-fold.

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics and metabolism of modafinil were examined in patients with cirrhosis of the liver (6 men and 3 women). Three patients had stage B or B+ cirrhosis and 6 patients had stage C or C+ cirrhosis (per the Child-Pugh score criteria). 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 [*see Dosage and Administration (2.3) and Use in Specific Populations (8.6)*].

Drug Interactions

In vitro data demonstrated that modafinil weakly induces CYP1A2, CYP2B6, and possibly CYP3A activities in a concentration-related manner and that CYP2C19 activity is reversibly inhibited by modafinil. In vitro data also demonstrated that modafinil produced an apparent concentration-related suppression of expression of CYP2C9 activity. Other CYP activities did not appear to be affected by modafinil.

Potential Interactions with Drugs That Inhibit, Induce, or Are Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes and Other Hepatic Enzymes

The existence of multiple pathways for modafinil metabolism, as well as the fact that a non-CYP-related pathway is the most rapid in metabolizing modafinil, suggest that there is a low probability of substantive effects on the overall pharmacokinetic profile of PROVIGIL due to CYP inhibition by concomitant medications. However, due to the partial involvement of CYP3A enzymes in the metabolic elimination of modafinil, coadministration of potent inducers of CYP3A4/5 (e.g., carbamazepine, phenobarbital, rifampin) or inhibitors of CYP3A4/5 (e.g., ketoconazole, erythromycin) could alter the plasma concentrations of modafinil.

The Potential of PROVIGIL to Alter the Metabolism of Other Drugs by Enzyme Induction or Inhibition

• Drugs Metabolized by CYP3A4/5

- o In vitro data demonstrated that modafinil is a weak inducer of CYP3A activity in a concentration-related manner. Therefore, the blood levels and effectiveness of drugs that are substrates for CYP3A enzymes (e.g., steroidal contraceptives, cyclosporine, midazolam, and triazolam) may be reduced after initiation of concomitant treatment with PROVIGIL [see *Drug Interactions* (7)].
- o 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 mean C_{max} and 18% decrease in mean 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.
- o 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 $AUC_{0-\infty}$ of triazolam were decreased by 42% and 59%, respectively, and its elimination half-life was decreased by approximately an hour after the modafinil treatment.
- o 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.
- o Midazolam - In a clinical study, concomitant administration of armodafinil 250 mg resulted in a reduction in systemic exposure to midazolam by 32% after a single oral dose (5 mg) and 17% after a single intravenous dose (2 mg).
- o Quetiapine - In a separate clinical study, concomitant administration of armodafinil 250 mg with quetiapine (300 mg to 600 mg daily doses) resulted in a reduction in the mean systemic exposure of quetiapine by approximately 29%.

• Drugs Metabolized by CYP1A2

- o In vitro data demonstrated that modafinil is a weak inducer of CYP1A2 in a concentration-related manner. However, in a clinical study with armodafinil using caffeine as a probe substrate, no significant effect on CYP1A2 activity was observed.

• Drugs Metabolized by CYP2B6

- o In vitro data demonstrated that modafinil is a weak inducer of CYP2B6 activity in a concentration-related manner.

• Drugs Metabolized by CYP2C9

- o In vitro data demonstrated that modafinil 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) [see *Drug Interactions* (7)].
- o Warfarin: Concomitant administration of modafinil with warfarin did not produce significant changes in the pharmacokinetic profiles of R- and S-warfarin. However, since only a single dose of warfarin was tested in this study, an interaction cannot be ruled out [see *Drug Interactions* (7)].

• Drugs Metabolized by CYP2C19

- o In vitro data demonstrated that modafinil is a reversible inhibitor of CYP2C19 activity. 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. Therefore, exposure to some drugs that are substrates for CYP2C19 (e.g., phenytoin, diazepam, propranolol, omeprazole, and clomipramine) may be increased when used concomitantly with PROVIGIL [see *Drug Interactions* (7)].
- o In a clinical study, concomitant administration of armodafinil 400 mg resulted in a 40% increase in exposure to omeprazole after a single oral dose (40 mg), as a result of moderate inhibition of CYP2C19 activity.

- Interactions with CNS Active Drugs

- o Concomitant administration of modafinil with methylphenidate or dextroamphetamine produced no significant alterations on the pharmacokinetic profile of modafinil or either stimulant, even though the absorption of modafinil was delayed for approximately one hour.
- o Concomitant modafinil or clomipramine did not alter the pharmacokinetic profile of either drug; however, one incident of increased levels of clomipramine and its active metabolite desmethylclomipramine was reported in a patient with narcolepsy during treatment with modafinil.
- o CYP2C19 also provides an ancillary pathway for the metabolism of certain tricyclic antidepressants (e.g., clomipramine and desipramine) and selective serotonin reuptake inhibitors 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 [*see Drug Interactions (7)*].
- o Concomitant administration of armodafinil with quetiapine reduced the systemic exposure of quetiapine.

- Interaction with P-Glycoprotein

- o An in vitro study demonstrated that armodafinil is a substrate of P-glycoprotein. The impact of inhibition of P-glycoprotein is not known.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were conducted in which modafinil (a mixture of R- and S-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 doses studied were associated with plasma modafinil exposures (AUC) less than that in humans at the recommended human dose (RHD) of PROVIGIL (200 mg/day). There was no evidence of tumorigenesis associated with modafinil administration in these studies. However, the mouse study was inadequate because the high dose was not a maximum tolerated dose (MTD). In a mouse carcinogenicity study in which armodafinil (the R-enantiomer of modafinil) was administered at oral doses of up to 300 mg/kg/day in males and 100 mg/kg/day in females for approximately 2 years, no tumorigenic effects were observed. The highest doses studied, which were considered MTDs, were associated with plasma armodafinil exposures less than (females) or 2 times (males) that in humans at the RHD of PROVIGIL.

Mutagenesis

Modafinil was negative in a series of in vitro (i.e., bacterial reverse mutation, mouse lymphoma tk, chromosomal aberration in human lymphocytes, cell transformation in BALB/3T3 mouse embryo cells) or in vivo (mouse bone marrow micronucleus) assays.

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 AUC less than that in humans at the RHD of PROVIGIL.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Narcolepsy

The effectiveness of PROVIGIL in improving wakefulness in adult patients with excessive sleepiness associated with narcolepsy was established in two US 9-week, multi-center, placebo-controlled, parallel-group, double-blind studies of outpatients who met the criteria for narcolepsy. A total of 558 patients were randomized to receive PROVIGIL 200 or 400 mg/day, or placebo. The criteria for narcolepsy 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. For entry into these studies, all patients were required to have objectively documented excessive daytime sleepiness, via 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 polysomnographic assessment of the patient's ability to fall asleep in an unstimulating environment, measured latency (in minutes) to sleep onset averaged over 4 test sessions at 2-hour intervals. 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 statistically 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.

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 PROVIGIL showed a statistically significantly enhanced ability to remain awake on the MWT at each dose compared to placebo at final visit (Table 2). A statistically significantly greater number of patients treated with PROVIGIL at each dose showed improvement in overall clinical condition as rated by the CGI-C scale at final visit (Table 3).

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

14.2 Obstructive Sleep Apnea (OSA)

The effectiveness of PROVIGIL in improving wakefulness in patients with excessive sleepiness associated with OSA was established in two multi-center, placebo-controlled clinical studies of patients who met the criteria for OSA. The 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 (ESS), 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 trial, a total of 327 patients with OSA 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 greater than 4 hours/night on $> 70\%$ of nights. The remainder were partially CPAP compliant, defined as CPAP use < 4 hours/night on $> 30\%$ of 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 the final visit [see *Clinical Studies (14.1)* for a description of these measures].

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 at final visit (Table 2). A statistically significant greater number of patients treated with PROVIGIL showed improvement in overall clinical condition as rated by the CGI-C scale at final visit (Table 3). The 200 mg and 400 mg doses of PROVIGIL produced statistically significant effects of similar magnitude on the MWT, and also on the CGI-C.

In the second study, a 4-week trial, 157 patients with OSA were randomized to receive 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 measure of effectiveness was the change from baseline on the ESS at 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.

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

14.3 Shift Work Disorder (SWD)

The effectiveness of PROVIGIL in improving wakefulness in patients with 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 criteria for chronic SWD. The 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.

The primary measures of effectiveness were 1) sleep latency, as assessed by the MSLT performed during a simulated night shift at the final visit and 2) the change in the patient's overall disease status, as measured by the CGI-C at the final visit [see *Clinical Studies (14.1)* for a description of these measures.].

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 at final visit (Table 2). A statistically significant greater number of patients treated with PROVIGIL showed improvement in overall clinical condition as rated by the CGI-C scale at final visit (Table 3).

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

Table 2. Average Baseline Sleep Latency and Change from Baseline at Final Visit (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 3. Clinical Global Impression of Change (CGI-C) (Percent of 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)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

PROVIGIL® (modafinil) tablets are available as follows:

100 mg: Each capsule-shaped, white to off white 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 to off white, scored tablet is debossed with "PROVIGIL" on one side and "200 MG" on the other.
NDC 63459-201-30 – Bottles of 30

16.2 Storage

Store at 20° - 25° C (68° - 77° F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Allergic Reactions

Advise patients to stop taking PROVIGIL and to notify their physician right away if they develop a rash, hives, mouth sores, blisters, peeling skin, trouble swallowing or breathing, or a related allergic phenomenon.

Driving and Dangerous Activities

Advise patients not to 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. Advise patients that PROVIGIL is not a replacement for sleep.

Continuing Previously Prescribed Treatments

Inform patients 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).

Discontinuing Drug Due to Adverse Reactions

Advise patients to stop taking PROVIGIL and contact their physician right away if they experience chest pain, rash, depression, anxiety, or signs of psychosis or mania.

Pregnancy

Advise patients to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy. Caution patients 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.

Nursing

Advise patients to notify their physician if they are breastfeeding an infant.

Concomitant Medication

Advise patients 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

Advise patients that the use of PROVIGIL in combination with alcohol has not been studied. Advise patients that it is prudent to avoid alcohol while taking PROVIGIL.

PROV-014

Distributed By:

Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

North Wales, PA 19454

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

©1998 - 2015 Cephalon, Inc., a wholly owned subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

All rights reserved.

MEDICATION GUIDE

PROVIGIL® (pro-vij-el) C-IV

(modafinil)

Tablets

Read this Medication Guide before you start taking PROVIGIL and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical 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 effective in children under 17 years of age.

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 to treat excessive sleepiness, but not the obstruction or medical condition that is causing OSA. You should talk with your doctor about treatments for OSA before you start taking PROVIGIL and during treatment with PROVIGIL. PROVIGIL does not take the place of treatments that your doctor has prescribed for OSA. 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 or developed a rash to modafinil or armodafinil (NUVIGIL®) or any of the ingredients in PROVIGIL. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in PROVIGIL.

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 breast 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 over-the-counter 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.
 - o People with narcolepsy or OSA usually take PROVIGIL 1 time each day in the morning.
 - o 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 go to the nearest hospital emergency room 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 heartbeat, and trouble breathing.

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

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

PROVIGIL is not approved for use in children for any medical condition including Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 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 the safe and effective use of 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 1-888-483-8279.

What are the ingredients in PROVIGIL?

Active Ingredient: modafinil

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

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

PROVMG-002

Revised January 2015

Distributed By:

Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

North Wales, PA 19454

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

©1998 - 2015 Cephalon, Inc., a wholly owned subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

All rights reserved



TPC

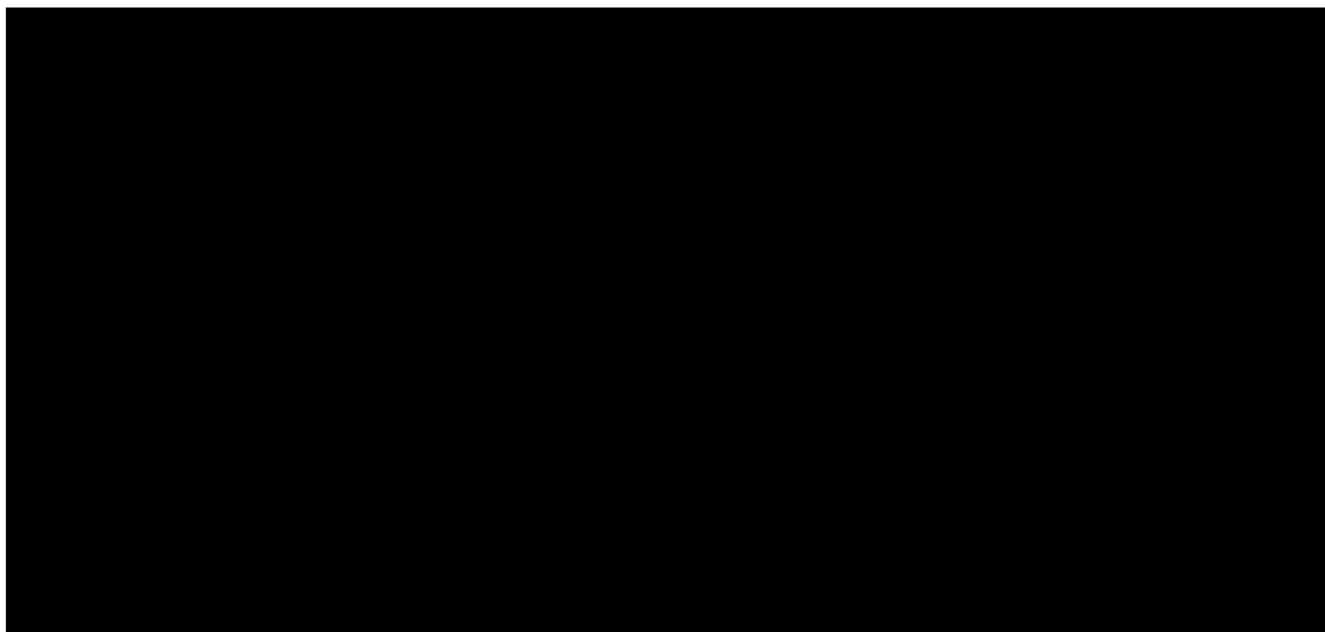
Teva Periodic Reports & Risk Management Centre

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION



Modafinil

(Oral formulations)



以下、非公開のため Page106～122を省略

モディオダール錠 100 mg

第 1 部：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

注意：最新の添付文書を参照すること。

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品一覧を表 1.7-1 に示す。

現在，国内で特発性過眠症の日中の過度の眠気に対する治療薬として，「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」の適応を有するペモリンがあり，ペモリンを同種同効品として選択した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	モディオダール®錠 100 mg	ベタナミン®錠 10 mg ベタナミン®錠 25 mg ベタナミン®錠 50 mg
一般名	モダフィニル (Modafinil)	ペモリン (Pemoline)
会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社	株式会社三和化学研究所
効能又は効果	下記疾患に伴う日中の過度の眠気 ・ナルコレプシー ・<u>特発性過眠症</u> ・持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群	ベタナミン錠 10 mg 1.軽症うつ病、抑うつ神経症 2.次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患 ベタナミン錠 25 mg、ベタナミン錠 50 mg 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患
添付文書改訂日	—	2019 年 7 月改訂（第 10 版）

※※2019年7月改訂(第10版、使用上の注意の改訂)

※2009年6月改訂

■貯 法■ : 室温保存

■使用期限■ : 製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

精神神経用剤

※●向精神薬、処方箋医薬品^{注)}

ベタナミン[®]錠10mg

ベタナミン[®]錠25mg

ベタナミン[®]錠50mg

BETANAMIN[®]

(ペモリン錠)

日本標準商品分類番号	871179
------------	--------

承認番号	錠 10mg	21700AMX00095000
	錠 25mg	15400AMZ00782000
	錠 50mg	15400AMZ00783000
薬価収載	錠 10mg	2005 年 12 月
	錠 25mg	1981 年 9 月
	錠 50mg	1981 年 9 月
販売開始	錠 10mg	2006 年 2 月
	錠 25mg	1981 年 9 月
	錠 50mg	1981 年 9 月

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

■警 告■

海外の市販後報告において、重篤な肝障害を発現し死亡に至った症例も報告されていることから、投与中は定期的に血液検査等を行うこと。

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

- (1) 過度の不安、緊張、興奮性、焦躁、幻覚、妄想症状、強迫状態、ヒステリー状態、舞踏病のある患者[中枢神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 重篤な肝障害のある患者[肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。]
- (3) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- (4) 甲状腺機能亢進のある患者[循環器系に影響を及ぼすおそれがある。]
- (5) 不整頻拍、狭心症、動脈硬化症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) てんかん等の痙攣性疾患の患者[痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
- (7) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状■

1. 組成

ベタナミンは、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商 品 名		ペモリン
ベタナミン錠10mg	1錠中	10mg
ベタナミン錠25mg	1錠中	25mg
ベタナミン錠50mg	1錠中	50mg

添加物として、乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mgを含有する。

2. 製剤の性状

(1) ベタナミン錠 10mg は片面に割線を有する白色の錠剤である。

	表	裏	側 面
外 形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc103	7.0	2.7	135

(2) ベタナミン錠 25mg は片面に割線を有する白色の錠剤である。

	表	裏	側 面
外 形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc104	8.0	3.0	190

(3) ベタナミン錠 50mg は片面に割線を有する白色の錠剤である。

	表	裏	側 面
外 形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc105	9.0	3.4	275

■効能・効果■

ベタナミン錠10mg

1. 軽症うつ病、抑うつ神経症
2. 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善
ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

ベタナミン錠25mg、ベタナミン錠50mg

- 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善
ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

■用法・用量■

ベタナミン錠10mg

1. 軽症うつ病、抑うつ神経症にはペモリンとして通常成人1日10～30mgを朝食後経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。
2. ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患にはペモリンとして通常成人1日20～200mgを朝食後、昼食後の2回に分割経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

ベタナミン錠25mg、ベタナミン錠50mg

- ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患にはペモリンとして通常成人1日20～200mgを朝食後、昼食後の2回に分割経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

■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) てんかん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。]
- (2) 肝機能障害又はその既往歴のある患者[肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者[本剤は主に腎で排泄されるため副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- ※(5) 開放隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- (6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (7) 小児[「小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 大量投与により、覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けること。
- (2) 投与後15～30分で、一過性に逆説的傾眠を生じることがあるので、投与には十分に注意すること。

3. 相互作用

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
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。	
グアネチジン	降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤が交感神経遮断作用に拮抗すると考えられる。

4.副作用

調査症例167例中、副作用が報告されたのは57例(34.1%)であった。主な症状は口渴26件(15.6%)、不眠16件(9.6%)、胃腸障害7件(4.2%)、発汗7件(4.2%)、心悸亢進6件(3.6%)であった。[副作用頻度調査時]なお、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。

(1)重大な副作用

- 1) **重篤な肝障害**：肝不全を起こすことがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **薬物依存**：長期投与により薬物依存を生じることがあるので、長期投与する場合には観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}			発疹
精神神経系	不眠	焦躁感、頭痛、逆説的傾眠、肩こり、不安	めまい、幻覚、興奮、刺激性、運動亢進
消化器	口渴	食欲不振、嘔気、便秘、胃部不快感	
循環器		頻脈、心悸亢進	
その他		発汗、疲労	発熱

注1)症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

7.小児等への投与

小児等へ投与する場合には慎重に投与すること。[外国で小児への投与により致死的な急性肝不全が起こったとの報告、又、長期投与により発育抑制があらわれたとの報告がある。]

8.過量投与

頻脈、幻覚、激越、情動不安などがあらわれることがある。

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)

10.その他の注意

イヌ、サルを用いた動物実験で、経口投与により涙中のリゾチーム活性の低下、角膜の混濁、潰瘍が報告されている。

■薬 物 動 態■

溶出挙動^{1)～3)}

ベタナミン錠10mg、ベタナミン錠25mg及びベタナミン錠50mgは、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたペモリン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

■臨 床 成 績■

ナルコレプシー28例、近縁傾眠疾患13例の計41例を対象とした臨床試験の結果(投与法：1日20～500mg朝・昼2回分割投与、2週～7年5カ月)、全般改善率は、71.4%(著効+有効)であった。症状別では、ナルコレプシーの4主徴のうち、特に睡眠発作及び傾眠傾向、精神的弛緩に高い改善率が得られた⁴⁾。

■薬 効 薬 理■

1. ナルコレプシー及び近縁傾眠疾患に対して、覚醒作用、全般的精神賦活作用、大脳皮質の賦活作用と脳幹の鎮静作用を有する^{5)～12)}。
(ラット、マウス、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒト[健康成人])
2. うつ病、うつ状態に対して、中枢興奮作用に基づく抗うつ作用を有する¹³⁾。(マウス)

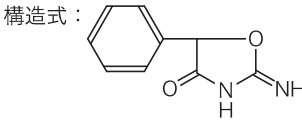
■有効成分に関する理化学的知見■

一般名：Pemoline ペモリン

化学名：2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinone

分子式：C₉H₈N₂O₂

分子量：176.17



融 点：245～248℃

性 状：ペモリンは、白色の結晶性の粉末で、においはない。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、酢酸(100)に溶けにくく、水、無水酢酸、エタノール(95)、アセトン又はクロロホルムにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

■取扱い上の注意■

安定性試験^{14)～16)}

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6カ月)の結果、ベタナミン錠10mg、ベタナミン錠25mg及びベタナミン錠50mgは、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

■包 装■

ベタナミン錠10mg	100錠(PTP10錠×10)
ベタナミン錠25mg	100錠(PTP10錠×10)
ベタナミン錠50mg	100錠(PTP10錠×10)

■主 要 文 献■

- 1)(株)三和化学研究所 社内資料(ベタナミン錠10mg 溶出試験)
- 2)(株)三和化学研究所 社内資料(ベタナミン錠25mg 溶出試験)
- 3)(株)三和化学研究所 社内資料(ベタナミン錠50mg 溶出試験)
- 4)本多 裕：新薬と臨床 27：1017, 1978
- 5)Dren AT, Petersen AC：Pharmacologist 11：264, 1969
- 6)Dren AT, Petersen AC, et al：Fed Proc 28：641, 1969
- 7)Hartmann E：Biological Psychiatry 1：243, 1969
- 8)Rojas-Ramirez JA, Vera-Trueba J, et al：Int J Neuropharmac 8：177, 1969
- 9)Lienert GA, et al：Arzneim-Forsch 7：436, 1957
- 10)Schmidt L：Arzneim-Forsch 6：423, 1956
- 11)Tomasi L, et al：Psychopharmacologia(Berl) 34：155, 1974
- 12)Boissier JR, et al：Therapie XXII：1307, 1967
- 13)Lee CM, et al：Journal of Medicinal Chemistry 19：731, 1976
- 14)(株)三和化学研究所 社内資料(ベタナミン錠10mg 安定性試験)
- 15)(株)三和化学研究所 社内資料(ベタナミン錠25mg 安定性試験)
- 16)(株)三和化学研究所 社内資料(ベタナミン錠50mg 安定性試験)

■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。
株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市中区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305

本剤は、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正)に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされています。

モディオダール錠 100 mg

第 1 部：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。

アルフレッサ ファーマ株式会社

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
CCSI	Company Core Safety Information	企業中核安全性情報
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	全般改善度
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	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-1	International Classification of Sleep Disorders	睡眠障害国際分類（初版）
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders, second edition	睡眠障害国際分類第 2 版
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, third edition	睡眠障害国際分類第 3 版
JESS	Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale	日本語版エプワース眠気尺度
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LSmean	Least Square mean	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	医薬品規制用語集日本語版
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	反復睡眠潜時検査
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Package	PTP 包装
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ - グルタミルトランスペプチターゼ

** 20 年 月改訂(第○版)
* 2018 年 9 月改訂

モダフィニル添付文書案

精神神経用剤

モディオダール®錠 100mg

(モダフィニル錠)

MODIODAL® Tablets 100mg

劇薬
向精神薬
処方箋医薬品^(注)

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
871179

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
再審査結果	2018 年 6 月
国際誕生	1994 年 9 月

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**

【警告】

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

【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 100 mg		
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、クロスカルメルロースナトリウム、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	厚さ：3.7 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
- ・特発性過眠症
- ・持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

**

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 全効能共通
本剤の投与は、睡眠障害に関する十分な知識と治療経験を有し、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師が行うこと。
2. ナルコレプシー患者に投与する場合
(1)本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類 (ICSD-1、ICSD-2 又は ICSD-3) の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、ナルコレプシーと診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査 (終夜 PSG) 及び反復睡眠潜時検査 (MSLT) 等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。
- (2)本剤はカタプレキシー等の日中の過度の眠気以外のナルコレプシー症状に対する効果は認められていない。
3. 特発性過眠症患者に投与する場合
本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類 (ICSD-1、ICSD-2 又は ICSD-3) の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、特発性過眠症と診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査 (終夜 PSG) 及び反復睡眠潜時検査 (MSLT) 等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。
4. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に投与する場合
(1)本剤の投与は、睡眠時無呼吸症候群の診断・治療に精通した医師と睡眠障害の診断・治療に精通した医師との連携のもとで行うこと。
- (2)本剤の適用にあたっては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が 3 ヶ月以上適切に行われているにもかかわらず、日中の過度の眠

気が残存する患者に対し、眠気の原因となる他の疾患との鑑別診断を行った上で投与すること。なお、日中の過度の眠気については、反復睡眠潜時検査 (MSLT) 等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。
(3)本剤は日中の過度の眠気以外の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状及び気道閉塞に対する効果は認められていない。

【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。

＜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)眠気の原因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。
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、特発性過眠症患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験で、365 例中 222 例 (60.8%) に 588 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 84 例 (23.0%)、口渇 42 例 (11.5%)、不眠 30 例 (8.2%)、動悸 23 例 (6.3%)、体重減少 21 例 (5.8%) であった。
- ** 外国成績**：外国で実施されたナルコレプシー患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験（最大投与量モダフィニル 400 mg/日）で 983 例中 738 例 (75.1%) に 2588 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 317 例 (32.2%)、悪心 114 例 (11.6%)、不安 87 例 (8.9%)、不眠 78 例 (7.9%)、めまい 78 例 (7.9%)、口渇 70 例 (7.1%)、下痢 62 例 (6.3%)、神経過敏 58 例 (5.9%)、食欲不振 49 例 (5.0%) であった。

(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（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、掻痒感、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、掻痒	血管浮腫
肝臓	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDH の上昇	—

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

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 (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。]

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：

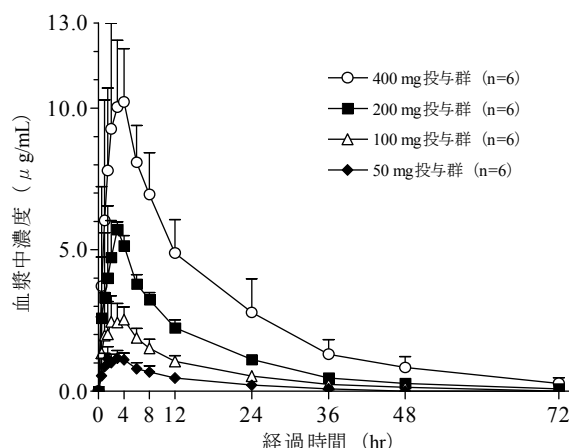
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

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



未変化体(ラセミ体)の平均血漿中濃度
(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300 mgである。

(2) 反復投与³⁾

健康成人男子18例にモダフィニル100 mg、200 mg及び300 mg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200 mg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200 mg/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200 mg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200 mg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: 16.6 mL/min)にモダフィニル200 mgを単回経口投与したとき、健康成人男子に比し、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに変化はなかったが、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200 mg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(200 mg)とメチルフェニデート塩酸塩(40 mg)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(200 mg/日)を3日間投与し、その1日目にクロミプラミン(50 mg)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上昇したと考えられる^{11,12)}。

(外国人でのデータ)

・エチニルエストラジオール・ノルゲステメート合剤及びトリアゾラム:

エチニルエストラジオール・ノルゲステメート合剤及びトリアゾラムを服用中の女性被験者を対象にモダフィニル200 mg/日を7日間、その後400 mg/日を21日間経口投与した結果、エチニルエストラジオールのC_{max}が平均11%、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200 mg/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

国内でナルコレプシー患者 95 例を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、有効性の主要評価項目である覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時の投与前からの変化量は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延長が認められ、副次的な評価項目である日中の過度の眠気（EDS）の回数、総時間及びエプワース眠気尺度（ESS）の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な改善が認められた¹⁶⁾。

MWT 平均睡眠潜時の変化

投与群	MWT 平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの対比較 ^{d)} 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)	4.66±3.76 (n=50)	4.00±4.01 (n=48)	-0.72±0.53 (n=48)	3.22 [1.67, 4.77]
モダフィニル群 (例数)	4.45±3.25 (n=45)	6.84±5.44 (n=41)	2.50±0.57 (n=41)	<0.001

- a) 平均値±標準偏差 (分)
b) 最小二乗平均値±標準誤差 (分)
c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、国内でナルコレプシー患者 63 例を対象に実施した長期投与試験の結果、モダフィニルは日中の過度の眠気（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. 特発性過眠症

特発性過眠症患者 71 例を対象に国内プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果、主要評価項目である覚醒維持検査（MWT）平均睡眠潜時の投与前からの変化量は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延長が認められ、副次的な評価項目である日本語版エプワース眠気尺度（JESS）の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な減少が認められ、また、全般改善度（CGI-C）の有効例（軽度改善以上）の割合はプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意に高かった¹⁸⁾。

MWT 平均睡眠潜時の変化

投与群	MWT 平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの対比較 ^{d)} 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)	7.91±5.29 (n=37)	6.46±5.35 (n=37)	-1.42±0.60 (n=37)	5.02 [3.26, 6.77]
モダフィニル群 (例数)	8.05±5.11 (n=34)	11.32±4.71 (n=33)	3.60±0.64 (n=33)	<0.001

- a) 平均値±標準偏差 (分)
b) 最小二乗平均値±標準誤差 (分)
c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、特発性過眠症患者 57 例を対象に実施した国内長期投与試験の結果、日本語版エプワース眠気尺度（JESS）の合計スコアは投与後 1 週より減少し、以降ほぼ一定に推移した。また、全般改善度（CGI-C）の有効率（軽度改善以上）は 52 週時において 100.0%（47/47 例）であった¹⁹⁾。

3. 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²⁰⁾。

ESS 合計スコアの変化

投与群	ESS 合計スコア ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの対比較 ^{d)} 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]
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)	<0.001

- 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²¹⁾。

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。

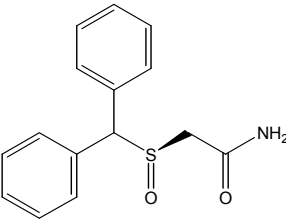
- (1) ラット、ネコ及びモルモットにおいて、視床下部及びその近傍における神経細胞の活性化²²⁾、GABA の遊離抑制作用²³⁻²⁵⁾及びヒスタミン遊離作用²⁶⁾が認められた。
- (2) *In vitro* 試験においてドパミン受容体に親和性を示さず²⁸⁾、ドパミントランスポーターに対する親和性 (Ki=2.05 μM)²⁹⁾も弱かった。しかしながら、ラットにおいて側坐核からのドパミン遊離作用²⁹⁾が認められており、GABA 神経系を介した間接的な作用であることが示唆された。

2. 覚醒促進作用

- (1) 過眠症モデルであるナルコレプシー犬にモダフィニル 5 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³⁰⁾。
- (2) 雄ラットにモダフィニル 30 mg/kg、100 mg/kg、300 mg/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³¹⁾。
- (3) 睡眠時呼吸障害モデル犬にモダフィニル 10 mg/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³²⁾。

【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：(R,S)-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℃ (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)

【主要文献】

- 1) 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
- 2) 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）
- 3) 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）
- 4) 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）
- 5) Cephalon, Inc.：反復経口投与時の薬物動態に関する資料（社内資料）
- 6) 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）
- 7) Wong, YN. et al.: J Clin Pharmacol, **39**, 281 (1999)
- 8) 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）
- 9) Moachon, G. et al.: Can J Physiol Pharmacol, **72**, Abst P12.2.36 (1994)
- 10) Wong, YN. et al.: J Clin Pharmacol, **38**, 276 (1998)
- 11) Cephalon, Inc.：クロミブラミン併用時の薬物動態に関する資料（社内資料）
- 12) Groezinger, M. et al.: Clin Neuropharmacol, **21**, 127 (1998)
- 13) Robertson, JrP. et al.: Clin Pharmacol Ther, **71**, 46 (2002)
- 14) Le Cacheux, P. et al.: Presse Med, **26**, 466 (1997)
- 15) Robertson, P. et al.: Drug Metab Dispos, **28**, 664 (2000)
- 16) 井上雄一 他：睡眠医療, **1**, 85 (2007)
- 17) 井上雄一 他：臨床精神薬理, **14**, 479 (2011)
- ** 18) アルフレッサ ファーマ(株)：特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相 D.B.試験に関する資料（社内資料）
- ** 19) アルフレッサ ファーマ(株)：特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験に関する資料（社内資料）
- ** 20) Inoue, Y. et al.: J Clin Sleep Med, **9**, 751 (2013)
- 21) 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）
- 22) Lin, JS. et al.: Proc. Natl Acad Sci USA, **93**, 14128 (1996)
- 23) Tanganelli, S. et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, **345**, 461 (1992)
- 24) Ferraro, L. et al.: Neurosci Lett, **220**, 5 (1996)
- 25) Ferraro, L. et al.: Eur J Pharmacol, **306**, 33 (1996)
- 26) Ishizuka, T. et al.: Neurosci Lett, **339**, 143 (2003)
- 27) Ishizuka, T. et al.: Eur J Pharmacol, **578**, 209 (2008)
- 28) 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）
- 29) 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）
- 30) Shelton, J. et al.: Sleep, **18**, 817 (1995)
- 31) Edgar, DM. et al.: J Pharmacol Exp Ther, **283**, 757 (1997)
- 32) 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 製品情報部
〒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 42 号 (平成 30 年 3 月 5 日付) に基づき、投薬は 1 回 30 日分を限度とされています。

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）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 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
- ・特発性過眠症
- ・持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

（下線部：変更箇所）

1.8.1.2 設定根拠

1) 特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気

特発性過眠症（Idiopathic hypersomnia）は、睡眠障害国際分類第2版（ICSD-2）¹⁾及び睡眠障害国際分類第3版（ICSD-3）²⁾ではナルコレプシーと同じ中枢性過眠症群に分類されるが、診断に有用な病態を反映する生物学的指標は存在しない。

特発性過眠症の中核症状として、夜間睡眠量を十分にとっても、日中の過度の眠気（EDS）が終日つづき、数時間以上遷延することがあるため、多大な社会的不利益を被っていることが多い。

現在、国内では特発性過眠症のEDSに対する治療薬として、「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」の適応を有するペモリンがあるが、海外において重篤な肝障害による死亡例が報告されており、安全性上の問題が指摘されている。

米国睡眠医学会の中枢性過眠症治療の診療ガイドライン³⁾においては、モダフィニルはナルコレプシーに加え、特発性過眠症に伴うEDSの治療薬としても推奨されている。

このような背景下、モダフィニルのナルコレプシーのEDSに対する有効性は確立されていること、安全性においてもペモリンにみられるような重篤な副作用は少ないと考えられることから、医療現場から当該効能の追加が強く要望されており、特発性過眠症に伴うEDSに対する治療に必要な薬剤として期待されている。

そこで、国内で特発性過眠症に伴うEDSに対する本剤の有効性を検証するため、特発性過眠症患者を対象に、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（CN-801-0306試験）を実施し、その後、引き続き本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するため、CN-801-0306試験を終了した被験者を対象にオープンラベルの長期投与試験（CN-801-0307試験）を実施した。

¹⁾ 米国睡眠医学会. 長時間睡眠を伴う特発性過眠症, 長時間睡眠を伴わない特発性過眠症. In: 睡眠障害国際分類第2版 診断とコードの手引き. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 東京: 医学書院; 2010. p.101-6.

²⁾ 米国睡眠医学会. 特発性過眠症. In: 睡眠障害国際分類第3版. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 東京: ライフ・サイエンス; 2018. p.112-5.

³⁾ Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep. 2007;30(12):1705-11.

(1) 第 III 相試験（治験番号 CN-801-0306）

特発性過眠症に伴う EDS に対する本剤の有効性を検証するため、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を実施した。

主要評価項目である覚醒維持検査（MWT）平均睡眠潜時の最終評価時におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値（LSmean））は、モダフィニル群 3.60 分、プラセボ群-1.42 分で、群間差は 5.02 分（95%信頼区間（CI）：3.26～6.77 分）であり、モダフィニル群ではプラセボ群に比し統計学的に有意な MWT 平均睡眠潜時の延長（ $p < 0.001$, 共分散分析（ANCOVA））が認められ、本剤の有効性が検証された（表 1.8.1-1）。

表 1.8.1-1 最終評価時における MWT 平均睡眠潜時（分）

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

a) 平均値±標準偏差

b) LSmean±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 ANCOVA

副次的評価項目である日本語版エプワース眠気尺度（JESS）合計スコアの最終評価時におけるベースラインからの変化量（LSmean）は、モダフィニル群-7.06 点、プラセボ群-2.05 点で、群間差は-5.01 点（95%CI：-7.23～-2.78 点）であり、モダフィニル群ではプラセボ群に比し統計学的に有意な JESS 合計スコアの減少（ $p < 0.001$, ANCOVA）が認められた。

また、副次的評価項目である全般改善度（CGI-C）が「軽度改善」以上である有効例の割合（有効率）は、最終評価時ではモダフィニル群 72.7%（33 例中 24 例）、プラセボ群 32.4%（37 例中 12 例）であり、CGI-C の有効例の割合はモダフィニル群がプラセボ群に比し有意に高かった（ $p < 0.001$, Fisher's exact test）。

安全性については、モダフィニル投与により 34 例中 20 例（58.8%）に 37 件の有害事象が認められたが、程度は中等度の 1 例（関節脱臼）を除きすべて軽度であり、高度なものはなかった。また、有害事象による重篤例は認められなかったが、過覚醒による中止例が 1 例認められた。これらの有害事象のうち 16 例（47.1%）32 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 37 例中 10 例（27.0%）に 13 件の有害事象が認められ、そのうち 5 例（13.5%）5 件が副作用とされた。

(2) 長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）

特発性過眠症患者に本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するためにオープンラベルでの 52 週間の長期投与試験を実施した。

モダフィニル投与により JESS 合計スコアは投与前 17.38 点（56 例）から 1 週で 10.14 点（57 例）に減少し、以降、52 週時の 8.32 点（47 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、最終評価時は 8.91 点（57 例）であった。また、CGI-C が「軽度改善」以上である有効例の割合（有効率）は、モダフィニル投与により 4 週で 92.7%（55 例中 51 例）、16 週で 92.0%（50 例中 46 例）、28 週で 96.0%（50 例中 48 例）、40 週で 95.9%（49 例中 47 例）、52 週で 100.0%（47 例中 47 例）であり、いずれの評価時期でも 90%以上であった。

安全性については、モダフィニル投与により 57 例中 54 例（94.7%）に 297 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、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、44 例（77.2%）148 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 2 例（3.5%）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 4 例（7.0%）に 5 件認められたが、いずれもモダフィニルの投与中止後に回復又は軽快した。

(3) まとめ

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、モダフィニルは特発性過眠症に伴う EDS に対して、主要評価項目と設定した客観的評価指標である MWT 平均睡眠潜時において、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。副次評価項目と設定した主観的評価指標である JESS 合計スコア及び CGI-C においても、プラセボに比し有意な改善が認められた。安全性に関しては、重篤又は高度な有害事象の発現も認められなかった。

国内で実施したオープンラベルの長期投与試験の結果、モダフィニル 100～300 mg/日の 52 週間投与での特発性過眠症に伴う EDS に対して有効性が示され、安全性においても特に問題となるものはみられなかった。

以上より、モダフィニルの効能・効果に「特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気」を追加し、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
- ・特発性過眠症
- ・持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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。

1.8.2.2 設定根拠

1) 国内での特発性過眠症を対象とした臨床試験成績

(1) 第 III 相試験（治験番号 CN-801-0306）

特発性過眠症患者 71 例を対象と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は、モダフィニル 200 mg 又はプラセボを朝 1 回経口投与とし、投与期間は 3 週間として実施した。

用量については、ナルコレプシー及び持続陽圧呼吸（CPAP）治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者を対象とした海外の臨床試験（「ナルコレプシー」承認時 2.7.6.30 p.252, 「OSAS」承認時 2.7.6.2 p.33）における治験薬投与前の反復睡眠潜時検査（MSLT）の平均睡眠潜時、及び ICSD-2 における特発性過眠症患者の MSLT の平均睡眠潜時（表 1.8.2-1）より、各疾患の眠気の程度は、CPAP 治療中の OSAS、特発性過眠症、ナルコレプシーの順に高くなると推測されること、国内外で承認されているナルコレプシー及び CPAP 治療中の OSAS 患者の臨床推奨用量はいずれも 200 mg/日であり、特発性過眠症患者の臨床用量も他の疾患と同様に 200 mg/日と想定されたことから、1 日 200 mg 朝 1 回と設定した。

表 1.8.2-1 各疾患における MSLT の平均睡眠潜時（分）

対象	引用資料	例数	平均睡眠潜時 (平均値 ± 標準偏差)
ナルコレプシー	C1538a/302/NA/US [「ナルコレプシー」承認時 2.7.6.30 p.252]	256	2.64 ± 2.01 ^a
CPAP 治療中の OSAS	C1538a/402/AP/US/DB [「OSAS」承認時 2.7.6.2 p.33]	157	7.45 ± 4.68 ^a
特発性過眠症	ICSD-2	-	6.2 ± 3.0

a：治験薬投与前

用法については、国内の第 I 相試験（「ナルコレプシー」承認時 2.7.6.1 p.1）において、モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回空腹時と食後投与にて検討した結果、両投与方法で薬物動態に差が認められなかったことから、投与に際して食事の前後は問わないとした。

その結果、モダフィニル群の MWT 平均睡眠潜時（主要評価項目）はプラセボ群に比し有意に延長し（表 1.8.1-1）、本剤の有効性が検証された。主観的指標である JESS 合計スコア（副次的評価項目）においても、プラセボ群に比し有意な改善が認められた。また、安全性で問題となるものはなかった。

(2) 長期投与試験（治験番号 CN-801-0307）

特発性過眠症患者 57 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、治験実施計画書に規定した増量規定、減量規定に従い、100～300 mg の用量範囲で適宜増減した。

用量については、特発性過眠症に対する海外臨床試験におけるモダフィニルの投与状況は 100～400 mg/日であるが、国内の第 I 相試験（「ナルコレプシー」承認時 2.7.6.10 p.53）において忍容性が確認されている 300 mg/日を最大投与量とし、投与量を増減した時の安全性、有効性について検討するため設定した。

用法については、第 III 相試験と同様に、投与に際して食事の前後は問わないとした。

その結果、モダフィニル投与により JESS 合計スコアは 1 週以降 52 週時までベースラインに対してほぼ一定の減少が認められ、最終評価時でも同様の減少が認められた。1 日用量別の検討結果を以下に示す。最終評価時まで 1 日用量を 200 mg で維持された症例の JESS 合計スコアは投与前 16.55 点（20 例）から 1 週で 8.62 点（21 例）に減少し、以降 52 週時の 5.50 点（18 例）までベースラインに対して減少が維持された。一方、初回の投与量変更で 1 日用量を 200 mg から 300 mg へ増量した症例は 18 例あり、JESS 合計スコアは投与前 17.61 点、増量前 14.56 点、増量後 11.89 点と、増量後に 2.67 点の減少がみられた。このように、200 mg の有効性が示されるとともに、200 mg では効果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。

また、初回の投与量変更で有害事象の発現により、1 日用量を 200 mg から 100 mg へ減量かつ減量前後で JESS が評価された 14 例の合計スコアは投与前 18.21 点、減量前 7.71 点、減量後 11.86 点であった。減量前後の差は 4.14 点（95%信頼区間：0.22～8.06 点）であり、減量後に増加がみられたが、ベースラインと減量後の差は -6.36 点（95%信頼区間：-10.62～-2.10 点）であり、減量後はベースラインより JESS の合計スコアが減少した。個別症例でみると、減量後に JESS 合計スコアがベースラインよりも低値であったのは 14 例中 11 例（78.6%）、うち正常と判定される 11 点未満に減少したのは 5 例（35.7%）であった。また、不変又は増加は 3 例（21.4%）であった。このように、有害事象発現により 100 mg へ減量した症例においても JESS 合計スコア変化から有効性が示された。

また、CGI-C が「軽度改善」以上である有効例の割合（有効率）は、モダフィニル投与により 4 週、16 週、28 週、40 週、52 週のいずれの評価時期でも 90%以上であった。

安全性については、モダフィニル投与により 57 例中 54 例（94.7%）に 297 件の有害事象が認められたが、特に問題となる事象は認められなかった。

(3) まとめ

特発性過眠症に伴う 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から、上限を 1 日 300 mg とすることは必要であると考え。その一方で、有害事象等のため、減量が必要な患者については 1 日 100 mg でも JESS 合計スコア変化から有効性が示されている。

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。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

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、Teva社が作成した Company Core Safety Information (CCSI) [M1.6 参照] 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、2011 年 11 月に「持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に伴う日中の過度の眠気」を追加効能として一部変更承認されているため、設定根拠は現行の添付文書（2018 年 9 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
【警告】 本剤の投与は、本剤の適正使用推進策について十分に理解し、あらかじめ登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。	より適切に本剤の適正使用を推進するため、設定した。
【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	
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 全効能共通 本剤の投与は、睡眠障害に関する十分な知識と治療経験を有し、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師が行うこと。 2. ナルコレプシー患者に投与する場合 (1)本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類（ICSD-1、ICSD-2 又は ICSD-3）の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、ナルコレプシーと診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜 PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。 (2)本剤はカタプレキシー等の日中の過度の眠気以外のナルコレプシー症状に対する効果は認められていない。 3. 特発性過眠症患者に投与する場合 本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類（ICSD-1、ICSD-2 又は ICSD-3）の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、特発性過眠症と診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査（終夜 PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。 4. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に投与する場合 (1)本剤の投与は、睡眠時無呼吸症候群の診断・治療に精通した医師と睡眠障害の診断・治療に精通した医師との連携のもとで行うこと。 (2)本剤の適用にあたっては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、CPAP 療法等の気道閉塞に対する治療が3ヵ月以上適切に行われているにもかかわらず、日中の過度の眠気が残存する患者に対し、眠気の原因となる他の疾患との鑑別診断を行った上で投与すること。なお、日中の過度の眠気については、反復睡眠潜時検査（MSLT）等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。 (3)本剤は日中の過度の眠気以外の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状及び気道閉塞に対する効果は認められていない。	1：特発性過眠症の効能追加に伴い、本剤投与時の診断・治療に関する注意喚起を「重要な基本的注意」から「効能・効果に関連する使用上の注意」へ移行し、本剤による治療に関する注意事項を全効能共通の注意事項として記載した。 2, 3：ナルコレプシー及び特発性過眠症は、睡眠障害国際分類（ICSD-1、ICSD-2 又は ICSD-3）の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別する必要があること、本剤の効能であるナルコレプシー及び特発性過眠症に伴う「日中の過度の眠気」については、終夜 PSG 及び MSLT 等の客観的検査で確認する必要があることを注意喚起するため、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項へその旨記載することとした。 4：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に投与する場合の注意事項については、これまで「重要な基本的注意」に記載していた医療連携に関する事項を移行して記載した。

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
<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）	

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) 眠気の程度によっては本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さない可能性があるため、日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行い、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。 (2) 連用により薬物依存が生じるおそれがあるので、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。	

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）			設定根拠
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。	
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。	

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠																								
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、特発性過眠症患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験で、<u>365</u> 例中 <u>222</u> 例 (<u>60.8%</u>) に <u>588</u> 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 <u>84</u> 例 (<u>23.0%</u>)、口渇 <u>42</u> 例 (<u>11.5%</u>)、不眠 <u>30</u> 例 (<u>8.2%</u>)、動悸 <u>23</u> 例 (<u>6.3%</u>)、体重減少 <u>21</u> 例 (<u>5.8%</u>) であった。 外国成績:外国で実施されたナルコレプシー患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験（最大投与量モダフィニル 400 mg/日）で 983 例中 738 例 (75.1%) に <u>2588</u> 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 <u>317</u> 例 (<u>32.2%</u>)、悪心 114 例 (11.6%)、不安 87 例 (8.9%)、不眠 <u>78</u> 例 (<u>7.9%</u>)、めまい <u>78</u> 例 (<u>7.9%</u>)、口渇 <u>70</u> 例 (<u>7.1%</u>)、下痢 62 例 (6.3%)、神経過敏 <u>58</u> 例 (<u>5.9%</u>)、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。 3) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、痒痒感、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。	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。 「副作用（臨床検査値の異常も含む）」の総計については、同一の患者に複数の副作用が発現した場合、1 例とカウントした。また、同一の患者に同じ副作用（医薬品規制用語集日本語版（MedDRA/J）基本語（PT））が複数回発現した場合は、1 件としてカウントした。 「主な副作用」は、MedDRA/J PT を下記のように分類し、同一の患者に同一の分類の副作用が複数回発現した場合は、1 例としてカウントした。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>主な副作用</th><th>MedDRA/J PT (version 22.1)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td><td>頭痛、頭部不快感、片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、緊張性頭痛</td></tr> <tr> <td>口渇</td><td>口渇、口内乾燥</td></tr> <tr> <td>不眠</td><td>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</td></tr> <tr> <td>動悸</td><td>動悸</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>悪心</td></tr> <tr> <td>不安</td><td>不安</td></tr> <tr> <td>めまい</td><td>浮動性めまい、体位性めまい、回転性めまい、平衡障害</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>下痢</td></tr> <tr> <td>神経過敏</td><td>神経過敏、落ち着きのなさ</td></tr> <tr> <td>食欲不振</td><td>食欲減退、過小食</td></tr> <tr> <td>体重減少</td><td>体重減少</td></tr> </tbody> </table>	主な副作用	MedDRA/J PT (version 22.1)	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	口渇	口渇、口内乾燥	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	動悸	動悸	悪心	悪心	不安	不安	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	下痢	下痢	神経過敏	神経過敏、落ち着きのなさ	食欲不振	食欲減退、過小食	体重減少	体重減少
主な副作用	MedDRA/J PT (version 22.1)																								
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																								
口渇	口渇、口内乾燥																								
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																								
動悸	動悸																								
悪心	悪心																								
不安	不安																								
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																								
下痢	下痢																								
神経過敏	神経過敏、落ち着きのなさ																								
食欲不振	食欲減退、過小食																								
体重減少	体重減少																								

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）				設定根拠
(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。				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。
	5%以上	5%未満	頻度不明	
過敏症 ^{注)}	—	発疹，痒痒	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－の増悪，しびれ，神経過敏，振戦，ジスキネジー，不安，うつ状態，躁状態	錯感覚，幻覚，妄想，攻撃性，興奮，思考異常	
循環器	動悸	血圧上昇，頻脈，胸痛	—	
消化器	口渇	食欲不振，胃部不快感，悪心・嘔吐，下痢，便秘，胃炎，腹痛，口内炎，食欲亢進，舌炎，鼓腸	消化不良	
その他	<u>体重減少</u>	鼻咽頭炎，肩こり，発汗，発熱，倦怠感，トリグリセリド上昇，コレステロール上昇，白血球数減少，熱感，耳鳴，体重増加，背部痛，鼻炎，咳嗽，尿臭異常	血管拡張（潮紅），末梢性浮腫	
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（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．]				
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．]				

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
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．〕	

1.8.4 臨床成績について

一部変更承認申請に際し、添付文書の臨床成績の項について検討したところ、ナルコレプシーの記載が閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の記載とは異なっていた。再検討の結果、OSAS の表記が適切であると判断したため、ナルコレプシーの臨床成績の表記を下記のとおり修正し、OSAS の表記と統一した (下線部：修正箇所)。

現行の記載	修正案																																
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、<u>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⁾。</u> MWT による平均睡眠潜時に対する効果 <table><tr><th>投与群</th><th>投与前</th><th>投与後</th><th>前後差 [95%信頼区間]</th><th>前後差の 群間比較 [95%信頼区間]</th></tr><tr><td>プラセボ群 (例数)</td><td>4.66±3.76 (n=50)</td><td>4.00±4.01 (n=48)</td><td>-0.75±2.96 (n=48) [-1.60, 0.11]</td><td rowspan="2">3.28±3.66^{b)} [1.73, 4.83]</td></tr><tr><td>モダフィニル群 (例数)</td><td>4.45±3.25 (n=45)</td><td>6.84±5.44 (n=41)</td><td>2.54±4.35^{a)} (n=41) [1.16, 3.91]</td></tr></table> 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：共分散分析） 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⁾。	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]	1. ナルコレプシー 国内でナルコレプシー患者 95 例を対象に実施した<u>プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、有効性の主要評価項目である覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時の投与前からの変化量は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延長が認められ、副次的な評価項目である日中の過度の眠気（EDS）の回数、総時間及びエプワース眠気尺度（ESS）の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な改善が認められた¹⁶⁾。</u> MWT 平均睡眠潜時の変化 <table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">MWT 平均睡眠潜時^{a)}</th><th rowspan="2">ベースライン からの変化量^{b,c)}</th><th>プラセボとの 対比較^{c)}</th></tr><tr><th>ベース ライン</th><th>最終評価時</th><th>差 [95%信頼区間] p 値</th></tr><tr><td>プラセボ群 (例数)</td><td>4.66±3.76 (n=50)</td><td>4.00±4.01 (n=48)</td><td>-0.72±0.53 (n=48)</td><td>3.22 [1.67, 4.77]</td></tr><tr><td>モダフィニル群 (例数)</td><td>4.45±3.25 (n=45)</td><td>6.84±5.44 (n=41)</td><td>2.50±0.57 (n=41)</td><td><0.001</td></tr></table> a) 平均値±標準偏差（分） b) 最小二乗平均値±標準誤差（分） c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析 また、国内でナルコレプシー患者 63 例を対象に実施した長期投与試験の結果、モダフィニルは日中の過度の眠気（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⁾。	投与群	MWT 平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの 対比較 ^{c)}	ベース ライン	最終評価時	差 [95%信頼区間] p 値	プラセボ群 (例数)	4.66±3.76 (n=50)	4.00±4.01 (n=48)	-0.72±0.53 (n=48)	3.22 [1.67, 4.77]	モダフィニル群 (例数)	4.45±3.25 (n=45)	6.84±5.44 (n=41)	2.50±0.57 (n=41)	<0.001
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]																														
投与群	MWT 平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの 対比較 ^{c)}																													
	ベース ライン	最終評価時		差 [95%信頼区間] p 値																													
プラセボ群 (例数)	4.66±3.76 (n=50)	4.00±4.01 (n=48)	-0.72±0.53 (n=48)	3.22 [1.67, 4.77]																													
モダフィニル群 (例数)	4.45±3.25 (n=45)	6.84±5.44 (n=41)	2.50±0.57 (n=41)	<0.001																													

モディオダール錠 100 mg

第 1 部：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

アルフレッサ ファーマ株式会社

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

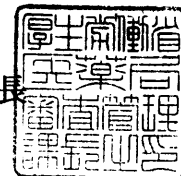
化学名 : 2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide

医薬審発第1335号

平成13年9月3日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長



医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1及び別表2のとおり定めたので、御了知の上、別表3の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、別表2は、本体若しくは遊離体についてr-INNが決定しているもの又はISO規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、JANに収載された物質についてまとめたものである。

13・1・B8

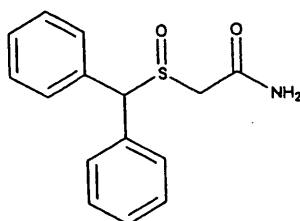
インスリン グラルギン (遺伝子組換え)

Insulin Glargine (Genetical Recombination)

13・1・B9

モダフィニル

Modafinil



モディオダール錠 100 mg

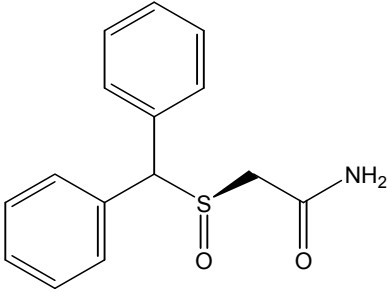
第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.10 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	 及び鏡像異性体														
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														
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．														
劇薬等の指定	第一種向精神薬，劇薬，処方箋医薬品														
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 100 mg 1 錠中モダフィニル 100 mg 含有														
毒性	単回投与毒性 <table border="1"> <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 274 例中 162 例 (59.1%)					
	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					

<変更>

化学名・別名															
構造式															
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 ・特発性過眠症 ・持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群														
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	副作用発現率 365 例中 222 例（60.8%） <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭 痛</td><td>84 例（23.0%）</td></tr> <tr> <td>口 渇</td><td>42 例（11.5%）</td></tr> <tr> <td>不 眠</td><td>30 例（ 8.2%）</td></tr> <tr> <td>動 悸</td><td>23 例（ 6.3%）</td></tr> <tr> <td>体重減少</td><td>21 例（ 5.8%）</td></tr> <tr> <td>食欲不振</td><td>18 例（ 4.9%）</td></tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数（%）	頭 痛	84 例（23.0%）	口 渇	42 例（11.5%）	不 眠	30 例（ 8.2%）	動 悸	23 例（ 6.3%）	体重減少	21 例（ 5.8%）	食欲不振	18 例（ 4.9%）
副作用の種類	例数（%）														
頭 痛	84 例（23.0%）														
口 渇	42 例（11.5%）														
不 眠	30 例（ 8.2%）														
動 悸	23 例（ 6.3%）														
体重減少	21 例（ 5.8%）														
食欲不振	18 例（ 4.9%）														
会 社															

モディオダール錠 100 mg

第 1 部：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

アルフレッサ ファーマ株式会社

第3部 品質に関する文書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書									
	該当なし								
3.3 参考文献									
	該当なし								

第4部 非臨床試験報告書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
	該当なし								
4.2.2 薬物動態試験									
	該当なし								
4.2.3 毒性試験									
	該当なし								
4.3 参考文献									
	該当なし								

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2 全臨床試験一覧表									
			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									
	該当なし								
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									
	該当なし								
5.3.3 薬物動態（PK）試験報告書									
	該当なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
	該当なし								
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									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	[CN-801-0306]	CN-801の第III相臨床試験 ー特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を対象とした二重盲検比較試験ー		20 年 月～ 20 年 月	日本	国内	社内資料	評価
	5.3.5.1-2	[MOD-024]	Double-blind cross-over trial of modafinil versus placebo in Gelineau's syndrome and hypersomnia		19 年～ 19 年	フランス	海外	社内資料	参考
	5.3.5.1-3	Mayer Gら, 2015	Modafinil in treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time - a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Mayer G, Benes H, Young P, Bitterich M, Rodenbeck A.	2009年～ 2011年	ドイツ	海外	J Sleep Res. 2015;24:74-81	参考

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2	5.3.5.2-1	[CN-801-0307]	CN-801の長期投与試験 ー特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を対象としたオープンラベル試験ー 中間結果報告書（28週間投与）		20 年 月～ 20 年 月	日本	国内	社内資料	評価
	5.3.5.2-1-1	[CN-801-0307]	CN-801の長期投与試験 ー特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を対象としたオープンラベル試験ー 治験総括報告書		20 年 月～ 20 年 月	日本	国内	社内資料	評価
	5.3.5.2-2	[MOD-026]	Study of the efficacy and tolerability of modafinil administered long-term at a daily dosage of 200-300 mg in the treatment of Gelineau's syndrome and idiopathic hypersomnia		19 年～ 19 年	フランス	海外	社内資料	参考
	5.3.5.2-3	[MOD-027]	Clinical study of the activity and tolerability of modafinil in patients presenting with narcolepsy or idiopathic hypersomnia		19 年 月～ 19 年	フランス	海外	社内資料	参考
	5.3.5.2-4	[MOD-028]	Study of the effect of modafinil 100 mg tablets in narcolepsy and idiopathic hypersomnia in 319 patients		19 年～ 19 年	フランス	海外	社内資料	参考
	5.3.5.2-5	[E1027]	Report of usage of database 1027-CRL		19 年 月～ 19 年 月	フランス	海外	社内資料	参考
	5.3.5.2-6	Lavault Sら, 2011	Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy	Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard J-L, Lecendreux M, et al.	2007年～ 2010年	フランス	海外	Sleep Medicine. 2011; 12 (6) :550-6	参考

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3	該当なし								
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4	5.3.5.4-1	[CN-0301]	CN-801の第III相臨床試験 ーナルコレプシーに対するプラセボを対照と した二重盲検比較試験ー 治験総括報告書		20 年 月 ~ 20 年 月	日本	国内	社内資料	参考
	5.3.5.4-2	[CN-0302]	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		20 年 月 ~ 20 年 月	日本	国内	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6	5.3.6-1		医薬品再審査資料 (ナルコレプシー) モディオダール錠100 mg	アルフレッサ ファーマ(株)	2007年1月 ~ 2017年1月	日本	国内	社内資料	参考
	5.3.6-2		医薬品再審査資料 (閉塞性睡眠時無呼吸症候群) モディオダール錠100 mg	アルフレッサ ファー マ(株)	2011年11月 ~ 2017年9月	日本	国内	社内資料	参考
	5.3.6-3		Periodic safety update report. Modafinil	Teva Group	20 年 月 ~ 20 年 月	ー	海外	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7	5.3.7-1		有効性評価試験の症例一覧表	アルフレッサ ファーマ(株)	ー	ー	国内	社内資料	ー
	5.3.7-2		有害事象一覧表	アルフレッサ ファーマ(株)	ー	ー	国内	社内資料	ー
	5.3.7-3		重篤な有害事象一覧表	アルフレッサ ファーマ(株)	ー	ー	国内	社内資料	ー
	5.3.7-4		臨床検査値異常変動一覧表	アルフレッサ ファーマ(株)	ー	ー	国内	社内資料	ー
	5.3.7-5		臨床検査値の推移	アルフレッサ ファーマ(株)	ー	ー	国内	社内資料	ー

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.4 参考文献									
5.4	5.4-1	—	特発性過眠症の診断と治療.	田ヶ谷浩邦	—	—	—	睡眠医療. 2008;2:165-70.	—
	5.4-2	—	中枢性過眠症群.	本多真	—	—	—	睡眠医療. 2015;9:139-49.	—
	5.4-3	—	特発性過眠症.	本多真	—	—	—	日本臨床. 2013;71 (Suppl 5):374-9.	—
	5.4-4	—	長時間睡眠を伴う特発性過眠症, 長時間睡眠を伴わない特発性過眠症.	米国睡眠医学会	—	—	—	睡眠障害国際分類第2版 診断とコードの手引き. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 東京: 医学書院; 2010. p.101-6.	—
	5.4-5	—	ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン. http://www.jssr.jp/data/pdf/narcolepsy.pdf	日本睡眠学会	—	—	—		—
	5.4-6	—	Idiopathic hypersomnia.	Billiard M, Dauvilliers Y.	—	—	—	Sleep Med Rev. 2001;5(5):351-60.	—
	5.4-7	—	Idiopathic Hypersomnia.	Bassetti CL, Dauvilliers Y.	—	—	—	Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p.969-79.	—
	5.4-8	—	Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin.	Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al.	—	—	—	Sleep. 2007;30(12):1705-11.	—
	5.4-9	—	医薬品 相談記録(薬機審長 発第 号, 平成 年 月 日).		—	—	—		—

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	5.4-10	—	Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test.	Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al.	—	—	—	Sleep. 2005;28(1):113-21.	—
	5.4-11	—	A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT).	Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, et al.	—	—	—	Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997;103:554-62.	—
	5.4-12	—	日本語版the Epworth Sleepiness Scale (JESS) ～これまで使用されていた多くの「日本語版」との主な差異と改訂～.	福原俊一, 竹上未紗, 鈴鴨よしみ, 陳和夫, 井上雄一, 角谷寛, 他.	—	—	—	日呼吸会誌. 2006;44(11):896-8.	—
	5.4-13	—	健康プロファイル型尺度(SF-36を中心に).	池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 池田俊也編.	—	—	—	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.	—
	5.4-14	—	Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy.	Sangal RB, Mitler MM, Sangal JM.	—	—	—	Clin Neurophysiol. 1999;110:2131-5.	—
	5.4-15	SAHS-M-0201	モダフィニルの脳内ヒスタミン神経系に及ぼす影響.		20 年 月 ~ 20 年 月	日本	国内	社内資料	—

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料 番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	試験 実施期間	試験 実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	5.4-16	SAHS-M-0401	モダフィニルの覚醒促進作用機構に関する研究 その1. 無麻酔ラットにおける覚醒効果への関 与の検討.		20 年 月 ~ 20 年 月	日本	国内	社内資料	—
	5.4-17	—	特発性過眠症.	米国睡眠医学会	—	—	—	睡眠障害国際分類第3版. 日本睡眠学会診断分類委 員会訳. 東京: ライフ・サイ エンス; 2018. p.112-5.	—

提出する資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

4.3 参考文献

第5部 臨床試験報告書のうち、以下の項目

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

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

5.3.3 薬物動態（PK）試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書