

再審査報告書

平成 30 年 3 月 28 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	モディオダール錠 100 mg
有 効 成 分 名	モダフィニル
申 請 者 名	アルフレッサ ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	下記疾患に伴う日中の過度の眠気 ① ナルコレプシー ② 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
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	① 平成 19 年 1 月 26 日 ② 平成 23 年 11 月 25 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② 5 年 10 カ月
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、モディオダール錠 100 mg (以下、「本剤」) について、使用実態下における本剤の有効性及び安全性を把握することを目的に、全例調査方式にて、平成 19 年 3 月から平成 21 年 3 月まで実施され、国内 693 施設から 3,293 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、使用成績調査から継続して本剤を投与されている症例を対象として、本剤を長期使用 (52 週間) した際の有効性・安全性等の情報を収集することを目的とした調査が実施され、平成 23 年 7 月までに 242 例の症例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,293 例から、計 438 例 (初診以降来院のない症例 242 例、重複症例 134 例、XXXXXXXXXX等) を除外した 2,855 例が解析対象とされた。副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 19.6% (560/2,855 例) であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 57.8% (26/45 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用発現率は、神経系障害 8.7% (249 例)、胃腸障害 5.3% (151 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 3.2% (91 例)、精神障害 2.6% (73 例) で、発現した主な副作用は、頭痛 (200 件)、悪心 (84 件)、口渇 (61 件)、動悸 (59 件)、食欲減退 (43 件) であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例において 36 例に 62 件の有害事象が認められ、主な有害事象は、頭痛 (10 件)、口渇 (6 件)、食欲減退 (4 件)、下痢

(3件)であり、安全性解析対象症例と同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、受診区分(入院・外来)、診断名、罹病期間、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギー素因の有無、カタプレキシの有無、ヒト白血球抗原-DR15の抗原の有無、日中の過度の眠気(以下、「EDS」)に対する前治療薬の有無、併用薬の有無、平均1日投与量及び本剤投与日数について検討された。その結果、性別、合併症の有無、アレルギー素因の有無、平均1日投与量及び本剤投与日数における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別について、男女の副作用発現率は、それぞれ16.3%(277/1,702例)及び24.5%(283/1,153例)で、女性で高かった。女性で発現した主な副作用は、頭痛(115件)、悪心(47件)、動悸(35件)、口渇(30件)、食欲減退(26件)であり、男性と同様であった。国内第Ⅲ相試験においても女性の副作用発現率が高く、本調査でも同様な結果であったが、頭痛の有病率や女性における心理的影響等が考えられるものの、女性で副作用発現率が高かった要因の特定は困難であった。

平均1日投与量については、「100mg未満」の症例の副作用発現率(48.9%(22/45例))が、他の平均1日投与量の症例よりも高かった。副作用が発現した場合には本剤が減量されることが多いため、結果として、平均1日投与量が「100mg未満」の症例で副作用発現率が高くなったと考えられる。なお、平均1日投与量及び本剤投与日数の増加に伴って副作用発現率の増加傾向は認められず、安全性上の特段の問題はないと考える。その他の項目についても検討したが、新たな対応が必要となる特段の問題はなかった。

重点調査項目として、甲状腺機能への影響、心・血管系への影響、肝機能低下・肝障害及び精神神経系合併症を有する患者について検討された。

甲状腺機能への影響: 甲状腺機能関連の合併症を有する患者として22例が収集され、うち5例に6件の副作用(頭痛3件等)が認められたが、甲状腺機能に関連する副作用はなかった。また、甲状腺刺激ホルモン(以下、「TSH」)、抗サイログロブリン抗体及び抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が測定されていた症例は、それぞれ246例、123例及び122例であった。副作用として異常値又は異常変動として報告された症例は3例(血中TSH増加2例及び抗甲状腺抗体陽性1例)で、いずれも非重篤な副作用であった。

心・血管系への影響: 心・血管系の合併症を有する患者として157例が収集され、うち31例に37件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇及び悪心(各5件)、頭痛及び不眠症(各3件)であった。合併症の影響が考えられたものは、血圧上昇(4件)、高血圧及び洞性頻脈(各1件)であったが、いずれも本剤投与継続中に回復又は軽快している。また、安全性解析対象症例における心・血管系に関する副作用は71例73件であり、その内訳は、動悸(59件)、血圧上昇(8件)、頻脈(3件)、高血圧(2件)及び洞性頻脈(1件)であった。動悸(2件)以外は非重篤であり、重篤とされた動悸(2件)の転帰については、1件は本剤投与継続中に、もう1件は本剤投与中止後に回復している。なお、心障害又はその既往歴のある患者及び高血圧の患者への投与については、使用上の注意の「慎重投与」の項に記載され注意喚起されている。

肝機能低下・肝障害を有する患者: 肝機能障害を有する患者として209例が収集され、うち51

例に 70 件の副作用が認められた。肝機能低下・肝障害に関連する副作用は 6 例に 6 件（肝機能異常 3 件、肝障害 2 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 件）認められたが、いずれも非重篤かつ軽度であり、肝機能障害を有する患者において症状を悪化させる傾向は特に認められなかった。

精神神経系合併症を有する患者：精神神経系合併症を有する患者として 814 例が収集され、これらの症例で精神神経系副作用が 93 例に 102 件認められた。精神神経系合併症の有無別の精神神経系副作用の発現率は、それぞれ 11.4% (93/814 例) 及び 10.6% (216/2,041 例) であり同程度であった。精神神経系合併症を有する患者で認められた主な精神神経系副作用は、頭痛 (59 件)、不眠症 (7 件) であり、精神神経系合併症を有しない患者と同様であった。なお、精神神経系合併症を有する患者のみに発現した重篤な副作用として、幻覚、健忘、一過性脳虚血発作 (各 1 件) が認められたが、精神神経系については、使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起しており、また、現時点の集積状況から新たな対応は不要であると考えたと申請者は説明した。

使用成績調査で収集された 3,293 例のうち、1,169 例で本剤の投与が中止されているが、そのうち 79 例で投与中止時の依存性調査 (A) が、56 例で投与中止 1 週後の依存性調査 (B) が実施された (表 1、2)。

表 1 本剤中止時点における依存性調査 (A) 結果

質問	非常に	かなり	少し	いいえ	「少し」以上の割合 (%)
A-1 この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか。	0	4	13	62	21.5
A-2 この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか。	0	0	4	75	5.1
A-3 この薬をのむと口数やからだの動きが多くなりますか。	0	2	5	72	8.9
A-4 この薬をのむと気が大きくなりますか。	0	0	4	75	5.1
A-5 この薬をのむと酔っ払ったようなフワフワした気分になりますか。	0	3	4	70	9.1
A-6 この薬がきれる頃いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか。	0	1	8	70	11.4
A-7 この薬をずっとのみ続けたいですか。	1	2	7	68	12.8
A-8 段々、前向きかなくなったようですか。	0	1	5	72	7.7
A-9 この薬をもっと多くのみたいですか。	0	3	4	72	8.9
A-10 この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどありますか。	1	1	1	76	3.9

表 2 本剤中止 1 週後における依存性調査 (B) 結果

質問	非常に	かなり	少し	いいえ	「少し」以上の割合 (%)
B-1 この 1 週間、いらいらして落ち着かなくなりましたか。	0	0	2	54	3.6
B-2 この 1 週間、以前より眠れなくなりましたか。	0	1	1	54	3.6
B-3 この 1 週間、嘔気、嘔吐、手足のふるえ、しびれ、発汗などみられましたか。	0	0	0	56	0.0

B-4	この薬を是非また飲みたいです。	0	3	6	47	16.1
B-5	この1週間、ひきつけがありましたか。	0	0	0	56	0.0
B-6	この1週間、もうろうとしたり、変なものが見えたり、聞こえたりしましたか。	0	0	1	55	1.8

依存性調査の結果について、申請者は、「非常に」及び「かなり」と回答した症例について、担当医師のコメントが得られなかった1例を除いては、いずれの症例も「依存性の可能性はない」との担当医師のコメントが得られていることから、本調査において、依存形成を示す結果は認められず、特段の問題は認められなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計278例（使用理由がナルコレプシー以外の症例：215例（特発性過眠症152例、過眠症22例等）、全般改善度判定が不明又は確認不能の症例：63例）を除いた2,577例が解析対象とされた。有効性の評価は、エプワース眠気尺度（以下、「ESS」）、EDS、覚醒維持検査（以下、「MWT」）の調査結果及び臨床所見等を本剤投与前後で総合的に比較して、担当医師により全般改善度が3区分（有効、無効、判定不能）で評価され、有効の症例割合が有効率とされた。その結果、本調査における有効率は、72.9%（1,878/2,577例）であった。承認時までの国内第Ⅲ相試験では、MWTが主要評価項目とされていたが、本調査においては本剤投与後にMWTが測定された症例が5例のみであり、承認時までの臨床試験との比較は困難であった。なお、本調査の結果について申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験ではCGI（Clinical Global Impression）を実施していないが、米国第Ⅲ相試験でのCGI（「やや改善」以上）は、C1538a/301/NA/US試験の本剤200mg投与群64.2%（プラセボ群37.0%）、C1538a/302/NA/US試験の本剤200mg投与群57.8%（プラセボ群37.5%）で、本調査の有効率72.9%と大きな違いはなく、また、本調査において有効性評価として実施したESSでは、投与前15.0±4.6点（平均±標準偏差）に対し、投与前との差が4週時で-4.6±5.4点、8週時で-5.6±5.6点と、それぞれ5点前後の改善を示しており、EDSについても、投与前2.4±3.7回/日に対し、投与前との差が4週時で-1.3±3.3回/日、8週時で-2.0±4.7回/日と、いずれの時点においても1～2回/日の改善を示していることから、本調査における有効性に特に問題はないと考える。

機構は、有効性解析対象除外例278例のうち、215例が「診断名がナルコレプシー以外」となっていることから、これら適応外使用に対する申請者の対応について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本調査においてナルコレプシー以外に使用された症例については、すべて医薬情報担当者（以下、「MR」）より医師に使用中止を依頼し、いずれの症例も本剤の投与を中止した。本調査終了後、本剤の適正使用推進活動の主なものとして、XX
XXの活動を行っており、これらの適正使用推進活動については今後も継続して実施する予定である。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同様な項目（ただし、診断名を除く）について検討された。その結果、性別、合併症の有無、アレルギー素因の有無、EDSに対する前治療薬の有無、併用薬の有無、平均1日投与量及び本剤投与日数における解析で有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別について、男女の有効率は、それぞれ74.4%（1,147/1,542例）及び70.6%（731/1,035例）であり女性で低かった。有意差が認められた要因は特定できなかったが、疫学調査において男性に比べて女性で元来眠気が強いとの報告（土井由利子, 睡眠障害の疫学, 治療, 2007; 89: 6-10）もあり、このことが本剤の有効率に影響を及ぼした可能性も考えられる。アレルギー素因の有無別の有効率は、それぞれ67.4%（209/310例）及び74.4%（1,526/2,051例）であり、アレルギー素因「あり」症例で低かった（不明216例を除く）。有意差が認められた要因は特定できなかったが、アレルギー素因の主なものはアレルギー性鼻炎で、季節性アレルギー性鼻炎患者では日中の眠気が花粉シーズンに増悪する可能性についての報告（Stuck BA, et al. J Allergy Clin Immunol; 2004: 663-668）や、アレルギー性鼻炎の影響として、睡眠障害が高頻度に存在し、一部は日中の眠気の原因となるとの報告（千葉信太郎, アレルギー性鼻炎（花粉症）と睡眠, 睡眠医療; 2016: 79-86）もあり、アレルギー性鼻炎のようなアレルギー素因のある患者では、素因のない患者と比較して、元来眠気が強い可能性があり、このことが本剤の有効率に影響している可能性が示唆された。その他の項目についても検討したが、特段の問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として79例、有効性解析対象症例として70例が収集された。小児の副作用発現率は21.5%（17/79例）であり、非小児の19.6%（543/2,774例）と同程度であった（不明2例を除く）。小児で発現した主な副作用は、頭痛（9件）で、非小児と同様であり、小児のみに発現した副作用は、過食及び眼部不快感（各1件）で、いずれも非重篤であった。また、小児の有効率は84.3%（59/70例）で、非小児の72.5%（1,817/2,505例）と比較して低くなる傾向は認められなかった（不明2例を除く）。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として137例、有効性解析対象症例とし123例が収集された。高齢者の副作用発現率は14.6%（20/137例）であり、非高齢者の19.9%（540/2,716例）に比べて高くなる傾向は認められなかった（不明2例を除く）。高齢者で発現した主な副作用は、血圧上昇（4件）、浮動性めまい（3件）であった。申請者は、高齢者で発現した主な副作用の血圧上昇、浮動性めまいは、本剤の副作用として知られている事象であり、高齢者のみに発現した副作用として、歩行障害及び一過性脳虚血発作（各1件）が認められたが、いずれも集積例数が

少ないことより、現時点では新たな対応は不要と考えると説明した。また、高齢者の有効率は 69.1% (85/123 例) であり、非高齢者の 73.0% (1,791/2,452 例) と同程度であった (不明 2 例を除く)。

妊産婦：妊産婦への投与症例が 1 例収集された。正常分娩で、母子ともに副作用は認められなかった。また、有効性評価は「有効」であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 14 例、有効性解析対象症例として 12 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 35.7% (5/14 例) 及び 19.5% (479/2,456 例) であり、腎機能障害を有する患者で高かったものの有意差はなかった (不明 385 例を除く)。腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、傾眠 (2 件)、食欲減退、便秘、頬粘膜のあれ、肝機能異常 (各 1 件) であり、いずれも非重篤で特有な副作用の発現は認められなかった。また、腎機能障害の有無別の有効率は、それぞれ 66.7% (8/12 例) 及び 74.0% (1,652/2,232 例) であり、腎機能障害を有する患者でやや低かったものの、有意差はなかった (不明 333 例を除く)。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 209 例、有効性評価対象症例として 190 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 24.4% (51/209 例) 及び 19.1% (436/2,278 例) であり、肝機能障害を有する患者でやや高かったものの、有意差はなかった (不明 368 例を除く)。肝機能障害を有する患者で発現した主な副作用は、頭痛 (11 件)、悪心 (9 件)、動悸 (6 件)、肝機能異常 (肝障害を含む) (5 件)、口渇及び傾眠 (各 4 件)、食欲減退 (3 件) で、重篤な副作用として動悸 (1 件) が認められたが、転帰は回復であった。なお、重篤な肝機能障害を有する患者への投与例はなかった。また、肝機能障害の有無別の有効率は、それぞれ 73.7% (140/190 例) 及び 73.9% (1,531/2,071 例) であり、同程度であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) の概要

使用成績調査の観察期間である 8 週経過時点で本剤が継続投与されている症例の一部について、引き続き 52 週後まで観察する特定使用成績調査が実施された。

3-1 安全性

収集された 242 例から、計 20 例 ()、重複症例 5 例、8 週終了時以降来院のない症例 6 例) を除外した 222 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 13.5% (30/222 例) であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 57.8% (26/45 例) と比較して高くなる傾向は認められず、また、使用成績調査の副作用発現率 19.6% (560/2,855 例) と比較しても高くなる傾向は認められなかった。

発現した主な副作用は、頭痛 (7 件)、口渇 (4 件)、不眠症 (3 件) であり、長期投与に特有な副作用の発現は認められず、重篤な靭帯損傷 (1 件) 以外の副作用は、いずれも非重篤であった。

靱帯損傷については、発現時の状況等の詳細情報が得られず、本剤との因果関係評価は困難であった。なお、当該症例は手術により回復している。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 222 例から、計 33 例（診断名がナルコレプシー以外の症例：32 例（特発性過眠症 22 例、睡眠時無呼吸症候群 5 例等）、全般改善度不明症例：1 例）を除外した 189 例が有効性解析対象症例とされた。本剤投与 26 週後、52 週後の有効率は、それぞれ 64.0%（73/114 例）及び 61.9%（52/84 例）であった。また、最終評価判定時（評価観察期間である 52 週以内で最も日付けの新しい時点）の有効率は 66.1%（125/189 例）であり、使用成績調査の 72.9%（1,878/2,577 例）と比較してやや低かったものの有意差はなかった。26 週後及び 52 週後時点の有効率が、使用成績調査の有効率より低かったことについて、申請者は、評価時点である 26 週後及び 52 週後時点において、患者の来院がなく評価不能の症例が、それぞれ 40 例及び 32 例と多く存在していたことが影響していると考えたと説明した。

本調査における本剤の安全性及び有効性について、申請者は、安全性について特段の問題は認められず、また、本剤の長期使用時の有効率は 66.1%であり、使用成績調査の結果と大きな差はなかったことから、本剤の長期使用時における安全性及び有効性に特段の問題はないと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、27 例 38 件（使用成績調査及び特定使用成績調査から 16 例 22 件、自発報告から 9 例 13 件、その他の調査から 2 例 3 件）で、その内訳は、頭痛、動悸、食欲減退、自殺念慮、うつ病、幻覚及び薬物相互作用（各 2 件）、他の副作用は各 1 件であった。このうち、未知の副作用は 16 例 19 件で、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」として尿閉（1 件）、「生命を脅かすもの」として自殺念慮及びうつ病（各 1 件、同一症例、使用上の注意に記載はあるが、生命を脅かすものであったことから未知事象と判断されている）が報告された。これらの症例について、申請者は以下のように説明した。

尿閉は、うつ病、幻覚を合併する女性において、本剤服用開始 9 日目に発現し、カテーテル留置、薬物治療及び本剤の投与中止により 9 日後に回復した。本剤服用開始後の発現であり、投与中止後の処置により回復していることから、本剤の関与は否定できないが、併用薬の関与も考えられた。また、自殺念慮及びうつ病は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群で本剤を使用した男性において、本剤服用開始 3 日後に発現し、本剤の投与中止及び薬物治療により本剤投与中止 20 日後に回復した。本剤投与開始後に発現し、投与中止後に回復していることから、本剤の関与は否定できないと考えられた。症例集積数も少なく、自殺念慮及びうつ病については使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に自殺念慮等の精神症状に関する記載をしていることから、現時点での新たな対応は不要と考えるが、今後も同様な情報の収集に努める。その他の未知の副作用についても

検討した結果、安全性に関する特段の問題は認められなかったため、現時点で新たな安全対策上の措置は必要ないと判断した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると思われる副作用症例が3例3件報告された。1例目は、デュロキセチン塩酸塩と本剤を同時に開始した患者において、投与8時間後より大量の発汗と筋肉痛とともに、多弁・易刺激性を認め、デュロキセチン塩酸塩中止、その後本剤を減量し回復した症例、2例目は、本剤投与開始から約6カ月後にトラゾドン塩酸塩の投与を開始し、その後、アナフィラキシー（蕁疹）を発現し、トラゾドン塩酸塩の投与中止後に回復した症例、3例目は、本剤投与中、ドスレピン塩酸塩を服用開始後に不安・焦燥感が出現し、ドスレピン塩酸塩を中止することにより回復した症例であった。申請者は、いずれも本剤との因果関係は否定できないものの、それぞれの薬物に対する薬物相互作用の集積は各1例であり、それ以降に同様の集積はないことから、現時点で新たな安全対策上の措置は必要ないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成28年5月時点で、フランス、英国、米国などを含め37カ国で承認されている。再審査期間中に、海外における措置9件が機構に報告された。

①	2007年8月に、米国におけるモダフィニルの添付文書が改訂され、【WARNING】の項に皮膚粘膜眼症候群を含む重篤な発疹に関する記載が追加された。
②	2007年から2008年にかけて、米国、カナダ、英国において、各国の企業が、皮膚粘膜眼症候群、過敏反応等の重篤な発疹及び精神症状に関する注意喚起を目的とした医療機関宛ての文書を作成し配布した。
③	米国食品医薬品局（FDA）が2007年9月に発行した「Drug Safety News Letter」に、モダフィニル及びアルモダフィニルに関連した皮膚反応についての注意に関する情報が掲載された。
④	豪州保健省薬品・医薬品行政局（以下、「TGA」）は、モダフィニルに関連した皮膚反応及び精神病性反応についての注意喚起を2008年12月発行の「Australian Adverse Drug Reactions Bulletin」に掲載した。
⑤	欧州医薬品庁（EMA）は、2010年7月22日付けで、モダフィニルはナルコレプシーに伴う眠気を治療するためにのみ使用されるべきであるという、モダフィニル含有医薬品の使用制限を勧告した。また、重篤な皮膚反応発症リスクは、成人よりも小児の方が高いと思われることから、小児に投与すべきではないこと、管理不良の中等度から高度の高血圧の患者と不整脈のある患者において、本剤の使用は禁忌

	であることを注意喚起するよう勧告した。
⑥	米国において、モダフィニルで治療された主に小児患者における重篤な発疹などの過敏反応リスクについて医療関係者へ通知することを目的としたリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）が2010年10月に発行された。
⑦	TGA は、ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気のある患者及び閉塞性睡眠時無呼吸患者ではベネフィットがリスクを上回ったこと、並びに過敏症症候群、精神障害、心血管疾患及び心電図検査の推奨、小児・青年への使用に関する注意喚起を製品情報に追記したことを2011年10月発行の「Medicines Safety Update」に掲載し、医療従事者に対して注意を促した。
⑧	ニュージーランド規制当局の Medsafe は、ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気のある患者及び閉塞性睡眠時無呼吸患者ではベネフィットがリスクを上回ったこと、並びに過敏症症候群、精神障害、心血管疾患及び心電図検査の推奨、依存性に関する注意喚起を製品情報に追記したことを2011年12月発行の「Prescriber Update」に掲載し、医療従事者に対して注意を促した。
⑨	英国の医薬品・医療製品規制庁（MHRA）は、セルフメディケーションへの度重なる警告にもかかわらず、モダフィニルやリタリンなどの処方箋医薬品の誤用が依然として蔓延していることから、2016年9月に新社会人や大学生に処方箋医薬品をオンラインで購入することの危険性について警告を行った。

これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

精神症状、精神病性反応等の精神障害に対する対応については、平成20年9月に、使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状に関する記載をしており対応済みである。また、これら9件の措置報告を踏まえ、使用上の注意の改訂等の安全確保措置の必要性について検討した結果、企業中核データシート（CCDS）との整合、米国におけるREMSの作成等を考慮し、平成23年8月に、使用上の注意の「重大な副作用」の項に、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、薬剤性過敏症症候群、ショック、アナフィラキシーを追記し注意喚起を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に、安全性に関する研究報告及び有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上