

精神神経用剤

劇薬
向精神薬
処方せん医薬品^注

モディオダール[®]錠100mg

(モダフィニル錠)

MODIODAL[®] Tablets 100mg

承認番号	21900AMZ00005000
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年3月
国際誕生	1994年9月



注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に記載

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

モディオダール錠100mg			
成分・含量	1錠中モダフィニル100mg		
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム		
性状	白色のカプセル形の素錠(割線付き)		
外形	表	裏	側面
			
大きさ	長径: 12.6mm	短径: 5.5mm	厚さ: 3.7mm
質量	0.25g		
識別コード	NF152		

【効能・効果】

ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際診断分類(ICSD)などの診断基準に基づいてナルコレプシーと確定診断された患者を対象とすること。
- (2) 本剤はカタプレキシー等の日中の過度の眠気以外のナルコレプシー症状に対する効果は認められていない。

【用法・用量】

通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心障害又はその既往歴のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のある患者[症状を悪化させるおそれがある(「2.重要な基本的注意」の項参照)。]
- (4) てんかん又はその既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者[高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがあるため、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) 眠気の程度によっては本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さない可能性があるため、日中の眠気等の臨床症状について観察を十分に行い、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
- (2) 連用により薬物依存が生じるおそれがあるため、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、特に薬物依存、アルコール依存等の既往歴のある患者には慎重に投与すること(動物実験(サル)より、精神依存の形成が示唆された)。
- (3) うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のない患者においても、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合は本剤の投与中止を考慮すること。

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臨床試験で、108例中83例(76.9%)に283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32例(29.6%)、口渇28例(25.9%)、不眠15例(13.9%)、動悸10例(9.3%)、食欲不振8例(7.4%)、胃部不快感7例(6.5%)、発疹6例(5.6%)であった。

外国成績: 米国で実施された臨床試験(最大投与量モダフィニル400mg/日)で847例中551例(65.1%)に1613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253例(29.9%)、悪心81例(9.6%)、神経過敏77例(9.1%)、口渇52例(6.1%)、不安45例(5.3%)、下痢43例(5.1%)であった。

(1) 重大な副作用

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑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) 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	痒痒	血管浮腫
肝 臓	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇	Al-Pの上昇
精神神経系	頭痛、不眠	いらいら感、めまい、傾眠、カタプレキシーの増悪、しびれ、神経過敏、ジスキネジー、振戦、不安	錯感覚、躁状態、幻覚、妄想、攻撃性
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、食欲亢進、鼓腸	—
その他	—	発汗、発熱、鼻咽頭炎、トリグリセリド上昇、倦怠感、肩こり、コレステロール上昇、耳鳴、白血球数減少、熱感、背部痛	血管拡張(潮紅)

注)発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ウサギの生殖発生毒性試験の高用量群(180mg/kg/日)において胎児に眼瞼開裂、前・後肢の内側転回、指の癒合が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において、モダフィニルが乳汁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、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。

外国のナルコレプシー以外の疾患を対象とした臨床試験において、2例の過量投与例が報告されている。モダフィニル4000、4500mgをいずれも1回服用後に「不眠、興奮、激越、循環動態パラメータの上昇」が認められたが、これらは致命的でなく、いずれも回復した。

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：

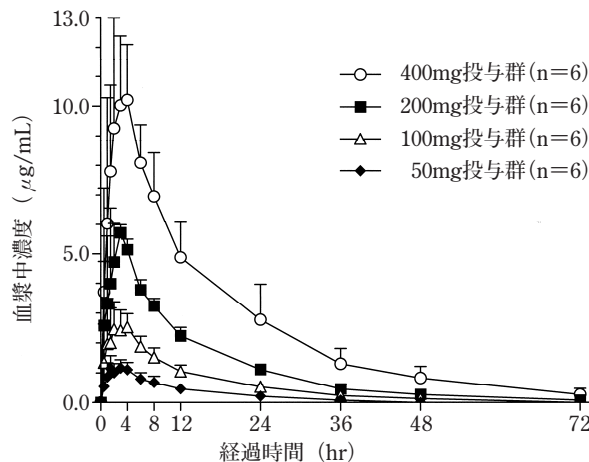
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

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



未変化体(ラセミ体)の平均血漿中濃度 (平均値±標準偏差)

単回投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ(n=6)

投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
50	1.49±0.28	2.2±1.4	9.92±3.24	16.95±5.28
100	3.20±0.56	1.9±1.4	11.77±2.22	40.34±9.58
200	6.19±0.87	2.5±0.8	13.39±3.12	83.75±11.59
400	10.53±2.30	3.0±0.9	14.78±2.76	191.39±61.93

平均値±標準偏差

〔注〕本剤の承認された1日最大投与量は300mgである。〕

(2) 反復投与²⁾

健康成人男子18例にモダフィニル100、200及び300mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与4日目に定常状態に達した。また、未変化体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}に用量直線性が認められた。

反復投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ(n=6)

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

—：算出せず、平均値±標準偏差

(3) 食事の影響³⁾

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

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

食事条件	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
空腹時	5.16±1.42	2.4±0.9	14.27±3.07	69.78±20.05
食後	5.10±0.82	2.9±1.1	14.86±2.43	75.00±17.16

平均値±標準偏差

2. 分布(たん白結合率)⁴⁾

ヒト血漿たん白結合率は約60%であり、主にアルブミンと結合する。モダフィニル200mg/日投与により定常状態に達した後の血清を用いたex vivo試験において、モダフィニル

はワルファリン、ジアゼパム及びプロプラノロールのたん白結合に影響を及ぼさなかった。

3.代謝・排泄⁵⁾

モダフィニルは加水分解による脱アミド化、S酸化、水酸化及びグルクロン酸抱合を通して代謝される。未変化体として排泄される量は投与量の10%未満である。

健康成人男子6例(外国人)に、¹⁴C-モダフィニル200mgを単回経口投与したとき、投与量の約80%が投与11日までの尿中に排泄された。糞中では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⁶⁾

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

単回投与時の血漿中未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
t-test、非高齢男子との比較、*：p<0.05

5.腎機能障害患者における薬物動態⁷⁾

腎機能障害患者10例(平均クレアチニンクリアランス：16.6mL/min)にモダフィニル200mgを単回経口投与したとき、健康成人男子に比し、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに変化はなかったが、不活性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⁸⁾

肝機能障害患者9例にモダフィニル200mgを8日間経口投与したとき、健康成人男子に比し、未変化体のC_{max}、AUC_{0-∞}が有意に増加した。主たる代謝物であるモダフィニルアシッドは、健康成人男子に比し、投与1日目にC_{max}、AUC₀₋₁₂の有意な低下、T_{max}の有意な延長が認められたが、投与8日目では差は認められなかった。(外国人でのデータ)

7.薬物相互作用

・メチルフェニデート塩酸塩：

健康成人男子を対象としたモダフィニル(200mg)とメチルフェニデート塩酸塩(40mg)の単回経口投与による併用試験の結果、モダフィニルのT_{max}が約1時間延長した以外、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかった⁹⁾。

(外国人でのデータ)

・クロミプラミン：

健康成人男子を対象にモダフィニル(200mg/日)を3日間投与し、その1日目にクロミプラミン(50mg)を単回併用したところ、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかったが、CYP2D6が欠損したナルコレプシー患者1例でクロミプラミン及び代謝物デスメチルクロミプラミン血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。これは、クロミプラミンの主たる代謝経路はCYP2D6で、副次的な代謝経路はCYP2C19によるN-脱メチル化であり、CYP2D6の欠損者ではCYP2C19によるクロミプラミンの代謝の寄与が大きくなる。モダフィニルの併用投与によりCYP2C19が阻害され、その結果として血漿中クロミプラミン及びその活性代謝物が上昇したと考えられる^{10,11)}。(外国人でのデータ)

・エチ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200mg/日を7日間、その後400mg/日を21日間経口投与した結果、エチルエストラジオールの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¹²⁾。(外国人でのデータ)

・シクロスポリン：

臓器移植を受け、シクロスポリン服用中の41歳の女性にモダフィニル200mg/日を1ヵ月間経口投与した結果、CYP3A4の基質であるシクロスポリン血中濃度が50%低下した¹³⁾。(外国人でのデータ)

8.薬物代謝酵素¹⁴⁾

- ・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】

国内13施設でナルコレプシー患者95例を対象に実施した二重盲検群間比較試験の結果、モダフィニルは有効性の主要評価項目である覚醒維持検査(MWT)による平均睡眠潜時、副次的な評価項目である日中の過度の眠気(EDS)の回数、総時間及びエプワース眠気尺度(ESS)の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¹⁵⁾。

MWTによる平均睡眠潜時に対する効果

投与群	投与前	投与後	前後差 [95%信頼区間]	前後差の 群間比較 [95%信頼区間]
プラセボ群 (例数)	4.66±3.76 (n=50)	4.00±4.01 (n=48)	-0.75±2.96 (n=48) [-1.60, 0.11]	3.28±3.66 ^{b)} [1.73, 4.83]
モダフィニル群 (例数)	4.45±3.25 (n=45)	6.84±5.44 (n=41)	2.54±4.35 ^{a)} (n=41) [1.16, 3.91]	

平均値±標準偏差(分)

a)p<0.001 vs 投与前(検定：paired t-test)

b)p<0.001 vs プラセボ群(検定：ANCOVA)

また、国内6施設でナルコレプシー患者63例を対象に実施した長期投与試験の結果、モダフィニルは日中の過度の眠気(EDS)の回数、総時間及びエプワース眠気尺度(ESS)の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¹⁶⁾。

【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¹⁷⁾、GABAの遊離抑制作用¹⁸⁻²⁰⁾及びヒスタミン遊離作用^{21,22)}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²³⁾、ドパミントランスポーターに対する親和性(Ki=2.05 μM)²⁴⁾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²⁰⁾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

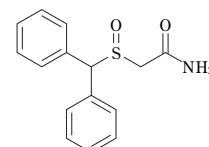
- (1) 過眠症モデルであるナルコレプシー犬にモダフィニル5、10mg/kgを静脈投与したとき、用量の増加に伴い覚醒時間が延長した²⁵⁾。
- (2) 雄ラットにモダフィニル30、100、300mg/kgを腹腔内投与したとき、用量の増加に伴って覚醒時間が延長した。また、作用消失時に代償性のノンレム睡眠は認められなかった²⁶⁾。
- (3) 睡眠時呼吸障害モデル犬にモダフィニル10mg/kgを静脈内投与したとき、総睡眠時間は短縮し、覚醒時間が延長した。また、睡眠潜時が有意に延長した²⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：モダフィニル(Modafinil)

化学名：(RS)-2-(Diphenylmethylsulfinyl)acetamide

構造式：



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)、100錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) Cephalon, Inc.：反復経口投与時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 5) 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)
- 6) Wong, YN. et al.：J. Clin. Pharmacol. 39, 281 (1999)
- 7) 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)
- 8) Moachon, G. et al.：Can. J. Physiol. Pharmacol. 72, Abst P12.2.36 (1994)
- 9) Wong, YN. et al.：J. Clin. Pharmacol. 38, 276 (1998)
- 10) Cephalon, Inc.：クロミプラミン併用時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 11) Groezinger, M. et al.：Clin. Neuropharmacol. 21, 127 (1998)
- 12) Robertson, Jr P. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 71, 46 (2002)
- 13) Le Cacheux, P. et al.：Presse Med. 26, 466 (1997)
- 14) Robertson, P. et al.：Drug Metab. Dispos. 28, 664 (2000)
- 15) 井上 雄一他：睡眠医療 1, 85 (2007)
- 16) アルフレッサ ファーマ(株)：ナルコレプシーを対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験に関する資料(社内資料)
- 17) Lin, JS. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 14128 (1996)
- 18) Tanganelli, S. et al.：Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 345, 461 (1992)
- 19) Ferraro, L. et al.：Neurosci. Lett. 220, 5 (1996)
- 20) Ferraro, L. et al.：Eur. J. Pharmacol. 306, 33 (1996)
- 21) Ishizuka, T. et al.：Neurosci. Lett. 339, 143 (2003)
- 22) Ishizuka, T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 578, 209 (2008)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) Shelton, J. et al.：Sleep 18, 817 (1995)
- 26) Edgar, DM. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 283, 757 (1997)
- 27) Panckeri, KA. et al.：Sleep 19, 626 (1996)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

＊【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は厚生労働省告示第76号(平成22年3月5日付)に基づき、投薬は1回30日分を限度とされています。

alfresa
製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

提携  Cephalon

®登録商標