

モディオダール[®]錠適正使用ガイド

この適正使用ガイドは、「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」の患者の日中の過度の眠気に対してモディオダール[®]錠100mgを適正にご使用いただくために、各適応疾患の説明、診断手順、モディオダール[®]錠100mgの副作用やその対策について解説したものです。最新の製品電子添文と併せて本ガイドを熟読の上、本剤をご使用ください。

精神神経用剤
モダフィニル錠

薬価基準収載

モディオダール[®]錠100mg MODIODAL[®] Tablets 100mg

劇薬、向精神薬(第一種)、処方箋医薬品^(注)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【効能又は効果】

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

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

1. 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。[5.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「注意事項等情報」等につきましては、巻末のDrug Informationをご参照ください。

目次

1. はじめに.....	4
2. 適正使用.....	5
1) モディオダール適正使用委員会及びその関連組織.....	5
2) 登録手順.....	6
3) 流通管理.....	6
3. ナルコレプシーとは.....	8
1) 病態生理及び症状.....	8
2) 疫学.....	8
3) 診断.....	8
4. 特発性過眠症とは.....	10
1) 病態生理及び症状.....	10
2) 疫学.....	10
3) 診断.....	11
5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)とは.....	12
1) 病態生理及び症状.....	12
2) 疫学.....	13
3) 診断.....	13
4) 治療方法.....	14
5-1. 残遺眠気について.....	16
1) 定義.....	16
2) 病因.....	16
3) 疫学.....	16
4) 診断.....	17

6. モディオダール®錠の処方に際して	18
1)ナルコレプシー・特発性過眠症	18
2)過眠症の確定診断フロー	19
3)閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)	20
4)残遺眠気の診断手順	22
5)医療連携.....	23
7. モディオダール®錠による治療方針	24
1)効能又は効果, 用法及び用量.....	24
2)患者選択に関する注意	26
3)本剤による治療に関する注意	27
4)副作用と対策	28
5)患者に説明すべき事項	35
8. 参考文献	38
参考資料	
睡眠日誌.....	40
日本語版エプワース眠気尺度(JESS)	41

Drug Information

1. はじめに

モディオダール錠（以下、「本剤」）の有効成分であるモダフィニルは、フランスLafon社（現在、Teva Pharmaceuticals Europe BV）で見出された覚醒促進作用を有する薬剤です。国内では、2007年に「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」の治療薬として発売されて以来、同疾患治療の第一選択薬¹⁾として用いられています。2011年には、「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」の効能又は効果が追加され、この度2020年に、「特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気」の効能又は効果が追加されました。

本剤は、2007年の発売当初より厚生労働省から厳格な適正使用の推進を強く求められていました。今回の「特発性過眠症」の適応症追加時の厚生労働大臣の承認条件及び令和2年2月21日付厚生労働省・課長通知*により、さらに厳格な適正使用を図るよう指示があり、本剤の適正使用の基準を変更することとなりました。

本「適正使用ガイド」は、「ナルコレプシー」、「特発性過眠症」、「閉塞性睡眠時無呼吸症候群（以下、「OSAS」）」について解説し、各疾患の確定診断の概略を示すとともに、本剤を安全にご使用いただくための情報を提供することにより、本剤の適正使用を徹底することを目的に作成したものです。

*令和2年2月21日付薬生総発0221第1号、薬生薬審発0221第5号、薬生安発0221第1号、薬生監麻発0221第1号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知

【本剤使用にあたってのお願い事項】

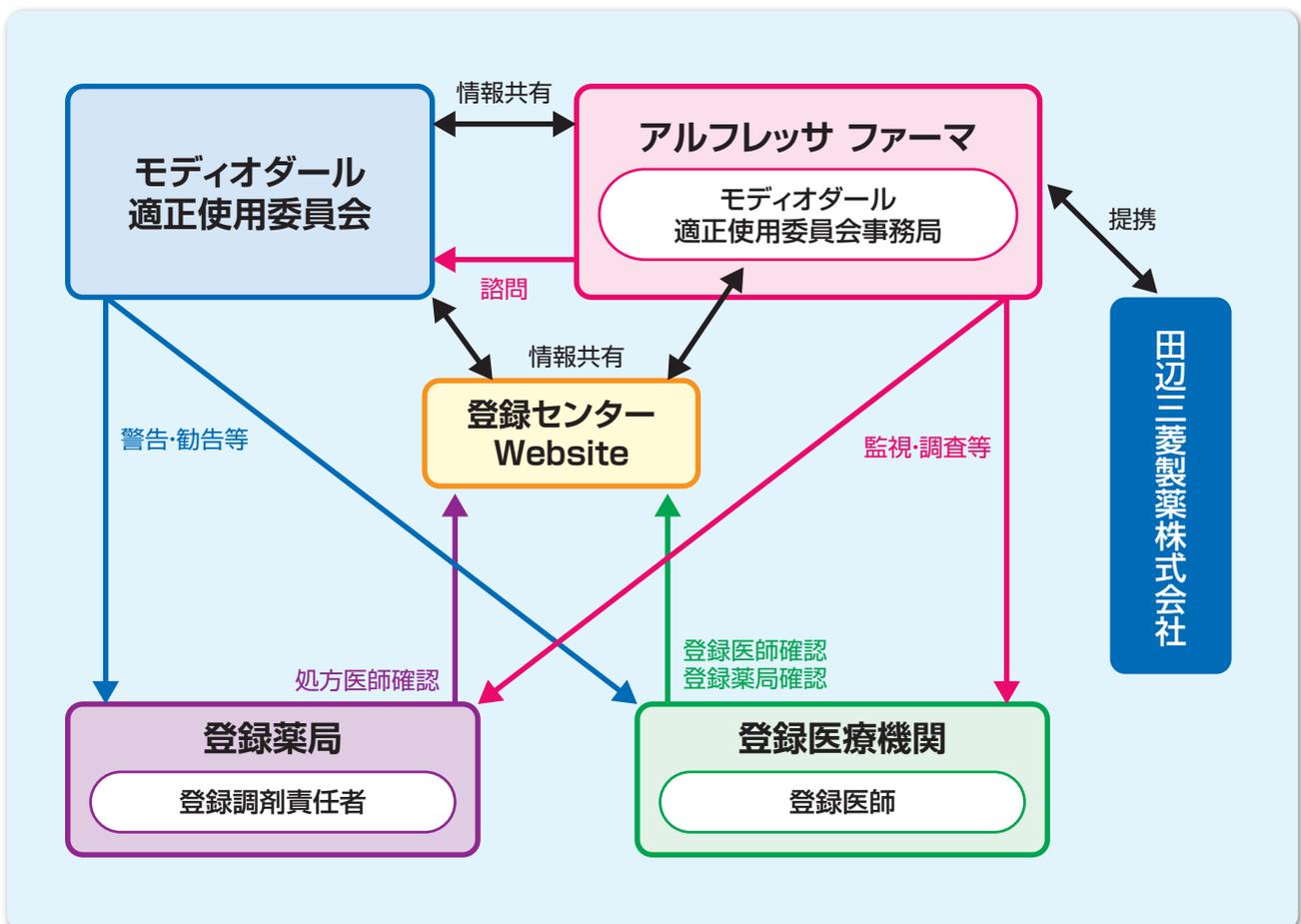
- 本「適正使用ガイド」に基づき、終夜睡眠ポリグラフ検査（以下、「終夜PSG」）や反復睡眠潜時検査（以下、「MSLT」）等の客観的試験による眠気の評価を考慮し、他の睡眠障害や眠気の原因となる他の疾患が除外された患者にご使用ください。
- 本剤の処方・調剤は、事前に登録センターに登録された医師・医療機関（登録医師・登録医療機関）、登録された調剤責任者（登録調剤責任者）が在籍する登録薬局でなければできません。
- 鑑別診断に際して、睡眠を専門とされていない先生におかれましては、総合的睡眠医療機関へ患者を紹介し、睡眠関連疾患及び本剤による治療方法に精通した医師と連携の上、適切に診断された患者にご使用ください。（総合的睡眠医療機関とは日本睡眠学会専門医療機関A型及びそれに準ずる施設を指します）
- 患者には適切な睡眠を確保するようご指導ください。また、眠気の状態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ご注意ください。
- OSASに対して使用する場合はCPAP療法等による治療が適切に行われていることや、合併症の状態を定期的にご確認ください。
- 患者向け資材「モディオダール®錠を服用される方へ」を用いて、患者に本剤の使用方法や副作用等をご説明ください。

2. 適正使用

本剤の適応症であるナルコレプシー、特発性過眠症及びOSASに伴う日中の過度の眠気の診断・治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスクを十分に管理できる医師（確定診断を行う医師・確定診断後の治療を行う処方医師）をあらかじめ登録し、また、本剤の購入・調剤に際して薬物依存を含む本剤のリスクを十分に管理できる医師・医療機関及び薬局・調剤責任者についてあらかじめ登録し、登録医師・登録医療機関及び登録調剤責任者の在籍する登録薬局（院内薬局を含む）のみが本剤の処方・調剤ができるようにすることで適正な使用及び流通を確保します。さらに、アルフレッサ ファーマ及び提携企業は、原則、登録医師を訪問し、納入実績に応じた処方状況の確認・納入量の監視とともに不適正使用情報の収集を行うことにより、本剤の適正使用を推進します。

1) モディオダール適正使用委員会及びその関連組織

アルフレッサ ファーマは社外の有識者からなるモディオダール適正使用委員会を設立し、Website上に公開されている適正使用基準に従った使用について管理・監督を行います。また社内にモディオダール適正使用委員会事務局を設置し、適正使用、適正な流通管理にかかわる監視などの業務を実施します。医師・医療機関及び薬局・調剤責任者の登録については、登録センターを設置し、その業務を実施します。アルフレッサ ファーマは、医師等に対する警告、登録取消等、重大な措置が必要と判断した場合は、モディオダール適正使用委員会に諮問します。監視等の過程で適正使用基準の不遵守等が判明した場合は、モディオダール適正使用委員会の判断により、警告・勧告等の措置がなされ、是正されない場合には登録取消も含めた処置の決定がなされます。登録取消となった場合は以後本剤の処方・調剤を行っていただくことができなくなります。



2. 適正使用

2) 登録手順

登録希望者は下記のURLからWebsiteにて申請を行います。

<https://www.modiodal-tekiseishiyou.jp/> あるいは、

- ①アルフレッサ ファーマのホームページトップ画面より「医療従事者のみなさまへ」をクリック



- ②表示されたページの下部にあるバナーよりアクセスすることができます。



詳細な登録手順についてはWebsite上のマニュアルあるいは運用手順をご参照ください。

▶登録の流れ



3) 流通管理

処方から調剤までの流れ

1. 登録医師は、登録薬局をWebsiteで検索することができ、患者から要望があった場合等には、その情報を患者に伝えることができます。インターネットが使用できない場合は、登録センターに電話で確認することもできます。
2. 処方箋を受取った登録薬局は、調剤の都度、処方医師が登録医療機関の登録医師であるかをWebsiteで確認します。インターネットが使用できない場合は、登録センターへ電話で確認することもできます。
3. 電話による問い合わせの場合は、登録センターより登録済み電話番号へ折返し電話で回答します。
4. 登録薬局は、処方医師が登録医療機関の登録医師でなかった場合は調剤を断り、その旨を処方医師に連絡し、同時にモディオダール適正使用委員会事務局にも連絡します。
5. モディオダール適正使用委員会事務局は、アルフレッサ ファーマ及び提携企業と連携し、当該未登録医師に対し、本剤の適正使用活動について説明を行い、必要に応じて登録依頼を行います。

発注から納品までの流れ（2020年9月1日以降の初回発注について）

1. 医薬品卸売販売業者は、薬局から初めて本剤の発注があった場合、当該薬局が登録されていること、ならびに処方医師の氏名及び所属医療機関が登録されていることを登録センターにFAXで確認します。また、以前に確認された登録医療機関又は登録薬局の登録情報に変更があった場合も同様に、FAXで再確認を行います。
2. 登録センターは確認後、当該薬局への納入可否を医薬品卸売販売業者にFAXで回答し、同時にモディオダール適正使用委員会事務局にも連絡します。
3. 医薬品卸売販売業者は、登録医師・登録医療機関・登録薬局でない場合又は以前に確認された登録医療機関もしくは登録薬局の登録情報に変更があった場合は納品を行わず、その理由を当該薬局に連絡します。
4. モディオダール適正使用委員会事務局は、アルフレッサ ファーマ及び提携企業と連携し、当該未登録薬局に対し、本剤の適正使用活動について説明を行い、必要に応じて登録依頼を行います。

〈返品手順について〉

1. 医師や調剤責任者の登録が削除となった等の理由により本剤の処方・調剤を行わなくなった旨の連絡が登録センターにあった場合や、担当MRが今後本剤を処方・調剤しないという意思表示を受けその旨を登録センターに連絡した場合は、登録センターからモディオダール適正使用委員会事務局に連絡します。
また、モディオダール適正使用委員会が登録医師・登録薬局の登録取消（一時停止を含む）・納入停止の判断を行った場合は、その旨をモディオダール適正使用委員会事務局に連絡します。モディオダール適正使用委員会事務局は、登録センターに在庫の有無の確認を依頼し、その報告を受けます。
2. モディオダール適正使用委員会事務局は、アルフレッサ ファーマ及び提携企業と連携し、医薬品卸売販売業者に返品対応依頼を行います。
3. 医薬品卸売販売業者は登録薬局の本剤の在庫について、必要に応じて返品処理を行います。

3. ナルコレプシーとは

ナルコレプシーとは、耐えがたい、日中の過度の眠気（以下、EDS）や居眠りを基本症状とする中枢性過眠症の代表的な疾患です¹⁾。

1) 病態生理及び症状

ナルコレプシーの原因は覚醒・睡眠を制御するオレキシン神経細胞の脱落であることが知られています。オレキシン（ヒポクレチン）神経は脳内モノアミンやヒスタミン、アセチルコリン神経系の起始核に密な投射を送り、それらの神経伝達物質の働きを調節して睡眠覚醒や摂食、エネルギー代謝に関与しています。ナルコレプシーでは、オレキシン産生細胞が消失することでこれらの機能のバランスに不均衡が生じ、過眠症状やレム睡眠関連症状、睡眠の分断化が出現すると考えられています²⁾。

ナルコレプシーの基本症状はEDSと居眠りです。ナルコレプシーの居眠りは、5～15分程度で自然に目覚めることが多く、居眠りの後は一時的にリフレッシュしますが、数時間すると再度眠気に襲われることを繰り返します。EDS以外には、笑ったり怒ったりなどの強い情動の動きに伴って突然出現する両側性の抗重力筋の脱力（情動脱力発作）、睡眠麻痺（金縛り）、入眠時幻覚などの症状を伴うことがあります¹⁾。

2) 疫学

情動脱力発作を伴うナルコレプシーは米国と西欧諸国人口の0.02～0.18%で認められます。イスラエルでは有病率が低いと報告され、日本ではやや高い（0.16～0.18%）可能性があります。男性でも女性でも認められますが、男性の有病率の方が若干高いとされています³⁾。

情動脱力発作を伴わないナルコレプシーは、外来受診ナルコレプシー患者の15～25%に相当します。地域住民を対象とした研究では、より高い割合（36%）であることが示唆されています⁴⁾。

3) 診断

睡眠障害国際分類第3版（以下、ICSD-3）^{3,4)}及び睡眠障害国際分類第2版（以下、ICSD-2）⁵⁻⁷⁾によるナルコレプシーの診断基準を表1に示します。

日本睡眠学会では、「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」を作成し、その中で、ナルコレプシーの診断にはICSD-2の使用を推奨しています²⁾。ICSD-2では「情動脱力発作を伴うナルコレプシー」、「情動脱力発作を伴わないナルコレプシー」、「身体疾患によるナルコレプシー」、「ナルコレプシー、特定不能なもの」に分類されており、「情動脱力発作を伴わないナルコレプシー」では、終夜PSGとMSLTの実施が不可欠となります。また、「情動脱力発作を伴うナルコレプシー」についても、他の過眠疾患の合併や鑑別の必要性を考慮すると、問診によって聴取された情動脱力発作の有無によらず、終夜PSGとMSLTは積極的に実施すべきとされています。

表1. ICSD-3^{3,4)} 及びICSD-2⁵⁻⁷⁾ によるナルコレプシーの診断基準

ICSD-3 ^{3,4)}	ICSD-2 ⁵⁻⁷⁾
<p>ナルコレプシー タイプ1 (基準AとBを満たす)</p> <p>A. 耐えがたい睡眠要求や日中に眠り込んでしまうことが毎日、少なくとも3カ月間続く。</p> <p>B. 以下のうち、最低1つが存在する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 情動脱力発作があり、標準的な方法に従って実施された反復睡眠潜時検査 (MSLT) において、平均睡眠潜時が8分以下、かつ2回以上の睡眠開始時レム睡眠期 (入眠時レム睡眠期、SOREMP) が認められる。前夜の睡眠ポリグラフ記録でSOREMP (入眠から15分以内) があれば、MSLTにおける1回のSOREMPの代替としてよい。 2. 免疫反応性によって測定される脳脊髄液 (CSF) 中のオレキシンA (ヒポクレチン-1) 濃度が110 pg/mL以下であるか、あるいは同一の標準化された測定によって得られる健常群の平均値の1/3未満である。 	<p>情動脱力発作を伴うナルコレプシー</p> <p>A. 患者が、最低でも3カ月の間、ほとんど毎日、過度の日中の眠気が生じると訴える。</p> <p>B. 感情によって引き起こされる、急激で一過性の筋緊張喪失エピソードで定義される、情動脱力発作の明確な既往歴がある。</p> <p>C. 情動脱力発作を伴うナルコレプシーの診断は、可能な場合はいつでも、夜間睡眠ポリグラフ後にMSLTを実施して確認すべきである。検査前の晩に十分な夜間睡眠 (最低6時間) をとった後には、MSLT上の平均睡眠潜時は8分以下で、複数回のSOREMPが観察される。あるいは、髄液中のオレキシン値が110 pg/mL以下、つまり正常コントロール群平均値の1/3である。</p> <p>D. この過眠症は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。</p>
<p>ナルコレプシー タイプ2 (基準A～Eを満たす)</p> <p>A. 耐えがたい睡眠要求や日中に眠り込んでしまうことが毎日、少なくとも3カ月間続く。</p> <p>B. 標準的な方法に従って実施された反復睡眠潜時検査 (MSLT) において、平均睡眠潜時が8分以下、かつ2回以上の睡眠開始時レム睡眠期 (入眠時レム睡眠期、SOREMP) が認められる。前夜の睡眠ポリグラフ記録でSOREMP (入眠から15分以内) があれば、MSLTにおける1回分のSOREMPの代替としてよい。</p> <p>C. 情動脱力発作が存在しない。</p> <p>D. 脳脊髄液 (CSF) 中のオレキシンA (ヒポクレチン-1) 濃度が測定されていない、あるいは免疫反応性によって測定されるCSFオレキシンA濃度が110pg/mLを超える、または健常群について同一の標準化された測定によって得られる平均値の1/3を超える。</p> <p>E. 他の原因、例えば睡眠不足症候群、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)、睡眠・覚醒相後退障害 (DSWPD)、あるいは薬物または物質やその離脱の影響では、過眠症状やMSLT所見をよく説明できない。</p>	<p>情動脱力発作を伴わないナルコレプシー</p> <p>A. 患者が、最低でも3カ月の間、ほとんど毎日、昼間の強い眠気が生じると訴える。</p> <p>B. 典型的な情動脱力発作は認められない。ただし、不確かな、または非定型性の情動脱力発作様のエピソードが報告されることがある。</p> <p>C. 情動脱力発作を伴わないナルコレプシーの診断は、夜間睡眠ポリグラフ検査後にMSLTを実施して確認しなければならない。情動脱力発作を伴わないナルコレプシーでは、検査の前の晩に十分な夜間睡眠 (最低6時間) をとった後には、MSLT上平均睡眠潜時が8分以下で、複数回のSOREMPが認められる。</p> <p>D. この過眠症は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。</p> <p>身体疾患によるナルコレプシー</p> <p>A. 患者が、最低でも3カ月の間、ほとんど毎日、昼間に強い眠気が生じると訴える。</p> <p>B. 以下のうち1つが認められる。</p> <ol style="list-style-type: none"> i) 情動によって引き起こされる、急激で一過性の筋緊張喪失 (筋脱力感) エピソードと定義される、情動脱力発作の明確な既往歴が認められる。 ii) 情動脱力発作が認められない場合、またはきわめて不定型性の場合には、検査前に夜間睡眠が十分であっても (最低6時間)、患者の日常的な睡眠時間の睡眠ポリグラフ検査後のMSLTで複数回のSOREMPを伴う、8分未満の平均睡眠潜時が確認されなければならない。 iii) 患者が昏睡状態でなければ、髄液中のオレキシン値は110 pg/mL未満 (正常コントロール群の30%) である。 <p>C. 顕著な基礎身体疾患や神経疾患で日中の眠気が説明できる。</p> <p>D. この過眠症は、他の睡眠障害、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。</p>

4. 特発性過眠症とは

特発性過眠症は、日中の眠気が主要症状ですが、眠気の性質がナルコレプシーとは異なり、日中の眠気や居眠りが長時間続く、居眠り後や朝の起床時もリフレッシュせず寝ぼけの状態がしばらく持続する（睡眠酩酊）、といった特徴を示します¹⁾。

1) 病態生理及び症状

中枢性過眠症の代表的な疾患であるナルコレプシーの病態が‘覚醒中枢の機能低下に伴う覚醒維持の障害’と考えられているのに対し、特発性過眠症の病態は、脳の恒常性維持に必要な量を超えて覚醒中にも睡眠中枢が活動する‘睡眠中枢の過活動に伴うノンレム睡眠の過剰発現’が病態であると考えられています⁸⁾。

ICSD-2の診断分類における「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」は、絶えずかなり強い眠気・ぼんやり感が続き、居眠り/昼寝をしても爽快感がなく、毎晩の睡眠時間が延長し、朝や昼寝の後に起きるのが辛い状態がみられ、睡眠酩酊を呈することが多いです。毎晩の睡眠時間が最低10時間（典型的には12～14時間）延長し、睡眠中にトイレや空腹で覚醒することはほとんどありません。また、片頭痛様の頭痛、起立性低血圧（立ちくらみ）、体温調節異常（冷え症や、手足が冷えて白くなるレイノー症状）など自律神経症状の不全が考えられる随伴症状が認められる場合が多いです⁹⁾。

一方、「長時間睡眠を伴わない特発性過眠症」は、日中かなり強い眠気を感じ、居眠り/昼寝をしても一般に爽快感が伴わないとされています。夜間睡眠や1日の総睡眠時間は正常か、やや長め（10時間未満）で、「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」と同様に睡眠中にトイレや空腹で覚醒することはほとんどありません。朝や昼寝の後に起きるのが辛い状態になり、睡眠酩酊を呈することもあります。また片頭痛様の頭痛、起立性低血圧（立ちくらみ）、体温調節異常（冷え症や、手足が冷えて白くなるレイノー症状）など自律神経症状の不全が考えられる随伴症状が認められることもあります¹⁰⁾。

2) 疫学

国内外において、特発性過眠症は疾患の希少性から一般人口に対する有病率は不明¹¹⁾ですが、公表文献等に基づく海外、国内における特発性過眠症の患者数について以下に示します。

過眠を主訴に睡眠障害外来を受診する症例数を比較した報告は、ナルコレプシーの10～69%と様々ですが⁸⁾、ICSD-2の診断分類である「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」の典型例にしぼると、ナルコレプシーの2.0～4.1%であり¹²⁾、換算すると、頻度は人口100万人に対し50人程度と推測されます¹³⁾。一方、「長時間睡眠を伴わない特発性過眠症」の有病率については、MSLTの平均睡眠潜時8分以下という条件をはずすと、ナルコレプシーの6割程度、平均睡眠潜時の条件を加えると4割程度とされます。また女性が多いと報告されています¹²⁾。

3) 診断

ICSD-3¹¹⁾ 及びICSD-2^{9,10)} による特発性過眠症の診断基準をそれぞれ表2に示します。

表2. ICSD-3¹¹⁾ 及びICSD-2^{9,10)} による特発性過眠症の診断基準

ICSD-3 ¹¹⁾	ICSD-2 ^{9,10)}
<p>特発性過眠症 (基準A~Fを満たす)</p> <p>A. 耐えがたい睡眠要求や日中に眠り込んでしまうことが毎日、少なくとも3カ月間続く。</p> <p>B. 情動脱力発作が存在しない。</p> <p>C. 標準的な方法に従って実施された反復睡眠潜時検査 (MSLT) において、睡眠開始時レム睡眠期 (入眠時レム睡眠期, SOREMP) が2回未満であること、もし前夜の睡眠ポリグラフ記録におけるレム睡眠潜時が15分以下である場合には、SOREMPが存在しないこと。</p> <p>D. 以下のうち最低ひとつが存在する。</p> <ol style="list-style-type: none"> MSLTで平均睡眠潜時が8分以下である。 24時間の総睡眠時間が660分以上である (典型的には12時間から14時間)。これは (慢性的な睡眠不足を補正した後に行われる) 24時間睡眠ポリグラフ検査、あるいは睡眠日誌記載と併せて行う手首でのアクチグラフ検査 (少なくとも7日間以上、時間制限なしで睡眠をとらせて平均する) によって確認される。 <p>E. 睡眠不足症候群を除外する (もし必要と判断されれば、夜間の臥床時間を増やすよう十分に試みても、眠気の改善がないことを確認する。夜間の臥床時間は、少なくとも1週間の手首でのアクチグラフ検査で確認することが望ましい)。</p> <p>F. 本疾患の過眠症状やMSLT所見は、その他の睡眠障害、身体疾患や精神疾患、薬物または物質の使用ではよく説明できない。</p>	<p>長期間睡眠を伴う特発性過眠症</p> <p>A. 患者が、最低でも3カ月の間、ほとんど毎日、昼間に強い眠気が生じると訴える。</p> <p>B. 患者に、面接、アクチグラフ、または睡眠日誌で記録される夜間睡眠の延長 (10時間以上) が認められる。朝、または昼寝の後に起き上がるのがほとんどいつも困難である。</p> <p>C. 夜間睡眠ポリグラフ検査で、日中の眠気の他の原因が除外されている。</p> <p>D. 睡眠ポリグラフ検査で、短い睡眠潜時と、主要睡眠時間の10時間以上の延長が確認される。</p> <p>E. 夜間睡眠ポリグラフ検査後にMSLTを行うと、8分未満の平均睡眠潜時が認められ、SOREMPが2回記録されることはない。長時間睡眠を伴う特発性過眠症の平均睡眠潜時は6.2±3.0分であることが確認されている。</p> <p>F. この過眠症は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。</p> <p>長時間睡眠を伴わない特発性過眠症</p> <p>A. 患者が、最低でも3カ月の間、ほとんど毎日、日中に強い眠気が生じると訴える。</p> <p>B. 患者の夜間睡眠は正常 (6時間以上だが10時間未満) で、面接、アクチグラフ、または睡眠日誌で確認される。</p> <p>C. 夜間睡眠ポリグラフ検査で、日中の眠気の他の原因が除外されている。</p> <p>D. 睡眠ポリグラフ検査で確認される主要睡眠時間は正常である (6時間以上だが10時間未満)。</p> <p>E. 終夜睡眠ポリグラフ検査後のMSLTで8分未満の平均睡眠潜時が確認され、SOREMPが2回未満である。特発性過眠症の平均睡眠潜時は6.2±3.0分であることが確認されている。</p> <p>F. この過眠症は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。</p>

特発性過眠症には特異的な症状や検査所見がないため²⁾、過眠症状を呈する他の疾患を注意深く除外することが求められていることから、臨床的判断に加え、終夜PSGとMSLTの実施が不可欠となります。なお、ICSD-3では特発性過眠症における病的眠気の判定法として、MSLTでの入眠傾向 (睡眠潜時8分以下) だけでなく、24時間PSGでの総睡眠時間遷延 (11時間以上) でも行えることになりました。ただし、その際でも睡眠開始時レム睡眠期 (以下、「SOREMP」) が2回未満であることの確認が必要なため、終夜PSGとMSLTは必須となります。

5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) とは

OSASは、睡眠中に上気道の完全あるいは部分的な閉塞のために、10秒以上の無呼吸あるいは低呼吸が繰り返し引き起こされる病態です¹⁴⁾。

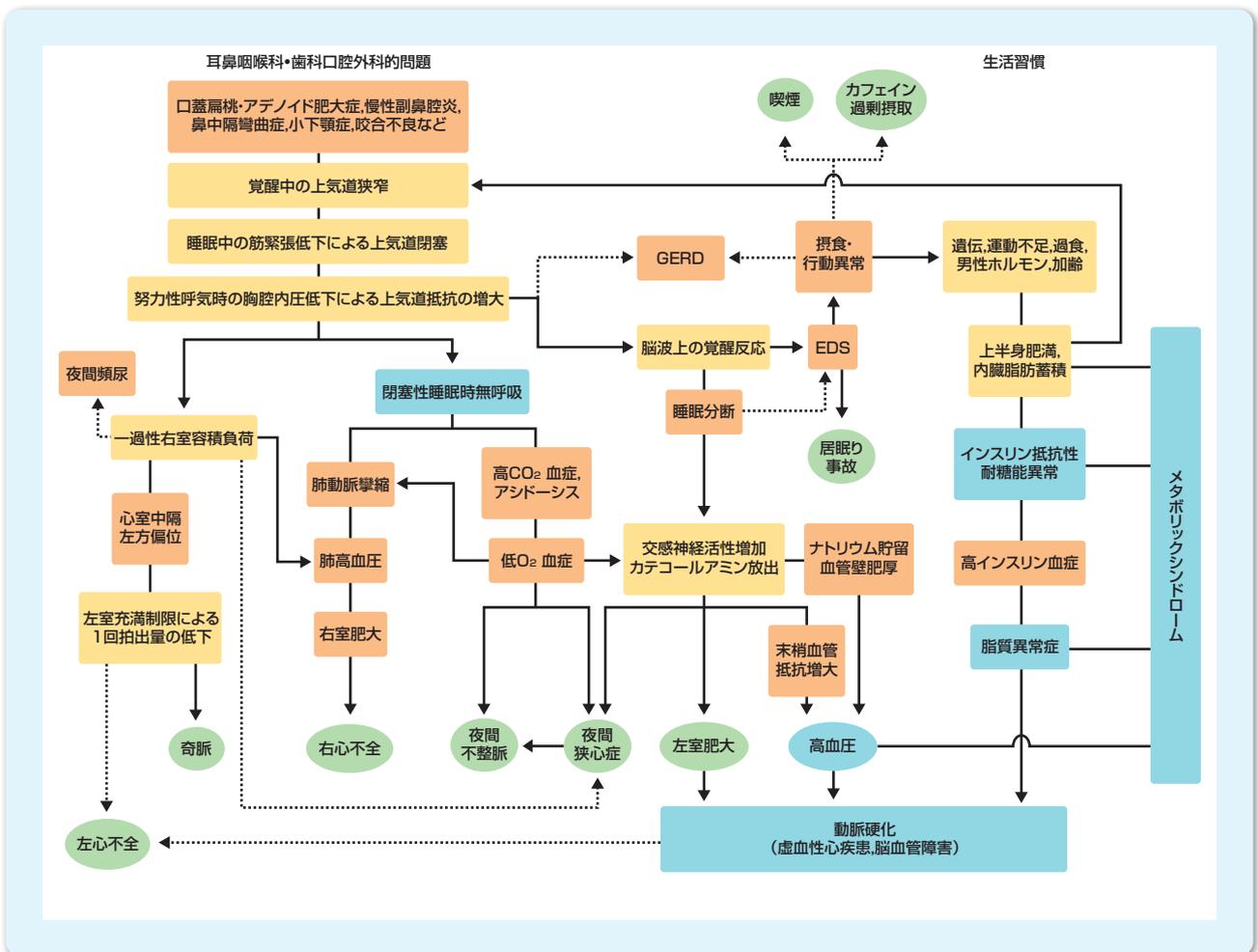
1) 病態生理及び症状

OSASの基本的な病態は、小顎や扁桃肥大又は肥満等の原因により上気道が狭小化することを基盤とし、睡眠により上気道の開大を維持する筋力が低下すると、上気道径がより狭くなり、吸気時にフローリミテーション（呼吸による陰圧の増大に比し、気流量が制限される現象）と胸腔内圧の陰圧の増大が起こり、ついには上気道が閉塞することが原因となります。無呼吸中の過大な呼吸努力と呼吸再開のための覚醒反応が頻回に繰り返される結果、夜間睡眠の質的低下が生じ、昼間に眠気が起こります（図1）。

OSASは、有病率が高く（中高年でさらに増加）、ありふれた病気であるのに、本人の自覚が乏しい場合が多く、居眠り運転事故の元凶となっています。EDSのため、喫煙習慣やカフェイン過剰摂取、運動不足等の生活習慣の悪循環にもつながりやすいです。

さらにOSASは、高血圧やメタボリックシンドロームの基礎疾患であり、動脈硬化性心血管病や心不全の危険因子にもなっています。

図1. 睡眠時無呼吸症候群の病態生理¹⁵⁾



2) 疫学

海外では、Youngら¹⁶⁾の3,513人の成人を対象にした調査によると、無呼吸・低呼吸指数〔以下、AHI（睡眠1時間あたりの無呼吸と低呼吸の合計回数）〕が5以上の睡眠呼吸障害（以下、SDB）は男性の24%、女性の9%に認められ、そのうちEDSを伴うOSASは男性で4%、女性で2%であることが報告されています。

国内では、粥川ら¹⁷⁾の地域住民1,199人の成人を対象とした調査によると、習慣性いびきに過眠や不眠などの睡眠障害を伴うOSASハイリスク群が5.9%（男性11.2%、女性2%）に認められ、この調査結果から日本人全人口の1.7%（男性3.3%、女性0.5%）がOSASに罹患していると推定されています。しかし、最近になり、Nakayama-Ashidaら¹⁸⁾の男性就労者322人（20～50歳代）を対象とした簡易循環呼吸モニターを用いた調査の結果、呼吸障害指数（以下、RDI）が15以上の中等症及び重症のSDBは22.3%であることが報告され、従来の日本人の推定値（1.7%）よりも高い可能性があることが示唆されています。

3) 診断

ICSD-3¹⁹⁾及びICSD-2^{20,21)}によるOSASの診断基準をそれぞれ表3に示します。

表3. ICSD-3¹⁹⁾及びICSD-2^{20,21)}によるOSASの診断基準

ICSD-3 ¹⁹⁾	ICSD-2 ^{20,21)}
<p>閉塞性睡眠時無呼吸症候群, 成人 (診断基準 [AとB] またはCで基準を満たす)</p> <p>A. 以下の最低1つが存在する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 患者は眠気、非回復性の睡眠、疲労感、あるいは不眠の症状を訴える。 患者は呼吸停止、喘ぎ、あるいは窒息感とともに目覚める。 ベッドパートナーや他の観察者が患者の睡眠中に習慣性いびき、呼吸の中断、あるいはその両方を報告する。 患者が高血圧、気分障害、認知機能障害、冠動脈疾患、脳卒中、うっ血性心不全、心房細動、あるいは2型糖尿病と診断されている。 <p>B. 睡眠ポリグラフ検査 (PSG)、あるいは検査施設外睡眠検査 (OCST) で以下を認める。</p> <ol style="list-style-type: none"> PSGでは睡眠1時間当たり、OCSTでは記録時間1時間当たり、5回以上の閉塞性優位な呼吸事象（閉塞性あるいは混合性無呼吸、低呼吸や呼吸努力関連覚醒反応 [RERA]）が認められる。 <p>または</p> <p>C. 睡眠ポリグラフ検査、あるいは検査施設外睡眠検査で以下を認める。</p> <ol style="list-style-type: none"> PSGでは睡眠1時間当たり、OCSTでは記録時間1時間当たり、15回以上の閉塞性優位な呼吸事象（無呼吸、低呼吸やRERA）が認められる。 	<p>成人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (AとBとD, またはCとDで基準を満たす)</p> <p>A. 以下のうち少なくとも1つ以上が該当する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 患者が、覚醒中の非意図的睡眠エピソード、日中の眠気、爽快感のない睡眠、疲労感、または不眠を訴える。 患者が、呼吸停止、喘ぎ、または窒息感で覚醒する。 ベッドパートナーが、患者の睡眠中の大きないびき、呼吸中断、またはその両方を報告する。 <p>B. 睡眠ポリグラフ検査記録で以下のものが認められる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 睡眠1時間当たり5回以上の呼吸事象（無呼吸、低呼吸、またはRERA） 各呼吸事象のすべて、または一部における呼吸努力のエビデンス (RERAは、食道内圧測定で確認するのが最も好ましい) <p>または</p> <p>C. 睡眠ポリグラフ検査記録で以下のものが認められる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 睡眠1時間当たり15回以上の呼吸事象（無呼吸、低呼吸、またはRERA） 各呼吸事象のすべて、または一部における呼吸努力のエビデンス (RERAは、食道内圧測定で確認するのが最も好ましい) <p>D. この睡眠障害は、現在知られている他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、薬物使用、または物質使用障害で説明できない。</p>

5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)とは

ICSD-3では新たな診断基準として検査施設外睡眠検査(OCST)が認められましたが、日本睡眠学会は「声明:睡眠ポリグラフ検査の重要性について」²²⁾において、睡眠障害の確定診断には終夜PSGが必須と提言しています。

一方、国内の「成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン」(2005年)²³⁾では、「EDSもしくは閉塞型無呼吸に起因する様々な症候のいくつかを伴い、かつAHIが5以上」とする米国睡眠医学会(以下、AASM, 1999年)の提唱する基準を採用しています。

4) 治療方法

治療の本質は、患者の自覚症状を和らげると同時に、最終的には生命予後を改善することにあります。最近報告された一般住民を対象とした前向きコホート研究²⁴⁾では、非OSAS患者と比較し、RDIが15以上のOSAS患者で有意に死亡率が増加することが示されています。また同様の前向き研究であるWisconsin Sleep Cohortの追跡調査²⁵⁾では、眠気の有無にかかわらずAHIが30以上のOSAS患者は非OSAS患者と比較して死亡率が高いことが示されており、AHIが30以上に対しては、自覚症状の有無にかかわらず治療を行うべきとしています²⁶⁾。

①生活指導

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

②持続陽圧呼吸(CPAP)療法

OSASの重症度によってその治療法は異なりますが、重症度の基準にはAHIを用い、AHIが5以上15未満が「軽症」、15以上30未満が「中等症」、30以上が「重症」と判定されます²³⁾。国内では、AHIが20以上の中等症又は重症の患者にCPAP治療の保険適用が認められており、中等症以上のOSASの標準的な治療法となっています。

CPAP治療は、睡眠時に鼻に装着したマスクを介して気道内に陽圧の空気を送り込むことにより、吸気運動を補助して呼吸を確保する方法です。CPAP治療により、ほとんどの症例で無呼吸が改善し、眠気等の症状が消失します。ただし、CPAP治療は対症療法であるため、継続治療が必要となります。なお、CPAP治療により心機能改善や心拍数減少等の効果が報告されています²⁷⁾。

③口腔内装置(OA)

OSAS患者の中には、CPAP治療の保険適用基準(AHI 20以上)を満たさない、鼻閉等でCPAPが使用できない、又は患者が不快感等によりCPAP治療を拒否する等の理由により、CPAPが使用できない場合があります。このような患者に対して、通常は口腔内装置(以下、OA)が適用されます。OAは口腔内に器具を装着し、物理的に下顎又は舌を前方に移動させ、上気道を拡大させることにより睡眠時の無呼吸・低呼吸を改善するものであり、保険適用が認められています。適用対象は軽症又は中等症のOSASとされ、その有効性は確立しています²⁸⁾。

④外科的治療

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

⑤薬物治療

睡眠時無呼吸症候群の薬物治療として、国内では換気量の増大作用を有するアセタゾラミド錠が承認されています。モディオダール錠は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群のCPAP治療中のEDS（残遺眠気）に対して用いられます。

5-1. 残遺眠気について

1) 定義

『残遺眠気』とは

OSAS患者において、CPAP療法等の治療により睡眠中の無呼吸・低呼吸が改善しているにもかかわらず残る眠気のうち、眠気の原因となる状態・疾患やその他の睡眠障害では説明できない眠気

OSAS患者の中には、これまでに述べたCPAP療法等の上気道閉塞に対する治療によって睡眠中の無呼吸・低呼吸が改善しているにもかかわらず、眠気を訴える患者が存在します。このような眠気の原因としては睡眠不足、身体疾患、薬物・薬剤等の原因が考えられるほか、概日リズム睡眠障害、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害、ナルコレプシー等の睡眠障害を併発している可能性があります。このような眠気の原因や睡眠障害では説明できない眠気を本ガイドでは『残遺眠気』と定義します。

2) 病因

残遺眠気の発現には、低酸素血症に基づく神経障害や、サイトカインの関与も考えられていますが、その病態に関する結論を得るためには、まだ時間がかかると考えられています²⁹⁾。なお、AASMのタスクフォースでは、OSASに伴うEDSは、睡眠の分断によるものと考えられるが繰り返される低酸素血症とも関連している可能性がある³⁰⁾と報告しています。

3) 疫学

Guilleminaultら³¹⁾による調査では、このような残遺眠気を訴える患者はOSASに対する治療を必要とする患者の約5%であると報告されています。また、林田ら³²⁾のCPAP治療中のOSAS患者976例を対象とした検討では、平均4時間以上のCPAP使用にもかかわらず、エプワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale, 以下, ESS) が11点以上であった症例は56例 (5.7%) でした。この56例には、自覚的な睡眠不足があった症例、ナルコレプシー、周期性四肢運動障害、不眠症、器質性過眠症、概日リズム睡眠障害等の合併症を有する症例が含まれており、これらの合併症のない残遺眠気を有する患者は23例 (2.4%) と報告されています。現在、OSAS患者でCPAP治療を受けている患者が15万人存在するとの報告³³⁾から、CPAPによる治療にもかかわらず残遺眠気を有する患者数は、国内において約3,600人と推測されます。

4) 診断

現在、国内ではOSASの診断と治療のガイドラインとしては、睡眠呼吸障害研究会が編集した「成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン」²³⁾、厚生労働省精神・神経疾患委託費による「睡眠障害医療における政策医療ネットワーク構築のための医療機関連携のガイドライン作成に関する研究」班（平成17年～19年）が作成した「睡眠呼吸障害の診断・治療・連携ガイドライン」³⁴⁾及び日本循環器学会などの合同研究班が作成した「循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン」²⁶⁾が公表されていますが、CPAP療法等で適切に治療されているにもかかわらず眠気が残存する場合の診断手順に言及しているのは「睡眠呼吸障害の診断・治療・連携ガイドライン」（以下、本ガイドライン）のみです。そこで本ガイドラインでは、本ガイドラインに準じて「残遺眠気」の診断手順を定めました。また、過眠症の鑑別診断については、本ガイドラインと同じ研究班が作成した「過眠症の診断・治療・連携ガイドライン」³⁵⁾を参考にして記載するとともに、医療連携についても言及しています。

CPAP療法等で適切に治療されているにもかかわらず患者が眠気〔日本語版エプワース眠気尺度（Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale, JESS）で11点以上を目安とする〕を訴える理由として、睡眠不足、身体疾患、薬物・薬剤等の原因が考えられるほか、概日リズム睡眠障害、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害、ナルコレプシー等の睡眠障害の併発が考えられます。それぞれの症状や併発疾患を適切に鑑別し、それぞれに応じた治療を行うべきであり、これらの眠気の原因が否定された場合のみ「残遺眠気」として、治療を行うべきです。

6. モディオダール[®]錠の処方の際して

1) ナルコレプシー・特発性過眠症

ナルコレプシー、特発性過眠症に伴うEDSに対して本剤を処方する際には、少なくとも次の点(①～⑤)にご留意ください。確定診断にあたっては、主観的な眠気の訴え(JESS)、睡眠日誌の活用、終夜PSGデータでの評価、MSLT等による客観的な眠気の評価等の多面的な評価が必要なため、総合的睡眠医療機関での診断をお願いします。

- ① 患者がEDSを訴えていること (JESS 11点以上を目安)
- ② 睡眠日誌により患者は必要な睡眠時間をとっており、問題となる睡眠習慣がないことが確認できること
- ③ 過眠が他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用又は物質使用障害で説明できないこと
- ④ 終夜PSGにより周期性四肢運動障害や睡眠呼吸障害が除外されていること
- ⑤ MSLTで平均睡眠潜時が8分以下であること

① 眠気の評価

眠気の評価は、患者の訴えに基づき、JESSで11点以上を目安としてください。

② 睡眠時間・睡眠習慣の確認

睡眠日誌により、問題となるような睡眠習慣(睡眠不足、極端な朝型・夜型)がないことを確認してください。睡眠日誌は以後の鑑別診断のためにも必要であり、2週間以上の記録が有用です。

③ 他の睡眠障害、眠気の原因となる疾患・状態の確認

- ・身体疾患あるいは薬剤・薬物による過眠症状
- ・睡眠不足、長時間睡眠者、行動起因性睡眠不足症候群
- ・概日リズム睡眠障害
- ・レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害

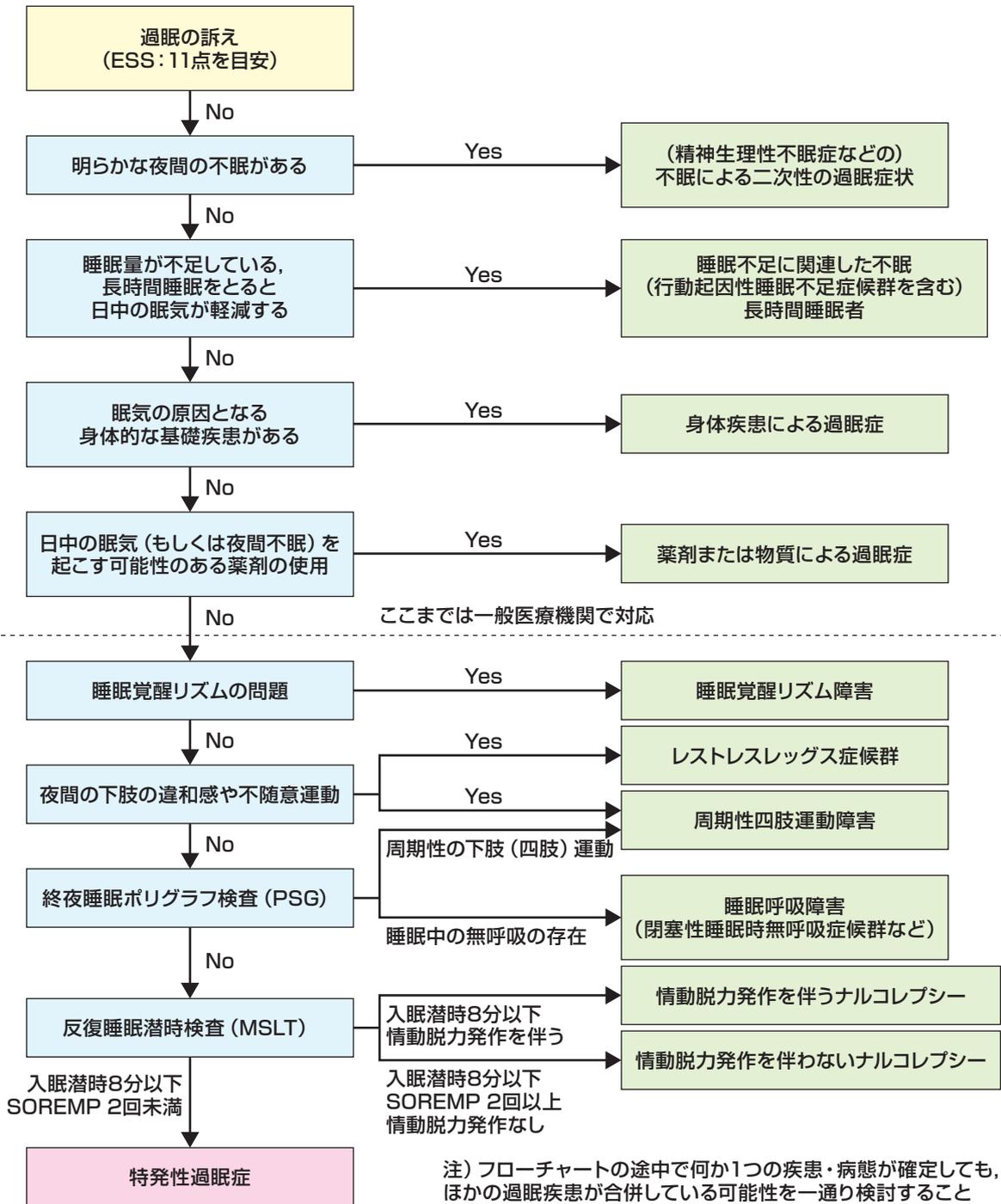
④ 終夜PSGの実施

周期性の下肢(四肢)運動や睡眠中の無呼吸の存在がないことを確認してください。

⑤ MSLTの実施

平均睡眠潜時が8分以下であることに加えて、情動脱力発作を伴わないナルコレプシーの診断には2回以上のSOREMPの存在を確認してください。特発性過眠症の診断には、SOREMPが2回未満であることを確認してください。

2) 過眠症の確定診断フロー



日本睡眠学会 認定委員会 睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ監修, Section 5 過眠症. In: 睡眠障害診療ガイド, 東京: 文光堂, 2011. 48-59. 吉田祥, 本多真, 井上雄一, 神林宗: 過眠症の診断・治療・連携ガイドライン, 睡眠医療 2008; 2: 311-23.

6. モディオダール[®]錠の処方の際して

3) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)

1) 本剤によるOSAS患者のEDSに対する治療目標

気道閉塞に対して適切に治療されているOSAS患者にみられるEDS (以下、残遺眠気) の発現には、睡眠中に繰り返される上気道の閉塞に伴う低酸素血症に基づく脳神経障害や、サイトカイン類の関与が考えられていますが、その病因の詳細は不明です。そのため現時点では、残遺眠気の根治的な治療法はなく、多くの患者で治療期間が長期にわたるものと考えられます。

従って、本剤の服用が長期にわたる可能性を考慮し、最小限の用量で、日常生活あるいは社会生活上の様々な支障や不利益 (作業能率の低下、職場での居眠りによる社会的信用の失墜、交通事故等) を軽減し、副作用の発現を最小限に留める水準を目指すことが治療目標となります。

なお、患者によっては生活改善に伴う体重減少等によりOSASが軽快し、本剤の処方が必要なくなる場合もあるため、漫然と投与せず、本剤の要否を定期的に検討してください。

2) 本剤の処方の際する残遺眠気の診断について

残遺眠気に対して本剤を処方する際には、以下の診断手順を参考に、次の点 (①～⑤) を確認いただく必要があります。確定診断にあたっては、主観的な眠気の訴え (JESS)、睡眠日誌の活用、終夜PSGデータの再評価、MSLT等による客観的な眠気の評価等の多面的な評価が必要なため、総合的睡眠医療機関での診断をお願いします。

- ① 患者がEDSを訴えていること (JESS 11点以上を目安)
- ② CPAP療法等の上気道閉塞に対する治療が適切に実施されていること
- ③ 終夜PSGによりAHIが10未満かつ治療前に比べ50%以上減少していること
- ④ 睡眠日誌により患者は必要な睡眠時間をとっており、問題となる睡眠習慣がないことが確認できること
- ⑤ 過眠が他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用又は物質使用障害で説明できないこと

① 眠気の評価

眠気の評価は、患者の訴えに基づき、JESSで11点以上を目安としてください。

② 上気道閉塞に対する治療の確認

現在行われている上気道閉塞に対する治療 (CPAP療法、OAあるいは外科的治療) が適切に行われ、その効果が継続していることを確認する必要があります。CPAPやOAによる治療が選択されている場合は、3ヵ月以上治療が継続して行われていることを確認してください。また、使用時間については問診や睡眠日誌を活用して使用状況を確認し、できれば過去1ヵ月間、一夜に4時間以上使用した日が1週に5日以上あることが目安となりますが、患者個人毎に必要な睡眠時間が異なるため、注意が必要です。加えて、特にCPAPでは鼻マスクのフィット状況や送気圧が適切であるかどうかを確認する必要があります。

③ 終夜PSGによるAHIの評価

上気道閉塞に対する治療によりAHIが改善しているかどうかの評価を終夜PSGで実施します。なお、CPAPのタイトレーション、治療効果の確認等の目的で既に終夜PSGを実施している場合は、改めて検査を実施する必要はありません。上気道閉塞の治療効果については、AHIが10未満、かつ治療前に比べ50%以上減少していることが目安です。

④ 睡眠時間・睡眠習慣の確認

睡眠日誌により、問題となるような睡眠習慣（睡眠不足、極端な朝型・夜型）がないことを確認してください。睡眠日誌は以後の鑑別診断のためにも必要であり、2週間以上の記録が有用です。

⑤ 他の睡眠障害、眠気の原因となる疾患・状態の確認

残遺眠気を確定診断するためには、以下に示すような睡眠障害や眠気の原因となる疾患・状態を除外することが必要です。

現時点では、以下の鑑別診断に利用できる生物学的マーカーはないため、問診、睡眠日誌の活用、終夜PSGデータの再評価、MSLT等による多面的な評価が必要です。

▶ 身体疾患あるいは薬剤・薬物による過眠症状

身体疾患やその治療薬による過眠について十分検討する必要があります。精神疾患では様々な睡眠の問題を伴い、夜間の不眠から二次的に日中の過眠症状を来すことは珍しくないため注意を要します。また、向精神薬は、抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬等の種類を問わず、日中の眠気の原因となり得ます。

▶ 睡眠不足、長時間睡眠者、行動起因性睡眠不足症候群

睡眠不足の有無の鑑別は重要です。夜間不眠による睡眠不足や、行動起因性睡眠不足症候群等の睡眠不足状態を判断します。また極端に長い夜間の睡眠時間を要する長時間睡眠者と呼ばれる状態があり、このような場合でも日中の過眠を来すことがあります。

▶ 概日リズム睡眠障害

問診や睡眠日誌の記載から、患者が起きていられる時間帯と社会生活上起きていなければならない時間帯にずれが生じていると判断される場合、概日リズム睡眠障害（睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠障害等）が疑われます。

▶ レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害

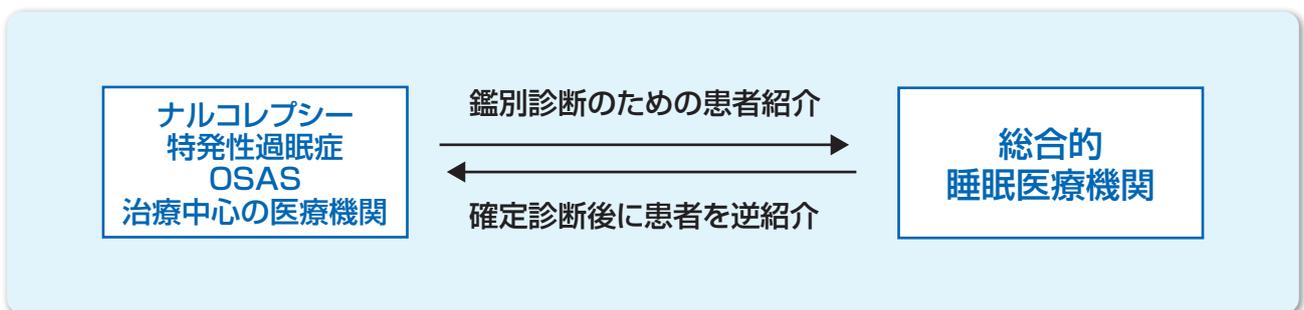
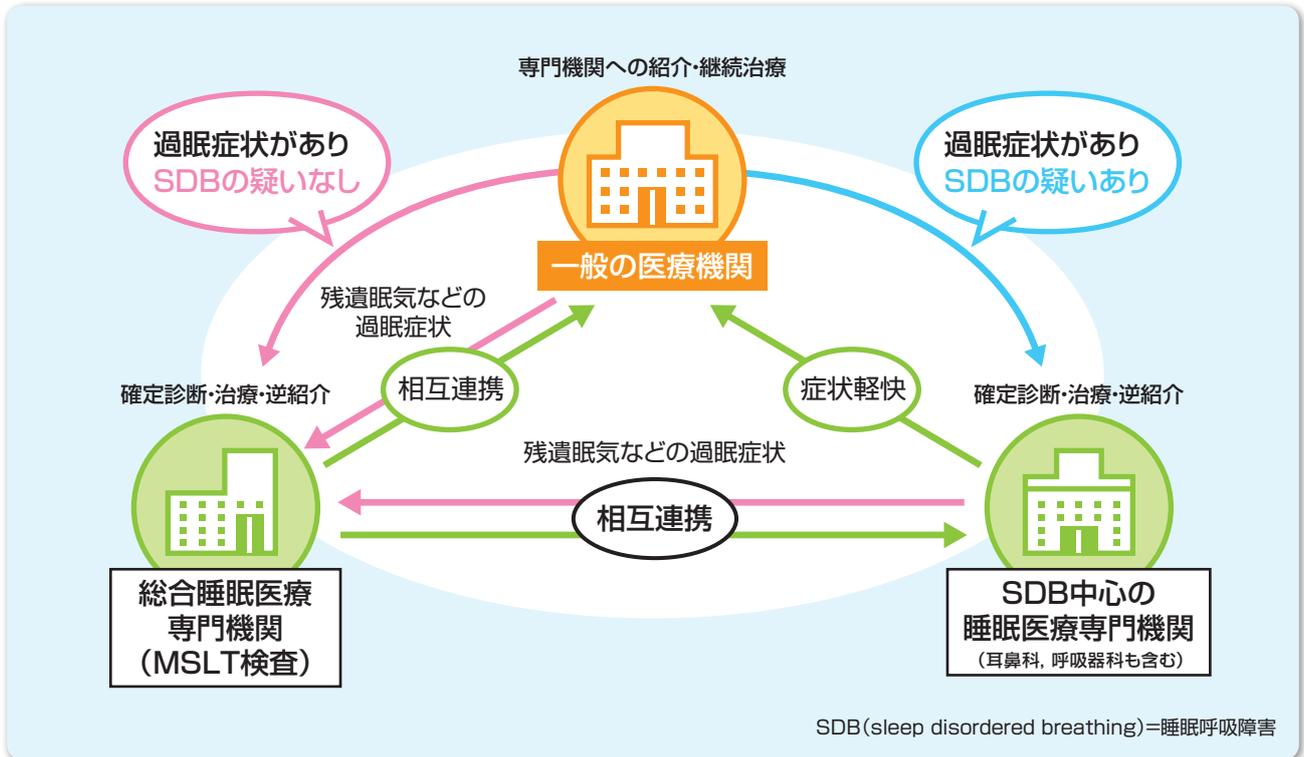
終夜PSGで、覚醒反応を伴う周期性の四肢運動が認められれば、周期性四肢運動障害が考えられます。また、問診で、患者が夜間の下肢の違和感を訴えた場合、レストレスレッグス症候群の存在が疑われます。

▶ ナルコレプシー

「情動脱力発作を伴うナルコレプシー」、「情動脱力発作を伴わないナルコレプシー」、「身体疾患によるナルコレプシー」、「ナルコレプシー、特定不能なもの」に分類されています。情動脱力発作はこの疾患に特異的な症状で、笑ったり驚いたりといった強い感情の動きが契機となって引き起こされる症状で、全身の抗重力筋の脱力がある、首が垂れ下がる、呂律がまわらない、膝の力が抜けてしまうといった程度から、全身の強い脱力のためにその場で倒れこんでしまうほどの患者もおおり、各患者によりその程度は様々です。脱力からは、通常数秒から数十秒で自然に回復します。情動脱力発作の有無は専門家であっても判断が難しい場合もあります。このため、終夜PSGやMSLTを行って、ナルコレプシーの所見を確認することが必要です。

5) 医療連携

過眠症状の鑑別診断には、問診、睡眠日誌の活用、終夜PSGデータの再評価やMSLTによる客観的な眠気の評価等、多面的な評価が必要です。一般医療機関で過眠症状が疑われた場合には、多面的な過眠症状の診断が可能な総合的睡眠医療機関へ紹介し、睡眠関連疾患の診断・治療に精通した医師との連携のもとで鑑別診断が必要となります。確定診断後は、紹介元の医療機関に患者を逆紹介して、そこで服薬指導、睡眠衛生指導等を行い、改善しない場合には、再度、総合的睡眠医療機関への紹介が必要です。



7. モディオダール[®]錠による治療方針

1) 効能又は効果, 用法及び用量

① 効能又は効果

4. 効能又は効果

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

○ナルコレプシー

○特発性過眠症

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

② 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 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。[1. 参照]

<ナルコレプシー>

5.2 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。

5.3 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。

<特発性過眠症>

5.4 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。

<閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

5.5 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。

5.6 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。

5.7 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。

<ナルコレプシー>5.2:

本剤の適用となるナルコレプシー患者のEDSならびにその診断方法については、本ガイドの「3. ナルコレプシーとは」ならびに「6. モディオダール®錠の処方の際して」をご参照ください。

<特発性過眠症>5.4:

本剤の適用となる特発性過眠症患者のEDSならびにその診断方法については、本ガイドの「4. 特発性過眠症とは」ならびに「6. モディオダール®錠の処方の際して」をご参照ください。

<閉塞性睡眠時無呼吸症候群>5.6:

本剤の適用となるOSAS患者のEDSならびにその診断方法については、本ガイドの「5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) とは」ならびに「5-1. 残遺眠気について」ならびに「6. モディオダール®錠の処方の際して」をご参照ください。

③ 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。

④ 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

本剤は覚醒効果を有するため、夕刻以後に服用した場合、効果の持続により夜間の睡眠が妨げられる可能性があります。このため、夕刻以後の服用は原則として避けてください。

7. モディオダール[®]錠による治療方針

2) 患者選択に関する注意

【効能共通】

① 鑑別診断に関して

5. 効能又は効果に関連する注意参照

② 禁忌, 特定の背景を有する患者について

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心障害又はその既往歴のある患者 (重篤な不整脈のある患者を除く)

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.3 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。 [8.3参照]

9.1.4 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。

9.1.5 薬物依存、アルコール依存等の既往歴のある患者

観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。 [8.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。 [16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがある。 [16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には本剤投与中は授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。クリアランスの低下及びC_{max}, AUCが増加する。 [16.6.3参照]

【OSASの患者に投与する場合】

① CPAP等の実施について

OSAS患者のうち、本剤の投与対象となる患者は、「CPAP療法等による気道閉塞に対する治療を適切に実施しているにもかかわらず日中の過度の眠気が残存する閉塞性睡眠時無呼吸症候群」の患者です。

本剤の処方先立ち、CPAP療法等の上気道閉塞に対する治療が3ヵ月以上適切に実施され、夜間の睡眠が十分に確保されていること等を必ず確認してください。

② 禁忌、特定の背景を有する患者について

OSAS患者は、心血管系、代謝系の合併症をもつことが多いことが知られています。処方に際しては、患者が禁忌又は特定の背景を有する患者に該当しないかを確認してください。特に、心血管系の合併症を有している場合や既往歴がある場合は、本剤によりリスクを高める可能性がありますので、注意してください。

3) 本剤による治療に関する注意

【効能共通】

(1) 本剤投与中の患者には、生活指導や適切な睡眠確保の指導を継続してください。また、睡眠日誌の記載を指導し、睡眠日誌を定期的を確認する等、EDSの状況を確認いただき、本剤投与の必要性を定期的評価することで、本剤を漫然と投与しないよう注意してください。

(2) 本剤は、動物実験（サル）より、精神依存の形成が示唆されています。長期使用時・連用時には、薬物依存の発現にご注意ください。

8. 重要な基本的注意〔抜粋〕

8.2 動物実験（サル）より、精神依存の形成が示唆されており、連用により薬物依存が生じるおそれがある。観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。[9.1.5 参照]

【OSAS患者に投与する場合】

CPAP療法等の治療中で残遺眠気のあるOSAS患者については、本剤投与中も必ずCPAP療法等の気道閉塞に対する治療を並行して実施した上で、CPAPの記録等を定期的を確認する等、治療が遵守されていることを確認してください。また、OSASなどの基礎疾患や、合併症の状態を定期的を確認してください。

8. 重要な基本的注意〔抜粋〕

＜閉塞性睡眠時無呼吸症候群＞

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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を確認すること。

7. モディオダール[®]錠による治療方針

4) 副作用と対策

① 重大な副作用について

11.1 重大な副作用

11.1.1 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 (いずれも頻度不明)

11.1.2 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹, 発熱がみられ, さらに肝機能障害, リンパ節腫脹, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。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。

11.1.3 ショック, アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

蕁麻疹, そう痒感, 血管浮腫, 呼吸困難, 血圧低下, チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

国内臨床試験, 国内市販後ではこれまで報告はありませんが, 海外の臨床試験及び市販後において本剤の因果関係が否定できない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) , 多形紅斑といった重篤な皮膚障害, 薬剤性過敏症症候群ならびにショック, アナフィラキシーの報告があります。

本剤の投与により発疹, 発熱, 粘膜疹等異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行ってください。

② 临床上重要な副作用

(1) 精神系副作用

本剤による临床上重要な副作用として、不安、攻撃性、躁状態、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状が発現することがあります。国内でナルコレプシー、特発性過眠症、OSASを対象とした臨床試験及びナルコレプシーを対象とした市販後の使用成績調査（2007年3月～2009年3月）で報告された副作用の発現率を以下に示します。これら症状があらわれた場合には本剤の投与中止を考慮してください。

副作用名	国内臨床試験 対象例数：365例	国内使用成績調査 対象例数：2855例
不眠	30 (8.2)	40 (1.4)
不安	2 (0.5)	5 (0.2)
うつ病	1 (0.3)	7 (0.2)
易刺激性	5 (1.4)	1 (0.0)
気分変化	1 (0.3)	5 (0.2)
抑うつ気分	—	4 (0.1)
入眠時幻覚	1 (0.3)	2 (0.1)
過剰警戒	2 (0.5)	1 (0.0)
不快気分	1 (0.3)	1 (0.0)
気力低下	1 (0.3)	1 (0.0)
神経過敏	3 (0.8)	2 (0.1)
悪夢	—	2 (0.1)
緊張	1 (0.3)	1 (0.0)
チック	—	2 (0.1)
異常な夢	1 (0.3)	—
多幸気分	1 (0.3)	—
幻覚	—	1 (0.0)
躁病	—	1 (0.0)
パニック発作	—	1 (0.0)
パニック反応	—	1 (0.0)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	—	1 (0.0)
自殺念慮	—	1 (0.0)
抑うつ症状	1 (0.3)	—
感情不安定	—	1 (0.0)
不安障害	—	1 (0.0)
精神症状	1 (0.3)	—

これらに関連する電子添文の注意を以下に記載します。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意〔抜粋〕

9.1.3 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。〔8.3参照〕

8. 重要な基本的注意〔抜粋〕

8.3 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。〔9.1.3参照〕

7. モディオダール[®]錠による治療方針

(2) 循環器系副作用

本剤による临床上重要な副作用として、血圧上昇、動悸、頻脈、胸痛等の循環器系症状が発現することがあります。国内でナルコレプシー、特発性過眠症、OSASを対象とした臨床試験及びナルコレプシーを対象とした市販後の使用成績調査（2007年3月～2009年3月）で報告された副作用の発現率を以下に示します。臨床試験で1%以上報告のある事象は、動悸、頻脈、血圧上昇、収縮期血圧上昇です。

副作用名	国内臨床試験 対象例数：365例	国内使用成績調査 対象例数：2855例
動悸	23 (6.3)	59 (2.1)
頻脈	4 (1.1)	3 (0.1)
心房細動	1 (0.3)	—
不整脈	—	—
冠動脈狭窄	—	—
洞停止	1 (0.3)	—
洞性頻脈	—	1 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.3)	—
房室解離	1 (0.3)	—
高血圧	3 (0.8)	2 (0.1)
ほてり	1 (0.3)	4 (0.1)
胸痛	3 (0.8)	2 (0.1)
胸部不快感	1 (0.3)	2 (0.1)
血圧上昇	4 (1.1)	8 (0.3)
収縮期血圧上昇	4 (1.1)	—
心拍数増加	3 (0.8)	—
血圧低下	3 (0.8)	—
拡張期血圧上昇	3 (0.8)	—
拡張期血圧低下	1 (0.3)	—
収縮期血圧低下	1 (0.3)	—
心電図異常	1 (0.3)	—
心電図ST部分上昇	1 (0.3)	—

これらに関連する電子添文の注意を以下に記載します。

【効能共通】

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）〔抜粋〕

2.1 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。〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意〔抜粋〕

9.1.1 心障害又はその既往歴のある患者（重篤な不整脈のある患者を除く）

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

【OSAS患者に投与する場合】

OSAS患者は無呼吸・低呼吸により高血圧, 不整脈, 心筋梗塞, 心不全等の心血管疾患を合併する患者が多く, 本剤はそれらを悪化させる可能性が考えられるため, 本剤投与前及び投与中は, 心電図検査を実施するなど高血圧, 心血管疾患の状態を定期的に確認してください。

8. 重要な基本的注意〔抜粋〕

<閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

8.6 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。

7. モディオダール[®]錠による治療方針

〈参考〉国内で実施された臨床試験の概要

・ナルコレプシー患者を対象とした臨床試験

試験の名称	CN-801の第Ⅲ相臨床試験 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																
試験の方法	プラセボ対照、無作為化割付、二重盲検並行群間比較、多施設共同試験																
被験者数 (計画時・解析時)	目標症例数：モダフィニル200 mg群、プラセボ群各45例、合計90例 登録症例数：96例（モダフィニル200 mg群46例、プラセボ群50例） 最大の解析対象集団（FAS）：対象症例95例（モダフィニル200 mg群45例、プラセボ群50例）																
対象基準	対象：ナルコレプシー患者 主な選択基準： ・睡眠障害国際分類（ICSD）に基づき、ナルコレプシーと診断された患者 ・16歳以上65歳未満の患者 主な除外基準： ・睡眠時無呼吸症候群、又は周期性四肢運動障害を合併する患者 ・変則的な交代勤務、又は夜間業務の必要がある患者																
治療期間	3週間																
要約・結論	<p>客観的評価である覚醒維持検査（MWT）平均睡眠潜時においてモダフィニル群がプラセボ群に比し有意に延長し、本剤の有効性が確認された。また、主観的評価であるESS合計スコアは、モダフィニル群がプラセボ群に比し有意に減少し、睡眠日誌におけるEDSの回数及び時間においてもモダフィニル群がプラセボ群に比し有意に減少した〔$p < 0.001$（vs プラセボ投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）〕。</p> <p>有害事象（臨床検査値異常含む）については、モダフィニル群45例中39例（86.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できないもの（副作用）は26例（57.8%）であり、主な副作用は頭痛17例（37.8%）、動悸6例（13.3%）、口渇4例（8.9%）などであった。一方、プラセボ群では50例中38例（76.0%）に有害事象が認められ、副作用は23例（46.0%）であり、主な副作用は頭痛8例（16.0%）、動悸3例（6.0%）、口渇3例（6.0%）などであった。両投与群ともに死亡例、重篤な有害事象は報告されなかった。</p> <p>モダフィニル群での投与中止例は、動悸、頭痛、上腹部痛、口渇が1例、動悸、頭痛、振戦、倦怠感、食欲不振、口唇乾燥が1例、動悸、頻脈、浮動性めまい、胸痛、倦怠感、冷感、感覚減退、発熱が1例の計3例であった。また、プラセボ群50例中23例（46.0%）に副作用が認められ、主な副作用は頭痛3例（6.0%）、動悸3例（6.0%）、口渇3例（6.0%）などであった。プラセボ群での投与中止例は、不眠、腹痛、便秘、痔出血が1例あった。</p> <p>臨床検査並びに生理学的検査の投与前と投与後3週目との差の平均値をみると、モダフィニル群において臨床検査の3項目（PLT、γ-GTP、TSH）及び体重に有意な変動があった（PLT：$p = 0.022$、γ-GTP：$p = 0.008$、TSH：$p = 0.006$、体重：$p = 0.000$、paired t-test）。12誘導心電図について異常を示す所見は認められなかった。</p> <p>これらのことから、モダフィニル群はプラセボ群に比し、MWTの平均睡眠潜時を有意に延長させ、同時にESSスコアやEDSの回数・時間を有意に減少させたことから、本薬はナルコレプシー患者の日中の過度の眠気に対して有用な薬剤であると考えられる。</p> <p style="text-align: center;">MWT平均睡眠潜時の変化</p> <table border="1"> <thead> <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)}</th> <th rowspan="2">プラセボとの対比較^{c)} 差 [95%信頼区間] p値</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>最終評価時</th> </tr> </thead> <tbody> <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 rowspan="2">3.22 [1.67, 4.77] <0.001</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> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	投与群	MWT平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボとの対比較 ^{c)} 差 [95%信頼区間] p値	ベースライン	最終評価時	プラセボ群 (例数)	4.66± 3.76 (n=50)	4.00± 4.01 (n=48)	-0.72± 0.53 (n=48)	3.22 [1.67, 4.77] <0.001	モダフィニル群 (例数)	4.45± 3.25 (n=45)	6.84± 5.44 (n=41)	2.50± 0.57 (n=41)
投与群	MWT平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボとの対比較 ^{c)} 差 [95%信頼区間] p値													
	ベースライン	最終評価時															
プラセボ群 (例数)	4.66± 3.76 (n=50)	4.00± 4.01 (n=48)	-0.72± 0.53 (n=48)	3.22 [1.67, 4.77] <0.001													
モダフィニル群 (例数)	4.45± 3.25 (n=45)	6.84± 5.44 (n=41)	2.50± 0.57 (n=41)														

アルフレッサ ファーマ (株)：ナルコレプシーを対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験に関する資料(社内資料)(承認時評価資料)

試験の名称	CN-801の第Ⅲ相臨床試験 ナルコレプシーを対象とした長期投与試験
試験の方法	オープンラベル試験
被験者数 (計画時・解析時)	目標症例数：長期投与症例（治験薬が投与されてから182日以上経過し、28週以降の評価が終了した症例）として45例 登録症例数：64例 最大の解析対象集団（FAS）：対象症例63例
対象基準	対象：ナルコレプシー患者 主な選択基準： ・睡眠障害国際分類（ICSD 改訂版）に基づき、ナルコレプシーと診断された患者 ・16歳以上65歳未満の患者 主な除外基準： ・心筋梗塞、狭心症、心不全、心筋症などの重篤な心血管系疾患を合併する患者 ・脳器質障害、てんかんを合併する患者
治療期間	52週間
要約・結論	<p>モダフィニル投与により、睡眠日誌におけるEDSの回数及び総時間、ESS合計スコアは投与後2週又は4週から52週にわたって有意な減少が認められた〔$p < 0.001$（vs ベースライン、paired t-test）〕。なお、カタプレキシーに対する効果は認められなかった。</p> <p>増量効果（200 mg/日から300 mg/日）について、増量前後で睡眠日誌におけるEDSの回数及び総時間に有意な変化は認められなかったが、ESS合計スコアは増量により有意に減少した〔$p < 0.01$（vs 投与前、paired t-test）〕。増量例42例中14例（33.3%）にいずれかの有効性指標で増量効果が認められた。</p> <p>安全性に関して、有害事象は63例中61例（96.8%）、副作用は57例（90.5%）に認められ、主な副作用は口渇、頭痛、不眠、胃不快感、傾眠などであった。その他、臨床検査値ではγ-GTPの平均値が上昇、生理学的検査値では血圧の平均値が上昇、心拍数の平均値が増加した。重篤な副作用は、意識消失・慢性硬膜下血腫1例であったが、死亡例は認められなかった。副作用の発現を理由に投与が中止された症例は、63例中5例（7.9%）で、その内訳は、意識消失・慢性硬膜下血腫1例、不眠症・傾眠1例、発疹1例、咳嗽・咽頭不快感1例、肝機能検査値異常1例であった。</p> <p>以上より、モダフィニルはナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気に対して有用な薬剤であると考えられる。</p>

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)(承認時評価資料)

〈参考〉国内で実施された臨床試験の概要

・特発性過眠症患者を対象とした臨床試験

試験の名称	CN-801の第Ⅲ相臨床試験 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																	
試験の方法	プラセボ対照、無作為化割付、二重盲検並行群間比較、 多施設共同試験																	
被験者数 (計画時・解析時)	目標症例数：最大の解析対象集団 (FAS) として68例 登録症例数：71例 (モダフィニル200 mg群34例、 プラセボ群37例) 最大の解析対象集団 (FAS)：対象症例71例 (モダフィニル200 mg群34例、プラセボ群37例)																	
対象基準	対象：特発性過眠症 主な選択基準： ・睡眠障害国際分類第2版 (ICSD-2) に基づき、長時 間睡眠を伴う特発性過眠症又は長時間睡眠を伴わ ない特発性過眠症と診断されている患者 ・JESSの合計スコアが11点以上の患者 ・16歳以上65歳未満の患者 主な除外基準： ・ナルコレプシー、むずむず脚症候群 (レストレスレッ グス症候群)、周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸 症候群を合併する患者 ・変則的な交代勤務、又は夜間勤務をしている患者 ・慢性化した睡眠不足の患者、あるいは就寝時間が著 しく不規則な患者																	
治療期間	3週間																	
要約・結論	客観的評価であるMWT平均睡眠潜時においてモダ フィニル群がプラセボ群に比し有意に延長し、本剤の有 効性が確認された。また主観的評価であるJESS合計ス コアは、いずれの評価時期 (1週、3週) でもモダフィニル 群でプラセボ群に比し有意に減少した [いずれも p<0.001 (vsプラセボ)、投与群を因子、ベースライン値 を共変量とした共分散分析]。また、睡眠日誌による日中 の眠気の数では、モダフィニル群がプラセボ群に比し有 意に減少し [1週：p=0.002, 3週：p<0.001 (vsプラセ ボ)、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分 散分析]、全般改善度 (CGI-C) の有効例 (軽度改善以上) の割合では、モダフィニル群がプラセボ群に比し有意に高 かった [1週：p=0.003, 3週：p<0.001 (vsプラセボ)、 Fisher's exact test]。終夜PSGの睡眠パラメータの3 週での投与前からの変化について、モダフィニル群では 「中途覚醒時間」-9.50分 (95%信頼区間：-15.39～ -3.61分)、「中途覚醒回数」-4.1回 (95%信頼区間： -8.0～-0.3回)、「Stage N1出現時間」-10.62分 (95%信頼区間：-18.51～-2.73分)であった。 有害事象はモダフィニル群34例中20例 (58.8%) に 37件、プラセボ群37例中10例 (27.0%) に13件、副作 用はモダフィニル群34例中16例 (47.1%) に32件、プラ セボ群37例中5例 (13.5%) に5件発現した。 モダフィニル群で発現した副作用は、頭痛6例 (17.6%)、口渇及び悪心各3例 (8.8%)、食欲減退2例 (5.9%) などであった。プラセボ群で発現した副作用 は、頭痛3例 (8.1%) などであった。また、死亡例、重篤な 副作用例はなかったが、モディオダール群で副作用 (過剰 警戒) 発現を理由に投与を中止した症例が1例あった。 これらのことから、モダフィニルは特発性過眠症に伴う 日中の過度の眠気に対して有用な薬剤であると考える。																	
	<p style="text-align: center;">MWT平均睡眠潜時の変化</p> <table border="1"> <thead> <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 rowspan="2">プラセボとの対比較^{c)} [95%信頼区間] p値</th> </tr> <tr> <th>ベース ライン</th> <th>最終 評価時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (例数)</td> <td>7.91± 5.29 (n=37)</td> <td>6.46± 5.35 (n=37)</td> <td>-1.42± 0.60 (n=37)</td> <td>5.02 [3.26, 6.77] <0.001</td> </tr> <tr> <td>モダフィニル群 (例数)</td> <td>8.05± 5.11 (n=34)</td> <td>11.32± 4.71 (n=33)</td> <td>3.60± 0.64 (n=33)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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)} [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] <0.001	モダフィニル群 (例数)	8.05± 5.11 (n=34)	11.32± 4.71 (n=33)	3.60± 0.64 (n=33)	
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)} [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] <0.001														
モダフィニル群 (例数)	8.05± 5.11 (n=34)	11.32± 4.71 (n=33)	3.60± 0.64 (n=33)															

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) (承認時評価資料)

試験の名称	CN-801の長期投与試験 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																																																	
試験の方法	オープンラベル試験																																																	
被験者数 (計画時・解析時)	目標症例数：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終了例 のうち、本試験への参加について同意が 得られ、かつ治療責任医師又は治験分 担医師が適格と判断した被験者を対象 に実施するため、目標症例数は設定しな い。 登録症例数：57例 最大の解析対象集団 (FAS)：対象症例57例																																																	
対象基準	対象：特発性過眠症 主な選択基準： ・特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を対象とし た二重盲検比較でICSD-2に基づき特発性過眠症 と診断された患者 ・JESSの合計スコアが11点以上の患者 主な除外基準： ・登録前14日間の夜間の睡眠時間が不十分な患者 ・変則的な交代勤務、又は夜間勤務をしている患者																																																	
治療期間	52週間																																																	
要約・結論	JESS合計スコアは、ベースラインの17.38点から 治療期1週時に10.14点となり、以降、4週時：10.51 点、16週時：9.28点、28週時：8.54点、40週時： 9.73点、52週時：8.32点と推移し、最終評価時では 8.91点となった。また、有害事象の発現により 200 mg/日から100 mg/日へ減量された症例の JESS合計スコアは、減量後に増加したが、ベースライ ンよりは低値であった。睡眠日誌における日中の眠気 の回数及び時間はともに投与後1週より減少し、その 減少は52週間維持され、CGI-Cの有効例 (軽度改善 以上) の割合はいずれの評価時期でも90%以上で あった。 安全性について、有害事象は57例中54例 (94.7%) に297件、副作用は57例中44例 (77.2%) に148件 認められ、主なものは頭痛17例 (29.8%)、体重減少 16例 (28.1%)、口渇7例 (12.3%)、動悸6例 (10.5%)、悪心5例 (8.8%)、初期不眠症及び心拍数 増加が各4例 (7.0%)、倦怠感、不安、浮動性めまい、 頻脈、食欲減退及び血圧上昇が各3例 (5.3%) など であった。死亡例及び重篤な副作用例は認められな かったが、投与中止に至った副作用は、悪心・浮動性め まいが1例、うつ病が1例、初期不眠症が1例であった。 また臨床検査では、要約統計量の推移からベースライ ンに比べ投与後に、γ-GTP及びALPの上昇、Na及び Clの低下、生理学的検査では脈拍数の増加がそれぞ れ認められたが、いずれも基準値の範囲内での変化で あった。体重は、ベースラインに比べ投与後に減少が みられた。 以上より、モダフィニルは特発性過眠症に伴う日中 の過度の眠気に対して有用な薬剤であると考えらる。																																																	
	<p style="text-align: center;">JESS 合計スコアの推移</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時期</th> <th colspan="2">測定値</th> <th colspan="2">変化量</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>Mean±SD</th> <th>例数</th> <th>Mean±SD 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>56</td> <td>17.38±3.15</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1週</td> <td>57</td> <td>10.14±5.96</td> <td>56</td> <td>-7.27±5.80 -8.82~-5.72</td> </tr> <tr> <td>4週</td> <td>55</td> <td>10.51±5.61</td> <td>54</td> <td>-6.93±5.65 -8.47~-5.38</td> </tr> <tr> <td>16週</td> <td>50</td> <td>9.28±4.76</td> <td>49</td> <td>-8.20±5.34 -9.74~-6.67</td> </tr> <tr> <td>28週</td> <td>50</td> <td>8.54±5.30</td> <td>49</td> <td>-9.06±5.86 -10.74~-7.38</td> </tr> <tr> <td>40週</td> <td>49</td> <td>9.73±5.88</td> <td>48</td> <td>-7.81±6.47 -9.69~-5.93</td> </tr> <tr> <td>52週</td> <td>47</td> <td>8.32±4.98</td> <td>46</td> <td>-9.20±6.21 -11.04~-7.35</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>57</td> <td>8.91±5.16</td> <td>56</td> <td>-8.45±6.09 -10.08~-6.82</td> </tr> </tbody> </table>	評価時期	測定値		変化量		例数	Mean±SD	例数	Mean±SD 95%信頼区間	ベースライン	56	17.38±3.15	-	-	1週	57	10.14±5.96	56	-7.27±5.80 -8.82~-5.72	4週	55	10.51±5.61	54	-6.93±5.65 -8.47~-5.38	16週	50	9.28±4.76	49	-8.20±5.34 -9.74~-6.67	28週	50	8.54±5.30	49	-9.06±5.86 -10.74~-7.38	40週	49	9.73±5.88	48	-7.81±6.47 -9.69~-5.93	52週	47	8.32±4.98	46	-9.20±6.21 -11.04~-7.35	最終評価時	57	8.91±5.16	56	-8.45±6.09 -10.08~-6.82
評価時期	測定値		変化量																																															
	例数	Mean±SD	例数	Mean±SD 95%信頼区間																																														
ベースライン	56	17.38±3.15	-	-																																														
1週	57	10.14±5.96	56	-7.27±5.80 -8.82~-5.72																																														
4週	55	10.51±5.61	54	-6.93±5.65 -8.47~-5.38																																														
16週	50	9.28±4.76	49	-8.20±5.34 -9.74~-6.67																																														
28週	50	8.54±5.30	49	-9.06±5.86 -10.74~-7.38																																														
40週	49	9.73±5.88	48	-7.81±6.47 -9.69~-5.93																																														
52週	47	8.32±4.98	46	-9.20±6.21 -11.04~-7.35																																														
最終評価時	57	8.91±5.16	56	-8.45±6.09 -10.08~-6.82																																														

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) (承認時評価資料)

7. モディオダール[®]錠による治療方針

〈参考〉国内で実施された臨床試験の概要

・OSAS患者を対象とした臨床試験

試験の名称	AFT-801の第Ⅲ相臨床試験(検証的試験0305) CPAP治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験																
試験の方法	プラセボ対照, 無作為化割付, 二重盲検並行群間比較, 多施設共同試験																
被験者数 (計画時・解析時)	目標症例数: 最大の解析対象集団 (FAS) として102例 登録症例数: 114例 (モダフィニル200 mg群52例, プラセボ群62例) 最大の解析対象集団 (FAS): 対象症例114例 (モダフィニル200 mg群52例, プラセボ群62例)																
対象基準	対象: CPAP治療中のOSASに伴うEDSを有する患者 主な選択基準: ・閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断されている患者 ・CPAP機器の使用開始から3ヵ月以上経過している, かつ試験中においても使用を継続できる患者 ・20歳以上70歳以下の患者 主な除外基準: ・ナルコレプシー, 周期性四肢運動障害, 中枢性睡眠時無呼吸症候群を合併する患者 ・変則的な交代勤務, 又は夜間勤務をしている患者 ・慢性化した睡眠不足の患者, あるいは就寝時間が著しく不規則な患者																
治療期間	4週間																
要約・結論	<p>主観的評価であるESS合計スコアは, モダフィニル群がプラセボ群に比し有意に減少し, 本剤の有効性が確認された。また, 客観的評価であるMWT平均睡眠潜時においてもモダフィニル群がプラセボ群に比し有意に延長し [p=0.009 (vsプラセボ, 投与群を因子, ベースライン値を共変量とした共分散分析)], ESS合計スコアの結果が補完された。</p> <p>有害事象はモダフィニル群では52例中23例 (44.2%) に39件, 副作用は52例中19例 (36.5%) に24件認められ, 主なものは頭痛6例 (11.5%), 不眠症及び動悸各2例 (3.8%) などであった。一方, プラセボ群での有害事象は, 62例中20例 (32.3%) に31件, 副作用は62例中14例 (22.6%) 20件が認められ, 主なものは頭痛4例 (6.5%), 上腹部痛2例 (3.2%) であった。両群とも死亡例, 重篤な副作用例及び投与中止例は認められなかった。</p> <p>これらのことから, モダフィニルはCPAP治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気に対して有用であると考えられる。</p> <p style="text-align: center;">ESS合計スコアの変化</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">ESS合計スコア^{a)}</th> <th rowspan="2">ベースラインからの変化量^{b,c)}</th> <th rowspan="2">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> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (例数)</td> <td>14.60±3.12 (n=62)</td> <td>12.0±3.93 (n=62)</td> <td>-2.44±0.51 (n=62)</td> <td rowspan="2">-4.17 [-5.66, -2.69] <0.001</td> </tr> <tr> <td>モダフィニル群 (例数)</td> <td>14.27±2.67 (n=52)</td> <td>7.75±4.52 (n=52)</td> <td>-6.61±0.55 (n=52)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	投与群	ESS合計スコア ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの対比較 ^{c)}	ベースライン	最終評価時	プラセボ群 (例数)	14.60±3.12 (n=62)	12.0±3.93 (n=62)	-2.44±0.51 (n=62)	-4.17 [-5.66, -2.69] <0.001	モダフィニル群 (例数)	14.27±2.67 (n=52)	7.75±4.52 (n=52)	-6.61±0.55 (n=52)
投与群	ESS合計スコア ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの対比較 ^{c)}													
	ベースライン	最終評価時															
プラセボ群 (例数)	14.60±3.12 (n=62)	12.0±3.93 (n=62)	-2.44±0.51 (n=62)	-4.17 [-5.66, -2.69] <0.001													
モダフィニル群 (例数)	14.27±2.67 (n=52)	7.75±4.52 (n=52)	-6.61±0.55 (n=52)														

アルフレッサ ファーマ (株) : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした国内第Ⅲ相D.B.試験に関する資料 (社内資料) (承認時評価資料)

試験の名称	AFT-801の第Ⅲ相臨床試験(長期投与試験) CPAP治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気に対するオープンラベル試験																																
試験の方法	オープンラベル試験																																
被験者数 (計画時・解析時)	目標症例数: 100例 登録症例数: 114例 最大の解析対象集団 (FAS) : 対象症例114例																																
対象基準	対象: CPAP治療中のOSASに伴うEDSを有する患者 主な選択基準: ・閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断されている患者 ・CPAP機器の使用開始から3ヵ月以上経過している, かつ試験中においても使用を継続できる患者 ・20歳以上70歳以下の患者 主な除外基準: ・ナルコレプシー, 周期性四肢運動障害, 中枢性睡眠時無呼吸症候群を合併する患者 ・変則的な交代勤務, 又は夜間勤務をしている患者 ・慢性化した睡眠不足の患者, あるいは就寝時間が著しく不規則な患者																																
治療期間	52週間																																
要約・結論	<p>ESS合計スコアは, ベースラインの17.38点から治療期1週時に10.14点となり, 以降, 4週時: 10.51点, 16週時: 9.28点, 28週時: 8.54点, 40週時: 9.73点, 52週時: 8.32点と推移し, 最終評価時では8.91点となった。</p> <p>有害事象は114例中109例 (95.6%) に441件であり, 発現率が5%以上の有害事象は, 鼻咽頭炎53例 (46.5%), 頭痛21例 (18.4%), 筋骨格硬直8例 (7.0%), 気管支炎7例 (6.1%), アレルギー性鼻炎, 背部痛, 季節性アレルギー及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各6例 (5.3%) であった。</p> <p>副作用は114例中60例 (52.6%) に132件発現し, 副作用により試験を中止した症例は7例 (6.1%) で, その内訳は, 倦怠感, 頭痛, 振戦, 動悸, 洞停止, 心室性期外収縮, 筋骨格硬直であった。また, 発現率が5%以上の副作用は頭痛19例 (16.7%) であった。死亡例及び重篤な副作用例は認められなかった。</p> <p>以上より, モダフィニルはCPAP治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気に対して有用な薬剤であると考えられる。</p> <p style="text-align: center;">ESS合計スコアの推移</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>例数</th> <th>ESS合計スコア</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>114</td> <td>14.71±2.75</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1週</td> <td>114</td> <td>8.94±4.67</td> <td>-5.77±5.12</td> </tr> <tr> <td>4週</td> <td>112</td> <td>8.84±4.23</td> <td>-5.88±4.71</td> </tr> <tr> <td>12週</td> <td>106</td> <td>8.03±4.27</td> <td>-6.77±4.51</td> </tr> <tr> <td>24週</td> <td>103</td> <td>7.11±4.07</td> <td>-7.67±4.38</td> </tr> <tr> <td>52週</td> <td>97</td> <td>6.66±3.86</td> <td>-7.96±4.21</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>114</td> <td>7.15±4.06</td> <td>-7.56±4.45</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値±標準偏差</p>	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
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																														

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) (承認時評価資料)

5) 患者に説明すべき事項

本剤による治療を開始する患者には、以下の留意事項などを説明した配布資料として「モディオダール®錠を服用される方へ」を用意しています。

医療従事者のみなさまから、投薬前に患者に対して疾患や本剤服薬時のリスクに関する情報を提供し適切な使用方法を指導していただくことは、リスクの軽減のみならず適正使用の推進の意味からも重要ですので、以下の点を十分説明いただくようお願いいたします。

1) 疾患について

① ナルコレプシーについて

ナルコレプシーと診断され、客観的な検査で確認した上で本剤が投与されること。

② 特発性過眠症について

特発性過眠症と診断され、客観的な検査で確認した上で本剤が投与されること。

③ OSASと残遺眠気について

OSASと診断され、その原因である上気道閉塞に対してCPAP療法、OAあるいは外科的治療を行っているにもかかわらずEDSが残存し、客観的な検査で原因が特定できない「OSASによる残遺眠気」と確認した上で本剤が投与されること。

2) 治療薬について

本剤は、ナルコレプシー、特発性過眠症、OSAS自体を治療するものではなく、これらの症状の1つである「EDS」に対する治療薬であること。

3) 服用の注意点

① 本剤服用前の注意

▶本剤の禁忌に該当する患者

以下のいずれかに該当する場合は本剤の服薬が適していないため、当てはまる場合は、主治医に相談すること。

- (1) 重篤な不整脈の診断を受けている患者
- (2) 以前に本剤を含む成分に対して、かゆみ、発疹などのアレルギー症状が出たことがある患者

▶特定の背景を有する患者

以下のいずれかに該当する場合は、本剤を慎重に使用する必要があるため、当てはまる場合は、主治医に相談すること。

- (1) 心障害（例えば、心不全、心筋梗塞、弁膜疾患など）の診断を受けている、又は以前に受けたことがある患者
- (2) 高血圧の診断を受けている患者
- (3) うつ病、躁病、その他の精神系疾患の診断を受けている、又は以前に受けたことがある患者
- (4) てんかんの診断を受けている、又は以前に受けたことがある患者
- (5) 過去に薬物依存、アルコール依存と診断された患者
- (6) 重篤な肝機能障害又は腎機能障害の診断を受けている患者

7. モディオダール[®]錠による治療方針

- (7) 妊婦
- (8) 授乳婦
- (9) 小児等
- (10) 高齢者

▶併用に注意すべき薬があるため、現在他に服用している薬剤がある場合や新たに服用する場合には、主治医や薬剤師に相談すること。

② 本剤の服用に際する注意

【効能共通】

- (1) 日常の睡眠習慣や生活リズムの把握のため、睡眠日誌をつけること。
- (2) 本剤は主治医の指示通りに服用し、以下の点に気をつけること。
 - ・本剤の効果は睡眠に代わるものではないため、適切な睡眠時間を確保すること。
 - ・EDSが強いときには、自動車の運転など危険を伴う機械の操作は行わないようにすること。
 - ・本剤を長期間服用していると、薬物依存の症状があらわれる可能性があること。特に過去に薬物依存やアルコール依存などと診断されたことがある患者では、薬物依存時の症状があらわれる可能性が高くなること。このような症状があらわれた場合は、速やかに主治医に相談すること。
 - ・本剤を飲んでいるときに幻覚、妄想、自殺念慮などの精神症状があらわれることがあること。このような症状があらわれた場合は、速やかに主治医に相談すること。
 - ・妊婦又は妊娠している可能性がある場合、あるいは妊娠を希望する場合は、飲む前に主治医に相談すること。
 - ・本剤を服用中は授乳を避けること。
 - ・小児では、安全性が確立されていないこと。
 - ・他の医師を受診する場合や、薬局などで他の薬を購入する場合は、必ず本剤を服用していることを主治医又は薬剤師に伝えること。

【OSAS患者に投与する場合】

- (1) 本剤投与により眠気が改善しても、上気道閉塞に対する基礎的治療（CPAP療法やOAなど）は継続すること。また、上気道閉塞は体重の減少などにより症状が軽くなることもあるため、上気道閉塞や眠気の状態について、定期的に主治医に相談すること。
- (2) 高血圧、心血管疾患などの合併症の状態を定期的に確認する必要があること。

4) 副作用について

- (1) 国内の患者を対象として行われた本剤の臨床試験や海外の情報に基づき、重要な副作用として、頭痛、不眠、動悸、口渇、体重減少等が報告されていること。
- (2) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) , 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) , 多形紅斑, 薬剤性過敏症症候群, 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、前駆症状 (発熱, 発疹, 粘膜疹等) などが認められた場合は、速やかに主治医に連絡すること。

5) その他注意すること

本剤は第一種向精神薬に指定されているため、厳格な管理が求められており、他人に譲渡したり余っても他人に渡したりしてはいけないこと。

8. 参考文献

- 1) 日本睡眠学会 認定委員会 睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ監修. Section 5 過眠症. In: 睡眠障害診療ガイド. 東京: 文光堂; 2011. 48-59.
- 2) 日本睡眠学会. ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン. Available from: <http://www.jsr.jp/data/pdf/narcolepsy.pdf>
- 3) 米国睡眠医学会. ナルコレプシー タイプ1. 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. 100-6.
- 4) 米国睡眠医学会. ナルコレプシー タイプ2. 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. 107-11.
- 5) 米国睡眠医学会. 情動脱力発作を伴うナルコレプシー. 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. 82-8.
- 6) 米国睡眠医学会. 情動脱力発作を伴わないナルコレプシー. 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. 89-93.
- 7) 米国睡眠医学会. 身体疾患によるナルコレプシー. 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. 94-6.
- 8) 本多真. 特発性過眠症. 日本臨牀. 2013; 71(suppl 5): 374-9.
- 9) 米国睡眠医学会. 長時間睡眠を伴う特発性過眠症. 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. 101-3.
- 10) 米国睡眠医学会. 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. 104-6.
- 11) 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. 112-5.
- 12) 本多裕, 本多真. 特発性過眠症. 日本臨牀. 1998; 56: 371-5.
- 13) Dauvilliers Y, Bassetti CL. Chapter 91 Idiopathic Hypersomnia. In: Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Philadelphia: Elsevier; 2017. 883-91.
- 14) 角谷寛. 睡眠時無呼吸症候群の臨床 up-to-date 2009 1. 睡眠呼吸障害の疫学. Modern Physician. 2009; 8: 1097-100.
- 15) 日本睡眠学会 認定委員会 睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ監修. Section 4 睡眠呼吸障害(SDB). In: 睡眠障害診療ガイド. 東京: 文光堂; 2011. 35-8.
- 16) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993; 328: 1230-5.
- 17) 粥川裕平, 岡田保. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率と性差, 年齢差. 治療学. 1996; 30: 179-82.
- 18) Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, et al. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. Sleep. 2008; 31: 419-25.
- 19) 米国睡眠医学会. 閉塞性睡眠時無呼吸, 成人. 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. 26-32.
- 20) American Academy of Sleep Medicine. Obstructive sleep apnea syndromes. Obstructive sleep apnea, adult. In: The International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. 51-5.
- 21) 米国睡眠医学会. 成人の閉塞性睡眠時無呼吸. 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. 53-6.
- 22) 日本睡眠学会. 声明: 睡眠ポリグラフ検査の重要性について. Available from: http://www.jsr.jp/data/pdf/seimei_kaitei_20151113.pdf
- 23) 睡眠呼吸障害研究会編. 第5章 診断. In: 成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン. 東京: メディカルレビュー社; 2005. 15-22.
- 24) Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton health study. Sleep. 2008; 31: 1079-85.

- 25) Young T, Fin L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008; 31: 1071-8.
- 26) 百村伸一, 赤柴恒人, 麻野井英次, 安藤真一, 苅尾七臣, 塩見利明, 他. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circulation J*. 2010; 74(Suppl. II): 1053-84.
- 27) Kaneko Y, Floras JS, Logan AG, Usui K, Plante J, Tkacova R, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1233-41.
- 28) Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006; 29: 244-62.
- 29) 林田健一, 井上雄一. 第5章 病態生理 SASと眠気. In: 睡眠時無呼吸症候群 改訂第2版. 本間栄編. 東京: 克誠堂出版; 2009. 75-81.
- 30) The American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999; 22: 667-89.
- 31) Guilleminault C, Philip P. Tiredness and somnolence despite initial treatment of obstructive sleep apnea syndrome (what to do when an OSAS patient stays hypersomnolent despite treatment). *Sleep*. 1996; 19: S117-22.
- 32) 林田健一, 井上雄一. 睡眠時無呼吸症候群治療後の残遺眠気について. *睡眠医療*. 2008; 2: 175-80.
- 33) 武田京子. 昼間の眠気注意 睡眠時無呼吸症候群の恐れも. *日本経済新聞*; 2010年5月29日.
- 34) 篠邊龍二郎, 塩見利明, 井上雄一, 高崎雄司, 千葉伸太郎, 他. 睡眠呼吸障害の診断・治療・連携ガイドライン. *睡眠医療*. 2008; 2(3): 271-8.
- 35) 吉田祥, 本多真, 井上雄一, 神林崇. 過眠症の診断・治療・連携ガイドライン. *睡眠医療*. 2008; 2(3): 311-23.

参考資料

睡眠日誌の記入例

月	日	曜日	記入項目	時刻													備考 (体の調子など)	医師 記入欄															
				午前						午後																							
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24				
5	7	月	眠気																														
			眠気以外																														
			薬の服用																														
5	8	火	眠気																														
			眠気以外																														
			薬の服用																														
5	9	水	眠気																														
			眠気以外																														
			薬の服用																														
5	10	木	眠気																														
			眠気以外																														
			薬の服用																														
5	11	金	眠気																														
			眠気以外																														
			薬の服用																														
5	12	土	眠気																														
			眠気以外																														
			薬の服用																														
5	13	日	眠気																														
			眠気以外																														
			薬の服用																														

眠気  : <たっぷり眠った  : うとうとしていた

睡眠日誌

月	日	曜日	記入項目	時刻													備考 (体の調子など)	医師 記入欄													
				午前						午後																					
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
			眠気																												
			眠気以外																												
			薬の服用																												
			眠気																												
			眠気以外																												
			薬の服用																												
			眠気																												
			眠気以外																												
			薬の服用																												
			眠気																												
			眠気以外																												
			薬の服用																												

眠気  : <たっぷり眠った  : うとうとしていた

日本語版エプワース眠気尺度 (JESS)

もし、以下の状況になったとしたら、どのくらいとうとする（数秒～数分眠ってしまう）と思いますか。最近の日常生活を思い浮かべてお答えください。

以下の状況になったことが実際になくても、その状況になればどうなるかを想像してお答えください。（1～8の各項目で、○は1つだけ）

すべての項目にお答えしていただくことが大切です。

できる限りすべての項目にお答えください。

0=とうとする可能性はほとんどない, 1=とうとする可能性は少しある, 2=とうとする可能性は半々くらい, 3=とうとする可能性が高い

状 況	スコア
1. すわって何かを読んでいるとき（新聞、雑誌、本、書類など）	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³
2. すわってテレビを見ているとき	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³
3. 会議、映画館、劇場などで静かにすわっているとき	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³
4. 乗客として1時間続けて自動車に乗っているとき	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³
5. 午後に横になって、休息をとっているとき	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³
6. すわって人と話をしているとき	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³
7. 昼食をとった後（飲酒なし）、静かにすわっているとき	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³
8. すわって手紙や書類などを書いているとき	<input type="checkbox"/> ⁰ <input type="checkbox"/> ¹ <input type="checkbox"/> ² <input type="checkbox"/> ³

©Murray W. Johns and Shunichi Fukuhara. 2006.

Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, Fukuhara S. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. Sleep medicine 2009; 10: 556-65.より改変

調査票を商業目的、または政府機関で使用される場合は、ライセンス登録の手続きが必要ですので、下記へお問合せ下さい。
 問合せ先: iHope International株式会社 URL: <http://www.sf-36.jp/>

監修

本多 真 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing, spanning the width of the page.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing, spanning the width of the page.



モディオダール[®]錠100mg

【警告・禁忌を含む注意事項等情報】等の改訂に十分ご注意ください。

1. 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。【5.1参照】

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
モディオダール錠100mg	1錠中モダフィニル100mg	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

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形				識別コード
		長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	質量(g)	
モディオダール錠100mg	白色のカプセル形の錠剤(割線付き)		NF152			
		12.6	5.5	3.7	0.25	

4. 効能又は効果

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

○ナルコレプシー

○特異性過眠症

○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

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 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。【1.参照】

<ナルコレプシー>

5.2 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。

5.3 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。

<特異性過眠症>

5.4 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、特異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。

<閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

5.5 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。

5.6 本剤の投与にあたっては、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か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。

5.7 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 眠気等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。

8.2 動物実験(サル)より、精神依存の形成が示唆されており、連用により薬物依存が生じるおそれがある。観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。【9.1.5参照】

8.3 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。【9.1.3参照】

<閉塞性睡眠時無呼吸症候群>

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

<効能共通>

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心臓病又はその既往歴のある患者(重篤な不整脈のある患者を除く)

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.3 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。【8.3参照】

9.1.4 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。

9.1.5 薬物依存、アルコール依存等の既往歴のある患者

観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。【8.2参照】

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。【16.6.1参照】

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

劇薬
向精神薬(第一種)
処方箋医薬品[※]

日本標準品分類番号	8711179
承認番号	21900AMZ00005
販売開始	2007年3月

販売名	和名	モディオダール [®] 錠100mg
	洋名	MODIODAL [®] Tablets 100mg
一般名	和名	モダフィニル
	洋名	Modafinil

貯法	室温保存
有効期限	5年

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがある。【16.6.2参照】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には本剤投与中は授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。クリアランスの低下及びC_{max}、AUCが増加する。【16.6.3参照】

10. 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。

10.2 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 エチノルエストラジオール シクロスポリン トリアゾラム 【16.7.3、16.7.4参照】	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	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 フルアドレナリン、アドレナリン	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 セレギリン塩酸塩 ラサギリンメシル酸塩 サフィナミドメシル酸塩	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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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(いずれも頻度不明)

11.1.2 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発症性の重篤な過敏症候群があらわれることがある。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。

11.1.3 ショック、アオフラキシー(いずれも頻度不明)

蕁麻疹、そう痒感、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症	-	発疹、そう痒	血管浮腫
肝臓	-	AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇	-
精神神経系	頭痛(23.2%)、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	錯覚、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、食欲不振、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、尿異常	血管拡張(潮紅)、末梢性浮腫

13. 過量投与

13.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 特異性過眠症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでは、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

21.3 本剤が、睡眠障害の診断、治療に精通した医師・医療機関のもとでのみ処方されるとともに、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。なお、令和3年3月31日までは従前の例によることができる。

22. 包装

100錠【10錠(PTP)×10】 500錠【10錠(PTP)×50】

25. 保険給付上の注意

25.1 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。