

審議結果報告書

平成 19 年 9 月 18 日

医 薬食品局審査管理課

[販 売 名] コンサータ錠 18mg、同錠 27mg

[一 般 名] 塩酸メチルフェニデート

[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 19 年 8 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	コンサータ錠 18 mg、同 27 mg
[一 般 名]	塩酸メチルフェニデート
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中に塩酸メチルフェニデートとして 18 又は 27 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	迅速処理 (平成 19 年 2 月 2 日付薬食審査発第 0202008 号 厚生労働省 医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 8 月 10 日

[販 売 名] コンサータ錠 18 mg、同 27 mg
[一 般 名] 塩酸メチルフェニデート
[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。また、安全性については、長期投与時の成長への影響や食欲との関連性、心血管系への影響、依存性、乱用、自殺との関連性等について、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）
[用法・用量] 通常、小児には塩酸メチルフェニデートとして 18 mg を初回用量、18～45 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 54 mg を超えないこと。
[承認条件] 本剤の投与が、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に理解している医師のもとのみで行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 19 年 7 月 20 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	コンサータ錠 18 mg、同 27 mg
[一 般 名]	塩酸メチルフェニデート
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中に塩酸メチルフェニデート 18 mg 又は 27 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)
[申請時用法・用量]	通常、塩酸メチルフェニデートとして 18 mg を初回用量、18～45 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上かけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg ずつ増量を行う。 なお、症状により適宜増減する。但し、1 日用量は 54 mg をこえないこと。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) は、発達の水準に不相応で不適応な、不注意や多動性又は衝動性を特徴とする障害で、小児期に多く認められる精神疾患であり、その治療法としては薬物療法、心理・社会的アプローチ（治療教育プログラム、行動療法、心理療法等）、ペアレントトレーニング等が行われている。

薬物療法の中で多く使用されている薬剤は中枢神経刺激薬（塩酸メチルフェニデート (MPH) (リタリン[®])、ペモリン (ベタナミン[®])) があるが、本邦においてAD/HDに対する効能・効果を取得している薬剤はない。

リタリン[®]は、1958 年 1 月に承認されて以来、2007 年 6 月現在「ナルコレプシー、抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬との併用（難治性うつ病、遷延性うつ病）」を効能・効果としてノバルティス ファーマ株式会社より製造販売されている。

今回申請された製剤は、MPHを主成分とし、浸透圧を利用した放出制御システム (OROS[®]) を応用して、速放性と徐放性を併せ持つよう開発された製剤であり、2006 年 7 月現在、米国、英国、フランス等 66 ヶ国でAD/HDの効能・効果で承認されている。

本邦においては、20 年 月より第 I 相臨床試験が開始されている。今般申請者は、AD/HD に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は第一種向精神薬に指定されている。

2. 品質に関する資料

原薬である MPH は、Boehringer Ingelheim Chemicals Inc. (米国) により MF 登録番号 218MF10265 及び 218MF10266 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添の通りである。

<提出された資料の概略>

(1) 製剤

製剤は、OROS[®]プッシュ・プルシステムと呼ばれる浸透圧勾配を利用した放出制御機構を用いた徐放性製剤であり、多層構造のコアを硬い半透過性膜（放出制御膜）でコーティングし、外部と内部の浸透圧差により水を内部に取り込み（プル）、水を吸収して膨張したプッシュ層が薬物を押し出す（プッシュ）ように設計されている。本製剤が投与され、本システムが水を含む環境に置かれると、薬物コーティングは約 1 時間以内に溶解し、有効成分が速やかに放出される。さらに、水が半透過性膜を隔てた浸透圧勾配により錠剤コアに浸透し、薬物層が水を吸収すると有効成分の懸濁液が生成し、同時にプッシュ層も水を吸収して体積膨張が始まり、薬物放出口から懸濁液を押し出して錠剤コアから有効成分の放出が始まる。システムが消化管内を移動するにつれ、有効成分は錠剤コアから継続的に放出される。申請製剤は、原薬含量として 18 mg 錠及び 27 mg 錠である。

本剤は、薬物層 1（原薬、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX）、薬物層 2（原薬、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX）及びプッシュ層（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX）の三層コア構造を成型した後、これを放出制御膜（XXXXXXXXXX、XXXXXX）でコーティングし、薬物層側にXXXXXXで薬物放出口を明け、その外側をさらに薬物コーティング（原薬、XXXXXX、XXXXXX）及びフィルムコーティング（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX）することで製剤化される。

製剤化の検討は、当初開発された 18 mg 錠及び 36 mg 錠に基づいており、原薬については原薬のXXXXXXが及ぼす影響及びXXXXXXが、添加剤については、薬物層のXXXXXX、薬物層及びプッシュ層のXXXXXX、XXXXXX及びXXXXXXの添加による影響、XXXXXXの添加量について検討された。またXXXXXXのXXXXXX及びXXXXXX、XXXXXXの添加量、XXXXXXの添加量、XXXXXXの添加までの時間及びXXXXXXの処方量の最適化が行われた。添加剤のうち、ポリエチレンオキシド 200 K、ポリエチレンオキシド 7000 K、酢酸セルロース、コハク酸、ジブチルヒドロキシトルエンについては別紙規格が設定されており、ポリエチレンオキシドは新規添加剤である。これら以外は日局及び薬添規収載品である。

製剤設計においては、XXXXXX、XXXXXXとXXXXXXの選択、薬物層及びプッシュ層のXXXXXXのXXXXXXの影響、XXXXXX及びXXXXXXの相違による放出プロファイルの検討、XXXXXX、XXXXXX及びXXXXXX製剤間の放出プロファイルが検討された。また製造工程の開発に際し、XXXXXXの影響、XXXXXXのXXXXXX及びXXXXXXの影響、XXXXXXの影響、薬物放出口のXXXXXX、XXXXXX及びXXXXXXの影響、XXXXXXの影響、薬物コーティング工程の影響及び試験液の影響が、システムのXXXXXXを指標として検討された。また含量が異なる製剤の生物学的同等性については、18 mg 錠 3 錠と 27 mg 錠 2 錠を用いた外国人健康被験者を対象とする臨床試験により同等性が示されている（4. 臨床に関する資料（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概要の項参照）。

本剤の製造工程は、第1工程（**■**及び**■**の**■**の調製）、第2工程（**■**の**■**の調製）、第3工程（**■**の**■**）、第4工程（**■**）、第5工程（**■**及び**■**）、第6工程（**■**）、第7工程（**■**）、第8工程（**■**）、第9工程（**■**）、第10工程（**■**）及び第11工程（**■**）からなり、製剤化工程及びバルク製剤の品質試験は**■** **■** **■**にて実施され、包装/表示と最終製品の品質試験が**■**にて実施される。第1、第2、第3、第4、第5、第6及び第11工程が重要工程とされている。なお製造工程のバリデーションについては、27 mg錠の最初の実生産バッチについて実施され、18 mg錠については、27 mg錠とともに過去1年間に製造された製剤の出荷試験データによる回顧的バリデーションが実施された。

製剤の規格は、性状、確認試験（IR）、類縁物質（ α -フェニル-2-ピペリジン酢酸塩酸塩 [PPA] **■**%以下、エリスロ体 **■**%以下、その他 **■**%以下、類縁物質総量 **■**%以下）、**■**、水分、製剤均一性（HPLC法）、放出性（HPLC法）及び定量法（HPLC法）が設定されていたが、審査の過程において類縁物質のうちPPAは**■**%以下、類縁物質総量は**■**%以下に規格値が変更された。PPAは原薬の主代謝物であると考えられ、その安全性について、毒性試験は実施されていないが、毒性試験に用いた動物種において、本薬の経口投与によるPPAの曝露量は、メチルフェニデート（MP）の1.0～10倍以上であり、動物を用いた毒性試験でPPAの毒性も評価されていると考えられている（3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要の項参照）。エリスロ体については局外規塩酸メチルフェニデートにおけるエリスロ体の規格（0.6%）に基づいて安全性が考察されている。

製剤の安定性については実生産スケールで製造された18 mg錠及び27 mg錠の長期保存試験（PTP/アルミ袋で25°C/60%RH、24ヶ月、PTP包装のみで25°C/60%RH、12ヶ月）、加速試験（PTP/アルミ袋又はPTP包装のみで40°C/75%RH、6ヶ月）が実施され、また、18mg錠の光安定性試験（開放、25°C/40%RH、120万lux・hr及び200W・h/m²）が実施された。長期保存試験、加速試験において性状、類縁物質、水分、放出性及び含量が、光安定性試験では性状、類縁物質及び含量が試験項目とされた。

長期保存試験及び加速試験においては類縁物質量の増加が見られたが、PTP包装の18 mg錠の加速試験3ヶ月及び6ヶ月及び27 mg錠の加速試験6ヶ月において逸脱が見られた以外は、規格の範囲内であった。またPTP包装の加速試験において水分の増加及び含量のわずかな低下が見られたが、その他の測定項目に経時的な変化は認められなかった。光安定性試験においては、対照品と比較して曝光品の変化は認められなかった。これらの試験成績から本剤の貯法は室温保存、最終包装はPTP/アルミ袋包装とされ、有効期間として24ヶ月が設定された。

<審査の概略>

（1）製剤

機構は、製剤の添加剤としてジブチルヒドロキシルエン（BHT）を使用する理由及び添加量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ポリエチレンオキシド () は酸化に鋭敏であり、酸化によりポリマー鎖の開裂が起こり得ること、BHT はポリエチレンオキシドの酸化を抑制することを目的として抗酸化剤として添加されていることを説明した。その上で申請者は、① BHT は昭和 31 年に食品添加物として指定され、食用油脂、バター、魚介乾製品等の食品に酸化防止剤として使用されており、1 日摂取許容量は FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議により体重 1 kg あたり 0~0.3 mg と決定されていること、② 本剤の臨床試験における最低体重患児 (18.7 kg) では、本剤服薬時の BHT の 1 日摂取量は 0.38 mg (日本人が食品から摂取する BHT の 1 日摂取量である 1 人あたり 0.050 mg を加算後の値) と算出され、当該患児の 1 日摂取許容量 5.61 mg を十分に下回ることから、本剤の BHT の安全性は担保されていると考えると説明した。

機構は、製剤の苛酷試験として高温、高湿度、高温・高湿度での安定性試験は実施されていないことから、市販後の開封後を想定した条件下における本剤の安定性についてどのような検討が行われたのか説明を求めた。

申請者は、本剤の安定性試験は PTP/アルミ袋に加えて PTP 包装のみ (ただし の厚さが 1.5 倍の PTP 用シートを使用) でも実施し、PTP/アルミ袋保存と比べ PTP 包装のみにおいて PPA の生成速度が明らかに速いことから本剤は高湿度下では安定性が低下することが示唆されたが、① PTP 包装品の長期保存試験において 12 ヶ月保存時の安定性が確認されており、フィルムの厚さの違いを考慮しても、本剤はアルミ袋の開封後も少なくとも 6 ヶ月間は安定性が大幅に低下することはないと推定されること、② 国内第 II 相及び第 III 相臨床試験に使用された 18 mg 錠及び 27 mg 錠の PTP 包装品 (の厚さは申請製剤と同一) において、9 ヶ月までの安定性が認められていることから、アルミ袋の開封後における本剤の安定性は担保されていると考えると説明した。

機構は、以上の申請者の回答について了承し、原薬、製剤の規格、試験方法の設定、設定された保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

(2) 新添加物について

本製剤には、新添加物としてポリエチレンオキシド 200 K 及び 7000 K が として含有されている。これらは日局マクロゴールと同じ分子構造であるものの、より重合度の高いものであるが、これらの添加物の規格及び試験方法については、特に問題はないものと判断した。なお、安定性については、本添加剤は、温度、湿度及び光の影響を受けるが、ポリエチレンオキシド 200K は、25°C/60%RH で、ポリエチレンオキシド 7000K は 5°C で少なくとも 12 ヶ月間安定であったことから、本添加剤の貯法及びリテスト期間を以下のように設定し、適切に管理することで特に問題は生じないものと判断した。

貯蔵方法：ポリエチレンオキシド 200K は 25°C、ポリエチレンオキシド 7000K は 5°C で遮光保存する。

リテスト期間：12 ヶ月

安全性については、ポリエチレングリコールにおいて軟便等の発現が知られていることから、予定臨床投与量下における本添加物の消化管に対する安全性に関する考察を申請者に求めたところ、十分な安全域が存在することが示された。

以上、機構は本製剤における本添加物の使用において特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

メチルフェニデート (MP) の各モノアミントランスポーターに対する親和性について受容体結合試験により検討したところ、MP は線条体膜画分に存在するラットドパミントランスポーター (DAT)、ヒト DAT 及びヒトノルエピネフrintランスポーターに対する K_i 値 (平均値 \pm 標準偏差) は、それぞれ 61.1 ± 12.2 、 34.9 ± 5.20 及び 716 ± 51.3 nmol/L であり、ヒトセロトニントランスポーター (5-HTT) に対する結合は MP10 μ mol/L においても認められなかった (4.2.1.1.1)。

ラット大脳皮質シナプス画分において、MP (10 μ mol/L) はシナプス小胞からのドパミン及びノルエピネフリンの放出促進作用を認めなかったが、メタンフェタミンは 100 nmol/L 以上でシナプス小胞からのドパミンの放出を、10 μ mol/L でノルエピネフリンの放出を有意に促進させた (4.2.1.1.2)。

ラット肝臓ミトコンドリア画分において、MP (10 μ mol/L) はドパミンやノルエピネフリンを酸化的脱アミノ化により分解するモノアミンオキシダーゼ-B (MAO-B) の活性を阻害しなかった [阻害率: 本薬 7.81%、陽性対照 (Ro 16-6491、10 μ mol/L) 73.37%] (4.2.1.1.1)。

ラットの各脳組織画分において MP の結合活性の強い部位は線条体、次いで脳幹であり、線条体ではシナプス画分において強い結合が認められた (参考資料 4.2.1.1.3)。

2) *in vivo* 試験

AD/HD モデル動物である脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) (6 週齢、雄性) に塩酸メチルフェニデート (本薬: MPH) 0.01、0.1 及び 1 mg/kg を単回腹腔内投与すると、0.01 及び 0.1 mg/kg では多動性の指標となる新奇環境における自発運動量を減少させたが、1 mg/kg では自発運動量を減少させなかった。また、Y 字迷路を用いた自発的交替行動法により注意力 (集中力) の指標とした短期記憶を評価すると、自発的交替行動率の用量依存的な増加が認められた (参考資料 4.2.1.1.4)。

以上より申請者は、薬効薬理試験及び公表論文等から、MP は DAT に結合することによりシナプス間隙に放出されたドパミンのシナプスへの再取り込みを抑制し、シナプス間隙にあるドパミンを増加させて神経系の機能を正常化するものと考えられると説明した。

(2) 副次的薬理試験

1) イヌにおける成長ホルモンレベルに及ぼす影響

本剤（18 mg/日）又は本薬普通錠（Ritalin[®]）（20 mg/日）をイヌに22日間反復経口投与したところ、両製剤とも一般症状、体重、体重変化量及び摂餌量に対する影響は認められなかった。本薬普通錠を投与した雌で投与第8日目から22日目まで投与前値と比較して血清成長ホルモンレベルの減少が認められたが、投与前値の範囲内であり、他の群と比較して投与前値が高かったことから、本薬によるものではないと考えられている（4.2.1.2.1）。

（3）安全性薬理試験

今回の承認申請にあたり現在の安全性薬理試験ガイドラインに準拠した方法で、コアバッテリーに相当する試験及び痙攣に関する試験結果を、臨床投与経路である経口投与で再確認する目的で、以下の試験が新たに実施されている。

中枢神経系に対する影響について、本薬（3、10、30及び100 mg/kg）をラットに単回経口投与したところ、10 mg/kg以上で立ち上がり数の増加等、30 mg/kg以上において移動区画数の増加、覚醒レベルの亢進、体温上昇等の中枢興奮作用が認められた（4.2.1.3.1）。痙攣増強作用及び抗痙攣作用について、本薬（10、30及び100 mg/kg）をマウスに単回経口投与したところ、30 mg/kg以上でペンチレンテトラゾール誘発痙攣の発現率及び電撃ショック誘発痙攣による死亡率を用量依存的に増加させたが、抗痙攣作用は100 mg/kgにおいても認められなかった（4.2.1.3.2）。

心血管系に対する影響について、本薬（3、10及び30 mg/kg）を無麻酔・無拘束イヌに単回経口投与したところ、30 mg/kg投与時に血圧が上昇し、心拍数についても増加傾向を示したが、QTc間隔に対する影響は認められず、不整脈も認められなかった（4.2.1.3.3）。また本薬（0.1、0.3及び1.0 µg/mL）にはhERG電流及び摘出モルモット乳頭筋の活動電位に対する影響は認められなかった（4.2.1.3.4、4.2.1.3.5）。

呼吸系に及ぼす影響について、本薬（3、10及び30 mg/kg）を無麻酔・無拘束ラットに単回経口投与したところ、10 mg/kg以上で投与0.5及び1時間後に呼吸数の増加、30 mg/kgで投与1時間後に分時換気量の増加が認められたが、投与4時間後には回復した（4.2.1.3.6）。

<審査の概略>

（1）本薬の心血管系への影響について

機構は、本薬の心血管系疾患への影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、2005年6月30日に米国FDAのPediatric Advisory Committeeにおいて議論された心血管系の有害事象は、高血圧、失神、胸痛、QTc間隔延長、不整脈及び頻脈であり、このうち非臨床薬理試験では検討できない胸痛を除いた項目について検討したところ、イヌを用いた安全性薬理試験において本薬の心血管系に対する影響は、30 mg/kgの単回経口投与による血圧上昇及び心拍数の増加傾向であり、QTc間隔に対する影響は認められなかったこと（4.2.1.3.3）、本薬による昇圧反応は単回静脈内投与でも報告されているが（Newton JEO et al, *Pavlov J Biol Sci*, 11: 105-120, 1976）、同程度の用量（220 mg/匹：約30～40 mg/kgに相当）をイヌに30日間反復経口投与した毒性試験（4.2.3.2.5）では心血管系に対する影響は認められておらず、投与1日目の血漿中MP濃度のC_{max}は雄266 ng/mL及び雌255 ng/mLであり、AD/HD患児に本剤を最大54 mg/日まで反復投与したときの最大血漿中MP

濃度は 92.5 ng/mL (多くの症例で 30 ng/mL以下) であり (5.3.5.1.2)、イヌにおいて認められた昇圧反応は臨床最高推奨用量を投与したときの血漿中MP濃度と約 3 倍の乖離が認められることを説明した。また、本薬にはhERG電流及び摘出モルモット乳頭筋の活動電位に対する影響は認められなかった (4.2.1.3.4、4.2.1.3.5) ことを踏まえると、本薬の心血管系に対するリスクは高くないと考えることを説明した。

機構は、非臨床試験成績からは、本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性について、特に問題となる事象は得られていないものの、本薬の心血管系へのリスクについては臨床試験成績等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。¹⁴C標識体 (本薬) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター (検出下限: バックグラウンド (14~28 dpm) の 2 倍) を用いて、また血漿及びミクロソーム中MP濃度は高速液体クロマトグラフ-放射能検出器 (Radio-HPLC) (検出下限: バックグラウンド (15~20 cpm) の 2 倍) を用いて測定された。非標識体を用いた試験における血漿中MP濃度及び α -フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA: 主代謝物) 濃度は、高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析器

(LC/MS/MS) (定量下限: MP 0.05 ng/mL、PPA 0.10 ng/mL) を用いて、バリデートされた方法で測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性マウスに本薬 87.5、175 及び 350 mg/kg を、雌性マウスに本薬 75、150 及び 300 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中MP濃度は投与 0.25~1.0 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、血漿中PPA濃度もほとんどが投与 0.25~1.0 時間後に C_{max} に達した (4.2.3.3.2.1)。

雄性幼若ラット (4 週齢) に¹⁴C標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血液及び血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} (3121.8 \pm 413.3 及び 2865.9 \pm 157.2 ng eq./mL) に達し、その後 4.0~4.6 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で消失した。また、血漿中MP濃度は、投与 0.25 時間後に C_{max} (142.1 \pm 16.3 ng/mL) に達し、1.1 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した (4.2.2.2.2)。

雄性幼若ラット (4 週齢) に¹⁴C標識体 (本薬) 0.2 及び 1 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 0.25 時間後に C_{max} (137.1 \pm 8.5 及び 454.3 \pm 30.5 ng eq./mL) に達し、4.0~4.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中MP濃度は、投与 0.25 時間後に C_{max} (7.5 \pm 0.9 及び 35.0 \pm 3.7 ng/mL) に達し、0.49~0.70 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した (4.2.2.2.2)。

雄性ラットに本薬 2 mg/kg 又は *d* 体の塩酸メチルフェニデート (*d*-MPH) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、*d* 体のメチルフェニデート (*d*-MP) の薬物動態パラメータは同程度であり、また、雄性ラットに本薬 2 mg/kg 又は *l* 体の塩酸メチルフェニデート (*l*-MPH) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、*l* 体のメチルフェニデート (*l*-MP) の薬物動態パラメータも同程度であったことから、生体内でキラル変換は起こらないと考えられている (参考資料 4.2.2.2.3)。

雄性ラットに本薬 0.5、2、3.5 及び 5 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、経口投与時の *d*-MP 及び *l*-MP の C_{max} は投与量の用量比を大きく超えて増加した（それぞれ 5 mg/kg 投与時で、0.5 mg/kg 投与時の 123 倍及び 96 倍）。AUC も、経口投与時には用量比を超えて増加するが、静脈内投与時にはほぼ線形性を示すことから、経口投与時の C_{max} 及び AUC の用量比以上の増加は、初回通過代謝の飽和による可能性が示唆されている（参考資料 4.2.2.2.4）。

2) 反復投与

雌雄幼若ラット（21 日齢）に本薬 2、5、12.5 及び 30 mg/kg を等量に分割して 1 日 2 回、約 4 時間間隔で 14 日間反復経口投与したときの血漿中 MP の薬物動態パラメータは、下表のとおりであり、単回投与時の AUC に性差は認められなかったが、反復投与により雌の AUC が雄よりも高値を示した。この現象は PPA でも同様であった。また反復投与により血漿中 MP 濃度の C_{max} 及び AUC は雌雄ともに単回経口投与時よりも低下し、 $t_{1/2}$ も短縮した。一方、血漿中 PPA 濃度については、反復投与により増加しなかったが、高投与量では単回投与時と比較して AUC の減少が認められた（4.2.3.2.1）。

表 雌雄幼若ラットに本薬を 14 日間反復経口投与したときの MP の薬物動態パラメータ

	Dose (mg/kg/日)	投与 1 日目						投与 14 日目					
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (0→t) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL _{tot} /F (L/h/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (0→t) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL _{tot} /F (L/h/kg)
雄	2	78.5	4.3	1.48	124	133	12.97	15.6 ^{a)}	4.3 ^{a)}	0.50	23	23	76.48
	5	284.1	4.3	1.06	524	545	7.94	31.4	4.3	0.48	69	69	62.93
	12.5	878.9	4.3	0.95	2155	2224	4.86	183.8	4.3	0.45	260	261	41.46
	30	1939.3	5.0	1.14	6283	6553	3.96	327.4	4.3	0.97	654	668	38.84
雌	2	71.1	4.3	2.18	145	168	10.29	22.4	4.3	0.63	34	35	50.07
	5	305.9	4.3	0.92	524	535	8.08	54.7	4.3	0.46	110	110	39.36
	12.5	621.6	4.3	0.82	2148	2190	4.94	224.9	4.3	0.78	373	379	28.54
	30	1584.3	4.3	1.30	6393	6953	3.73	392.3	4.3	1.09	1173	1193	21.75

$t_{1/2}$ 、AUC (0→t)、AUC 及び CL_{tot}/F は n=2~3 の血漿中濃度の平均値から算出。a): n=2

雌雄ラット（出産後 33 日: 144~149 日齢）に本薬 5、12.5 及び 30 mg/kg を等量に分割して 1 日 2 回、約 4 時間間隔で単回経口投与又は雌雄ラット（21 日齢）に 122~128 日間まで反復経口投与したときの血漿中 MP の薬物動態パラメータは、下表のとおりであり、血漿中 MP 濃度の AUC は雄より雌で高く、性差が認められた。また、血漿中 MP 濃度の AUC 及び $t_{1/2}$ は反復投与しても単回投与時と同程度であった。なお、血漿中 PPA 濃度の AUC 及び $t_{1/2}$ についても反復投与時と単回投与時で同程度であった（4.2.3.5.1.1）。

表 雌雄ラットに本薬を経口投与したときの MP の薬物動態パラメータ

	Dose (mg/kg/日)	単回投与					反復投与				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL _{tot} /F (L/h/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (0→24) (ng·h/mL)	CL _{tot} /F (L/h/kg)
雄	5	8.34	4.3	1.1	20.0	250.5	7.09	5.0	0.76	24.7	202.5
	12.5	31.6	5.0	0.99	108.7	115.0	58.8	0.3	0.75	173.5	72.0
	30	364.1	4.3	1.2	580.0	51.7	187.5	5.0	0.83	709.2	42.3
雌	5	21.8	4.3	1.2	69.4	72.1	29.7	4.3	0.75	68.9	72.6
	12.5	81.5 ^{a)}	4.3 ^{a)}	0.89	271.6	46.0	175.7	4.3	0.95	395.4	31.6
	30	321.4	4.3	1.7	1057	28.4	232.8	4.3	1.3	964.9	31.1

$t_{1/2}$ 、AUC、AUC (0→24) 及び CL_{tot}/F は n=2~3 の血漿中濃度の平均値から算出。a): n=2

妊娠 6 日のラットに本薬 5、15、30 及び 60 mg/kg を等量に分割して 1 日 2 回、約 4 時間間隔で 12 日間反復経口投与したとき、反復投与時の血漿中 MP 濃度及び血漿中 PPA 濃度の C_{max} 及び AUC はとも

に単回投与時よりも増加した。また、単回投与時の血漿中MP濃度のAUCは用量比以上に増加し、線形性は認められなかった(4.2.3.5.2.1)。

雌雄イヌ(約8ヶ月齢)に本剤108 mg(36 mg錠×3)/日を2日間投与後、288 mg(36 mg錠×8)/日を1日1回7日間反復経口投与又は144、180及び216 mg(それぞれ36 mg錠×4、5及び6)/日を1日1回9日間反復経口投与したとき、血漿中MP濃度は雌において C_{max} 及びAUC_(0→24)が高かったが、単位体重あたりの投与量が雄の1.2倍であったことの影響と考えられ、薬物動態に性差はないと考えられている。また、反復投与により雌雄ともに C_{max} 及びAUC_(0→24)が減少する傾向が認められたことから、MPを代謝する酵素が誘導されていることが示唆された(参考資料4.2.3.2.3)。

雌雄イヌ(約4ヶ月齢)に本剤72、144及び216 mg(それぞれ36 mg錠×2、4及び6)/日を1日1回30日間反復経口投与したとき、血漿中MP濃度は雌において C_{max} 及びAUC_(0→24)が高かったが、雌では単位体重あたりの投与量が雄の1.2倍であったことを考慮すると性差はないと考えられている。また投与回数の増加に伴い血漿中MP濃度の C_{max} 及びAUC_(0→24)は減少したことから、MPを代謝する酵素の誘導が示唆された。血漿中PPA濃度のAUC_(0→24)もまた反復投与により減少した。単回経口投与時及び反復経口投与時ともに、血漿中MP濃度のAUCは雌雄ともに用量比以上に増加し、線形性は認められなかった(4.2.3.2.5)。

雌雄イヌ(約7ヶ月齢)に本剤18、36、54及び72 mg(それぞれ18 mg錠×1、2、3及び4)/日、本薬普通錠(Ritalin[®])20 mg(10 mg錠×2)/日及び60 mg(20 mg錠×3)/日又は本薬徐放錠(Ritalin-SR[®])40 mg(20 mg錠×2)/日を1日1回30日間反復経口投与したとき、トラフの血漿中MP濃度より各製剤ともに投与7日目までに定常状態に達していると考えられ、本剤反復投与による蓄積はないものと考えられている。また、本薬普通錠及び本薬徐放錠投与時の血漿中MP濃度は雌雄とも投与後2時間で C_{max} に達し、その後速やかに低下したが、本剤は投与後2時間から8時間まで C_{max} 付近の濃度を維持し、血漿中MP濃度は投与後12時間まで認められた(4.2.3.2.4)。

(2) 分布

雄性マウスに¹⁴C標識体(本薬)19 mg/kgを単回経口投与したときの臓器・組織内放射能は、投与0.5~1時間後に最高値を示し、筋肉、胃、肝臓、小腸、皮膚及び腎臓の順に高かった。標的組織である脳については、すべての時間において血液中放射能よりも低かった。投与24時間後の臓器・組織内放射能は全組織で投与量の0.32%以下であったことから、組織中の放射能の残留は少ないことが示唆されている(参考資料4.2.2.3.1)。

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)19 mg/kgを単回経口投与したときの臓器・組織内放射能は、大腸を除き投与0.5~1時間後で最高値を示し、肝臓、筋肉、血液、皮膚、小腸、胃及び腎臓の順に高かった。脳は全測定時間において血液中放射能よりも少なかった。投与24時間後の臓器・組織内放射能はすべての組織で投与量の0.23%以下であったことから、組織中の放射能の残留は少ないことが示唆されている(参考資料4.2.2.3.1)。

雄性ラットに本薬1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与0.5時間後において、検討された全臓器・組織(脳、肺、肝臓及び腎臓)内MP濃度は血漿中MP濃度よりも高く、脳においては投与0.5時間後に血漿中MP濃度の9.1倍が分布していることから、MPは血液脳関門を通過しやすいと考えられている。MPの脳内濃度/血漿中濃度比は投与2時間後まで7.6~9.1であったが、PPAは0.4

～0.7であり、PPAの脳内濃度/血漿中濃度比は、肺、肝臓及び腎臓の臓器・組織内濃度/血漿中濃度比（いずれも3.0以上）と比べ低いことから、PPAは脳内に移行しにくいと考えられている（参考資料4.2.2.3.2）。

雄性ラットにPPA 1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与1及び3時間後の臓器・組織内PPA濃度は、脳を除く検討された全組織（肺、肝臓及び腎臓）で血漿中PPA濃度よりも高値を示したが、血漿中PPA濃度に対する脳内PPA濃度比は非常に低かった（0.03～0.05）。以上より、MPは血液脳関門を通過しやすいがPPAは血液脳関門を通過しにくいことが示唆されている（参考資料4.2.2.3.2）。

雄性ラットに*d*-MPH 10 mg/kgを腹腔内投与したとき、投与0.5時間後において、検討された全臓器・組織（脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓）内*d*-MP濃度は血漿中*d*-MP濃度よりも高く、脳内*d*-MP濃度は血漿中*d*-MP濃度の約9.5倍であった（参考資料4.2.2.3.3）。

雄性ラットに本薬2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、線条体及び小脳中の*d*-MP及び*l*-MP濃度は、投与後5分までに最高濃度に達し、それ以降いずれも血漿中*d*-MP及び*l*-MP濃度とほぼ平行して低下した。血漿中MP濃度に対する小脳、線条体、中脳、脳幹及び皮質中MP濃度の見かけの比（ $K_{p_{app}}$ ）は、*d*-MPにおいては時間の経過とともに線条体で最も大きく、*l*-MPよりも大きかった。線条体は、薬効発現部位の一つとして考えられることから（「(i)薬理試験成績の概要」の項参照）、線条体に分布した*d*-MPは薬効発現に寄与している可能性が考えられる（参考資料4.2.2.2.3）。

ラットに¹⁴C標識体（本薬）20 mg/kgを腹腔内投与したとき、投与30分後のMP及び*p*-OH MP（活性代謝物）の脳/血漿中濃度比はそれぞれ3.4及び6.2で、*p*-OH MPも血液脳関門を通過し、脳内で薬効発現に寄与していることが推察されたが、血漿中MP濃度が血漿中*p*-OH MP濃度よりも約5倍高く、脳/血漿中濃度比から脳内濃度を算出するとMPが*p*-OH MPよりも約3倍高いことから、薬効発現への寄与はMPの方が大きいと考えられている。血漿中にはPPAが最も多く認められたが、脳/血漿中濃度比は小さく、血液脳関門を通過しにくいことが示唆されている。他の代謝物（*p*-OH PPA、Oxo-MP及びOxo-PPA）においては、PPAよりも脳/血漿中濃度比が高く、血液脳関門を通過しやすいが、これら代謝物の血漿中濃度は低いため、脳内濃度も低いと考えられている（参考資料4.2.2.3.5）。

ウサギに妊娠7日から20日まで本薬200 mg/kgを反復投与（投与経路不明）したとき、3/4匹の母動物において妊娠21日の胎児中に*d*-MPが検出され、1/4匹において*l*-MPが検出されたことから、*d*-MP、*l*-MPとも胎盤を通過すると考えられている（参考資料4.2.2.3.6）。

ラット血漿において、MP（1 µg/mL）のタンパク結合率を平衡透析法で測定したところ、 $22.6 \pm 1.45\%$ であった（参考資料4.2.2.3.3）。

雄性幼若ラットに¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの血球移行率は、投与4時間後までは38.2～49.9%で推移し、経時的な変化は認められなかった。投与6及び8時間後にはそれぞれ $28.6 \pm 4.6\%$ 及び $32.2 \pm 2.1\%$ と低くなった後に投与24時間後には $58.2 \pm 5.9\%$ と上昇したが、投与24時間後の血液中及び血漿中放射能濃度は非常に低いため、血球への残留も少ないことが示唆されている（4.2.2.2.2）。

（3）代謝

ラット、イヌ及びヒトの尿中より同定された代謝物に関する文献情報（参考資料 4.2.2.4.1、参考資料 4.2.2.3.5、参考資料 4.2.2.4.3）から、本薬の代謝経路は以下のように推定されている。

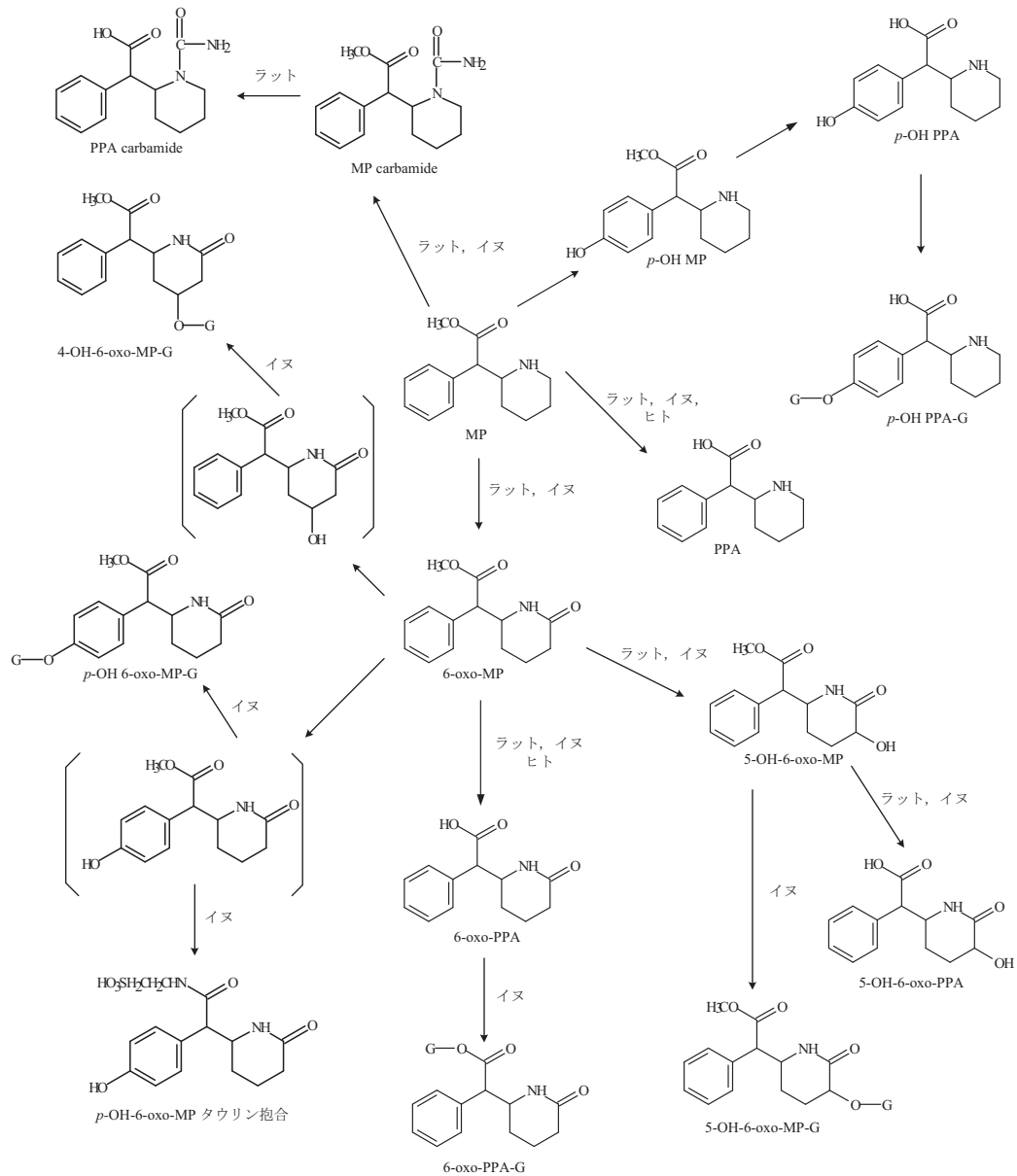


図 本薬の推定代謝経路

ラット肝ホモジネート上清（9000×g）又はミクロソームに¹⁴C標識体（本薬）を添加したとき、PPA（14%）、*p*-OH PPA（10%）、*p*-OH MP（8%）、*p*-OH PPAグルクロン酸抱合（8%）及びoxo-MP（2%）が認められた。PPAの生成量はPPA以外の酸化的代謝物の総生成量よりも少なかったことから、ラット肝においてはエステラーゼよりもミクロソーム中の酸化的代謝酵素の代謝への寄与が高いことが示唆されている（参考資料 4.2.2.4.3）。

ラット、イヌ、ウサギ及びサルの血漿、赤血球及び全血液（サルは全血液のみ）に *d*-MPH 及び *l*-MPH（それぞれ MP として最終濃度 100 ng/mL）を添加し、インキュベーション後の MP 残量を指

標としてエステラーゼ活性を測定したとき、全ての動物種において血漿中のエステラーゼ活性が赤血球中及び全血液中のエステラーゼ活性よりも高かった。血漿中エステラーゼ活性はラットで最も高かった。ウサギでは *l*-MP が *d*-MP よりも加水分解されやすかったが、イヌでは *d*-MP が *l*-MP よりも加水分解されやすく、種差が認められた。一方、赤血球では、ウサギ以外では立体選択的な代謝は認められなかった（参考資料 4.2.2.4.4）。

ブタ肝エステラーゼと¹⁴C標識体（本薬）をNADPH非存在下でインキュベーションしたところ、代謝物由来のピークはPPAのみであったが、このピークはブランク試料でも認められており、MPが加水分解されて生成したものと考えられている。また、MPの残存率はブランク試料を100としたとき、100.0%であったことから、ブタ肝エステラーゼによる代謝の寄与はほとんどないと考えられている（4.2.2.4.5）。

雄性ラット及びイヌに¹⁴C標識体（本薬）を投与した際の尿中代謝物中におけるPPAの割合は、それぞれ尿中排泄量の27~40%及び24~44%であった。ラットにおいてはPPA以外に

-OH PPA（19~20%）、*p*-OH MP（3~15%）及び

-OH PPAグルクロン酸抱合体（10%）が認められたが、これらの代謝物を総和するとPPAと同程度か少し多い程度であった。イヌにおいては、6-oxo PPAが多く（27~30%）、その他の酸化代謝物とこれらの抱合体も合わせると約60%が認められたことから、ミクロソーム中の酸化代謝酵素及びグルクロン酸抱合による代謝の寄与が高いと考えられている（参考資料 4.2.2.4.1、参考資料 4.2.2.4.3）。

（4）排泄

雄性マウスに¹⁴C標識体（本薬）19 mg/kgを単回経口投与したとき、投与4時間後までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の52.0±21.1%及び9.8±5.2%であり、投与24時間後までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ67.5±3.8%及び13.3±3.1%であったことから、投与初期から尿中に放射能が多く排泄されていた（参考資料 4.2.2.3.1）。

雄性マウスに¹⁴C標識体（本薬）2.1、19及び35 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの尿中排泄率はいずれの投与量においても投与放射能の75.1~82.1%であったことから、検討された投与量の範囲で消化管からの本薬の吸収に飽和はないと考えられている。投与後24時間までに排泄された放射能は95.0~98.8%であり、体内への残留はほとんどなかった（参考資料 4.2.2.3.1）。

雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）19 mg/kgを単回経口投与したとき、投与4時間後までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の44.3±8.6%及び0.2±0.3%であり、投与24時間後までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ71.2±4.5%及び24.2±1.6%であり、投与初期から尿中に放射能が多く排泄されていた（参考資料 4.2.2.3.1）。

雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）7、35及び70 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの尿中排泄率はいずれの投与量においても投与放射能の78.4~86.2%であったことから、検討された投与量の範囲で消化管からの本薬の吸収に飽和はないと考えられている。投与24時間後までに排泄された放射能はいずれの投与量においても102.1~106.3%であり、体内への残留はほとんどなかった（参考資料 4.2.2.3.1）。

雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与12時間後までに投与放射能の25～30%が胆汁中に排泄された。また、胆汁中に排泄された代謝物として、PPA、*p*-OH PPA、*p*-OH MP及び*p*-OH MPグルクロン酸抱合体が示唆されている（参考資料4.2.2.4.3）。

雌性イヌに¹⁴C標識体（本薬）1 gを単回静脈内投与したとき、投与7時間後までに投与放射能の1.3%が胆汁中に排泄され、その95%以上は代謝物であった（参考資料4.2.2.4.3）。

哺育ラットに¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与したとき、投与2時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同程度であり、本薬の乳汁中への排泄が認められた。また、投与24時間後においても血漿中放射能の1.45倍の放射能が乳汁中に検出された（4.2.2.2.2）。

<審査の概略>

（1）反復投与時の酵素誘導について

機構は、幼若ラットに本薬を14日間反復投与した際に、1日目と比較して14日目で血漿中MP濃度が低値を示していること及びイヌに本薬を30日間反復投与した際にも同様の現象がみられていることについてその原因を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験の結果からラットにおいて本薬は主にミクロソーム中の酸化的代謝酵素によって代謝されること、ミクロソーム中の酸化酵素には幼若期から成熟期への発達に伴いチトクロムP450の活性が上昇するとの報告（Kato R et al, *Toxicol Lett*, 64/65: 661-667, 1992）があること、本薬の代謝にはエステラーゼによる加水分解も関与するが、エステラーゼにより生成するPPAのAUCは反復投与により増加しなかったこと、幼若期（21日齢）から出産後33日（143～149日齢）まで反復投与したラットの血漿中MP濃度のAUCは、同週齢のラット（144～149日齢）に単回投与した際のAUCと同程度であったことから、成熟ラットで反復投与した際のデータはないものの、幼若ラットで認められた反復投与時の血漿中MP濃度の低下は、本薬の投与によって酵素誘導が起こったためではなく、生後発達に伴って薬物代謝酵素活性が上昇したためと推察されることを説明した。また、イヌについてもミクロソーム中の酸化的代謝酵素が本薬の代謝に関与するが、成熟イヌ（8ヶ月齢）でも反復投与によって血漿中濃度の低下が認められていることから、本薬を反復投与することにより、代謝酵素の誘導及びトランスポーターの誘導が起こった可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、ヒトにおける本薬の主代謝酵素は肝エステラーゼであり、ミクロソーム中の酸化的代謝酵素の寄与は小さいことが示唆されていること（「4. 臨床に関する資料(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）、また乳幼児（2～24ヶ月）及び成人（20～36歳）での肝カルボキシエステラーゼ活性に有意な差は認められていないこと（Pope CN et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 42: 64-69, 2005）から、低年齢のヒトでは、本薬の投与により酵素誘導が起こる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、ラット及びイヌとヒトでは主代謝経路の違いがあり、ヒトでは影響が少ないとする申請者の説明について理解するが、本薬の長期投与時の有効性及び安全性に関しては、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（2）本薬の脳移行性とヒトでの安全性について

機構は、本薬は脳へ移行し作用を発現すると考えられるため、本薬の脳への移行、蓄積により生じる有害事象について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）を投与した際の脳内放射能は、投与 0.5 時間後に最高濃度に達し、投与 24 時間後には最高濃度の 1/20 以下（投与量の 0.01 %未満）に減少しており、本剤を 1 日 1 回反復経口投与しても、脳に蓄積する可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、AD/HD患児を対象とした国内臨床試験 3 試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02、5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03、5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04、安全性解析対象例 216 例）において、脳に関連する有害事象として器官別大分類の「精神障害」が 65 例（30.1 %）に認められ、精神障害のうち最も高頻度に発現した有害事象は初期不眠症 31 例（14.4 %）であったが、本薬の薬理作用に起因するものであり、本薬の脳への蓄積が原因とは考えていないことを説明した。

機構は、本薬の P 糖タンパクの関与及び P 糖タンパクを介した薬物相互作用について、説明するよう求めた。

申請者は、P 糖タンパクノックアウトマウスを用いた検討（Doran A et al, *Drug Metab Dispos*, 33 (1): 165-174, 2005、Zhu HJ et al, *Drug Metab Dispos*, 34 (7): 1116-1121, 2006）から、本薬の脳からの排泄に P 糖タンパクの関与が示唆されているが、投与 30 分後以降、ノックアウトマウスと野生型マウスでの血漿中薬物濃度、脳内薬物濃度及び脳/血漿中濃度比に差が認められていないことから、その寄与は大きくなく P 糖タンパクを介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、本薬の投与対象となる小児においては血液脳関門の発達が未熟である可能性があることから、脳への蓄積に関連した有害事象の発現等、本薬の安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があり、また、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の非臨床における安全性に関しては、既にリタリン[®]承認申請時及び再審査申請時において評価され、長年の臨床使用実績があると考えられる。本剤は浸透圧を利用し放出制御した徐放剤である。本剤での試験としてイヌ 30 日間反復経口投与試験、イヌ 4 週間反復経口投与試験及び 5 週間回復性試験、さらに今回の申請に際して本薬を用いて、ラット幼若期投与試験、生殖発生毒性試験及びマウス小核試験が新たに実施されている。

機構は本薬の非臨床毒性試験に関しては、既に評価が終了したものと判断し、新たに実施、提出された試験について審査を行った。

（1）イヌ 30 日間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.4）

本剤の全身及び消化管に対する影響を検討する目的で、1 群雌雄各 4 例のビーグル犬に 18、36、54 及び 72 mg/日（18 mg錠×1、2、3 及び 4 錠/日）¹⁾ が 1 日 1 回 30 日間反復経口投与された。対照として本剤のプラセボ錠、比較対照として本薬普通錠（Ritalin[®]）20 mg/日（10 mg錠×2 錠/日）及び

¹⁾：用量はイヌでの 3 週間反復投与による予備検討において、本薬 20 mg/kg/日投与時には、興奮及び活動亢進や死亡例が認められたが、本薬 10 mg/kg/日投与時では、一般状態に変化がなかったことを踏まえて設定された。本剤 72 mg/日は、雄で本薬 6.3-6.9 mg/kg/日、雌で 8.0-8.6 mg/kg/日に相当する。

60 mg/日 (20 mg錠×3 錠/日)、並びに本薬徐放錠 (Ritalin-SR[®]) 40 mg/日 (20 mg錠×2 錠/日) が同様に投与された。

試験全期間で死亡例は認められず、一般状態、体重増加、摂餌量、眼科学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においても投与に起因した所見や、本薬普通錠群、本薬徐放錠群に比べ重篤な所見は認められなかった。

本試験による無毒性量は雌雄とも 72 mg/日 (本剤 18mg×4 錠/日) と判断されている (薬物動態の成績は「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。

(2) イヌ 4 週間反復経口投与試験及び 5 週間回復性試験 (4.2.3.2.5)

イヌ 30 日間反復経口投与毒性試験で最高用量の 72 mg/日が無毒性量だったため、さらに本剤の高用量曝露と回復性を検討する目的で、1 群雌雄各 6 例のビーグル犬に本剤 72、144 及び 216 mg/日 (36 mg錠×2、4 及び 6 錠/日) が 1 日 1 回 30 日間反復経口投与された。対照として本剤プラセボ錠、比較対照として本薬普通錠 (Ritalin[®]) 220 mg/日 (20 mg錠×11 錠/日) が同様に反復経口投与された。ただし、本薬普通錠群は、半量ずつ 2 度に分けて (6 錠と 5 錠を 6 時間間隔) 投与された。なお、一部の動物では 5 週間の休薬試験も実施され、投与期間終了時に 1 群雌雄各 4 例が剖検され、残り 2 例が 5 週間の休薬後に剖検された。

本剤 144 mg/日群の雄が投与 4 日目、本薬普通錠群の雌が投与 21 日目に各 1 例切迫屠殺されたが投与に直接起因した所見は認められなかった。

一般状態では、雌雄とも本剤 144 mg/日以上で活動亢進及び流涎、216 mg/日群で意識障害及び削瘦が認められたが、活動亢進は 72 mg/日群の雌、削瘦は 144 mg/日群の雄でも各 1 例に認められた。本薬普通錠群ではこれらの所見がより強く認められた。

体重の増加抑制は本剤群の雌で 144 mg/日以上及び本薬普通錠群で認められ、同群の雄ではその傾向が認められた。雌 144 mg/日以上の本剤群及び本薬普通錠群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値やアルブミンの低値、雌雄 216 mg/日群及び本薬普通錠群でカルシウムの低値が認められたが用量相関性がなく投与に関連した所見ではないと判断された。その他、眼科学的検査、心電図、血圧、生理学的検査、尿検査において異常所見は認められなかった。

器官重量では、肝臓と腎臓の相対重量の増加と胸腺重量の減少が認められたが、病理組織学的に異常所見は認められず、毒性学的には意義のない変動であると考えられている。

5 週の休薬期間により、本剤群及び本薬普通錠群の体重増加量及び摂餌量は回復性を示した。

本試験での無毒性量は意識障害や削瘦を毒性と判断し 144 mg/日 (本剤 36 mg 錠として 4 錠/日) と判断されている (薬物動態の成績は「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。

(3) 幼若期投与毒性試験 (4.2.3.5.1.1)

本薬の性成熟及び妊娠機能に対する影響を検討する目的で、幼若期より投与を開始したラット反復経口投与毒性試験が実施された (なお、本試験で生殖発生についても検討された)。本試験では、1 群雌雄各 25 例の幼若 SD ラット (21 日齢) に本薬が交配期間、妊娠期間及び授乳期間を通して出産後 33 日まで反復経口投与された。投与量及び用法は 0 (溶媒対照)、5、12.5 及び 30 mg/kg/日を等量に分割し、1 日 2 回約 4 時間間隔で強制経口投与と設定された。

12.5 mg/kg/日群の雄 1 例が 113 日齢で死亡し、剖検で死亡原因は特定できなかったが、死亡直前の一般状態に変化は認められず、30 mg/kg/日群で死亡例が認められなかったことから本薬に起因するものではないと判断されている。一般状態では、本薬の薬理作用であると考えられる眼球突出、活動亢進や常同行動（スニッフing）が認められた。雄の 30 mg/kg/日群では投与期間中に体重増加抑制が認められたが、摂餌量に影響は認められず、休薬により体重増加が認められた。

器官重量では、雌の 30 mg/kg/日群において肝臓重量の増加が認められたが、休薬群では変化が認められなかった。病理組織学的検査において、30 mg/kg/日群の雌雄で極微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。

以上の結果から、毒性所見を体重増加抑制とし 30 mg/kg/日群の雄で認められたことから、幼若期より本薬を反復経口投与したときの無毒性量は雄で 12.5 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と判断されている（薬物動態の成績は「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）。

(4) マウス小核試験 (4.2.3.3.2.1)

in vivo の遺伝毒性試験として、マウスを用いた単回経口投与での小核試験が実施された。

投与量は雄で 0 (溶媒対照)、87.5、175 及び 350 mg/kg、雌で 0 (溶媒対照)、75、150 及び 300 mg/kg と設定され、雄 350 mg/kg 群の 1 例が投与後死亡したが、全ての投与群で小核誘発作用は認められなかった。最高用量群における C_{max} は、雄で 11.6 µg/mL、雌で 15.7 µg/mL で、国内健康成人血漿中 MP 濃度と比較すると、雄で約 1200 倍、雌で約 1600 倍高濃度であった。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1.1)

雌雄幼若ラットを用いて本薬が生後 21 日齢より、交配期間、妊娠期間、授乳期間を通して出産後 33 日まで反復経口投与された。投与量及び用法は 0 (溶媒対照)、5、12.5 及び 30 mg/kg/日を等量に分割し、1 日 2 回約 4 時間間隔で強制経口投与と設定された。

親動物の、交尾率、授精率、受胎率、性周期、交配期間、妊娠期間など生殖能検査において投与の影響は認められなかった。

出生児では、12.5 mg/kg/日以上群で生後 1 日生存率の低値が、12.5 mg/kg/日群で生後 4 日生存率の低値が認められたが、試験実施施設における背景データ（出生後から 4 日までの生存率: 91.3 ~ 99.3 %）の範囲内であった。また、30 mg/kg/日群では出生時体重及び離乳時（出生後 21 日）体重の低値が認められた。なお、12.5 mg/kg/日群でも出生時体重で有意な低値が認められたが、背景データ（雄: 6.5 ~ 7.4 g、雌: 6.1 ~ 6.9 g）の範囲内であった。出生児の一般状態及び剖検においては、投与に起因する所見は認められなかった。

以上より、親動物の生殖能に対する無毒性量は 30 mg/kg/日、30 mg/kg/日群で出生時体重及び 21 日齢体重の低値が認められたことから出生児に対する無毒性量は 12.5 mg/kg/日と判断されている。

(6) 胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験として、交尾成立日を妊娠 0 日とし妊娠 6 ~ 17 日間に本薬が投与された。投与量及び用法は、0 (溶媒対照)、5、12.5 及び 30 mg/kg/日を等量に分割し、1 日 2 回約 4 時間間隔で強制経口投与と設定された。

12.5 mg/kg/日以上で投与期間中に体重の増加抑制及び摂餌量の減少が、30 mg/kg/日群では投与初期に体重減少が認められたが、投与終了時の体重に有意な差は認められなかった。5 mg/kg/日群の1例で乳腺腺がんが認められたが、投与期間を考慮して本薬投与と関連がないと考えられている。胚・胎児発生に関しては、12.5 mg/kg/日群で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められたが、用量依存性がないこと及び着床後に本薬を投与開始していることから、本薬との関連性はないと判断されている。また、30 mg/kg/日群で第一頸椎椎体骨化の増加が認められたが、背景データ（胎児発現率として9.9～35.0%）の範囲内であった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては5 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対しては30 mg/kg/日と判断されている。

（7）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験として、本薬が妊娠6日から出産後20日まで投与された。投与量及び用法は0（溶媒対照）、5、12.5及び30 mg/kg/日を等量に分割し、1日2回約4時間間隔で強制経口投与と設定された。

母動物で死亡例は認められず、30 mg/kg/日群で妊娠期間中に体重増加抑制が、12.5 mg/kg/日以上で妊娠期間中に摂餌量の減少がそれぞれ用量依存的に認められたが、授乳期間中の体重増加量及び摂餌量に差は認められなかった。また30 mg/kg/日群で乳腺腺がんが2例に認められたが、投与期間を考慮すると本薬と関連がない所見であると考えられている。12.5 mg/kg/日以上で妊娠期間の延長が認められたが、背景データ（21.5～22.8日）の範囲内であり異常な分娩も認められなかった。

出生児の30 mg/kg/日群での体重は出生時に差は認められなかったが、離乳後に低値を示した。脳重量では30 mg/kg/日の雄で出生後11日に絶対重量の有意な減少が認められたが、相対重量で有意差は認められなかった。

出生児の30 mg/kg/日では神経行動学的検査の、FOB（Functional Observational Battery）試験において覚醒低下（昏睡、無反応）、ローターロッド時間の短縮、テイルピンチ反応の上昇、前肢及び後肢握力の低下が散発的に認められた。聴覚性驚愕反応検査では、最大反応及び平均反応の低下、反応潜時の延長が認められたが、有意差は認められなかった。自発運動量では、総運動量及び移動量の減少が認められた。

無毒性量は、母動物の一般毒性に対して5 mg/kg/日、母動物の生殖能に対して30 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は12.5 mg/kg/日と判断されている。

<審査の概略>

機構は、本薬の投与期間中に体重減少及びそれに付随する変化が認められているが、休薬によりそれらの変化は回復し、体重増加量が対照群以上に増加する傾向があると考えられるため、休薬によるリバウンドとしての体重増加について申請者に考察を求めた。

申請者は、雌雄幼若ラット及び雌雄イヌの体重変動は下表のとおりであり、ラット、イヌともに投与期間中は、本薬の薬理作用である中枢神経刺激作用に起因する摂餌量の減少が、結果として体重増加量の減少として認められ投与終了時に顕著であるが、休薬により中枢神経刺激作用が消失す

ることにより摂餌量が増加し体重増加が認められ、体重増加量は休薬期間の延長により対照群と同様になるものと考えられることを説明した。

表 雌雄ラットに本薬を21日齢から出産後33日まで反復経口投与後に23日間休薬したときの体重変動

投与群 (n=15)		休薬期間			
		休薬開始日	休薬 8 日	休薬 15 日	休薬 23 日
雄	対照群	588.7	592.3 (+3.6)	603.9 (+11.6)	594.1 (-9.8)
	5 mg/kg/日群	595.8	600.7 (+4.9)	611.6 (+10.9)	596.6 (-15.0)
	12.5 mg/kg/日群 ^{a)}	598.1	613.5 (+15.4)	629.1 (+15.6)	613.3 (-15.8)
	30 mg/kg/日群	564.8 ^{a)}	577.6 (+12.8)	597.7 (+20.1)	586.3 (-11.4)
雌	対照群	327.3	328.5 (+1.2)	331.0 (+2.5)	324.0 (-7.0)
	5 mg/kg/日群	318.7	320.0 (+1.3)	322.8 (+2.8)	317.7 (-5.1)
	12.5 mg/kg/日群	315.4	318.3 (+2.9)	325.3 (+7.0)	317.8 (-7.5)
	30 mg/kg/日群	312.6	317.1 (+4.5)	320.4 (+3.3)	315.0 (-5.4)

平均値 (増減量) (g)、a)n=14、休薬 15 日～23 日での体重減少は絶食によるもの考えられている。

表 雌雄イヌに本剤及び本薬普通錠を30日間反復経口投与後に5週間休薬したときの体重変動

投与群 (n=2)		投与期間		休薬期間	
		投与前	投与終了時	休薬 2 週	休薬 5 週
雄	対照群	6.4	8.0 (+1.6)	8.6 (+0.6)	9.4 (+0.8)
	72 mg/日群	7.1	9.2 (+2.1)	10.0 (+0.8)	10.9 (+0.9)
	144 mg/日群	6.4	7.4 (+1.0)	8.3 (+0.9)	9.2 (+0.9)
	216 mg/日群	6.9	8.4 (+1.5)	9.4 (+1.0)	10.3 (+0.9)
	本薬普通錠群	6.5	7.7 (+1.2)	8.9 (+1.2)	9.8 (+0.9)
雌	対照群	5.4	7.0 (+1.6)	7.4 (+0.4)	7.7 (+0.3)
	72 mg/日群	5.4	6.2 (+0.8)	6.9 (+0.7)	7.7 (+0.8)
	144 mg/日群	5.6	6.6 (+1.0)	7.4 (+0.8)	8.0 (+0.6)
	216 mg/日群	5.7	5.7 (+0.0)	6.7 (+1.0)	7.0 (+0.3)
	本薬普通錠群	5.5	5.7 (+0.2)	6.5 (+0.8)	7.3 (+0.8)

平均値 (増減量) (kg)、本薬普通錠群：220 mg/日

機構は、雌雄イヌでの解析は2例のみであり偶然の可能性も否定できないが、ラットにおいても同様の傾向を示しており、休薬期間終了時での体重は対照群と同等か上回っていないことから特に問題はないと考え、以上について了承した。

機構は、本薬の肝臓への影響及び代謝並びに幼若ラットへの投与では、性ホルモンの分泌低下が認められていることから、性差について考察し、ヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬投与後の尿中代謝物組成比から、ラット及びイヌではエステラーゼ代謝に比べミクロソーム酵素による酸化的代謝が主代謝経路と考えられるが、ヒトではエステラーゼによる代謝が主代謝経路であり、その他の酵素による代謝はほとんど生じていないものと考えられ、本薬の代謝に種差が認められていること、マウス及びラットにおける本薬の反復経口投与試験において、肝細胞肥大を伴う肝臓重量の増加が認められたが、酸化的代謝に関連した適応性変化であると考えられること、肝臓に対する影響に性差が認められた理由は、ラットではミクロソーム酵素活性に雌雄差が認められること (Kato R et al, *Toxicol Lett*, 64/65: 661-667, 1992) に起因するものと考えられ、実際にラットでは雌の方が雄よりもMPのAUCが高いという結果が得られていることを説明した。その上で申請者は、ヒトにおいてはエステラーゼ代謝が主代謝経路であること、AD/HD 患児においてMP及び各光学異性体 (*d*-, *l*-MP) の血漿中動態に明らかな性差は認められなかったことから、ヒトで性差が生じる可能性は低いと考えていることを説明した。

また申請者は、本薬を幼若ラットに反復皮下投与することで、雌雄ともに性ホルモン（プロラクチン、黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン）分泌の低下が認められたが、休薬により回復性を示すとの報告（Greeley GH Jr et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 215: 545-551, 1980）及びドパミンアゴニストによるプロラクチン分泌の低下はよく知られた所見であり、本薬はシナプス間隙に放出されたドパミンの再取り込みを抑制し、ドパミン濃度を増加させることから、本薬投与によりドパミンアゴニストと同様にプロラクチン分泌の低下が生じ、その結果として黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンも変動したと推察され、性ホルモンの低下は雌雄ともに認められ雌雄差はないものと考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬をラットの幼若期から反復経口投与しても、雌雄ともに性成熟、性周期及び性行動に対する影響は認められなかったことから、本薬を小児に反復投与した場合、男女ともに性成熟及び性行動に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられることを併せて説明した。

機構はラット胚・胎児発生に関する試験の 5 mg/kg 群で 1 例、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の 30 mg/kg 群の 2 例に乳腺腺がんが発生していることについて、発生理由及びヒトへの影響について説明を求めた。

申請者は発現した乳腺腺がん用量相関性はなく、他の動物で乳腺に対する影響は認められていないこと、幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験及び生殖発生毒性試験においても、病理組織学的検査で前がん病変を含め乳腺に対する影響は認められていないこと、また、ラットでのがん原性試験で、本薬は用量依存的に乳腺の線維腺腫の発現、乳汁分泌、乳癌発現の減少が認められていることを説明した。その上で申請者は、本薬を幼若ラットに反復皮下投与することで、血清中プロラクチン濃度が低下すること（Greeley GH Jr et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 215: 545-551, 1980）が知られており、ヒトにおけるプロラクチンの主な作用は乳汁産生と分泌促進であることから、プロラクチン分泌が抑制されることで、乳腺発達は抑制されると考えられ、実際にがん原性試験においては乳腺線維腺腫の発生数が用量依存的に減少したことを踏まえると、生殖発生毒性試験で認められた乳腺腺がんは、本薬に起因したものではなく偶発的な所見であると考えられ、ヒトで本薬投与に起因する乳腺の増殖性病変が発現する可能性は低いと推察していることを説明した。

機構は以上について了承し、今回提出された試験結果から本剤について既承認製剤を上回る毒性はないものと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

食事の影響及び生物学的同等性に関する評価資料として、米国で実施された試験成績（5.3.1.1.1: C-20-018）が提出され、参考資料として米国で実施された試験成績（5.3.1.1.2: C-B*002、5.3.1.1.3: C-C*025、5.3.1.2.2: C-001 及び 5.3.1.3.1: C-B*005）が提出された。また、バイオアベイラビリティに関する参考資料として、米国及びスコットランドで実施された試験成績（5.3.5.4.1: C-022、5.3.5.4.2: C-A*024、5.3.1.1.4: C-A*002 及び 5.3.1.2.1: C-B*024）が提出された。血漿中 MP、PPA 並びに MP 及び PPA の各光学異性体は LC/MS/MS によりバリデートされた方法で測定された（定量下限: MP: 0.05~0.1 ng/mL、PPA: 0.05~0.1 ng/mL、*d*-, *l*-MP: 0.01~0.25 ng/mL、*d*-, *l*-PPA: 0.10~1.0

ng/mL)。薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準偏差で記載されている。

(1) バイオアベイラビリティ

1) 結腸内投与及び経口投与での本薬の吸収試験 (参考資料 5.3.5.4.1: C-022)

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬溶液 (10 mg) を経口投与、結腸内に持続投与、結腸内に急速投与、又は本薬普通錠 (Ritalin[®]) 10 mg 錠を経口投与し、相対的バイオアベイラビリティが交叉比較試験法により検討された。本薬溶液を経口投与した時の AUC に対する各投与方法における相対的バイオアベイラビリティは結腸内持続投与時で $68.8 \pm 18.9\%$ 、結腸内急速投与時で $98.5 \pm 9.0\%$ 、本薬普通錠経口投与時で $82.7 \pm 14.2\%$ であった。溶液を結腸内急速投与した時と経口投与した時では AUC に大差はなく、相対的バイオアベイラビリティが 98.5% であったことから MP はほぼ完全に結腸から吸収されることが示唆された。

2) 近位及び遠位結腸における本薬溶液の吸収試験 (参考資料 5.3.5.4.2: C-A*024)

外国人健康成人男性 9 例を対象に、本薬溶液 15 mL (15 mg) を経口投与、又は近位、横行及び遠位結腸へ持続投与し、相対的バイオアベイラビリティが検討された。結腸各部位へ投与したときの MP 及び PPA の薬物動態パラメータに大きな差はなく、経口投与時の AUC に対する結腸各部位投与時の相対的バイオアベイラビリティは、近位結腸、遠位結腸及び横行結腸において、MP ではそれぞれ 74.5 ± 12.0 、 70.4 ± 9.7 及び $67.8 \pm 4.4\%$ 、PPA ではそれぞれ 81.9 ± 16.6 、 72.5 ± 8.3 及び $78.8 \pm 10.2\%$ であった。

3) OROS-1 (構造製剤) と OROS-2 (三層構造製剤、本剤) の生物学的同等性試験及び本剤における食事の影響並びに OROS 製剤中の本薬残存量の検討 (参考資料 5.3.1.1.4: C-A*002)

外国人健康成人男性 24 例を対象に、OROS-1 (構造製剤)、OROS-2 (三層構造製剤、本剤) 各 18 mg 錠×1 錠を空腹時に単回経口投与、本薬普通錠 (Ritalin[®]) 5 mg を 1 日 3 回空腹時 (初回投与時のみ) に経口投与及び OROS-2 の 18 mg 錠×1 錠を高脂肪食後に単回経口投与し、OROS-1 と OROS-2 の生物学的同等性、本薬普通錠に対する OROS-1 又は OROS-2 の相対的バイオアベイラビリティ及び高脂肪食が本剤投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、4 期交叉比較試験が実施された。OROS-1 (空腹時) 投与時に対する OROS-2 (空腹時) 投与時の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{(0 \rightarrow t)}$ の平均値の比 [90%信頼区間] は、MP でそれぞれ $0.947 [0.889, 1.008]$ 及び $0.946 [0.906, 0.987]$ 、PPA ではそれぞれ $0.943 [0.902, 0.985]$ 及び $0.941 [0.919, 0.963]$ であり、90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であったことから、OROS-1 と OROS-2 の生物学的同等性が確認された。さらに本薬普通錠投与時の AUC に対する OROS-1 (空腹時) 及び OROS-2 (空腹時) 投与時の AUC の比より算出した相対的バイオアベイラビリティは、MP でそれぞれ 90.7 ± 26.2 及び $85.2 \pm 20.2\%$ 、PPA ではそれぞれ 103.3 ± 18.7 及び $95.6 \pm 15.0\%$ であり、両製剤間で MP から PPA への代謝に大きな違いはないことが示唆された。

また、OROS-2 (空腹時) 投与時に対する OROS-2 (高脂肪食後) 投与時の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{(0 \rightarrow t)}$ の平均値の比 [90%信頼区間] は、MP でそれぞれ $1.300 [1.206, 1.400]$ 及び $1.211 [1.156,$

1.270]、PPAではそれぞれ 1.110 [1.068, 1.154] 及び 1.005 [0.981, 1.029] であり、MPの 90%信頼区間の上限が 1.25 を超えたことから、高脂肪食がMPの吸収に影響を与えることが示唆された。

4) 本剤、MPH 普通錠及び MPH 徐放錠の薬物動態の比較試験 (参考資料 5.3.1.2.1: C-B*-024)

外国人健康成人男女 36 例 (本薬普通錠は 35 例) を対象に、本剤 18 mg錠×1 錠、本薬徐放錠 (Ritalin-SR[®]) 20 mg錠×1 錠を 1 日 1 回単回経口投与及び本薬普通錠 (Ritalin[®]) 5 mgを 1 日 3 回経口投与し、相対的バイオアベイラビリティを検討するため、3 期交叉比較試験が実施された。本薬普通錠及び本薬徐放錠投与時に対する本剤投与時のMPの相対的バイオアベイラビリティは $91.4 \pm 9.8\%$ 及び $101.3 \pm 10.2\%$ であった。本剤投与時のMPの t_{max} は本薬普通錠及び本薬徐放錠投与時よりも遅く、本剤、本薬普通錠及び本薬徐放錠でそれぞれ 6.8、6.5 (各投与においては投与 1~2 時間後) 及び 3.8 時間であった。用量で標準化した C_{max} 及びAUCは、本剤と本薬普通錠を比較すると本剤で有意に低値 ($p=0.001$ 、投与群、投与期、投与順序及び投与順序内の被験者効果を因子としたANOVA) であり、本剤と本薬徐放錠を比較すると C_{max} は本剤で有意に低値 ($p=0.001$) であったものの、AUCに有意な差は認められなかった。

(2) 生物学的同等性及び食事の影響

1) 本剤 18 mg 錠×3 錠と本剤 27 mg 錠×2 錠の生物学的同等性試験並びに個体内変動及び個体間変動の検討試験 (5.3.1.1.1: C-20■-018)

外国人健康成人男女 36 例 (生物学的同等性評価例 34 例) を対象に、本剤 27 mg錠×2 錠 (投与A) と本剤 18 mg錠×3 錠 (投与B) をそれぞれ空腹時に単回経口投与し、27 mg錠×2 錠と 18 mg錠×3 錠の生物学的同等性が 4 期交叉比較試験により検討された。対数変換したMPの C_{max} 及びAUCの平均値の比 (27 mg錠×2 錠/18 mg錠×3 錠) とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.011 [0.972, 1.052] 及び 1.003 [0.979, 1.029] であり、90%信頼区間はいずれも 0.8~1.25 の範囲内であったことから、本剤 27 mg錠×2 錠と本剤 18 mg錠×3 錠の生物学的同等性が確認された。また、対数変換したMPの C_{max} 並びにAUCの標準誤差を指標に個体内変動及び個体間変動を検討した結果、個体間変動は個体内変動よりも大きいことが示唆されている。なお、本剤 27 mg錠×2 錠と本剤 18 mg錠×3 錠における個体内変動及び個体間変動は同程度であった。

また、外国人健康成人男女において、本剤 18 mg 錠×2 錠と本剤 36 mg 錠×1 錠及び本剤 18 mg 錠×3 錠と本剤 54 mg 錠×1 錠の生物学的同等性試験、本剤 18 mg 錠のパイロット製剤と実生産製剤との生物学的同等性試験並びに本剤 36 mg 錠の放出速度が異なる製剤の生物学的同等性試験が実施されたが、いずれも 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であったことから、生物学的同等性が確認されている。さらに、36 mg 錠及び 54 mg 錠では、食事の影響 (高脂肪食摂取) についても検討されているが、90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であり、食事の影響はないと考えられている (参考資料 5.3.1.1.2、参考資料 5.3.1.1.3、参考資料 5.3.1.2.2 及び参考資料 5.3.1.3.1)。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、本剤 18 mg錠投与時には高脂肪食投与により血漿中MP濃度が上昇していること、また食後投与により t_{max} の遅延が認められていることから、これらの要因が臨床上問題ないと考える根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、C-A*002 試験（参考資料 5.3.1.1.4）で本剤 18 mg錠を高脂肪食後に投与した場合と空腹時に投与した場合で、MPの生物学的同等性が確認できなかったが、その原因としては、MPの C_{max} のバラツキが空腹時投与に比べて高脂肪食後投与時で大きく（変動係数: 高脂肪食後 43.6 %、空腹時 38.5 %）、平均値として高値を示したこと、AUCについてもバラツキが高脂肪食後投与及び空腹時投与ともに大きく（変動係数: 高脂肪食後 46.5 %、空腹時 45.9 %）、高脂肪食後投与で平均値として高値を示したことによるものと考えられること、また、 t_{max} の延長についても同様に、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与時で平均値が高く、バラツキが大きかったことが影響しているものと考えていることを説明した。その上で申請者は、AD/HD患児を対象とした海外第Ⅱ相試験（5.3.3.2.3: C-033 試験）においては、高脂肪食後投与群と空腹時投与群における C_{max} 及びAUC_(0→11.5)の比とその90%信頼区間は、それぞれ1.085 [0.985, 1.195] 及び0.983 [0.895, 1.080]（用量を18 mg/日として標準化）であり、本剤投与時の血漿中MPの薬物動態は、食事の影響を受けないことが示されたことから、本剤の薬物動態に対して食事の有無は大きな影響を及ぼさないものと考えられること、また海外の市販後の情報から現在までに投与のタイミングに関して問題が提起されたことはなく、用法の変更は行われていないことを説明し、投与のタイミングが有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、現在得られているデータからは投与のタイミングが有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低く、投与に際して食事のタイミングを規定する必要はないと考えるが、C-033 試験においては食事のタイミングを規定していたのは評価日のみであること、また日本人AD/HD患児を対象とした試験においては食事の影響が検討されていないことから、製造販売後の調査において食事の影響を確認する必要があると考える。

（ii）臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.5.1.1: JNS001-JPN-01）、AD/HD患児を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03）及び海外でAD/HD患児を対象に実施された第Ⅱ相試験（5.3.3.2.3: C-033）の結果が提出された。また、参考資料として海外第Ⅰ相試験3試験（5.3.3.1.2: C-B*025、5.3.3.1.3: C-023、5.3.5.4.3: 12-001）の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績等が提出された。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

外国人小児及び成人の血漿に¹⁴C標識体（本薬）1.0 µg/mLを添加したとき、MPの*in vitro*（平衡透析法）での血漿タンパク結合率はそれぞれ15.2 ± 5.2 %及び16.2 ± 1.1 %であった（参考資料 5.3.2.1.1）。

ヒトアルブミンと¹⁴C標識体（本薬、2.5 µg/mL）との結合率は12 %であり、MPの主代謝物であるPPA（2.5 µg/mL）、酸化代謝物であるp-OH MP（25 µg/mL）及びoxo-MP（25 µg/mL）とヒトアルブミンとの結合率は、それぞれ9、14及び10 %であった（参考資料 4.2.2.4.3）。

ヒト肝ミクロソーム (0.25 mg/mL) と¹⁴C標識体 (本薬、2 μmol/L) をNADPH非存在下でインキュベーション後、Radio-HPLCで分析したところ、MP以外にピークが認められたが、このピークはブランク試料に¹⁴C標識体 (本薬) を添加した場合でも認められており、MPが加水分解されて生成したPPAであると考えられている。また、MPの残存率は98.9%であり、酵素量を増やしても代謝反応は進行しなかったことから、ヒト肝ミクロソームによる代謝の寄与は少ないかほとんどないものと考えられている (4.2.2.4.5)。

ヒト血漿、赤血球及び全血液に *d*-MPH 及び *l*-MPH (それぞれ MP として最終濃度 100 ng/mL) を添加し、インキュベーション後の MP 残量を指標としてエステラーゼ活性を測定したとき、血漿中のエステラーゼ活性は赤血球中及び全血液中のエステラーゼ活性よりも高値であった。全血液及び血漿においては *l*-MP に比べ、*d*-MP の方が加水分解されやすいが、赤血球においては、立体選択的な代謝は認められなかった (参考資料 4.2.2.4.4)。

6種のヒトCYP発現系ミクロソーム (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) を用いて¹⁴C標識体 (本薬、2 μmol/L) の代謝に関与する分子種について検討した結果、インキュベーション後のMP残存率はCYP2D6で57.7%、CYP2C19が89.0%であり、他の分子種については対照群とほとんど変わらないことから、MPの代謝には主としてCYP2D6が関与すると考えられている (4.2.2.4.5)。

6種のCYP分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及びCYP3A4) の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬によるCYP分子種の活性阻害について検討した結果、本薬 0.3~30 μmol/L (外国人AD/HD患児に 54 mgを投与したときのC_{max}の約 4~400 倍に相当) は CYP2C9 を約 10~13 %阻害した。またCYP2C9 以外の分子種に対しては、本薬 0.3 及び 10 μg/mL の阻害は小さく、本薬 30 μg/mLにおいてCYP2D6は約 18 %阻害されたが、他の分子種に対する阻害の程度は約 2~6 %であった (4.2.2.4.6)。

外国人被験者を対象に、¹⁴C標識体 (本薬) 20 mgを経口又は静脈内投与したとき、尿中に排泄された主代謝物はPPAであり、尿中排泄量の 80 %を占めたことから、ヒトにおける主代謝経路はエステラーゼによる代謝であると推定されている (参考資料 4.2.2.4.3)。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人における成績

①国内第 I 相試験 (5.3.5.1.1: JNS001-JPN-01)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 18、36 及び 54 mg (18 mg錠×1、2 及び 3 錠) を単回経口投与したときの血漿中MP及びPPAの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。MPは投与後 1~2 時間に速やかに上昇した後、投与 7~8 時間後にC_{max}を示すまで緩やかな上昇を示したことから、投与初期にコーティング層に含まれる薬効成分が放出されているものと推察されている。

表 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中 MP パラメータ

投与量	18 mg	36 mg	54 mg
C _{max} (ng/mL)	3.30 ± 0.88	6.68 ± 2.39	9.68 ± 2.86
t _{max} (hr)	7.33 ± 1.63	7.67 ± 2.94	7.00 ± 2.10
t _{1/2} (hr)	3.93 ± 0.45	3.74 ± 0.23	3.59 ± 0.21
AUC _(0→t) (ng·hr/mL)	40.34 ± 11.51	84.99 ± 36.63	120.42 ± 33.17
AUC (ng·hr/mL)	40.88 ± 11.50	85.48 ± 36.69	120.80 ± 33.20

(n=6; 平均値 ± 標準偏差)

表 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中 PPA パラメータ

投与量	18 mg	36 mg	54 mg
C _{max} (ng/mL)	95.30 ± 11.84	194.0 ± 22.5	302.5 ± 49.8
t _{max} (hr)	9.00 ± 1.67	9.00 ± 1.67	10.00 ± 0.00
t _{1/2} (hr)	8.42 ± 0.65	8.79 ± 0.79	8.21 ± 0.66
AUC _(0→t) (ng·hr/mL)	1678.18 ± 167.56	3255.08 ± 413.77	4938.80 ± 679.76
AUC (ng·hr/mL)	1720.74 ± 182.87	3336.94 ± 426.73	5046.80 ± 712.05

(n=6; 平均値 ± 標準偏差)

また、*l*-MPはいずれの用量でもそのほとんどが定量下限未満であったが、*d*-MP及び*d*-, *l*-PPAでは投与 5.33~7.67 時間後及び 5.92~10.00 時間後にC_{max}を示し、3.68~3.83 時間及び 7.59~9.44 時間のt_{1/2}で消失した。また、投与初期において*l*-PPAは*d*-PPAよりも高値であったことから、*l*-MPは*d*-MPよりも速やかに*l*-PPAへ代謝されたものと考えられ、MPの代謝における立体選択性が示唆されている。さらにMP、PPA、*d*-MP及び*d*-, *l*-PPAのC_{max}及びAUCは用量に比例した増加を示し、18~54 mgの範囲で線形性を示した。投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は、用量にかかわらずほぼ一定であり、MPで用量の約 0.9 %、*d*-MPで 1.56~1.95 %、PPAで 73.1~77.8 %、*d*-, *l*-PPAでそれぞれ 59.5~68.5 及び 69.5~86.3 %であった。*l*-MPはいずれの用量においても投与 24 時間以内に排泄され、排泄率は用量の 0.01~0.05 %とわずかであった。以上のことから、MP及び*d*-, *l*-MPはそれぞれPPA及び*d*-, *l*-PPAに代謝された後、尿中へ排泄されるものと考えられている。

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 18 mg錠を朝空腹時に 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの血漿中MP及びPPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。各薬物動態パラメータは投与 1 日目と投与 4 日目で大きく異ならず、投与 4 日目には定常状態に達しており、それぞれのC_{max}及びAUCから算出した蓄積率は 1 に近いことから、反復経口投与による蓄積はないものと考えられている。

表 日本人健康成人に本剤 18 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与したときの血漿中 MP 及び PPA パラメータ

	MP		PPA	
	1 日目	4 日目	1 日目	4 日目
C _{max} (ng/mL)	3.12 ± 0.58	3.97 ± 1.21	92.88 ± 9.81	106.1 ± 16.5
t _{max} (hr)	8.67 ± 2.07	8.00 ± 2.53	9.00 ± 1.67	9.00 ± 2.76
t _{1/2} (hr)	4.32 ± 0.24	4.05 ± 0.39	8.82 ± 1.46	8.99 ± 0.66
AUC _(0→24) (ng·hr/mL)	40.64 ± 6.63	46.49 ± 9.57	1411.18 ± 155.17	1772.32 ± 319.43
AUC (ng·hr/mL)	42.55 ± 7.02	48.56 ± 10.03	1797.12 ± 354.18	2213.16 ± 485.04

(n=6; 平均値 ± 標準偏差)

なお、*l*-MP 濃度はそのほとんどが定量下限未満であったが、*d*-MP、*d*-, *l*-PPA に関しては、投与 4 日目には定常状態に達しており、反復投与による蓄積性は認められなかった。また、投与 1 日目及び投与 4 日目の AUC 比 (MP/PPA 及び *d*-MP/*d*-PPA) に大きな差は認められなかったことから、反復経口投与による MP から PPA への代謝及び *d*-MP から *d*-PPA への代謝に対する影響はないものと考えられている。初回投与 120 時間後までの MP、*d*-, *l*-MP の累積尿中排泄率は、それぞれ用量の

1.05、2.18 及び 0.03 %、PPA、*d*-, *l*-PPA の累積尿中排泄率はそれぞれ 76.65、74.07 及び 89.86 %であり、いずれも単回経口投与時と同様であった。

2) 外国人における成績

①海外第 I 相試験 (参考資料 5.3.3.1.3: C-■-023)

外国人健康成人男女 32 例を対象に、本剤 18 mg (18 mg錠×1 錠) を単回経口投与及び 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したとき、MPの C_{max} 及びAUCは単回並びに反復投与時でそれぞれ 2.81 ± 0.96 及び 3.00 ± 1.07 ng/mL並びに 32.9 ± 11.7 及び 35.2 ± 12.4 ng·hr/mL、PPAについてはそれぞれ 118.50 ± 22.51 及び 126.77 ± 18.58 ng/mL並びに 1992.5 ± 217.9 及び 1941.3 ± 235.6 ng·hr/mLで 4 日間の反復投与により定常状態に達しており、蓄積はほとんど認められなかった。MP及びPPAとも反復投与時の t_{max} (6.63 ± 2.27 及び 7.59 ± 1.90 時間) 並びに $t_{1/2}$ (3.93 ± 0.76 及び 8.24 ± 1.01 時間) は、単回投与時の t_{max} (7.41 ± 2.05 及び 8.06 ± 1.72 時間) 並びに $t_{1/2}$ (3.90 ± 0.71 及び 7.74 ± 1.12 時間) と大きな差は認められなかった。また、PPAに対するMPのAUC比は単回及び反復経口投与時で大きな差は認められず、MPからPPAへの代謝に関し反復経口投与による影響はないものと考えられている。

②海外第 I 相試験 (参考資料 5.3.3.1.2: C-■*-025)

外国人健康成人男女 35 例を対象に、本剤 18、36 及び 54 mg (18 mg錠×1、2 及び 3 錠) を単回経口投与したとき、血漿中*d*-, *l*-MP濃度は投与約 1 時間後までに速やかに上昇した後、緩やかな上昇を示し、投与 6~8 時間後に C_{max} に達した。また、血漿中*d*-MP濃度は*l*-MPと比較して約 40 倍高値であり、MPの立体選択的な代謝が示唆された。*d*-, *l*-PPAの血漿中濃度は*d*-, *l*-MPと同様の濃度推移を示し、*d*-, *l*-MP及び*d*-, *l*-PPAとも C_{max} 並びにAUCは投与量の増加に伴って上昇し、18~54 mgの範囲で線形性が認められた。さらに、各AUC比は用量にかかわらず同程度であったことから、増量に伴う代謝への影響はないものと考えられている。

(3) 患者における検討

1) 日本人における成績

①国内第 II 相成績 (5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02)

日本人AD/HD患児 (6~12 歳) を対象に、本剤 18~45 mgを 1 日 1 回反復経口投与したとき、14 日目 (14 例) 及び 21 日目 (25 例) における血漿中MP及びPPA濃度は、各用量において 14 日目と 21 日目で大きな違いはなく、同一患児における血漿中濃度比 (MP/PPA) も 1 例²⁾ を除いて 14 日目と 21 日目で大きく異ならなかった。MP及びPPAの血漿中濃度は 18~36 mg/日の範囲で用量の増加に伴い上昇し、例数は少ないものの、14 日目及び 21 日目で異なる用量が投与された同一被験患児におけるMP及びPPAの血漿中濃度は、用量の増加に伴う上昇が認められた。なお、45 mg/日を投与された例数は 2 例と少なかったことから、用量と血漿中MP及びPPA濃度の関係は明確になっていない。また、MP及びPPAの各光学異性体 (*d*-, *l*-MP及び*d*-, *l*-PPA) の血漿中濃度を測定したところ、血漿中*l*-MP濃度はいずれの用量においてもそのほとんどが定量下限未満であり、血漿中に多く検出

²⁾: 14 日目の採血時間が投与後 55 時間であったため、血漿中MP及びPPA濃度が著しく低く、21 日目との比較が困難であった症例

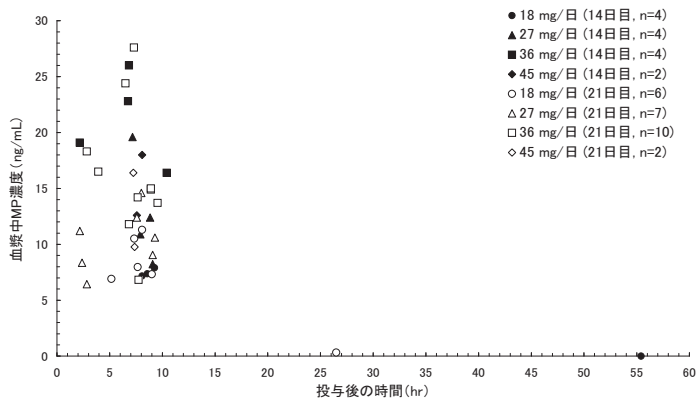


図 日本人小児患児に本剤を反復経口投与したときの各用量における血漿中MP濃度

②国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03)

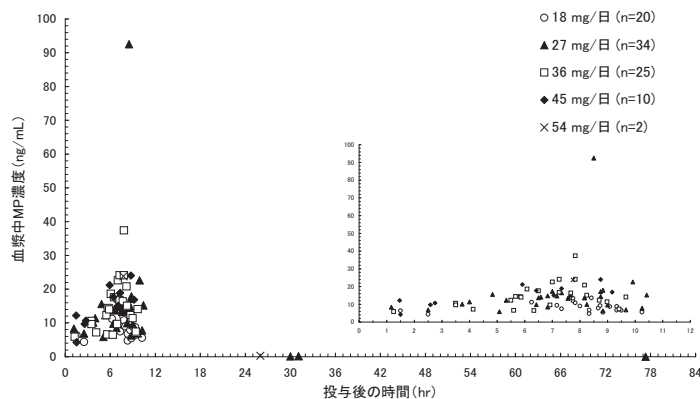


図 日本人小児患児に本剤を反復経口投与したときの各用量における血漿中MP濃度

されたものは*d*-MPであった。PPAに関しては、*l*-PPA濃度が*d*-PPAより高値を示し、MPの代謝における立体選択性が示唆された。

日本人AD/HD患児92例(薬物動態評価例91例)を対象に、本剤18mg～54mgを1日1回反復経口投与したとき、Visit4(Visit3(本剤投与6～16日)+6～16日後)における各採血時間帯におけるMP及びPPAの血漿中濃度は、18～54mg/日の範囲で用量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。また、各採血時間帯におけるPPA/MP濃度比は用量に関わらず同程度であった。血漿中*l*-MPは、いずれの用量においてもほとんどの症

例で定量限界未満であり、血漿中に多く検出されたものは*d*-MPであった。PPAに関しては、*l*-PPAが*d*-PPAより高値を示し、MPの代謝における立体選択性が示唆された。

2) 外国人における成績

①海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.2.3: C-033)

外国人AD/HD患児32例(薬物動態評価例27例)を対象に、本剤18、36及び54mg(18mg錠×1、2及び3錠を1日1回)又は本薬普通錠(Ritalin[®])15、30及び45mg(5mg錠、10mg錠及び15mg錠を1日3回)が空腹時、普通食後及び本剤のみ高脂肪食後に経口投与された(なお、被験患児は2グループに分けられ、次のように投与された。グループ1: 本剤高脂肪食後投与、本薬普通錠空腹時投与及び本剤空腹時投与。グループ2: 本剤高脂肪食後投与、本薬普通錠普通食後投与及び本剤普通食後投与)。

血漿中MPの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、食事による大きな影響は認められず、また、本剤及び本薬普通錠投与時のPPAとMPのAUCの比に大きな差は認められなかった(0.0309～0.0387)。したがって、MPからPPAへの代謝は本剤と本薬普通錠投与時で違いはなく、また食事による影響も少ないものと考えられている。

表 グループ1における血漿中MPパラメータ(平均値±標準偏差)

用量(mg)	本剤(高脂肪食後)			本剤(空腹時)			MPH普通錠(空腹時)		
	18	36	54	18	36	54	15	30	45

例数	3	7	3	3	7	3	3	7	3
C _{max} (ng/mL)	7.19 ± 0.51	12.49 ± 3.84	16.05 ± 4.94	5.96 ± 1.27	11.31 ± 2.61	15.01 ± 3.79	7.32 ± 1.63	13.70 ± 3.66	13.86 ± 4.37
t _{max} (hr)	9.63 ± 1.73	7.99 ± 2.80	10.30 ± 2.04	9.43 ± 0.02	8.13 ± 1.05	9.11 ± 2.54	8.13 ± 2.32	8.28 ± 1.95	8.80 ± 3.04
AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	57.10 ± 2.78	92.62 ± 30.35	118.93 ± 45.28	50.43 ± 7.78	87.70 ± 18.22	121.53 ± 37.31	48.49 ± 5.80	94.36 ± 26.76	89.10 ± 25.31

表 グループ2における血漿中MPパラメータ (平均値 ± 標準偏差)

	本剤 (高脂肪食後)			本剤 (普通食後)			MPH 普通錠 (普通食後)		
用量(mg)	18	36	54	18	36	54	15	30	45
例数	3	7	4	3	7	4	3	7	4
C _{max} (ng/mL)	6.19 ± 1.01	12.44 ± 3.42	17.17 ± 3.68	6.02 ± 1.11	13.17 ± 3.19	20.26 ± 4.80	5.53 ± 1.62	13.80 ± 4.33	19.75 ± 3.97
t _{max} (hr)	10.82 ± 1.13	8.08 ± 2.77	7.70 ± 2.06	7.72 ± 3.27	7.19 ± 1.49	8.30 ± 1.47	8.12 ± 2.36	6.01 ± 1.52	8.44 ± 2.00
AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	43.06 ± 2.80	97.95 ± 24.93	155.41 ± 49.33	47.21 ± 9.10	106.40 ± 25.60	151.15 ± 38.92	44.09 ± 14.00	97.03 ± 28.16	133.64 ± 35.22

②海外第 I 相試験 (参考資料 5.3.5.4.3: 12-001)

外国人AD/HD患者 (13~16歳) を対象に、本剤 18、27、36、54 又は 72 mg (それぞれ 1、1、10、8 及び 6 例) を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したとき、投与 6 日目の血漿中MP濃度は健康成人を対象とした試験成績 (参考資料 5.3.3.1.2: C-**B***-025) と類似しており、C_{max}及びAUCは用量の増加に伴い上昇した。また、*d*-, *l*-MP及び*d*-, *l*-PPAの薬物動態パラメータも健康成人と類似していた。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態に対する体重の影響について

機構は、小児では年齢によって体重が大きく異なり薬物動態も異なることが予想されることから、本剤の薬物動態に対する体重の影響について、国内外の試験成績を提示して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず国内外で実施された健康成人を対象とした第 I 相試験 (国内試験: 5.3.5.1.1: JNS001-JPN-01、海外試験: 参考資料 5.3.1.2.1: C-**B***-024、参考資料 5.3.1.1.2: C-**B***-002、参考資料 5.3.1.1.3: C-**C***-025、参考資料 5.3.3.1.3: C-**■**-023 及び参考資料 5.3.3.1.2: C-**B***-025) について体重と薬物動態パラメータの関係を検討したところ、国内試験においては体重の増加に伴いC_{max}及びAUCが増加する傾向にあったが、海外試験では相関係数は高くないものの、C_{max}及びAUCが体重の増加に伴い減少する傾向が認められ、このように相違が生じた理由として、国内試験では検討された例数が少なく、体重の範囲が狭かったことによるものと考えられることを説明した。次に申請者は、AD/HD患児における体重と血漿中MP濃度の関係について検討したところ、日本人患児を対象とした国内試験 (5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02、5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03) においては、両者の間に負の相関が認められ、本剤の薬物動態には体重の違いが影響を与えられられること、外国人患児を対象とした試験 (5.3.3.2.3: C-**■**-033) でも両者の間に負の相関が認められたが、その相関性は弱く投与方法の差異 (外国人患児を対象とした試験は単回投与試験であるが、日本人患児を対象とした試験は反復投与試験であり、定常状態に達していたと考えられる) が寄与していた可能性があると考えられることを説明した。

機構は、新規に本剤の投与を行う場合、患児の体重によって初期投与量及び増量時の用量を調節する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤が投与可能である6歳の日本人小児の平均体重は男児で 21.6 ± 3.56 kg、女児で 21.1 ± 3.42 kg（平均値 ± 標準偏差、文部科学省平成16年学校保健統計調査報告書）で、臨床試験で検討されていない20 kg以下の患児に本剤が投与される可能性があり、低体重の患児では体重が重い患児よりも血漿中薬物濃度が高くなる可能性は否定できないが、国内臨床試験（5.3.5.1.2: JNS001-JPN-02、5.3.5.2.1: JNS001-JPN-03 及び 5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04）における体重あたりの投与量別での有害事象発現率は、低用量群（0～0.84 mg/kg）で84.8%（112/132例）、中用量群（>0.84～1.20 mg/kg）で72.0%（95/132例）、高用量群（>1.20 mg/kg）で88.0%（73/83例）であり、5歳女児（ 18.7 ± 2.66 kg）の平均体重から標準偏差を差し引いた場合よりも軽い16.0 kgの患児に本剤18 mgが投与された場合の体重あたりの投与量は1.13 mg/kgと中用量に相当するが、この用量での有害事象発現率は他の用量と比較して大きな差異はなかったことから、体重に関わらず初回用量を18 mgと設定しても安全性上特に問題はないと考えることを説明した。また申請者は、本剤の増量時の用量について、国内臨床試験での有害事象発現率は、9 mg/日増量時で39.7%（50/126例）、18 mg/日増量時で21.1%（4/19例）であり、18 mg/日で増量を行った症例が少なく厳密に比較はできないものの、増量方法により特に大きな違いはないと考えていることを説明した。

機構は、新規にMP製剤を投与する患児に対して、本剤の開始用量を体重に関わらず18 mgと設定し、患児の状態を観察しながら増量することについては、現時点で大きな問題はないと考えるが、製造販売後の調査において、患児の体重と安全性への影響について検討することが必要と考える。

（2）本剤の代謝酵素と薬物相互作用について

機構は、本剤はカルボキシルエステラーゼ（CES）によって代謝されることが示されているが、CESの個体差及び遺伝的多型について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、肝ミクロソームでのCESの個体差については、含有量に個体差が認められ、加水分解活性とCES含有量との間に高い相関性が認められるという報告（Hosokawa M et al, *Drug Metab Dispos*, 23: 1022-1027, 1995）があり、本剤の代謝も同様に個体差が考えられること、CESの遺伝的多型については、CES1及びCES2で一塩基変異多型（SNPs）が存在することが報告（Marsh S et al, *Genomics*, 84: 661-668, 2004）されているが、本剤の代謝酵素と想定されているCES1については、mRNA発現量を変動させるようなSNPsは明らかとなっておらず、活性を変化させるようなSNPに関する報告も認められなかったことを説明した。

機構は、CESを介した薬物相互作用及び本剤によって相互作用を受ける可能性のある薬剤について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CESによって代謝を受ける薬剤はいくつか報告されているが、CESが肝臓をはじめ、血漿、小腸、脳、胃、結腸など様々な臓器に発現しているため、併用による相互作用が起こる可能性は低いと考えられていること、CESにより代謝を受ける薬剤の添付文書では併用による相互作用の記載はないことを説明した。また、本剤は弱いながらもCYP2C9及びCYP2D6に対する阻害効果を有する（本薬30 µmol/Lでそれぞれ約10～13%及び約18%阻害）こと、主代謝物であるPPAはMPと類似の骨格をもち、MPよりも血漿中濃度が高いことから同様に阻害効果を示す可能性があると考えられることから、本剤の米国添付文書、企業中核データシート（CCDS）及び類薬（リタリン®）の添付文書に準じて添付文書の相互作用の項に、CYP2C9又はCYP2D6が代謝に関与する薬剤〔ク

マリン系抗凝血剤（ワルファリンカリウム）、抗痙攣剤（フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン）、三環系抗うつ剤（イミプラミン等）及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、塩酸セルトラリン）] の代謝に本剤が影響を及ぼす可能性がある旨を記載していることを説明した。

機構は、以上について了承するが、AD/HD 患者が上記の薬剤を併用する可能性もあり、その際の血中薬物濃度の上昇は否定できないため、他の薬剤も含め併用薬による影響については製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験（第Ⅰ相試験（5.3.5.1.1: JNS001-JPN-01）、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03）、長期試験（5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04））及び海外第Ⅱ相試験（5.3.3.2.3: C-033）の成績が、参考資料として海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.3: C-A*025、5.3.5.1.4: C-003）の成績等が提出された。

(1) 国内における臨床試験成績

1) 第Ⅰ相試験（5.3.5.1.1: JNS001-JPN-01 試験<20 年 月～ 月>）

健康成人男性（目標症例数 16 例）を対象に、本剤 18、36 及び 54 mg の単回又は 18 mg 錠の 1 日 1 回を 4 日間反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、単回投与群 8 例と反復投与群 8 例の 2 群に分け、ダブルダミー法により単回投与群（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）では、朝空腹時に本剤 18、36 及び 54 mg 又はプラセボを単回経口投与（休薬期間は 3 日間）、反復投与群（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）では、朝空腹時に本剤 18 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、4 日間反復経口投与と設定された。

総投与症例数 16 例全例が安全性解析対象であり、治験中止及び脱落症例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、単回投与群で本剤群（54 mg 投与 48 時間後に測定）1 例及びプラセボ群 1 例に尿中ブドウ糖陽性が、反復投与群で本剤群 2 例に尿中ブドウ糖陽性及び白血球数減少が各 1 例認められ、いずれも因果関係は否定されていないが軽度であり、追跡調査で回復が確認されている。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

心電図検査及びバイタルサインでは、異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、朝空腹時に本剤 18～54 mg を単回投与及び本剤 18 mg を 1 日 1 回反復投与したときの忍容性に問題はないと考える旨を説明した。

2) 第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02 試験<20 年 月～20 年 月>）

注意欠陥／多動性症候群（AD/HD）と診断された 6～12 歳の患儿（目標症例数 20 例）を対象に、本剤（18～54 mg）を 1 日 1 回、3 週間経口投与したときの有効性、安全性、薬物動態の検討及び本邦ガイドラインに準じた AD/HD の診断と行動評価（AD/HD RS-IV-J）の適切性を確認するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、MPH 製剤を初めて内服又は試験期開始時に服薬中止・中断から 4 週間以上経過している症例は開始用量として本剤 18 mg を、現在又は過去 4 週間未満に MPH 製剤を服薬している症例は、治験責任医師又は治験分担医師が MPH 製剤の内服量に準じて決定した本剤の開始用量を、朝の食事前又は食事後に 1 日 1 回経口投与し、投与 2 週目以降は、投与開始又は前回評価日から 1 週間投与後に有効性及び本剤の忍容性を確認した後、用法は変えずに用量調節（1 日用量の下限 18 mg 及び上限 54 mg）を行い 3 週間投与すると設定され、学校に行く必要のない日は必要に応じて服薬休止可能と設定された。

総投与症例数 25 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象 (Full Analysis Set: FAS) であった。

FAS における ADHD RS-IV-J 学校版のトータルスコア [教師による評価] 及び ADHD RS-IV-J 家

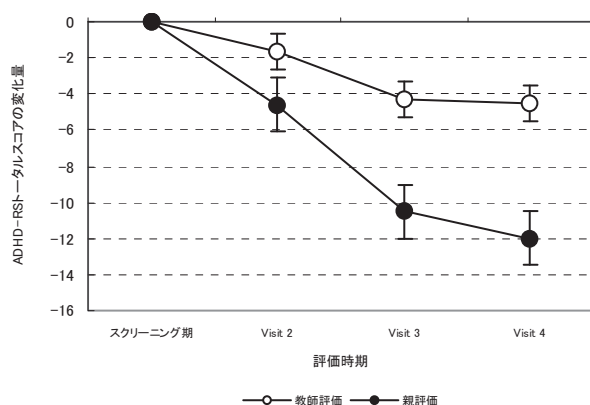


図 ADHD RS-IV-J トータルスコアの変化量 (最小二乗平均 ± 標準誤差)

庭版のトータルスコア [親又は保護者による評価] の推移は左図のとおりであり、主要評価項目であるスクリーニング期から最終評価時までの各スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、教師による評価で -4.5 ± 6.2 、親又は保護者による評価で -12.0 ± 8.6 であり、いずれもスクリーニング期に比して有意に減少した ($p=0.0013$ 及び $p<0.0001$ 、対応のある t 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 80 % (20/25 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象が 1 例 (上気道の炎症及び脱水) 認められたが、因果関係は否定されている。また、有害事象による中止例は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 52 % (13/25 例) に認められ、主な事象は食欲減退 6 例、食欲不振 3 例、初期不眠症、チック及び尿中タンパク陽性各 2 例等であったが、全例処置なく回復した。

心電図では臨床的に重要な変化は認められず、バイタルサインでは 1 例 (36 mg/日服用時) に血圧上昇が認められ、因果関係は否定されていないが処置なく回復しており、身長及び体重に関しては臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、本邦における 6~12 歳の AD/HD 患児に対する本剤 18~45 mg の有効性が示され、安全性についても特に問題はないと考えられたことを説明した。また、AD/HD 研究班が標準化した臨床面接フォームにより AD/HD の鑑別診断が実施され、AD/HD の診断に臨床面接フォームが有用であること、特別なトレーニングをせず実施した行動評価尺度 (ADHD RS-IV-J) におけるトータルスコアの変動は、教師評価と親評価が投与 1 週間後から経時的に減少し、本行動評価尺度は AD/HD 患児の行動評価に十分使用可能であることが確認されたことを併せて説明した。

3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03 試験<20 年 月~20 年 月>)

AD/HD と診断された 6~12 歳の患児 (目標症例数 80 例) を対象に、本剤 (18~54 mg) を 3~6 週間投与後、各患児の適正 1 日用量を設定し、その適正用量を 1 週間内服したときの有効性、安全

性及び薬物動態を確認するため、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、Wash-in期（同意取得～Visit 2）にプラセボを朝食前又は食後に1日1回3～10日間経口投与する。用量調整期（Visit 2～Visit 5）の投与1週目は、MPH製剤を初めて服薬する患児、用量調整期開始時にMPH製剤服薬中止・休薬後4週間以上経過した患児又は同意取得時にAD/HD治療目的でMPH製剤以外の薬剤を服薬している患児に対しては本剤18 mgを、現在又は過去4週間未満にMPH製剤を服薬している患児に対しては、治験責任医師又は治験分担医師がMPH製剤の内服量に準じて決定した用量を、朝の食事前又は食後に1日1回経口投与すると設定され、投与2週目以降は有効性及び忍容性の結果から、用法は変えずに用量調節（1日用量は18～54 mg）を行い適正1日用量を決定した後、二重盲検期（Visit 5～Visit 6）³⁾に移行し、適正1日用量と同量の本剤又はプラセボ錠を3～10日間投与すると設定された。なお、学校に行く必要のない日は必要に応じて服薬休止可能と設定された。

総投与症例数105例のうち、Wash-in期に中止した13例（不適格判明8例、検査又は調査不可2例、同意撤回2例及び有害事象発現1例）を除く92例が、用量調整期の安全性及び有効性解析対象集団であり、さらに用量調整期中に中止した2例（同意撤回1例、有害事象発現1例）及び二重盲検期用治療薬未服薬1例の計3例を除いた89例（本剤群50例、プラセボ群39例）が二重盲検期の安全性及び有効性解析対象集団（FAS）であった。

主要評価項目であるFASにおけるWash-in期と二重盲検期のADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、親評価では本剤群-15.6 ± 10.8 及びプラセボ群-8.0 ± 9.7（群間差-7.6 ± 10.3、95%信頼区間 [-12.0, -3.3]）、教師評価では本剤群-12.6 ± 10.5 及びプラセボ群-3.6 ± 9.3（群間差-9.0 ± 10.0、95%信頼区間 [-13.3, -4.8]）であり、親評価及び教師評価ともに本剤群ではプラセボ群に比し、スコアの有意な低下が認められた（ $p=0.0008$ 及び $p<0.0001$ 、対応のないt検定）。

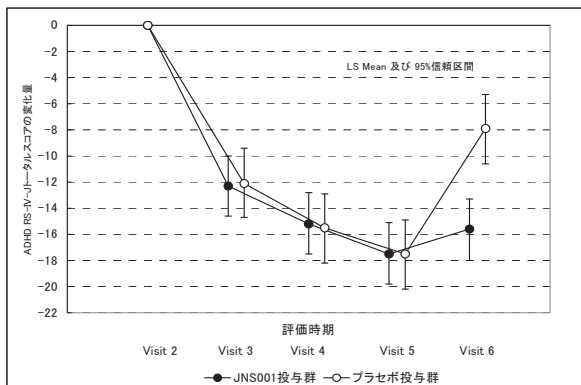


図 親評価のADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量の推移

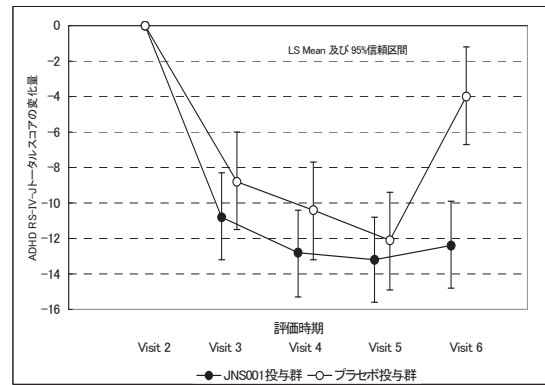


図 教師評価のADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量の推移

³⁾ : Visit 5 は投与開始から最短で18日目、最長で48日目となる。

また、親評価と教師評価の ADHD RS-IV-J トータルスコア変化量の各評価時期における推移は上図のとおりであり、両評価ともに本剤群及びプラセボ群で用量調整期 Visit3 の評価から経時的に減少し、二重盲検期における Wash-in 期からの変化量は両評価ともに本剤群で用量調整期とほぼ同様であったが、プラセボ群ではいずれもスコアが上昇し変化量の減少が認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、用量調整期に 84.8 %（78/92 例）、二重盲検期に本剤群 38.0 %（19/50 例）及びプラセボ群 35.9 %（14/39 例）で認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は 2 例（Wash-in 期前 1 例；鼻咽頭炎、用量調節期 1 例；チック）で認められたが、いずれの事象も軽度で一過性の事象であった。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、用量調整期に 73.9 %（68/92 例）に認められ、主な事象は食欲不振 33 例、食欲減退 11 例、初期不眠症 9 例、体重減少 8 例、悪心 7 例、不眠症 6 例、腹痛 5 例等であった。二重盲検期では本剤群 24.0 %（12/50 例）及びプラセボ群 25.6 %（10/39 例）に認められ、本剤群の事象は不眠症、嘔吐等であったが、いずれの群でも散発的に認められており、両群間で大きな差異はないと考えられている。

心電図検査では、異常変動が二重盲検期に本剤群 2 例（QT 補正間隔延長及び QT 延長、QT 補正間隔延長）及びプラセボ投与群 1 例（QT 延長）に認められ、いずれも因果関係は否定されていないが、軽度で一過性の事象であった。バイタルサインでは、用量調節期に 1 例、血圧変動及び脈拍異常が認められたが軽度で処置なく回復している。また、身長及び体重のベースライン値からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、用量調節期の最終評価時（Visit 5）で 0.37 ± 0.68 及び -0.65 ± 0.90 、二重盲検期（Visit 6）で 0.54 ± 0.74 及び -0.47 ± 0.98 であり、いずれもベースライン値に比べ有意な変化が認められた。

以上より申請者は、本剤 18～54 mg/日の 3～6 週間経口投与により、6～12 歳の AD/HD 患児の症状を有意に改善し、安全性上も特に問題はないと考えられたことを説明した。

4) 長期試験 (5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04 試験<20 年 月～20 年 月>)

AD/HD と診断され、第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02) 及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03) を完了した外来通院中の患者を対象に、本剤の長期経口投与時の安全性及び有効性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。なお、投与開始より 12 ヶ月間を試験期Ⅰ、それ以降最長 24 ヶ月まで（投与期間としては 23 ヶ月）が試験期Ⅱと設定された。

用法・用量は、第Ⅱ相試験終了時及び本試験開始前の薬物療法を考慮し、治験責任医師又は治験分担医師が決定した 1 日用量（18、27、36、45 又は 54mg）又は第Ⅲ相試験の二重盲検期の 1 日用量（安全性の問題があれば減量可）を、朝の食事前又は食後に 1 日 1 回経口投与して投与を開始し、1 ヶ月ごとの来院時に、有効性及び忍容性を考慮し、用法は変更せず用量調節（1 日用量は 18 mg～54 mg）を実施すると設定され、学校に行く必要のない日は必要に応じて服薬休止可能と設定された。また、薬物療法継続の必要性を検討するため、試験期Ⅰでは、休薬期間（2 週間程度）と休薬期間後の来院日（規定外）を設定することが可能と設定され、試験期Ⅱでは、休薬期間（2 週間程度）と休薬期間後の来院日（規定外）が設定され、本剤の中止可能性が Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) により評価された。

試験期 I では、総投与症例数 99 例全例（第 II 相試験から移行: 14 例、第 III 相試験から移行: 85 例）が有効性（FAS）及び安全性解析対象であった。試験期 II では、試験期 I を完了し、かつ移行した総投与症例数 69 例全例（第 II 相試験から移行: 9 例、第 III 相試験から移行: 60 例）が有効性（FAS）及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における ADHD RS-IV-J 親評価の治験開始時（第 II 相試験からの移行例は本試験の適格性確認期、第 III 相試験からの移行例は第 III 相試験の Wash-in 期）から各試験期の最終評価時におけるトータルスコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）と 95 % 信頼区間は、試験期 I で -16.8 ± 12.4 [-19.3, -14.4]、試験期 II では -18.0 ± 12.6 [-21.0, -15.0] であり、Wash-in 期と比較して有意に減少した（対応のある t 検定、試験期 I 及び試験期 II とともに $p < 0.0001$ ）。

試験期 I では、有害事象（臨床検査値異常を含む）は 99.0 %（98/99 例）に認められ、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 1 例（マイコプラズマ性肺炎）に認められたが因果関係は否定されている。有害事象による中止は 6 例（チック 3 例、初期不眠症・食欲不振、自律神経失調、頭痛・食欲不振各 1 例）に認められ、いずれも因果関係は否定されていないが、全て軽度であり、本剤の投与中止により回復又は軽快した。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 79.8 %（79/99 例）に認められ、主な事象は、食欲不振 35 例、体重減少、初期不眠症各 17 例、頭痛 10 例等であった。

心電図検査では QT 補正間隔延長及び心電図異常 Q 波 1 例、上室性期外収縮 1 例、バイタルサインでは最低血圧上昇及び徐脈各 1 例が認められ、いずれも因果関係は否定されていないが、処置することなく回復している。

試験期 II では、有害事象（臨床検査値異常を含む）は 84.1 %（58/69 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止例は 1 例（QT 補正間隔延長、因果関係は否定されず）に認められたが、軽度であり本剤の投与中止により回復している。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 36.2 %（25/69 例）に認められ、主な事象は、頭痛 5 例、好酸球数増加 4 例、発熱、抑うつ気分及び気分変動が各 2 例等であった。

また、身長及び体重のベースライン値からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与後 6 ヶ月（ $n=90$ ）で 2.75 ± 1.39 cm 及び -0.30 ± 2.33 kg、投与後 12 ヶ月（ $n=80$ ）で 5.38 ± 2.01 cm 及び 1.74 ± 3.18 kg、投与後 18 ヶ月（ $n=50$ ）で 8.28 ± 3.21 cm 及び 3.76 ± 3.92 kg などであった。なお、本試験では有害事象として試験期 I では体重減少が 17 例、体重増加不良が 2 例で認められたが、中等度の体重減少 1 例を除く全てが軽度であり、転居及び他剤への切替により追跡不能となった 2 例を除く全ての症例で転帰は回復であった。また、試験期 II では体重減少（軽度）が 1 例認められたが、本剤投与終了 1 日後に発現しており、処置を施すことなく、転帰は軽快であった。

バイタルサイン及び心電図検査では、本試験中止例 1 例を除き臨床的に重大な変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 18～54 mg/日の長期経口投与においても忍容性は良好であり、有効性が維持される有用な薬剤であることが確認されたことを説明した。

<審査の概略>

（1）本剤の臨床的位置付け及び適正使用について

機構は、AD/HD に関しては包括的治療が必要と考えられることより、本剤による薬物治療の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、AD/HD の包括的治療として、心理・社会的治療（環境調整、ペアレントトレーニング、ソーシャルスキルトレーニング等）及び薬物治療の 2 本の柱があり、本邦におけるガイドライン（AD/HD の診断・治療指針に関する研究会，齋藤万比古及び渡部京太編，改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン，株式会社じほう，2006）によると、AD/HD の診断後、個々の症例の重症度、家庭・学校・地域等で実際に生じている問題及び対処方法、臨床経過等を考慮して、心理・社会的治療と薬物治療の組み合わせが決定されることを説明した。その上で申請者は、薬物治療の中心は中枢神経刺激薬であり、本剤の有効成分である MPH は、海外において AD/HD に対する有効性及び安全性が確立した標準治療薬として最も多く使用されており、本剤は本邦における AD/HD の薬物治療における第一選択薬となると考えられることを説明した。

機構は、本剤が比較的長期に内服する可能性があること、薬物乱用等のリスクがあること及び本邦における AD/HD に対する診療体制が十分に整えられていないと考えられることより、製造販売後の適正使用のための方策について申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦では、AD/HD の具体的な疾患の内容、診断、対処法及び治療法等について十分に認知されていない状況であり、関連学会や患者の会等と協同して実施している啓発活動を継続していくこと、関連学会を中心として AD/HD の診療に造詣の深い専門医と協同して AD/HD の確定診断、治療方針等を踏まえた本剤の「適正使用ガイド」等を作成し、配布する予定である旨を説明した。

機構は、本剤は、1 日 1 回投与の製剤で、通学中の患児においても服薬を継続させることが可能であり、本邦の AD/HD に対する薬物療法において重要な選択肢に成り得るものとする。しかしながら機構は、本邦における AD/HD の認知度は高いとは言えず、正確な診断、治療等を行っていくことが必要と考えること、また、本疾患に関しては、薬物治療だけに依存するのではなく、心理・社会的治療についても十分な検討が必要と考えることから、本剤を処方する医師への教育等も含め本剤の適正使用のための措置について、専門協議で検討することとしたい。

（2）本剤の適応年齢について

機構は、国内臨床試験が 6～12 歳の小児であること及び海外では 13 歳以上の使用も承認されていることから、本邦における 13 歳以上の AD/HD 患者に対する本剤の使用について申請者に説明を求めた。

申請者は、米国及び EU 諸国では青年期までの適応が承認されており、承認用法・用量における最高用量については、EU 諸国では 54 mg/日であるが、米国では 13～17 歳の場合 72 mg/日（ただし 2 mg/kg/日を超えない）と設定されていること、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02、5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03）での組入れ基準は、同意取得時 6～12 歳であったが、国内長期継続試験（5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04）では、13～15 歳の被験者が 4 例（試験開始時）含まれていたこと、国内臨床試験 3 試験、海外比較対照試験 3 試験（参考資料 5.3.5.1.3: C-A*-025、参考資料 5.3.5.1.4: C-■-003、参考資料 5.3.5.1.5: C-A*-005 試験）、長期投与試験（参考資料 5.3.5.2.4: C-■-012）及び青年患者対象試験（参考資料 5.3.5.4.4: ■-146）における年齢別（6～9 歳、10～12 歳及び 13 歳以上）

の有害事象の発現率に大きな差異はみられなかったことを説明した。また申請者は、海外青年患者対象試験（参考資料 5.3.5.4.4: ■-146）では 13～18 歳の AD/HD 患者を対象としており、本剤投与群全例（86 例）及び 13～15 歳（59 例）における ADHD RS-IV トータルスコア（治験責任医師）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ -14.93 ± 10.72 及び -15.85 ± 9.48 であり、各年齢層でのプラセボ群（全例（89 例） -9.58 ± 9.73 及び 13～15 歳（68 例） -9.41 ± 10.61 ）との比較で有意差（それぞれ $p=0.0010$ 、 $p=0.0038$ 、投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA）が認められたが、16～18 歳（27 例）では本剤群で -12.93 ± 13.00 、プラセボ群（21 例）で -10.14 ± 6.25 と有意差は認められなかった（ $p=0.5211$ ）こと、しかしながら、その変化量については 13～15 歳及び全体と同様であり、海外のガイダンス（Greenhill LL et al, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(2 Suppl): 26S-49S, 2002）では本剤の青年期 AD/HD 患者の治療にも適している旨の記載があり、16～18 歳の AD/HD 患者における本剤の反応性に大きな差異はないものと推察していることを説明した。なお申請者は、本試験では 1 日用量として 18～72 mg/日まで投与可能であったが、二重盲検期に適正 1 日量として 18～54 mg/日の用量範囲が選択された患者は半数以上（53/86 例）であり、国内臨床試験では、適正 1 日用量（18～54 mg/日）のうち低い用量が選択されていることから、13 歳以上の AD/HD 患者についても 18～54 mg/日の用量範囲でコントロール可能と考えている旨を説明した。

以上を踏まえ申請者は、本邦において、15 歳を超える AD/HD 患者での投与経験はないが、海外で MPH 製剤が小児及び青年の AD/HD 患者に標準治療薬として使用されていることを踏まえ、本邦でも 18～54 mg/日の用量範囲で、6 歳～青年（18 歳）までの AD/HD 患者における有効性が十分に期待できると考えている旨を述べ、製造販売後の特定使用成績調査の中で 13～18 歳の患者における長期的な使用成績を検討する予定である旨を説明した。

機構は、13～18 歳までの AD/HD 患者については、国内外の臨床試験においてその有効性及び安全性が十分に示されているとは言えないものとする。なお、具体的な効能・効果における記載及び注意喚起については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

（3）本剤の休薬期間について

機構は、海外添付文書では長期投与時に休薬期間を設定し有用性を再評価するよう記載されていることから、本邦においても休薬期間を設定する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦の AD/HD ガイドライン（AD/HD の診断・治療指針に関する研究会、齋藤万比古及び渡部京太編、改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン、株式会社じほう、2006）では、学校の休日に休薬することを勧めているが、状況や個人の事情等に応じて適宜変更する必要があることから一定のルールは示されていないこと、米国でも、学校の休日は休薬するという意見と休日にも薬物療法を継続し、家庭外へ積極的に出て社会性を身につけるべきという意見が分かれており、基本方針の決定に際しては、医師だけでなく、患児や保護者の考えも考慮する必要があることから一概には決定できないと考えること、本邦の AD/HD 専門医との検討においても、休薬日を設定することを原則とするまでのコンセンサスは国内外で得られていないと判断されること等から、一律に休薬期間を設定し休薬するのではなく、状況を考慮した上で必要と判断される時期に決められた用量の薬剤を服用することが重要であると考えており、本邦における適正使用ガ

イドにはその旨を記載する予定であると説明した。なお申請者は、本剤を長期間投与する場合については、定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施することが必要と考えており、その旨を添付文書の「その他の注意」の項で記載すると説明した。

機構は、AD/HD の症状の程度によっては、小児期に本剤を比較的長期間内服する患儿が存在することが予想されること、本剤投与により依存性が生じる可能性があることなどから、本剤の承認後には AD/HD に関する診断、治療等に精通した医師が患儿の状況を慎重に観察しながら投与すべきであり、適切に休薬期間についても設定する必要があると考えるが、この点については専門協議でさらに検討することとしたい。

(4) 有効性評価について

1) ADHD RS-IV-J の妥当性について

機構は、ADHD RS-IV-J は今回の国内臨床試験において初めて使用されていることから、本指標の言語的妥当性及び AD/HD を評価する上での医学的妥当性及び信頼性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ADHD RS-IV-J は、1999 年に発足した「注意欠陥/多動性障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」研究班により ADHD RS-IV の厳密な back translation が行なわれて作成され、2001 年 9～12 月に国内の小・中学校に通学する児童生徒（6～15 歳）を対象に親（親又は保護者）5579 名及び教師 3082 名によって標準化され、同研究班による検証（評価者間信頼性、内的整合性、評価者内信頼性、収束妥当性及び判別妥当性）の結果、AD/HD に対して有効かつ信頼性の高い評価尺度であることが確認された国内で唯一の AD/HD に対する行動評価尺度であることを説明した。その上で申請者は、ADHD RS-IV-J を初めて使用した国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02）では、海外と同様に特別のトレーニングを実施しなかった親及び教師により全ての項目に対する評価が得られたこと、ADHD RS-IV-J トータルスコアのスクリーニング期に対する各評価時期の変化量は、教師及び親評価ともに本剤投与 1 週間後から経時的に減少しており、患儿の行動変化が ADHD RS-IV-J のスコアに反映されているものと考えられたこと、患儿ごとの有効性評価項目（ADHD RS-IV-J、Global Assessment 及び CGI）の評価からも評価時期におけるスコアの変動が認められ、患儿のその時々の変化がスコアに反映されていると考えられたことなどを説明し、ADHD RS-IV-J は本邦における AD/HD の行動評価尺度として適切であると考えていることを説明した。

機構は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02）における ADHD RS-IV-J トータルスコアの変化量は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03）と比較して小さく、特に教師における評価で変化量が小さかった原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02）では、全 25 症例のうち前治療薬を wash out することなく本剤の投与を開始した症例が 22 例あり、基本的には前治療薬による改善からの変化を捉えているが、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03）では本剤投与前の Wash-in 期にプラセボを投与するよう設定していたため、より大きな変化が認められたと考えられること、教師評価に比べ親の評価では大きな差が認められた理由としては、前治療で用いられていた他の MPH 製剤の効果消失は早いこと、1 日 1 回（朝）又は 2 回（朝・昼）服用しているような場合でも夕方には

効果が減弱しており、家庭及び学校以外の公共の場での行動を観察する親評価では前治療薬の影響が少なかったが、昼間の学校における行動を観察する教師評価では前治療薬の影響があり、親評価と教師評価では患児を異なる場面で評価していることから、評価者間で評価結果に差異が生じた可能性が十分に考えられることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の適正使用を推進する観点からも、製造販売後には本剤の有効性についても適切に検討していくことが必要と考える。

2) 患者背景による差異について

機構は、国内臨床試験において、性別及びAD/HD診断名（サブタイプ）別での有効性の差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、性別の影響について、国内臨床試験では、女兒の被験者数が少なかったため（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02, 2例、5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03, 3例、5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04, 4例）、性別による差異の検討はできなかったが、海外臨床試験（参考資料 5.3.5.1.3: C-A*025、参考資料 5.3.5.1.4: C-003 及び参考資料 5.3.5.1.5: C-A*005）でのコミュニティスクール（CS）教師による Inattention/ Overactivity with Aggression Conners Rating Scale（IOWA Conners RS）の Inattention/ Overactivity（I/O）サブスケールのスコア変化量は、男女ともに本剤とプラセボ間に統計的有意差が認められたこと（ $p < 0.001 \sim p = 0.010$ 、投与群あるいは投与群、投与期、投与順序、被験者内/間効果を因子としたANOVA、以下同）、海外長期投与試験（参考資料 5.3.5.2.4: C-012）で、中止時・終了時における IOWA Conners RS（I/O サブスケール）の変化量は、性別で大きな差は認められなかったこと、海外青年対象試験（5.3.5.4.4: 0146）で、本剤投与群全例で治験責任医師による ADHD RS-IV のトータルスコアの変化量は、性別で大きな差は認められなかったことから、性別が本剤の有効性に及ぼす影響は少ないと考えていることを説明した。

次に申請者は、AD/HD診断名（サブタイプ）別での有効性について、国内臨床試験では多動性-衝動性優勢型（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02: 0例、5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03: 4例、5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04: 4例）は少数であったが、各AD/HD診断名（サブタイプ）別でのADHD RS-IV-Jトータルスコアの変化量は、各試験における全例の変化量と大きく異ならなかったこと、海外臨床試験（参考資料 5.3.5.1.3: C-A*025、参考資料 5.3.5.1.4: C-003 及び参考資料 5.3.5.1.5: C-A*005）でのCS教師による IOWA Conners RS（I/O サブスケール）のスコア変化量は、C-B*005試験の不注意優勢型及び多動性-衝動性優勢型を除くいずれのAD/HD診断名（サブタイプ）においても、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたこと（ $p < 0.001 \sim p = 0.022$ ）、海外長期投与試験（参考資料 5.3.5.2.4: C-012）の中止時・終了時における変化量はAD/HD診断名（サブタイプ）別で大きな差は認められなかったこと、海外ガイドラインでは各AD/HD診断名（サブタイプ）ごとに反応性に差異が認められるとは記載されていないこと等を述べ、AD/HD診断名（サブタイプ）が本剤の有効性に及ぼす影響は少ないと考えていることを説明した。

機構は、AD/HDという疾患を考慮すると、国内臨床試験において性別及びサブタイプ別の組み入れ人数に差異があったことは理解するものであり、現時点で特に問題はないと考えるが、本剤の性別及びAD/HD診断名（サブタイプ）別の影響については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

(5) MPH 製剤でよく知られている有害事象の国内外のプロファイルの差異について

機構は、MPH 製剤による有害事象としてよく知られている事象（食欲低下、体重減少、チック、睡眠関連有害事象、心電図異常及び頭痛）等の安全性に関するプロファイルの国内外の差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 3 試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02、5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03 及び 5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04）、海外臨床試験 6 試験（5.3.3.2.3: C-033、参考資料 5.3.5.1.3: C-A*025、参考資料 5.3.5.1.4: C-003、参考資料 5.3.5.1.5: C-A*005、参考資料 5.3.5.2.3: C-007 及び 5.3.5.2.4: C-012）及び海外青年患者対象試験（用量調整期）（5.3.5.4.4: 146）における主な有害事象の発現率について下表のとおりであり、主な事象は国内外で同様であったが、食欲低下、鼻咽頭炎及び睡眠関連の有害事象発現率は国内でより高かったことを説明した（なお、海外臨床試験 6 試験では心電図検査の規定がなかった）。

表 国内外臨床試験の主な有害事象の発現率

有害事象	国内 3 試験 (216 例)	海外 6 試験 (808 例)	146 試験 (220 例)
食欲低下	45.4 % (98 例)	11.1 % (90 例)	21.4 % (47 例)
鼻咽頭炎	39.8 % (86 例)	17.2 % (139 例)	1.8 % (4 例)
睡眠関連	21.8 % (47 例)	12.0 % (97 例)	14.1 % (31 例)
頭痛	14.4 % (31 例)	25.5 % (206 例)	32.7 % (72 例)
体重減少	13.0 % (28 例)	1.2 % (10 例)	4.1 % (9 例)
チック	5.6 % (12 例)	5.2 % (42 例)	0.5 % (1 例)
心電図異常	2.8 % (6 例)	0 % (0 例)	0 % (0 例)

また申請者は、発現時用量別では、国内外臨床試験とも睡眠関連の有害事象の発現率が高用量側で高くなる傾向が認められ、その他海外臨床試験 6 試験では食欲低下、鼻咽頭炎及び頭痛の発現率についても 36 mg/日又は 54 mg/日で発現率が高かったこと、発現時期については国内外臨床試験ともに集計期間中の全般にわたって各事象が発現しており、特に大きな差異はないと考えられることを説明した。

その上で申請者は、国内外で認められた発現率の差異、特に食欲低下、鼻咽頭炎及び睡眠関連の有害事象発現率については、有害事象の収集方法の差異によるものと考えられること（国内臨床試験では日誌を用いて親又は保護者が日常とは異なる様子を記録し積極的に情報を収集したが、海外臨床試験では日誌を用いず診察時の聴取や自発報告により情報を収集）、実際に、食欲に関する調査で「いつもより少ない」と評価された症例及び睡眠に関する調査で「良くない」と評価された症例の割合については国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03）で 27.2 % (25/92 例) 及び 9.8 % (9/92 例)、海外比較対照 3 試験（参考資料 5.3.5.1.3: C-A*025、参考資料 5.3.5.1.4: C-003、参考資料 5.3.5.1.5: C-A*005）で 21.9 % (51/233 例) 及び 11.6 % (27/233 例) と国内外で大きな差異はなかったこと、頭痛に関しては痛みに関する訴えの程度に民族差がある可能性があると考えていること、海外青年対象試験（5.3.5.4.4: 146）では鼻咽頭炎の発現率が低下しているが、これは青年期（13-18 歳）を対象とした試験であり小児に比べ抵抗力が増加したためと考えられることを説明し、いずれの有害事象に関しても重篤な事象はなく国内外で本質的な差異はないと考える旨を説明した。

機構は、有害事象の収集方法の差異等が有害事象発現率の差に寄与している可能性はあると考えるが、これら事象の発現率、発現時期及び程度については、製造販売後調査の中で詳細に検討し、日本人小児患者における本剤の安全性プロファイルを明らかにすることが必要と考える。

(6) 本剤投与時の成長障害及び体重減少について

機構は、本剤投与による成長及び体重増加への影響について、データを整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず身長について、国内長期投与試験（5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04）のデータから、日本人小児の標準値⁴⁾に対するパーセンタイル値（平均値 ± 標準偏差）及びその変化量を算出すると下表のとおりであり、ベースライン期で 53.44 ± 30.86 %点、早期中止例に対してLOCFを適応した最終評価時で 49.67 ± 30.39 %点、最終評価時におけるベースラインからの変化量は -3.77 ± 14.02 %点等であり、ベースライン期と比べ本剤投与後にパーセンタイル値が減少した患児の割合の方が高かったが、国内で認められた変化は海外臨床試験（5.3.5.2.4: C-012）における変化と同様であり、身長伸びの抑制の程度は小さく臨床で大きな問題ではないと考えていることを説明した。

表 本剤投与時の身長と日本人小児の標準値との比較

評価時期	パーセンタイル値 (%点)		変化量 (%点)
	例数	平均値±SD	平均値±SD
ベースライン	99	53.44 ± 30.86	—
1M	99	51.09 ± 31.34	-2.35 ± 12.14
2M	99	49.86 ± 31.37	-3.58 ± 13.15
3M	97	49.41 ± 30.23	-3.55 ± 14.11
6M	90	52.02 ± 29.97	-2.31 ± 16.66
9M	83	52.45 ± 31.22	-2.25 ± 13.10
12M	80	51.97 ± 31.17	-3.88 ± 9.76
15M	65	48.05 ± 30.53	-8.34 ± 17.05
18M	50	49.69 ± 31.32	-5.35 ± 17.87
20M	29	49.19 ± 33.04	-4.28 ± 16.18
21M	13	38.55 ± 33.75	-6.22 ± 11.91
23M	1	53.31	-24.68
最終評価時	99	49.67 ± 30.39	-3.77 ± 14.02

次に申請者は、同様に体重の標準値に対するパーセンタイル値（平均値 ± 標準偏差）及びその変化量を算出すると下表のとおりであり、ベースライン期 56.57 ± 30.37 %点、早期中止例に対してLOCFを適応した最終評価時で 45.81 ± 31.99 %点、最終評価時におけるベースラインからの変化量は -10.75 ± 14.43 %点等であり、体重増加は認められるものの増加の程度が抑制される可能性が示唆されたことを説明した。なお、国内で認められた変化は海外臨床試験（5.3.5.2.4: C-012）における変化と同様であったことを併せて説明した。

表 本剤投与時の体重と日本人小児の標準値との比較

評価時期	パーセンタイル値 (%点)		変化量 (%点)
	例数	平均値±SD	平均値±SD
ベースライン	99	56.57 ± 30.37	—
1M	99	52.23 ± 30.89	-4.34 ± 8.62
2M	99	49.98 ± 31.39	-6.58 ± 10.80
3M	97	48.56 ± 31.18	-7.98 ± 10.74
6M	90	46.92 ± 31.06	-10.68 ± 14.76
9M	83	47.79 ± 32.64	-10.43 ± 14.13
12M	80	48.41 ± 32.03	-10.67 ± 12.31

⁴⁾：文部科学省平成16年度学校保健統計調査報告書における、男女別の身長及び体重の年齢別分布表から算出

評価時期	パーセンタイル値 (%点)		変化量 (%点)
	例数	平均値±SD	平均値±SD
ベースライン	99	56.57 ± 30.37	—
15M	65	47.05 ± 30.77	-13.00 ± 14.30
18M	50	42.46 ± 31.36	-13.40 ± 16.53
20M	29	42.49 ± 32.46	-11.40 ± 15.14
21M	13	36.66 ± 28.11	-14.27 ± 16.82
23M	1	21.70	-17.06
最終評価時	99	45.81 ± 31.99	-10.75 ± 14.43

以上を踏まえ申請者は、本剤を長期投与する場合には患児の成長に注意し、定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること、身長や体重の増加が思わしくないときは投与を中断することなどについて添付文書で注意喚起していることを説明した。

機構は、小児における成長障害は臨床上重要な問題であり、体重減少のみではなく成長に関する本剤の影響も否定できず、食欲不振との関連等も含めて、製造販売後に長期に渡って詳細に検討する必要があると考える。

(7) 本剤と心血管系障害について

機構は、米国 FDA 等の海外規制当局で行われた AD/HD 治療薬の心血管系有害事象に対する規制及び本邦での対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国 FDA では、AD/HD 患者に対する MPH 製剤で報告された精神系及び心血管系の有害事象（20 年 月 日～ 13ヶ月*）について検討するため、FDA Pediatric Advisory Committee が 2005 年 6 月 30 日に開催されたこと、その検討結果を踏まえて 2006 年 1 月 25 日に本剤を含む AD/HD の適応を有する全ての中枢神経刺激薬に対して「WARNINGS」の項に「突然死と先在する心臓の構造的異常」に関する記載を追加するよう FDA から要請があったこと、2006 年 2 月 9 日には全ての AD/HD 治療薬に関する市販後安全性データベースを再検討し、心臓の構造的異常のある小児における中枢神経刺激薬使用のリスクとベネフィットについて考慮することを推奨する記載を添付文書に追加すること及び中枢神経刺激薬が心血管系の事象に対して長期的にいかに関与を及ぼすかについてさらに評価するよう勧告され、添付文書の「WARNINGS」の項に「突然死と先在する心臓の構造的異常」に関する記載を追加する改訂を行なったこと、2006 年 5 月 22 日には AD/HD 治療に使用する全ての中枢神経刺激薬に対して、心血管系に関する記載も含めて統一的内容に更新するよう要請があり、2006 年 6 月に米国添付文書において「重篤な心血管系の事象」の「突然死と先在する心臓の構造的異常又は他の重篤な心臓の問題」として小児及び青年、成人に分けて記載するとともに記載内容も一部修正を行なったこと、2007 年 2 月 21 日には AD/HD 使用する全ての薬剤に対して、患者向け医薬品ガイドに薬剤投与に起因する心血管系リスクの可能性を記載するよう要請があり、2007 年 3 月に添付文書の患者用情報欄及び患者向け医薬品ガイドの記載を改訂したこと説明した。その上で申請者は、本邦の添付文書でも、米国添付文書と同様の記載を行っていることを併せて説明した。また、国内臨床試験 3 試験（5.3.5.2.1: JNS001-JPN-02、5.3.5.1.2: JNS001-JPN-03 及び 5.3.5.2.5: JNS001-JPN -04）で認められた心電図異常 6 例（QTc 延長 2 例、QT 延長・QTc 延長、QT 延長、上室性期外収縮、QTc 延長・Q 波異常各 1 例）は、心電図異常発現との関連性を示唆するような合併症又は既往歴は有さず、治験薬との関連性は否定されていないが、本剤投与と心電図異常の発現時期に一定の傾向は認められず、いずれも軽度で一過性の事象

であり、処置を施すことなく本剤の減量又は投与中止後に回復したことより、成人と比べ心拍数が多く、その変動も大きい小児では、心臓に特に問題がない場合でも測定時に一過性の異常が認められる可能性は成人に比べて高く、臨床試験では頻回に検査を実施するため、薬剤性ではない心電図異常を偶然拾い上げる可能性も考えられることを説明した。しかしながら、MPH 製剤投与により血圧や心拍数に影響を及ぼす可能性があることは薬理学的な作用の面からも想定されていることから、心臓に異常が認められる可能性がある患者への投与に際しては投与開始前に心電図検査等を実施するよう添付文書で注意喚起していることを併せて説明した。

機構は、本剤と心血管系の有害事象との関連性については現時点で明確ではないが、有害事象発現時の重篤性を考慮すると、添付文書で十分な注意喚起を行う必要があり、製造販売後においても検討が必要と考える。

(8) 本剤と耐薬性、依存性及び薬物乱用

機構は、本剤に対する耐薬性、依存性及び薬物乱用のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験において耐薬性、依存性及び薬物乱用に関する有害事象は報告されておらず、国内長期投与試験（5.3.5.2.5: JNS001-JPN-04）で服薬開始1ヶ月終了時以降23ヶ月終了時までの体重あたりの本剤投与量は0.96～1.04 mg/kg と一定であり、海外の長期投与試験（参考資料5.3.5.2.4: C-012 試験）においてもベースラインで1.09±0.46 mg/kg、服薬開始1ヶ月目1.14±0.48 mg/kg、服薬開始2ヶ月目にかけては最適用量調整のため用量が変更されていたが、服薬開始2ヶ月目以降12ヶ月目までは1.20～1.26 mg/kg と一定であり、長期投与に伴う大きな用量の変更が認められなかったことから、本剤の耐薬性は良好であると考えられることを説明した。

また申請者は、最新のPSUR（2000年8月 日～年 6年間* 日）に基づき、依存性及び薬物乱用に関して以下のように説明した。

依存性に関連する可能性が想定される有害事象を検索したところ252例（16歳以下152例、17歳以上70例及び年齢不詳30例）の報告があり、16歳以下14例（医学的確認が行なわれたのは10例、その他4例）及び17歳以上13例（医学的確認が行なわれたのは10例、その他3例）が依存性に関連する事象と判断された（年齢不詳の30例は関連しないと判断されている）が、いずれもDSM-IV-TRの物質関連障害に該当すると思われる有害事象を発現しておらず、本剤の投与が依存性関連有害事象の発現リスクを高めるといようなエビデンスは認められていない。

薬物乱用に関し、MPH又は本剤を被疑薬又は併用薬とする有害事象のうち乱用に関連する有害事象を検索した結果、21例（重篤11例、非重篤10例）が認められ、そのうち薬剤離脱症候群として報告された6例及び企図的薬剤誤用として報告された4例については報告内容から乱用又は誤用に関連した事象ではないと考えられ、残る11例（薬物乱用者として報告された9例（20歳未満6例、20歳以上3例うち死亡1例）、薬剤誤投与1例（年齢不詳）及び企図的薬剤誤用1例（30歳、死亡））のうち2例は死亡例であり、15歳以下での報告はなく、病歴に関する情報が記載されていない3例を除いた8例中6例に薬物乱用歴があり、1例も自己注射歴などから薬物乱用の可能性が推察されること、本剤が水又は水性溶媒と混合すると、高分子ゲルを生成するため、抽出が困難なこと及び粉碎した製剤でもMPHの放出は緩徐であること等を踏まえると、本剤を使用することに

よる乱用のリスクは低いと考えているが、薬物依存の既往歴を有する患者などへの投与については慎重に行うよう添付文書で注意喚起している。

機構は、本剤を安易に処方することがないよう、正確なAD/HDの診断、本剤のリスク等に通じた医師が処方すること、また、患者の教育が必要であり、製造販売後に本剤が適正に使用されるような措置を講じる必要があると考える。詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(9) 本剤と自殺関連のリスクについて

機構は、本剤による自殺関連の有害事象のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、最新のPSUR（2000年8月■日～■ 6年間*）に基づき、「自殺既遂、自殺企図、自殺念慮又は過量投与」を抽出したところ、重篤68例（自殺既遂6例、自殺念慮25例、自殺企図19例及び過量投与20例）及び非重篤16例（自殺既遂0例、自殺念慮1例、自殺企図0例及び過量投与28例）⁵⁾が該当し、当該期間の総販売錠数（■錠）と1人あたりの月間服薬数（■錠/月/人）より算出した推定曝露人数は4.■百万人年であり、重篤及び非重篤を含めた自殺関連有害事象の総報告例数84例の報告頻度は低いものと考えられることを説明した。また申請者は、MHRAの要請により臨時に実施した本剤の国際誕生日（2000年8月■日）から■販売開始後67ヶ月* ■までのデータを対象とした解析では、「自殺既遂、自殺企図、自殺念慮又は既死念慮を有するうつ病」に該当する症例が74例あり、上記と同様に推定曝露人数（3, ■, ■人年）から算出した発現率（報告率）は自殺既遂2.25/100万人年、自殺企図6.25/100万人年、自殺念慮9.00/100万人年であり、全体での報告率は17.5/100万人年であったこと、年齢別（17歳以下、18歳以上及び年齢不明）の報告数では、自殺既遂で17歳以下4例、18歳以上5例及び年齢不明0例と17歳以下と18歳以上でほぼ同数であったが、自殺企図では17歳以下18例、18歳以上4例及び年齢不明3例、自殺念慮では17歳以下29例、18歳以上4例及び年齢不明3例と17歳以下での報告数が多かったこと、この理由としては、AD/HDが小児に多く認められる疾患であり、海外の添付文書でも17歳又は18歳以下の患者に対する用法・用量しか承認されていないことから、投与される患者の多くが17歳以下であるためと考えられることを説明した。さらに申請者は、米国における10歳から19歳における年間の自殺既遂率は、4.6/10万人（46/100万人年）（Miniño AM et al, *National Vital Statistics Reports*, 50(15), 2002）で、AD/HD患者における自殺行為は同年代と比較しリスクが高く、5歳から24歳のAD/HD男性患者の自殺既遂率は32～39/10万人年（320～390/100万人年）と、一般人口と比較し約3倍高いことが報告されていること（James A et al, *Acta Psychiatr Scand*, 110: 408-415, 2004）を踏まえると、本剤を服用したAD/HD患者における自殺関連の有害事象全体でも報告率は一般集団よりも低いと考えられ、本剤投与によりAD/HD患者の自殺関連の有害事象発現リスクが高くなる傾向は認められていないと考えられることを説明した。

機構は、現時点において特に問題はないと考えるが、AD/HDの併存障害として不安障害、状況反応的な適応障害及びうつ病をはじめとする気分障害等があること、自殺関連事象については積極

⁵⁾：複数の事象を重複して報告している症例あり

的に収集しなければ実態把握が困難と考えられることから、製造販売後調査でさらに検討する必要があると考える。

また機構は、MPH 製剤による治療において注意が必要と考えられている痙攣発作及び幻覚等の精神病性並びに躁病様の症状と本剤の関連性に関しても明らかでないこと、また少数ではあるが心血管系の異常を伴わない突然死も報告されていることから、これらの事象についても、製造販売後の調査で検討が必要と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（JNS001-JPN-01、JNS001-JPN-02、JNS001-JPN-03、JNS001-JPN-04）に対して GCP 実地調査が実施され、治験依頼者から副作用情報等が速やかに実施医療機関の長に提供されていない事例が認められたものの、特に重大な事項はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）に対する有効性及び安全性は示されていると判断するが、青年期の取扱い、適正使用の推進方法等については、専門協議の検討を踏まえて判断したい。また、長期投与時の安全性、乱用や依存性に関する有害事象、心血管系の有害事象、自殺のリスク等の安全性については、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 19 年 8 月 9 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）本剤の適正使用の推進について

機構は、本剤の適正使用を推進するためには、AD/HD の正確な診断及び本疾患に関する理解、本剤のリスク／ベネフィット等について、医師を始めとする医療関係者、患児や保護者及び教師等へ周知徹底することが重要と考え、医師等に対する講習会の実施、関係する学会及び学校への情報提供、教育資料の作成等、適正使用を推進するための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を処方する医師に対する方策として、関連学会中心に AD/HD の専門医と協力し、AD/HD の診断基準、AD/HD 治療における薬剤治療の位置付け、本剤のリスク／ベネフィット、心理・社会的治療の重要性等を解説した「適正使用ガイド（案）」を作成しており、医師への啓発活動を行うこと、本剤納入前に医薬情報提供担当者による本剤の適正使用に関する説明会の受講を義務づけるとともに、関連学会との共催でセミナーを開催する予定であることを説明した。また申請者は、患児や保護者及び教師等に対する方策として、AD/HD の疾患特性、AD/HD の治療、本剤のリスク／ベネフィット等に対する正しい知識を促すための教育資料を関連学会と連携して作成すること、行動評価尺度（ADHD-RS-IV-J（親評価及び教師評価））を使用して治療効果の評価を行うことの必要性を普及するとともに、製造販売後調査の中でも評価する予定であることを説明した。さらに申請者は、医療従事者、患児や保護者及び教師等を対象としたウェブページにおいて、必要な情報をいつでも入手できるよう計画していることを併せて説明した。

機構は、以上については了承し、これらの対応について速やかに実施し、本疾患の特徴、本剤のリスク／ベネフィット等を関係者に周知徹底することが重要であることは言うまでもないと考え、さらに本剤は AD/HD 専用開発された製剤であり、本剤を処方する医師は、AD/HD の正確な診断に努め、本剤のリスクについて十分に理解するとともに、本剤を安易に処方することがないように、留意すべきであると考え。したがって、機構は、本剤の適正使用を推進する観点から、以下の事項を承認条件として付することが適切であると判断した。また機構は、添付文書の警告欄で、本剤の投与は、AD/HD の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に理解している医師のもとのみで行うことを記載するよう申請者に求め、添付文書の記載が改訂された。

[承認条件]

本剤の投与が、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に理解している医師のもとのみで行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。

(2) 製造販売後調査について

機構は、AD/HD 患者を対象として、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、1 症例あたり本剤投与後 2 年間に観察期間とする長期特定使用成績調査を実施すること、この中で AD/HD 診断名（サブタイプ）、性別、年齢等の患者背景、本剤の用量、投与期間、心疾患の有無、併用薬、食事と服薬のタイミング等の情報を収集し、本剤の有効性及び安全性における影響を検討すること、本剤の成長（身長及び体重）への影響や食欲との関連性、依存性、乱用、自殺との関連性等についても検討すること、ADHD-RS-IV-J（親評価及び教師評価）を用いて本剤の有効性についても評価する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の AD/HD に対する有効性及び安全性を確認する必要があると考える。

(3) その他の事項

機構は、本剤の適応年齢について、本剤は 13 歳以上の小児に対しても投与される可能性があるが、国内で実施された臨床試験では 6～12 歳を対象としており、13 歳以上の小児及び成人における有効性及び安全性は明確になっていないと考えられること、6 歳未満については国内外で検討されていないことを踏まえると、適正使用を推進し安易な処方防止の観点から、この事実を添付文書に記載する必要があると考え、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「小児等への投与」の項で、6 歳未満の幼児、13 歳以上の小児及び成人に対する有効性及び安全性は確立していない旨を記載すること、並びに「臨床成績」の項で臨床試験の対象となった患児の年齢を明記することなどを申請者に求め、添付文書が改訂された。

また機構は、休薬期間に関し、本剤長期投与時には、定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施する旨の注意喚起が重要であると考え、添付文書の「その他の注意」の項ではなく、「重要な基本的注意」の項に記載するよう申請者に指示し、添付文書が改訂された。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

[用法・用量]

通常、小児には塩酸メチルフェニデートとして 18 mg を初回用量、18～45 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 54 mg を超えないこと。

[承認条件]

本剤の投与が、注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に理解している医師のもとのみで行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。