

審議結果報告書

平成 24 年 8 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ストラテラカプセル5 mg、同カプセル10 mg、同カプセル25 mg、
同カプセル40 mg

[一 般 名] アトモキセチン塩酸塩

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成23年10月12日

[審 議 結 果]

平成 24 年 8 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は平成 29 年 4 月 21 日までとされた。

審査報告書

平成 24 年 7 月 3 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]	ストラテラカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 25 mg、同カプセル 40 mg
[一 般 名]	アトモксеチン塩酸塩
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 12 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にアトモксеチン塩酸塩 5.71、11.43、28.57 又は 45.71 mg (アトモксеチンとして 5、10、25 又は 40 mg) を含有するカプセル剤
[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]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ストラテラカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 25 mg、同カプセル 40 mg
[一 般 名]	アトモキシセチン塩酸塩
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 12 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にアトモキシセチン塩酸塩 5.71、11.43、28.57 又は 45.71 mg (アトモキシセチンとして 5、10、25 又は 40 mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<u>小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)</u> (二重線部今回削除)
[申請時用法・用量]	通常、 <u>小児期 (18 歳未満) に投与を開始する場合には、アトモキシセチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8 mg/kg で維持する。</u> ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。 <u>通常、成人期 (18 歳以上) に投与を開始する場合には、アトモキシセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80~120 mg で維持する。</u> <u>ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて経口投与する。</u> <u>なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg を超えないこと。</u> <u>小児期から投与を開始し、18 歳を超えて継続投与する場合には、小児期に維持されていた用法・用量を基本とする。</u> <u>なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg を超えないこととし、1 日 1 回経口投与とすることもできる。</u> (下線部今回追加)

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の詳細な病態機序は完全には解明されていないものの、小児期 AD/HD と成人期 AD/HD の病態の類似性に基づけば、小児期 AD/HD に対する薬理機序と同様の治療効果を成人期においても示すと考えられること、健康成人と患児における本剤投与時の曝露量に大きな差はないこと (小児期 AD/HD 承認申請時資料 5.3.3.2.2、

5.3.1.1.2、5.3.3.1.4、5.3.3.1.2、5.3.3.4.3、5.3.3.3.1、5.3.3.3.2、5.3.4.1.1、5.3.3.4.1、5.3.3.1.6、5.3.1.2.3、5.3.1.2.1、5.3.1.1.1、5.3.1.2.2) から、「非臨床に関する資料」のうち、新たな薬理試験成績及び薬物動態試験成績は提出されていない。また、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本剤の有効成分であるアトモキセチン塩酸塩（本薬）は、イーライリリー・アンド・カンパニーで合成された選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、本邦においては 2009 年 4 月に「小児期における注意欠陥/多動性障害（AD/HD）」の効能・効果で承認されている。AD/HD は小児期早期に発見されることが多く、中核症状である多動性・衝動性の症状は年齢とともに軽減することから、従来小児期に特徴的な障害と理解されてきたが、小児期に AD/HD と診断された患者の約 50～70 %が成人期に至っても診断基準を満たし症状が持続しているとの報告（Barkley RA, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science, Best Practices*, Civic Research Institute, 2002）、世界保健機関が行った成人期 AD/HD の疫学調査（Fayyad J et al, *Br J Psychiatry*, 190, 402-409, 2007）等から、成人期にも AD/HD は存在し、小児期に診断され成人期に至る患者、小児期に AD/HD を発見されなかったが成人期に初めて診断される患者が存在すると考えられている（ADHD の診断・治療指針に関する研究会編, 注意欠陥・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 3 版, じほう, 2008）。

海外において本剤は、2012 年 4 月現在、小児期 AD/HD に対して 89 の国又は地域で承認されており、今回の申請効能・効果である成人期を含めた AD/HD の効能・効果については、29 の国又は地域で承認されている。

本邦での成人期 AD/HD に関する開発は、20 年 月より開始され、今般申請者は、成人期 AD/HD に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤については継続投与の必要性から、小児期を対象とする国内臨床試験の継続例の試験成績、欧米における 18 歳以後の継続投与の状況等に基づき、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に、18 歳未満で本剤による薬物治療を開始した患者に対しては 18 歳以降の本剤の継続投与が可能である旨を追記する措置が行われている（厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 平成 22 年 6 月 14 日付薬食審査発 0614 第 10 号）。

2. 非臨床に関する資料

(i) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性については、小児期 AD/HD 承認申請時に既に評価されており、不純物である 類縁物質 A* の許容基準 %が原薬の規格として設定されている。本申請においては、類縁物質 A* の安全性を更に確認するため、 を %含有する原薬を用いた幼若ラットにおける反復経口投与毒性・発育分化・神経行動に関する試験の成績が提出された。

(1) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6.1)

類縁物質 A* を %含有する原薬を用いた幼若ラットにおける反復経口投与毒性・発育分化・神

* 新薬承認情報提供時に置換え

経行動に関する試験が、^{類縁物質 A*} を 〇〇 %又は 〇〇 %含有する原薬を用いた幼若ラットを用いた試験（小児期 AD/HD 承認申請時資料 4.2.3.5.4.2: Tox45、4.2.3.5.4.4: Tox48 及び 4.2.3.5.4.5: Tox62）と同一の用量及び同様の評価項目にて実施された。その結果、本薬 10 又は 50 mg/kg/日群において振戦等の一般状態変化、体重増加抑制、摂餌量低下、自発運動量の増加、性成熟（膣開口及び包皮分離）の遅延、精巣上体尾部重量低下及び精子数減少が認められたが、これらは Tox45 試験、Tox48 試験又は Tox62 試験においても同様であり、^{類縁物質 A*} は原薬の規格（〇〇 %）において、安全性に影響を及ぼす可能性が低いことが示唆された。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績に係る申請者の検討及び考察に大きな問題はないものと判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内及び海外（韓国、台湾及び中国）で実施された成人期 AD/HD 患者を対象とした試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験、5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験）における薬物動態の成績及び海外で実施された Thorough QT/QTc 試験（5.3.4.1.1: B4Z-EW-LYDX 試験）の成績が新たに提出された。血漿中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフ・エレクトロスプレーイオン化・タンデム質量分析（LC/ESI/MS/MS）法により、バリデートされた方法で測定された（定量下限: 2.50 ng/mL）。

(1) 患者における検討

日本人及び日本以外のアジア人の成人期 AD/HD 患者を対象に、本剤 40～120 mg/日を 1 日 1 回投与し（1 週目に 40 mg/日、2 週目に 80 mg/日を投与、以降は忍容性に問題がなければ、3 週目に 105 mg/日、投与 5 週目に 120 mg/日に増量、忍容性に問題がある場合は用量維持又は減量）、投与 8 週後における血漿中未変化体濃度を測定したとき、血漿中未変化体濃度の散布図は下図のとおりであった（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）。

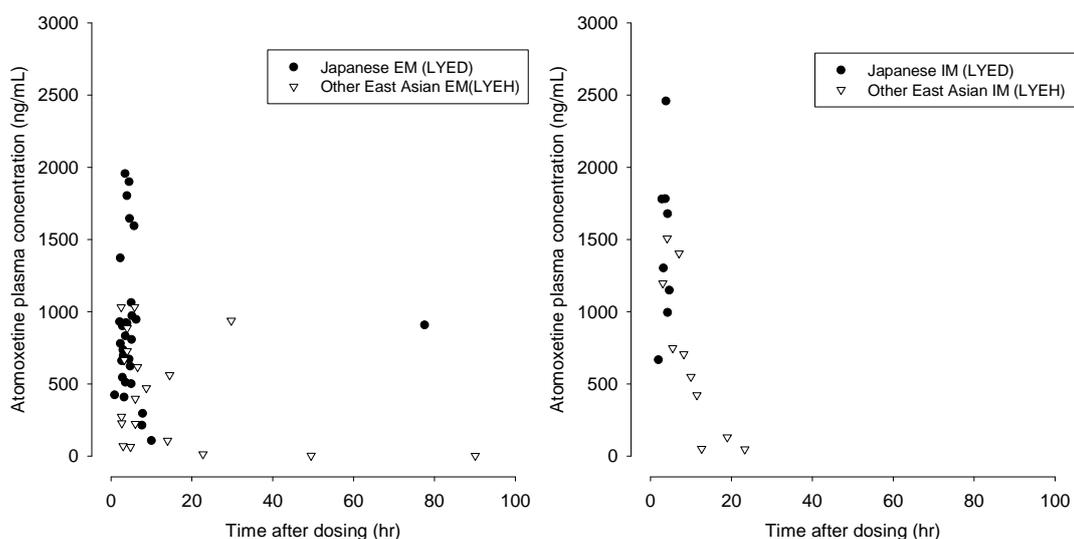


図 日本人（LYED 試験）及び他の東アジア人（LYEH 試験）における血漿中未変化体濃度

(2) 薬力学試験

1) QT/QTc 間隔に及ぼす影響

外国人健康成人男性（CYP2D6 PM（poor metabolizer）、薬力学解析対象例 131 例）を対象に、プラセボ、本剤 40 mg/日及び 120 mg/日（1 日 2 回投与）並びにモキシフロキサシン 400 mg を経口投与¹⁾したとき、QTcM 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差（ $\Delta\Delta$ QTcM 間隔）は表 1 のとおりであり、 $\Delta\Delta$ QTcM 間隔の 90%信頼区間の上限は 10.0 msec を下回っていた。

表 1 外国人健康成人男性に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta$ QTcM 間隔

投与後 時間	ベースライン ^{a)} からの変化量				$\Delta\Delta$ QTcM 間隔 [90%信頼区間]		
	プラセボ	本剤		モキシフロ キサシン	本剤		モキシフロ キサシン
		40 mg/日	120 mg/日		40 mg/日	120 mg/日	
QTcM ^{b)}							
1	-3.2 (0.8)	-3.2 (1.0)	-0.9 (1.0)	—	-0.0 [-1.7, 1.7]	2.3 [0.6, 4.0]	—
2	-1.9 ^{e)} (0.8)	-1.4 (1.0)	2.3 (1.0)	2.0 (0.7)	0.5 [-1.2, 2.2]	4.2 [2.5, 6.0]	4.3 [2.8, 5.8]
4	-0.8 ^{f)} (0.8)	-2.2 (1.0)	3.1 (1.0)	3.8 (0.7)	-1.5 [-3.2, 0.2]	3.8 [2.1, 5.6]	4.8 [3.3, 6.4]
6	-1.6 ^{g)} (0.8)	-3.6 (0.9)	-0.2 (1.0)	2.7 (0.7)	-2.0 [-3.7, -0.3]	1.4 [-0.3, 3.1]	4.5 [3.0, 6.1]
12	-4.3 (0.8)	-5.4 (0.9)	-2.4 (0.9)	—	-1.1 [-2.7, 0.6]	1.9 [0.2, 3.6]	—
C _{max} ^{d)}	-2.7 (0.9)	-3.5 (1.2)	-0.02 (1.4)	—	-0.8 [-2.6, 1.1]	2.7 [0.7, 4.7]	—

最小二乗平均値（標準誤差）、msec

a) 各投与期の治験薬投与前日及び前々日の平均

b) 各時点における QT 間隔の時点を一貫させたベースラインからの変化量を応答変数とし、RR 間隔のベースラインからの変化量を共変数、固定効果として時点、投与薬剤、時点と投与薬剤の交互作用を、変数効果として被験者、被験者と時点の交互作用、被験者と投与薬剤の交互作用を含めた統計モデルによる補正 QT 間隔

c) モキシフロキサシンは投与後 1 日目の QTcM 間隔

d) 本薬未変化体最大濃度時点における QTcM 間隔

e)~g) モキシフロキサシンとの比較ではそれぞれ-2.3 (0.7)、-1.1 (0.7)、-1.9 (0.7)

本剤、モキシフロキサシン及びプラセボ投与前後の QTcF が 450 msec を超えた被験者数及び割合は表 2 のとおりであった。QTcF が 450 msec を超える被験者の割合は、モキシフロキサシン投与 4 及び 6 時間後に投与前と比べて増加し、480 msec を超える被験者は、本剤及びプラセボ投与時は認められず、モキシフロキサシン投与 4 時間後に 1 例認められた。QTcF が 500 msec を超えて延長した被験者は、いずれの治験薬投与時ともいなかった。以上より、本剤投与により臨床的に意味のある QTc 間隔延長が起こる可能性は低いと考えられている。

表 2 外国人健康成人に対して本剤又はモキシフロキサシン投与時の QTcF が 450 msec を超えた被験者数の推移

時間	本剤 120 mg/日		本剤 40 mg/日		モキシフロキサシン		プラセボ	
	投与前	7 日目	投与前	7 日目	投与前	1 日目	投与前	7 日目
1	1/125 (0.8)	0 (0.00)	1/125 (0.8)	0 (0.00)	1/125 (0.8)	1/125 (0.8)	0 (0.00)	0 (0.00)
2	1/125 (0.8)	0 (0.00)	1/126 (0.8)	0 (0.00)	1/125 (0.8)	1/125 (0.8)	1/126 (0.8)	1/126 (0.8)
4	1/125 (0.8)	1/125 (0.8)	1/126 (0.8)	1/126 (0.8)	1/125 (0.8)	2/125 (1.6)	1/125 (0.8)	1/125 (0.8)
6	2/125 (1.6)	0 (0.00)	1/126 (0.8)	1/126 (0.8)	1/125 (0.8)	2/125 (1.6)	2/126 (1.6)	1/126 (0.8)
12	2/124 (1.6)	1/124 (0.8)	1/126 (0.8)	0 (0.00)	1/125 (0.8)	1/125 (0.8)	1/126 (0.8)	0 (0.00)

例数 (%)

¹⁾ 以下の A~D 期を 4 期交叉比較法により実施し、各期間のウォッシュアウト期間は 14 日間（C 期については 3 日間）と設定された。

A 期: ベースライン評価: 2 日間、本剤 40 mg/日投与: 7 日間、プラセボ投与: 4 日間

B 期: ベースライン評価: 2 日間、プラセボ投与: 11 日間

C 期: ベースライン評価: 2 日間、モキシフロキサシン 400 mg 投与: 1 日間

D 期: ベースライン評価: 2 日間、本剤 120 mg/日投与（40 mg/日より漸増投与）: 7 日間、漸減期間: 4 日間

なお、本剤 60 mg 1 日 2 回投与時の $C_{\max,ss}$ は本剤 120 mg 1 日 1 回反復投与時（小児期 AD/HD 承認申請時資料 5.3.3.1.7: B4Z-LC-LYBJ 試験）と比較して下回るが（1 日 2 回投与時：2900 ng/mL、1 日 1 回反復投与時：3912.73 ng/mL）、 $AUC_{\tau,ss}$ （1 日 2 回投与時：54.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ （24 時間投与間隔に換算））は 1 日 1 回反復投与時（50.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）を包括していた（5.3.4.1.1）。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績に係る申請者の検討及び考察に大きな問題はないものと判断した。

(ii) 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、成人期 AD/HD 患者を対象とした国際共同試験 1 試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE）、国内臨床試験 2 試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED、5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEK）及び海外臨床試験 3 試験（5.3.5.1.2: B4Z-MC-LYAA、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO、5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、海外で実施された Thorough QT/QTc 試験（5.3.4.1.1: B4Z-EW-LYDX）の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験成績が提出された。

(1) 国内第 II 相試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

DSM-IV（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition）に基づき、成人期（現在）に AD/HD 診断基準を満たし、小児期（過去）においても AD/HD 診断基準を満たすことが確認された 18 歳以上の日本人患者（目標症例数 40 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 40～120 mg/日を 1 日 1 回経口投与することとされ（1 週目は 40 mg/日、2 週目は 80 mg/日を投与し、忍容性に問題がなければ、3 週目に 105 mg/日、5 週目に 120 mg/日に増量、忍容性に問題がある場合は用量維持又は減量）、投与期間は 8 週間と設定された。本剤を漸減せずに中止した後、2 週間の後観察期が設定された。

総投与症例 45 例全例が FAS（Full Analysis Set）であり、有効性及び安全性解析対象であった。また、CYP2D6 表現型は、EM（extensive metabolizer）33 例、IM（intermediate metabolizer）11 例、PM 1 例であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 \pm 標準偏差（最小値～最大値））は 112.0 ± 13.9 mg（80～120 mg）であった。

有効性の主要評価項目である CAARS-Inv: SV-J（Conner's Adult AD/HD Rating Scales-Investigator Rated and Scored: Screening Version-Japanese version、コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害評価尺度-スクリーニングバージョン-医師評価-日本語版）の AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、いずれの評価時期においてもベースラインと比較して統計学的に有意に減少した。

表3 CAARS-Inv: SV-J のAD/HD 症状総スコア (FAS)

評価時期	評価例数	CAARS-Inv: SV-J のAD/HD 症状総スコア	ベースラインからの変化量	p 値 ^{a)}
ベースライン	45	31.2 ± 7.0		
投与 2 週後	45	20.5 ± 9.4	-10.7 ± 8.5	<0.001
投与 4 週後	44	18.7 ± 9.5	-12.8 ± 8.6	<0.001
投与 6 週後	41	16.8 ± 9.7	-14.5 ± 9.3	<0.001
投与 8 週後	40	15.8 ± 9.5	-15.7 ± 9.0	<0.001
最終評価時 (LOCF)	45	16.3 ± 9.7	-15.0 ± 9.0	<0.001

平均値 ± 標準偏差

a) 対応のある t 検定

LOCF: last observation carried forward

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100.0 %（45/45 例）に認められたが、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。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 88.9 %（40/45 例）に認められ、主な事象²⁾ は、悪心 20 例、傾眠、口渇及び食欲不振各 9 例、便秘、頭痛及び動悸各 7 例、倦怠感、体重減少及びほてり各 6 例、食欲減退、中期不眠症、口内乾燥、浮動性めまい及び排尿困難各 4 例等であった。

臨床検査値異常³⁾ は 62.2 %（28/45 例）に認められ、主な事象は、総コレステロール低値（4/39 例）、クレアチンキナーゼ低値（4/45 例）、白血球低値（3/43 例）、尿潜血（3/43 例）、尿素窒素低値（3/44 例）、無機リン低値（3/45 例）、リンパ球低値（2/39 例）等であった。

バイタルサイン及び体重について、最終評価時におけるベースラインからの変化量は表 4 のとおりであった。

表4 バイタルサイン及び体重 (FAS、LOCF)

	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量
脈拍数 (bpm)	45	73.9 ± 9.9	86.7 ± 12.6	12.8 ± 13.0
収縮期血圧 (mmHg)		113.8 ± 11.9	116.4 ± 11.6	2.6 ± 13.3
拡張期血圧 (mmHg)		69.1 ± 10.9	73.7 ± 8.6	4.6 ± 11.0
体重 (kg)		61.86 ± 12.69	60.26 ± 12.27	-1.60 ± 2.02

平均値 ± 標準偏差

心電図について、投与後の QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者の割合は 2.2 %（1/45 例）、ベースラインから 30 msec 以上延長した被験者の割合は 8.9 %（4/45 例）であった。

以上より申請者は、成人期 AD/HD 患者において、1 日 1 回投与で最大 120 mg までの忍容性が示されたと考えることを説明した。

(2) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

DSM-IV に基づき、成人期（現在）に AD/HD 診断基準を満たし、小児期（過去）においても AD/HD 診断基準を満たすことが確認された 18 歳以上の患者（目標症例数 384 例: 各群 192 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、韓国及び台湾の 3 つの国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 40~120 mg を 1 日 1 回朝投与することとされ（1 週目 40 mg、3 週目 80 mg を投

²⁾ MedDRA/J version 11.0

³⁾ ベースライン時に正常範囲内（又は正常範囲の下限以上（上限超を含む）もしくは正常範囲の上限以下（下限超を含む））であった臨床検査項目の検査値が投与後少なくとも 1 回、異常値（又は正常範囲の下限超もしくは正常範囲の上限超）を示した場合を臨床検査値異常（又は臨床検査値異常低値もしくは臨床検査値異常高値）とし、ベースライン時に異常値（又は正常範囲の下限超もしくは正常範囲の上限超）であった症例は当該臨床検査項目の解析から除外された。

与し、以降は原則⁴⁾として、5週目 105 mg、7週目 120 mg に増量)、投与期間は 10 週間と設定された。

総投与症例 388 例 (プラセボ群 195 例、本剤群 193 例) 全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。また、CYP2D6 表現型は、UM (ultrarapid metabolizer) 6 例 (プラセボ群 2 例、本剤群 4 例)、EM 85 例 (プラセボ群 45 例、本剤群 40 例)、IM 274 例 (プラセボ群 137 例、本剤群 137 例) であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差 (最小値～最大値)) は 106.8 ± 20.4 mg (40～120 mg) であった。

主要評価項目である最終評価時における CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量は表 5 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の群間差及びその 95 %信頼区間は -5.78 [-7.66, -3.91] であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

表 5 CAARS-Inv: SV の AD/HD 症状総スコア (FAS、LOCF)

	評価例数	CAARS-Inv: SV の AD/HD 症状総スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95 %信頼区間]	p 値
プラセボ群	195	33.9 ± 7.5	25.1 ± 11.2	-8.8 ± 9.6	-5.78	< 0.001
本剤群	191 ^{b)}	33.2 ± 7.8	18.9 ± 10.2	-14.3 ± 10.4	[-7.66, -3.91]	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び国・地域を要因、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

b) ベースライン及び/又は治験薬投与後の CAARS-Inv: SV の AD/HD 症状総スコアが欠測である 2 例は除外

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 53.8 % (105/195 例) 及び本剤群 80.8 % (156/193 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (靭帯断裂及び高血圧各 1 例)、本剤群 1 例 (憩室炎) に認められ、憩室炎については因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 29.2 % (57/195 例) 及び本剤群 73.6 % (142/193 例) に認められた。主な事象⁵⁾ は、悪心 (プラセボ群 7 例、本剤群 78 例)、食欲減退 (プラセボ群 2 例、本剤群 44 例)、傾眠 (プラセボ群 21 例、本剤群 29 例)、口内乾燥 (プラセボ群 5 例、本剤群 20 例)、口渇 (プラセボ群 2 例、本剤群 19 例)、頭痛 (プラセボ群 9 例、本剤群 16 例)、嘔吐 (プラセボ群 1 例、本剤群 13 例)、便秘 (プラセボ群 7 例、本剤群 11 例)、体重減少 (プラセボ群 0 例、本剤群 11 例)、浮動性めまい (プラセボ群 3 例、本剤群 11 例)、疲労 (プラセボ群 6 例、本剤群 10 例) 等であった。

臨床検査値異常³⁾ は、プラセボ群 44.6 % (87/195 例) 及び本剤群 47.7 % (92/193 例) に認められた。主な事象は、赤血球低値 (プラセボ群 10/170 例、本剤群 14/157 例)、尿潜血 (プラセボ群 12/165 例、本剤群 11/157 例)、プロラクチン高値 (プラセボ群 7/179 例、本剤群 11/173 例)、クレアチンキナーゼ高値 (プラセボ群 13/167 例、本剤群 10/160 例)、ALT 高値 (プラセボ群 12/172 例、本剤群 5/149 例)、総コレステロール低値 (プラセボ群 11/179 例、本剤群 3/171 例) 等であった。

バイタルサイン及び体重について、最終評価時におけるベースラインからの変化量は表 6 のとおりであった。

⁴⁾ 安全性に問題がなく CGI-AD/HD-S スコアが 3 以上の場合は増量、1 又は 2 の場合は用量維持又は増量、安全性に問題がある場合は用量維持又は減量することとされた。なお、投与 3 週目以降、安全性に問題があり 80 mg 以上の投与が継続できない場合は治験を中止することとされた。

⁵⁾ MedDRA/J version 14.0

表6 バイタルサイン及び体重 (FAS、LOCF)

	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量
脈拍数 (bpm)	プラセボ群	195	72.9 ± 10.7	73.4 ± 11.1	0.5 ± 11.0
	本剤群	191	74.3 ± 11.2	83.0 ± 12.6	8.7 ± 12.0
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群	195	113.7 ± 12.5	113.5 ± 12.6	-0.3 ± 9.9
	本剤群	191	113.9 ± 12.8	116.7 ± 12.5	2.8 ± 9.8
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群	195	71.5 ± 9.4	71.7 ± 9.5	0.1 ± 8.6
	本剤群	191	70.8 ± 9.3	74.3 ± 8.7	3.6 ± 8.4
体重 (kg)	プラセボ群	195	63.78 ± 16.16	64.11 ± 16.32	0.33 ± 2.08
	本剤群	191	64.36 ± 14.12	62.69 ± 13.55	-1.67 ± 2.78

平均値 ± 標準偏差

心電図について、投与後の QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者の割合は、プラセボ群 1.1 % (2/179 例) 及び本剤群 1.1 % (2/177 例) であり、ベースラインから 30 msec 以上延長した被験者の割合は、プラセボ群 1.6 % (3/183 例) 及び本剤群 1.7 % (3/178 例) であった。

以上より申請者は、成人期 AD/HD 患者において、本剤 40～120 mg 1 日 1 回投与の有効性が検証され、安全性についても特に問題はないと考えることを説明した。

(3) 第 III 相長期継続投与試験 (5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEK 試験 <20 年 月～20 年 月>)

B4Z-JE-LYEE 試験 (5.3.5.1.1) を完了した日本人症例 (目標症例数 212 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 40～120 mg を 1 日 1 回朝、経口投与することとされ (1 週目 40 mg、3 週目 80 mg に増量、以降は原則⁴⁾ として、5 週目 105 mg、7 週目 120 mg に増量)、投与期間は 48 週間と設定された。本剤を漸減せずに中止し、2 週間の後観察期が設定された。

総投与症例 211 例全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。また、CYP2D6 表現型は、UM 4 例、EM 62 例、IM 138 例であった。

FAS における最終評価時の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差 (最小値～最大値)) は 108.3 ± 18.7 mg (40～120 mg) であった。

有効性の主要評価項目である CAARS-Inv: SV-J の AD/HD 症状総スコアの推移は表 7 のとおりであり、いずれの評価時期においてもベースラインと比較して低下した。

表7 CAARS-Inv: SV-J の AD/HD 症状総スコア (FAS)

評価時期	評価例数	CAARS-Inv: SV-J の AD/HD 症状総スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン	211	22.2 ± 10.9	
投与 8 週後	200	16.7 ± 9.5	-5.3 ± 6.1
投与 16 週後	175	15.4 ± 9.3	-6.2 ± 6.7
投与 24 週後	163	15.0 ± 9.6	-6.9 ± 7.3
投与 32 週後	149	13.5 ± 9.4	-8.2 ± 7.5
投与 40 週後	140	13.8 ± 9.4	-8.2 ± 8.0
投与 48 週後	135	13.1 ± 9.5	-8.9 ± 8.3
最終評価時 (LOCF)	211	14.9 ± 10.2	-7.3 ± 8.1

平均値 ± 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 85.3 % (180/211 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2.4 % (アナフィラキシー反応、背部痛、腹膜炎、Limb traumatic amputation 及び子宮平滑筋腫各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 65.9 %（139/211 例）に認められ、主な事象は、悪心 89 例、口渇 27 例、頭痛、食欲減退及び傾眠各 17 例、便秘 15 例、嘔吐 12 例、動悸 11 例等であった。

臨床検査値異常³⁾は 72.0 %（152/211 例）に認められ、主な事象は、平均赤血球容積高値（44/196 例）、赤血球低値（29/179 例）、尿潜血（27/184 例）、白血球低値（23/197 例）、クレアチンキナーゼ高値（19/178 例）、好中球（分葉核球）低値（20/195 例）、AST 高値（13/196 例）、リンパ球低値（13/179 例）、総コレステロール高値（13/199 例）、ヘモグロビン低値（11/190 例）等であった。

バイタルサイン及び体重について、最終評価時におけるベースラインからの変化量は表 8 のとおりであった。

表 8 バイタルサイン及び体重（FAS、LOCF）

	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量
脈拍数 (bpm)	211	77.1 ± 13.2	81.2 ± 12.8	4.1 ± 13.1
収縮期血圧 (mmHg)		114.4 ± 11.6	117.3 ± 13.4	2.9 ± 10.1
拡張期血圧 (mmHg)		72.9 ± 9.0	74.9 ± 9.4	2.0 ± 8.5
体重 (kg)		61.99 ± 13.83	61.37 ± 13.73	-0.62 ± 3.26

平均値 ± 標準偏差

心電図について、投与後の QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者の割合は 1.0 %（2/203 例）、ベースラインから 30 msec 以上延長した被験者の割合は 1.0 %（2/206 例）であった。

以上より申請者は、成人期 AD/HD 患者に対する本剤 40～120 mg 1 日 1 回投与時の長期投与における有効性が示され、安全性についても問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 国際共同試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）について

機構は、LYEE 試験（5.3.5.1.1）は、アジア地域（日本、韓国及び台湾）での国際共同試験として実施されているが、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の要因について、国内第 II 相試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験）及び海外第 II 相試験（5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験）における本薬の血漿中濃度推移の比較では、CYP2D6 の EM (Extensive Metabolizer) 及び IM (Intermediate Metabolizer) のいずれにおいても、日本人及び日本以外のアジア人（韓国及び台湾）とで本薬の血漿中濃度範囲に重なりが認められ、薬物動態に大きな差異はないことが示唆されたこと（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学的試験成績の概要」の項参照）、成人期の AD/HD の有病率は、国内で 1.2 % (Ohnishi M et al, 3rd International Congress on ADHD (May 26-29, 2011, Berlin))、韓国で 1.1 % (Park S et al, *Psychiatry Res*, 186: 378-383, 2011)、台湾で 3.0 % (Gau SS et al, *Sleep*, 30: 195-201, 2007) と報告されており、LYEE 試験（5.3.5.1.1）の参加国・地域間では大きな差異が認められなかったことを説明した。

次に申請者は、外因性の要因について、LYEE 試験（5.3.5.1.1）の実施時には日本、韓国及び台湾において成人期の AD/HD について統一された診断方法は確立・普及していなかったことから、LYEE 試験（5.3.5.1.1）における成人期 AD/HD の診断方法としてコナーズ成人期注意欠陥／多動性障害診断面接（Conners' Adult AD/HD Diagnostic Interview for DSM-IV, CAADID）を用いたこと、LYEE 試験（5.3.5.1.1）

の実施当時の成人期 AD/HD に対する薬物治療の状況は、本邦では本剤及びメチルフェニデート塩酸塩徐放錠の小児期からの継続服用のみが認められていたこと、韓国では本剤及びメチルフェニデート塩酸塩徐放錠が、台湾では本剤及びメチルフェニデート塩酸塩速放錠が成人期 AD/HD に対して承認されていたが、本剤については 18 歳以前に診断を受けた患者のみが保険償還の対象であったこと、いずれの国・地域においても成人期 AD/HD に対する認知度は低く、薬物治療の実態に関する論文は公表されていなかったことから、日本、韓国及び台湾での治療環境には大きな差異はないと考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、LYEE 試験 (5.3.5.1.1) の参加国・地域間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、LYEE 試験はアジア地域での国際共同試験として適切に実施されたと考えることを説明した。

機構は、LYEE 試験 (5.3.5.1.1) の参加国・地域における有効性及び安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、LYEE 試験 (5.3.5.1.1) の最終評価時における CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量について、参加国・地域別の解析結果は表 9 のとおりであり、日本と全集団との比較及び参加国・地域間での比較のいずれにおいても同様の傾向であったことを説明した。

表 9 LYEE 試験における参加国・地域別の CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア (FAS、LOCF)

	投与群	評価例数	CAARS-Inv: SV の AD/HD 症状総スコア			群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
			ベースライン	最終評価時	変化量	
全集団	プラセボ群	195	33.9 ± 7.5	25.1 ± 11.2	-8.8 ± 9.6	-5.78 [-7.66, -3.91]
	本剤群	191	33.2 ± 7.8	18.9 ± 10.2	-14.3 ± 10.4	
日本	プラセボ群	124	32.8 ± 7.6	26.0 ± 10.6	-6.8 ± 8.5	-5.98 [-8.18, -3.77]
	本剤群	123	32.0 ± 7.5	19.5 ± 10.2	-12.6 ± 9.5	
韓国	プラセボ群	37	33.0 ± 6.5	19.8 ± 10.6	-13.2 ± 8.7	-5.60 [-10.06, -1.15]
	本剤群	34	35.8 ± 7.8	16.0 ± 9.8	-19.8 ± 10.4	
台湾	プラセボ群	34	39.3 ± 6.1	27.6 ± 12.6	-11.6 ± 12.1	-6.13 [-11.92, -0.34]
	本剤群	34	34.9 ± 7.8	19.7 ± 10.7	-15.2 ± 11.9	

平均値 ± 標準偏差 (群間差は最小二乗平均値)

a) 全集団については投与群及び国を要因、ベースラインスコアを共変量、各参加国・地域については投与群を要因、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

次に申請者は、LYEE 試験 (5.3.5.1.1) における参加国・地域別の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、日本での発現傾向は全集団と大きく異ならなかったこと、重症度については、台湾では本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても高度の有害事象の発現が多く認められているが、日本及び韓国では多くが軽度又は中等度であったこと、しかしながら参加国・地域間で有害事象の発現プロファイルに大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 10 LYEE 試験における参加国・地域別の主な有害事象 (FAS)

	全集団		日本		韓国		台湾		
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
評価例数	195	193	124	123	37	36	34	34	
有害事象全体	53.8 (105)	80.8 (156)	53.2 (66)	82.1 (101)	64.9 (24)	83.3 (30)	44.1 (15)	73.5 (25)	
	軽度	41.0 (80)	59.6 (115)	48.4 (60)	67.5 (83)	40.5 (15)	58.3 (21)	14.7 (5)	32.4 (11)
	中等度	11.8 (23)	18.1 (35)	4.8 (6)	13.8 (17)	24.3 (9)	19.4 (7)	23.5 (8)	32.4 (11)
	高度	1.0 (2)	3.1 (6)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	5.6 (2)	5.9 (2)	8.8 (3)
悪心	5.1 (10)	42.0 (81)	4.8 (6)	48.0 (59)	8.1 (3)	36.1 (13)	2.9 (1)	26.5 (9)	
食欲減退	1.0 (2)	23.3 (45)	0.0 (0)	16.3 (20)	2.7 (1)	38.9 (14)	2.9 (1)	32.4 (11)	
傾眠	11.3 (22)	15.0 (29)	11.3 (14)	11.4 (14)	13.5 (5)	13.9 (5)	8.8 (3)	29.4 (10)	
頭痛	10.3 (20)	12.4 (24)	10.5 (13)	12.2 (15)	10.8 (4)	11.1 (4)	8.8 (3)	14.7 (5)	
口内乾燥	2.6 (5)	10.9 (21)	0.8 (1)	4.1 (5)	0.0 (0)	25.0 (9)	11.8 (4)	20.6 (7)	
口渇	1.5 (3)	10.9 (21)	2.4 (3)	15.4 (19)	0.0 (0)	5.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	
便秘	4.6 (9)	8.8 (17)	3.2 (4)	9.8 (12)	5.4 (2)	2.8 (1)	8.8 (3)	11.8 (4)	
嘔吐	1.0 (2)	6.7 (13)	0.0 (0)	6.5 (8)	5.4 (2)	13.9 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	
体重減少	0.5 (1)	6.7 (13)	0.8 (1)	5.7 (7)	0.0 (0)	11.1 (4)	0.0 (0)	5.9 (2)	
浮動性めまい	1.5 (3)	5.7 (11)	0.8 (1)	0.8 (1)	2.7 (1)	11.1 (4)	2.9 (1)	17.6 (6)	
疲労	4.6 (9)	5.2 (10)	2.4 (3)	2.4 (3)	16.2 (6)	13.9 (5)	0.0 (0)	5.9 (2)	
排尿困難	0.0 (0)	5.2 (10)	0.0 (0)	5.7 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.8 (3)	

発現割合 (%) (発現例数)、MedDRA/J version 14.0

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に参加国・地域間で大きな差異はないと考えられ、当該試験にもとづき日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、LYEE 試験 (5.3.5.1.1) が実施された地域において、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、本剤の有効性及び安全性に関する試験結果についても参加国・地域間でほぼ同様の傾向が示されていると考えられることから、当該試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

(2) 本剤の有効性について

1) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における診断方法について

機構は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における診断方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、成人期 AD/HD 診断基準としては DSM-IV-TR が幅広く受け入れられており、CAADID は DSM-IV-TR の AD/HD 診断基準に基づき、小児期 (過去) 及び成人期 (現在) の両方で AD/HD の診断基準を満たしていることを確認することで成人期 AD/HD の診断をサポートする半構造化面接であること、CAADID の日本語版は存在しなかったため、言語妥当性の担保された CAADID 日本語版を作成したこと、CAADID が日本、韓国、台湾で使用されるのは初めてであったため、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) 前には集合型トレーニングを実施したことを説明した。また申請者は、小児期 (過去) における発症の確認に関しては CAADID の使用手順に従い、小児期の不注意症状、多動性・衝動性症状、症状の発症年齢に加え、これらの症状による障害の程度を総合的に判断したことを説明した。

機構は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) の対象患者の設定について問題はないと考えるが、本邦の医療現場において成人期 AD/HD に対する診断方法は十分に認知されているとはいえないことから、本剤の使用が想定される医師に対し適正使用資材等も用いた十分な情報提供を行う必要があると考える。

2) 有効性の評価方法について

機構は、国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における有効性の主要評価項目として CAARS-Inv: SV を設定した根拠、CAARS-Inv: SV-J の信頼性及び妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の成人期に対する開発開始時には、本邦では成人期 AD/HD について検証された日本語版の評価尺度は存在しなかったこと、CAARS-Inv: SV は不注意症状、多動性-衝動性症状、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される質問から構成されているが、AD/HD インデックスは DSM-IV の AD/HD 診断基準では網羅されていない成人期の特徴も含み、評価対象者の AD/HD 関連症状の程度を、相当する年齢及び性別の標準集団における位置づけから評価可能であること、CAARS は米国や欧州では臨床試験に使用され、サブスケールで高いテスト-リテスト信頼性を有することが確認されていること (Conners CK et al, *Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) Technical Manual*, 1999) 、本剤の海外臨床試験においても CAARS-Inv: SV を有効性の主要評価項目として設定していることを説明した。その上で申請者は、国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験) 開始前に CAARS-Inv: SV-J を作成し、原著版との整合性及び翻訳の正確性を確認したこと、成人期 AD/HD 患者及び健康成人を対象とするバリデーション試験が実施され、CAARS-Inv: SV-J の評価者内及び評価者間信頼性並びに妥当性が示されていること (高橋ら, *精神医学*, 53: 23-34, 2011)⁶⁾ を説明した。また申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) においては、国内では CAARS-Inv: SV-J、韓国及び台湾では CAARS-Inv: SV (英語版) が用いられたが、模擬面接場面のビデオ評価における評価者の全質問項目に対するモード一致率⁷⁾ の平均値は、日本 78.3 %、韓国 81.2 %、台湾 81.0 % であり、評価者間の一致率は高かったことから、参加国・地域によらず同様の評価が行われたと考えられることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) の最終評価時における CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量について、患者背景別の結果は表 11 のとおりであり、いずれの因子も投与群との交互作用は認められなかったことから、これらの患者背景 (年齢、性別、体重、AD/HD サブタイプ、発症年齢、罹病期間及びベースライン CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア) は、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

⁶⁾ CAARS-Inv: SV-J における 4 つの要約スコア (不注意症状サブスケールスコア、多動性-衝動性症状サブスケールスコア、AD/HD 症状合計スコア、AD/HD インデックススコア) の評価者間及び評価者内信頼性並びに妥当性が検討された。

⁷⁾ 各評価項目において最も回答の多かったスコアを選択した評価者の割合

表 11 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における患者背景別の
ベースラインからの CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア変化量 (LOCF)

患者背景	部分集団	投与群	評価 例数	変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
年齢	30 歳未満	プラセボ群	82	-7.5 ± 8.5	-5.01 [-8.00, -2.03]
		本剤群	70	-12.3 ± 10.6	
	30 歳以上 40 歳未満	プラセボ群	82	-9.8 ± 10.9	-6.70 [-9.68, -3.71]
		本剤群	84	-15.8 ± 9.8	
	40 歳以上	プラセボ群	31	-9.8 ± 8.5	-4.56 [-9.32, 0.20]
		本剤群	37	-14.8 ± 11.1	
性別	男性	プラセボ群	95	-7.8 ± 9.1	-6.93 [-9.72, -4.13]
		本剤群	89	-14.7 ± 10.4	
	女性	プラセボ群	100	-9.8 ± 10.0	-4.77 [-7.45, -2.10]
		本剤群	102	-13.9 ± 10.4	
体重	61.2 kg 未満	プラセボ群	100	-8.0 ± 9.2	-4.02 [-6.57, -1.47]
		本剤群	93	-11.8 ± 9.1	
	61.2 kg 以上	プラセボ群	95	-9.7 ± 10.0	-7.23 [-10.04, -4.42]
		本剤群	98	-16.7 ± 11.1	
AD/HD サブタイプ	不注意優勢型	プラセボ群	95	-7.8 ± 9.0	-5.80 [-8.26, -3.34]
		本剤群	94	-13.4 ± 8.7	
	多動性-衝動性 優勢型	プラセボ群	4	-4.8 ± 3.4	-14.46 [-31.56, 2.63]
		本剤群	4	-17.5 ± 10.1	
	混合型	プラセボ群	96	-10.0 ± 10.2	-5.32 [-8.38, -2.26]
		本剤群	93	-15.1 ± 11.9	
発症年齢	6 歳未満	プラセボ群	82	-8.7 ± 9.5	-4.97 [-8.13, -1.81]
		本剤群	71	-13.6 ± 10.6	
	6 歳以上	プラセボ群	113	-9.0 ± 9.7	-6.26 [-8.69, -3.82]
		本剤群	120	-14.7 ± 10.3	
罹病期間	27 年未満	プラセボ群	102	-7.8 ± 8.8	-6.10 [-8.82, -3.39]
		本剤群	90	-13.7 ± 10.9	
	27 年以上	プラセボ群	93	-10.0 ± 10.4	-5.20 [-7.93, -2.46]
		本剤群	101	-14.8 ± 9.9	
ベースライン AD/HD 症状 総スコア	34.0 未満	プラセボ群	94	-7.5 ± 7.6	-4.39 [-6.55, -2.22]
		本剤群	98	-11.8 ± 7.9	
	34.0 以上	プラセボ群	101	-10.0 ± 11.1	-7.14 [-10.33, -3.95]
		本剤群	93	-17.0 ± 12.0	

平均値 ± 標準偏差 (群間差は最小二乗平均値)

a) 投与群を要因、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬及び併用薬の影響について説明するよう申請者に求めた。申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) の最終評価時における CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量について、前治療歴及び併用薬の有無による部分集団解析結果は表 12 のとおりであり、いずれの患者背景も投与群との交互作用は認められなかったことから、前治療薬及び併用薬は、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えられることを説明した。

表 12 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における前治療歴及び併用薬の有無別の
ベースラインからの CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア変化量 (LOCF)

部分集団	投与群	評価 例数	変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
中枢刺激薬による前治療歴なし	プラセボ群	153	-8.7 ± 10.0	-6.35 [-8.53, -4.16]
	本剤群	148	-14.7 ± 10.3	
中枢刺激薬による前治療歴あり	プラセボ群	42	-9.4 ± 8.0	-3.66 [-7.76, 0.43]
	本剤群	43	-12.8 ± 10.8	
中枢刺激薬以外による前治療歴なし	プラセボ群	170	-8.8 ± 9.9	-6.34 [-8.44, -4.25]
	本剤群	164	-14.9 ± 10.5	
中枢刺激薬以外による前治療歴あり	プラセボ群	25	-9.0 ± 7.6	-2.00 [-6.76, 2.75]
	本剤群	27	-10.7 ± 9.4	
ベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用なし	プラセボ群	188	-8.9 ± 9.7	-5.96 [-7.95, -3.97]
	本剤群	182	-14.5 ± 10.5	
ベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用あり	プラセボ群	7	-7.4 ± 6.1	-2.12 [-10.43, 6.18]
	本剤群	9	-11.1 ± 7.3	

平均値 ± 標準偏差 (群間差は最小二乗平均値)

a) 投与群を要因、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

機構は、部分集団解析の結果から前治療薬を含む患者背景の各因子又は併用薬の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性について大きな問題となる可能性は低いと現時点では考えるが、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。なお、本剤の有効性に対する併存障害の影響については「(4) 併存障害を有する患者における本剤の有効性及び安全性について」の項で議論することとする。

(3) 本剤の安全性について

1) 成人期及び小児期 AD/HD における安全性プロファイルの異同について

機構は、成人期及び小児期の AD/HD に対する本剤の安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) 及び小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験 (小児期 AD/HD 申請時資料 5.3.5.1.1.1: B4Z-JE-LYBC 試験) で発現した主な有害事象は表 13 のとおりであり、本剤群で小児期と比較して成人期で多く発現が認められた事象は、悪心、食欲減退、疲労、口内乾燥及び排尿困難等であったこと、成人期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験の併合成績⁸⁾ 及び小児期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験の併合成績⁹⁾ において、口内乾燥、びくびく感、心拍数増加、錯感覚及び排尿躊躇等一部の有害事象は成人期で発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。

表 13 成人期 AD/HD 患者及び小児期 AD/HD 患者における主な有害事象

	成人期 AD/HD 患者 ^{a)}		小児期 AD/HD 患者 ^{b)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	195	193	62	183
有害事象	53.8 (105)	80.8 (156)	69.4 (43)	78.7 (144)
悪心	5.1 (10)	42.0 (81)	4.8 (3)	8.7 (16)
食欲減退	1.0 (2)	23.3 (45)	3.2 (2)	14.8 (27)
傾眠	11.3 (22)	15.0 (29)	6.5 (4)	9.8 (18)
頭痛	10.3 (20)	12.4 (24)	6.5 (4)	14.2 (26)
口内乾燥	2.6 (5)	10.9 (21)	0.0 (0)	0.0 (0)
口渇	1.5 (3)	10.9 (21)	0.0 (0)	0.5 (1)
便秘	4.6 (9)	8.8 (17)	0.0 (0)	3.3 (6)
嘔吐	1.0 (2)	6.7 (13)	0.0 (0)	8.2 (15)
体重減少	0.5 (1)	6.7 (13)	0.0 (0)	3.3 (6)
浮動性めまい	1.5 (3)	5.7 (11)	0.0 (0)	1.1 (2)
疲労	4.6 (9)	5.2 (10)	1.6 (1)	0.0 (0)
排尿困難	0.0 (0)	5.2 (10)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)、MedDRA/J version 14.0

a) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)

b) 小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験 (小児期 AD/HD 申請時資料 5.3.5.1.1.1: B4Z-JE-LYBC 試験)

機構は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) 成績及び海外臨床試験の併合成績⁸⁾ からは、成人期 AD/HD における本剤の安全性プロファイルは、小児期 AD/HD で既知の有害事象と概ね類似していると考え、臨床試験における検討内容は限られることから、製造販売後調査において引き

⁸⁾ B4Z-MC-LYAA 試験 (5.3.5.1.2)、B4Z-MC-LYAO 試験 (5.3.5.1.3)、B4Z-MC-LYBY 試験 (参考資料 5.3.5.1.4)、B4Z-US-LYDQ 試験 (参考資料 5.3.5.1.8)、及び B4Z-US-LYDZ 試験 (参考資料 5.3.5.1.9) の併合成績

⁹⁾ B4Z-MC-HFBD 試験、B4Z-MC-HFBK 試験、B4Z-MC-LYAC 試験、B4Z-MC-LYAS 試験、B4Z-MC-LYAT 試験、B4Z-MC-LYAW 試験、B4Z-MC-LYAX 試験、B4Z-US-LYBG 試験、B4Z-MC-LYBI 試験、B4Z-US-LYBP 試験、B4Z-MC-LYBX 試験、B4Z-US-LYCC 試験、B4Z-MW-LYCZ 試験及び B4Z-TW-S010 試験 (小児期 AD/HD 申請時資料 5.3.5.1.1.2、5.3.5.1.1.4、5.3.5.1.1.5、5.3.5.1.1.9~5.3.5.1.1.19) の併合成績

続き検討する必要があると考える。なお、小児期と比較して成人期において発現割合が高かった排尿困難、悪心、食欲減退等の有害事象、その他の個々の有害事象については、次項以降で議論する。

2) 腎及び尿路障害に関連する有害事象について

機構は、腎及び尿路障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における MedDRA SOC「腎及び尿路障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群が 0.5 % (1/195 例、血尿 1 件) であったのに対し、本剤群では 7.3 % (14/193 例、排尿困難 10 件、尿閉 2 件、血尿、尿路障害各 1 件) に認められたこと、本剤群で認められた事象は、排尿困難 2 件が中等度であった以外はいずれも軽度であったこと、一方、小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験 (小児期 AD/HD 申請時資料 5.3.5.1.1.1: B4Z-JE-LYBC 試験) の本剤群における当該 SOC の有害事象は 1.1 % (2/183 例、遺尿 1 件、起立性蛋白尿症 1 件) であったことを説明した。また申請者は、成人期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験の併合成績⁸⁾においても MedDRA SOC「腎および尿路障害」の有害事象は本剤群 9.0 % (66/733 例) に認められ (プラセボ群 3.3 % (24/737 例))、小児期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験の併合成績⁹⁾における本剤群 1.1 % (18/1597 例) と比較して発現割合が高い傾向が示されたこと、国内外臨床試験における尿路障害に関連する有害事象 (排尿躊躇、尿流量減少、尿閉) の発現について、患者背景による部分集団解析結果からは、30 歳以上の患者、男性患者において発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。以上を踏まえ、申請者は、尿閉及び排尿躊躇について添付文書上に新たに注意喚起を記載する予定であることを説明した。

機構は、現時点における申請者の対応は妥当と考えるが、当該有害事象については、小児期と比較して成人期で発現リスクが高まることを医療関係者、患者に資材等も用いて十分に情報提供することが適切と考える。また、成人期 AD/HD 患者における発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

3) 消化器系有害事象及び食欲減退について

機構は、消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) 及び食欲減退の発現状況について説明した上で、これらの有害事象と体重減少の関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) の発現割合は、プラセボ群 5.1 % (10/195 例) 及び本剤群 43.0 % (83/193 例) であり、本剤群で認められた事象は軽度又は中等度であったこと、投与中止に至ったのは 1 例 (悪心) であり、多くは投与継続可能であったこと、本剤群での当該有害事象の発現割合の推移は表 14 のとおりであり、多くは投与後 1 週以内に発現し (46 例)、投与 2 週以降の発現割合には大きな差異はなかったことを説明した。

表 14 本剤群における消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の発現割合の推移

評価期間	評価例数	初発例	初発例以外	合計
投与 7 日間以下	193	23.8 (46)	0 (0)	23.8 (46)
投与 8 日間以上 14 日間以下	190	1.6 (3)	17.4 (33)	18.9 (36)
投与 15 日間以上 21 日間以下	187	5.3 (10)	17.6 (33)	23.0 (43)
投与 22 日間以上 28 日間以下	185	2.7 (5)	22.2 (41)	24.9 (46)
投与 29 日間以上 35 日間以下	177	2.8 (5)	24.9 (44)	27.7 (49)
投与 36 日間以上 42 日間以下	174	3.4 (6)	24.7 (43)	28.2 (49)
投与 43 日間以上 49 日間以下	173	1.7 (3)	27.2 (47)	28.9 (50)
投与 50 日間以上 56 日間以下	168	1.2 (2)	28.0 (47)	29.2 (49)
投与 57 日間以上 63 日間以下	163	1.2 (2)	25.2 (41)	26.4 (43)
投与 64 日間以上 70 日間以下	162	0 (0)	27.2 (44)	27.2 (44)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）における食欲減退の発現割合は、プラセボ群 1.0 % (2/195 例) 及び本剤群 23.3 % (45/193 例) であったこと、本剤群で認められた事象は軽度 40 例、中等度 4 例、高度 1 例であり、投与中止に至ったのは 1 例であり、多くは投与継続可能であったこと、本剤群での食欲減退の発現割合の推移は表 15 のとおりであり、投与継続により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 15 本剤群における食欲減退の発現割合の推移

評価期間	評価例数	初発例	初発例以外	合計
投与 7 日間以下	193	8.8 (17)	0 (0)	8.8 (17)
投与 8 日間以上 14 日間以下	190	0.5 (1)	7.4 (14)	7.9 (15)
投与 15 日間以上 21 日間以下	187	5.3 (10)	7.5 (14)	12.8 (24)
投与 22 日間以上 28 日間以下	185	1.6 (3)	11.4 (21)	13.0 (24)
投与 29 日間以上 35 日間以下	177	0.6 (1)	13.0 (23)	13.6 (24)
投与 36 日間以上 42 日間以下	174	1.7 (3)	12.6 (22)	14.4 (25)
投与 43 日間以上 49 日間以下	173	1.2 (2)	14.5 (25)	15.6 (27)
投与 50 日間以上 56 日間以下	168	1.2 (2)	13.7 (23)	14.9 (25)
投与 57 日間以上 63 日間以下	163	1.2 (2)	12.9 (21)	14.1 (23)
投与 64 日間以上 70 日間以下	162	0.6 (1)	13.0 (21)	13.6 (22)

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）の最終評価時における体重のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群 0.33 ± 2.08 kg、本剤群 -1.67 ± 2.78 kg であり、プラセボ群と比較して本剤群における体重減少量が大きかったこと、臨床的に重要な体重変化（最終観察時においてベースラインからの体重減少が 7%以上）が認められた被験者の割合は、プラセボ群 1.5 % (3/195 例)、本剤群 11.0 % (21/191 例) であったこと、国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）及び第 III 相長期継続投与試験（5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEK 試験）の併合成績における体重変化量の推移は表 16 のとおりであり、投与 5 ヶ月までは経時的に体重減少が認められたが、その後の変化量はほぼ同様であったことを説明し、体重減少量の平均値は 2 kg 以内であること、長期間にわたる経時的な体重減少の傾向は認められなかったことを踏まえると、成人期 AD/HD に対する体重減少が臨床的に問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 16 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) 及び
第 III 相長期継続投与試験 (5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEE 試験) の併合成績における体重変化量の推移

評価時期	評価例数	体重	ベースラインからの 変化量
ベースライン	233	62.68 ± 13.92	
投与 0.5 ヶ月後	231	62.06 ± 13.83	-0.62 ± 1.10
投与 1 ヶ月後	204	62.00 ± 13.32	-1.09 ± 1.61
投与 1.5 ヶ月後	188	62.24 ± 13.76	-1.41 ± 1.92
投与 2 ヶ月後	215	61.54 ± 13.60	-1.65 ± 2.32
投与 3 ヶ月後	206	61.42 ± 13.67	-1.88 ± 2.62
投与 4 ヶ月後	181	61.00 ± 13.46	-2.14 ± 2.88
投与 5 ヶ月後	177	61.81 ± 13.92	-2.22 ± 3.18
投与 6 ヶ月後	177	61.71 ± 13.66	-2.12 ± 3.26
投与 9 ヶ月後	159	62.17 ± 13.61	-2.08 ± 3.37
投与 12 ヶ月後	146	62.58 ± 13.50	-1.83 ± 3.47
投与 12 ヶ月後以降	102	62.55 ± 14.00	-1.80 ± 3.44

平均値 ± 標準偏差

その上で申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) 及び食欲減退の発現の有無別の体重の変化量は、表 17 及び表 18 のとおりであり、消化器系有害事象の有無により体重減少量に大きな違いは認められなかったが、食欲減退が発現した症例においては体重減少量が大きかったことを説明した。

表 17 消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) の発現有無別の体重変化量 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)

	消化器系有害事象			
	なし		あり	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	185	109	10	82
ベースライン (kg)	64.09 ± 16.19	66.82 ± 14.06	58.01 ± 15.08	61.10 ± 13.61
最終観察時 (kg)	64.39 ± 16.34	65.10 ± 13.55	58.84 ± 15.79	59.50 ± 12.94
変化量 (kg)	0.30 ± 2.12	-1.73 ± 2.99	0.83 ± 1.17	-1.60 ± 2.49

平均値 ± 標準偏差

表 18 食欲減退の発現有無別の体重変化量 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)

	食欲減退			
	なし		あり	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	193	147	2	44
ベースライン (kg)	63.81 ± 16.10	63.34 ± 13.32	60.60 ± 29.13	67.79 ± 16.21
最終観察時 (kg)	64.14 ± 16.25	61.93 ± 13.18	61.25 ± 30.48	65.26 ± 14.57
変化量 (kg)	0.32 ± 2.09	-1.41 ± 2.50	0.65 ± 1.34	-2.53 ± 3.46

平均値 ± 標準偏差

機構は、小児期 AD/HD と比較して成人期 AD/HD においては、本剤による消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) 及び食欲減退の発現割合が高いことが示されているが、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) において高度の事象は認められておらず、多くは投与継続可能であったことから、忍容性については大きな問題はないと考える。しかしながら、食欲減退が発現した症例で体重減少量が大きい傾向が認められたことから、本剤服用による食欲減退が体重減少の一因である可能性は否定できず、本剤の投与継続については患者の状態を十分に観察し判断する必要があると考える。また、本剤は成人期 AD/HD 患者に対する長期投与が想定され、体重減少については製造販売後調査においても引き続き検討し、消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐)、食欲減退と体重減少との関連についても併せて検討する必要があると考える。

4) 心血管系への影響について

機構は、本剤によるバイタルサイン及び心電図の各パラメータへの影響、心血管系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）の本剤群における最終評価時のバイタルサインのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、収縮期血圧 2.8 ± 9.8 mmHg、拡張期血圧 3.6 ± 8.4 mmHg、脈拍数 8.7 ± 12.0 bpm であり、いずれの項目もベースライン時より上昇が認められ、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な差が示されたこと、脈拍数及び拡張期血圧については、本剤群において臨床的に重要な上昇¹⁰⁾が認められた（脈拍数 1/191 例、拡張期血圧 3/191 例）ことを説明した。また申請者は、国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）及び第 III 相長期継続投与試験（5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEK 試験）の併合成績におけるバイタルサインの変化量の推移は表 19 のとおりであり、いずれの項目も投与 1 ヶ月以降の上昇は緩やかであったが、本剤投与開始以降の全ての期間でベースラインと比較して上昇が認められたことを説明した。

表 19 国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）及び第 III 相長期継続投与試験（5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEK 試験）の併合成績におけるバイタルサインの変化量の推移

評価時期	収縮期血圧 (mmHg)			拡張期血圧 (mmHg)			脈拍数 (bpm)		
	評価例数	測定値	ベースラインからの変化量	評価例数	測定値	ベースラインからの変化量	評価例数	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	233	112.9 ± 12.4		233	70.1 ± 9.3		233	72.3 ± 10.9	
投与 0.5 ヶ月後	231	115.8 ± 12.9	3.0 ± 9.1	231	73.6 ± 9.7	3.6 ± 7.4	231	79.0 ± 11.9	6.8 ± 10.8
投与 1 ヶ月後	204	117.6 ± 12.0	4.5 ± 9.4	204	74.9 ± 9.0	4.9 ± 7.6	204	81.6 ± 11.7	9.3 ± 11.2
投与 1.5 ヶ月後	188	117.3 ± 12.9	4.0 ± 10.6	188	75.2 ± 10.0	4.9 ± 8.1	188	82.5 ± 12.7	10.1 ± 11.6
投与 2 ヶ月後	215	117.2 ± 12.0	3.9 ± 8.8	215	75.3 ± 9.0	5.0 ± 8.1	215	82.9 ± 12.6	10.8 ± 13.0
投与 3 ヶ月後	206	117.4 ± 12.2	4.3 ± 9.6	206	75.7 ± 8.4	5.3 ± 7.6	206	82.9 ± 11.9	10.8 ± 11.4
投与 4 ヶ月後	181	116.6 ± 11.6	3.6 ± 9.4	181	75.2 ± 8.3	5.4 ± 7.3	181	83.8 ± 12.2	11.4 ± 12.0
投与 5 ヶ月後	177	118.1 ± 13.0	4.7 ± 9.8	177	75.6 ± 8.3	5.3 ± 7.9	177	83.2 ± 11.1	10.9 ± 11.6
投与 6 ヶ月後	177	117.4 ± 12.7	4.3 ± 9.2	177	75.9 ± 8.2	5.6 ± 8.1	177	82.8 ± 12.5	10.7 ± 11.4
投与 9 ヶ月後	159	117.5 ± 12.2	4.6 ± 9.4	159	75.7 ± 7.6	5.7 ± 6.9	159	83.2 ± 11.0	10.9 ± 10.9
投与 12 ヶ月後	146	117.9 ± 12.1	5.0 ± 9.2	146	76.0 ± 8.0	5.9 ± 7.4	146	82.0 ± 11.3	9.7 ± 11.3
投与 12 ヶ月後以降	102	118.7 ± 12.8	5.8 ± 10.1	102	76.1 ± 8.1	5.9 ± 7.8	102	82.8 ± 10.9	9.7 ± 11.6

平均値 ± 標準偏差

また申請者は、国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）の最終評価時における心電図の各パラメータのベースラインからの変化量は表 20 のとおりであり、投与群間で QTcB 間隔に差が認められたが、QTcF 間隔には差が認められなかったことから、本剤投与による心拍数増加が影響した可能性があることを説明した。

¹⁰⁾ 収縮期血圧: 180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上の上昇、拡張期血圧: 105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上の上昇、脈拍数: 120 bpm 超かつ 15 bpm 以上の増加

表 20 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における
ベースラインからの心電図の各パラメータの変化量 (LOCF)

		評価 例数	ベースライン	最終観察時	変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
RR 間隔	プラセボ群	186	924.4 ± 151.9	926.0 ± 141.0	1.6 ± 140.7	-124.77
	本剤群	179	914.2 ± 140.6	796.6 ± 132.7	-117.6 ± 128.7	[-148.43, -101.10]
PR 間隔	プラセボ群	184	155.5 ± 19.2	155.2 ± 19.4	-0.3 ± 10.6	-4.28
	本剤群	177	155.1 ± 19.3	150.5 ± 17.6	-4.6 ± 10.9	[-6.38, -2.18]
QRS 間隔	プラセボ群	186	93.6 ± 9.8	92.6 ± 9.3	-1.0 ± 6.7	-0.24
	本剤群	178	93.0 ± 8.3	91.9 ± 8.6	-1.1 ± 6.8	[-1.52, 1.04]
QT 間隔	プラセボ群	183	395.8 ± 27.6	395.0 ± 28.8	-0.8 ± 24.8	-16.49
	本剤群	178	393.5 ± 28.0	377.1 ± 30.2	-16.5 ± 23.9	[-21.20, -11.78]
QTcB 間隔	プラセボ群	183	413.8 ± 22.8	412.2 ± 19.2	-1.6 ± 17.1	12.56
	本剤群	178	413.4 ± 21.3	424.6 ± 19.4	11.1 ± 17.4	[9.55, 15.58]
QTcF 間隔	プラセボ群	183	407.4 ± 19.2	406.2 ± 18.2	-1.3 ± 14.2	2.20
	本剤群	178	406.5 ± 19.0	407.7 ± 18.1	1.3 ± 13.8	[-0.42, 4.83]

平均値 ± 標準偏差 (群間差は最小二乗平均値)、msec

a) 投与群及び国を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

次に申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における心血管系有害事象¹¹⁾ の発現割合は、プラセボ群 3.6% (7/195 例)、本剤群 10.4% (20/193 例) であり、多くは軽度又は中等度であったこと、本剤群で複数例に認められた事象は、動悸 (9 例)、頻脈 (3 例)、血圧上昇 (2 例)、心拍数増加 (2 例) 及び高血圧 (2 例) であったが、その多くが軽度又は中等度であったこと、本剤群において心血管系有害事象の発現が認められた 20 例中 7 例は投与後 1 週以内に発現しており、投与継続により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) 及び第 III 相長期継続投与試験 (5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEK 試験) の併合成績において本剤投与後 3 ヶ月以降に初めて発現した事象は頻脈、動悸、起立性低血圧等であり、多くは軽度であったことを説明した。

また申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における心血管系有害事象の発現割合について患者背景 (年齢、性別、体重、罹病期間、CYP2D6 表現型、心血管系合併症の有無) により部分集団解析した結果、各部分集団間における発現割合に大きな差異はなかったこと、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) 及び第 III 相長期継続投与試験 (5.3.5.2.3.1: B4Z-JE-LYEK 試験) において心血管系有害事象が認められた患者の背景情報からはリスク因子は特定されなかったことを説明した。

さらに申請者は、成人期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験の併合成績⁸⁾ における心血管系有害事象の発現割合はプラセボ群 5.2% (38/737 例)、本剤群 8.6% (63/733 例) 小児期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験の併合成績⁹⁾ における当該有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.3% (12/934 例)、本剤群 3.1% (50/1597 例) であり、成人及び小児において発現傾向に大きな差異は認められていないこと、本剤の海外製造販売後 (2002 年 11 月 26 日～2010 年 2 月 10 日) の心血管系有害事象の自発報告 1247 例 1385 件において、成人期及び小児期で報告率に大きな差異は認められなかったことを説明した。

¹¹⁾ 以下に該当する事象

- ① MedDRA 「上室性頻脈性不整脈」、「非特異的頻脈性不整脈用語」、「非特異的徐脈性不整脈用語」、「伝導障害」、「洞結節機能障害」、「非特異的不整脈用語」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」、「先天性および新生児不整脈」に該当する事象
- ② MedDRA SMQ 「心室性頻脈性不整脈」、「心不全」、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「心筋症 (海外市販後データについては狭義、それ以外は広義)」に該当する事象
- ③ MedDRA HLGT 「高血圧性障害」、「血圧低下、非特異的血圧障害およびショック」、「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に該当する事象

機構は、成人期 AD/HD を対象とする国内外臨床試験における心血管系有害事象の発現傾向、海外で実施された本剤を含む大規模コホート研究 (Habel LA et al, *JAMA*, 306: 2673-2683, 2011、Cooper WO et al, *N Engl J Med*, 365: 1896-1904, 2011) の結果から、成人期 AD/HD 患者における重大な心血管リスクは示唆されていないことを踏まえると、現時点では添付文書にさらなる注意喚起を記載する必要性は乏しく、現行の添付文書で既に注意喚起されているように、心疾患のリスク因子を有する患者に対し慎重に投与を判断すること、本剤投与後に心拍数及び血圧を定期的に測定し推移を慎重に観察することが重要と考える。また、成人期 AD/HD 患者における心血管系有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

5) 自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) におけるコロンビア自殺評価スケール (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) を用いた評価では、自殺念慮はプラセボ群 2.1 % (4/195 例)、本剤群 2.1 % (4/191 例)、自殺行動はプラセボ群 0.5 % (1/195 例)、本剤群 0.5 % (1/191 例) であり、投与群間で差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、成人期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験の併合成績¹²⁾ における FDA 分類¹³⁾ による評価では、「自殺行動または自殺念慮」(分類 1~4) は、プラセボ群 0.1 % (1/1174 例)、本剤群 0.2 % (2/1307 例) であり、プラセボ群に対する本剤群の自殺関連の有害事象発現のリスク比及びその 95 %信頼区間は 1.38[0.27, 6.98]、リスク差及びその 95 %信頼区間は 0.08 % [-0.20, 0.36]であったことから、成人期 AD/HD 患者において本剤による自殺関連の有害事象発現のリスク増加は示唆されていないことを説明した。

次に申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における敵意・攻撃性関連の有害事象¹⁴⁾ の発現割合は、プラセボ群 0.5 % (1/195 例)、本剤群 2.1 % (4/193 例) であり、投与群間で大きな差異は認められなかったこと、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) 及び第 III 相長期継続投与試験 (5.3.5.2.3: B4Z-JE-LYEK 試験) の併合成績における敵意・攻撃性関連の有害事象¹⁵⁾ の投与 1 ヶ月及び 6 ヶ月後までの累積発現率は、それぞれ 0.9 % (2/233 例) 及び 1.9 % (4/233 例) であり、投与 5 ヶ月後以降に敵意・攻撃性関連の有害事象の発現が認められなかったことから、本剤の投与継続により敵意・攻撃性関連の有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤による自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが小児期と比較して成人期 AD/HD 患者において上回る可能性は、現時点において示されていないが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。なお、成人期 AD/HD 患者においては、気分障害、不安障害、そして物質関連障害の併存が多いこと (「(4) 併存障害を有する患者における本剤の有効

¹²⁾ B4Z-MC-LYAA 試験 (5.3.5.1.2)、B4Z-MC-LYAO 試験 (5.3.5.1.3)、B4Z-MC-LYBY 試験 (参考資料 5.3.5.1.4)、B4Z-MC-LYBV 試験 (参考資料 5.3.5.1.5)、B4Z-US-LYCU 試験 (参考資料 5.3.5.1.6)、B4Z-US-LYDQ 試験 (参考資料 5.3.5.1.8) 及び B4Z-US-LYDZ 試験 (参考資料 5.3.5.1.9) の併合成績

¹³⁾ 分類 1: completed suicide、分類 2: suicide attempt、分類 3: preparatory acts toward imminent suicidal behavior、分類 4: suicidal ideation、分類 5: self-injurious behavior, intent unknown、分類 6: not enough information, fatal、分類 7: self-injurious behavior, no suicidal intent、分類 8: other: accident; psychiatric; medical、分類 9: not enough information, nonfatal

¹⁴⁾ MedDRA SMQ (20000142/敵意/攻撃性) に該当する事象

性及び安全性について」の項参照)、抗うつ薬ではこれらの精神障害がリスク因子と考えられていることから、事象の重篤性を考慮し、併存障害の有無が自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクに影響を及ぼす可能性についても積極的に情報を収集することが適切と考える。

6) 本剤の依存性、乱用可能性及び投与中止に伴う離脱症候群について

機構は、本剤の依存性及び乱用可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) で本剤の依存性について DRQ (Drug Rating Questionnaire)¹⁵⁾ による評価を実施し、薬剤効果に対する印象を評価した DRQ Feel スコア (平均値 ± 標準偏差、以下同様) は、プラセボ群 10.0 ± 8.7 に対して本剤群 15.3 ± 8.3 、薬剤効果に対する多幸感又は高揚感を伴う嗜好性を評価した DRQ Like スコアは、プラセボ群 8.1 ± 8.3 に対して本剤群 10.4 ± 8.5 、薬物効果に対する嫌悪感を評価した DRQ Dislike スコアは、プラセボ群 8.4 ± 8.5 に対して本剤群 11.3 ± 8.6 であり、いずれの項目も群間差は小さく臨床的に問題となる差ではないと考えること、国内外臨床試験の本剤群において依存又は乱用に関連する有害事象¹⁶⁾ は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の依存性を評価した海外臨床試験 (小児期 AD/HD 申請時資料 5.3.5.4.1: B4Z-MC-LYAD 試験) における ARCI (Addiction Research Center Inventory) 及び VAS (Visual Analog Scale) による乱用可能性の検討結果から、本剤のプロファイルは中枢神経刺激薬とは異なること、本剤は快楽作用をもたらすものではないと考えられることを説明した。さらに申請者は、本剤の乱用物質としての嗜好性を評価した別の海外臨床試験 (小児期 AD/HD 申請時資料 5.3.5.4.3: B4Z-MC-LYBO 試験) においても本剤の乱用の可能性が低いことが示されていることを説明した。以上を踏まえ申請者は、成人期 AD/HD 患者において本剤の依存性及び乱用の可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本剤の投与中止時に離脱症候群が発現する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験薬の投与中止に際して、本剤を漸減する群と断薬する群とを設定した海外第 III 相試験 (5.3.5.1.2: B4Z-MC-LYAA 試験、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO 試験) における二重盲検漸減比較期の有害事象発現割合は、LYAA 試験において断薬群 56.9% (29/51 例)、漸減群 68.6% (35/51 例)、LYAO 試験において断薬群 56.4% (22/39 例)、漸減群 65.1% (28/43 例) であり、いずれの試験においても離脱症候群に関連した有害事象¹⁷⁾ は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後データ (2002 年 11 月 26 日～2011 年 5 月 26 日) では、「離脱症状」関連の有害事象¹⁸⁾ は、18 歳未満で 0.37 件/10 万人年、18 歳以上で 0.61 件/10 万人年で報告されており、国内市販後データ (2009 年 6 月 19 日～2011 年 11 月 25 日) では、「離脱症状」関連の有害事象の報告はなかったことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明より、本剤の依存性及び乱用の可能性、並びに本剤の投与中止に伴う離脱症候群発現の可能性は低く、本剤の投与を中止する際に漸減する必要はないと考える。しかしながら、国内外臨床試験における検討は限られていることから、成人期 AD/HD における本剤の依存性及び乱用

¹⁵⁾ 3 つのサブスケール (Liking、Disliking、Feeling) からなり、1 (not at all) から 29 (an awful lot) までで評価する尺度。

¹⁶⁾ MedDRA PT として、「アルコール乱用」、「依存」、「薬物乱用」、「薬物乱用者」、「薬物依存」、「薬物依存、分娩前」、「薬物依存、分娩後」、「元薬物乱用者」、「母体の物質乱用による新生児合併症」、「ニコチン依存」、「多物質依存」、「物質乱用」、「物質乱用者」及び「タバコ乱用」について集計

¹⁷⁾ MedDRA SMQ (20000102/薬剤離脱) に該当する事象

¹⁸⁾ 「薬物離脱性痙攣」、「薬物離脱性頭痛」、「薬物離脱維持療法」、「薬剤離脱症候群」、「新生児薬物離脱症候群」、「離脱性不整脈」及び「消退出血」について収集

の可能性、投与中止に伴う離脱症候群の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

(4) 併存障害を有する患者における本剤の有効性及び安全性について

機構は、小児期及び成人期の AD/HD における精神障害の併存割合の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、AD/HD 患者では、小児期及び成人期での精神疾患の併存割合は同様であることが報告 (Biederman J, *J Clin Psychiatry*, 65: 3-7, 2004) されており、併存障害の内訳は、小児期では気分障害 (うつ病及び双極性障害)、不安障害、反抗挑戦性障害、行為障害及び学習障害が多く (Burd L et al, *Journal of Child Neurology*, 18: 653-660, 2003、Larson K et al, *Pediatrics*, 127: 462-470, 2011)、成人期では気分障害 (うつ病及び双極性障害)、不安障害、物質関連障害が多い (Kessler RC et al, *American Journal of Psychiatry*, 163: 716-723, 2006、Secnik K et al, *PharmacoEconomics*, 23: 93-102, 2005) ことが報告されており、うつ病や不安障害の併存が小児期及び成人期に共通して多いことを説明した。

機構は、精神疾患が併存する成人期 AD/HD に対する本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における有効性について、併存障害の有無別の CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、併存障害の有無は本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えられたこと、本試験では副次評価項目として併存する不安症状及びうつ症状を HAMA-14 (14-Item Version of the Hamilton Anxiety Rating Scale) 及び HAMD-17 (17-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale) により評価したが、それぞれの合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) はプラセボ群と本剤群とで差が認められなかった (HAMA-14: プラセボ群-0.7 ± 3.6、本剤群-0.6 ± 3.8、HAMD-17: プラセボ群-0.1 ± 2.8、本剤群-0.2 ± 2.9) ことを説明した。

表 21 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における併存障害の有無別の CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア (LOCF)

併存障害	投与群	評価例数	CAARS-Inv: SV の AD/HD 症状総スコア			群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
			ベースライン	最終評価時	変化量	
なし	プラセボ群	183	33.9 ± 7.6	24.9 ± 11.3	-8.9 ± 9.7	-5.38
	本剤群	179	33.2 ± 7.7	19.1 ± 10.2	-14.1 ± 10.4	[-7.37, -3.38]
あり	プラセボ群	12	35.3 ± 7.8	28.0 ± 11.0	-7.3 ± 7.6	-11.29
	本剤群	12	33.3 ± 8.8	15.4 ± 9.7	-17.9 ± 10.9	[-19.07, -3.50]

平均値 ± 標準偏差 (群間差は最小二乗平均値)

a) 投与群を要因、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

また申請者は、安全性について、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における併存障害の有無別の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、併存障害ありの症例数が少なく単純な比較は困難であるものの、併存障害の有無により有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 22 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における併存障害の有無別の有害事象発現割合

併存障害	投与群	評価例数	有害事象
なし	プラセボ群	183	54.1 (99)
	本剤群	181	80.7 (146)
あり	プラセボ群	12	50.0 (6)
	本剤群	12	83.3 (10)

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、社会不安障害が併存する成人期 AD/HD 患者を対象とした海外試験 (参考資料 5.3.5.1.8: B4Z-US-LYDQ) の最終評価時における CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群-5.60 ± 10.15、本剤群-8.73 ± 10.02 であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと、社会不安障害の評価尺度である LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) 総スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群-14.39 ± 20.33、本剤群-22.93 ± 25.27 であり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められたことを説明した。さらに申請者は、アルコール乱用が併存する成人期 AD/HD 患者を対象とした海外試験 (参考資料 5.3.5.1.4: B4Z-MC-LYBY 試験) では、AD/HD 重症度を評価した AISRS (Adult ADHD Investigator and Symptom Rating Scale) について、最終評価時におけるベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群-8.31 ± 11.44、本剤群-13.63 ± 11.35 であり、統計学的に有意な差が認められたこと、Kaplan-Meier 推定によるアルコール乱用が再発¹⁹⁾ していない被験者の割合の推移に投与群間で統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。

機構は、併存障害を有する成人期 AD/HD 患者における有効性及び安全性について、現時点では大きな問題はないと考えるが、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における併存障害の有無の影響は少数例での検討であること、成人期 AD/HD 患者において併存が多く報告されているうつ病等の気分障害を併発する成人期 AD/HD 患者での本剤の情報は限られていること等を踏まえると、併存障害の有無が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、製造販売後においても引き続き検討が必要と考える。

(5) 用法・用量について

1) 最大用量について

機構は、本剤の最大用量を 120 mg/日と設定することの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における最頻投与量別の最終評価時における CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量は表 23 のとおりであり、120 mg/日 (プラセボ群 143/195 例、本剤群 104/191 例) でのみ本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたこと、当該試験において最終評価時の投与量 120 mg/日の集団におけるレスポンドアの割合の推移は表 24 のとおりであり、レスポンドアの割合の群間差は投与継続により増加する傾向が認められたことから、本剤の増量効果が示唆されたと考えることを説明した。

¹⁹⁾ 「アルコール乱用再発」の定義: 24 時間以内に、女性では 4 標準量以上、男性では 5 標準量以上の摂取、又は 1 日 3 標準量以上の摂取が 1 週間以上続く場合 (1 標準量は、ビール 12 オンス又は 360 mL、ワイン 5 オンス又は 150 mL、もしくは 80 度の蒸留酒 1.5 オンス又は 45 mL)

表 23 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における最頻投与量別の CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア (LOCF)

最頻投与量 ^{a)}	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
40 mg/日	プラセボ群	13	35.23 ± 4.64	33.85 ± 5.52	-1.38 ± 2.99	-3.68 [-7.35, 0.00]
	本剤群	15	33.73 ± 8.62	28.80 ± 9.52	-4.93 ± 5.68	
80 mg/日	プラセボ群	20	33.85 ± 8.36	17.75 ± 11.44	-16.10 ± 10.52	0.81 [-4.44, 6.05]
	本剤群	44	33.77 ± 6.60	18.52 ± 9.46	-15.25 ± 10.48	
105 mg/日	プラセボ群	19	33.84 ± 7.10	19.79 ± 11.88	-14.05 ± 10.71	-5.62 [-11.61, 0.37]
	本剤群	28	33.79 ± 7.89	14.14 ± 9.48	-19.64 ± 10.67	
120 mg/日	プラセボ群	143	33.86 ± 7.75	26.06 ± 10.74	-7.80 ± 8.89	-6.39 [-8.68, -4.10]
	本剤群	104	32.73 ± 8.12	18.91 ± 9.96	-13.82 ± 9.92	

平均値 ± 標準偏差 (群間差は最小二乗平均値)

- a) プラセボ群はプラセボ錠としての最頻投与量
b) 投与群を要因、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

表 24 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) において最終投与量が 120 mg/日であった集団におけるレスポンドの割合の推移

レスポンド	評価時期 (投与量)	プラセボ群	本剤群	群間差
25%レスポンド ^{a)}	投与 2 週後 (40 mg/日)	17.6 (27/153)	29.7 (35/118)	12.0
	投与 4 週後 (80 mg/日)	25.5 (39/153)	51.7 (61/118)	26.2
	投与 6 週後 (105 mg/日)	34.5 (54/148)	60.2 (68/113)	25.7
	投与 8 週後 (120 mg/日)	41.3 (59/143)	71.0 (76/107)	29.8
40%レスポンド ^{b)}	投与 2 週後 (40 mg/日)	6.5 (10/153)	16.1 (19/118)	9.6
	投与 4 週後 (80 mg/日)	11.1 (17/153)	33.1 (39/118)	21.9
	投与 6 週後 (105 mg/日)	16.9 (25/148)	36.3 (41/113)	19.4
	投与 8 週後 (120 mg/日)	20.3 (29/143)	47.7 (51/107)	27.4

レスポンドの割合 (%) (レスポンド例数/評価例数)

- a) CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア変化率が 25%以上減少
b) CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコア変化率が 40%以上減少

また申請者は、安全性について、当該試験における最終投与量別の有害事象発現割合は表 25 のとおりであり、有害事象全体の発現割合及び重症度、並びに各事象 (消化器系、心血管系、神経系及び精神障害関連) の発現割合及び重症度とも、用量依存的に増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 25 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) における最終投与量別の有害事象発現割合

	プラセボ群 (全体)	本剤群 (最終投与量別)				
		40 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	
評価例数	195	7	39	29	118	
有害事象	53.8 (105)	85.7 (6)	100.0 (39)	96.6 (28)	70.3 (83)	
	軽度	41.0 (80)	28.6 (2)	56.4 (22)	69.0 (20)	60.2 (71)
	中等度	11.8 (23)	42.9 (3)	35.9 (14)	24.1 (7)	9.3 (11)
	高度	1.0 (2)	14.3 (1)	7.7 (3)	3.4 (1)	0.8 (1)
消化器系有害事象 ^{a)}	5.1 (10)	42.9 (3)	61.5 (24)	55.2 (16)	33.9 (40)	
心血管系有害事象 ^{b)}	3.6 (7)	28.6 (2)	12.8 (5)	13.8 (4)	7.6 (9)	
神経系有害事象 ^{c)}	11.3 (22)	14.3 (1)	28.2 (11)	10.3 (3)	11.9 (14)	
精神障害関連有害事象 ^{d)}	2.6 (5)	14.3 (1)	20.5 (8)	3.4 (1)	4.2 (5)	

発現割合 (%) (発現例数)

- a) 悪心及び嘔吐
b) 脚注 11) を参照
c) 傾眠
d) 睡眠障害、不眠症、初期不眠症、中期不眠症及び早朝覚醒型不眠症

以上より申請者は、投与量 120 mg/日までの増量効果が示され、また増量による安全性上の問題は認められなかったことから、最大用量を 120 mg/日とすることは妥当と考えることを説明した。

機構は、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) は強制漸増法で実施された試験であることから、本試験成績に基づいて各用量における有効性及び安全性を議論することは困難であるが、最

大用量である 120 mg/日が投与された患者集団で本剤の有効性が示唆されていること、また本剤による有害事象全般の発現割合は投与量の増加に伴い高まる傾向は示されておらず、最大用量での忍容性が確認されていることから、本邦における臨床推奨用量として最大 120 mg/日を設定することに問題はないものとする。

2) 増量間隔について

機構は、本剤の成人期 AD/HD に対する用法・用量における増量間隔を「1 週間以上」と設定する妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、増量間隔の異なる 3 試験 (2 週間隔: 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)、1 週間及び 2 週間: 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験)、海外第 II 相試験 (5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験)) における有害事象発現割合及び有害事象による中止割合は表 26 及び表 27 のとおりであり、各試験における有害事象の発現状況に大きな差異は認められないこと、投与開始初期に有害事象の発現が多く認められ、それ以降の時点では忍容性がある程度確認可能と推測されることから、増量間隔を「1 週間以上」と設定することは妥当と考えることを説明した。

表 26 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)、国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験) 及び海外第 II 相試験 (5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験) における有害事象発現割合

評価時期	投与 1 週後	投与 2 週後	投与 3 週後	投与 4 週後	投与 5 週後	投与 6 週後
評価時投与量	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	105 mg/日
LYEE 試験 ^{a)}		53.4 (103/193)		68.3 (127/186)		71.4 (125/175)
評価時投与量	40 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	120 mg/日
LYED 試験	60.0 (27/45)	66.7 (30/45)		97.7 (43/44)		
評価時投与量	40 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	120 mg/日
LYEH 試験	56.8 (25/44)	31.8 (14/44)		81.1 (30/37)		

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 本剤群

表 27 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)、国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験) 及び海外第 II 相試験 (5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験) における有害事象による中止例の割合

	漸増期間	40 mg/日投与时	80 mg/日投与时	105 mg/日投与时
LYEE 試験 ^{a)}	2 週	1.6 (3/193)	3.8 (7/186)	0.0 (0/175)
LYED 試験	1 週	0.0 (0/45)	2.2 (1/45)	4.4 (2/45)
LYEH 試験	1 週	0.0 (0/44)	2.3 (1/44)	0.0 (0/37)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 本剤群

機構は、検証試験である国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) は 2 週間の増量間隔で実施されていること、国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験) においても本剤 105 mg/日から 120 mg/日への増量間隔を 1 週間としたときの忍容性は確認されていないこと、国内外第 II 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験、5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験) はいずれも非盲検、投与期間 8 週間で実施された試験であり、安全性について二重盲検下で投与期間 10 週間により実施された国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験) と直接比較することはできないこと、海外で実施された検証試験 (5.3.5.1.2: B4Z-MC-LYAA 試験、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO 試験) はいずれも 60mg を開始用量として初期増量間隔を 2 週間と設定して実施されていること等を踏まえると、用法・用量において増量間隔を「1 週間以上」と設定する根拠は十分ではなく、増量間隔については「2 週間以上」と設定することが適切と考える。

3) 1日投与回数について

機構は、本剤の成人期 AD/HD に対する用法・用量における投与回数を「1日1回又は1日2回に分ける」と設定する妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、1日2回投与で実施した海外第III相試験2試験（5.3.5.1.2: B4Z-MC-LYAA 試験、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO 試験）の最終評価時における CAARS-Inv: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量の群間差及び95%信頼区間は、LYAA 試験では-3.29 [-5.60, -0.97]、LYAO 試験では-3.96 [-6.42, -1.50]であったこと、1日1回投与で実施した国際共同第III相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）では-5.78 [-7.66, -3.91]、LYCU 試験（5.3.5.1.6: B4Z-US-LYCU 試験）では-3.13 [-5.31, -0.95]であり、1日1回投与で実施した試験、1日2回投与で実施した試験のいずれにおいても有意差が示されていることを説明した。また申請者は、1日投与回数の異なる国内外第III相試験3試験（1日1回投与：5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験、1日2回投与：5.3.5.1.2: B4Z-MC-LYAA 試験、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO 試験）における主な有害事象の発現状況は表28のとおりであり、投与回数による大きな差異は認められなかったが、悪心、食欲減退及び嘔吐等、一部の有害事象は1日2回投与と比較して1日1回投与での発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。

表28 国際共同第III相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）及び海外第III相2試験（5.3.5.1.2: B4Z-MC-LYAA 試験、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO 試験）における主な有害事象

	1日1回投与		1日2回投与			
	LYEE 試験		LYAA 試験		LYAO 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	195	193	138	141	125	128
有害事象全体	53.8 (105)	80.8 (156)	79.7 (110)	83.7 (118)	83.2 (104)	89.8 (115)
悪心	5.1 (10)	42.0 (81)	5.8 (8)	12.8 (18)	4.0 (5)	10.9 (14)
食欲減退	1.0 (2)	23.3 (45)	3.6 (5)	9.2 (13)	3.2 (4)	14.1 (18)
傾眠	11.3 (22)	15.0 (29)	2.2 (3)	0.7 (1)	1.6 (2)	3.1 (4)
頭痛	10.3 (20)	12.4 (24)	16.7 (23)	17.0 (24)	18.4 (23)	18.0 (23)
口内乾燥	2.6 (5)	10.9 (21)	7.2 (10)	23.4 (33)	5.6 (7)	18.0 (23)
口渇	1.5 (3)	10.9 (21)	1.4 (2)	1.4 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)
不眠症	1.5 (3)	2.6 (5)	5.1 (7)	9.2 (13)	8.0 (10)	15.6 (20)
便秘	4.6 (9)	8.8 (17)	4.3 (6)	9.2 (13)	3.2 (4)	10.2 (13)
体重減少	0.5 (1)	6.7 (13)	1.4 (2)	0.7 (1)	0.0 (0)	3.9 (5)
嘔吐	1.0 (2)	6.7 (13)	3.6 (5)	2.8 (4)	2.4 (3)	1.6 (2)
浮動性めまい	1.5 (3)	5.7 (11)	2.2 (3)	5.0 (7)	2.4 (3)	7.8 (10)
排尿困難	0.0 (0)	5.2 (10)	0.0 (0)	3.5 (5)	0.8 (1)	3.1 (4)
勃起不全	0.0 (0)	1.6 (3)	1.4 (2)	4.3 (6)	0.0 (0)	8.6 (11)
多汗症	0.5 (1)	3.1 (6)	0.0 (0)	7.1 (10)	1.6 (2)	1.6 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、80 mg/日の用量で1日1回投与と1日2回投与を比較した海外臨床試験（5.3.5.1.10: B4Z-MC-LYBM 試験）においては、1日1回投与群で81.5% (88/108例)、1日2回投与群で88.2% (97/110例)に有害事象の発現が認められ、主な事象として1日1回投与群では悪心33.3% (36/108例)、食欲減退19.4% (21/108例)、口内乾燥、不眠症各17.6% (19/108例)、頭痛13.9% (15/108例)、浮動性めまい13.0% (14/108例)、易刺激性10.2% (11/108例)、1日2回投与群では不眠症25.5% (28/110例)、頭痛22.7% (25/110例)、口内乾燥17.3% (19/110例)、悪心16.4% (18/110例)、食欲減退13.6% (15/110例)、浮動性めまい10.0% (11/110例)が認められたが、海外第III相試験2試験（5.3.5.1.2: B4Z-MC-LYAA 試験、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO 試験）において発現頻度の高かった有害事象（口内乾燥、

不眠症、悪心、勃起障害)のうち1つ以上を発現した症例の割合に投与群間で有意差は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、日本人小児期 AD/HD 患者を対象とする長期継続投与試験(参考: B4Z-JE-LYDA 試験)においては18歳を超えた12例に本剤が0.5~1.8 mg/kg/日で1日2回投与されたが、有効性及び安全性で大きな問題は認められていないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、1日1回投与と1日2回投与のいずれにおいても本剤の有効性は示され、安全性プロファイルに大きな相違はないと考えることを説明した。

機構は、国際共同第 III 相試験(5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)、国内第 II 相試験(5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験)はいずれも1日1回投与で実施されているが、国内外臨床試験成績からは1日2回投与と比較して1日1回投与で消化器系有害事象(悪心及び嘔吐)及び食欲減退等の発現割合が高い傾向が認められていることを踏まえると、日本人成人期 AD/HD 患者に対しても1日2回投与の選択肢を提供することが望ましいと考える。その上で機構は、海外で実施された複数の臨床試験成績において1日2回投与での有効性及び安全性が示されていること、1日1回投与と1日2回投与を直接比較した海外臨床試験(参考資料 5.3.5.1.10: B4Z-MC-LYBM 試験)からは投与回数が有効性及び安全性に大きな影響を与える可能性は示唆されていないこと、症例数は限られているが国内臨床試験で小児期から18歳を超えて投与された日本人症例では1日2回での投与時に安全性上の大きな問題は認められていないことを勘案すると、成人期 AD/HD の用法・用量に1日2回投与も設定することは可能と考えるが、最終的に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。

4) 用法・用量について

機構は、青少年期の AD/HD 患者に対する本剤の適用について、国際共同第 III 相試験(5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験)から18歳以上の成人期 AD/HD 患者に対する有効性及び安全性が示されたこと、小児期 AD/HD を対象として実施された国内臨床試験(小児期 AD/HD 申請時資料 5.3.5.1.1.1: B4Z-JE-LYBC 試験)には13歳以上の患者が少数例ではあるものの組み入れられており、12歳以下の患者と比較して有効性及び安全性の大きな差異は認められていないこと等を勘案すると、大きな問題はないものとする。なお、小児期から投与を開始し18歳を超えて継続投与する場合については、適宜18歳以上の患者の用量に切り替えられると考えることから、用法・用量として特に規定する必要はないものとする。

以上の検討を踏まえ、本剤の用法・用量は下記のように設定することが適切と考えるが、専門協議での検討を踏まえ最終的に判断することとしたい。

[用法・用量] [18歳未満の患者]

通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8 mg/kgで維持する。

ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8 mg/kg又は120 mgのいずれか少ない

量を超えないこと。

[18歳以上の患者]

通常、18歳以上の患者には、アトモキシチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80~120mgで維持する。

ただし、増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。

(6) 成人期AD/HD治療における本剤の臨床的位置付け及び適正使用について

機構は、成人期のAD/HD治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、AD/HDは小児期早期から持続する発達障害であり、成人期に至っても15-65%の患者でAD/HD症状が残存し（Weiss G et al, *J Am Acad Child Psychiatry*, 24: 211-220, 1985、Mannuzza S et al, *Arch Gen Psychiatry*, 50: 565-576, 1993、Barkley RA et al, *J Am Acad Child Psychiatry*, 29: 546-557, 1990、Farone SV et al, *Psychol Med*, 36: 159-165, 2006）、成人期の有病率は世界全体で3.4%であること（Fayyad J et al, *Br J Psychiatry*, 190: 402-409, 2007）、成人期のAD/HDの治療には、薬物療法及び心理・社会的治療が用いられるが、海外の診療ガイドライン（National Collaborating Centre for Mental Health, *The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*, 2009、Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance, *Canadian ADHD Practice guidelines, Third Edition*, 2011）では、本剤が中枢神経刺激薬と並び選択薬の1つに位置付けられていることを説明した。

その上で申請者は、本邦では現時点において、成人期のAD/HDの治療概念及び治療方法について患者、家族及び医療関係者に十分に理解されているとは言い難く、診断及び評価方法も医療現場に浸透しているとはいえないため、関連学会の意見を踏まえた適正使用ガイド等を作成し、疾患概念、診断方法、評価方法及び治療方法等に関して医療機関及び患者や家族に対して情報提供していく予定であることを説明した。

機構は、本邦における成人期AD/HDに対する薬物治療は、現時点では小児期に投与開始された症例に対する継続投与が暫定的に認められているが、今般の製造販売承認事項一部変更承認申請により、小児期にAD/HDと診断され成人期に至った患者のみならず、成人期に初めて診断されるAD/HD患者に対しても本剤の投与が可能となることで、成人期AD/HDに対する薬物療法の新たな選択肢を提供するものとする。本剤が成人期AD/HDにおいても適正に使用されるためには、現行の添付文書で既に記載されているように、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM）等の標準的で確立した診断基準に基づきAD/HDを診断することが重要であるが、現時点で本邦における成人期AD/HDに対する診断及び評価方法が医療現場に浸透しているとは言い難い状況を踏まえると、関連学会等と連携した上で、適正使用ガイド等により医療現場へ迅速かつ十分な情報提供を行う必要があると考える。また、小児期AD/HDの一部の患者においては成人期までに症状が軽快すると考えられること、小児期及び成人期AD/HDのいずれにおいても患者によっては心理・社会的治療の適用を検討すべきと考えられることを踏まえると、定期的に症状の継続を確認し、本剤の有用性、投与継続の必要性について判断する必要があると考える。

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の成人期 AD/HD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は成人期 AD/HD に対して海外ガイドライン等において選択肢の一つとされており、本邦においても新たな薬物治療の選択肢となると考えられ、臨床的意義はあると考える。なお、心血管系への影響、体重減少、消化器系有害事象及び食欲減退等の有害事象、自殺関連有害事象、依存性や離脱症状に関する有害事象等の安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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 24 年 7 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ストラテラカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 25 mg、同カプセル 40 mg
[一 般 名]	アトモキセチン塩酸塩
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 12 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の用法・用量について

1) 増量間隔について

本剤の成人期 AD/HD に対する用法・用量における増量間隔を「2 週間以上」と設定することについては、審査の過程において申請者より、投与開始初期の増量に関して 1 週間隔での増量時の安全性の説明が可能と考えること、成人期 AD/HD 患者は精神的な努力を必要とする行為の継続が困難であり、患者の置かれている不利益な状況に速やかに対応できるよう、有効用量までの増量期間は、安全性が確認されている最短の期間とするのが望ましいことから、「1 日 80 mg までの増量は 1 週間以上、その後の増量は 2 週間以上の間隔をあけて行う」と設定することが適切と考えることが追加説明された。

このため機構は、用法・用量における投与開始初期の増量間隔を「1 週間以上」と設定する妥当性について、臨床試験成績に基づき説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、増量間隔の異なる 3 試験（2 週間隔で 80 mg まで漸増：国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）、1 週間隔で 80 mg まで漸増：国内第 II 相試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験）、海外第 II 相試験（5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験））における有害事象初発例の発現傾向を確認するため、消化器系有害事象（悪心、嘔吐）、食欲減退関連有害事象、心血管系有害事象等の初発までの期間についてハザード率を算出し、その推移を検討したところ（表 29）、1 週間隔及び 2 週間隔のいずれの増量方法においても、日本人患者で 40 mg 投与時と比較して 80 mg 増量時に 1 週間ごとのハザード率が減少し、傾向として概ね類似していたこと、80 mg 増量時の 1 週間ごとのハザード率は 2 週間隔と比較して 1 週間隔増量で高かったものの、次用量である 105 mg に規定の方法に従い増量された被験者の割合は、

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験）で 88.6 %（39/44 例）、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）の日本人で 84.3 %（97/115 例）であることを踏まえると、増量方法の違いによる安全性の懸念は小さいと考えることを説明した。

表 29 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2: B4Z-JE-LYEH 試験）における主な有害事象のハザード率の推移

評価時期		投与 1 週	投与 2 週	投与 3 週	投与 4 週	投与 5～6 週	投与 7～8 週	
消化器系有害事象	投与量	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	
	LYEE 試験 ^{a)}	全体	37.7	1.9	10.2	6.6	6	4
		日本人	44.3	3.2	13.7	7.5	7.1	4.5
		日本人以外	26.8	0	5.1	5.4	4.3	3.2
	投与量	40 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	120 mg/日	
	国内 LYED 試験	44	23.4	10.6	5.6	3	0	
海外 LYEH 試験	18.6	12.6	14.5	5.5	6.1	3.4		
食欲減退関連有害事象	投与量	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	
	LYEE 試験 ^{a)}	全体	12.4	1.6	6.8	4.5	1.9	2
		日本人	8.4	2.5	1.3	4	0.7	2.1
		日本人以外	19.6	0	17.5	5.5	4.6	1.7
	投与量	40 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	120 mg/日	
	国内 LYED 試験	16.8	15	4	4.2	4.5	0	
海外 LYEH 試験	26.7	0	4.6	5.1	2.8	0		
心血管系有害事象	投与量	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	
	LYEE 試験 ^{a)}	全体	5.3	0	3.9	1.6	0.8	0.4
		日本人	4.7	0	2.5	2.5	0	0.7
		日本人以外	6.3	0	6.6	0	2.5	0
	投与量	40 mg/日	80 mg/日	105 mg/日	105 mg/日	120 mg/日	120 mg/日	
	国内 LYED 試験	6.5	13.9	7.5	8	4.5	2.6	
海外 LYEH 試験	10.8	3.9	8.5	0	2.4	0		

単位時間（日）あたりの当該有害事象発現率（単位： $\times 10^{-3}$ ）

a) 本剤群

機構は、申請者の説明から、80 mg/日までの増量間隔を 1 週間とした場合の増量時の有害事象の発現率は、2 週間隔と比較して高い傾向が示されてはいるものの、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYED 試験）において多くの患者は投与が継続され、次用量への増量が可能であり、一定の忍容性が確認されていることを踏まえると、開始用量 40 mg/日から臨床推奨用量である 80 mg/日への増量間隔を 1 週間以上とすることは可能と考え、専門協議において検討を行い、機構の考えは専門委員からも支持された。なお、一部の専門委員からは、本剤の投与初期には忍容性が十分に確認されるよう、適切に注意喚起すべきとの意見が出されたことから、機構は、本剤の投与初期には消化器系有害事象、食欲減退関連の有害事象等の発現が認められること、投与初期にこれらの有害事象の発現に注意し、患者の状態に応じて 80 mg/日への増量間隔の調整を考慮すること等について、適正使用に係る資材等において情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

機構は、本剤の国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: B4Z-JE-LYEE 試験）においては、治験実施・管理の煩雑さ等の理由から申請用法・用量とは異なる 2 週間の増量間隔が設定されているが、検証的試験の用法・用量の設定に際しては、製造販売後に想定される用法・用量が十分に考慮されるべきであったと考える。しかしながら上記の専門協議における検討の結果を踏まえ、機構は、本剤の成人期 AD/HD に対する増量間隔を「1 日 80 mg までの増量は 1 週間以上、その後の増量は 2 週間以上の間隔をあけて行う」と設定することは可能と判断した。なお、投与開始初期の増量時の有害事象の発現状況については製造販売後調査において確認する必要があると考える。

2) 1日投与回数について

本剤の成人期 AD/HD の用法・用量に1日1回投与に加えて、1日2回投与も設定することは可能とする機構の考え方は、専門協議において支持された。なお、1日1回投与で実施した国際共同第III相試験(5.3.5.1.1:B4Z-JE-LYEE 試験)と比較して1日2回投与で実施した海外第III相試験2試験(5.3.5.1.2:B4Z-MC-LYAA 試験、5.3.5.1.3: B4Z-MC-LYAO 試験)においては、不眠症、頭痛等の発現割合が高い傾向が認められ、有害事象プロファイルの差異が示唆されている可能性は否定できないこと、日本人の成人期 AD/HD 患者に本剤を1日2回で投与した経験はきわめて限られることから、製造販売後調査において本剤の1日投与回数が有効性及び安全性に及ぼす影響について、さらに検討する必要があると考える。

(2) 製造販売後調査について

機構は、本剤の投与経験のない成人期 AD/HD 患者を対象として、患者背景(性別、年齢、前治療薬、併用薬、併存障害の有無)と本剤の安全性及び有効性の関係、投与初期の増量間隔が安全性に及ぼす影響、1日投与回数が安全性及び有効性に及ぼす影響、腎及び尿路障害に関連する有害事象の発現状況、消化器系有害事象及び食欲減退の発現状況と体重減少との関係、心血管系有害事象の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、他害行為に関連する有害事象の発現状況、投与中止に伴う離脱症候群の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施すること、また当該調査において併せて成人期 AD/HD の診断の適切性を確認することを申請者に求めた。

申請者は、成人期から本剤が初めて投与される AD/HD 患者を調査対象とし、調査予定症例数を550例、1症例あたりの観察期間を12ヵ月間とする特定使用成績調査を実施し、上記の点について検討することを説明した。また申請者は、本調査において、本剤の投与対象である成人期 AD/HD 患者の診断に際し、小児期の AD/HD の症状基準への合致が確認され、DSM-IV-TR に準拠した診断が行われていることを確認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、本剤の成人期 AD/HD 患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は小児期 AD/HD の効能・効果を承認した際の期間(8年間)の残余期間(平成29年4月21日まで)とすることが適切と判断する。

[効能・効果] 小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

(二重線部今回削除)

[用法・用量]

1. 18歳未満の患者

通常、18歳未満の患者には、アトモキシチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8 mg/kgで維持する。

ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

2. 18歳以上の患者

通常、18歳以上の患者には、アトモキシチンとして1日40 mg より開始し、その後1日80 mg まで増量した後、1日80~120 mg で維持する。

ただし、1日80 mg までの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は120 mg を超えないこと。

(破線部今回変更、下線部今回追加)