審議結果報告書

平 成 31 年 2 月 26 日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ビバンセカプセル20mg、同カプセル30mg

「一般名」 リスデキサンフェタミンメシル酸塩

 [申請者名]
 塩野義製薬株式会社

 [申請年月日]
 平成29年4月13日

「審議結果]

平成31年2月21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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2.本剤が、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
- 3.使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について表1のとおり、審査報告書別紙について表2のとおり訂正を行う。

表 1

頁	行	訂正前	訂正後
2	7	医師によって処方される	医師によって <u>適切な患者に対し</u>
		とともに、	<u>てのみ</u> 処方されるとともに、

表 2

頁	行	訂正前	訂正後

70	1	アンフェタミン類の乱用	<u>覚せい剤</u> の乱用
71	11	医師によって処方される	医師によって <u>適切な患者に対し</u>
		とともに、	<u>てのみ</u> 処方されるとともに、
74	下から2	医師によって処方される	医師によって <u>適切な患者に対し</u>
		とともに、	<u>てのみ</u> 処方されるとともに、

審查報告書

平成 30 年 11 月 15 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] ビバンセカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg

[一般名] リスデキサンフェタミンメシル酸塩

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

「申請年月日 平成29年4月13日

[剤形・含量] 1カプセル中にリスデキサンフェタミンメシル酸塩 20.0 又は 30.0 mg を含有するカプセル剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[化学構造]

$$\begin{array}{c|c} H & \text{NH}_2 \\ \hline & \text{NH}_2 \end{array} \cdot \\ \begin{bmatrix} \text{H}_3\text{C} - \text{SO}_3\text{H} \end{bmatrix}_2 \end{array}$$

分子式: C₁₅H₂₅N₃O·2CH₄O₃S

分子量: 455.59

化学名:

(日本名) (2S)-2,6-ジアミノ-N-[(2S)-1-フェニルプロパン-2-イル]へキサンアミド ニメタンスルホン酸塩

(英名) (2S)-2,6-Diamino-N-[(2S)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide dimethanesulfonate

「特記事項」なし

[審查担当部] 新薬審查第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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。なお、本剤の不適正使用及び目的外使用のリスクを踏まえ、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医師及び薬局等の調剤責任者を登録した上で、登録された医師による処方に対してのみ調剤を行うとともに、本剤の不適正な入手を防止するため、本剤を使用する患者に関する情報及び処方情報の登録を行うよう、流通管理体制を整備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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

「効能又は効果」

小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

[用法及び用量]

通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として $30 \, mg$ を $1 \, B1$ 回朝 経口投与する。症状により、 $1 \, B70 \, mg$ を超えない範囲で適宜増減するが、増量は $1 \, B1$ 週間以上の間隔をあけて $1 \, B1$ 日用量として $20 \, mg$ を超えない範囲で行うこと。

[承 認 条 件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 本剤が、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通した医師によって処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
- 3. 使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他の AD/HD 治療薬が効果不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じる こと。

審査報告(1)

平成 29 年 12 月 28 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ビバンセカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg

[一般名] リスデキサンフェタミンメシル酸塩

[申 請 者]塩野義製薬株式会社[申請年月日]平成 29 年 4 月 13 日

[剤形・含量] 1 カプセル中にリスデキサンフェタミンメシル酸塩 20.0 又は 30.0 mg を含有

するカプセル剤

[申請時の効能・効果] 小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

[申請時の用法・用量] 通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を初回用

量、 $30\sim50~mg$ 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 20~mg を超えない範囲で

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70mgを超えないこと。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	. 10
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	. 17
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	. 27
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	. 38
8.	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	. 67
0	要本部生 (1) 作成時における総合評価	60

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、活性本体である d-アンフェタミンとアミノ酸である L-リシンがアミド結合で共有結合した d-アンフェタミンのプロドラッグであり、吸収された本薬は主に赤血球中のアミノペプチダーゼにより、d-アンフェタミンと L-リシンに加水分解される。このため、本薬では、投与後に血漿中 d-アンフェタミン 洩農度の急速な増加を抑制することが可能となる。本薬の活性本体である d-アンフェタミンは中枢神経刺激作用を有し、海外では即放性製剤が 1937 年から市販されており、現在は AD/HD の効能・効果で承認されているが、本邦では承認されていない。

本薬の AD/HD に対する開発は 20 年 月からアイルランドの Shire 社により開始され、その後申請者が本邦における開発権を得ている。本剤は 2007 年 2 月に米国で小児期における AD/HD の効能・効果で承認されて以降、2017 年 9 月現在、米国、欧州等 21 カ国において、小児期における AD/HD の効能・効果で承認されている。本邦では、20 年 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の小児期における 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。

本邦では、小児期における AD/HD を効能・効果として、メチルフェニデート塩酸塩(徐放性製剤)、アトモキセチン塩酸塩及びグアンファシン塩酸塩(徐放性製剤)が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色~淡黄白色の粉末又は塊であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、分配係数、旋光性、異性体及び結晶多形について検討されている。原薬には、3種類の結晶形(型 及び)が認められているが、実生産における製造方法では のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の特性解析として、IR、NMR (1H -NMR、 ^{13}C -NMR) 質量スペクトル及び粉末 X 線回折が実施されている。

2.1.2 製造方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR、HPLC 及びメシル酸塩の定性反応)、 旋光度、純度試験(類縁物質<HPLC>、残留溶媒<GC>及び <GC>)、水分、強熱 残分及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	製造方法 a)	温度	湿度	保存形態	保存期間	
	製造所 A/実生産/3 ロット	A1 法			二重の低密度ポリエチレン袋/金属缶	48 カ月	
	製造所 A/実生産/2 ロット	A2 法			一里の似智度がリエテレン表/金属田	24 カ月	
長期保存試験	製造所 A/実生産/2 ロット	A2 法	25°C	60% RH	二重の低密度ポリエチレン袋/アルミ ニウム袋/金属缶	12 カ月	
	製造所 B/実生産/3 ロット	B2 法			二重の低密度ポリエチレン袋/アルミ ニウム袋/ポリエチレンドラム	12 カ月 ^{b)}	
	製造所 A/実生産/3 ロット	A1 法		75%	二重の低密度ポリエチレン袋/金属缶		
加速試験	製造所 B/実生産/3 ロット	B1 法	40°C	RH	二重の低密度ポリエチレン袋/アルミ ニウム袋/金属缶	6 カ月	

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋、アルミニウム袋及び金属缶(製造所 A) 又はポリエチレンドラム(製造所 B) に詰めて室温保存するとき、製造所 A の原薬については □ カ月、製造所 B の原薬については □ カ月と設定された。なお、長期保存試験は □ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 20.0 又は 30.0 mg (リスデキサンフェタミンとして 11.6 又は 17.3 mg) を 含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及 びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、、、、、、、、、カプセル充填、表示・包装及び試験・保管からなり、重要工程として、 及び、工程が設定されている。また、 及び、工程が設定されている。また、 及び、工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR)、純度試験(類縁物質<HPLC>)、■、製剤均一性、溶出性及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25°C	60 %RH	PTP 包装/アルミニウム袋	36 カ月
加速試験	実生産/3 ロット	40°C	75 %RH	PTP 包装/アルミニウム袋	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP(

で包装し、アルミニウム袋に入れて室温保存するとき、36カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間に関する事項は適切に規定、管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、本薬、リスデキサンフェタミン塩酸塩又は d-アンフェタミン硫酸塩を 用いた効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載 のない限り、数値は平均値で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 本薬のカテコールアミントランスポーターに及ぼす影響

ヒト遺伝子組換え NET 又は DAT を発現させた細胞を用いた *in vitro* 結合試験において、リスデキサンフェタミン塩酸塩 $10~\mu$ mol/L の各トランスポーターに対する結合阻害率はいずれも 15%未満であった(参考 CTD 4.2.1.1-01)。また、d-アンフェタミンの NET 及び DAT に対する Ki はそれぞれ $257~\mu$ nmol/L 及び $190~\mu$ nmol/L、DAT に対する $100~\mu$ 00 $100~\mu$ 00 100

3.1.2 *d*-アンフェタミンのモノアミン遊離に対する作用

ラット大脳皮質のホモジネートを用いて、d-アンフェタミン硫酸塩による脳シナプトソームからのノルアドレナリン及びドパミンの遊離作用を検討した結果、 EC_{50} はそれぞれ 0.8 μmol/L 及び 11 μmol/L であった(CTD 4.3-47: Biochem Pharmacol 1976; 25: 447-51)。

ラットの小脳及び尾状核を除いた脳又は尾状核のホモジネートを用いて、d-アンフェタミン硫酸塩による脳シナプトソームからのノルアドレナリン及びドパミンの遊離作用を検討した結果、d-アンフェタミン硫酸塩非存在下に対する、d-アンフェタミン硫酸塩存在下の細胞内ノルアドレナリン及びドパミンの量を元に算出した IC_{50} は、それぞれ 7.1 nmol/L 及び 24.8 nmol/L であった(CTD 4.3-48: Synapse 2001; 39: 32-41)。

3.1.3 d-アンフェタミンの MAO に及ぼす影響 (CTD 4.3-45: Biochem Parmacol 1985; 34: 4105-8)

ラット肝臓から調製した酵素源を用い、d-アンフェタミン塩酸塩の MAO-A 及び MAO-B に対する阻害作用を検討した結果、MAO-A 及び MAO-B に対する Ki は 33.8 μ mol/L 及び 161 μ mol/L であった。

3.1.4 細胞外モノアミン濃度及び自発運動量に対する影響 (参考 CTD 4.2.1.1-03)

ラットに本薬(1.7~15.2 mg/kg)を単回経口投与し、前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン濃度に及ぼす本薬の作用を検討した結果、前頭前皮質においてノルアドレナリン濃度及びドパミン濃度は増加し、ノルアドレナリン濃度は 180 分後まで(ベースライン値¹⁾の 164.42~529.25%)、ドパミン濃度は120 分後まで(ベースライン値 ¹⁾の 162.15~295.97%)維持された。また、線条体においてもノルアドレナリン濃度は本薬の濃度依存的に増加し、150 分後まで(ベースライン値 ¹⁾の 132.41~364.27%)維持された。セロトニン濃度は、本薬 15.2 mg/kg 群で、前頭前皮質では投与 60 分後まで、線条体では投与 135 分後まで増加が認められた。

さらに、15 分ごとの活動時間を測定することにより本薬の自発運動量(中枢刺激性の副作用の指標)に与える影響を検討した結果、ベースライン値 ¹⁾と比較して 5.1 mg/kg 以上の群において総活動時間が最大で約 3.6 分間増加した。

3.1.5 細胞外ドパミン濃度及び自発運動量に対する影響(参考 CTD 4.2.1.1-05)

ラットに本薬 $(5.1\sim16.9\,\mathrm{mg/kg})$ 又は d-アンフェタミン硫酸塩 $2.0\,\mathrm{mg/kg}$ を単回腹腔内投与した結果、線条体の細胞外ドパミン濃度は増加し、300 分後まで維持された(本薬ではベースライン値 $^{-1}$ の 139.0 $\sim1580.9%$ 、d-アンフェタミン硫酸塩では $149.5\sim1291.1%$)。

¹⁾ 投与前の全群の平均値

また、15分ごとの活動時間を測定することにより本薬及び d-アンフェタミンの自発運動量 (中枢刺激性の副作用の指標) に与える影響を検討した結果、溶媒対照群と比較して本薬及び d-アンフェタミン投与群において総活動時間の増加が認められた。

3.1.6 本薬及び d-アンフェタミンの衝動性に対する作用(参考 CTD 4.2.1.1-02)

幼若ラットに本薬($4\sim16\,\mathrm{mg/kg/H}$)又はd-アンフェタミン硫酸塩($3\,\mathrm{mg/kg/H}$)を $2\,\mathrm{H}$ 間反復経口投与し、T字型迷路装置を用いた遅延価値割引課題 2 に対する影響を検討した結果、投与前日及び投与1時間後に大報酬ボックスを選択した回数は、本薬 $16\,\mathrm{mg/kg/H}$ 群で $1.18\,\mathrm{mg}$ 0 $3.55\,\mathrm{mg}$ 0d-アンフェタミン硫酸塩群で $1.18\,\mathrm{mg}$ 0 $3.55\,\mathrm{mg}$ 03

3.1.7 *d-アンフェタミンの*多動性、衝動性及び持続的注意に対する作用 (CTD 4.3-37: Behav Brain Funct 2008; 4: 3.)

AD/HD モデル動物である自然発症高血圧ラット³⁾に d-アンフェタミン硫酸塩(d-アンフェタミンとして 0.64~1.91 mg/kg)を単回腹腔内投与し、レバー押し課題⁴⁾に対する影響を検討した結果、レバーを押した回数(多動性の指標)はいずれの用量においても抑制され、0.67 秒未満の短時間で正解レバーを連続して押した回数(衝動性の指標)は高用量群(1.27 mg/kg、1.91 mg/kg)において抑制された。また、正解レバーを押した割合(持続的注意の指標)は 0.64 mg/kg でのみ増加し、高用量群では減少したが、高用量群では測定開始初期に異常行動が認められたことが影響を与えた可能性があると申請者は考察している。

3.1.8 *d-*アンフェタミンの持続的注意及び衝動性に対する作用 (CTD 4.3-38: J Psychopharmacol 2017; 31: 272-83)

マウスに d-アンフェタミン硫酸塩($0.25\sim1$ mg/kg)を単回腹腔内投与し、5 選択反応時間課題 9 に対する影響を検討した。その結果、ランプが点灯した穴に鼻を入れた割合(正解率: 持続的注意の指標)は、投与前に注意機能が低かった群 9 のうち 0.5 mg/kg 群のみで改善し、1 mg/kg 群では変化が認められなかった。この理由について申請者は、1 mg/kg 群では過剰なドパミン及びノルアドレナリン濃度増加によって成績が低下した可能性があると考察している。また、ランプが点灯していない時に穴に鼻を入れた割合(尚早反応率: 衝動性の指標)は 1 mg/kg 投与時に増加し、申請者は d-アンフェタミンによる自発運動増加によるものと考察している。

3.1.9 6-OHDA 投与ラットにおけるアンフェタミンの多動に対する作用 (CTD 4.3-39: Brain Res 1982; 244: 81-90)

幼若ラットにデスメチルイミプラミン塩酸塩(イミプラミンとして $20 \,\mathrm{mg/kg}$)を皮下投与及び 6-OHDA の臭化水素酸塩(6-OHDA として $100 \,\mathrm{\mu g}$)を脳室内投与し 7 、運動量を測定する $30 \,\mathrm{分前}$ に d-アンフェタミン硫酸塩(d-アンフェタミンとして $0.25 \sim 4.0 \,\mathrm{mg/kg}$)を投与した結果、6-OHDA の投与により増加した自発運動量は $0.5 \,\mathrm{mg/kg}$ 以上の群において減少した。

²⁾ 摂餌制限し、T 字型迷路装置内の片側ボックスには大報酬 (20 mg の餌を 5 個) を、もう一方には小報酬 (20 mg の餌を 1 個) を置き、大報酬ボックスを選択するようにラットを訓練した。次に、大報酬ボックスを選択する場合は報酬を得るまでに 30 秒間遅延する条件下で一定期間訓練した。10 回試験を行い、大報酬ボックスを選択した回数が測定された。

³⁾ Wistar Kyoto を同種交配し作製され、AD/HD 小児患者と同様の多動性、衝動制御障害、持続的注意欠如を示す。

⁴⁾ 摂水を制限し、ランプが点灯したレバーを押すと水が得られる学習をさせた。

⁵⁾ 摂餌制限し、5つの穴のうちランプが点灯した穴に鼻を入れると餌が得られる学習をさせた。

⁶⁾ 生理食塩水投与時の正解数が全体集団の30パーセンタイル以下のサブグループ

⁷⁾ 生後間もなく脳室に 6-OHDA を投与したラットではドパミン神経が破壊され、生後 3~4 週から多動を生じることから、AD/HD のモデル動物として利用されている。

3.2 副次的薬理試験(参考 CTD 4.2.1.2-01)

各種受容体 $^{8)}$ 、トランスポーター $^{9)}$ 、イオンチャネル $^{10)}$ 、酵素 $^{11)}$ に対する本薬($10 \, \mu mol/L$)の結合親和性を検討した結果、50%以上の阻害活性を示すものは認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験成績の概略は表3のとおりであった。

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・ 方法等	用量	投与 経路	所見	CTD
中枢	SD ラット (雌雄 1 群 各 3 例)	一般状態観察	0.1、1.0、10、60、 100、1000 mg/kg	経口	60 mg/kg 以上: 活動性亢進 1000 mg/kg: 死亡、自傷行動	参考 4.2.3.1-04
神経系	幼若 SD ラット (雌雄 1 群各 60 例)	一般状態観察、FOB 法、活動量、感覚刺激 への反応性、学習及 び記憶	4、10、40 mg/kg/日、 8 週間	経口	4 mg/kg/日以上: 活動性亢進、 自発運動量減少	4.2.3.5-03
	HEK293 細胞(1 群 4 ~5 標本)	hERG 電流	本薬: 50 μg/mL d-アンフェタミン 硫酸塩: 5、15、50 μg/mL	in vitro	本薬: 影響なし d-アンフェタミン: IC ₅₀ > 50 μg/mL	参考 4.2.1.3-03
心血管系	麻酔イヌ(雌雄 1 群各 1 例)	血圧、心拍数、心拍出 量、左心室圧、左心室 拡張末期圧、左心室 圧最大立ち上がり速 度、心電図	本薬群: 0.5、1.0、5.0 mg/kg の順に 30 分間隔で投与 d-アンフェタミン 硫酸塩群: 0.2、0.4、 2.0 mg/kg を 30 分間隔で投与	静脈内	《本薬》 0.5 mg/kg 以上: 血圧、左心室 圧及び左心室圧最大立ち上 がり速度の上昇 0.5 mg/kg: 心拍出量の増加、 心拍数の減少 1.0 mg/kg: 心拍出量及び心拍 数の増加、左心室拡張末期圧 の上昇 5.0 mg/kg: 心拍出量の減少、 心拍数の増加、左心室拡張末期圧 の上昇 5.0 mg/kg: 心拍出量の減少、 心拍数の増加、左心室拡張末期圧の低下 《d-アンフェタミン》 0.2 mg/kg 以上: 心拍出量及び心拍数の増加、血圧、左心室圧の上昇及び左拡張期末期圧の一時的な上昇とその後の低下 0.2 mg/kg 以上: 心室圧最大最大立ち上がり速度の上昇、心室性期外収縮 0.4 mg/kg 以上: 洞頻脈	4.2.1.3-01
呼吸系	モルモット (雄各群 4 例)	呼吸数、1回換気量、 分時換気量、気道抵 抗、肺コンプライア ンス	1.0、5.0、7.5 mg/kg	静脈内	1.0 mg/kg 以上: 呼吸数及び 分時換気量の増加 5.0 mg/kg: 1 回換気量の増加	4.2.1.3-02

⁸⁾ アデノシン受容体、アドレナリン受容体(α 1、 α 2、 β)、ドパミン受容体、GABA 受容体(A(アゴニスト結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位(α 1))、B)、グルタミン酸受容体(AMPA 結合部位、カイニン酸結合部位、NMDA アゴニスト結合部位、グリシン結合部位)、グリシン受容体(ストリキニーネ結合部位)、ヒスタミン受容体(H1、H2、H3)、メラトニン受容体、ムスカリン受容体(M1、M2、非選択的(中枢部位、末梢部位))、ニコチン受容体(α -ブンガロトキシン非感受性部位)、オピオイド受容体(非選択的)、オルファニン受容体、セロトニン受容体(非選択的)、シグマ受容体(非選択的)、エストロゲン受容体、テストステロン受容体、ロイコトリエン D4 受容体、トロンボキサン A2 受容体、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体(非選択的)、オキシトシン受容体、血小板活性化因子受容体、甲状腺ホルモン放出ホルモン受容体(アンジオテンシン II 受容体(α 1、AT2)、ブラジキニン受容体(α 2、コレシストキニン受容体(α 3、エンドセリン受容体(α 4、ETB)、ガラニン受容体(α 4、非選択的)、ニューロキニン受容体(α 5、NK1、NK2、NK3)、血管作動性小腸ペプチド受容体(α 6、非選択的)、バソプレシン受容体(α 7)。

¹⁰⁾ カルシウムチャネル (タイプ L (ジヒドロピリジン結合部位)、タイプ N)、カリウムチャネル (ATP 感受性、カルシウム依存性、電位依存性)、ナトリウムチャネル (2 型)

¹¹⁾ コリンアセチルトランスフェラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルタミン酸脱炭酸酵素、モノアミンオキシダーゼ A (末梢部位)、モノアミンオキシダーゼ B (末梢部位)、一酸化炭素合成酵素 (神経型)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬とメチルフェニデートの薬理学的プロファイルの比較について

機構は、AD/HD の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、AD/HD の発症機序及び病態メカニズムは詳細には解明されていないものの、AD/HD モデル動物である自然発症高血圧ラットでは、前頭前皮質、側坐核及び線条体の細胞外ドパミン濃度の低下、DAT の発現変化等のドパミン系の神経機能障害、青斑核、黒質及び前頭前皮質の細胞外ノルアドレナリン濃度の変化、アドレナリン α_{2A} 受容体の発現及び機能の低下等のノルアドレナリン系の神経機能障害が報告されていること(Behav Brain Funct 2005; 1: 9)、6-OHDA 投与ラットでも同様にドパミン神経伝達の異常が認められること(Neuropsychopharmacology 2002; 26: 625-33)から、モデル動物における AD/HD 様症状の発現にはカテコールアミン神経伝達の異常が関与していることが示唆されていることを説明した。

その上で申請者は、以下の知見から、本薬は生体内で d-アンフェタミンに変換された後、メチルフェニデートと同様にシナプス間隙のノルアドレナリン及びドパミン濃度を増加させることにより、AD/HD 患者で認められる多動・衝動性、注意欠如等の症状を改善すると考えられることを説明した。

- 本薬は *in vitro* では NET 及び DAT だけでなく各種受容体に対しても親和性を示さなかったが、*d-アンフェタ*ミンは NET 及び DAT に対する親和性を示したこと(3.1.1 参照)、本薬及び *d-アンフェタミン*がラットの前頭前皮質及び線条体において細胞外のノルアドレナリン及びドパミン濃度を増加させたこと(3.1.4、3.1.5 参照)から、本薬は生体内で *d-アンフェタミン*に変換された後、*d-アンフェタミン*が NET 及び DAT を阻害することによりシナプス間隙のノルアドレナリン及びドパミン濃度を増加させると考えられる。
- 幼若ラットに対する遅延価値割引課題 ²⁾による検討において、本薬及び *d*-アンフェタミンは衝動性 の改善作用を示した(参考 CTD 4.2.1.1-02)。また、AD/HD のモデル動物である自然発症高血圧ラット (CTD 4.3-37) 及び 6-OHDA 投与ラット (CTD 4.3-39) を用いた試験並びにマウスを用いた 5 選択反応時間課題 ⁵⁾による検討 (CTD 4.3-38) において、*d*-アンフェタミンは多動・衝動性、注意 欠如等の症状に対する作用が認められている。

機構は、本薬の活性代謝物である d-アンフェタミンと同様の中枢刺激薬であり、AD/HD に対して承認されているメチルフェニデートとの薬理学的プロファイルを d-アンフェタミンと比較した上で、安全性及び有効性に差異が認められ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、*d-アンフェ*タミン及びメチルフェニデートの AD/HD に対する作用機序及び安全性の差異について、以下のように説明した。

• *d-アンフェタミンはメチルフェニデートと同様にNET* 及びDAT の阻害作用を有するが、メチルフェニデートと異なり、NET 及びDAT を介して神経終末へ取り込まれた後に細胞質やシナプス小胞などの貯蔵プールから各モノアミンを遊離させること(CTD 4.3-47、CTD 4.3-48)、MAO-A の弱い阻害剤として作用すること(CTD 4.3-45)が報告されている。*d-アンフェタミンにおいては、これらの作用による細胞外ドパミン及びノルアドレナリン濃度の増加もAD/HD* に対する治療効果に寄与するとともに、依存性や活動性亢進等の中枢刺激性の副作用の要因でもあると考えられている(CTD 4.3-01、CTD 4.3-36)。

- *d-アンフェタミン*は臨床最高用量投与時の約 4 倍¹²⁾の濃度で SERT の基質となり、セロトニンの取込みを競合的に阻害することが報告されている(J Psychopharmacol 2013; 27: 479-96)。また、本薬をラットに単回経口投与したとき、前頭前皮質及び線条体において細胞外セロトニン濃度の増加が認められた(3.1.4 参照)。一方で、メチルフェニデート塩酸塩(メチルフェニデートとして 3~30 mg/kg)をラットに単回経口投与したとき、前頭前皮質及び線条体セロトニン濃度が持続的に増加する傾向は認められなかった(参考 CTD 4.2.1.1-04)。したがって、本薬は大量投与時や曝露量が増加した場合に、メチルフェニデートとは異なり細胞外セロトニン濃度の増加作用を有し、これに起因した有害事象が認められる可能性が考えられる。
- ・ 細胞外セロトニン濃度の増加作用に関連して、消化器系への影響については 7.R.2.4 項のとおり国内外臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、現時点で添付文書における特段の注意喚起は不要であると考える。また、本剤の国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験) において認められた悪性症候群関連の有害事象¹³⁾の発現割合は、プラセボ群で 0% (0/19 例)、本剤 30 mg/日群で5.3% (1/19 例、頻脈 1 例)、50 mg/日群で11.1% (2/18 例、動悸 1 例及び疲労 1 例)、70 mg/日群で0% (0/20 例)、国内長期投与試験¹⁴⁾で11.7% (19/162 例、頻脈 7 例、発熱 3 例、動悸 2 例、疲労 2 例、振戦 2 例、筋肉痛 1 例、頻脈・動悸 1 例及び発熱・疲労 1 例) であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。本剤の国内臨床試験¹⁵⁾及び海外臨床試験¹⁶⁾ではセロトニン症候群¹⁷⁾の発現は認められなかったものの、海外製造販売後安全性情報¹⁸⁾では 9 件 (0.1 件/10 万人年)報告されており、これらの報告はセロトニン作動性の薬剤を併用した患者や本剤を過量投与した患者であったこと、そのうち 3 例は本剤との因果関係が否定されていないことから、本剤を用法・用量の範囲内で使用し、かつセロトニン作動性の薬剤を併用しない場合には、セロトニン症候群が発現する可能性は高くない。しかしながら、セロトニン作動性の作用を示す薬剤との併用時及び過量投与時にはセロトニン症候群が認められる可能性があると考えることから、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明について了承するが、本薬の薬理作用が安全性に与える影響及び添付文書における注意 喚起内容については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。なお、本薬が脳内の細胞 外セロトニン濃度を増加する作用を有していることを踏まえると、セロトニン作動性の薬剤併用時及び 過量投与時のセロトニン症候群の発現について添付文書において注意喚起する必要がある。また、セロ トニン症候群の発現状況については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

¹²⁾ d-アンフェタミンの SERT に対する IC₅₀: 7.9 μmol/L (J Pharmacol Exp Ther 1991; 257: 830-5) と、日本人小児 AD/HD 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01 試験: A3223 試験) における、本薬 70 mg/日を 反復経口投与したときの血漿中 d-アンフェタミンの定常状態における C_{max}を PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01: S-877489-CB-012-N 解析)を用いて推定したときの最大値 (C_{max}: 250 ng/mL) を用いて算出した。

¹³⁾ MedDRA PT で悪性症候群、悪性高熱、発熱、意識変容状態、筋固縮、振戦、ジストニア、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、 頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクローヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、 横紋筋融解症、筋力低下、疲労、筋肉痛に該当する事象

¹⁴⁾ 国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験、CTD 5.3.5.2-08: A3231 試験)

¹⁵⁾ 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)、国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験、CTD 5.3.5.2-08: A3231 試験)

¹⁶⁾ 海外第Ⅲ相試験(参考 CTD 5.3.5.1-03: NRP104.301 試験、参考 CTD 5.3.5.1-04: SPD489-305 試験)、海外長期投与試験(参考 CTD 5.3.5.2-04: NRP104.302 試験、参考 CTD 5.3.5.2-05: SPD489-306 試験)

¹⁷⁾ MedDRA PT でセロトニン症候群に該当する事象

¹⁸⁾ 集計期間 2007 年 6 月 4 日~2017 年 2 月 22 日、推定総曝露量 7,495,413 人年

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の安全性薬理試験を踏まえて、ヒトにおいて安全性上の問題を生じる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、心血管系及び中枢神経系への影響について、以下のように説明した。

- ・ 心血管系への影響について、麻酔イヌを用いた試験(CTD 4.2.1.3-01)ではすべての用量で心血管パラメータへの作用が認められた。イヌに最低用量である本薬 0.5 mg/kg を投与したときのリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}^{19}$ は臨床最高用量における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}^{20}$ と比較して 1.3 倍及び 0.60 倍、d-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}^{19}$ は臨床最高用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h}^{21} と比較して 0.06 倍及び 0.03 倍であり、十分な安全域は確保されていなかった。その上で、ヒトでの心血管系への影響は 7.R.2.2 項のとおりであり、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報における有害事象の発現状況を踏まえ、添付文書で適切に注意喚起を行う。
- ・ 中枢神経系への影響について、幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.5-03)において、すべての用量で活動性の亢進が認められた。幼若ラットに最低用量である本薬 4 mg/kg/日を投与したときのリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-last}^{22)}$ は臨床最高用量(70 mg/日)における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}^{20}$ と比較して $0.1\sim0.2$ 倍及び $0.04\sim0.1$ 倍であった。また、d-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-last}^{23)}$ を臨床最高用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h}^{21} と比較したところ、0.2 倍及び 0.1 倍であり、十分な安全域は確保されていなかった。その上で、ヒトでの中枢神経系への影響は 0.1 信であり、当内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報 0.1 における有害事象の発現状況を踏まえ、添付文書で適切に注意喚起を行う。

また申請者は、呼吸系への影響について、モルモットを用いた試験(CTD 4.2.1.3-02)では本薬及び d-アンフェタミンの曝露量を測定していなかったことから安全域を算出することは困難であったことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 ¹⁵⁾における呼吸器系有害事象²⁴⁾の発現状況は表 4 のとおりであり、本剤による呼吸系への明確な影響は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された呼吸器系有害事象は 619 件(8.3 件/10 万人年、うち重篤 119 件)であり、主な事象は呼吸困難(217 件)、咳嗽(54 件)、鼻出血(52 件)であったこと、因果関係が否定されていない重篤な呼吸困難は 18 件報告されていたものの、本薬の薬理作用である精神神経症状、血圧上昇及び心拍数増加と併存した患者並びに皮膚症状等と併存しアレルギー反応の可能性が考えられる患者がほとんどであったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、呼吸系への直接的な影響は認められていないことを踏まえ、現時点で添付文書における特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

¹⁹⁾ イヌ単回静脈内及び経口投与試験 (参考 CTD 4.2.2.2-05) においてイヌに本薬 3.5 mg を単回静脈内投与したときの血漿中リスデキサンフェタミンの C_{max} (1650 ng/mL) 及び $AUC_{0-\infty}$ (964 ng·h/mL) 、血漿中 d-アンフェタミンの C_{max} (113 ng/mL) 及び $AUC_{0-\infty}$ (673 ng·h/mL) を 7 で除して比較に用いた。

²⁰⁾ 外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.2-01: NRP104.103 試験)において本剤 70 mg を単回経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AU C_{0-x} の最大値(C_{max} : 175 ng/mL、AU C_{0-x} : 228.2 ng·h/mL)

²¹⁾ 日本人小児 AD/HD 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01 試験: A3223 試験) における、本薬 70 mg/日を反復経口投与したときの血漿中 *d-アンフェ*タミンの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} を PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01: S-877489-CB-012-N 解析) を用いて推定したときの最大値 (C_{max}: 250 ng/mL、AUC_{0-24h}: 3711 ng·h/mL)

²²⁾ 幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与試験(CTD 4.2.3.5-03)において雌雄幼若ラットに本薬 $4 \, mg/kg/$ 日を反復経口投与したときの投与 $56 \,$ 日目における血漿中本薬の C_{max} (雄: $12.7 \, ng/mL$ 、雌: $27.8 \, ng/mL$)及び AUC_{0-last} (雄: $8.07 \, ng\cdot h/mL$ 、雌: $16.4 \, ng\cdot h/mL$)

²³⁾ 幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.5-03) において雌雄幼若ラットに本薬 4 mg/kg/日を反復経口投与したとき の投与 56 日目における血漿中 *d*-アンフェタミンの C_{max} (雄:37.8 ng/mL、雌:62.3 ng/mL) 及び AUC_{0-last} (雄:206 ng·h/mL、雌:339 ng·h/mL)

²⁴⁾ MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

長期投与試験 a) A3223 試験 本剤群 プラセボ群 30~70 mg/日 30 mg/ ∃ 50 mg/日 70 mg/日 19 162 評価例数 19 18 20 呼吸器系有害事象 23 (14.2) 0 0 2 (11.1) 0 主な事象 アレルギー性鼻炎 0 0 0 0 6 (3.7) 上気道の炎症 0 0 0 0 6 (3.7) 咳嗽 0 0 1 (5.6) 0 3(1.9)鼻漏 0 0 0 2(1.2)1(5.6)鼻出血 0 0 0 3(1.9)0 0 喘息 0 0 0 2(1.2)口腔咽頭痛 0 0 0 0 2(1.2)

0

0

0

0

0

0

0

0

0

1(0.6)

1(0.6)

1 (0.6)

表 4 国内臨床試験における主な呼吸器系有害事象の発現状況

アレルギー性咳嗽

口腔咽頭不快感

肺痛

機構は、以上について了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

0

0

0

本薬の非臨床薬物動態試験として、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。生体試料中リスデキサンフェタミン及びd-アンフェタミン濃度は、LC-MS/MS(定量下限: 1.00 ng/mL)を用いて測定された。 ^{14}C 標識体(本薬)又は ^{14}C 標識体(d-アンフェタミン硫酸塩)を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター(検出下限: バックグラウンド値)又は放射能検出器を接続した HPLC(検出下限: バックグラウンド値)を用いて測定された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値 t_{max} 標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雌雄ラット($2\sim6$ 例/時点/群)に 14 C 標識体(本薬)10~mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン、d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 5~のとおりであった。総放射能濃度は $1\sim3$ 時間後に最高値(雄: 989 ng~eq./mL、雌: 1324~ng~eq./mL)に達した(参考 CTD 4.2.2.2-01)。

表 5 雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) を単回経口投与したときの 血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

			リスデキサン	/フェタミン		d-アンフェタミン				
	性	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	$AUC_{0-\infty}$	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	$AUC_{0-\infty}$	
		(ng/mL)	(h)	(h)	(ng·h/mL)	(ng/mL)	(h)	(h)	(ng·h/mL)	
ĺ	雄	126.2	0.5	1.2	130.4	66.4	1.0	2.0	229.3	
	雌	242.7	0.5	0.9	211.6	144.8	1.0	4.1	641.5	

平均值、評価例数: 2~6 例/時点/群

雌雄ラット (3 例/群) に 14 C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d -アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、リスデキサンフェタミンの BA は 18 ~ 23 %であった。総放射能濃度の最高値は雄で 1369 ng eq./mL、雌で 1360 ng eq./mL であった(参考 CTD $^{4.2.2.2-01}$)。

発現例数(発現割合(%)

a) A3222 試験及び A3231 試験併合

表 6 雌雄ラットに 14 C 標識体(本薬)を単回静脈内投与したときの 血漿中リスデキサンフェタミン及び 4 アンフェタミンの薬物動態パラメータ

性	リスデキサンフェタミン	d-アンフェタミン						
IT.	$AUC_{0-last} (ng \cdot h/mL)^{a}$	C _{max} (ng/mL)	$t_{max}(h)^{b)}$	$t_{1/2}(h)$	AUC _{0∞} (ng·h/mL)			
雄	210.0 ± 13.6	42.8 ± 16.0	1.0	1.6 ± 0.3	117.1 ± 46.5			
雌	272.9 ± 22.0	34.7 ± 4.3	1.0	4.5 ± 4.9	128.9 ± 47.0			

平均值 世標準偏差、評価例数: 3 例/群

- a) 消失相に十分な測定値が得られなかったため、 $\mathbf{t}_{1/2}$ 及び $\mathbf{AUC}_{0-\infty}$ は算出されなかった。
- b) 中央値

4.1.1.2 イヌ単回投与試験(参考 CTD 4.2.2.2-05)

雄性イヌ (3 例) に本薬 3.5 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、リスデキサンフェタミンの BA は 33%であった。

表 7 雄性イヌに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの 血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

		テサンフェタミン		d-アンフェタミン				
投与経路	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	$AUC_{0-\infty}$	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	$AUC_{0-\infty}$
	(ng/mL)	(h) a)	(h)	(ng·h/mL)	(ng/mL)	(h) a)	(h)	(ng·h/mL)
経口投与	328.2 ± 91.9	0.5	0.39 ± 0.10	319.3 ± 46.3	104.3 ± 21.8	2.0	3.48 ± 0.40	728.0 ± 204.9
静脈内投与	1650 ± 178		0.72, 1.05 ^{b)}	964.4 ± 97.1	113.2 ± 3.2	1.0	3.14 ± 0.40	672.5 ± 85.7

平均值±標準偏差、評価例数: 3 例

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験

雌雄ラット (3 例/時点/群) に本薬 20、40 又は 80 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0.24h}$ は反復投与により蓄積が認められた(CTD 4.2.3.2-01)。

表8 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び 4-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

用量		評価	EREN () 0 /		ノフェタミン			d-アンフ	エタミン	
(mg/kg/日)	性	時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
	雄	1日目	60.7	1.0	1.4	106.7	126.3	2.0	2.8	722.9
20	仏出	28 日目	76.3	1.0	4.0	168.9	170.3	1.0	3.9	882.7
20	雌	1 日目	47.5	1.0	0.5	99.6	218.0	2.0	4.2	1090.6
		28 日目	90.7	1.0	4.3	199.6	235.0	1.0	4.1	1232.3
	雄	1 日目	140.8	1.0	2.5	255.4	164.3	1.0	4.2	1299.8
40	/4性	28 日目	166.3	1.0	4.4	403.1	332.4	1.0	4.0	2023.3
40	雌	1 日目	117.5	1.0	3.3	254.4	338.5	2.0	4.5	1991.8
	此出	28 日目	201.3	1.0	6.0	400.5	479.0	1.0	6.4	2818.2
	雄	1 日目	130.0	1.0	3.0	674.1	460.4	4.0	8.3	3377.7
80	仏出	28 日目	243.6	1.0	3.2	1044.6	669.0	2.0	7.8	6327.5
80	ilett	1 日目	269.5	2.0	1.6	1296.0	1083.2	6.0	2.7	6609.9
	雌	28 日目	389.8	1.0	4.9	1362.5	1282.8	4.0	6.0	9174.5

平均值、評価例数: 3 例/時点/群

雌雄ラット(3 例/時点/群)に本薬 20 又は $40 \, \mathrm{mg/kg}$ を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0.24h}$ は反復投与により蓄積が認められた。この理由について申請者は、本薬はペプチド構造を有することから、本薬の反復投与によりラットの消化管内で PEPT1 の発現が誘導され、PEPT1 の基質である本薬の消化管からの吸収が増加した可能性があると考察している。また、リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0.24h}$ が雄と比較して雌で高値を示した理由について、雌において本薬の吸収速度が速く加水分解能が飽和した可能性、並びにラットにおける CYP 分子種の発現量に

a) 中央値、b) 2 例 (個別値を記載)

は性差があるとの報告(J Vet Med Sci 2010; 72: 471-9)があり、d-アンフェタミンの代謝に関与する CYP の発現量の違いが影響した可能性があると申請者は考察している(CTD 4.2.3.2-02)。

表9 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び 4-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

用量		評価		リスデキサン	ンフェタミン			d-アンフェタミン			
(mg/kg/日)	性	時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
	雄	1 日目	89.8	0.5	1.11	101	194	2	3.03	1070	
20	松田	6 カ月目	226	0.5	1.09	384	310	2	3.70	1790	
20	雌	1日目	120	0.25	0.733	131	236	2	3.71	1660	
	此臣	6 カ月目	425	0.5	0.867	575	550	2	3.02	3370	
	雄	1 日目	114	0.5	1.53	254	279	1	4.11	2260	
40	松田	6 カ月目	397	0.5	2.13	789	475	4	6.50	4000	
40	雌	1日目	201	0.5	1.22	372	557	2	3.71	3740	
	唯	6 カ月目	561	1	1.11	1330	982	2	7.60	6520	

平均值、評価例数: 3 例/時点/群

雌雄ラット (3 例/時点/群) に d-アンフェタミン硫酸塩 8 又は 16 mg/kg を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口 投与したとき、血漿中 d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-02)。

表 10 雌雄ラットに d-アンフェタミン硫酸塩を反復経口投与したときの血漿中 d-アンフェタミンの薬物動熊パラメータ

		1 1710701 222				1
用量 (mg/kg/目)	性	評価時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
	雄	1 日目	245	1	1.92	872
8	広 田	6 カ月目	475	1	3.01	2400
0	雌	1 日目	439	0.5	3.53	1460
	此性	6 カ月目	548	1	4.68	3490
	雄	1 日目	351	0.25	5.05	2420
16	広 田	6 カ月目	899	2	6.80	4780
16	illeff:	1日目	693	0.5	2.85	3170
	雌	6 カ月目	1000	2	4.78	6540

平均值、評価例数: 3 例/時点/群

妊娠ラット(妊娠 6 日目、2~4 例/時点/群)に本薬 10、20 又は 40 mg/kg を 1 日 1 回 12 日間反復経口 投与したとき、投与 1 及び 12 日目における血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬 物動態パラメータは表 11 のとおりであった(CTD 4.2.3.5-01)。

表 11 妊娠ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

-	yes /m/// / / //cocoming of the control of the cont											
	用量	評価	IJ	スデキサンフェク	タミン		d-アンフェタミ	ン				
	(mg/kg/∃)	時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{024h} (ng·h/mL)				
Ī	10	1 日目	56.4	1	72.3	198	1	1390				
	10	12 日目	73.0	1	94.2	278	2	1540				
Ī	20	1 日目	91.8	1	172	392	2	2490				
	20	12 日目	140	1	235	510	2	3380				
Ī	40	1日目	210	1	696	1120	4	6090				
	40	12 日目	292	1	731	901	4	7890				

平均值、評価例数: 2~4 例/時点/群

雌雄幼若ラット(7日齢、2~3 例/時点/群)に本薬 4、10 又は 40 mg/kg を 1日 1回 8 週間反復経口投与したとき、投与 1日目及び 8 週目における血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、投与 8 週目における C_{max} 及び AUC は投与 1日目と比較して減少する傾向が認められた。この理由について申請者は、幼若ラットと比較して成熟ラットでは PEPT1の mRNA 発現量が低く(Biochim Biophysica Acta 1996: 1305; 34-8)、成長に伴い体重に対する血液量及び代謝酵素活性が増加し、本薬及び d-アンフェタミンの分布容積及び代謝活性が増加したことが影響した可能性があると考察している(CTD 4.2.3.5-03)。

表12 雌雄幼若ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

用量		評価	IJ	スデキサン	ンフェタミ	ン		d-アンフ	フェタミン	
(mg/kg/日)	性	時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
	雄	1 日 目	24.2	1	1.30	52.2	83.9	3	3.81	513
4	瓜田	8週目	12.7	0.5	- ^{a)}	8.07	37.8	1	2.60	206
4	雌	1日目	23.0	0.57	0.798	38.8	68.2	3	_ a)	551
		8 週目	27.8	0.5	- ^{a)}	16.4	62.3	1	1.88	339
	雄	1日目	100	1	3.32	212	199	3	3.41	1337
10		8週目	43.5	0.5	0.636	67.9	124	1	2.04	688
10	雌	1日目	72.6	1	1.18	141	211	3	3.81	1202
	ル性	8 週目	78.5	0.5	0.478	81.5	165	1	2.10	856
	雄	1日目	348	1	2.52	753	737	3	- a)	4464
40	松田	8 週目	144	1	0.848	330	610	3	2.57	3226
40	雌	1 日 目	292	1	2.45	802	838	3	3.47	5517
	此臣	8週目	245	0.5	1.48	501	911	3	3.59	5343

平均值、評価例数: 2~3 例/時点/群

a) 算出されず

4.1.2.2 ウサギ反復投与試験 (CTD 4.2.3.5-02)

妊娠ウサギ(妊娠 7 日目、2~4 例/時点/群)に本薬 30、60 又は 120 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経 口投与したとき、投与 1 及び 14 日目における血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの 薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 妊娠ウサギに本薬を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

用量	評価	y	スデキサンフェク	タミン		d-アンフェタミ	ン
(mg/kg/日)	時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
30	1日目	360	1	435	149	1	624
30	14 日目	387	1	590	194	2	770
60	1日目	768	1	1030	208	1	1320
00	14 日目	715	1	1170	312	2	1430
120	1日目	995	1	1850	373	1	2490
120	14 日目	1570	1	2470	484	2	3300

平均值、評価例数: 2~4 例/時点/群

4.1.2.3 イヌ反復投与試験

雌雄イヌ $(4\sim6\,\text{例/群})$ に本薬 1、3 又は $8\,\text{mg/kg}$ を 1 日 1 回 39 週間反復経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった(CTD 4.2.3.2-04)。

表 14 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

用量		評価	評価		リスデ	キサフェタミン			d-ア	ンフェタミン		
(mg/kg/日)	性	例数	時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
	雄	4	1日目	54.0 ± 5.5	0.5	1.16 ± 0.33 b)	98.3 ± 10.3	32.9 ± 4.8	2	2.90 ± 0.74	193 ± 24	
1	仏出	4	39 週目	74.7 ± 25.9	0.5	0.78, 1.92 ^{c)}	111, 112 ^{c)}	52.9 ± 10.0	2	2.83 ± 0.74	363 ± 100	
1	難	4	1日目	59.9 ± 20.2	0.5	1.03 ± 0.30	97.7 ± 7.5	37.0 ± 5.9	2	2.63 ± 0.69	211 ± 40	
	乢	4	39 週目	79.8 ± 52.2	0.75	1.04, 2.77 ^{c)}	103, 119 °)	44.7 ± 17.6	2	$3.11 \pm 0.96^{b)}$	296 ± 31.0	
	雄	推 4	雄 4	1日目	192 ± 38	0.5	$2.70 \pm 2.33^{\text{ b}}$	368 ± 35	105 ± 17	2	2.74 ± 0.43	605 ± 98
3			39 週目	319 ± 76	0.5	0.76 ± 0.43	413 ± 63	129 ± 17.8	2	4.0 ± 0.44	1130 ± 267	
3	難	4	1日目	217 ± 27	0.5	2.19 ± 2.38	331 ± 35	116 ± 15	2	2.85 ± 0.69	660 ± 119	
	乢	4	39 週目	189 ± 46	0.75	1.50 ± 0.65 b)	347 ± 52	135 ± 12.8	2	2.77 ± 0.50	919 ± 103	
	雄	6	1日目	461 ± 191	1	1.16, 2.25 °)	1000 ± 196	258 ± 43	2	2.81 ± 0.35 d)	2160 ± 343	
8	瓜田	6	39 週目	489 ± 79.1	1	$1.54 \pm 0.64^{\mathrm{e})}$	1070 ± 211	311 ± 72.8	4	3.59 ± 0.42	2870 ± 834	
0	11/44:	6	1日目	593 ± 182	0.5	1.45 ± 1.15 d)	854 ± 127	340 ± 45	2	2.76 ± 0.49	2540 ± 463	
	ル仕	雌 6	39 週目	734 ± 146	0.75	0.77 ± 0.35 d)	1090 ± 125	356 ± 51.3	3	2.87 ± 0.41	2430 ± 353	

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 3 例、c) 2 例(個別値を記載)、d) 5 例、e) 4 例

雌雄幼若イヌ(10 週齢、4 例/群)に本薬 2、5 又は 12 mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 26 週目における血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった(CTD 4.2.3.5-04)。

表 15 雌雄幼若イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

用量		評価		リスデ	トサンフェタミン	/		d-T	ンフェタミン	
(mg/kg/日)	性	時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
	雄	1 日目	165 ± 54	0.5	$0.51 \pm 0.02^{\text{ b}}$	231 ± 51	39.9 ± 5.8	1	2.27 ± 0.19	203 ± 30
2	仏出	26 週目	241 ± 106	0.5	0.48 ± 0.17	317 ± 76	68.6 ± 5.8	3	2.77 ± 0.49	422 ± 78
2	雌	1 日目	155 ± 30	0.5	0.49 ± 0.05 b)	203 ± 38	46.4 ± 6.4	1	2.38 ± 0.42	201 ± 48
	乢	26 週目	271 ± 70	0.5	0.38 ± 0.07	322 ± 68	68.6 ± 9.6	3	2.62 ± 0.25	411 ± 78
	雄	1 日目	376 ± 76	0.5	1.00 ^{c)}	578 ± 105	132 ± 34	2	2.89 ± 0.34	734 ± 247
5	<i>水</i> 生	26 週目	667 ± 353	0.5	0.38 ± 0.04 b)	853 ± 288	175 ± 37	3	2.98 ± 0.30	1132 ± 235
3	雌	1 日目	437 ± 109	0.5	0.41, 0.47 d)	671 ± 61	101 ± 18	1	2.39 ± 0.31	454 ± 97
	此出	26 週目	820 ± 73	0.5	$0.33 \pm 0.03^{\text{ b}}$	1134 ± 208	166 ± 14	3	2.64 ± 0.42	1006 ± 146
	雄	1 日目	1292 ± 301	0.75	0.58 ± 0.04	1896 ± 122	392 ± 58	3	2.15 ± 0.08	2269 ± 407
12	/////////////////////////////////////	26 週目	1623 ± 225	0.5	0.56 ± 0.06	2467 ± 91	441 ± 53	3	2.92 ± 0.33	2634 ± 305
12	雌	1日目	863 ± 307	0.5	0.67 ± 0.08	1398 ± 404	275 ± 23	3	2.11 ± 0.30	1646 ± 98
	竓	26 週目	1998 ± 480	0.5	0.53 ± 0.03 b)	2806 ± 551	533 ± 64	3	2.51 ± 0.16	3368 ± 311

平均值 生標準偏差、評価例数: 4 例/群

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

妊娠白色マウスに ¹⁴C 標識体(*dl-アンフェタミン*硫酸塩)22 mg/kg を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は母動物の脳、腎臓、胃粘膜、肝臓、心筋、唾液腺、小腸及び骨格筋で投与 5~30 分後に高値を示した。投与 24 時間後までに高濃度の放射能が残留する組織は認められなかった。また、妊娠白色マウスに ¹⁴C 標識体(*dl-アンフェタミン*硫酸塩)20 mg/kg/回を 1 日 2 回 4 日間反復静脈内投与したとき、組織中放射能は単回静脈内投与時と同様の分布を示した(CTD 4.3-11: J Nucl Med Allied Sci 1984; 28: 157-62)。

ラットに本薬 5.1 若しくは 17 mg/kg 又は d-アンフェタミン硫酸塩 2.0 若しくは 6.8 mg/kg を単回経口 投与したとき、本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩投与時のいずれにおいても、脳中 d-アンフェタミン濃度は用量によらず投与 1 時間後に最高値に達し、投与 6 時間後に最高値の 10%以下に低下した。また、本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩投与時のいずれにおいても、用量及び測定時点によらず d-アンフェタミンの脳中/血清中濃度比は 4.5~9.6 であった。なお、本薬投与時の脳中リスデキサンフェタミンはすべての測定時点で定量下限未満であった(参考 CTD 4.2.2.3-01)。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.3-10: Biochem Pharmacol 1972; 21: 1813-6)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿に 3 H 標識体 (d-アンフェタミン硫酸塩) $1 \mu mol/L$ を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 17.2、40.5、31.0 及び 27.1%であった。

4.2.3 胎盤通過性(CTD 4.3-11: J Nucl Med Allied Sci 1984; 28: 157-62)

妊娠マウスに ¹⁴C 標識体 (*dl-アンフェタミン*硫酸塩) 22 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1~5 分後から 4 時間後まで母動物の胎盤中並びに胎児の肺及び肝臓中で、母動物の各組織と比較して低値の放射能が認められたが、投与 12 及び 24 時間後には放射能は検出されなかった。

a) 中央値、b) 3 例、c) 1 例 (個別値を記載)、d) 2 例 (個別値を記載)

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 試験

ラット肝細胞に本薬 12.5 又は 125 ng/mL を添加し、37 $^{\circ}$ で 4 時間インキュベートしたとき、リスデキサンフェタミンの代謝物は認められなかった(参考 CTD 5.3.2.2-10)。

ラット血液、血漿並びに組織(肝臓、腎臓、小腸上部、小腸下部、大腸及び膵臓)ホモジネートに本薬 $1.7~\mu g/mL$ を添加し、37Cで 4 時間インキュベートしたとき、リスデキサンフェタミンは血液及び肝ホモジネートで速やかに消失した。肝細胞とは異なり肝ホモジネートで本薬の消失が認められたことについて、肝ホモジネート中に混在する血液によって本薬が代謝された可能性があると申請者は考察している(参考 CTD 4.2.2.4-05)。

ラット、ウサギ及びイヌ肝細胞に 14 C 標識体(d-アンフェタミン硫酸塩)1 μ mol/L を添加し、37 $^{\circ}$ Cで4 時間インキュベートした後、β-グルクロニダーゼ及びアリルスルファターゼで処理したとき、ラットでは 4-ヒドロキシアンフェタミン及び d-アンフェタミン、ウサギでは安息香酸及び馬尿酸、イヌでは d-アンフェタミンが主に認められた(CTD 4.3-12: J Pharmacol Exp Ther 1986; 237: 931-6)。

サブチリシン A、サブチリシン XXIV、プロリダーゼ、ブロメライン、アミダーゼ、キモパパイン、パンクレアチン、ペプシン、エステラーゼ、プロテアーゼ X、キモトリプシン、パパイン、トリプシン及びエンドペプチダーゼ Lys- C^{25} の発現系に本薬 1.0 μ g/mL を添加したとき、本薬はいずれの酵素によっても加水分解されなかった(CTD 4.2.2.4-02)。

4.3.2 In vivo 試験

雌雄ラットに 14 C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの血漿中には $^{4.}$ ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体及び $^{d.}$ アンフェタミンが主に認められ、雄でのみ $^{4.}$ ヒドロキシアンフェタミン以外のアンフェタミンの水酸化体も認められた。投与 24 時間後までの尿中には $^{4.}$ ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体及び $^{d.}$ アンフェタミンが主に認められ、投与放射能に対する割合はそれぞれ $^{29.8}$ 及び $^{13.6\%}$ であった。投与 24 時間後までの糞中には、 $^{4.}$ ヒドロキシアンフェタミン及び $^{d.}$ アンフェタミンのみが認められ、投与放射能に対する割合はそれぞれ $^{1.4}$ 及び $^{1.0\%}$ であった(参考 24 CTD $^{4.2.2.4.04$)。

頸静脈及び胆管カニューレを挿入した雌雄ラットに 14 C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後までの胆汁中にはアセチルアンフェタミンのグルクロン酸抱合体及び 4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体が主に認められ、投与放射能に対する割合はそれぞれ 2.0 及び 1.8%であった(参考 CTD 4.2.2.4-04)。

雌性ウサギに 14 C 標識体(dl-アンフェタミン硫酸塩)10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中にはフェニルアセトン、安息香酸 26 及び馬尿酸が主に認められ、投与放射能に対する割合はそれぞれ22、 15^{27} 及び 10%であった(CTD 4.3-13: Biochem J 1970; 116: 425-35)。

雌性イヌに 14 C 標識体(dl-アンフェタミン硫酸塩)5 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中にはアンフェタミン 26 及び馬尿酸が主に認められ、投与放射能に対する割合はそれぞれ 30及び 20%であった(CTD 4.3-13: Biochem J 1970; 116: 425-35)。

²⁵⁾ それぞれ Bacillus licheniformis、Bacillus licheniformis、ブタ腎臓、pineapple stem、緑膿菌、パパイヤラテックス、ブタ膵臓、ブタ胃粘膜、ブタ肝臓、Bacillus thermoproteolyticus rokko、ウシ膵臓、パパイヤラテックス、ブタ膵臓及び Lysobacter enzymogenes 由来

²⁶⁾ 濃硝酸又は塩酸で処理した試料を用いることにより、抱合体も非抱合体として検出した。

²⁷⁾ 安息香酸に由来するすべての抱合体の割合から馬尿酸の割合を減じることにより、馬尿酸以外の安息香酸に由来する抱合体を含めた割合を算出した。

4.4 排泄

雌雄ラット (3 例/群) に 14 C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中に、雄では投与放射能のそれぞれ 67.4、87.0%(個別値)及び 10.9 ± 2.7 %、雌ではそれぞれ 86.9 ± 5.0 %及び 4.0 ± 0.8 %が排泄された(CTD 4.2.2.5-01)。

頸静脈及び胆管カニューレを挿入した雌雄ラットに 14 C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中に、雄では投与放射能の $^{18.3\pm4.9\%}$ 、雌では $^{7.2\pm0.9\%}$ が排泄された(CTD $^{4.2.2.5-01}$)。

雌性ウサギに 14 C 標識体(dl-アンフェタミン硫酸塩)10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿中及び糞中に、投与放射能のそれぞれ 86%及び 7.2%が排泄された(CTD 4.3-13: Biochem J 1970; 116: 425-35)。

雌性イヌに 14 C 標識体(dl-アンフェタミン硫酸塩)5 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 72 時間後までの尿中に投与放射能の 78% が排泄された。なお、糞中への放射能の排泄は認められなかった(CTD 4.3-13: Biochem J 1970; 116: 425-35)。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、本薬の有色動物における組織分布が検討されていないことから、メラニン含有組織に関する 安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及び d-アンフェタミンのメラニン親和性及びメラニン含有組織に対する影響について、 以下のように説明した。

- 本薬のメラニンへの親和性に関する報告はないものの、メラニンへの親和性は薬物の塩基性に依存するとの報告 (Bull Natl Inst Health Sci 1998; 116: 30-45) 及び d-アンフェタミンは合成メラニンに対して約 32%の結合率を示すとの報告 (Journal of Analytical Toxicology, 2005; Vol.29) があり、塩基性薬物である本薬及び d-アンフェタミンはメラニンへの親和性を示す可能性がある。しかしながら、本薬のイヌ及びヒトにおける $t_{1/2}$ は 0.4~1 時間であり速やかに全身循環から消失すること、本薬 3.5 mg をイヌに単回静脈内投与したときの分布容積は 689 ± 106 mL/kg であり(参考 CTD 4.2.2.2-05)、総体液容積の約 600 mL/kg(Circ Res 1976; 39: 407-14、Pharm Res 1993; 10: 1093-5)と同程度の値であることから、組織移行性は小さいと考える。
- ・ 非臨床試験では、メラニン含有組織である眼及び皮膚に対する影響として、有色イヌを用いた反復 投与毒性試験(CTD 4.2.3.1-02、CTD 4.2.3.2-03)では半眼、緑色眼脂、眼球強膜血管の拡張、頭部の 擦り傷、腫脹又は痂皮形成が認められた。また、白色ラットを用いた毒性試験(参考 CTD 4.2.3.1-04、CTD 4.2.3.2-01、CTD 4.2.3.5-01、参考 CTD 4.2.3.5-08、参考 CTD 4.2.3.5-11)では色素涙、眼周 囲の黒色物、眼球突出、被毛粗剛、不完全な被毛生育が、白色ウサギを用いた毒性試験(CTD 4.2.3.5-02)では散瞳が認められた。これらの所見は薬理作用から予想される軽度な変化、本薬投与に伴う 二次的変化又は発育成長遅延によるものであると考える。
- 国内臨床試験 ¹⁵⁾及び海外第Ⅲ相試験²⁸⁾において、メラニン含有組織である眼関連の有害事象²⁹⁾及び 皮膚関連の有害事象³⁰⁾の発現状況は表 16 のとおりであった。海外第Ⅲ相試験では皮膚関連の有害 事象が本剤群で多く認められ、主な有害事象は発疹であり、白色人種の3例では因果関係が否定さ

²⁸⁾ 参考 CTD 5.3.5.1-03: NRP104.301 試験、参考 CTD 5.3.5.1-04: SPD489-305 試験

²⁹⁾ MedDRA SOC「眼障害」に含まれる事象

³⁰⁾ MedDRA SOC「皮膚及び皮下組織障害」に含まれる事象

れなかった。また、海外製造販売後安全性情報 ¹⁸⁾における眼関連の有害事象及び皮膚関連の有害事象はそれぞれ 746 件 (10.0 件/10 万人年、うち重篤 106 件)及び 1411 件 (18.8 件/10 万人年、うち重篤 123 件)であった。皮膚関連の主な有害事象は発疹 212 件、多汗症 198 件及び脱毛症 168 件であり、うち重篤な発疹 3 件については因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本薬及び*d-アンフェタミンはメラニンへの*親和性を有する可能性があること、海外製造販売後安全性情報において重篤な発疹等の皮膚関連の有害事象が認められていることを踏まえ、添付文書において適切に注意喚起を行うことを説明した。

衣10 国内外端床試験にわける眼角理及び及膺関理が有音争家が発現状况													
		A3223	試験		長期投与試験 a)		海外第Ⅱ	[相試験り					
	プラセボ群		本剤群		本剤	プラヤ	セボ群	本剤群 (30)	~70 mg/日)				
	ノノビが群	30 mg/∃	50 mg/ ∃	70 mg/ ∃	30∼70 mg/∃	白色人種	有色人種	白色人種	有色人種				
評価例数	19	19	18	20	162	113	36	311	140				
眼関連の有害事象	0	0	3 (16.7)	0	8 (4.9)	1 (0.9)	0	7 (2.3)	3 (2.1)				
主な有害事象													
瞬目過多	0	0	2 (11.1)	0	1 (0.6)	0	0	0	0				
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	4 (2.5)	0	0	0	0				
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.7)				
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0				
皮膚関連の有害事象	1 (5.3)	0	0	1 (5.0)	21 (13.0)	1 (0.9)	0	9 (2.9)	4 (2.9)				
主な有害事象													
皮膚炎	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0				
湿疹	0	0	0	0	9 (5.6)	0	0	0	0				
皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0	0				
そう痒症	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (0.6)	1 (0.7)				
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	1 (0.3)	0				
発疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	5 (1.6)	2 (1.4)				

表 16 国内外臨床試験における眼関連及び皮膚関連の有害事象の発現状況

発現例数(発現割合(%))

機構は、以上について了承するが、本薬及び d-アンフェタミンはメラニン親和性を有する可能性があること、海外製造販売後安全性情報において重篤な発疹等の皮膚障害が認められていることを踏まえ、 重篤な皮膚障害の発現について添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。また、機構は、 皮膚障害関連の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験(幼若動物を用いた試験を含む)及びその他の試験(依存性試験)の成績が提出された。また、本薬の毒性を考察する上で参考となる資料として、混合アンフェタミン塩³¹⁾を用いた生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として水が用いられた。

5.1 单回投与毒性試験

5.1.1 マウスを用いた単回経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.1-01)

マウス(ICR、雌雄各 5 例/群)に本薬 0(溶媒)、200、800、1000、1500 若しくは 2000 mg/kg が、追加試験として雄性マウス(ICR、各 10 例/群)に本薬 0(溶媒)、100、150 若しくは 175 mg/kg 又は雌性マウス(ICR、各 10 例/群)に本薬 0(溶媒)、400 若しくは 600 mg/kg が単回経口投与された。死亡は

a) 有色人種のみ、A3222 試験及びA3231 試験併合

b) NRP104.301 試験及び SPD489-305 試験併合

³¹⁾ d-アンフェタミングルカル酸塩、dl-アンフェタミンアスパラギン酸塩一水和物、d-アンフェタミン硫酸塩、dl-アンフェタミン硫酸塩 を 1:1:1:1 の割合で含有し、アンフェタミンとして d 体 : l 体 = 3:1 の割合で含有する。

150 mg/kg 以上の群の雄及び 600 mg/kg 以上の群の雌に認められた。一般状態観察では、150 mg/kg 以上の群で活動性亢進、嗜眠、円背、立毛、攻撃性反応及び流涎が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を雄で 150 mg/kg、雌で 600 mg/kg と判断している。

5.1.2 ラットを用いた単回経口投与毒性試験(参考 CTD 4.2.3.1-04)

ラット (SD、雌雄各 3 例/群) に本薬 0.1、1、10、60、100 又は 1000 mg/kg³²⁾が単回経口投与された。 死亡は 1000 mg/kg 群の雌 1 例に認められ、1000 mg/kg 群の雄 1 例で一般状態の悪化に伴う切迫殺が行われた。一般状態観察では、60 mg/kg 以上の群で活動性亢進、色素涙及び色素鼻汁、100 mg/kg 群で糞量の減少、1000 mg/kg 群では無糞、尿量減少及び皮膚病変が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を 1000 mg/kg と判断している。

5.1.3 イヌを用いた用量漸増経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.1-02)

イヌ(ビーグル、雌雄各 2 例)に本薬 3、10 及び 18 mg/kg が連日漸増経口投与され、5 日間の休薬後に 24 mg/kg が単回経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、行動に関する異常所見(嘔吐、活動性亢進等)、摂餌量の低値及び体重減少が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を 24 mg/kg 超と判断している。

5.1.4 イヌを用いた本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩の単回静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-03)

イヌ(ビーグル、雌雄各 3 例/群)に本薬 7 mg^{33})(約 $0.89 \, mg/kg$ 、d-アンフェタミンとして $2.1 \, mg$)又は d-アンフェタミン硫酸塩 $3 \, mg^{33}$)(約 $0.39 \, mg/kg$ 、d-アンフェタミンとして $2.2 \, mg$)が単回静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。本薬群及び d-アンフェタミン硫酸塩群の全例で投与 2 時間後に浅速呼吸が一過性に認められた。体重及び摂餌量に変化は認められなかった。以上より申請者は、概略の致死量を $7 \, mg$ 超と判断している。

5.2 反復投与毒性試験

ラット (28 日及び 6 カ月) 及びイヌ (28 日及び 39 週) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、体重増加抑制又は低値、摂餌量の低値及び行動に関する異常所見(嘔吐、活動性亢進等)であった。ラット (28 日) 及びイヌ (39 週) の反復経口投与毒性試験での無毒性量(ラット: 20 mg/kg/日、イヌ: 1 mg/kg/日)における血漿中リスデキサンフェタミンの AUC_{0-24h}^{34})は、臨床最高用量(70 mg/日)における $AUC_{0-\infty}^{20}$)と比較して、ラットで 0.7 倍(雄)及び 0.9 倍(雌)、イヌで 0.5 倍(雄)及び 0.5 倍(雌)であった。また、血漿中 d-アンフェタミンの AUC_{0-24h}^{35})は、臨床最高用量における AUC_{0-24h}^{21})と比較して、ラットで 0.2 倍(雄)及び 0.3 倍(雌)、イヌで 0.1 倍(雄)及び 0.1 倍(雌)であった。なお、無毒性量における血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの曝露量が臨床最高用量における曝露量を下回っていたことを踏まえ、ヒトにおける安全性については臨床試験成績を踏まえて議論する (7.R.2 参照)。

5.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験

5.2.1.1 本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩の 28 日間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-01)

における血漿中リスデキサンフェタミンの AUC_{0-24h} (雄:111 ng·h/mL、雌:111 ng·h/mL)

³²⁾ 溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

³³⁾ 溶媒として生理食塩液が用いられた。

³⁴⁾ ラット: 28 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-01) において雌雄ラットに本薬 20 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 28 日目 における血漿中リスデキサンフェタミンの AUC_{0-24h} (雄: 168.9 ng·h/mL、雌: 199.6 ng·h/mL) イヌ: 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-04) において雌雄イヌに本薬 1 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 273 日目

³⁵⁾ ラット: 28 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-01) において雌雄ラットに本薬 20 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 28 日目 における血漿中 d-アンフェタミンの AUC $_{0.24h}$ (雄: 882.7 ng·h/mL、雌: 1232.3 ng·h/mL) イヌ: 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-04) において雌雄イヌに本薬 1 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 273 日目 における血漿中 d-アンフェタミンの AUC $_{0.24h}$ (雄: 363 ng·h/mL、雌: 296 ng·h/mL)

ラット(SD、雌雄各 10 例/群)に本薬 0(溶媒)、20、40 若しくは 80 mg/kg/日(d-アンフェタミンとして 5.9、11.8 若しくは 23.7 mg/kg/日)又は d-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日(d-アンフェタミンとして 11.8 mg/kg/日)が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与された。死亡は認められなかったが、TK サテライト群において本薬 80 mg/kg/日群の雌 1 例で自傷行動による瀕死が認められたため、投与 7 日目に切迫殺が行われた。生存例について、一般状態観察では、本薬 20 mg/kg/日以上の群及び d-アンフェタミン硫酸塩群で活動性亢進、立毛及び跳び上がり、本薬 20 mg/kg/日以上の群で眼周囲の黒色物、本薬 40 mg/kg/日以上の群及び d-アンフェタミン硫酸塩群で摂餌量減少、体重増加抑制及び被毛粗剛、本薬 80 mg/kg/日群及び d-アンフェタミン硫酸塩群で削痩、本薬 80 mg/kg/日群で自傷行動が認められた。血液検査では、本薬 40 mg/kg/日以上の群で ALT の高値及びグルコースの高値(雌のみ)、本薬 80 mg/kg/日群で尿素窒素の高値が認められた。2 週間の休薬により、すべての所見に回復性が認められたが、d-アンフェタミン硫酸塩群の体重は、休薬期間終了時に対照群と比較して高値を示した。以上より申請者は、無毒性量を 20 mg/kg/日と判断している。

5.2.1.2 本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩の 6 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-02)

ラット(SD、雌雄各 15 例/群)に本薬 0(溶媒)、20 若しくは 40 mg/kg/日(*d-*アンフェタミンとして 5.9 若しくは 11.8 mg/kg/日)又は d-アンフェタミン硫酸塩 8 若しくは 16 mg/kg/日(d-アンフェタミンと して 5.9 若しくは 11.8 mg/kg/日)が 1日1回6カ月間反復経口投与された。死亡又は切迫殺は対照群の 1 例、本薬 20 mg/kg/日群の 2 例及び 40 mg/kg/日群の 4 例並びに d-アンフェタミン硫酸塩 8 mg/kg/日群 の 1 例及び 16 mg/kg/日群の 4 例に認められた。死因の大部分は投与過誤によるものと考察されている が、一部の動物では活動性亢進に伴う二次的な変化として切歯破折、口吻部の出血等の所見も認められ ており、これらが寄与した可能性も示唆されている。生存例について、一般状態観察では、本薬 20 mg/kg/ 日以上の群及び d-アンフェタミン硫酸塩 8 mg/kg/日以上の群の雌雄で体重の低値、雌で一過性の摂餌量 の低値、本薬 40 mg/kg/日群及び d-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日群の雄で摂餌量の低値が認められ た。血液検査では、本薬 20 mg/kg/日以上の群及び d-アンフェタミン硫酸塩 8 mg/kg/日以上の群で平均血 小板容積及びヘモグロビンの高値、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース、アルブミン及び グロブリンの低値並びに無機リンの高値、本薬 40 mg/kg/日群の雌及び d-アンフェタミン硫酸塩 8 mg/kg/ 日以上の群の雌で白血球数の高値、d-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日群の雄で血小板数の高値が認め られた。病理組織学検査では、肝臓において細胞増殖のマーカーである Ki-67 を指標とした免疫組織化 学的評価が行われたが、対照群との差異は認められなかった。4週間の休薬により、すべての所見に回 復性が認められたが、休薬期間終了時の体重は、本薬 20 mg/kg/日以上の群の雄及び d-アンフェタミン 硫酸塩 8 mg/kg/日以上の群の雄で対照群と比較して低かった。以上より申請者は、d-アンフェタミン換 算で等量の本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩の毒性は同様であったと判断している。

5.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験

5.2.2.1 本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩の 28 日間反復経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-03)

イヌ(ビーグル、雌雄各 3 例/群)に本薬 0(溶媒)、3、10 若しくは $15 \, \mathrm{mg/kg/H}$ (d-アンフェタミンとして 0.9、 $3.0 \, \mathrm{Z}$ は $4.4 \, \mathrm{mg/kg/H}$)又は d-アンフェタミン硫酸塩 $4 \, \mathrm{mg/kg/H}$ (d-アンフェタミンとして $2.9 \, \mathrm{mg/kg/H}$) が $1 \, \mathrm{H} \, \mathrm{I}$ 回 $28 \, \mathrm{H}$ 間反復経口投与された。なお、一般状態の悪化に伴い、雌は投与 $2 \, \mathrm{H}$ 以降、雄は投与 $3 \, \mathrm{H}$ 目以降に本薬 $10 \, \mathrm{Z}$ び $15 \, \mathrm{mg/kg/H}$ 那の用量をそれぞれ $6 \, \mathrm{Z}$ び $12 \, \mathrm{mg/kg/H}$ に、d-アンフェタミン硫酸塩 $4 \, \mathrm{mg/kg/H}$ 即用量を $2.4 \, \mathrm{mg/kg/H}$ に減量した。本薬投与に起因する死亡又は切迫殺は認められなかった。一般状態観察では、本薬 $3 \, \mathrm{mg/kg/H}$ 以上の群及び d-アンフェタミン硫酸塩 $4/2.4 \, \mathrm{mg/kg/H}$ で体重の低値、活動性亢進、不穏、舌なめずり、緩慢な歩行、浅速呼吸及び頭を振る動作並

びに投与後の活動性亢進に伴う頭部の擦り傷、腫張及び痂皮形成、本薬 3 mg/kg/日群の雌で一過性かつ軽度の摂餌量の低値、本薬 10/6 mg/kg/日以上の群及び d-アンフェタミン硫酸塩 4/2.4 mg/kg/日群で摂餌量の低値、歩行異常、異常姿勢、口渇、流涎、半眼、緑色眼脂及び翌日の投与前における活動性低下(投与9日目以降)、本薬 15/12 mg/kg/日及び d-アンフェタミン硫酸塩 4/2.4 mg/kg/日群で旋回、嘔吐及び削痩が認められた。2 週間の休薬により、活動性低下、削痩及び嘔吐以外の所見には回復性が認められた。以上より申請者は、本薬 3 mg/kg/日群で認められた体重の低値は溶媒対照群と比較して統計学的な有意差が認められなかったことを踏まえ、無毒性量を 3 mg/kg/日と判断している。

5.2.2.2 本薬の 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-04)

イヌ(ビーグル、雌雄各 4 例/群)に本薬 0(溶媒)、1、3 又は 8 mg/kg/日が 1 日 1 回 39 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡又は切迫殺は認められなかった。一般状態観察では、1 mg/kg/日以上の群で活動性亢進、常同行動、浅速呼吸及び尿量減少等の所見が認められたが、翌朝の投与前には、活動性低下を除き一般状態の異常所見は消失した。3 mg/kg/日以上の群で体重減少が認められた。心電図検査では、投与 13 又は 39 週目に、3 mg/kg/日以上の群で心拍数の低下が認められ、1 及び 8 mg/kg/日群で PR 間隔又は PR/QT 間隔の延長が認められた。投与 39 週目に、8 mg/kg/日群で軽度の QTc 間隔延長も認められた。血液検査では、3 mg/kg/日以上の群でヘモグロビン、ヘマトクリット及び網状赤血球数の減少並びに総タンパク及びアルブミンの減少、8 mg/kg/日群で赤血球数の減少が認められた。4 週間の休薬により、すべての所見に回復性が認められた。以上より申請者は、3 mg/kg/日以上の群で過度の体重減少が生じたことから、無毒性量を 1 mg/kg/日と判断している。

5.3 遺伝毒性試験

本薬の *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験(CTD 4.2.3.3-01)、マウスリンフォーマ試験(CTD 4.2.3.3-02)、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験(CTD 4.2.3.1-01)が実施され、いずれの試験結果も陰性であった。なお、活性代謝物である d-アンフェタミンを用いた遺伝毒性試験は実施されていない(5.R.3 参照)。

5.4 がん原性試験

本薬はd-アンフェタミンにL-リシンがアミド結合した化合物であり、活性代謝物はd-アンフェタミンであること、マウス及びラットを用いた dl-アンフェタミン硫酸塩のがん原性試験においてがん原性が認められなかったこと(National Toxicology Program TR-387, 1991)を踏まえ、本薬のがん原性試験は実施されていない(5.R.2 参照)。

5.5 生殖発生毒性試験

混合アンフェタミン塩 ³¹⁾の受胎能及び初期胚発生に関する試験(ラット)、本薬の胚・胎児発生に関する試験(ラット及びウサギ)、混合アンフェタミン塩の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(ラット)が実施された。混合アンフェタミン塩の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験では、F1 動物の死亡、出生率の低値、発育遅延、自発運動量の増加及び生殖機能への影響等が認められた。

なお、本薬を用いた胚・胎児発生に関する試験以外の生殖発生毒性試験は以下の理由から実施されていない。

• 本薬の活性代謝物は d-アンフェタミンである。一方で、混合アンフェタミン塩 31)の受胎能及び初期

胚発生に関する経口投与試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与 試験が実施されていることから、*d-アンフェタミン*が生殖能に与える影響について十分な情報が得 られていること。

 本薬の雌性生殖器並びに出生後の発生及び発育への影響に関する評価は、ラットを用いた 28 日間 反復経口投与毒性試験及び幼若ラットを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験において実施され、当 該試験成績に基づき、本薬が生殖能に与える影響について補足的な説明が可能であること。

混合アンフェタミン塩の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験での無毒性量(F0 母動物の一般毒性、F1 児の生存性: 2 mg/kg/日未満、F0 母動物の生殖能、F1 児の発育及び F1 母動物の一般毒性: 2 mg/kg/日、F1 児の行動及び F1 動物の生殖能: 6 mg/kg/日、F1 児の記憶及び学習能: $10 \, \text{mg/kg/B}$)における血漿中 d-アンフェタミンの $AUC_{0.24h}^{36}$ は、臨床最高用量 ($70 \, \text{mg/B}$) における $AUC_{0.24h}^{24h}$ 21)と比較してそれぞれ $0.2 \, \text{倍未満}$ 、 $0.2 \, \text{倍}$ 、 $0.6 \, \text{倍及び}$ $1.2 \, \text{倍であった}$ 。

5.5.1 ラットを用いた混合アンフェタミン塩の受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験(参考 CTD 4.2.3.5-07)

ラット (SD、雌雄各 20 例/群) に、混合アンフェタミン塩 ³¹⁾ (アンフェタミンとして 0 (溶媒)、2、6 又は 20 mg/kg/日) が雄には交配前 29 日から交配終了までの約 8 週間、雌には交配前 15 日から妊娠 7 日まで 1 日 2 回 (1 回目投与の約 8 時間後に 2 回目投与) 反復経口投与され、雄では投与終了後に屠殺を行い、雌では妊娠 14 日に帝王切開が実施された。親動物では、2 mg/kg/日以上の群で行動に関する異常及び摂餌量の低値に伴う体重の低値が認められ、20 mg/kg/日群ではその変化が顕著であった。本薬投与に起因する生殖能への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を雌雄親動物の一般毒性について 6 mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生について 20 mg/kg/日と判断している。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラットを用いた本薬の経口投与試験(CTD 4.2.3.5-01)

妊娠ラット (SD、16~18 例/群) に、本薬 0 (溶媒)、10、20 又は 40 mg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 1 回反復経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開が実施された。40 mg/kg/日群の 2 例で自傷行動に伴う切迫殺が行われた。生存例について、10 mg/kg/日以上の群で体重の低値、体重増加抑制、摂餌量の低値、活動性亢進、立毛及び眼球突出、40 mg/kg/日群で自傷行動が認められた。本薬投与に起因する胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上より申請者は、10 mg/kg/日以上の群で認められた体重の低値及び体重増加抑制は溶媒対照群と比較して 10%以内であったことを踏まえ、無毒性量を母動物の一般毒性に関して 20 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生について 40 mg/kg/日と判断している。

5.5.2.2 ウサギを用いた本薬の経口投与試験(CTD 4.2.3.5-02)

妊娠ウサギ (NZW、13~18 例/群) に、本薬 0 (溶媒)、30、60 又は 120 mg/kg/日が妊娠 7 日から 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開が実施された。本薬に起因する死亡又は切迫殺は認められなかった。30 mg/kg/日以上の群で散瞳及び浅速呼吸、60 mg/kg/日以上の群で活動性亢進が認められた。本薬投与に起因する胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児の発生についていずれも 120 mg/kg/日と判断している。

³⁶⁾ 混合アンフェタミン塩の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験(参考 CTD 4.2.3.5-08) において妊娠ラットに本薬 2、6 及び 10 mg/kg/日を妊娠 6 日目から哺育 20 日目まで反復経口投与したときの哺育 20 日目における血漿中 d-アンフェタミンの $AUC_{0.24h}$ (2 mg/kg/日: 623 ng·h/mL、6 mg/kg/日: 2147 ng·h/mL、10 mg/kg/日: 4285 ng·h/mL)

5.5.3 ラットを用いた混合アンフェタミン塩の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験(参考 CTD 4.2.3.5-08)

妊娠ラット(SD、各 22 例/群)に、混合アンフェタミン塩 31)(アンフェタミンとして 0(溶媒)、2、6 又は 10 mg/kg/日)が妊娠 6 日から哺育 20 日まで 1 日 2 回(1 回目投与の約 8 時間後に 2 回目投与)に分けて反復経口投与された。母動物は出生児の離乳後に剖検し、F1 動物は性成熟後に交配し、F2 出生児に与える影響まで観察が行われた。親動物では 2 mg/kg/日以上の群で本薬の薬理作用に起因した行動に関する異常及び摂餌量の低値に伴う体重の低値が認められ、6 mg/kg/日以上の群で母動物による出生児の喰行動(尾部の欠失等)も認められた。F1 出生児では 2 mg/kg/日以上の群で衰弱及び体温低下等の所見、状態悪化に伴う死亡、出生率の低値、生後 4 日生存率の低値及び離乳率の低値、6 mg/kg/日以上の群で体重の低値に伴う発育の遅延所見、10 mg/kg/日群で生後 22 日に自発運動量の増加が認められた。F1 出生児の生殖能では、10 mg/kg/日群で着床数の減少及び F2 出産児数の低値が認められた。F1 出生児を用いた水迷路試験では、本薬投与による影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を F0 母動物の一般毒性について 2 mg/kg/日未満、F0 母動物の生殖能について 2 mg/kg/日、F1 児の行動について 6 mg/kg/日、F1 児の記憶及び学習能について 10 mg/kg/日、F1 動物の生殖能について 6 mg/kg/日、F1 母動物の一般毒性について 2 mg/kg/日、F1 関動物の一般毒性について 2 mg/kg/日と判断している。

5.5.4 幼若動物を用いた試験

幼若ラット及び幼若イヌを用いた本薬の反復経口投与毒性試験並びに幼若ラットを用いた混合アンフェタミン塩 $^{31)}$ の反復経口投与毒性試験が実施された。幼若動物における主な毒性所見は、行動に関する異常所見(活動性低下及び振戦等)、頭臀長の低値並びに記憶及び学習能の低下であった。なお、本薬の幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験での無毒性量(ラット: 4 mg/kg/日、イヌ: 2 mg/kg/日)における血漿中リスデキサンフェタミンの 37 は、臨床最高用量(70 mg/日)における 37 と比較して、ラットで 37 0.1 倍(雌)、イヌで 37 1.4 倍(雌雄)であった。また、血漿中 4 アンフェタミンの 38 は、臨床最高用量の曝露量における 37 と比較して、ラットで 38 は、臨床最高用量の曝露量における 37 と比較して、ラットで 38 は、臨床最高用量の曝露量における 37 と比較して、ラットで 38 は、臨床最高用量の曝露量における 37 と比較して、ラットで 37 0.1 倍(雌雄)であった。

5.5.4.1 本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与試験(CTD 4.2.3.5-03)

幼若ラット(SD、雌雄各 15 例/群)に本薬 0(溶媒)、4、10 又は 40 mg/kg/日が生後 7 日から 8 週間 反復経口投与された。本薬に起因する死亡又は切迫殺は認められなかった。一般状態観察では、4 mg/kg/日以上の群で活動性亢進、頭臀長の低値(4 mg/kg/日群は雄のみ)、自発運動量の低下(4 及び 10 mg/kg/日群では雌のみ)、10 mg/kg/日以上の群で摂餌量の低値及び体重の低値、40 mg/kg/日で常同行動、腟開口の遅延が認められた。4 週間の休薬により、体重(雄)及び頭臀長の低値以外の所見には回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 4 mg/kg/日と判断している。

5.5.4.2 本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与試験(CTD 4.2.3.5-04)

幼若イヌ(ビーグル、雌雄各 4 例/群)に本薬 0(溶媒)、2、5 又は $12 \, \text{mg/kg/}$ 日が生後 $10 \, \text{週齢から } 26 \, \text{週間反復経口投与された。本薬に起因する死亡又は切迫殺は認められなかった。一般状態観察では、2$

³⁷⁾ ラット: 幼若ラット 8 週間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.5-03) において雌雄幼若ラットに本薬 4 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 56 日目における血漿中リスデキサンフェタミンの AUC_{0-last} (雄: 8.07 ng·h/mL、雌: 16.4 ng·h/mL) イヌ: 幼若イヌ 26 週間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.5-04) において雌雄幼若イヌに本薬 2 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与

イメ:切右イメ 26 週間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.5-04) において唯雄切右イメに本集 2 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 182 から 183 日目における血漿中リスデキサンフェタミンの AUC_{0-last} (雄:317 ng·h/mL、雌:322 ng·h/mL) 38) ラット:幼若ラット 8 週間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.5-03) において雌雄幼若ラットに本薬 4 mg/kg/日を反復経口投与したとき

の投与 56 日目における血漿中 *d-*アンフェタミンの AUC_{0-last} (雄: 206 ng·h/mL、雌: 339 ng·h/mL) イヌ: 幼若イヌ 26 週間反復経口投与試験(CTD 4.2.3.5-04)において雌雄幼若イヌに本薬 2 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 182 から 183 日目における血漿中 *d-*アンフェタミンの AUC_{0-last} (雄: 422 ng·h/mL、雌: 411 ng·h/mL)

mg/kg/日以上の群で活動性亢進、常同行動、5 mg/kg/日以上の群で次回の投与前における活動性低下及び振戦、体重の低値並びに尿比重の増加を伴う尿量の減少が認められた。剖検では、器官重量の低値が散見されたが、体重の低値に伴う変化であると申請者は考察している。4 週間の休薬により、すべての所見に回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 2 mg/kg/日と判断している。

5.5.4.3 混合アンフェタミン塩の幼若ラット反復経口投与試験(参考 CTD 4.2.3.5-10、参考 CTD 4.2.3.5-11)

幼若ラット(SD、雌雄各 10 例/群)に混合アンフェタミン塩 ³¹⁾(生後 7~13 日はアンフェタミンとして 0 (溶媒)、2、6 又は 20 mg/kg/日、生後 14 日以降は 0 (溶媒)、4、12 又は 40 mg/kg/日)が 55~58 日間反復経口投与された。本薬に起因する死亡又は切迫殺は認められなかった。一般状態観察では、2/4 mg/kg/日以上の群で活動性亢進、頭部及び四肢の反復運動並びに自発運動量の低下、2/4 mg/kg/日群の雌で体重増加量の一時的な低値、6/12 mg/kg/日以上の群でケージに顎を擦り付ける行動及び著しい体重増加抑制、20/40 mg/kg/日群では性成熟の遅れが認められた。2/4 mg/kg/日以上の群 (6/12 mg/kg/日以上の群の雌を除く)では生後 77 日(休薬 18 日)には自発運動量の低下の軽減が認められた。Morris 水迷路を用いた学習記憶検査では、6/12 mg/kg/日以上の群で平均水泳潜時の延長が生じ、記憶及び学習能の低下が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 2/4 mg/kg/日と判断している。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 依存性試験

5.6.1.1 本薬のマウスを用いた精神依存性評価試験(参考 CTD 4.2.3.7-01、参考 CTD 4.2.3.7-02、参考 CTD 4.2.3.7-03)

マウス(NMRI、雄各 10 例/群)に本薬 1、2、4、8、16 又は 32 mg/kg が単回経口投与され、自発運動量及び立ち上がり行動回数が投与後 60 分から 100 分までの 40 分間評価された。本薬は 8 mg/kg まで自発運動量に影響を及ぼさなかったが、8 mg/kg 群では立ち上がり行動回数の増加が散発的に認められ、16 mg/kg 以上の群では用量依存的な自発運動量及び立ち上がり行動回数の増加が認められた。本薬の高用量で明らかな中枢神経系賦活作用が認められたことから、本薬が精神依存性を有する可能性は否定できないと申請者は判断している。

5.6.1.2 ラットを用いた弁別試験(参考 CTD 4.2.3.7-04)

d-アンフェタミンと生理食塩液の弁別を獲得した雌性ラット(Piebald Virol Glaxo 系、6~10 例/群)に本薬約 1.7、2.5、3.4 又は 5.1 mg/kg が単回経口投与され、投与 15、60 及び 120 分後に般化試験 39)が実施された。投与 15 分後ではすべての用量でd-アンフェタミンに対して般化しなかったが、投与 60 分後では 1.7、2.5 及び 3.4 mg/kg で部分般化し、5.1 mg/kg では完全般化した。投与 120 分後では 1.7 及び 2.5 mg/kg で般化しなかったが、3.4 及び 5.1 mg/kg で部分般化した。また、本薬を腹腔内投与した場合でも同様にd-アンフェタミンに対して般化が認められた。以上より申請者は、本薬はラットにおいてアンフェタミン様弁別刺激効果を有すると判断している。

5.6.1.3 サルを用いた弁別試験① (参考 CTD 4.2.3.7-05)

d-アンフェタミンと生理食塩液の弁別を獲得したアカゲザル(3 例)に本薬 0.1、0.3、1.0、3.0、5.6 及び 10 mg/kg を漸増してそれぞれ単回胃内投与し、投与 60 分後に般化試験 39 が実施された。1 例のサルでは 3.0 及び 5.6 mg/kg で般化が認められ、もう 1 例のサルでは 0.3 mg/kg 以上で部分般化が認められた。

³⁹⁾ *d-*アンフェタミン又は生理食塩液のレバーが弁別できる動物を用いて、本薬投与後にいずれかのレバーを押す試験を実施し、*d-*アンフェタミンのレバーを押した回数の割合が総レバー押し回数の75%以上のとき、ラットは*d-*アンフェタミンに対して般化した、26%以上75%未満のとき、部分般化したと判断した。

残りの1例のサルでは1.0 mg/kg で般化が認められたが、3.0 及び5.6 mg/kg では部分般化が認められた。また、本薬0.1、0.3、1.0 及び3.0 mg/kg を皮下投与した場合でも0.3 mg/kg 以上でd-アンフェタミンに対して般化が認められた。以上より申請者は、本薬はサルにおいて0.1 mg/kg の胃内及び皮下投与ではアンフェタミン様弁別刺激作用を示さないが、0.3 mg/kg 以上の用量ではアンフェタミン様弁別刺激作用を有すると判断している。

5.6.1.4 サルを用いた弁別試験②(参考 CTD 4.2.3.7-06)

フルマゼニルと溶媒(10%エタノール/40%プロピレングリコール/50%生理食塩液)の弁別を獲得したアカゲザル(2 例)及びミダゾラムと生理食塩液の弁別を獲得したアカゲザル(2 例)を用いて薬物弁別試験が実施された。フルマゼニル弁別獲得サルに本薬 0.1、0.32 及び 1.0 mg/kg を漸増して単回皮下投与し、投与後 120 分まで 15 分ごとに般化試験40)が実施されたが、フルマゼニルに対する般化は認められなかった。また、ミダゾラム弁別獲得サルに本薬 1.0、3.2 及び 5.6 mg/kg を漸増して単回皮下投与し、投与後 120 分まで 15 分ごとに般化試験が実施されたが、ミダゾラムに対する般化は認められなかった。以上より申請者は、本薬はサルにおいて、フルマゼニル及びミダゾラム様弁別刺激作用を示さないと判断している。

5.6.1.5 ラットを用いた自己投与試験(参考 CTD 4.2.3.7-07)

コカイン塩酸塩の静脈内自己投与について訓練されたラット (SD、4 例/群)を用いて1時間静脈内自己投与試験を実施し、本薬又は陽性対照であるメチルフェニデート塩酸塩の強化効果が検討された。本薬 0.1、0.3 又は1.0 mg/kg/注入における平均自己投与回数は生理食塩液投与時と同程度であり、強化効果は認められなかった。なお、メチルフェニデート塩酸塩 (0.03、0.1 又は0.3 mg/kg/注入)では強化効果が認められた。以上より申請者は、本薬はラットにおいてコカイン塩酸塩と同様の強化効果を有さないと判断している。

5.6.1.6 サルを用いた自己投与試験(参考 CTD 4.2.3.7-08)

コカイン塩酸塩の静脈内自己投与について訓練されたアカゲザル (3 例)を用いて、1 時間静脈内自己投与試験を1日2回実施し、本薬の強化効果が検討された。本薬 0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg/注入における自己投与回数は 0.01mg/kg では生理食塩液と同程度であったが、0.03 mg/kg/注入以上では生理食塩液より高い自己投与回数を示した。以上より申請者は、本薬はサルにおいてコカイン塩酸塩と同様の強化効果を有すると判断している。

5.6.1.7 身体依存性評価 (参考 CTD 4.2.3.7-09)

本薬の身体依存性を評価するための独立した試験は実施されていないが、本薬の反復投与毒性試験に おいて、本薬において退薬症候(休薬時の一過性の体重減少及び摂餌量の減少)が認められなかったこ とから、本薬が身体依存性を有する可能性は低いものと申請者は判断している。

5.6.2 光安全性試験

本薬の光安全性試験は実施されていないが、d-アンフェタミンは $290\sim700~mm$ の波長で光吸収を有していないこと(Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Third Edition, 612-3)、本薬はd-アンフェタミン及び L-リシンがアミド結合した化合物であること、本剤の国内臨床試験 15 、海外臨床試験 16 及び海外製造販売後安全性情報 18 において光毒性を示唆する有害事象は認められなかったことを踏まえると、本薬の光安全性に特段の懸念はないと申請者は判断している。

⁴⁰⁾ 試験薬(フルマゼニル又はミダゾラム) 又は生理食塩液のレバーが弁別できる動物を用いて、本薬投与後にいずれかのレバーを押す 試験を実施し、試験薬のレバーを押した回数の総レバー押し回数に対する割合を検討した。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 生殖発生毒性について

機構は、ラットを用いた混合アンフェタミン塩³¹⁾の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験(参考 CTD 4.2.3.5-08)において、F1 出生児で発育遅延、行動への影響及び生殖能に対する影響が認められたことを踏まえ、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、混合アンフェタミン塩の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験において、F1 出生児で状態悪化に伴う死亡、出生率の低値、生後 4 日生存率の低値、離乳率の低値、発育の遅延、自発運動量の増加、着床数の減少及び F2 出産児数の低値が認められたことを説明した。また申請者は、妊娠ラットに d-アンフェタミン 0.5~2 mg/kg/日を妊娠 12 日から妊娠 15 日まで皮下投与したとき、F1 出生児で水迷路を用いた学習記憶検査においてゴールへの到達率が低下したこと、水迷路以外の手法を用いた他の学習記憶検査においても母動物への dl-アンフェタミン投与により F1 出生児にエラー数の増加が認められたことを説明した(National Toxicology Program - Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction, 2005)。さらに申請者は、出生率の低値及び発育遅延について、母動物の体重の低値及び摂餌量の低値等の状態悪化に起因した可能性が考えられるものの、交換哺育等の検討は行われていないことから、本薬が F1 出生児に対して直接影響を及ぼす可能性は否定できないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本薬を妊娠動物に投与したときに F1 出生児に認められた影響について、添付文書において適切に情報提供を行うことを説明した。

機構は、本剤による催奇形性が認められ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、妊娠マウスに d-アンフェタミン $50\sim100$ mg/kg/日を単回又は反復経口投与したとき、心室及び心房中隔欠損等の奇形が認められたが(Teratology 1968; 1:413-6、Teratology 1987; 35:27-34)、その用量は臨床最高用量(約 1.2 mg/kg)の 41 倍以上であったことを説明した。また申請者は、妊婦 1369 例を対象とした調査において、妊娠期間中に d-アンフェタミンを服用した妊婦の割合は異常児出産で 2.8%(13/458 例)、正常児出産で 1.1%(10/911 例)であり、出生児に異常が認められた妊婦では d-アンフェタミン服用者の割合が高かったという報告が認められたが(Br Med J 1971; 1:523-7)、母体の栄養状態、d-アンフェタミンの用量及び適応症等の背景情報が不足しており、d-アンフェタミンへの曝露による要因と結論付けるには十分ではないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本薬及び d-アンフェタミンの催奇形性のリスクは示唆されていないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤を妊婦に投与したときの出生児への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

5.R.2 がん原性について

機構は、本薬を用いたがん原性試験は実施されていないことを踏まえ、本薬のがん原性について説明 するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬を用いたがん原性試験は実施されていないものの、ラットを用いた本薬の反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-01、CTD 4.2.3.2-02)では臨床最高用量(70 mg/日)における曝露量を下回る血漿中リスデキサンフェタミンの曝露量で10%を超える体重増加抑制が認められたことから、本薬の臨床用量投与時のがん原性を適切に評価可能ながん原性試験を実施することは困難と考えたことを説明した。その上で申請者は、以下の点を踏まえると、本薬のがん原性を示唆する情報は得られていないと考えることを説明した。

- d-アンフェタミンのがん原性試験は実施されていないが、ラットを用いた dl-アンフェタミン硫酸塩のがん原性試験において、最大耐量(約 5 mg/kg/日)でもがん原性を示唆する所見は認められなかった (National Toxicology Program TR-387, 1991)。なお、当該試験における d-アンフェタミンの AUC_{0-24h} は、臨床最高用量における AUC_{0-24h} と比較して 0.1 倍(雄)及び 0.3 倍(雌)であったが、著しい体重増加抑制が認められたため、さらに高用量の d-アンフェタミンを投与することは困難と考える。
- ラットを用いた本薬及び d-アンフェタミン硫酸塩の 6 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-02) において、投与に起因した病理組織学的変化は認められず、また細胞増殖マーカーである Ki-67 を指標とした肝臓免疫組織学的評価で、肝細胞増殖活性に影響が認められなかった。
- 本剤の国内臨床試験 ¹⁵⁾及び海外臨床試験 ¹⁶⁾において、腫瘍関連の有害事象⁴¹⁾は国内長期投与試験 ¹⁴⁾ で 0.6%(1/162 例)、海外長期投与試験⁴²⁾で 0.2%(1/535 例)で認められたのみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、海外製造販売後安全性情報 ¹⁸⁾において報告された腫瘍関連の有害事象は 32 件(0.43 件/10 万人年、うち重篤 29 件)、このうち本剤との因果関係が否定されなかったのは 2 件であった。さらに、*d*-アンフェタミンを含むアンフェタミン製剤において、発がんとの関連は示唆されなかった(Cancer Res 1989; 49: 5736-47)。

なお申請者は、本薬のがん原性試験は実施されていないこと、dl-アンフェタミン硫酸塩のがん原性試験において検討された曝露量はヒトでの臨床最高用量における曝露量よりも低かったことについて、適切に情報提供を行うことを説明した。

機構は、本薬は d-アンフェタミン及び L-リシンがアミド結合した化合物であること、dl-アンフェタミン及び d-アンフェタミンの投与時にがん原性を示唆する情報は得られていないこと、ラットを用いた本薬及び d-アンフェタミンの 6 カ月間反復経口投与毒性試験において病理組織学的変化は認められていないことを踏まえると、現在得られている情報に基づいて本薬のがん原性に大きな懸念はないと判断することは可能と考える。なお機構は、本薬による発がん性については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

5.R.3 遺伝毒性について

機構は、本薬はS9 mix による代謝を受けないと考えられることを踏まえ、本薬の活性代謝物である d-アンフェタミンの遺伝毒性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬はアミノペプチダーゼにより速やかに活性代謝物である d-アンフェタミンへと代謝されることから、S9 mix に含まれる酵素による代謝を受けないと考えることを説明した上で、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験に基づいて d-アンフェタミンに曝露されたときの復帰突然変異及び染色体異常の誘発能について検討することはできないことを説明した。その上で申請者は、d-アンフェタミンは海外において長期間にわたる臨床使用実績があること、本薬及び d-アンフェタミンが催奇形性及びがん原性を有することを明確に示すデータはこれまでに得られていないこと (5.R.1 及び 5.R.2 参照)を踏まえると、現時点で d-アンフェタミンの遺伝毒性について大きな懸念はないと考えることを説明した。

⁴¹⁾ MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」に含まれる事象及び PT で子孫における発癌作用、発癌性に該当する事象

⁴²⁾ 海外長期投与試験(参考 CTD 5.3.5.2-04: NRP104.302 試験、参考 CTD 5.3.5.2-05: SPD489-306 試験)

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、外国人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験(CTD 5.3.1.1-01: NRP104.102 試験)の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.1.1-02: SPD489-123 試験)の成績が提出された。なお、以下では主な生物薬剤学試験成績のみを記載する。血漿中及び透析液中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミン濃度は LC-MS/MS(定量下限: リスデキサンフェタミン 1 及び 0.05 ng/mL、d-アンフェタミン 2 及び 0.1 ng/mL)を用いて測定された。

本剤の主な臨床試験では、市販予定製剤である $20 \, \mathrm{mg}$ カプセル及び $30 \, \mathrm{mg}$ カプセル並びに臨床試験用製剤である $50 \, \mathrm{mg}$ カプセル及び $70 \, \mathrm{mg}$ カプセルが使用されている。このうち、 $20 \, \mathrm{mg}$ カプセルと $30 \, \mathrm{mg}$ カプセル、 $50 \, \mathrm{mg}$ カプセルと $70 \, \mathrm{mg}$ カプセルの BE は溶出試験によって確認されている($20 \, \mathrm{Q}$ び $30 \, \mathrm{mg}$ カプセルと $50 \, \mathrm{Q}$ び $70 \, \mathrm{mg}$ カプセルの BE については $6.R.1 \, \mathrm{参照}$)。

6.1.1 食事の影響 (CTD5.3.1.1-01: NRP104.102 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 18 例)を対象に、本剤 70 mg カプセル 1 カプセルを絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比(食後/絶食下)とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.56 [0.47,0.66] 及び 0.94 [0.82,1.07]、血漿中 d-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比(食後/絶食下)とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.94 [0.90,0.99] 及び 0.98 [0.91,1.05] であった。なお、食後投与時に血漿中リスデキサンフェタミンの C_{max} が低値を示した理由について、食事中に含まれる小ペプチドが PEPT1 を介した本薬の輸送と競合した可能性があると申請者は考察している。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(CTD 5.3.3.1-01: SPD489-121 試験)、日本人小児 AD/HD 患者を対象とした国内第 II 相試験(CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験)、国内第 III 相試験(CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験)、国内第 III 相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)、国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験、CTD 5.3.5.2-08: A3231 試験)、外国人健康成人を対象としたマスバランスに関する試験(CTD 5.3.3.1-02: NRP104.106 試験)及び腎機能障害の影響に関する試験(CTD 5.3.3.3-01: SPD489-120 試験)の成績が提出された。また、参考資料として、外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.2-01: NRP104.103 試験)及び第 II 相試験(参考 CTD 5.3.5.1-02: NRP104.201 試験)、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験⁴³⁾並びに薬力学試験⁴⁴⁾の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験⁴⁵⁾の成績も提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。特に記載のない限り、薬物

⁴³⁾ 参考 CTD 5.3.3.4-01: SPD489-113 試験、参考 CTD 5.3.3.4-02: SPD503-115 試験、参考 CTD 5.3.3.4-03: SPD489-117 試験、参考 CTD 5.3.3.4-04: SPD489-122 試験

⁴⁴⁾ 参考 CTD 5.3.5.4-01: NRP104.A01 試験、参考 CTD 5.3.5.4-02: NRP104.A02 試験、参考 CTD 5.3.5.4-03: NRP104.A03 試験

⁴⁵⁾ CTD 5.3.2.2-01: V02000M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-02: V01553M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-03: V01624M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-04: V02001M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-05: V01371M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-06: V4308M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-07: V00635-SLI381-IIIG 試験、CTD 5.3.2.2-08: V4307M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-09: V5044M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-10: V01373M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-11: V01257M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-12: V4269M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-13: V02654M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-14: V01578M-SPD541 試験、参考 CTD 5.3.2.3-01: V01442M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.3-02: V01623M-SPD489 試験

動態パラメータのうち tmax は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に 3 H 標識体 (d-アンフェタミン硫酸塩) $1 \, \mu mol/L$ を添加し、平衡透析法により血漿タンパク への結合を評価したとき、血漿タンパク結合率は 16.2% であった (CTD 4.3-10: Biochem Pharmacol 1972; 21:1813-6)。

ヒト血液画分(全血、赤血球、溶血させた赤血球、赤血球膜、赤血球可溶性画分、末梢血単核細胞、多形核細胞及び血小板)、血漿並びに組織(肝臓、腎臓、小腸上部、小腸下部、大腸及び膵臓)ホモジネートに本薬 $1.7~\mu g/mL$ を添加し、 37° Cで 4 時間インキュベートしたとき、リスデキサンフェタミンは全血、赤血球、溶血させた赤血球、赤血球可溶性画分及び腎臓ホモジネートで速やかに消失し、d-アンフェタミンが生成した(CTD 5.3.2.2-02: V01553M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-03: V01624M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-11: V01257M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-12: V4269M-SPD489 試験)。

カルボキシエステラーゼ/アミダーゼ阻害剤、不可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤、可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、可逆的セリン/チオールプロテアーゼ阻害剤、アミノペプチダーゼ阻害剤及び金属キレート剤 40 を添加して、赤血球可溶性画分における本薬 $1.7~\mu g/m L$ の代謝への影響について検討したとき、リスデキサンフェタミンの加水分解は不可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤、アミノペプチダーゼ阻害剤及び金属キレート剤により阻害された。また、ヒト由来アミノペプチダーゼ B の発現系に本薬 $1.0~\mu g/m L$ を添加したとき、本薬はほとんど加水分解されなかった。不可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤として用いられた AEBSF について、高濃度ではアミノペプチダーゼも阻害するとされていること(CTD 4.3-14: J Parasitol 1997;83: 780-4)から、リスデキサンフェタミンは主にアミノペプチダーゼ B 以外のアミノペプチダーゼによって代謝されると申請者は考察している(参考 CTD 5.3.2.2-12: V4269M-SPD489 試験、参考 CTD 4.2.2.4-06)。

健康成人及び鎌状赤血球症患者の血液に本薬 1.7 μ g/mL を添加し、37 $^{\circ}$ Cで4時間インキュベートしたとき、リスデキサンフェタミンの加水分解活性は健康成人の血液と鎌状赤血球症患者の血液で同程度であった(CTD 5.3.2.2-04: V02001M-SPD489 試験)。

ヒト由来ジペプチジルペプチダーゼ IV、ヒト白血球由来カテプシン G 及びヒト白血球由来エラスターゼの発現系に本薬 1.0 μg/mL を添加したとき、本薬はいずれの酵素によっても加水分解されなかった (CTD 4.2.2.4-01)。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞に本薬 12.5 又は 125 ng/mL を添加し、37 $^{\circ}$ で 30 分間(ヒト肝ミクロソーム)又は4時間(ヒト肝細胞)インキュベートしたとき、肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれにおいても本薬は代謝されなかった(参考 CTD 5.3.2.2-10: V01373M-SPD489 試験)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 に対する特異的基質 $^{47)}$ を用いて、ヒト肝ミクロソームの各 CYP 分子種に対するリスデキサンフェタミン $(0.01\sim100~\mu mol/L)$ 及び d-アンフェタミン $^{48)}$ $(0.05\sim50~\mu mol/L)$ の阻害能を検討したとき、リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンはこれらの代謝酵素を阻害しなかった(CTD 5.3.2.2-05: V01371M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-06: V4308M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-07: V00635-SLI381-IIIG 試験)。

⁴⁶⁾ カルボキシエステラーゼ/アミダーゼ阻害剤: bis(4-nitrophenyl)-phosphate、不可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤: AEBSF、可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤: aprotinin、システインプロテアーゼ阻害剤: E-64、可逆的セリン/チオールプロテアーゼ阻害剤: leupeptin、アミノペプチダーゼ阻害剤: bestatin、金属キレート剤: EDTA

⁴⁷⁾ CYP1A2: フェナセチン、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: トルブタミド(リスデキサンフェタミン)、ジクロフェナク(*d-*アンフェタミン)、CYP2C19: *S*-Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン(リスデキサンフェタミン)、bufuralol(*d-*アンフェタミン)、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

⁴⁸⁾ d-アンフェタミンでは CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害能のみ検討した。

ヒト肝細胞に本薬 (1~100 μ mol/L) 又は d-アンフェタミン硫酸塩 (1~100 μ mol/L) を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 に対するリスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの誘導能を検討したとき、リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンはこれらの代謝酵素を誘導しなかった(CTD 5.3.2.2-08: V4307M-SPD489 試験)。

Caco-2 細胞単層膜に本薬 $10 \mu mol/L$ を添加したとき、PEPT1 の基質であるグリシルザルコシン存在下でリスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの輸送が阻害されたことから、本薬は PEPT1 の基質であると申請者は判断している(参考 CTD 5.3.2.3-01: V01442M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.3-02: V01623M-SPD489 試験)。

P-gp 発現 MDCK II 細胞に本薬($1\sim100~\mu mol/L$)又は d-アンフェタミン硫酸塩($1\sim100~\mu mol/L$)を添加したとき、リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンは P-gp の基質とならなかった。また、Caco-2 細胞単層膜に本薬($1\sim300~\mu mol/L$)又は d-アンフェタミン硫酸塩($1\sim300~\mu mol/L$)を添加し、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対する阻害能を検討したとき、リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンは P-gp を阻害しなかった(CTD 5.3.2.2-09: V5044M-SPD489 試験)。

MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞に d-アンフェタミン(0~600 μ mol/L)を添加したとき、アンフェタミンは MATE1 及び MATE2-K の基質(K_m はそれぞれ 14.1 及び 16.4 μ mol/L)であった(CTD 5.4-46: Drug Metab Dispos 2017; 45: 770-8)。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 若しくは NTCP を発現させた CHO 細胞、又は OATP2B1 発現 MDCK II 細胞に本薬 $(10 \, \text{又は } 100 \, \mu \text{mol/L})$ を添加したとき、リスデキサンフェタミンは これらのトランスポーターを阻害しなかった。また、PEPT1 又は PEPT2 を発現させた CHO 細胞に本薬 $(10 \sim 10000 \, \mu \text{mol/L})$ を添加し、PEPT1 及び PEPT2 を介したグリシルザルコシンの輸送に対する阻害能 を検討したとき、リスデキサンフェタミンはこれらのトランスポーターを阻害しなかった(参考 CTD 5.3.2.2-13: V02654M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-14: V01578M-SPD541 試験)。

BCRP、OCT1、OCT2 又は OCT3 発現 HEK293 細胞に d-アンフェタミン硫酸塩($0.1\sim1000~\mu mol/L$)を添加したとき、d-アンフェタミンはこれらのトランスポーターを阻害しなかった。また、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞に d-アンフェタミンを添加したとき、アンフェタミンはこれらのトランスポーターを阻害しなかった(CTD 4.3-19: Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13: 905-15、CTD 4.3-20: Neuropharmacol 2006; 50: 941-952、CTD 5.4-46: Drug Metab Dispos 2017; 45: 770-8)。

6.2.2 健康成人における検討

日本人又は外国人健康成人(薬物動態評価例数:日本人 12 例、外国人 15 例)を対象に、本剤 20 mg を単回経口投与、又は本剤 20、50 及び 70 mg を 1 日 1 回 5 日間ずつ漸増しながら反復経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。また、本剤 20 mg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの用量に対するリスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの尿中排泄量の割合(質量比)は、日本人でそれぞれ 0.25%及び 12.87%、外国人でそれぞれ 0.16%及び 11.46%であり、日本人と外国人の薬物動態に大きな差異は認められなかった(CTD 5.3.3.1-01: SPD489-121 試験)。

表 17 日本人又は外国人健康成人に本剤を単回又は反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

		評価	IJ	スデキ	サンフェタミ	ン	·	d-7	アンフェタミン	
		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
П	20 mg 単回	12	8.52 ± 2.63	1	$0.44 \pm 0.01^{b)}$	8.72 ± 3.11	21.14 ± 3.32	3	9.65 ± 1.48	276.51 ± 50.39
本	20 mg 反復	11	8.82 ± 2.44	1	$0.40 \pm 0.13^{b)}$	10.50 ± 2.69	25.80 ± 5.29	3	9.38 ± 1.88	335.84 ± 89.73
,	50 mg 反復	11	33.58 ± 10.19	1	0.46 ± 0.07	41.32 ± 10.52	66.12 ± 13.24	4	10.28 ± 2.10	889.48 ± 191.83
人	70 mg 反復	10	47.27 ± 19.94	1.5	0.51 ± 0.09	65.89 ± 23.09	92.07 ± 16.51	5	9.71 ± 1.41	1280.56 ± 290.06
/24	20 mg 単回	15	6.32 ± 2.21	1	$0.40 \pm 0.03^{c)}$	8.22 ± 6.89	15.79 ± 2.79	4	$10.11 \pm 1.96^{\text{d}}$	214.66 ± 31.86
外国	20 mg 反復	14	7.07 ± 2.96	1	$0.46 \pm 0.07^{e)}$	9.21 ± 3.30	20.76 ± 4.51	4.5	9.72 ± 1.49	291.78 ± 48.31
1	50 mg 反復	12	26.44 ± 8.84	1.5	0.50 ± 0.09	35.83 ± 13.04	56.86 ± 9.58	3.5	10.27 ± 1.92	793.24 ± 162.24
人	70 mg 反復	11	50.79 ± 23.07	1	0.53 ± 0.15	59.14 ± 23.68	79.20 ± 13.43	4	10.76 ± 1.65	1153.45 ± 241.44

平均值土標準偏差

外国人健康成人(薬物動態評価例数 6 例)を対象に、¹⁴C 標識体(本薬)70 mg を単回経口投与したとき、投与120 時間後までの尿中及び糞中に、投与放射能のそれぞれ96.4%及び0.3%未満が排泄された。また、投与48 時間後までに尿中に排泄された放射能の内訳は*d-アンフェタミン*(投与放射能の41.5%)、馬尿酸(投与放射能の24.8%)等であった(CTD 5.3.3.1-02: NRP104.106 試験)。

6.2.3 腎機能の影響 (CTD 5.3.3.3-01: SPD489-120 試験)

外国人腎機能正常被験者若しくは腎機能障害被験者⁴⁹⁾(薬物動態評価例数:各8例)を対象に本剤30 mgを単回経口投与、又は血液透析を要する末期腎不全被験者(薬物動態評価例数:各8例)を対象に血液透析開始4時間前又は血液透析終了1時間後に本剤30 mgを単回経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表18のとおりであり、腎機能障害被験者において d-アンフェタミンの AUC が高値を示す傾向が認められた。また、透析前に本剤が投与された末期腎不全被験者における、リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの投与4~8時間後の透析液中排泄率は、それぞれ用量の0.01及び3.30%以下であった。

表 18 外国人腎機能正常被験者、腎機能障害被験者又は血液透析被験者に本剤 30 mg を単回経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

			max 1 year 1 yea												
			リ	スデキサン	フェタミン				d-アンフュ	-タミン					
		C_{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC_{0-last}	$AUC_{0\infty}$	C_{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC _{0-last}	$AUC_{0\infty}$				
		(ng/mL)	(h) ^{a)}	(h)	(ng·h/mL)	(ng·h/mL)	(ng/mL)	(h) ^{a)}	(h)	(ng·h/mL)	(ng·h/mL)				
腎機能正常	被験者 ^{f)}	15.7 ± 3.3	1.0	0.5, 0.5 ^{b)}	17.5 ± 4.5	20.9, 26.5 ^{b)}	32.2 ± 5.3	3.5	12.1 ± 2.5	527.9 ± 69.9	597.9 ± 44.5				
軽度腎機能障	害被験者	16.0 ± 10.5	1.0	$0.5, 0.9^{b)}$	16.7 ± 12.6	14.1, 48.7 ^{b)}	35.1 ± 11.1	4	12.8 ± 2.0	577.1 ± 117.9	637.7 ± 123.8				
中等度腎機能	章害被験者	12.8 ± 3.7	1.0	$0.7 \pm 0.1^{c)}$	15.5 ± 5.9	$17.9 \pm 6.4^{\circ}$	27.5 ± 4.9	4	16.8 ± 5.2	610.6 ± 170.7	702.7 ± 182.9				
重度腎機能障	害被験者	13.9 ± 9.0	1.3	0.6 ± 0.2^{d}	19.2 ± 10	$28.6 \pm 6.4^{d)}$	28.4 ± 5.9	4	19.8 ± 1.9	779.5 ± 146.1	856.9 ± 161.5				
末期腎不全	透析前	60.7 ± 120.3	1.0	0.5, 0.9 ^{b)}	1244.3 ± 2768.9	22.0, 26.0 ^{b)}	25.5 ± 8.0	3	40.9 ± 16.3	741.8 ± 134.8	1065.9 ± 360.4				
被験者	透析後	37.7 ± 71	1.0	_e)	864.5 ± 2094.1	_e)	20.1 ± 3.3	4	38.2 ± 16.5	623.8 ± 102	1126.3 ± 437.9				
T 15 15 1 1 T 246		* (+1)V/ a (+1)m													

平均值土標準偏差、評価例数: 8 例/群

リスデキサンフェタミン: C_{max} : 11.7 ng/mL、 t_{max} : 1.0 h、 $t_{1/2}$: 算出されず、 AUC_{0-last} : 13.5 ng·h/mL、 $AUC_{0-\omega}$: 算出されず d-アンフェタミン: C_{max} : 29.5 ng/mL、 t_{max} : 4.0 h、 $t_{1/2}$: 11.3 h、 AUC_{0-last} : 431.1 ng·h/mL、 $AUC_{0-\omega}$: 526.0 ng·h/mL

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とオメプラゾール、グアンファシン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩との薬物相互作用試験 成績は表 19 及び表 20 のとおりであった。

a) 中央値、b) 3 例、c) 4 例、d) 14 例、e) 8 例

a) 中央値、b) 2 例 (個別値を記載)、c) 5 例、d) 4 例、e) 算出されず

f) 腎機能正常被験者として登録されたが eGFR が $83.2 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の被験者 1 例が認められた。 当該被験者における薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

⁴⁹⁾ 正常: eGFR 90 mL/min/1.73 m²以上、軽度障害: eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上 90 mL/min/1.73 m²未満、中等度障害: eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、高度障害: eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満

表 19 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

			217 11714 1 714 214 1171	2 T		
本剤の	併用薬(用法・用量)	評価	血漿中における測定対象	幾何平均値の比 ^{a)}	[90%信頼区間]	CTD
用法・用量	川川栄 (川仏 川重)	例数	血衆中における例定内象	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	CID
50 mg	オメプラゾール	24	リスデキサンフェタミン	0.99 [0.78, 1.24]	1.13 [1.00, 1.28]	参考CTD5.3.3.4-01:
単回	(40 mg 1 目 1 回)	24	d-アンフェタミン	0.99 [0.94, 1.03]	1.05 [1.00, 1.10]	SPD489-113 試験
50 mg	グアンファシン塩酸塩	41	リスデキサンフェタミン	1.06 [0.96, 1.16]	0.99 [0.92, 1.06]	参考CTD5.3.3.4-02:
単回	(4 mg 単回)	41	d-アンフェタミン	0.99 [0.97, 1.02]	1.02 [0.98, 1.06]	SPD503-115 試験
70 mg	ベンラファキシン塩酸塩	32	リスデキサンフェタミン	0.94 [0.75, 1.18]	1.01 [0.93, 1.10] b)	参考CTD5.3.3.4-03:
1日1回15日間	(225 mg 1 日 1 回 15 日間)	32	d-アンフェタミン	0.97 [0.82, 1.14]	0.95 [0.81, 1.12] ^{b)}	SPD489-117 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) AUC_{0-24h}

表 20 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の	併用薬(用法·用量)	評価	血漿中における	幾何平均値の比 🛚	[90%信頼区間]	CTD
用法・用量		例数	測定対象	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	CID
50 mg 単回	グアンファシン塩酸塩 (4 mg 単回)	41 グアンファシン		1.19 [1.07, 1.32]	1.07 [0.98, 1.16]	参考CTD 5.3.3.4-02: SPD503-115 試験
70 mg	ベンラファキシン塩酸塩		ベンラファキシン	1.10 [0.88, 1.38]	1.13 [0.88, 1.45] b)	参考CTD5.3.3.4-03:
1 日 1 回 15 日間	(225 mg 1 日 1 回 15 日間)	35	<i>O</i> -デスメチル ベンラファキシン	0.91 [0.78, 1.06]	0.83 [0.71, 0.96] b)	参与CID333.4405. SPD489-117試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) AUC_{0-24h}

6.2.5 薬物嗜好性試験 (CTD 5.3.5.4-03: NRP104.A03 試験)

DSM-IV-TR により中枢刺激薬乱用歴があると判断された外国人健康成人(薬力学評価例数 36 例)を対象に、プラセボ、d-アンフェタミン硫酸塩 $40~\rm mg$ 、ジエチルプロピオン塩酸塩 $200~\rm mg$ 並びに本剤 50、 $100~\rm D$ び $150~\rm mg$ を単回経口投与し、交叉比較法にて治験薬の乱用可能性を検討したとき、DRQ-S Liking スコア 50 の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量は 0.4 ± 1.2 、 4.9 ± 7.7 、 4.4 ± 6.2 、 2.4 ± 4.5 、 $2.6\pm3.5~\rm D$ び $6.5\pm8.2~\rm c$ あり、d-アンフェタミン硫酸塩 $40~\rm mg$ 、ジエチルプロピオン塩酸塩 $200~\rm mg$ 及び本剤 $150~\rm mg$ を投与したときにプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(p<0.01、薬剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる解析)。

6.2.6 患者における検討

外国人小児 AD/HD 患者(薬物動態評価例数: $6\sim9$ 歳: 7 例、 $10\sim12$ 歳: 11 例)を対象に、本剤 30、50 又は 70 mg を単回経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態 パラメータは表 21 のとおりであった(CTD 5.3.3.2-01: NRP104.103 試験)。

表 21 外国人小児 AD/HD 患者に本剤を単回経口投与したときの 血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

		評価	IJ	スデキー	サンフェタミ	ン	d-アンフェタミン				
年齢	用量	用量 例数	C_{max}	t _{max}	t _{1/2}	$AUC_{0-\infty}$	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	$AUC_{0-\infty}$	
		17500	(ng/mL)	(h) ^{a)}	(h)	(ng·h/mL)	(ng/mL)	(h) ^{a)}	(h)	(ng·h/mL)	
	30 mg	5	26.5 ± 2.95	1.0	0.61 ± 0.26	37.6 ± 6.6	61.0 ± 13.3	4.9	8.0 ± 1.2	916.3 ± 131.8	
6~9 歳	50 mg	6	55.9 ± 21.9	1.0	0.57 ± 0.24	72.4 ± 22.7	109 ± 19.3	3.5	8.0 ± 1.2	1634 ± 236.4	
	70 mg	6	112 ± 41.4	1.0	0.54 ± 0.24	137.2 ± 55.7	160 ± 21.4	2.5	7.8 ± 1.4	2370 ± 387.7	
	30 mg	11	19.8 ± 5.9	1.0	0.44 ± 0.12	23.5 ± 6.6	49.6 ± 4.8	3.0	9.3 ± 1.2	812.0 ± 98.7	
10~12 歳	50 mg	11	40.6 ± 18.8	1.0	0.62 ± 0.53	50.0 ± 16.0	84.8 ± 11.0	3.1	8.9 ± 0.8	1442 ± 226.3	
	70 mg	11	77.2 ± 32.3	1.0	0.50 ± 0.18	93.4 ± 42.2	120 ± 15.3	3.0	9.1 ± 1.1	2041 ± 343.2	

平均値±標準偏差

外国人小児 AD/HD 患者(薬物動態評価例数: 30 及び 50 mg/日群: 各 3 例、70 mg/日群: 8 例)を対象に、本剤 30、50 又は 70 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-12h} は用量比を超えて増加した(CTD 5.3.5.1-02: NRP104.201 試験)。

a) 中央値

⁵⁰⁾ DRQ-S を構成する 3 つのサブスケール (Liking、Disliking、Feeling) のうち、Liking について 1 (not at all) から 29 (an awful lot) の 29 段階で評価する尺度

表 22 外国人小児 AD/HD 患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

用量	評価例数	リスデキサンフェタミン			d-アンフェタミン		
		C_{max}	t _{max}	AUC_{0-12h}	C_{max}	t _{max}	AUC_{0-12h}
		(ng/mL)	(h) ^{a)}	(ng·h/mL)	(ng/mL)	(h) ^{a)}	(ng·h/mL)
30 mg	3	21.3 ± 16.0	2.0	42.24 ± 18.60	69.8 ± 33.6	4.5	547.27 ± 251.66
50 mg	3	14.9 ± 2.5	3.0	44.14 ± 12.76	88.6 ± 36.2	8.0	680.85 ± 235.23
70 mg	8	70.1 ± 60.4	2.0	141.44 ± 55.52	154.6 ± 31.4	4.5	1325.65 ± 285.83

平均值±標準偏差

a) 中央値

6.2.7 PPK 解析

日本人小児 AD/HD 患者を対象とした国内第 II 相試験(CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験)、国内第III 相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)及び国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験、CTD 5.3.5.2-08: A3231 試験)並びに外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.2-1: NRP104.103 試験)及び第 II 相試験(参考 CTD 5.3.5.1-02: NRP104.201 試験)から得られた本剤 30~70 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 d-アンフェタミン濃度データ(194 例、1365 点)を用いて PPK 解析が実施された。その結果、d-アンフェタミンの薬物動態は吸収ラグタイムのある一次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量として体重、年齢、性別、民族(日本人及び日本人以外)について検討した結果、CL/F に対して体重及び民族が、V/F に対して体重が統計学的に有意な共変量であった。さらに、推定した PPK パラメータを用い、A3221 試験及び A3223 試験における定常状態の Cmax 及び AUC0-24h を推定したところ、表 23 のとおりであった。なお、d-アンフェタミンのCL/F に対する共変量として民族が選択されたことについて、申請者は日本人小児患者に対する外国人小児患者の CL/F の母集団推定値の比は 1.26 倍であり、臨床的に意味のある差ではないと考えることを説明している(CTD 5.3.3.5-01: S-877489-CB-012-N 解析)。

表 23 A3221 試験及び A3223 試験における血漿中 d-アンフェタミンの薬物動態パラメータ推定値

用量		6~12 歳		13~17 歳		
	評価例数	C _{max} (ng/mL)	$AUC_{0-12h} (ng \cdot h/mL)$	評価例数	C _{max} (ng/mL)	$AUC_{0-12h}(ng \cdot h/mL)$
30 mg	16	66.7 [50.4, 99.6]	1028 [821.8, 1487]	5	47.7 [33.0, 54.4]	750.1 [518.3, 883.9]
50 mg	18	119 [82.8, 147)	1885 [1362, 2278]	5	77.3 [59.5, 89.6]	1310 [961.0, 1500]
70 mg	26	168 [94.3, 250]	2669 [1599, 3711]	9	118 [102, 129]	1953 [1563, 2144]

中央値「範囲〕

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 含量違い製剤間の BE について

機構は、本剤の市販予定製剤である本剤 20 及び 30 mg カプセルと、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)で用いられたのみで市販されない本剤 50 及び 70 mg カプセルの BE について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、含量違い BE ガイドラインを踏まえると、本剤 20 及び 30 mg カプセルと本剤 50 及び 70 mg カプセル であり、本来であれば、製剤間の BE を検証するためにはヒト BE 試験の実施が必要となるものの、①製剤間の BE 試験を実施する場合、投与量は最低でも 100 mg となり、本剤の臨床最高用量(70 mg)を上回るため、安全性上の懸念があったこと、②日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(CTD 5.3.3.1-01: SPD489-121 試験)及び外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.2-01: NRP104.103 試験)において各含量の製剤を単独で単回経口投与したとき、血漿中リスデキサンフェタミンの Cmax 及び AUC は用量比を上回って増加したものの(表 21 参照)、当該差異が製剤間の BA の差異に起因する可能性は否定できなかったことから、リスデキサンフェタミンの薬物動態に基づいた本剤 20 及び 30 mg カプセルと本剤 50 及び 70 mg カプセルの

BE のさらなる検討は実施しなかったことを説明した。その上で申請者は、以下の検討を行った結果、各製剤は切り替えて使用することは可能と考えることを説明した。

- 含量違い BE ガイドラインに規定された溶出試験において、本剤 30、50 及び 70 mg カプセルの溶出 挙動は同様であったこと、本剤 20 mg カプセルと 30 mg カプセル であり、 規格及び試験方法に設定した試験条件において溶出挙動は同様であったことから、本剤 20 及び 30 mg カプセルと本剤 50 及び 70 mg カプセルの溶出挙動は同様であると考えること。
- SPD489-121 試験及び NRP104.103 試験において、血漿中リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC は用量比を上回って増加する傾向が認められたものの、リスデキサンフェタミンは速やかに活性代謝物である d-アンフェタミンに代謝され、d-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加する傾向が認められたこと(表 21 参照)。
- 国内長期投与試験②(CTD 5.3.5.2-08: A3231 試験)において、投与 53 週時点で移行条件51)を満たした被験者を対象として、本剤 50 mg カプセルが投与されていた被験者では本剤 20 及び 30 mg カプセルを各 1 個、本剤 70 mg カプセルが投与されていた被験者では本剤 20 mg カプセルを 2 個及び本剤 30 mg カプセルを 1 個に切り替えた場合の有効性及び安全性について検討した。その結果、切替え前後における ADHD RS-IV(医師用)合計スコア⁵²⁾の製剤間差は表 24 のとおりであり、製剤の切替えによる有効性への大きな影響は認められなかったこと。また、切替え後に発現した有害事象は50 mg 投与時の鼻咽頭炎 1 例のみであり、製剤の切替えによる安全性上の懸念は示唆されなかったこと。

表 24 製剤切替え前後における ADHD RS-IV (医師用) 合計スコアの製剤間差 (m-ITT)

用量	量	53 週	57 週	切替え前後の差 [95%信頼区間]
50 r	ng	13.40 ± 10.21 (10)	$14.40 \pm 9.75 (10)$	-1.00 [-2.69, 0.69]
70 r	ng	7.50 ± 5.69 (4)	7.25 ± 6.08 (4)	0.25 [-0.55, 1.05]

平均值 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、以下のように考える。

本剤 20 及び 30 mg カプセルと本剤 50 及び 70 mg カプセルの BE 試験は実施されていないこと、SPD489-121 試験及び NRP104.103 試験では本薬の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加する傾向が示唆されておらず、製剤間の BA の差異に起因する可能性を否定できなかったことを踏まえると、現在提示されている薬物動態試験成績に基づいて本剤 20 及び 30 mg カプセルと本剤 50 及び 70 mg カプセルがBE であるという結論は得られていない。その上で、以下の点を踏まえると、各製剤間で認められたリスデキサンフェタミンの薬物動態の差異が臨床上大きな問題となる可能性は低い。

- 本剤 20 及び 30 mg カプセルと本剤 50 及び 70 mg カプセルの溶出挙動は同様であったこと。
- 各含量の製剤を単独で単回経口投与したとき、活性代謝物である *d-*アンフェタミンの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加する傾向が認められていること。
- A3231 試験において、本剤 50 及び 70 mg カプセルから本剤 20 及び 30 mg カプセルに切り替えた場合に有効性が大きく異なる傾向は示唆されておらず、安全性上の懸念も示されなかったこと。

なお、本剤 20、30、50 及び 70 mg カプセルで認められたリスデキサンフェタミンの薬物動態の差異 (6.2.2 及び 6.2.6 参照) については、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

⁵¹⁾ 投与 53 週時点で本剤 50 mg 又は 70 mg が投与されており、かつ投与 45 週以降で用量の増減をしていない被験者

⁵²⁾ 不注意及び多動性.衝動性の各サブスケールについてそれぞれ9項目、合計18項目で構成されたAD/HD評価スケールである。各項目に対して0点(ない、もしくはほとんどない)から3点(非常にしばしばある)までの4段階で評価する。

6.R.2 特殊集団における用量調節の必要性について

6.R.2.1 腎機能障害患者について

機構は、腎機能障害被験者における薬物動態試験(CTD 5.3.3.3-01: SPD489-120 試験)の成績を踏まえ、 腎機能障害患者における用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人健康成人を対象としたマスバランス試験(CTD5.3.3.1-02:NRP104.106試験)における投与120時間後までの投与放射能の尿中排泄率は96.4%であり、主に尿中には*d-アンフェタミン*が認められたことから、リスデキサンフェタミンは主に*d-アンフェ*タミンに代謝された後、腎排泄により消失することを説明した上で、腎機能障害患者における薬物動態について以下のように説明した。

• SPD489-120 試験において、軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者、重度腎機能障害被験者及び末期腎不全被験者における血漿中 d-アンフェタミンの $AUC_{0-\infty}$ を分散分析により腎機能正常被験者と比較したとき、それぞれ 1.05 倍、1.14 倍、1.41 倍及び 1.71 倍(透析前投与)並びに 1.78 倍(透析後投与)倍であり、腎機能正常被験者と比較して高値を示した(表 18)。SPD489-120 試験における血漿中 d-アンフェタミンの $AUC_{0-\infty}$ と腎機能の分布は図 1 のとおりであり、末期腎不全被験者における d-アンフェタミンの $AUC_{0-\infty}$ は 1 例で他の被験者と比較して高値を示したが、被験者背景と $AUC_{0-\infty}$ の間に一定の傾向は認められず、 $AUC_{0-\infty}$ にばらつきが認められた理由は不明であった。また、他の末期腎不全被験者の $AUC_{0-\infty}$ の分布は重度腎機能被験者と類似していた。

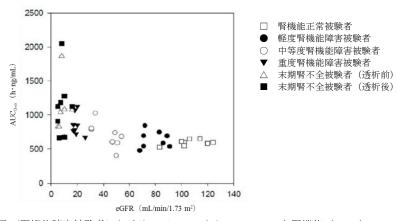


図1 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者における d-アンフェタミンの AUC_{0-∞}と腎機能 (eGFR)

• 血漿中リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC は腎機能正常被験者並びに軽度、中等度及び重度 腎機能障害被験者で大きく異ならなかったが、末期腎不全被験者では AUC_{0-last} が高値を示した(表 18)。末期腎不全被験者では1例の被験者のみ AUC_{0-last} が高値(8064.7 ng·h/mL)を示したが、被験 者背景及びアミノペプチダーゼによる本薬の加水分解活性に影響を与える可能性のある臨床検査 項目と血漿中リスデキサンフェタミン濃度に一定の傾向は認められず、当該被験者で AUC_{0-last} が高 値を示した理由は明確にはならなかった。他の末期腎不全被験者における血漿中リスデキサンフェ タミン濃度の推移は重度腎機能障害被験者と類似していたことから、末期腎不全被験者で薬物動態 プロファイルが本質的に異なる可能性は低いと考える。

その上で申請者は、腎機能障害患者における用量調節及び注意喚起の必要性について、以下のように 説明した。

開始用量について、外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.2-01: NRP104.103 試験)及び海外薬物嗜好性試験(参考 CTD 5.3.5.4-01: NRP104.A01 試験)において開始用量として本剤 50~70 mg から投与を開始したとき、有害事象の発現割合は、NRP104.103 試験では 50 mg/日群で 58.8%(10/17 例)、70 mg/日群で 88.2%(15/17 例)、NRP104.A01 試験では 70 mg

群で 25.0% (1/4 例) であった。これらの臨床試験における有害事象の発現割合は国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験) の投与開始 1 週以内で認められた有害事象の発現割合 (45.0~88.9%) の範囲内であり、高度又は重篤な有害事象も認められなかったことから、開始用量を本剤 30 mg と設定することによる安全性上の懸念はないと考える。

• 最高用量について、SPD489-120 試験における d-アンフェタミンの AUC を踏まえると、重度腎機能障害患者に本剤 50 mg/日を投与したときの AUC は、腎機能正常患者に本剤 70 mg/日を投与したときの AUC と同様と考えられることから、重度腎機能障害患者では最高用量を 50 mg/日とするよう、添付文書において注意喚起を行う。さらに、末期腎不全患者における薬物動態は重度腎機能障害患者と本質的に異ならないことを踏まえると、末期腎不全患者においても最高用量を 50 mg/日に設定することは可能と考えるが、SPD489-120 試験において薬物動態パラメータにばらつきが認められたことを踏まえ、末期腎不全患者においてはさらに減量を考慮するよう注意喚起を行う。

機構は、以上について了承するが、腎機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売 後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.2.2 肝機能障害患者について

機構は、NRP104.106 試験における投与 48 時間後までの総投与放射能及び *d-アンフェタミンの*尿中排 泄率はそれぞれ 96.4 及び 41.5% であったこと、肝代謝酵素によると考えられる *d-アンフェタミンの*代謝 物として主に馬尿酸が尿中に排泄されていることを踏まえ、肝機能障害患者における用量調節及び注意 喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NRP104.106 試験において投与 48 時間後までに尿中に馬尿酸(投与放射能の 24.8%)、安息香酸(投与放射能の 2.2%)が排泄されたこと、ヒト肝細胞に d-アンフェタミンを添加したとき、代謝物として馬尿酸及び安息香酸が認められたこと(CTD 4.3-12)から、d-アンフェタミンの一部は肝代謝を受ける可能性があることを説明した。その上で申請者は、リスデキサンフェタミンの d-アンフェタミンへの加水分解に肝代謝酵素は関与しないと考えられること(6.2.1 参照)、ヒトでの d-アンフェタミンの薬物動態において肝代謝の寄与が腎排泄よりも大きいことを示唆するデータは得られていないこと(6.R.3 参照)、海外における長期間の臨床使用実績の中で肝機能障害患者における薬物動態及び安全性への影響は報告されていないことを踏まえると、肝機能障害患者に対する本剤の投与について、特段の用量調節及び注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、肝機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.3 薬物動態学的相互作用について

機構は、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンが関与する薬物動態学的相互作用について説明した上で、他の薬剤と併用する場合の注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、リスデキサンフェタミンの薬物動態について、リスデキサンフェタミンは PEPT1 の基質であることから、経口投与時の吸収に PEPT1 が関与すると考えられること(参考 CTD 5.3.2.3-01: V01442M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.3-02: V01623M-SPD489 試験)、吸収後に主に血液中でアミノペプチダー

ゼにより速やかに *d-アンフェタミンへ*と代謝されること (CTD 5.3.2.2-02: V01553M-SPD489 試験、CTD 5.3.2.2-03: V01624M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-11: V01257M-SPD489 試験、参考 CTD 5.3.2.2-12: V4269M-SPD489 試験) を説明した。その上で申請者は、リスデキサンフェタミンにおいて薬物動態学的相互作用が認められる可能性について、以下のように説明した。

- PEPT1 を介した薬物相互作用が認められる可能性について、本薬を用いた検討は行っていない。しかしながら、PEPT1 の基質である β-ラクタム系抗生物質、ウベニメクス及びエナラプリルの臨床使用において、PEPT1 上の薬物相互作用に関連した安全性上の懸念は示唆されていないこと(J Pharm Pharmacol 2008: 60; 543-85、J Clin Pharmacol Ther 2004: 35; 61-5)を踏まえると、既存の薬物において PEPT1 上の薬物相互作用は臨床上大きな問題とはなっていない。したがって、本剤を他の PEPT1 の基質となる薬物と併用した場合でも、リスデキサンフェタミン及び PEPT1 の基質となる併用薬の吸収が大きく変動する可能性は低いと考える。
- アミノペプチダーゼを介した薬物相互作用が認められる可能性について、アミノペプチダーゼ阻害作用を有する本邦で承認されている薬剤としてウベニメクスとの併用がある。しかしながら、①アミノペプチダーゼは赤血球の可溶性画分に存在するが、ウベニメクスの赤血球への取込みは限定的であること(Drug Metab Dispos 1997; 25: 798-804)、②赤血球可溶性画分を用いた *in vitro* 試験でアミノペプチダーゼ阻害剤として用いられたウベニメクスがアミノペプチダーゼに対して阻害を示した濃度は $40.1~\mu g/mL$ であり($6.2.1~\delta m$)、ウベニメクス 30~m (臨床用量)を単回経口投与したときの C_{max} ($2.213~\mu g/mL$) と比べて高濃度であったことを踏まえると、ウベニメクスとの併用により本剤の薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考える。

次に申請者は、d-アンフェタミンの薬物動態について、主たる消失経路は尿中排泄であり(投与量の41.5%)、一部が主に脱アミノ化反応を経由して馬尿酸に変換されること(投与量の24.8%;参考CTD5.3.3.1-02: NRP104.106 試験)を説明した上で、d-アンフェタミンにおいて薬物動態学的相互作用が認められる可能性について、以下のように説明した。

- ヒトにおける d-アンフェタミンの脱アミノ化反応に関与する代謝酵素の検討はされていないが、本薬の主たる消失経路は、d-アンフェタミンの尿中排泄であること、複数の消失経路が存在することを踏まえると、脱アミノ化反応に関与する特定の代謝酵素との薬物動態学的相互作用が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、d-アンフェタミンは in vitro 試験において CYP2D6 により 4 位水酸化反応を受けて 4-ヒドロキシアンフェタミンに代謝されることが報告されているが (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 471-584)、NRP104.106 試験では尿中又は糞中に 4 位水酸化反応を経由した代謝物は認められなかったことから、CYP2D6 を介した薬物動態学的相互作用は臨床上大きな問題とならないと考える。
- *d-アンフェタミンは* MATE1 及び MATE2-K の基質であるとされているが (Drug Metab Dispos 2017: 45; 770-8)、本剤投与後の *d-アンフェタミンの*糸球体ろ過速度⁵³⁾に対する腎クリアランス⁵⁴⁾の比は 2.1 であり、尿中排泄における MATE の寄与は限定的であると考えられること、尿中排泄における MATE の寄与が大きいことが知られているメトホルミン及びセファレキシンにおいても、MATE 阻害剤 (シメチジン及び Pyrimethamine) 併用時の AUC の増加は 1.3~1.4 倍程度であること (Clin Pharmacol Ther 2013: 9; 52-63) を踏まえると、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤との併用によって、

⁵³⁾ 正常糸球体ろ過速度の下限値 (日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社) とヒト血漿に d-アンフェタミン硫酸塩 $1 \mu mol/L$ を添加したときのタンパク非結合率(83.8%) (Biochem Pharmacol 1972; 21: 1813-6) から算出した d-アンフェタミン糸球体ろ過速度 (75.4 mL/min)

⁵⁴⁾ 日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験(CTD 5.3.3.1-01: SPD489-121 試験)における、本剤 20 mg を単回経口投与したときの日本人健康成人での *d*-アンフェタミンの腎クリアランス平均値(158 mL/min)。

d-アンフェタミンの曝露量が大きな影響を受ける可能性は低いと考える。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低く、特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、本来であれば、ヒトにおけるリスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの代謝に関与する酵素等を特定し、薬物相互作用について十分な検討を行うべきであったと考えるが、リスデキサンフェタミンは CYP 等の肝代謝酵素の基質となる可能性は示唆されていないこと、本剤及び d-アンフェタミンは海外において一定の使用実績を有しているが、薬物動態学的相互作用に関する報告はないことを踏まえると、特段の注意喚起を行わないことは許容可能と考える。なお機構は、本剤と併用薬との相互作用については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.4 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤では「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 1 号)に基づくリスク評価が行われていないことを踏まえ、本剤投与時の QT/QTc 間隔延長リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の QT/QTc 間隔延長リスクについて、以下のように説明した。

- 本薬及び *d-アンフェタ*ミンは臨床最高用量 (70 mg/日) における血漿中濃度の 286 倍⁵⁵⁾及び 60 倍⁵⁶⁾ の濃度においても hERG 電流を抑制しなかった (参考 CTD 4.2.1.3-03)。また、イヌを用いた本薬の 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-04)の 8 mg/kg 群において 5.96%の QTc 間隔延長が認められたが、*in vivo* 無麻酔下イヌモデルにおける医薬品の QT 間隔延長評価の指標となる 10% (J Pharm Sci 2005; 99: 459-71)を下回ったことから、生物学的に意義のある変化ではないと考えられる。
- ・ 本剤の国内臨床試験 ¹⁵⁾における QTcF 間隔のカテゴリカル解析について、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験) では最終測定時点における絶対値及びベースラインからの変化量がそれぞれ 450 ms 及び 30 ms を超えた被験者は認められず、国内長期投与試験 ¹⁴⁾では 30 ms を超えた被験者は 1.2% (2/162 例) とわずかであった。また、海外臨床試験 ¹⁶⁾におけるカテゴリカル解析結果は表 25 のとおりであり、最終測定時点における QTcF 間隔の絶対値が 480 ms 以上の被験者は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms 以上を上回った被験者は 2 例で認められたものの、いずれの被験者においても QTcF 間隔の絶対値は 450 ms を下回っていた。

⁵⁵⁾ In vitro hERG 試験 (参考 CTD 4.2.1.3-03) において hERG 電流への影響が認められなかった本薬の最大濃度 (50 μg/mL) と外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.2-01: NRP104.103 試験) における、本剤 70 mg を単回経口投与したときの C_{max}の最大値 (175 ng/mL) から算出

⁵⁶⁾ In vitro hERG 試験 (参考 CTD 4.2.1.3-03) において hERG 電流への影響が認められなかった本薬の最大濃度 (15 μg/mL) と日本人小児 AD/HD 患者を対象とした国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験) 及び国内第III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01 試験: A3223 試験) における、本薬 70 mg/日を反復経口投与したときの血漿中 d-アンフェタミンの定常状態における C_{max} 推定値の最大値 (250 ng/mL) から算出

表 25 海外臨床試験における OTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

			第Ⅲ相試験 ^{a)}					
	プラセボ	7	本剤投与集団	1	本剤			
	投与集団	30 mg/∃	50 mg/ ∃	70 mg/∃	30∼70 mg/ ∃			
評価例数		149	147	147	151	527		
	>450	0	0	0	0	1 (0.2)		
QTcF 間隔の絶対値(ms)	>480	0	0	0	0	0		
	>500	0	0	0	0	0		
QTcF 間隔のベースラインか	>30	8 (5.4)	5 (3.4)	5 (3.4)	4 (2.6)	22 (4.2)		
QTcF 間隔のベースラインか >30 らの変化量 (ms) >60		0	0	2 (1.4)	0	0		

発現例数(発現割合(%))

- a) NRP104.301 試験及び SPD489-305 試験併合
- b) NRP104.302 試験及び SPD489-305 試験併合
- QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象57)の発現状況について、A3223 試験では認められず、国内長期投与試験では 1.2%(2/162 例、心電図 QT 延長 2 例)に認められた。また、海外第 Ⅲ相試験 ²⁸⁾ではプラセボ投与集団で 0.7%(1/149 例、心電図 QT 延長 1 例)、本剤 30 mg/日投与集団で 1.3%(2/149 例、心電図 QT 延長 2 例)、50 mg/日投与集団で 0.7%(1/151 例、心電図 QT 延長 1 例)、70 mg/日投与集団で 0.7%(1/151 例、心電図 QT 延長 1 例)、海外長期投与試験 ⁴²⁾では 1.5%(8/535 例、心電図 QT 延長 3 例、失神 5 例)に認められたが、いずれも軽度又は中程度の事象であった。海外製造販売後安全性情報 ¹⁸⁾で報告された QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は 83 件(1.1 件/10 万人年)であり、認められた主な事象は失神(64 件)、心電図 QT 延長(12件)であった。

以上を踏まえ申請者は、心血管系への影響については、本剤及び他の中枢刺激薬における交感神経刺激作用に関連すると考えられる突然死の報告(7.R.2.2 参照)も踏まえて注意喚起を行うことが適切と考えるものの、QT/QTc 間隔延長リスクについて添付文書で注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の非臨床試験及び臨床試験から QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用を示唆する成績は得られていないこと、d-アンフェタミンは海外において長期間にわたる臨床使用実績があることを踏まえると、臨床試験において詳細な心電図モニタリング等による催不整脈リスク評価が行われなかったことは許容可能であり、現時点で添付文書において QT/QTc 間隔リスクに関連する注意喚起を行う必要はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す臨床試験(国内第Ⅱ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験 1 試験、国内長期投与試験 2 試験、海外第Ⅰ相試験 4 試験)の成績が提出された。その他、参考資料として、海外臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績について記載する。

⁵⁷⁾ MedDRA PT で QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、トルサード ド ポアント、心室性頻脈、突然死、心突然死、心室細動、失神、てんかん、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長に該当する事象

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施 地域	試験名 CTD	相	対象	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
	NRP104.102 試験 5.3.1.1-01	I	健康成人	18	本薬 70 mg を空腹時若しくは高脂肪食摂取後又 は内容物を溶かして空腹時に経口投与	安全性 薬物動態
海外	SPD489-121 試験 5.3.3.1-01	I	健康成人	34	投与期1:プラセボ又は本剤20 mgを単回経口投与 与 投与期2:プラセボ、本剤20、50又は70 mgを1 日1回15日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	NRP104.106 試験 5.3.3.1-02	I	健康成人		¹⁴ C 標識体(本薬)70 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	SPD489-120 試験 5.3.3.3-01	I	腎機能正常被験者及び 腎機能障害被験者	40	本剤 30 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	A3221 試験 5.3.5.2-01	II	小児 AD/HD 患者	33	本剤 30~70 mg/日を適宜増減して 1 日 1 回 4 週間反復経口投与	有効性 安全性 薬物動態
国内	A3222 試験 5.3.5.2-02	長期 投与	小児 AD/HD 患者	30	本剤 30~70 mg/日を適宜増減して1日1回53週間反復経口投与	有効性 安全性 薬物動態
国内	A3223 試験 5.3.5.1-01	Ш	小児 AD/HD 患者	76	プラセボ、本剤 30、50 又は 70 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与	有効性 安全性 薬物動態
	A3231 試験 5.3.5.2-03 5.3.5.2-08	長期 投与	小児 AD/HD 患者	132	本剤 30~70 mg/日を適宜増減して1日1回53又は57週間反復経口投与	有効性 安全性 薬物動態

7.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01: SPD489-121 試験<20 年 月~ 月>)

日本人及び外国人健康成人(目標被験者数30例、日本人及び外国人各15例(プラセボ群3例、本剤群12例))を対象に、本剤を単回及び反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、6.2.2 参照)。

投与期 1 では、プラセボ又は本剤 $20 \, mg$ を空腹時に単回経口投与するとされた。また、投与期 2 では、プラセボ又は本剤 $20 \sim 70 \, mg$ (本剤 $20 \, mg$ から投与を開始し、5 日ごとに $20 \, mg$ 、 $50 \, mg$ 、 $70 \, mg$ と増量した)を空腹時に 1 日 1 回 15 日間経口投与すると設定された。

無作為化された 34 例 (プラセボ群 6 例、本剤群 28 例) 全例が安全性解析対象集団であった。中止例 は本剤群の 7 例であり、主な中止理由は有害事象 (4 例) 等であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群の33.3%(2/6例)/0%(0/6例)(日本人/外国人、以下同順)、本剤群の52.2%(12/23例)/41.9%(13/31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。

治験薬との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、投与期 1 では、プラセボ群の 0%(0/3 例)/0%(0/3 例)、本剤群の 33.3%(4/12 例)/6.3%(1/16 例)に認められ、主な事象は高揚状態(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 1 例/1 例)等であった。投与期 2 では、プラセボ群の 33.3%(1/3 例)/0%(0/3 例)、本剤群の 54.5%(6/11 例)/60.0%(9/15 例)に認められ、主な事象は頭痛(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 3 例/3 例)、動悸(プラセボ群 1 例/0 例、本剤群 2 例/1 例)、不安(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 1 例/3 例)、浮動性めまい(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 2 例/1 例)、食欲減退(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 1 例/2 例)、不眠症(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 0 例/3 例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に意義のある異常⁵⁸⁾として、収縮期血圧の低下 (プラセボ群 1 例/1 例、本剤群 3 例/6 例)及び上昇(プラセボ群 1 例/0 例、本剤群 4 例/3 例)、拡張期

⁵⁸⁾ 収縮期血圧:100 mmHg 未満又は140 mmHg 超 拡張期血圧:60 mmHg 未満又は90 mmHg 超 脈拍数:50 回/分以下又は100 回/分以上

血圧の低下(プラセボ群 2 例/2 例、本剤群 5 例/7 例)及び上昇(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 2 例/1 例)、脈拍数の減少(プラセボ群 0 例/1 例、本剤群 1 例/4 例)及び増加(プラセボ群 0 例/0 例、本剤群 4 例/5 例)が認められた。心電図について、本剤 50 mg を投与中の外国人 1 例で軽度の非特異的 T 波変化が認められ、治験薬と因果関係ありと判断され、10 日目に投与中止となった。

以上より申請者は、日本人及び外国人健康成人に本剤 20~70 mg を単回及び反復経口投与したときの 安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

DSM-IV-TR により AD/HD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の患者(目標被験者数 30 例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、6.2.7 参照)。

用法・用量は、本剤 30~70 mg/日(本剤 30 mg/日から投与を開始し、被験者の状態に応じて1週間に20 mg/日ずつ、70 mg/日を超えない範囲で適宜増減59)を1日1回4週間経口投与する(治療期)と設定された。試験期間は、1~4週間のスクリーニング期、4週間の治療期及び1週間の事後観察期の3期(計6~9週間)で構成された。なお、本剤の継続投与を希望する患者は、事後観察の後、国内長期投与試験①(CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験)に移行可能とされた。

総投与症例 33 例全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与開始後に有効性評価が行われなかった 1 例を除いた 32 例が有効性解析対象集団の m-ITT 集団であった。中止例は 3 例であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

安全性解析対象集団における最終用量は $30 \,\mathrm{mg}/\mathrm{H}\,$ が 18.2%(6/33 例)、 $50 \,\mathrm{mg}/\mathrm{H}\,$ が 27.3%(9/33 例)、 $70 \,\mathrm{mg}/\mathrm{H}\,$ が 54.5%(18/33 例)であった。

有効性評価項目である、ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアの推移は表 27 のとおりであった。

表 27 ADHD-RS-IV(图	医師用)	合計スコアの推移	(m-ITT、OC)
	評価	測定値	ベースライン
	例数	例是個	からの変化量
ベースライン	32	37.8 ± 7.0	ı
1 週時	31	24.9 ± 9.2	-12.5 ± 7.8
2 週時	30	17.3 ± 9.3	-20.0 ± 8.7
3 週時	30	13.7 ± 9.6	-23.5 ± 8.5
4 週時	30	10.9 ± 8.6	-26.4 ± 8.2
最終評価時 (LOCF)	32	12.5 ± 11.0	-25.2 ± 9.4

平均値±標準偏差

有害事象(臨床検査値異常を含む)は84.8%(28/33例)に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

⁵⁹⁾ 以下の増量・減量規定に基づいて用量が選択された。

[・]被験者の安全性について特に問題がないと医師が判断した場合は、現在の用量から 20 mg/日増量する。増量が困難と判断した場合は、現在の用量を継続することも可とする。

[・]血圧又は脈拍数が以下の基準を満たした場合は、その時点の用量から 20 mg/日減量する。

⁻ 血圧が高血圧の基準(収縮期血圧、拡張期血圧(以下同順)について、6~8歳(130 mmHg 以上、80 mmHg 以上)、9~11歳(135 mmHg 以上、80 mmHg 以上)、12~15歳男性(140 mmHg 以上、85 mmHg 以上)、12~15歳女性(135 mmHg 以上、80 mmHg 以上)、15~18歳(140 mmHg 以上、85 mmHg 以上))を満たした場合

⁻ 脈拍数が 15 歳未満では 160 回/分以上、15 歳以上では 110 回/分以上の場合

^{・30} mg/日投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任(分担)医師が判断した場合は、投与を中止する。

^{・50~70} mg/日投与時に、被験者の安全性に問題があると医師が判断した場合は、現在の用量から 20 mg/日減量する。

本剤との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81.8%(27/33例)に認め られ、主な事象は食欲減退(26例)、頭痛(11例)、悪心(10例)、体重減少(9例)、不眠症(6例)、 初期不眠症(5例)、嘔吐(5例)、腹痛(5例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に意義のある変動60)として、拡張期血圧の低下 1 例及び上昇 2 例、脈拍数の増加 8 例が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所 見は認められなかった。

以上より申請者は、小児 AD/HD 患者に本剤 30~70 mg を投与したときの安全性に大きな問題はなく、 有効性も示唆されたと考えることを説明した。

7.3 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験<20■ 年 月~20■ 年 月~20 年 月>)

DSM-5 により AD/HD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の患者(目標被験者数 76 例、各群 19 例)を 対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間 比較試験が実施された(薬物動態については、6.2.7参照)

用法・用量は、プラセボ又は本剤 30、50 若しくは 70 mg/日(本剤 30 mg/日から投与を開始し、1 週間 ごとに 20 mg/日ずつ 30、50 又は 70 mg/日まで増量した)を 1 日 1 回 4 週間経口投与すると設定された (二重盲検期)。試験期間は、1~4週間のスクリーニング期、4週間の治療期(二重盲検期)、1週間 の治療期(単盲検期)及び1週間の後観察期の4期(計7~10週間)で構成された。なお、本剤の継続 投与を希望する患者は、単盲検期の後、国内長期投与試験②(CTD 5.3.5.2-08: A3231 試験)に移行可能 とされた。

無作為化症例 76 例(プラセボ群 19 例、本剤 30 mg/日群 19 例、50 mg/日群 18 例、70 mg/日群 20 例; 以下同順)の全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の m-ITT 集団であった。中止例は 5 例 (0 例、1 例、1 例、3 例) であり、主な中止理由は有害事象(3 例;0 例、0 例、1 例、2 例) 等であっ た。

主要評価項目である、m-ITT 集団における投与 4 週時の ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベース ラインからの変化量は表 28 のとおりであり、本剤各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(いずれの群もp<0.0001、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースライン値(40点未満/40点以上)及び年齢(6歳以上10歳未満/10 歳以上 13 歳未満/13 歳以上 18 歳未満)を共変量とした MMRM(誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析) 61)。

⁶⁰⁾ ベースラインからの変動幅が血圧は 5 mmHg 以上、脈拍数は 5 回/分以上で、かつ下記の基準を満たした場合

収縮期血圧の低下:6~9歳は82 mmHg 未満、10~17歳は90 mmHg 未満

収縮期血圧の上昇: $6\sim8$ 歳は 130~mmHg 以上、 $9\sim14$ 歳は 135~mmHg 以上、 $15\sim17$ 歳は 140~mmHg 以上

拡張期血圧の低下:55 mmHg以下

拡張期血圧の上昇:6~14歳は80 mmHg 以上、15~17歳は85 mmHg 以上

脈拍数の減少:6~8 歳は60回/分未満、9~15歳は50回/分未満、16~17歳は40回/分未満

脈拍数の増加:100回/分以上

⁶¹⁾ プラセボ群と本剤各用量群との対比較における検定の多重性は、本剤 70 mg/日群とプラセボ群との対比較、及び本剤 50 mg/日群と プラセボ群との対比較を第1仮説族、本剤30 mg/日群とプラセボ群との対比較を第2仮説族とした Serial Gatekeeping 法(第1仮説 族における2つの群間比較をそれぞれ両側有意水準0.05で行い、共に有意であった場合に限り、第2仮説族における群間比較を両 側有意水準 0.05 で行う) により調整した。

表 28 投与 4 週時の ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT、MMRM)

投与群	測知	定値	ベースライン	プラセボ群との比較 り		
1文子杆	ベースライン	投与4週時	からの変化量 ^{a,b)}	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}	
プラセボ群	$37.95 \pm 7.40 (19)$	34.68 ± 10.73 (19)	-2.78 ± 2.25	-	-	
本剤 30 mg/日群	38.05 ± 6.74 (19)	19.78 ± 9.74 (18)	-16.38 ± 2.24	-13.61 [-19.80, -7.42]	< 0.0001	
本剤 50 mg/日群	37.06 ± 6.94 (18)	17.41 ± 9.04 (17)	-18.10 ± 2.35	-15.32 [-21.65, -9.00]	< 0.0001	
本剤 70 mg/日群	37.15 ± 7.80 (20)	20.47 ± 13.15 (17)	-16.47 ± 2.29	-13.69 [-19.98, -7.40]	< 0.0001	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- a) 調整平均值±標準誤差
- b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコア (40 点未満/40 点以上) 及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満/10 歳以上 13 歳未満/13 歳以上 18 歳未満) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析
- c) プラセボ群と本剤各用量群との対比較における検定の多重性は、本剤 70 mg/日群とプラセボ群との対比較、及び本剤 50 mg/日群とプラセボ群との対比較を第 1 仮説族、本剤 30 mg/日群とプラセボ群との対比較を第 2 仮説族とした Serial Gatekeeping 法 (第 1 仮説族における 2 つの群間比較をそれぞれ両側有意水準 0.05 で行い、共に有意であった場合に限り、第 2 仮説族における群間比較を両側有意水準 0.05 で行う) により調整

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 42.1% (8/19 例)、本剤 $30 \,\mathrm{mg}/日群の <math>68.4\%$ (13/19 例)、 $50 \,\mathrm{mg}/日群の <math>100.0\%$ (18/18 例)、 $70 \,\mathrm{mg}/日群の <math>70.0\%$ (14/20 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。

治験薬との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、プラセボ群の0%(0/19例)、本剤30 mg/日群の68.4%(13/19例)、50 mg/日群の100.0%(18/18例)、70 mg/日群の65.0%(13/20例)(以下同順)に認められ、主な事象は食欲減退(0例、8例、14例、11例)、初期不眠症(0例、2例、5例、5例、5例)、頭痛(0例、2例、6例、1例)、腹痛(0例、1例、1例、2例)、不眠症(0例、0例、3例、1例)、体重減少(0例、1例、2例、1例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に意義のある変動 ⁶⁰⁾として、収縮期血圧の低下 (0 例、0 例、2 例、2 例)、拡張期血圧の低下 (3 例、1 例、2 例、1 例)、脈拍数の増加 (0 例、1 例、4 例、2 例)が認められた。また心電図について、異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、6歳以上 18歳未満の AD/HD 患者において、本剤 30~70 mg/日の有効性が示され、 安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.4 長期投与試験

7.4.1 国内長期投与試験① (CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験 < 20 年 ■ 月 ~ 20 年 ■ 月 ~ 20 年 ■ 月 >)

DSM-IV-TR により AD/HD と診断され、国内第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.2-01: A3221 試験)を完了した 6 歳以上 18 歳未満の患者(目標被験者数 30 例)を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、6.2.7 参照)。

用法・用量は、本剤 $30\sim70\,\mathrm{mg}$ (本剤 $30\,\mathrm{mg}/\mathrm{H}$ から投与を開始し、被験者の状態に応じて 1 週間に $20\,\mathrm{mg}/\mathrm{H}$ ずつ、 $70\,\mathrm{mg}/\mathrm{H}$ を超えない範囲で適宜増減62) を $1\,\mathrm{H}$ 1 回 $53\,\mathrm{J}$ 週間経口投与すると設定された。

⁶²⁾ 以下の増量・減量規定に基づいて本剤 30~70 mg/目の範囲で用量が選択された。

[・]CGI-I が軽度改善以下であり、被験者の安全性について特に問題がなく、増量可能と医師が判断した場合は、現在の用量から 20 mg/日増量する。

[・]CGI-I が中等度改善以上であり、被験者の安全性について特に問題がなく、増量可能と治験責任(分担)医師が判断した場合は、現在の用量から 20 mg/日増量することも可とする。

[・]血圧又は脈拍数が以下の基準に該当した場合は、その時点の用量から 20 mg/日減量する。

⁻ 血圧が高血圧の基準(収縮期血圧、拡張期血圧(以下同順)について、6~8歳(130 mmHg 以上、80 mmHg 以上)、9~11歳(135 mmHg 以上、80 mmHg 以上)12~15歳男性(140 mmHg 以上、85 mmHg 以上)12~15歳女性(135 mmHg 以上、80 mmHg 以上)、15~18歳(140 mmHg 以上、85 mmHg 以上))に該当する場合

⁻ 脈拍数が 15 歳未満では 160 回/分以上、15 歳以上では 110 回/分以上の場合

[・]本剤 30 mg/日投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任(分担) 医師が判断した場合は、投与を中止する。

[・]本剤 50~70 mg/日投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任(分担) 医師が判断した場合は、現在の用量から 20 mg/日減量する。

総投与症例 30 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の m-ITT 集団であった。中止例は 8 例であり、主な中止理由は有害事象(4 例)、同意撤回(2 例)等であった。

安全性解析対象集団における最頻用量は 30 mg/日 が 23.3% (7/30 例)、50 mg/日 が 43.3% (13/30 例)、70 mg/日 が 33.3% (10/30 例) であった。

有効性評価項目である、ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアの推移は表 29 のとおりであった。

表 29 ADHD-RS-IV	(医師用) 台語	計入コチの推移(r	n-ITT、OC)
	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	30	27.6 ± 11.6	-
1 週時	30	16.3 ± 9.2	-11.3 ± 7.8
2 週時	30	12.7 ± 8.5	-15.0 ± 10.1
5 週時	29	13.0 ± 8.7	-15.0 ± 11.4
29 週時	26	12.0 ± 9.7	-16.2 ± 10.8
41 週時	22	12.7 ± 10.0	-16.6 ± 12.1
53 週時	22	13.0 ± 9.1	-16.4 ± 12.8
最終評価時(LOCF)	30	13.3 ± 8.5	-14.3 ± 12.0

表 29 ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアの推移 (m-ITT、OC)

有害事象(臨床検査値異常を含む)は100.0%(30/30例)に認められたが、死亡は認められなかった。 その他の重篤な有害事象は1例(虫垂炎)に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

本剤との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86.7%(26/30例)に認められ、主な事象は食欲減退(20例)、体重減少(11例)、頭痛(6例)、腹痛(4例)、体位性めまい(4例)、初期不眠症(4例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に意義のある変動 ⁶⁰⁾として、収縮期血圧の低下 1 例、拡張期血圧の低下 2 例、脈拍数の増加 8 例が認められた。また、心電図について、異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、小児 AD/HD 患者に本剤 30~70 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

7.4.2 国内長期投与試験② (CTD 5.3.5.2-08: A3231 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)の4週間の投与を完了した患者(以下、「継続例」)及び DSM-5 により AD/HD と診断された6歳以上18歳未満の患者(以下、「新規例」:目標被験者数170例⁶³⁾)を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、6.2.7参照)。

用法・用量は、本剤 $30\sim70\,\mathrm{mg}$ (本剤 $30\,\mathrm{mg}/\mathrm{H}$ から投与を開始し、被験者の状態に応じて 1 週間に $20\,\mathrm{mg}/\mathrm{H}$ ずつ、 $70\,\mathrm{mg}/\mathrm{H}$ を超えない範囲で適宜増減 62))を $1\,\mathrm{H}$ 1 回 $53\,\mathrm{J}$ 週間(切替え治療期64)に移行する場合は $57\,\mathrm{J}$ 週間)経口投与すると設定された。

総投与症例 132 例(継続例(プラセボ/本剤) 19 例、継続例(本剤/本剤) 50 例、新規例 63 例、以下同順)全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の m-ITT 集団であった。中止例は 28 例(6

平均值±標準偏差

^{63) 1} 年間投与例が国内長期投与試験① (CTD 5.3.5.2-02: A3222 試験) の完了例と合わせて 100 例確保できると判断した時点で新規登録 を終了した。

⁶⁴⁾ 治験実施計画書第 4 版改訂 (20 年 月 目 日)後、投与 53 週時点で、本剤 50 mg/日又は 70 mg/日を投与されており、かつ投与 46 週以降で用量の増減をしていない被験者は、切替え治療期に移行して、下記のとおり製剤の切替えを行い、さらに 1 日 1 回 4 週間経口投与することと設定された(投与 53 週までは、全用量で 1 日 1 回 1 カプセルの経口投与)。なお、切替え治療期の用量増減は不可と設定された。

[・]本剤 50 mg/目投与中の被験者: 20 mg カプセル及び 30 mg カプセル各 1 個への切替え

[・]本剤 70 mg/日投与中の被験者: 20 mg カプセル 2 個及び 30 mg カプセル 1 個への切替え

例、10 例、12 例)であり、主な中止理由は有害事象(12 例; 2 例、5 例、5 例)、中止の申入れ(7 例; 1 例、2 例、4 例)、効果不十分(4 例; 1 例、1 例、2 例)等であった。

安全性解析対象集団における最頻用量は本剤 $30 \,\mathrm{mg}/\mathrm{H}\,$ が 25.8%(34/132 例)、 $50 \,\mathrm{mg}/\mathrm{H}\,$ が 40.2%(53/132 例)、 $70 \,\mathrm{mg}/\mathrm{H}\,$ が 34.1%(45/132 例)であった。

有効性評価項目である、ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアの推移は表 30 のとおりであった。

	Д 30 MDHD RO 17 (Дарили) на из 17 (Ульцэ (m 111), ОС)									
		総統	新規例 ♡							
	プラセボ/本剤集団 a)		本剤/本剤	集団 b)	利规则					
	測定値	ベースライン	測定値	ベースライン	測定値	ベースライン				
	別人臣	からの変化量	以た世	からの変化量	以た他	からの変化量				
ベースライン	34.84 ± 10.76 (19)	•	29.78 ± 10.88 (50)	-	31.35 ± 8.04 (63)	ı				
1 週時	29.79 ± 8.32 (19)	-5.05 ± 6.37	23.10 ± 10.57 (50)	-6.68 ± 7.88	20.37 ± 10.05 (63)	-10.98 ± 10.14				
2 週時	26.63 ± 9.41 (19)	-8.21 ± 7.15	$18.86 \pm 10.09 (50)$	-10.92 ± 10.10	18.10 ± 9.94 (62)	-13.31 ± 10.18				
5 週時	23.76 ± 10.21 (17)	-11.24 ± 10.46	15.92 ± 10.12 (48)	-14.00 ± 10.58	12.67 ± 9.06 (61)	-18.77 ± 10.11				
29 週時	$18.80 \pm 10.01 (15)$	-16.67 ± 12.15	13.77 ± 9.97 (43)	-16.12 ± 11.18	$10.40 \pm 9.17 (55)$	-21.07 ± 8.85				
41 週時	16.47 ± 8.16 (15)	-19.00 ± 10.51	14.75 ± 9.89 (40)	-15.88 ± 11.36	$8.67 \pm 8.00 (51)$	-23.20 ± 7.75				
53 週時	15.23 ± 7.72 (13)	-20.23 ± 11.14	14.80 ± 10.78 (40)	-15.83 ± 11.75	8.49 ± 7.37 (51)	-23.31 ± 7.05				
最終評価時 (LOCF)	18.63 ± 9.31 (19)	-16.21 ± 11.22	$15.00 \pm 10.13 (50)$	-14.78 ± 11.49	10.40 ± 8.66 (63)	-20.95 ± 8.75				

表 30 ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアの推移 (m-ITT、OC)

平均值 ± 標準偏差 (評価例数)

- a) A3223 試験でプラセボ群に割り付けられ、A3231 試験では本剤を投与された集団
- b) A3223 試験で本剤 30、50 又は 70 mg/日群に割り付けられ、A3231 試験で引き続き本剤を投与された集団
- c) A3231 試験で新規登録され本剤を投与された集団

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、継続例のプラセボ/本剤集団の100%(19/19例)、継続例の本剤/本剤集団の100%(50/50例)、新規例の96.8%(61/63例)に認められた。

本剤との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87.9%(116/132例)に認められ、主な事象は食欲減退(97例)、初期不眠症(50例)、体重減少(29例)、頭痛(14例)、頻脈(7例)、腹痛(7例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に意義のある変動 ⁶⁰⁾として、収縮期血圧の低下 (継続例のプラセボ/本剤集団 0 例、継続例の本剤/本剤集団 2 例、新規例 1 例、以下同順)、拡張期血圧の低下 (0 例、5 例、3 例)及び上昇 (2 例、1 例、0 例)、脈拍数の増加 (6 例、13 例、16 例)が認められた。また、心電図について、異常所見として心電図 QT 延長 (2 例)が認められた。

以上より申請者は、小児 AD/HD 患者に本剤 30~70 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験における教師による AD/HD 症状の評価について

機構は、小児 AD/HD 患者での治療目的は、患者の学校等における行動や社会活動の改善であることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)における学校等での AD/HD 症状の評価について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医師が保護者等の代諾者及び教師から家庭及び学校での症状を聞き取った上で、被験者の症状を医師が総合的に評価することは可能と考えたことから、A3223 試験では ADHD-RS-IV (学校用) 合計スコア等の教師が評価する有効性評価項目を設定していなかったことを説明した。その上で申請者は、保護者等の代諾者を経由して教師から学校生活等での AD/HD 症状を適切に収集できるよう、ADHD-RS-IV (学校用) の全 18 項目を中心に構成されたチェックシートを参考資材として治験実施施設に配付

した結果、98.7%(75/76 例)の被験者においてチェックシート又は ADHD-RS-IV(学校用)の記入フォームを用いて学校生活等での AD/HD 症状に関する情報収集が行われたこと、チェックシート又は ADHD-RS-IV(学校用)の記入フォームを用いなかった 1 例についても、代諾者が教師と直接面会し ADHD-RS-IV(学校用)の評価に必要な学校生活の情報を得ていたことを説明した。なお申請者は、当該資材又は ADHD-RS-IV(学校用)の記入フォームを用いて情報収集が行われた患者のうち、74.7%(56/75 例)では書面により情報収集を行っていたが、25.3%(19/75 例)では教師との面会又は電話により口頭で学校生活の情報収集を行っていたことを説明した。

以上より申請者は、A3223 試験では、すべての被験者で教師による学校生活での AD/HD 症状評価も加味した上で、医師による AD/HD 症状評価が行われていたことから、ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアに基づき、学校生活等での AD/HD 症状に対する有効性について一定の検討は行われたものと考えることを説明した。なお申請者は、機構からの指摘も踏まえ、本剤の ADHD-RS-IV (学校用) 等を用いた教師による有効性評価結果を収集するための特定使用成績調査を実施し、学校生活における日本人患者の AD/HD 症状に対する有効性について製造販売後にさらなる検討を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

小児 AD/HD 患者における治療目的は社会生活の場である学校等での AD/HD 症状の改善であり、医師による症状評価に加えて、教師による学校生活での AD/HD 症状に対する評価を適切に実施する必要がある。A3223 試験では学校生活での AD/HD 症状に対する教師評価を体系的に収集する体制がすべての被験者で整えられていたとはいえないこと、教師評価の結果を書面で収集した被験者でも最終的には医師が AD/HD 症状評価を行っていたことを踏まえると、学校生活での AD/HD 症状を十分に反映した評価が行われたとはいえず、本来であれば A3223 試験において ADHD-RS-IV (学校用) 合計スコア等による教師評価を全例で体系的に収集すべきであった。

しかしながら、A3223 試験では学校生活での AD/HD 症状についても把握可能となるよう一定の配慮を行った上で試験が実施されており、教師評価の結果も加味して医師による評価が行われていたことを考慮すると、日本人 AD/HD 患者においても本剤により学校生活での AD/HD 症状の一定の改善は期待できる。なお、今後の小児 AD/HD 患者を対象とした医薬品開発では、学校生活での AD/HD 症状に対する有効性評価を体系的に実施すべきであり、本剤についても特定使用成績調査において引き続き検討する必要がある。

7.R.1.2 本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

A3223 試験における投与 4 週時の ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は表 31 のとおりであり、年齢が 13 歳以上の患者において本剤のいずれの用量群でもプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められ、海外第Ⅲ相試験 ²⁸⁾においても同様の傾向が認められた。しかしながら、国内外臨床試験ともに本剤群ではプラセボ群と比較して ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアが減少していることを踏まえると、本剤の有効性は期待できる。

表 31 A3223 試験における背景因子別の投与 4 週時の

ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT、MMRM)

	ADID-RO-IV (区間川) 自由ハーノック・ハノコマル・ワックに重 (II-III、MINIKI)										
				ベースライン	からの変化量 ^{a)}		プラセボ群	との群間差 [95%	信頼区間] a)		
-	背景因子		プラセボ群	本剤群			本剤群				
			ノノビが時	30 mg/∃	50 mg/ ⊟	70 mg/ ⊟	30 mg/ ∃	50 mg/ ⊟	70 mg/ ⊟		
	12 告	未満	-2.98 ± 2.56	-18.31 ± 2.63	-20.44 ± 2.76	-18.65 ± 2.71	-15.33	-17.46	-15.67		
年齢	13 /永	八八回	(16)	(14)	(13)	(13)	[-22.65, -8.01]	[-24.98, -9.94]	[-23.16, -8.18]		
中国中	12 告	以上	-6.78 ± 3.58	-10.49 ± 3.34	-12.33 ± 3.79	-12.54 ± 3.45	-3.71	-5.56	-5.76		
	13 ///		(3)	(4)	(4)	(4)	[-15.09, 7.67]	[-17.84, 6.72]	[-17.19, 5.67]		
	甲	性	-2.66 ± 2.62	-16.24 ± 2.54	-20.07 ± 2.84	-16.54 ± 2.51	-13.59	-17.41	-13.88		
性別	77	江	(16)	(15)	(13)	(15)	[-20.72, -6.46]	[-24.86, -9.97]	[-21.05, -6.72]		
17771	+	Mt:	-4.32 ± 4.66	-17.74 ± 5.26	-9.05 ± 4.34	-20, -15 (2)	-13.42	-4.73	-10.32		
	女性		(3)	(3)	(4)		[-30.32, 3.48]	[-19.84, 10.38]	[-30.40, 9.77]		
	<32.75 kg		-1.77 ± 3.05	-17.02 ± 3.53	-17.39 ± 3.34	-19.66 ± 3.54	-15.25	-15.62	-17.89		
体重			(11)	(7)	(9)	(8)	[-24.57, -5.94]	[-24.52, -6.72]	[-27.01, -8.78]		
件里	>22	75 kg	-4.83 ± 3.38	-16.70 ± 2.85	-20.75 ± 3.53	-14.03 ± 3.21	-11.88	-15.92	-9.20		
	≧32.75 kg		(8)	(11)	(8)	(9)	[-20.96, -2.79]	[-25.61, -6.23]	[-18.37, -0.02]		
ベース・	ライン	<36	-2.65 ± 2.27	-15.41 ± 2.21	-12.29 ± 2.10	-18.87 ± 2.10	-12.76	-9.64	-16.23		
ADHD-		\J0	(8)	(8)	(9)	(9)	[-19.26, -6.26]	[-16.04, -3.24]	[-22.58, -9.87]		
合計ス		≧36	-2.37 ± 3.57	-16.68 ± 3.75	-23.80 ± 4.43	-14.01 ± 4.29	-14.31	-21.43	-11.64		
口印入	(1)	≡30	(11)	(10)	(8)	(8)	[-24.23, -4.38]	[-32.23, -10.64]	[-22.28, -1.00]		
)担/	計型	-3.63 ± 3.20	-18.52 ± 4.10	-18.64 ± 3.37	-16.86 ± 3.70	-14.89	-15.01	-13.23		
	126	1.77	(14)	(9)	(12)	(10)	[-24.79, -4.99]	[-24.06, -5.97]	[-22.65, -3.82]		
AD/HD	不注音	優勢型	-0.80 ± 3.59	-14.03 ± 2.29	-14.53 ± 3.08	-14.52 ± 2.51	-13.24	-13.73	-13.72		
病型	八八工。尼	逐为"王	(3)	(9)	(5)	(7)	[-20.89, -5.58]	[-21.99, -5.47]	[-21.60, -5.84]		
		衝動性 対型	-6, 6 (2)	- (0)	- (0)	- (0)	-	-	-		

調整平均值 ± 標準誤差 (評価例数)

なお、A3223 試験では多動性-衝動性優勢型の患者がほとんど組み入れられなかったため有効性への影響は明確にはならなかったが、海外第III相試験の多動性-衝動性優勢型における ADHD-RS-IV (医師用)合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値 \pm 標準誤差 (評価例数))は、プラセボ群で-16.95 ±6.65 (3例)、本剤 30 mg/日群で -23.52 ± 5.88 (4例)、50 mg/日群で -29.49 ± 5.77 (4例)、70 mg/日群で -25.04 ± 6.79 (3例)であり、いずれも本剤群はプラセボ群と比較して ADHD-RS-IV (医師用)合計スコアが減少しており、他の病型と同程度の改善が認められることを踏まえると、AD/HD の病型が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低い。

以上より、背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響は大きくない。

機構は、AD/HD の主たる併存障害である反抗挑戦性障害の有無が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A3223 試験では反抗挑戦性障害を有する被験者は1例のみであったこと、海外第Ⅲ相試験において、反抗挑戦性障害の有無別の最終評価時のADHD-RS-IV(医師用)合計スコアのベースラインからの変化量は表32のとおりであり、少数例での検討結果ではあるものの、本剤群ではプラセボ群と比較してADHD-RS-IV(医師用)合計スコアが減少していたことを踏まえると、反抗挑戦性障害の患者においても有効性は期待できると考えることを説明した。

表 32 海外第Ⅲ相試験における反抗挑戦性障害の有無別の

ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

		ADID-RO-IV (区時川) 目前バーアの ・ バットマル・ラの変化量 (IAS、LOCI)								
	反抗挑戦性 障害の併存		ベースライン	からの変化量。	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}					
		プラセボ群	本剤群			本剤群				
	早古 リガオ	ノノビか群	30 mg/ ⊟	50 mg/ ⊟	70 mg/ ⊟	30 mg/∃	50 mg/ ∃	70 mg/ ∃		
Ī	あり	-11.25 ± 4.29	-34.66 ± 5.00	-20.38 ± 4.34	-23.33 ± 4.94	-23.41	-9.13	-12.08		
L	<i>W</i>) 'Y	(8)	(6)	(8)	(6)	[-36.99, -9.83]	[-21.80, 3.53]	[-25.62, 1.45]		
	なし	-9.52 ± 1.02	-19.54 ± 1.02	-22.43 ± 1.04	-23.58 ± 1.01	-10.02	-12.91	-14.06		
		(140)	(139)	(135)	(142)	[-12.86, -7.19]	[-15.76, -10.06]	[-16.88, -11.25]		

調整平均值±標準誤差(評価例数)

a) 投与群を固定効果、ベースラインの ADHD-RS-IV の合計スコアを共変量とした共分散分析モデルによる解析

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコア (40 点未満/40 点以上) 及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満/10 歳以上 13 歳未満/13 歳以上 18 歳未満) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

機構は、本剤の有効性に対する前治療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、A3223 試験及び海外第III相試験における最終評価時の ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアのベースラインからの変化量について、前治療薬の種類別の解析結果は表 33 のとおりであり、前治療薬の有無及び種類にかかわらず、本剤群ではプラセボ群と比較して ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアが減少していたことから、前治療薬の種類が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 33 A3223 試験及び海外第Ⅲ相試験における前治療薬の種類別の ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量

		ベースライン	からの変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] *)					
前治療薬	プラセボ群		本剤群			本剤群			
	ノノビが群	30 mg/∃	50 mg/ ∃	70 mg/ ∃	30 mg/∃	50 mg/ ∃	70 mg/∃		
国内第III相試験 (m-IIT、MMRM)									
中枢刺激薬 🗈	0.66 ± 4.42	-11.79 ± 4.60	-18.33 ± 3.40	-25.15 ± 3.74	-12.45	-18.99	-25.81		
下枢机放架	(4)	(4)	(6)	(5)	[-25.62, 0.73]	[-31.12, -6.85]	[-38.38, -13.24]		
中枢刺激薬	-3.00 ± 5.54	-6.60 ± 5.02	- (0)	- (0)	-3.60				
以外	(2)	(2)	- (0)		[-35.02, 27.83]	-	-		
なし	-3.88 ± 2.65	-18.84 ± 2.72	-18.41 ± 2.87	-13.03 ± 2.63	-14.96	-14.53	-9.15		
なし	(13)	(12)	(11)	(12)	[-22.54, -7.38]	[-22.15, -6.92]	[-16.55, -1.74]		
海外第Ⅲ相試験	(FAS、LOCF)								
中枢刺激薬 🖔	-8.84 ± 1.41	-18.90 ± 1.36	-21.67 ± 1.46	-22.06 ± 1.41	-10.06	-12.83	-13.22		
中枢刺激架 "	(67)	(72)	(62)	(67)	[-13.92, -6.21]	[-16.83, -8.83]	[-17.15, -9.28]		
中枢刺激薬	-11.73 ± 2.24	-15.88 ± 2.32	-21.58 ± 2.46	-20.43 ± 2.27	-4.16	-9.85	-8.70		
以外	(29)	(27)	(24)	(28)	[-10.57, 2.26]	[-16.45, -3.25]	[-15.04, -2.37]		
なし	-10.08 ± 1.45	-21.52 ± 1.57	-23.26 ± 1.46	-24.97 ± 1.44	-11.44	-13.18	-14.88		
/4 C	(77)	(65)	(75)	(78)	[-15.64, -7.24]	[-17.22, -9.14]	[-18.92, -10.85]		

調整平均值 ± 標準誤差 (評価例数)

機構は、以下のように考える。

青少年期(13歳以上)の患者では、国内外臨床試験において一貫してプラセボ群と本剤群の群間差が縮小する傾向が認められていること、一般に中枢刺激薬の乱用・依存性は青少年期以降に問題となりやすいことを踏まえると、青少年期の患者の有効性については、臨床現場に十分に情報提供する必要がある。その他の背景因子については、現在提示された試験成績からは、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低い。なお、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については、製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

なお機構は、その他の本剤の有効性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.2 本剤の安全性について

7.R.2.1 乱用・依存性及び適正使用について

7.R.2.1.1 乱用・依存性について

機構は、本剤が覚せい剤である *d-アンフェタミンのプロドラッグであることを踏まえ、本剤投与による乱用・依存性のリスクについて説明するよう申請者に求めた。*

申請者は、以下のように説明した。

• マウス、ラット及びサルを用いた依存性試験を踏まえると、本剤は精神依存性を有する可能性がある (5.6.1 参照)。海外で実施された薬物嗜好性試験 (CTD 5.3.5.4-03: NRP104.A03 試験) では、本剤 150 mg を投与したとき、d-アンフェタミン 40 mg と同様の薬物嗜好性が得られたこと (6.2.5 参照)、

a) 国内第Ⅲ相試験: 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの ADHD-RS-IV の日本語版 (医師用)の合計スコア (40点未満/40点以上)及び年齢を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured (6歳以上 13歳未満)、unstructured (13歳以上 18歳未満))による解析

海外第Ⅲ相試験: 投与群を固定効果、ベースラインの ADHD-RS-IV の合計スコアを共変量とした共分散分析モデルによる解析

b) メチルフェニデート、デキサメチルフェニデート

本剤の活性本体はd-アンフェタミンであることを踏まえると、本剤が乱用・依存性のリスクを有する可能性は否定できない。

- 国内外臨床試験における乱用・依存性関連の有害事象⁶⁵⁾の発現状況について、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験) 及び国内長期投与試験 ¹⁴⁾では認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験 ²⁸⁾のプラセボ群で過量投与(1例)、海外長期投与試験 ⁴²⁾で偶発過量投与及び企図的製品誤用(各 1 例)が認められたものの、いずれも軽度の事象であった。
- 国内外臨床試験において、離脱症候群関連の有害事象のは認められなかった。A3223 試験の治療期の二重盲検期終了後1週間の単盲検期における有害事象の発現割合はプラセボ群で26.3%(5/19例)、本剤30 mg/日群で11.1%(2/18例)、50 mg/日群で17.6%(3/17例)、70 mg/日群で11.8%(2/17例)であり、複数例に発現した事象は鼻咽頭炎のみであった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象として、本剤50 mg/日群の1例で頭痛が認められたが、事象の重症度は軽度であった。さらに、後観察期における有害事象の発現状況について、A3223 試験では事象は認められず、国内長期投与試験では3.8%(6/157例)に認められたが、複数例に発現した事象は鼻咽頭炎及びインフルエンザであった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は頭痛(1例)のみであり、事象の重症度は軽度であった。
- 海外製造販売後安全性情報 ¹⁸⁾において報告された乱用・依存性関連の有害事象及び離脱症候群関連の有害事象の報告状況は表 34 のとおりであり、成人では薬物違法流用が多く報告されたが、小児では社会的行為障害が多く報告された。

表 34 海外製造販売後安全性情報における乱用・依存性関連の有害事象及び離脱症候群関連の有害事象の報告状況

54 1两/1 秋起秋儿区久上压旧秋	ечету Франции и		.v 11 🗆 🕶 🖘			· * 11 🎞 🕶 *	NAN THE PLAN
	全体	小	児	成人		不明	
	主件	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
乱用・依存性関連の有害事象	1408 (18.78)	45	358	71	541	33	360
主な事象							
薬物違法流用	267 (3.56)	1	46	2	134	3	81
過量投与	247 (3.30)	4	35	4	116	4	84
社会的行為障害	213 (2.84)	5	156	1	23	0	28
企図的製品誤用	145 (1.93)	1	24	4	76	3	37
企図的過量投与	130 (1.73)	16	18	9	68	1	18
薬物使用障害	129 (1.72)	5	11	34	27	18	34
偶発的過量投与	102 (1.36)	5	41	0	28	1	27
薬物スクリーニング陽性	65 (0.87)	1	12	0	31	0	21
薬物耐性	42 (0.56)	0	6	0	19	0	17
離脱症候群関連の有害事象	200 (2.67)	17	33	39	76	9	26
主な事象							
離脱症候群	124 (1.65)	14	14	26	49	8	13
リバウンド効果	43 (0.57)	0	18	0	14	0	11
薬剤離脱症候群	29 (0.39)	2	1	12	11	1	2
10 th // // / / / / / / / / / / / / / / /	•	•	•		•		•

報告件数(報告率(件/10万人年))

• 本剤長期投与時の耐性形成の可能性について、国内長期投与試験では効果不十分による投与中止が 5 例で認められたが、3 例はベースラインからの ADHD-RS-IV 合計スコアが変動が乏しく、本剤に よる症状安定化は達成されていなかったこと、残りの 2 例は残遺した AD/HD 症状の改善が得られ なかったことにより中止されていた。増量に伴い認めた改善が長期投与により低下する傾向は認められなかった。また、投与 4 週以降 57 週までの 1 カ月毎の平均用量は 51.1~55.4 mg/日であり、大きな変動は認められなかった。以上より、本剤の長期投与による明らかな耐性形成は示唆されていないと考える。

⁶⁵⁾ MedDRA SMO「薬物乱用および依存(広域)」に含まれる事象

⁶⁶⁾ MedDRA SMQ「薬物離脱(広域)」に含まれる事象

- 1年を超えて長期間にわたり本剤を使用した場合に依存性が形成されるリスクについて、本剤を用いた体系的な検討は行われていない。しかしながら、アンフェタミン製剤を含めた中枢刺激薬において以下のような報告があることから、小児 AD/HD 患者を対象として、定期的に休薬を行った上で患者の状態を慎重に観察しながら投与することにより、長期投与時の乱用・依存性リスクが大幅に高くなることはないと考える。
 - ① 小児 AD/HD 患者(調査開始時点で 4~12 歳)147 例に中枢刺激薬を青少年期に平均40.2 カ月間(患者の80%にメチルフェニデート、3%に d-アンフェタミン、20%にペモリンを投与)及び若年成人期に平均26.6 カ月間(患者の22%に中枢刺激薬を投与)投与したとき、対照(マッチングされた健康小児73例)と比較して物質依存及び不正乱用の傾向を持った患者が増加する傾向は認められなかった。また中枢刺激薬の使用期間とこれらのリスクは相関しなかった(Pediatrics 2003;111:97-109)。
 - ② 小児 AD/HD 患者 (調査開始時点で 6~17 歳) 82 例に中枢刺激薬を平均 6 年間投与したとき、中枢刺激薬による治療がなかった AD/HD 患者 30 例と比較してアルコール、薬物及びニコチンの乱用リスクは増加しなかった (Am J Psychiatry 2008; 165: 597-603)。
 - ③ 小児 AD/HD 患者を対象に観察を行ったとき、薬物治療群(674 例、97%が中枢刺激薬であるメチルフェニデート又はアンフェタミンを投与)では非薬物治療群(360 例)と比較して物質乱用リスクは増加しなかった(Pediatrics 2003; 111: 179-85)。

機構は、本剤の乱用・依存性のリスクについて、他の中枢刺激薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、AD/HD 治療に用いられる中枢刺激薬の乱用・依存性リスクについて、比較された報告は以下のとおりであり、メチルフェニデートや混合アンフェタミン塩 ³¹⁾の即放性製剤では目的外使用が多く報告されているものの、本邦で上市されているメチルフェニデート徐放性製剤と比較して本剤で明確なリスクがあるとの報告はないことを説明した。

- ・ 米国の 18~49 歳を対象とした AD/HD 治療に用いられる中枢刺激薬の医療目的外使用の割合を調査した報告において、10万処方当たりの医療目的外使用は、本剤で 0.13、メチルフェニデート徐放性製剤で 0.19、メチルフェニデート即放性製剤で 1.62、混合アンフェタミン塩即放性製剤で 1.61、混合アンフェタミン塩徐放性製剤で 0.62 であった (J Atten Disord 2015: 19: 630-40)。
- 2009 年~2012 年の米国の 14~90 歳の物質使用障害患者 147816 例を対象とした医療目的外使用の報告において、10 万処方当たりの医療目的外使用は、本剤で 1.26、メチルフェニデート徐放性製剤で 0.89、メチルフェニデート即放性製剤で 4.68、混合アンフェタミン塩徐放性製剤で 3.18、混合アンフェタミン塩即放性製剤で 4.92 であった(J Atten Disord 2015; 19: 275-83)。
- 2007年~2011年の米国の医療目的外使用と転売を調査した報告において、10万人当たりの医療目的外使用及び転売は、アンフェタミン徐放性製剤⁶⁷⁾で 0.084~0.204及び 0.019~0.065、メチルフェニデート徐放性製剤で 0.144~0.194及び 0.010~0.039であった(J Addict Dis 2013; 32: 26-38)。

以上を踏まえ申請者は、小児 AD/HD 患者に対して定期的に休薬を行った上で、依存性形成の可能性について慎重に検討しながら本剤を使用する限りにおいては、本剤の乱用・依存性リスクが安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

_

⁶⁷⁾ 混合アンフェタミン塩徐放性製剤を含む

7.R.2.1.2 本剤の適正使用について

機構は、本邦においてはアンフェタミン類の乱用が他の依存性を有する薬物と比較して多く、社会的な問題となっていること⁶⁸⁾を踏まえると、*d*-アンフェタミンのプロドラッグである本剤の医療目的外使用が懸念されることから、本剤の製造販売後の適正使用のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の適正使用のための方策について、以下のように説明した。

- 本剤の投与は、AD/HD の診断・治療に精通し、本剤の乱用・依存性リスクを十分に管理できる医師・医療機関・調剤責任者のいる薬局等のもとで行う必要があると考える。したがって、AD/HD の診断・治療を専門とする医師を対象として、本剤の適正使用及び薬物依存について教育を行った上で、医師及び当該医師が所属する医療機関の登録を行う。また、本剤を調剤する薬局等の調剤責任者に対しても教育を行い、当該調剤責任者が所属する薬局等を登録した上で、登録された医師による処方に対してのみ調剤を行うこととする。
- 本剤の不適正な入手を防止するため、本剤を使用する患者に関する情報及び処方情報の登録を必須とした上で、登録済みの可能性のある患者が別の医療機関を受診した場合は、受診した患者の登録の有無を医師が確認し、登録済みでない場合は新規登録した後処方することとする。また、登録済みの場合は不適正使用ではないと認められたときのみ処方することとし、不適正使用の可能性があると判断した患者に対しては処方を行わず、不適正使用の疑いがある旨を登録した上で以降の処方を暫定的に不可とする。また、確実に AD/HD の症状を有することを確認した上で処方が行われるよう、AD/HD の症状についての情報を患者及び家族以外の第三者から収集することを必須とし、その情報源(通知表、連絡帳、母子健康手帳等)を登録することとする。さらに、患者及び保護者の物質乱用歴を登録する。
- 有識者からなる第三者委員会を設置し、登録医師及び調剤責任者の適切性、異動等の情報、患者登録の実施状況及び本剤の各医療機関における流通量を確認し、適切に実施されていない場合は第三者委員会にて登録取消の要否を含めて対応を検討し、必要に応じて製造販売業者、販売業者に対し調査及び適切な対策実施の指示を行う。
- 添付文書に警告欄を設定し、上記の流通管理及び患者登録が必要であることについて、注意喚起を 行う。さらに、患者及び保護者の乱用歴を処方開始前に確認を行い診療録に記載すること、診察時 に服薬状況及び AD/HD 症状を必ず確認し、飲み忘れによる残薬等がある場合は処方数を減らす等 の適切な対応を行うよう医療従事者向け情報提供資材において情報提供を行う。
- 本剤が *d-アンフェ*タミンのプロドラッグであること及び留意点(他者に譲渡しないこと等)について分かりやすく記載した保護者・患者向け情報提供資材を作成し、保護者・患者が十分な説明を受けられるよう配慮する。

機構は、以下のように考える。

本剤が d-アンフェタミンのプロドラッグであること、中枢刺激薬乱用歴のある外国人成人を対象とした NRP104.A03 試験において、本剤 150 mg と d-アンフェタミン即放性製剤 40 mg は同程度の薬物嗜好性を示したことから、本剤を大量に服用した場合には d-アンフェタミンと同程度の乱用・依存性リスクを示す可能性があるものの、本剤を長期間服用した場合の依存性形成のリスクについて、他の AD/HD 治療薬と比較してどの程度上回る可能性があるのか明らかではない。しかしながら、本剤及びアンフェ

⁶⁸⁾ 厚生労働省: 現在の薬物乱用の状況. http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/torikumi/

タミン製剤は海外において長期間にわたる臨床使用実績を有しており、小児 AD/HD 患者を対象として 定期的に休薬を行い、依存性形成の可能性について慎重に検討しながら本剤を使用する限りにおいては、 本剤による乱用・依存性が臨床的に大きな問題となる可能性は高くない。なお、定期的な休薬と患者観 察の必要性について添付文書で十分に注意喚起を行った上で、日本人患者に対して本剤を長期間投与し たときの乱用・依存性リスク及び耐性形成の可能性について、製造販売後に引き続き情報収集する必要 がある。

他方、本邦では覚せい剤、スマートドラッグ等の乱用が諸外国と比較しても多いとされており、過去にもメチルフェニデート即放性製剤の不適正使用が社会問題化した経緯がある。AD/HD は客観的な症状・指標に基づいた診断が困難な疾患であることを踏まえると、目的外使用のために本剤の不正入手が試みられる可能性は否定できない。したがって、本剤の不適正使用、目的外使用のリスクを低減するためには、少なくとも申請者が提案しているような流通管理体制を構築した上で、実際の処方状況、不正使用・不正流通の状況を確認し、必要に応じて追加の方策等も迅速に検討することが必須である。さらに、物質乱用歴のある患者については禁忌に設定すべきと考える。なお、不適正使用、目的外使用のリスク低減のための流通管理策の内容の十分性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.2 心血管系への影響について

機構は、本薬の代謝物である d-アンフェタミンがノルアドレナリン及びドパミンの放出促進及び再取 込み阻害作用を有すること (3.R.1 参照) を踏まえ、本剤投与による血圧及び脈拍数への影響について説 明するよう申請者に求めた。

申請者は、A3223 試験における血圧(収縮期及び拡張期)及び脈拍数の変化量は表 35 のとおりであり、本剤群において拡張期血圧及び脈拍数が増加する傾向が認められたこと、国内長期投与試験 ¹⁴において変化量が増大する傾向は認められなかったことを説明した。

衣 33 A3223 試験における血圧(収相朔及び拡張朔)及び脈相数の変化重								
		評価	ベースライン	最終評価	诗(LOCF)			
		例数	測定値	測定値	ベースライン			
				V 47 = 11=	からの変化量			
(1→ 6¢; Ha	プラセボ群	19	104.8 ± 11.2	105.4 ± 10.3	0.5 ± 9.7			
収縮期	本剤 30 mg/日群	19	104.2 ± 10.4	103.2 ± 8.5	-1.0 ± 9.3			
血圧	本剤 50 mg/日群	18	96.6 ± 12.1	101.1 ± 14.6	4.5 ± 12.5			
(mmHg)	本剤 70 mg/日群	20	105.3 ± 12.2	103.8 ± 11.7	-1.5 ± 11.4			
FF3E #0	プラセボ群	19	63.4 ± 10.1	60.9 ± 8.2	-2.5 ± 10.6			
拡張期	本剤 30 mg/日群	19	61.7 ± 7.6	64.2 ± 7.8	2.5 ± 8.7			
血圧	本剤 50 mg/日群	18	55.4 ± 6.2	63.2 ± 9.4	7.8 ± 8.9			
(mmHg)	本剤 70 mg/日群	20	60.2 ± 9.7	62.9 ± 7.3	2.7 ± 10.6			
	プラセボ群	19	89.5 ± 10.2	85.7 ± 8.9	-3.8 ± 7.2			
脈拍数	本剤 30 mg/日群	19	82.4 ± 12.9	89.9 ± 8.9	7.5 ± 11.7			
(回/分)	本剤 50 mg/日群	18	78.6 ± 11.1	90.2 ± 13.1	11.6 ± 11.4			
	本剤 70 mg/日群	20	80.9 ± 11.1	88.4 ± 11.1	7.5 ± 14.9			
	本剤 50 mg/日群 本剤 70 mg/日群	18	78.6 ± 11.1	90.2 ± 13.1	11.6 ± 11.4			

表 35 A3223 試験における血圧(収縮期及び拡張期)及び脈拍数の変化量

平均値±標準偏差

次に申請者は、A3223 試験及び国内長期投与試験において 20 mmHg 以上の血圧上昇及び 20 回/分以上の脈拍数増加が認められた被験者の割合(ベースラインからの変化量が最大の時点)は表 36 のとおりであり、A3223 試験の本剤群で拡張期血圧の上昇及び脈拍数の増加が認められた患者が多かったことを説明した。

表 36 国内臨床試験において 20 mmHg 以上の血圧上昇及び 20 回/分以上の脈拍数増加が認められた被験者の割合

2, 4 a li 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,								
		A3223 試験						
	プラセボ群	プラカギ形 本剤群			本剤			
	ノ ノ こ ハ 和	30 mg/∃	50 mg/ ∃	70 mg/ ∃	30~70 mg/日群			
評価例数	19	19	18	20	162			
収縮期血圧 20 mmHg 以上の上昇	3 (15.8)	2 (10.5)	4 (22.2)	3 (15.0)	42 (25.9)			
拡張期血圧 20 mmHg 以上の上昇	0	0	3 (16.7)	4 (20.0)	39 (24.1)			
脈拍数 20 回/分以上の増加	2 (10.5)	8 (42.1)	6 (33.3)	7 (35.0)	116 (71.6)			

該当例数(該当割合(%))

a) A3222 試験及び A3231 試験併合

その上で申請者は、本剤投与により血圧の上昇及び脈拍数の増加が認められたことを踏まえ、本剤投 与開始前及び投与期間中は、定期的に心拍数(脈拍数)及び血圧を測定するよう注意喚起することを説 明した。

機構は、本剤投与による心血管系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 15)における心血管系の有害事象60)の発現状況は表 37 のとおりであり、主な 有害事象は頻脈及び心拍数増加であったこと、重症度はいずれも軽度又は中等度であったことを説明し た。

長期投与試験 a) A3223 試験 本剤群 本剤 プラセボ群 30 mg/ ∃ 50 mg/日 70 mg/ ∃ 30~70 mg/日群 評価例数 19 162 19 18 20 心血管系の有害事象 0 1 (5.3) 1 (5.6) 1 (5.0) 18 (11.1) 主な事象 1 (5.3) 8 (4.9) 頻脈 0 0 0 心拍数增加 0 0 0 5 (3.1) 動悸 0 0 1 (5.6) 0 3 (1.9) 血圧上昇 0 0 0 0 3(1.9)起立性低血圧 0 0 0 0 2(1.2)心電図 QT 延長 0 0 0 0 2 (1.2) 0 0 0 1 (5.0) 0 末梢冷感

表 37 国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況

a) A3222 試験及び A3231 試験併合

また申請者は、海外製造販売後安全性情報 18)において報告された心血管系の有害事象は 1781 件(う ち重篤 448 件) であり、主な事象は心拍数増加(308 件、うち重篤 43 件)、動悸(283 件、うち重篤 107 件)、頻脈(187 件、うち重篤 79 件)、血圧上昇(183 件、うち重篤 73 件)等であったことを説明し た。さらに申請者は、本剤の欧州添付文書ではアンフェタミンの交感神経刺激作用に由来する突然死及 び心筋症について注意喚起が行われていること、海外製造販売後安全性情報では突然死が3件報告され ており、うち1件では因果関係が否定されなかったこと、心筋症関連の有害事象⁷⁰⁾は(879件11.7件/10 万人年、うち重篤243件)であり、主な事象は動悸(283件うち重篤25件)、呼吸困難(217件うち重 **篤 44 件)、胸痛(184 件うち重篤 39 件)等であったこと、心筋症については 11 件認められ、うち 3 件** では因果関係が否定されなかったことを説明した。なお申請者は、欧州添付文書において症候性の心血 管疾患を有する患者に対する投与は禁忌と設定されていることを説明した。

以上より申請者は、本剤投与時において、心血管系の有害事象の発現頻度は低く、重症化する傾向は 認められなかったものの、血圧及び脈拍数が増加する傾向が認められたこと、本剤は交感神経刺激作用 を有すること、交感神経刺激作用に関連する突然死が報告されていることを踏まえ、添付文書において、

発現例数(発現割合(%))

⁶⁹⁾ MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」並びに HLGT「心血管系検査(酵素検査を除く)」に含まれる事象

⁷⁰⁾ MedDRA SMQ「心筋症(広域)」に含まれる事象

高血圧や心疾患の既往のある患者、心臓に構造的異常のある患者等を慎重投与に設定して注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

国内外臨床試験において、本剤投与時に 20 mmHg を超える血圧上昇が認められていること、20 回/分を超える脈拍数増加が多く認められていること、国内外臨床試験において有害事象として心拍数増加、動悸、頻脈が認められていることを踏まえると、脈拍数増加及び血圧上昇のリスクについて添付文書で注意喚起を行った上で、本剤投与前及び投与期間中は定期的に脈拍数及び血圧を測定する必要がある。また、本剤投与時には血圧上昇及び脈拍数増加が多く認められ、重篤な不整脈、心不全等の心血管系の疾患を悪化させる可能性があることを踏まえると、欧州と同様に心血管系の重篤な疾患を有する患者への投与を禁忌とする必要があるのではないかと考えるが、心血管系に関するリスク管理の方策及び添付文書における注意喚起内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、血圧上昇、脈拍数増加及び心血管系の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.3 中枢神経系への影響について

機構は、本剤投与による中枢神経系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、国内臨床試験 ¹⁵における中枢神経系の有害事象⁷¹⁾の発現状況は表 38 のとおりであり、本 剤群で初期不眠症・不眠症、頭痛等の発現割合が増加する傾向が認められたこと、重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、有害事象の多くが投与初期に発現しており、投与継続可能であったことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験 ²⁸⁾ではプラセボ群で 17.4%(26/149 例)、本剤 30 mg/日群で 37.6%(56/149 例)、50 mg/日群で 33.8%(51/151 例)、70 mg/日群で 45.0%(68/151 例)に認められ、主な事象は不眠症及び頭痛であったこと、本剤各用量群の発現割合はプラセボ群より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、本剤による中枢神経系の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、海外臨床試験では重症度が高度な事象も認められたこと及び本剤の作用機序を踏まえ、中枢神経系の有害事象について他の AD/HD 治療薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

		A3223	試験		長期投与試験 a)
	プラセボ群		本剤群		本剤
	ノノビが群	30 mg/ ∃	50 mg/ ∃	70 mg/ ∃	30~70 mg/日群
評価例数	19	19	18	20	162
中枢神経系の有害事象	1 (5.3)	5 (26.3)	12 (66.7)	7 (35.0)	94 (58.0)
主な事象					•
初期不眠症	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)	56 (34.6)
	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)	25 (15.4)
不眠症	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)	8 (4.9)
易刺激性	0	1 (5.3)	0	0	6 (3.7)
浮動性めまい	0	1 (5.3)	0	0	5 (3.1)
爪咬癖	0	0	0	0	5 (3.1)

表 38 国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

機構は、中枢刺激薬では痙攣閾値を低下させるとの報告があることを踏まえ、本剤投与による痙攣の 発現状況について説明するよう申請者に求めた。

発現例数(発現割合(%))

a) A3222 試験及び A3231 試験併合

⁷¹⁾ MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

申請者は、国内臨床試験で認められた痙攣関連の有害事象⁷²⁾は、国内長期投与試験 ¹⁴⁾で痙攣(1 例)が認められたのみであったこと、海外第Ⅲ相試験及び海外長期投与試験 ⁴²⁾では認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報 ¹⁸⁾において報告された痙攣関連の有害事象は 167件(2.2件/10万人年、うち重篤 164件)であり、主な事象は痙攣発作(134件、うち重篤 132件)、全身性強直性間代性発作(19件、うち重篤 19件)、発作様現象(3件、うち重篤 3件)等であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の作用機序を考慮し、痙攣関連の有害事象について添付文書において注 意喚起を行うことを説明した。

機構は、中枢刺激薬の作用機序からチックの増悪が懸念されることを踏まえ、本剤投与によるチック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、国内外臨床試験におけるチック関連の有害事象730の発現状況について、A3223 試験では本剤 70 mg/日群でチック(1 例)、国内長期投与試験でチック(4 例)、海外第Ⅲ相試験の本剤 30 mg/日群でチック(1 例)、50 mg/日群でチック(1 例)、70 mg/日群でチック(4 例)、海外長期投与試験でチック(4 例)、海外長期投与試験でチック(4 例)、強迫性障害(4 例)、爪咬癖(2 例)、自傷性皮膚症(1 例)、爪摘み取り(1 例)、瞬目過多(1 例)が認められたこと、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告されたチック関連の有害事象は 573 件(7.6 件/10 万人年、うち重篤 34 件)であり、主な事象はチック(572 件、うち重篤 34 件)であったこと、15 件では因果関係が否定されていないことを説明した。その上で申請者は、中枢刺激薬において脳内のドパミン及びノルアドレナリン濃度の増加作用がチックを増悪させると考えられてきたものの、これを明らかにした研究報告はなく、チックを増悪させる詳細な機序は不明であるとされていること(Curr Pediatr Rev 2016; 12: 230-8)を説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の国内外臨床試験では本剤群のみでチックが認められたものの、その発現割合は低く、重篤な事象は認められなかったこと、海外製造販売後安全性情報においても多くの事象が非重篤であったこと、AD/HD 患者の一部ではチックの併存が知られていること、中枢刺激薬がチックを増悪させることを確認したデータは得られていないことから、チック関連の有害事象について、添付文書において特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

ドパミン D2 受容体拮抗薬がチックの治療に用いられていること、中枢刺激薬では脳内のドパミン濃度の増加によりチックを増悪させる可能性があると考えられていること、本剤の国内外臨床試験においてもチックを有する患者は除外されていたこと、海外製造販売後安全性情報において因果関係の否定されていないチック関連の有害事象が認められていることから、他の中枢刺激薬における注意喚起と同様に少なくとも運動性チック又は Tourette 症候群を有する患者については禁忌に設定することが適切と考えるが、注意喚起内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。また、中枢神経系の有害事象及び痙攣について添付文書で注意喚起を行うことに特段の問題はない。なお、中枢神経系の有害事象、痙攣関連の有害事象及びチック関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

⁷²⁾ MedDRA SMQ「痙攣(狭域)」に含まれる事象

⁷³⁾ MedDRA HLT「チック」に含まれる事象及び PT でチック、トゥレット病に該当する事象

7.R.2.4 消化器系への影響について

機構は、本剤投与による消化器系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、国内臨床試験 ¹⁵⁾における消化器系の有害事象⁷⁴⁾の発現状況は表 **39** のとおりであり、本剤投与時に腹痛、下痢、便秘、悪心・嘔吐等が多く認められたこと、重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、有害事象の多くが投与初期に認められたことを説明した。

437	国门間以下的公司	401) B [[1] [[]	111/1/12/11/11/11	- 30-70-70-70-70-70-70-70-70-70-70-70-70-70	<i>[</i>]	
		A3223 試験				
	プラセボ群		本剤群		本剤	
	ノノビが群	30 mg/∃	50 mg/日	70 mg/日	30∼70 mg/∃	
評価例数	19	19	18	20	162	
消化器系の有害事象	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)	57 (35.2)	
主な事象						
腹痛	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)	16 (9.9)	
下痢	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0	14 (8.6)	
嘔吐	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)	11 (6.8)	
便秘	0	2 (10.5)	0	0	10 (6.2)	
悪心	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)	10 (6.2)	
口内炎	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	0	9 (5.6)	
齲歯	1 (5.3)	0	0	0	3 (1.9)	
上腹部痛	0	0	0	0	2 (1.2)	
腸炎	0	0	0	0	2 (1.2)	

表 39 国内臨床試験における消化器系の有害事象の発現状況

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験) における食欲減退関連の有害事象⁷⁵⁾の発現割合は、プラセボ群で 0% (0/19 例) 、本剤 30 mg/日群で 47.4% (9/19 例) 、50 mg/日群で 77.8% (14/18 例) 、70 mg/日群で 55.0% (11/20 例) 、国内長期投与試験 ¹⁴⁾で 72.2% (117/162 例) であり、認められた事象はすべて食欲減退であったこと、重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、有害事象の多くが投与初期に認められたこと、国内長期投与試験では 7 例で投与中止に至ったものの、転帰はすべて回復であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の消化器系への影響について、臨床上大きな問題となる可能性は低く、 添付文書における特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、消化器系の有害事象及び食欲減退関連の有害事象については、患児の成長に影響を及ぼす可能性があることから、発現状況について製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 成長への影響について

機構は、本剤投与による成長への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A3223 試験における投与 4 週時の体重(kg)のベースラインからの平均変化量±標準偏差(評価例数)は、プラセボ群で 0.5 ± 1.02 (19 例)、本剤 $30\,mg/$ 日群で -1.39 ± 1.37 (19 例)、 $50\,mg/$ 日群で -1.23 ± 1.00 (18 例)、 $70\,mg/$ 日群で -1.68 ± 0.92 (20 例)であり、本剤投与により体重が減少する傾向が認められたことを説明した。また申請者は、A3223 試験における成長障害関連の有害事象 70 の発現割合は、プラセボ群で 0% (0/19 例)、本剤 $30\,mg/$ 日群で 5.3% (1/19 例)、 $50\,mg/$ 日群で 11.1% (2/18

発現例数(発現割合(%))

a) A3222 試験及び A3231 試験併合

⁷⁴⁾ MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象

⁷⁵⁾ MedDRA PT で食欲減退、食欲障害、過小食に該当する事象

⁷⁶⁾ MedDRA PT で成長障害、成長遅延、異常体重減少、過少体重、体重減少、体重増加不良、身長減少、正常値を下回る身長、低身長 症に該当する事象

例)、70 mg/日群で 5.0%(1/20 例)、国内長期投与試験 $^{14)}$ で 24.7%(40/162 例)であり、認められた事象はすべて体重減少で、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

次に申請者は、国内臨床試験 ¹⁵⁾を通じた体重及び身長について、日本人小児の標準値⁷⁷⁾に対するパーセンタイル値の推移は表 40 のとおりであり、本剤投与時に経時的な減少が認められたことを説明した。また、国内臨床試験において、ベースラインの体重が中央値(34.00 kg)未満及び中央値以上の被験者における最終評価時のパーセンタイル値の変化量の平均値 ±標準偏差は−17.520 ± 16.093 及び−19.273 ± 17.264、ベースラインの身長が中央値(138.30 cm)未満及び中央値以上の被験者における最終評価時のパーセンタイル値の変化量の平均値 ±標準偏差は−9.499 ± 11.045 及び−3.365 ± 10.183 であったことを説明した。さらに申請者は、A3223 試験における体重について、日本人小児の標準値に対するパーセンタイル値は用量に依存して減少する傾向が認められた。

	, 511 == 51,51	1 1111 7 3 7 3 1 1 1
評価時期 a)	体重	身長
ベースライン	52.008 ± 30.697 (172)	$69.490 \pm 26.282 (172)$
5 週時	$44.969 \pm 31.068 (158)$	71.038 ± 25.119 (80)
10 週時	39.236 ± 32.426 (77)	-
18 週時	35.575 ± 30.190 (76)	-
26 週時	33.272 ± 28.823 (71)	-
37 週時	29.287 ± 26.637 (67)	-
45 週時	31.334 ± 26.858 (66)	-
53 週時	28.155 ± 26.605 (64)	61.120 ± 29.731 (64)
58 週時	27.876 ± 27.223 (62)	58.272 ± 27.177 (62)

平均值 ± 標準偏差 (評価例数)

その上で申請者は、メチルフェニデート又は混合アンフェタミン塩 31)での治療を1年以上継続している小児 AD/HD 患者を対象とした調査(J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 520-6)において、3年間投与を受けた患者では、身長の Z スコアに中枢刺激薬の種類による差異は認められなかったこと、体重及び BMI において中枢刺激薬の投与期間が長くなるにつれ、Z スコアの減少が認められ、メチルフェニデートよりも混合アンフェタミン塩でより減少する傾向が認められたが、Z スコアは 0 にはならず3年目には回復傾向が認められたことを説明した。また申請者は、中枢刺激薬の投与開始初期には成長抑制が認められても、数年後には成長抑制は緩和されると報告されており78、成人期での影響は認められないと考えられること、休薬によって成長抑制が緩和されるとの報告79)があることを説明し、本剤による成長抑制が他の中枢刺激薬と比較して臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

以上より申請者は、国内臨床試験において体重及び身長のパーセンタイル値の減少が認められたことを踏まえ、他の中枢刺激薬と同様に、本剤投与時には体重増加の抑制及び成長遅延が認められていること、体重及び身長の増加が良好ではない場合には、投与の中断を考慮することについて添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、体重及び BMI について、メチルフェニデートよりも混合アンフェタミン塩で減少が認められたとの報告も認められること (J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45:

a) 本剤投与開始時点からの期間

⁷⁷⁾ 文部科学省 学校保健統計調査、平成 25 年度全国表 身長・体重の年齢別分布 http://www.e-stat.go.jp/SGI/estat/List.do?bid=000001052598&cycode=0

⁷⁸⁾ Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 1460-9、J pediatr. Child health 2003; 39: 180-5、Pediatrics 2004; 113: 762-9、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 1015-27、J pediatr 2010; 157: 635-40、Pediatrics 2014; 134: e935-44、Current psychiatry reports 2008; 10: 424-31

⁷⁹⁾ J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53: 647-57、N Engl J Med 1972; 287: 217-20、Arch gen psychiatry 1988; 45: 1127-30

520-6)、本剤の対象である小児患者にとって成長抑制は重要な問題であることから、定期的に患者の成長及び食欲について評価を行い、状態に応じて投与の中断を考慮するよう十分な注意喚起が必要と考える。なお、本剤の成長への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.6 自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.2.6.1 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤投与による自殺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、自殺関連の有害事象⁸⁰⁾について、A3223 試験及び海外第Ⅲ相試験 ²⁸⁾では認められなかったこと、国内長期投与試験 ¹⁴⁾で自殺念慮(1 例)、海外長期投与試験 ⁴²⁾で自殺念慮(2 例)及び自傷行動(1 例)が認められたことを説明した。また申請者は、海外で実施された 6~17 歳の小児 AD/HD 患者を対象とした臨床試験における自殺関連の有害事象の発現割合は、すべてのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁸¹⁾におけるプラセボ投与集団で 0.2%(1/539 例)、本剤投与集団で 0.7%(7/1042 例)、すべての非盲検非対照試験⁸²⁾で 0.5%(8/1511 例)であり、本剤投与集団でわずかに高い傾向が認められたこと、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験のプラセボ投与集団 1 例、本剤投与集団 2 例及び非盲検非対照試験の 4 例では治験薬との因果関係が否定されていないことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 ¹⁸⁾における自殺関連の有害事象の報告状況は表 41 のとおりであり、報告された全有害事象(小児: 21733 件、成人: 18986 件、不明: 9508 件)を踏まえると、小児患者(全有害事象の 1.27%)において成人患者(全有害事象の 0.91%)と比較して全有害事象に対する割合がやや高い傾向が認められたことを説明した。

	也		, - , , , , , ,			D 10 -	
	全体	小	児	成	人	不	明
	主件	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
自殺関連の有害事象	523 (6.98)	248	33	107	72	40	23
主な事象							
自殺念慮	253 (3.38)	148	2	72	2	25	4
企図的過量投与	130 (1.73)	16	18	9	68	1	18
故意の自傷行為	44 (0.59)	27	10	6	0	1	0
自殺企図	38 (0.51)	24	0	8	0	6	0
自殺既遂	20 (0.27)	10	0	7	0	3	0
自殺行為	20 (0.27)	15	0	3	0	2	0
自傷念慮	16 (0.21)	8	3	1	2	1	1
希死念慮を有するうつ病	2 (0.03)	0	0	1	0	1	0

表 41 海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象の報告状況

報告件数(報告率(件/10万人年))

その上で申請者は、2006 年~2009 年に実施されたスウェーデンの患者登録を利用した AD/HD 患者の自殺関連の有害事象の調査研究(BMJ 2014; 348: g3769)において、全体では AD/HD 治療薬非服薬期に対する服薬期のハザード比は 1.31、アトモキセチン又は複数治療薬群では 1.49、中枢刺激薬群では 1.02であったが、個々の患者における非服薬期及び服薬期を比較すると非服薬期に対する服薬期のハザード比は全体で 0.89、アトモキセチン又は複数治療薬群では 0.96、中枢刺激薬群では 0.81 であったことを説明した。

以上より申請者は、本剤による自殺関連の有害事象について大きな問題となる可能性は低いことから、 現時点で特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

⁸⁰⁾ MedDRA SMQ「自殺/自傷」に含まれる事象

⁸¹⁾ CTD 5.3.5.1-03: NRP104.301 試験、CTD 5.3.5.1-04: SPD489-305 試験、CTD 5.3.5.1-07: SPD489-325 試験、CTD 5.3.5.1-08: SPD489-326 試験、CTD 5.3.5.1-09: SPD489-405 試験

⁸²⁾ CTD 5.3.5.1-05: SPD489-311 試験、CTD 5.3.5.1-08: SPD489-326 試験、CTD 5.3.5.2-04: NRP104.302 試験、CTD 5.3.5.2-06: SPD489-310 試験、CTD 5.3.5.2-07: SPD489-404 試験

7.R.2.6.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤投与による敵意・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、国内臨床試験 ¹⁵における敵意・攻撃性関連の有害事象⁸³の発現状況について、A3223 試験 では本剤 30 mg/日群で 5.3%(1/19 例、易刺激性 1 例)、国内長期投与試験 ¹⁴⁾で 6.8%(11/162 例、易刺 激性5例、感情不安定2例、怒り1例、異常行動1例、損傷1例、及び易刺激性・裂傷1例)に認めら れたことを説明した。また申請者は、海外臨床試験 16)における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況 は表 42 のとおりであり、本剤投与時に発現割合が高い傾向であったこと、海外第Ⅲ相試験 28)のプラセ ボ群の易刺激性及び激越(各1例)、70 mg 群の易刺激性(1例)、並びに海外長期投与試験 42の易刺 激性、攻撃性及び激越(各2例)が高度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、重篤な有害 事象として海外長期投与試験の攻撃性(2例)及び躁病(1例)が認められたこと、投与初期に多くの有 害事象が発現していたことを説明した。

表 42 海外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況								
		海外第Ⅲ相	試験 a)		海外長期投与試験 り			
	プラセボ群		本剤群		本剤			
	ノノビが群	30 mg/ ⊟	50 mg/ ∃	70 mg/日	30∼70 mg/∃			
評価例数	149	149	151	151	535			
敵意・攻撃性関連の有害事象	3 (2.0)	22 (14.8)	16 (10.6)	20 (13.2)	106 (19.8)			
主な事象								
易刺激性	3 (2.0)	14 (9.4)	8 (5.3)	15 (9.9)	59 (11.0)			
感情不安定	0	5 (3.4)	3 (2.0)	4 (2.6)	22 (4.1)			
裂傷	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	6 (1.1)			
攻撃性	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	9 (1.7)			
精神運動亢進	0	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (0.6)			

次に申請者は、海外製造販売後安全性情報18)における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況は表43 のとおりであり、報告された全有害事象(小児: 21733 件、成人: 18986 件、不明: 9508 件)を踏まえる と、成人患者(全有害事象の5.11%)と比較して小児患者(全有害事象の12.86%)で相対的に多くの敵 意・攻撃性関連の有害事象が報告される傾向であったことを説明した。

発現例数(発現割合(%))

a) NRP104.301 試験及び SPD489-305 試験併合

b) NRP104.302 試験及び SPD489-306 試験併合

⁸³⁾ MedDRA SMQ「敵意/攻撃性(広域)」に含まれる事象

表 43 海外製造販売後安全性情報における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況

	全体	小	児	成	人	不	明
	至14	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
敵意・攻撃性関連の有害事象	4463 (59.54)	354	2472	207	780	72	578
主な事象							
攻撃性	734 (9.79)	66	480	14	61	7	106
易刺激性	642 (8.57)	14	336	4	178	2	108
激越	440 (5.87)	42	199	14	117	2	66
精神運動亢進	423 (5.64)	12	266	1	92	0	52
怒り	357 (4.76)	15	213	8	78	1	42
異常行動	285 (3.80)	31	195	9	18	4	28
衝動行為	259 (3.46)	8	188	3	38	0	22
感情不安定	244 (3.26)	9	161	2	30	1	41
社会的行為障害	213 (2.84)	5	156	1	23	0	28
精神病性障害	164 (2.19)	45	16	56	1	35	11
妄想症	128 (1.71)	16	37	20	40	3	12
人格変化	107 (1.43)	7	59	3	21	1	16
躁病	102 (1.36)	16	29	21	19	3	14
敵意	51 (0.68)	5	25	1	12	0	8
双極性障害	42 (0.56)	9	7	15	3	7	1

報告件数(報告率(件/10万人年))

以上より申請者は、本剤投与時には敵意・攻撃性関連の有害事象が認められるものの、現時点で安全性プロファイルが他の AD/HD 治療薬と比較して大きく異なる可能性は低いと考えることから、敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクについて、他の AD/HD 治療薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、海外で実施された臨床試験においてプラセボ対照集団と比較して本剤投与集団で自殺関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること、他の AD/HD 治療薬と比較して自殺関連の有害事象の発現割合が低いとはいえないことを踏まえると、自殺関連の有害事象について他の AD/HD 治療薬と同様に添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。なお機構は、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は、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.7 本剤による過敏性反応と他のモノアミン及びメチルフェニデートとの交叉反応について

機構は、本剤に関連した過敏性反応について、メチルフェニデート及び他のモノアミンとの交叉反応が生じ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、メチルフェニデートの服用により結膜炎、蕁麻疹、剥奪性皮膚炎等が生じた患者において、本剤の活性代謝物である d-アンフェタミンの服用後に蕁麻疹が認められたことから(Pediatrics 1997; 59: 115-7)、本剤とメチルフェニデートは過敏性反応において交叉反応性を有する可能性があると考えることを説明した。また申請者は、他のモノアミンは d-アンフェタミンと同様にフェネチルアミン構造を有することから、本薬と他のモノアミンは過敏性反応において交叉反応性を有する可能性があると考えることを説明した。なお申請者は、欧州添付文書ではメチルフェニデート及び他のモノアミンを含む交感神経刺激アミンに対して過敏症の既往歴のある患者が禁忌と設定されている一方で、米国添付文書では禁忌に設定されていないことを説明した上で、交叉反応性を有する可能性が否定できないことを踏まえ、メチルフェニデート及び他のモノアミンに対して過敏性反応を有する患者を禁忌に設定することを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本邦においてメチルフェニデート及び他のモノアミンに対して過敏症の既往 歴のある患者を禁忌に設定することを説明した。 機構は、以下のように考える。

メチルフェニデートに対して過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定することに大きな問題はない。しかしながら、他のモノアミンに対する過敏性反応の既往を有する患者への投与を禁ずる旨の注意喚起を本剤の添付文書に記載し、また本剤に対する過敏性反応の既往を有する患者への投与を禁ずる旨の注意喚起を他のモノアミンの添付文書に記載した場合、適切な救急医療を行えなくなる可能性があることから、禁忌として他のモノアミンに対する過敏性反応の既往を有する患者を設定することは適切でないと考える。

なお機構は、その他の本剤の安全性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.3 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、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、以下のように説明した。

- 海外における主要な診療ガイドライン⁸⁴⁾において、本剤は概ねアンフェタミン、メチルフェニデート等の他の中枢刺激薬と同様に第一選択薬とされている。米国添付文書における効能・効果等の記載はこれらのガイドラインと同様であり、投与対象患者に関する制限は設けられていない。
- ・ 一方で欧州では、添付文書における本剤の投与対象は、メチルフェニデートに対して効果不十分であると判断された AD/HD 患者に限定されている。これは、欧州における承認審査時に最新版のNICE ガイドライン(2008) *5)において、d-アンフェタミンは副作用の発現及び乱用の可能性を考慮して、メチルフェニデート又はアトモキセチンの最大耐量で十分な反応が得られなかった患者のための薬剤とされていたこと、当時はメチルフェニデートが AD/HD 治療薬として汎用されていたことによる。メチルフェニデートに対して効果不十分な患者を対象としたアトモキセチン対照試験(CTD 5.3.5.1-06: SPD489-317 試験*60)において、有効性評価項目である投与9週時の ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアのベースラインからの変化量(平均値士標準誤差)は本剤群で-26.3±1.06、アトモキセチン群で-19.4±1.11 であったことから、メチルフェニデートに対して効果不十分な患者においても本剤の有効性は期待できると考える。なお、欧州における最新のガイドライン(Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13(suppl 1): 17-30、J Psychopharmacol 2014; 28: 179-203)において、本剤は欧州においてメチルフェニデートに対して効果不十分な患者に対して承認されている旨が記載されているものの、小児 AD/HD 患者に対する治療薬としては、中枢刺激薬全体が第一選択薬として記載されており、本剤を第二選択薬とするよう明記されているわけではない。
- 本邦における AD/HD の治療ガイドラインでは、AD/HD の治療は親(保護者)へのガイダンス、学校との連携、患者本人との面接及び薬物療法を組み合わせて行うとされている。薬物療法については、本邦における治療選択肢が限られていることから、中枢刺激薬と非中枢刺激薬がともに第一選

⁸⁴⁾ Pediatr 2011; 128: 1007-22、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 642-57、Canadian ADHD Resource Alliance, CADDRA CAP Guidelines third-edition Chapter 7 and others, 2010、Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, Pharmacologic Management of patinets with ADHD: A review of guidelines. Rapid Response Report, March 18 2016、Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13(suppl 1): 17-30、J Psychopharmacol 2014; 28: 179-203

⁸⁵⁾ http://guidance.nice.org.uk/CG72 (更新継続されており、本邦の審査時における最新版は 2016 年 2 月更新版)

⁸⁶⁾ DSM-IV-TR により AD/HD と診断され、メチルフェニデートに対して効果不十分であった 6 歳以上 17 歳以下の患者(目標被験者数 262 例、各群 131 例)を対象として、アトモキセチン 0.5~1.2 mg/kg/日(体重 70 kg 未満)若しくは 40~100 mg/日(体重 70 kg 以上)、又は本剤 30~70 mg/日(本剤 30 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 20 mg/日ずつ 70 mg/日まで忍容性に問題ない限り増量した)を 1 日 1 回朝起床時に 9 週間反復経口投与したときの有効性及び安全性について検討した、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

択として位置付けられており、患者の状態及び保護者の要望等に応じて使い分けるとされている (注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 4 版. じほう; 2016)。本剤は国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験) において有効性が確認され、安全性にも大きな問題は認められなかったこと、本剤の上市に合わせて不適正使用防止の観点から厳格な流通管理を行うこと (7.R.2.1 参照) から、本邦における既承認薬剤と同様、第一選択薬に位置付けることが適切と考える。

• なお、本邦で既承認のメチルフェニデートと本剤の臨床的位置付けについて、海外メチルフェニデート対照試験(CTD 5.3.5.1-10: SPD489-406 試験)において本剤 70 mg/日はメチルフェニデート徐放性製剤 72 mg/日と比較して ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアの有意な改善が認められたこと⁸⁷⁾を踏まえると、本邦で上市されている中枢刺激薬はメチルフェニデートのみである状況において、本剤の投与対象をメチルフェニデートで十分な効果が認められない又は忍容性がない患者に限定する必要はないと考える。なお、メチルフェニデートに対して効果不十分な患者は AD/HD患者の 23~44%と報告⁸⁸⁾されている。

なお申請者は、海外における主な診療ガイドライン⁸⁴⁾では、中枢刺激薬が効果不十分な場合には非中枢刺激薬を上乗せすることは可能である、また、交感神経刺激作用が増強される可能性があるため、中枢刺激薬同士は併用せずに切り替えて使用するとされていることを踏まえ、本剤と他の中枢刺激薬の併用を避けるよう添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤の活性本体は本邦で覚せい剤に指定されている d-アンフェタミンであり、d-アンフェタミンと同様の薬理作用が得られ、依存性が形成される可能性があると考えられる。しかしながら、本剤を長期間服用した場合の依存性形成のリスクについて、他の AD/HD 治療薬と比較してどの程度上回る可能性があるのか明らかではない。小児 AD/HD 患者を対象として定期的に休薬を行い、依存性形成の可能性について慎重に検討しながら本剤を使用する限りにおいては、本剤による乱用・依存性が臨床的に大きな問題となる可能性は高くないものの、本邦では諸外国とは異なり中枢刺激性のある覚せい剤、スマートドラッグ等の乱用が特異的に多い状況にあり、社会問題化していることを踏まえると、本剤の不適正使用を防止するための厳格な流通管理 (7.R.2.1 参照)を十分に実施した場合であっても、保護者による詐病等によって本剤が不正入手され、目的外使用・不正流通される可能性を完全に排除することには限界があると考える。

以上に加えて、本邦では既に中枢刺激薬としてメチルフェニデート徐放性製剤、非中枢刺激薬としてアトモキセチン及びグアンファシンが上市されていること、本剤は欧州において投与対象をメチルフェニデートに対して効果不十分な患者に限定して承認されていることも踏まえると、本剤の流通管理及び患者登録に基づく適正使用策(7.R.2.1.2 参照)と併せて、本邦においても投与対象患者をメチルフェニデート等の他の治療薬で効果不十分な患者に限定することで、依存性形成の可能性を最小限とするとともに本剤の不正入手、不適正使用を可能な限り抑制する必要がある。なお、本剤の臨床的位置付けについては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

⁸⁷⁾ DSM-IV-TR により AD/HD と診断された 13 歳以上 17 歳以下の患者(目標被験者数 542 例、プラセボ群 108 例、メチルフェニデート群及び本剤群は各 217 例)を対象として、プラセボ、メチルフェニデート 72 mg/日(メチルフェニデート 18 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 36、54、72 mg/日と増量した)、又は本剤 70 mg/日(本剤 30 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 30、40、50、70 mg/日と増量した)を 1 日 1 回朝に 6 週間反復経口投与した、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。主要評価項目である、FAS における投与 6 週時の ADHD-RS-IV (医師用)合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差(調整平均値 [95%信頼区間])は本剤群で-8.5 [-11.0, -6.0]、メチルフェニデート群で-5.1 [-7.6, -2.6]であった。

⁸⁸⁾ J Child Psychol Psychiatry 1977; 18: 137-65、 J Am Child Adolesc Psychology 1996; 35: 409-32、 Journal of Applied Developmental Psychology 2000; 21: 471-89、 J Am Child Adolesc Psychology 2001; 40: 168-79

7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤の投与対象は他の AD/HD 治療薬で十分な効果が認められない患者に限定される必要があり、その旨を効能・効果に明記する必要があると考える。なお機構は、本剤の効能・効果については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.5 18 歳以上の患者への継続投与について

機構は、本剤の AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験 ¹⁵⁾は 6 歳以上 18 歳未満の患者を対象としていること、AD/HD では小児期に発症し成人期まで継続して症状が認められる患者が存在することを踏まえ、本剤の投与対象患者の年齢及び成人期への継続投与の可否について説明するよう申請者に求めた。申請者は、AD/HD は小児期に発症する疾患であり、一定数の患者は成長に伴って症状が寛解し、薬物治療が不要になるものの、約 50%の患者では成人期まで継続して AD/HD 症状が認められること(Arch Gen Psychiatry 2010; 67: 1168-78、Psychol Med 2006; 36: 159-65)を説明した。また申請者は、疾患の特性を踏まえると、小児期に AD/HD を発症して本剤による治療が開始され、成人期まで症状が継続した場合には、本剤の継続投与による治療が望ましいと考えられたものの、本剤の依存・乱用及び目的外使用のリスクを考慮し、

ことを説明した。

その上で申請者は、現時点では本邦において成人期 AD/HD 患者に本剤を投与した場合の有効性及び 安全性について検討した臨床試験成績は実施されていないものの、以下の点を踏まえると、小児期に本 剤による治療を開始した AD/HD 患者が成人期以降にも本剤投与を継続した場合に、有効性及び安全性 上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

- A3231 試験の実施中に 1 例の被験者が 18 歳を迎えており、当該被験者における有効性について検討したところ、ADHD-RS-IV (医師用)合計スコアは 17 歳の投与期間 (投与 126 日時点; 0) と 18 歳以降の投与期間 (投与 200 日以降; いずれも 0) で大きく異ならなかった。また、当該患者では、17 歳の投与期間にいずれも軽度の食欲減退、血圧上昇、心拍数増加、下痢及び胃腸炎が認められたものの、18 歳以降の投与期間には有害事象は認められなかった。
- 海外では、成人期の AD/HD 患者を対象とした臨床試験 (NRP104.303 試験) が実施され、本剤 30~70 mg/日の有効性及び安全性が確認されたことから、成人期の AD/HD 患者に対しても本剤は承認されている。小児期及び成人期の AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験における有害事象の発現状況は表 44 のとおりであり、口内乾燥の発現割合が成人で高い傾向が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度の事象であった。また、その他の有害事象の発現状況に小児と成人で大きな差異は認められなかったことから、成人期の AD/HD 患者に本剤を投与した場合の安全性に大きな懸念はない。

表 44 小児期又は成人期の AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験における有害事象の発現状況

	衣 44 小児朔又は成八朔の AD/HD 忠有を対象とした個外									
	小児				成人					
	第Ⅲ相試験⇒		長期投与 試験 ^{b)}	NDDIM 303 STEE				NRP104.304 試験		
	プラセボ群		本剤群		本剤	プラセボ群		本剤群		本剤
	ノノビが研	30 mg/∃	50 mg/∃	70 mg/∃	30~70 mg/∃	ノノビが伸	30 mg/∃	50 mg/∃	70 mg/∃	30~70 mg/∃
評価例数	149	149	151	151	535	62	119	117	122	348
全有害事象	77 (51.7)	102 (68.5)	103 (68.2)	116 (76.8)	441 (82.4)	35 (56.5)	89 (74.8)	88 (75.2)	102 (83.6)	304 (87.4)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	14 (2.6)	0 (0)	1 (0.8)	0(0)	0(0)	7 (2.0)
投与中止に至った 有害事象	2(1.3)	9 (6.0)	5 (3.3)	15 (9.9)	38 (7.1)	1 (1.6)	4 (3.4)	7 (6.0)	8 (6.6)	26 (7.5)
主な事象										
食欲減退	5 (3.4)	57 (38.3)	49 (32.5)	65 (43.0)	149 (27.9)	1 (1.6)	38 (31.9)	40 (34.2)	34 (27.9)	59 (17.0)
頭痛	17 (11.4)	16 (10.7)	20 (13.2)	24 (15.9)	103 (19.3)	8 (12.9)	22 (18.5)	21 (17.9)	29 (23.8)	59 (17.0)
体重減少	1 (0.7)	7 (4.7)	9 (6.0)	25 (16.6)	87 (16.3)	0	2 (1.7)	5 (4.3)	3 (2.5)	20 (5.7)
上気道感染	9 (6.0)	5 (3.4)	6 (4.0)	5 (3.3)	86 (16.1)	3 (4.8)	7 (5.9)	6 (5.1)	6 (4.9)	75 (21.6)
不眠症	5 (3.4)	18 (12.1)	20 (13.2)	30 (19.9)	80 (15.0)	6 (9.7)	21 (17.6)	20 (17.1)	24 (19.7)	73 (21.0)
易刺激性	3 (2.0)	14 (9.4)	8 (5.3)	15 (9.9)	59 (11.0)	4 (6.5)	9 (7.6)	6 (5.1)	7 (5.7)	38 (10.9)
口内乾燥	1 (0.7)	2 (1.3)	8 (5.3)	10 (6.6)	19 (3.6)	2 (3.2)	24 (20.2)	26 (22.2)	38 (31.1)	58 (16.7)

発現例数(発現割合(%))

• 本剤の申請効能・効果は「小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)」であり、成人期に新たに AD/HD と診断された患者は投与対象に含まれない。既存薬と同様に、小児期から継続して本剤の投与が行われている場合に限定して、成人期の AD/HD 患者への投与を可とした場合でも、小児期における本剤投与開始時点で治療歴及び患者・家族背景等の情報が十分に収集されていることから、不適正使用が大幅に拡大する懸念はないと考える。

以上より申請者は、本剤の主たる投与対象患者は臨床試験で対象患者とされた 6 歳以上 18 歳未満の 小児期の AD/HD 患者であると考えることを説明した上で、6 歳未満の患者における有効性及び安全性 は確立していないこと、18 歳未満で本剤の投与を開始した患者において 18 歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性及び危険性を考慮して慎重に投与することについて添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤では、現時点で本邦の成人期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験は実施されていないこと、国内臨床試験の実施中に 18 歳以上を迎えた患者は 1 例のみであったことから、日本人患者に 18 歳以降も本剤を継続投与した場合の有効性及び安全性への影響は明確になっていない。AD/HD の病態を踏まえると、小児期に治療を開始した場合も成人期に継続した投薬が必要になる可能性は十分に想定されることから、国内臨床試験の実施中に 18 歳以上を迎える患者における有効性及び安全性についてより多くの患者で検討が行われるよう配慮すべきであった。一方で、本剤は本邦で覚せい剤に指定されている d-アンフェタミンを活性本体とする薬剤であることから、一般的に薬物依存が形成されるリスクが小児期と比較して高いと考えられている成人期の AD/HD 患者に対する開発については、小児期患者における本剤の投与経験の蓄積及び流通管理体制の十分性を確認した上で着手すべきである。その上で、一定数のAD/HD 患者では成人以降も AD/HD 症状に対する治療が必要と考えられることを踏まえると、乱用・依存性のリスクについて慎重に観察を行った上で、成人期の AD/HD 患者に対する本剤の継続投与を許容することは可能である。なお、本剤の継続投与を許容することの適切性については、乱用・依存性に対するリスク管理策と併せて、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。また、成人期の

a) NRP104.301 試験及び SPD489-305 試験併合

b) NRP104.302 試験及び SPD489-306 試験併合

AD/HD 患者に本剤を継続投与した場合の安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 体重別の用量を設定しないことについて

機構は、本剤の小児期の AD/HD 患者に対する用量を患者の体重によらず固定用量として設定すること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、小児期の AD/HD 患者に対して本剤 30~70 mg/日を投与した海外第Ⅲ相試験 ²⁸⁾における最終評価時の ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与開始時の体重あたりの用量で層別したときのプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、0.9 mg/kg/日以下の集団で −10.90 [−13.55, −8.24]、0.9 mg/kg/日超 2.0 mg/kg/日未満の集団で −12.67 [−15.20, −10.13]、2.0 mg/kg/日以上の集団で−17.03 [−20.96, −13.11] であり、用量に依存して群間差が拡大する傾向が認められたこと、一方で、固定用量が設定された投与群別の解析結果⁸⁹⁾と比較して用量反応性には視覚的に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験における投与開始時の体重あたりの用量別の有害事象の発現割合は、本剤 0.9 mg/kg/日以下の集団で 69.4%(125/180 例)、0.9 mg/kg/日超 2.0 mg/kg/日未満の集団で 70.1%(155/221 例)、2.0 mg/kg/日以上の集団で 82.0%(41/50 例)であり、体重あたり投与量が高い集団で有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、本剤 2.0 mg/kg/日以上の集団で多く認められた事象は食欲減退、不眠症、体重減少、嘔吐等で、多くが軽度又は中等度の事象であり、固定用量の場合と同様の傾向が認められたことから、固定用量を設定した場合の安全性に大きな懸念はないと考えたことを説明した。以上より申請者は、国内臨床試験においても体重別の用量設定は不要と考えたことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)における投与開始時の体重あたりの用量で層別した投与4週時の ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアのベースラインからの変化量は表 45 のとおりであり、体重あたりの用量に依存して群間差が大きくなる傾向は認められなかったことを説明した。

授与 4 週時の ADHD-RS-IV(医師用)合計スコナのベースフィンからの変化重									
	合計スコア		ベースライン	プラセボとの比較 ^り					
	ベースライン	投与4週時	からの変化量 ^{a)b)}	群間差 [95%信頼区間]					
プラセボ群	$37.95 \pm 7.40 (19)$	34.68 ± 10.73 (19)	-2.73 ± 2.23	_					
本剤 0.9 mg/kg/日以下集団	36.92 ± 7.54 (12)	21.17 ± 8.50 (12)	-16.06 ± 2.74	-13.34 [-20.37, -6.30]					
本剤 0.9 mg/kg/日超 2.0 mg/kg/日未満集団	36.79 ± 6.82 (28)	19.72 ± 9.83 (25)	-15.45 ± 1.88	-12.73 [-18.40, -7.05]					

 16.87 ± 13.42 (15)

 -20.00 ± 2.61

表 45 A3223 試験における投与開始時の体重あたりの用量で層別した 投与 4 调時の ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量

 $38.82 \pm 7.40 (17)$

次に申請者は、A3223 試験における投与開始時の体重あたりの用量別の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、体重あたりの用量が高い集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、多くの有害事象は投与開始 1 週以内(本剤 30 mg/日投与時)に認められ、体重あたりの用量が高い時期

-17.27 [-23.81, -10.73]

本剤 2.0 mg/kg/日以上集団 平均値±標準偏差(評価例数)

a) 調整平均值±標準誤差

b) 体重換算用量区分 (プラセボ群、本剤 0.9 mg/kg/日以下集団、本剤 0.9 mg/kg/日超 2.0 mg/kg/日未満集団、本剤 2.0 mg/kg/日以上集団)、評価時点、体重換算用量区分と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコア (40 点未満/40 点以上) 及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満/10 歳以上 13 歳未満/13 歳以上 18 歳未満) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

⁸⁹⁾ NRP104.301 試験: 本剤 30 mg/日群で 15.58 [-20.78, -10.38] 、50 mg/日群で-17.21 [-22.33, -12.08] 、70 mg/日群で-20.49 [-25.63, -15.36]

SPD489-305 試験: 本剤 30 mg/日群で-5.5 [-9.7, -1.3]、50 mg/日群で-8.3 [-12.5, -4.1]、70 mg/日群で-7.9 [-12.1, -3.8]

に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことを踏まえると、安全性上の懸念はないと 考えることを説明した。

			本剤投与集団	
	プラセボ群	0.9 mg/kg/日以下 集団	0.9 mg/kg/日超 2.0 mg/kg/日未満集団	2.0 mg/kg/目以上 集団
評価例数	19	12	28	17
全有害事象	8 (42.1)	7 (58.3)	23 (82.1)	15 (88.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (3.6)	2 (11.8)
主な事象				
食欲減退	0	4 (33.3)	18 (64.3)	12 (70.6)
初期不眠症	0	1 (8.3)	6 (21.4)	5 (29.4)
鼻咽頭炎	4 (21.1)	2 (16.7)	2 (7.1)	3 (17.6)
腹痛	1 (5.3)	0	1 (3.6)	3 (17.6)
頭痛	0	1 (8.3)	7 (25.0)	2 (11.8)
体重減少	0	0	2 (7.1)	2 (11.8)
嘔吐	0	1 (8.3)	0	2 (11.8)
	0	0	3 (10.7)	1 (5.9)

表 46 A3223 試験における投与開始時の体重あたりの用量別の有害事象の発現状況

発現例数(発現割合(%))

以上より申請者は、本剤の用量を患者の体重に基づいて設定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.6.2 開始用量及び漸増方法について

機構は、本剤の開始用量及び漸増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、①海外で AD/HD に対して承認されていた混合アンフェタミン塩 ³¹⁾徐放性製剤又は本剤投与時のアンフェタミンの薬物動態を検討した薬物動態試験(NRP104.101 試験)において、本剤 75 mg(アンフェタミン換算 22.5 mg)と混合アンフェタミン塩徐放性製剤 35 mg(アンフェタミン換算 21.9 mg)を単回経口投与したとき、血漿中総アンフェタミンの曝露量(C_{max} 及び AUC)が類似していたこと、②海外第 II 相試験(CTD 5.3.5.1-02: NRP104.201 試験)において混合アンフェタミン塩徐放性製剤 10~30 mg/日と本剤 30~70 mg/日では同様の有効性が認められたことから、混合アンフェタミン塩徐放性製剤の 10(開始用量)、20 及び 30(最高用量)mg/日に対応するように、本剤の用量として 30(開始用量)、50 及び 70(最高用量)mg/日が選択されたことを説明した。また申請者は、海外第 I 相試験(CTD: 5.3.3.1-01: SPD 489-121 試験)において、日本人と外国人の薬物動態に大きな差異が認められなかったことから、国内臨床試験 ¹⁵⁾においても海外臨床試験 ¹⁶⁾と同様に開始用量を 30 mg/日とすることが適切と考えたことを説明した。

また申請者は、混合アンフェタミン塩徐放性製剤の漸増方法(1 週間以上あけて $5\sim10~mg/$ 日ずつ増量)に相当する本剤の漸増幅は $10\sim20~mg/$ 日であったことを踏まえ、海外臨床試験では本剤の漸増方法を「1 週間以上あけて 20~mg/日ずつ増量する」と設定したところ、安全性に大きな問題は認められなかったことから、国内臨床試験においても同様の漸増方法を設定したことを説明した。

その上で申請者は、A3223 試験の発現時期別の有害事象の発現状況は表 47 のとおりであり、いずれの本剤投与群においても投与初期 $(0\sim2$ 週) に有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、中等度の不眠 (1 例) 及び食欲減退・体重減少 (1 例) を除きすべて軽度であったことから、開始用量を $30 \, \mathrm{mg}/\mathrm{H}$ と設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、 $2\sim3$ 週に $70 \, \mathrm{mg}/\mathrm{H}$ 日に増量した患者において有害事象の発現割合が増加する傾向が認められたものの、漸増後 1 週以内に

発現した有害事象はすべて軽度であったことから、1 週間以上あけて 20 mg/日ずつ増量する漸増方法に 大きな問題はないと考えることを説明した。

		0~1 週	1~2 週	2~3 週	3~ 4 週
プラ1	セボ群	2/19 (10.5)	2/19 (10.5)	2/19 (10.5)	1/19 (5.3)
	30 mg/∃	10/19 (52.6)	5/19 (26.3)	3/19 (15.8)	3/18 (16.7)
本剤群	50 mg/ ∃	16/18 (88.9)	6/17 (35.3)	3/17 (17.6)	3/17 (17.6)
	70 mg/ ∃	9/20 (45.0)	4/18 (22.2)	4/18 (22.2)	3/18 (16.7)
	30 mg/∃	35/57 (61.4)	5/19 (26.3)	3/19 (15.8)	3/18 (16.7)
実用量 a)	50 mg/ ∃	-	10/35 (28.6)	3/17 (17.6)	3/17 (17.6)
	70 mg/ ∃	-	-	4/18 (22.2)	3/18 (16.7)
増減り	なし	-	5/19 (26.3)	6/36 (16.7)	9/53 (17.0)
垣似"	あり	35/57 (61.4)	10/35 (28.6)	4/18 (22.2)	-

表 47 A3223 試験における発現時期別の有害事象の発現状況

以上より申請者は、開始用量を 30 mg/日とし、1 週間以上あけて 20 mg/日を超えない範囲で漸増を行うと設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R.6.3 維持用量及び最高用量について

機構は、本剤の維持用量及び最高用量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、混合アンフェタミン塩 ³¹⁾徐放性製剤の維持用量 10~30 mg/日に対応する本剤の用量は 30~70 mg/日であると考えられたこと(7.R.6.2 参照)を説明した上で、海外第Ⅲ相試験 ²⁸⁾では本剤 30、50及び 70 mg/日群が設定され、いずれにおいても有効性が確認されていたことを説明した。さらに申請者は、A3223 試験でも海外第Ⅲ相試験と同様に本剤の用量を 30~70 mg/日と設定したこと、当該試験の成績を踏まえ、維持用量及び最高用量について以下のように考えることを説明した。

- A3223 試験では、海外第Ⅲ相試験と同様に本剤 30、50 及び 70 mg/日群のすべてで有効性が認められた。また、A3223 試験では本剤 30 mg/日群と比較して 50 mg/日群で ADHD-RS-IV (医師用)合計スコアのベースラインからの変化量が大きい傾向であったが (表 28)、本剤投与時には成長抑制 (標準体重から 20 パーセンタイル以上の低下)や用量依存的な心血管系への影響 (脈拍数増加、拡張期血圧上昇)が認められたこと (7.R.2.2、7.R.2.5 参照)、本剤は乱用・依存性に関するリスクを有すること (7.R.2.1 参照)を踏まえ、本剤の維持用量を 30 mg/日と設定した上で、投与量が必要最小限となるよう慎重に用量調節を行うよう、添付文書において注意喚起を行うことが適切と考える。
- A3223 試験では、ADHD-RS-IV(医師用)合計スコアのベースラインからの変化量が 50 mg/日群と 比較して本剤 70 mg/日群で低い傾向が認められ、副次評価項目である Conners 3、CGI-I 及び CGI-S 等においても同様の傾向が認められた。一方で、A3231 試験における最頻用量の分布は本剤 30 mg/日が 25.8%(34/132 例)、50 mg/日が 40.2%(53/132 例)、70 mg/日が 34.1%(45/132 例)であり、一定数の患者では本剤 70 mg/日の投与が必要とされると考えられること、本剤 70 mg/日投与時の忍容性に大きな問題は認められておらず、多くの患者で投与継続が可能であったことを踏まえると、本剤の最高用量を 70 mg/日と設定することは可能と考える。

以上の検討を踏まえ申請者は、申請用法・用量を以下のように整備することを説明した。

「用法・用量(変更案)〕

通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を 1 日 1 回朝経口投与し維持する。 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 20 mg を超えない範囲で増量を行う。 なお、症状により適宜増減するが、1 日用量は 70 mg を超えないこと。

発現例数/評価例数(発現割合(%))

a) 該当期間の本剤の実際の用量別

b) 前週からの用量変更の有無別

機構は、以下のように考える。

提示された国内外臨床試験成績等から、本剤 30 mg/日を開始用量かつ維持用量と設定し、増量が必要な場合は1週間以上あけて20 mg/日を超えない範囲で行うことに大きな問題はない。また、最高用量について、本剤 70 mg/日に増量することの意義は必ずしも明確ではないものの、一部の患者では本剤 70 mg/日に増量したことにより症状改善等が認められていること、本剤 70 mg/日の安全性に著しい問題は認められていないことを踏まえると、本剤の投与量を必要最小限とするよう注意喚起を行うことを前提とすれば、本剤 70 mg/日を最高用量とすることは許容可能である。

7.R.7 製造販売後の対応について

機構は、提出された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえ、本剤の製造販売後の対応 について、以下のように考える。

本剤を適正に使用するためには、医療従事者が AD/HD の診断・治療及び本剤の乱用・依存性リスクを十分に理解した上で、流通管理及び患者登録に基づく適正使用策(7.R.2.1.2 参照)が適切に運用される必要があることから、適正使用策の内容の十分性については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

また、乱用・依存性関連の有害事象、本剤の投与中止後に認められる有害事象の発現状況、離脱症候群関連の有害事象、血圧上昇、頻脈、心血管系の有害事象、中枢神経系の有害事象、痙攣、チック、消化器系の有害事象、食欲減退関連の有害事象、成長への影響、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、18歳以降に本剤を継続投与した場合の有効性及び安全性、セロトニン症候群関連の有害事象、皮膚障害関連の有害事象、妊婦に投与したときの出生児への影響、発がん性関連の有害事象、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性及び有効性、本剤と併用薬との薬物相互作用並びに併用薬による本剤の安全性及び有効性への影響、学校生活でのAD/HD症状に対する有効性、患者背景及び前治療薬が本剤の有効性に及ぼす影響、他のAD/HD治療薬と併用した場合の安全性及び有効性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要がある。

なお申請者からは、小児期の AD/HD 患者を対象とする特定使用成績調査(目標症例数 800 例)を実施するとともに、小児期の AD/HD 患者を対象として安全性及び有効性(教師による AD/HD 症状に対する評価を含む)を検討する特定使用成績調査(目標症例数 40 例)を実施する予定であることが説明されている。

機構は、これらの製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01、CTD 5.3.5.2-02、CTD 5.3.5.2-03、CTD 5.3.5.2-08)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。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、小児期における AD/HD に対する本剤の有効性は示され、乱用・依存性リスクに対して適切かつ十分な適正使用策及びリスク最小化活動が実施されることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。本剤は小児期における AD/HD 治療における治療選択肢のひとつとなるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、製造販売後の適正使用策及び製造販売後の検討事項、本剤の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については専門協議においてさらに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 30 年 11 月 15 日

申請品目

[販売名] ビバンセカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg

「一般名] リスデキサンフェタミンメシル酸塩

[申 請 者]塩野義製薬株式会社[申請年月日]平成 29 年 4 月 13 日

1. 審查内容

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 日付け 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専門委員に概ね支持された。 機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の投与対象患者を他の治療薬で効果不十分な患者に限定し、その旨を効能・効果に明記することが適切であるとの機構の考え(審査報告(1)7.R.3 及び7.R.4 参照)は専門委員に支持されたことを踏まえ、本剤の投与対象患者について効能・効果に明記するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は国内第III相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)において既存薬による治療歴のない 患者も含めて有効性が確認され、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、不適正使用及び 依存・乱用の可能性に基づき効能・効果として本剤の投与対象患者を他の AD/HD 治療薬で十分な効果 が認められない患者に限定することは適切ではなく、承認条件として投与対象を限定することが適切と 考えることを説明した。

機構は、本剤の活性本体は本邦で覚せい剤に指定されている d-アンフェタミンであることを踏まえると、本剤の臨床的位置付けについては本剤の有効性及び安全性に加えて、不正使用及び依存・乱用等の社会的な影響も考慮して検討する必要があることから、厚生労働省と協議の上、以下の点を考慮し、不適正使用及び依存・乱用の可能性に基づき、投与対象の限定は効能・効果ではなく承認条件により行うことが適切であると判断した。

- 本邦における AD/HD の治療ガイドラインでは、本邦における薬物療法の治療選択肢が限られていることから、中枢刺激薬と非中枢刺激薬がともに第一選択として位置付けられている(注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 4 版. じほう; 2016)。A3223 試験において、前治療薬の有無にかかわらず有効性が示唆されていること(審査報告(1)7.R.1.2 参照)、本剤の有効性はメチルフェニデートに劣らないこと ⁸⁷⁾ (審査報告(1)7.R.3 参照)、本剤の安全性について他の中枢刺激薬を上回る大きな問題は認められていないこと(審査報告(1)7.R.2 参照)を踏まえると、臨床試験成績の観点に基づいて第二選択薬とされるものではない。
- 本剤を長期間服用した場合の依存性形成のリスクについて、他の AD/HD 治療薬と比較してどの程

度上回る可能性があるのか明らかではないものの、本邦においてはアンフェタミン類の乱用が他の依存性を有する薬物と比較して多く、社会的な問題となっていること ⁶⁸⁾を踏まえると、本剤の不正入手が行われ、既承認薬よりも本剤の目的外使用及び不正流通のリスクが高くなる可能性が否定できないことから、承認後、本剤の使用経験が蓄積されるまでの間は、本剤の使用を他の AD/HD 治療薬で効果不十分な場合に限定し、目的外使用及び不正流通が生じないよう監視を行うことが適切である。

その上で、本剤の不適正使用を防止するための厳格な流通管理(1.2 参照)を実施した上で、承認後、本剤の使用経験が蓄積されるまでの間は、本剤の使用を他の AD/HD 治療薬で効果不十分な場合に限定することが適切であるとの機構の考え(審査報告(1)7.R.3 参照)は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を以下のとおりとした上で、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

「効能・効果]

小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

「承認条件]

• 使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他の AD/HD 治療薬が効果 不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じること。

1.2 本剤の乱用・依存性及び適正使用について

本剤投与による乱用・依存性リスク及びそれに伴う不適正使用・目的外使用のリスクを低減するため、本剤の適正使用及び薬物依存について Web 講習を受けた医師及び薬局等の調剤責任者を登録した上で、登録された医師による処方に対してのみ調剤を行うとともに、本剤の不適正な入手を防止するため、本剤を使用する患者に関する情報及び処方情報の登録を行う等の厳格な流通管理策を講じることが必要であるとの機構の考え(審査報告(1)7.R.2.1参照)は、専門委員に支持された。また、専門委員からは、本邦において薬物の生涯経験率は諸外国と比較して低いものの、本邦では薬物乱用に占める覚せい剤及びスマートドラッグ等の乱用の割合が高いために本剤の目的外使用が懸念されるとの意見が示された。

なお申請者は、本剤の流通管理策についてさらに検討を行い、以下の対応を行うことを説明した。

• 本剤の投与を可能とする医師の要件について、以下のとおり設定する。

[医師要件]

以下のいずれかに該当し、かつ AD/HD に関する一定の治療実績を有する医師とする。

- (1) 日本小児科学会又は日本精神神経学会の専門医であり、かつ日本児童青年精神医学会、日本小児精神神経学会、日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会又は日本 ADHD 学会の会員である医師
- (2) 上記(1)に該当する複数の医師が AD/HD の診断・治療に精通していると判断し推薦した医師
- 本剤が覚せい剤原料であることを定期的に再度認識することを目的として、医師登録を更新制とする。
- 本剤が *d-アンフェタミンのプロドラッグであること及び留意点*(他者に譲渡しないこと等)について記載した同意説明文書を作成し、保護者・患者が十分な説明を受けた上で本剤の投与を開始でき

るよう配慮する。

- 本剤が AD/HD の患者本人に適切に投与されるよう、処方に際して身分証明書を用いて本人及び保護者の確認を行う。
- 本剤の流通管理の状況について可能な限り把握するとともに、関連した情報(不適正入手の報告数、 医療機関・薬局等による不適切な対応の報告数、異常発注の報告数等)について、厚生労働省に定 期的な報告を行う。

以上を踏まえ機構は、本剤の流通管理に係る運用手順等を適切に策定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。なお機構は、本剤による流通管理が適切に遂行されるよう、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

• 本剤が、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通した医師によって処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

1.3 本剤による過敏性反応と他のモノアミン及びメチルフェニデートとの交叉反応について

申請者は、本剤と他のモノアミンとの交叉反応性について(審査報告(1)7.R.2.7 参照)、過去に交感神経刺激薬でアレルギー反応を経験したことのある被験者に対して、本剤と同様にフェネチルアミン骨格を有する交感神経刺激薬 6 剤(フェニレフリン、エフェドリン、プソイドエフェドリン、フェニルプロパノールアミン、メトキサミン及びオキシメタゾリン)及び非ステロイド性抗炎症薬 1 剤(フェプラジノール)を用いてパッチテストを行ったところ、14 例中 6 例で非ステロイド性抗炎症薬を含む 2 剤以上にアレルギー反応が認められた(Am J Clin Dermatol 2004; 5: 351-5)こと、フェニレフリン、エフェドリン、プソイドエフェドリンに対する過敏性反応の既往を有する患者において他のフェネチルアミン骨格を有する交感神経刺激薬を投与したときに紅皮症反応、重症な全身性湿疹、そう痒性の紅斑を発症した%のことを踏まえると、フェネチルアミン骨格の類似性により、本剤と他のモノアミンにおいて交叉反応性が認められる可能性は否定できないことを説明した。

以上より申請者は、他のモノアミンに対する過敏性反応の既往を有する患者を禁忌に設定することを 説明した。なお申請者は、本剤に対する過敏性反応の既往を有する患者においてショック症状等が発現 し、モノアミンによる治療が必要とされるような場合に、その治療が優先されるべき状況は十分に考え られ、必ずしもモノアミンによる治療機会が失われることはないと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の禁忌として他のモノアミンに対する過敏性反応の既往を有する 患者を設定することは適切と考える。

1.4 18歳以降の患者に対する継続投与について

AD/HD は小児期から成人期にわたる連続的な疾患であること、国内臨床試験及び海外の公表文献から、18 歳以上の患者に本剤を投与した場合の安全性に大きな問題は認められていないことを考慮すると、本剤の効能・効果を「小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)」とした上で、6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していないこと、18歳未満で本剤の投与を開始し

⁹⁰⁾ Allergol Immunopathol (Madr) 2002; 30: 239-42、Contact Dermatitis 2000; 42: 312-3、Contact Dermatitis 1991; 24: 86-8

た患者において 18 歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性及び危険性を考慮して 慎重に投与することについて添付文書にて注意喚起を行うことが適切とする機構の考え(審査報告(1) 7.R.5 参照) は、専門委員に支持された。なお、本剤の依存・乱用及び目的外使用のリスクを踏まえると、

との意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の 18 歳以降の患者に対する継続投与について適切に情報提供を行うよう 申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.5 用法・用量について

本剤の開始用量及び維持用量を 30 mg/日とすること、増量が必要な場合は 1 週間以上あけて 20 mg/日 を超えない範囲で行うこと、70 mg/日を最高用量とすることが適切であるとの機構の考え(審査報告(1) 7.R.6 参照) は、専門委員に支持された。なお機構は、本剤の用量を患者の体重によらず固定用量として 設定すること(審査報告(1)7.R.6.1 参照)について、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3223 試験)に おける体重あたりの用量別の投与開始1週までの有害事象の発現割合は、プラセボ群で10.5%(2/19例)、 本剤 0.9 mg/kg/日以下の集団で 44.8%(13/29 例)、0.9 mg/kg/日超 2.0 mg/kg/日未満の集団で 78.6%(22/28 例)、2.0 mg/kg/日以上はなく、投与開始1週以内に限った場合、体重あたりの用量が高い集団で有害事 象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、認められた事象は食欲減退、不眠症等で、多くが軽 度又は中等度の事象であったことから、開始用量についても体重によらない固定用量として設定するこ とに大きな問題はないと判断した。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切 に対応した。

「用法・用量]

通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。症状に より、1 日 70 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として 20 mg を超えない範囲で行うこと。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の7.R.7における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現 時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に 関する検討事項を設定すること、表 49 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実 施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項		
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・血圧上昇及び脈拍数増加・体重及び身長の増加抑制・ショック、アナフィラキシー・皮膚粘膜眼症候群・依存、乱用・心筋症	・虚血性心疾患・失神・脳血管障害・自殺行動/自殺念慮・敵意/攻撃性	なし
有効性に関する検討事項		
・ 学校生活での AD/HD 症状に対する有効性		

表 49 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供
· 特定使用成績調査 1	・ 医療従事者向け資材 〔適正使用ガイド、処方登録説明文書 (医師向け)、処方
・特定使用成績調査2	登録説明文書(薬剤師向け)〕の作成、配布
	・ 患者/保護者向け資材〔患者向け服薬指導箋、患者向け小冊子、患者向け日誌、
	患者登録の同意書〕の作成、配布
	適正使用管理体制の構築

以上を踏まえ機構は、上記の事項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、AD/HD 患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性について検討することを主な目的とした特定使用成績調査 1 (表 50) 及び学校生活での AD/HD 症状に対する有効性について検討することを主な目的とした特定使用成績調査 2 (表 51) を実施することを説明した。

表 50 特定使用成績調査 1 計画の骨子(案)

X CO TYCK/MAXMETH IN TO THE		
目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。	
調査方法	中央登録方式	
対象患者	本剤の使用経験のない、6歳以上18歳未満(投与開始時点)のAD/HD患者	
観察期間	2 年間 (2 年終了時点で投与を継続している症例については、最長で承認取得の 7.5 年後まで依存・乱用に関する追跡調査を実施。また、本剤投与終了から 1 週間、追跡調査を実施)	
予定症例数	1500 例	
主な調査項目	・患者背景(AD/HD 病型、合併症、重症度(DSM-5 による分類)等) ・前治療薬、併用薬・併用療法 ・ADHD-RS-IV 医師評価、CGI-I、Parent's Global Assessment、子どもの日常生活チェックリスト ・有害事象の発現状況	

表 51 特定使用成績調査 2 計画の骨子(案)

目 的	使用実態下における本剤の有効性(AD/HD RS-IV 教師評価、医師評価)及び安全性に関する情報 を収集する。	
調査方法	中央登録方式	
対象患者	本剤の使用経験のない、6歳以上18歳未満(投与開始時点)のAD/HD患者	
観察期間	24 週間(本剤投与終了から 1 週間、追跡調査を実施)	
予定症例数	40 例 ^{a)}	
主な調査項目	・患者背景(AD/HD 病型、合併症、重症度(DSM-5 による分類)等) ・前治療薬、併用薬・併用療法 ・ADHD-RS-IV 教師評価、医師評価 ・有害事象の発現状況	

a) 国内臨床試験、類薬の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、投与 24 週時点における AD/HD RS-IV スコアの本剤投与開始時からの変化量を-10 (閾値-3.6)、標準偏差を 12 と見積もった場合、信頼区間の上限値が閾値を下回る確率が 90%以上となる症例数として設定された。

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

1.7 その他

覚せい剤取締法(昭和 26 年法律第 252 号)に基づき、平成 30 年 2 月 21 日付けで覚せい剤原料を指定する政令の一部が改正され、本薬は覚せい剤原料に指定された。

本申請に係る審査の過程においては、本剤の臨床的位置付け、製造販売後調査における検討内容及び流通管理策の検討等に多大な時間を要したため、総審査期間の延長を来たした。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
2	22	NMR (¹H-NMR、¹³C-NMR) 質量スペクトル	NMR(¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR) <u>、</u> 質量スペクトル
4	13	ラット大脳皮質のホモジネート	ラット大脳皮質及び線条体のホモジネート
5	下から 6	アンフェタミンの多動に対する作用	<u>d-</u> アンフェタミンの多動に対する作用
5	下から3	d-アンフェタミン硫酸塩 (d-アンフェタミンと	d-アンフェタミン硫酸塩(d-アンフェタミンとして
		して 0.25~4.0 mg/kg)を投与した結果	0.25~4.0 mg/kg)を <u>腹腔内</u> 投与した結果
6	表 3	左心室圧最大最大立ち上がり速度の上昇	左心室圧最大立ち上がり速度の上昇
	心血管系・所見		
	<d-アンフェタミン></d-アンフェタミン>		
	2.0 mg/kg		
8	下から4	臨床試験成績を踏まえて判断する必要がある	臨床試験成績を踏まえて判断する必要がある。
		<u>と考える</u> 。	
8	下から 1	製造販売後に引き続き情報収集する必要があ	製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。
		る <u>と考える</u> 。	
10	14	リスデキサンフェタミン <u>、</u> <i>d-</i> アンフェタミンの	リスデキサンフェタミン <u>及び</u> d-アンフェタミンの
16	22	(Journal of Analytical Toxicology, 2005; Vol.29)	(J Anal Toxicol 2005; 29: <u>339-44</u>)
21	15	雄には交配前 29 日から交配終了までの約8週	雄には交配前 29 日から交配を経て剖検前日まで
		間	の約8週間
26	10、12	腫瘍関連の有害事象	発がん関連の有害事象
26	脚注 41)	PT で子孫における発癌作用、発癌性に該当す	PT「子孫における発癌性及び発癌性」に該当する
		る事象	事象
32	6	参考 CTD 5.3.3.2-1	参考 CTD 5.3.3.2-01
37	12	平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1	平成 21 年 10 月 23 日付 <u>付</u> 薬食審査発 1023 第 1 号
		号	
43	表 29	12.0 ± 9.7	<u>12.6</u> ± 9.7
	29 週時の測定値		
49	1	<u>1</u> 年を超えて	<u>2</u> 年を超えて
50	2	<u>アンフェタミン</u> 類の乱用	<u>覚せい剤</u> の乱用
51	13	禁忌に設定すべき <u>と考える</u>	禁忌に設定すべき <u>である</u>
52	下から8	心筋症関連の有害事象 ⁷⁰⁾ は <u>(</u> 879 件 11.7 件/10	心筋症関連の有害事象 ⁷⁰⁾ は 879 件 <u>(1</u> 1.7 件/10 万人
		万人年、うち重篤 243 件) であり、	年、うち重篤 243 件)であり、
56	9	日本人小児の標準値に対するパーセンタイル	日本人小児の標準値に対するパーセンタイル値は
		値は用量に依存して減少する傾向が認められ	用量に依存して減少する傾向が認められた <u>ことを</u>
		た。	<u>説明した</u> 。
59	7	自殺関連の有害事象の発現割合が高い傾向が	自殺関連の有害事象の発現割合がわずかに高い傾
		認められている	向が認められている
61	下から9	目的外使用・不正流通される可能性を完全に排	目的外使用・不正流通される可能性を完全に排除
		除することには限界がある <u>と考える</u> 。	することには限界がある。
66	17	用量依存的な心血管系への影響	心血管系への影響

3. 総合評価

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、承認申請された効能又は効果並びに用 法及び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。本品目は新有効成分含有医薬品 であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及 び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[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、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を 1 日 1 回朝 経口投与する。症状により、1 日 70 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg を超えない範囲で行うこ

と。

[承 認 条 件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 本剤が、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通した医師によって処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管

理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

3. 使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他の AD/HD 治療薬が効果不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

	苯 氢	口未苦
略語	英語	日本語
AD/HD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	注意欠陥/多動性障害
ADHD-RS-IV	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV	注意欠陥/多動性障害評価尺度
AEBSF	4-(2-Aminoethyl)benzene Sulfonyl Fluoride	
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-	α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサ
	isoxazolepropionic Acid	ゾール-4-プロピオン酸
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index	
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	臨床全般重症度
СНО	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL/F		見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DAT	Dopamine Transporter	ドパミントランスポーター
DRQ-S	Drug Rating Questionnaire-Subject	
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental	精神疾患の診断・統計マニュアル第4
	Disorders, Fourth Edition, Text Revision	版、新訂版
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental	精神疾患の診断・統計マニュアル第5
	Disorders, Fifth Edition	版
EC ₅₀	Half Maximal (50%) Effective Concentration	50%効果濃度
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid	エチレンジアミン四酢酸
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FOB	Functional Observation Battery	機能観察総合評価
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFR	Glomerular Filtration Rate	糸球体ろ過量
HEK	Human Embyonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory	50%阻害濃度
1030	Concentration	30%阻音恢泛
ICH	International Council for Harmonisation of	医薬品規制調和国際会議
	Technical Requirements for Pharmaceuticals	
	for Human Use	
ICH Q1E ガイド		「安定性データの評価に関するガイ
ライン		ドラインについて」(平成 15 年 6 月
		3日付け医薬審発第 0603004 号)
ICR	Institute of Cancer Research	

略語	英語	日本語
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibitory Constant	阻害定数
K _m	Michaelis-Menten Constant	ミカエリスメンテン定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass	液体クロマトグラフィー-タンデム質
	Spectrometry	量分析
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MAO	Monoamine Oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
m-ITT	modified-Intention to Treat	
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーRNA
NET	Noradrenaline Transporter	ノルアドレナリントランスポーター
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate	<i>N</i> -メチル-D-アスパラギン酸
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NMRI	Naval Medical Research Institute	
NTCP	Na ⁺ /Taurocholate Cotransporting	ナトリウム/タウロコール酸共輸送
	Polypeptide	ポリペプチド
NZW	New Zealand White	
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed Case	
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
6-OHDA	6-Hydroxydopamine	6-ヒドロキシドパミン
PEPT	Peptide Transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Method	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	
SERT	Serotonin Transporter	セロトニントランスポーター
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
V/F		見かけの分布容積
含量違い BE ガイ		「含量が異なる経口固形製剤の生物
ドライン		学的同等性試験ガイドラインについ
		て」(平成12年2月14日付け医薬審
		第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬
		食審査発 0229 第 10 号により一部改
		正)
	ı	1

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機
		構
本剤		ビバンセカプセル 20 mg、同カプセル
		30 mg
本薬		リスデキサンフェタミンメシル酸塩