

**ビバンセカプセル 20mg /
ビバンセカプセル 30mg
に係る**

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

ビバンセカプセル 20mg /
ビバンセカプセル 30mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ビバンセカプセル 20mg ビバンセカプセル 30mg	有効成分	リスデキサンフェタミンメシル 酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	871179
提出年月日		令和 6 年 1 月 19 日	

1.1 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】
心筋症	虚血性心疾患	該当なし
血圧上昇及び脈拍数増加	失神	
体重及び身長増加の抑制	脳血管障害	
依存、乱用	自殺行動/自殺念慮	
ショック、アナフィラキシー	敵意/攻撃性	
皮膚粘膜眼症候群		

1.2 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	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 1
特定使用成績調査 2

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査 2

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資料 [適正使用ガイド、処方登録説明文書 (医師向け)、処方登録説明文書 (薬剤師向け)] の作成、配布
患者/保護者向け資料 [患者向け服薬指導箋、患者向け小冊子、患者向け日誌、処方登録説明文書 (患者向け)、患者登録の同意書] の作成、配布
適正使用管理体制の構築

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年3月26日	薬効分類	871179
再審査期間	8年	承認番号	① 23100AMX00296000 ② 23100AMX00297000
国際誕生日	2007年2月23日		
販売名	① ビバンセカプセル 20mg ② ビバンセカプセル 30mg		
有効成分	リスデキサソフェタミンメシル酸塩		
含量及び剤形	① 1カプセル中、リスデキサソフェタミンメシル酸塩 20 mg を含有するキャップ及びボディが淡黄白色の不透明な硬カプセル剤、内容物は白色～淡褐色の粉末 ② 1カプセル中、リスデキサソフェタミンメシル酸塩 30 mg を含有するキャップが橙色、ボディが白色の不透明な硬カプセル剤、内容物は白色～淡褐色の粉末		
用法及び用量	通常、小児にはリスデキサソ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。		
効能又は効果	小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）		
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。		
備考	2023年11月30日に武田薬品工業株式会社が塩野義製薬株式会社から製造販売承認を承継した。		

変更の履歴

前回提出日

令和5年11月30日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」において、「追加の医薬品安全性監視活動」の特定使用成績調査1の「報告書の作成予定日」の変更
2. 特定使用成績調査1の実施計画書の変更（添付資料）

変更理由：

1. 調査開始2年後及び4年後の報告書の作成予定日について、実績の反映及び提出予定の追加のため。
2. 調査開始4年後の依存・乱用関連イベント発現状況の検討について中間解析を行うため、及び記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク																					
心筋症																					
重要な特定されたリスクとした理由：	本剤の交感神経刺激作用から、心筋症が生じる可能性がある。また、発現した場合、重大な転帰に至る可能性がある。小児期における注意欠陥/多動性障害（以下、AD/HDと略す。）を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において該当症例は認められなかったが、海外製造販売後において重篤症例が報告されている。																				
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による心筋症の発現状況について海外製造販売後において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>																				
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 電子添文の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>心筋症に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>																				
血圧上昇及び脈拍数増加																					
重要な特定されたリスクとした理由：	本剤の交感神経刺激作用から、血圧上昇が生じる可能性がある。小児期におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験において、高血圧0.6%（1/172例）、血圧上昇2.3%（4/172例）、頻脈5.2%（9/172例）、心拍数増加2.9%（5/172例）の副作用が認められた。海外臨床試験においても血圧上昇、心拍数増加が認められた。小児期におけるAD/HDを対象とした国内プラセボ対照試験の最終評価時における各投与群の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は、以下のとおりであった。																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>30mg群</th> <th>50mg群</th> <th>70mg群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧 (mmHg)</td> <td>-0.96</td> <td>4.50</td> <td>-1.53</td> <td>0.54</td> </tr> <tr> <td>拡張期血圧 (mmHg)</td> <td>2.51</td> <td>7.76</td> <td>2.65</td> <td>-2.54</td> </tr> <tr> <td>脈拍数 (回/分)</td> <td>7.49</td> <td>11.56</td> <td>7.45</td> <td>-3.77</td> </tr> </tbody> </table>		30mg群	50mg群	70mg群	プラセボ群	収縮期血圧 (mmHg)	-0.96	4.50	-1.53	0.54	拡張期血圧 (mmHg)	2.51	7.76	2.65	-2.54	脈拍数 (回/分)	7.49	11.56	7.45	-3.77
	30mg群	50mg群	70mg群	プラセボ群																	
収縮期血圧 (mmHg)	-0.96	4.50	-1.53	0.54																	
拡張期血圧 (mmHg)	2.51	7.76	2.65	-2.54																	
脈拍数 (回/分)	7.49	11.56	7.45	-3.77																	
	また、ベースラインからの変化量が最大の時点での各投与群の20 mmHgを超える収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇、20回/分を超える脈拍数増加が認められた被験者の割合は、以下のとおりであった。																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>30mg群</th> <th>50mg群</th> <th>70mg群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧 (%)</td> <td>10.5</td> <td>22.2</td> <td>15.0</td> <td>15.8</td> </tr> <tr> <td>拡張期血圧 (%)</td> <td>0</td> <td>16.7</td> <td>20.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>脈拍数 (%)</td> <td>42.1</td> <td>33.3</td> <td>35.0</td> <td>10.5</td> </tr> </tbody> </table>		30mg群	50mg群	70mg群	プラセボ群	収縮期血圧 (%)	10.5	22.2	15.0	15.8	拡張期血圧 (%)	0	16.7	20.0	0	脈拍数 (%)	42.1	33.3	35.0	10.5
	30mg群	50mg群	70mg群	プラセボ群																	
収縮期血圧 (%)	10.5	22.2	15.0	15.8																	
拡張期血圧 (%)	0	16.7	20.0	0																	
脈拍数 (%)	42.1	33.3	35.0	10.5																	
	更に、小児期におけるAD/HDを対象とした国内長期投与試験（併合）のベースラインからの変化量が最大の時点での20 mmHgを超える収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇、20回/分を超える脈拍数増加が認められた被験者の割合は、それぞれ、25.9%、24.1%、71.6%であった。本剤による血圧上昇及び脈拍数増加は、重篤な不整脈、心不全等の既存の心疾患を悪化させる可能性があり、その結果重大な転帰に至る可能性が考えられる。																				

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による血圧上昇及び脈拍数増加の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1) 電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>血圧上昇及び脈拍数増加に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>体重及び身長増加抑制</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の中枢刺激作用から食欲減退が起り、体重及び身長増加抑制といった成長率の低下が予測される。小児期におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験において、日本人小児の体重及び身長の標準値に対するパーセンタイル値（平均値±標準偏差）は、ベースライン時の52.0±30.7及び69.5±26.3から、58週時には27.9±27.2及び58.3±27.2まで低下し、体重減少の副作用が25.6%（44/172例）と高頻度に認められた。海外臨床試験においても、体重減少が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による体重及び身長増加抑制の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1) 電子添文の「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>体重及び身長増加抑制に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>依存、乱用</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤を含む中枢神経刺激薬は、脳内ドパミン濃度を増加させることから依存性を形成する可能性がある。本剤は生体内でd-アンフェタミンに速やかに代謝される。マウス、ラット及びサルを用いた依存性試験は以下のとおりであった。①マウスの自発運動量を指標とした精神依存性評価試験において、本剤の高用量投与により中枢神経系賦活作用が認められた。②ラット及びサルを用いた薬物弁別試験において、本剤は高用量でd-アンフェタミンに対してそれぞれ部分般化及び完全般化を示した。③ラット及びサルを用いた薬物自己投与試験において、本剤の強化効果はラットでは認められなかったが、サルで認められた。④ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、本剤の休薬によって退薬症候を発現しなかった。これらの結果を踏まえると、本剤は精神依存性を有する可能性がある。小児期におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において該当症例は認められなかったが、海外製造販売後において薬物違法流用、過量投与、社会的行為障害等が報告されている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による依存、乱用については海外の製造販売後では一定の情報が得られている。しかしこれらの情報には不明な点も多く、そのリスク因子を検討するために、本剤の使用状況、患者背景等の情報の取得可能性、長期追跡の実施を考慮し、通常の医薬品監視活動に合わせて、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 3) 適正使用管理体制の構築 <p>【選択理由】</p> <p>依存、乱用に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、薬物依存及び本剤に関する e-learning を受講した医師のみが処方可能とし、同様の e-learning を受講した薬剤師のいる、登録された薬局のみ調剤可能とすることにより適正使用を推進するため。</p>
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>小児期における AD/HD を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において該当症例は認められなかったが、海外製造販売後においてショック、アナフィラキシーが報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤によるショック、アナフィラキシーの発現状況について一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 電子添文の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>ショック、アナフィラキシーに関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
皮膚粘膜眼症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>小児期における AD/HD を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において該当症例は認められなかったが、海外製造販売後において皮膚粘膜眼症候群が報告されている。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による皮膚粘膜眼症候群の発現状況について一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1) 電子添文の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>皮膚粘膜眼症候群に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

虚血性心疾患

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤と虚血性心疾患との関連性は明確でないが、中枢神経刺激薬はそのノルアドレナリン増加による心血管系に対する作用から、虚血性心疾患を引き起こす可能性がある。また、発現した場合、重大な転帰に至る可能性がある。小児期におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験において該当症例は認められなかった。海外臨床試験においては重篤な狭心症が認められた。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) 特定使用成績調査 1 <p>【選択理由】</p> <p>虚血性心疾患の発現状況は臨床試験においては明確な報告は得られていないが、海外の製造販売後では一定の情報が得られている。しかしそれらの情報には不明な点も多く、そのリスク因子を検討するために、本剤の使用状況、患者背景等の情報の取得可能性、長期追跡の実施を考慮し、通常の医薬品監視活動に合わせて、特定使用成績調査を実施する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1) 電子添文の「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>虚血性心疾患に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

失神

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤と失神との関連性は明確ではないが、失神は心疾患の兆候の可能性があり、致命的事象の発現に至る可能性がある。小児期におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験において該当症例は認められなかった。海外臨床試験において、失神の重篤症例及び失神寸前の状態が認められ、本剤の投与中止又は減量後に失神が回復し、時間的関連性が考えられた症例もあったが、合併症、併用薬、転帰、処置といった情報が不明であること、既往歴等より他の被疑要因があると考えられること等より、本剤と失神の因果関係が明確な症例はなかった。</p>
--

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1) 特定使用成績調査 1</p> <p>【選択理由】</p> <p>失神は臨床試験においては明確な報告は得られていないが、海外の製造販売後では一定の情報が得られている。しかしそれらの情報には不明な点も多く、そのリスク因子を検討するために、本剤の使用状況、患者背景等の情報の取得可能性、長期追跡の実施を考慮し、通常の医薬品監視活動に合わせて、特定使用成績調査を実施する。</p>				
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1) 電子添文の「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起</p> <p>【選択理由】</p> <p>失神に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>				
脳血管障害				
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤と虚血性及び出血性脳卒中との関連性は明確ではないが、本剤の薬理作用から血圧上昇が起こり、これらの脳血管障害が生じる可能性がある。小児期におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において該当症例は認められなかった。海外製造販売後において重篤症例が報告されており、本剤との関連性は不明であるが、他の中枢神経刺激薬の電子添文において重大な副作用で注意喚起されている。</p>				
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1) 特定使用成績調査 1</p> <p>【選択理由】</p> <p>脳血管障害は臨床試験においては明確な報告は得られていないが、海外の製造販売後では一定の情報が得られている。しかしそれらの情報には不明な点も多く、そのリスク因子を検討するために、本剤の使用状況、患者背景等の情報の取得可能性、長期追跡の実施を考慮し、通常の医薬品監視活動に合わせて、特定使用成績調査を実施する。</p>				
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による脳血管障害の発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の脳血管障害の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>				
自殺行動/自殺念慮				
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>自殺行動/自殺念慮に関連する有害事象として、本剤との因果関係はないと判断されているものの、小児期におけるAD/HDを対象とした国内でのプラセボ対照試験、非対照短期投与試験、非対照長期投与試験において、以下のとおり報告されている。</p>				
器官別大分類 - 基本語	プラセボ対照試験		非対照短期投与 試験	非対照長期投与 試験
	本剤 (N=57)	プラセボ (N=19)	(N=33)	(N=162)

	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害				
自殺念慮	0	0	0	1 (0.6)

また、海外臨床試験において「自殺念慮」が3例、「自殺企図」が1例報告されている。更に本剤との関連性は明確ではないものの、海外製造販売後でも報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

自殺行動/自殺念慮は臨床試験においては明確な報告は得られてはいないが、海外の製造販売後では、本剤との関連性は不明であるものの一定の情報が得られている。しかし、報告頻度は低く、患者背景等の要因も大きいと推定されることから、通常的安全性監視活動により自殺行動/自殺念慮の発現状況等について国内外での知見の収集に努める。また、定期的な評価を行い、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 1) 電子添文の「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して、自殺行動/自殺念慮について注意喚起

【選択理由】

自殺行動/自殺念慮に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

敵意/攻撃性

重要な潜在的リスクとした理由：

敵意/攻撃性に関連する有害事象として、国内での小児期におけるAD/HDを対象としたプラセボ対照試験、非対照短期投与試験、非対照長期投与試験において、以下のとおり報告されている。

器官別大分類 - 基本語	プラセボ対照試験		非対照短期投与 試験 (N=33) n (%)	非対照長期投与 試験 (N=162) n (%)
	本剤 (N=57) n (%)	プラセボ (N=19) n (%)		
精神障害				
易刺激性	1 (1.8)	0	2 (6.1)	6 (3.7)
感情不安定	-		1 (3.0)	2 (1.2)
激越	-		2 (6.1)	0
怒り	-		1 (3.0)	1 (0.6)
異常行動	-		0	1 (0.6)
傷害、中毒および 処置合併症				
損傷	-		0	1 (0.6)
裂傷	-		0	1 (0.6)

また、海外臨床試験では、「攻撃性」3例、「反抗挑戦性障害」2例、「躁病」、「激越」、「怒り」、「術後激越」各1例報告されているが、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。更に、本剤との関連性は明確ではないものの、海外製造販売後でも報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

敵意/攻撃性は臨床試験においては明確な報告は得られてはいないが、海外の製造販売後では本剤との関連性は不明であるものの一定の情報が得られている。しかし、報告頻度は低く、患者背景等の要因も大きいと推定されることから、通常的安全性監視活動により敵意/攻撃性の発現状況

<p>況等について国内外での知見の収集に努める。また、定期的な評価を行い、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1) 電子添文の「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して、敵意/攻撃性について注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>敵意/攻撃性に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 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	
有効性に関する検討事項とした理由：	製造販売後の使用実態下における、学校生活での AD/HD 症状に対する有効性を確認する必要があると判断したため。
有効性に関する調査・試験の名称：	・ 特定使用成績調査 2
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	<p>・ 特定使用成績調査 2</p> <p>製造販売後の使用実態下における本剤の有効性〔注意欠陥/多動性障害評価尺度（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。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 1	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・依存、乱用 ・虚血性心疾患 ・失神 ・脳血管障害 <p>【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ことを目的とする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2020年1月～2026年9月 目標症例数：1500例 実施方法：連続登録方式 観察期間：本剤の投与開始から2年間 [2年間を満了した時点で本剤投与を継続している症例については、本調査の実施期間中は依存・乱用に関する追跡調査（年1回）を行う。]</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目標症例数の設定根拠 海外臨床試験において、本剤の重要な特定されたリスクである依存・乱用関連イベントの海外臨床試験における発現率は、0.4%（2/535例）であった。また、重要な潜在的リスクである心血管系イベント（「虚血性心疾患」及び「脳血管障害」）の海外臨床試験における発現率は、0.2%（1例/535例）であった。これらの事象を95%の確率で少なくとも1例検出するために必要な症例数はそれぞれ800例、1500例と算出される。以上から、依存・乱用及び心血管系の有害事象を収集するために、本調査の目標症例数を1500例に設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査開始2、4年後：依存・乱用関連イベントの当該時点における発現状況について検討を行うため。 ・第10回安全性定期報告書作成時：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
特定使用成績調査 2	
	<p>【有効性に関する検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・学校生活でのAD/HD症状に対する有効性 <p>【目的】 使用実態下における本剤の有効性〔注意欠陥/多動性障害評価尺度（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ことを目的とする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2021年4月～2025年3月（4年間）</p>

登録期間：2021年4月～2024年9月（3年6ヵ月間）

目標症例数：40例（有効性評価対象症例として）

実施方法：中央登録方式

観察期間：本剤の投与開始から24週間

【実施計画の根拠】

- ・ 目標症例数の設定根拠

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。片側有意水準 2.5% とし、1標本 t 検定による 95% 信頼区間の上限値が閾値 -3.6 を下回る確率が 90% 以上となることを確保するためには、 39 例が必要となることから、本調査の目標症例数を 40 例（有効性評価対象症例として）と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：収集した情報について包括的な検討を行うため。
- ・ 第10回安全性定期報告書作成時：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査 2

「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「特定使用成績調査 2」参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
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）、処方登録説明文書（薬剤師向け）〕の作成、配布	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・依存、乱用 <p>【目的】</p> <p>本剤の流通管理体制及び本剤における依存性に関する包括的な情報と適切な治療のための情報を提供することを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用の依頼及び情報提供を行う。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>	
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、処方登録説明文書（患者向け）、患者登録の同意書〕の作成、配布	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・依存、乱用 <p>【目的】</p> <p>本剤の流通管理体制及び本剤における依存性に関する包括的な情報と適切な治療のための情報を提供することを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用の依頼及び情報提供を行う。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>	
適正使用管理体制の構築	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・依存、乱用 <p>【目的】</p> <p>本剤の使用にあたっては、AD/HD の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・薬剤師のいる薬局のもとでのみ処方する必要がある。薬物依存及び本剤に関する e-learning を受講した医師のみが処方可能とし、同様の e-learning を受講した薬剤師のいる、登録された薬局のみ調剤可能とし、更に調剤される患者を登録して重複投与、不適正な流通を防止することにより適正使用を推進する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医師及び薬剤師は、本剤の適正使用及び薬物依存に関する e-learning を受講し、登録を行う。また、登録された薬剤師のいる薬局を、調剤可能な薬局として登録し、更に調剤される患者を登録する。 2. 登録された医師、医療機関、薬局のみが処方及び調剤可能とする。 3. 薬剤師は、調剤前に処方箋発行医師・医療機関・患者の登録状況を確認する。登録状況に問題がある場合は、調剤を拒否して製造販売業者へ連絡を行う。 	

4. 有識者からなる第三者委員会を設置し、本剤の適正な流通、処方が行われているかを確認する。流通量の増加や不適正な流通を把握した場合、第三者委員会にて対応を検討し、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。また、必要に応じて適正使用管理体制を見直し、改訂を行う。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告時及び第三者委員会にて定められた時期に依存性及び流通管理の状況等を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始より6ヵ月後	終了	作成済み（2020年7月提出）
特定使用成績調査1	300例/1500例	調査開始2年後	実施中	作成済み（第5回安全性定期報告として2022年5月提出）
	1000例/1500例	調査開始4年後		中間解析実施9ヵ月後（中間報告書作成時）
	1500例/1500例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時		第10回安全性定期報告作成時
特定使用成績調査2	40例/40例（有効性評価対象症例として）	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	第10回安全性定期報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査2	40例/40例（有効性評価対象症例として）	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	第10回安全性定期報告書作成時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始より6ヵ月後	終了

医療従事者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
患者/保護者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
適正使用管理体制の構築	安全性定期報告時	実施中