

コンサータ錠 18mg，同 27mg

CTD 第2部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	5
2.5.1	製品開発の根拠	5
2.5.1.1	薬理学的分類	5
2.5.1.2	注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の疫学及び治療の概要	6
2.5.1.3	注意欠陥/多動性障害（AD/HD）を対象とした臨床開発プログラム	15
2.5.1.4	進行中の試験及び今後予定される開発計画	27
2.5.1.5	標準的方法との一致点，不一致点	27
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	30
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	33
2.5.4	有効性の概括評価	39
2.5.4.1	試験デザイン	41
2.5.4.2	国内臨床試験の主要評価に用いた行動評価尺度（ADHD RS-IV-J）について	49
2.5.4.3	臨床試験成績	50
2.5.4.4	結論	70
2.5.5	安全性の概括評価	71
2.5.5.1	本剤の薬理学的分類に特徴的な有害作用とそれらを観察するための方法	71
2.5.5.2	特定の有害事象をモニターするための特別な方法	72
2.5.5.3	動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報	72
2.5.5.4	対象となった患児の特徴，曝露の程度，安全性データベースの限界	73
2.5.5.5	比較的よくみられる重篤でない有害事象	74
2.5.5.6	重篤な有害事象	77
2.5.5.7	その他の重大な有害事象	78
2.5.5.8	各試験結果の類似性，相違点及びそれらが安全性評価に及ぼす影響	79
2.5.5.9	部分集団における有害事象発現率の差異	81
2.5.5.10	投与量，投与期間と有害事象の関連性	82
2.5.5.11	長期投与時の安全性	82
2.5.5.12	有害事象の予防，軽減，管理方法	84
2.5.5.13	妊婦，産婦，授乳婦への使用	85
2.5.5.14	離脱症状及び反跳現象	85
2.5.5.15	乱用，薬物依存	86
2.5.5.16	自動車の運転等危険を伴う機械の操作	87
2.5.5.17	過量投与に対する反応	87
2.5.5.18	世界における市販後使用経験	88
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	103
2.5.7	参考文献	105

略号一覧表

略号又は略称	内容（英語，日本語）
AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 米国児童青年精神医学会
AAP	American Academy of Pediatrics, 米小児科学会
AD/HD	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, 注意欠陥/多動性障害 ※ 海外試験等の原題や原著において ADHD と表記されている資料等については，原題・原著どおりの表記を行っている。
ADHD RS-IV	ADHD Rating Scale-IV
ADHD RS-IV-J	ADHD Rating Scale-IV 日本語版
CBCL	Child Behavior Checklist, 子どもの行動チェックリスト（親用）
CCDS	Company Core Data Sheet, 企業中核データシート
CGI	Clinical Global Impression
COSTART	Coding Symbols for a Tressaurus of Adverse Reaction Terms
CPT	Continuous Performance Test, 持続作業テスト
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition, 精神疾患の診断・統計マニュアル第 IV 改訂版（米国精神医学会）
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition Text Revision, 精神疾患の診断・統計マニュアル第 IV 改訂版解説改訂（米国精神医学会）
ESCAP	European Society for Child and Adolescent Psychiatry, 欧州児童青年精神医学会
GA	Global Assessment
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems – 10, 疾病と関連の健康問題についての国際統計分類－第 10 改訂版
IOWA	Inattention/Overactivity with Agression
IOWA CRS	IOWA Conners Rating Scale
JNS001	塩酸メチルフェニデート徐放錠
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children, K-ABC 心理・教育アセスメントバッテリー
LS	Laboratory school
MFFT	Matching Familiar Figures Test, 同画探索検査
MP	Methylphenidate, メチルフェニデート
MPH	Methylphenidate hydrochloride, 塩酸メチルフェニデート
MTA	Multimodal Treatment study of Children With ADHD
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health, 米国国立衛生研究所
NIMH	National Institute of Mental Health, 米国国立精神保健研究所
PPA	α -phenyl-2-piperidineacetic acid, α -フェニル-2-ピペリジン酢酸又はリタリン酸
PSQ	Parent Satisfaction Questionnaire
PSUR	Periodic Safety Update Report, 定期的安全性最新報告
PSW	Psychiatric Social Worker, 精神保健福祉士
SNAP-IV	Swanson, Nolan and Pelham-IV Questionnaire
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
SKAMP	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham Rating Scale
TRF	Teacher's Report Form, 子どもの行動チェックリスト（教師用）
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

塩酸メチルフェニデート（以下、MPH）は、 α -フェニル-2-ピペリジン酢酸のメチルエステル塩の塩酸塩であり、弱い中枢神経刺激薬（中枢神経興奮剤）として分類される交感神経様作動薬である（図 2.5.1-1）。ヒトにおける作用機序は完全に解明されていないが、脳内の受容体やトランスポーターに結合することで神経間隙のドパミンやノルエピネフリン濃度を上昇させ、注意欠陥/多動性障害（以下、AD/HD）患者の前頭部の脳機能を活性化すると推定されている^{1), 2)}。

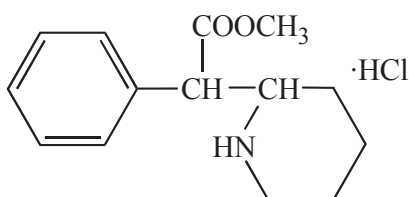


図 2.5.1-1. 塩酸メチルフェニデートの構造式

コンサータ錠 18mg 及び同 27mg（開発記号：JNS001、以下、本剤）は、米国 ALZA 社により開発された OROS プッシュ・プル システムを用いた、MPH を有効成分とする AD/HD 患者専用の放出制御型徐放錠である。経口投与後 12 時間の安定した効果の持続に加え、錠剤のコーティング層に MPH を塗布することにより、MPH 普通錠と同様の速効性（経口投与後 1.5 時間）を併せ持つ薬剤である。OROS[®]は海外において、1980 年代初頭より数多くの処方薬及び大衆薬として広く市販されてきた実績を有しており、アルブテロール、ニフェジピン等の多岐にわたる薬剤で本技術が採用されている。本剤は従来の MPH 普通錠とは異なる新規処方となり、1 錠あたりの MPH 含有量の約 ■% を薬物コーティングとして塗布し、残りの約 ■% を放出制御層である錠剤コア部に充填し、薬効成分が徐々に放出される設計となっている（図 2.5.1-2）。

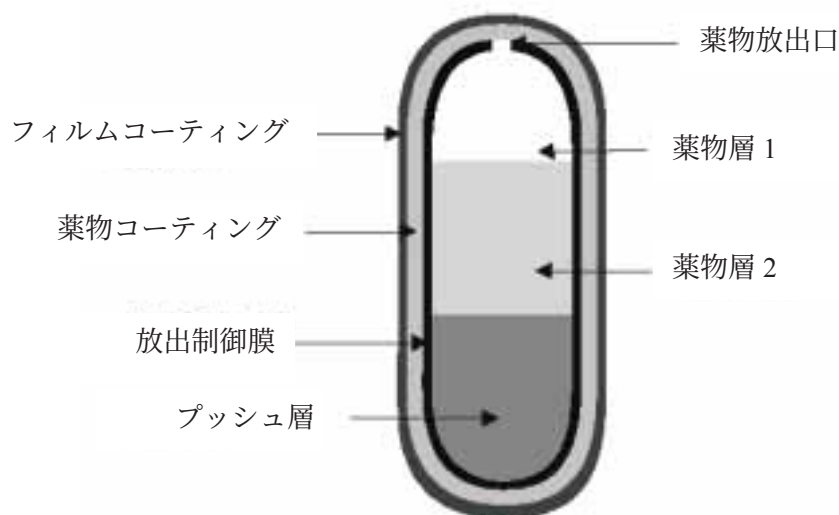


図 2.5.1-2. コンサータ錠の断面図

なお、本剤の有効成分である MPH は、麻薬及び向精神薬取締法施行令（昭和 28 年 3 月 31 日政令第 57 号）により第一種向精神薬に指定されている。

2.5.1.2 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の疫学及び治療の概要

2.5.1.2.1 国内における注意欠陥/多動性障害（AD/HD）患者数の推移及び疾患の特性

（1）病態・症状

AD/HD は、発達の水準に不相応で不適応な、不注意や多動性又は衝動性を特徴とする障害で、小児期に多く認められる精神疾患である。AD/HD の子どもは実行機能の障害のために状況への対応が悪いと言われており、周りで起こる事柄に反射的（衝動的）に対応してしまう。そのために、「行動に移す前に考える」ことができず、1) 危険なことを平気でやる、2) 他の子供にさせられて危ないことをやらされてしまい、自分だけ捕まる、3) 事故に遭うことが多い、4) 列に並んで待つことができない、5) 授業中、突然大声で話し出す、6) 頑張ってもやればあとで褒美がもらえることがわからない、7) 他の人や物に勝手に触ってしまう、8) 論理的な話ができない、9) グループで行動することができない、10) 正しい順序で物事を遂行することができない、11) 欲求不満の耐性が低く、突然キレルことがある、など多くの問題を抱えている³⁾。

（2）診断・病因・疫学

本邦において AD/HD は 1990 年代後半になって社会的に注目されるようになった疾患であるが、この障害は決して新しいものではない。1902 年に海外で初めてこの障害が学術的に記述されて以降、「脳炎後の行動障害」、「器質的衝動」、「微細脳障害」、「微細脳機能障害」、「多動－衝動性障害」、「多動児」、「多動性反応」など多くの診断名が用いられてきた。1994 年に公表された米国精神医学会による診断・統計マニュアル第 IV 改訂版（以下、DSM-IV）において、現在の AD/HD の疾患概念が構築された。その発症機序については、神経化学的、神経解剖学的、神経生理学的、臨床遺伝学的異常等の多方面から原因の検討が行われているが、一般的に AD/HD は種々の生物学的要因を基盤としており、行動統制を要求される環境の中で障害になると考えられている⁴⁾。

AD/HD は現在のところ、症状や経過などにより定義される症候群であり、確定診断に利用できる生物学的マーカーはまだ見つかっていない。AD/HD の操作的診断基準としては、DSM-IV（表 2.5.1-1）と WHO による ICD-10 の診断基準がある。AD/HD の診断と治療における研究が米国を中心として行われていることや多軸診断が可能であることから、欧米のみならず本邦においても DSM-IV で論じられることが多い。両診断基準を比較すると表 2.5.1-2 に示したように、症状カテゴリー（大項目）の分類数やその表現（多動性と過活動）など微妙に異なる点がある。ICD-10 でいう「多動性障害（Hyperkinetic Disorders）」は、多動性と注意の障害の両者を持つことが診断の条件になっている³⁶⁾。

表 2.5.1-1. DSM-IV-TR による AD/HD の診断基準

A. (1)か(2)のどちらか： (1) 以下の不注意の症状のうち 6 つ（またはそれ以上）が少なくとも 6 ヶ月間持続したことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しないもの： 〈不注意〉 (a) 学業、仕事、またはその他の活動において、しばしば綿密に注意することができない、または不注意な間違いをする。 (b) 課題または遊びの活動で注意を集中し続けることがしばしば困難である。 (c) 直接話しかけられたときにしばしば聞いていないように見える。 (d) しばしば指示に従えず、学業、用事、または職場での義務をやり遂げることができない（反抗的な行動、または指示を理解できないためではなく）。 (e) 課題や活動を順序立てることがしばしば困難である。 (f) （学業や宿題のような）精神的努力の持続を要する課題に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う。 (g) 課題や活動に必要なもの（例：おもちゃ、学校の宿題、鉛筆、本、または道具）をしばしばなくしてしまう。 (h) しばしば外からの刺激によってすぐ気が散ってしまう。 (i) しばしば日々の活動で忘れっぽい。 (2) 以下の多動性 - 衝動性の症状のうち 6 つ（またはそれ以上）が少なくとも 6 ヶ月間持続したことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しない： 〈多動性〉 (a) しばしば手足をそわそわと動かし、またはいすの上でもじもじする。 (b) しばしば教室や、その他、座っていることを要求される状況で席を離れる。 (c) しばしば、不適切な状況で、余計に走り回ったり高い所へ上ったりする（青年または成人では落ち着かない感じの自覚のみに限られるかもしれない）。 (d) しばしば静かに遊んだり余暇活動につくことができない。 (e) しばしば“じっとしていない”またはまるで“エンジンで動かされるように”行動する。 (f) しばしばしゃべりすぎる。 〈衝動性〉 (g) しばしば質問が終わる前に出し抜けに答え始めてしまう。 (h) しばしば順番を待つことが困難である。 (i) しばしば他人を妨害し、邪魔する（例：会話やゲームに干渉する）。 B. 多動性 - 衝動性または不注意の症状のいくつかが 7 歳以前に存在し、障害を引き起こしている。 C. これらの症状による障害が 2 つ以上の状況〔例：学校（または職場）と家庭〕において存在する。 D. 社会的、学業的、または職業的機能において、臨床的に著しい障害が存在するという明確な証拠が存在しなければならない。 E. その症状は広汎性発達障害、統合失調症、または他の精神病性障害の経過中にのみ起こるものではなく、他の精神疾患（例：気分障害、不安障害、解離性障害、またはパーソナリティ障害）ではうまく説明されない。 病型に基づいてコード番号をつけよ 314.01. 注意欠陥/多動性障害、混合型：過去 6 ヶ月間 A1 と A2 の基準をともに満たしている場合 314.02. 注意欠陥/多動性障害、不注意優勢型：過去 6 ヶ月間、基準 A1 を満たすが基準 A2 を満たさない場合 314.01. 注意欠陥/多動性障害、多動性 - 衝動性優勢型：過去 6 ヶ月間、基準 A2 を満たすが基準 A1 を満たさない場合

DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル（医学書院）より引用

表 2.5.1-2. DSM-IV-TR と ICD-10 における AD/HD の診断基準表現上の差異

項目	DSM-IV-TR	ICD-10
大項目	2 分類 ・不注意 ・多動性－衝動性 (いずれかを満たせば可)	3 分類 ・不注意 ・過活動 ・衝動性
年齢基準	7 歳以前	7 歳以前
状況の条件	2 つ以上の状況で出現	広汎性に出現

AD/HD の診断基準における個々の症状項目内容をみると、専門家でなくとも理解できる平易な文章で書かれており、症状に関しては評価者間の一致率が高いことが予想できるが、発達段階に応じた不適応性の判断、状況によって行動が変化する場合の評価、並びに広汎性発達障害との鑑別において、専門性が要求される⁴⁾。AD/HD の診断を行うためには、複数の場面における症状の確認を行うほかに、併存障害の診断、アスペルガー障害や高機能自閉症に伴う多動などの類似の状態を示す疾患との鑑別を目的とした多面的な評価が必要になる。厚生労働省精神・神経疾患研究委託事業により 1999 年に発足した「注意欠陥/多動性障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」研究班（以下、AD/HD 研究班）の研究成果を基に AD/HD の診断・治療研究会が 2003 年 8 月に本邦で初めて公表した「注意欠陥/多動性障害－AD/HD－の診断・治療ガイドライン」（以下、本邦ガイドライン）では、AD/HD の望ましい診断評価プロセスとして、受理面接、子どもの行動の観察、知的機能の検査や構造化面接の利用を推奨した（図 2.5.1-3）⁴⁾。

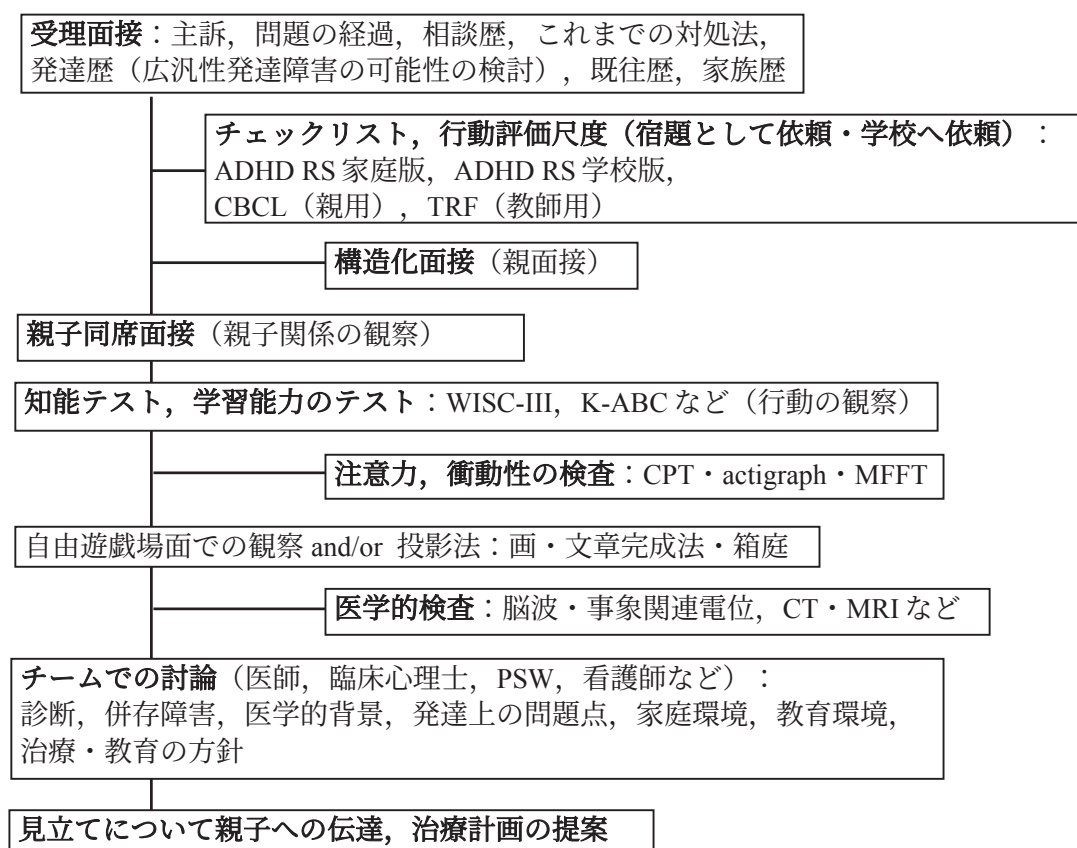


図 2.5.1-3. AD/HD の診断評価プロセス

その後、AD/HD 研究班を引き継ぎ 2002 年に発足した「注意欠陥/多動性障害の総合的評価と臨床的実証研究」研究班の研究成果を基に、より一層臨床的かつ実用的なガイドラインとして、AD/HD の診断・治療指針に関する研究会が 2006 年 10 月に「改訂版 注意欠陥/多動性障害－AD/HD－の診断・治療ガイドライン」（以下、本邦改訂ガイドライン）を公表している。その中

で、先に本邦ガイドラインに提唱された望ましい診断評価プロセスについては、AD/HD の診断にあたって医師が準拠すべき臨床的な診断・評価過程に改訂され、AD/HD の評価・検査フローチャートとして提示されている（図 2.5.1-4）³⁶⁾。



図 2.5.1-4. AD/HD の評価・検査フローチャート

米国精神医学会は、有病率（推定値）を典型的学童期集団の 3～7%と報告しているが、本邦においては全国的な調査は実施されていない^{4), 36)}。文部科学省が 2002 年に全国実態調査を実施した結果では、通常学級に在籍する児童生徒の 2.5%が、担任教師によって「不注意」又は「多動性－衝動性」の問題を有すると評価されている⁵⁾。また、AD/HD の有病率は、年齢と性別によって異なると言われている。AD/HD は生涯にわたる障害（Lifelong Disorder）とも言われており、加齢によりその状態像が変遷していく⁶⁾。一般的には低年齢ほど有病率は高く、多動性－衝動性優勢型や混合型が多数を占める。加齢に従い有病率は低くなり、不注意優勢型の割合が高くなる。また性別に関しては、児童期には主として男児が多動や衝動性のために事例化するのに対し、成人になると不注意や組織立てる機能などの障害が問題になり、不注意優勢型、主として女性が事例化するようになると考えられている⁴⁾。

(3) 予後

児童期に AD/HD と診断された患者の 30～80%は思春期になっても症状を持ち^{4), 7)}、30～50%は成人になっても症状が持続することが知られている^{3), 4), 36)}。AD/HD は、一般的に患者の生命を脅かす重篤な疾患ではないものの、小児～思春期においては本疾患がもたらす学業不振、自尊心の喪失、仲間関係での問題、社会的規範や学校規則への抵触などによるいじめや仲間からの孤立、複雑化する親子関係等、成人期においては不注意による仕事での失敗、頻繁な転職や失職、金銭管理や支払に関する問題、交通事故など日常生活に何らかの支障を及ぼしうる重要な疾患である（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3. AD/HD が及ぼす日常生活への影響⁴⁾

児童期	思春期 (児童期の AD/HD の 70%)	成人期 (児童期の AD/HD の 30~50%)
着席困難, 列を離れる, おしゃべり, 手を挙げないで答えてしまう, 課題の仕上げがずさん, ルールに従わない 友達にちょっかいを出す, 短気, 遊びに割り込む, ちょっとしたことでもいらする, 仲間に入れてもらえない 言いつけを守らない, 宿題を終わりでやらない, 日課を忘れる, 身の回りのことをしない	反抗・挑戦性障害の併存 薬物乱用 学校生活からのドロップアウト 学校生活で忘れ物, 課題を終わりでしないなど, 積み重ねの必要な学習をしない	仕事を頻繁に変える 長く単調な仕事に注意を集中し続けることが難しい 些細な妨害が入ったり, 新しい刺激があると重要な課題からそれてしまう 金銭・旅行・仕事・その他の企画に衝動的に判断する 自動車事故が多い, 大きな怪我をする, 傷害を引き起こす

AD/HD は他の障害を併存することも多い。米国で実施された大規模臨床試験 (Multimodal Treatment Study of Children With ADHD: 以下, MTA 試験, N=579) における併存率は, 不安障害 33.5%, 行為障害 14.3%, 反抗挑戦性障害 39.9%, 情動障害 3.8%, チック障害 10.9%, 躁病/軽躁病 2.2%, その他 (例: 過食症, 遺尿症) 0.2%であった⁸⁾。また, 本邦における調査においても, 行動障害群 (反抗挑戦性障害, 行為障害) 57%, 情緒的障害群 (不安障害, 適応障害, 気分障害, 不登校) 26%, 神経性習癖群 (排泄障害, チック, トウレット障害) 33%, 発達障害群 (学習障害, 運動能力障害) 26%と高い併存率が認められた⁴⁾。特に行動障害群に分類される反抗挑戦性障害や行為障害については, 多くの疫学研究やプロスペクティブな研究がなされている。AD/HD の中で強い攻撃性を示す約 4 割の子どもが学童期には反抗挑戦性障害の診断基準を満たし, その約 3 割の子どもは思春期に入る前後から行為障害を呈する。更にその一部は成人以降, 社会的に予後不良となる反社会性人格障害と診断され, 加齢に伴う一連の破壊的行動障害 (Disruptive Behavior Disorder; DBD マーチ) として概念化されている (図 2.5.1-5)^{9), 10)}。また, 思春期における行為障害治療の有効性は低く¹¹⁾, 反抗挑戦性障害段階での早期治療による行為障害の予防・軽症化の必要性を主張する報告もある¹⁰⁾。

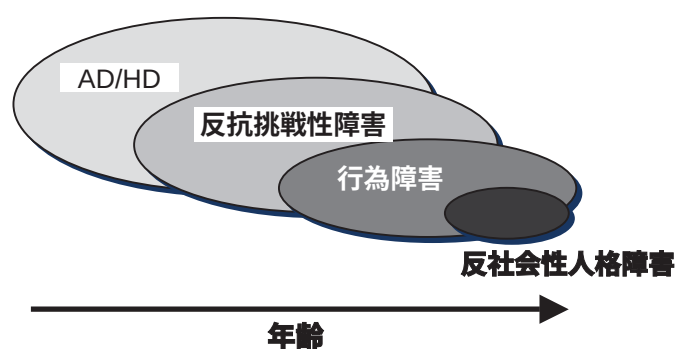


図 2.5.1-5. 加齢に伴う一連の破壊的行動障害の変遷 (DBD マーチ)

2.5.1.2.2 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) に対する既存の治療法

AD/HD に対する治療法としては, 薬物療法, 心理・社会的アプローチ (治療教育プログラム, 行動療法, 心理療法等), ペアレントトレーニング等が実施されている。米国国立精神保健研究所 (NIMH) や米国教育省等のメンバーで構成されたグループが AD/HD に対する薬物療法と行動療法の効果を調査する目的で実施した MTA 試験において, ①中枢神経刺激薬による薬物療法は単独でも十分に AD/HD の中核症状に効果があり, 更に攻撃性や対人関係にも改善効果が認め

られること、②中枢神経刺激薬と行動療法を併用した群での効果は、薬物療法単独群と同様の成績であったが、併用により低用量の中枢神経刺激薬にて効果を維持できること、③行動療法単独群では、薬物療法との併用時に比べその効果が限定されることが報告されている⁸⁾。また本邦AD/HD研究班は、治療方法の優先順位が以下の通りであり、いずれも高頻度で活用されている実態を報告している¹²⁾。

第1位：医師によるカウンセリング・生活指導

第2位：教育機関との連携

第3位：薬物療法

本邦改訂ガイドラインにおいても、本邦の臨床医における治療の現状に関して、親ガイダンス、学校との連携、子ども本人との面接、薬物療法を組み合わせる治療することが一般的であると述べられている³⁶⁾。

本病態の場合、本邦においても海外ガイドラインと同様に薬物療法単独ではない「包括的治療」が不可欠とされる一方、本来治療上重要な位置を占める臨床心理士によるカウンセリング・生活指導は、調査結果で66%と予想以上に低いことが判明している¹²⁾。近年、肥前方式や奈良方式に代表されるペアレントトレーニング⁴⁾や教育現場との連携を見据えた夏期治療プログラム¹³⁾など、新たな取り組みも少しずつ始められている。

(1) 薬物治療

AD/HDの中核症状（衝動性、多動性、不注意）治療に用いられる薬剤には、主に以下のものがある^{14), 36)}。

1) 中枢神経刺激薬

現在最も一般的に用いられており、本邦で市販されている代表的な薬剤として MPH 普通錠・散剤（リタリン[®]）、ペモリン錠（ベタナミン[®]）が挙げられるが、AD/HD に対する適応症が認められている薬剤は一剤もない。また、米国ではアンフェタミン製剤（Adderall[®]など）も使用されている。中でも AD/HD の第一選択薬として欧米の各種ガイドライン（後述）^{11), 15)~18)}に推奨されているのが MPH 製剤である。ペモリンは肝障害の報告があるため、MPH 無効例に対して検討されることが多い。本邦改訂ガイドラインでも、薬物療法における first line の薬剤が MPH 製剤であることについて、本邦の臨床家のコンセンサスとなっていると述べられている³⁶⁾。

2) 抗うつ薬

三環系抗うつ薬は、中枢神経刺激薬と同様に注意集中を改善すると考えられているが、MPH 製剤に比し効果は弱いようである。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）も衝動性に有効との報告がなされている。抗うつ薬は、抑制の欠如や逸脱行動をかえって増強してしまうなどの好ましくない効果をきたす場合があるので、他の薬物と同様、副作用のチェックとともに症状の観察が必要である³⁶⁾。

3) 抗けいれん薬（気分安定薬）

てんかんを合併する例や脳波検査上でてんかん性の突発波を有する症例については、抗けいれん薬が第1選択薬とされている。多動や衝動性の強い症例については、抗けいれん作用に加え情動調節作用を有するカルバマゼピンやバルプロ酸ナトリウムを投与することが一般的である³⁶⁾。

4) 抗精神病薬

多動や衝動性の著しい症例については、ハロペリドール、レボメプロマジンなどの抗精神病薬を併用する。近年、リスペリドンが AD/HD の治療に効果的であるという報告があり、衝動性のコントロールに有効である症例が一部認められる³⁶⁾。

5) その他

症状に応じて、抗不安薬を追加で処方する場合もある。また、降圧薬のクロニジンも有効との報告があるが、循環器系への副作用も考えられることから、わが国ではまれにしか処方されていない³⁶⁾。

本邦改訂ガイドラインで提唱されている薬物療法の治療ガイドラインを、表 2.5.1-4 に示す。現時点での基本的な考えが示されているが、治療ガイドラインに紹介されている薬剤の AD/HD 患者への処方はずべて適応外で、小児への安全性は確認されていない、もしくは問題があることから、有用性と危険性を十分に検討した上で処方を開始すべきであることや、今後本邦でも適応を有する薬剤が登場した場合に改訂する予定であることなども、あわせて記載されている。

表 2.5.1-4. 薬物療法の治療ガイドライン³⁶⁾

- AD/HD の薬物療法は、GAF 値が 50 以下、すなわち「重大な症状が存在する」場合、積極的に薬物療法を検討する。
- GAF 値が 51～60、すなわち「中等度の症状が存在する」場合、親ガイダンスや学校との連携で経過をみताうで、不適応状態が不変あるいは悪化する場合に、薬物療法を検討する。
- 薬物療法における first line の薬剤が methylphenidate であることはわが国においても臨床家のコンセンサスとなっている。
- second line の薬剤は、carbamazepine などの「気分安定薬」、risperidone などの「抗精神病薬」、SSRI を中心とする「抗うつ薬」の 3 種類の薬物である。
- methylphenidate の単独投与によって満足すべき効果が得られなかったり、副作用のために使用できない場合、上記 3 種類の second line の薬剤を単独で、あるいは methylphenidate との併用で用いる。

(2) MPH による治療

1) 国内外の現況

MPH は、その中枢神経興奮作用により注意力の障害のみならず、多動性 - 衝動性を含む他の症状へも効果があることが認められており、その有効例は AD/HD の 70～80% と報告されている¹⁹⁾。中枢神経刺激薬は 1937 年に海外で初めて臨床使用が行われて以降、児童思春期精神科領域において長年にわたり用いられてきた薬剤である。1975 年に米国において Ritalin[®] (MPH 普通錠) が AD/HD の適応を取得して以来、現在までに普通錠だけでなく中時間作用型及び長時間作用型の MPH 製剤が市販されているが、本邦においては AD/HD の適応を取得した薬剤は現在のところ存在しない。唯一国内で 1958 年から市販されている MPH 製剤 (普通錠、散剤: 成人対象) の適応は、下記の通りである。

ナルコレプシー

抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬との併用
難治性うつ病、遷延性うつ病

MPH は 100 を超える二重盲検法による臨床研究⁴⁾など AD/HD に対する幅広い研究が行われており、それらの豊富なエビデンスを基に米国では米国国立衛生研究所 (NIH) の Consensus Statement¹⁵⁾、米国児童青年精神医学会 (AACAP) の Practice Parameter¹¹⁾、米小児科学会 (AAP) の Clinical Practice Guideline¹⁶⁾、欧州では英国 National Institute for Clinical Excellence (NICE) の Guidance¹⁷⁾、欧州児童青年精神医学会 (ESCAP) の Guideline¹⁸⁾等において、AD/HD に対する有効性と安全性の確立した治療薬として掲載されており、世界的に AD/HD 薬物療法の第一選択薬として汎用されている。

MPH 製剤の中で、既に本剤 (米国販売名「Concerta[®]」) は、「従来の中枢神経刺激薬に代わる有用な薬剤」(AACAP の Practice Parameter¹¹⁾) であり、AAP の Clinical Practice Guideline¹⁶⁾では、長時間作用型薬剤の筆頭に記載されている。本剤は、米国での発売開始後間もない時期から MPH 製剤を代表する製剤として確固たる地位を築いている。

本邦においても MPH 製剤は薬物治療の中心的役割を果たしており、AD/HD 研究班による研究報告書では、AD/HD と診断した患児の 21～50% 又は 51% 以上の患児に薬物療法を施す医師はそれぞれ 27.7%、32.6% と、未承認薬による薬物療法が本邦において重要な治療手段となっている。

ことが確認できる²⁰⁾(表 2.5.1-5)。また、同研究報告書において、専門医の 82.4%が MPH 製剤を AD/HD 薬物療法の第一選択薬として挙げていることが報告されている²⁰⁾(表 2.5.1-6)。本邦改訂ガイドラインでも、MPH 製剤は first line の薬剤として推奨されている³⁶⁾。

表 2.5.1-5. AD/HD と診断した子どもに対する薬物療法の適用頻度

頻度	一般精神科 (例数=225)	児童青年精神科 (例数=79)	小児科 (例数=103)	小児神経科 (例数=38)	その他 (例数=42)	合計 (例数=487)
まったくない	42 (18.7)	3 (3.8)	20 (19.4)	3 (7.9)	10 (23.8)	78 (16.0)
20%以下	34 (15.1)	12 (15.2)	31 (30.1)	13 (34.2)	9 (21.4)	99 (20.3)
21～50%	55 (24.4)	34 (43.0)	28 (27.2)	10 (26.3)	8 (19.0)	135 (27.7)
51～80%	45 (20.0)	18 (22.8)	15 (14.6)	11 (28.9)	5 (11.9)	94 (19.3)
81%以上	41 (18.2)	11 (13.9)	5 (4.9)	0	8 (19.0)	65 (13.3)
無回答	8 (3.6)	1 (1.3)	4 (3.9)	1 (2.6)	2 (4.8)	16 (3.3)

例数 (%)

表 2.5.1-6. AD/HD 患児の治療に最も多く用いられている薬剤

薬剤	一般精神科 (例数=206)	児童青年精神科 (例数=78)	小児科 (例数=88)	小児神経科 (例数=37)	その他 (例数=33)	合計 (例数=442)
MPH	157 (76.2)	65 (83.3)	81 (92.0)	34 (91.9)	27 (81.8)	364 (82.4)
MPH 以外	49 (23.8)	13 (16.7)	7 (8.0)	3 (8.1)	6 (18.2)	78 (17.6)

例数 (%)

本邦における青年期、成人 AD/HD 患者に対する治療実態は未だ不明瞭だが、海外における治療方針について以下の報告がある。

① 青年期 AD/HD 患者に対する治療方法の 1 つとして、薬物治療が挙げられている。最も多く使用されている薬剤は中枢神経刺激薬 (MPH 製剤及びアンフェタミン製剤) であり、その有効率は 70%程度である。また、AD/HD 患者は、薬剤の不正使用 (売買や乱用など) のリスクはあるものの、適切な薬物治療によってリスクを軽減することができる²¹⁾。

② 成人 AD/HD 患者に対する最も有効な治療法として薬物療法が選択されている。体格の違いに伴う用量の調整こそ必要ではあるが、成人 AD/HD に対する治療は小児期 AD/HD 患者に対するものと大差はない。海外における主要な薬剤として MPH 製剤や dexamphetamin 製剤が挙げられているが、その有効率は小児期と比べて低く、60%程度である²²⁾。

2) 成長抑制 (体重増加の抑制、成長遅延)

MPH 治療が成長を抑制するという危険性については多くの文献で指摘されている^{23)~25)}。また、AD/HD 児の成長曲線が初期には遅れ、後にキャッチアップするという報告もある²⁶⁾。MTA 試験の長期経過結果によると、中枢神経刺激薬の長期間服用によって、軽度の成長抑制が認められるとの報告がある²⁷⁾。食欲低下は特に服薬開始直後に強く認められ、その後徐々に減少するケースが多いが、服薬中に体重増加が少なくなるケースに対しては、休薬日や休薬期間を設けることが望ましいとされている⁴⁾。また、MPH 治療における成長障害に関して、食欲減退による体重増加不良が知られているが、投与量の調整で対応できることも多い³⁶⁾。なお、毒性試験の結果から、摂餌量の減少を伴う体重増加の抑制については中枢神経興奮作用に起因する所見と判断した。

3) 薬物乱用・依存性

海外において、MPH の乱用に関する様々な報告がなされているが、患者での使用に関して言えば、小児期の AD/HD 治療における中枢神経刺激薬の使用はその後成人に至るまでの薬物乱用のリスクに影響しないとの報告がある²⁸⁾。また、乱用される場合の投与経路は通常、静脈内経路²⁹⁾、³⁰⁾、もしくは鼻粘膜からの吸収によって行われているとの報告もある³¹⁾。非経口経路による乱用のためには、本剤から MPH を抽出・精製することが必要となるが、MPH を含有する薬物層 1, 2 はポリマーを含むこと (図 2.5.1-2)、並びにわずかな水分 (1%) でゲル状の塊となること

から、OROS[®]製剤に関して高い専門技術を有する者でも抽出・精製は技術的に困難である³²⁾。また、本剤は、長い時間をかけて薬効成分を制御しながら放出する徐放性の製剤であり、大量摂取しなければ即時に血中濃度を上げることは困難であり、その服用による乱用の可能性は低いと考えられる。実際、米国において乱用目的で本剤を服薬したにもかかわらず、高揚感が得られなかった等の報告がなされている^{32), 33)}。更に、本剤は1日1回投与される薬剤であり、治療期間あたりの MPH 製剤の処方錠数を少なくすることが可能であるため、薬物乱用者が不法に MPH を入手する機会をより少なくすることができる。

国内での MPH の悪用に関して、厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究（H13-医薬-027）」研究班が日本小児神経学会評議員及び日本小児心身医学会と日本小児精神神経学会の2学会の名簿から抽出した医師にアンケートを行った結果、回答153通中8例（5.2%）で問題事例が報告されているが、これらはAD/HD患者自身による問題ではなく、保護者によるものであった¹²⁾。

国内並びに海外で実施した本剤の臨床試験においては、乱用の報告は1例も認めなかった。また、定期的安全性最新報告（PSUR）によると、2000年8月■日（国際誕生日）から■の6年間に全世界において収集された MPH 又は本剤の全有害事象の中から、本剤の乱用に関連する可能性が考えられた事象は11例であった。11例の内訳は、薬物乱用者9例、薬剤誤投与及び企図的薬剤誤用 各1例で、重篤7例（うち、2例は死亡例）、非重篤4例であった。全11例の個別データを、表2.5.1-7に示す。同6年間における本剤の総販売、流通錠数（■錠）と1人あたりの月間服薬数（■錠/月/人）より算出した推定曝露人数は、■人月（4.■百万人年）であり、乱用関連有害事象11例の報告頻度は、1/42万人年以下と極めて低かった。

表 2.5.1-7. 乱用に関連した有害事象が報告された11例の個別データ

No.	年齢	性別	病歴等に関する情報	MedDRA PT (MedDRA/Jに変換)	本剤の 用量情報	本剤の 使用理由	併用薬等
1 ¹	30歳	女	自己注射（腕に自己注射跡）	企図的薬剤誤用、過量投与、心拍数不整、意識レベルの低下	— ²	企図的薬剤誤用	Paroxetine
2 ¹	41歳	女	重度の薬物乱用	薬物乱用者、呼吸停止、昏迷、傾眠、激越、肺水腫	MPH (製剤不明)	—	Methadone, Crack cocaine
3	16歳	男	マリファナ使用、反抗挑戦的行動、養子	薬物乱用者	54 mg ³	企図的薬剤誤用 ³	Dexedrine ER
4	青年	男	—	薬物乱用者	54 mg ⁴	—	—
5	青年	—	物質乱用で青年の薬物乱用治療プログラムを受けていた	薬物乱用者	— ⁵	AD/HD	—
6	青年	—	物質乱用で青年の薬物乱用治療プログラムを受けていた	薬物乱用者	— ⁵	AD/HD	—
7	青年	男	物質乱用で青年の薬物乱用治療プログラムを受けていた	薬物乱用者	— ⁵	AD/HD	—
8	—	—	—	薬剤誤投与 ⁶ 、多幸気分	— ⁶	AD/HD	—
9	43歳	男	—	薬物乱用者	54 mg, 10錠 ⁷	—	—
10	49歳	女	うつを伴う人格障害の疑い	薬物乱用者	— ⁸	—	MPH ⁸
11	16歳	女	中枢神経刺激薬及び精神活性物質乱用	薬物乱用者	36 mg, 20-30錠 ⁹	AD/HD	—

—：記載なし（報告なし）

¹：死亡例

²：本剤の入手経路不明。本剤を粉砕して水に混合後、夫が手助けして混合液を本症例に注射

³：友人の54 mg錠を半分に切り内容物を圧搾し乾燥させて鼻から吸引（有害事象なし）

⁴：友人と服用していた薬剤を半分に切り内容物を圧搾し乾燥させて鼻から吸引（有害事象なし）

⁵：分割又は粉砕して、鼻から吸引（高揚感を得られず）【5.4.4-30参照】

⁶：本剤を吸引（誤投与の意図については記載なし）

⁷：1日に10錠を服用。乱用による有害事象なし

⁸：事象発現前の2年間、本剤以外に他の MPH 製剤（Equasym[®]）を要時服用

⁹：本剤を蓄え、一度に20～30錠を服用。乱用による有害事象の記載なし

2.5.1.3 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）を対象とした臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 外国及び本邦における臨床開発の経緯

AD/HD 薬物治療における MPH 製剤の有用性は、既に海外において立証されているが、従来使用されていた製剤は 1 日複数回の投与が必要な普通錠であった。MPH 普通錠は、実際の患者の生活においては利便性に欠け、服薬コンプライアンスの低下などの問題が指摘されてきた。また、MPH は米国でも Controlled drug (Schedule II) として規制されており、処方数が多くなることで、服薬されず備蓄されるおそれも指摘されてきた。これらの問題を解決するために、海外においては、中時間作用型や長時間作用型の MPH 製剤の開発が急務とされてきた。本剤は、米国 ALZA 社が開発した OROS による長時間の安定した効果の発現に加え、錠剤のコーティング層に MPH を塗布することにより MPH 普通錠と同様の速効性をも併せ持つ薬剤であり、経口投与後 1.5 時間で効果が発現し 12 時間まで効果が持続する、すなわち、服薬直後から徐々に血中 MP 濃度が上がるような薬物動態プロファイルを示すよう設計された AD/HD 患者専用の放出制御型徐放錠である。

本剤は、海外においては 2000 年 8 月に米国で小児期における AD/HD 治療薬として承認されたのをはじめ、2006 年 7 月 31 日現在までに英国、フランス、ドイツ、韓国など世界の計 66 カ国で承認されている（販売名：Concerta[®]、Concerta XL[®]、Concerta LP[®]）。

ALZA 社は、1991 年に米国で第 I 相試験を開始し、その後 1991 年～1993 年にバイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び薬物動態試験を実施した。更に、1993 年～1995 年にプラセボ及び既存薬剤を比較対照とした臨床試験等を実施し、本剤の有効性及び安全性の検証を行い、2000 年 8 月に米国において初めて、18～54 mg/日の用量範囲における承認を得た。その後、2001 年に生物学的同等性試験を実施し、2002 年 4 月に FDA よりコンサータ錠 27 mg が承認された。2002 年～2004 年には、青年期（13 歳～18 歳）の AD/HD 患者を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較検討試験及び薬物動態試験を実施し、その成績から 2004 年 10 月に FDA より上限 72 mg/日（ただし、2 mg/kg/日を超えない）の投与が承認された。

国内においては、2001 年にヤンセン ファーマ株式会社が AD/HD 患者専用の治療薬である MPH 徐放錠として本邦における開発権を取得した。薬効の消失が速い MPH 製剤を適用外使用した場合、十分な治療効果を維持するためには、朝登校前の服薬だけでなく学校で再度服薬する必要がある。学校での服薬は、持参する薬剤を紛失する恐れがあるばかりではなく、患児への心理的な影響や精神的な負担、いじめなどの要因となっており、問題視されている上に、親や保護者が毎日学校を訪問して服薬させなければならないケースもあり、その精神的・肉体的な負担を軽減できることから 1 日 1 回製剤の開発が待望されている。本剤は、患者支援団体や専門医などからその必要性が指摘されている中で、AD/HD 患者に対する薬物療法専用に設計された 1 日 1 回投与の放出制御型徐放錠であり、AD/HD 患児を対象として良好な有効性及び安全性が臨床的に検証された本邦で唯一の薬剤である。これらの成績により、本剤は AD/HD 薬物療法の第一選択薬と成り得るものと判断し、以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

(1) 販売名（案）

コンサータ錠 18 mg, 同 27 mg

海外において本剤は、18 mg 錠、27 mg 錠、36 mg 錠、54 mg 錠が上市されているが、18 mg 錠、27 mg 錠と比べて 36 mg 錠、54 mg 錠はその径が大きく（表 2.5.1-8）、国内の小児患者がそのまま服薬することが困難であると考えられた。また 18 mg 錠、27 mg 錠の 2 種類の製剤ですべての用量の処方（18 mg/日、27 mg/日、36 mg/日、45 mg/日及び 54 mg/日）が可能であることから、本邦においては 18 mg 錠と 27 mg 錠の 2 製剤を開発することとした。

表 2.5.1-8. コンサータ錠 18 mg, 27 mg, 36 mg 及び 54 mg のサイズ・質量

	18 mg 錠	27 mg 錠	36 mg 錠	54 mg 錠
短径 (mm)	5.3	5.3	6.8	6.8
長径 (mm)	12.0	12.2	15.0	15.4
質量 (mg)	267.33	274.82	511.87	522.54

(2) 効能又は効果 (案)

小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

【効能・効果に関連する使用上の注意 (案)】

- 1) 6 歳未満の幼児, 13 歳以上の小児及び成人における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]
- 2) AD/HD の診断は, 米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM*) 等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し, 基準を満たす場合にのみ投与すること。

*: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(3) 用法及び用量 (案)

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

【用法・用量に関連する使用上の注意 (案)】

- 1) 本剤は中枢神経刺激作用を有し, その作用は服用後 12 時間持続するため, 就寝時間等を考慮し, 午後の服用は避けること。
- 2) 初回用量
本剤投与前に他の塩酸メチルフェニデート製剤を服用している場合には, その用法・用量を考慮し, 本剤の初回用量を 18~45 mg の範囲で決定する。ただし, 本剤若しくは他の塩酸メチルフェニデート製剤の服用を 1 ヶ月以上休薬した後に本剤を服用する場合は, 18 mg を初回用量とすること。
- 3) 本剤は徐放性製剤であるため分割して投与することは適切でなく, 本剤は 18 mg 錠と 27 mg 錠の 2 種類のみで 18 mg が最小単位であるため, 9 mg 単位の増減量が必要な場合には錠剤の種類を変更して投与すること。

本邦における本剤の開発として, 先ず健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (単回経口投与及び反復経口投与) を 20 年 月 から同年 月 に実施した。第 II 相試験以降の試験計画策定に際して, 医薬品機構 (当時) と治験相談を 実施 (表 2.5.1-9) した後, 6~12 歳の AD/HD 患児 (DSM-IV) を対象とした第 II 相試験を 20 年 月 から 20 年 月 に実施した。また, 第 III 相試験は, 20 年 月 から 20 年 月 に AD/HD 患児 (DSM-IV) を対象として実施し, 長期投与

試験については、20■年■月より開始し、医薬品製造販売承認申請後の20■年■月に終了した。なお、第Ⅲ相試験終了後、申請前相談を20■年■月に実施した。本剤の開発の経緯図を図2.5.1-6及び図2.5.1-7に示す。

表 2.5.1-9. 本剤の開発に際し、実施した治験相談

相談区分	相談実施日	受付番号	資料番号
			資料 5.4.1
			資料 5.4.2
			資料 5.4.3

本承認申請においては、国内で実施した第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験（中間解析）を軸に、海外で実施された第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験を併せた臨床データパッケージを構成した（図 2.5.1-8）。なお、国内臨床試験4試験、並びに海外臨床試験のうち18 mg 錠（3錠）と27 mg 錠（2錠）の生物学的同等性を検討した第Ⅰ相試験（C-20■-018）、AD/HD 患児における本剤の薬物動態及び食事の影響を検討した第Ⅱ相試験（C-■-033）を評価資料とし、他の海外臨床試験は参考資料とした。



図 2.5.1-6. コンサータ錠 18 mg 及び同 27 mg の開発の経緯（臨床試験を除く）

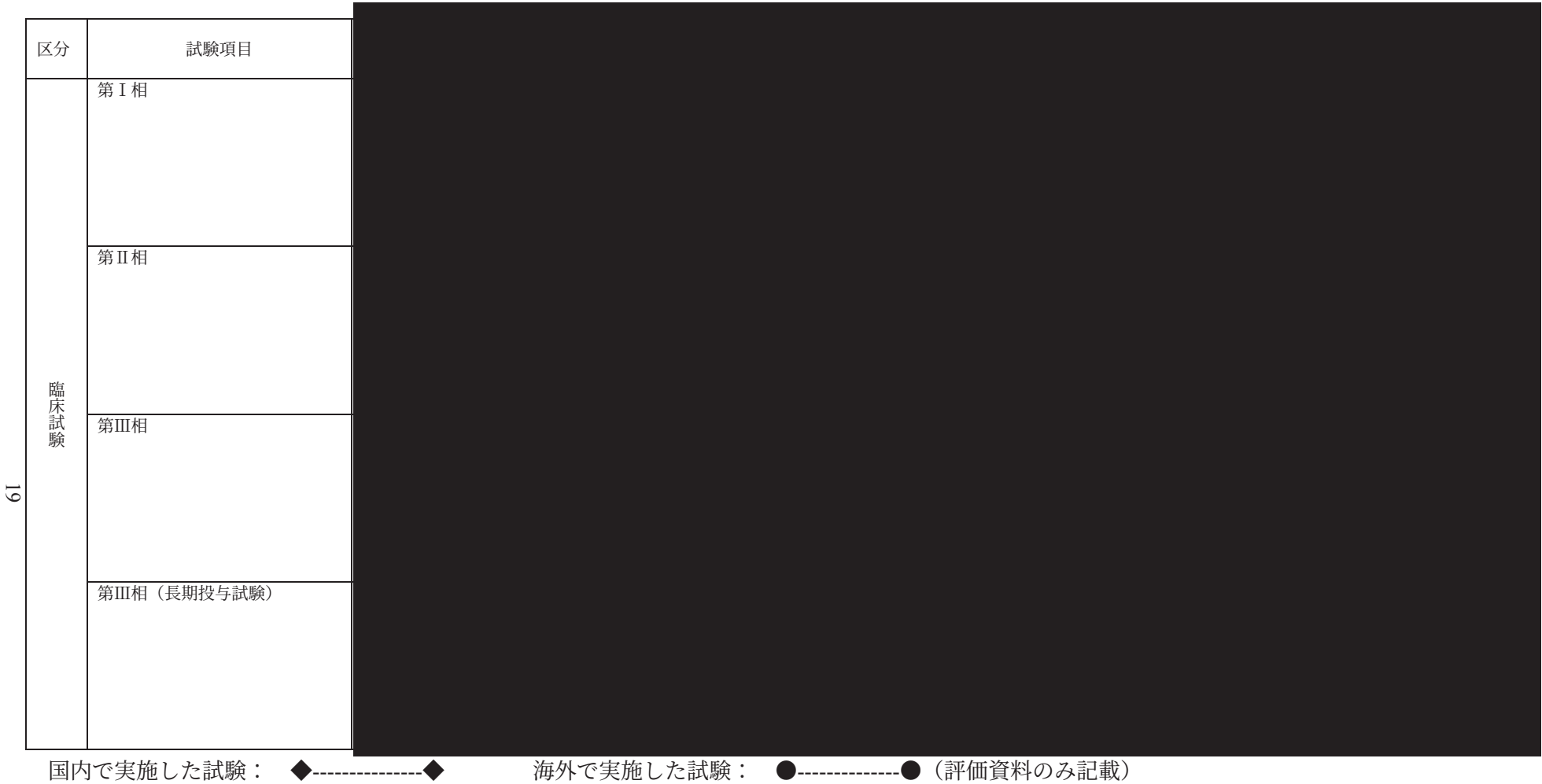
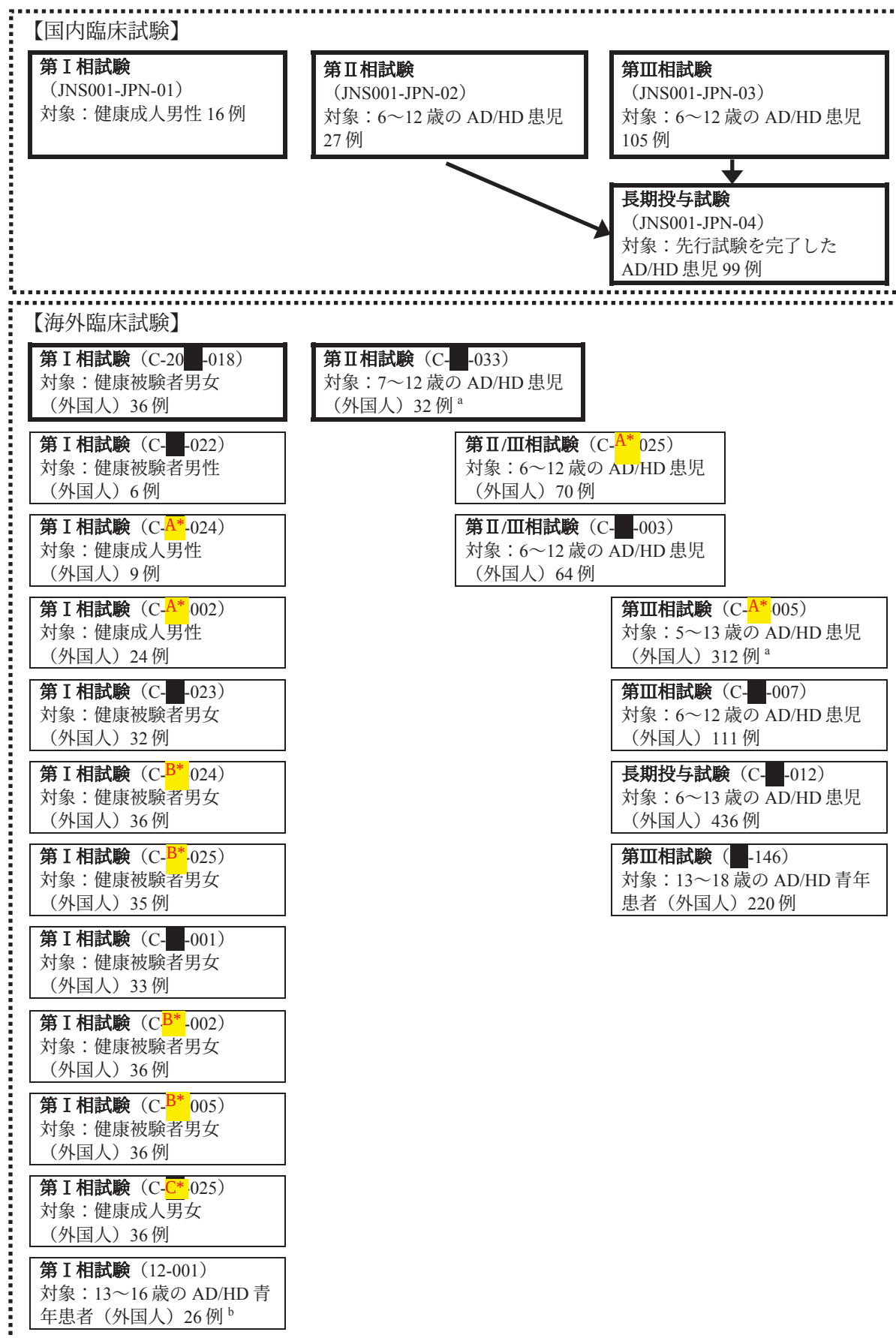


図 2.5.1-7. コンサータ錠 18 mg 及び同 27 mg の開発の経緯（臨床試験のみ）



太線の枠は、主要試験（評価資料）、症例数は組み入れ例数を表示

^a: 選択基準は 6～12 歳の AD/HD 患児 ^b: 選択基準は 13～17 歳の AD/HD 青年患者

図 2.5.1-8. 本邦での承認申請における臨床データパッケージ

2.5.1.3.2 非臨床試験の概略

非臨床試験における本剤の開発の経緯を、図 2.5.1-6 に示す。

(1) 原薬

原薬には、Boehringer Ingelheim Chemicals Inc. によりマスターファイル登録された塩酸メチルフェニデート（MF 登録番号：218MF10265 及び 218MF10266（平成 19 年 8 月 1 日登録））を用いる。

(2) 製剤

本剤は、1 錠中に 18 mg 又は 27 mg の MPH を含む黄色又は灰色のカプセル型の錠剤である。

本剤は、有効成分である MPH を制御された速度で放出するように設計された放出調節（徐放性）製剤である。錠剤の内核（コア）は二層の薬物層及び一層のプッシュ層の三層からなり、そのコアを半透過性の放出制御膜で被覆している。放出制御膜に、レーザーで薬物放出口を施し、更に、その外側を薬物コーティングで被覆している（図 2.5.1-2）。

服薬後、1 時間以内に薬物コーティングに含まれる MPH が放出することにより、即放性製剤（普通錠）と同様の速効性が得られる。次に、消化管内で浸透圧により水が放出制御膜からコアへ浸透することにより、薬物層で MPH の懸濁液が生成し、同時にプッシュ層の体積膨張が始まり、MPH が薬物放出口から徐々に放出される。放出制御膜が、コアに浸透する水の透過速度を制御することにより、放出が投与後約 10 時間以上持続するように設計されている。また、消化又は吸収されない錠剤の一部（コアの不溶成分及び放出制御膜等）は、糞便中に排泄される。

なお、本剤には■■■■■■として、新規添加剤であるポリエチレンオキシド 7000K 及び同 200K が配合されており、The Dow Chemical Company によりマスターファイル登録されたポリエチレンオキシド（MF 登録番号：218MF20001（平成 19 年 3 月 23 日登録））を用いる。

(3) 安定性

本剤は 25°C/60%RH での長期安定性試験を PTP/アルミ袋包装で実施中である。24 ヶ月の長期安定性試験結果及び加速試験結果（40°C/75%RH, 6 ヶ月保存）から、24 ヶ月の有効期間を設定した。

(4) 毒性試験

MPH に関しては、国内では 1958 年より MPH 普通錠が販売されていることから、長年にわたる使用経験があり、承認審査及び再審査にて MPH の毒性は既に評価されていると考えられる。また、MPH の毒性試験結果についても公表されている。

しかしながら、浸透圧を利用した放出制御型徐放錠である本剤投与時の安全性を検討する目的で、本剤（18 mg 錠）を用いたイヌ反復経口投与試験を実施した（海外試験：19■■年～19■■年）。また、MPH の影響を更に検討する目的で、MPH を用いたラット Seg.II 及び Seg.III 試験、並びにマウス小核試験を実施した（海外試験：19■■年～20■■年）。

更に、患児を対象とした国内第 II 相試験の開始に際しても、本剤（36 mg 錠）を用いたイヌ反復経口投与試験（海外試験：20■■年～20■■年）及び幼若期より投与を開始したラットの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（海外試験：20■■年～20■■年）を実施した。

(5) 薬理試験

1954 年に MPH の薬理学的作用に関する最初の報告³⁴⁾があり、その後薬理学的な作用及びその機序に関して数多くの論文が報告されている。Taylor JR らの総説³⁵⁾に記載されているように AD/HD の治療薬には複数の機序が示されているが、MP の機序を検証するために、モノアミントランスポーターに対する結合、シナプス小胞からのドパミン及びノルエピネフリンの放出、モノアミンオキシダーゼの阻害作用に関する試験を実施した（国内試験：20■■年）。

また、本承認申請にあたり、現在の安全性薬理試験ガイドラインに準じた方法で、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び痙攣に対する安全性薬理試験を新たに実施した（国内試験：20 年～20 年）。

(6) 動物における薬物動態試験

MPH は、国内においては MPH 普通錠として 1958 年より販売されている。非臨床薬物動態試験については多くの論文があり、既に実施された試験については公表論文を用いて評価した。マウスの単回投与試験及びラットの反復投与試験については、トキシコキネティクス（TK）試験が海外で実施されたため、その結果を記載した（海外試験：19 年～20 年）。しかし、公表論文には幼若ラットを用いた体内動態試験の報告は認められないことから、幼若ラットに ^{14}C -MPH を単回投与したときの MPH の薬物動態を確認した（国内試験：20 年～20 年）。本剤の薬物動態試験については、イヌを用いた TK 試験が海外で実施されたため、その結果を記載した（海外試験：19 年～20 年）。

ヒト生体試料を用いた薬物代謝酵素の同定及び阻害について検討した（国内試験：20 年～20 年）。

2.5.1.3.3 臨床試験の概略

本邦での承認申請における主要な臨床試験（評価資料）の概略を以下に示す。

(1) 国内第Ⅰ相試験：健康成人男性を対象とした JNS001（塩酸メチルフェニデート徐放錠）の単回及び反復経口投与における薬物動態及び安全性の検討（試験番号：JNS001-JPN-01）

【評価資料 5.3.5.1.1】

20 年 月～ 月に 16 名の健康成人男性を対象として、二重盲検法により本剤 18, 36, 54 mg の 3 用量の単回経口投与における薬物動態及び安全性（本剤投与群 6 名、プラセボ投与群 2 名）、並びに本剤 18 mg の 1 日 1 回朝 4 日間反復経口投与における薬物動態及び安全性（本剤投与群 6 名、プラセボ投与群 2 名）を検討した。

薬物動態に関しては、1) 単回経口投与時のメチルフェニデート（以下、MP）、主代謝物 α -フェニル-2-ピペリジン酢酸（以下、PPA）、*d*-MP 及び *d*-, *l*-PPA の体内動態は 18～54 mg の用量範囲において線形であること、2) 反復経口投与時の $C_{\max}$ 及び AUC より算出したそれぞれの蓄積率は約 1 であり、反復投与による蓄積は認められないこと、3) 反復投与による MP から PPA 及び *d*-MP から *d*-PPA への代謝に対する影響はないと考えられること、4) 単回経口投与時の投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は、MP, PPA, *d*-, *l*-MP 及び *d*-, *l*-PPA のいずれも投与量にかかわらずほぼ一定であること、5) 4 日間反復経口投与したときの初回投与 120 時間後までの累積尿中排泄率は単回経口投与時と同様であるとの成績が得られ、投与量の増加及び反復経口投与に伴う尿中排泄の遅延、並びに増加はないものと考えられた。

安全性に関しては、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、単回経口投与において本剤投与群の 1 例及びプラセボ投与群 1 例で尿中ブドウ糖陽性が報告され、反復投与において本剤投与群で尿中ブドウ糖陽性、白血球数減少が 1 例ずつ報告された。いずれの事象も軽度であり、治験終了後の追跡検査で回復が確認された。重篤な有害事象の発現はなく、検査値に多少の変動は認められたもののいずれも一過性で、臨床上特に問題となる症状の発現もなく、本剤 18～54 mg の単回経口投与及び 18 mg の 1 日 1 回朝 4 日間反復経口投与における忍容性は、臨床的に問題はないと考えられた。

(2) 国内第Ⅱ相試験：6～12 歳の注意欠陥/多動性障害（AD/HD）患児を対象とした JNS001（塩酸メチルフェニデート徐放錠）の 3 週間投与における有効性及び安全性の探索的検討（試験番号：JNS001-JPN-02）

【評価資料 5.3.5.2.1】

本邦において MPH 製剤は AD/HD 患者に対する臨床使用経験はあるものの体系的な評価はなされておらず、また本剤は国内で AD/HD 患者に対する使用経験がないことから、先ず有効性及び安全性に関する探索的な検討が必要であるとの判断に基づき、第Ⅱ相試験として 20 年 月 ～20 年 月に 6～12 歳の AD/HD 患児 25 例（同意取得 27 例）を対象に、本剤を 3 週間経口投与した際の有効性と安全性を探索的に検討した。

有効性に関して、1) 主要評価項目である教師、親による ADHD Rating Scale-IV 日本語版（以下、ADHD RS-IV-J）のトータルスコアは本剤投与 1 週後から経時的に減少し、学校（教師評価）、家庭や学校外の公共の場所（親評価）における患児の症状の改善が認められた、2) 本剤の効果発現は早く 1 週間で有効性の判定が可能と考えられた。

投与開始用量として選択された用量の割合は、18 mg/日 60.0%、27 mg/日 24.0%、36 mg/日 16.0%であったが、最終時点で選択された用量の割合は、18 mg/日 24.0%、27 mg/日 28.0%、36 mg/日 40.0%、45 mg/日 8.0%で、最高用量として規定した 54 mg/日が投与された症例はなかった。用法・用量に関して、1) 海外と同様に他の MPH 製剤から切り替える場合にはその用法・用量に準じた用量を選択し、初めて MPH 製剤を投与する場合には本剤 18 mg 1 日 1 回朝投与から開始する方法で問題がないこと、2) 少なくとも 1 週毎に 1 日量として 9 mg 又は 18 mg 単位での漸増法にて増量し、患児個別の適正用量を見出す方法についても問題がないことが示唆された。

安全性については下記の成績が得られた。1) 死亡例は認められなかった。2) 重篤な有害事象が 1 例において認められた（上気道の炎症及び脱水）が、治験薬との関連性は否定された。3) 本剤投与の中止に至る有害事象は認められず、有害事象及び副作用の発現頻度に用量相関性は認められなかった。4) 25 例中 20 例（80.0%）で有害事象が発現し、そのうち食欲減退 7 例（28.0%）が最も多く、次いで鼻咽頭炎 5 例（20.0%）、食欲不振、頭痛及び初期不眠症各 3 例（12.0%）が多く認められた。また、13 例（52.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、食欲減退 6 例（24.0%）、食欲不振 3 例（12.0%）、初期不眠症、チック及び尿中蛋白陽性各 2 例（8.0%）であった。

また、本試験においては 2003 年 8 月に公表された本邦初の「注意欠陥/多動性障害－AD/HD－の診断・治療ガイドライン」に準じて、臨床面接フォームを用いた AD/HD の診断、並びに AD/HD 研究班が標準化した行動評価尺度（ADHD RS-IV-J）を用いた親/保護者、並びに教師による行動評価に関して、国内臨床試験での使用が可能か否かについても検討した。その結果、AD/HD の診断に臨床面接フォームが有用であることが確認できた。また、行動評価尺度は、本尺度が親/保護者や教師が評価することを前提として、理解しやすい言葉で作成され、AD/HD 研究班が全国の小・中学校に通う児童・生徒の担任教師や親/保護者から標準値となるデータを収集した場合、並びに AD/HD と診断を受けた児童・生徒が通う学校の担任教師や親/保護者から同様にデータを収集した場合のいずれにおいても、特別な評価トレーニングを実施していなかったことから、本試験においても同様に特別なトレーニングは行わずに実施した。親/保護者及び教師の評価に漏れはなく、18 項目すべての項目に対する評価が得られた。主要評価項目とした教師評価と親評価のトータルスコアはいずれも本剤投与 1 週後から経時的に減少し、患児ごとの評価をみても評価時期におけるスコアの変動が認められ、患児のその時々での行動の変化がスコアに反映されていると考えられた。以上のことから、本評価尺度は、特別なトレーニングの必要はなく、AD/HD 患児を対象とした臨床試験における薬効評価に十分使用可能であることが確認できた。

なお、本試験では AD/HD 患児における薬物動態についても検討した結果、本剤投与時の MP 及び PPA の血漿中濃度は、14 日目（Visit 3）と 21 日目（Visit 4）で大きな違いはなく、14 日目には定常状態に達しているものと考えられた。また、各血漿中濃度は 18～36mg/日の範囲において、用量依存的に増加することが示唆された。

(3) 国内第Ⅲ相試験：注意欠陥/多動性障害（AD/HD）患児を対象とした JNS001（塩酸メチルフェニデート徐放錠）のランダム化プラセボ対照比較検討試験（試験番号：JNS001-JPN-03）

【評価資料 5.3.5.1.2】

第Ⅱ相試験の成績を受けて、先に確認した用法・用量においてプラセボを対照薬として本剤の有効性と安全性について検証するための試験として、2011年12月～2012年12月に第Ⅱ相試験同様、6～12歳のAD/HD患者92例（同意取得105例）を対象としたランダム化治療中止試験を実施した。

有効性に関して、1) 主要評価項目であるWash-in期（ベースライン）と二重盲検期におけるADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量で、本剤投与群は親評価及び教師評価のいずれも、プラセボ投与群に対して統計学的に有意な改善効果を示した（それぞれ $p=0.0008$, $p<0.0001$ ），2) 副次評価項目であるGlobal Assessment（親評価，教師評価），Clinical Global Impression（医師評価），Parent Satisfaction Questionnaire（親評価）のいずれにおいても、本剤投与群はプラセボ投与群に対して統計学的に有意な改善効果を示した（ $p<0.05\sim p<0.0001$ ）ことから、本剤はプラセボに対して明らかな改善効果があることが検証された。

投与開始用量として選択された用量の割合は、18 mg/日 46.7%，27 mg/日 30.4%，36 mg/日 21.7%，45 mg/日 1.1%であったが、用量調整期を経て二重盲検期において投与された用量の割合は、18 mg/日 20.0%，27 mg/日 34.4%，36 mg/日 24.4%，45 mg/日 12.2%，54 mg/日 8.9%であった。用法・用量に関して、1) 海外と同様に他の MPH 製剤から切り替える場合にはその用法・用量に準じた用量を選択し、初めて MPH 製剤を投与する場合には本剤 18 mg 1 日 1 回朝投与から開始する方法で問題がないこと、2) 少なくとも 1 週毎に 1 日量として 9 mg 又は 18 mg 単位での漸増法にて増量し、患児個別の適正用量を見出す必要があること、3) 本邦においても米国の臨床試験成績と同様に 6～12 歳の患者において 54 mg/日の投与が必要と考えられる患者が存在することが示された。

安全性に関しては、1) 食欲については、本剤投与群はプラセボ投与群に比し、「いつもより少ない」と評価された症例の割合が高かった、2) 睡眠については、本剤投与群とプラセボ投与群の間に差は認められなかった、3) 安全性の解析対象集団 92 例のうち、83 例（90.2%）で有害事象が発現し、そのうち 77 例（83.7%）に副作用が認められ、最も頻度の高い副作用は、食欲不振 34 例（37.0%）で、次いで食欲減退 11 例（12.0%），初期不眠症 9 例（9.8%）等であった、4) 二重盲検期においては、本剤投与群の 50 例中 19 例（38.0%），プラセボ投与群 39 例中 14 例（35.9%）で有害事象が発現し、そのうちそれぞれ 12 例（24.0%），10 例（25.6%）に副作用が認められたが、本剤投与群で認められた副作用はいずれも過去に報告されているなど、臨床上特に問題となるものではないとの成績が得られた。

なお、本試験では AD/HD 患児における薬物動態について、JNS001-JPN-02 試験成績との併合評価を行った。その結果、MP 及び PPA の血漿中濃度は 18～54 mg/日の用量範囲において、用量に比例して上昇する傾向を示し、各採血時間帯における血漿中濃度比は投与量にかかわらず、同程度であった。また、海外 AD/HD 患児で得られた各血漿中濃度（C-033 試験；単回投与）と比較した結果、海外患児と比較して、国内患児で高値を示し、反復経口投与に伴う蓄積性の可能性が示唆された。また、体重の違いに起因する分布容積の違いによる影響も考えられた。しかし、国内と海外における AD/HD 患児の各血漿中濃度の違いを完全に説明できるものではなく、その他の原因については特定できなかった。更に、国内健康成人男性で得られた各血漿中濃度（JNS001-JPN-01 試験）と比較した結果、AD/HD 患児と健康成人における代謝パターンに相違がないことが示唆された。また、AD/HD 患児における各血漿中濃度は健康成人よりも高値を示し、体重の違いに起因する分布容積の違いに基づくものと考えられた。

(4) 国内長期投与試験：注意欠陥/多動性障害（AD/HD）患児を対象とした JNS001（塩酸メチルフェニデート徐放錠）の長期投与試験（試験番号：JNS001-JPN-04）

【評価資料 5.3.5.2.5】

AD/HD 研究班より、AD/HD に対する本邦の平均的な MPH 製剤の投与期間は半年～2 年以内が 63%、最長投与期間でも 1 年～3 年が 63%を占めていることが報告されており¹²⁾、年単位での長期的な薬物治療も必要とする疾患であることが示されている。本剤は海外において長期投与試験の成績が示されているが、本邦でも長期投与時の安全性及び有効性に関する検討が必要と判断し、2011 年 1 月から先行試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験）を完了した AD/HD 患児を対象とした長期投与試験を開始し、医薬品製造販売承認申請後の 2011 年 12 月に終了した。なお、本試験は、投与 12 ヶ月目までの試験期Ⅰ（登録例数 99 例）と投与 13 ヶ月日以降の試験期Ⅱ（登録例数 69 例）で構成されるが、試験全体を通しての最長投与例は、23 ヶ月（23M）であった。

有効性に関して、ADHD RS-IV-J 親評価では、1) 最終評価時におけるトータルスコアの変化量（最終評価時－ベースライン（0M））は、0M に比し統計学的に有意な改善効果を示し（ $p<0.0001$ ）、2) 各評価時点におけるトータルスコアは、試験期Ⅰ及びⅡを通じて、ベースライン（0M）に比し、統計学的に有意な改善効果を示した（1M～22M はいずれも $p<0.0001$ 、23M は $p=0.0023$ ：1 例のため参考）。また、試験期Ⅰにおいて実施した ADHD RS-IV-J 教師評価でも、親評価と同様に、最終評価時におけるトータルスコアの変化量、並びに 1M～12M までの各評価時点におけるトータルスコアはいずれも、ベースライン（0M）に比し、統計学的に有意な改善効果を示した（いずれも $p<0.0001$ ）。以上のことから、本剤は長期投与時（23 ヶ月目まで）において、AD/HD に対する良好な改善効果を持続することが確認された。なお、本試験のベースライン（0M）は、JNS001-JPN-02 試験からの移行例では本試験の適格性確認期（0M）、JNS001-JPN-03 試験からの移行例では同試験の Wash-in 期と事前に規定した。

長期投与期間中の用量は、各評価時点での分布を見ると、投与の長期化に伴い高用量の比率が増加するようなことはなく、各評価時点とも 18 mg/日～54 mg/日のいずれも同じような比率が保たれていたことから、耐薬性は生じていないものと考えられた。

安全性（試験期Ⅰ及びⅡの全期間）については、99 例中 98 例（99.0%）に有害事象が発現し、そのうち 84 例（84.8%）に副作用が認められた。有害事象のうち、鼻咽頭炎 59 例（59.6%）が最も多く、次いで食欲不振 38 例（38.4%）、上気道の炎症 22 例（22.2%）、インフルエンザ 21 例（21.2%）、頭痛 21 例（21.2%）、発熱 20 例（20.2%）、初期不眠症 18 例（18.2%）、体重減少 18 例（18.2%）、腹痛 17 例（17.2%）、損傷 14 例（14.1%）、下痢 13 例（13.1%）が多く認められた。また、主な副作用の内訳は、食欲不振 35 例（35.4%）、初期不眠症 18 例（18.2%）、体重減少 18 例（18.2%）、頭痛 13 例（13.1%）、発熱 11 例（11.1%）、チック 7 例（7.1%）、不眠症 6 例（6.1%）、腹痛 6 例（6.1%）、悪心 5 例（5.1%）であった。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象としてマイコプラズマ性肺炎が 1 例報告されたが、試験薬との因果関係は否定された。本事象は、入院加療により回復した。

試験期Ⅰ（99 例）及びⅡ（69 例）における身長推移（平均値±SD）は、それぞれ試験期Ⅰ同意取得時 136.03±11.66 cm、136.24±11.76 cm、最終評価時 140.91±12.81 cm、144.98±13.47 cm と、4.88±2.44 cm、8.74±3.35 cm 伸びていた。試験期Ⅰ及びⅡにおける体重推移（平均値±SD）は、それぞれベースライン（0M）34.26±10.74 kg、34.57±10.35 kg、最終評価時 35.78±11.86 kg、38.51±12.25 kg と、1.52±3.19 kg、3.94±4.16 kg 増加していた。より長期間の投与を受けた試験期Ⅱの安全性解析対象集団において、食欲に関して「いつも通り」以上と評価された患児の割合は 5M が 78.3%と最も低かったが、最終評価時は 97.1%であり、投与期間の延長に伴い、ベースライン（0M）の評価 100.0%とほぼ同様の状況を示した。睡眠に関して「良い」以上と評価された患児の割合は 5M が 73.9%と最も低かったが、最終評価時は 89.9%であり、ベースライン（0M）の評価 89.9%と同じ比率を示した。短期間の試験でみられた有害事象や副作用に対して、長期化に伴い臨床上重要と考えられる問題は新たに認められず、本剤の忍容性は高いものと考えられた。以上の成績から、本剤は、投与の長期化に伴う安全性リスクの増加はなく、また、長期投与においても有効性は維持されていたことから、長期使用においても有用性の高い薬剤であると考えられた。

(5) 海外第Ⅰ相試験：Bioequivalence of Two 27-mg and Three 18-mg OROS[®] (methylphenidate HCl) Extended-release Tablets and Assessment of the Intra- and Intersubject Variability in the Pharmacokinetics (試験番号：C-20-018)

【評価資料 5.3.1.1.1】

20 年 月 月に健康被験者（18 歳以上）男女 36 例を対象に、本剤 18 mg 錠（3 錠）並びに 27 mg 錠（2 錠）の生物学的同等性についてクロスオーバーで検討した。また、薬物動態における個体内及び個体間変動を評価するため、18 mg 錠（3 錠）並びに 27 mg 錠（2 錠）についてそれぞれ 2 期の投与（すべて空腹時）が行われた。なお、生物学的同等性の評価は 4 期すべてを完了した 34 例で行った。

18 mg 錠（3 錠）投与時に対する 27 mg 錠（2 錠）投与時の MP の対数変換した C_{max} , t_{max} 及び AUC の平均値の比はそれぞれ 101.1, 104.3 及び 100.3%であった。また、MP の各薬物動態パラメータの 90%信頼区間は 80～125%の範囲内であり、18 mg 錠（3 錠）と 27 mg 錠（2 錠）の生物学的同等性が確認された。

また、MP の $\ln(C_{max})$ 及び $\ln(AUC)$ の標準誤差を基に、個体内及び個体間変動について検討した結果、個体間変動は個体内変動の 2 倍以上であることが示された。なお、18 mg 錠（3 錠）と 27 mg 錠（2 錠）における個体内及び個体間変動は同程度であった。

安全性に関しては、全 36 例中、中止例は報告されなかったが、2 例はそれぞれ 1 つの期を完了しなかった（パターン 2 第 4 期：27 mg 錠投与、パターン 1 第 3 期：27 mg 錠投与）。本試験中、いずれのパターンにおいても、重篤又は他の重要な有害事象は認められなかった。

(6) 海外第Ⅱ相試験：Bioavailability of OROS[®] (methylphenidate HCl) qd under Various Breakfast Conditions Relative to Ritalin[®] tid in Children with ADHD (試験番号：C-033)

【評価資料 5.3.3.2.3】

19 年 月に 7～12 歳の AD/HD 患児 32 例を対象に実施したクロスオーバー試験において、本剤 18, 36 及び 54 mg を朝単回経口投与（それぞれ 18, 36 及び 54 mg/日）及び MPH 普通錠（Ritalin[®]）5, 10 及び 15 mg を 4 時間おき 3 回経口投与（それぞれ 15, 30 及び 45 mg/日）した時の血漿中 MP 及び PPA の体内動態の比較、各製剤投与時の薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食（本剤のみ）、普通食）の影響について検討した（薬物動態評価可能症例数：27 例）。また、副次的に本剤単回経口投与及び MPH 普通錠を 4 時間おき 3 回経口投与した時の有効性について検討した。

本剤を空腹時、普通食後並びに高脂肪食後に経口投与した時の MP 及び PPA の薬物動態パラメータに大きな差は認められず、本剤投与時の MP 及び PPA の体内動態に対する食事の影響はないものと考えられた。また、本剤及び MPH 普通錠投与時の PPA の AUC に対する MP の AUC 比に大きな差は認められなかったことより、MP から PPA への代謝は本剤及び MPH 普通錠投与時で違いはなく、また食事による影響もないものと考えられた。

有効性に関して、本剤投与後 12 時間まで（MPH 普通錠投与群では 3 回目の投与後 4 時間まで）の Laboratory School（以下、LS）教師による SKAMP combined attention ratings 及び SKAMP deportment ratings、並びに活動量計を用いて測定した活動レベルにおいて、本剤投与群（高脂肪食後、普通食後）と MPH 普通錠投与群（普通食後）はいずれも同様の結果を示し、食事内容には有効性に影響を与えないと考えられた。また、LS 教師による Global Assessment の判定は、56～73%の患児で「良い」又は「とても良い」であり、すべての投与群で類似していた。

空腹時、普通朝食及び高脂肪朝食後に本剤を投与した本試験では、重篤な有害事象は報告されず、安全性についての新たな問題は認められなかったことから、本剤の忍容性は高いと考えられた。

2.5.1.4 進行中の試験及び今後予定される開発計画

6～12 歳の AD/HD 患児を対象とした臨床試験は国内外で検証試験を実施し、医薬品製造販売承認申請時に実施していた長期投与試験（JNS001-JPN-04 試験）も 20 年 月に終了した。

13～18 歳の患者における本剤の有効性、安全性については、海外で実施した 146 試験（2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）において、検証されている。国内でも JNS001-JPN-04 試験において、最高 15 歳（最終評価時点）までの患者における本剤の使用経験が得られている。また、提示している製造販売後調査等基本計画書（案）（1.11 項 参照）において、本剤の長期使用における安全性、有効性を調査することを目的として、特定使用成績調査（目標 1000 例）を実施する計画（案）を提示しており、この調査を実施することで 13 歳～18 歳の患者における長期的な使用成績についても得られるものと考えられる。したがって、13 歳～18 歳の年齢層に対する本剤の投与に必要な情報は、海外臨床試験成績及び国内長期投与試験における 15 歳までの年齢層の使用経験と、更に今後も特定使用成績調査から得られると考えられる。

また、AD/HD は小児において多く認められる疾患であるが、成人においても患者は存在している。成人 AD/HD のうち、小児期に確定診断を受け、本剤の有効性や忍容性を適宜確認しながら治療継続が必要と判断された限定的な患者においては、適正使用を継続することで安全に対処できるものと考えられる。一方、何らかの理由で成人になるまでに全く診断を受けていない患者においては、診断基準や診断プロセス、国内で使用できる行動評価尺度などの実施上の大きな問題を解決する必要がある、現状では困難と考えられる。また、成人 AD/HD における本剤の医療ニーズも定かではない。

2.5.1.5 標準的方法との一致点、不一致点

（1）試験デザイン

国内臨床試験の実施にあたり、試験デザインの基本計画立案において、既に海外で実施された臨床試験の選択基準、除外基準等を可能な範囲で採用した。第Ⅱ相試験（JNS001-JPN-02 試験）の実施は、本剤の個別相談（表 2.5.1-9）において助言を受けたものであり、有効性・安全性のみならず用量設定及び行動評価尺度の妥当性を検討する探索的試験であった。試験成績から適正用量の設定方法及び評価尺度の有用性を確認し、第Ⅲ相試験（JNS001-JPN-03 試験）デザインを立案した。第Ⅱ相試験結果より、1 週間という期間は薬効評価期間として妥当であり、かつプラセボ服用時の許容期間が 1 週間程度である旨を専門家から聴取し、これらを考慮した結果、日本人 AD/HD 患児における本剤の有効性及び安全性を検証する試験デザインとして、プラセボ対照ランダム化治療中止試験を計画した。

（2）行動評価尺度

海外で実施された主要試験では、主要評価項目として IOWA Conners Rating Scale を使用していたが、本邦で標準化されていない行動評価尺度であること、及び立案当時は既に主要な評価尺度の一つとして他に ADHD Rating Scale-IV が確立されており、日本語版が標準化されていたことなどから、国内臨床試験における行動評価尺度として ADHD RS-IV-J を採用した。なお、青年期 AD/HD 患者を対象とした海外臨床試験（146 試験）は、対象年齢は異なるが、行動評価尺度や試験デザインなど、国内第Ⅲ相試験と類似点が多い試験である。

（3）診断基準

AD/HD には主に DSM-IV と ICD-10 の 2 つの診断基準が存在するが、本邦の臨床現場で汎用されており、海外臨床試験にて採用されている DSM-IV の診断基準を用いた。

本試験実施計画では、その他本邦ガイドライン⁴⁾をはじめとする各種ガイドライン^{11), 15)~18)}、及び AD/HD 研究班報告書^{12), 20)}を参考とした。また、本邦における臨床試験は、ヘルシンキ宣

言（2000年改訂版，2002年10月改訂版）及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守した。また，海外で実施された臨床試験は，ヘルシンキ宣言（1964年及び以後の改訂版）及び実施国の関連規制法規を遵守して実施された。

参考文献

- 1) Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. Jan. 2000; 9(1): 77-97.
- 2) Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. Mayo Clin Proc. Jul. 2000; 75(7): 711-21.
- 3) 山崎 晃資, 牛島 定信, 栗田 広, 青木 省三. 編著. 6. 注意欠陥/多動性障害. 現代 児童青年精神医学. 第1版. 永井書店; 平成16年. p 156-70.
- 4) AD/HDの診断・治療研究会. 上林 靖子, 齊藤 万比古, 北 道子 編. 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2003年8月.
- 5) 特別支援教育の在り方に関する調査研究協力者会議. 今後の特別支援教育の在り方について（最終報告）. 2003年3月28日答申.
- 6) 田中 康雄. ライフサイクルを視野に入れた ADHD（注意欠陥多動性障害）治療の展開. 臨床精神薬理. 2005; 8(6): 863-70.
- 7) Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1990; 29(4): 546-57.
- 8) The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. Dec. 1999; 56(12): 1073-86.
- 9) 齊藤 万比古, 原田 謙. 反抗挑戦性障害. 精神科治療学. 1999; 14(2): 153-9.
- 10) 原田 謙. AD/HDと反抗挑戦性障害・行為障害. 精神科治療学. 2002; 17(2): 171-8.
- 11) Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al.; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Feb. 2002; 41(2 Suppl): 26S-49S.
- 12) 主任研究者 大西 鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究（H13-医薬-027）」平成13年度研究報告書. 平成14年4月.
- 13) 山下 裕史朗, 穴井 千鶴, 向笠 章子, 杉本 亜実, 大重 敬子, 大矢 崇志, et al. ADHDをもつ子どもへの夏期治療プログラム：日本での試み. 第94回日本小児精神神経学会; 2005年10月14日・15日; 名古屋市公会堂.
- 14) 吉村 玲児. 海外でのADHDの薬物療法. 臨床精神薬理. 2005; 8(6): 885-90.
- 15) National Institutes of Health Consensus Statement. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Nov. 1998; 16(2).
- 16) American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics. Oct. 2001; 108(4): 1033-44.
- 17) National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance No.13: Guidance on the Use of Methylphenidate (Ritalin, Equasym) for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in childhood. Oct. 2000.
- 18) Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Overmeyer S, Mobius HJ, et al. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry. 1998; 7(4): 184-200.

- 19) Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Oct. 1997; 36(10 Suppl): 85S-121S.
- 20) 主任研究者 上林 靖子. 厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費」(11指-6)「注意欠陥／多動性障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成 11～13 年度研究報告書. 平成 14 年 3 月.
- 21) Wolraich ML., Wibbelsman CJ., Brown TE., Evans SW., Gotlieb EM., Knight JR., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. Jun. 2005; 115(6): 1734-46.
- 22) Toone B. Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr. 2004; 75: 523-5.
- 23) Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*. Feb. 1979; 36(2): 212-7.
- 24) Klein RG, Landa B, Mattes JA, Klein DF. Methylphenidate and growth in hyperactive children. A controlled withdrawal study. *Arch Gen Psychiatry*. Dec. 1988; 45(12): 1127-30.
- 25) Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child*. Aug. 2005; 90: 801-6.
- 26) Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nov. 1996; 35(11): 1460-9.
- 27) MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. Apr. 2004; 113(4): 762-9.
- 28) Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*. Jan. 2003; 111(1): 97-109.
- 29) Debooy VD, Seshia MMK, Tenenbein M, Casiro OG. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy: Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child*. 1993;147(10):1062-5.
- 30) Lundquest DE, Young WK, Edland JF. Maternal death associated with intravenous methylphenidate (Ritalin[®]) and pentazocine (Talwin[®]) abuse. *J Forensic Sci*. 1987;32(3):798-801.
- 31) Massello III W, Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin[®]). *J Forensic Sci*. 1999;44(1):220-1.
- 32) Ciccone PE. Attempted abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul. 2002; 41(7): 756.
- 33) Jaffe SL. Failed attempts at intranasal abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan. 2002; 41(1): 5.
- 34) Meier R, Gross F, Tripod J. Ritalin, eine neuartige synthetische verbindung mit spezifischer zentralerregender wirkungskomponente. *Klin Wochenschr*. 1954;32:445-50.
- 35) Taylor JR, Jentsch JD. Stimulant effects on striatal and cortical dopamine systems involved in reward-related behavior and impulsivity. In Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX, editors. *Stimulant drugs and ADHD: basic and clinical neuroscience*. New York; Oxford University Press. 2000. 104-33.
- 36) AD/HD の診断・治療指針に関する研究会. 齊藤 万比古, 渡部 京太 編. 改訂版 注意欠陥 / 多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2006 年 10 月.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

JNS001 の生物薬剤学的検討は、以下に示す海外第 I 相試験 9 試験 (C-■-022 試験, C-A*-024 試験, C-A*-002 試験, C-B*-024 試験, C-■-001 試験, C-B*-002 試験, C-B*-005 試験, C-C*-025 試験, C-20■-018 試験) において実施された。なお、生物学的同等性及び食事の影響を検討した 6 試験 (C-A*-002 試験, C-■-001 試験, C-B*-002 試験, C-B*-005 試験, C-■-025 試験及び C-20■-018 試験) における生物学的同等性及び食事の影響の評価は、各臨床試験が実施された当時の FDA ガイドライン (案)¹⁾ の判定基準に基づき実施した。詳細には、対数変換した薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC 等) の平均値の比 (生物学的同等性では比較製剤間の比, 食事の影響では空腹時投与時と高脂肪食後投与時との比) の 90%信頼区間が AUC(0→t)又は AUC では 80~125%, C_{max} では 70~143%の範囲内であった場合、生物学的に同等又は食事の影響はないと判断した。また、 t_{max} についてはガイドラインにおいて、明確な判定基準は記載されていないため、平均値の比の 90%信頼区間が 80~125%の範囲内であるか否かにより評価した。

(1) 絶対的バイオアベイラビリティ

国内及び海外において、絶対的バイオアベイラビリティ (BA) を検討した試験は実施していない。しかし、JNS001 の製剤開発に先立ち、JNS001 を 1 日 1 回投与することで、投与後 12 時間まで効果が持続できるように、薬効成分メチルフェニデート (MP) の血漿中濃度の維持が可能であるかを検討するため、海外試験 2 試験 (C-■-022 試験及び C-A*-024 試験) において、塩酸メチルフェニデート (MPH) 普通錠 (Ritalin[®]) 及び MPH 溶液を用いて、結腸における MP の吸収部位及び吸収率を検討した。その結果、MP は結腸より完全に吸収されており、消化管全体における高い吸収が示唆されたことから、JNS001 投与時の MP の絶対的 BA は高いものと推察された。

(2) 相対的バイオアベイラビリティ

海外第 I 相試験 (C-B*-024 試験) において、米国で注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の適応を既に取得していた MPH 普通錠 (Ritalin[®]) 及び MPH 徐放錠 (Ritalin-SR[®]) に対する JNS001 の相対的 BA を評価した結果、MPH 普通錠及び MPH 徐放錠投与時に対する JNS001 投与時の MP の相対的 BA はそれぞれ 91.4 及び 101.3%であった。また、JNS001, MPH 普通錠及び MPH 徐放錠投与時の主代謝物 α -フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) の AUC に対する MP の AUC 比に大きな差は認められなかったことより、JNS001 投与時の MP の吸収及び MP から PPA への代謝は MPH 普通錠及び MPH 徐放錠と同程度であることが確認された。

(3) 生物学的同等性

JNS001 は 18 mg 錠, 27 mg 錠, 36 mg 錠及び 54 mg 錠の各製剤が開発されており、18 mg 錠×3 錠と 27 mg 錠×2 錠 (C-20■-018 試験), 18 mg 錠×2 錠と 36 mg 錠×1 錠 (C-B*-002 試験) 並びに 18 mg 錠×3 錠と 54 mg 錠×1 錠 (C-C*-025 試験) の生物学的同等性を評価した。更に、JNS001 18 mg 錠についてパイロット生産 (ALZA XXXXXXXXXX 工場) 及び実生産 (ALZA XXXXXXXXXX 工場) された製剤間の生物学的同等性 (C-■-001 試験), また *in vitro* における累積放出速度の異なる JNS001 36 mg 錠 2 ロットの生物学的同等性 (C-B*-005 試験) もそれぞれ評価した。各製剤間の生物学的同等性を評価することを目的に実施した海外試験 5 試験より得られた結果を表 2.5.2-1 に示す。

いずれの試験においても各比較製剤の対数変換した薬物動態パラメータの平均値の比の 90%信頼区間は 80~125%の範囲内であったことより、JNS001 の 18 mg 錠×3 錠と 27 mg 錠×2 錠, 18 mg 錠×2 錠と 36 mg 錠×1 錠, 18 mg 錠×3 錠と 54 mg 錠×1 錠の生物学的同等性が、また JNS001 18 mg 錠のパイロット生産製剤と実生産製剤及び *in vitro* における累積放出速度の異なる JNS001 36 mg 錠 2 ロットの生物学的同等性がそれぞれ確認された。

表 2.5.2-1. 生物学的同等性を検討した海外臨床試験における MP の対数変換した各薬物動態パラメータの平均値の比と 90%信頼区間 (%)

試験番号 (添付場所)	対象 [例数]	投与 条件	比較対象	$\ln(C_{\max})$	$\ln(t_{\max})$	$\ln(AUC)$
C-20-018 (5.3.1.1.1)	健康被験者 (18歳以上) [34]	空腹時	27 mg 錠×2 錠/ 18 mg 錠×3 錠	101.1 (97.15~105.24)	104.3 (100.15~108.57)	100.3 (97.85~102.90)
C-B*-002 (5.3.1.1.2)	健康被験者 (18歳以上) [31]	空腹時	18 mg 錠×2 錠/ 36 mg 錠×1 錠	99.649 (93.67~106.01)	96.265 (87.51~105.89)	99.759 (95.87~103.80)
C-C*-025 (5.3.1.1.3)	健康成人 (20歳以上) [34]	空腹時	54 mg 錠×1 錠/ 18 mg 錠×3 錠	96.56 (91.67~101.71)	101.32 (94.21~108.96)	100.07 (96.76~103.50)
C-001 (5.3.1.2.2)	健康被験者 (18歳以上) [31]	空腹時	実生産製剤/ パイロット生産製剤	94.201 (88.94~99.77)	102.304 (94.66~110.56)	99.720 (95.45~104.18)
C-B*-005 (5.3.1.3.1)	健康被験者 (18歳以上) [34]	空腹時	A 製剤/B 製剤 ^{注1)}	117.379 (110.49~124.70)	100.772 (96.36~105.39)	100.123 (96.16~104.25)

(4) 食事の影響

JNS001 18 mg 錠を空腹時及び高脂肪食後にクロスオーバーにて単回経口投与した海外試験 (C-A*-002 試験), JNS001 36 mg 錠を空腹時及び高脂肪食後にクロスオーバーにて単回経口投与した海外試験 (C-B*-002 試験), JNS001 54mg 錠を空腹時及び高脂肪食後にクロスオーバーにて単回経口投与した海外試験 (C-C*-025 試験) において, JNS001 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。各試験より得られた各検討条件における対数変換した薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.5.2-2 及び表 2.5.2-3 に示す。

JNS001 18 mg 錠の空腹時投与時に対する高脂肪食後投与時の対数変換した $C_{\max}$ の比の 90%信頼区間は FDA ガイドライン (案)¹⁾における生物学的同等性の判定基準 (70~143%) の範囲内にあった。一方, AUC の比の 90%信頼区間は PPA では 80~125%の範囲内であったが, MP では 114.6~125.7%と, 比の 90%信頼区間の上限が若干判定基準範囲を超えていた。このことより, JNS001 18 mg 錠投与時において, 食事の摂取により MP の吸収に若干の影響が認められるが, MP から PPA への代謝には影響しないことが示唆された。

一方, JNS001 36 mg 錠及び JNS001 54 mg 錠において空腹時投与時に対する高脂肪食後投与時の MP の対数変換した $C_{\max}$, $t_{\max}$ 及び AUC の比の 90%信頼区間は, 54 mg 錠における $t_{\max}$ では 110.4~127.7%と, 比の 90%信頼区間の上限が若干判定基準範囲を超えていたが, その他のパラメータについてはいずれも 80~125%の範囲内であったことより, JNS001 36 mg 錠及び JNS001 54 mg 錠投与時の薬物動態に対する食事の影響はないことが確認された。

また, 外国人 AD/HD 患児を対象に JNS001 18mg 錠投与時の薬物動態及び食事の影響を検討した海外第 II 相臨床試験 (C-033 試験) において, JNS001 を空腹時, 普通食後並びに高脂肪食後にそれぞれ経口投与したときの MP 及び PPA の薬物動態パラメータに大きな差は認められず, JNS001 投与時の MP 及び PPA の体内動態に対する食事の影響はないことが確認されている (2.7.2.2 項参照)。

以上の結果を総合的に判断すると, JNS001 の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんどないものと考えられた。

注1) A製剤はB製剤に比べ, *in vitro*での累積放出速度が11%速い製剤である。

表 2.5.2-2. JNS001 18 mg 錠投与時の各検討条件における MP 及び PPA の対数変換した各薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間 (% , n = 24)

試験番号 (評価製剤)	測定 対象	比較対象	ln(C _{max})	ln(AUC(0→t))	ln(AUC)
C-A*002 (JNS001 18 mg 錠)	MP	高脂肪食後/空腹時	129.957 (120.61~140.03)	121.136 (115.55~127.00)	120.045 (114.64~125.70)
	PPA	高脂肪食後/空腹時	110.990 (106.77~115.38)	100.459 (98.06~102.92)	100.663 (97.86~103.55)

表 2.5.2-3. JNS001 36 mg 錠及び JNS001 54 mg 錠投与時の各検討条件における MP の対数変換した各薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間 (%)

試験番号 (評価製剤)	例数	比較対象	ln(C _{max})	ln(t _{max})	ln(AUC)
C-B*002 (JNS001 36 mg 錠)	31	高脂肪食後/空腹時	112.137 (105.41~119.30)	112.495 (102.27~123.75)	119.757 (115.09~124.61)
C-C*025 (JNS001 54 mg 錠)	34	高脂肪食後/空腹時	103.73 (98.48~109.27)	118.72 (110.39~127.67)	112.46 (108.73~116.32)

(5) まとめ

JNS001 の生物薬剤学的検討をした海外第 I 相試験 9 試験より、以下の成績が得られた。

絶対的 BA は国内外の臨床試験において検討していないが、結腸における MP の吸収率を検討した海外試験 2 試験の成績 (C-022 試験及び C-A*024 試験) より、MP は結腸より完全に吸収され、消化管全体における高い吸収が示唆されたことから、JNS001 投与時の MP の絶対的 BA は高いものと推察された。

米国で AD/HD の適応を既に取得していた MPH 普通錠 (Ritalin®) 及び MPH 徐放錠 (Ritalin-SR®) に対する JNS001 の相対的 BA を評価した海外第 I 相試験成績 (C-B*024 試験) より、JNS001 投与時の MP の吸収及び MP から PPA への代謝は MPH 普通錠及び MPH 徐放錠と同程度であることが確認された。

JNS001 の 18 mg 錠×3 錠と 27 mg 錠×2 錠 (C-20-A*018 試験)、18 mg 錠×2 錠と 36 mg 錠×1 錠 (C-B*002 試験)、18 mg 錠×3 錠と 54 mg 錠×1 錠 (C-C*025 試験) の生物学的同等性が、また JNS001 18 mg 錠のパイロット生産製剤と実生産製剤 (C-001 試験) 及び *in vitro* における累積放出速度の異なる JNS001 36 mg 錠 2 ロット (C-B*005 試験) の生物学的同等性がそれぞれ確認されており、各製剤を用いた臨床試験成績は使用製剤による区別をすることなく、評価可能であると考えられた。

JNS001 18 mg 錠 (C-A*002 試験)、JNS001 36 mg 錠 (C-B*002 試験)、JNS001 54mg 錠 (C-C*025 試験) を用いた試験成績並びに JNS001 18 mg 錠を用いた海外第 II 相試験成績 (C-033 試験) を総合的に判断し、JNS001 の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんどないものと考えられた。

参考文献

- 1) Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Bioequivalence Studies, Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, October 1997.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

JNS001 の薬物動態学的検討は、国内では健康成人（基準：20 歳以上）を対象とした第 I 相試験（JNS001-JPN-01 試験）、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）患児（基準：6～12 歳）を対象とした第 II 相試験（JNS001-JPN-02 試験）及び第 III 相試験（JNS001-JPN-03 試験）において、海外では 2.7.1 項に示した生物薬剤学試験を除き、健康被験者（基準：18 歳以上）を対象とした第 I 相試験（C-023 試験、C-B*-025 試験）、AD/HD 青年患者（基準：13～17 歳）を対象とした第 I 相試験（12-001 試験）及び AD/HD 患児（基準：6～12 歳）を対象とした第 II 相試験（C-033 試験）において実施した。また、これらの臨床試験成績を確認及び補足するために、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を含む非臨床試験が実施され、ヒトにおける JNS001 を含むメチルフェニデートの薬物動態学的特性（血漿中動態、分布、代謝及び排泄）が明らかになった。これまでに得られた非臨床（ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験等）及び臨床試験の背景及び概観を以下に記載する。なお、以下の記載において、塩酸メチルフェニデートは MPH、ラセミ体であるメチルフェニデートは MP と略し、MP の光学異性体はそれぞれ *d*-, *l*-MP として示す。また、MP の主代謝物である α -フェニル-2-ピペリジン酢酸は PPA と略し、PPA の光学異性体はそれぞれ *d*-, *l*-PPA として示す。

(1) 非臨床試験（ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験等）

国内及び海外の臨床試験成績を確認及び補足するために、以下に示すヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を含む非臨床試験（一部の試験成績は公表論文より引用）を実施した。

1) 血漿蛋白結合率

小児及び成人における MP の血漿蛋白結合率は約 15～16%で、ヒトアルブミンとの結合率（12%）と同程度であったことから、アルブミンが主結合蛋白と考えられた。また、代謝物である PPA、*p*-OH MP 及び oxo-MP のヒトアルブミンとの結合率も 9～14%と低く、他剤併用時に蛋白結合部位での MP 及び代謝物による薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2) 代謝

ヒトにおいて、MP の主代謝物は脱エステル化された PPA であり、PPA 以外の代謝物はほとんど認められなかった。そのため、ヒトにおける MP の主代謝酵素はエステラーゼであると考えられた。

プロドラッグを含めた薬物の加水分解に関与する代表的なエステラーゼとして、カルボキシルエステラーゼ（CES）が知られており、CES は肝臓をはじめとして血漿、小腸、脳、胃、結腸など多くの臓器に発現している¹⁾。そのため、MP が CES を含めた肝エステラーゼにより代謝されるかを確認するために、ヒト肝ミクロソームを用い、肝エステラーゼによる代謝の寄与について検討した結果、ヒト肝ミクロソームによる代謝の寄与は少なかった（MP 残存率：94.6～98.9%）。しかし、肝臓中の CES はミクロソーム画分だけでなく、リソソーム画分にも存在し、これらの酵素の基質特異性は異なっていること¹⁾、また MP はヒト肝から精製した又は遺伝子組み換えにより細胞に発現させた CES により立体選択的に代謝されること²⁾から、ヒトにおいては肝臓中のリソソームに存在する CES によって代謝されるものと推察された。なお、肝ミクロソーム画分の CES 活性には個体差が大きいことが知られており³⁾、MP の代謝における肝ミクロソーム画分の CES の寄与は本試験のみでは完全に否定できない。

また、エステラーゼが血中にも存在するため、ヒト血漿、赤血球及び全血液を用いて、MP の光学異性体（*d*-MP 及び *l*-MP）の代謝について検討した結果、血漿中のエステラーゼ活性が赤血球中及び全血液中よりも高値であり、また全血液及び血漿においては *l*-MP に比べ、*d*-MP の方が加水分解されやすく、立体選択的な代謝が認められた。しかし、健康成人や AD/HD 患児における血漿中動態又は尿中排泄成績より、ヒトでは *d*-MP に比べ、*l*-MP の方が加水分解されやすいことが示唆されており、上記試験成績とは異なる立体選択的な代謝が示唆されている。そのため、

ヒト (*in vivo*) において、MP の代謝における血漿、赤血球及び全血液のエステラーゼの寄与は小さいものと推察された。

更に、ヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4) を用いて MP の代謝に関与する CYP 分子種を推定したところ、CYP2D6 が主に MP の酸化代謝に関与するものと考えられた。しかし、健康被験者 (CYP2D6 の Extensive metabolizer 4 例と Poor metabolizer 2 例) を対象に、MPH 普通錠 10 mg を経口投与したとき、キニジン (CYP2D6 阻害剤) 併用の有無にかかわらず、両群において MP 並びに PPA の体内動態に違いは認められず⁴⁾、ヒト (*in vivo*) において、MP の代謝における CYP2D6 の寄与は小さいものと推察された。

以上の結果、ヒト (*in vivo*) において、MP は主に肝臓中の CES によって代謝されるものと推察された。

また、ヒト肝ミクロソームを用いて MP の CYP 阻害能を検討した結果、ブフラロール 1'-水酸化活性 (CYP2D6) のみ約 18% の阻害が認められた。しかし、当該阻害が認められた MPH 濃度 (30 μ mol/L) は臨床用量で経口投与したときの肝臓中 MP 濃度よりも高濃度であると考えられることから、MP の CYP 分子種に対する阻害は、ほとんどないものと推察された。

3) 薬物相互作用

非臨床試験において、薬物相互作用に関する直接的な検討は実施していないが、以上の試験成績より、分布過程 (血漿蛋白結合) 及び代謝過程における薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

(2) 健康被験者における薬物動態

1) 国内試験

国内第 I 相試験 (JNS001-JPN-01 試験) において、日本人健康成人男性 16 例を対象に、JNS001 18, 36 及び 54 mg (18 mg 錠 $\times$ 1, 2 及び 3 錠) を単回経口投与、並びに JNS001 18 mg 錠を 1 日 1 回、4 日間反復経口投与したときの MP 及び PPA 並びに各光学異性体 (*d*-, *l*-MP 及び *d*-, *l*-PPA) の血漿中動態及び尿中排泄を検討した。

血漿中動態においては、JNS001 単回経口投与時の MP, PPA, *d*-MP 及び *d*-, *l*-PPA の体内動態は JNS001 18~54 mg の用量範囲において、線形であることが示された。また、JNS001 18 mg を 1 日 1 回、4 日間反復経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC より算出したそれぞれの蓄積率も約 1 であり、反復経口投与による蓄積は認められず、投与 4 日目には定常状態に達していた。更に、投与 1 日目及び投与 4 日目の AUC 比 (PPA に対する MP の AUC 比、及び *d*-PPA に対する *d*-MP の AUC 比) に大きな差は認められず、反復経口投与による MP から PPA 及び *d*-MP から *d*-PPA への代謝に対する影響はないものと考えられた。

また、尿中排泄においては、JNS001 18, 36 及び 54 mg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は、用量にかかわらずほぼ一定であり、MP 及び *d*-, *l*-MP はそれぞれ PPA 及び *d*-, *l*-PPA に代謝された後、尿中へ排泄されるものと考えられた。また JNS001 18 mg を 1 日 1 回、4 日間反復経口投与したときの初回投与 120 時間後までの MP, PPA, *d*-, *l*-MP 及び *d*-, *l*-PPA の累積尿中排泄率はいずれも単回経口投与時と同様であった。以上の結果、JNS001 を単回及び反復経口投与したとき、用量の増加及び反復経口投与に伴う尿中排泄の遅延、並びに増加はないものと考えられた。

2) 海外試験

海外第 I 相試験 (C-023 試験) において、外国人健康被験者男女 32 例を対象に、JNS001 18 mg (18 mg 錠 $\times$ 1 錠) を 1 日目 (単回経口投与) 並びに 3, 4, 5 及び 6 日目 (4 日間反復経口投与) にそれぞれ経口投与したときの MP 及び PPA の血漿中動態を検討した結果、国内第 I 相試験

(JNS001-JPN-01 試験) 同様、MP 及び PPA の血漿中濃度は 4 日間反復経口投与において定常状態に達しており、反復経口投与による蓄積はわずかであると考えられた。また、反復経口投与による MP から PPA への代謝への影響はないものと考えられた。

また、海外第 I 相試験 (C-B*-025 試験) において、外国人健康被験者男女 35 例を対象に、JNS001 18, 36 及び 54 mg (18 mg 錠×1, 2 及び 3 錠) を朝空腹時にそれぞれ単回経口投与したときの MP 及び PPA の各光学異性体 (*d*-, *l*-MP 及び *d*-, *l*-PPA) の血漿中動態を検討した結果、国内第 I 相試験 (JNS001-JPN-01 試験) 同様、*d*-MP 及び *d*-, *l*-PPA においては同用量範囲において、用量相関性を示すことが示唆された。また、血漿中 *d*-MP 濃度は *l*-MP と比較して約 40 倍高値であり、消化管における MP の立体選択的な代謝が示唆された。更に、各 AUC 比が用量にかかわらず、同程度であったことより、増量に伴う代謝への影響はないものと考えられた。

(3) 患者における薬物動態

1) 国内試験

6～12 歳の日本人 AD/HD 患児 25 例を対象とした JNS001 の 3 週間経口投与における有効性及び安全性の探索的検討を実施した国内第 II 相試験 (JNS001-JPN-02 試験) において、JNS001 を 18～45 mg/日の用量範囲で反復経口投与したときの 14 日目 (Visit 3) 及び 21 日目 (Visit 4) における MP 及び PPA 並びに各光学異性体 (*d*-, *l*-MP 及び *d*-, *l*-PPA) の血漿中濃度を検討した結果、JNS001 反復経口投与時の MP 及び PPA の血漿中濃度は、各用量において 14 日目と 21 日目で大きな違いはなく、14 日目には定常状態に達しているものと考えられた。また、血漿中 *l*-MP 濃度は国内で健康成人男性を対象に実施した第 I 相試験 (JNS001-JPN-01 試験) 同様、いずれの用量においてもそのほとんどが定量下限未満 (BQL) であり、血漿中に多く検出されたものは *d*-MP であった。更に、PPA に関しても、同様に血漿中 *l*-PPA 濃度が *d*-PPA より高値を示し、MP の代謝における立体選択性が示唆されており、AD/HD 患児と健康成人における代謝パターンに相違がないことが示唆された。

また、国内第 II 相試験 (JNS001-JPN-02 試験) に引き続き実施した、6～12 歳の日本人 AD/HD 患児 92 例 (用量調整期移行例) を対象とした JNS001 のランダム化プラセボ対照比較検討試験である国内第 III 相試験 (JNS001-JPN-03 試験) において、JNS001 を 18～54 mg/日の用量範囲で反復経口投与したときの被験患児 91 例より得られた Visit 4 における MP 及び PPA 並びに各光学異性体 (*d*-, *l*-MP 及び *d*-, *l*-PPA) の血漿中濃度を検討した。その結果、54 mg/日投与群における例数は少ないが、各採血時間帯における MP 及び PPA の血漿中濃度は 18～54 mg/日の用量範囲において、用量に比例して上昇する傾向を示し、各採血時間帯における血漿中濃度比は用量にかかわらず、同程度であった。また、国内第 II 相試験 (JNS001-JPN-02 試験) において得られた各血漿中濃度と比較した結果、大きな違いはみられなかった。

2) 海外試験

海外第 II 相試験 (C-■-033 試験) において、7～12 歳の外国人 AD/HD 患児 32 例を対象に、JNS001 18, 36 及び 54 mg/日 (18 mg 錠×1, 2 及び 3 錠をそれぞれ 1 日 1 回) 又は MPH 普通錠 15, 30 及び 45 mg/日 (5 mg 錠, 10 mg 錠及び 15 mg 錠をそれぞれ 1 日 3 回) を普通食後及び空腹時に、それぞれ経口投与したときの MP 及び PPA の血漿中動態を比較検討した結果、JNS001 1 日 1 回経口投与及び MPH 普通錠 1 日 3 回経口投与のすべての投与群における AUC 比が類似していたことより、JNS001 1 日 1 回経口投与と MPH 普通錠 1 日 3 回経口投与の間には薬物代謝に明らかな相違はなく、薬物代謝に対する食事の影響はないと考えられた。また、JNS001 を高脂肪食後、普通食後及び空腹時に、それぞれ経口投与したときの MP 及び PPA の血漿中動態を比較検討した結果、各投与群における MP 及び PPA の薬物動態パラメータに大きな差は認められず、JNS001 経口投与時の MP 及び PPA の体内動態に対する食事の影響はないものと考えられた。

(4) 薬物動態に対する内因性及び外因性要因

1) 内因性要因

a) 民族差の検討

① 国内及び海外の健康被験者における JNS001 の薬物動態の比較

日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (JNS001-JPN-01 試験) より得られた MP, PPA, *d*-MP 及び *d*-, *l*-PPA の薬物動態成績を, 健康被験者を対象とした海外試験成績 (C-023 試験, C-024 試験, C-025 試験, C-002 試験及び C-025 試験) と比較した結果 (詳細は 2.7.2.3 項), JNS001 単回及び反復経口投与時の MP の血漿中濃度は類似しており, $t_{\max}$ や $t_{1/2}$ に大きな違いはみられなかった。また, $C_{\max}$ 及び AUC において個体間のバラツキはあるが, 本試験で得られた JNS001 単回及び反復経口投与時の MP の $C_{\max}$ 及び AUC は海外試験で得られた同薬物動態パラメータのバラツキの範囲内にあった。同様に反復経口投与時の PPA の薬物動態パラメータにおいても国内試験と海外試験の間で大きな違いはみられなかった。

また, JNS001 単回経口投与時の *d*-MP 及び *d*-, *l*-PPA の $C_{\max}$ 及び AUC は個体間でのバラツキはあるが, 本試験で得られた $C_{\max}$ 及び AUC は海外試験で得られた $C_{\max}$ 及び AUC のバラツキの範囲内であった。同様に $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ においても, 本試験と海外試験の間で大きな違いはみられなかった。

海外試験においても血漿中 *l*-MP 濃度は *d*-MP と比較して, 1/40 と低値を示し, 国内試験と同様の代謝の立体選択性が示されている。更に, 国内及び海外試験の各用量における *d*-PPA に対する *d*-MP の AUC 比は 0.043~0.046 とほぼ等しく, *d*-PPA に対する *l*-PPA の AUC 比は約 1 と, 国内及び海外の健康被験者で異ならなかった。MP の主代謝酵素であるエステラーゼの分子種等の詳細は明らかにされていないが, 以上の結果より, 国内及び海外の健康被験者における MP の代謝に大きな違いはないものと考えられた。

従って, 国内及び海外の健康被験者における JNS001 単回, 並びに反復経口投与時の薬物動態に大きな違いはないものと考えられた。

② 国内及び海外の AD/HD 患児における血漿中濃度の比較

日本人 AD/HD 患児を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験 (JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験) より得られた MP 及び PPA の血漿中濃度を, 外国人 AD/HD 患児を対象とした海外第 II 相試験 (C-033 試験) で得られた各血漿中濃度と比較した結果 (詳細は 2.7.2.3 項), 国内第 II 相及び第 III 相試験で得られた JNS001 18 又は 36 mg/日経口投与時の MP 及び PPA の血漿中濃度は, 外国人 AD/HD 患児と比較して高値 (投与後 8 時間前後において 2 倍以下) を示した。この要因を検討した結果 (詳細は 2.7.2.3 項), (i) JNS001 の反復経口投与に伴う蓄積性の影響, (ii) 体重の影響, が考えられたが, 国内及び海外の AD/HD 患児の各血漿中濃度の違いを完全に説明できるものではなく, その他の原因については特定できなかった。

b) 被験者背景の違いによる影響

日本人 AD/HD 患児を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験 (JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験) より得られた *d*-, *l*-MP 及び *d*-, *l*-PPA の血漿中濃度を, 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (JNS001-JPN-01 試験) で得られた各血漿中濃度と比較した結果 (詳細は 2.7.2.3 項), AD/HD 患児及び健康成人において, 血漿中 *l*-MP 濃度はそのほとんどが BQL であった。一方, AD/HD 患児における *d*-MP 及び *d*-, *l*-PPA の血漿中濃度は健康成人と比較して, 高値を示した。同様の知見⁵⁾が海外でも得られていることから, 体重の違いに起因する分布容積の違いに基づくものと考えられた。

c) 体重・年齢・性別による影響

内因性要因の一つとして、海外において AD/HD 患児（7～12 歳）及び健康被験者（18 歳以上）を対象に実施した試験成績（C-033 試験、C-B*024 試験、C-B*025 試験、C-B*002 試験及び C-C*025 試験）と AD/HD 青年患者（13～16 歳）を対象とした第 I 相試験（12-001 試験）における d-MP 及び MP の薬物動態パラメータを用いて、体重、年齢及び性別による影響を検討した結果（詳細は 2.7.2.4 項）、体重による統計学的に有意な影響が認められた。一方、年齢及び性別については、d-MP 及び MP の薬物動態パラメータで異なる結果が得られており、明確な影響は認められなかった。

2) 外因性要因

a) 食事の影響

2.5.2 項に示したように、外国人健康被験者（C-A*002 試験、C-001 試験、C-B*002 試験、C-B*005 試験、C-C*025 試験及び C-20-018 試験）並びに外国人 AD/HD 患児（C-033 試験）における試験成績を総合的に判断し、JNS001 の薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食、普通食）の影響はほとんどないものと考えられた。

(5) まとめ

JNS001 の薬物動態学的検討としては、国内では健康成人（20 歳以上）を対象とした第 I 相試験（JNS001-JPN-01 試験）、AD/HD 患児（6～12 歳）を対象とした第 II 相試験（JNS001-JPN-02 試験）及び第 III 相試験（JNS001-JPN-03 試験）において、海外では 2.7.1 項に示した生物薬剤学試験を除き、健康被験者（18 歳以上）を対象とした第 I 相試験（C-023 試験、C-B*025 試験）、AD/HD 青年患者（13～16 歳；選択基準は 13～17 歳）を対象とした第 I 相試験（12-001 試験）及び AD/HD 患児（7～12 歳；選択基準は 6～12 歳）を対象とした第 II 相試験（C-033 試験）において実施した。また、これらの臨床試験成績を確認及び補足するために、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を含む非臨床試験を実施した。以上の試験成績より、ヒトにおける JNS001 を含む MP の薬物動態学的特性（血漿中動態、分布、代謝及び排泄）が明らかになった。

内因性要因の検討として、日本人及び外国人の健康被験者における JNS001 の薬物動態を比較した結果、大きな差異は認められなかった。一方、日本人及び外国人の AD/HD 患児における JNS001 の薬物動態を比較した結果、日本人 AD/HD 患児において、外国人 AD/HD 患児よりも高い血漿中薬物濃度を示した。この要因として、(i) JNS001 の反復経口投与に伴う蓄積性の影響、(ii) 体重の影響、が考えられたが、日本人及び外国人における AD/HD 患児の各血漿中濃度の違いを完全に説明できるものではなく、その他の原因については特定できなかった。なお、日本人 AD/HD 患児における血漿中薬物濃度が外国人 AD/HD 患児に比べて高値を示したとしても、JNS001 18～54 mg/日の用量範囲における JNS001 の安全性プロファイルは、国内及び海外の臨床試験で大きく異なっておらず（2.7.4 項）、また同用量範囲において有効性（2.7.3 項）が認められていることより、リスク・ベネフィットを考慮の上、日本人 AD/HD 患児に JNS001 を最高 54 mg/日まで投与することが可能であると考ええる。

参考文献

- 1) Satoh T, Hosokawa M. The mammalian carboxylesterases: from molecules to functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:257-88.
- 2) Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, Davis WI, Kedishvili NY, Zou Q, et al. Methylphenidate is stereoselectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310(2):469-76.
- 3) Hosokawa M, Endo T, Fujisawa M, Hara S, Iwata N, Sato Y, et al. Interindividual variation in carboxylesterase levels in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1995;23(10):1022-7.
- 4) DeVane CL, Markowitz JS, Carson SW, Boulton DW, Gill HS, Nahas Z, et al. Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate in CYP2D6 extensive and poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(3):347-9.
- 5) Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983 Aug;226(2):382-6.

2.5.4 有効性の概括評価

小児期における注意欠陥/多動性障害（以下、AD/HD）患者に対するコンサータ錠 18 mg 及び同 27 mg（以下、本剤）の有効性は、国内で実施した第Ⅱ相試験（JNS001-JPN-02 試験）、第Ⅲ相試験（JNS001-JPN-03 試験）、並びに長期投与試験（JNS001-JPN-04 試験）の成績を中心に評価した。また、国内臨床試験における有効性の評価について補完するため、海外で AD/HD 患児又は青年患者を対象として実施した第Ⅱ相以降の臨床試験 7 試験の成績を評価資料又は参考資料として使用した（臨床データパッケージの構成については、1.5 項 起原又は発見の経緯及び開発の経緯、2.5.1 項 製品開発の根拠 参照）。国内臨床試験 3 試験の概略を表 2.5.4-1、海外臨床試験 7 試験の概略を表 2.5.4-2 に示す。

JNS001-JPN-02 試験は、6～12 歳の AD/HD 患児を対象として 20 年 月から 20 年 月に実施し、JNS001-JPN-03 試験は、同じく 6～12 歳の AD/HD 患児を対象として 20 年 月から 20 年 月に実施した。JNS001-JPN-04 試験は、JNS001-JPN-02 試験又は JNS001-JPN-03 試験を完了した患児を対象として 20 年 月より開始し、20 年 月に終了した。なお、国内における第Ⅱ相試験以降の試験計画策定に際して、第Ⅱ相試験開始前に治験相談を 実施し、更に第Ⅲ相試験終了後に申請前相談（20 年 月）を実施した。

表 2.5.4-1. AD/HD 患児を対象とした国内臨床試験 3 試験の一覧

国内臨床試験		
第Ⅱ相試験（JNS001-JPN-02 試験）【評価資料 5.3.5.2.1】		
目的 本剤を 3 週間投与した際の有効性と安全性を探索的に検討。薬物動態の検討及び本邦ガイドラインに準じた AD/HD の診断と行動評価が適切に実施されていることを確認	用法・用量 本剤 18 mg, 27 mg, 36 mg, 45 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回朝、3 週間投与（必要に応じて、少なくとも 1 週ごとに 9 mg 又は 18 mg/日の増量、もしくは減量可）	対象患者 6～12 歳の AD/HD（DSM-IV）患児 25 例（FAS）
第Ⅲ相試験（JNS001-JPN-03 試験）【評価資料 5.3.5.1.2】		
目的 各患児の本剤の適正 1 日用量を確認した後、本剤投与群（被験治療の継続）又はプラセボ投与群（実薬治療の中止）にランダムに割付け、1 週間経口投与した際の有効性と安全性を比較検討の上、検証	用法・用量 Wash-in 期：本剤の 18 mg プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回朝、3～10 日間投与 用量調整期：本剤 18 mg, 27 mg, 36 mg, 45 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回朝、3～6 週間投与（必要に応じて、少なくとも 1 週ごとに 9 mg 又は 18 mg/日の増量、もしくは減量可） 二重盲検期：適正 1 日用量に基づき本剤又は同用量相当のプラセボ錠を 1 日 1 回朝、1 週間（3～10 日間）投与	対象患者 6～12 歳の AD/HD（DSM-IV）患児 92 例（用量調整期解析対象集団） 患児 89 例（二重盲検期 FAS）
長期投与試験（JNS001-JPN-04 試験）【評価資料 5.3.5.2.5】		
目的 本剤を長期経口投与した時の有効性と安全性を検討	用法・用量 本剤 18 mg, 27 mg, 36 mg, 45 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回朝投与（必要に応じて、少なくとも 1 週ごとに 9 mg 又は 18 mg/日の増量、もしくは減量可）	対象患者 JNS001-JPN-02 試験又は JNS001-JPN-03 試験を完了した AD/HD（DSM-IV）患児 99 例（試験期 I FAS） なお、エントリー時の年齢は 6～13 歳

表 2.5.4-2. AD/HD 患児/青年患者を対象とした海外臨床試験 7 試験の一覧

海外臨床試験		
第Ⅱ相試験 (C-033 試験) 【評価資料 5.3.3.2.3】		
目的 空腹時又は普通食後に本剤を 1 日 1 回又は MPH 普通錠 (Ritalin®) を 1 日 3 回経口投与した時の薬物動態並びに、空腹時、普通食又は高脂肪食後に本剤を 1 日 1 回投与した時の薬物動態を検討	用法・用量 本剤 18 mg, 36 mg 又は 54 mg を朝空腹時、朝食後（普通食又は高脂肪食）に 1 日 1 回投与 MPH 普通錠 5 mg, 10 mg 又は 15 mg を 1 日 3 回投与、1 回目の服薬は空腹時又は朝食後（普通食）	対象患者 7～12 歳の AD/HD (DSM-IV) 患児 32 例 (行動評価例数 ^{a)} なお、エントリー基準は 6～12 歳
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C-A*025 試験) 【参考資料 5.3.5.1.3】		
目的 標準化された注意力・行動評価尺度及び他の評価方法を用いて、本剤の有効性（効果発現時間、効果消失時間及び全般的有効性）を MPH 普通錠 (Ritalin®) 及びプラセボと比較検討、並びに本剤の安全性を MPH 普通錠及びプラセボと比較検討	用法・用量 各投与期（本剤投与期、MPH 普通錠投与期及びプラセボ投与期）において、それぞれ 1 週間ずつ計 21 日間クロスオーバー法にて投与 本剤投与期：本剤 18 mg, 36 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回投与 MPH 普通錠投与期：MPH 普通錠 5 mg, 10 mg 又は 15 mg を 1 日 3 回投与 プラセボ投与期：プラセボを投与 ※本剤及び MPH 普通錠の 1 日用量は、本試験前に服用していた MPH 製剤の用法・用量に基づいて決定	対象患者 6～12 歳の AD/HD (DSM-IV) 患児 68 例 (行動評価例数 ^{a)}
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C-003 試験) 【参考資料 5.3.5.1.4】		
目的 標準化された注意力・行動評価尺度及び他の評価方法を用いて、本剤の有効性（効果発現時間、効果消失時間及び全般的有効性）を MPH 普通錠 (Ritalin®) 及びプラセボと比較検討すること、並びに本剤の安全性を MPH 普通錠及びプラセボと比較検討	用法・用量 各投与期（本剤投与期、MPH 普通錠投与期及びプラセボ投与期）において、それぞれ 1 週間ずつ計 21 日間クロスオーバー法にて投与 本剤投与期：本剤 18 mg, 36 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回投与 MPH 普通錠投与期：MPH 普通錠 5 mg, 10 mg 又は 15 mg を 1 日 3 回投与 プラセボ投与期：プラセボを投与 ※本剤及び MPH 普通錠の 1 日用量は、本試験前に服用していた MPH 製剤の用法・用量に基づいて決定	対象患者 6～12 歳の AD/HD (DSM-IV) 患児 62 例 (行動評価例数 ^{a)}
第Ⅲ相試験 (C-B*005 試験) 【参考資料 5.3.5.1.5】		
目的 本剤の有効性及び安全性を MPH 普通錠 (Ritalin®) 及びプラセボと比較。なお、有効性は、標準化された注意力・行動評価尺度等を用いて評価	用法・用量 ランダムに投与群を割付け、本試験前に服用していた MPH 製剤の用法・用量に基づいて決定した 1 日用量を 4 週間投与（固定用量） 本剤投与群：本剤 18 mg, 36 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回投与 MPH 普通錠投与群：MPH 普通錠 5 mg, 10 mg 又は 15 mg を 1 日 3 回投与 プラセボ投与群：プラセボを投与	対象患者 5～13 歳の AD/HD (DSM-IV) 患児 276 例 ^b (有効性評価例数) なお、エントリー基準は 6～12 歳

^a：SKAMP Rating Scale 評価例数^b：年齢に関するエントリー基準に抵触した症例が、3 例含まれた。3 例の内訳は、同意取得時 5 歳で治験期間中に 6 歳になった 1 例と、13 歳の 2 例であった。

表 2.5.4-2. AD/HD 患児/青年患者を対象とした海外臨床試験 7 試験の一覧（続き）

第Ⅲ相試験（C-007 試験）【参考資料 5.3.5.2.3】		
目的 MPH 製剤の投与を受けていない AD/HD 患児を対象として、本剤の安全かつ有効な投与開始方法を検討	用法・用量 本剤 18 mg 1 日 1 回朝投与から開始し、必要に応じて、1 週ごとに 18 mg ずつ増量。ただし、最高用量は 54 mg/日とする	対象患者 6～12 歳の AD/HD (DSM-IV) 患児 99 例 (有効性評価例数)
長期投与試験（C-012 試験）【参考資料 5.3.5.2.4】		
目的 AD/HD 患児を対象として、長期投与時の本剤の安全性、及び有効性と本剤の有用性について評価	用法・用量 先行試験で選択された 1 日用量に基づき、本剤 18 mg, 36 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回朝投与。必要に応じて、少なくとも 1 週ごとに 18 mg ずつ増量。ただし、最高用量は 54 mg/日とする	対象患者 先行試験を完了した 6～13 歳の AD/HD (DSM-IV) 患児 407 例 [°] (有効性評価例数)
第Ⅲ相試験（C-146 試験）【参考資料 5.3.5.4.4】		
目的 AD/HD 青年患者を対象として、本剤（18, 36, 54 及び 72 mg/日）の安全性及び有効性を評価	用法・用量 用量調整期：本剤 18 mg, 36 mg, 54 mg 又は 72 mg を 1 日 1 回朝、1～4 週間投与（必要に応じて、18 mg/日/週の増量可） 二重盲検期：適正 1 日用量に基づき本剤又は同用量相当のプラセボ錠を 1 日 1 回朝、2 週間投与 オープン追跡調査期：適正 1 日用量に基づき、本剤 18 mg, 36 mg, 54 mg 又は 72 mg を 1 日 1 回朝、8 週間投与	対象患者 13～18 歳の AD/HD (DSM-IV) 青年患者 175 例 (二重盲検期 ITT)

°：本試験には、先行試験に参加しなかった患児が 1 例エントリーされた。

2.5.4.1 試験デザイン

有効性評価の評価資料として用いた国内臨床試験 3 試験（JNS001-JPN-02 試験，JNS001-JPN-03 試験，JNS001-JPN-04 試験）及び海外臨床試験（C-033 試験）の試験デザイン、並びに参考資料として用いた海外臨床試験のうち、効果発現時間と効果消失時間の検討を行った C-A*025 試験及び C-003 試験、長期投与時の有効性を検討した C-012 試験、AD/HD 青年患者に対する有効性を検討した C-146 試験の試験デザインについて、以下に記載する（各試験の試験デザインの詳細は、2.7.6 項 個々の試験のまとめ、及び 5.3 項 臨床試験報告書 参照）。

(1) 国内第Ⅱ相試験（JNS001-JPN-02 試験）【評価資料 5.3.5.2.1】

JNS001-JPN-02 試験は、本邦の AD/HD 患者に対して MPH 製剤（リタリン®普通錠又は散剤）の使用経験はあるものの明確なエビデンスはなく、また、本剤が国内で使用経験のない徐放錠であることから、有効性と安全性を探索的に検討する必要があるとの判断に基づき、治験相談を経た上で策定した多施設共同非盲検試験である。試験は、患児の適格性を確認するためのスクリーニング期、本剤を 3 週間（許容範囲 15～27 日間）投与し有効性と安全性を評価する試験期で構成される。

試験は 20 年 月から 20 年 月に実施したが、試験開始直前の 2003 年 8 月に本邦において初めての「注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン」（以下、本邦ガイドライン）が厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「注意欠陥/多動性障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」研究班（以下、AD/HD 研究班）を母体とした AD/HD の診断・治療研究会から公表された。目的の設定に際して、① 本試験が本邦ガイドラインの公表後、初めて実施される治験であり、本邦ガイドラインに準じた AD/HD の診断や行動評価が臨床試験における患児の確定診断と薬効評価に使用可能か否かに関する情報がないこと、更に② AD/HD の疾

患の特性から患児の親又は保護者、並びに患児が通学する学校（幼稚園等を含む）の教師に行動評価を依頼し実施する国内初の治験となることから、本試験を第Ⅲ相試験の治験計画の立案や実施方法に関する情報を得るための試験としても位置付けた。以上の点から、本試験の目的は、本剤を3週間投与した際の有効性と安全性を探索的に検討することに加え、患児における薬物動態の検討及び本邦ガイドラインに準じたAD/HDの診断と行動評価が適切に実施されることを確認することとした。

対象は、AD/HDが小児期において多く認められ、通常は外来で診療されている疾患であることから6～12歳の外来患児とした。また、DSM-IVによりAD/HDの3サブタイプ（不注意優勢型、多動性－衝動性優勢型、又は混合型）のいずれかに診断され、他の選択基準に合致し除外基準に抵触しない患児（詳細については、2.7.6項 個々の試験のまとめ 参照）とした。診断に際しては、AD/HD研究班が作成し本邦ガイドラインに掲載した臨床面接フォーム及び子どもの行動チェックリスト（親用又は教師用の少なくとも一方）を利用することで、診断の統一を図った。また、現在MPH製剤による薬物療法を受けている患児においては薬物療法が必要な患児であると判断したが、MPH製剤の投与を今までに受けていない、若しくは過去4週間以上必要としない患児においては薬物治療が必要な患児であることを確認することとした。確認には、本邦ガイドラインに掲載されている、本邦で標準化された行動評価尺度であるADHD Rating Scale-IV 日本語版（以下、ADHD RS-IV-J）家庭版（親又は保護者による評価、以下、親評価）又は学校版（教師による評価、以下、教師評価）を使用して、スクリーニング期における両評価のトータルスコアの少なくとも一方が本邦の児童における標準値の95パーセンタイルのスコア以上を示すことを条件とした。なお、本試験以降、行動評価尺度として使用したADHD RS-IV-Jのバリデーションに関する考察は、2.5.4.2項にて記述する。

用法・用量については、患児ごとに初回用量（18 mg/日、27 mg/日、36 mg/日、45 mg/日又は54 mg/日）を設定し、1週ごとの来院日に有効性と忍容性を勘案して18 mg/日～54 mg/日の範囲内で増量又は減量することを可とした。ただし、1回の増量については、9 mg/日又は18 mg/日とした。初回用量については、初めてMPH製剤の投与を受ける患児及び試験開始前に4週間以上MPH製剤を服薬していない患児においては最低用量の18 mg 1日1回朝投与から開始することとし、試験開始前4週間未満にMPH製剤の投与を受けている患児においては、前治療MPH製剤の用法・用量を参考に本剤の初回用量を医師が決定することとした。また、土日、祝祭日など、学校に行かない日の服薬については、必要に応じて休薬できるものとした。

目標症例数は、過去に本邦のAD/HD患児を対象とした臨床試験成績が報告されていないこと、患児を対象とした本剤の海外試験では行動評価尺度として本邦では標準化されていないIOWA Conners Rating Scale（以下、IOWA CRS）等を使用していたため、ADHD RS-IV-J使用時に仮説の参考となる成績が得られていないこと、並びに探索的試験であることを踏まえ、次試験に向けて本剤の有効性を瀬踏み的に推定するに足る症例数として、20症例と設定した。なお、症例のエントリーに際しては、初めてMPH製剤の投与を受ける患児及び試験開始前に4週間以上MPH製剤を服薬していない患児も可能な限り組み入れるよう規定した。

有効性の主要評価項目は、ADHD RS-IV-J 親評価と教師評価それぞれのスクリーニング期及び最終評価時におけるトータルスコアの変化量（最終評価時－スクリーニング期）とし、トータルスコア及びその変化量の記述統計量（例数、平均値、SD、最大値、最小値及び中央値）を算出するとともに変化量の統計学的有意性を対応のあるt検定を用いて検討した。有意水準は両側5%（片側2.5%）、信頼区間は両側信頼区間を算出することとし、信頼水準は95%とした。なお、主要評価項目として2項目設定したが、それぞれを独立の変数として取扱い、解析に際し項目間における調整は行わないものとした。副次評価項目として、ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価の不注意サブスケールスコア合計の変化量（最終評価時－スクリーニング期）、ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価の多動/衝動性サブスケールスコア合計の変化量（最終評価時－スクリーニング期）、Global Assessment（以下、GA）親評価、GA 教師評価、医師によるClinical Global Impression（以下、CGI）及び親によるParent Satisfaction Questionnaire（以下、PSQ）とした。

安全性については、有害事象について集積するとともに、身長、体重、血圧、脈拍数、標準12誘導心電図検査（以下、ECG）及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を

スクリーニング期及び試験期に測定し、検査時期ごとに記述統計量を算出し、Wilcoxon 符号付順位検定を用いて投与前後の比較を行った。また、食欲・睡眠及びチックに関する評価をスクリーニング期及び試験期に評価し、度数集計を実施した。

有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（以下、FAS）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下、PPS）とし、安全性は安全性解析対象集団（以下、SS）を設定した。計画時に規定していなかった問題事項については、症例報告書の固定後、データ固定前に解析上のデータの取扱いを確定した。

血漿中薬物濃度測定のための採血は、試験期において 1 回（可能であれば 2 回）実施し、FAS のうち薬物動態の成績が得られた集団において、記述統計量（平均値及び SD 等）を算出した。得られた成績については、AD/HD 患児を対象として実施した海外第Ⅱ相試験（C-033 試験）で得られた血漿中薬物濃度成績のバラツキの範囲内であることを確認することにより、国内外での AD/HD 患児における薬物動態の類似性を評価することとした。

（2）国内第Ⅲ相試験（JNS001-JPN-03 試験）【評価資料 5.3.5.1.2】

JNS001-JPN-03 試験は、JNS001-JPN-02 試験において得られた知見に基づき、プラセボを対照としたランダム化治療中止試験のデザインに準じて策定した検証のための多施設共同二重盲検比較試験であり、第Ⅱ相試験実施前の治験相談においても推奨されている。試験は、患児の適格性を確認するとともにプラセボ錠服薬下でベースラインとなる評価を得るための Wash-in 期（4～10 日間）、患児個別の本剤の適正 1 日用量を確認するための用量調整期（3～6 週間）、及びランダムに割付けられた治験薬（本剤又はプラセボ錠）を二重盲検下で 1 週間服薬し有効性と安全性を比較検討する二重盲検期（1 週間）で構成される。

本試験の目的は、本剤を 3～6 週間投与し各患児の適正 1 日用量を確認した後に、ランダムに本剤投与群（被験治療の継続）又はプラセボ投与群（実薬治療の中止）に割付け、1 週間投与した際の有効性と安全性を比較検討の上、検証することと設定した。

対象は、JNS001-JPN-02 試験と同じく、DSM-IV により AD/HD の 3 サブタイプ（不注意優勢型、多動性・衝動性優勢型、又は混合型）のいずれかに診断され、他の選択基準に合致し除外基準に抵触しない 6～12 歳の外来患児とした（詳細については、2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）。診断に際しては、本邦ガイドラインに掲載されている臨床面接フォームを利用することで、診断の統一を図った。また、薬物療法が必要な患児として、Wash-in 期におけるプラセボ錠服薬時の ADHD RS-IV-J 親評価又は教師評価のトータルスコアの少なくとも一方が本邦の児童における標準値の 95 パーセンタイルのスコア以上を示すことを条件とした。JNS001-JPN-02 試験において診断時に使用した子どもの行動チェックリストは、問題行動評価尺度（引きこもり、身体的訴え、不安・抑うつ、社会性の問題、思考の問題、注意の問題、非行の行動、攻撃的行動）により行動状況を確認することが可能であり診断の補助となりうるが AD/HD に特化されたチェックリストではないことから、臨床面接フォームと ADHD RS-IV-J で適格な診断が可能であると判断し使用しなかった。

用法・用量に関して、Wash-in 期は本剤の 18 mg プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回朝、1 週間（許容範囲 3～10 日間）投与した。用量調整期は、患児ごとに初回用量（18 mg/日、27 mg/日、36 mg/日、45 mg/日又は 54 mg/日）を設定し、1～2 週（許容範囲：前回来院日から 6～16 日目）の来院ごとに有効性と忍容性を勘案して 18 mg/日～54 mg/日の範囲内で増量又は減量し、患児個別の適正 1 日用量を確認した。なお、1 回の増量については、9 mg/日又は 18 mg/日とした。初回用量については、JNS001-JPN-02 試験と同様、初めて MPH 製剤の投与を受ける患児及び試験開始前に 4 週間以上 MPH 製剤を服薬していない患児においては最低用量の 18 mg 1 日 1 回朝投与から開始することとし、試験開始前 4 週間未満に MPH 製剤の投与を受けている患児においては、前治療 MPH 製剤の用法・用量を参考に本剤の初回用量を医師が決定することとした。二重盲検期は、用量調整期において確認された適正 1 日用量の本剤又は相当量のプラセボ錠を 1 日 1 回朝、1 週間（許容範囲 3～10 日間）投与した。また、土日、祝祭日など、学校に行かない日の服薬については、必要に応じて休薬できるものとした。

目標症例数の設定に際し、主要評価項目である ADHD RS-IV-J 親評価、教師評価それぞれのトータルスコアの変化量（二重盲検期－Wash-in 期）を、本剤投与群は JNS001-JPN-02 試験の成績を参考にして、それぞれ -13.0、-5.0、プラセボ投与群は本邦において参考可能な臨床試験成績がないことから、いずれも Wash-in 期と同スコアに復する、即ち 0.0、また、変化量の SD は両薬剤群共通と考え、それぞれ 9.0、6.5 と見積った。その前提で両側有意水準 5%で t 検定を適用する時、検出力 90%を確保するのに必要な 1 群の例数が教師評価 37 例、親評価 12 例であったことから、両方のエンドポイントについて検証可能な症例数として、目標症例数を二重盲検期における FAS 80 例（1 群 40 例）と設定した。

有効性の主要評価項目は、ADHD RS-IV-J 親評価と教師評価それぞれの Wash-in 期及び二重盲検期におけるトータルスコアの変化量（二重盲検期－Wash-in 期）とし、各投与群におけるトータルスコア及びその変化量の記述統計量（例数、平均値、SD、最大値、最小値及び中央値）を算出するとともに変化量の投与群間差の統計学的有意性を t 検定を用いて検討した。有意水準は両側 5%（片側 2.5%）、信頼区間は両側信頼区間を算出することとし、信頼水準は 95%とした。なお、主要評価項目として 2 項目設定したが、それぞれを独立の変数として取扱い、解析に際し項目間における調整は行わないものとした。副次評価項目は、①ADHD RS-IV-J 親評価と教師評価それぞれの Wash-in 期及び二重盲検期における不注意サブスケールスコア合計の変化量、②ADHD RS-IV-J 親評価と教師評価それぞれの Wash-in 期及び二重盲検期における多動/衝動性サブスケールスコア合計の変化量、③二重盲検期の ADHD RS-IV-J 親評価と教師評価それぞれのトータルスコアのいずれか、若しくは両方が Wash-in 期よりも増加（悪化）した患児の割合、④用量調整期各評価時点における ADHD RS-IV-J 親評価と教師評価それぞれのトータルスコア、不注意サブスケールスコア合計及び多動/衝動性サブスケールスコア合計の変化量の推移、⑤GA 親評価、GA 教師評価、CGI 及び PSQ とし、二重盲検期においては群間比較、用量調整期においては各評価の推移等を検討した。

安全性については、有害事象について集積するとともに、身長、体重、血圧、脈拍数、ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を Wash-in 期、用量調整期及び二重盲検期に測定し、検査時期ごとに記述統計量を算出し、1 標本 t 検定（臨床検査は Wilcoxon 符号付順位検定）を用いて投与前後の比較を行った。また、食欲・睡眠及びチックに関する評価を Wash-in 期、用量調整期及び二重盲検期の各来院時に評価し、度数集計を実施した。

有効性の解析対象集団は、FAS 及び PPS とし、安全性は SS を設定した。計画時に規定していなかった問題事項については、症例報告書の固定後、開鍵前までに解析上のデータの取扱いを確定した。

目的には記載していないが、JNS001-JPN-02 試験と同様に AD/HD 患児における血漿中薬物濃度の成績を収集し検討するため、本試験においても血漿中薬物濃度測定のための採血を用量調整期において 1 回実施し、FAS のうち薬物動態の成績が得られた集団において、記述統計量（平均値及び SD 等）を算出した。得られた成績については、JNS001-JPN-02 試験で得られた血漿中薬物濃度成績と比較するとともに、併合を行い、国内 AD/HD 患児における薬物動態を評価することとした。

（3） 国内長期投与試験（JNS001-JPN-04 試験）【評価資料 5.3.5.2.5】

JNS001-JPN-04 試験は、JNS001-JPN-02 試験又は JNS001-JPN-03 試験を問題なく完了した患児を対象とした多施設共同非盲検継続試験であり、AD/HD 患児への薬物治療が年単位に及ぶことから計画した長期投与試験である。試験は、12 ヶ月間の成績を得るための試験期Ⅰと、その後の継続投与が必要な患児に対する本剤の評価を実施するための試験期Ⅱ（通算期間最長 24 ヶ月）で構成される。したがって、本試験の目的は、本剤を長期経口投与した時の安全性と有効性を検討することと設定した。なお、本試験は 20 年 月 日時点でカットオフした中間報告にて 2006 年 4 月に医薬品製造販売承認申請を実施し、20 年 月の試験終了後に最終成績を追加報告することとした。

対象は、JNS001-JPN-02 試験又は JNS001-JPN-03 試験を完了し、他の選択基準に合致し除外基準に抵触しない患児（詳細については、2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）とし、新たな患児

は組み入れられないものとした。また、同意取得時の年齢については特に規定しておらず、先行試験からの継続であるため、同意取得時 6～13 歳の AD/HD 患児が組み入れ可能であった。

用法・用量に関して、初回用量については、JNS001-JPN-02 試験から移行する患児においては、試験参加直前の薬物治療内容を考慮の上、適切な初回用量（18 mg/日、27 mg/日、36 mg/日、45 mg/日又は 54 mg/日）を医師が決定した（ただし、JNS001-JPN-02 試験終了時の用量からの増量は、18 mg/日までとした）。JNS001-JPN-03 試験から移行する患児においては、JNS001-JPN-03 試験の二重盲検期に服薬した用量又はそれ以下の用量から投与を開始することとした。また、初回以降 30 日（許容範囲：前回来院日から 20～40 日目）ごとの来院時に有効性と忍容性を勘案して、必要に応じて 18 mg/日～54 mg/日の範囲内で増量又は減量することを原則とした。なお、1 回の増量については、9 mg/日又は 18 mg/日とした。土日、祝祭日、長期休暇など、学校に行かない日の服薬については、必要に応じて休薬できるものとし、その他、薬物治療からの離脱を確認するための 2 週間程度の休薬も可とした。

目標症例数は、先行試験からの継続試験であることから特に規定しなかった。

安全性は、有害事象について集積するとともに、身長、体重、血圧、脈拍数、ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を定期的に測定し、検査時期ごとに記述統計量を算出し、Wilcoxon 符号付順位検定を用いて投与前後の比較を行った。また、食欲・睡眠及びチックに関する評価を各規定来院時に評価し、度数集計を実施した。

有効性の主要評価項目は、ADHD RS-IV-J 親評価の治験開始時及び最終評価時におけるトータルスコアの変化量（最終評価時－治験開始時）とし、トータルスコア及びその変化量の記述統計量（例数、平均値、SD、最大値、最小値及び中央値）を算出するとともに変化量の統計学的有意性を対応のある t 検定を用いて検討した。なお、治験開始時の定義については、JNS001-JPN-02 試験からの移行例においては適格性確認期（0M）とし、JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては JNS001-JPN-03 試験の Wash-in 期とあらかじめ規定した。有意水準は両側 5%（片側 2.5%）、信頼区間は両側信頼区間を算出することとし、信頼水準は 95%とした。ADHD RS-IV-J 教師評価については、長期投与試験であり教師の負担が大きいこと、また、進級や進学等に伴う試験途中での教師交代により協力を得られないことも想定されたため、可能な限り収集する評価として規定し、副次評価項目とした。他の副次評価項目として、JNS001-JPN-02 試験や JNS001-JPN-03 試験と同様に GA、CGI、PSQ 等を設定した。

安全性は SS、有効性の解析対象集団は FAS 及び PPS を設定した。計画時に規定していなかった問題事項については、中間解析対象の症例報告書を仮固定した後、データの仮固定前に中間解析上のデータの取扱いを確定した。

（4） 海外第Ⅱ相試験（C-033 試験）【評価資料 5.3.3.2.3】

C-033 試験は、AD/HD 患児を対象とした単一施設におけるランダム化二重盲検比較クロスオーバー試験である。主目的は、朝空腹時又は普通食後に本剤 1 日 1 回又は MPH 普通錠（Ritalin[®]）を 1 日 3 回経口投与した時の薬物動態、並びに朝空腹時、普通食又は高脂肪食後に本剤を 1 日 1 回投与した時の薬物動態を検討することとした。また、副次目的として、標準化された注意力・行動評価尺度及び他の評価方法を用いて、本剤 1 日 1 回又は MPH 普通錠 1 日 3 回投与した際の有効性を検討することとした。

対象は、米国で開発された AD/HD 用の行動評価尺度である SNAP-IV Questionnaire（Swanson, Nolan and Pelham-IV Questionnaire, 以下、SNAP-IV）による教師評価及び親と患児への問診により DSM-IV における AD/HD の 3 サブタイプ（不注意優勢型、多動性－衝動性優勢型、又は混合型）のいずれかに診断され、他の選択基準に合致し除外基準に抵触しない 6～12 歳の患児とした（詳細については、2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）。国内試験における対象と特に異なる点として、試験開始前に少なくとも 3 ヶ月間 5～20 mg/回の MPH 普通錠を少なくとも 1 日 2 回服薬しているか、20～60 mg/日の MPH-SR（Ritalin[®]-SR）を単独、又は 60 mg/日を超えない範囲で MPH 普通錠と組み合わせて服薬していることに加え、MPH 製剤が有効で、直前 4 週間は重大な有害事象を認めていない一定の用量を服薬し続けていることという基準が設定されていた。

用法・用量として、試験開始前に服薬していた MPH 製剤の 1 日量に準じて、各患児を本剤 18 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 5 mg 1 日 3 回、本剤 36 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 10 mg 1 日 3 回、及び本剤 54 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 15 mg 1 日 3 回の 3 レベルに分け、ランダムに毎週土曜日（試験日）に本剤又は MPH 普通錠のいずれかを二重盲検下で服薬することとした。朝食の内容、投与する治験薬の種類に応じてあらかじめ投与 A～E を決め、患児をランダムに 2 グループ（グループ 1 は A、C 及び E、グループ 2 は A、B 及び D）に振り分けた。毎週土曜日にそれぞれグループ別に 3 種類の投与のいずれかが行われ、1 人の患児が計 3 種類の投与を受けた。

投与 A：朝高脂肪食後に本剤を 1 回投与

投与 B：朝普通食後に MPH 普通錠を 1 回投与し、その後 4 時間ごとに MPH 普通錠を 2 回投与

投与 C：朝空腹時に MPH 普通錠を 1 回投与し、その後 4 時間ごとに MPH 普通錠を 2 回投与

投与 D：朝普通食後に本剤を 1 回投与

投与 E：朝空腹時に本剤を 1 回投与

目標症例数は、先に実施した健康成人を対象としたクロスオーバー試験（C-97-016 試験）での成績に基づいて、2 つのグループそれぞれ 15 例（計 30 例）が 3 種類の投与を完了し評価可能な薬物動態及び有効性のデータを収集できる症例数として、36 例と設定した。

有効性については、本剤又は MPH 普通錠のいずれかの薬剤を服薬した土曜日の Laboratory school（以下、LS）における患児の行動を米国で開発された SKAMP Rating Scale（Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale, 以下、SKAMP RS）を用いて 1～2 時間ごとに評価するとともに、活動量計による活動レベル及び LS 教師による GA により評価した。なお、SKAMP RS は、学習作業の生産性低下につながる注意（Attention）の問題と、学級の混乱につながる振舞い（Deportment）の問題に注目するようデザインされた評価尺度であり、1 日の学級活動における評価が可能である。

安全性については、有害事象について集積するとともに、身長、体重、血圧、脈拍数の測定及び臨床検査を実施した。

(5) 海外第 II/III 相試験（C-A*-025 試験）【参考資料 5.3.5.1.3】

C-A*-025 試験は、AD/HD 患児を対象とした単一施設におけるランダム化二重盲検比較クロスオーバー試験である。本試験の目的は、標準化された注意力・行動評価尺度及び他の評価方法を用いて、本剤の有効性（効果発現時間、効果消失時間及び全般的有効性）を MPH 普通錠（Ritalin[®]）及びプラセボと比較検討することとし、本剤の安全性について MPH 普通錠及びプラセボと比較検討も実施した。

対象は、SNAP-IV による教師評価及び親と患児への問診により DSM-IV における AD/HD の 3 サブタイプ（不注意優勢型、多動性－衝動性優勢型、又は混合型）のいずれかに診断され、他の選択基準に合致し除外基準に抵触しない 6～12 歳の患児とした（詳細については、2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）。国内試験における対象と特に異なる点として、試験開始前に少なくとも 3 ヶ月間 5～20 mg/回の MPH 普通錠を少なくとも 1 日 2 回服薬しているか、20～60 mg/日の MPH-SR を単独、又は 60 mg/日を超えない範囲で MPH 普通錠と組み合わせて服薬していることに加え、MPH 製剤が有効で、直前 4 週間は重大な有害事象を認めていない一定の用量を服薬し続けていることという基準が設定されていた。

用法・用量として、試験開始前に服薬していた MPH 製剤の 1 日量に準じて、各患児を本剤 18 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 5 mg 1 日 3 回、本剤 36 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 10 mg 1 日 3 回、及び本剤 54 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 15 mg 1 日 3 回の 3 レベルの固定用量に分け、ランダムに本剤、MPH 普通錠又はプラセボのいずれかを 1 週間ずつクロスオーバー法により二重盲検下で服薬することとした。

目標症例数は、63 例の患児における 3 投与群の有効性データを収集するために必要な登録例数として、約 72 例と設定した。

有効性については、月～金曜日の学校での行動に対して通常学校の教師が、日～金曜日の家庭での行動に対して親が IOWA CRS や GA、対人関係評価等を使用して評価し、毎週土曜日（3

回)のLSにおける行動に対してLS教師がSKAMP RS, IOWA CRSやGA, 対人関係評価等を用いて評価した。効果発現時間及び効果消失時間の検討にあたり、効果発現時間はプラセボ投与群と比較して本剤投与群又は MPH 普通錠投与群が統計学的に有意な改善を示した最初の時点とその直前の評価時点の中間時間と定義した。また、効果消失時間は、同じく統計学的に有意な改善を示した最終の時点とその直後の評価時点の中間時間と定義した。12 時間目の評価時点においてもプラセボ投与群に対して有意な改善を示した場合には、効果消失時間は 12.5 時間とすることとした。

安全性については有害事象について集積するとともに、身長、体重、体温、血圧、脈拍数を測定した。また、食欲・睡眠及びチックに関する評価を実施した。

(6) 海外第 II/III 相試験 (C-003 試験) 【参考資料 5.3.5.1.4】

C-003 試験は、AD/HD 患児を対象とした単一施設におけるランダム化二重盲検比較クロスオーバー試験である。本試験の目的は、標準化された注意力・行動評価尺度及び他の評価方法を用いて、本剤の有効性（効果発現時間、効果消失時間及び全般的有効性）を MPH 普通錠（Ritalin[®]）及びプラセボと比較検討すること、並びに本剤の安全性を MPH 普通錠及びプラセボと比較検討することとした。

対象は、SNAP-IV による教師評価及び親と患児への問診により DSM-IV における AD/HD の 3 サブタイプ（不注意優勢型、多動性・衝動性優勢型、又は混合型）のいずれかに診断され、他の選択基準に合致し除外基準に抵触しない 6～12 歳の患児とした（詳細については、2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）。国内試験における対象と特に異なる点として、試験開始前に少なくとも 3 ヶ月間 5～20 mg/回の MPH 普通錠を少なくとも 1 日 2 回服薬しているか、20～60 mg/日の MPH-SR を単独、又は 60 mg/日を超えない範囲で MPH 普通錠と組み合わせて服薬しており、MPH 製剤が有効であることに加え、直前 4 週間は重大な有害事象を認めていない一定の用量を服薬し続けていることという基準（割付時）が設定されていた。

用法・用量として、試験開始前に服薬していた MPH 製剤の 1 日量に準じて、各患児を本剤 18 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 5 mg 1 日 3 回、本剤 36 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 10 mg 1 日 3 回、及び本剤 54 mg 1 日 1 回又は MPH 普通錠 15 mg 1 日 3 回のいずれかの固定用量を決定し、ランダムに本剤、MPH 普通錠又はプラセボのいずれかを 1 週間ずつクロスオーバー法により二重盲検下で服薬することとした。

目標症例数は、63 例の患児における 3 投与群の有効性のデータを収集するため、スクリーニング時及び試験時の脱落率をそれぞれ最大で 20%、12%と想定し、必要な登録例数として 90 例と設定した。

有効性については、月～金曜日の学校での行動に対して通常学校の教師が、日～金曜日の家庭での行動に対して親が IOWA CRS や GA, 対人関係評価等を使用して評価し、毎週土曜日（3 回）の LS における行動に対して LS 教師が SKAMP RS, IOWA CRS や GA, 対人関係評価等を用いて評価した。

安全性については有害事象について集積するとともに、身長、体重、血圧、脈拍数、体温の測定及び臨床検査を実施した。また、食欲・睡眠及びチックに関する評価を実施した。

(7) 海外長期投与試験 (C-012 試験) 【参考資料 5.3.5.2.4】

C-012 試験は、先行試験 (C-A-025 試験, C-033 試験, C-003 試験, C-A-005 試験, 又は C-007 試験) を問題なく完了した患児を対象とした多施設共同非盲検長期継続投与試験である。試験は、12 ヶ月間の成績を得るための試験期 I と、その後の 15 ヶ月間の評価を実施するための試験期 II（最長 27 ヶ月）で構成される。

本試験の目的は、試験期 I においては長期投与時の安全性、有効性及び本剤の有用性に関して評価することとし、試験期 II においては 1 年間本剤の投与を受けた患児での長期安全性、有効性及び本剤の有用性に関して評価することとした。

対象は、試験期Ⅰにおいては先行試験を問題なく完了した患児であり、試験期Ⅱにおいては試験期Ⅰの選択基準（教師の参加を必須とする基準以外）に合致し除外基準に抵触せず、試験期Ⅰを問題なく終了した7～15歳の患児とした（詳細については、2.7.6項 個々の試験のまとめ 参照）。

用法・用量については、先行試験で選択された用量（18 mg、36 mg 又は 54 mg を1日1回、朝服薬）で投与を開始し、必要に応じて少なくとも1週ごとに18 mg/日ずつ、18～54 mg/日の範囲内で、増減可とした。土日、長期休暇などは、必要に応じて休薬できるものとした。

目標症例数は、評価可能例数として最大 486 例と設定した。300 例の評価可能例数を確保できれば、1%の頻度で発現する有害事象を95%の信頼性を以って検出が可能である。

有効性については、試験期Ⅰでは教師及び親による IOWA CRS と GA、親による PSQ 等を用い、試験期Ⅱでは親による PSQ と親及び医師による GA を定期的に評価した。

安全性については試験期Ⅰ及びⅡを通じて有害事象について集積するとともに、身長、体重、血圧、脈拍数の測定及び臨床検査を実施した。また、食欲・睡眠及びチックに関する評価を試験期Ⅰに実施した。

（8） 海外第Ⅲ相試験（■-146 試験）【参考資料 5.3.5.4.4】

■-146 試験は、プラセボを対照としたランダム化治療中止試験のデザインに準じて計画された多施設共同二重盲検比較試験である。試験は、患者の適格性を確認するとともにベースラインとなる評価を得るためのスクリーニング期（1 週間）、患者個別の本剤の適正 1 日用量を確保するための用量調整期（1～4 週間）、ランダムに割付けられた治験薬（本剤又はプラセボ）を二重盲検下で 2 週間服薬し有効性と安全性を比較検討する二重盲検期（2 週間）、及びフォローアップとして安全性評価を行うオープン追跡調査期（8 週間）で構成される。

本試験の目的は、AD/HD 青年患者（13～18 歳）を対象として本剤（18 mg/日、36 mg/日、54 mg/日及び 72 mg/日）の有効性と安全性を評価することとした。

対象は、DSM-IV 及び構造化面接により AD/HD の 3 サブタイプ（不注意優勢型、多動性－衝動性優勢型、又は混合型）のいずれかに診断され、他の選択基準に合致し除外基準に抵触しない 13～18 歳の患者とした（詳細については、2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）。なお、患者は規定された期間、医学的に認められた方法で避妊する意思があり、同意することを条件とした。

用法・用量に関して、スクリーニング期は治験薬の投与は行わず、wash-out を実施した。用量調整期は、18 mg 1 日 1 回 朝投与から開始し、1 週ごとに患者個別の本剤の適正 1 日用量に達するまで、最高 72 mg/日を超えない範囲で 18 mg/日ずつ増量した。二重盲検期は、用量調整期において確認された適正 1 日用量の本剤又は相当量のプラセボ錠を 1 日 1 回朝、2 週間投与した。オープン追跡調査期は、本剤の適正 1 日用量を 8 週間投与した。

目標症例数は、二重盲検期終了時の解析対象集団として必要な 126 例（本剤投与群及びプラセボ投与群 63 例/群）を確保するための用量調整期組み入れ症例として、約 200 例と設定した。本剤投与群とプラセボ投与群間の ADHD Rating Scale-IV（以下、ADHD RS-IV）のトータルスコアの平均値の差を 7 点とした時に、63 例/群あれば、90%以上の検出率で可能であった。なお、この推定は、 $\alpha=0.05$ 、SD=12 の 2 標本両側 t 検定に基づいて実施した。

有効性の主要評価項目は、医師による二重盲検期終了時の ADHD RS-IV 評価のトータルスコアとし、二重盲検期終了時とスクリーニング期との変化量について、投与群間差の統計学的有意性を共分散分析により検討した。ADHD RS-IV 親評価、医師による GA、CGI 等、その他の評価については副次評価項目として検討した。

安全性については、有害事象について集積するとともに、身長、体重、血圧、脈拍数及び ECG を定期的に測定し検討した。

2.5.4.2 国内臨床試験の主要評価に用いた行動評価尺度（ADHD RS-IV-J）について

AD/HD 患者用の行動評価尺度は、海外では IOWA CRS, SKAMP RS, SNAP-IV, ADHD RS-IV 以外にも、IOWA CRS のベースとなった、Conners らが 1969 年に初版、1997 年に改訂版を公表した Conners' Rating Scales, Barkley らが 1987 年に公表した Home Situations Questionnaire や School Situations Questionnaire など、数多くの評価尺度が作成・標準化され、臨床試験においても汎用されている。本剤の国内臨床試験で使用した ADHD RS-IV-J 家庭版及び学校版は、1998 年に米国において DuPaul らが DSM-IV の AD/HD 診断基準に基づいて作成、検証し標準値を得た ADHD RS-IV (Home Version, School Version) の日本語版である。ADHD RS-IV-J は、AD/HD 研究班が作成し、2001 年 9～12 月に国内各地の小・中学校に通学する児童・生徒（6～15 歳）を対象に親（親又は保護者）5,579 名、教師 3,082 名による標準値を得て、2003 年 8 月に本邦ガイドラインにて公表された¹⁾。ADHD RS-IV-J は、国内で標準化された唯一の行動評価尺度であり、AD/HD 研究班による検証（評価者間信頼性、内的整合性、評価者内信頼性、収束妥当性、及び判別妥当性）の結果、AD/HD に対して有効かつ信頼性の高い評価尺度であることが確認されている¹⁾。

ADHD RS-IV-J は、米国の原版と同様に親、教師など医療に従事していない一般の人が患者の行動を評価できるよう、AD/HD 研究班が平易で理解しやすい文言を用いて作成したものであり、本邦ガイドラインにおいても評価者に対するビデオ等を用いたトレーニングは特に規定されていない。また、国内で標準値を得た際にも、親や教師に対するトレーニングは実施されなかった。これらの事実に基づき、JNS001-JPN-02 試験の計画策定時に ADHD RS-IV-J を主要評価項目として使用するにあたり、評価前にビデオなどによる評価者トレーニングを実施しなくても適切な評価が可能であると判断した。

JNS001-JPN-02 試験の結果、親及び教師の行動評価は適切に行われ、18 項目すべての項目に対する評価が得られた。また、親評価及び教師評価のトータルスコアは、いずれも本剤投与開始 1 週後から経時的に減少し、患児個別の評価をみても評価時期におけるスコアの変動が認められ、患児のその時々での行動の変化がスコアに反映されているものと考えられた。

以上のことから、ADHD RS-IV-J は、特に評価者に対するトレーニングを実施しなくても行動の変化を捉えることが可能で、AD/HD 患児を対象とした臨床試験における薬効評価に十分使用可能であることを確認した。

2.5.4.3 臨床試験成績

2.5.4.3.1 対象となった患者集団の特性

(1) 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性

国内で実施した臨床試験（JNS001-JPN-02 試験，JNS001-JPN-03 試験及び JNS001-JPN-04 試験）の有効性解析対象例における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3. 国内臨床試験の有効性解析対象例における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性（FAS）

項目		JNS001-JPN-02 (例数=25)	JNS001-JPN-03		JNS001-JPN-04 (例数=99)
			本剤投与群 (例数=50)	プラセボ投与群 (例数=39)	
性別	男児	23 (92.0)	47 (94.0)	39 (100.0)	95 (96.0)
	女児	2 (8.0)	3 (6.0)	0 (0)	4 (4.0)
年齢 (同意取得時)	6～8 歳	8 (32.0)	17 (34.0)	16 (41.0)	30 (30.3)
	9～11 歳	15 (60.0)	27 (54.0)	20 (51.3)	51 (51.5)
	12～13 歳 ^a	2 (8.0)	6 (12.0)	3 (7.7)	18 (18.2)
	平均値±SD(歳)	9.3±1.6	9.2±1.7	9.0±1.7	9.5±1.8
体重	10～<20 kg	0 (0)	2 (4.0)	1 (2.6)	3 (3.0)
	20～<30 kg	15 (60.0)	18 (36.0)	14 (35.9)	34 (34.3)
	30～<40 kg	5 (20.0)	22 (44.0)	16 (41.0)	40 (40.4)
	40～<50 kg	4 (16.0)	6 (12.0)	4 (10.3)	13 (13.1)
	50～<60 kg	1 (4.0)	1 (2.0)	2 (5.1)	5 (5.1)
	60～<70 kg	0 (0)	0 (0)	2 (5.1)	3 (3.0)
	70～<80 kg	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.0)
	平均値±SD(kg)	32.1±9.3	32.7±10.0	33.5±10.7	34.1±10.7
AD/HD 診断名 (サブタイプ)	不注意優勢型	7 (28.0)	16 (32.0)	18 (46.2)	35 (35.4)
	多動性－衝動性 優勢型	0 (0)	2 (4.0)	2 (5.1)	4 (4.0)
	混合型	18 (72.0)	32 (64.0)	19 (48.7)	60 (60.6)
併存障害(精神神経系疾患)の有無	なし	14 (56.0)	32 (64.0)	20 (51.3)	59 (59.6)
	あり	11 (44.0)	18 (36.0)	19 (48.7)	40 (40.4)
併存障害以外の合併症の有無	なし	14 (56.0)	24 (48.0)	16 (41.0)	47 (47.5)
	あり	11 (44.0)	26 (52.0)	23 (59.0)	52 (52.5)
ADHD RS-IV-J 親評価の トータルスコア	1～10 点	0 (0)	1 (2.0)	2 (5.1)	3 (3.0)
	11～20 点	9 (36.0)	9 (18.0)	4 (10.3)	18 (18.2)
	21～30 点	9 (36.0)	10 (20.0)	8 (20.5)	21 (21.2)
	31～40 点	4 (16.0)	17 (34.0)	18 (46.2)	36 (36.4)
	41～50 点	3 (12.0)	11 (22.0)	7 (17.9)	18 (18.2)
	51～54 点	0 (0)	2 (4.0)	0 (0)	3 (3.0)
	平均値±SD(点)	25.8±10.3	31.7±11.5	31.8±11.3	31.2±11.4
ADHD RS-IV-J 教師評価の トータルスコア	評価なし ^b	—	—	—	2 (2.0)
	0 点	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1 (1.0)
	1～10 点	4 (16.0)	4 (8.0)	3 (7.7)	8 (8.1)
	11～20 点	9 (36.0)	6 (12.0)	7 (17.9)	20 (20.2)
	21～30 点	6 (24.0)	17 (34.0)	9 (23.1)	26 (26.3)
	31～40 点	4 (16.0)	11 (22.0)	12 (30.8)	22 (22.2)
	41～50 点	2 (8.0)	12 (24.0)	6 (15.4)	19 (19.2)
	51～54 点	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1 (1.0)
	平均値±SD(点)	21.4±11.4	29.7±12.7	28.1±12.8	28.1±12.9

^a：JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験は，6～12 歳の患児のみ

例数 (%)

^b：JNS001-JPN-04 試験では，教師評価を「可能な限り」と規定

有効性解析対象例全体では、6～13歳の患児が国内臨床試験に組み入れられた。AD/HDのサブタイプでは混合型が最も多く、多動性－衝動性優勢型が最も少なかったが、AD/HDの3サブタイプすべてが組み入れられており、AD/HDに対する総合的な有効性を考察することが可能であると判断した。AD/HD以外に併存障害（反抗挑戦性障害などの重要な精神神経系疾患）を有する症例は、およそ全症例の半数に認められた。

これらの背景因子から、国内臨床試験に組み入れられた患児は、特殊な集団ではなく、本剤が処方されることが予想される国内AD/HD患児の一般的な患者集団であると判断した。

AD/HD患児を対象として海外で実施した主な臨床試験（C-033試験、C-A*025試験、C-003試験及びC-012試験）に組み入れられた患児の主要な人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性を表2.5.4-4に示す。これらの臨床試験に組み入れられた患児は、特定の因子に偏ることなく、本剤が処方されることが予想されるAD/HD患児の一般的な患者集団であると推察された。

表 2.5.4-4. 海外臨床試験に組み入れられた患児の主要な人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性

項目		C-033		C-A*025 (例数=70)	C-003 (例数=64)	C-012 ^a (例数=407)
		Group 1 (例数=16)	Group 2 (例数=16)			
性別	男児	12 (75.0)	14 (87.5)	62 (88.6)	52 (81.3)	338 (83.0)
	女児	4 (25.0)	2 (12.5)	8 (11.4)	12 (18.8)	69 (17.0)
年齢	6～9歳	5 (31.3)	5 (31.3)	41 (58.6)	33 (51.6)	219 (53.8)
	10～13歳 ^b	11 (68.8)	11 (68.8)	29 (41.4)	31 (48.4)	188 (46.2)
	平均値±SD(歳)	10.1±1.5	10.0±1.6	9.1±1.6	9.2±1.8	9.2±1.8
	中央値(歳)	10	11	9	9	9
	Min～Max(歳)	8～12	7～12	6～12	6～12	6～13
体重	平均値±SD(kg)	41.6±10.5	36.5±9.9	34.7±10.1	32.3±7.8	34.2±10.1
	中央値(kg)	41.3	37.3	32.0	31.3	31.9
	Min～Max(kg)	26.5～62.0	20.5～57.0	19.4～60.6	20.1～50.4	19.0～82.0
AD/HD 診断名 (サブタイプ)	不注意優勢型	1 (6.3)	1 (6.3)	15 (21.4)	9 (14.1)	75 (18.5)
	多動性－衝動性 優勢型	1 (6.3)	0 (0)	2 (2.9)	2 (3.1)	24 (5.9)
	混合型	14 (87.5)	15 (93.8)	53 (75.7)	53 (82.8)	307 (75.6)

例数 (%)

^a: 体重は405例、AD/HD診断名は406例での集計

^b: 13歳の患児の組み入れは、C-012試験のみ

国内臨床試験に組み入れられた対象と比較すると、海外臨床試験の方がAD/HDのサブタイプでは混合型の占める比率が高かった。MPH製剤は不注意、多動性－衝動性のいずれの症状にも有効であることから、この差は国内外で得られた成績の解釈に影響を与えるほどの差異ではないと考えられた。また、女児の比率も海外臨床試験の方が若干高いが、大部分を男児が占めている状況において、この差は問題ないものと判断した。

また、参考として海外でAD/HD青年患者（13～18歳）を対象に実施した-146試験において二重盲検期に移行された症例（ITT）の人口統計学的特性を表2.5.4-5に示す。本剤投与群全体とプラセボ投与群を比較すると、年齢、体重及び身長では有意差を認めなかったが、性別において男性の比率が本剤投与群全体（74.4%）よりもプラセボ投与群（86.5%）の方が多く、有意な差（ $p=0.0431$ ）を認めた。性別の差異は、有効性の解釈に影響を与える因子ではなく、統計解析における調整等は実施されなかった。

表 2.5.4-5. ■-146 試験における人口統計学的特性（二重盲検期，ITT）

項目		本剤投与群					プラセボ 投与群 (例数=89)	p 値 ^a
		18 mg/日 (例数=4)	36 mg/日 (例数=25)	54 mg/日 (例数=24)	72 mg/日 (例数=33)	全体 (例数=86)		
性別	男性	2 (50.0)	19 (76.0)	18 (75.0)	25 (75.8)	64 (74.4)	77 (86.5)	0.0431
	女性	2 (50.0)	6 (24.0)	6 (25.0)	8 (24.2)	22 (25.6)	12 (13.5)	
年齢	13 歳	1 (25.0)	8 (32.0)	8 (33.3)	6 (18.2)	23 (26.7)	29 (32.6)	—
	14 歳	2 (50.0)	8 (32.0)	5 (20.8)	7 (21.2)	22 (25.6)	22 (24.7)	
	15 歳	0 (0)	3 (12.0)	6 (25.0)	5 (15.2)	14 (16.3)	17 (19.1)	
	16 歳	0 (0)	3 (12.0)	3 (12.5)	4 (12.1)	10 (11.6)	11 (12.4)	
	17 歳	1 (25.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	6 (18.2)	10 (11.6)	9 (10.1)	
	18 歳	0 (0)	1 (4.0)	1 (4.2)	5 (15.2)	7 (8.1)	1 (1.1)	
	平均値±SD(歳)	14.5±1.7	14.4±1.5	14.5±1.4	15.4±1.8	14.8±1.6	14.5±1.4	0.1350
体重	平均値±SD(kg)	66.6±5.8	63.6±17.5	64.8±13.1	69.1±17.2	66.2±15.9	65.7±18.5	0.8398
	Min~Max(kg)	59.5~73.5	34.1~116.2	40.1~90.3	50.8~124.4	34.1~124.4	34.9~128.9	—
身長	平均値±SD(cm)	170.8±13.9	167.1±10.3	167.3±9.3	170.4±8.7	168.6±9.5	167.6±9.6	0.4795
	Min~Max(cm)	156.2~186.7	148.6~181.6	149.9~186.2	154.9~188.0	148.6~188.0	142.2~186.7	—

例数 (%)

^a：本剤投与群(全体)とプラセボ投与群との群間比較：性別は χ^2 検定，年齢，体重，身長は一元配置分散分析

(2) AD/HD に対する前治療の概要

AD/HD に対する薬物治療の状況（既承認薬の有無，種類など）が国内外で大きく異なることから，国内臨床試験に組み入れられた患児における前治療の内容について考察する。JNS001-JPN-02 試験，JNS001-JPN-03 試験及び JNS001-JPN-04 試験に組み入れられた患児の治験組み入れ直前の薬物治療の内容，MPH 製剤を使用していた患児における 1 日用量と 1 日投与回数を表 2.5.4-6 に示す。

表 2.5.4-6. 国内臨床試験に組み入れられた患児の AD/HD に対する前治療の内容（FAS）

項目		JNS001- JPN-02 (例数=25)	JNS001-JPN-03		JNS001- JPN-04 (例数=99)
			本剤投与群 (例数=50)	プラセボ投与群 (例数=39)	
試験前の AD/HD 薬物 治療の内容	治療なし	3 (12.0)	9 (18.0)	4 (10.3)	11 (11.1)
	MPH 製剤	20 (80.0)	40 (80.0)	35 (89.7)	86 (86.9)
	他の薬剤	2 (8.0)	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.0)
	MPH+他の薬剤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
前治療 MPH 製剤の 1 日用量	未投与	5 (20.0)	10 (20.0)	4 (10.3)	12 (12.1)
	～ 10 mg/日	9 (36.0)	17 (34.0)	12 (30.8)	30 (30.3)
	10<～ 20 mg/日	6 (24.0)	17 (34.0)	16 (41.0)	39 (39.4)
	20 mg/日<～	5 (20.0)	6 (12.0)	7 (17.9)	18 (18.2)
	平均値±SD ^a (mg/日)	16.8±8.4	16.9±9.9	16.9±7.1	17.8±8.9
前治療 MPH 製剤の 用法	未投与	5 (20.0)	10 (20.0)	4 (10.3)	12 (12.1)
	1 日 1 回	9 (36.0)	16 (32.0)	15 (38.5)	32 (32.3)
	1 日 2 回	10 (40.0)	23 (46.0)	18 (46.2)	51 (51.5)
	1 日 3 回	1 (4.0)	1 (2.0)	2 (5.1)	4 (4.0)
	平均値±SD ^a (回/日)	1.6±0.6	1.6±0.5	1.6±0.6	1.7±0.6

例数 (%)

^a：MPH 製剤未投与例を除いた症例

AD/HD 薬物治療歴については，他の MPH 製剤の投与を受けていた症例の割合がいずれの試験においても 80%以上と，国内における薬物治療の現状を反映しているものと考えられた。

前治療の内容や，前治療として投与されていた MPH 製剤の 1 日用量及び 1 日投与回数の分布をみると，特に試験間で大きな差異があるとは考えられなかった。また，MPH 製剤の 1 日用量は，20 mg/日以内である症例が全体の 60%を超えていた。1 日の投与回数は 2 回が最も多く，次

いで1回であった。1日の平均投与量は、16.8～17.8 mgであり、1日の MPH 曝露量としては本剤 18 mg とほぼ同量である。一方、1回あたりの MPH の投与量としては、1日1～2回投与の患児が多いことから、1日用量と同用量又は半量の MPH 量を服薬していた患児が多かったものと推定される。この MPH 量は、血漿中 MP 濃度を考慮すると、実際には本剤 27～36 mg/日（リタリン® 7.5～10 mg/回、1日3回と同等）に相当する MPH 製剤の投与を受けていた患児が多かったものと考えられた。

2.5.4.3.2 AD/HD に対する有効性

(1) AD/HD 症状に対する改善効果

1) JNS001-JPN-02 試験における有効性

有効性解析対象 25 例（FAS）における主要評価項目（スクリーニング期と最終評価時点における ADHD RS-IV-J 親評価、ADHD RS-IV-J 教師評価それぞれのトータルスコアの変化量）の成績を表 2.5.4-7 に示す。いずれの評価においても、スクリーニング期と比較して最終評価時点のトータルスコアは有意に減少しており（それぞれ $p<0.0001$, $p=0.0013$ ），本剤は AD/HD の症状を総合的に改善することが確認された。

表 2.5.4-7. ADHD RS-IV-J のトータルスコアとその変化量（FAS）

項目		例数	平均値±SD	p 値（対応のある t 検定）
親評価（家庭版）	スクリーニング期	25	25.8±10.3	—
	最終評価時		13.8±8.0	
	変化量		-12.0±8.6	$p<0.0001$
教師評価（学校版）	スクリーニング期	25	21.4±11.4	—
	最終評価時		16.9±11.3	
	変化量		-4.5±6.2	$p=0.0013$

ADHD RS-IV-J 親評価、ADHD RS-IV-J 教師評価におけるトータルスコアの変化量（平均値±SD）は、それぞれ-12.0±8.6、-4.5±6.2 と親評価の方が大きい値を示した。異なる 2 場面以上での問題行動という疾患の特性により、親は家庭や学校以外の公共の場所での行動、教師は学校における行動と患児の行動を観察する場面が異なるため、評価者間で評価に差異を生じることは十分に想定されたが、他の要因も検討した。

本試験のスクリーニング期の行動は前治療薬を服薬している（wash-out なし）状態で評価するため、前治療薬服薬例における変化量は、前治療薬服薬時と本剤服薬時の行動の違いに対する評価を反映すると考えられる。FAS 25 例中 20 例が MPH 切替例で、その用法の内訳は 1日1回投与 9 例、1日2回投与 10 例及び 1日3回投与 1 例であった。1例しかいなかった 1日3回投与例を除く 19 例について、スクリーニング期と最終評価時点における ADHD RS-IV-J 親評価、ADHD RS-IV-J 教師評価それぞれのトータルスコアとその変化量を前治療 MPH 製剤の用法で層別した成績を表 2.5.4-8 に示す。

表 2.5.4-8. MPH 切替例を前治療 MPH 製剤の用法で層別した ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価それぞれのトータルスコア及びその変化量 (FAS)

ADHD RS-IV-J	前治療 MPH 製剤の用法	項目	例数	平均値±SD
親評価 (家庭版)	1 日 1 回	スクリーニング期	9	23.4±6.0
		最終評価時		10.7±6.7
		変化量		-12.8±5.8
	1 日 2 回	スクリーニング期	10	26.1±12.9
		最終評価時		15.7±10.0
		変化量		-10.4±10.2
教師評価 (学校版)	1 日 1 回	スクリーニング期	9	19.8±10.9
		最終評価時		16.1±11.1
		変化量		-3.7±5.7
	1 日 2 回	スクリーニング期	10	21.2±12.5
		最終評価時		17.9±12.0
		変化量		-3.3±5.9

患児の行動を観察する時間帯は、通常、親では学校がある日では帰宅後から就寝時まで、学校が休みの日で薬剤を服薬している日は起床時から就寝時までであり、教師では学校内での時間帯（学年や曜日によって異なるが、登校時から 12 時頃又は 15 時頃まで）である。一方、前治療 MPH 製剤の効果は消失が早く、1 日 1 回（朝）投与例では昼前後で減弱し、1 日 2 回（朝・昼）投与例でも夕方には減弱すると考えられる。また、1 日 2 回投与例でも 1 回目と 2 回目の服薬のタイミングによって、血漿中 MP 濃度が低下し多少効果が減弱している時間帯を生じる可能性がある。服薬後 12 時間効果が持続するという本剤の特長を踏まえると、親によるスクリーニング期の評価には、前治療 MPH 製剤の効果が減弱していると考えられる時間帯での行動が大部分を占め、最終評価時では効果を持続している時間帯での行動が長く含まれるため、最終評価時との変化量は大きくなる。教師によるスクリーニング期の評価には、前治療 MPH 製剤の効果減弱の程度は親評価の場面よりも小さく、時間帯も短いと考えられることから、最終評価時との変化量が小さくなると考えられた。

次に、同一評価者内における 1 日 1 回投与例と 1 日 2 回投与例での変化量について比較した。親評価では、1 日 1 回投与例での変化量の方が 1 日 2 回投与例よりも大きかった。教師評価でも 1 日 1 回投与例での変化量の方が 1 日 2 回投与例よりも若干大きかったが、臨床的な意義があると考えられるような差ではなかった。これら同一評価者内における変化量の差も、親と教師の評価者間による差異と同様に、前治療 MPH 製剤と本剤の効果持続時間の差によるものと考えられた。

以上のことから、MPH 切替例では、前治療 MPH 製剤の用法の違いが親評価と教師評価における ADHD RS-IV-J トータルスコアの変化量の差を生じる要因となり、試験全体では MPH 切替例の比率が 80% (20 例/25 例) と高かったことから、全体成績にも反映されていると考えられた。

また、ADHD RS-IV-J 親評価、ADHD RS-IV-J 教師評価における不注意サブスケール、並びに多動/衝動性サブスケールのスコアについて、スクリーニング期と最終評価時点におけるスコア合計とその変化量を集計した結果をそれぞれ表 2.5.4-9、表 2.5.4-10 に示す。最終評価時点における ADHD RS-IV-J 親評価、ADHD RS-IV-J 教師評価のいずれの不注意サブスケール及び多動/衝動性サブスケールのスコア合計ともスクリーニング期に比し有意に減少しており（それぞれ $p<0.0001$ と $p=0.0030$ 、 $p<0.0001$ と $p=0.0041$ ）、本剤は AD/HD の中核症状である不注意と多動性－衝動性のいずれの症状をも改善することが確認された。

表 2.5.4-9. ADHD RS-IV-J の不注意サブスケールスコア合計とその変化量 (FAS)

項目		例数	平均値±SD	p 値 (対応のある t 検定)
親評価 (家庭版)	スクリーニング期	25	15.4±5.5	—
	最終評価時		8.5±5.4	
	変化量		-6.8±4.5	p<0.0001
教師評価 (学校版)	スクリーニング期	25	11.8±6.1	—
	最終評価時		9.6±6.1	
	変化量		-2.2±3.3	p=0.0030

表 2.5.4-10. ADHD RS-IV-J の多動/衝動性サブスケールスコア合計とその変化量 (FAS)

項目		例数	平均値±SD	p 値 (対応のある t 検定)
親評価 (家庭版)	スクリーニング期	25	10.4±6.2	—
	最終評価時		5.2±3.5	
	変化量		-5.2±4.7	p<0.0001
教師評価 (学校版)	スクリーニング期	25	9.6±6.3	—
	最終評価時		7.3±5.9	
	変化量		-2.3±3.7	p=0.0041

ADHD RS-IV-J は、親又は保護者、教師などの一般の評価者にとって使い勝手が良く、広く使用されることを目的として作成され標準化された行動評価尺度であり、本邦ガイドラインに評価トレーニングが設定されておらず、評価前にビデオなどによる評価者トレーニングを実施しなくても適切な評価が可能であると判断した。その結果、親/保護者及び教師の行動評価は適切に行われ、18項目すべての項目に対する評価が得られた。また、主要評価項目である親評価と教師評価のトータルスコアは、いずれも本剤投与開始 1 週後から経時的に減少し、患児個別の評価をみた場合でも評価時期におけるスコアの変動が認められ、患児のその時々の変動がスコアに反映されているものと考えられた。これらのことから、ADHD RS-IV-J は、特に評価者に対するトレーニングを実施しなくても行動の変化を捉えることが可能で、AD/HD 患児を対象とした臨床試験における薬効評価に十分使用可能であることを確認した。

2) JNS001-JPN-03 試験における有効性

二重盲検期有効性解析対象 89 例 (FAS) における主要評価項目 (Wash-in 期と二重盲検期における ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価のトータルスコアの変化量の群間比較) の成績をそれぞれ表 2.5.4-11、表 2.5.4-12 及び図 2.5.4-1 に示す。

いずれの評価においても本剤投与群におけるトータルスコアはプラセボ投与群と比較して有意に減少しており (それぞれ $p=0.0008$, $p<0.0001$)、本剤は AD/HD の症状を総合的に改善することが検証された。

表 2.5.4-11. ADHD RS-IV-J のトータルスコアとその変化量 (FAS)

項目			例数	平均値±SD
親評価 (家庭版)	本剤投与群	Wash-in 期	50	31.7±11.5
		二重盲検期		16.1±10.1
		変化量		-15.6±10.8
	プラセボ投与群	Wash-in 期	39	31.8±11.3
		二重盲検期		23.8±12.0
		変化量		-8.0±9.7
教師評価 (学校版)	本剤投与群	Wash-in 期	49	29.9±12.8
		二重盲検期		17.3±10.9
		変化量		-12.6±10.5
	プラセボ投与群	Wash-in 期	39	28.1±12.8
		二重盲検期		24.5±13.6
		変化量		-3.6±9.3

表 2.5.4-12. ADHD RS-IV-J のトータルスコアの変化量に対する群間比較 (FAS)

項目	p 値 (t 検定)
親評価 (家庭版) 本剤投与群 Vs. プラセボ投与群	p=0.0008
教師評価 (学校版) 本剤投与群 Vs. プラセボ投与群	p<0.0001

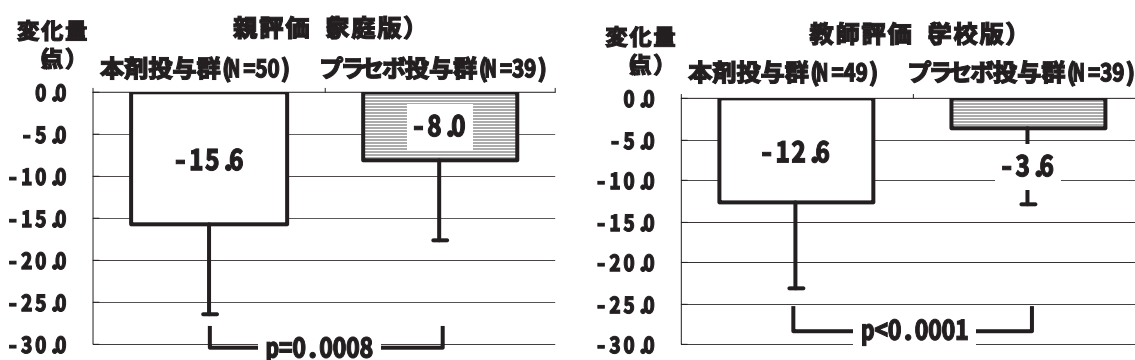


図 2.5.4-1. ADHD RS-IV-J のトータルスコアの変化量

(第II相プラセボ対照ランダム化治療中止試験での二重盲検期とベースラインにおけるスコアの差を表示；平均値±SD)

また、ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価における不注意サブスケール、並びに多動/衝動性サブスケールのスコアについて、主要評価項目と同様に Wash-in 期と二重盲検期におけるスコア合計の変化量に対する群間比較の成績をそれぞれ表 2.5.4-13、表 2.5.4-14 に示す。本剤投与群における ADHD RS-IV-J 親評価、ADHD RS-IV-J 教師評価のいずれの不注意サブスケール及び多動/衝動性サブスケールのスコア合計とも Wash-in 期に比し有意に減少しており（それぞれ $p=0.0012$, $p=0.0011$, $p=0.0037$, 及び $p<0.0001$ ），本剤は AD/HD の中核症状である不注意と多動性－衝動性のいずれの症状をも改善することが検証された。

表 2.5.4-13. ADHD RS-IV-J の不注意サブスケールスコア合計の変化量 (FAS)

項目		例数	平均値±SD	p 値 (t 検定)
親評価 (家庭版)	本剤投与群における変化量	50	-8.6±6.0	$p=0.0012$
	プラセボ投与群における変化量	39	-4.6±5.1	
教師評価 (学校版)	本剤投与群における変化量	49	-6.0±5.8	$p=0.0011$
	プラセボ投与群における変化量	39	-2.1±4.9	

表 2.5.4-14. ADHD RS-IV-J の多動/衝動性サブスケールスコア合計の変化量 (FAS)

項目		例数	平均値±SD	p 値 (t 検定)
親評価 (家庭版)	本剤投与群における変化量	50	-7.0±5.9	p=0.0037
	プラセボ投与群における変化量	39	-3.4±5.5	
教師評価 (学校版)	本剤投与群における変化量	49	-6.6±5.7	p<0.0001
	プラセボ投与群における変化量	39	-1.5±4.9	

3) JNS001-JPN-02 試験と JNS001-JPN-03 試験における ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価それぞれのトータルスコアとその変化量の相違について

JNS001-JPN-02 試験における ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価それぞれのスクリーニング期と最終評価時のトータルスコア及びその変化量と、JNS001-JPN-03 試験の本剤投与群における ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価それぞれの Wash-in 期と二重盲検期のトータルスコア及びその変化量を表 2.5.4-15 に示す。

表 2.5.4-15. JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験における ADHD RS-IV-J のトータルスコアとその変化量 (FAS)

項目			例数	平均値±SD
親評価 (家庭版)	JNS001-JPN-02 試験	スクリーニング期	25	25.8±10.3
		最終評価時		13.8±8.0
		変化量		-12.0±8.6
	JNS001-JPN-03 試験 (本剤投与群)	Wash-in 期	50	31.7±11.5
		二重盲検期		16.1±10.1
		変化量		-15.6±10.8
教師評価 (学校版)	JNS001-JPN-02 試験	スクリーニング期	25	21.4±11.4
		最終評価時		16.9±11.3
		変化量		-4.5±6.2
	JNS001-JPN-03 試験 (本剤投与群)	Wash-in 期	49	29.9±12.8
		二重盲検期		17.3±10.9
		変化量		-12.6±10.5

ベースライン(JNS001-JPN-02 試験：スクリーニング期、JNS001-JPN-03 試験：Wash-in 期)におけるトータルスコアは、親評価及び教師評価ともに JNS001-JPN-02 試験の方が低いスコアを示していた。両試験における各評価の変化量の平均値では、両評価とも多少の差を認めたが、その差は親評価に比し教師評価の方が大きかった。

ベースラインにおけるトータルスコアの差は、行動評価を実施した際の条件の違いに基づくものである。すなわち、JNS001-JPN-02 試験では前治療薬の wash-out を規定しておらず 25 例中 22 例が前治療薬を服薬している状態で得たスコアであるのに対して、JNS001-JPN-03 試験では Wash-in 期用プラセボ錠を服薬している状態でベースラインとなるスコアを得ている。言い換えれば、JNS001-JPN-02 試験での変化量とは、主として前治療薬服薬時の行動と本剤服薬後の行動の変化を示したものであり、JNS001-JPN-03 試験での変化量とは、プラセボ服薬時における行動と本剤服薬後の行動の変化を示したものである。したがって、ベースラインの取り方が異なるため、試験間の差を直接比較することに意味はないものと判断した。

前治療との比較である JNS001-JPN-02 試験において、本剤投与時の教師評価の変化量が有意に減少していた理由については、投与後 1.5 時間～12 時間まで安定した改善効果を示す本剤に対して、① 前治療として他の MPH 製剤を 1 日 1 回服薬していた患児では、昼食前後には薬効が消失しかかっていること、② 1 日 2 回以上服薬していた患児では、1 回目の服薬と 2 回目の服薬の間に服薬のタイミングによって血中 MP 濃度が低下する時間帯が生じ、その際に少し問題行動を示す可能性があることによる差と推察される。また、教師評価よりは少なかったが親評価においても差がみられた理由は、前治療薬として他の MPH 製剤を 1 日 3 回服薬していた患児は 1 例しか

おらず、学校から帰宅した後、夕方くらいにはほとんどの症例で他の MPH 製剤の薬効が消失していた、又は消失しかかっていたためであると推察される。

4) Global Assessment (親評価, 教師評価), Clinical Global Impression (医師評価) 及び Parent Satisfaction Questionnaire (親評価)

JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験において、副次評価項目として患児の行動を親及び教師それぞれが 4 段階で評価した GA (親評価, 教師評価), 医師が患児の行動の変化を総合的に評価した CGI, 並びに親による満足度を評価した PSQ の最終評価の成績を表 2.5.4-16, 表 2.5.4-17 に示す。JNS001-JPN-02 試験と JNS001-JPN-03 試験における本剤投与群の各評価の成績を比較すると, CGI においてはほぼ同様の成績を示したが, GA (親評価, 教師評価) と PSQ は JNS001-JPN-02 試験の方が若干良い成績であった。いずれの評価項目においても, JNS001-JPN-03 試験におけるプラセボ投与群の成績に比し, 本剤の方が明らかに良い成績を示していた。これらの副次評価項目の成績からも, 本剤が AD/HD 患児にとって有効な薬剤であることが確認できた。

表 2.5.4-16. JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験における GA (親評価, 教師評価) の最終評価 (FAS)

評価項目/内容		JNS001-JPN-02 (例数=25)		JNS001-JPN-03			
				本剤投与群 (例数=50)		プラセボ投与群 (例数=39)	
GA (親評価)	とても良い	2 (8.0)	22	8 (16.0)	28	0 (0)	11
	良い	20 (80.0)	(88.0)	20 (40.0)	(56.0)	11 (28.2)	(28.2)
	どちらともいえない	3 (12.0)	3	14 (28.0)	22	5 (12.8)	28
	良くない	0 (0)	(12.0)	8 (16.0)	(44.0)	23 (59.0)	(71.8)
GA (教師評価)	とても良い	1 (4.0)	14	1 (2.0)	15	2 (5.1)	8
	良い	13 (52.0)	(56.0)	14 (28.0)	(30.0)	6 (15.4)	(20.5)
	どちらともいえない	7 (28.0)	11	25 (50.0)	35	11 (28.2)	31
	良くない	4 (16.0)	(44.0)	9 (18.0)	(70.0)	20 (51.3)	(79.5)
	判定不能	0 (0)		1 (2.0)		0 (0)	

例数 (%)

表 2.5.4-17.JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験における CGI（医師評価），
PSQ（親評価）の最終評価（FAS）

評価項目/内容		JNS001-JPN-02 (例数=25)	JNS001-JPN-03	
			本剤投与群 (例数=50)	プラセボ投与群 (例数=39)
CGI (医師評価)	著明改善	2 (8.0)	10 (20.0)	2 (5.1)
	中等度改善	11 (44.0)	19 (38.0)	3 (7.7)
	軽度改善	10 (40.0)	11 (22.0)	12 (30.8)
	不変	1 (4.0)	8 (16.0)	15 (38.5)
	軽度悪化	1 (4.0)	0 (0)	2 (5.1)
	中等度悪化	0 (0)	1 (2.0)	1 (2.6)
	著明悪化	0 (0)	0 (0)	4 (10.3)
	判定不能	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)
	「中等度改善」以上	13 (52.0)	29 (58.0)	5 (12.8)
	「軽度改善」以上	23 (92.0)	40 (80.0)	17 (43.6)
PSQ 質問 1 ^a (親評価)	大変満足した	5 (20.0)	2 (4.0)	0 (0)
	満足した	11 (44.0)	23 (46.0)	4 (10.3)
	やや満足した	9 (36.0)	14 (28.0)	9 (23.1)
	やや失望した	0 (0)	5 (10.0)	7 (17.9)
	失望した	0 (0)	4 (8.0)	12 (30.8)
	大変失望した	0 (0)	2 (4.0)	7 (17.9)
	「満足した」以上	16 (64.0)	25 (50.0)	4 (10.3)
	「やや満足した」以上	25 (100.0)	39 (78.0)	13 (33.3)
PSQ 質問 2 ^b (親評価)	大変有益である	7 (28.0)	12 (24.0)	0 (0)
	有益である	12 (48.0)	19 (38.0)	5 (12.8)
	やや有益である	6 (24.0)	10 (20.0)	13 (33.3)
	全く有益ではない	0 (0)	9 (18.0)	21 (53.8)
	「有益である」以上	19 (76.0)	31 (62.0)	5 (12.8)
PSQ 質問 3 ^c (親評価)	はい	20 (80.0)	31 (62.0)	9 (23.1)
	わからない	5 (20.0)	8 (16.0)	4 (10.3)
	いいえ	0 (0)	11 (22.0)	26 (66.7)

例数 (%)

^a：総合的に判断して、あなたは今回お子さんが服薬した治験薬について、どのように思われましたか

^b：総合的に判断して、あなたは今回お子さんが服薬した治験薬が、お子さんの AD/HD 治療に対して有益であると思いませんか

^c：あなたは今回お子さんが服薬した治験薬を、同様の症状を呈する他の AD/HD のお子さん（又はその親や保護者）に対して、推奨できますか

(2) 長期有効性

長期投与時の本剤の有効性については、JNS001-JPN-04 試験の試験期 I 及び II の有効性解析対象 99 例及び 69 例（FAS）で評価した。試験期 I の ADHD RS-IV-J 親評価及び教師評価それぞれのトータルスコアとその変化量、並びに経時的な推移を表 2.5.4-18、表 2.5.4-19 に、試験期 II の ADHD RS-IV-J 親評価のトータルスコアとその変化量、並びに経時的な推移を表 2.5.4-20、表 2.5.4-21 に、試験期 I の各評価の不注意サブスケール及び多動/衝動性サブスケールのスコア合計とその変化量、並びに経時的な推移を表 2.5.4-22、表 2.5.4-23、表 2.5.4-24、表 2.5.4-25 に、試験期 II の ADHD RS-IV-J 親評価の不注意サブスケール及び多動/衝動性サブスケールのスコア合計とその変化量、並びに経時的な推移を表 2.5.4-26、表 2.5.4-27、表 2.5.4-28、表 2.5.4-29 に示す。試験期 II においては、ADHD RS-IV-J 教師評価を実施しなかった。

ADHD RS-IV-J 親評価では、1) 最終評価時におけるトータルスコアの変化量（最終評価時ベースライン（0M））は、0M に比し統計学的に有意な改善効果を示し（ $p<0.0001$ ）、2) 各評価時点におけるトータルスコアは、試験期 I 及び II を通じて、ベースライン（0M）に比し統計学

的に有意な改善効果を示した（1M～22M はいずれも $p<0.0001$ ，23M は $p=0.0023$ ：1 例のため参考）。また，試験期 I において実施した ADHD RS-IV-J 教師評価でも，親評価と同様に，最終評価時におけるトータルスコアの変化量，並びに 1M～12M までの各評価時点におけるトータルスコアはいずれも，ベースライン（0M）に比し統計学的に有意な改善効果を示した（いずれも $p<0.0001$ ）。試験期 I 及び II における親評価，試験期 I における教師評価の不注意サブスケール及び多動/衝動性サブスケールのスコア合計のいずれにおいても，トータルスコアと同様の有意な改善効果を示した。

以上のことから，本剤は長期投与時（23 ヶ月目まで）において，AD/HD の中核症状である不注意と多動性－衝動性に対する本剤の改善効果は，いずれも減弱することなく持続することが確認された。なお，本治験のベースライン（0M）は，JNS001-JPN-02 試験からの移行例では本治験の適格性確認期（0M），JNS001-JPN-03 試験からの移行例では同試験の Wash-in 期と事前に規定した。

表 2.5.4-18. 試験期 I における ADHD RS-IV-J のトータルスコアとその変化量 (FAS)

項目		例数	平均値±SD	p 値 (対応のある t 検定)
親評価	0M ^a	99	31.2±11.4	—
	最終評価時		14.4±10.2	
	変化量		-16.8±12.4	<0.0001
教師評価 ^b	0M ^a	97	28.1±12.9	—
	最終評価時		15.8±11.3	
	変化量		-12.3±12.8	<0.0001

^a : JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

^b : 教師評価においては, 0M において 2 例協力が得られず, 評価なし

表 2.5.4-19. 試験期 I における ADHD RS-IV-J のトータルスコアとその変化量の推移 (FAS)

項目		トータルスコア		変化量		p 値 (Dunnett 多重比較)
親評価	評価時期	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	
	0M ^a	99	31.2±11.4	—	—	—
	1M	99	19.3±11.1	99	-11.9±11.4	<0.0001
	2M	98	15.7±8.7	98	-15.7±11.6	<0.0001
	3M	94	14.8±9.0	94	-16.8±10.7	<0.0001
	4M	92	13.8±8.2	92	-17.0±11.0	<0.0001
	5M	88	13.4±8.2	88	-17.4±11.2	<0.0001
	6M	88	13.4±9.0	88	-17.7±11.3	<0.0001
	7M	84	13.7±8.5	84	-17.2±11.8	<0.0001
	8M	81	13.1±8.1	81	-17.9±11.6	<0.0001
	9M	81	13.4±8.6	81	-17.2±11.6	<0.0001
	10M	80	14.2±9.8	80	-17.1±11.9	<0.0001
	11M	81	13.4±8.8	81	-17.3±12.8	<0.0001
	12M	80	12.8±8.4	80	-17.9±12.5	<0.0001
教師評価 ^b	0M ^a	97	28.1±12.9	—	—	—
	1M	96	20.1±12.3	96	-8.1±10.8	<0.0001
	2M	70	15.4±10.2	70	-13.3±11.1	<0.0001
	3M	70	15.1±9.9	70	-13.9±10.8	<0.0001
	4M	70	14.1±9.8	70	-14.5±11.8	<0.0001
	5M	61	14.8±10.5	61	-13.6±13.0	<0.0001
	6M	50	12.8±9.4	50	-15.3±12.7	<0.0001
	7M	52	14.8±10.7	52	-15.2±13.7	<0.0001
	8M	50	15.6±11.6	50	-13.6±11.8	<0.0001
	9M	53	16.0±11.8	53	-12.8±14.1	<0.0001
	10M	46	14.3±10.6	46	-14.0±15.7	<0.0001
	11M	53	15.4±12.0	53	-14.8±14.6	<0.0001
	12M	58	15.4±11.4	58	-13.0±14.5	<0.0001

^a : JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

^b : 教師評価においては, 0M において 2 例協力が得られず, 評価なし

表 2.5.4-20. 試験期 II における ADHD RS-IV-J 親評価のトータルスコアとその変化量 (FAS)

項目	例数	平均値±SD	p 値 (対応のある t 検定)
0M ^a	69	30.5±11.2	—
最終評価時		12.4±7.8	
変化量		-18.0±12.6	<0.0001

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

表 2.5.4-21. 試験期 II における ADHD RS-IV-J 親評価のトータルスコアとその変化量の推移 (FAS)

項目 評価時期	トータルスコア		変化量		p 値 (Dunnett 多重比較)
	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	
0M ^a	69	30.5±11.2	—	—	—
13M	68	11.6±6.7	68	-18.7±11.3	<0.0001
14M	66	11.6±6.5	66	-19.0±11.8	<0.0001
15M	65	11.0±6.2	65	-19.6±12.0	<0.0001
16M	62	11.4±6.2	62	-19.5±11.0	<0.0001
17M	59	11.7±6.3	59	-19.2±11.0	<0.0001
18M	49	11.8±7.5	49	-19.8±12.6	<0.0001
19M	33	14.0±7.5	33	-18.0±12.5	<0.0001
20M	29	14.4±8.5	29	-16.7±12.9	<0.0001
21M	13	13.1±8.5	13	-18.6±14.0	<0.0001
22M	4	9.0±8.3	4	-13.0±14.5	<0.0001
23M	1	1	1	-33	0.0023

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

表 2.5.4-22. 試験期 I における ADHD RS-IV-J の不注意サブスケールスコア合計とその変化量 (FAS)

項目		例数	平均値±SD	p 値 (対応のある t 検定)
親評価	0M ^a	99	18.1±5.7	—
	最終評価時		9.5±5.9	
	変化量		-8.7±6.5	<0.0001
教師評価 ^b	0M ^a	97	15.3±6.3	—
	最終評価時		9.5±6.3	
	変化量		-5.8±6.4	<0.0001

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

^b: 教師評価においては, 0M において 2 例協力が得られず, 評価なし

表 2.5.4-23. 試験期 I における ADHD RS-IV-J の不注意サブスケールスコア合計とその変化量の推移 (FAS)

項目		スコア合計		変化量		p 値 (Dunnett 多重比較)
	評価時期	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	
親評価	0M ^a	99	18.1±5.7	—	—	—
	1M	99	11.5±5.9	99	-6.6±6.0	<0.0001
	2M	98	9.7±5.0	98	-8.6±6.2	<0.0001
	3M	94	9.3±5.1	94	-9.0±5.6	<0.0001
	4M	92	9.0±4.9	92	-9.0±5.6	<0.0001
	5M	88	8.8±4.9	88	-9.1±5.9	<0.0001
	6M	88	8.6±5.3	88	-9.4±5.8	<0.0001
	7M	84	8.9±5.2	84	-8.9±6.2	<0.0001
	8M	81	8.5±5.1	81	-9.3±6.2	<0.0001
	9M	81	8.9±5.2	81	-8.8±6.1	<0.0001
	10M	80	9.2±5.7	80	-8.8±6.5	<0.0001
	11M	81	8.7±4.9	81	-9.0±6.5	<0.0001
	12M	80	8.7±5.3	80	-9.1±6.6	<0.0001
教師評価 ^b	0M ^a	97	15.3±6.3	—	—	—
	1M	96	11.2±6.3	96	-4.2±5.7	<0.0001
	2M	70	8.8±5.7	70	-6.8±5.8	<0.0001
	3M	70	8.6±5.4	70	-7.3±5.3	<0.0001
	4M	70	8.1±5.4	70	-7.1±5.7	<0.0001
	5M	61	8.6±5.7	61	-6.4±6.0	<0.0001
	6M	50	7.8±5.5	50	-7.2±6.1	<0.0001
	7M	52	8.5±5.9	52	-7.4±6.6	<0.0001
	8M	50	9.1±6.2	50	-6.5±5.4	<0.0001
	9M	53	9.4±6.6	53	-5.9±6.9	<0.0001
	10M	46	8.7±6.0	46	-6.2±7.2	<0.0001
	11M	53	9.3±6.5	53	-6.8±6.8	<0.0001
	12M	58	9.4±6.7	58	-5.8±7.1	<0.0001

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

^b: 教師評価においては, 0M において 2 例協力が得られず, 評価なし

表 2.5.4-24. 試験期 I における ADHD RS-IV-J の多動/衝動性サブスケールスコア合計とその変化量 (FAS)

項目		例数	平均値±SD	p 値 (対応のある t 検定)
親評価	0M ^a	99	13.1±7.0	—
	最終評価時		4.9±5.2	
	変化量		-8.2±6.8	<0.0001
教師評価 ^b	0M ^a	97	12.8±7.7	—
	最終評価時		6.3±5.9	
	変化量		-6.5±7.5	<0.0001

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

^b: 教師評価においては, 0M において 2 例協力が得られず, 評価なし

表 2.5.4-25. 試験期 I における ADHD RS-IV-J の多動/衝動性サブスケールスコア合計とその変化量の推移 (FAS)

項目		スコア合計		変化量		p 値 (Dunnett 多重比較)
評価時期	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD		
親評価	0M ^a	99	13.1±7.0	—	—	—
	1M	99	7.8±6.1	99	-5.3±6.2	<0.0001
	2M	98	6.0±4.7	98	-7.1±6.4	<0.0001
	3M	94	5.5±4.8	94	-7.7±6.2	<0.0001
	4M	92	4.8±4.2	92	-8.0±6.4	<0.0001
	5M	88	4.6±4.0	88	-8.2±6.4	<0.0001
	6M	88	4.8±4.6	88	-8.2±6.5	<0.0001
	7M	84	4.8±4.2	84	-8.3±6.5	<0.0001
	8M	81	4.6±4.1	81	-8.7±6.4	<0.0001
	9M	81	4.5±4.4	81	-8.5±6.5	<0.0001
	10M	80	5.0±4.9	80	-8.3±6.4	<0.0001
	11M	81	4.7±4.8	81	-8.3±7.0	<0.0001
	12M	80	4.1±4.0	80	-8.8±6.8	<0.0001
教師評価 ^b	0M ^a	97	12.8±7.7	—	—	—
	1M	96	8.9±6.9	96	-3.9±5.9	<0.0001
	2M	70	6.6±5.4	70	-6.4±6.2	<0.0001
	3M	70	6.4±5.7	70	-6.6±6.5	<0.0001
	4M	70	6.0±5.4	70	-7.4±7.0	<0.0001
	5M	61	6.1±6.1	61	-7.3±7.8	<0.0001
	6M	50	5.0±5.0	50	-8.1±7.7	<0.0001
	7M	52	6.3±5.9	52	-7.8±8.3	<0.0001
	8M	50	6.5±6.5	50	-7.1±7.7	<0.0001
	9M	53	6.6±6.4	53	-6.9±8.4	<0.0001
	10M	46	5.6±5.7	46	-7.8±9.4	<0.0001
	11M	53	6.1±6.5	53	-8.0±8.8	<0.0001
	12M	58	6.0±5.7	58	-7.2±8.5	<0.0001

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, Wash-in 期のスコアを 0M としている

^b: 教師評価においては, 0M において 2 例協力が得られず, 評価なし

表 2.5.4-26. 試験期 II における ADHD RS-IV-J 親評価の不注意サブスケールスコア合計とその変化量 (FAS)

項目	例数	平均値±SD	p 値（対応のある t 検定）
0M ^a	69	17.7±5.7	—
最終評価時		8.4±5.0	
変化量		-9.2±6.9	<0.0001

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては、Wash-in 期のスコアを 0M としている

表 2.5.4-27. 試験期 II における ADHD RS-IV-J 親評価の不注意サブスケールスコア合計とその変化量の推移 (FAS)

項目	評価時期	スコア合計		変化量		p 値 (Dunnett 多重比較)
		例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	
不注意 サブ スケール	0M ^a	69	17.7±5.7	—	—	—
	13M	68	7.9±4.4	68	-9.7±6.2	<0.0001
	14M	66	8.0±4.4	66	-9.7±6.5	<0.0001
	15M	65	7.7±4.1	65	-9.8±6.7	<0.0001
	16M	62	7.6±4.0	62	-10.1±6.0	<0.0001
	17M	59	7.9±3.9	59	-9.8±6.3	<0.0001
	18M	49	8.0±4.7	49	-9.7±7.0	<0.0001
	19M	33	9.5±4.8	33	-8.1±6.9	<0.0001
	20M	29	9.6±5.2	29	-7.7±7.0	<0.0001
	21M	13	9.1±5.5	13	-8.9±7.6	<0.0001
	22M	4	6.3±5.0	4	-7.8±8.4	<0.0001
	23M	1	1	1	-18	0.0098

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては、Wash-in 期のスコアを 0M としている

表 2.5.4-28. 試験期 II における ADHD RS-IV-J 親評価の多動/衝動性サブスケールスコア合計とその変化量 (FAS)

項目	例数	平均値±SD	p 値（対応のある t 検定）
0M ^a	69	12.8±6.8	—
最終評価時		4.0±3.9	
変化量		-8.8±6.7	≤0.0001

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては、Wash-in 期のスコアを 0M としている

表 2.5.4-29. 試験期 II における ADHD RS-IV-J 親評価の多動/衝動性サブスケールスコア合計とその変化量の推移 (FAS)

項目	評価時期	スコア合計		変化量		p 値 (Dunnett 多重比較)
		例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	
多動/ 衝動性 サブ スケール	0M ^a	69	12.8±6.8	—	—	—
	13M	68	3.7±3.3	68	-9.0±6.4	<0.0001
	14M	66	3.6±3.3	66	-9.3±6.5	<0.0001
	15M	65	3.3±3.0	65	-9.7±6.6	<0.0001
	16M	62	3.8±3.1	62	-9.3±6.3	<0.0001
	17M	59	3.8±3.4	59	-9.4±5.9	<0.0001
	18M	49	3.8±3.6	49	-10.1±6.7	<0.0001
	19M	33	4.5±4.0	33	-9.9±6.4	<0.0001
	20M	29	4.8±4.2	29	-9.0±6.6	<0.0001
	21M	13	4.0±3.7	13	-9.7±7.2	<0.0001
	22M	4	2.8±3.4	4	-5.3±6.7	<0.0001
	23M	1	0	1	-15	0.0111

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては、Wash-in 期のスコアを 0M としている

試験期 I の各評価時点における本剤 1 日用量の分布を表 2.5.4-30 に示す。全体の分布の中で、18 mg/日から 54 mg/日までの各 1 日用量が最も多く投与された時期は、それぞれ 12 M, 2M, 8~9M, 3M 及び 12M であった。一方、各 1 日用量が最も少なく投与された時期は、それぞれ 2 M, 12M, 3M, 8M 及び 3M と一様の傾向はみられなかった。投与の長期化に伴い高用量の比率が増えるようなことはなく、各評価時点における各用量の分布はいずれも同じような比率が保たれていた。すなわち、本剤の投与が長期化した場合に、本剤に対する耐薬性が生じ、治療の途中で増量を必要とし、増量前と同程度の改善を示す 1 日用量が増加する傾向はないものと考えられた。

表 2.5.4-30. 各評価時期における 1 日用量の分布 [安全性解析対象集団]

評価 時期	本剤の 1 日用量										計
	18 mg/日		27 mg/日		36 mg/日		45 mg/日		54 mg/日		
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例 数	%	
1M ^a	25	25.3	31	31.3	24	24.2	11	11.1	8	8.1	99
2M	21	21.2	32	32.3	26	26.3	12	12.1	8	8.1	99
3M	23	23.7	27	27.8	22	22.7	18	18.6	7	7.2	97
4M	21	22.3	26	27.7	27	28.7	12	12.8	8	8.5	94
5M	20	22.0	27	29.7	26	28.6	11	12.1	7	7.7	91
6M	22	24.4	25	27.8	25	27.8	11	12.2	7	7.8	90
7M	20	23.5	22	25.9	24	28.2	12	14.1	7	8.2	85
8M	19	22.9	23	27.7	24	28.9	9	10.8	8	9.6	83
9M	19	22.9	22	26.5	24	28.9	10	12.0	8	9.6	83
10M	18	22.0	22	26.8	22	26.8	12	14.6	8	9.8	82
11M	20	24.4	20	24.4	23	28.0	11	13.4	8	9.8	82
12M	22	27.5	19	23.8	20	25.0	11	13.8	8	10.0	80

^a: JNS001-JPN-03 試験からの移行例における 1M の用量は当該試験の二重盲検期に処方された用量

(3) 本剤服薬後の効果発現時間及び効果消失時間

海外で実施した C-A*-025 試験及び C-003 試験において、本剤服薬後の効果発現時間及び効果消失時間について、MPH 普通錠 (Ritalin[®]) 及びプラセボを対照薬としてクロスオーバー法によるランダム化二重盲検比較試験にて評価した。次頁に C-A*-025 試験及び C-003 試験における効果発現時間及び効果消失時間に関する成績を示す。いずれの試験においても、本剤 1 日 1 回投与における効果発現時間は服薬 1.5 時間後、効果消失時間は服薬 12.5 時間後と推定され、MPH 普通錠を 1 日 3 回 4 時間ごとに服薬した場合と同じ結果であった。

以上のことから、本剤が MPH 普通錠と同様に服薬後速やかな効果発現 (1.5 時間後) を示し、服薬後 12 時間までは AD/HD 症状の改善効果が持続することが確認された。

1) C-A*-025 試験における成績

対象となった AD/HD 患児が土曜日に通う LS において、LS 教師による各評価時点の SKAMP RS (Combined Attention Ratings) の成績を表 2.5.4-31 に示す。本剤投与群は、朝の服薬後 2 時間～12 時間目の評価まで、MPH 普通錠投与群と同様にプラセボ投与群に比し、統計学的に有意な注意力の向上 (スコアの低下) を認めた。表には示していないが、本剤投与群と MPH 普通錠投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、SKAMP RS (Depotment Ratings) においても、同じ結果であった。これらの成績から、本剤 1 日 1 回投与における効果発現時間は服薬 1.5 時間後、効果消失時間は服薬 12.5 時間後と推定され、MPH 普通錠 1 日 3 回 4 時間ごとの服薬と同じであった。

表 2.5.4-31. 各評価時点における SKAMP RS (Combined Attention Ratings) の推移

服薬後の経過時間 ^a	本剤投与群		MPH 普通錠投与群		プラセボ投与群(P)		p 値 ^b	
	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	本剤 Vs P	MPH 普通錠 Vs P
1 時間	64	0.71±1.04	63	0.95±1.07	68	0.77±0.95	p=0.665	p=0.150
2 時間	64	0.57±0.89	64	0.70±1.06	68	1.04±1.13	p<0.001	p=0.004
3 時間	64	0.68±0.99	63	0.63±0.92	67	1.10±1.15	p<0.001	p<0.001
5 時間	64	0.72±1.12	64	0.68±0.89	68	1.39±1.43	p<0.001	p<0.001
7 時間	64	0.75±1.06	64	0.79±1.13	68	1.49±1.37	p<0.001	p<0.001
9 時間	64	0.88±1.20	63	0.83±1.13	68	1.53±1.47	p<0.001	p<0.001
10 時間	64	0.92±1.33	64	0.71±1.17	68	1.42±1.60	p=0.004	p<0.001
11 時間	64	0.96±1.45	64	0.75±1.20	68	1.62±1.68	p<0.001	p<0.001
12 時間	64	1.05±1.44	64	1.00±1.34	68	1.72±1.71	p<0.001	p<0.001

^a: LS でのセッション時間を服薬時間(7:30)からの経過時間に変換して表示^b: ANOVA モデル タイプ III 解析に基づく投与間の対比検定の p 値。

2) C-003 試験における成績

対象となった AD/HD 患児が土曜日に通う LS において、LS 教師による各評価時点の SKAMP RS (Combined Attention Ratings) の成績を表 2.5.4-32 に示す。本剤投与群は、朝の服薬後 2 時間～12 時間目の評価まで、MPH 普通錠投与群と同様にプラセボ投与群に比し、統計学的に有意な注意力の向上（スコアの低下）を認めた。表には示していないが、本剤投与群と MPH 普通錠投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、SKAMP RS (Depotment Ratings) においても、同じ結果であった。これらの成績から、本剤 1 日 1 回投与における効果発現時間は服薬 1.5 時間後、効果消失時間は服薬 12.5 時間後と推定され、MPH 普通錠 1 日 3 回 4 時間ごとの服薬と同じであった。

表 2.5.4-32. 各評価時点における SKAMP RS (Combined Attention Ratings) の推移

服薬後の経過時間 ^a	本剤投与群		MPH 普通錠投与群		プラセボ投与群(P)		p 値 ^b	
	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	本剤 Vs P	MPH 普通錠 Vs P
1 時間	60	1.48±0.68	61	1.59±0.67	60	1.58±0.82	p=0.310	p=0.955
2 時間	59	1.23±0.61	62	1.26±0.79	59	1.68±0.80	p<0.001	p<0.001
3 時間	59	1.46±0.79	61	1.48±0.77	58	1.94±0.85	p<0.001	p<0.001
5 時間	60	1.54±0.91	62	1.48±0.80	58	2.13±0.87	p<0.001	p<0.001
7 時間	60	1.57±0.78	62	1.72±0.78	59	2.11±0.80	p<0.001	p<0.001
9 時間	60	1.56±0.78	62	1.59±0.78	59	1.99±0.79	p<0.001	p<0.001
10 時間	59	1.53±0.85	62	1.35±0.84	58	2.01±0.84	p<0.001	p<0.001
11 時間	59	1.70±0.78	60	1.69±0.82	58	2.31±0.85	p<0.001	p<0.001
12 時間	60	1.72±0.79	60	1.82±0.76	58	2.13±0.92	p<0.001	p=0.005

^a: LS でのセッション時間を服薬時間(7:30/8:00)からの経過時間に変換して表示^b: ANOVA モデル タイプ III 解析に基づく投与間の対比検定の p 値。

(4) 食事（朝食）内容の違いによる有効性への影響

海外で実施した C-003 試験において、朝空腹時、朝普通食後、又は朝高脂肪食後に本剤を 1 日 1 回投与した時の有効性について、MPH 普通錠 (Ritalin[®]) を対照薬としてクロスオーバー法によるランダム化二重盲検比較試験にて評価した。

本試験においては、患児をランダムに 2 グループ（グループ 1 は投与 A、投与 C 及び投与 E、グループ 2 は投与 A、投与 B 及び投与 D）に振り分けた。毎週土曜日にそれぞれグループ別に 3 種類の投与のいずれかが行われ、1 人の患児が計 3 種類の投与を受けた。

投与 A：朝高脂肪食後に本剤を 1 回投与

投与 B：朝普通食後に MPH 普通錠を 1 回投与し、その後 4 時間ごとに MPH 普通錠を 2 回投与

投与 C：朝空腹時に MPH 普通錠を 1 回投与し、その後 4 時間ごとに MPH 普通錠を 2 回投与

投与 D：朝普通食後に本剤を 1 回投与

投与 E：朝空腹時に本剤を 1 回投与

各グループにおける LS 教師による各評価時点の SKAMP RS (Combined Attention Ratings) の成績を図 2.5.4-2, 図 2.5.4-3 に示す。いずれの朝食条件においても、本剤投与群（図中：OROS と表示）は MPH 普通錠投与群（図中：Ritalin と表示）と同様の成績を示し、SKAMP RS (Depotment Ratings) においても、同様の結果であった。

以上の成績から、本剤は服薬時における食事の有無又は内容の影響を受けず、食事条件の設定が不要であることが確認された。

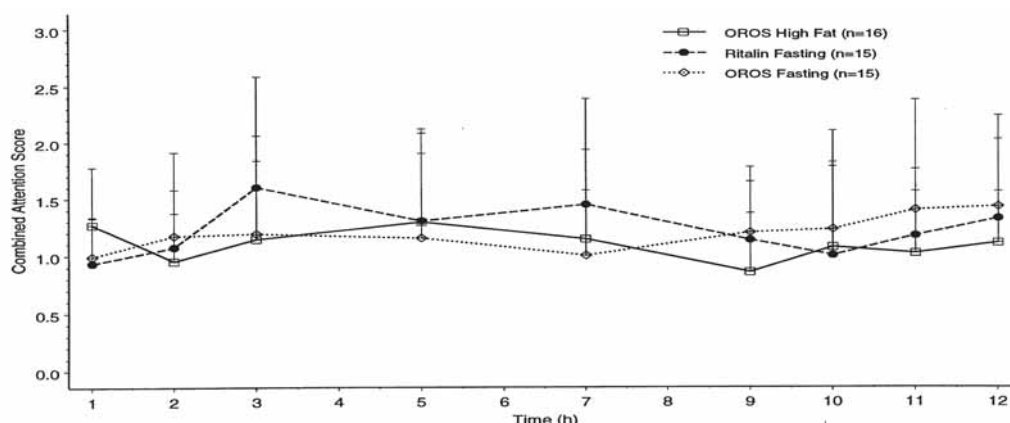


図 2.5.4-2. グループ 1 における SKAMP RS (Combined Attention Ratings) の推移 (平均値+SD)

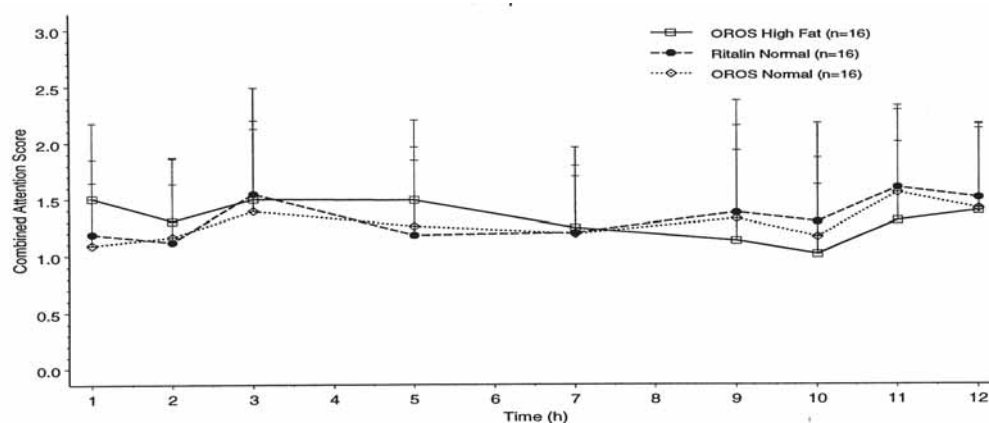


図 2.5.4-3. グループ 2 における SKAMP RS (Combined Attention Ratings) の推移 (平均値+SD)

(5) 用量－反応関係

本剤の有効成分である MPH 等の中枢神経刺激薬に対する反応性は、個体間変動が大きく患児固有の適正用量を探索する必要があることから、国内外において用量-反応関係を直接評価した臨床試験はない。

JNS001-JPN-02 試験及び JNS001-JPN-03 試験別に、各評価時期に得られた ADHD RS-IV-J 親評価、教師評価のトータルスコアとその変化量（各評価時ベースライン時）の全データ（FAS）を用量別に集計した成績をそれぞれ表 2.5.4-33、表 2.5.4-34 に示す。

表 2.5.4-33. JNS001-JPN-02 試験における用量別 ADHD RS-IV-J のトータルスコアとその変化量（FAS）

評価	1 日用量	データ数	トータルスコア	トータルスコアの変化量
			平均値±SD	平均値±SD
親評価	18 mg	29	15.0±10.8	-10.4±9.0
	27 mg	21	21.2±9.9	-6.8±5.0
	36 mg	20	14.2±8.3	-10.8±10.2
	45 mg	4	19.3±4.3	-1.3±1.5
教師評価	18 mg	29	17.0±11.2	-2.2±5.0
	27 mg	21	21.2±11.6	-3.6±5.3
	36 mg	20	15.5±9.9	-5.9±7.3
	45 mg	4	12.8±2.1	-1.8±1.5

表 2.5.4-34. JNS001-JPN-03 試験における用量別 ADHD RS-IV-J のトータルスコアとその変化量（FAS）

評価	1 日用量	データ数	トータルスコア	トータルスコアの変化量
			平均値±SD	平均値±SD
親評価	プラセボ	39	23.8±12.0	-8.0±9.7
	18 mg	85	15.3±10.4	-11.6±9.2
	27 mg	109	16.3±8.9	-16.9±9.3
	36 mg	80	18.6±10.0	-16.1±12.1
	45 mg	31	17.6±10.7	-16.4±10.7
	54 mg	12	13.8±8.3	-13.9±12.5
教師評価	プラセボ	39	24.5±13.6	-3.6±9.3
	18 mg	84	17.6±12.1	-9.8±10.4
	27 mg	108	18.2±10.4	-13.3±10.7
	36 mg	79	17.1±10.6	-11.3±9.2
	45 mg	31	15.9±10.3	-11.3±9.5
	54 mg	12	15.8±15.9	-14.6±12.5

いずれの試験においても、用量とトータルスコアの変化量全体でみた場合には、用量－反応関係を示唆する成績は得られなかった。

個々の患児においては、JNS001-JPN-02 試験の試験期では最高 45 mg/日、JNS001-JPN-03 試験の用量調整期及び二重盲検期では最高 54 mg/日までの増量が試みられていた。実際に本剤の用量と各評価時点における ADHD RS-IV-J 親評価、教師評価それぞれのトータルスコアを患児個別にみた場合には、増量によって ADHD RS-IV-J 親評価、教師評価のトータルスコアの減少（AD/HD 症状の更なる改善）がみられるケースが示されている（患児個別データは、5.3.7 項 患者データ一覧表及び症例記録 参照）。国内臨床試験において患児個別の適正用量を探索したように、実地医療の場においては、低用量で症状の改善が不十分であった患児においても、増量により症状の効果的なコントロールが可能となるケースも十分に想定される。

(6) 特別な集団における有効性

国内で実施した臨床試験では、治験参加の同意取得時点で 6～13 歳の AD/HD 患児における臨床成績を示したが、米国では 2000 年 8 月の承認後に 13～18 歳の AD/HD 青年患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験（■-146 試験）が実施された。本試験における各投与群、並びに本剤投与群において 1 日用量別に層別した成績を表 2.5.4-35 に示す。

本剤投与群はいずれの評価においてもプラセボ投与群に対して統計学的に有意なトータルスコアの減少（改善）を示した。本剤投与群を用量別にみた場合においてもトータルスコアの明らかな減少が認められており、いずれの用量においても AD/HD 症状を総合的に改善していたと考えられた。本邦においては、維持用量 18～45 mg/日、最高用量 54 mg/日、すなわち、用量範囲としては 18～54 mg/日と設定しているが、■-146 試験における投与量の分布をみると 13 歳以上の患者における本剤投与群 86 例のうちの 53 例が、1 日用量として 18～54 mg/日の用量を適正用量として選択していた。72 mg/日投与 33 例のほぼ半数にあたる 15 例が 16 歳以上であったことを考えると、15 歳までの患児においては 18～54 mg/日の範囲において十分有効性が期待できるものと判断された（年齢別の投与量の分布については、5.3.5.4.4 項 Table 8-5、8-6 参照）。

表 2.5.4-35. 有効性に関する成績（二重盲検期，ITT）

評価項目	投与群	例数	変化量（平均値±SD）	p 値 ^a
ADHD Rating Scale-IV （医師評価）	本剤投与群	18 mg/日	-17.50±8.81	—
		36 mg/日	-12.32±9.93	
		54 mg/日	-16.63±10.12	
		72 mg/日	-15.36±11.91	
		全体	-14.93±10.72	
	プラセボ投与群	89	-9.58±9.73	0.0010
ADHD Rating Scale-IV （親評価）	本剤投与群	18 mg/日	-13.75±5.68	—
		36 mg/日	-13.32±10.37	
		54 mg/日	-14.08±8.94	
		72 mg/日	-14.48±11.86	
		全体	-14.00±10.31	
	プラセボ投与群	89	-10.14±10.00	0.0077

^a：本剤投与群(全体)とプラセボ投与群との群間比較：ANCOVA

2.5.4.4 結論

AD/HD 患者に対する MPH 製剤の有効性は、海外においては既に数多くのエビデンスが示されており、欧米のガイドラインやガイダンスにおいて代表的な標準治療薬として掲載されている。本剤に関しても、海外で実施した臨床試験においてその有効性が証明され、既に海外 66 ヶ国で承認を受けている。一方、国内においては AD/HD 患者に対して MPH 製剤が使用されているものの、海外におけるエビデンスに基づいて経験的に有効性を確認していただけであり、国内の AD/HD 患者を対象とした臨床試験成績など、明確なエビデンスは今まで示されていなかった。

本剤は、初めて国内の AD/HD 患児を対象にプラセボを対照薬として実施した臨床試験において有効性を検証し、かつ長期投与時にもその有効性が維持されることを確認した薬剤であり、海外と同様に国内 AD/HD 患児に対する標準治療薬となることが期待できるものと考ええる。

参考文献

- 1) AD/HD の診断・治療研究会. 上林 靖子, 齊藤 万比古, 北 道子 編. 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2003 年 8 月.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤の薬理学的分類に特徴的な有害作用とそれらを観察するための方法

薬効薬理試験及び公表論文等から、本剤の有効成分である MPH は、ドパミン及びノルエピネフリントランスポーターに結合することによりシナプス間隙に放出されたドパミンやノルエピネフリンのシナプスへの再取り込みを抑制し、シナプス間隙に存在するドパミン及びノルエピネフリンを増加させて神経系の機能を亢進するものと考えられる。また、安全性薬理試験において、既に MPH の作用として公表されているとおり、中枢神経興奮作用、痙攣増強作用及び昇圧作用が認められた（2.4 項 非臨床試験の概括評価 参照）。

(1) 中枢神経興奮作用に起因する有害作用

本作用に起因する有害作用として、食欲の低下に関する問題（食欲不振、食欲減退）、それに伴う体重減少又は体重増加の抑制が発現する可能性が考えられる。実際に、国内及び海外で実施した臨床試験において、食欲の低下に関する問題、体重減少や体重増加不良の発現が報告された。

また、MPH 製剤には、外国においては AD/HD に対する適応以外に、ナルコレプシーに対する適応が承認されている薬剤があり、本邦においても AD/HD に対する適応はないもののナルコレプシーに対する適応が承認されている。本剤は、AD/HD 治療に適した MPH の放出制御を実現した AD/HD 患者専用の薬剤であるが、有効成分が同じ MPH であることから、AD/HD 患者においては入眠困難や不眠等の睡眠に関連した有害作用が発現する可能性がある。実際に、有害事象として国内及び海外で実施した臨床試験において、初期不眠症、不眠症等の発現が報告された。

国内及び海外の臨床試験において、体重や身長計測とともに、食欲、睡眠の状況についてはそれぞれ独立した安全性評価項目として設定し、規定した来院時に本人や親に様子を確認した。本剤を投与する場合には、診察時に体重や身長計測を行うとともに、食欲・食事量、及び睡眠状況に関して確認することが重要であると考えられる。

(2) 痙攣増強作用に起因する有害作用

本作用に関連して、国内の MPH 製剤（リタリン®）の添付文書には、てんかん又はその既往歴のある患者への投与について、「使用上の注意」の「慎重投与」項に「痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させるおそれがある」と記載し、慎重に投与するよう注意喚起を行っている。てんかんの合併又は既往がある場合には、通常脳波検査が実施されるものであると考えられるため、注意することは可能である。一方、今までてんかんが疑われたことがない患者に対しても、本邦改訂ガイドラインの AD/HD の評価・検査フローチャート（2.5.1 図 2.5.1-4 参照）では、AD/HD 診断前の医学的・神経学的検査の一つとして鑑別診断に有用な脳波検査を必要に応じて実施するよう推奨している。

(3) 昇圧作用に起因する有害作用

本作用に関連して、リタリン®の添付文書には、甲状腺機能亢進のある患者への投与を「禁忌」、高血圧のある患者への投与を「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載し、注意喚起を行っている。また、本剤の米国添付文書では、心拍数と血圧のモニタリング、並びに血圧又は心拍数の上昇により基礎的な身体症状が悪化する可能性のある、高血圧、心不全、最近心筋梗塞を起こしたことがある患者及び心室性不整脈を有する患者への投与に対する注意情報を「Warnings」の項に記載している。

国内臨床試験において、規定来院時には、必ず血圧と脈拍数を測定した。心電図検査も JNS001-JPN-02 試験と JNS001-JPN-03 試験では治験薬投与前、投与中及び投与終了時に実施した。また、JNS001-JPN-04 試験では 12 ヶ月目までは 3 ヶ月に 1 回実施し、13 ヶ月以降は 6 ヶ月に 1 回、並びに投与終了時にも検査を実施して安全性を確認しながら投与を継続した。

国内臨床試験において、平均値でみると本剤投与により有意な血圧や脈拍数の増加は認められなかったものの、副作用として血圧上昇、最低血圧上昇、血圧変動、脈拍異常及び徐脈が各 1 例

報告された。また、海外臨床試験においても高血圧、血圧上昇、頻脈が報告されている。したがって、本剤を投与する場合には、定期的に血圧や脈拍数を測定すべきであると考え、本邦の添付文書の「重要な基本的注意」に記載した。

また、臨床試験においては定期的に心電図検査を実施したが、通常の AD/HD 患児を診察する際には、学校検診での指摘や臨床的な訴えがない場合、心電図検査が計画されることは少ないと考えられる。本剤を投与する場合には、心不全等の心疾患の発症を確認するために、心電図検査も定期的に実施すべきかもしれない。検査頻度については症例個々の状況により判断されるものとするが、臨床試験で規定した間隔で実際に重大な問題が認められなかったことから、先天的な心臓の構造的異常や臨床的に問題となるような疾患の既往がなく自覚症状等の訴えがないような場合においては、3～6 ヶ月に 1 回程度の頻度で検査を行うことで、安全性のモニタリングは可能であるとする。本剤の米国添付文書では、投与を検討する際に心疾患の病歴や家族歴など、リスクがあると考えられる患者においては心血管系の状態を評価すべきであることを「Warnings」に記載しており、本邦の添付文書においても、「重要な基本的注意」の項にリスクが考えられる患者への投与に対する注意情報を記載した。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

食欲の低下に関する問題（食欲不振、食欲減退）

国内臨床試験において、有害事象、副作用として、食欲の低下に関する問題が多く報告された。これらの問題は、海外臨床試験においても高頻度で報告されており、薬理作用の面からも想定される有害作用であり、体重減少、体重増加の抑制や成長遅延を引き起こす原因とも考えられる。

国内臨床試験においては患児の親に日誌を渡し、服薬の確認以外に食欲や睡眠に関して気になるようなことがあれば記載してもらうようにしていた。食欲の低下がみられるため有害事象として報告された症例の中には、朝食や夕食は普通に食べるが、学校給食を食べ残した又はほとんど食べなかったようなケースも日誌等に報告されている。AD/HD による問題行動の状況を把握するためには学校側と連携を取る必要があるため、学校と親との連絡帳のようなものがあればそれを活用するなどして、給食の摂取状況についても教師から親に報告してもらうような方策を取ることは、本有害作用をモニタリングするための方法として有用であるとする。

2.5.5.3 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

(1) 動物における毒性学的情報【2.4 項 非臨床に関する概括評価 参照】

毒性試験において、用量依存的に活動亢進や反応過敏などの中枢神経興奮作用が認められたが、これらは MPH のドパミントランスポーター阻害作用に起因する所見であると判断した。また、高用量投与により常同行動が認められたが、これらは投与翌日の投与前にほとんど消失していた。また、反復投与時に摂餌量の減少を伴う体重増加の抑制が認められたが、中枢神経興奮作用に起因する所見と判断した。

遺伝毒性については、遺伝毒性試験の結果から弱いものであると考えられたが、添付文書には弱い染色体異常誘発性が認められた旨を記載し、注意喚起を行うこととした。がん原性試験成績に基づいて、添付文書にはマウスにおいて雌雄で肝細胞腺腫の増加、雄で肝芽腫の増加が認められた旨を記載し、注意喚起を行うこととした。生殖発生毒性試験からは MPH が催奇形性を示す所見は認められなかったが、国内及び海外の MPH 製剤の添付文書にはウサギにおいて催奇形性が報告されたと記載されていることから、その報告内容と妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい旨を記載し、注意喚起を行うこととした。

依存性に関して、MPH は精神依存を示すことが報告されており、本邦では第一種向精神薬に指定されている。身体依存については、反復経口投与試験の休薬時には体重増加を示し、退薬症状も認められなかったことから、可能性は低いものと考えられた。なお、薬物依存やアルコール中毒等の既往がある患者では、慎重に投与するよう添付文書において注意喚起を行うこととした。

(2) 製品の品質に関連する情報

本剤は、消化管内でほとんど変形せず、投与後に消化及び吸収されない錠剤の一部、すなわち、外皮（放出制御膜）及び内部の不溶性成分は、そのまま糞便中に排出される。したがって、高度な消化管狭窄が認められる患者においては、消化管内に滞留し閉塞症状を起こすおそれがある。

本剤に関して Johnson & Johnson 社の安全性部門（Benefit & Risk Management）が登録した重篤な有害事象（以下、市販後自発報告）データベースを検索した結果、本剤の米国での承認日である 2000 年 8 月 日（国際誕生日）から調査を実施した 約67ヵ月* の間に、腸管閉塞が 6 例報告された。いずれも、本剤の関連性は「Possible」と否定されていなかった。特にそのうちの 1 例では、本剤が腸管閉塞の原因であると報告されていた（表 2.5.5-1）。国内及び海外で実施した臨床試験においては、本剤の滞留及び閉塞症状の報告は 1 例もなかった。

表 2.5.5-1. 海外において自発報告された「本剤による腸管閉塞」例

Case 20 (米国, 医師からの自発報告, 報告日: 20 年 月 日)

腸管閉塞の既往を有する、44 歳の AD/HD 男性患者で、報告日の22日前* から AD/HD に対して、本剤 54 mg 1 日 1 回の投与を受けていた。患者は、腸管閉塞を発現、入院し、閉塞は自然に回復した。検査では、患者の腸運動がやや緩慢になり、本剤が閉塞を起こしていたことが確認された。本剤の投与は中止され、その後、問題は起きていない。医師は、本剤が腸管閉塞の原因となったと報告した。

したがって、高度な消化管狭窄を有する患者には、原則として本剤を投与しないことが望ましく、添付文書の「慎重投与」の項に記載し、注意喚起を行うこととした。

また、本剤の外皮と内部の不溶性成分はそのまま糞便中に排出されるため、患者は、便中に錠剤のようなものがあることに気がついても心配する必要がないことを患者又は親に説明する必要がある。万が一、消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタル X 線にて確認することができるので、必要に応じて滞留の有無を確認し、滞留が認められた場合には適切な処置を講ずる必要がある。

更に、本剤は、有効成分である MPH を制御された速度で放出するよう設計された放出制御型の徐放錠であることから、設計どおりに MPH を放出するためには、錠剤を噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用する必要がある。

なお、本剤は、PTP シートで包装した状態で患者に渡される。PTP シートに対する一般的な注意として、シートの誤飲により食道粘膜に刺入し、穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することを防ぐため、シートから取り出して服用するよう指導する必要がある。

これらの本剤の品質に関連する情報については、添付文書の「適用上の注意」の項に記載し、注意喚起することとした。

2.5.5.4 対象となった患児の特徴、曝露の程度、安全性データベースの限界

AD/HD の発症は、小児期に多く認められる。患者を対象とした国内臨床試験（JNS001-JPN-02 試験, JNS001-JPN-03 試験及び JNS001-JPN-04 試験）においては、主として好発年齢層である 6～12 歳の AD/HD 患児におけるデータを集積した。各試験における対象患児の年齢の平均値±SD は、それぞれ 9.3±1.6 歳, 9.1±1.7 歳, 9.5±1.8 歳であった。性別では、全試験を通して、男児の比率が 90%を超えていた。AD/HD のサブタイプとしては、いずれの試験においても混合型が最も多く、次いで不注意優勢型、多動性－衝動性優勢型の順であった。

海外臨床試験では、13～18 歳の AD/HD 青年患者を対象として実施した 2 試験（12-001 試験, -146 試験）、及び先行試験に継続して 6～13 歳の患児を対象に実施した長期投与試験（C-012 試験）を除く 5 試験において、6～12 歳の患児を対象としてデータを集積した。国内及び海外臨床試験のいずれにおいても、承認後に本剤の投与が予想される AD/HD の患者集団が試験に

組み入れられているものと考えられた。国内及び海外臨床試験における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性の詳細については、2.7.4 項 臨床的安全性の概要に示す。

JNS001-JPN-02 試験の安全性解析対象 25 例における本剤の服薬期間の平均値±SD, 中央値, 最小値～最大値はそれぞれ, 17.2±2.8 日, 17 日, 13～21 日で, 1 日用量別のべ例数, 平均値±SD, 最小値～最大値は, それぞれ 18 mg/日 15 例, 10.5±6.0 日, 4～21 日, 27 mg/日 14 例, 8.7±4.5 日, 4～17 日, 36 mg/日 13 例, 9.5±3.1 日, 5～13 日, 45 mg/日 2 例, 13.5±0.7 日, 13～14 日, 54 mg/日 0 例であった。

JNS001-JPN-03 試験の安全性解析対象 92 例における本剤の服薬期間の平均値±SD, 中央値, 最小値～最大値はそれぞれ, 26.5±8.1 日, 26 日, 5～49 日で, 1 日用量別のべ例数, 平均値±SD, 最小値～最大値は, それぞれ 18 mg/日 45 例, 14.7±10.8 日, 4～46 日, 27 mg/日 57 例, 14.1±8.0 日, 5～48 日, 36 mg/日 47 例, 13.0±8.0 日, 3～39 日, 45 mg/日 19 例, 12.9±5.2 日, 7～22 日, 54 mg/日 8 例, 15.1±7.2 日, 7～27 日であった。

また, JNS001-JPN-04 試験の試験期 I (JNS001-JPN-03 試験からの移行例においては, 移行時点までの服薬日数を含む) 及び II を通じての安全性解析対象 99 例における本剤の服薬期間の平均値±SD, 中央値, 最小値～最大値はそれぞれ, 366.7±158.4 日, 372 日, 48～636 日で, 1 日用量別のべ例数, 平均値±SD, 最小値～最大値はそれぞれ, 18 mg/日 57 例, 151.5±174.0 日, 1～551 日, 27 mg/日 67 例, 132.6±138.0 日, 1～597 日, 36 mg/日 58 例, 159.5±166.1 日, 5～610 日, 45 mg/日 31 例, 160.9±175.5 日, 7～594 日, 54 mg/日 16 例, 284.0±217.9 日, 13～605 日であった。

海外で実施した比較対照試験 3 試験統合成績 (C-A*025 試験, C-003 試験, C-005 試験), 投与開始方法検討のための試験 (C-007 試験), 並びに長期投与試験 (C-012 試験) における安全性解析対象例数, 本剤の服薬期間の平均値±SD, 中央値, 最小値～最大値はそれぞれ, 統合では 234 例, 15±10 日, 7 日, 3～28 日, C-007 試験では 99 例, 17.5±5.8 日, 20 日, 1～28 日, C-012 試験では 432 例, 471±267 日, 628 日, 4～856 日であった。

既に市販されている海外で 2000 年 8 月 日 (国際誕生日) から 20 年 月 日までの 6 年間に本剤の投与を受けた推定患者数は, 5 人月であった (2.5.5.18 項 世界における市販後使用経験 参照)。海外における安全性データベースには, 臨床試験, 並びに 2000 年 8 月 日 (国際誕生日) 以降の市販後使用経験より, 長期曝露を含め小児を中心とした膨大な患者集団によるデータが蓄積されている。

本邦において AD/HD 患児を対象として集積した臨床試験における安全性解析対象例数は, JNS001-JPN-02 試験 25 例, JNS001-JPN-03 試験 92 例, JNS001-JPN-04 試験 99 例の計 216 例である。したがって, 日本人における安全性データベースは, 限定された症例におけるものである。

2.5.5.5 比較的良好にみられる重篤でない有害事象

(1) 国内臨床試験 3 試験統合成績 (JNS001-JPN-02 試験, JNS001-JPN-03 試験, JNS001-JPN-04 試験) 【評価資料】

AD/HD 患児を対象に国内で実施した 3 臨床試験の安全性解析対象 216 例のうち, 201 例 (93.1%) に 1139 件の有害事象が認められた。高頻度 (5%以上) に認められた有害事象は, 頻度の高い順に, 鼻咽頭炎 86 例 (39.8%), 食欲不振 78 例 (36.1%), 初期不眠症 31 例 (14.4%), 頭痛 31 例 (14.4%), 上気道の炎症 27 例 (12.5%), 腹痛 27 例 (12.5%), 体重減少 26 例 (12.0%), インフルエンザ 25 例 (11.6%), 発熱 23 例 (10.6%), 食欲減退 20 例 (9.3%), 嘔吐 17 例 (7.9%), 下痢 15 例 (6.9%), 不眠症 14 例 (6.5%), 損傷 14 例 (6.5%), 悪心 12 例 (5.6%), チック 12 例 (5.6%), 尿中蛋白陽性 12 例 (5.6%), 咳嗽 11 例 (5.1%) であった。

発現時の用量別に層別すると, 18 mg/日 101 例中 80 例 (79.2%), 27 mg/日 121 例中 92 例 (76.0%), 36 mg/日 102 例中 75 例 (73.5%), 45 mg/日 46 例中 35 例 (76.1%) 及び 54 mg/日 24 例中 19 例 (79.2%) と, 18 mg/日と 54 mg/日がいずれも 79.2%と最も発現頻度が高かった。45

mg/日及び 54 mg/日の例数が他の用量に比べて少ないものの、いずれの用量でも 70%台とほぼ同様の発現頻度であり、用量依存的とは考えられなかった（2.7.4.2 項 有害事象 参照）。

プラセボを対照として実施した JNS001-JPN-03 試験の二重盲検期において、本剤投与群では 50 例中 19 例（38.0%）、プラセボ投与群では 39 例中 14 例（35.9%）に有害事象が認められた。本剤投与群で認められた有害事象は頻度の高い順に、鼻咽頭炎 3 例（6.0%）、食欲不振、インフルエンザ、心電図 QT 補正間隔延長 各 2 例（4.0%）、鼻炎、嘔吐、初期不眠症、不眠症、身体疾患による睡眠障害・不眠型、白血球数減少、尿中蛋白陽性、血中尿素増加、心電図 QT 延長、咳嗽、咽頭紅斑、皮膚乳頭腫 各 1 例（2.0%）で、プラセボ投与群では、鼻咽頭炎 3 例（7.7%）、血中アミラーゼ増加 2 例（5.1%）、急性気管支炎、歯肉炎、尿中蛋白陽性、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中トリグリセリド（TG）増加、心電図 QT 延長、尿中血陽性、好中球数減少、上気道の炎症、頭痛、足骨折、発熱、発疹 各 1 例（2.6%）であった。両群間の発現率に統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher 正確検定； $p=1.0000$ ）。

次に、国内 3 臨床試験で認められた全有害事象のうち、比較的良好にみられた有害事象（発現率 2.0%以上）を器官別大分類別（MedDRA/J Ver.8.1；SOC）に示す。

1) 感染症及び寄生虫症

感染症及び寄生虫症に分類される有害事象として、鼻咽頭炎 86 例（39.8%）、インフルエンザ 25 例（11.6%）、胃腸炎 8 例（3.7%）、咽頭炎 8 例（3.7%）、鼻炎 6 例（2.8%）、膿痂疹 5 例（2.3%）が認められた。それらの事象のうち副作用として報告されたのは、それぞれ 5 例（2.3%）、1 例（0.5%）、3 例（1.4%）、1 例（0.5%）、3 例（1.4%）、0 例であった。

2) 免疫系障害

免疫系障害に分類される有害事象として、季節性アレルギー 6 例（2.8%）が認められた。そのうち副作用と判断された症例は、1 例（0.5%）であった。

3) 代謝及び栄養障害

代謝及び栄養障害に分類される有害事象として、食欲不振 78 例（36.1%）、食欲減退 20 例（9.3%）が認められた。それらの事象のうち副作用と判断された症例は、それぞれ 72 例（33.3%）、19 例（8.8%）であった。

4) 精神障害

精神障害に分類される有害事象として、初期不眠症 31 例（14.4%）、不眠症 14 例（6.5%）、チック 12 例（5.6%）が認められた。それらの事象のうち副作用と判断された症例は、それぞれ 29 例（13.4%）、13 例（6.0%）、11 例（5.1%）であった。

5) 神経系障害

神経系障害に分類される有害事象として、頭痛 31 例（14.4%）が認められた。そのうち副作用と判断された症例は、18 例（8.3%）であった。

6) 呼吸器、胸郭及び縦隔障害

呼吸器、胸郭及び縦隔障害に分類される有害事象として、上気道の炎症 27 例（12.5%）、咳嗽 11 例（5.1%）、アレルギー性鼻炎 10 例（4.6%）、鼻漏 6 例（2.8%）、咽喉頭疼痛 5 例（2.3%）が認められた。それらの事象のうち副作用と判断された症例は、それぞれ 2 例（0.9%）、3 例（1.4%）、3 例（1.4%）、1 例（0.5%）、0 例であった。

7) 胃腸障害

胃腸障害に分類される有害事象として、腹痛 27 例（12.5%）、嘔吐 17 例（7.9%）、下痢 15 例（6.9%）、悪心 12 例（5.6%）、口内炎 8 例（3.7%）が認められた。それらの事象のうち副作用

用と判断された症例は、それぞれ 12 例（5.6%）、8 例（3.7%）、5 例（2.3%）、12 例（5.6%）、2 例（0.9%）であった。

8) 皮膚及び皮下組織障害

皮膚及び皮下組織障害に分類される有害事象として、発疹 7 例（3.2%）、蕁麻疹 7 例（3.2%）、アトピー性皮膚炎 6 例（2.8%）、湿疹 5 例（2.3%）が認められた。それらの事象のうち副作用と判断された症例は、それぞれ 4 例（1.9%）、4 例（1.9%）、2 例（0.9%）、2 例（0.9%）であった。

9) 全身障害及び投与局所様態

全身障害及び投与局所様態に分類される有害事象として、発熱 23 例（10.6%）が認められた。そのうち副作用と判断された症例は、11 例（5.1%）であった。

10) 臨床検査

臨床検査に分類される有害事象として、体重減少 26 例（12.0%）、尿中蛋白陽性 12 例（5.6%）、尿中ケトン体陽性 7 例（3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6 例（2.8%）、血中アミラーゼ増加 6 例（2.8%）が認められた。それらの事象のうち副作用と判断された症例は、それぞれ 26 例（12.0%）、8 例（3.7%）、6 例（2.8%）、5 例（2.3%）、4 例（1.9%）であった。

11) 傷害、中毒及び処置合併症

傷害、中毒及び処置合併症に分類される有害事象として、損傷 14 例（6.5%）が認められた。いずれの事象も、副作用と判断されなかった。

(2) 海外臨床試験 6 試験統合成績 (C-A*-025 試験, C-003 試験, C-A*-005 試験, C-007 試験, C-012 試験, C-033 試験*) 【評価資料 (*) 又は参考資料】

AD/HD 患児を対象に海外で実施した 6 臨床試験の安全性解析対象 1013 例のうち、666 例（65.7%）に 3267 件の有害事象が認められた。投与群別の内訳は、本剤投与群が 531 例/808 例（65.7%）2964 件、MPH 普通錠（Ritalin®）投与群 109 例/267 例（40.8%）181 件、並びにプラセボ投与群 79 例/228 例（34.6%）122 件であった（2.7.4.2 項 有害事象 参照）。

本剤投与群において比較的良好にみられた有害事象（発現率 2.0%以上）は、頻度の高い順に、頭痛 206 例（25.5%）、鼻咽頭炎 139 例（17.2%）、上腹部痛 109 例（13.5%）、咳嗽 93 例（11.5%）、発熱 85 例（10.5%）、嘔吐 64 例（7.9%）、不眠症 57 例（7.1%）、咽喉頭疼痛 52 例（6.4%）、食欲減退 51 例（6.3%）、インフルエンザ 44 例（5.4%）、レンサ球菌性咽頭炎 43 例（5.3%）、上気道感染 42 例（5.2%）、耳感染 40 例（5.0%）、食欲不振 40 例（5.0%）、鼻閉 39 例（4.8%）、チック 39 例（4.8%）、ウイルス性胃腸炎 35 例（4.3%）、過敏症 34 例（4.2%）、副鼻腔炎 32 例（4.0%）、下痢 28 例（3.5%）、悪心 27 例（3.3%）、初期不眠症 25 例（3.1%）、攻撃性 24 例（3.0%）、浮動性めまい 23 例（2.8%）、呼吸障害 21 例（2.6%）、発疹 17 例（2.1%）、睡眠障害 16 例（2.0%）であった。呼吸障害、初期不眠症、睡眠障害及び過敏症は、MPH 普通錠投与群及びプラセボ投与群で認められなかった有害事象であったが、その他の有害事象は、MPH 普通錠投与群又はプラセボ投与群においても発現が認められていた。なお、個別の試験においては、本剤投与群と MPH 普通錠投与群との間に発現率に差は認められなかった。

国内臨床試験で認められた有害事象は、これら海外臨床試験の本剤投与群で認められた有害事象で報告された事象と大きく異なるものではないと考えられた。

(3) 13～18 歳の AD/HD 青年患者を対象とした海外臨床試験 (C-146 試験) 【参考資料 5.3.5.4.4】

用量調整期の安全性解析対象 220 例のうち、164 例 (74.5%) に有害事象が認められた。以下の成績は、米国で実施された COSTART preferred term による集計結果を使用した。

比較的良好にみられた有害事象 (発現率 2.0%以上) は、頻度の高い順に、頭痛 73 例 (33.2%)、食欲不振 47 例 (21.4%)、不眠症 32 例 (14.5%)、腹痛 30 例 (13.6%)、感染 17 例 (7.7%)、神経過敏、傾眠 各 13 例 (5.9%)、浮動性めまい 11 例 (5.0%)、悪心 10 例 (4.5%)、無力症、体重減少 各 9 例 (4.1%)、疼痛、消化不良 各 8 例 (3.6%)、下痢、咽頭炎、鼻炎 各 7 例 (3.2%)、筋痛、不安、口内乾燥 各 6 例 (2.7%)、事故による外傷、嘔吐、情動不安定、高血圧、咳嗽増加 各 5 例 (2.3%) であった。

二重盲検期の安全性解析対象 177 例のうち、本剤投与群では 87 例中 37 例 (42.5%)、プラセボ投与群では 90 例中 27 例 (30.0%) に有害事象が認められた。本剤のいずれかの用量又はプラセボ投与群において、発現頻度 5.0%以上で認められた有害事象のうち、本剤投与群で認められた有害事象は頻度の高い順に、頭痛 8 例 (9.2%)、事故による外傷 5 例 (5.7%)、不眠症 4 例 (4.6%)、発熱、嘔吐、鼻炎 各 3 例 (3.4%)、無力症、咽頭炎 各 2 例 (2.3%)、感染 1 例 (1.1%) で、プラセボ投与群では、頭痛 7 例 (7.8%)、感染 5 例 (5.6%)、事故による外傷 3 例 (3.3%)、無力症、鼻炎 各 2 例 (2.2%)、咽頭炎 1 例 (1.1%) であった。両群間の発現率に、統計学的に有意な差は認められなかった (Fisher 正確検定; $p=0.088$) が、消化器系 (COSTART 器官大分類) の有害事象は、本剤投与群 11 例 (12.6%) に対して、プラセボ投与群では 2 例 (2.2%) と統計学的な有意差を認めた (Fisher 正確検定; $p=0.009$) (詳細については、2.7.6 項個々の試験のまとめ 参照)。

本試験で認められた有害事象は、6～12 歳の AD/HD 患児を対象として実施した国内及び海外臨床試験で認められた有害事象と比較して、特に臨床的に重要な新たな有害事象の発現は認められず、安全性プロファイルは大きく異なるものではないと考えられた。

2.5.5.6 重篤な有害事象

(1) 死亡

国内及び海外で実施した臨床試験において、死亡例は 1 例も報告されなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

国内臨床試験において、2 例 (0.9%) に 3 件の重篤な有害事象が認められた。その内訳は、上気道の炎症及び脱水 1 例 (JNS001-JPN-02 試験) とマイコプラズマ性肺炎 1 例 (JNS001-JPN-04 試験) で、JNS001-JPN-03 試験では重篤な有害事象の発現は認められなかった。これらの事象の転帰としては、マイコプラズマ性肺炎は回復、上気道の炎症と脱水は、脱水が回復し上気道の炎症も微熱となり症状が安定した段階で追跡不要と判断された。いずれの事象も、本剤との因果関係はないものと判断された。

AD/HD 患児を対象とした海外臨床試験 6 試験 (C-A*-025 試験, C-9-003 試験, C-A*-005 試験, C-007 試験, C-012 試験, C-033 試験) のうち、重篤な有害事象の発現が認められたのは C-012 試験だけで、他の 5 試験では 1 例も認められなかった。

C-012 試験では、432 例中 10 例 (2.3%) に 26 件の重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象の内訳は、扁桃炎、アデノイド咽頭炎、発熱、頭痛がそれぞれ 2 例 (0.5%)、ウイルス性髄膜炎、気管炎、ウイルス感染、浮動性めまい、嗜眠、恐怖、敵意、自殺念慮、聴覚過敏、羞明、嘔吐、下肢骨折、脱水、インスリン依存性糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、筋痛、四肢痛、及び鼻閉がそれぞれ 1 例 (0.2%) であった。これらの重篤な有害事象は、すべて本剤との因果関係が否定された。

2.5.5.7 その他の重大な有害事象

(1) 投与中止を要した有害事象

1) 国内臨床試験

国内臨床試験 3 試験において、本剤の投与中止を要した有害事象は、216 例中 8 例（3.7%）に報告された。これら 8 例の内訳は、JNS001-JPN-03 試験 1 例、JNS001-JPN-04 試験 7 例で、JNS001-JPN-02 試験では中止例は 1 例もなかった。投与中止を要した有害事象の内訳は、チック 4 例（JNS001-JPN-03 試験 1 例、JNS001-JPN-04 試験 3 例）、食欲不振と頭痛の併発例 1 例（JNS001-JPN-04 試験）、食欲不振と初期不眠症の併発例 1 例（JNS001-JPN-04 試験）、自律神経失調及び心電図 QT 補正間隔延長 各 1 例（いずれも JNS001-JPN-04 試験）であった。いずれの事象も軽度で、投与中止後、チックの 1 例が軽快であった以外、すべて回復し、重篤なものはない。

2) 海外臨床試験

海外臨床試験 6 試験（C-A*025 試験、C-003 試験、C-A*005 試験、C-007 試験、C-012 試験、C-033 試験）のうち、C-005 試験において 306 例中 3 例（1.0%）（本剤投与群、MPH 普通錠投与群、プラセボ投与群 各 1 例）、C-007 試験において 110 例中 1 例（0.9%）、C-012 試験において 432 例中 32 例（7.4%）が、有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

C-A*005 試験において本剤の投与中止を要した 1 例で認められた有害事象は、中等度の抑うつ気分であった。

C-007 試験において本剤の投与中止を要した 1 例で認められた有害事象は、中等度のチックであった。

C-012 試験において本剤の投与中止を要した 32 例で認められた有害事象は、チック 8 件、不眠症、食欲不振、食欲減退が各 4 件、攻撃性、頭痛が各 3 件、睡眠障害、上腹部痛が各 2 件、強迫行為、恐怖、幻聴、反抗挑戦性障害、注意力障害、嗜眠、精神運動亢進、体重増加、高血圧が各 1 件であった。

(2) その他の重要な有害事象

国内臨床試験成績から本剤投与における重要な有害事象として、食欲の低下に関する問題（食欲不振、食欲減退）、体重減少、成長の抑制（体重や身長増加の抑制）、睡眠に関する問題（初期不眠症、不眠症等）及びチックが考えられる。これらの有害事象は、海外臨床試験においても報告されている。また、国内臨床試験において、心電図異常（QT 延長、QT 補正間隔延長など）に関する有害事象が報告された。なお、海外における AD/HD 患児を対象とした臨床試験では、心電図検査が計画されていなかった。

1) 食欲の低下に関する問題（食欲不振、食欲減退）

国内臨床試験 3 試験の安全性解析対象 216 例のうち、有害事象として食欲不振及び食欲減退がそれぞれ 78 例（36.1%）、20 例（9.3%）報告された。食欲不振、食欲減退の各 1 例が中等度と判断されたが、他の事象はすべて軽度であった。また、副作用と判断された事象は、それぞれ 72 例（33.3%）、19 例（8.8%）であった。

食欲の低下に関する問題は、体重減少や成長の抑制に繋がる問題と考えられる。

2) 体重減少

安全性解析対象 216 例のうち、有害事象として体重減少が 26 例（12.0%）報告された。26 例のうち、1 例が中等度と判断されたが、他の事象はいずれも軽度であった。全例が、副作用と判断された。

体重減少は、本剤の投与においては食欲不振や食欲減退に付随して発現するものと考えられる。

3) 成長の抑制（体重増加の抑制、成長遅延）

安全性解析対象 216 例のうち、有害事象として軽度の体重増加不良が 2 例（0.9%）で報告され、いずれも副作用と判断された。身長伸びに関する有害事象の報告はなかった。

4) 睡眠に関する問題（初期不眠症、不眠症等）

安全性解析対象 216 例のうち、有害事象として初期不眠症 31 例（14.4%）、不眠症 14 例（6.5%）、睡眠障害 4 例（1.9%）、早朝覚醒、中期不眠症、及び身体疾患による睡眠障害・不眠型 各 1 例（0.5%）が報告された。いずれの事象も、軽度であった。また、副作用と判断された事象は、初期不眠症 29 例（13.4%）、不眠症 13 例（6.0%）、睡眠障害 2 例（0.9%）で、他の事象はいずれも 1 例（0.5%）であった。

5) チック

安全性解析対象 216 例のうち、有害事象としてチック 12 例（5.6%）が報告された。いずれも軽度で、副作用と判断された事象は、11 例（5.1%）であった。

6) 心電図異常

安全性解析対象 216 例のうち、有害事象として心電図 QT 補正間隔延長 4 例（1.9%）、心電図 QT 延長 2 例（0.9%）、心電図異常 Q 波及び上室性期外収縮 各 1 例（0.5%）が報告された。このうち、心電図 QT 延長の 1 例は JNS001-JPN-03 試験の二重盲検期のプラセボ投与群における発現であった。いずれも軽度で、副作用と判断された。

7) 国内臨床試験においてのみ認められた有害事象（副作用）

安全性解析対象 216 例において報告された関連性が否定できない有害事象 470 件のうち、早朝覚醒、身体疾患による睡眠障害・不眠型、尿中ケトン体陽性、血中アミラーゼ増加、心電図 QT 補正間隔延長、心電図異常 Q 波、好酸球数増加、最低血圧上昇、血中尿素増加、脈拍異常、血圧変動、自律神経失調、体位性めまい、緊張性頭痛、異常便、歯肉腫脹、胃腸炎、鼻炎、ヘルペスウイルス感染、麦粒腫、アトピー性皮膚炎、湿疹、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、上気道の炎症、鼻漏、咽頭紅斑、アレルギー性結膜炎、近視、結膜充血、眼そう痒症、季節性アレルギー、手骨折、精巣上体炎及び陰茎癒着の 36 事象が、海外臨床試験 6 試験統合成績、2000 年 8 月 日（国際誕生日）から 20 年 月 日までの 6 年間の市販後自発報告（表 2.5.5-9 参照）において報告がなく、国内臨床試験においてのみ認められた事象であった。これらのうち、程度を判定していない臨床検査値を除き、精巣上体炎（1 例）及び胃腸炎（3 例中 2 例）の中等度以外、他の事象はいずれも軽度であった。

精巣上体炎の報告は 1 例（0.5%）で、同時期に発現した事象として陰茎癒着も報告された。実際に報告された有害事象名は、急性精巣上体炎（左）と亀頭包皮癒着症であった。医師は、いずれの事象も本剤との関連性を「多分なし」と判断した。いずれの事象も抗生物質の投与により発現 4 日後に回復し、本剤の投与は継続された。本剤との関連性も低く、臨床的な観点からみれば重要な事象ではないものと考えられた。

他の事象については、健常人でも認められる事象、海外では副作用としてではないが有害事象として報告されている事象、もしくは他に症状的に類似していると思われる事象があるなど、本邦の AD/HD 患児に特有で留意すべき事象ではないと考えられた。

2.5.5.8 各試験結果の類似性、相違点及びそれらが安全性評価に及ぼす影響

国内臨床試験間で報告された有害事象について比較した場合に、JNS001-JPN-02 試験と JNS001-JPN-03 試験では安全性解析対象例数がそれぞれ 25 例、92 例と大きく異なるように、報告された有害事象を個別にみた場合には例数が多い試験の方が種類（有害事象名）が多かった。

（詳細は、2.7.4 項 臨床的安全性の概要、2.7.6 項 個々の試験のまとめ 参照）。しかしなが

ら、よくみられる有害事象や重要な有害事象については、いずれの試験においても同様に発現しており、総じて試験間で相違はなく類似していると考えられた。

国内臨床試験と海外臨床試験において報告された有害事象に関しても、よくみられる有害事象や重要な有害事象については、いずれの試験においても同様に発現しており、総じて試験間で相違はなく類似していると考えられた。重要な有害事象の発現頻度を比べた場合に、食欲不振、食欲減退、初期不眠症、不眠症がそれぞれ、国内臨床試験 3 試験統合成績では 36.1%、9.3%、14.4%、6.5%でみられたのに対して、海外臨床試験 6 試験統合成績では 5.0%、6.3%、3.1%、7.1%と、睡眠に関する事象に比べ食欲に関する事象で発現頻度に差がみられた。一方、安全性評価項目として実施した食欲及び睡眠に対する評価のうち、有害事象の発現頻度で差がみられた食欲に関する評価では「いつもより少ない」と評価された症例の比率は、国内と海外で大きな差がないと考えられた（表 2.5.5-2、表 2.5.5-3 参照）。睡眠について「良くない」と判定された症例の比率は、国内と海外の比較試験同士で比べると 10%前後で差はないものと考えられた。国内及び海外の臨床試験における有害事象の収集方法を表 2.5.5-4 に示す。

表 2.5.5-2. 国内及び海外臨床試験における食欲に関する評価（最終評価時）

試験 評価	JNS001-JPN-03 試験 ^a	海外比較対照 3 試験 ^b	C-007 試験		
			18 mg/日	36 mg/日	54 mg/日
例数	92 例	233 例	109 例	90 例	36 例
いつもより多い	6 (6.5%)	17 (7.3%)	3 (2.8%)	2 (2.2%)	1 (2.8%)
いつも通り	61 (66.3%)	165 (70.8%)	80 (73.4%)	64 (71.1%)	23 (63.9%)
いつもより少ない	25 (27.2%)	51 (21.9%)	26 (23.9%)	24 (26.7%)	12 (33.3%)

例数 (%)

^a：JNS001-JPN-03 試験は、安全性解析対象集団の用量調整期の最終評価時

^b：海外比較対照 3 試験（C-A*025 試験、C-003 試験、C-A*005 試験）

表 2.5.5-3. 国内及び海外臨床試験における睡眠に関する評価（最終評価時）

試験 評価	JNS001-JPN-03 試験 ^a	海外比較対照 3 試験 ^b	C-007 試験		
			18 mg/日	36 mg/日	54 mg/日
例数	92 例	233 例	109 例	90 例	36 例
とても良い	7 (7.6%)	33 (14.2%)	20 (18.3%)	12 (13.3%)	6 (16.7%)
良い	69 (75.0%)	112 (48.1%)	56 (51.4%)	48 (53.3%)	15 (41.7%)
どちらともいえない	7 (7.6%)	61 (26.2%)	28 (25.7%)	23 (25.6%)	14 (38.9%)
良くない	9 (9.8%)	27 (11.6%)	5 (4.6%)	7 (7.8%)	1 (2.8%)

例数 (%)

^a：JNS001-JPN-03 試験は、安全性解析対象集団の用量調整期の最終評価時

^b：海外比較対照 3 試験（C-A*025 試験、C-003 試験、C-A*005 試験）

表 2.5.5-4. 国内及び海外臨床試験における有害事象の収集方法

項目	国内臨床試験（JNS001-JPN-03 試験）	海外臨床試験 4 試験 ^a
全般的事項	海外臨床試験と同様に、各来院時に、医師が聴取した、（あるいは、自発報告された）有害事象を症例報告書に記載した。	各来院時に、医師が聴取した、（あるいは、自発報告された）有害事象を症例報告書に記載した。
日誌の使用	服薬状況の確認と有害事象の収集のために、親又は保護者が記入する日誌を使用した。医師は、親/保護者に対して、次回来院時までの患児について何か気づいたこと、特に食欲、睡眠やチックなどについて普段と異なることがあれば日誌に記載し、次回来院時に医師に提出するよう指示した。	海外臨床試験において、日誌は使用されていない。
食欲、睡眠及びチックに関する評価	海外臨床試験と同様に、食欲、睡眠及びチックに関する評価を安全性評価項目として設定した。食欲及び睡眠の評価は、プラセボ錠を服薬した Wash-in 期（ベースライン）における食欲、睡眠の状況と比較して、異常変動の有無を判定し、異常変動ありと判定した場合は有害事象として取り扱うこととした。チックの評価は、過去に認められていたチックの程度や頻度が臨床上重要な変動を示したと判断した場合や新たなチックの発現を認めた場合は有害事象として取扱った。	食欲、睡眠及びチックに関する評価を安全性評価項目として設定した。食欲及び睡眠の評価に関して、国内臨床試験とは異なり、異常変動の有無を判定しなかった。チックの評価では、国内臨床試験と同様、過去に認められていたチックの程度や頻度が臨床上重要な変動を示したと判断した場合や新たなチックの発現を認めた場合は有害事象として取扱った。

^a: 海外比較対照試験 3 試験（C-A*025 試験、C-003 試験、C-A*005 試験）、並びに C-007 試験の 4 試験

以上のことから、発現頻度の差については、有害事象の収集方法の違いに起因する、すなわち、国内では日誌を用いて食欲、睡眠に関する日常の様子を積極的に収集したが、海外臨床試験においては日誌を使用せず診察時の聴取や自発報告に基づく差であり、国内と海外で本質的な差異はないものと判断した。

2.5.5.9 部分集団における有害事象発現率の差異

(1) 内因性要因

内因性民族的要因に基づく部分集団として、国内及び海外の臨床試験における有害事象を年齢、性別、体重、発現時用量、体重あたりの 1 日用量（mg/kg/日）で層別して検討した結果、いずれの解析結果からも特に安全性に関して問題となるような患者集団等の知見は得られなかった（解析結果の詳細については、2.7.4 項 臨床的安全性の概要 参照）。

(2) 外因性要因

外因性民族的要因に基づく検討は、実施していない。

(3) 薬物相互作用

AD/HD 患者においては、他の精神神経系疾患（反抗挑戦性障害、行為障害、不安障害、適応障害、チック、学習障害など）を併存している患者が比較的多く存在することはよく知られている¹⁾。国内及び海外の臨床試験においては、これらの疾患を併存している場合には薬物療法が必要な主たる疾患が AD/HD で、併存障害については薬物療法を必要としないことと規定していた。精神神経系疾患の他に AD/HD 患者において比較的良好に認められる合併症についての知見がなく、併用薬が使用される多くのケースは有害事象の治療目的であると想定されたため、臨床試験中に併用された他の薬剤については、海外臨床試験に準じ、特に集計を実施していない。したがって、

薬物相互作用については、本剤の米国添付文書（米国商品名：Concerta[®]，1.6 項 参照）及び企業中核データシート（以下，CCDS，1.6 項 参照）にて考察した。米国添付文書及び CCDS における本剤の薬物相互作用に関する記載を表 2.5.5-5 に示す。

表 2.5.5-5. 米国添付文書及び CCDS における薬物相互作用に関する記載

米国添付文書及び CCDS の薬物相互作用 CONCERTA[®]は、モノアミン酸化酵素阻害薬を現在又は過去 2 週間以内に服用している患者には用いるべきではない。 CONCERTA[®]は血圧を上昇させる可能性があるため、昇圧剤との併用は慎重に行うべきである。 ヒトにおける薬理試験において、メチルフェニデートがクマリン系抗凝固薬、抗痙攣薬（フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドンなど）、一部の抗うつ薬（三環系抗うつ薬及び選択的セロトニン再取込み阻害薬）の代謝を阻害する可能性があることが示されている。これらの薬剤をメチルフェニデートと併用する場合は、これらの薬剤の減量による用量調節が必要となることがある。メチルフェニデートとの併用を開始又は中止する場合は、用量を調節し、血漿中薬物濃度（あるいは、クマリンの場合は凝固時間）をモニターすることが必要かもしれない。 因果関係は確立していないが、クロニジンとの併用で重篤な有害事象が報告されている。クロニジン、あるいは他の中枢神経系に作用する α_2 作動薬と併用した際のメチルフェニデートの安全性について、体系的な評価は行われていない。
--

上記の薬剤は、いずれも国内及び海外の臨床試験では有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性が考えられたことから併用禁止薬として規定した。したがって、臨床試験での併用経験はなく、体系的な評価は行われていない。

2.5.5.10 投与量、投与期間と有害事象の関連性

国内臨床試験の安全性解析対象 216 例において報告された有害事象に関して、発現時用量別に層別した成績では、18 mg/日 101 例中 80 例（79.2%）、27 mg/日 121 例中 92 例（76.0%）、36 mg/日 102 例中 75 例（73.5%）、45 mg/日 46 例中 35 例（76.1%）及び 54 mg/日 24 例中 19 例（79.2%）と、18 mg/日と 54 mg/日がいずれも 79.2%と最も発現頻度が高かった。しかしながら、45 mg/日及び 54 mg/日の例数が他の用量に比べて少ないものの、いずれの用量でも 70%台とほぼ同様の発現頻度であった（2.7.4.2 項 有害事象 参照）。また、体重あたりの 1 日用量で層別した成績では、0.84 mg/kg/日以下では 132 例中 112 例（84.8%）、>0.84～1.20 mg/kg/日では 132 例中 95 例（72.0%）、>1.20 mg/kg/日では 83 例中 73 例（88.0%）であった。いずれの成績においても、用量依存的な傾向はないものと考えられた。

投与期間が有害事象やその発現頻度に及ぼす影響については、短期投与試験（JNS001-JPN-02 試験，JNS001-JPN-03 試験）と，JNS001-JPN-04 試験の成績と比較する限り，長期化に伴い新たに臨床的に重要と思われる有害事象の発現や頻度の増加はないものと考えられた（詳細については，2.7.4 項 臨床的安全性の概要 参照）。

2.5.5.11 長期投与時の安全性

(1) 国内臨床試験（JNS001-JPN-04 試験）

試験期 I 及び II 全期間での安全性解析対象 99 例のうち，98 例（99.0%）に 865 件の有害事象が認められた。死亡例は 1 例もなく，重篤な有害事象として，マイコプラズマ性肺炎 1 例が報告されたが，本剤との関連性は否定された。有害事象の発現により投与を中止した症例が 7 例（7.1%）認められたが，その内訳は，チック 3 例，食欲不振と頭痛の併発例 1 例，食欲不振と初期不眠症の併発例 1 例，自律神経失調及び心電図 QT 補正間隔延長 各 1 例であった。いずれの

事象も軽度で、投与中止後、チックの1例が軽快であった以外、すべて回復し、重篤なものはなかった。

比較的良好にみられた有害事象（発現頻度 5.0%以上）の内訳は頻度の高い順に、鼻咽頭炎 59 例（59.6%）、食欲不振 38 例（38.4%）、上気道の炎症 22 例（22.2%）、インフルエンザ、頭痛 各 21 例（21.2%）、発熱 20 例（20.2%）、初期不眠症、体重減少 各 18 例（18.2%）、腹痛 17 例（17.2%）、損傷 14 例（14.1%）、下痢 13 例（13.1%）、嘔吐 9 例（9.1%）、胃腸炎、チック、アレルギー性鼻炎 各 8 例（8.1%）、不眠症、尿中蛋白陽性、咳嗽 各 7 例（7.1%）、咽頭炎、口内炎、アトピー性皮膚炎 各 6 例（6.1%）、膿痂疹、鼻炎、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、鼻漏、湿疹、発疹、蕁麻疹、季節性アレルギー各 5 例（5.1%）であった。865 件中 559 件において、本剤との関連性が否定された。

血圧、脈拍数、心電図、臨床検査値の変動に関して、特記すべき臨床的に重要な変動は認められなかった。試験期Ⅰ（99 例）及びⅡ（69 例）における身長推移（平均値±SD）は、それぞれ試験期Ⅰ同意取得時 136.03±11.66 cm、136.24±11.76 cm、最終評価時 140.91±12.81 cm、144.98±13.47 cm と、4.88±2.44 cm、8.74±3.35 cm 伸びていた。試験期Ⅰ及びⅡにおける体重推移（平均値±SD）は、それぞれベースライン（0M）34.26±10.74 kg、34.57±10.35 kg、最終評価時 35.78±11.86 kg、38.51±12.25 kg と、1.52±3.19 kg、3.94±4.16 kg 増加していた。より長期間の投与を受けた試験期Ⅱの安全性解析対象集団において、食欲に関して「いつも通り」以上と評価された患児の割合は 5M が 78.3%と最も低かったが、最終評価時は 97.1%であり、投与期間の延長に伴い、ベースライン（0M）の評価 100.0%とほぼ同様の状況を示した。睡眠に関して、「良い」以上と評価された患児の割合は 5M が 73.9%と最も低かったが、最終評価時は 89.9%であり、ベースライン（0M）の評価 89.9%と同じ比率を示した。

短期間の試験でみられた有害事象や副作用に対して、長期化に伴い临床上重要と考えられる問題は新たに認められず、本剤の忍容性は高いものと考えられた（本試験の詳細については、2.7.4 項 臨床的安全性の概要、2.7.6 項 個々の試験のまとめ、5.3.5 項 有効性及び安全性試験報告書 参照）。

（2） 海外臨床試験（C-012 試験）

安全性解析対象 432 例のうち、380 例（88.0%）に 2699 件の有害事象が認められた。

死亡例は 1 例もなく、重篤な有害事象が 10 例（2.3%）26 件報告された。重篤な有害事象の内訳は、扁桃炎、アデノイド咽頭炎、発熱、頭痛 各 2 例（0.5%）、ウイルス性髄膜炎、気管炎、ウイルス感染、浮動性めまい、嗜眠、恐怖、敵意、自殺念慮、聴覚過敏、羞明、嘔吐、下肢骨折、脱水、インスリン依存性糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、筋痛、四肢痛及び鼻閉 各 1 例（0.2%）であった。これらの重篤な有害事象は、すべて本剤との関連性が否定された。

投与中止を要した有害事象は、チック 8 例、不眠症、食欲不振、食欲減退が各 4 例、攻撃性、頭痛 各 3 例、睡眠障害、上腹部痛 各 2 例、強迫行為、恐怖、幻聴、反抗挑戦性障害、注意力障害、嗜眠、精神運動亢進、体重増加、高血圧 各 1 例であった。

比較的良好にみられた有害事象（発現頻度 2.0%以上）の内訳は頻度の高い順に、頭痛 162 例（37.5%）、鼻咽頭炎 124 例（28.7%）、咳嗽 85 例（19.7%）、発熱 80 例（18.5%）、上腹部痛 74 例（17.1%）、嘔吐 56 例（13.0%）、不眠症 51 例（11.8%）、咽喉頭疼痛 48 例（11.1%）、食欲減退 44 例（10.2%）、インフルエンザ 42 例（9.7%）、上気道感染 40 例（9.3%）、レンサ球菌性咽頭炎、鼻閉 各 38 例（8.8%）、耳感染 37 例（8.6%）、チック、食欲不振 各 36 例（8.3%）、ウイルス性胃腸炎 35 例（8.1%）、過敏症 33 例（7.6%）、副鼻腔炎 28 例（6.5%）、下痢 26 例（6.0%）、攻撃性 22 例（5.1%）、初期不眠症、悪心 各 20 例（4.6%）、呼吸障害 19 例（4.4%）、睡眠障害 16 例（3.7%）、発疹、結膜炎 各 15 例（3.5%）、四肢損傷 14 例（3.2%）、浮動性めまい、鼻漏、四肢痛 各 13 例（3.0%）、鼻炎、喘息、関節捻挫、接触性皮膚炎 各 12 例（2.8%）、気管支炎、易刺激性 各 11 例（2.5%）、不安、胃不快感、挫傷、体重減少 各 10 例（2.3%）、腹痛、倦怠感、筋痛、抜歯 各 9 例（2.1%）であった。2699 件中 1812 件において、本剤との関連性が否定された。

血圧、脈拍数、臨床検査値の変動に関して、特記すべき臨床的に重要な変動は認められなかった。身長伸びは、パーセンタイル分布において、顕著な変化は見られなかったが、体重は10ヵ月目以降でパーセンタイル範囲の低下を示した症例の割合が増加した。食欲や睡眠の評価は、最終評価時点では、投与1ヵ月目よりも改善していた。

本剤の投与が長期に及んだ場合においても、長期化に伴い臨床上重要と考えられる問題は新たに認められず、本剤の忍容性は高いものと考えられた（本試験の詳細については、2.7.4 項 臨床的安全性の概要、2.7.6 項 個々の試験のまとめ、5.3.5 項 有効性及び安全性試験報告書 参照）。

しかしながら、これら国内外の臨床試験における長期安全性の評価は長期有効性の評価も含め、いずれも非盲検試験による評価で、対照試験による体系的な評価は実施していない。また、長期投与時には定期的に本剤の有用性を再評価しながら投与継続の必要性を判断すべきと考えられることから、米国の添付文書と同様に、本邦の添付文書の「重要な基本的注意」の項に関連情報を記載し、注意喚起を行う。

2.5.5.12 有害事象の予防、軽減、管理方法

(1) 食欲の低下に関する問題（食欲不振、食欲減退）に伴う体重減少、成長の抑制

食欲の低下が認められる患児の場合に、特に血漿中 MP 濃度が高い昼食（給食）時に食欲低下作用が強くみられると考えられるが、この作用を予防又は軽減するために有効と思われる手段は、特にないものとする。しかしながら、本剤服薬直後と夕食時には血漿中 MP 濃度が低く、食欲低下作用も減弱していると予想されることから、朝食と夕食において1日の総食事量と必要なカロリー数を摂取させることにより、体重減少、成長抑制を予防又は軽減させることは可能であると思われる。また、患児の年齢に応じて、小学校高学年や中学生の患児で就寝時間が多少遅いようであれば、夕食の時間を少しでも遅らせることなども血漿中濃度の推移を考慮すると有効であると考えられる。家庭の環境や状況に応じて必要な工夫を凝らすことで、食欲の低下に伴う体重減少等を予防・軽減可能であると判断する。

また、必要に応じて休薬日を設定することも、食欲の低下や体重減少などに対する予防・軽減策として有効と考えられるが、休薬により問題行動を抑止できないことのリスクを考慮した上で、設定すべきである。

食欲の低下に関する問題を早期に発見し適切な管理を行うための方法としては、食欲、食事内容や摂取量等の調査を適切に実施し、体重や身長測定を経時的に行うことが重要である。

なお、学校における昼食（給食）摂取が芳しくない患児に対する精神的な問題として、仲間はずれやいじめ等の問題が発生する可能性も想定される。他の児童・生徒の理解を得ることなどの教育的配慮が、治療効果を上げるとともに、予想される二次的な問題を防ぐためには必要と考える。

(2) 睡眠に関する問題（初期不眠症、不眠症等）

MPH 製剤は、ナルコレプシーの治療薬としても使用されている薬剤であり、更に本剤は長時間作用型の徐放錠であることから、AD/HD 患児において薬理学的にも製剤的にも睡眠に関する問題が発現することが示唆される。

患児は通常、学校に行く日は朝食前後の時間帯に本剤を服薬すると考えられることから、就寝時刻までには血中濃度は低くなっていると考えられる。土日、休日や長期休暇などは、起床時間が不規則なケースが想定できるが、可能な限り午前の早い時間帯に服薬させ、午後の服薬は避けさせることで、睡眠に関する問題の発現を予防・軽減可能であると判断する。特に睡眠に関する問題が見られる症例では、午後の服用は避けるべきであり、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し、注意喚起を行う。

また、多動性－衝動性の問題行動が認められる患児においては、登校日には有害事象の発現だけでなく治療的な効果を考えれば、起床後すぐに本剤を服薬し、登校時には効果発現状態にさせ

ることを考慮すべきである。早朝服薬により、就寝時における血漿中 MP 濃度の低下に加え、登校途中での道路への急な飛び出し等の危険行為の予防、集団登校などの協調行動をスムーズに行えることで、二次的な有害事象の発現を未然に防ぐことも可能であると考ええる。

(3) 血圧、脈拍数の測定、心電図検査

定期的に血圧、脈拍数、心電図検査を実施することで、早期に問題を発見できる可能性がある。血圧及び脈拍数の測定は、毎回の診察時には実施すべきであると考ええる。また、ルーチン検査としての実施が難しいと考えられる心電図検査については、患児の基礎的な疾患状況に応じて、計画的に行うことが望ましい。検査頻度については症例個々の状況により判断されるものと考ええるが、臨床試験で規定した間隔で実際に重大な問題が認められなかったことから、先天的な構造異常や臨床的に問題となるような疾患の既往がなく自覚症状等の訴えがないような場合においては、3～6 ヶ月に 1 回程度の頻度で検査を行うことで、安全性のモニタリングは可能であると考ええる。米国の添付文書の「Warnings」には、定期的な心拍数や血圧のモニタリングと心疾患の病歴や家族歴などからリスクがあると考えられる患者での心血管状態の評価に関する注意が記載されており、本邦の添付文書においても、「重要な基本的注意」の項に関連情報を記載し、注意喚起を行う。

(4) 臨床検査

本剤投与が臨床検査項目に及ぼす影響として、国内臨床試験で報告された有害事象の発現頻度は、尿中蛋白陽性（12 例 5.6%）以外に、5.0%以上の事象はなかった。尿中蛋白陽性 12 例のうち、本剤との因果関係は、関連性なし 4 例、多分なし 7 例、可能性小 1 例であった。本剤の海外臨床試験 6 試験統合成績においても、臨床検査項目に関する有害事象は報告されたが、いずれも発現頻度は 1.0%未満であり、特に重要と考えられる事象はないものと考えられた。一方、米国の添付文書の「Precautions」には、治療が長期にわたる場合は、定期的に全血球検査、白血球分画、血小板数を測定することが望ましいと記載されている。

一般的に、小児においては採血の困難さや採血量の問題から、血液検査は成人に比し、あまり実施されていないと思われる。しかしながら、国内臨床試験において、発現率 1.0%以上 5.0%未満の有害事象として、白血球数減少（1.9%）、好酸球数増加（1.9%）、好中球数減少（1.4%）、血中アミラーゼ増加（2.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.8%）、尿中ケトン体陽性（3.2%）及び尿中血陽性（1.4%）が報告された。海外と同様に少なくとも血液学的検査（全血球検査、白血球分画、血小板数）については、定期的な実施が推奨されることから、本邦の添付文書においても、「重要な基本的注意」の項に関連情報を記載し、注意喚起を行う。採血の問題がないなど、可能であれば血液生化学検査や尿検査の実施も併せて、定期的に実施する方が望ましいかもしれない。

2.5.5.13 妊婦、産婦、授乳婦への使用

妊婦、産婦、授乳婦を対象とした臨床試験は、国内及び海外において実施されていない。MPH を用いた動物試験では催奇形性などの胎児毒性は認められなかったが、国内のリタリン®の添付文書には、動物実験（ウサギ）において催奇形性が報告されていると記載されており、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

また、MPH がヒトの乳汁中に移行されるかどうかについては知られておらず、米国の添付文書には、授乳婦への投与に対して注意するよう記載されている。本邦の添付文書においては、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められていることから、「授乳を中止させる」よう記載し、注意喚起を行う。

2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象

国内及び海外での本剤の臨床試験では、離脱症状や反跳現象の直接的な報告はなかったが、2000 年 8 月 ■ 日（国際誕生日）から 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日までの 6 年間の市販後自発報告において、薬物離脱症候群の報告が 4 件ある（表 2.5.5-9 参照）。

本邦ガイドラインでは、中枢神経刺激薬の反跳現象について、「1日の最後に服用した中枢神経刺激薬の効果がなくなったあと、午後からのいらいら、不眠、易刺激性、多弁、多動、不眠などのリバウンドという行動の反跳現象が現れることがある。これは一般には最後の服薬から5～15時間にわたってみられ、急激な薬効の喪失の結果と考えられている。リバウンドに対して、2回目あるいは3回目として MPH 製剤の3分の1程度の少量のメチルフェニデートの追加投与が行われる」と記載されている¹⁾。また、本邦改訂ガイドラインでは、成人における薬物の効果が減少した時に認められることがあるリバウンドによる症状（焦燥、不安、ぼーとする、など）に関して、服用時間の工夫、処方量の減量、他剤への変更の必要性が述べられている⁹⁾。

本剤の CCDS には、乱用時の離脱症状及び長期使用後の中止に関して、「乱用からの離脱時には高度の抑うつが起こる可能性があるため、慎重に監視する必要がある。長期治療使用の中止により、経過観察を必要とする可能性のある基礎疾患症状が現れる可能性がある。」との記載がある。

2.5.5.15 乱用、薬物依存

国内及び海外で実施した本剤の臨床試験において、乱用は1例も報告されなかった。また、2000年8月■日（国際誕生日）から20■年■月■日までの6年間に全世界において収集された MPH 又は本剤の全有害事象の中から、本剤の乱用に関連する可能性が考えられた事象は11例であった。11例の内訳は、薬物乱用者9例、薬剤誤投与及び企図的薬剤誤用 各1例で、重篤7例（うち、2例は死亡例）、非重篤4例であった。全11例の個別データについては、表2.5.1-7に掲載したが、表2.5.5-6として再掲する。

表 2.5.5-6. 乱用に関連した有害事象が報告された11例の個別データ

No.	年齢	性別	病歴等に関する情報	MedDRA PT (MedDRA/Jに変換)	本剤の 用量情報	本剤の 使用理由	併用薬等
1 ¹⁾	30歳	女	自己注射（腕に自己注射跡）	企図的薬剤誤用、過量投与、心拍数不整、意識レベルの低下	— ²⁾	企図的 薬剤誤用	Paroxetine
2 ¹⁾	41歳	女	重度の薬物乱用	薬物乱用者、呼吸停止、昏迷、傾眠、激越、肺水腫	MPH (製剤不明)	—	Methadone, Crack cocaine
3	16歳	男	マリファナ使用、反抗挑戦的行動、養子	薬物乱用者	54 mg ³⁾	企図的 薬剤誤用 ³⁾	Dexedrine ER
4	青年	男	—	薬物乱用者	54 mg ⁴⁾	—	—
5	青年	—	物質乱用で青年の薬物乱用治療プログラムを受けていた	薬物乱用者	— ⁵⁾	AD/HD	—
6	青年	—	物質乱用で青年の薬物乱用治療プログラムを受けていた	薬物乱用者	— ⁵⁾	AD/HD	—
7	青年	男	物質乱用で青年の薬物乱用治療プログラムを受けていた	薬物乱用者	— ⁵⁾	AD/HD	—
8	—	—	—	薬剤誤投与 ⁶⁾ 、多幸気分	— ⁶⁾	AD/HD	—
9	43歳	男	—	薬物乱用者	54 mg, 10錠 ⁷⁾	—	—
10	49歳	女	うつを伴う人格障害の疑い	薬物乱用者	— ⁸⁾	—	MPH ⁸⁾
11	16歳	女	中枢神経刺激薬及び精神活性物質乱用	薬物乱用者	36 mg, 20-30錠 ⁹⁾	AD/HD	—

—：記載なし（報告なし）

¹⁾：死亡例

²⁾：本剤の入手経路不明。本剤を粉砕して水に混合後、夫が手助けして混合液を本症例に注射

³⁾：友人の54 mg錠を半分に切り内容物を圧搾し乾燥させて鼻から吸引（有害事象なし）

⁴⁾：友人と服用していた薬剤を半分に切り内容物を圧搾し乾燥させて鼻から吸引（有害事象なし）

⁵⁾：分割又は粉砕して、鼻から吸引（高揚感は得られず）【5.4.4-30 参照】

⁶⁾：本剤を吸引（誤投与の意図については記載なし）

⁷⁾：1日に10錠を服用。乱用による有害事象なし

⁸⁾：事象発現前の2年間、本剤以外に他の MPH 製剤（Equasym®）を要時服用

⁹⁾：本剤を蓄え、一度に20～30錠を服用。乱用による有害事象の記載なし

同 6 年間に於ける本剤の総販売、流通錠数（ 錠）と 1 人あたりの月間服薬数（ 錠/月/人）より算出した推定曝露人数は、5 人月（4 百万人年）であり、乱用関連有害事象 11 例の報告頻度は、1/42 万人年以下と極めて低かった。また、これら 11 例の年齢層を見ると、年齢不詳の 1 例を除き、20 歳未満が 6 例、20 歳以上が 4 例で、15 歳以下はいなかった。病歴に関する情報が記載されていない 3 例を除き、8 例中 6 例に薬物乱用歴があり、1 例も自己注射歴などから薬物乱用の可能性が推察され、薬物乱用歴を有していない患者に対する本剤の使用における乱用のリスクは、極めて少ないものと考えられた。本邦における薬物乱用の実態は米国などと比較して悪い状況にあるとは思われず、報告頻度も決して高くはないが、表出していないケースもあることを考慮すると、やはり薬物乱用歴を有する患者における乱用のリスクは、乱用歴のない患者などに比べて高くなると考えられた。

海外において MPH 製剤の乱用に関する様々な報告がなされているが、患者での使用に関して言えば、小児期の AD/HD 治療における中枢神経刺激薬の使用はその後成人に至るまでの薬物乱用のリスクに影響しないとの報告がある²⁾。また、乱用は、通常、静脈内経路^{3), 4)}、もしくは鼻粘膜からの吸収によって行われているとの報告もある⁵⁾。非経口経路による乱用のためには、本剤から MPH を抽出・精製することが必要となるが、MPH を含有する薬物層 1, 2 はポリマーが含まれること（2.3.P.1 項 参照）、並びにわずかな水分でゲル状の塊となることから、高い専門技術を有する者でも OROS[®]製剤からの MPH 抽出・精製は技術的に困難である⁶⁾。また、本剤は、長い時間をかけて薬効成分を制御しながら放出する徐放性の製剤であり、大量摂取しなければ即時に血中濃度を上げることは困難であり、その服用による乱用の可能性は低いと考えられる。実際、米国において乱用目的で本剤を服薬したにもかかわらず、高揚感が得られなかった等の報告がなされている^{6), 7)}。更に、本剤は 1 日 1 回、朝、服用する AD/HD 患者専用の薬剤であることから、① 家の外に持ち出される可能性が低いこと、② 治療期間あたりの MPH 製剤の処方錠数を少なくすることが可能であること、③ AD/HD 患者の主たる患者層は小児であり、家庭で親が薬剤管理できることにより、本剤の流用や薬物乱用者が不法に MPH を入手する機会をより少なくすることができる。

国内での MPH 製剤の悪用に関しては、2.5.1.2.2 項に示した通り、AD/HD 患者自身による問題ではなく、保護者によるものであった⁸⁾。

なお、本剤の米国添付文書には、薬物依存又はアルコール中毒の既往のある患者に対して慎重に投与するよう記載し、注意喚起を行っており、本邦の添付文書においても「使用上の注意」の「慎重投与」の項に関連情報を記載し、注意喚起を行う。

2.5.5.16 自動車の運転等危険を伴う機械の操作

自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力に対する本剤の影響に関して、国内及び海外で検討した成績はない。しかし、本剤を含む MPH 製剤の副作用として浮動性めまいや体位性めまい（いずれも 5.0%未満）が報告されており、CCDS では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意することを記載し、注意喚起を行っている。本邦の添付文書においても「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に関連情報を記載し、注意喚起を行う。

2.5.5.17 過量投与に対する反応

本剤の米国添付文書、CCDS、並びに国内のリタリン[®]の添付文書（2006 年 6 月改訂版）における過量投与に関する記載を表 2.5.5-7 に示す。

表 2.5.5-7. 本剤の米国添付文書・CCDS, 並びに国内のリタリン®の添付文書における過量投与に関する記載

項目	本剤の米国添付文書・CCDS	国内のリタリン®の添付文書
徴候, 症状	主として中枢神経系の過刺激及び過度の交感神経作用に起因する急性メチルフェニデート過量投与時の徴候及び症状には, 次のものが含まれる可能性がある 嘔吐, 激越, 振戦, 反射亢進, 筋攣縮, 痙攣（後に昏睡が続くことがある）, 多幸感, 錯乱, 幻覚, せん妄, 発汗, 潮紅, 頭痛, 異常高熱, 頻脈, 動悸, 不整脈, 高血圧, 散瞳, 粘膜乾燥	主に中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経興奮に起因する次の諸症状 嘔吐, 激越, 振戦, 反射亢進, 筋攣縮, 痙攣（昏睡を続発することがある）, 多幸感, 錯乱, 幻覚, せん妄, 発汗, 潮紅, 頭痛, 高熱, 頻脈, 心悸亢進, 不整脈, 高血圧, 散瞳, 粘膜乾燥
推奨処置法 (処置)	処置は, 適切な支持療法からなる。患者を自傷行為及び既に存在する過刺激を悪化させる可能性のある外部刺激から保護しなければならない。必要な場合は, 胃洗浄によって胃内容物を除去する。激越や発作が存在する場合は, 胃洗浄の前にコントロールし, 気道を確保しなければならない。腸を解毒する方法としては, その他に活性炭や瀉下薬の投与などがある。十分な血液循環及び呼吸を維持するために集中治療を行わなければならない。異常高熱に対しては外部からの解熱処置をとる。 CONCERTA®過量投与に対する腹膜透析又は体外血液透析の有効性は確立していない。 過量投与患者の治療に際しては, メチルフェニデートが CONCERTA®から長時間かけて放出されることを考慮すべきである。	症状に応じた支持療法を行う。自己損傷の防止, 過刺激症状をさらに悪化させる外部刺激の排除に留意。徴候, 症状がそれほど重篤でなく, 患者に意識がある場合には催吐あるいは胃洗浄によって胃内容物を除去する。重篤な場合は胃洗浄の前に短時間作用型バルビツール酸系薬剤を用量に注意し投与する。血液循環と呼吸の維持に集中治療を行う。高熱に対しては物理的な解熱処置をとる。リタリン過量服用に対する腹膜透析, 血液透析の有効性は確立していない。

2.5.5.18 世界における市販後使用経験

2000年8月 日（国際誕生日）から20 年 月 日までの6年間における市販後自発報告, 並びに20 年 月 日から20 年 月 日までの1年間のPSURから, 世界における市販後の安全性情報を要約した。

(1) 曝露の程度（推定患者数）

本剤の投与を受けた推定患者数（人月）は, 本剤 1錠を1日1回, 月平均 日, すなわち 錠/患者/月 服薬するものとして, 2000年8月 日（国際誕生日）から20 年 月 日までの6年間に全世界で販売された錠数より算出した。6年間の総販売錠数は 錠で, 推定患者数は5, 人月であった。また, 20 年 月 日から20 年 月 日までの1年間の総販売錠数は 錠で, 推定患者数は1, 人月であった。推定患者数は, 前の1年間（20 年 月 日～20 年 月 日）と比較すると, 約 %増加していた。

この1年間のPSURにおいて, 新たな傾向, 有害事象のパターン又は人に対する重要なリスクは確認されていない。また, 過量投与, 長期療法, 薬物乱用及び誤用, 若しくは特別な集団における使用などの特殊状況に関する新たな重要な安全性情報は確認されていない。

(2) 死亡

2000年8月■日（国際誕生日）から20■年■月■日までの6年間の市販後自発報告において、死亡事例（転帰：死亡）が21例報告されている。21例の内訳を表2.5.5-8に示す。6年間の推定患者数（5■,■■■人月）から人年で算出すると約4.■百万人年となるが、それに基づいて計算した死亡の発現頻度は約22.1万人年に1人である。

表 2.5.5-8. 死亡 21 例の内訳（2000 年 8 月 ■ 日から 6年間*）

SOC (MedDRA/J Ver. 9.0)	累積報告例数
心臓障害	7
傷害, 中毒及び処置合併症	3
神経系障害	1
妊娠, 産褥及び周産期の状態	1
精神障害	8
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	1
計*	21

*：複数の有害事象が重複して報告されている症例あり

(3) 重篤な有害事象

2000年8月■日（国際誕生日）から20■年■月■日までの6年間に Johnson & Johnson の安全性部門（Benefit Risk Management）が登録した市販後自発報告における器官別大分類の一覧表（MedDRA/J Ver.9.1）を、表 2.5.5-9 に示す。なお、器官分類には MedDRA/J Ver. 9.1 の SOC（pSOC）を用いた。

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 2006 年 7 月 31 日まで)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
血液及びリンパ系障害	貧血	2
	再生不良性貧血	1
	血液障害	1
	好酸球増加症	4
	顆粒球減少症	1
	特発性血小板減少性紫斑病	3
	鉄欠乏性貧血	1
	白血球増加症	1
	白血球減少症	21
	リンパ節症	1
	リンパ球減少症	1
	好中球減少症	7
	汎血球減少症	3
	血小板障害	1
	赤血球異常	1
	血小板減少症	10
	血小板減少性紫斑病	4
	白血球障害	1
心臓障害	狭心症	2
	不整脈	8
	上室性不整脈	1
	心房細動	1
	心房頻脈	1
	第二度房室ブロック	1
	徐脈	3
	左脚ブロック	1
	心停止	7
	心障害	2
	心不全	2
	心粗動	2
	心拡大	1
	心筋症	2
	心血管障害	1
	伝導障害	1
	うっ血性心筋症	1
	チアノーゼ	7
	心筋梗塞	2
	心筋炎	2
	心筋心膜炎	1
	動悸	16
	心膜炎	1
	洞房ブロック	1
	洞性不整脈	1
	洞性頻脈	1
	上室性期外収縮	2
	上室性頻脈	1
	頻脈	21
	トルサード ド ポアン	1

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 2006 年 7 月 31 日まで) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
心臓障害	心室性不整脈	1
	心室性期外収縮	4
	心室細動	1
	心室肥大	2
	心室性頻脈	4
先天性、家族性及び遺伝性障害	脳血管動静脈奇形	1
	眼欠損症	1
	色盲	1
	先天性性器奇形	1
	ジルバール症候群	1
	トゥレット病	4
	心室中隔欠損症	1
耳及び迷路障害	難聴	1
	感音性難聴	1
	耳不快感	1
	内耳障害	1
	乗物酔い	1
	回転性めまい	5
内分泌障害	自己免疫性甲状腺炎	3
	思春期遅発症	1
	高プロラクチン血症	2
	甲状腺機能亢進症	2
	甲状腺機能低下症	4
眼障害	調節障害	2
	閉塞隅角緑内障	1
	眼精疲労	1
	失明	3
	一過性失明	2
	複視	5
	眼の障害	1
	眼運動障害	1
	眼痛	3
	眼そう痒症	1
	眼瞼機能障害	1
	注視麻痺	2
	緑内障	6
	緑内障性視神経乳頭萎縮	1
	黄斑円孔	1
	縮瞳	2
	散瞳	5
	黄疸眼	1
	眼球回転運動	1
	乳頭出血	1
	視神経乳頭辺縁不鮮明	1
	虚血性視神経症	1
	視神経障害	1
	視神経乳頭浮腫	1
	羞明	1
	網膜剥離	1

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 日 から 6年間*) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
眼障害	網膜症	1
	強膜変色	1
	斜視	2
	霧視	13
	視覚障害	6
胃腸障害	腹部不快感	3
	腹痛	15
	下腹部痛	1
	上腹部痛	15
	呼気臭	1
	盲腸炎	1
	便秘	3
	クローン病	2
	下痢	7
	口内乾燥	4
	十二指腸潰瘍	1
	消化不良	2
	嚥下障害	1
	胃障害	2
	胃炎	1
	消化管運動障害	1
	胃腸管閉塞	1
	胃食道逆流性疾患	3
	胃食道炎	1
	舌痛	1
	吐血	1
	血便排泄	3
	口の感覚鈍麻	1
	胃排出不全	1
	腸管閉塞	3
	機械的イレウス	1
	悪心	17
	口腔浮腫	1
	食道炎	1
	膵炎	2
	急性膵炎	2
	後腹膜出血	1
	流涎過多	1
	胃不快感	2
	口内炎	1
	舌腫脹	3
	腸の軸捻転	1
	嘔吐	30
	噴出性嘔吐	1
全身障害及び投与局所様態	有害事象	2
	アルコール相互作用	1
	無力症	4
	胸部不快感	3
	胸痛	31

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 6年間*) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
全身障害及び投与局所様態	悪寒	1
	状態悪化	9
	死亡	5
	発育遅延	1
	溺死	1
	薬効欠如	11
	薬物相互作用	15
	薬剤離脱症候群	4
	疲労	9
	異常感	4
	熱感	2
	歩行障害	1
	全身健康状態低下	1
	異常高熱	1
	インフルエンザ様疾患	1
	易刺激性	7
	局所腫脹	1
	倦怠感	4
	医薬品副作用なし	5
	副作用なし	1
	末梢性浮腫	4
	疼痛	2
	末梢冷感	1
	医薬品の苦情	2
	疲はい	1
	発熱	14
	心突然死	1
	突然死	2
	治療効果減弱	5
	予想外の治療反応	2
	口渇	1
	潰瘍	1
	潰瘍性出血	1
	評価不能の事象	1
肝胆道系障害	急性肝不全	1
	自己免疫性肝炎	1
	急性胆嚢炎	1
	胆石症	1
	肝硬変	1
	肝病変	1
	肝炎	6
	肝脾腫大	1
	黄疸	4
	肝障害	1
免疫系障害	アナフィラキシー反応	3
	過敏症	3
	免疫不全症	1
	医薬品賦形剤に対する反応	1
	血清病	3

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 2006 年 7 月 31 日まで) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
感染症及び寄生虫症	膿瘍	1
	急性副鼻腔炎	1
	虫垂炎	1
	真菌感染	1
	ウイルス性胃腸炎	1
	胃腸感染	1
	C型肝炎	1
	ヘルペス眼感染	1
	感染	2
	伝染性単核症	2
	インフルエンザ	1
	腎感染	1
	鼻咽頭炎	2
	中耳炎	1
	慢性中耳炎	1
	咽頭炎	1
	肺炎	1
	気道感染	1
	副鼻腔炎	3
	腸球菌性尿路感染	1
	ウイルス感染	4
傷害、中毒及び処置合併症	子供の偶発的薬剤摂取	1
	偶発的暴露	4
	偶発的過量投与	3
	アルコール中毒	1
	脳ヘルニア	1
	凍瘡	1
	脳振盪	2
	挫傷	1
	薬剤誤投与	3
	調剤過誤	1
	妊娠時の薬物暴露	3
	薬物毒性	1
	転倒	4
	足骨折	1
	異物による損傷	1
	頭部損傷	1
	誤った用量の投与	1
	損傷	2
	企図的薬剤誤用	3
	企図的過量投与	3
	関節脱臼	1
	関節損傷	1
	下肢骨折	1
	投薬過誤	1
	企図的多剤過量投与	1
	過量投与	26
	眼窩周囲血腫	1
	交通事故	4

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 6年間* (2006 年 7 月 31 日) (続き))

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
傷害, 中毒及び処置合併症	引っかけ傷	1
	自傷	4
	頭蓋骨骨折	1
	治療薬毒性	1
	治療非遵守	1
	薬剤使用過程における誤った技法	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ	1
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5
	抗核抗体陽性	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4
	血中アルカリホスファターゼ増加	1
	血中ビリルビン増加	7
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10
	血中クレアチニン増加	1
	血中ブドウ糖	1
	血中ブドウ糖増加	1
	血中インスリン減少	1
	血中乳酸脱水素酵素増加	2
	血中カリウム減少	1
	血圧上昇	8
	血中トリグリセリド増加	1
	血中尿酸増加	1
	尿中血陽性	1
	正常値を下回る身長	1
	体温上昇	1
	心雑音	1
	心拍出量低下	1
	薬物濃度増加	1
	薬物スクリーニング陽性	1
	心電図異常	1
	心電図QRS群短縮	1
	心電図QT延長	6
	心電図ST部分下降	1
	心電図ST部分上昇	1
	脳波異常	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
	ヘモグロビン減少	1
	心拍数減少	1
	心拍数増加	20
	心拍数不整	2
	肝酵素上昇	5
	眼圧上昇	4
	肝機能検査異常	12
	薬剤残留	1
	巨核球減少	1
	尿中メタネフリン増加	1
	単核細胞症異染性試験陽性	1
	筋酵素上昇	1

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 日 から 6年間*) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
臨床検査	好中球数減少	3
	血小板数減少	4
	血小板数増加	2
	尿中蛋白陽性	2
	赤血球数減少	1
	血沈亢進	1
	サイロキシン減少	1
	トランスアミナーゼ上昇	4
	肝超音波検査異常	1
	正常値を下回る体重	1
	体重減少	41
	体重増加	5
	白血球数異常	1
	白血球数減少	8
	白血球数増加	3
代謝及び栄養障害	食欲不振	33
	食欲障害	1
	食欲減退	18
	脱水	1
	糖尿病	3
	インスリン依存性糖尿病	1
	高血糖	2
	高カリウム血症	1
	低血糖症	4
	食欲亢進	3
	鉄欠乏	1
	異食症	1
	多飲症	1
	体重増加不良	9
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	5
	関節炎	2
	背部障害	1
	背部痛	2
	骨発育異常	1
	成長遅延	19
	関節腫脹	1
	若年性関節炎	1
	筋拘縮	1
	筋痙縮	1
	筋攣縮	7
	筋力低下	1
	筋骨格硬直	1
	筋痛	3
	筋炎	1
	頸部痛	2
	骨端症	1
	骨壊死	1
	骨減少症	1
	四肢痛	6

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 6年間* (続き))

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
筋骨格系及び結合組織障害	顎痛	1
	姿勢異常	1
	側弯症	1
	全身性エリテマトーデス	1
	斜頸	1
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	急性骨髄性白血病	1
	良性新生物	1
	脳新生物	1
	神経節腫	1
	血管芽腫	1
	リンパ腫	1
	腹膜新生物	1
	偽リンパ腫	1
	直腸癌	1
	精巣癌	1
神経系障害	健忘	6
	失語症	1
	前兆	1
	平衡障害	1
	脳損傷	1
	脳浮腫	1
	頸動脈閉塞	1
	小脳梗塞	1
	大脳動脈閉塞	2
	大脳動脈狭窄	1
	大脳萎縮	1
	脳嚢胞	1
	脳血腫	1
	脳出血	1
	脳梗塞	3
	脳血管発作	6
	脳血管障害	1
	脳血管攣縮	1
	舞踏病	2
	舞踏病アテトーゼ	1
	認知障害	2
	昏睡	2
	複合性局所疼痛症候群	1
	痙攣	41
	協調運動異常	3
	意識レベルの低下	8
	注意力障害	4
	浮動性めまい	14
	よだれ	1
	構語障害	5
	ジスキネジー	10
	ジストニー	11
	脳炎	1
	てんかん	5

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 2006 年 7 月 31 日まで) (6年間*) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
神経系障害	錐体外路障害	3
	大発作痙攣	11
	頭蓋内出血	1
	頭痛	48
	不全片麻痺	1
	過眠症	4
	感覚鈍麻	7
	低血糖昏睡	1
	筋緊張低下	1
	思考散乱	1
	頭蓋内動脈瘤	1
	頭蓋内静脈洞血栓症	1
	嗜眠	4
	意識消失	7
	記憶障害	3
	片頭痛	4
	運動障害	2
	筋痙直	1
	向精神薬悪性症候群	1
	眼振	2
	視神経炎	1
	錯感覚	5
	麻痺	1
	部分発作	2
	小発作てんかん	8
	失神寸前の状態	1
	精神運動亢進	11
	逆行性健忘	1
	鎮静	4
	感覚障害	1
	傾眠	13
	会話障害	5
	てんかん重積状態	1
	昏迷	2
	くも膜下出血	1
	突発的睡眠	1
	失神	15
	遅発性ジスキネジー	3
	一過性脳虚血発作	2
	振戦	14
	刺激無反応	1
	視野欠損	1
妊娠、産褥及び周産期の状態	自然流産	2
	子宮内胎児死亡	1
精神障害	異常行動	18
	異常な夢	2
	感情不安定	2
	攻撃性	53
	激越	30

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 6年間*) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
精神障害	アルコール症	2
	怒り	11
	不安	19
	無感情	4
	注意欠陥多動性障害	5
	自閉症スペクトラム障害	1
	双極性障害	4
	歯ぎしり	4
	神経性過食症	1
	小児精神病	2
	自殺既遂	9
	錯乱状態	16
	転換性障害	1
	泣き	8
	既視感	1
	譫妄	5
	妄想	7
	抑うつ気分	6
	うつ病	34
	希死念慮を有するうつ病	1
	脱抑制	2
	失見当識	3
	社会的行為障害	3
	摂食障害	4
	情動障害	1
	多幸気分	2
	表出性言語障害	1
	恐怖	2
	観念奔逸	1
	全般性不安障害	1
	誇大的態度	1
	幻覚	40
	幻聴	16
	幻視	16
	混合性幻覚	5
	殺人念慮	8
	敵意	1
	軽躁	2
	不相応な情動	1
	初期不眠症	2
	不眠症	35
	故意の自傷行為	3
	リビドー減退	1
	リビドー亢進	1
	気力低下	2
	言葉もれ	3
	躁病	5
	精神状態変化	1
	中期不眠症	1

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 6 年間* (続き))

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
精神障害	気分変動	4
	気分動揺	4
	病的思考	3
	神経過敏	7
	悪夢	4
	強迫性障害	3
	パニック発作	1
	パニック反応	1
	妄想症	9
	性嗜好異常	1
	被害妄想	1
	人格変化	6
	人格障害	1
	恐怖症	1
	精神運動制止遅滞	1
	精神病性障害	26
	身体疾患による精神病性障害	1
	落ち着きのなさ	8
	自傷行動	4
	自傷念慮	1
	睡眠障害	5
	睡眠驚愕	1
	睡眠時遊行症	2
	社会逃避行動	3
	昏眠	1
	凝視	1
	ストレス	1
	自殺念慮	36
	自殺企図	27
	緊張	1
	思考異常	3
	チック	22
	一過性精神病	1
	抜毛癖	1
腎及び尿路障害	膀胱障害	1
	膀胱痙攣	1
	着色尿	1
	排尿困難	1
	遺尿	1
	血尿	4
	失禁	1
	腎結石症	3
	多尿	1
	腎障害	1
	腎不全	1
	急性腎不全	1
	尿失禁	3
	尿閉	1
生殖系及び乳房障害	乳房萎縮	1

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 1 日から 2006 年 7 月 31 日まで) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
生殖系及び乳房障害	乳房分泌	1
	勃起不全	3
	勃起増強	1
	女性化乳房	2
	不正子宮出血	1
	骨盤痛	1
	陰茎縮小	1
	持続勃起症	6
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	無呼吸	1
	誤嚥	1
	咳嗽	2
	呼吸困難	10
	労作性呼吸困難	1
	鼻出血	3
	咯血	1
	過換気	2
	鼻部不快感	1
	咽頭浮腫	1
	咽喉頭疼痛	2
	胸水	1
	嚥下性肺炎	1
	肺水腫	2
	呼吸停止	4
	呼吸不全	1
	睡眠時無呼吸症候群	1
	咽喉絞扼感	1
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	2
	円形脱毛症	1
	冷汗	3
	剥脱性皮膚炎	1
	ヘノッホ・シェンライン紫斑病	2
	多汗症	9
	挫傷発生の増加傾向	1
	点状出血	1
	光線過敏性反応	3
	そう痒症	2
	全身性そう痒症	2
	紫斑	1
	発疹	7
	紅斑性皮疹	2
	皮膚変色	1
	皮膚の炎症	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1
	蕁麻疹	5
社会環境	薬物乱用者	11
	物質乱用	1
外科及び内科処置	虫垂切除	2
	入院	3
	適応外使用	6

表 2.5.5-9. 市販後自発報告された重篤な有害事象の器官別大分類別の一覧表
(2000 年 8 月 日 から 6年間*) (続き)

pSOC (MedDRA/J Ver. 9.1)	有害事象名 (MedDRA/J PT Ver. 9.1)	件数
外科及び内科処置	患者拘束	1
	処方薬過量投与	6
	体重管理	1
血管障害	大動脈瘤	1
	循環虚脱	2
	潮紅	1
	血腫	3
	出血	1
	ほてり	1
	高血圧	25
	低血圧	2
	悪性高血圧	1
	起立性低血圧	1
	蒼白	3
	末梢性虚血	1
	レイノー現象	6
	ショック	1
	鎖骨下静脈血栓症	1
	表在性血栓性静脈炎	1
	血栓症	1
	血管炎	1
	血管収縮	1

参考文献

- 1) AD/HD の診断・治療研究会. 上林 靖子, 齊藤 万比古, 北 道子 編. 注意欠陥/多動性障害－AD/HD－の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2003 年 8 月.
- 2) Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*. Jan. 2003; 111(1): 97-109.
- 3) Debooy VD, Seshia MMK, Tenenbein M, Casiro OG. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy: Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child*. 1993;147(10):1062-5.
- 4) Lundquest DE, Young WK, Edland JF. Maternal death associated with intravenous methylphenidate (Ritalin®) and pentazocine (Talwin®) abuse. *J Forensic Sci*. 1987;32(3):798-801.
- 5) Massello III W, Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin®). *J Forensic Sci*. 1999;44(1):220-1.
- 6) Ciccone PE. Attempted abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul. 2002; 41(7): 756.
- 7) Jaffe SL. Failed attempts at intranasal abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan. 2002; 41(1): 5.
- 8) 主任研究者 大西 鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 (H13-医薬-027)」平成 13 年度研究報告書. 平成 14 年 4 月.
- 9) AD/HD の診断・治療指針に関する研究会. 齊藤 万比古, 渡部 京太 編. 改訂版 注意欠陥/多動性障害－AD/HD－の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2006 年 10 月.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、既承認治療薬がない本邦の AD/HD 患者において、投与に伴うリスクを大きく上回るベネフィットをもたらす薬剤であると判断される。以下に、本剤の投与によるベネフィットとリスクをまとめる。

(1) ベネフィット

AD/HD 患者、特に主たる患者層である小児の患者において、MPH 製剤による AD/HD 症状のコントロールは欧米では既に確立した治療法であり、国内で実施したプラセボを対照とした二重盲検比較試験（JNS001-JPN-03 試験）で、本剤 18 mg～54 mg を 1 日朝 1 回投与することにより、AD/HD 症状がプラセボに比し有意に改善され、忍容性も良好であることが立証されている。また、国内外の長期投与試験（JNS001-JPN-04 試験、C-■■■-012 試験）において、長期間の投与においても AD/HD 改善効果は減弱せず、忍容性も短期間の試験と同様に良好であることが確認されている。本剤の承認により、世界的に標準治療薬として長年使用されている MPH 製剤が既承認治療薬として提供されることは、薬物療法が必要な AD/HD 患児にとって最大のベネフィットである。

現在、国内で適応外使用されている MPH 製剤（リタリン[®]）は薬効の消失が早く、十分な治療効果を維持するためには、朝登校前に服薬した後、学校で昼前後に再度服薬する必要があるが、服薬に伴う心理的な影響や精神的な負担、コンプライアンス、持参薬剤の紛失などが問題視されてきた。これらの問題は海外においても同様であり、そのため海外では中時間作用型や長時間作用型の MPH 製剤の開発が進められてきた。本剤は、1 日朝 1 回服薬で速やかに効果が発現し、その後 12 時間まで効果が持続するよう設計された放出制御型の徐放錠であり、服薬後 1.5 時間から 12 時間までの安定した効果は海外臨床試験（C-A*-025 試験、C-■■■-003 試験）において実証されている。長時間作用型の本剤の国内導入に対して、国内臨床試験に参加した医師らは、「印象であるが、治験で投与した患者では朝 1 回の服薬で夕方まで効果が持続していた。薬の作用時間が長いため、学校から帰宅後の宿題、習い事への取り組みがスムーズであり、激しかった兄弟げんかも減り落ち着いて過ごす時間が増えていた。」と報告している¹⁾。また、「多動が激しく MPH 製剤による治療が必要あったが、何の薬を飲んでいいのかと事情がわからない他児に言われるのがとても苦痛で、学校の休み時間にリタリン[®]を服用することを非常に嫌がった」患児が、本剤の治験に参加してしばらく後に「僕この薬のむと大丈夫。朝だけだし、学校で前みたいに友達に言われたいし、嫌じゃないよ」との発言が聞かれ、朝 1 回投与の重要性を改めて感じさせられたとも報告している¹⁾。このような報告は、臨床試験を実施してきた中で、決して珍しい報告ではなく、1 日 1 回製剤である本剤の特長に基づいたベネフィットである。長時間作用型の本剤は、患児本人だけでなく、患児を支援する立場にある教師や親に対しても、服薬の監視が不要となる等、心理的、物理的負担の軽減を可能とする。

更に AD/HD は、不注意、多動性・衝動性を特徴とする問題行動だけでなく、学業不振、自尊心の喪失、仲間関係での問題、いじめ、複雑化する親子関係など、様々な二次的問題を有することが多い。これらの問題は、本剤の投与により AD/HD に伴う問題行動を軽減することで、患者の自尊心の回復や、落ち着いて授業が受けられなかった患児が授業を受けられるようになり学業成績が向上する、同級生との協調行動が可能になること等、二次的な問題を解決に導く手助けが可能である。患児だけでなく家族等の支援者を含めた QOL の改善は、本剤投与による AD/HD 症状の改善効果が副次的にもたらすベネフィットである。

また、本剤が AD/HD に対する承認を受けた治療薬として医療の場に供されることにより、今まで医師の経験に依存していた用法・用量、安全な使用に関する情報が、適切に医師、医療機関、患者やその家族に提供されるようになる。これらのことがもたらすであろうメリットは、とても重要なものであると判断する。

(2) リスク

AD/HD 患者に対する MPH 製剤の安全性プロファイルは、1975 年に米国において初めて適応を取得して以来、豊富な臨床試験成績等のエビデンスと長年の使用経験に基づき、既に確立されて

いると判断できる。本邦においても適応症は異なるものの、MPH 製剤は 1958 年の承認以来、長期にわたって使用されており、AD/HD に対する使用経験も多く、忍容性の高い製剤であると考えられる。徐放錠である本剤は、海外臨床試験の成績から、MPH 製剤（Ritalin[®]）と同様の安全性プロファイルであることが確認されており、海外においては PSUR や市販後の自発報告などの安全性データベースも充実している。

国内での AD/HD 患児を対象とした臨床試験の成績から、本剤の安全性プロファイルは海外臨床試験の成績と同様であると考えられ、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図パラメータや臨床検査値に与える影響は、ほとんどの患児において臨床上問題となるものではなかった。

国内において注意すべき副作用は、海外と同様、食欲の低下に関する問題（食欲不振、食欲減退）とそれに伴うと考えられる体重減少や成長の抑制に関する問題、睡眠に関する問題（初期不眠症、不眠症など）、チックなどと考えられた。成長の抑制として、身長増加に対する影響は、国内外での臨床試験において臨床上問題として取り上げられたものはなかったが、体重の増加に及ぼす影響については、可能性が示唆された。成長の抑制については、国内 AD/HD 患児に MPH 製剤を長期間投与した際の臨床報告がなく、国内長期投与試験における症例数も海外に比べて少ないことから、今後の検討が必要であろう。

成長の抑制、食欲の低下に関する問題（食欲不振、食欲減退）、睡眠に関する問題（初期不眠症、不眠症や睡眠障害など）等のリスクに関して、有害作用を予防・軽減し安全に投与するための方策等については、2.5.5 項 安全性の概括評価に記載したとおりである。

また、MPH 製剤使用時において一般的に懸念されるリスクとして、乱用及び依存性の問題が挙げられる。本剤は、AD/HD 患者専用の徐放錠であり、小児期における AD/HD 患者自身の乱用等の問題は、その報告も少なくリスクとしては高くはないと判断される。それに加えて、本剤はその特殊な製剤の組成、徐放システムを応用した製剤であるから、乱用目的での使用に不向きな薬剤であるとともに、1 日 1 回投与のため薬剤の処方錠数が少なくなることで、本剤を不当に入手する機会を軽減させることが可能である。これらのことから、本剤は一般的な MPH 製剤に比べて、乱用のリスクを軽減できる製剤であると考えられる。

(3) 結論

本剤は、国内の AD/HD 患児に対して、18 mg、27 mg、36 mg、45 mg 又は 54 mg を 1 日 1 回朝投与することで、AD/HD の特徴である不注意、多動性—衝動性に関連した問題行動のいずれに対しても有効であることが検証された治療薬である。投与が長期にわたる場合においても、AD/HD 症状の改善効果は減弱することなく、投与中の忍容性も良好である。

また、国内外の臨床試験を通して、国内患児における安全性プロファイルは、海外の患児におけるプロファイルと類似していると考えられたことから、海外での安全性データベースを有効に活用し、適切な診断を受けた患者に対して適切に使用することで、より安全性の高い管理が可能である。

以上のことから、本剤は、国内の小児期 AD/HD 患者にとって、投与に伴うリスクを大きく上回るベネフィットをもたらす薬剤であると判断する。

参考文献

- 1) 酒井 文子, 今井 淳子, 原田 謙. 注意欠陥/多動性障害に対する methylphenidate 徐放錠. 臨床精神薬理. 2006;9(1):35-40.

2.5.7 参考文献

(1) 「2.5.1 製品開発の根拠」における参考文献

- 1) Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. Jan. 2000; 9(1): 77-97.
- 2) Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. Mayo Clin Proc. Jul. 2000; 75(7): 711-21.
- 3) 山崎 晃資, 牛島 定信, 栗田 広, 青木 省三. 編著. 6. 注意欠陥/多動性障害. 現代 児童青年精神医学. 第1版. 永井書店; 平成16年. p 156-70.
- 4) AD/HDの診断・治療研究会. 上林 靖子, 齊藤 万比古, 北 道子 編. 注意欠陥/多動性障害－AD/HD－の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2003年8月.
- 5) 特別支援教育の在り方に関する調査研究協力者会議. 今後の特別支援教育の在り方について(最終報告). 2003年3月28日答申.
- 6) 田中 康雄. ライフサイクルを視野に入れた ADHD(注意欠陥多動性障害)治療の展開. 臨床精神薬理. 2005; 8(6): 863-70.
- 7) Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1990; 29(4): 546-57.
- 8) The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. Dec. 1999; 56(12): 1073-86.
- 9) 齊藤 万比古, 原田 謙. 反抗挑戦性障害. 精神科治療学. 1999; 14(2): 153-9.
- 10) 原田 謙. AD/HDと反抗挑戦性障害・行為障害. 精神科治療学. 2002; 17(2): 171-8.
- 11) Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al.; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Feb. 2002; 41(2 Suppl): 26S-49S.
- 12) 主任研究者 大西 鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H13-医薬-027)」平成13年度研究報告書. 平成14年4月.
- 13) 山下 裕史朗, 穴井 千鶴, 向笠 章子, 杉本 亜実, 大重 敬子, 大矢 崇志, et al. ADHDをもつ子どもへの夏期治療プログラム: 日本での試み. 第94回日本小児精神神経学会; 2005年10月14日・15日; 名古屋市公会堂.
- 14) 吉村 玲児. 海外でのADHDの薬物療法. 臨床精神薬理. 2005; 8(6): 885-90.
- 15) National Institutes of Health Consensus Statement. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Nov. 1998; 16(2).
- 16) American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics. Oct. 2001; 108(4): 1033-44.
- 17) National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance No.13: Guidance on the Use of Methylphenidate (Ritalin, Equasym) for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in childhood. Oct. 2000.
- 18) Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Overmeyer S, Mobius HJ, et al. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry. 1998; 7(4): 184-200.
- 19) Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Oct. 1997; 36(10 Suppl): 85S-121S.

- 20) 主任研究者 上林 靖子. 厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費」(11指-6)「注意欠陥/多動性障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成 11~13 年度研究報告書. 平成 14 年 3 月.
- 21) Wolraich ML., Wimbelsman CJ., Brown TE., Evans SW., Gotlieb EM., Knight JR., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. Jun. 2005; 115(6): 1734-46.
- 22) Toone B. Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr. 2004; 75: 523-5.
- 23) Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*. Feb. 1979; 36(2): 212-7.
- 24) Klein RG, Landa B, Mattes JA, Klein DF. Methylphenidate and growth in hyperactive children. A controlled withdrawal study. *Arch Gen Psychiatry*. Dec. 1988; 45(12): 1127-30.
- 25) Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child*. Aug. 2005; 90: 801-6.
- 26) Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nov. 1996; 35(11): 1460-9.
- 27) MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. Apr. 2004; 113(4): 762-9.
- 28) Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*. Jan. 2003; 111(1): 97-109.
- 29) Debooy VD, Seshia MMK, Tenenbein M, Casiro OG. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy: Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child*. 1993;147(10):1062-5.
- 30) Lundquest DE, Young WK, Edland JF. Maternal death associated with intravenous methylphenidate (Ritalin[®]) and pentazocine (Talwin[®]) abuse. *J Forensic Sci*. 1987;32(3):798-801.
- 31) Massello III W, Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin[®]). *J Forensic Sci*. 1999;44(1):220-1.
- 32) Ciccone PE. Attempted abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul. 2002; 41(7): 756.
- 33) Jaffe SL. Failed attempts at intranasal abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan. 2002; 41(1): 5.
- 34) Meier R, Gross F, Tripod J. Ritalin, eine neuartige synthetische verbindung mit spezifischer zentralerregender wirkungskomponente. *Klin Wochenschr*. 1954;32:445-50.
- 35) Taylor JR, Jentsch JD. Stimulant effects on striatal and cortical dopamine systems involved in reward-related behavior and impulsivity. In Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX, editors. *Stimulant drugs and ADHD: basic and clinical neuroscience*. New York; Oxford University Press. 2000. 104-33
- 36) AD/HD の診断・治療指針に関する研究会. 齊藤 万比古, 渡部 京太 編. 改訂版 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2006 年 10 月.

(2) 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」における参考文献

- 1) Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Bioequivalence Studies, Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, October 1997.

(3) 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」における参考文献

- 1) Satoh T, Hosokawa M. The mammalian carboxylesterases: from molecules to functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:257-88.
- 2) Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, Davis WI, Kedishvili NY, Zou Q, et al. Methylphenidate is stereoselectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(2):469-76.
- 3) Hosokawa M, Endo T, Fujisawa M, Hara S, Iwata N, Sato Y, et al. Interindividual variation in carboxylesterase levels in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1995;23(10):1022-7.
- 4) DeVane CL, Markowitz JS, Carson SW, Boulton DW, Gill HS, Nahas Z, et al. Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate in CYP2D6 extensive and poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(3):347-9.
- 5) Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983 Aug;226(2):382-6.

(4) 「2.5.4 有効性の概括評価」における参考文献

- 1) AD/HD の診断・治療研究会. 上林 靖子, 齊藤 万比古, 北 道子 編. 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2003 年 8 月.

(5) 「2.5.5 安全性の概括評価」における参考文献

- 1) AD/HD の診断・治療研究会. 上林 靖子, 齊藤 万比古, 北 道子 編. 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2003 年 8 月.
- 2) Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*. Jan. 2003; 111(1): 97-109.
- 3) Debooy VD, Seshia MMK, Tenenbein M, Casiro OG. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy: Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child*. 1993;147(10):1062-5.
- 4) Lundquest DE, Young WK, Edland JF. Maternal death associated with intravenous methylphenidate (Ritalin[®]) and pentazocine (Talwin[®]) abuse. *J Forensic Sci*. 1987;32(3):798-801.
- 5) Massello III W, Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin[®]). *J Forensic Sci*. 1999;44(1):220-1.
- 6) Ciccone PE. Attempted abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul. 2002; 41(7): 756.
- 7) Jaffe SL. Failed attempts at intranasal abuse of Concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan. 2002; 41(1): 5.
- 8) 主任研究者 大西 鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 (H13-医薬-027)」平成 13 年度研究報告書. 平成 14 年 4 月.
- 9) AD/HD の診断・治療指針に関する研究会. 齊藤 万比古, 渡部 京太 編. 改訂版 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 株式会社じほう; 2006 年 10 月.

(6) 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」における参考文献

- 1) 酒井 文子, 今井 淳子, 原田 謙. 注意欠陥/多動性障害に対する methylphenidate 徐放薬. *臨床精神薬理*. 2006;9(1):35-40.