

## 審議結果報告書

平成 21 年 2 月 13 日  
医薬食品局審査管理課

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

[ 一 般 名 ] アトモキセチン塩酸塩

[ 申 請 者 ] 日本イーライリリー株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 19 年 6 月 27 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 21 年 1 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

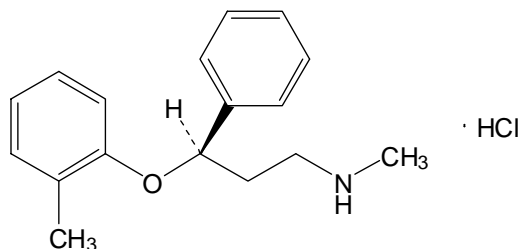
## 審査報告書

平成 21 年 1 月 14 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] ストラテラカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 25 mg  
[一般名] アトモキセチン塩酸塩  
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 27 日  
[剤型・含量] 1 カプセル中にアトモキセチン塩酸塩 5.71、11.43 又は 28.57 mg (アトモキセチンとして 5、10 又は 25 mg) を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式 :  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

分子量 : 291.82

化学名 :

(日本名) (3R)-N-メチル-3-(2-メチルフェノキシ)-3-フェニルプロパン-1-アミン 一塩酸塩

(英名) (3R)-N-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride

[特記事項] 迅速処理 (平成 20 年 6 月 30 日付薬食審査発第 0630003 号 厚生労働省  
医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第三部

## 審査結果

平成 21 年 1 月 14 日

[ 販 売 名 ]                    ストラテラカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 25 mg  
[ 一 般 名 ]                    アトモキセチン塩酸塩  
[ 申 請 者 名 ]                日本イーライリリー株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ]            平成 19 年 6 月 27 日  
[ 審 査 結 果 ]

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

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

[ 効 能 ・ 効 果 ]                小児期における注意欠陥 / 多動性障害 (AD/HD)  
[ 用 法 ・ 用 量 ]                通常、小児にはアトモキセチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2 ~ 1.8 mg/kg で維持する。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

## 審査報告(1)

平成 20 年 11 月 25 日作成

### ・申請品目

[販売名]	ストラテラカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
[一般名]	アトモキシチン塩酸塩
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 27 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にアトモキシチン塩酸塩 5.71、11.43 又は 28.57 mg (アトモキシチンとして 5、10 又は 25 mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	注意欠陥/多動性障害
[申請時用法・用量]	通常、1 日用量としてアトモキシチン 0.5 mg/kg (体重) を 1 日 2 回に分けて経口投与により開始する。原則として 1 週ごとに増量し、1 日用量 1.2 mg/kg (体重) から 1.8 mg/kg (体重) までの間で維持用量を定める。1 日用量 1.2 mg/kg (体重) で効果不十分な場合は、以後経過を観察しながら 1 日用量 1.8 mg/kg (体重) まで増量する。なお、1 日用量は 1.8 mg/kg (体重) 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

### ・提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

注意欠陥/多動性障害(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder <AD/HD>)は、小児期に発症し、注意を持続させることの困難、過剰な運動、衝動を抑制する能力の欠如を呈する精神疾患であり、その治療は、親(保護者)へのガイダンス、学校との連携、患児本人との面接及び薬物療法を組み合わせで行われている。

薬物療法の中では、中枢神経刺激薬(塩酸メチルフェニデート(MPH)及びデキストロアンフェタミン等)が多く使用されており、本邦では MPH の徐放性製剤(コンサータ<sup>®</sup>錠)が小児期における AD/HD に対する効能・効果を取得している。しかしながら、MPH には、その薬理学的特性から薬物乱用や薬物依存の可能性があること、運動性チック等の併存障害を有する患者は禁忌となっていること等の点でさらに改善が必要と考えられている(齋藤万比古, 渡部京太編集, 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, じほう, 129-137, 2006)。

アトモキシチン塩酸塩(本薬)は、イーライリリー・アンド・カンパニーで合成された選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、開発当初はうつ病を対象として臨床開発が行われたが、有効性が認められなかったため開発は中止されている。その後、本薬のノルアドレナリン再取り込み阻害作用が AD/HD に対し効果を示すと期待されたことから、19■■年■■月より海外において AD/HD を対象とした臨床開発が開始され、2002 年 11 月に米国で承認されて以来、2008 年 9 月現在、小児及び青年期の AD/HD に対し 78 の国又は地域で承認されており、一部の国では成人の AD/HD に対しても承認されている。

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

## 2. 品質に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

#### (1) 原薬

原薬であるアトモキセチン塩酸塩は白色の粉末又は塊であり、一般特性として性状、溶解性、pH、融点・熱分析、紫外吸収 (UV) スペクトル、比旋光度、解離定数 (pKa)、結晶多形、吸湿性及び分配係数が検討されている。本薬は吸湿性を示さず、2 種類の結晶形 ( 形及び 形 ) が認められているが、実生産工程で使用される結晶化溶媒の 溶媒系では、熱力学的により安定な 形結晶 ( していない単一の結晶 ) が常に生成される。なお、 形結晶については、本薬を 又は 溶媒から 結晶化したときに生成されるが、 により識別が可能であることが確認されている。

原薬の製造工程は、 [化合物 ] 及び [化合物 ] を出発物質とし、第一工程 ( [化合物 ] を経て、 [化合物 ] の )、第二工程 ( )、第三工程 ( ) からなり、第 工程及び第 工程に 及び 工程が設定されている。第 工程及び第 工程が重要工程とされ、化合物 が重要中間体として管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は元素分析、UV スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル・ラマンスペクトル、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )、質量スペクトル、異性体及び X 線結晶構造解析について確認されており、原薬が R-エナンチオマーであることが確認されている。不純物として、原薬の類縁物質及び残留溶媒について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR スペクトル、液体クロマトグラフィー <HPLC> 保持時間、定性反応)、純度試験 (重金属、類縁物質 1 <HPLC>、類縁物質 2 (異性体) <HPLC>)、乾燥減量、強熱残分及び含量 (HPLC) が設定されている。 ( )、 ( )、 ( )、 ( )、 ( ) 及び ( ) については検討されたが、規格は設定されていない。類縁物質については、類縁物質 1 において類縁物質 A \* ( )、その他の個々の類縁物質及び異性体以外の類縁物質の合計量について規格値が設定されており、異性体の混在量について規制するために類縁物質 2 において類縁物質 B \* ( )、類縁物質 C \* ( ) 及び類縁物質 D \* ( ) について規格値が設定されている。なお、類縁物質 A \* ( ) 及び類縁物質 B \* ( ) については、これら類縁物質の含有量が高い原薬を用いて安全性試験が実施されている (「3. 非臨床に関する資料 ( ) 毒性試験成績の概要」の項参照)。なお、審査の過程において、含量規格値が % ~ % から % ~ % に変更されている。

原薬の安定性試験は、パイロットスケールで製造された原薬 3 ロットについて、低密度ポリエチレン袋又は直鎖状低密度ポリエチレン袋を一次包装、アルミラミネート袋を二次包装として、長期

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

保存試験（ $\blacksquare$  /  $\blacksquare$  % RH/暗所、 $\blacksquare$ ヶ月）、加速試験（40 /75 % RH/暗所、6ヶ月）が実施された。また、苛酷試験（光＜ガラス容器、総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m<sup>2</sup>以上＞）が実施された。長期保存試験及び加速試験では、性状（外観）、純度試験（個々の類縁物質及び異性体以外の類縁物質の合計量＜HPLC＞、類縁物質 B \*  $\blacksquare$  <HPLC>）、含量（HPLC）及び水分が試験項目であり、苛酷試験（光）では性状（外観）、確認試験（ $\blacksquare$ ）、純度試験（類縁物質 1 <HPLC> 及び類縁物質 2 <HPLC>）、含量（HPLC）及び粒子径が試験項目であった。これらの安定性試験において、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかったことから、原薬のリテスト期間は上記の包装下で $\blacksquare$ 年と設定されている。

## （2）製剤

製剤は、原薬、賦形剤及び $\blacksquare$ を日局カプセルに充填したカプセル剤であり、申請製剤は原薬をアトモキセチンとして 5、10 又は 25 mg 含有する。賦形剤及び $\blacksquare$ は薬添規収載品であり、新規添加剤は使用されていない。包装形態は、ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ三フッ化エチレンからなる 3 層の無色透明フィルムをアルミニウム箔でシールした PTP プリスターシートとなっている。

製剤の開発過程において、 $\blacksquare$ についても検討されたが、カプセル剤と比較して $\blacksquare$ ことから、カプセル剤が最終的な申請製剤として選択されている。なお、初期の臨床試験においては、 $\blacksquare$ の目的で $\blacksquare$ を含有した製剤（初期処方製剤）を用いていたが、 $\blacksquare$ が $\blacksquare$ であること及びカプセルに $\blacksquare$ が使用できるようになったことから、初期処方から $\blacksquare$ を除いた処方が最終処方として選択されている。また、ほとんどの臨床試験では、盲検化のために市販カプセル剤（申請製剤）とは色の異なる製剤（盲検カプセル剤）が用いられた。なお、初期処方と最終処方、盲検カプセル剤と申請製剤については、臨床試験結果から、生物学的に同等であると考えられている（「4. 臨床に関する資料（ ）生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。また、申請製剤の含量違い製剤間の同等性は、溶出試験により確認されている。なお、製剤設計において、原薬含量、原薬粒子径、 $\blacksquare$ の含量及び混合時間のそれぞれが、質量偏差、含量均一性及び溶出性に与える影響について検討されている。

製剤の製造工程は、第一工程（混合工程）、第二工程（カプセル充填工程）及び第三工程（包装工程）からなる。第 $\blacksquare$ 工程及び第 $\blacksquare$ 工程が重要工程とされ、第 $\blacksquare$ 工程において $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ が工程管理されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR スペクトル）、純度試験（類縁物質 <HPLC>）、製剤均一性（含量均一性）、溶出性及び含量（HPLC）が設定されている。 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 及び類縁物質 B \*  $\blacksquare$ は検討されたが、規格として設定されていない。なお、製剤の苛酷試験（温度及び湿度）の結果、類縁物質 E \*  $\blacksquare$ 及び類縁物質 F \*  $\blacksquare$ が製剤特有の分解生成物として同定されたが、いずれも安全性の確認が必要とされる閾値（0.2%）以下であった。なお、審査の過程において、含量規格値が $\blacksquare$ %～ $\blacksquare$ %から $\blacksquare$ %～ $\blacksquare$ %に変更されている。

製剤の安定性試験は、実生産スケールで製造された 5、10 及び 25 mg カプセルの PTP 包装品を用いて、長期保存試験（25 /60 % RH/暗所、36ヶ月）及び加速試験（40 /75 % RH/暗所、6ヶ月）

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

が実施された。また、苛酷試験（温度＜■ /暗所、シャーレ（開放）、■ヶ月＞、温度及び湿度＜■ /■ %RH/暗所、シャーレ（開放）、■ヶ月＞及び光＜シャーレ（開放又は遮光）、総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上＞）が実施された。長期保存試験及び加速試験では、性状（外観）、確認試験（IR）、溶出性、類縁物質（HPLC）、含量（HPLC）及び水分が試験項目として設定され<sup>1)</sup>、苛酷試験では、これらに加え類縁物質 B\*■（HPLC）が試験項目として設定された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光）においては、■の■傾向が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（温度）においては、■の■傾向が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（温度及び湿度）では、外観の変色、溶出性の著しい低下、■の■傾向が認められた。

以上の結果から、製剤の有効期間は、PTP 包装で保存する場合には 3 年と設定された。

## < 審査の概略 >

### （1）原薬

機構は、原薬の保存時に結晶形が■形から転移する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、融解及び■、■、■又は■を共融解対象物とした共融混合物の融解データを用いて熱力学的な安定性を評価した結果、■形よりも■形が高融点であり、安定であると考えられたこと、苛酷条件下（温度＜70、28 日間＞、温度＜■、■日間＞、温度及び湿度＜70 /75 %RH、28 日間＞、光＜総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m<sup>2</sup>以上＞）で保存した原薬の粉末 X 線回折の結果、回折パターンは標準物質（■形）と同じであったこと、苛酷条件下（温度＜■、■日間＞）で保存した原薬の固体 NMR は、標準物質（■型）と同様のスペクトルパターンを示したことから、通常の保存条件下で■型から■型への転移は起こらないと考えることを説明した。

### （2）製剤

機構は、原薬が吸湿性を示さないのに対し、製剤が一定以上の水分を含有し、安定性試験において水分含量が変化する理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、原薬の水分含量が■%以下であるのに対し、製剤の水分含量が■~■%を示しているのは、賦形剤として配合されている■中の水分によるものであり、長期保存試験及び加速試験において製剤の水分含量が増加した理由は、■がこれらの保存条件下において水分を吸収するためであると説明した。また申請者は、苛酷試験（温度及び湿度＜■ /■ %RH＞）において、無包装状態とした製剤の水分含量が増加し、保存開始■~■ヶ月後の間で変動した理由は、試験方法のばらつき（室内再現精度は相対標準偏差で■~■%）及び水分測定前に試料の周囲環境が変化して新たな条件へ再び平衡化し始めることによると考えられることを説明した。

機構は、PTP 包装品で実施した長期保存試験及び加速試験結果については、その他の測定項目に変化は認められないが、苛酷試験（温度及び湿度＜■ /■ %RH＞）では溶出性が著しく低下し、

<sup>1)</sup> 測定時期は ICH Q1D に基づき、■マトリキシング法により選択された。

本剤の保存は高湿度の環境を避けることが望ましいと結論されていることを踏まえ、製剤の品質を保証するために製剤の一次包装であるポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ三フッ化エチレンからなる3層のPTPブリスターシートを届出事項から一変事項にするよう求め、申請者は了解した。

機構は、(1)及び(2)について、申請者の回答を了承し、最終的に設定された原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間は妥当であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### ( ) 薬理試験成績の概要

##### < 提出された資料の概略 >

数値については特に記載のない限り、平均値 ± 標準誤差で記載している。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *in vitro* 試験

###### モノアミントランスポーター結合 (4.2.1.1.1)

本薬のモノアミントランスポーターに対する親和性について、ヒトノルアドレナリントランスポーター (NAT)、セロトニントランスポーター (SERT) 及びドパミントランスポーター (DAT) をそれぞれ発現させた膜標本を用いて検討した結果、本薬のヒト NAT、SERT 及び DAT に対する  $K_i$  値はそれぞれ  $5.36 \pm 0.22$ 、 $87.0 \pm 9.0$  及び  $1451 \pm 30.1$  nM であった。またラット脳由来の膜標本を用いて検討した結果、ラット NAT、SERT 及び DAT に対する本薬の  $K_i$  値はそれぞれ  $6.66 \pm 0.46$ 、 $133 \pm 23.0$  及び  $2358^2)$  nM であった。

###### モノアミン取り込み阻害作用 (4.2.1.1.2)

本薬のモノアミン取り込み阻害作用を、ラット脳シナプトソームを用いて検討した結果、本薬のノルアドレナリン (NA)、セロトニン (5-HT) 及びドパミン (DA) 取り込みに対する  $K_i$  値はそれぞれ  $4.47 \pm 0.77$ 、 $152.23 \pm 18.65$  及び  $657.60 \pm 22.30$  nM であった。

###### 前頭前野シナプトソームへの DA 取り込みに対する阻害作用 (4.2.1.1.3)

ラットの前頭前野又は線条体から調製したシナプトソームを用いて、 $[^3\text{H}]$ -DA 取り込みに対する本薬の阻害作用を検討した結果、本薬の DA 取り込みに対する  $EC_{50}$  はそれぞれ  $5.9 \pm 1.9$  nM (前頭前野) 又は  $1492 \pm 204$  nM (線条体) であった。

##### 2) *in vivo* 試験

###### *ex vivo* モノアミントランスポーター結合 (4.2.1.1.4)

ラットに本薬 (2、5、10、30 及び 60 mg/kg) を単回経口投与 (p.o.) し、摘出した前頭葉での NAT 及び SERT への結合能について検討した結果、本薬は  $[^3\text{H}]$ -nisoxetine の NAT への結合を用量依存的に阻害し、 $ED_{50}$  は 2.4 mg/kg (95%信頼区間 [1.67, 3.45]) であった。一方、本薬は  $[^3\text{H}]$ -paroxetine の SERT への結合に対して、検討した最大用量 (60 mg/kg) でのみ弱い阻害作用 (約 30%) を示した。

<sup>2)</sup> n=2 で算出。



## ***in vivo* モノアミン取り込み阻害作用**

### **) 6-OHDA 誘発 NA 枯渇に対する拮抗作用 (4.2.1.1.5)**

マウスに 6-hydroxydopamine (6-OHDA、7 mg/kg) を腹腔内投与 (i.p.) することにより誘発される心臓中の NA 枯渇に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、本薬(0.3、1.0、3.0、10 及び 30 mg/kg、p.o.) は 6-OHDA 誘発 NA 枯渇を用量依存的に阻害し、ED<sub>50</sub> は 7.7 mg/kg(95 %信頼区間[5.93, 9.94]) であった。なお、本薬(30 mg/kg、p.o.) 単独では心臓中の NA 濃度に影響は認められなかった。

### **) DSP4 誘発 NA 枯渇に対する拮抗作用 (4.2.1.1.6)**

ラットに N-[2-chloroethyl]-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP4、30 mg/kg) を皮下投与 (s.c.) することにより誘発される大脳皮質中の NA 枯渇に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、DSP4 投与により大脳皮質中の NA 濃度は、溶媒対照と比較して約 39 %低下したが、DSP4 の NA 枯渇作用は本薬(0.3、1.0、3.0、10 及び 30 mg/kg、p.o.) の前処置により、本薬 1~10 mg/kg の用量範囲において用量依存的に阻害され、ED<sub>50</sub> は 2.5 mg/kg(95 %信頼区間[1.63, 3.53]) であった。

### **) $\alpha$ -MMT 誘発 NA 枯渇及び PCA 誘発 5-HT 枯渇に対する拮抗作用 (4.2.1.1.7)**

ラットに  $\alpha$ -methyl-m-tyrosine ( $\alpha$ -MMT、6.25 mg/kg、s.c.) により誘発される大脳皮質の NA 枯渇作用に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、 $\alpha$ -MMT により大脳皮質中 NA 濃度は溶媒対照と比べ約 54 %低下し、本薬(0.5、1 及び 5 mg/kg、s.c.) の前処置により  $\alpha$ -MMT による NA 枯渇作用は用量依存的に阻害され、ED<sub>50</sub> は 1.08 mg/kg(95 %信頼区間[0.62, 1.77]) であった。また、ラットに p-chloroamphetamine (PCA、5 mg/kg、i.p.) により誘発される全脳の 5-HT 枯渇作用に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、PCA によりラット脳中 5-HT 濃度は溶媒対照と比べ約 49 %低下し、本薬又は選択的 NA 再取り込み阻害剤である reboxetine(いずれも 30 mg/kg、i.p.) の前処置により PCA による 5-HT 枯渇作用はそれぞれ 26 ± 7 又は 22 ± 5 %阻害された。なお、選択的 5-HT 再取り込み阻害剤である fluoxetine(10 mg/kg、i.p.) の前処置により、PCA の 5-HT 枯渇作用は完全に(134 ± 4 %)阻害された。

## **細胞外モノアミン濃度に対する作用**

### **) 前頭前野のモノアミン濃度に対する作用 (4.2.1.1.8)**

ラット前頭前野における細胞外モノアミン濃度に及ぼす本薬及び塩酸メチルフェニデート (MPH) の作用を検討した結果、本薬(0.3、1 及び 3 mg/kg、i.p.) により、前頭前野の細胞外 NA 及び DA 濃度は、いずれの用量においても投与後 4 時間にわたって溶媒投与群と比較して有意に上昇したが、細胞外 5-HT 濃度は本薬を最大 3 mg/kg (i.p.) で処置しても、影響は認められなかった。また MPH (3 mg/kg、i.p.) 投与によっても細胞外 NA 濃度及び DA 濃度は上昇し、その効果はベースライン値と比較して投与後 2.5 時間まで有意であった。

### **) 側坐核及び線条体のモノアミン濃度に対する作用 (4.2.1.1.8)**

ラット側坐核及び線条体におけるモノアミン濃度<sup>3)</sup>に及ぼす本薬及び MPH の作用を検討した結果、MPH (3 mg/kg、i.p.) は側坐核及び線条体における細胞外 DA 濃度を投与後 2.5 時間にわたってベースライン値と比較して有意に上昇させたが、本薬は側坐核(3 mg/kg、i.p.) 及び線条体(10 mg/kg、i.p.) において細胞外 DA 濃度に影響を及ぼさなかった。

### **) ラット前頭前野における Fos 発現に対する作用 (4.2.1.1.9)**

<sup>3)</sup> 当該試験条件では、NA のピーク強度が小さく妨害ピークの影響を受けたため、細胞外 NA 濃度は評価できなかった。

本薬投与により活性化する脳部位を検討するため、神経活動の指標である Fos の発現レベルを免疫組織化学的に評価した結果、本薬は前頭前野における Fos の発現レベルを溶媒投与群と比較して約 3.7 倍に有意に増加させたが、側坐核及び線条体では増加させなかった。

### 3) 主要代謝物の薬理作用 (4.2.1.1.2)

#### 主要代謝物のモノアミン取り込み阻害作用

ラット脳シナプトソームを用いて、本薬の代謝物(4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体)の NA、5-HT 及び DA 取り込みに対する阻害作用を *in vitro* で検討した結果、NA、5-HT 及び DA の取り込みに対する  $K_i$  値は 4-ヒドロキシ体でそれぞれ  $3.00 \pm 0.25$ 、 $42.65 \pm 2.93$  及び  $575.95 \pm 63.34$  nM、N-デスメチル体でそれぞれ  $92.12 \pm 10.29$ 、 $649.14 \pm 88.73$  及び  $1430.68 \pm 242.83$  nM、本薬でそれぞれ  $4.47 \pm 0.77$ 、 $152.23 \pm 18.65$  及び  $657.60 \pm 22.30$  nM であった。

### (2) 副次的薬理試験

#### 1) 受容体結合 (4.2.1.2.1)

本薬及び代謝物(4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体)の神経伝達物質受容体への結合能について、ラット脳組織を用いた結合試験により検討した結果、本薬及び代謝物の各受容体に対する  $K_i$  値はムスカリン及びベンゾジアゼピン受容体で  $100 \mu\text{M}$  以上、ヒスタミン ( $H_1$ ) 受容体、ドパミン ( $D_1$  及び  $D_2$ ) 受容体及びアドレナリン ( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  及び  $\beta$ ) 受容体で  $10 \mu\text{M}$  以上であり、セロトニン ( $5\text{-HT}_2$ ) 受容体で  $1 \sim 2 \mu\text{M}$  であった。また、 $\text{GABA}_A$  受容体では本薬で  $200$  nM、代謝物で  $10 \mu\text{M}$  以上であった。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 自律神経系に及ぼす影響

本薬の自律神経系への影響を摘出組織(モルモット心房/回腸/気管、ラット大動脈/子宮/輸精管、ウサギ空腸)の収縮反応を指標として検討した結果、本薬は  $10 \mu\text{M}$  までいずれの組織に対してもアゴニスト作用を示さなかった。また、本薬  $10 \mu\text{M}$  により、ラット輸精管における NA 濃度-反応曲線は低濃度側に移動し、本薬による NA 再取り込み阻害作用が要因と考えられている。本薬  $1 \mu\text{M}$  では、回腸のアセチルコリン収縮及び心房のイソプロテレノール収縮に対し拮抗作用を示さなかったが、本薬  $10 \mu\text{M}$  では、空腸の自律性収縮、回腸のカルバミルコリンによる収縮、大動脈の NA による収縮及び子宮のオキシトシンによる収縮をそれぞれ抑制した。また、本薬は高濃度 ( $10 \sim 100 \mu\text{M}$ ) で抗コリン作用を示したが、その効力はデシプラミンより約 16 倍弱かった(4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3)。

#### 2) イヌ摘出プルキンエ線維活動電位に及ぼす影響

イヌプルキンエ線維を用いて、*in vitro* における本薬の心臓電気生理学的作用を検討した結果、本薬ラセミ体は活動電位の最大立ち上がり速度 ( $V_{\text{max}}$ ) を抑制 ( $\text{IC}_{50}$ : 約  $17 \mu\text{M}$ ) したが、その効力はアミトリプチリンの約  $1/3$  ( $\text{IC}_{50}$ : 約  $5.3 \mu\text{M}$ ) であり、活動電位持続時間 ( $\text{APD}_{95}$ ) は本薬ラセミ体で 9%短縮したが、アミトリプチリンの短縮作用 (39%) より弱かった。また、本薬 (R(-)体) 及び S(+体) (いずれも  $10 \mu\text{M}$ ) の心臓電気生理学的作用を検討した結果、それぞれ溶媒対照群と比較

して、活動電位の  $V_{max}$  を 54 及び 23 %抑制し、振幅を 12 及び 7 %、 $APD_{95}$  を 21 及び 15 %短縮させ、これらの作用は S (+)体と比較してわずかに強かった (4.2.1.3.4)。

### 3) ヒト心筋 $I_{Kr}$ チャンネルに及ぼす影響

本薬及び代謝物 (4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体) は、ヒト心筋  $I_{Kr}$  (hERG) チャンネルを阻害し、その  $IC_{50}$  はそれぞれ本薬で 0.869  $\mu$ M、4-ヒドロキシ体で 20.0  $\mu$ M、N-デスメチル体で 5.71  $\mu$ M であった。また、本薬及び両代謝物ともに頻度又は逆頻度依存性の阻害作用は示さなかった (4.2.1.3.5)。

### 4) ヒト心筋 $Ca^{2+}$ チャンネル及び $Na^{+}$ チャンネルに及ぼす影響

ヒト単離心筋細胞において、本薬はヒト心筋  $Ca^{2+}$  チャンネル及び  $Na^{+}$  チャンネルをいずれも用量依存的に阻害し、その  $IC_{50}$  はそれぞれ 1.93 及び 36.1  $\mu$ M であった。また、本薬の  $Na^{+}$  チャンネル阻害作用は、より生理的な条件下 (刺激頻度、保持電位) で増強し、その作用は、頻度及び電位依存的であった (4.2.1.3.6)。

### 5) 心血管系に及ぼす影響

覚醒イヌに本薬 (4、8 及び 16 mg/kg) を単回経口投与し、心拍数、心電図及び平均動脈血圧に対する影響を検討した結果、全てのイヌで心電図上の異常は認められず、心拍数及び血圧にも本薬投与による影響は認められなかった。また、16 mg/kg 投与群の 1 例が投与 35 分後に嘔吐したが、それ以外に試験期間中を通じて異常は認められなかった (4.2.1.3.7)。

幼若イヌに本薬 (4、8 及び 16 mg/kg/日) を 1 ヶ月間反復経口投与し、心電図に対する影響を検討した結果、本薬投与に起因すると考えられる心電図への影響は認められなかった (4.2.1.3.8)。

麻酔イヌに本薬又はアミトリプチリンを 0.2 mg/kg/分の速度で 50 分かけて静脈内投与 (i.v.) し、心血管系への影響を検討した結果、本薬により血圧、末梢血管抵抗、心拍出量及び 1 回拍出仕事係数への影響は認められなかったが、累積用量 2 mg/kg 以上で心拍数のわずかな増加、6 mg/kg 以上で QTc 間隔の延長、8 mg/kg 以上で PR 間隔の延長が認められた。一方、アミトリプチリン投与で心拍数の増加、PR 間隔及び QRS 間隔の延長、平均動脈血圧及び 1 回拍出仕事係数の低下が認められた。また、アトロピン (1 mg/kg、i.v.) 及びプロプラノロール (2 mg/kg、i.v.) を前処置し、本薬又はアミトリプチリンを静脈内投与したとき、アミトリプチリンによる PR 間隔及び QRS 間隔の延長作用は前処置により増強されたが、本薬又はアミトリプチリンによる心拍数の増加作用に、前処置による影響は認められなかった (4.2.1.3.9)。

### 6) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスに本薬 (25、50、100、200 及び 400 mg/kg) を経口投与したとき、50 mg/kg 以上で活動性の低下、易刺激性、四肢脱力、異常歩行、立毛及び眼球突出、100 mg/kg 以上で散瞳及び歩行中の振戦、400 mg/kg で間代性痙攣が発現し、2/3 例で死亡が認められた。マウスを絶食後、本薬 (6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg) を経口投与し、その後給餌した際の体重増加に及ぼす影響を検討した結果、溶媒投与群と比較して本薬投与群では体重増加が有意に抑制された。マウスに本薬 (1.56、3.125、6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg) を経口投与したところ、6.25 mg/kg 以上で軽度の体温低下が認められ、アポモルヒネ (10 mg/kg、i.p.) により誘発される体温低下に対し、3.125 mg/kg 以上で拮抗作用が認められた。マウスに本薬 (6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg) を経口投与したとき、ヘキソバルビタール (100 mg/kg、i.p.) により誘発される睡眠時間を 6.25 mg/kg 以上で用量依存的に延長した。マウスに本薬 (6.25、18 及び 50 mg/kg) を経口投与したとき、ペンチレンテトラゾール (70.8、79.4、

89.1、100 及び 112 mg/kg、i.p.) により誘発される痙攣閾値に影響を及ぼさなかったが、50 mg/kg 投与時に電撃痙攣閾値を上昇させた。マウスに本薬(6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg)を経口投与し、酢酸ライジング法により鎮痛作用を検討したとき、鎮痛作用は認められなかった(4.2.1.3.10)。

ラットに本薬(10~300 mg/kg)を経口投与すると、50 mg/kg 以上で活動性の低下、225 mg/kg 以上で弧発性のミオクローニー性攣縮が認められ、300 mg/kg で死亡例(1/10 例)が認められた。なお 50 mg/kg 以上で雄と比較し雌で顕著な体温低下が認められた。ラットに本薬(10、50 及び 100 mg)を経口投与したとき、自発運動量(8 字型迷路)、感覚刺激への反応性(聴覚性驚愕反応)及び学習記憶<sup>4)</sup>(受動回避)に対する影響は認められなかった(4.2.1.3.13、4.2.1.3.14)。

マウスに本薬(3、10 及び 30 mg/kg)、MPH(10、17.5、30 及び 56 mg/kg)及び *d*-アンフェタミン(1、3 及び 10 mg/kg)を経口投与し、自発運動量に及ぼす影響を検討した結果、MPH(17.5 mg/kg 以上)及び *d*-アンフェタミン(10 mg/kg)投与で、溶媒投与群と比較し有意に自発運動量が増加したが、本薬は影響を及ぼさなかった(4.2.1.3.11)。本薬(5、10、25、50、100 mg/kg)を腹腔内投与したとき、10 mg/kg 以上でマウスの自発運動量は溶媒対照群と比較して有意に減少し、その ID<sub>50</sub> は 28.6~34.8 mg/kg であった(4.2.1.3.12)。

本薬(85 mg/kg、p.o.)及び *N*-デスマチル体(30 mg/kg、s.c.)の扁桃核キンドリングラットの痙攣発作に及ぼす影響を検討した。対照薬であるバルプロ酸ナトリウム(400 mg/kg、i.p.)により、溶媒投与群と比較して後発射誘発閾値が上昇し、後発射持続時間及び発作スコアは減少したが、本薬及び *N*-デスマチル体はいずれも後発射誘発閾値、後発射持続時間又は発作スコアに影響を及ぼさなかった(4.2.1.3.15)。

#### 7) 呼吸器系に及ぼす影響

ラットに本薬(10、50 及び 100 mg/kg)を単回経口投与したとき、溶媒投与群と比較して投与約 1 時間後の呼吸数及び呼吸深度に影響は認められなかった(4.2.1.3.16)。

麻酔イヌに本薬又はアミトリプチリンをいずれも 0.2 mg/kg/分の速度で 50 分かけて静脈内投与したとき、本薬は累積用量 4 mg/kg 以上で呼吸数の軽度な増加が認められたが、分時換気量及び血液ガスに影響は認められなかった。アミトリプチリンは累積用量 2 mg/kg 以上で呼吸数の増加が認められた。また、アトロピン(1 mg/kg、i.v.)及びプロプラノロール(2 mg/kg、i.v.)を前処置し、本薬又はアミトリプチリンを投与しても、呼吸数の増加作用に影響は認められなかった(4.2.1.3.9)。

#### 8) 腎・泌尿器系に及ぼす影響(4.2.1.3.17)

ラットに本薬(2、10 及び 50 mg/kg)を単回経口投与したとき、尿中電解質濃度に対して影響は認められなかったが、10 mg/kg 以上では、尿量及び尿中電解質排泄の軽度な増加が用量依存的に認められ、50 mg/kg では尿中クレアチニン排泄の軽度増加及び尿中クレアチニン濃度の低下が認められた。

#### 9) 胃腸管系に及ぼす影響(4.2.1.3.18)

マウスに本薬(10、30 及び 100 mg/kg)を単回経口投与し、胃腸管における炭末輸送率に及ぼす影響を検討した。炭末輸送率は溶媒投与群及び本薬 10 mg/kg 投与群でそれぞれ 73.0±2.2%、60.4±3.6%であり、溶媒投与群と比較し、本薬 10 mg/kg で炭末輸送率が有意に低下したが、30 mg/kg 以上の用量では、炭末輸送率は溶媒投与群と同様であった。

<sup>4)</sup> 受動回避試験では 1 mg/kg での検討も行われた。

## 10) 免疫機能に及ぼす影響 (4.2.1.3.19)

マウスに本薬 (1.6、3.1、6.2、12.5 及び 25 mg/kg/日) を 10 日間反復経口投与し、本薬投与開始 4 日目にヒツジ赤血球抗原を静脈内投与し、本薬最終投与の翌日に採血した血清中の抗体含有量を測定した結果、本薬 12.5 mg/kg 群で溶媒投与群と比較して抗体含有量に有意な増加が認められたが、その変化量は小さく、用量依存性も認められなかったこと、毒性試験 (4.2.3.2.4、4.2.3.2.10) において、免疫亢進を示唆する変化 (血清グロブリン濃度の上昇等) は認められなかったことから、12.5 mg/kg で認められた抗体含有量の増加は偶発的変動であると考えられ、本薬は、抗体反応に影響を及ぼさないと考えられている。

### < 審査の概略 >

#### (1) 本薬の作用機序について

機構は、AD/HD の病態と本薬の薬理作用との関連性について申請者に説明を求めた。

申請者は、AD/HD の発症機序は解明されておらず、AD/HD の病態と本薬の薬理作用との関連性は明確にはなっていないが、これまでに得られている知見から、カテコールアミンの調節障害と前頭前野-線条体神経回路の異常が AD/HD の病態に関連していると考えられており (Arnsten AFT, *J Clin Psychiatry*, 67: 7-12, 2006、高橋礼花, *心療内科*, 11: 154-159, 2007)、本薬の前頭前野における細胞外 NA 及び DA 濃度上昇作用が AD/HD に対する治療効果に寄与している可能性がある (Stahl SM editor, *Essential psychopharmacology: The prescriber's guide Revised and update version*, Cambridge university press, 47-51, 2006) ことを説明した。

機構は、本薬投与により細胞外 DA 遊離量が前頭前野では増加するが、側坐核や線条体では増加しないことを踏まえ、脳内の各部位における本薬の薬理学的作用の相違について、申請者に説明を求めた。

申請者は、黒質から線条体や側坐核を含む大脳基底核に投射する DA 神経には DAT が豊富に分布しているため、線条体や側坐核では主として DAT により DA の取り込みが行われているが、前頭前野では DA 神経終末上の DAT が少ないことが報告されていること (Sesack SR et al, *Adv Pharmacol*, 42: 171-174, 1998)、DA と NA の NAT に対する親和性はほぼ同等であることから (Burnette WB et al, *Anal Chem*, 68: 2932-2938, 1996)、NAT が DA の取り込みを担っていると考えられていることを説明し (Carboni E et al, *J Neurochem*, 55: 1067-1070, 1990、Morón JA et al, *J Neurosci*, 22: 389-395, 2002)、本薬による NAT 阻害作用が脳の各部位において異なる要因は、大脳基底核と前頭前野における DA 神経の制御機構が異なることに起因していると考えられていること (曾良一郎ら, *日薬理誌*, 128: 8-12, 2006) を説明した。なお申請者は、シナプトソームを用いた *in vitro* 試験 (4.2.1.1.3) においても、本薬は前頭前野から調製したシナプトソームへの DA 取り込みを強力に阻害するが、線条体由来のシナプトソームへの DA 取り込みに対しては弱い作用しか示さなかったことを併せて説明した。

機構は、AD/HD の病態及び本薬の作用機序については、完全には明らかとはなっていないが、現在得られている知見からは適切な考察がなされているものと考え、申請者の説明を了承した。

#### (2) 本薬とメチルフェニデート (MPH) の薬理的な差異について

機構は、類薬である MPH との薬理的プロファイルの相違を踏まえて、安全性について差異が認められないか申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro* 結合試験において、本薬及び MPH はいずれも NAT 及び DAT に親和性を有することが示されているが、本薬は NAT に、MPH は DAT にそれぞれ相対的に、より高い親和性を有すること (NAT 及び DAT に対する  $K_i$  値は本薬でそれぞれ 5.36 及び 1451 nM (4.2.1.1.1)、MPH でそれぞれ 427 及び 46 nM (Bymaster FP et al, *Neuropsychopharmacology*, 27: 699-711, 2002、Gatley SJ et al, *Life Sci*, 58: 231-239, 1996、Pristupa ZB et al, *Mol Pharmacol*, 45: 125-135, 1994) )、ラットを用いたマイクロダイアリシス試験により、本薬及び MPH の脳内作用部位を検討した結果(4.2.1.1.8)、本薬及び MPH とともに前頭前野での DA 濃度を上昇させるが、本薬は MPH と異なり側坐核や線条体における細胞外 DA 濃度を上昇させないことが示されていること、サル静脈内自己投与試験 (4.2.3.7.4.4、4.2.3.7.4.5) において強化効果が認められないことから、本薬は依存性を形成する可能性が低いと考えられることを説明した。また申請者は、運動性チック、トゥレット症候群、精神系疾患 (統合失調症、精神病性障害、双極性障害) では DA 作動性神経系の異常が想定されていることから、当該患者に対して DA 作動性神経機能を亢進させる MPH は禁忌と設定されているが、本薬は基底核の細胞外 DA 濃度に影響を及ぼさないことから、これらの症状を悪化させる可能性は低く、投与可能と考えられること、MPH はマウスでペンチレンテトラゾール誘発痙攣及び電撃誘発痙攣を増強させるが (コンサータ錠 申請資料概要)、本薬 85 mg/kg (p.o.) は痙攣閾値に対して影響を及ぼさず (4.2.1.3.15)、その際の実験動物未変化体濃度の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 30 ng/mL 及び 200 ng·h/mL と推定され、臨床最高用量 (1.8 mg/kg を 1 日 2 回) を CYP2D6EM のヒトに投与した際の  $C_{max}$  及び AUC の 4 倍 (PM ではほぼ同等) であることから、MPH と異なり、本薬が痙攣発作を誘発する可能性は低いと考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬は MPH と同様に NA 取り込み阻害作用に基づく交感神経系の亢進作用を有していることから心血管系への影響が予測されるが、安全性薬理試験 (4.2.3.1.7、4.2.3.1.8、4.2.3.1.9) において成熟イヌ又は幼若イヌに本薬 (最大 16 mg/kg/日、CYP2D6EM のヒトに臨床最大用量を投与した際の非結合型未変化体濃度の  $C_{max}$  の 10~19 倍 (PM では 2~4 倍)) を反復投与した際の心拍数及び血圧への影響は認められないかわずかに認められる程度であったことを説明した。

機構は、本薬と MPH の安全性の相違について、薬理的観点からは適切な説明がなされていると考えるが、本薬の臨床における安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

## ( ) 薬物動態試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いて、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度及びその主要代謝物 (N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体) 濃度は、液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 (LC/MS/MS) によってバリデートされた方法で測定された (定量下限: 未変化体 0.25~2.5 ng/mL、代謝物 1~2 ng/mL)。 $^{14}C$  標識体 (本薬) を用いた試験における血漿中総放射能濃度は、液体シンチレーションカウント法 (定量下限: 5 ng·eq./mL) を用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値  $\pm$  標準誤差で示されている。

## (1) 吸収

雄性マウスに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 25 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.167 時間後に最高血漿中薬物濃度 ( $C_{\max}$ ) 173 ng/mL に達し、0.62 時間の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) で消失した。また、血漿中薬物濃度曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) は 171 ng·h/mL であり、 $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 5 mg/kg を静脈内投与時の  $\text{AUC}_0$  (764 ng·h/mL) から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は 4 %であった。また、未変化体及び主要代謝物の  $\text{AUC}_{0-t}$  の合計は、血漿中総放射能濃度の  $\text{AUC}_{0-t}$  の 1 %未満であった (4.2.2.2.1)。

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 50 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 2 時間後に  $C_{\max}$  (165 ng/mL) に達し、2.8 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は 906 ng·h/mL であり、 $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 5 mg/kg を静脈内投与時の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  (2291 ng·h/mL) から算出した BA は 4 %であった。また、未変化体及び主要代謝物の  $\text{AUC}_{0-t}$  の合計は、血漿中総放射能濃度の  $\text{AUC}_{0-t}$  の約 2 %であった (4.2.2.2.2)。

雄性ラットに本薬 3.5、25、50 及び 125 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は用量の増加に伴って上昇し、 $C_{\max}$  はそれぞれ 10.2、92.7、160.6 及び 688.0 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-t}$  はそれぞれ 35.1、452.7、646.6 及び 3065.7 ng·h/mL であり、 $t_{1/2}$  は 1.5 ~ 3.7 時間であった (4.2.2.2.4)。

雄性ラットに絶食又は非絶食下で本薬 25、50 及び 125 mg/kg を単回経口投与したとき、絶食時の血漿中未変化体濃度は非絶食時と比較して  $C_{\max}$  で約 2 ~ 4 倍、 $\text{AUC}_{0-t}$  で約 2 倍であり、摂餌により血漿中未変化体濃度が低下することが示唆されている (4.2.2.2.3)。

雄性ラットに本薬 3 及び 10 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿、脳及び脳脊髄液中未変化体濃度の  $C_{\max}$  は 3 mg/kg 投与時ではそれぞれ 10.8、61.5 及び 1.8 ng/mL (脳内濃度は ng/g)、 $\text{AUC}_{0-t}$  はそれぞれ 45.5、295 及び 16 ng·h/mL (脳内濃度は ng·h/g)、10 mg/kg 投与時の  $C_{\max}$  はそれぞれ 56.9、198.5 及び 7.7 ng/mL (脳内濃度は ng/g)、 $\text{AUC}_{0-t}$  はそれぞれ 138、695 及び 26 ng·h/mL (脳内濃度は ng·h/g) であり、脳において最も高い暴露量を示した。また、主要代謝物濃度も脳において血漿及び脳脊髄液より高値を示した (4.2.2.2.12)。

雄性ラット (11、28 及び 69 日齢) に本薬 50 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、69 日齢に対して、11 日齢では  $C_{\max}$  は 11.3 倍、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は 5.8 倍高値を示し、 $\text{CL}/F$  は 1/6 に低下したが、28 日齢では 69 日齢と差は認められなかった。また、主要代謝物も未変化体と同様に 11 日齢では 69 日齢よりも  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$  は高値を示した。なお、日齢による薬物動態の差異は、幼若ラットでは代謝機能が未熟であり、初回通過効果が小さいことによると考えられている (4.2.2.2.9)。

表 ラットに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	11 日齢	28 日齢	69 日齢
$C_{\max}$ (ng/mL)	3239	301	286
$t_{\max}$ (h)	0.2	0.3	0.5
$t_{1/2}$ (h)	2.4	1.9	2.7
$\text{AUC}_0$ (ng·h/mL)	8765	1020	1513
$\text{CL}/F$ (mL/min/kg)	95	817	551

雌性ウサギに本薬 5、50、100 及び 150 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.7 ~ 2 時間後に  $C_{\max}$  (それぞれ  $39.8 \pm 5.6$ 、 $381.0 \pm 100.5$ 、 $734.2 \pm 28.8$  及び  $1627.0 \pm$

377.9 ng/mL)に達し、1.8~3.8 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ  $118.6 \pm 16.1$ 、 $2226.5 \pm 81.0$ 、 $5596.1 \pm 511.9$  及び  $7694.1 \pm 1353.6$  ng·h/mL であり、血漿中未変化体及び代謝物濃度は用量の増加に伴って上昇した(4.2.2.2.6)。

雌性イヌに  $^{14}C$  標識体(本薬) 2 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.3 時間後に  $C_{max}$  ( $729 \pm 203$  ng/mL) に達し、3.7 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。また、 $AUC_{0-t}$  は  $4300 \pm 1760$  ng·h/mL であり、 $^{14}C$  標識体(本薬) 2 mg/kg を静脈内投与した際の  $AUC_{0-t}$  ( $5671 \pm 2082$  ng·h/mL) から算出した経口投与時の BA は 74 %であった。また、未変化体及び主要代謝物の  $AUC_{0-t}$  の合計は、血漿中総放射能濃度の  $AUC_{0-t}$  に対する割合は 61 %であった(4.2.2.2.7)。

雌雄サルに  $^{14}C$  標識体(本薬) 2 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 2 時間後に  $C_{max}$  ( $399 \pm 84$  ng/mL) に達し、1.3 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。また、 $AUC_{0-t}$  は  $1152 \pm 76$  ng·h/mL であり、 $^{14}C$  標識体(本薬) 2 mg/kg を静脈内投与した際の  $AUC_{0-t}$  ( $2595 \pm 134$  ng·h/mL) から算出した経口投与時の BA は 45 %であった。また、未変化体及び主要代謝物の  $AUC_{0-t}$  の合計は、血漿中総放射能濃度の  $AUC_{0-t}$  に対する割合は 19 %であった(4.2.2.2.8)。

雌雄幼若イヌ(8 及び 12 週齢)及び雌性成熟イヌ(2.5~4 歳)に  $^{14}C$  標識体(本薬)又は本薬 2 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、幼若イヌでは成熟イヌと比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は低値を示した。また、主要代謝物の  $AUC_{0-t}$  も未変化体と同様に幼若イヌにおいて成熟イヌよりも低値を示した。なお、週齢による薬物動態に差異が認められた要因は、幼若イヌでは本薬の初回通過効果及び全身クリアランスが成熟イヌに比べて速やかであるためと考えられている。

表 イヌに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	幼若イヌ		成熟イヌ
	8 週齢	12 週齢	2.5~4 歳
$C_{max}$ (ng/mL)	319 ± 42	599 ± 134	729 ± 203
$t_{max}$ (h)	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.14	1.3 ± 0.3
$t_{1/2}$ (h)	1.7 ± 0.1	2.9 ± 0.2	3.7 ± 0.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	988 ± 19	2001 ± 458	4300 ± 1760
CL/F (mL/min/kg)	33.8 ± 0.7	15.2 ± 3.3	10.4 ± 3.3

また、雌雄幼若イヌ(8 及び 12 週齢)及び雌性成熟イヌ(2.5~4 歳)に、 $^{14}C$  標識体(本薬)又は本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体のクリアランスは幼若イヌにおいて、成熟イヌよりも約 2 倍大きかった(4.2.2.2.7、4.2.2.2.10)。

雌雄マウスに本薬 0.03、0.1、0.3 及び 0.4 %を 35 日間混餌投与したとき(時間加重平均用量はそれぞれ 34、120~124、436~479 及び 600 mg/kg/日)、投与 5 及び 35 日目における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、雄における未変化体の血漿中濃度は雌よりも高かったが、その要因については明らかとなっていない。また、投与日数の増加に伴う薬物動態パラメータの変動に一貫した傾向は認められず、反復投与による明らかな蓄積はないと考えられている(4.2.3.4.1.6)。

表 マウスに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	用量	0.03 %		0.1 %		0.3 %		0.4 %	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$C_{max}$ (ng/mL)	5 日目	9.4	15.4	33.8	58.3	364.1	271.6	791.0	239.6
	35 日目	42.3	10.7	51.3	58.9	277.5	108.3	436.4	320.5
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	5 日目	101.5	178.6	440.0	677.7	4763	3141	10958	2420
	35 日目	223.5	103.1	518.9	389.5	3765	1626	6444	3735



雌雄マウスに本薬 0.025、0.1 及び 0.4 %を 90 日間混餌投与したとき（時間加重平均用量はそれぞれ 37.5、150 及び 600 mg/kg/日）、0.4 %群の雄では死亡例が多く 90 日目の血漿中未変化体濃度は測定できなかったが、それ以外の群で血漿中未変化体濃度は反復投与により大きな影響を受けず、高用量群の投与 5 日目では雌よりも雄で未変化体の血漿中濃度は高かった（4.2.3.4.1.5）。

雌雄ラットに本薬 0.01、0.03 及び 0.1 %を 90 日間混餌投与したとき（時間加重平均用量はそれぞれ 7~8、21~24 及び 69~75 mg/kg/日）、用量の増加に伴って血漿中未変化体濃度の暴露量は上昇し、明らかな性差は認められなかった。なお、雄では投与 5 日目に比べて投与 90 日目で血漿中未変化体濃度の AUC が 35~45 %低下していたが、体重あたりの本薬摂取用量で補正した AUC では低下が認められなかったことから、試験期間中に雄の体重が増加したことが要因と考えられている（4.2.3.2.3）。

雌雄ラットに本薬 5、40、80 及び 160 mg/kg/日を 90 日間混餌投与したとき、血漿中未変化体濃度は反復投与により低下することはなかったことから、食餌中本薬濃度を固定した試験（4.2.3.2.3）における血漿中未変化体濃度の低下は、体重の増加によると考えられている（4.2.3.2.4）。

雌雄幼若ラット（10 日齢）に本薬 5、25 及び 75 mg/kg/日を 22 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与により低下し、日齢の高いラット（31 日齢）と比較して日齢の低いラット（10、16 及び 22 日齢）において暴露量が高かった（4.2.3.5.4.1）。

表 幼若ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	用量 (mg/kg/日)	5		25		75	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (ng/mL)	投与初日(10 日齢)	21	34	231	219	835	469
	6 日目(16 日齢)	15	55	349	393	966	747
	12 日目(22 日齢)	20	11	27	390	70 <sup>a</sup>	322
	21 日目(31 日齢)	4	3	55	70	138	272
AUC (ng·h/mL)	投与初日(10 日齢)	85	121	773	788	3930	2387
	6 日目(16 日齢)	66	188	1092	1258	3671	3578
	12 日目(22 日齢)	64	42	134	1178	算出せず <sup>a)</sup>	1132
	21 日目(31 日齢)	23	14	192	244	759	920

a) 動物が死亡したため、0.25 時間の分析用血漿試料は得られなかった（C<sub>max</sub> は投与 6 時間後の測定値）。

雌雄幼若ラット（10 日齢）に本薬 1、10 及び 50 mg/kg/日を 75 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇したが、ラットの成熟に伴い減少した（4.2.3.5.4.2）。

雌雄イヌに本薬 4、8 及び 16 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇し、明らかな性差は認められなかった。また、本剤 4 又は 8 mg/kg の反復投与による蓄積はほとんど認められなかったが、16 mg/kg/日では投与初日と比較して投与 29 日目に高値を示した。その理由として、16 mg/kg/日群の雄（2/3 例）において、投与初日の血漿中未変化体濃度が著しく低値を示したことによると考えられたが、低値を示した理由については特定されていない（4.2.3.2.8）。

雌雄幼若イヌ（8 週齢）に本薬 4、8 及び 16 mg/kg/日を 29 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は反復投与により上昇したが、単回投与試験（4.2.2.2.7、4.2.2.2.10）より、イヌでは 8 週齢から 12 週齢までの間に経口 BA が増加し、血漿中未変化体濃度が成熟イヌとほぼ同様になることから、反復投与時における血漿中濃度の増加は成長に伴う変化と考えられている（4.2.3.5.4.6）。

妊娠ラットに本薬 150 mg/kg/日を妊娠 6～12 日に非絶食下で 7 日間反復経口投与したとき、最終投与後の血漿中未変化体濃度は投与 1 時間後に  $C_{max}$  (977 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  は 6.8 時間、AUC は 2918 ng·h/mL であった (4.2.2.2.11)。

妊娠ウサギに本薬 10、30、100 及び 150 mg/kg/日<sup>5)</sup>を妊娠 7～19 日に非絶食下で 13 日間反復経口投与したとき、未変化体及び主要代謝物の血漿中濃度は投与量の増加に伴って上昇した。血漿中未変化体濃度は投与 0.5 時間後に  $C_{max}$  に達し、 $t_{1/2}$  は 1.6～3.1 時間であった。投与 13 日目の未変化体及び主要代謝物の血漿中濃度は初回投与時に比べて高値を示した (4.2.3.5.2.6)。

## (2) 分布

雄性ラットに  $^{14}C$  標識体 (本薬) 50 mg/kg を単回経口投与したとき、臓器・組織内放射能は投与 0.25～3 時間後に最高値を示し、肝臓、肺、腎臓の順に高く、脳への移行も確認された。投与 24 時間後には大部分の組織で放射能は検出されなかった (4.2.2.3.3)。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿において、 $^{14}C$  標識体 (本薬) (15～5000 ng/mL)、 $^{14}C$  標識体 (4-ヒドロキシ体) (15～1500 ng/mL) 及び  $^{14}C$  標識体 (N-デスメチル体) (150～3000 ng/mL) の *in vitro* におけるタンパク結合率を遠心分離法により測定したところ、タンパク結合率は動物種によらずほぼ同程度であり  $^{14}C$  標識体 (本薬) 82.0～96.7 %、 $^{14}C$  標識体 (4-ヒドロキシ体) 55.3～62.6 %、 $^{14}C$  標識体 (N-デスメチル体) 83.6～98.2 %であった (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)。

妊娠 18 日のラットに  $^{14}C$  標識体 (本薬) 50 mg/kg を経口投与し、胎盤移行性を検討した結果、胎盤及び胎児組織中に放射能が検出されたことから、未変化体又は代謝物が胎盤を通過し、胎児に分布することが示唆されている (4.2.2.3.4)。

## (3) 代謝

マウス、ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームを用いて *in vitro* における本薬の代謝率について検討した結果、本薬はラット及びサルで 95.4 及び 78.3 %が代謝されたが、マウス及びイヌでは 68.9 及び 60.3 %が代謝されたのみであり、代謝を受ける割合が低かった。また、検討した全ての動物種において、主要代謝物は 4-ヒドロキシ体であり、N-デスメチル体及び 2-ヒドロキシメチル体も検出された (4.2.2.4.1)。

マウス、ラット、イヌ及びサル肝スライスに  $^{14}C$  標識体 (本薬) を添加し、*in vitro* における本薬の代謝について検討した結果、本薬はいずれの動物種においても主に芳香環の水酸化反応により代謝され、続いて主に O-グルクロン酸抱合又は O-硫酸抱合を受けることが示唆された。主要代謝物はイヌ以外では 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体であり、イヌでは 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-硫酸抱合体であった (4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5)。

マウス、ラット、イヌ及びサルに  $^{14}C$  標識体 (本薬) を単回経口投与し、代謝物について検討した結果、代謝物の大部分は尿中に排泄され、ほとんどすべての動物種における主要代謝物は 4-ヒドロキシ体であり、その他に N-デスメチル体も認められた。主な代謝経路は芳香環の水酸化、ベンジル部位のアルキル基の水酸化及び N-デスメチル化であり、これらの水酸化代謝物は O-グルクロン酸抱合又は O-硫酸抱合を受け、サルを除く動物種における主要最終代謝物は 4-ヒドロキシアトモ

<sup>5)</sup> 150 mg/kg 投与群の薬物動態パラメータは、死亡又は投与の早期中止により算出されていない。

キセチン-O-グルクロン酸抱合体であった。以上より本薬の代謝経路は下図のように推定されている(4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.5.2.4.8、4.2.2.4.9、4.2.2.4.10、4.2.2.4.13)。

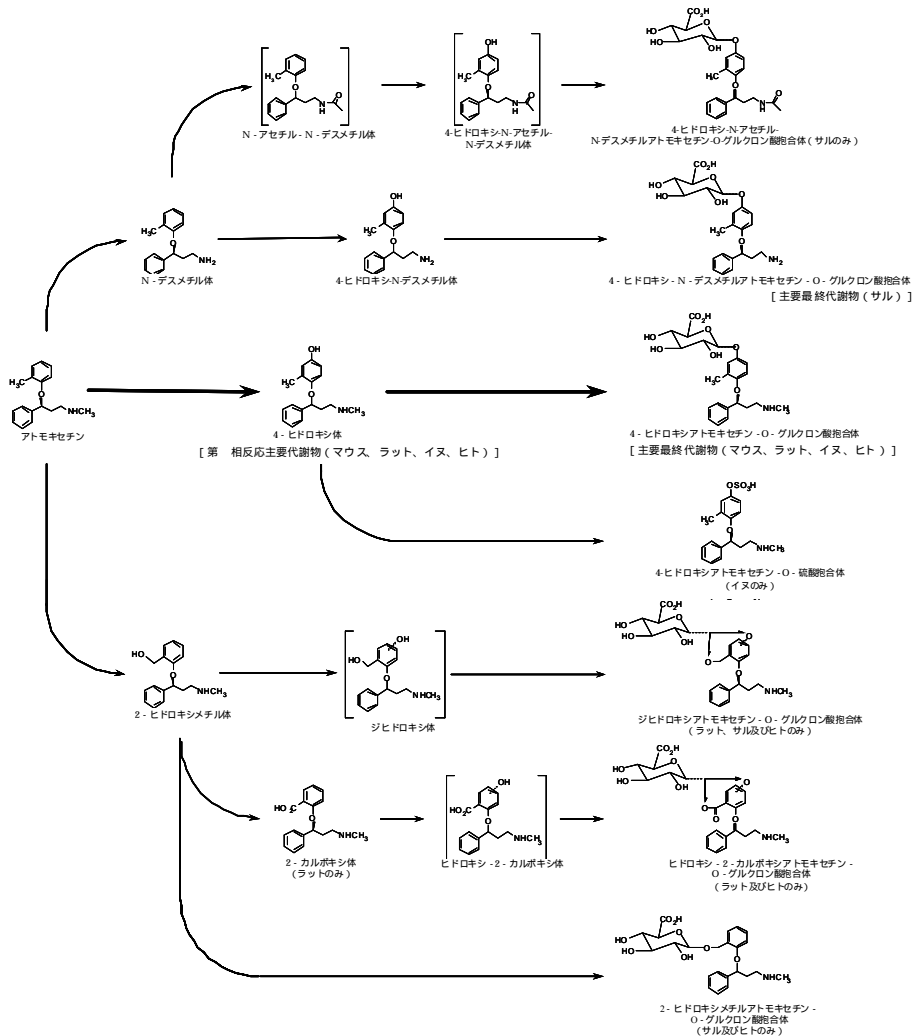


図 本薬の主な推定代謝経路

雌雄マウスに本薬 0.025、0.1 及び 0.4 %を 3 ヶ月間混餌投与したとき(時間加重平均用量はそれぞれ約 37.5、150 及び 600 mg/kg/日)、P450 含量は 71 ~ 255 %増加、CYP2B 活性は 31 ~ 290 %上昇し、誘導作用を示すことが示された。また、CYP1A 及び CYP3A 活性もそれぞれ 104 %及び 59 %増加し、誘導作用を示した(4.2.3.4.1.5)。

雌雄ラットに本薬 0.01、0.03 及び 0.1 %を 3 ヶ月間混餌投与したとき(時間加重平均用量はそれぞれ約 7 ~ 8、21 ~ 24 及び 69 ~ 75 mg/kg/日)、CYP1A 活性は 49 ~ 138 %、CYP2B 活性は 23 ~ 165 %増加したが、CYP3A 活性に対する誘導作用は認められなかった(4.2.3.2.3)。

雌雄幼若ラットに本薬 1、10 及び 50 mg/kg/日を 75 日間反復経口投与したとき、P450 含量は用量依存的に増加し、本薬 50 mg/kg/日群における投与 75 日後の P450 含量は雄で 136 %、雌で 57 %増加した(4.2.3.5.4.2)。

雌雄イヌに本薬 4、8 及び 16 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、雌では P450 含量の増加は認められなかったが、雄では P450 含量が 54 ~ 86 %増加した(4.2.3.2.8)。

雌雄幼若イヌに本薬 4、8 及び 16 mg/kg/日を 1 ヶ月間反復経口投与したとき、P450 含量の有意な増加は認められなかった(4.2.2.4.14)。

#### (4) 排泄

雄性マウスに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 25 mg/kg を単回経口投与又は 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 80.5 及び 6.2 % (経口投与時)又は 68.8 及び 12.0 % (静脈内投与時) が排泄された(4.2.2.5.1)。

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 58.9 及び 29.3 %が排泄された(4.2.2.5.2)。

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 72 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 66.2 及び 27.9 %が排泄された(4.2.2.5.3)。

雌性イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 2 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 47.7 及び 42.4 % (経口投与時)又は 49.2 及び 36.3 % (静脈内投与時) が排泄された。また、雌性幼若イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 2 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 50.1 及び 29.7 % (経口投与時)又は 44.2 及び 30.7 % (静脈内投与時) が排泄された(4.2.2.5.4)。

雌雄サルに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 2 mg/kg を単回経口投与及び単回静脈内投与したとき、投与 120 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 67.0 及び 11.9 % (経口投与時)又は 66.9 及び 8.2 % (静脈内投与時) が排泄された(4.2.2.5.5)。

胆管カニューレを挿入した雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中に 49.1 %、尿及び糞中に 29.5 %及び 2.5 %が排泄された(4.2.2.5.6)。

授乳期ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬) 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ  $3.95 \pm 0.69$  及び  $0.97 \pm 0.11$   $\mu\text{g eq./g}$ 、投与 24 時間後ではそれぞれ  $1.05 \pm 0.90$  及び  $0.28 \pm 0.35$   $\mu\text{g eq./g}$  であり、乳汁中への移行が認められた(4.2.2.5.7)。

#### (5) その他の薬物動態試験

雄性ラットに N-デスメチル体 10、30 及び 100 mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中 N-デスメチル体濃度の  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ  $25.5 \pm 2.3$ 、 $79.8 \pm 38.0$  及び  $156.2 \pm 19.8$  ng/mL、 $\text{AUC}_{0-t}$  はそれぞれ 118、403 及び 1450 ng-h/mL であった。また、N-デスメチル体 30 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中 N-デスメチル体濃度の  $C_{\text{max}}$  は  $1974.4 \pm 237.4$  ng/mL、 $\text{AUC}_{0-t}$  は 7860 ng-h/mL であった(4.2.2.7.1)。

#### < 審査の概略 >

##### (1) 成長に伴う本薬の薬物動態の変化について

機構は、幼若動物における本薬の薬物動態について、申請者に説明を求めた。

申請者は、幼若ラットでは成熟ラットよりも血漿中未変化体濃度が高値を示したこと(4.2.2.2.9) について、成熟ラットでは経口投与時の BA が低いことから(4.2.2.2.2)、本薬の初回通過効果が大きいと考えられること、幼若ラットでは CYP450 量が出生後に急速に増加し、生後 1 週から成熟期までに活性が増加する複数の CYP 分子種の存在が報告されている(Barroso M et al, *Eur J Biochem*, 172: 363-369, 1988、Imaoka S et al, *Biochim Biophys Acta*, 1097: 187-192, 1991) ことから、成熟に伴い

本薬の初回通過効果が大きくなったことが要因であると考えを説明し、幼若ラットに本薬を反復投与した際の血漿中未変化体濃度についても、成熟とともに初回通過効果が大きくなったことにより低下したものと考えることを説明した。一方、幼若イヌでは、ラットと異なり成熟に伴って血漿中未変化体濃度が上昇したが（4.2.2.2.7、4.2.2.2.10）、幼若イヌにおける本薬の全身循環からのクリアランスは成熟イヌの約2倍速く、 $t_{1/2}$ も成熟イヌより短かったことから、幼若イヌでは成熟イヌに比べて本薬の代謝が速いことが要因である可能性が考えられることを説明した。またイヌ3ヶ月反復投与トキシコキネティクス試験（4.2.3.2.8）及びイヌ1ヶ月反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.6）において、対照群における肝臓中CYP450量は、幼若イヌ（約12週齢）と比較して成熟イヌ（約1歳）で約1/2~1/3と低いレベルであったこと、イヌにおける肝臓中のCYP450量及び各肝酵素の活性は生後急速に増加し、幼若期に最大となった後、成熟に伴い徐々に低下する分子種が存在するとの報告があることから（Tanaka E et al, *Xenobiotica*, 28: 795-802, 1998）、イヌで本薬の代謝に關与する酵素種は明らかではないが、イヌにおける肝臓中のCYP450量又は本薬の代謝能が成熟に伴い変化し、血漿中未変化体濃度の上昇に關連した可能性が考えられることを説明した。

機構は、非臨床試験では反復投与時に酵素誘導が幼若動物、成熟動物ともに認められており、代謝酵素の誘導に性差が認められることから、その要因について説明するとともに、ヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、酵素誘導に性差が認められる要因については明らかとなっていないが、マウスにおいては酵素誘導と血漿中薬物濃度に一定の關係は認められず、ラット及びイヌにおいては酵素誘導が認められているにも関わらず、明らかな暴露量の低下は認められていないことから、酵素誘導による血漿中濃度への影響は大きくないと考えることを説明した。また申請者は、ヒト患児への外挿性について、ヒトにおける本薬の主要な代謝酵素であるCYP2D6は、生後まもなく成人と同程度のmRNAレベルになり、その酵素活性は生後7~28日で成人の50%に達すること、また小児から青少年（平均約10歳）におけるCYP2D6活性は成人と顕著な違いはないことが示唆されていることから、ヒトにおけるCYP2D6代謝能は生後急速に発達し、数ヶ月でほぼ完成すると考えられており（Oesterheld JR, *J Child and Adolescent Psychopharmacology*, 8: 161-174, 1998、Witcher JW et al, *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 13: 53-63, 2003、Kearns GL, *Curr Opin Pediatr*, 7: 220-233, 1995）、国内外臨床試験では、健康成人とAD/HD患児で本薬の薬物動態に大きな差は認められず、反復投与による血漿中薬物濃度の変化も認められなかったことから、AD/HD患児に本剤を反復投与した際に単回投与と比較し薬物動態が変化する可能性は示唆されていないと説明した。

機構は、非臨床試験で認められた幼若動物と成熟動物での薬物動態の差異について、動物種により異なり、臨床試験では成人と患児で本薬の薬物動態に差が認められていないことから、ヒトへの外挿性は低いとする申請者の説明を了承するが、本薬の長期投与時における有効性及び安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

## （2）反復経口投与時の本薬の蓄積について

機構は、本薬の分布試験では単回経口投与時の分布のみ検討されているが、本薬は長期間投与されることが想定されることから、反復経口投与した際に蓄積が生じる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットにおける分布試験(4.2.2.3.3)において、<sup>14</sup>C 標識体(本薬) 50 mg/kg を単回経口投与すると、投与 8 時間後までにほとんどの組織の放射活性が低値又はバックグラウンド値まで減少したこと、ラットに <sup>14</sup>C 標識体(本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中総放射能の  $t_{1/2}$  ( $\alpha$  相: 0.38 時間、 $\beta$  相: 7.00 時間、 $\gamma$  相: 4.40 時間、4.2.2.2.2) よりも長い  $t_{1/2}$  を示す組織は認められなかったこと、ラット分布試験(4.2.2.3.3)においては肝臓において高い放射能分布を示したが、ラット 1 年間反復投与毒性試験(4.2.3.2.5)では、ラット 3 ヶ月反復投与毒性試験(4.2.3.2.2、4.2.3.2.4)で認められた臓器毒性(肝臓の軽度の変化)の顕著な増悪及び新たな臓器での毒性所見は認められていないことから、本薬を反復投与した際に特定の組織や臓器に蓄積する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬は脳へ移行し作用を発現すると考えられるが、脳への移行及び排泄機構を説明するとともに、反復投与による脳での蓄積の可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、雄性ラットにおける分布試験(4.2.2.3.3)では、投与 1 時間後に血液中よりやや高い総放射能濃度(1.12~1.26 倍)が脳で認められたが、投与 3 時間後には定量下限以下となっていること、妊娠ラットにおける分布試験(4.2.2.3.4)では、投与 3 時間後に血液中の 2.00~6.77 倍の放射能濃度が脳で認められたが、投与 24 時間後には定量下限以下となったことから、ラットにおける脳への移行及び排泄は速やかであることが示唆され、ラットに本薬 10 mg/kg を単回経口投与した際の脳中未変化体濃度の  $t_{1/2}$  は 3.61 時間であり、血漿中未変化体濃度の  $t_{1/2}$  (1.89 時間)と比較して顕著な延長は認められなかったこと(4.2.2.2.12)を踏まえると、本薬の脳への蓄積は低いと考えられることを説明した。また、各動物種における反復投与毒性試験において、振戦、散瞳、嘔吐、空嘔吐、頭部首振り運動といった中枢神経症状が認められたが、これらの事象は投与期間の後半に多発する傾向は認められておらず、脳の病理組織学的所見も認められていないこと、国内外で実施した長期投与試験(国内: 5.3.5.1.1.1: LYBC 及び 5.3.5.2.7: LYDA、海外長期投与試験<sup>6)</sup>の併合解析)において、投与期間の増加に伴い有害事象の発現率が経時的に増加する傾向は認められなかったことを説明し、本薬の蓄積によると考えられる事象は認められなかったと説明した。

機構は、以上について了承するが、本薬の投与対象である小児での中枢移行性については明らかではなく、長期投与時の安全性、特に中枢系の有害事象については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

## ( ) 毒性試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

#### ( 1 ) 単回投与毒性試験

マウス(雌雄各 10 例/群)に本薬 180、250、330 及び 400 mg/kg を経口投与したとき、雄では 180 mg/kg 以上、雌では 250 mg/kg 以上の群で投与後 2~3 時間以内に死亡例が認められた。生存例では、

<sup>6)</sup> 短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験(HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAT 試験、LYAW 試験、LYBG 試験、LYAS 試験、LYAQ 試験)、再燃試験(HFBE 試験、LYAF 試験)、非盲検試験(HFBC 試験、LYAB 試験、LYBB 試験)、短期投与二重盲検比較試験(LYAX 試験、LYBP 試験、LYBR 試験、LYBU 試験、LYBX 試験、LYCC 試験、LYCL 試験、LYCZ 試験、S010 試験)、継続投与試験(HFBF 試験、LYAI 試験)、実薬対照試験(LYAU 試験、LYAV 試験、LYBI 試験)の併合解析による。

下肢脱力、流涎、振戦、間代性痙攣が認められた。以上より、概略の致死量は雄で 180 mg/kg、雌で 250 mg/kg と考えられている (4.2.3.1.1)。

マウス (雌 10 例/群) に本薬 27.5、30 及び 36.5 mg/kg を静脈内投与したとき、27.5 mg/kg 以上の群で投与 1 時間以内に死亡例が認められた。生存例では、間代性痙攣、振戦、流涎、自発運動の亢進、身づくろいの減少、下肢脱力が認められた。以上より、概略の致死量は 27.5 mg/kg と考えられている (4.2.3.1.2)。

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 125、160、200 及び 250 mg/kg を経口投与したとき、雌雄ともに 160 mg/kg 以上の群で投与 2~5 時間以内に死亡例が認められた。生存例では、自発運動の亢進、下肢脱力、嗜眠、振戦、間代性痙攣、昏睡、尾の壊死が認められた。以上より、概略の致死量は雌雄ともに 160 mg/kg と考えられている (4.2.3.1.3)。

ラット (雌 10 例/群) に本薬 22.5、27.5、33 及び 40 mg/kg を静脈内投与したとき、22.5 mg 以上の群で投与 1 時間以内に死亡例が認められた。生存例では、間代性痙攣、振戦、下肢脱力が認められた。以上より、概略の致死量は 22.5 mg/kg と考えられている (4.2.3.1.4)。

イヌ (雌雄各 1 例/群) に本薬 25 及び 37.5 mg/kg を経口投与したとき、死亡例は認められず、散瞳及び瞳孔反射の低下、流涎、嘔吐、振戦、ミオクロニー性攣縮が認められた。以上より、概略の致死量は 37.5 mg/kg 以上と考えられている (4.2.3.1.5)。

ネコ (雌雄各 1 例/群) に本薬 12.5 及び 25 mg/kg を経鼻投与したとき、死亡例は 25 mg/kg 群の雄で投与約 24 時間後に認められた。生存例では、自発運動の低下、運動失調、流涎、嘔吐、散瞳、異常発声、振戦が認められ、概略の致死量は雄で 25 mg/kg、雌で 25 mg/kg 以上と考えられている (4.2.3.1.6)。

## (2) 反復投与毒性試験

マウス (雌雄各 15 例/群) に本薬 0.025、0.1 及び 0.4 % を 3 ヶ月間混餌投与したとき (時間加重平均用量はそれぞれ約 37.5、150 及び 600 mg/kg/日)、死亡例は認められなかった。雌雄ともに 0.4 % 群で体重増加抑制、相対肝重量の増加、肝ミクロソーム酵素活性の増加、びまん性の肝細胞空胞化の発現率上昇が認められた。また 0.4 % 群の雌で肝臓の褪色及び血清 ALT の上昇が認められた。以上より、無毒性量は 0.1 % (時間加重平均用量として約 150 mg/kg/日) と考えられている (4.2.3.2.1)。

ラット (雌雄各 15 例/群) に本薬 0.025、0.05 及び 0.1 % を 3 ヶ月間混餌投与したとき (時間加重平均用量は雄でそれぞれ約 17、33 及び 65 mg/kg/日、雌でそれぞれ約 18、37 及び 71 mg/kg/日)、死亡例は認められなかった。すべての本薬投与群で体重増加抑制が認められ、雌では有意な摂餌量の低下が認められた。また、本薬投与群の雄で肝 *p*-ニトロアニソール代謝酵素の誘導が認められ、雄の 0.05 % 以上の群で限局性の肝細胞空胞化の発生率及び重症度が増加し、0.1 % 群の雄で相対肝重量増加、血清 ALT (GPT) 上昇及び肝臓の斑紋形成が認められた。なお、0.05 % 群の雄で前立腺重量の低下が認められたが、病理組織学変化は認められていない。以上より、無毒性量は 0.025 % (時間加重平均用量として約 17~18 mg/kg/日) 未満と考えられている (4.2.3.2.2)。

ラット（雌雄各 18 例/群<sup>7)</sup>）に本薬 0.01、0.03 及び 0.1 %を 3 ヶ月間混餌投与したとき（時間加重平均用量は雄でそれぞれ約 7、21 及び 69 mg/kg/日、雌でそれぞれ約 8、24 及び 75 mg/kg/日）、0.01 及び 0.03 %群の雌各 1 例が死亡したが、0.1 %群では認められていないことから本薬投与に関連しないと考えられている。すべての本薬投与群において体重増加抑制及び肝薬物代謝酵素誘導が認められた（4.2.3.2.3）。

ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 5、40、80 及び 160 mg/kg/日となるよう 3 ヶ月間混餌投与したとき、死亡例は認められなかった。本薬投与群では 40 mg/kg/日以上群の雄、5 mg/kg/日以上群の雌で摂餌量の低下、40 mg/kg/日以上群で体重増加抑制が認められた。すべての本薬投与群で脾臓重量の低下、40 mg/kg/日以上群の雄で前立腺重量の低下、80 mg/kg/日以上群の雌で副腎重量の低下、160 mg/kg/日群の雌で子宮重量の低下が認められた。40 mg/kg/日以上群の雄では肝小葉中間領域の肝細胞空胞化の発生率及び重症度が増加した。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.2.4）。

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 0.01、0.03 及び 0.1 %を 1 年間混餌投与したとき（時間加重平均用量は雄でそれぞれ約 5、14 及び 46 mg/kg/日、雌でそれぞれ約 6、17 及び 56 mg/kg/日）、死亡例は 0.01 %群の雄 1 例が慢性呼吸疾患により死亡したが、本薬投与との関連性は否定されている。0.01 %以上の群の雌及び 0.03 %以上の群の雄で体重増加抑制及び摂餌量低下、0.1 %群の雄で相対肝重量の増加、血清 ALT (GPT) の上昇、肝臓の斑紋形成及び褪色化、肝肉芽腫の発生率増加が認められ、0.03 %以上の群の雄で肝細胞の限局性空胞化の発生率及び重症度の増加、0.03 %以上の群の雌で肝 *p*-ニトロアニソール代謝酵素の誘導が認められた。以上より、無毒性量は雄で 0.01 %、雌で 0.01 %未満と考えられている（4.2.3.2.5）。

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 5、15 及び 20 mg/kg/日を 2 週間静脈内投与したとき、5 mg/kg/日群の雌 3 例及び 20 mg/kg/日群の雌 1 例で死亡例が認められたが、留置カテーテルのカフが外れたことによるものであり、本薬投与との関連性は否定されている。15 mg/kg/日以上群で体重増加抑制及び摂餌量低下傾向が認められた。また、すべての本薬投与群で斜頭が、15 mg/kg/日以上群で精囊上皮萎縮及び前立腺重量の低下、20 mg/kg/日群で円背位が認められた。また同用量にて実施したラットキシコキネティクス試験（4.2.2.2.5）において、20 mg/kg/日群の 3/16 例に痙攣が認められた。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日未満と考えられている（4.2.3.2.6）。

イヌ（雌雄各 4 例/群）に本薬 4、8 及び 16 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬投与群で瞳孔反射の低下及び肝薬物代謝酵素誘導が認められ、4 mg/kg/日以上群の雌と 16 mg/kg/日群の雄で食欲不振、4 mg/kg/日以上群の雌で嘔吐、16 mg/kg/日群の雌雄で散瞳、16 mg/kg/日群の雌で間代性振戦が認められた。以上より、無毒性量は雄で 8 mg/kg/日、雌で 4 mg/kg/日未満と判断されている（4.2.3.2.7）。

イヌ（雌雄各 3 例/群）に本薬 4、8 及び 16 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬投与群において体重増加抑制傾向、異常便、嘔吐が認められ、4 mg/kg/日群の雌及び 16 mg/kg/日群の雌雄で流涎、16 mg/kg/日で振戦/攣縮、自発運動亢進、常同行動等が認められた。また、すべての本薬投与群の雄でチトクローム P450 量の増加傾向が認められた（4.2.3.2.8）。

<sup>7)</sup> 対照群（通常飼料）のみ雌雄各 5 例/群で実施された。



イヌ(雌雄各4例/群)に本薬4、8及び16 mg/kg/日を1年間経口投与したとき、16 mg/kg/日群の雄1例で死亡例が認められたが、本薬投与との関連性は否定されている。すべての投与群で散瞳及び肝ミクロソーム酵素誘導が認められ、8 mg/kg/日以上群でタール便又は粘液便、8 mg/kg/日群の雄で食欲不振、8 mg/kg/日以上群の雌及び16 mg/kg/日群の雄で嘔吐、16 mg/kg/日群で間代性振戦が認められた。以上より、無毒性量は8 mg/kg/日と判断されている(4.2.3.2.9)。

イヌ(雌雄各3例/群)に本薬3、6及び12 mg/kg/日<sup>8)</sup>を2週間静脈内投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬投与群で摂餌量の低下、散瞳、瞳孔反射の低下及び消失が認められ、6 mg/kg/日以上群の雌及び12 mg/kg/日群の雄で持続性振戦、間代性振戦等、12 mg/kg/日群で間代性痙攣、自発運動の亢進等が認められた。以上より、無毒性量は雄で6 mg/kg/日、雌で3 mg/kg/日と考えられている(4.2.3.2.10)。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験(4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2)、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(4.2.3.3.1.3)、マウスリンフォーマTK試験(4.2.3.3.1.4)、哺乳類培養細胞を用いる不定期DNA合成試験(4.2.3.3.1.5)、マウス小核試験(4.2.3.3.2.1)及び哺乳類を用いる姉妹染色分体交換試験(4.2.3.3.2.2)が実施された。染色体異常試験(4.2.3.3.1.3)においては染色体構造異常の誘発は認められなかったが、S9分画非存在下の細胞毒性の強い高用量域で数的異常細胞(核内倍加細胞)の出現頻度の増加が認められた。その他の試験では遺伝毒性は陰性と判断されている。

### (4) がん原性試験

マウス(雌雄各60例/群)に本薬0.03、0.1及び0.3%を24ヶ月間混餌経口投与したとき(時間加重平均用量は雄でそれぞれ約33.6、120.1及び401.1 mg/kg/日、雌でそれぞれ約33.7、124.1及び426.3 mg/kg/日)、加齢に関連すると考えられる炎症性の変化及び変性、過形成又は腫瘍性病変等が対照群及び投与群ともに認められたが、本薬投与によると考えられる発生率の増加はなく、0.03%群の雌及び0.1%群の雄で眼付属器の腺腫がわずかに増加したが、実験施設における背景データの範囲内であり本薬投与によるものではないと判断されている。また、非腫瘍性病変として肝細胞の空胞化がすべての投与群で認められた。以上より、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断されている(4.2.3.4.1.1)。

ラット(雌雄各60例/群)に本薬0.01、0.03及び0.1%を24ヶ月間混餌経口投与したとき(時間加重平均用量は雄でそれぞれ4.2、12.7及び42.5 mg/kg/日、雌でそれぞれ5.2、15.4及び51.3 mg/kg/日)、炎症性の変化及び変性、過形成又は腫瘍性病変等が対照群及び投与群ともに認められたが、加齢に関連すると考えられている。認められた腫瘍の発生率は悪性及び良性腫瘍とも本薬投与により増加せず、非腫瘍性病変についても本薬による影響は認められなかったことから、本薬はラットに対してがん原性を示さないと判断されている(4.2.3.4.1.2)。

### (5) 生殖発生毒性試験

<sup>8)</sup> 12 mg/kg/日群では、中枢神経系に対する影響が認められたため、投与開始3日目に10 mg/kg/日に減量された。

### 1) 受胎能及び出生前/出生後試験(4.2.3.5.1.2)

ラットに本薬 0.01、0.03 及び 0.06 % (時間加重平均用量はそれぞれ 7、20 及び 40 mg/kg/日) を雄 (20 例/群) は交配 10 週前から 2 回の交配期間終了時まで、帝王切開試験群の雌 (20 例/群) には交配 2 週前から妊娠 20 日まで、分娩試験群の雌 (20 例/群) には交配 2 週前から授乳期間終了時まで混餌投与したとき、親動物に死亡例は認められず、すべての本薬投与群で体重増加抑制、0.03 % 以上の群で摂餌量の低下が認められたが、交配能及び受胎能に影響は認められなかった。帝王切開試験群では、0.06 % 群で雌の胎児体重の減少が認められた。また、胎児体重の減少に伴い、胎児骨格検査において発育遅延を示唆する所見が 0.06 % 群で対照群よりもわずかに高い頻度で発現したが、奇形、異常又は変異を有する胎児の発現率に影響は認められなかった。なお、奇形胎児 (過剰後肢、過剰尿生殖器結節、奇形心、心臓逆位、小眼球、鼠径ヘルニア及び浮腫) は、生存胎児では 0.01、0.03 及び 0.06 % 群でそれぞれ 4、0 及び 1 例、死亡胎児では 0.01 % 群の 1 例に認められた。分娩試験群では親動物及び出生児に毒性所見は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.01 %、親動物の生殖能に関する無毒性量は 0.06 %、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 0.03 % と考えられている。

### 2) 胚・胎児発生に関する試験

#### ラット胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット (25 例/群) に本薬 25、60 及び 150 mg/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで経口投与したとき、母動物では 150 mg/kg/日群で死亡例が 1 例認められた。一般状態ではすべての本薬投与群で流産、150 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では臍ヘルニア、内反足、水腎症、尿管水腫、鼠径ヘルニア、頭蓋骨不完全骨化、矮小過剰肋骨、完全過剰肋骨、椎体不完全骨化及び胸骨の変異等の形態異常が認められたが、溶媒投与 (対照) 群と比較して本薬投与群で増加していなかったことから、母動物に関する無毒性量は 60 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 150 mg/kg/日と考えられている。

#### ウサギ胚・胎児発生に関する試験(その1)(4.2.3.5.2.4)

有色妊娠ウサギ (15 例/群) に本薬 25、50 及び 100 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与したとき、対照群の 1 例が妊娠 24 日に、50 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 17 日にそれぞれ死亡した。また、25 mg/kg/日群の 1 例で妊娠 26 日に流産したため安楽死させている。これらはいずれも用量依存性が認められなかったことから、本薬投与との関連はないと判断されている。生存例においては、100 mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められた。また、対照群を含めたすべての用量群で不妊動物が認められ、総胎児数が低値であったが、その他の毒性所見も含め、本薬投与による影響は認められなかった。以上より、母動物の一般状態に関する無毒性量は 50 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられている。

#### ウサギ胚・胎児発生に関する試験(その2)(4.2.3.5.2.5)

白色妊娠ウサギ (20 例/群) に本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日を妊娠 7 日から 19 日まで経口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、一般状態ではすべての投与群で排便減少/無便、30 mg/kg/日群以上で体重減少及び摂餌量減少が認められた。胎児では 100 mg/kg/日群で胎児生存率低下、雌胎児体重の低下、心臓及び大血管異常の発現率増加が認められた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されたが、

胚・胎児に認められた所見が軽度であり、有色ウサギを用いた試験では認められなかったことから、本試験結果から、発生毒性に関する影響を結論づけることは適切ではないと考えられている。

#### **ウサギ胚・胎児発生に関する試験（その3）（4.2.3.5.2.6）**

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（その2）（4.2.3.5.2.5）の追加試験として、白色妊娠ウサギ（22例/群）に本薬 10、30、100 及び 150 mg/kg/日<sup>9)</sup>を妊娠 7 日から 19 日まで経口投与したとき、100 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 16 日に死亡し、別の 1 例が妊娠 23 日に流産をしたため安楽死されている。また、30 mg/kg/日群の 1 例において、妊娠 17 日に投与手技によるものと考えられる死亡が認められた。生存例では、100 mg/kg/日以上群において排便減少、排尿減少及び全身振戦が認められ、摂餌量及び体重の減少が認められた。胎児の形態学的検査では左総頸動脈起始異常が認められたが、対照群を含む全群に認められ、試験実施施設における背景データの範囲内であることから、種特異的な発生変異と判断されている。その他胎児奇形として、二分脊椎、短尾、肺葉無形成、左精巣及び左精巣上体の欠損、椎骨異常、肋骨異常及び胸骨分節配列異常が認められたが、いずれも自然発生の所見と判断されている。以上より、母動物の一般状態に関する無毒性量は 30 mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量 100 mg/kg/日と考えられている。

### **3) 幼若動物を用いた試験**

#### **幼若ラット反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.2）**

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 1、10 及び 50 mg/kg/日を 10 日齢から早期成熟期（約 84 日齢）まで経口投与したとき、死亡例は対照群で 1 例に認められ、10 mg/kg/日以上群の雌で摂餌量の低下、50 mg/kg/日群で体重低下及び間代性振戦が認められた。また、10 mg/kg/日群以上で心臓重量の減少、50 mg/kg/日群で脾臓重量の減少、50 mg/kg/日群の雄で前立腺重量の減少、50 mg/kg/日群の雌で卵巣、腎臓、肝臓、副腎及び下垂体重量の減少が認められた。すべての本薬投与群で用量依存的に膈開口及び包皮分離が遅延し、10 mg/kg/日群以上で精巣上体尾部重量の低下、50 mg/kg/日群で精巣上体尾部の総精子数の減少が認められた。以上より、低用量群における影響は膈開口の軽度遅延に限られたことから、無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられている。

#### **幼若期からの投与によるラットにおける生殖能・受胎能に関する試験（4.2.3.5.4.3）**

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 1、10 及び 50 mg/kg/日を 10 日齢から雌では着床（妊娠 6 日目）まで、雄では交配期間終了時まで経口投与したとき、10 mg/kg/日群の 1 例（鼻部損傷のためと殺）及び 50 mg/kg/日群の 2 例（投与過誤、死因不明）で死亡例が認められた。10 mg/kg/日以上群で摂餌量減少及び体重増加抑制、50 mg/kg/日群で間代性振戦及び自発運動亢進が認められた。また 50 mg/kg/日群では黄体数の軽度な減少が認められたが、着床数及び着床前死亡率に異常は認められなかったことから、毒性学的に重要な所見ではないと判断されている。以上より、ラット幼若期から本薬を投与したときの生殖能及び受胎能に関する無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられている。

#### **幼若ラットにおける発育分化・神経行動に関する試験（4.2.3.5.4.4、4.2.3.5.4.5）**

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 1、10 及び 50 mg/kg/日を 10 日齢から早期成熟期（約 84 日齢）まで経口投与したとき、50 mg/kg/日群の 1 例で死亡例が認められた。死因及び本薬との関連性は不明である。10 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、摂餌量の低下及び切歯萌出発現の遅延が認められ、自発運動量の増加が 15 日齢では 10 mg/kg/日以上群の雄で、30 日齢では 50 mg/kg/日群の雌で認

<sup>9)</sup> 150 mg/kg/日群は、摂餌量の減少及び体重低下が生じ、死亡が認められたことから、投与期間終了後に試験を中止した。

められた。なお、切歯萌出及び自発運動への影響は軽微又は一過性であったことから毒性ではないと判断された。以上より、幼若ラットにおける発育及び神経行動学的指標に関する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断されている。

ラット（10日齢、雌雄各20例/群）に本薬1、10及び50 mg/kg/日を50日間経口投与し、オープンフィールドテストを実施した結果、10 mg/kg/日以上群の雌及び50 mg/kg/日群の雄で体重減少、30日齢の50 mg/kg/日群で自発運動の亢進が認められた。以上より、幼若ラットにおける神経行動機能に関する無毒性量は50 mg/kg/日と考えられている。

#### 幼若イヌにおける1ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.6）

イヌ（8~9週齢、雌雄各4例/群）に本薬4、8及び16 mg/kg/日を1ヶ月間経口投与したとき、死亡例は認められず、すべての本薬投与群で嘔吐、空嘔吐、振戦、瞳孔反射の低下及び散瞳が認められた。その他の所見は認められなかったが、すべての本薬投与群で振戦が発現していることから、無毒性量は求められていない。

### （6）その他の毒性試験

#### 1）依存性試験（4.2.3.7.4.1、4.2.3.7.4.2、4.2.3.7.4.3、4.2.3.7.4.4、4.2.3.7.4.5）

サル及びラットを用いた弁別刺激作用に関する試験では、コカインの自覚効果又は弁別刺激に対し、本薬はレバー押し頻度を变化させた高用量、又は訓練薬物として用いたコカインが極めて低用量の条件下において般化作用を示したが、サルを用いた自己投与試験において、本薬投与群は溶媒対照群を上回る反応を示さなかった。以上から、本薬は強化作用も乱用性も示さないと判断されている。

#### 2）不純物の毒性試験（4.2.3.7.6.1、4.2.3.7.6.2）

類縁物質 B \* [ ] 及び類縁物質 A \* [ ] はともに、不純物の高いロットを用いた非臨床試験のデータから安全性が考察されているが、類縁物質 A \* [ ] の安全性をさらに考察するために、類縁物質 A \* [ ] を 0.86 % の濃度で含むロットを用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる染色体異常試験が実施された。その結果、復帰突然変異試験では陰性、染色体異常試験においては、染色体構造異常の誘発は認められなかったが、S9 分画非存在下の高用量域で数的異常細胞（核内倍加細胞）の出現頻度の増加が認められ、これまでの試験結果と同様であった。

#### < 審査の概略 >

機構は、ラット 1 年間混餌投与毒性試験（4.2.3.2.5）において認められた肝肉芽腫について、毒性学的な意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験における対照群での肝肉芽腫の発現率（雄 6/20 例、雌 9/20 例）は、試験施設における背景データよりも高値を示したが、本薬群での肝肉芽腫の発現率は用量依存的であり、高用量群（0.1 %）では雄 19/20 例、雌 9/20 例と高い割合で発現したことから本薬投与により発現した可能性は否定できないと考えることを述べた上で、同試験では肝細胞壊死等の重篤な所見は認められていないこと、高用量群（0.1 %）における血清 ALT（GPT）及び ALP の上昇は小さく、発現した肝肉芽腫についても投与期間の延長により重篤化しなかったこと、本薬 0.1 % を最高用量

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

として混餌投与で実施したラット2年間がん原性試験(4.2.3.4.1.2)においては、用量依存的な肝肉芽腫の増加は認められなかったことから、本試験で認められた肝肉芽腫の毒性学的意義は高くないと考えることを説明した。

機構は、げっ歯類を用いた反復投与毒性試験において肝薬物代謝酵素誘導が認められており、CYP1A及び2B誘導により活性酸素種が発現することが示されていることから(Schleizinger JJ et al, *Aquat Toxicol*, 52: 101-115, 2001)、CYP1A及び2B誘導と酸化ストレスによる肝障害との関連性及びCYP1A及び2B誘導のヒトへの外挿性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、げっ歯類(マウス及びラット)を用いた試験において肝酵素誘導、肝重量の増加、肝細胞の空胞化、肝臓の褪色、血清ALT(GPT)の上昇及び肝臓の斑紋形成が認められたが、組織染色の結果、肝細胞の空胞は脂肪滴であることが示されていること(4.2.3.2.2)、これらの試験では肝細胞壊死等のより重篤な変化は認められていないこと、血清ALT(GPT)及びALPの上昇は大きくなかったことから、本薬投与により生じた肝細胞の空胞化は、肝機能に重大な影響を及ぼすような変化ではないと考えることを説明した。さらに申請者は、小葉中心部は酸素分圧が低いことから、一般にフリーラジカルに対する防御能が低いことが報告されており(増田康輔, *薬学雑誌*, 126: 885-899, 2006)、肝酵素が誘導されている際に、小葉中心性の肝細胞肥大が通常認められるが、本薬投与により発現した肝臓所見の部位はマウスではびまん性、ラットでは小葉中間体であり、一貫した傾向は認められなかったことから、本薬投与により認められた肝臓の所見は、活性酸素による傷害を必ずしも示唆するものではないと考えることを説明した。

機構は、CHO細胞を用いた染色体異常試験(4.2.3.3.1.3)において、S9分画非存在下の高用量域で数的異常細胞(核内倍加細胞)の出現頻度の増加が認められていることから、ヒトでの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒトでの臨床用量(最高1.8 mg/kg/日)を小児に投与した際の本薬の最高血漿中非結合型濃度は34 ng/mL<sup>10)</sup>であり、CHO細胞で核内倍加が認められた濃度(57.5 µg/mL)の1600倍以上であることから、安全域は確保されていると考えること、他の遺伝毒性試験結果が陰性であり、がん原性試験においても腫瘍の発現率は対照群と同程度であったことから、ヒトにおいて問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、幼若ラットにおける反復経口投与毒性・トキシコキネティクス試験(4.2.3.5.4.2)において、膣開口の遅延、包皮分離の遅延、精子数の減少及び精巣上体尾部重量の低下が認められているが、本薬による性成熟及び生殖機能への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該試験では膣開口及び包皮分離の遅延が用量依存的に認められたが、その程度は最大2.6日と軽微であり、Clarkらの文献(Daston G, Kimmel C editors, *An Evaluation and Interpretation of Reproductive Endpoints for Human Health Risk Assessment*, International Life Science Institute Press, 10-17, 1999)で報告されている背景データと同程度のばらつきであったこと、最終的には全動物で膣開口又は包皮分離が認められ、全動物が性成熟に到達したと考えられたこと、性周期及び剖検時の生殖器官の形態及び交尾能、受胎能に対しても影響は認められなかったことから、性成熟の遅延による生殖能への影響はほとんどないと考えていることを説明し、海外臨床試験(5.3.5.1.1.7及び

<sup>10)</sup> 母集団薬物動態解析の結果より、PM患児に本剤1.8 mg/kg/日を投与した際のC<sub>max</sub>を推定し、*in vitro*における本薬の血漿タンパク結合率(98.7%)から算出した。

5.3.5.1.1.8: LYAF 試験)において第二次性徴に対する本剤の影響を検討した結果、本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかったことを併せて説明した。

また申請者は、精子数及び精巣上体重量低下について、局所におけるノルアドレナリン量を選択的に減少させることで、精巣上体収縮能が低下し、精巣上体での精子輸送時間が遅延することが報告されていることから (Kempinas WDG et al, *Biology of Reproduction*, 59: 890-896, 1998)、本薬の薬理作用に起因する可能性が考えられるが、当該試験で認められた精巣上体尾部重量の低下には組織学的変化が伴っておらず、精巣上体精子の運動能に影響は認められなかったことから、精巣上体尾部重量の低下及び精子数の減少等の変化は、性成熟に対する影響ではなく、精巣上体における精子輸送が促進されたための変化と考えられることを説明した。なお、ヒトにおいて同様の事象が認められるかは明確になっていないが、幼若ラットで認められた精子数の減少はわずかであり、ヒトにおいて射精精子の総数がラットで認められた精巣上体精子数の減少(約25%程度)と同程度減少しても、精巣の精子産生能及び精巣上体の精子量が正常な男性であれば、不妊をもたらすレベルにはならないと考えられることを説明した。

機構は、申請者の考察は妥当なものであり、本薬の毒性に関して特段の問題はないと考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### ( ) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

###### < 提出された資料の概略 >

生物薬剤学に関する試験はすべて海外で実施され、参考資料としてバイオアベイラビリティに関する試験成績(5.3.1.1.1: LYAM、5.3.1.1.2: HFBG、5.3.1.2.3: LYAK)並びに生物学的同等性及び食事の影響に関する試験成績(5.3.1.2.1: LYAL、5.3.1.2.2: LYAZ)が提出された。血漿中未変化体及び代謝物(4-ヒドロキシ体及びN-デスメチル体)濃度はLC/MS/MS法又はGC法によりバリデートされた方法で測定された。LC/MS/MS法の定量下限は、未変化体0.25~2.5 ng/mL、4-ヒドロキシ体1~2.5 ng/mL、N-デスメチル体1 ng/mLであり、GC法の定量下限は未変化体及びN-デスメチル体で5 ng/mLであった。また、尿中未変化体及び代謝物(4-ヒドロキシ体及びN-デスメチル体)濃度はLC/MS/MS法によりバリデートされた方法で測定された(定量下限: 未変化体1~10 ng/mL、4-ヒドロキシ体10~250 ng/mL、N-デスメチル体1 ng/mL)。<sup>14</sup>C標識体の放射能は液体シンチレーションカウンターによって測定された(定量下限: 血液1.2 ng eq./mL、血漿1.0 ng eq./mL、尿0.5 ng eq./mL、糞2.0 ng eq./g)。

また、本薬の薬物動態はCYP2D6活性の影響を受けることから、CYP2D6活性を遺伝子型により分類する場合、不活性型アレルをホモで有する場合はPoor Metabolizer (PM)、それ以外はExtensive Metabolizer (EM)と定義されているが、アジア人ではPMの割合が少ないことから (Shimizu T et al, *Drug Metab Pharmacokinet*, 18: 48-70, 2003、Nishida Y et al, *Pharmacogenetics*, 10: 567-570, 2000)、EMは下表のとおり細分化して分類されている。薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

表現型	表現型の詳細分類	遺伝子型
PM	PM	不活性化型 / 不活性化型
EM	UM ( Ultra Rapid Metabolizer )	通常活性型 / 通常活性型 <sup>a)</sup>
	ホモ接合体 EM	通常活性型 / 通常活性型 活性低下型 / 通常活性型
	ヘテロ接合体 EM	不活性化型 / 通常活性型
	IM ( Intermediate Metabolizer )	活性低下型 / 不活性化型 活性低下型 / 活性低下型

a) 通常活性型を3以上有する場合

通常活性型: 野生型、\*2、\*35

活性低下型: \*9、\*10、\*14B、\*17、\*29、\*36、\*41

不活性化型: \*3、\*4、\*5、\*6、\*7、\*8、\*11、\*12、\*14、\*14A、\*15、\*19、\*20、\*21、\*40、\*42

活性不明: \*25、\*26、\*27、\*28、\*30、\*31、\*32、\*37

## (1) バイオアベイラビリティ (BA)

外国人健康成人 (CYP2D6EM) 20 例を対象として、本剤 (市販処方カプセル < 申請製剤 >) 40 mg を単回経口投与又は本薬 20 mg を単回静脈内投与し、経口投与時の BA が交叉比較法にて検討された。本剤経口投与時及び本薬静脈内投与時の血漿中未変化体濃度の  $AUC_0$  は 1.63 及び 1.29  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、それぞれの  $AUC_{0-\infty}$  から算出した本剤 (市販処方カプセル) の絶対的 BA は 63 % であった。また、オメプラゾール (80 mg を本剤投与の 24 時間及び 2 時間前に投与) 又は制酸剤 (マーロックス<sup>®</sup> 懸濁液 20mL を本剤投与の 10 分前に投与) 併用下で本剤 40 mg を単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の BA に対する胃内 pH の上昇の影響が検討され、オメプラゾール併用時又は制酸剤併用時の血漿中未変化体濃度の  $AUC_0$  はそれぞれ 1.79 又は 1.64  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、本剤単独投与時に対する幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 1.10 [ 1.03, 1.17 ] 又は 1.01 [ 0.94, 1.07 ] であったことから、本剤の BA は胃内 pH の影響を受けないと考えられている (参考 5.3.1.1.1: LYAM)。

外国人健康成人 (CYP2D6EM) 25 例を対象として、本薬 40 mg 錠、本剤 (初期処方カプセル) 40 mg (20 mg を 2 カプセル) 及び本薬 40 mg 液剤を単回経口投与し、相対的 BA を交叉比較法にて検討され、血漿中未変化体濃度の  $AUC_0$  はそれぞれ 1.31、1.40 及び 1.40  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、 $AUC_{0-\infty}$  から算出した本剤 (初期処方カプセル) の液剤に対する相対的 BA は 101 % であった。また、 $AUC_{0-\infty}$  から算出した錠剤の液剤又は本剤 (初期処方カプセル) 投与時に対する相対的 BA は、94 % 又は 93 % であった (参考 5.3.1.1.2: HFBG)。

外国人健康成人 (CYP2D6PM) 8 例を対象として、本剤 (市販処方カプセル < 申請製剤 >) 40 mg を単回経口投与又は本薬 20 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度の  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 13.79 又は 7.36  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、 $AUC_{0-\infty}$  から算出した本剤 (市販処方カプセル) の絶対的 BA は 94 % であった。また、市販処方カプセル (40 mg カプセルを 1 カプセル) 又は初期処方カプセル (20 mg カプセルを 2 カプセル) を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は 0.98 [ 0.84, 1.13 ] 及び 1.04 [ 0.99, 1.10 ] であり、90 % 信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内であることから、市販処方カプセル 40 mg と初期処方カプセル 20 mg は生物学的に同等と判断されている (参考 5.3.1.2.3: LYAK)。

## (2) 生物学的同等性及び食事の影響

外国人健康成人 (CYP2D6EM) 25 例を対象として、市販処方カプセル (40 mg カプセルを 1 カプセル) 又は初期処方カプセル (20 mg カプセルを 2 カプセル) を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。初期処方カプセル投与時に対する市販処方カプ

セル投与時の血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.91 [ 0.80, 1.02 ] 及び 0.95 [ 0.91, 0.99 ] で、90 %信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内であることから、生物学的に同等と判断されている。また、本剤（市販処方カプセル）40 mg を空腹時又は高脂肪食（総エネルギー980 kcal、総脂肪量 63.3 g）摂食後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討され、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比と 90 %信頼区間はそれぞれ 0.63 [ 0.56, 0.71 ] 及び 0.97 [ 0.93, 1.02 ]、 $t_{max}$  は空腹時投与又は食後投与でそれぞれ 1 又は 4 時間であり、食事により  $AUC_{0-t}$  に変化はなかったものの、吸収が遅延し、 $C_{max}$  は低下した（参考 5.3.1.2.1: LYAL）。

外国人健康成人（CYP2D6EM）58 例を対象として、市販処方カプセル（60 mg カプセルを 1 カプセル）及び試験処方カプセル（40 及び 20 mg カプセルを各 1 カプセル）を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。試験処方カプセルに対する市販処方カプセル投与時の血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.02 [ 0.93, 1.13 ]、1.12 [ 1.03, 1.22 ] であり、90 %信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内であることから、市販処方カプセルと試験処方カプセルは生物学的に同等であると判断されている。また、本剤（市販処方カプセル）60 mg を空腹時又は高脂肪食（総エネルギー642 kcal、総脂肪量 41.3 g）摂食後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討され、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.62 [ 0.57, 0.68 ] 及び 0.94 [ 0.90, 0.99 ]、 $t_{max}$  は空腹時投与及び食後投与でそれぞれ 0.89 及び 4 時間であり、食事により  $AUC_{0-t}$  に変化はなかったものの、吸収が遅延し、 $C_{max}$  は低下した（参考 5.3.1.2.2: LYAZ）。

#### < 審査の概略 >

機構は、本剤の食事の影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、健康成人で高脂肪食を用いて実施した食事の影響試験（参考 5.3.1.2.2: LYAZ）では、食事により吸収が遅延し、 $C_{max}$  が低下したものの  $AUC_{0-t}$  は変化しなかったこと、外国人 AD/HD 患児を対象とした臨床試験（HFBC、HFBD、HFBE、HFBEF 及び HFBEK）の結果を用いて行った母集団薬物動態（PPK）解析の結果、吸収速度定数（ $K_a$ ）に対して食事は統計学的に有意な共変量であることが示されたが、予測された  $C_{max}$  の低下は 9 % であり、健康成人で高脂肪食を用いた食事の影響試験（参考 5.3.1.2.2: LYAZ）で認められた食事の影響（ $C_{max}$  は約 37 % 低下）よりも軽度であったことから、高脂肪食を用いた試験結果は食事の影響を過大評価している可能性があると考えられることを説明し、食事により本剤の薬物動態は変化するものの、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。また申請者は、外国人 AD/HD 患児を対象とした臨床試験（HFBC、HFBD、HFBE、HFBEF 及び HFBEK）では、血漿中薬物濃度測定用の血液を採取時のみ、投与と食事とのタイミングに関する情報を収集しており、その他の服用時期については食事との関連が明確でないこと、国内臨床試験（LYBD、LYBC 及び LYDA）でも食事に関する規定をしていないことから、本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響について評価することは困難であることを説明した。

機構は、健康成人を対象とした臨床試験で高脂肪食の摂取により本薬の血漿中薬物濃度に影響が認められているが、外国人 AD/HD 患児を対象とした臨床試験を基にした PPK 解析結果では、食事



の影響は大きくないと考えられること、国内外の主要な臨床試験では、食事に関する規定は特に設定されず実施され、本剤の有効性及び安全性が認められていること等を踏まえると、本剤の投与に際して食事のタイミングを規定する必要はないと考える。

## ( ) 臨床薬理の概要

### < 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内で健康成人を対象とした試験成績(5.3.3.1.1: LYAN)、AD/HD 患児を対象とした試験成績(5.3.5.2.1: LYBD、5.3.3.2.1: LYDH、5.3.5.1.1.1: LYBC、5.3.5.2.2 及び 5.3.5.2.7: LYDA) 及び日本人 AD/HD 患児における母集団薬物動態解析(PPK)に関する資料(5.3.3.5.3)が提出され、参考資料として、海外で実施された健康成人での第 相試験(5.3.3.1.5: HFBJ、5.3.3.1.4: HFBH、5.3.3.1.6: LYAE、5.3.3.1.3: LYCT、5.3.3.1.7: LYBJ)、AD/HD 患児を対象とした試験(5.3.3.2.2: HFBC)、特別な集団に関する試験(5.3.3.3.1: HFBM、5.3.3.3.2: HFBN)、薬物相互作用試験(5.3.3.4.1: HFBP、5.3.3.4.2: LYAJ、5.3.3.4.3: HFBL、5.3.3.4.4: LYAY、5.3.4.1.1: HFBO、5.3.4.1.2: LYDP、5.3.4.1.3: LYAP、5.3.4.1.4: E002)の成績が提出された。その他ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績(5.3.2.1.1~3、5.3.2.2.1~7)が提出されている。

### (1) ヒト生体試料を用いた試験

小児(男児及び女児の血漿を混合)及び成人男性の血漿における  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬)の *in vitro* での血漿タンパク結合率は、150~3000 ng/mL の範囲で小児及び成人のいずれにおいても 98~99% であった(5.3.2.1.1)。

ヒト(成人男女)血漿における  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬、150~3000 ng/mL)、 $^{14}\text{C}$  標識体(N-デスメチル体、150~3000 ng/mL)及び  $^{14}\text{C}$  標識体(4-ヒドロキシ体、15~1500 ng/mL)の *in vitro* での血漿タンパク結合率は、それぞれ  $98.4 \pm 0.3$ 、 $99.1 \pm 0.1$  及び  $66.6 \pm 0.3\%$  であり、4-ヒドロキシ体の血漿タンパク結合率は未変化体及び N-デスメチル体より低かった(5.3.2.1.2)。

ヒトアルブミン、 $\alpha_1$  酸性糖タンパク及び免疫グロブリン G (IgG) に対する  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬、3000~3500 ng/mL)の *in vitro* でのタンパク結合率は、それぞれ  $97.5 \pm 0.1$ 、 $77.3 \pm 2.2$  及び  $14.5 \pm 0.8\%$  であった。また、ワルファリン、アセチルサリチル酸、フェニトイン、デシプラミン、ジアゼパム、パロキセチン又はミダゾラム存在下で、ヒト血漿における *in vitro* 血漿タンパク結合率を検討したとき、これらの薬物と本薬は相互に血漿タンパク結合率に対して影響を及ぼさなかった<sup>11)</sup>(5.3.2.1.3)。

CYP2D6 遺伝子型の異なるヒト肝ミクロソーム(通常活性、一部欠損及び完全欠損)に  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬、0.05 mM)を添加し、*in vitro* における代謝物について検討したとき、4-ヒドロキシ体の生成は CYP2D6 遺伝子が一部欠損した肝ミクロソームにおいて顕著に低下し、完全欠損した肝ミクロソームにおいては全く認められなかったことから、アトモキセチン芳香環の水酸化に主に寄与するのは CYP2D6 であると考えられている(5.3.2.2.1)。

ヒト肝スライスに  $^{14}\text{C}$  標識体(本薬、50 及び 250  $\mu\text{M}$ )を添加し、*in vitro* における代謝物について検討したとき、主代謝物は 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体であり、本薬の

<sup>11)</sup> ミダゾラムの *in vitro* 血漿タンパク結合率は測定されていない。

代謝として3種類の第 相反応(芳香環の水酸化、ベンジル部位のアルキル基の水酸化及びN-デスメチル化)の代謝経路が推定され、第 相反応の代謝経路として水酸化代謝物 O-グルクロン酸抱合が確認されている(5.3.2.2.2)。

CYP2D6 遺伝子型の異なるヒト肝ミクロソーム(すべての CYP 酵素を含有又は CYP2D6 完全欠損)に本薬(0.0625~500 µM)を添加したとき、4-ヒドロキシ体生成の  $K_m$  値はそれぞれ 2.3 又は 149 µM であった。9種の CYP 発現系ミクロソーム(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)を用いて本薬(1 µM)の代謝に関与する分子種について検討した結果、CYP2D6 活性のみが4-ヒドロキシ体の生成速度と相関を示し、CYP2D6 による4-ヒドロキシ体の生成速度は他の CYP 分子種の400倍以上速かった。また、CYP2D6 阻害薬(キニジン)存在下においても4-ヒドロキシ体は生成したことから、複数の酵素が関与することが示されたが、これらの酵素の寄与はCYP2D6に比べて低かった(5.3.2.2.5)。

CYP2D6 遺伝子型の異なるヒト肝ミクロソーム(すべての CYP 酵素を含有又は CYP2D6 完全欠損)に本薬(5~500 µM)を添加したとき、N-デスメチル体生成の  $K_m$  値は68又は113 µM であった。9種の CYP 発現系ミクロソーム(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)を用いて本薬(10及び75 µM)の代謝に関与する分子種について検討した結果、N-デスメチル体生成速度と CYP2C19 活性に強い相関が認められた。また、高濃度の基質での検討により、N-デスメチル体生成には CYP2C19 以外にも複数の酵素が関与することが示されている(5.3.2.2.6)。

4種の CYP 分子種(CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及び CYP1A2)の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおける本薬による CYP 分子種の活性阻害について検討した結果、本薬の CYP3A 及び CYP2D6 に対する見かけの  $K_i$  値はそれぞれ  $34.3 \pm 8.6$  及び  $3.6 \pm 0.3$  µM であった。CYP2C9 及び CYP1A2 については、本薬(10~800 µM)によりそれぞれ37及び30%の阻害が認められた(5.3.2.2.3)。

4種の CYP 分子種(CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及び CYP1A2)の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおける N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体による CYP 分子種の活性阻害について検討した結果、N-デスメチル体の CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及び CYP1A2 に対する見かけの  $K_i$  値はそれぞれ  $15.9 \pm 1.0$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、 $53.2 \pm 3.3$  及び  $271 \pm 26$  µM であった。4-ヒドロキシ体の CYP3A 及び CYP2D6 に対する見かけの  $K_i$  値はそれぞれ  $461 \pm 32$  及び  $17.3 \pm 0.9$  µM であり、CYP2C9 及び CYP1A2 については、4-ヒドロキシ体(500 µM)によりそれぞれ34及び10%の阻害が認められた(5.3.2.2.4)。

ヒト肝実質初代培養細胞(3系統)に本薬(0.01~100 µM)を添加し、CYP1A2 及び CYP3A 活性を測定した結果、CYP1A2 活性は2つの培養肝細胞において陰性対照とほぼ同程度であったが、1つの培養肝細胞では1 µM 添加時に陰性対照と比較して約2倍未満になった。また、すべての培養肝細胞において本薬による CYP3A の誘導は認められなかった(5.3.2.2.7)。

## (2) 健康成人における検討

### <日本人における成績>

日本人健康成人男性23例(CYP2D6EM)を対象として、本剤10、40、90及び120 mgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$ (平均値(変動係数(%)))はそれぞれ110.53(33.2)、478.36(33.5)、920.03(33.1)及び1086.23(30.6) ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ (平均値(変動係数(%)))

はそれぞれ 0.574 (70.2)、2.51 (68.5)、5.30 (54.2) 及び 6.43 (37.5)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、投与量の増加に伴い上昇した。また  $t_{\text{max}}$  及び  $t_{1/2}$  はそれぞれ 1.0~1.8 及び 3.5~4.3 時間であり、投与量によらずほぼ一定であった。また、日本人健康成人男性 (CYP2D6EM、薬物動態評価例 19 例) を対象として、本剤 40 及び 60 mg/回を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、初回投与時と比較して最終投与時の  $C_{\text{max}}$  はいずれも約 40 %高値を示し、初回投与時の  $\text{AUC}_{0-t}$  及び最終投与時の  $\text{AUC}_{0-\tau}$  から算出した蓄積率はそれぞれ 1.26 及び 1.28 であったが、反復投与時の  $\text{CL}_{\text{ss}}/F$  はそれぞれ 0.32 及び 0.29 L/h/kg となり、単回投与時の  $\text{CL}/F$  (0.34~0.38 L/h/kg) と類似した値を示し、見かけのクリアランスは単回投与時と反復投与時で大きな差は認められなかった (5.3.3.1.1: LYAN)。

表 本剤を反復投与したときの薬物動態パラメータ

		40 mg	60 mg
$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	初回投与時	427.34 (33.9)	615.52 (32.3)
	反復投与時	604.52 (35.3)	874.33 (26.2)
$\text{AUC}_{0-\tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) <sup>a)</sup>	初回投与時	1.95 (38.3)	3.14 (41.6)
	反復投与時	2.47 (42.0)	3.73 (41.8)

平均値 (変動係数 (%))

a) 単回投与時は  $\text{AUC}_{0-12}$

#### < 外国人における成績 >

外国人健康成人 CYP2D6EM (EM) 4 例及び CYP2D6PM (PM) 3 例) を対象として、本剤 20 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与し、6 日目の朝に標準食を摂食後、 $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 20 mg を単回経口投与したとき、EM 及び PM における最終投与後の血漿中未変化体濃度の  $C_{\text{max}}$  (平均値 (変動係数 (%))) はそれぞれ 159.70 (51.9) 及び 914.72 (30.5) ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\tau}$  (平均値 (変動係数 (%))) はそれぞれ 1.08 (64.3) 及び 8.44 (26.9)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、PM において高値を示した。また、本剤の主要代謝物は EM、PM とともに 4-ヒドロキシ体であり、抱合された後、最終代謝物である 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体として主に尿中に排泄された。4-ヒドロキシ体由来代謝物は PM (約 45 %) よりも EM (約 85 %) で多く排泄されたが、EM、PM いずれにおいても産生される代謝物の種類に差は認められなかった。また、EM、PM とともに尿中に排泄される未変化体はわずかであった (参考 5.3.3.1.4: HFBH)。

外国人健康成人 (CYP2D6EM (EM) 16 例及び CYP2D6PM (PM) 11 例) を対象として、本剤 10、30、60、90 及び 120 mg (薬物動態は 10、90 及び 120 で測定) を単回経口投与したとき、EM 及び PM における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、EM と比較して PM では血漿中未変化体濃度が高値を示し、クリアランスが低下していた。また、N-デスメチル体の血漿中濃度は EM と比較して PM で高値を示し、4-ヒドロキシ体の血漿中濃度は PM で低かった。さらに、外国人健康成人 (CYP2D6EM (EM) 8 例及び CYP2D6PM (PM) 7 例) を対象として、本剤 40 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、EM 及び PM における反復投与後の  $C_{\text{max}}$  (平均値 (変動係数 (%))) はそれぞれ 526.52 (67.3) 及び 1948.79 (19.8) ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\tau}$  (平均値 (変動係数 (%))) はそれぞれ 2.59 (77.8) 及び 18.6 (21.4)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、単回投与時の薬物動態から予測可能であった。定常状態における代謝物の血漿中濃度は EM よりも PM で N-デスメチル体濃度は高く、4-ヒドロキシ体濃度は低かった (参考 5.3.3.1.5: HFBJ)。

表 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	CYP2D6	10 mg		90 mg		120 mg	
		EM	PM	EM	PM	EM	PM
例数	EM	16	15	15	15	15	15
	PM	11	11	11	11	10	10
C <sub>max</sub> (ng/mL)	EM	84.54 (37.4)	812.55 (30.2)	1053.18 (31.4)	1053.18 (31.4)	2233.04 (36.4)	2233.04 (36.4)
	PM	171.44 (20.3)	1517.81 (21.7)	1517.81 (21.7)	1517.81 (21.7)	2233.04 (36.4)	2233.04 (36.4)
t <sub>max</sub> (h)	EM	1.50	1.00	1.00	1.48	1.48	1.48
	PM	1.98	4.00	4.00	1.99	1.99	1.99
t <sub>1/2</sub> (h)	EM	4.20	5.62	5.62	5.16	5.16	5.16
	PM	19.9	21.4	21.4	21.6	21.6	21.6
AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	EM	0.509 (69.9)	5.47 (71.5)	5.47 (71.5)	7.42 (65.5)	7.42 (65.5)	7.42 (65.5)
	PM	4.19 (20.4)	36.6 (20.9)	36.6 (20.9)	51.6 (19.2)	51.6 (19.2)	51.6 (19.2)
CL/F (L/h/kg)	EM	0.356 (47.0)	0.289 (41.5)	0.289 (41.5)	0.278 (40.2)	0.278 (40.2)	0.278 (40.2)
	PM	0.0345 (21.6)	0.0352 (22.5)	0.0352 (22.5)	0.0332 (18.9)	0.0332 (18.9)	0.0332 (18.9)

平均値 (変動係数 (%))

外国人健康成人 (CYP2D6EM (EM) 10 例及び CYP2D6PM (PM) 6 例) を対象として、本剤 30、45、60、75 mg を 1 日 2 回 5 日間空腹時に反復経口投与したとき、EM 及び PM における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、EM と比較して PM では血漿中未変化体濃度が高値を示し、クリアランスが低下していた。定常状態における代謝物の血漿中濃度は EM と比較して PM において N-デスメチル体濃度は高く、4-ヒドロキシ体濃度は低かった (参考 5.3.3.1.6: LYAE)。

表 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	CYP2D6 (例数)	30 mg		45 mg		60 mg		75 mg	
		EM (10)	PM (6)	EM (10)	PM (6)	EM (10)	PM (6)	EM (10)	PM (6)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	EM (10)	320.35 (29.6)	490.28 (30.9)	645.46 (33.6)	820.97 (25.7)	645.46 (33.6)	820.97 (25.7)	645.46 (33.6)	820.97 (25.7)
	PM (6)	1264.38 (11.5)	1868.40 (16.9)	2918.79 (20.7)	3998.76 (27.3)	2918.79 (20.7)	3998.76 (27.3)	2918.79 (20.7)	3998.76 (27.3)
t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	EM (10)	1.00	1.00	1.00	1.50	1.00	1.50	1.00	1.50
	PM (6)	1.50	4.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
t <sub>1/2</sub> (h)	EM (10)	2.47	2.67	2.53	2.57	2.53	2.57	2.53	2.57
	PM (6)	-	-	-	-	-	-	-	-
AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	EM (10)	1.22 (31.1)	1.97 (32.5)	2.67 (38.7)	3.70 (42.1)	2.67 (38.7)	3.70 (42.1)	2.67 (38.7)	3.70 (42.1)
	PM (6)	11.9 (13.4) <sup>b)</sup>	18.0 (17.6)	26.7 (23.5)	37.4 (28.5)	26.7 (23.5)	37.4 (28.5)	26.7 (23.5)	37.4 (28.5)
CL/F (L/h/kg)	EM (10)	0.374 (30.0)	0.353 (31.5)	0.355 (31.5)	0.322 (31.4)	0.355 (31.5)	0.322 (31.4)	0.355 (31.5)	0.322 (31.4)
	PM (6)	0.0364 (9.9) <sup>b)</sup>	0.0358 (15.9)	0.0331 (24.7)	0.0299 (24.2)	0.0331 (24.7)	0.0299 (24.2)	0.0331 (24.7)	0.0299 (24.2)

平均値 (変動係数 (%))、a) 中央値、b) n=5

PM における t<sub>1/2</sub> は算出されていない。

外国人健康成人 24 例 (中国人、CYP2D6EM) を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した後、本剤 80 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、本剤 80 mg 反復投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> (平均値 (変動係数 (%))) はそれぞれ 1020 (32.7) ng/mL 及び 7.12 (48.2) μg·h/mL であり、本剤 40 mg 単回経口投与時及び本剤 80 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与時における血漿中未変化体濃度の t<sub>1/2</sub> 及び CL/F は同程度であった。また、本剤 80 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した後の CYP2D6 の遺伝子型による血漿中未変化体濃度の C<sub>max</sub> 並びに AUC<sub>0-t</sub> (平均値 (変動係数 (%))) は、CYP2D6\*10/\*10 群及びその他の EM でそれぞれ 1199 (19.5) 及び 815 (37.3) ng/mL 並びに 9.693 (21.8) 及び 4.427 (53.0) μg·h/mL であり、CYP2D6\*10/\*10 群では他の EM と比較して高値を示した (参考 5.3.3.1.3: LYCT)。

外国人健康成人 (CYP2D6EM 1 例<sup>12)</sup> 及び CYP2D6PM 9 例) を対象として、1 日目に本剤 60 mg、2 及び 3 日目に本剤 80 mg、4~7 日目に本剤 120 mg を 1 日 1 回投与したとき、1 日 2 回投与分割投

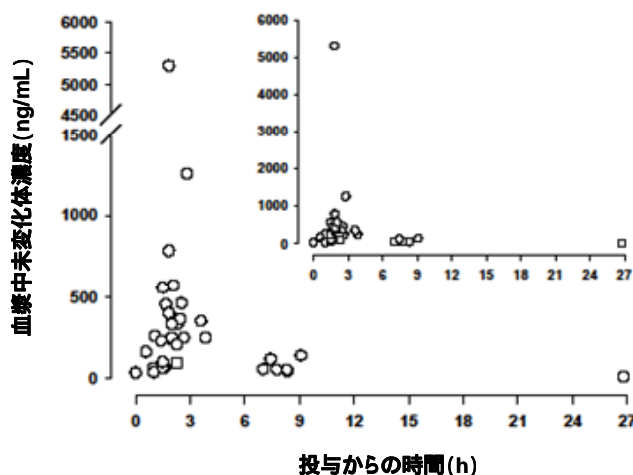
<sup>12)</sup> 本試験は CYP2D6PM を対象としていたが、EM1 例は試験開始時に誤って PM として登録された。

与した場合（参考 5.3.3.1.6: LYAE、参考 5.3.3.1.5: HFBJ）に比べ、1日1回反復投与時では  $C_{max}$  は約 1.3 倍高かったが、AUC は同程度であった。（参考 5.3.3.1.7: LYBJ）

### （3）患者における検討

#### <日本人における成績>

日本人 AD/HD 患児（CYP2D6EM（2例の UM を含む））を対象として本剤 0.5、0.8、1.2 及び 1.8 mg/kg/日を漸増法にて 1日2回2週間反復経口投与し、定常状態における血漿中薬物濃度を検討したとき、血漿中未変化体濃度は右図のとおりであり、1例の患児において著しく高い血漿中濃度を示したが、その後の試験（5.3.3.2.1: LYDH）において当該患児の CYP2D6 遺伝子型は PM（\*5/\*21）であることが明らかとなっている（5.3.5.2.1: LYBD）。



#### <外国人における成績>

外国人 AD/HD 患児（CYP2D6EM、薬物動態評価例 7 例）を対象として、本剤 10 mg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後に  $C_{max}$ （平均値（変動係数（%）））は 144（37.1）ng/mL を示し、3.12 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。また、外国人 AD/HD 患児（CYP2D6EM、薬物動態評価例 16 例）を対象として、本剤 20～45 mg を 1日2回最大 100 日間反復経口投与したとき、定常状態における  $C_{max}$ （平均値（変動係数（%）））は 537（57.0）ng/mL、 $t_{1/2}$  は 3.28 時間であった（参考 5.3.3.2.2: HFBC）。

### （4）内因性要因の検討

外国人末期腎不全患者（CYP2D6EM）成人 6 例及び健康成人 7 例を対象として、本剤 20 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  並びに  $AUC_0-$ （平均値（変動係数（%）））は末期腎不全患者及び健康成人でそれぞれ 105.42（51.6）及び 92.26（39.7）ng/mL 並びに 1.02（67.9）及び 0.507（38.7） $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、末期腎不全患者では健康成人と比較して高値を示した。また、4-ヒドロキシ体、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度の  $C_{max}$  は末期腎不全患者において健康成人のそれぞれ 0.80、3.09 及び 2.12 倍、 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 2.93、15.73 及び 8.51 倍であった（参考 5.3.3.3.1: HFBM）。

外国人中等度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B）6 例、重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）4 例及び健康成人 10 例（いずれも CYP2D6EM）に、本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、肝硬変患者では本剤の全身クリアランスが減少し、 $t_{1/2}$  が延長した。また、肝硬変患者では健康成人と比較して、最終代謝物である 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体の  $t_{1/2}$  の延長が認められた。以上より、中等度又は重度の肝硬変を有する AD/HD 患者においては、本剤の投与量を適宜減量する必要があると考えられている（参考 5.3.3.3.2: HFBN）。

表 外国人健康成人及び肝硬変患者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	健康成人 (n=10)	中等度肝硬変 (n=6)	重度肝硬変 (n=4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	142.16 (36.0)	115.78 (55.2)	125.81 (44.8)
t <sub>max</sub> (h)	1.02	3.27	5.98
t <sub>1/2</sub> (h)	4.26	11.0	16.0
AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	0.706 (67.9)	1.17 (36.7)	2.73 (63.0)
CL/F (L/h/kg)	0.506 (53.5)	0.208 (28.1)	0.155 (78.5)

## (5) 薬物相互作用の検討

### 1) デシプラミン

外国人健康成人男女 (CYP2D6EM) 22 例を対象として、本剤 (40 又は 60 mg<sup>13)</sup>、1 日 2 回) 及びデシプラミン (50 mg) を単独又は併用 (本剤投与 4 日目の朝) 経口投与したとき、血漿中デシプラミン濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均値の比 (単独投与時/本剤併用時) とその 90% 信頼区間は、それぞれ 0.97 [0.87, 1.08] 及び 0.95 [0.87, 1.04] といずれも 90% 信頼区間が 0.80~1.25 の範囲内であり、本剤併用による影響を受けなかった。また、本剤の血漿中未変化体濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均値の比 (単独投与時/デシプラミン併用時) とその 90% 信頼区間は、それぞれ 0.95 [0.86, 1.04] 及び 0.87 [0.84, 0.91] といずれも 90% 信頼区間が 0.80~1.25 の範囲内であり、デシプラミン併用による影響を受けなかった (参考 5.3.3.4.1: HFBP)。

### 2) ミダゾラム

外国人健康成人男女 (CYP2D6PM) 8 例を対象として、本剤 (60 mg、1 日 2 回) 及びミダゾラム (5 mg) を単独又は併用 (本剤投与 30 分後ミダゾラムを投与) 経口投与したとき、血漿中ミダゾラム濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90% 信頼区間はそれぞれ 1.16 [0.92, 1.46] 及び 1.16 [0.91, 1.46] であり、本剤併用により高値を示したが、相互作用を示す可能性が高い CYP2D6PM において血漿中ミダゾラム濃度変化が約 16% であったことから、本剤が CYP3A を阻害する可能性は低いと考えられている。また、ミダゾラム併用により本剤の血漿中濃度は影響を受けなかった (参考 5.3.3.4.2: LYAJ)。

### 3) パロキセチン

外国人健康成人男女 (CYP2D6EM) 22 例を対象として、本剤 (20 mg、1 日 2 回) 及びパロキセチン (20 mg、1 日 1 回) を単独又は併用経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90% 信頼区間はそれぞれ 3.52 [3.15, 3.93] 及び 6.50 [5.57, 7.58]、N-デスメチル体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90% 信頼区間はそれぞれ 15.36 [12.02, 19.76] 及び 20.96 [15.30, 28.73] で、併用投与により高値を示し、パロキセチン併用投与時における本剤の血漿中濃度は CYP2D6PM を対象とした試験 (5.3.3.1.6) で認められた血漿中濃度に相当する値となった。なお、パロキセチンの薬物動態は、本剤併用により影響を受けなかった (参考 5.3.3.4.3: HFBL)。

### 4) フルオキセチン

外国人健康成人男女 (CYP2D6EM 19 例及び CYP2D6PM 1 例) 20 例を対象として、本剤 (10、45 及び 75 mg、1 日 2 回) 及びフルオキセチン (20 mg、1 日 1 回) を単独又は併用投与したとき、フ

<sup>13)</sup> 本剤初回投与のみ 30 又は 40 mg を投与。

ルオキセチン併用投与時の定常状態における本剤の血漿中未変化体濃度は CYP2D6PM を対象とした試験(参考 5.3.3.1.6: LYAE)で認められた血漿中濃度と同程度であった(参考 5.3.3.4.4: LYAY)。

### 5) サルブタモール

外国人健康成人男女 (CYP2D6EM) 13 例を対象として本剤 (60 mg、1 日 2 回) 及びサルブタモール (1、3 及び 5 日目に 5 µg/min の速度で点滴静脈内投与) を単独又は併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  の幾何平均値の比 (サルブタモール併用時/単独投与時) とその 90% 信頼区間はそれぞれ 0.86 [0.72, 1.02] 及び 0.98 [0.91, 1.05] であり、 $C_{max}$  の 90% 信頼区間は 0.80~1.25 の範囲に含まれなかったものの、逸脱は小さく、 $AUC_{0-12}$  は 0.80~1.25 の範囲にあることからサルブタモール静脈内投与による本剤の薬物動態への影響は小さいと考えられている。また、サルブタモールによる心拍数増加作用は本剤の併用により増強し、収縮期血圧の上昇作用も本薬併用により増強が認められた (参考 5.3.4.1.1: HFBO)。

外国人健康成人男女 21 例を対象として、サルブタモール (200 µg (2 吸入) を試験開始 0、35、45 及び 55 分に投与) を単独又は本剤 (80 mg、1 日 1 回 5 日間反復経口投与) と併用投与したとき、サルブタモール吸入時の心拍数及び血圧は本剤反復投与の影響を受けなかった (参考 5.3.4.1.2: LYDP)。

### 6) メチルフェニデート

外国人健康成人男性 (CYP2D6EM) 12 例を対象として、本剤 (60 mg、1 日 2 回) 及びメチルフェニデート (MPH、60 mg、1 日 1 回) をそれぞれ単独又は併用投与し、心拍数、拡張期及び収縮期血圧、全身血管抵抗性、血漿中カテコールアミン値について検討された。MPH 投与による心拍数の増加、血漿中アドレナリン及びノルアドレナリン濃度の上昇に対し、本剤の影響は認められなかった。また、本剤が心拍数に及ぼす影響は MPH よりも小さく、本剤投与により血漿中アドレナリン及びノルアドレナリン濃度に対する影響は認められなかった (参考 5.3.4.1.3: LYAP)。

### 7) エタノール

外国人健康成人 (CYP2D6EM (EM) 及び CYP2D6PM (PM) 各 6 例) を対象として、エタノール 2.0 mL/kg (0.6 mg/kg) を単独又は本剤 (40 mg、1 日 2 回) と併用投与したとき、血中エタノール濃度は本剤投与により影響を受けなかった。また、精神運動及び認知機能検査において、エタノールの作用に対する本剤の影響は EM、PM とも認められなかった (参考 5.3.4.1.4: E002)。

## (6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

日本人 AD/HD 患児を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: LYDA) から得られた本剤の血漿中未変化体濃度データ (189 例<sup>14)</sup> (EM144 例、IM45 例)、総測定時点数 386 点) を基に PPK 解析が実施された。その結果、CYP2D6 遺伝子型及び体重が CL/F に対する有意な共変量であった (5.3.3.5.3)。

外国人患児を対象とした試験 (参考 5.3.3.2.2: HFBC、参考 5.3.5.1.1.2: HFBD、参考 5.3.5.1.1.3: HFBE、参考 5.3.5.2.3: HFBF 及び参考 5.3.5.1.1.4: HFBK) で得られた本剤の血漿中未変化体濃度データ (420 例、総測定時点 2354 点) を基に PPK 解析が実施され、その結果、CL/F に対して CYP2D6 遺伝子型、

<sup>14)</sup> UM1 例は EM として解析され、PM 患児 4 例 (当初 EM とされ、後に PM と判明した 2 例を含む) は解析から除外された。

体重及び血漿アルブミンが、分布容積に対して体重が、吸収速度定数 (Ka) に対して食事の影響が最終モデルに組み込まれた (5.3.3.5.1)。

### < 審査の概略 >

#### (1) CYP2D6 遺伝子型による薬物動態の差異について

機構は、本剤は CYP2D6 により代謝され、その遺伝子型により薬物動態に差異が認められるが、日本人における本剤の遺伝子型別の薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人 AD/HD 患児を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) で、組み入れられた症例の CYP2D6 の遺伝子型は、UM (通常活性型を 3 アレル以上)、ホモ接合型 EM (通常活性型/通常活性型、活性低下型/通常活性型)、ヘテロ接合型 (不活性型/通常活性型)、IM (活性低下型/不活性型、活性低下型/活性低下型) 及び PM (不活性型/不活性型) でそれぞれ 0.4、71.4、5.7、20.8 及び 1.6 % であり、これまでに日本人で報告された値 (0.7、70.6、7.5、18-20.5 及び 1 % 未満、Shimizu T et al, *Drug Metab Pharmacokinet*, 18: 48-70, 2003、福田剛史ら、*月刊薬事*, 43: 466-472, 2001、Nakamura K et al, *Clin Pharmacol Ther*, 38: 402-408, 1985、Horai Y et al, *Br J Clin Pharmacol*, 29: 111-115, 1990) と同様に日本人患児では PM は少なかったことを説明した。また、日本人では活性低下型アレルのうち CYP2D6\*10 の頻度が高いことが報告されているが (Nishida Y et al, *Pharmacogenetics*, 10: 567-570, 2000)、日本人健康成人を対象とした第 Ⅲ 相試験 (5.3.3.1.1: LYAN) において、CYP2D6 の遺伝子型による C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の結果は下表のとおりであり、CYP2D6\*10 アレルを有する場合は血漿中未変化体濃度が高値を示したが、クリアランスの分布は通常活性型/通常活性型で 14.6 ~ 41.3 L/h、CYP2D6\*10/通常活性型で 10.1 ~ 43.4 L/h、CYP2D6\*10/\*10 で 10.1 ~ 20.7 L/h であり、各集団で類似していたことを説明した。

表 日本人 CYP2D6 遺伝子型による C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の比較

投与量 (mg)	CYP2D6 遺伝子型	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)
10	通常活性型/通常活性型	5	86.51 (20.6)	0.33 (29.0)
	*10/通常活性型	5	93.50 (30.6)	0.41 (31.9)
	*10/*10	4	125.13 (20.5)	0.73 (28.1)
40	通常活性型/通常活性型	5	365.71 (31.6)	1.46 (37.5)
	*10/通常活性型	4	408.80 (69.9)	1.61 (43.6)
	*10/*10	4	512.10 (18.9)	3.08 (21.9)
90	通常活性型/通常活性型	5	724.26 (26.1)	3.58 (27.4)
	*10/通常活性型	4	919.70 (38.4)	3.96 (43.5)
	*10/*10	4	1035.87 (25.4)	7.42 (17.9)
120	通常活性型/通常活性型	5	841.34 (25.2)	4.69 (36.0)
	*10/通常活性型	4	1032.09 (40.0)	5.51 (41.8)
	*10/*10	4	1270.77 (11.1)	9.83 (14.0)

平均値 (変動係数 (%))

また申請者は、日本人 AD/HD 患児を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC, 5.3.5.2.1: LYDA) で得られた血中薬物濃度データを用いた PPK 解析より、本剤の CL/F に影響を及ぼす因子として CYP2D6 遺伝子型が考えられており、CYP2D6\*10/活性低下型、\*10/\*10、通常活性型/不活性型及び \*10/通常活性型の CYP2D6 遺伝子型の患児における本剤 40 mg 単回投与時の AUC (中央値) は通常活性型/通常活性型の患児のそれぞれ 3.4、2.1、1.7 及び 1.3 倍高値を示すと推定されたことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験において PM 患児は 4 例 (\*5/\*21: 2 例、\*5/\*5: 2 例) 組み入れられたが、安全性上大きな問題はなかったこと、また EM 患児と IM 患児の安全性にも大きな違



いは認められなかったことから（「（ ）有効性及び安全性試験成績の概要の項」参照）、用量調節の必要性はないと考えていることを説明した。

機構は、国内臨床試験で血漿中濃度が高値を示した PM 患児における本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、LYBD 試験（5.3.5.2.1）で認められた PM 患児（症例番号: 015-1501）は、最大用量 1.8 mg/kg/日まで投与され、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアにおいて改善が認められたこと、有害事象は、気分変動、頻脈、体重減少、食欲減退、口内炎、上気道の炎症及び息詰まり感が発現し、上気道の炎症以外は因果関係が否定されていないが、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、バイタルサイン及び心電図に大きな変化は認められなかったことを説明した。また申請者は、LYBC 試験（5.3.5.1.1.1）における PM 患児 4 例では、有効性については、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアにおいて改善が認められ、安全性については、PM 患児 4 例のうち 1 例で投薬開始 5 日目に発現した中等度の感情不安定により投与を中止したこと（試験中止 4 日後に消失）4 例で認められた因果関係の否定できない有害事象は、軽度又は中等度の感情不安定、下痢、不快気分、食欲減退、早朝覚醒及び体重減少であり、EM 又は IM 患児でも認められた事象であったこと、一部の症例で脈拍数の上昇傾向、QTcF の軽微な延長が認められたが、臨床的に重大な変化ではなく、EM 患児で認められた変化と大きな違いはなかったことを説明した。

機構は、国内外臨床試験からは CYP2D6PM で安全性上特に大きな問題は生じておらず、現時点では投与開始時に CYP2D6 遺伝子型を確認した上で、用量を調節する必要はないと考えるが、CYP2D6 遺伝子型による有効性及び安全性の差異については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える（「（ ）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

## （2）特殊集団における薬物動態について

機構は、肝硬変患者及び末期腎不全患者に本剤を投与したとき、本薬の未変化体及び代謝物の血漿中濃度が高値を示していることから、肝機能障害又は腎機能障害を有する患児において用量調節する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC、5.3.5.2.1: LYDA）において、軽度肝機能障害を有する患児と正常肝機能の患児の薬物動態を比較したところ、軽度肝機能障害を有する患児で CL/F が低下する傾向は見出せなかったこと、他の患児と比較して CL/F が低い患児（症例番号 2201）では因果関係が否定できない有害事象として頭痛、発疹、眠気が認められているが、いずれも軽度であり重篤な有害事象は観察されなかったことから、軽度肝機能障害を有する患児において用量調節する必要はないと考えることを説明した。

また申請者は、腎機能障害を有する患児について、末期腎不全成人患者を対象にした臨床薬理試験（参考 5.3.3.3.1: HFBM）における本剤の血漿中薬物濃度推移から反復投与時の薬物動態について予測した結果、末期腎不全患者において反復投与時に未変化体及び 4-ヒドロキシ体は蓄積しないと考えられること、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は蓄積が予想されるが、N-デスメチル体は *in vitro* におけるノルアドレナリン取り込み阻害活性が未変化体よりも低く、薬理作用への影響は小さいと考えられること（「3. 非臨床に関する資料、（ ）薬理試験の概要」の項参照）、4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体については単独での活性は検討していないが、一般的にグルクロン酸抱合体は親化合物よりも活性が低下すると考え

られていること (Naito S et al, *J Toxicol Sci*, 32: 329-341, 2007)、いずれの動物種でも本代謝物は認められており、本薬の毒性試験では本代謝物の安全性についても評価されていると考えられることから、腎機能障害を有する患児に本剤を投与する際に用量調節を行う必要はないと考えることを説明した。なお、海外市販後(2002年11月26日(国際誕生日)~2007年9月23日まで)において、腎機能障害を有する患児に本剤を投与した際に認められた有害事象について、特定の傾向は認められていないこと、本剤が腎機能障害を悪化させた症例も認められなかったことを併せて説明した。

機構は、腎障害又は肝障害のある CYP2D6PM 患児における本剤の薬物動態について申請者に説明を求めた。

申請者は、CYP2D6PM の症例では、CYP2D6 以外の CYP 分子種及び複数の代謝経路が本剤の代謝に関与すると考えられることから、肝硬変を有する PM においても副次的な代謝経路による代謝能は残存すると考えられること、末期腎不全患者及び健康成人を対象とした臨床試験(参考 5.3.3.3.1: HFBM)において、本剤の腎クリアランスは同程度であり(末期腎不全患者及び健康成人でそれぞれ 0.422 及び 0.470 L/h/kg)、PM 患者においても同様の傾向が推察されることから、肝硬変又は末期腎不全を有する PM 患児での本薬の薬物動態が、正常な PM 患児での本薬の薬物動態と比較して顕著に異なる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、肝障害を有する患児に関し、中等度及び重度の肝硬変患者では未変化体及び代謝物の血漿中濃度が高値を示していることから、低用量から投与を開始するなど慎重に本剤を投与すべきと考える。また機構は、軽度の肝機能障害を有する患児における薬物動態及び安全性については、国内臨床試験において十分に検討されていないが、正常肝機能患児と比較して CL/F に大きな差異は認められていないこと、これらの症例で認められた有害事象は軽度であったこと等を踏まえると、特に用量調節の必要はないと考える。また機構は、腎機能障害を有する患児については、末期腎不全患者において薬理作用を有する未変化体及び 4-ヒドロキシ体の蓄積が認められないこと等から、特に用量を調節する必要はないと考える。なお、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤の安全性等については、製造販売後調査等で引き続き検討する必要があると考える。

### (3) 薬物相互作用について

機構は、本剤は CYP2D6 で主に代謝されることから、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と併用したときの薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤としては、パロキセチン及びフルオキセチン(国内未承認)等があり、外国人 AD/HD 患児を対象とした臨床試験(参考 5.3.5.4.2: LYAQ)において、本剤とフルオキセチンを併用したとき、臨床的に問題となるような安全性の所見は認められていないが、外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験(参考 5.3.3.4.3: HFBQ、参考 5.3.3.4.4: LYAY)において、本剤の血漿中未変化体濃度が CYP2D6PM と同程度まで上昇したことから、海外添付文書と同様に添付文書において、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤との併用について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤は主に CYP2D6 で代謝され、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と併用した際に血漿中濃度が大きく上昇することから、十分な注意喚起を行うとともに、慎重に投与する必要があると考える。なお、CYP2D6 を阻害する薬剤との併用における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

## ( )有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験(第 相試験(5.3.3.1.1: LYAN、5.3.3.2.1: LYDH)、第 相試験(5.3.5.2.1: LYBD)、第 / 相試験(5.3.5.1.1.1: LYBC)、長期試験(5.3.5.2.2 及び 5.3.5.2.7: LYDA))及び海外第 相 2 試験(5.3.5.1.1.19: S010、5.3.5.1.4.3: LYBR)の成績が提出された。また、参考資料として海外で実施された 17 の臨床試験の成績等が提出された。

## ( 1 ) 国内臨床試験

### 1) 第 相試験(5.3.3.1.1: B4Z-JE-LYAN 試験<20 年 月 ~ 20 年 月>)

日本人健康成人男性(目標症例数: 単回投与(パート A)最大 25 例、反復投与(パート B)最大 28 例)を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された(薬物動態は「( )臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、パート A では、本剤 10、40、90、120 mg 及びプラセボを朝食前時に単回経口投与(休薬期間は 4 日間)、パート B では、本剤 40、60 mg 及びプラセボを 1 日 2 回朝及び夜の空腹時に 7 日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例数は、パート A 23 例(本剤 10 mg 群 22 例、40 mg 群 21 例、90 mg 群 20 例、120 mg 群 19 例及びプラセボ群延べ 44 例(1 期 23 例、2~6 期 21 例))及びパート B 26 例(本剤 40 mg 群 10 例、60 mg 群 10 例及びプラセボ群 6 例)であり、全例が FAS(Full Analysis Set)及び安全性解析対象であった。また、パート A 23 例及びパート B 26 例全例が CYP2D6EM と判定された。

パート A における有害事象(臨床検査値異常を含む)は、10 mg 群 18.2%(4/22 例)、40 mg 群 38.1%(8/21 例)、90 mg 群 70.0%(14/20 例)、120 mg 群 63.2%(12/19 例)及びプラセボ群 1 期 4.3%(1/23 例)、2~6 期プラセボ群 0%(0/21 例)に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は 2 例(悪心・浮動性めまい 1 例(90 mg 群)、血流感覚 1 例(40 mg 群))に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、10 mg 群 9.1%(2/22 例)、40 mg 群 38.1%(8/21 例)、90 mg 群 65.0%(13/20 例)、120 mg 群 63.2%(12/19 例)及びプラセボ群 1 期 0%(0/23 例)、プラセボ群 2~6 期 0%(0/21 例)に認められ、主な事象は、悪心(10 mg 群 1 例、40 mg 群各 7 例、90 mg 群 11 例、120 mg 群 10 例及びプラセボ群 0 例)、心拍数増加(10 mg 群 0 例、40 mg 群 3 例、90 mg 群 9 例、120 mg 群 9 例及びプラセボ群 0 例)、血圧上昇(10 mg 群 0 例、40 mg 群 4 例、90 mg 群 4 例、120 mg 群 8 例及びプラセボ群 0 例)等であった。

臨床検査値の異常変動は、認められなかった。心電図では、平均 QTcF 間隔について、90 mg 群で投与 24 時間後に有意な延長が、40、90 及び 120 mg 群で投与 2 時間後に有意な短縮が認められた。120 mg 群及びプラセボ群各 1 例において 30 msec を超える QTcF 間隔の延長(それぞれ投与 2.1 及び 24 時間後)が認められたが、成人男性の正常範囲上限値(450 msec)を超える症例は認められなかった。また、90 mg 群において、RR 間隔が有意に短縮した。バイタルサインについては、用量の増加に伴い立位心拍数及び起立時の心拍数変化量は増加、起立時の収縮期血圧変化量は減少する傾向が認められた。

パート B における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、40 mg 群 10.0 %（1/10 例）、60 mg 群 60.0 %（6/10 例）及びプラセボ群 16.7 %（1/6 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、60 mg 群で 1 例（尿失禁）に認められ、因果関係は否定されていない。因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、40 mg 群 10.0 %（1/10 例）、60 mg 群で 60.0 %（6/10 例）、プラセボ群で 0 %（0/6 例）に認められた。主な事象は、悪心（40 mg 群 1 例、60 mg 群で 3 例及びプラセボ 0 例）、心拍数増加（40 mg 群 0 例、60 mg 群 2 例及びプラセボ群 0 例）及び多汗（40 mg 群 1 例、60 mg 群 1 例及びプラセボ群 0 例）であった。

臨床検査値異常変動は、40 mg 群 50.0 %（5/10 例）、60 mg 群 20.0 %（2/10 例）、プラセボ群 16.7 %（1/6 例）に認められ、因果関係が否定されなかったのは 40 mg 群における ALT（GPT）上昇 3 例のみであった。

心電図では、平均 QTcF 間隔の有意な延長は認められず、40 mg 群及びプラセボ群各 1 例において 30 msec を超える QTcF 間隔の延長が認められたが、成人男性の正常範囲上限値（450 msec）を超える症例は認められなかった。バイタルサインについては、血圧及び心拍数に関して臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性（CYP2D6EM）に対して本剤 10～120 mg を単回投与並びに本剤 40 及び 60 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

## 2) 第 相試験 (5.3.5.2.1: B4Z-JE-LYBD 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

DSM-IV により AD/HD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の患児（目標症例 30 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「（ ）臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、開始用量として本剤 0.5 mg/kg/日を午前（登校前）及び午後（下校後）に 1 日 2 回経口投与し、2 週間ごとに 0.8、1.2 及び 1.8 mg/kg/日まで強制漸増し、最高用量に増量後 2 週間継続投与すると設定された。

総投与症例 37 例全例が FAS 及び安全性解析対象であり、服薬不遵守の 1 例を除く 36 例が有効性解析対象であった。なお、37 例全例が CYP2D6EM であり、CYP2D6PM は組み入れられなかった<sup>15)</sup>。

安全性解析対象における最終評価時における投与量（平均値 ± 標準偏差）は  $1.70 \pm 0.22$  mg/kg/日（中央値: 1.72 mg/kg/日、範囲: 0.56 ~ 1.92 mg/kg/日）であった。

有効性評価項目である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコア及びサブタイプスコアの推移は下表のとおりであり、最終評価時における総スコア及びサブタイプスコアとも、ベースラインと比較して統計学的に有意に減少した。

<sup>15)</sup> 後に、LYDH 試験（5.3.3.2.1）において 1 例が PM と判明している（「（ ）臨床薬理の概要 <提出された資料の概略>（3）患者における検討」の項参照）。

表 ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移及び最終評価時のサブタイプスコア

	評価例数	ADHD RS-IV（医師用）スコア			p 値 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
		ベースライン	評価時点	変化量		
総スコア						
2 週後	36	35.0 ± 9.5	28.0 ± 9.6	-7.0 ± 6.7	<0.001	<0.001
4 週後	35	34.6 ± 9.3	22.5 ± 10.6	-12.1 ± 10.0	<0.001	<0.001
6 週後	35	34.6 ± 9.3	18.0 ± 11.3	-16.6 ± 11.8	<0.001	<0.001
8 週後	33	34.4 ± 9.1	14.5 ± 9.4	-19.8 ± 11.9	<0.001	<0.001
最終評価時 <sup>c)</sup>	36	35.0 ± 9.5	16.4 ± 12.2	-18.6 ± 12.3	<0.001	<0.001
サブタイプスコア <sup>d)</sup>						
不注意症状	36	20.8 ± 3.8	10.3 ± 6.7	-10.5 ± 6.6	<0.001	-
多動性 - 衝動性症状	36	14.2 ± 7.0	6.1 ± 6.4	-8.1 ± 6.6	<0.001	-

平均値 ± 標準偏差

- a) Wilcoxon の符号付き順位検定
- b) 対応のある t 検定
- c) LOCF (last observation carried forward)
- d) 最終評価時、LOCF

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、89.2%（33/37 例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、頭痛 2 例（0.5 mg/kg/日投与時及び 1.8 mg/kg/日投与時に各 1 例）及び嘔吐 1 例（1.8 mg/kg/日投与時）が認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、73.0%（27/37 例）で認められた。主な事象は、食欲減退 7 例、体重減少 5 例、腹痛、食欲不振及び頭痛各 4 例、便秘、倦怠感及び傾眠各 3 例、悪心、頻脈及び嘔吐各 2 例等であった。

臨床検査値異常変動は、47.2%（17/36 例）で認められ、主な事象は、好中球減少 36.8%（7/19 例）、リンパ球増加 31.8%（7/22 例）、尿比重増加 26.9%（7/26 例）、ヘマトクリット増加及びヘモグロビン増加 13.9%（5/36 例）等であった。

バイタルサイン、身長及び体重について、ベースラインと比較して最終評価時で、脈拍数増加、体重減少及び身長の増加が認められた（いずれも  $p < 0.001$ 、Wilcoxon の符号付き順位検定）。なお、身長については、正常な成長過程のものと考えられている。

心電図及び心拍数の変化は、ベースラインと比較して最終評価時で、心拍数の増加、RR 間隔の短縮、QRS 間隔の延長、QTc 間隔（Bazett 法及び Data driven 法）の延長が認められた。なお、QTc 間隔の延長について申請者は、Frederica 法で算定した場合には有意差は認められておらず、いずれの補正式による QTc 間隔も生理的変動の範囲内（Migaux ML et al, *Proc Annu Sci Meet Comput Cardiol*, 529-532, 1996）であり、臨床的に問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。

以上より申請者は、本剤 1.8 mg/kg/日までの AD/HD 患児に対する本剤の安全性が確認され、本剤の有効性が示唆されたと考えることを説明した。

### 3) 第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: B4Z-JE-LYBC 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月> )

DSM-IV により AD/HD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の患児（目標症例 240 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「（ ）臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 0.5 mg/kg/日（L 群）、1.2 mg/kg/日（M 群）、1.8 mg/kg/日（H 群）又はプラセボ（P 群）を 1 日 2 回、朝夕の食前又は食後に経口投与し（開始用量は 0.5 mg/kg/日とし、L 群は

同量を継続、M群及びH群は投与開始1週後に0.8 mg/kg/日に増量し、投与開始2週後に1.2 mg/kg/日まで増量し、M群は同量を継続、H群は投与3週後に1.8 mg/kg/日まで増量し、以後は同量を継続)、投与期間は8週間と設定された。

総投与症例245例(P群62例、L群62例、M群60例、H群61例)全例が安全性解析対象であり、有効性評価項目の全投与前値又は投与後値が欠測している2例を除く243例(P群62例、L群62例、M群59例、H群60例)がFAS、さらに主要評価項目の投与前値又は投与後値が欠測の2例を除く241例(P群61例、L群62例、M群58例、H群60例)が有効性解析対象であった。総投与症例245例におけるCYP2D6代謝型は、EM192例(P群51例、L群46例、M群45例、H群50例)、IM51例(P群11例、L群15例、M群14例、H群11例)及びPM2例(L群及びM群各1例)が組み入れられた。

主要評価項目であるADHD RS-IV日本語版(医師用)総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、P群とH群の差は統計学的に有意( $p = 0.010$ 、Williams検定(片側有意水準0.025))であったが、P群とM群の差は統計学的に有意ではなかった( $p = 0.037$ 、Williams検定(片側有意水準0.025))。

表 ADHD-RS-IV日本語版(医師用)総スコアの変化量

投与群	評価例数	ADHD RS-IV (医師用) 総スコア			プラセボ群との差 <sup>b)</sup>		p値 <sup>a)</sup>
		ベースライン	最終評価時	変化量	差	95%信頼区間	
P群	61	32.3 ± 9.6	24.2 ± 11.4	-8.1 ± 7.1	-	-	-
L群	62	32.3 ± 8.4	22.7 ± 11.4	-9.6 ± 9.1	-1.5	[-4.3, 1.3]	-
M群	58	33.3 ± 8.7	22.5 ± 10.3	-10.8 ± 6.8	-2.5	[-5.4, 0.3]	0.037
H群	60	31.5 ± 7.8	19.8 ± 9.0	-11.6 ± 8.8	-3.7	[-6.5, -0.8]	0.010

用量反応<sup>b)</sup>: Linear:  $p = 0.008$ , Quadratic:  $p = 0.837$

平均値 ± 標準偏差

a) H群、M群、L群の順に逐次的にWilliams検定(片側)によりP群と比較(片側有意水準: 0.025)

b) 共分散分析モデルの最小二乗平均値の対比に基づき算出(モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群)  
対比: Linear -3 -1 1 3, 対比: Quadratic 1 -1 -1 1

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、P群69.4%(43/62例)、L群79.0%(49/62例)、M群78.3%(47/60例)及びH群78.7%(48/61例)に認められた。死亡例は認められなかったが、その他重篤な有害事象がH群1例(頭痛・嘔吐1例)に認められ、因果関係は否定されていない。有害事象による中止は2例(M群1例(頭痛)及びH群1例(感情不安定))に認められ、因果関係はいずれも否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、P群30.6%(19/62例)、L群40.3%(25/62例)、M群58.3%(35/60例)及びH群52.5%(32/61例)に認められた。主な事象は、食欲減退(P群2例、L群3例、M群6例及びH群12例)、頭痛(P群3例、L群5例、M群8例及びH群各8例)、傾眠(P群3例、L群各3例、M群6例及びH群8例)及び悪心(P群3例、L群4例、M群5例及びH群4例)等であった。

臨床検査値異常変動は、P群85.5%(53/62例)、L群87.1%(54/62例)、M群86.7%(52/60例)及びH群90.2%(55/61例)に認められ、主な事象は、好中球数減少(P群10/36例、L群10/39例、M群9/37例及びH群12/32例)、リンパ球数増加(P群12/39例、L群11/41例、M群7/34例及びH群9/38例)、リンパ球数減少(P群7/52例、L群11/46例、M群5/47例及びH群11/53例)、好中球数増加(P群6/49例、L群10/47例、M群9/47例及びH群6/50例)、単球数減少(P群6/49例、L群10/47例、M群7/48例及びH群10/50例)、好酸球数減少(P群7/48例、L群10/50例、M群5/44例及びH群9/44例)、好酸球数増加(P群9/49例、L群4/39例、M群9/49例及びH群

5/41 例)、尿比重上昇 (P 群 4/55 例、L 群 3/57 例、M 群 9/55 例及び H 群 11/56 例) 及びクレアチニン減少 (P 群 4/49 例、L 群 6/46 例、M 群 4/46 例及び H 群 4/41 例) 等であった。

バイタルサインは、最終評価時ではベースラインと比較して、収縮期血圧は M 群及び H 群で有意に増加し (M 群:  $p = 0.009$ 、H 群:  $p = 0.025$ 、対応のある t 検定)、拡張期血圧及び脈拍数は全ての本剤群で有意に増加した (拡張期血圧: L 群:  $p = 0.028$ 、M 群及び H 群:  $p < 0.001$ 、脈拍数: L 群:  $p = 0.001$ 、M 群及び H 群:  $p < 0.001$ 、対応のある t 検定)。また、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化量とも、直線的な用量反応性が認められた (それぞれ  $p = 0.029$ 、 $p = 0.001$  及び  $p = 0.001$ 、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づき算出)。

身長及び体重は下表のとおりであり、本剤投与により身長増加の抑制及び体重減少が認められた。また、最終評価時にベースラインから 3.5 % 以上の体重減少が認められた患児の割合は、P 群 0 % (0/62 例)、L 群 6.5 % (4/62 例)、M 群 26.7 % (16/60 例) 及び H 群 32.8 % (20/61 例) であり、用量反応性が認められた。

表 身長及び体重のベースラインから最終評価時までの変化量

評価項目	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量
身長 (cm)	P 群	61	139.65 ± 11.87	140.84 ± 11.92	1.19 ± 0.69
	L 群	62	138.00 ± 14.63	138.88 ± 14.47	0.89 ± 0.72
	M 群	60	139.39 ± 14.83	140.11 ± 14.92	0.72 ± 1.32
	H 群	61	140.13 ± 15.53	141.07 ± 15.66	0.93 ± 0.98
	用量反応 <sup>a)</sup> : Linear: $p = 0.092$ , Quadratic: $p = 0.036$				
体重 (kg)	P 群	62	35.68 ± 9.69	36.59 ± 9.83	0.91 ± 0.97
	L 群	62	34.62 ± 11.56	34.66 ± 11.66	0.05 ± 0.94
	M 群	60	36.16 ± 12.00	35.62 ± 11.85	-0.53 ± 1.26
	H 群	61	36.77 ± 12.35	35.99 ± 11.80	-0.78 ± 1.32
	用量反応 <sup>a)</sup> : Linear: $p < 0.001$ , Quadratic: $p = 0.026$				

平均値 ± 標準偏差

a) 共分散分析モデルの最小二乗平均値の対比に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3, 対比: Quadratic 1 -1 -1 1

心電図について、本剤の用量増加に伴い QTc 間隔 (Fridericia 法及び Data driven 法) がベースラインから 30 msec 以上増加した患児の割合は増加する傾向が認められたが、本剤投与後の QTc 間隔 (Fridericia 法及び Data driven 法) はいずれも 450 msec を超えなかった。

以上より申請者は、AD/HD 患児に対する本剤の用量反応関係及び 1.8 mg/kg/日の有効性が検証され、1.8 mg/kg/日までの短期投与時の安全性が確認されたと考えることを説明した。

#### 4) 長期継続投与試験 (5.3.5.2.7: B4Z-JE-LYDA 試験 < 20 年 月 ~ 継続中 (試験期間約 32 ヶ月 \* 20 年 月 日データカットオフ) > )

第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) の完了症例 (目標症例 206 例) を対象に、本剤の長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mg/kg/日 (1 日 2 回、朝夕の食前又は食後に経口投与) より投与を開始し、少なくとも 7 日間維持した後、治験担当医師の判断により初期用量の 2 倍 (1.0 mg/kg/日) まで増量し、少なくとも 7 日間維持した後、1.2 mg/kg/日に増量する。8 週後に忍容性に問題がなく ADHD

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

RS-IV 日本語版（保護者による評価）の日本人小児の正常値（中央値）<sup>16)</sup>以下に改善しない限り、1.8 mg/kg/日まで増量<sup>17)</sup>することとされ、投与期間は6ヶ月以上と設定された。なお、本試験における各投与期間での最頻投与量は下表のとおりであった。

表 各投与期間における最頻投与量

用量範囲 (mg/kg/日)	6ヶ月 (228例)	6ヶ月～1年 (183例)	1年～2年 (149例)	2年～3年 (34例)
0-0.4	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0.4-0.8	40 (17.5)	21 (11.5)	11 (7.4)	1 (2.9)
0.8-1.2	72 (31.6)	49 (26.8)	20 (13.4)	2 (5.9)
1.2-1.6	115 (50.4)	99 (54.1)	65 (43.6)	11 (32.4)
1.6	0 (0.0)	14 (7.7)	53 (35.6)	20 (58.8)

( )内は全体に対する割合(%)を表示

総投与症例 228 例全例が、FAS 及び有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目である ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの変化量は下表及び下図のとおりであった。

表 ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの変化量

時期	総スコア	変化量
ベースライン (228)	22.2 ± 10.4	
投与 6 ヶ月後 (169)	14.8 ± 9.6	-6.6 ± 7.7
投与 12 ヶ月後 (146)	12.7 ± 8.4	-7.7 ± 8.7
投与 24 ヶ月後 (29)	10.4 ± 5.9	-11.1 ± 9.1

平均値 ± 標準偏差 (例数)

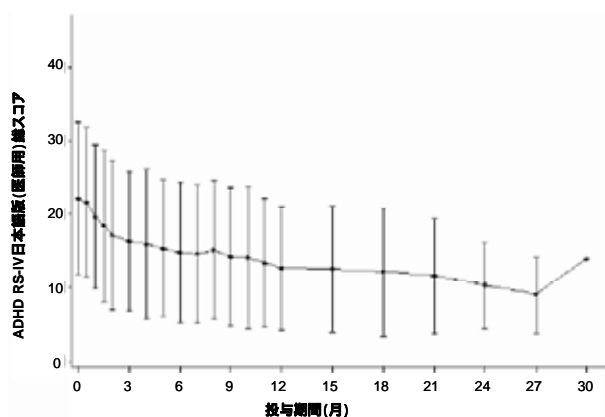


図 ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの推移

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、96.1%（219/228例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は3例（喘息、マイコプラズマ性肺炎及び肝機能異常各1例）に認められたが、肝機能異常1例以外は因果関係が否定されている。有害事象による中止は13例（肝機能異常2例、胸痛、湿疹、心電図QT補正間隔延長、成長遅延、衝動行為、易刺激性、不規則月経、強迫性障害、傾眠、自殺企図及び慢性蕁麻疹各1例）に認められた。

<sup>16)</sup> 日本人小児における ADHD RS-IV 日本語版（保護者による評価）の標準値（中央値）は、混合型で総スコアが男児 5、女児 3、不注意優勢型で不注意サブスケールが男児 3、女児 2、多動性-衝動性優勢型で多動性-衝動性サブスケールが男児 1、女児 0 とされている。

<sup>17)</sup> 本試験は、当初本剤の最高目標用量を 1.2 mg/kg/日とし、最高用量は 1.5 mg/kg/日又は 100 mg/日のいずれか少ない用量としていたが、20██年██月██日付で治験実施計画書が改訂され、安全性と忍容性に問題がない場合には、本剤を 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日のいずれか少ない用量まで増量することと変更された。



因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 68.0 %（155/228 例）で認められ、主な事象は、頭痛 43 例、傾眠 31 例、食欲減退 25 例、腹痛 24 例等であった。

臨床的に問題となる臨床検査値異常変動は認められなかった。

バイタルサインについて、最終評価日における脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧はベースラインと比較して増加したが、各症例では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。身長及び体重についても、時間的経過に伴って増加した。

心電図について、QTc 間隔（Data driven 法）で 450 msec を超えた症例が 1 例、QTc 間隔（Fridericia 法及び Data driven 法）が 60 msec 以上延長した症例が 1 例認められた。

以上より申請者は、本剤の長期投与における安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

## （2）海外臨床試験

### 1）海外メチルフェニデート（MPH）対照試験（5.3.5.1.4.3 及び 5.3.5.1.4.4: B4Z-MC-LYBR 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

DSM-IV により AD/HD と診断された 6 歳以上 16 歳以下の患儿（目標症例 330 例、各群 165 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、MPH 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外（中国、韓国及びメキシコ）で実施された。

用法・用量は、本剤 0.8～1.8 mg/kg/日（開始用量 0.8 mg/kg/日）又は MPH 0.2～0.6 mg/kg/日（開始用量 0.2 mg/kg/日）を、1 日 2 回に分けて経口投与し（本剤群は、本剤を朝投与及びプラセボを昼投与、MPH 群は朝及び昼に投与）、治験担当医師の判断により増量可能とされた。二重盲検期の投与期間は約 8 週間と設定された。

総投与症例 330 例（本剤群 164 例、MPH 群 166 例）全例が安全性解析対象であり、有効性評価が行われなかった 4 例及び服薬遵守率不良 10 例を除外した 316 例（本剤群 159 例、MPH 群 157 例）が有効性解析対象であった。CYP2D6PM は 3 例（本剤群 2 例、MPH 群 1 例）、判定不能 3 例（本剤群 2 例、MPH 群 1 例）が組み入れられた。

有効性解析対象における最終評価時の用量は、本剤群  $1.38 \pm 0.33$  mg/kg/日、MPH 群  $0.52 \pm 0.17$  mg/kg/日（平均値 ± 標準偏差）であった。

主要評価項目である反応率（最終評価時における ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコアが、ベースラインより 40 %以上減少した症例の割合）は、本剤群 77.4 %（123/159 例）、MPH 群 81.5 %（128/157 例）で、群間差及びその片側 95 %信頼区間の下限值は-4.2 %及び-11.7 %であり、下限値はあらかじめ設定された非劣性限界値である-18 %を上回ったことから、本剤群の MPH 群に対する非劣性が検証された。なお、副次評価項目である最終評価時におけるベースラインからの ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコアの変化量は本剤群で  $-21.06 \pm 10.33$ 、MPH 群で  $-21.57 \pm 9.56$  であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 86.6 %（142/164 例）、MPH 群 67.5 %（112/166 例）に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、本剤群 1 例（焦点運動発作）に認められ、因果関係は否定されていない。有害事象による中止は、本剤群 18 例（食欲不振 5 例、食欲減退、腹痛及び悪心各 2 例、胸部不快感、傾眠、便秘、薬疹、水痘、発疹、部分発作各 1 例）、MPH 群 6 例（食欲減退 2 例、食欲不振、浮動性めまい、悪心及び動悸各 1 例）に認められ、本剤群の腹痛及び水痘各 1 例以外は因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群 82.3%(135/164例)、MPH群 58.4%(97/166例)であり、主な事象は食欲不振(本剤群 60例、MPH群 41例)、食欲減退(本剤群 44例、MPH群 30例)、傾眠(本剤群 41例、MPH群 4例)、悪心(本剤群 32例、MPH群 14例)、浮動性めまい(本剤群 22例、MPH群 10例)及び頭痛(本剤群 19例、MPH群 13例)等であった。

バイタルサインについては、最終評価時におけるベースラインからの体重の変化量(平均値 ± 標準偏差)は、本剤群 $-1.20 \pm 1.40$  kg、MPH群 $-0.42 \pm 1.34$  kgであり、本剤群では MPH群と比較して有意な体重減少が認められた( $p < 0.001$ 、国、治験医師、治療の項を含む分散分析)。また、両群ともに血圧の軽度な上昇及び脈拍数の軽度な増加が認められた。

心電図については、本剤群では MPH群と比較して、心拍数の増加、RR 間隔短縮、QRS 間隔延長及び QT 間隔短縮が認められたが、QTc 間隔は両群で差はなく、臨床的に問題となる変動も認められなかった。

以上より申請者は、有効性については、本剤の 1 日 1 回投与は MPH 1 日 2 回投与に対し非劣性が検証され、認められた有害事象は軽度から中等度であり、安全性についても特に問題はないと考えられることを説明した。

## 2) 海外プラセボ対照試験(1) (5.3.5.1.1.19: B4Z-TW-S010 試験 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

DSM-IV により AD/HD と診断された 6 歳以上 16 歳以下の患児(目標症例数 105 例、本剤群 70 例、プラセボ群 35 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外(台湾)で実施された。

用法・用量は、本剤 0.8~1.8 mg/kg/日(開始用量 0.8 mg/kg/日)又はプラセボを、1 日 1 回経口投与し、治験担当医師の判断により増減量可能とされた。投与期間は 6 週間と設定された。

総組入れ症例 106 例(本剤群 72 例、プラセボ群 34 例)全例が有効性解析対象であり、治験薬未服薬 1 例を除外した 105 例(本剤群 71 例、プラセボ群 34 例)が安全性解析対象であった。

有効性解析対象における最終評価時の用量(平均値 ± 標準偏差)は、 $1.19 \pm 0.37$  mg/kg/日(中央値: 1.14 mg/kg/日、範囲: 0.49~1.83 mg/kg/日)であった。

主要評価項目である ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア変化量の推移は下表のとおりであり、投与 3 週以後、本剤群の ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコアはプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した(機構注: 主要評価項目の評価時期は特に設定されていない)。

表 ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア変化量の推移

	本剤群		プラセボ群		プラセボ群との差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>a)</sup>
	例数	総スコア	例数	総スコア		
ベースライン総スコア	72	36.7 ± 6.7	34	37.1 ± 6.4		
ベースラインからの変化量						
3 週後	72	-12.2 ± 9.7	34	-5.5 ± 7.2	-6.7 [-10.1, -3.4]	<0.001
4 週後	72	-14.3 ± 10.4	34	-7.5 ± 11.0	-6.9 [-11.3, -2.5]	<0.001
5 週後	72	-15.5 ± 10.2	34	-5.8 ± 12.1	-9.7 [-14.1, -5.2]	<0.001
6 週後	72	-16.9 ± 10.8	34	-7.5 ± 13.1	-9.5 [-14.2, -4.7]	<0.001

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン、治療及び治験医師の項を含む共分散分析

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群で 76.1%(54/71例)、プラセボ群で 47.1%(16/34例)に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例(喘息)に認め

られたが、因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群 1 例（浮動性めまい）に認められ、因果関係は否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 56.3 %（40/71 例）、プラセボ群 14.7 %（5/34 例）に認められ、主な事象は、食欲減退（本剤群 23 例、プラセボ群 3 例）、傾眠（本剤群 15 例、プラセボ群 3 例）、悪心（本剤群 9 例、プラセボ群 0 例）等であった。

臨床検査値及びバイタルサインについては、本剤群ではプラセボ群と比較して、平均体重の減少が認められたが、それ以外には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.8～1.8 mg/kg/日の有効性が検証され、安全性も特に大きな問題はないと考えられることを説明した。

### 3) 海外プラセボ対照試験 (2) (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: B4Z-MC-LYAC 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 > )

DSM-IV により AD/HD と診断された 8 歳以上 18 歳未満の患児( 目標症例 259 例: 本剤群 185 例、プラセボ群 74 例 ) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mg/kg/日 ( L 群 )、1.2 mg/kg/日 ( M 群 )、1.8 mg/kg/日 ( H 群 ) 又はプラセボ ( P 群 ) を 1 日 2 回に分けて朝夕に経口投与し ( 開始用量は 0.5 mg/kg/日とし、L 群は同量を継続、M 群及び H 群は投与 1 週後に 0.75 mg/kg/日に増量、投与 2 週後に 1.2 mg/kg/日まで増量し、M 群は同量を継続、H 群は投与 3 週後に 1.8 mg/kg/日まで増量し、以後は同量を継続 )、投与期間は 8 週間と設定された。

組み入れ症例 297 例 ( P 群 84 例、L 群 44 例、M 群 84 例、H 群 85 例 ) のうち、総投与症例 294 例 ( P 群 83 例、L 群 44 例、M 群 84 例、H 群 83 例 ) 全例が安全性解析対象であり、組み入れ症例のうち、有効性評価が行われなかった 5 例を除外した 292 例 ( P 群 83 例、L 群 43 例、M 群 84 例、H 群 82 例 ) が有効性解析対象であった。CYP2D6PM は 17 例 ( P 群 6 例、L 群 3 例、M 群 4 例、H 群 4 例 ) が組み入れられた。

主要評価項目である最終評価時における ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア変化量は下表のとおりであり、H 群及び M 群の ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア変化量は、P 群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。

表 ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア変化量

	評価例数	ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア			プラセボ群との差		p 値 <sup>a)</sup>
		ベースライン	最終評価時	変化量	差	95 %信頼区間	
P 群	83	38.3 ± 8.9	32.5 ± 13.8	-5.8 ± 10.9	-	-	-
L 群	43	40.2 ± 9.6	30.3 ± 15.2	-9.9 ± 14.6	-3.5	[ -8.2, 1.3 ]	-
M 群	84	39.2 ± 9.2	25.5 ± 13.8	-13.6 ± 14.0	-7.8	[ -11.8, -3.9 ]	<0.001
H 群	82	39.7 ± 8.7	26.2 ± 14.8	-13.5 ± 14.5	-7.4	[ -11.4, -3.4 ]	<0.001

平均値±標準偏差

a) ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均値から算出 (Dunnett の多重比較)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、P 群 78.3 %（65/83 例）、L 群 77.3 %（34/44 例）、M 群 76.2 %（64/84 例）、H 群 74.7 %（62/83 例）に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、M 群 2 例（第 2 度熱傷、過量投与・側腹部痛・悪心・腎炎・尿路感染・嘔吐各 1 例）、H 群で 2 例（過量投与及び鼓膜穿孔各 1 例）に発現が認められたが、過量投与、腎炎、

尿路感染については因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、L群1例（攻撃性）、M群2例（気分動揺及び便秘各1例）、H群で4例（うつ病、傾眠、不眠症及び薬物過敏症各1例）に認められ、いずれの事象も因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、P群42.2%（35/83例）、L群47.7%（21/44例）、M群40.5%（34/84例）及びH群51.8%（43/83例）であり、主な事象は頭痛（P群13例、L群5例、M群10例及びH群16例）、食欲減退（P群4例、L群2例、M群8例及びH群8例）、上腹部痛（P群5例、L群0例、M群5例及びH群9例）、傾眠（P群2例、L群1例、M群4例及びH群9例）、嘔吐（P群4例、L群1例、M群5例及びH群6例）、浮動性めまい（P群1例、L群3例、M群4例及びH群4例）等であった。

臨床検査値及びバイタルサインについては、すべての本剤群で拡張期血圧の軽度の上昇、脈拍数の増加が認められ、平均体重はプラセボ群と比較して、有意に減少し、用量依存性が認められた。

心電図においては、プラセボ群と比較してすべての本剤群でPR間隔、RR間隔及びQT間隔の延長が認められたが、Fridericia補正によるQTc間隔は、投与群間で有意差は認められなかった。

以上より申請者は、本剤1.2及び1.8 mg/kg/日の有効性が検証され、安全性も特に問題はないと考えられることを説明した。

#### < 審査の概略 >

##### （1）本剤1.2 mg/kg/日の有効性及び安全性について

機構は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）においては、本剤1.2及び1.8 mg/kg/日が同程度の有効性を示すと仮説を設定していたが、プラセボ群に対して本剤1.2 mg/kg/日群の統計学的な有意差は認められず、本剤1.8 mg/kg/日群でのみ統計学的な有意差が認められた要因を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）では、海外プラセボ対照試験（参考5.3.5.1.1.5及び参考5.3.5.1.1.6: LYAC）の成績を踏まえ試験デザインを設定したこと、LYAC試験（参考5.3.5.1.1.5及び参考5.3.5.1.1.6）では本剤1.2及び1.8 mg/kg/日群のADHD RS-IV Parent: Inv総スコア変化量は同程度であったが、両群ともプラセボ群との有意差（各群とも $p < 0.001$ ）が認められたことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験で異なる結果が得られた要因について、国内外臨床試験におけるベースライン値によるサブグループ解析結果は下表のとおりであり、ベースライン値が高い集団では低い集団と比較して、ADHD RS-IV（医師用）総スコア変化量の本剤群とプラセボ群の差は大きい傾向が認められたことを説明し、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）では海外プラセボ対照試験（参考5.3.5.1.1.5及び参考5.3.5.1.1.6: LYAC）よりもベースラインスコアが低かったこと（国内:  $32.3 \pm 9.6$ 、 $33.3 \pm 8.7$ 及び $31.5 \pm 7.8$ 、海外:  $38.3 \pm 8.9$ 、 $39.2 \pm 9.2$ 及び $39.7 \pm 8.7$ ；いずれもそれぞれプラセボ群、1.2 mg/kg/日群及び1.8 mg/kg/日群の順）が一因と考えられることを説明した。なお申請者は、国内臨床試験においてベースラインが低かった要因の1つとして、AD/HDの病型分布では、国内では不注意優勢型が多く組み入れられ、海外では混合型が多く組み入れられたこと、AD/HDの病型ごとのベースラインの平均値は不注意優勢型よりも混合型で10点程度高い傾向が国内外で示されており、AD/HDの病型の組み入れ割合の相違が影響したと考えられることを説明した（「（2）本剤の有効性及び安全性に影響を与える要因について、1）AD/HDの病型による有効性及び安全性の差異について」の項参照）。

表 ADHD RS-IV (医師用) 総スコア (ベースライン値) による ADHD RS-IV (医師用) 総スコア変化量  
(5.3.5.1.1.1: LYBC 試験及び参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC 試験、FAS)

試験	ベースライン値	投与群	評価例数	ADHD RS-IV (医師用) 総スコア		本剤各群とプラセボ群との差 <sup>a)</sup>	
				ベースライン	変化量	差	p 値
国内 LYBC 試験	31 点未満	P 群	27	23.3 ± 3.6	-7.4 ± 6.0	-	-
		L 群	26	24.3 ± 4.4	-8.7 ± 8.0	-0.9	0.640
		M 群	26	25.7 ± 3.8	-10.1 ± 5.6	-1.6	0.405
		H 群	31	25.1 ± 3.7	-10.0 ± 7.6	-1.7	0.329
	31 点以上	P 群	34	39.5 ± 6.1	-8.7 ± 7.9	-	-
		L 群	36	38.1 ± 5.3	-10.3 ± 9.8	-1.9	0.367
		M 群	32	39.6 ± 6.2	-11.4 ± 7.6	-2.7	0.206
		H 群	29	38.2 ± 4.8	-13.3 ± 9.7	-4.9	0.029
海外 LYAC 試験	31 点未満	P 群	14	24.3 ± 5.6	-6.4 ± 10.2	-	-
		L 群	6	24.0 ± 4.9	-3.3 ± 5.4	2.9	0.572
		M 群	16	25.3 ± 4.0	-7.3 ± 11.1	-0.4	0.929
		H 群	14	25.4 ± 4.1	-7.9 ± 12.3	-0.9	0.833
	31 点以上	P 群	69	41.1 ± 6.4	-5.6 ± 11.0	-	-
		L 群	37	42.8 ± 7.3	-11.0 ± 15.4	-4.7	0.091
		M 群	68	42.4 ± 6.7	-15.1 ± 14.3	-9.0	<0.001
		H 群	68	42.6 ± 6.1	-14.7 ± 14.8	-8.5	<0.001

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ群、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

a) 部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

さらに申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) において、本剤 1.2 mg/kg/日群でプラセボに対し統計学的な有意差を示せなかった要因として、プラセボ反応率が高かったことが考えられることを説明し、プラセボ反応率に影響を与える要因として ADHD RS-IV の医師評価と教師評価の乖離の有無が考えられることを説明した。

機構は、日本人 AD/HD 患児における本剤 1.2 mg/kg/日の有効性について、ADHD RS-IV の医師評価と教師評価の乖離の有無の影響も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ADHD RS-IV (医師用) 総スコアでベースラインから最終観察時点までで 25% 以上減少した患児をレスポnderとしたときのレスポnderの割合は、プラセボ群、0.5 mg、1.2 及び 1.8 mg/kg/日群において、国内臨床試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) でそれぞれ 55.7% (34/61 例)、56.5% (35/62 例)、67.2% (39/58 例) 及び 66.7% (40/60 例)、海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) でそれぞれ 30.1% (25/83 例)、46.5% (20/43 例)、56.0% (47/84 例) 及び 56.1% (46/82 例) であり、国内外とも 1.2 mg 群及び 1.8 mg 群で同程度の有効性が示唆されていることを併せて説明した。また申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) において ADHD RS-IV の医師評価と教師評価が 9 点以上乖離した症例と 9 点未満の症例での有効性は下表のとおりであり、乖離が 9 点未満の患児では、本剤 1.2 mg/kg/日でも有効性が示唆され、ADHD RS-IV (医師用) 総スコア変化量の本剤群とプラセボ群の差は、本剤 1.2 mg/kg/日及び本剤 1.8 mg/kg/日で同程度であったことを説明し、医師及び教師双方の評価に乖離が認められない患児は、環境によらず AD/HD の症状を呈すると考えられ、このような患児では本剤 1.2 mg/kg/日から有効性を示す可能性があると考えられることを説明した。

表 ベースラインの教師評価と医師評価の差における ADHD RS-IV (医師用) 総スコア変化量 (5.3.5.1.1.1: LYBC, FAS)

教師評価と 医師評価の差	評価 例数	ADHD RS-IV (医師用) 総スコア			本剤各群とプラセボ群の差 <sup>a)</sup>			
		ベースライン	最終観察時	変化量	差	95%信頼区間	p 値	
9 点未満	P 群	24	34.0 ± 9.2	29.0 ± 11.6	-5.0 ± 5.6	-	-	
	L 群	21	32.0 ± 7.4	24.3 ± 11.7	-7.6 ± 9.4	-3.0	[-7.5, 1.4]	0.182
	M 群	20	34.5 ± 9.6	24.1 ± 7.7	-10.4 ± 6.3	-5.3	[-9.8, -0.8]	0.022
	H 群	19	29.5 ± 6.5	20.2 ± 7.6	-9.3 ± 8.8	-5.2	[-9.9, -0.5]	0.029
9 点以上	P 群	37	31.3 ± 9.8	21.2 ± 10.2	-10.1 ± 7.3	-	-	
	L 群	41	32.5 ± 9.0	21.9 ± 11.3	-10.7 ± 8.8	-0.3	[-3.9, 3.2]	0.857
	M 群	38	32.8 ± 8.3	21.7 ± 11.4	-11.1 ± 7.1	-0.7	[-4.3, 2.9]	0.713
	H 群	41	32.3 ± 8.3	19.7 ± 9.7	-12.7 ± 8.6	-2.4	[-5.9, 1.2]	0.190

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

部分集団での効果:  $p = 0.004^b)$

部分集団と投与群の交互作用:  $p = 0.466^b)$

a) p 値は共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

b) 部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値: 共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

以上より申請者は、国内第 / 相試験(5.3.5.1.1.1: LYBC)において、本剤 1.2 mg/kg/群では ADHD RS-IV (医師版) 総スコアのベースラインからの変化量で、プラセボ群に対し統計学的な有意差は示せなかったものの改善傾向は示唆されていること、海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) では、1.2 mg/kg/日の有効性が示されており、アジアを含めた海外臨床試験 (5.3.5.1.1.19: S010、5.3.5.1.4.3 及び 5.3.5.1.4.4: LYBR) における最終投与量別のサブグループ解析結果では 1.2 mg/kg/日の有効性が示唆されていること、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) においては、本剤 1.2 mg/kg/日群と 1.8 mg/kg/日群で有害事象発現率に差は認められないが、本剤投与により食欲減退や傾眠が用量依存的に発現しており、本剤投与により成長への影響が認められていること (「(3) 本剤の安全性について、2) 本剤の成長 (身長、体重) への影響について」の項参照) を考慮すると、本剤の投与量として 1.2 mg/kg/日を含めることが適切であると考えることを説明した。

機構は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) において、本剤 1.2 mg/kg/日の有効性は明確ではないものの、改善する傾向が認められていること、海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) では 1.2 mg/kg/日の有効性が検証されていること、国内臨床試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) では海外に比べプラセボ反応率が高く、国内臨床試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) におけるベースライン値が低かったことなどが有効性の評価に影響していると考えられ、患児の症状によっては 1.2 mg/kg/日でも有効性が認められる可能性が考えられること、また本剤の投与対象が小児であり、食欲減退や傾眠等の有害事象は本剤の投与量に依存して増加し、成長 (身長、体重) への影響も示唆されており、本剤の用量は可能な限り低用量で使用する事が望ましいと考えること等から、本剤の臨床推奨用量として 1.2 mg/kg/日を含めることが適切と考えるが、最終的な本剤の用法・用量については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。なお機構は、本剤を適切に使用するためには、治療対象となる AD/HD 患児を適切に診断することが重要であると考えており、本疾患については薬物療法のみでなく、心理・社会的治療についても十分な検討が必要と考えることから、本剤を処方する医師等へ十分な情報を提供し、本剤の適正使用を推進していく必要があると考える。

## (2) 本剤の有効性及び安全性に影響を与える要因について

### 1) AD/HD の病型による有効性及び安全性の差異について

機構は、AD/HD の病型により有効性に差異が認められないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) における AD/HD の病型別による ADHD RS-IV (医師用) 総スコアの変化量は下表のとおりであり、国内外ともに多動性-衝動性優勢型については評価例数が少なかったものの、国内外臨床試験ともに、ADHD RS-IV (医師用) 総スコアのベースラインは混合型が不注意優勢型よりも高く、ADHD RS-IV (医師用) 総スコアの変化量も混合型で不注意優勢型よりも大きい傾向が認められているが、不注意優勢型においても国内外でプラセボに対し改善傾向が示されていることを踏まえると、いずれの AD/HD の病型にも本剤は有効と考えていることを説明した。

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) における AD/HD の病型別の ADHD RS-IV (医師用) 総スコア変化量 (FAS)

AD/HD 病型	投与群	評価例数	ADHD RS-IV (医師用) 総スコア			本剤各群とプラセボ群との差 <sup>a)</sup>			
			ベースライン	最終観察時	変化量	差	95%信頼区間	p 値	
国内 LYBC	不注意優勢型	P 群	36	27.6 ± 7.9	19.9 ± 10.1	-7.8 ± 7.5	-	-	-
		L 群	38	29.4 ± 7.5	19.1 ± 9.8	-10.3 ± 8.3	-2.1	[-5.5, 1.3]	0.228
		M 群	34	29.9 ± 7.9	19.4 ± 8.7	-10.4 ± 6.3	-2.2	[-5.7, 1.4]	0.227
		H 群	39	29.4 ± 6.8	19.0 ± 9.0	-10.4 ± 8.1	-2.2	[-5.6, 1.2]	0.206
	混合型	P 群	24	39.6 ± 7.3	31.0 ± 10.1	-8.6 ± 6.7	-	-	-
		L 群	21	38.3 ± 7.0	30.4 ± 10.7	-8.0 ± 9.9	0.4	[-4.6, 5.5]	0.865
		M 群	20	39.8 ± 7.1	27.4 ± 11.5	-12.4 ± 7.7	-3.7	[-8.8, 1.4]	0.151
		H 群	18	35.9 ± 8.6	20.9 ± 8.8	-15.0 ± 9.6	-7.1	[-12.4, -1.8]	0.010
	多動性 - 衝動性優勢型	P 群	1	27.0	20.0	-7.0	-	-	-
		L 群	3	27.7 ± 6.0	14.3 ± 7.6	-13.3 ± 13.7	-6.0	[-33.0, 21.1]	0.609
		M 群	4	31.0 ± 3.6	24.5 ± 7.1	-6.5 ± 5.4	2.7	[-24.3, 29.7]	0.814
		H 群	3	31.0 ± 6.2	23.7 ± 12.6	-7.3 ± 8.5	1.9	[-26.0, 29.7]	0.874
海外 LYAC	不注意優勢型	P 群	28	31.7 ± 7.9	21.5 ± 11.6	-10.2 ± 9.9	-	-	-
		L 群	13	31.4 ± 7.9	25.3 ± 13.1	-6.1 ± 10.7	4.0	[-3.3, 11.3]	0.280
		M 群	23	32.3 ± 9.3	24.4 ± 13.4	-7.8 ± 9.8	2.5	[-3.6, 8.6]	0.419
		H 群	27	33.5 ± 8.5	22.2 ± 11.9	-11.3 ± 13.5	-0.5	[-6.4, 5.4]	0.857
	混合型	P 群	52	42.0 ± 7.5	38.0 ± 11.4	-4.0 ± 10.7	-	-	-
		L 群	29	44.0 ± 7.7	32.7 ± 15.9	-11.3 ± 16.1	-6.3	[-12.6, 0.0]	0.049
		M 群	60	42.0 ± 7.7	26.3 ± 13.9	-15.6 ± 14.8	-11.7	[-16.8, -6.6]	<0.001
		H 群	54	43.1 ± 6.8	28.5 ± 15.6	-14.5 ± 15.1	-10.0	[-15.2, -4.7]	<0.001
	多動性 - 衝動性優勢型	P 群	2	33.0	34.5	1.5	-	-	-
		L 群	1	45.0	25.0	-20.0	8.5	-	-
		M 群	1	32.0	4.0	-28.0	-32.0	-	-
		H 群	1	32.0	5.0	-20.0	-41.5	-	-

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ群、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

部分集団の効果\*: 国内 LYBC: p = 0.790、海外 LYAC: p = 0.231

部分集団と投与群の交互作用\*: 国内 LYBC: p = 0.188、海外 LYAC: p = 0.0010

a) 部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

\*: 部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出

LYBC 試験: モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

LYAC 試験: モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団と投与群の交互作用

また申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) での ADHD RS-IV (医師用) サブスコアは下表のとおりであり、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) について、本剤 1.8 mg/kg/日群は不注意サブスコアでプラセボ群と比較して有意に減少したが (p = 0.030)、多動性-衝動性サブスコアでは、プラセボ群に対する改善傾向は認められるものの、統計学的な有意差は認められなかったこと、その理由として多動性-衝動性サブスコアのベースライン値 (11.5 ~ 13.0) が低かったことが影響していると考えられることを説明した (「(1) 本剤 1.2 mg/kg/日の有効性及び安全性について」の項参照)。なお、申請

者は、海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）では、本剤 1.2 及び 1.8 mg/kg/日群ともに、不注意サブスコア及び多動-衝動性サブスコアは、プラセボ群よりも有意に減少しており、本剤は AD/HD の不注意症状及び多動性-衝動性症状のいずれに対しても有効と考えていることを説明した。

表 ADHD RS-IV（医師用）サブスコアの変化量（5.3.5.1.1.1: LYBC、参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC、FAS）

項目	投与群	評価例数	ADHD RS-IV（医師用）スコア			本剤各群とプラセボ群との差 <sup>a)</sup>			
			ベースライン	最終評価時	変化量	差	95%信頼区間	p 値	
国内 LYBC	不注意サブスコア	P 群	61	19.9 ± 3.7	15.2 ± 6.1	-4.7 ± 4.7	-	-	-
		L 群	62	19.4 ± 4.1	13.6 ± 6.1	-5.7 ± 5.8	-1.2	[-3.0, 0.7]	0.209
		M 群	58	20.5 ± 4.0	14.1 ± 5.4	-6.3 ± 4.9	-1.4	[-3.3, 0.4]	0.133
		H 群	60	20.0 ± 3.8	13.2 ± 5.8	-6.8 ± 5.8	-2.1	[-3.9, -0.2]	0.030
	多動性-衝動性サブスコア	P 群	62	12.3 ± 7.1	8.9 ± 6.7	-3.4 ± 3.3	-	-	-
		L 群	62	13.0 ± 6.7	9.1 ± 6.7	-3.9 ± 4.7	-0.4	[-1.7, 1.0]	0.599
		M 群	58	12.9 ± 7.2	8.4 ± 6.3	-4.5 ± 4.0	-1.0	[-2.3, 0.4]	0.149
		H 群	60	11.5 ± 6.0	6.7 ± 4.7	-4.8 ± 4.4	-1.7	[-3.0, -0.3]	0.014
海外 LYAC	不注意サブスコア	P 群	83	21.4 ± 4.0	18.8 ± 6.7	-2.5 ± 6.6	-	-	-
		L 群	43	22.4 ± 3.6	17.3 ± 7.6	-5.1 ± 7.5	-2.4	[-5.2, 0.3]	0.085
		M 群	84	22.2 ± 4.0	15.2 ± 8.2	-7.0 ± 8.1	-4.5	[-6.8, -2.2]	<0.001
		H 群	82	22.1 ± 4.2	15.3 ± 8.4	-6.8 ± 7.9	-4.3	[-6.6, -2.0]	<0.001
	多動性-衝動性サブスコア	P 群	83	16.9 ± 6.6	13.7 ± 8.4	-3.2 ± 5.6	-	-	-
		L 群	43	17.8 ± 7.4	13.0 ± 9.2	-4.8 ± 7.9	-1.5	[-4.1, 1.0]	0.2342
		M 群	84	16.9 ± 7.1	10.3 ± 7.2	-6.6 ± 7.1	-3.5	[-5.6, -1.4]	0.0013
		H 群	82	17.6 ± 6.2	10.9 ± 7.7	-6.7 ± 7.5	-3.5	[-5.7, -1.4]	0.0011

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ群、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

a) LYBC 試験: p 値、プラセボとの差及び 95%信頼区間は以下の共分散分析モデルに基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

LYAC 試験: p 値、プラセボとの差及び 95%信頼区間は以下の分散分析モデルに基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 治験医師 + CYP2D6

さらに申請者は、安全性について、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）及び海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）における本剤の AD/HD の病型別の有害事象発現率及び主な事象は、下表のとおりであり、多動性-衝動性優勢型は症例数が少なかったものの、不注意優勢型と混合型で有害事象発現率に大きな差異はなく、その種類、重症度等についても、特に大きな違いは認められなかったことから、本剤の安全性については、AD/HD の病型で差がないと考えることを説明した。

表 AD/HD の病型別の有害事象発現率（5.3.5.1.1.1: LYBC、参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）

	AD/HD 病型	P 群	L 群	M 群	H 群
国内 LYBC	不注意優勢型	75.7% (28/37 例)	76.3% (29/38 例)	75.0% (27/36 例)	76.9% (30/39 例)
	混合型	62.5% (15/24 例)	85.7% (18/21 例)	90.0% (18/20 例)	84.2% (16/19 例)
	多動性-衝動性優勢型	0.0% (0/1 例)	66.7% (2/3 例)	50.0% (2/4 例)	66.7% (2/3 例)
海外 LYAC	不注意優勢型	85.7% (24/28 例)	100.0% (13/13 例)	78.3% (18/23 例)	76.9% (20/26 例)
	混合型	75.0% (39/52 例)	66.7% (20/30 例)	75.0% (45/60 例)	73.2% (41/56 例)
	多動性-衝動性優勢型	100.0% (2/2 例)	100.0% (1/1 例)	100.0% (1/1 例)	100.0% (1/1 例)

P 群: プラセボ群、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

機構は、国内外の臨床試験成績から、AD/HD の病型により本剤の有効性及び安全性に大きな差異は認められておらず、特に問題はないと考えるが、少数例の検討であることから、AD/HD の病型別における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後の調査でさらに検討が必要と考える。

## 2) 併存障害を有する患児における有効性及び安全性について



機構は、AD/HD 患児のうち併存障害（反抗挑戦性障害）の有無が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）及び海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）において、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無別の ADHD RS-IV（医師用）総スコアの変化量は下表のとおりであり、併存障害（反抗挑戦性障害）のない症例は、併存障害（反抗挑戦性障害）を有する症例よりも、プラセボによる反応率が高かったことを説明し、国内試験では海外試験よりも併存障害（反抗挑戦性障害）のない症例の割合が多かったため、全体でのプラセボ反応率も海外試験より国内試験で高くなったものと考えられたことを説明した（「（1）1.2 mg/kg/日の有効性及び安全性について」の項参照）。また申請者は、国内外ともに、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無によらず、プラセボ群よりも本剤群で改善する傾向が認められており、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無により、本剤の有効性に特に差異はないと考えていることを説明した。

表 併存障害（反抗挑戦性障害）の有無別の ADHD RS-IV（医師用）総スコアの変化量  
（5.3.5.1.1.1: LYBC、参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）

	反抗挑戦性障害	投与群	評価例数	ADHD RS-IV（医師用）総スコア			本剤各群とプラセボとの差		
				ベースライン	最終観察時	変化量	差	95%信頼区間	p 値
国内 LYBC	あり	P 群	8	33.4 ± 8.1	27.9 ± 11.0	-5.5 ± 8.2	-	-	-
		L 群	6	36.3 ± 8.5	26.0 ± 6.7	-10.3 ± 6.3	-4.2	[-12.7, 4.3]	0.317
		M 群	8	34.1 ± 9.0	25.8 ± 11.4	-8.4 ± 6.1	-2.7	[-10.5, 5.1]	0.481
		H 群	11	37.0 ± 7.9	21.3 ± 9.5	-15.7 ± 8.8	-9.5	[-16.8, -2.1]	0.013
	なし	P 群	53	32.2 ± 9.8	23.7 ± 11.4	-8.5 ± 6.9	-	-	-
		L 群	56	31.9 ± 8.4	22.3 ± 11.8	-9.6 ± 9.3	-1.1	[-4.1, 1.9]	0.464
		M 群	50	33.2 ± 8.8	22.0 ± 10.1	-11.2 ± 6.9	-2.6	[-5.6, 0.5]	0.102
		H 群	49	30.2 ± 7.3	19.5 ± 9.0	-10.7 ± 8.6	-2.5	[-5.6, 0.6]	0.111
海外 LYAC	あり	P 群	31	40.4 ± 8.4	35.3 ± 13.0	-5.1 ± 10.9	-	-	-
		L 群	21	40.9 ± 8.3	30.1 ± 12.4	-10.8 ± 13.5	-6.2	[-13.9, 1.5]	0.115
		M 群	25	43.3 ± 7.1	31.4 ± 15.1	-12.0 ± 15.8	-7.8	[-15.1, -0.4]	0.039
		H 群	34	41.6 ± 7.8	28.2 ± 14.7	-13.4 ± 12.9	-8.7	[-15.6, -1.8]	0.014
	なし	P 群	50	37.1 ± 9.2	30.5 ± 14.1	-6.5 ± 10.8	-	-	-
		L 群	22	39.5 ± 10.8	30.5 ± 17.7	-9.1 ± 15.9	-3.3	[-10.6, 3.9]	0.366
		M 群	59	37.4 ± 9.5	23.1 ± 12.6	-14.4 ± 13.3	-7.9	[-13.3, -2.5]	0.004
		H 群	48	38.3 ± 9.2	24.7 ± 14.9	-13.6 ± 15.7	-7.2	[-13.0, -1.4]	0.015
	不明	P 群	2	36.5 ± 7.8	40.0 ± 18.4	3.5 ± 10.6	-	-	-

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ群、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

LYBC 試験: p 値、プラセボとの差および 95%信頼区間は以下の共分散分析モデルに基づき算出  
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

LYAC 試験: p 値、プラセボとの差および 95%信頼区間は以下の共分散分析モデルに基づき算出  
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設

また申請者は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）及び海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）での併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による有害事象発現状況は、下表のとおりであり、有害事象発現率に差は認められなかったこと、さらに、発現した事象の種類や程度についても、併存障害の有無によらずほぼ同様であり、併存障害の有無により安全性に差異はないと考えられることを説明した。

表 AD/HD の病型別の有害事象発現率（5.3.5.1.1.1: LYBC、参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）

	反抗挑戦性障害	P 群	L 群	M 群	H 群
国内 LYBC	有	75.0% (6/8 例)	100.0% (6/6 例)	62.5% (5/8 例)	100.0% (11/11 例)
	無	68.5% (37/54 例)	76.8% (43/56 例)	80.8% (42/52 例)	74.0% (37/50 例)
海外 LYAC	有	77.4% (24/31 例)	66.7% (14/21 例)	72.0% (18/25 例)	61.1% (22/36 例)
	無	82.0% (41/50 例)	87.0% (20/23 例)	78.0% (46/59 例)	85.1% (40/47 例)

P 群: プラセボ群、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

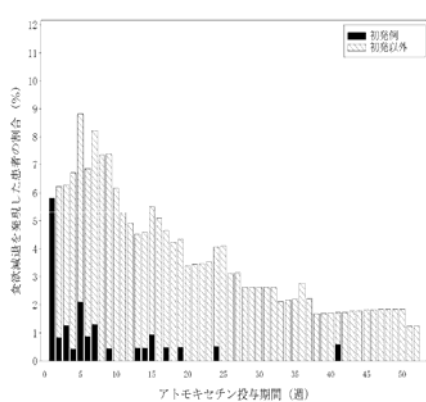
機構は、併存障害（反抗挑戦性障害）を有する患児における有効性及び安全性については、海外臨床試験（参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC）では併存障害の有無により有効性及び安全性に差異は認められておらず、現時点で、特に大きな問題は無いと考えるが、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）では少数例での検討であることから、併存障害を有する症例の有効性及び安全性については、製造販売後調査において、引き続き検討が必要と考える。

### （3）本剤の安全性について

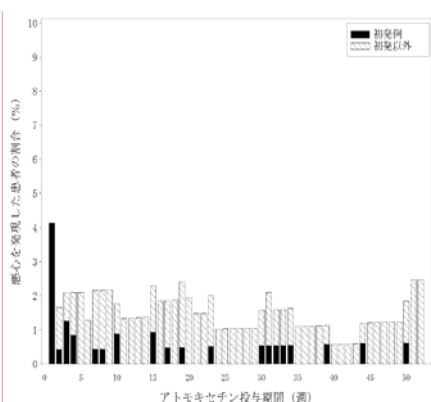
#### 1）本剤による消化器系有害事象（悪心、嘔吐）及び食欲減退関連有害事象について

機構は、本剤による消化器系有害事象（悪心、嘔吐）及び食欲減退関連有害事象の発現時期及び重症度について、申請者に説明を求めた。

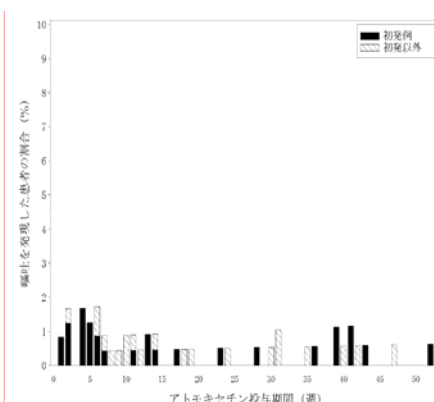
申請者は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2.7: LYDA）の併合解析における食欲減退、悪心及び嘔吐の発現状況の推移は下図のとおりであり、食欲減退は投与初期の発現が多く、投与 12 週頃までの食欲減退の発現率は 5～9%程度であり、以後は減少傾向が認められたこと、悪心は投与初期に発現が多い傾向が認められ、嘔吐の発現頻度の推移については一定の傾向が認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1.1: LYBC）及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2.7: LYDA）の併合解析において、全投与期間に認められた食欲減退及び悪心の発現率はそれぞれ 16.6%（40/241 例）及び 14.5%（35/241 例）であり、そのほとんどが軽度（それぞれ 85%（34/40 例）及び 97.1%（34/35 例））で、高度な事象は認められなかったことから、特に注意喚起は必要ないと考えていることを説明した。



食欲減退の発現頻度の推移(5.3.5.1.1.1: LYBC 試験、5.3.5.2.7: LYDA 試験)



悪心の発現頻度の推移（5.3.5.1.1.1: LYBC 試験、5.3.5.2.7: LYDA 試験）



嘔吐の発現頻度の推移（5.3.5.1.1.1: LYBC 試験、5.3.5.2.7: LYDA 試験）

機構は、本剤による食欲減退、悪心及び嘔吐について、多くの事象は軽度であり、現時点で特に問題はないと考えるが、食欲減退は患児の成長に影響を及ぼす可能性があること（「2）本剤の成長（身長、体重）への影響について」の項参照）、悪心・嘔吐については服薬コンプライアンスに影響することが懸念されることから、当該事象の発現及びその服薬コンプライアンスへの影響については製造販売後調査でさらに検討が必要と考える。

#### 2）本剤の成長（身長、体重）への影響について

機構は、本剤の成長（身長、体重）への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) では、体重及び身長の変化量はともに用量依存的に減少したが、国内第 / 相試験(5.3.5.1.1.1: LYBC)及び長期継続投与試験(5.3.5.2.7: LYDA)の併合解析では、3.5%以上の体重減少が認められた被験者の割合は、本剤投与6ヶ月までは41.1%(99/241例)、投与6ヶ月~1年では12.6%(24/190例)、投与1~2年では3.9%(6/154例)、投与2~3年では0%(0/38例)であったことを説明した。また申請者は、標準的な成長と比較検討するため、国内第 / 相試験(5.3.5.1.1.1: LYBC)及び長期継続投与試験(5.3.5.2.7: LYDA)において本剤を1年以上服薬した被験者での併合解析結果について、「2000年度版標準身長・体重」(立花克彦, 成長科学協会研究年報, 25: 367-378, 2001)を基に体重パーセンタイル値及び身長パーセンタイル値を算出した結果、その推移は下図のとおりであり、体重パーセンタイル値は本剤投与後減少し、投与6ヶ月以降は不変であったこと、身長パーセンタイル値は本剤投与後減少し、投与18ヶ月時点で減少量は最大となり以後は不変であったことを説明した。

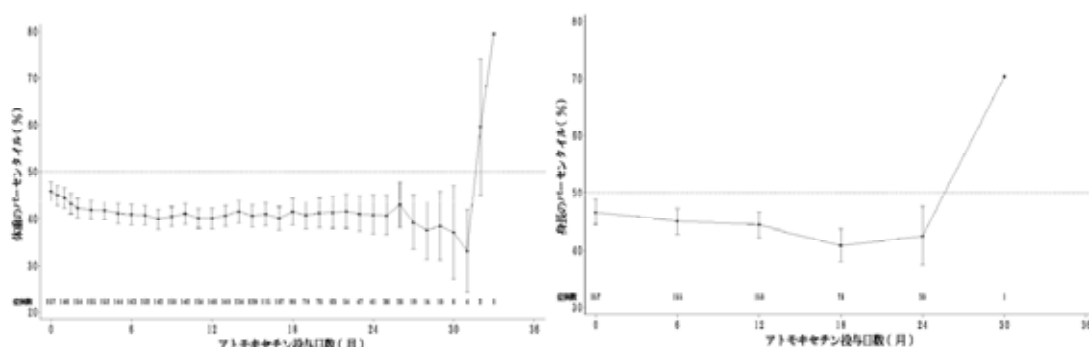


図 本剤を1年以上投与した日本人症例における体重(左)及び身長(右)の平均パーセンタイル値の推移 (平均 ± 標準誤差、3年間、LYBC試験(5.3.5.1.1.1)及びLYDA試験(5.3.5.2.7))

また申請者は、海外長期投与試験<sup>6)</sup>において本剤を3年以上服薬した被験者での併合解析結果について、アメリカ全国保険統計センター(National Center for Health Statistics, CDC Growth Charts, United States, 2000, <http://www.cdc.gov/growthcharts/>)の標準成長曲線を基に体重パーセンタイル値及び身長パーセンタイル値を算出した結果、その推移は下図のとおりであり、体重パーセンタイル値は本剤の投与後9~12ヶ月時点までの減少が認められたが、投与約4年後にはベースラインと同程度のパーセンタイル値に回復したこと、身長パーセンタイル値については投与18ヶ月時点までの減少を認めたが、その後回復が認められたことを説明した。

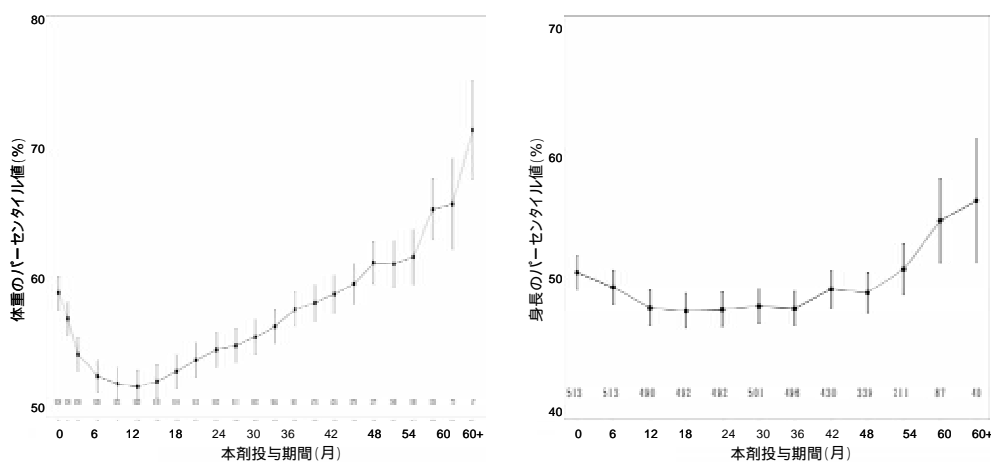


図 本剤を3年以上投与した外国人症例における体重(左)及び身長(右)の平均パーセンタイル値の推移 (平均 ± 標準誤差、5年間、海外長期投与試験併合解析)

機構は、本剤投与による発現する消化器系及び食欲減退等の有害事象の成長（身長、体重）への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内試験（5.3.5.1.1.1: LYBC、5.3.5.2.7: LYDA）の併合解析及び海外長期投与試験<sup>6)</sup>の併合解析において、本剤を1回以上投与された症例における体重パーセンタイル値及び身長パーセンタイル値の変化量について、消化器系（悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲減退及び食欲不振）及び食欲減退関連（食欲減退及び食欲不振）の有害事象の有無別の結果は、下表のとおりであり、国内外臨床試験において、消化器系及び食欲減退関連の有害事象がある症例で体重パーセンタイル値の減少が大きかったこと、身長パーセンタイル値についても、国内では消化器系有害事象との関連、海外では食欲減退関連有害事象との関連が示唆されたものの、体重の場合よりも影響は明確ではなかったことを述べた上で、消化器系及び食欲減退関連の有害事象がない症例においても、体重及び身長パーセンタイル値の減少が認められていることから、これらの減少には他の要因も影響していると考えられることを説明した。

表 国内外臨床試験において本剤を1年以上投与された症例における有害事象有無別の体重及び身長パーセンタイル値の変化量

			体重パーセンタイル値の変化量 <sup>c)</sup>			身長パーセンタイル値の変化量 <sup>c)</sup>		
			6ヵ月 後まで	12ヵ月 後まで	24ヵ月 後まで	6ヵ月 後まで	12ヵ月 後まで	24ヵ月 後まで
国内 LYBC、 LYDA	消化器系 有害事象 <sup>a)</sup>	あり	-7.05 ± 7.57 (97)	-7.68 ± 9.15 (79)	-4.82 ± 10.55 (23)	-3.46 ± 5.68 (108)	-4.59 ± 7.00 (83)	-6.22 ± 8.74 (14)
		なし	-2.53 ± 7.07 (78)	-4.13 ± 8.54 (70)	-3.19 ± 14.30 (18)	-0.88 ± 5.65 (81)	-1.06 ± 7.99 (70)	-2.26 ± 10.55 (16)
	食欲減退関連 有害事象 <sup>b)</sup>	あり	-8.90 ± 8.03 (31)	-8.78 ± 8.90 (25)	-7.79 ± 11.60 (10)	-2.64 ± 5.73 (36)	-2.96 ± 7.67 (28)	-1.62 ± 12.74 (5)
		なし	-4.21 ± 7.36 (144)	-5.45 ± 8.97 (124)	-2.92 ± 12.33 (31)	-2.29 ± 5.83 (153)	-2.98 ± 7.68 (125)	-4.61 ± 9.34 (25)
海外長期投与 試験	消化器系 有害事象 <sup>a)</sup>	あり	-8.19 ± 9.96 (1146)	-9.16 ± 12.80 (800)	-6.15 ± 16.70 (485)	-0.84 ± 7.29 (1815)	-2.67 ± 12.25 (820)	-2.53 ± 16.75 (497)
		なし	-5.53 ± 9.54 (1013)	-5.98 ± 12.50 (593)	-2.97 ± 16.21 (320)	-0.94 ± 7.34 (1985)	-2.95 ± 11.12 (650)	-4.09 ± 16.70 (316)
	食欲減退関連 有害事象 <sup>b)</sup>	あり	-10.58 ± 10.19 (529)	-11.98 ± 12.44 (361)	-10.53 ± 15.53 (186)	-1.20 ± 6.61 (917)	-3.83 ± 10.28 (366)	-5.83 ± 15.49 (196)
		なし	-5.76 ± 9.44 (1630)	-6.35 ± 12.56 (1032)	-3.19 ± 16.51 (619)	-0.79 ± 7.53 (2883)	-2.45 ± 12.20 (1104)	-2.28 ± 17.04 (617)

平均値 ± 標準偏差、( )内は評価例数を表示

a) 消化器系有害事象:「悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲減退及び食欲不振」

b) 食欲関連有害事象:「食欲減退及び食欲不振」

c) 国内試験併合:「2000年度版標準身長・体重」(立花克彦, 成長科学協会研究年報, 25: 367-378, 2001)をもとに算出

海外試験併合:アメリカ全国保険統計センター(National Center for Health Statistics, CDC Growth Charts: United States, 2000)の標準成長曲線をもとに算出

機構は、本剤の暴露量と成長（身長、体重）への影響の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の暴露量（平均値 ± 標準偏差（中央値））は、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC及び5.3.5.2.7: LYDA）の併合解析の1年投与例（158例）では1.29 ± 0.31（1.34）mg/kg/日、海外長期投与試験<sup>6)</sup>の併合解析の1年投与例（1328例）では1.51 ± 0.33（1.63）mg/kg/日であったことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC及び5.3.5.2.7: LYDA）の併合解析と海外長期投与試験<sup>6)</sup>の併合解析の1年投与例における身長及び体重パーセンタイル値の平均変化量について、暴露量中央値により層別した解析結果は下表のとおりであり、体重パーセンタイル値の変化量については、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC及び5.3.5.2.7: LYDA）の併合解析では、暴露量中央値以上の部分集団の変化量は中央値未満の集団と比較して大きいことが、海外長期投与試験<sup>6)</sup>の併合解析においては、この傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、身長パーセ

ンタイトル値の変化量については、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC 及び 5.3.5.2.7: LYDA）の併合解析では、暴露量中央値以上と中央値未満の集団で差は認められないが、海外長期投与試験<sup>6)</sup>の併合解析では、暴露量中央値以上の部分集団の変化量は中央値未満の集団と比較して大きかったことを説明した。

表 国内外臨床試験において本剤が1年投与例以上投与された症例における本剤暴露量中央値により層別した投与1年時までの体重パーセンタイル値及び身長パーセンタイル値の変化量

		体重パーセンタイル値 <sup>c)</sup>				身長パーセンタイル値 <sup>c)</sup>			
		評価例数	ベースライン	投与後1年時	変化量	評価例数	ベースライン	投与後1年時	変化量
国内 LYBC、LYDA <sup>a)</sup>	暴露量中央値未満	78	47.70 ± 26.79	42.26 ± 26.11	-5.45 ± 9.75	78	49.10 ± 26.44	46.82 ± 26.46	-2.28 ± 5.95
	暴露量中央値以上	79	43.88 ± 24.99	37.87 ± 24.84	-6.01 ± 8.14	78	44.68 ± 27.27	42.32 ± 27.69	-2.36 ± 6.60
海外長期投与 試験 <sup>b)</sup>	暴露量中央値未満	664	63.02 ± 28.41	54.91 ± 30.20	-8.12 ± 12.47	657	53.32 ± 28.81	50.92 ± 29.04	-2.40 ± 11.49
	暴露量中央値以上	663	58.54 ± 28.77	51.09 ± 28.95	-7.44 ± 13.88	659	50.20 ± 29.66	46.93 ± 29.46	-3.27 ± 11.99

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤暴露量（中央値）：1.34 mg/kg/日

b) 本剤暴露量（中央値）：1.63 mg/kg/日

c) 国内試験併合：「2000年度版標準身長・体重」（立花克彦，成長科学協会研究年報，25：367-378，2001）をもとに算出

海外試験併合：アメリカ全国保険統計センター（National Center for Health Statistics, CDC Growth Charts: United States, 2000）の標準成長曲線をもとに算出

機構は、本剤による成長（身長、体重）の遅延を回避するために休薬期間を設定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC 及び 5.3.5.2.7: LYDA）及び海外長期投与試験<sup>6)</sup>で、本剤を1年以上投与した症例における最終観察時点での体重パーセンタイル値及び身長パーセンタイル値のベースラインからの平均変化量は、下表のとおりであり、体重については日本人患児で変化量が大きいことを踏まえ、添付文書において成長（身長、体重）への影響が認められた場合には、本剤の減量、中断等の処置を行い、本剤の長期継続投与に関する有用性を再評価するよう注意喚起することを説明した。

表 国内外臨床試験において本剤を1年以上投与した症例における体重及び身長パーセンタイル値の変化量

	体重パーセンタイル値	推定体重との差	身長パーセンタイル値	推定身長との差
国内臨床試験	-4.56 (157例)	-1.35 kg	-2.70 (156例)	-0.66 cm
海外長期投与試験	-3.01 (1105例)	-0.73 kg	-2.86 (1061例)	-0.66 cm

機構は、海外臨床試験では、本剤を長期に投与した場合でも体重減少は一定期間の後に回復することが認められているが、国内臨床試験（5.3.5.1.1.1: LYBC 及び 5.3.5.2.7: LYDA）併合解析ではこの傾向は明確になっていないこと、日本人では外国人よりも体重の変化量が大きいことから、本剤による成長（身長、体重）の遅延については十分な注意喚起が必要であり、本剤投与の有用性に関しては定期的に再評価を行い、必要に応じて休薬期間を設定する等の対応が必要と考える。また機構は、本剤による成長遅延については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考えており、食欲減退関連及び消化器系の有害事象との関連又はそれ以外の要因との関連を詳細に調査する必要があると考える。

### 3) 本剤の心血管系への影響について

機構は、本剤投与による血圧及び脈拍数への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) における血圧及び脈拍数の変化量は下表のとおりであり、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数は、いずれも用量依存的に増加したことを説明した。

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) における脈拍数及び血圧 (収縮期、拡張期) の変化量

	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量	p 値 <sup>a)</sup>	
収縮期血圧 (mmHg)	P 群	62	101.63 ± 12.44	102.34 ± 10.94	0.71 ± 13.02	0.148
	L 群	62	103.06 ± 10.27	103.60 ± 11.34	0.53 ± 11.98	
	M 群	60	102.13 ± 10.15	105.70 ± 9.92	3.57 ± 10.16	
	H 群	61	102.20 ± 10.27	105.84 ± 10.02	3.64 ± 12.35	
	用量反応 <sup>b)</sup> : Linear:p = 0.029, Quadratic:p = 0.807					
拡張期血圧 (mmHg)	P 群	62	57.23 ± 10.22	57.92 ± 8.80	0.69 ± 9.81	0.003
	L 群	62	58.40 ± 9.83	61.21 ± 8.84	2.81 ± 9.81	
	M 群	60	57.73 ± 8.72	61.98 ± 7.52	4.25 ± 9.17	
	H 群	61	57.93 ± 9.35	63.20 ± 8.79	5.26 ± 10.76	
	用量反応 <sup>b)</sup> : Linear:p = 0.001, Quadratic:p = 0.388					
脈拍数 (bpm)	P 群	62	80.60 ± 11.91	80.97 ± 10.27	0.37 ± 12.10	<0.001
	L 群	62	81.08 ± 12.34	86.10 ± 10.75	5.02 ± 11.55	
	M 群	60	81.43 ± 12.34	89.97 ± 13.98	8.53 ± 16.59	
	H 群	61	84.00 ± 13.18	92.07 ± 14.60	8.07 ± 13.09	
	用量反応 <sup>b)</sup> : Linear:p = 0.001, Quadratic:p = 0.181					

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

a) 共分散分析により算出

モデル: 変化量=ベースライン+投与群

b) 共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づき算出。対比: Linear -3 -1 1 3

また申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び長期継続投与試験 (5.3.5.2.7: LYDA) の併合解析による脈拍数及び血圧の変化は下表のとおりであり、ベースラインからの変化量は、脈拍数はいずれの評価期間においても同程度であり、収縮期血圧及び拡張期血圧はいずれも投与期間の延長に伴い上昇したが、平均変化量及び最終評価時の平均値とも臨床的に問題となる程度の変化ではなかったと考えられることを説明した。

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び長期継続投与試験 (5.3.5.2.7: LYDA) の併合解析による脈拍数及び血圧 (収縮期、拡張期) の変化量

項目	評価期間 <sup>a)</sup>	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量	p 値 <sup>b)</sup>
脈拍数 (bpm)	6ヶ月	241	81.75 ± 11.94	91.34 ± 13.57	9.59 ± 15.81	<0.001
	6ヶ月~1年	190	82.07 ± 12.31	91.08 ± 13.46	9.01 ± 16.17	<0.001
	1年~2年	154	81.92 ± 11.98	91.79 ± 13.95	9.87 ± 15.38	<0.001
	2年~3年	38	81.68 ± 12.05	89.79 ± 15.12	8.11 ± 17.17	0.004
収縮期血圧 (mmHg)	6ヶ月	241	102.44 ± 10.25	105.22 ± 10.44	2.79 ± 11.27	<0.001
	6ヶ月~1年	190	102.63 ± 9.77	105.58 ± 11.20	2.95 ± 12.10	0.002
	1年~2年	154	102.40 ± 10.29	106.18 ± 11.18	3.79 ± 12.35	<0.001
	2年~3年	38	101.92 ± 9.29	108.84 ± 9.72	6.92 ± 11.49	0.001
拡張期血圧 (mmHg)	6ヶ月	241	58.10 ± 9.17	62.52 ± 8.91	4.42 ± 10.82	<0.001
	6ヶ月~1年	190	58.29 ± 9.25	63.35 ± 10.05	5.05 ± 11.25	<0.001
	1年~2年	154	58.09 ± 9.58	63.64 ± 10.00	5.55 ± 12.69	<0.001
	2年~3年	38	56.84 ± 9.97	66.37 ± 10.56	9.53 ± 12.80	<0.001

平均値 ± 標準偏差

a) 6ヶ月: 本剤投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

6ヶ月~1年: 本剤6ヶ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

1年~2年: 本剤1年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

2年~3年: 本剤2年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

b) Wilcoxon の符号付順位検定

機構は、本剤投与による心電図の各パラメータへの影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) における心電図の各パラメータの変化量は下表のとおりであり、心拍数、RR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔 (Bazett 法) については本剤群で有意に増加、短縮又は延長し、心拍数の増加、RR 間隔の短縮、QT 間隔の短縮及び QTc 間隔の延長 (Bazett 法) では用量依存性が認められたが、QTc 間隔の延長については他の方法 (Fridericia 法及び Data driven 法) で算定した場合には用量依存性は認められなかったことから、QTc 間隔 (Bazett 法) で延長が認められたのは心拍数増加による影響であると考えられることを説明した。

表 国内第 / 相試験における心電図の各パラメータの変化量 (5.3.5.1.1.1: LYBC)

	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量	p 値	
						群内比較 <sup>a)</sup>	群間比較 <sup>b)</sup>
心拍数 (bpm)	P 群	62	73.60 ± 11.16	72.56 ± 10.34	-1.03 ± 10.65	0.448	< 0.001
	L 群	62	77.82 ± 13.53	81.47 ± 13.16	3.65 ± 11.97	0.020	
	M 群	60	75.08 ± 11.10	87.02 ± 13.14	11.93 ± 13.13	< 0.001	
	H 群	61	74.95 ± 11.58	86.25 ± 14.61	11.30 ± 11.79	< 0.001	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.001, Quadratic:p = 0.011						
RR 間隔 (msec)	P 群	62	833.26 ± 123.47	841.78 ± 108.29	8.52 ± 112.20	0.552	< 0.001
	L 群	62	793.00 ± 132.62	754.66 ± 116.34	-38.35 ± 110.93	0.008	
	M 群	60	816.97 ± 125.11	705.97 ± 112.63	-111.00 ± 129.66	< 0.001	
	H 群	61	819.98 ± 131.04	715.46 ± 122.09	-104.52 ± 118.99	< 0.001	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.001, Quadratic:p = 0.003						
PR 間隔 (msec)	P 群	62	144.98 ± 26.28	146.82 ± 22.13	1.84 ± 19.29	0.456	0.822
	L 群	62	146.95 ± 17.86	146.85 ± 20.46	-0.10 ± 14.98	0.960	
	M 群	60	147.30 ± 19.96	146.23 ± 19.64	-1.07 ± 15.28	0.591	
	H 群	61	141.10 ± 15.23	142.16 ± 14.34	1.07 ± 12.74	0.516	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.375, Quadratic:p = 0.732						
QRS 間隔 (msec)	P 群	62	87.37 ± 8.91	87.05 ± 8.64	-0.32 ± 4.53	0.577	0.472
	L 群	62	86.47 ± 7.43	87.00 ± 8.01	0.53 ± 4.79	0.385	
	M 群	60	86.02 ± 6.85	87.22 ± 6.22	1.20 ± 4.98	0.067	
	H 群	61	86.84 ± 9.02	87.79 ± 7.82	0.95 ± 6.07	0.226	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.142, Quadratic:p = 0.574						
QT 間隔 (msec)	P 群	62	370.39 ± 25.22	371.53 ± 24.60	1.15 ± 20.63	0.664	< 0.001
	L 群	62	359.05 ± 26.46	355.10 ± 23.23	-3.95 ± 19.65	0.118	
	M 群	60	365.28 ± 26.85	346.75 ± 23.10	-18.53 ± 23.74	< 0.001	
	H 群	61	365.02 ± 23.52	348.54 ± 25.66	-16.48 ± 23.51	< 0.001	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.001, Quadratic:p = 0.017						
QTc 間隔 (msec; Bazett 法)	P 群	62	407.47 ± 18.68	406.29 ± 16.97	-1.18 ± 18.93	0.626	0.010
	L 群	62	405.29 ± 21.71	410.94 ± 21.96	5.65 ± 20.00	0.030	
	M 群	60	406.07 ± 20.56	415.02 ± 21.15	8.95 ± 22.47	0.003	
	H 群	61	405.44 ± 21.07	414.33 ± 18.90	8.89 ± 20.32	0.001	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.002, Quadratic:p = 0.173						
QTc 間隔 (msec; Fridericia 法)	P 群	62	394.46 ± 16.38	394.08 ± 15.88	-0.38 ± 14.83	0.841	0.786
	L 群	62	389.07 ± 18.00	391.14 ± 17.35	2.07 ± 14.78	0.275	
	M 群	60	391.63 ± 18.48	390.50 ± 16.83	-1.13 ± 17.16	0.613	
	H 群	61	391.13 ± 16.66	390.80 ± 15.58	-0.33 ± 16.79	0.878	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.401, Quadratic:p = 0.851						
QTc 間隔 (msec; Data driven 法)	P 群	62	398.80 ± 16.53	398.13 ± 15.71	-0.67 ± 15.75	0.737	0.868
	L 群	62	394.54 ± 18.52	397.73 ± 18.27	3.19 ± 15.99	0.122	
	M 群	60	396.39 ± 18.62	398.58 ± 17.70	2.19 ± 18.31	0.359	
	H 群	61	395.86 ± 17.54	398.60 ± 15.81	2.74 ± 17.34	0.221	
	用量反応 <sup>c)</sup> : Linear:p = 0.482, Quadratic:p = 0.693						

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

a) 対応のある t 検定

b) 共分散分析 (モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群)

c) 共分散分析モデルの最小二乗平均値の対比

対比: Linear -3 -1 1 3, 対比: Quadratic 1 -1 -1 1

また申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び長期継続投与試験 (5.3.5.2.7: LYDA) の併合解析で、本剤の QTc 間隔 (Fridericia 法及び Data driven 法) への影響について、ベースライ

ンより 30 msec 以上延長した症例の割合は、投与後 6 ヶ月ではそれぞれ 7.5 % ( 18/241 例 ) 及び 10.8 % ( 26/241 例 )、投与後 6 ヶ月～1 年ではそれぞれ 6.8 % ( 13/190 例 ) 及び 10.5 % ( 20/190 例 )、投与後 1～2 年ではそれぞれ 9.8 % ( 14/143 例 ) 及び 15.4 % ( 22/143 例 )、投与後 2～3 年ではそれぞれ 16.7 % ( 5/30 例 ) 及び 23.3 % ( 7/30 例 ) であり、本剤を長期間投与することで大きく増加する傾向は認められなかったこと、投与後 1～2 年において、1 例の患児で QTcF 及び QTcD 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長したが、いずれの補正 QT 間隔も 450 msec を超えておらず ( QTcF: 418.874 msec、QTcD: 426.059 msec )、当該患児において QT 間隔延長に関連する有害事象は認められなかったこと、その他の症例でも補正 QT 間隔で 450 msec を超えることはなく、臨床的に問題となる程度の変化ではないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与による心血管系の有害事象の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 ( 5.3.5.1.1.1: LYBC ) における心血管系有害事象<sup>18)</sup>の発現率は、本剤 0.5 mg/kg/日群 4.8 % ( 3/62 例 )、1.2 mg/kg/日群 1.7 % ( 1/60 例 )、1.8 mg/kg/日群 1.6 % ( 1/61 例 ) 及びプラセボ群 0 % ( 0/62 例 ) であり、心血管系有害事象が用量依存的に発現する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第 / 相試験 ( 5.3.5.1.1.1: LYBC ) 及び長期継続投与試験 ( 5.3.5.2.7: LYDA ) の併合解析における心血管系有害事象の発現率は、投与期間 6 ヶ月までは 5.0 % ( 12/241 例 )、投与 6 ヶ月～1 年では 4.2 % ( 8/191 例 )、投与 1～2 年では 6.3 % ( 10/158 例 )、投与 2～3 年では 2.3 % ( 1/43 例 ) であり、本剤を長期間投与することで増加する傾向は認められないこと、主な事象は動悸 6 例、血圧上昇 3 例、心電図 QTc 間隔延長、ほてり及び頻脈各 2 例であり、中等度のほてり 1 例以外はいずれの事象も軽度であったことを説明した。

機構は、本剤及びメチルフェニデート ( MPH ) の心血管系有害事象の発現頻度について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MPH を対照とした海外臨床試験 ( 参考 5.3.5.1.4.3 及び参考 5.3.5.1.4.4: LYBR、参考 5.3.5.1.1.14: LYBI、参考 5.3.5.1.1.2: HFBD 及び参考 5.3.5.1.1.4: HFBK ) の併合解析において、心血管系有害事象<sup>18)</sup>の発現頻度は、本剤群 2.3 % ( 12/514 例 )、MPH 群 1.9 % ( 8/421 例 )、プラセボ群 3.0 % ( 6/198 例 ) で、主な事象は、潮紅 ( 本剤群 3 例、MPH 群 0 例、プラセボ群 0 例 )、頻脈 ( 本剤群 3 例、MPH 群 0 例、プラセボ群 0 例 )、動悸 ( 本剤群 2 例、MPH 群 5 例、プラセボ群 0 例 ) 及び高血圧 ( 本剤群 0 例、MPH 群 3 例、プラセボ群 0 例 ) 等であったが、多くが軽度又は中等度であり、本剤及び MPH の心血管系有害事象の発現頻度は同程度であると考えられたことを説明した。また申請者は、米国 FDA で 1992 年 1 月から 2005 年 2 月までに報告された AD/HD 治療薬服用中の突然死の報告例数は本剤及び MPH でそれぞれ 3 例及び 11 例であり、1993 年 1 月～2004 年 12 月までの各薬剤の使用量 ( 本剤 601,246 人年、MPH 7,127,432 人年 ) を基にした人年換算では、本剤で 0.5 人/100,000 人年、MPH で 0.2 人/100,000 人年と報告されていることを説明した ( Gelperin K, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Feb 9 2006, [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4202S1\\_02\\_FDA-Gelperin.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4202S1_02_FDA-Gelperin.ppt) )。

<sup>18)</sup> MedDRA SOC の心臓障害 ( Cardiac disorders ) 又は血管障害 ( Vascular disorders ) 及び MedDRA HLGT 心血管系検査 ( 酵素検査を除く ) [ Cardiac and vascular investigations ( excl enzyme tests ) ] に該当する事象、並びに MedDRA PT 失神 ( Syncope ) 及び血管迷走神経性失神 ( Syncope vasovagal )。



機構は、本剤の心血管系の有害事象との関連性については、明確になっていないが、有害事象発現時の重篤性を考慮すると、添付文書で十分な注意喚起を行うとともに、心血管系の有害事象の発現について十分に注意しながら観察する必要があると考える。なお、当該事項については製造販売後調査で引き続き検討が必要と考える。

#### 4) 本剤と自殺関連の有害事象について

機構は、本剤と類似の作用機序である選択的セロトニン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬では自殺リスクが示唆されていることから、本剤による自殺関連の有害事象のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照試験において、自殺に関連する有害事象が報告されていたことから、本剤についても米国 FDA より 2004 年 12 月 24 日付けで小児を対象としたプラセボ対照試験のデータを用いて自殺関連の有害事象について解析するよう要求され、20 年 月 日付で小児を対象とした 12 試験の併合解析結果を提出し、その結果を踏まえて 2005 年 9 月 29 日付で米国添付文書の枠囲み警告に自殺に関するリスクを記載することが指示され、2005 年 11 月 8 日付で米国添付文書を改訂したことを説明した。また申請者は、米国 FDA に提出した後に試験が終了した 3 つの小児対象プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験も加えた計 15 試験<sup>19)</sup>の併合解析結果(プラセボ群 988 例、本剤群 1657 例)では、自殺関連事象<sup>20)</sup>は本剤群で 0.42% (7/1657 例)で、プラセボ群では認められなかったこと、本剤群のプラセボ群に対する自殺関連事象発現のリスク比は 2.28(95%信頼区間[0.65, 7.93], p = 0.197、試験ごとに層別した Mantel-Haenszel 検定)であり、発現率の差は 0.49%(95%信頼区間[0.14, 0.83], p = 0.006、試験ごとに層別した Mantel-Haenszel 検定)であることを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験併合解析における本剤投与群での自殺念慮及び自殺行為(自殺既遂及び自殺企図)の発現率はそれぞれ 0.36%(6 例)及び 0.06%(1 例)であったが、いずれの発現率についても、抗うつ薬治療中の患者において認められた自殺念慮及び自殺行為(自殺既遂及び自殺企図)の平均発現率である 4%(Simon GE, *N Engl J Med*, 355: 2722-2723, 2006、FDA public health advisory, Oct 15, 2004, <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>)より低いことを説明した。さらに申請者は、国内第 / 相試験(5.3.5.1.1.1: LYBC)及び長期継続投与試験(5.3.5.2.7: LYDA)の併合解析においては、自殺念慮 2 例、自殺企図 1 例、故意の自傷行為 1 例、偶発的過量投与 11 例が認められ、自殺念慮及び自殺企図については因果関係が否定されていないこと、自殺企図以外は軽度であったこと、小児の AD/HD の患児では行為障害、うつ病などを併存しやすく、本剤と自殺リスク増加との因果関係に関する結論は得られていないと考えることを説明した上で、SSRI 等の抗うつ薬に対する国内添付文書での記載状況を考慮すると、本剤の添付文書で警告として記載する必要はないと考えたことを説明した。

機構は、現時点では本剤の自殺リスクが特に高いと結論づけるエビデンスはないと考えるが、海外添付文書での状況も参考として、本邦における注意喚起については専門協議での検討を踏まえて

<sup>19)</sup> 2004 年 12 月 24 日付で要求された小児 12 試験(ADHD を対象とした 11 試験(HFBD、HFBK、LYAC、LYAS、LYBI、LYBP、LYAT、LYAW、LYAX、LYBG、LYCC)及び遺尿症を対象とした 1 試験(LYBH))と 20 年 月 月に上記解析結果を提出後に終了した小児 3 試験(LYBX、S010、LYCZ)の併合解析結果。

<sup>20)</sup> FDA により指定された 9 分類のうち、Completed suicide、Suicide attempt、Preparatory acts toward imminent suicidal behavior、Suicidal ideation が該当。

判断したいと考える。なお、AD/HD では併存障害として行為障害、うつ病などを併存しやすいことから、自殺関連事象について、製造販売後調査で積極的に収集して検討する必要があると考える。

## 5) 本剤の依存性、乱用可能性及び中止による離脱症候群について

機構は、本剤の依存性及び乱用の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、Recreational Drug<sup>21)</sup>の使用経験のある成人を対象とした海外臨床試験(5.3.5.4.1: LYAD)において、ARCI (Addiction Research Center Inventory)<sup>22)</sup>を指標として本剤及びメチルフェニデート(MPH)の乱用の可能性について検討した結果、本剤群(20、45及び90 mg)とプラセボ群の間で中枢興奮作用の尺度であるARCI-BG(stimulant)サブスケールでは、本剤のいずれの用量でも有意差が認められず、ARCI-LSD(dysphoria)サブスケールの変化量は、プラセボ群に比して本剤90 mg群でのみ有意に大きかったこと(p = 0.001、Dunnett法)、また申請者は、MPH群(40 mg)ではARCI-amphetamine、ARCI-MBG(euphoria)及びARCI-LSD(dysphoria)サブスケールの各変化量は、いずれもプラセボ群よりも有意に高く、ARCI-BG(stimulant)サブスケールに用量反応性が認められたことを説明した。さらに申請者は、中枢刺激薬(コカイン、アンフェタミン等)の乱用歴がある成人を対象とした海外試験(5.3.5.4.3: LYBO)において、DRQ-S(Drug Rating Questionnaire-Subject)<sup>23)</sup>を指標として本剤の乱用の可能性について検討した結果、本剤群(45、90及び180 mg群)及びプラセボ群のDRQ-S-Likingスコアでは有意差は認められなかったことを説明し、上記試験の結果を踏まえると、本剤は快楽作用をもたらすものではなく、薬物乱用を引き起こす可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本剤中止時に離脱症状が発現する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験(5.3.5.2.1: LYBD)及び本剤の中止期間が設定された海外プラセボ対照二重盲検比較試験3試験(参考5.3.5.1.1.2: HFBD、参考5.3.5.1.1.4: HFBK、参考5.3.5.1.1.5及び参考5.3.5.1.1.6: LYAC)及び本剤投与後(10日間)のレスポンドーを対象に本剤又はプラセボ投与に割り付けたLYAF試験(参考5.3.5.1.1.7及び参考5.3.5.1.1.8)において、本剤の中止期間では離脱症候群に関連した有害事象は認められなかったことを説明し、海外市販後データ(2002年11月26日(国際誕生日)~2008年5月26日まで)における薬剤離脱症候群の可能性のある事象は41例の報告であり、推定投与例数(5,585,000例)と比較して非常に低いものであったことを説明した。

機構は、国内外臨床試験成績より、本剤投与中止の際に離脱症候群が発現する可能性は低いと考えられることから、投与中止の際に特に漸減方法を設定する必要はないと考える。また機構は、本剤の薬物乱用の可能性については、成人を対象とした試験成績から、乱用の可能性は低いものと考

<sup>21)</sup> 本邦には、Recreational Drugに該当する医学用語は存在しない。一般的に、多幸感、快感を高める、幻覚を感じる、興奮する、酒のように酔う等のレクリエーション作用を持つ物質、すなわち麻薬、覚せい剤、抗うつ剤、睡眠剤、及びナチュラルドラッグ、キノコ、サプリメント、ケミカルドラッグ等、いわゆる違法ドラッグ(脱法ドラッグ)等がRecreational Drugに含まれると考えられるが、LYAD試験(5.3.5.4.1)では、マリファナ、幻覚誘発薬、中枢興奮薬、麻薬などの服用歴を持つ成人を対象として試験が実施された。

<sup>22)</sup> 49項目の質問に「はい、いいえ」で回答し、5つのサブスケール(Amphetamine、Benzedrine(BG、stimulant)、Lysergic Acid Diethylamide(LSD、dysphoria)、Morphine-Benzedrine Group(MBG、euphoria)、Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group(PCAG、sedation))からなる評価尺度。

<sup>23)</sup> 3つのサブスケール(Liking、Disliking、Feeling)からなり、1(not at all)から29(an afful lot)までで評価する尺度。

えるが、小児における本剤の依存性及び乱用の可能性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたいと考える。また、本剤投与時の乱用、依存性、中止時の離脱症状の発現状況等については製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

#### 6) てんかんを合併する患児に対する本剤投与の安全性について

機構は、AD/HD を有する小児及び青少年では、AD/HD を有さない集団と比較して痙攣発作の発生率が高いとの報告 (Hesdorffer DC et al, *Arch Gen Psychiatry*, 61: 731-736, 2004、Richer LP et al, *Pediatr Neurol*, 26: 125-129, 2002) があることから、本剤投与により、痙攣発作を誘発する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床3試験(5.3.5.2.1: LYBD、5.3.5.1.1.1: LYBC、5.3.5.2.7: LYDA)においては、痙攣関連の有害事象として転倒が2.5%(6/241例)、意識レベルの低下が0.4%(1/241例)に認められ、全て軽度であったが、意識レベルの低下については因果関係が否定されていないこと、20年 月 日までに完了又は継続中でデータロックが完了している海外臨床試験25試験<sup>24)</sup>の併合解析における本剤群の痙攣発作発現率は0.2%(12/5,083例)であり、一般の小児及び青少年での痙攣発作の年間発病率である0.05~0.1%(Benson V et al, *Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995*, National Center for Health Statistics, 10, 1998、Williams J et al, *Clin Pediatr*, 35: 243-249, 1996)と同程度であったことを説明した。

機構は、痙攣発作の既往があるAD/HD患児に対する本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験においては痙攣発作の既往を有する患児は除外されていたが、米国の市販後大規模データベースを用いた後ろ向きコホート研究(対象データ:2003年1月1日~2006年12月31日までに蓄積されたデータ)において、痙攣発作の既往の有無別に中枢刺激薬と本剤のリスクを比較した結果、本剤及び中枢刺激薬による痙攣リスクは同様で差は認められず、痙攣発作の既往の有無別でも特に差は認められなかったことを述べた上で、AD/HD患児における背景因子を考慮し、本剤による痙攣の発現に関して添付文書で注意喚起する旨を説明した。

機構は、国内外臨床試験成績及び海外市販後データから、本剤投与による痙攣発作について、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、本剤と痙攣発作との関連性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

#### (4) CYP2D6 遺伝子型による有効性及び安全性の差異について

機構は、本剤は主にCYP2D6で代謝され、その遺伝子型により血中薬物濃度に差異が認められることから(「( )臨床薬理の概要」の項参照)、CYP2D6遺伝子型による有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の有効性について、日本人ではCYP2D6遺伝子型のうちPMの割合が少ないことから、国内第 / 試験(5.3.5.1.1.1: LYBC)におけるADHD RS-IV(医師用)総スコア変化量をEM

<sup>24)</sup> 20年 月 日時点で完了していた試験でAD/HDを対象とした試験(HFBC、HFBD、HFBE、HFBF、HFBK、LYAB、LYAC、LYAQ、LYAS、LYAT、LYAU、LYAV、LYAX、LYBB、LYBD、LYBG、LYBI、LYBP、LYBR、LYCC)、継続中でAD/HDを対象とした試験(LYAI、LYAW、LYCL)及び遺尿症を対象とした試験(LYBH)の計25試験。

と IM<sup>25)</sup> で層別した結果は下表のとおりであり、ADHD RS-IV (医師用) 総スコア変化量の本剤群のプラセボ群に対する差は、EM よりも IM で大きい傾向にあったが、CYP2D6 の遺伝子型と投与群の交互作用について、統計学的な有意差は認められなかったことを説明した (p = 0.561)。

表 CYP2D6 遺伝子型別の ADHD RS-IV (医師用) 総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量 (5.3.5.1.1.1: LYBC)

CYP2D6 遺伝子型	投与群	評価 例数	ADHD RS-IV (医師用) 総スコア			本剤各群とプラセボ群との差 <sup>a)</sup>		
			ベースライン	最終評価時	変化量	差	95%信頼区間	p 値
EM	P 群	50	32.6 ± 9.3	24.0 ± 11.0	-8.6 ± 6.8	-	-	-
	L 群	46	32.6 ± 8.3	23.6 ± 11.4	-9.0 ± 9.2	-0.4	[-3.6, 2.8]	0.807
	M 群	43	33.4 ± 8.3	22.9 ± 10.1	-10.6 ± 6.3	-1.8	[-5.1, 1.4]	0.265
	H 群	49	31.9 ± 8.0	20.1 ± 9.5	-11.8 ± 9.1	-3.3	[-6.5, -0.2]	0.036
IM	P 群	11	31.3 ± 11.1	25.4 ± 13.4	-5.9 ± 8.2	-	-	-
	L 群	15	31.8 ± 9.1	20.6 ± 11.4	-11.2 ± 8.8	-5.2	[-11.7, 1.3]	0.116
	M 群	14	34.1 ± 9.5	22.4 ± 10.7	-11.7 ± 8.5	-5.2	[-11.8, 1.5]	0.123
	H 群	11	29.5 ± 7.1	18.7 ± 6.5	-10.7 ± 7.4	-5.2	[-12.2, 1.8]	0.141

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ、L 群: 0.5mg/kg/日、M 群: 1.2mg/kg/日、H 群: 1.8mg/kg/日

部分集団の効果: p=0.946、部分集団と投与群の交互作用: p=0.561<sup>b)</sup>

a) 部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

b) 部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

また申請者は、本剤の安全性について、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) における本剤群での有害事象発現率は、EM で 78.7% (111/141 例)、IM で 80.0% (32/40 例) であり、EM 及び IM の有害事象発現率には差異がなかったこと、本剤群において EM と比較して IM で発現率が高かった有害事象は、頭痛 (EM 14.2% (20/141 例)、IM 15.0% (6/40 例))、食欲減退 (EM 11.3% (16/141 例)、IM 15.0% (6/40 例))、傾眠 (EM 9.9% (14/141 例)、IM 10.0% (4/40 例))、悪心 (EM 8.5% (12/141 例)、IM 10.0% (4/40 例)) 及び腹痛 (EM 5.0% (7/141 例)、IM 10.0% (4/40 例)) であったが、いずれの事象の発現率とも EM 及び IM でほぼ同程度であり、食欲減退及び傾眠については用量依存的に発現率が増加したものの、ほとんどが軽度であったことを説明した。次にバイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、身長及び体重) の変化については、本剤群で EM 及び IM で大きな差異は認められなかったこと、脈拍数のカテゴリー解析において、脈拍数の基準 A (110 bpm 以上)、基準 B (変化量 25 bpm 以上) 及び基準 C (A かつ B) に該当する症例の割合は、本剤群において、EM (基準 A: 11.6%、B: 22.7%、C: 5.1%) と比較して、IM (基準 A: 28.2%、B: 30.0%、C: 17.9%) で多かったが、脈拍数増加に関連する有害事象は IM では認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤群でベースラインより 3.5% 以上体重が減少した症例の割合は、EM で 18.4% (26/141 例)、IM 被験者で 32.5% (13/40 例) と IM で多かったが、このうち有害事象として体重減少が報告された症例は EM で 4/26 例、IM で 1/13 例であり、大きな差はなかったことを説明した。さらに心電図について申請者は、本剤群での QTc 間隔 (Fridericia 法及び Data driven 法) の変化量に、EM 及び IM の間では差異はなく、QTc 間隔 (Fridericia 法及び Data driven 法) が 450 msec を超える症例は EM 及び IM ともに認めなかったこと、本剤群で QTc 間隔が 30 msec 以上延長した症例の割合は、いずれの算定法でも EM で多かったこと (Fridericia 法: EM 9.9% (14/141 例)、IM

<sup>25)</sup> EM (通常活性型/通常活性型、活性低下型/通常活性型、不活性型/通常活性型)、IM (活性低下型/不活性型、活性低下型/活性低下型)。

2.5 % ( 1/40 例 )、Data driven 法: EM 9.9 % ( 14/141 例 )、IM 5.0 % ( 2/40 例 ) ) を説明し、EM と IM で安全性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

機構は、海外臨床試験から CYP2D6 遺伝子型のうち PM での有効性及び安全性を EM と比較し、PM で用量を調節する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、CYP2D6 遺伝子型を非開示で実施した海外の非盲検臨床試験 ( 参考 5.3.5.2.4: LYAB、参考 5.3.5.2.6: LYBB ) において、本剤 1.8 mg/kg/日まで投与したときの ADHD RS-IV ( 医師用 ) 総スコア変化量は、PM で  $-21.88 \pm 14.46$ 、EM で  $-19.87 \pm 12.73$  であり、PM 群で高い有効性が示唆されたこと、安全性については、LYAB 試験 ( 参考 5.3.5.2.4 ) では、頭痛 ( EM: 38.5 % ( 328/853 例 )、PM: 54.5 % ( 30/55 例 ) )、振戦 ( EM: 1.9 % ( 16/853 例 )、PM: 10.9 % ( 6/55 例 ) )、結膜炎 ( EM: 1.9 % ( 16/853 例 )、PM: 7.3 % ( 4/55 例 ) ) 及び血管迷走神経反射 ( EM: 0.0 % ( 0/853 例 )、PM: 3.6 % ( 2/55 例 ) ) が、LYBB 試験 ( 参考 5.3.5.2.6 ) では、不眠症 ( EM: 3.9 % ( 15/387 例 )、PM: 12.5 % ( 4/32 例 ) )、消化不良 ( EM: 1.6 % ( 6/387 例 )、PM: 9.4 % ( 3/32 例 ) )、激越 ( EM: 0.8 % ( 3/387 例 )、PM: 6.3 % ( 2/32 例 ) ) 及び四肢損傷 ( EM: 0.5 % ( 2/387 例 )、PM: 6.3 % ( 2/32 例 ) ) 等で EM 群と比較して PM 群で発現率が高かったが、安全性上、特に問題となる事象は認められなかったことを説明し、治療開始前に CYP2D6 の遺伝子型に関する情報がなくても、本剤は 0.5 mg/kg/日より開始し漸増すること、臨床的な効果判定や検査・測定結果を含む安全性評価に基づき、個々の患者に応じた用量を設定することで対応できると考えられることから、PM においても特に用量調節を実施する必要はないと考えることを説明した。

機構は、CYP2D6 の EM 及び IM における有効性については、差が認められる傾向ではあるものの、国内第 / 相試験 ( 5.3.5.1.1.1: LYBC ) に組み入れられた IM が少数例であることから厳密な比較は困難であり、安全性については脈拍数増加及び体重減少が認められた患児の割合は IM で多かったものの、現時点で特に臨床的に問題となる差ではないと考えられること、PM についても海外臨床試験で安全性上特に大きな問題は認められていないことから、現時点で CYP2D6 遺伝子型により用量を調節する必要はなく、患児の症状に応じて用量を調節することで特に問題はないと考えるが、得られた情報については、適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

#### ( 5 ) AD/HD 治療における本剤の位置付けについて

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

申請者は、AD/HD 治療は、親へのガイダンス、学校との連携、子ども本人との面接及び薬物治療を組み合わせで行うのが一般的であり ( 齊藤万比古ら、改訂版 注意欠陥/多動性障害 AD/HD-診断・治療ガイドライン、じほう、2006 )、海外の治療ガイドライン ( American Academy of Child and Adolescent Psychiatry editor, *Guidelines, managing attention deficit/hyperactivity disorder ver.2*, 2004、Cap-Guidelines Committee, Canadian ADHD practice guidelines, 2006、National Institute for Health and Clinical Excellence, *Quick reference guide Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents*, 2006、European child & adolescent psychiatry, *Long-acting medications for the hyperkinetic disorders, a systematic review and European treatment guideline*, 2006 ) においても、本剤は AD/HD 治療の第一選択薬の一つに位置付けられていることを説明した。

機構は、本剤と MPH の有効性及び安全性について比較して説明するよう求めた。

申請者は、本剤と中枢刺激薬である MPH の有効性について、本剤と MPH の効果を適切に比較できると考えられる中枢刺激薬の治療歴がない患児<sup>26)</sup>を対象とした海外臨床試験（5.3.5.1.4.3 及び 5.3.5.1.4.4: LYBR、5.3.5.1.1.14: LYBI、5.3.5.1.1.2: HFBD 及び 5.3.5.1.1.4: HFBK）において、ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコアの変化量は下表のとおりであり、本剤群と MPH 群で統計学的な有意差は認められておらず、本剤及び MPH の有効性は同等と考えられることを説明した。

表 中枢刺激薬による治療歴のない患児における  
ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量

試験名	投与群	評価例数	ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア			本剤 vs MPH p 値 <sup>a)</sup>
			ベースライン	最終評価時	変化量	
LYBR	本剤	124	38.5 ± 7.7	16.9 ± 9.0	-21.6 ± 10.2	0.426
	MPH	122	36.6 ± 7.7	15.5 ± 8.8	-21.1 ± 9.6	
LYBI	本剤	79	40.4 ± 8.3	22.5 ± 11.8	-17.9 ± 13.0	0.253
	MPH	84	40.4 ± 8.9	20.7 ± 13.2	-19.7 ± 12.6	
HFBD	本剤	30	39.4 ± 9.0	24.3 ± 13.9	-15.1 ± 11.8	0.422
	MPH	20	38.6 ± 6.5	21.3 ± 13.5	-17.3 ± 14.2	
HFBK	本剤	25	36.6 ± 7.4	18.6 ± 14.9	-18.0 ± 13.2	0.209
	MPH	17	37.9 ± 11.2	14.7 ± 13.7	-23.2 ± 16.4	

平均値 ± 標準偏差

a) LYBR 試験： p 値は、以下の共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

LYBI 試験： p 値は、以下の共分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 施設 + 投与群 + CYP2D6

HFBD、HFBK 試験： p 値は、以下の分散分析に基づき算出

モデル: 変化量 = 施設 + 投与群

また申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1.4.3 及び 5.3.5.1.4.4: LYBR、5.3.5.1.1.14: LYBI、5.3.5.1.1.2: HFBD 及び 5.3.5.1.1.4: HFBK）においては、LYBR 試験（5.3.5.1.4.3 及び 5.3.5.1.4.4）で有害事象発現率が本剤群で 86.6 %（142/164 例）、MPH 群で 67.5 %（112/166 例）と本剤群で多く認められたが、その他の試験では両群で差が認められていないこと、LYBR 試験で差が認められた理由として、当該試験のみ本剤群の用法が 1 日 1 回投与（その他の試験では 1 日 2 回投与）であったことが影響している可能性があることを説明した。さらに申請者は、MPH では禁忌となっている不安障害、大うつ病性障害又は運動性チック及びトゥレット症候群の併存障害を有する患児を対象とした海外試験（参考 5.3.5.1.1.15: LYBP、参考 5.3.5.1.1.12: LYAX、参考 5.3.5.1.1.9: LYAS）で本剤の有効性が示唆され、これらの併存障害を悪化させないことが確認されていることを説明し、本剤は MPH と並び、AD/HD 治療の第一選択薬と位置付けられるが、個別の患児に応じて使い分ける必要があると考えていることを説明した。

機構は、本剤と MPH 製剤の併用、本剤から MPH 製剤への切り替え又は MPH 製剤から本剤への切り替え時の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と MPH 製剤の併用については、健康成人を対象とした臨床薬理試験（Kelly R et al, *J Clin Pharmacol*, 45: 851-855, 2005）において、併用により有害事象の発現プロファイルが変化することはなく、相加的な心拍数の増加や心血管系リスクが上昇することはなかったことを説明し、AD/HD 患児を対象として本剤単剤と本剤と OROS MPH 併用時を比較した二重盲検試験（Calrson G et al, *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 1: 10, 2007）では、少数例での検討ではあるものの、併用により相加的又は相乗的な有効性は認められず、安全性については、有害事象発現率及び血圧・脈

<sup>26)</sup> 過去に中枢刺激薬による治療を受け反応性不良であった患者又は忍容性のなかった患者を除外。

拍数の変化に差は認められなかったものの、併用時には本剤単独と比較して体重減少が大きかったこと、また AD/HD 患児を対象とした非盲検試験 (Wilens TE et al, *Presented at The 159th Annual Meeting of the American Psychiatry Association*, 2006) では、本剤に対し部分的に反応した患児に OROS MPH を上乘せした結果、さらに症状の改善が認められたが、MPH の併用により頭痛、悪心、不眠症、食欲減退及び嗜眠等の有害事象が多く認められたことを説明した。以上より申請者は、本剤と MPH を併用した際の有効性及び安全性については確立しておらず、安全性の観点からは、併用により有害事象の発現頻度が高まる可能性も示唆されていることから、基本的には単剤での治療を行うべきであると考えを説明した。

また申請者は、MPH 製剤から本剤への切り替えについては、AD/HD 患児を対象として、中枢刺激薬 (MPH 又はアンフェタミン) を使用したが、有害事象の発現又は薬剤の効果が不十分なために、中枢刺激薬を漸減し、本剤を漸増して切り替えを実施した試験 (Quintana H et al, *Clin Ther*, 29: 1168-1177, 2007) では、薬剤の切り替えにより症状の改善が認められ、安全性についても特段大きな問題は認められなかったことから、中枢刺激薬から本剤への切り替えは特に問題はないと考えを説明した。なお、本剤から MPH への切り替えについては、これまでに報告されておらず、明確になっていないことを併せて説明した。

機構は、本剤は本邦における AD/HD の治療において選択肢の一つとなると考えられるが、AD/HD の治療においては、親へのガイダンス等と薬物治療を併せて実施するとともに、併用により食欲減退等の有害事象が多く認められたとの報告もあることから、本剤は原則として単剤治療として用いるべきであると考え。なお、併存障害を有する患児に本剤を使用した際の安全性あるいは切り替え時等の安全性及び有効性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

#### (6) 本剤の適応年齢について

機構は、申請時の効能・効果は「注意欠陥/多動性障害」と設定されているが、国内外臨床試験で組み入れられた患児の年齢と有効性及び安全性の関係を説明した上で、本剤の投与対象となる年齢について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 Ⅰ 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) 及び海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) における ADHD RS-IV (医師用) 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は下表のとおりであり、国内では 13 歳以上の患児と比較して 12 歳以下の患児における変化量が大きかったが、海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) においては 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群では変化量は同程度であり、国内外とも部分集団と投与群の交互作用は、統計学的に有意ではなかった (国内:  $p = 0.795$ 、海外:  $p = 0.102$ ) ことを説明した。

表 年齢別の ADHD RS-IV (医師用) 総スコアの変化量 (5.3.5.1.1.1: LYBC 及び参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC)

項目	投与群	評価例数	ADHD RS-IV (医師用) 総スコア			本剤各群とプラセボ群との差			
			ベースライン	最終評価時	変化量	差	95%信頼区間	p 値	
国内 LYBC	12 歳以下	P 群	51	33.8 ± 9.4	25.9 ± 11.2	-7.8 ± 7.4	-	-	-
		L 群	52	33.4 ± 8.0	24.3 ± 11.4	-9.1 ± 9.2	-1.3	[-4.4, 1.8]	0.401
		M 群	49	34.4 ± 8.7	23.7 ± 10.6	-10.7 ± 6.8	-2.7	[-5.9, 0.4]	0.091
		H 群	50	32.4 ± 7.4	20.7 ± 8.3	-11.6 ± 8.7	-4.1	[-7.2, -0.9]	0.012
	13 歳以上	P 群	10	25.1 ± 7.2	15.7 ± 8.0	-9.4 ± 5.4	-	-	-
		L 群	10	26.8 ± 8.8	14.4 ± 6.9	-12.4 ± 7.9	-2.3	[-8.5, 3.9]	0.458
		M 群	9	27.8 ± 7.0	16.1 ± 5.2	-11.7 ± 6.8	-1.2	[-7.6, 5.3]	0.716
		H 群	10	26.8 ± 8.9	15.4 ± 11.3	-11.4 ± 9.3	-1.3	[-7.5, 4.9]	0.671
海外 LYAC	12 歳以下	P 群	71	39.1 ± 8.3	34.0 ± 13.6	-5.1 ± 11.0	-	-	-
		L 群	34	40.2 ± 10.1	33.3 ± 13.9	-6.9 ± 12.4	-1.2	[-6.7, 4.3]	0.674
		M 群	62	41.2 ± 8.5	27.7 ± 13.7	-13.5 ± 13.5	-7.9	[-12.5, -3.4]	<0.001
		H 群	66	41.2 ± 8.0	27.7 ± 15.5	-13.5 ± 15.4	-7.4	[-11.9, -2.9]	0.001
	13 歳以上	P 群	12	33.4 ± 11.0	23.7 ± 11.9	-9.8 ± 9.6	-	-	-
		L 群	9	40.3 ± 7.7	18.9 ± 15.1	-21.4 ± 17.1	-14.6	[-29.6, 0.4]	0.056
		M 群	22	33.5 ± 8.9	19.3 ± 12.3	-14.1 ± 15.7	-6.7	[-18.7, 5.3]	0.264
		H 群	16	33.5 ± 9.2	20.0 ± 9.8	-13.5 ± 10.5	-7.6	[-20.3, 5.1]	0.235

平均値 ± 標準偏差

P 群: プラセボ群、L 群: 0.5 mg/kg/日、M 群: 1.2 mg/kg/日、H 群: 1.8 mg/kg/日

LYBC 試験: プラセボとの差及び 95%信頼区間は、以下の共分散分析モデルに基づき算出

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

LYAC 試験: p 値、プラセボとの差及び 95%信頼区間は以下の分散分析モデルに基づき算出

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無

また申請者は、年齢別の安全性について、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) における有害事象発現率は、12 歳以下の患児でプラセボ群 71.2% (37/52 例) 及び本剤群 80.3% (122/152 例)、13 歳以上の患児でプラセボ群 60.0% (6/10 例) 及び本剤群 71.0% (22/31 例) であり、プラセボ群、本剤群ともに 12 歳以下の患児では 13 歳以上の患児と比較して有害事象発現率が高かったことを説明し、個々の事象についても同様の傾向であったことを説明した。また、海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.1.5 及び参考 5.3.5.1.1.6: LYAC) における有害事象発現率については、12 歳以下の患児でプラセボ群 77.5% (55/71 例) 及び本剤群 77.3% (126/163 例)、13 歳以上の患児でプラセボ群 83.3% (10/12 例) 及び本剤群 70.8% (34/48 例) であり、いずれの年齢層でもプラセボ群での発現率が高かったが、個々の有害事象の発現プロファイルについては年齢による大きな差異は認められないと考えることを説明した。

以上より申請者は、国内外のプラセボ対照試験の結果を踏まえると、6 歳以上 17 歳以下の範囲で年齢による有効性及び安全性上の差異はないと考えられたことから、本剤の効能・効果について年齢の規定を設ける必要はないと考えることを説明した。

機構は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1.1: LYBC) では、13 歳以上の患児での検討は少数例であり、当該患児における本剤の有効性及び安全性は明確になっていないと考えており、効能・効果については、類薬での記載も踏まえ、「小児期における注意欠陥 / 多動性障害 (AD/HD)」と設定することが適切と考える。

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

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、選択基準に抵触する一部症例が解析対象に含められた例が認められたが、重大な問題は認めら



れなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

## 2 . GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料( 5.3.3.1.1: LYAN、5.3.3.2.1: LYDH、5.3.5.1.1.1: LYBC、5.3.5.2.1: LYBD、5.3.5.2.7: LYDA ) に対して GCP 実地調査が実施され、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱( 服薬遵守率規定にかかる中止基準 ) が認められた。治験依頼者において承認申請資料中の一部の試験で総括報告書には監査証明書の写しが添付されているものの、原本が保存されていなかったが、大きな問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

### ．総合評価

提出された資料から、本剤の小児期における注意欠陥 / 多動性障害 ( AD/HD ) に対する有効性及び安全性は示されていると判断するが、本剤の用法・用量、適応年齢、適正使用の推進方法等については、専門協議における検討を踏まえて判断したい。また、長期投与時の成長への影響、本剤投与による依存性や離脱症状に関する有害事象、心血管系の有害事象、自殺のリスク等の安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

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

## 審査報告(2)

平成 21 年 1 月 13 日作成

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

### (1) 本剤の適正使用の推進について

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

申請者は、本剤を処方する医師に対する方策として、関連学会を中心に AD/HD の専門医と協力し、AD/HD の診断基準、AD/HD 治療における薬剤治療の位置付け、本剤のリスク/ベネフィット、心理・社会的治療の重要性を解説した資料を作成すること、医師への啓発活動として関連学会との共催セミナーや各地区での講演会を開催する予定であることを説明した。また申請者は、患児や保護者及び教師等に対する方策として、AD/HD の疾患特性、AD/HD の治療、本剤のリスク/ベネフィット等に対する正しい知識を促すための教育資材を、関連学会を中心に AD/HD の専門医と協力し作成すること、行動評価尺度として ADHD RS-IV 日本語版(医師評価、保護者及び教師評価)を使用して治療効果の評価を行うことの必要性を普及するとともに、製造販売後調査の中でも評価する予定であることを説明した。さらに申請者は、医療従事者、患児や保護者及び教師等を対象としたウェブページにおいて、必要な情報を入手できるよう計画していることを併せて説明した。

機構は、以上について了承し、これらの対応について速やかに実施し、本疾患の特徴、本剤のリスク/ベネフィット等を関係者に周知徹底することが重要であり、本剤を処方する医師は、AD/HD の正確な診断に努め、本剤を安易に処方することがないように留意すべきであると考えた。

### (2) 製造販売後調査について

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

申請者は、1 症例あたり本剤投与後 2 年間を観察期間とする特定使用成績調査を実施すること、この中で AD/HD 診断名(サブタイプ)、併存障害の有無、性別、年齢等の患者背景、本剤の用量、投与期間(休薬期間等も含む)、心疾患の有無、併用薬、食事と服薬のタイミング、CYP2D6 の遺伝子型等の情報を収集し、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討すること、本剤の成長(身長及び体重)への影響や食欲との関連性、依存性、自殺との関連性等についても検討すること、ADHD RS-IV 日本語版を用いて本剤の有効性についても評価する予定であることを説明した。

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

### (3) 現在継続中の長期継続投与試験の最新状況について

機構は、現在継続中の長期継続投与試験(5.3.5.2.7: B4Z-JE-LYDA 試験)の最新の状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、20██年██月██日から20██年██月██日(試験期間約38ヶ月\*データカットオフ)までに収集されたデータに基づき有効性及び安全性に関する解析を実施し、以下のとおり説明した。

用法・用量は、本剤0.5 mg/kg/日(1日2回、朝夕の食前又は食後に経口投与)より投与を開始し、少なくとも7日間維持した後、治験担当医師の判断により初期用量の2倍(1.0 mg/kg/日)まで増量し、少なくとも7日間維持した後、1.2 mg/kg/日に増量する。8週後に忍容性に問題がなく ADHD RS-IV 日本語版(保護者による評価)の日本人小児の正常値(中央値)<sup>16)</sup>以下に改善しない限り、1.8 mg/kg/日まで増量<sup>17)</sup>することとされ、投与期間は6ヶ月以上と設定された。なお、本試験における各投与期間での最頻投与量は下表のとおりであった。

表 各投与期間における最頻投与量

用量範囲 (mg/kg/ 日)	6ヶ月 (228例)	6ヶ月~1年 (183例)	1年~2年 (149例)	2年~3年 (56例)
0-0.4	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
0.4-0.8	40(17.5)	21(11.5)	12(8.1)	2(3.6)
0.8-1.2	72(31.6)	49(26.8)	20(13.4)	9(16.1)
1.2-1.6	115(50.4)	99(54.1)	66(44.3)	14(25.0)
1.6	0(0.0)	14(7.7)	51(34.2)	31(55.4)

( )内は全体に対する割合(%)を表示

総投与症例228例全例が、FAS及び有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目である ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの変化量は下表及び下図のとおりであった。

表 ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの変化量

時期	総スコア	変化量
ベースライン(228)	22.2±10.4	
投与6ヶ月後(169)	14.8±9.6	-6.6±7.7
投与12ヶ月後(146)	12.7±8.4	-7.7±8.7
投与24ヶ月後(59)	10.1±7.3	-9.9±9.1
投与30ヶ月後(25)	9.8±5.2	-13.0±11.0
投与36ヶ月後(1)	10.0	-5.0

平均値±標準偏差(例数)

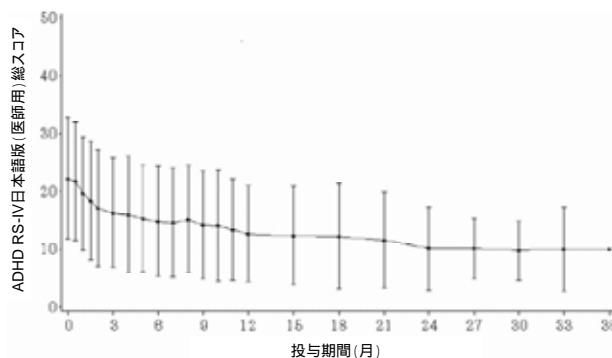


図 ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの推移

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、96.9%（221/228例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は5例（喘息、マイコプラズマ性肺炎、肝機能異常、統合失調症及び甲状腺炎各1例）に認められ、このうち試験期間約32ヶ月\*20■■■年■■■月■■■日（審査報告（1）におけるデータカットオフ日）以降には統合失調症及び甲状腺炎各1例が認められたが、因果関係は否定されていない。有害事象による中止は15例（肝機能異常2例、胸痛、湿疹、心電図QT延長、成長遅延、衝動行為、易刺激性、不規則月経、強迫性障害、統合失調症、傾眠、自殺企図、甲状腺炎及び慢性蕁麻疹各1例）に認められた。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は69.3%（158/228例）で認められ、主な事象は、頭痛44例、傾眠31例、食欲減退25例、腹痛24例等であった。

臨床的に問題となる臨床検査値異常変動は認められなかった。

バイタルサインについて、最終評価日における脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧はベースラインと比較して増加したが、各症例では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。身長及び体重は、時間的経過に伴って増加した。

心電図について、QTc間隔(Data driven法)で450 msecを超えた症例が1例、QTc間隔(Fridericia法及びData driven法)が60 msec以上延長した症例が1例認められた。

以上より申請者は、20■■■年■■■月■■■日から20■■■年■■■月■■■日（試験期間約38ヶ月\*データカットオフ）までの有効性及び安全性の解析結果から、本剤の長期投与における有効性及び安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

またデータカットオフ（20■■■年■■■月■■■日）以降20■■■年■■■月■■■日〔試験期間約38ヶ月以降、更に約5ヶ月間\*〕までに長期継続投与試験（B4Z-JE-LYDA試験）において、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められていないことを説明した。

機構は、以上について、本剤の長期投与時の安全性及び有効性に現時点で特に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において、さらに確認が必要と考える。

#### （4）本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量に1.2 mg/kg/日を臨床推奨用量として含めることが望ましいと考えており（「本審査報告（1）、提出された資料の概略及び審査の概略、4.臨床に関する資料、（ ）有効性及び安全性試験成績の概要、審査の概略、（1）本剤1.2 mg/kg/日の有効性及び安全性について」の項参照）、専門協議でも支持されたことから、本剤の推奨用量として1.2~1.8 mg/kg/日とすることが適切と判断した。

#### （5）その他の事項について

機構は、本剤による精神発達への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験では精神発達に及ぼす影響については検討されていないが、精神発達と何らかの関連があると考えられる有害事象について、メチルフェニデートを対照とした海外臨床試験（HFBD、HFBK、LYBI及びLYBR）で検討したところ、本剤群で社会逃避行動0.4%（2/514例）、プラセボ群で抑うつ気分を伴う適応障害0.5%（1/198例）が認められたが、メチルフェニデ

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

ート群(421例)では認められなかったこと、海外長期投与試験<sup>6)</sup>においては、社会逃避行動0.5%(26/5462例)、社会的行為障害0.2%(10/5462例)、反社会的行動0.1%(3/5462例)及び人格変化0.1%(3/5462例)等が認められたが、最も多く発現していた社会逃避行動のうち21例は6ヶ月以内に発現しており、本剤の精神発達への影響については明確になっていないものの、これらの試験成績からは影響を示唆するものではないと考えられることを説明した。

機構は、本剤が精神発達に及ぼす影響は明確にはなっていないものの、現時点では特に問題はないと考える。

また機構は、自殺念慮について、米国の添付文書ではBoxed Warningとして記載されており、国内臨床試験でも自殺念慮が認められているが、AD/HD患児では行為障害やうつ病等の併存障害を有することが多く、本剤投与による自殺リスクの増加は必ずしも明確になっていないと考えられること等を踏まえると、現時点で本邦においては、警告ではなく重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切と判断した。さらに機構は、依存性、離脱症状については、専門委員からも非臨床試験及び臨床試験成績から、依存性を示唆する結果は認められていないと考えられるとの意見があったことから、現時点で特に注意喚起する必要はないと判断する。なお、これらの事項については、製造販売後の調査において検討することが必要と考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[ 効能・効果 ]	小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)
[ 用法・用量 ]	通常、小児にはアトモセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8 mg/kgで維持する。ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8 mg/kg又は120 mgのいずれか少ない量を超えないこと。