

審議結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] コンサータ錠 18 mg、同錠 27 mg、同錠 36 mg
[一般名] メチルフェニデート塩酸塩
[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 19 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、コンサータ錠 18 mg 及び同錠 27 mg の一部変更承認申請並びにコンサータ錠 36 mg の製造販売承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 4 年とされた。また、コンサータ錠 36 mg は、製剤は劇薬に該当し、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された。

[承認条件]

本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 25 年 11 月 11 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]	コンサー タ錠 18 mg、同錠 27 mg、同錠 36 mg
[一 般 名]	メチルフェニデート塩酸塩
[申請者名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中にメチルフェニデート塩酸塩 18、27 又は 36 mg を含有する錠剤
[申請区分]	コンサー タ錠 18 mg、同錠 27 mg 医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品 コンサー タ錠 36 mg 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（8 の 2）剤型追加に 係る医薬品（再審査期間中でないもの）
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 11 月 11 日

[販 売 名] コンサー タ錠 18 mg、同錠 27 mg、同錠 36 mg

[一 般 名] メチルフェニデート塩酸塩

[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 3 月 19 日

[審査結果]

提出された資料から、成人期の注意欠陥/多動性障害（AD/HD）に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、成人と小児の安全性プロファイルの異同、心血管系有害事象、体重減少、精神病性の症状、乱用・依存性及び離脱症候群に関する有害事象、自殺関連有害事象、他害行為に関連する有害事象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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・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）

(二重線部今回削除)

[用法・用量] 18 歳未満の患者：

通常、18 歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量、18～45 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。增量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の增量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 54 mg を超えないこと。

18 歳以上の患者：

通常、18 歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量として、1 日 1 回朝経口投与する。增量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の增量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 72 mg を超えないこと。

(下線部今回追加、波線部今回変更)

[承認条件]

本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 25 年 9 月 13 日

[販売名]	コンサー タ錠 18 mg、同錠 27 mg、同錠 36 mg
[一般名]	メチルフェニデート塩酸塩
[申請者名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 19 日
[剤形・含量]	1錠中にメチルフェニデート塩酸塩 18、27 又は 36 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<u>小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)</u>

(二重線部今回削除)

[申請時用法・用量]	<u>18歳未満の患者：</u>
	通常、 <u>18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量、18~45 mg を維持用量として、1日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の增量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は 54 mg を超えないこと。</u>

<u>18歳以上の患者：</u>
<u>通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量として、1日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の增量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は 72 mg を超えないこと。</u>

(下線部今回追加、波線部今回変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量の追加に係るものであるが、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の詳細な病態機序は完全には解明されていないものの、小児期 AD/HD と成人期 AD/HD の病態の類似性に基づけば、小児期 AD/HD に対する作用機序と同様の治療効果を成人期においても示すと考えられること、本剤の成熟動物における薬物動態及び安全性は本剤の小児期 AD/HD に係る承認申請時（以下、「初回承認申請時」）に評価されていることから、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

また、コンサー タ錠 36 mg については、剤型追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量の追加に係る事項のみを記載するが、機構において剤型追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

本剤の有効成分であるメチルフェニデート塩酸塩（以下、「本薬」）は、ドパミン及びノルエピネフリ

ン再取り込み阻害作用を有する中枢刺激薬であり、本剤は、本薬を主成分とする徐放錠である。本邦において本剤は、2007年10月に「小児期における注意欠陥/多動性障害（AD/HD）」の効能・効果で承認されている。なお、本邦では、本薬を有効成分とする他の製剤として、即放性製剤であるリタリン[®]錠が「ナルコレプシー」の効能・効果で承認されている。

海外において本剤は、2012年10月現在、小児期AD/HDに対して米国、欧州等90の国又は地域で承認されており、今回の申請効能・効果である成人期を含めたAD/HDについては、米国等38の国又は地域で承認されている。なお、欧州においては、欧州規制当局からの要求に基づき実施された海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1.4: 3013試験、参考5.3.5.2.2: 3004試験）を主な臨床試験として、成人期AD/HDについて2010年3月に承認申請されたが、3013試験（参考5.3.5.1.4）の本剤54mg/日投与時及び3004試験（参考5.3.5.2.2）において本剤の有効性が示されなかったこと等から、承認されていない（「2. (ii) <審査の概略> (2) 2) 海外第Ⅲ相試験について」の項参照）。

本邦では、2011年2月から成人期AD/HD患者を対象に臨床試験が開始され、今般申請者は、成人期AD/HDに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤については、小児期から投与を開始して18歳に達した患者に対する治療継続の必要性から、国内の治療継続患者を対象にした特定使用成績調査の成績、欧米における18歳以後の継続投与の状況等に基づき、添付文書の「効能・効果に関する使用上の注意」に、18歳未満で本剤による薬物治療を開始した患者に対しては、18歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しない旨を追記する措置がとられている（平成23年8月26日付 薬食審査発0826第6号）。また、本剤の成人期AD/HDに対する適応については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2012年4月6日付で申請者に対し開発要請が行われている（医政研発0406第1号、薬食審査発0406第1号）。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象に米国で実施された単回投与試験（5.3.3.1.1: NAP1003試験）及び日本人成人期AD/HD患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした反復投与試験（参考5.3.3.1.2: 02-160試験）の成績等が提出された。本薬遊離塩基（メチルフェニデート；以下、「MP」）及び各エナンチオマー（d-及びl-MP）並びに主代謝物であるα-フェニル-2-ピペリジン酢酸（以下、「PPAA」）及び各エナンチオマー（d-及びl-PPAA）の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限：MP: 0.050～0.100ng/mL、d-及びl-MP: 0.0100～0.0500ng/mL、PPAA: 2.00ng/mL、d-及びl-PPAA: 1.00ng/mL）により測定された。

なお、中枢神経刺激薬の乱用歴、娯楽的使用歴のある外国人を対象に本剤の乱用・依存性の可能性について検討した臨床薬理試験（参考5.3.4.1.1: 12-005試験、参考5.3.4.1.2: 12-007試験、参考5.3.4.1.3: 12-302試験）の成績が本申請に併せて提出された。これらの試験成績からは、本剤投与による依存性形成の可能性は否定されていないが、本剤の乱用・依存性等については、「2. (ii) <審査の概略> (3) 1) ④本剤の乱用・依存性及び投与中止に伴う離脱症候群について」の項において議論することとする。

<提出された資料の概略>

(1) 健康成人における検討

日本人健康成人（薬物動態評価例数 7 例）を対象に、本剤 36、54 又は 72 mg を空腹時に単回経口投与¹⁾したとき、血漿中 MP 及び PPAA の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_∞は 36～72 mg の範囲で投与量に比例して増加した（5.3.3.1.1）。

表 1 日本人健康成人に本剤 36、54 又は 72 mg を単回経口投与したときの血漿中 MP 及び PPAA の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)
MP				
36 mg	7.7 ± 2.2	8.0 (6.0, 8.0)	3.6 ± 0.3	80.6 ± 21.6
54 mg	12.5 ± 3.9	8.0 (6.0, 10.0)	3.8 ± 0.2	125.6 ± 33.4
72 mg	16.4 ± 4.7	8.0 (6.0, 8.0)	3.7 ± 0.7	179.0 ± 48.5
PPAA				
36 mg	265.1 ± 35.3	8.0 (4.0, 10.0)	9.8 ± 2.0	4358.1 ± 499.3
54 mg	384.9 ± 58.1	8.0 (6.0, 10.0)	9.3 ± 1.4	6400.1 ± 669.6
72 mg	487.3 ± 56.1	8.0 (6.0, 10.0)	8.8 ± 0.8	8454.8 ± 1378.9

評価例数 各 7 例、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 25 例）を対象に、本剤 54、72、108 又は 144 mg/日を空腹時に 1 日 1 回 4 日間反復経口投与²⁾したとき、血漿中 MP 及び PPAA の C_{max} 及び AUC は 54～144 mg/日の範囲で投与量に比例して増加した。また、投与初日の AUC_∞に対する投与 4 日目の AUC_tの比は 0.96～1.08 の範囲であり、反復投与による蓄積性は認められなかった（参考 5.3.3.1.2）。

(2) 患者における検討

日本人成人期 AD/HD 患者（薬物動態評価例数 142 例）を対象に、本剤 18～72 mg/日を 1 日 1 回 8 週間経口投与³⁾したとき、血漿中 MP 及び PPAA 濃度は投与 28 日目と 56 日目で同程度であり、投与量の増加に伴って増加する傾向を示した（5.3.5.1.1）。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、本剤の薬物動態に係る新たな問題は認められないと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人成人期 AD/HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として日本人健康成人を対象に米国で実施された第 I 相試験（5.3.3.1.1: NAP1003 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人成人期 AD/HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試験、参考 5.3.5.1.3: 02-159 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験）等の試験成績が提出された。

¹⁾ 低用量から順に投与することとされ、各用量の間には 3～7 日間の休薬期間が設定された。

²⁾ 低用量から順に投与することとされ、各用量の間には 3 日間の休薬期間が設定された。

³⁾ 18 mg/日から投与を開始し、投与 4 週後までは以下の 2 つの基準を満たすまで 1 週間に 18 mg/日ずつ增量した後（用量調整期）、当該用量を 4 週間反復投与する（用量固定期）ことと設定された。

・ CAARS-O: SV (Conner's Adult AD/HD Rating Scales-Observer: Screening Version) の DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) AD/HD 症状総スコアがベースライン値に比べて 30 %以上改善

・ CGI-C (Clinical Global Impression-Change) スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善)

(1) 第I相試験 (5.3.3.1.1: NAP1003 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数：投与完了症例数として6例以上）を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照用量漸増試験が実施された（薬物動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤36、54又は72mgを空腹時に単回経口投与すると設定され、各用量の間には3～7日間の休薬期間が設定された。

総投与症例10例全例が安全性解析対象集団であった。本試験の中止例は3例であり、主な中止理由は同意撤回2例等であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、36、54及び72mg投与時にそれぞれ20.0%（2/10例）、33.3%（3/9例）及び57.1%（4/7例）（以下同順）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、20.0%（2/10例）、33.3%（3/9例）及び57.1%（4/7例）に認められ、主な事象は不眠症（0例、0例及び3例）及び食欲減退（0例、0例及び2例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図について、QRS群の異常変動が54mg投与時に1例で認められ、本剤との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤36～72mgを単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内第III相試験 (5.3.5.1.1: JPN-A01 試験<2011年2月～2012年4月>)

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)に基づき、成人期（現在）にAD/HD診断基準を満たし、小児期（過去）においてもAD/HD診断基準を満たしていたことが確認された⁴⁾18歳以上の患者（目標症例280例、各群140例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤18～72mgを朝食前、食中又は食後に1日1回8週間経口投与³⁾することと設定された。また、用量固定期を完了した患者及び中止例では、治験薬を漸減せずに中止し、1週間の後観察期が設定された。

無作為化症例284例（プラセボ群141例、本剤群143例）全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後の有効性評価が行われなかった1例を除外した283例（プラセボ群140例、本剤群143例）が有効性解析対象集団のFAS（Full Analysis Set）であった。本試験の中止例は15例（プラセボ群6例、本剤群9例）であり、主な中止理由は、有害事象（プラセボ群1例、本剤群6例）、同意撤回（プラセボ群1例、本剤群3例）、服薬コンプライアンス不良（プラセボ群3例、本剤群0例）等であった。

安全性解析対象集団における最終投与量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 61.1 ± 18.2 mg/日、本剤群で 51.5 ± 19.8 mg/日であった。

⁴⁾ 7歳以前の症状については、37.0%（105/284例）の患者で「Subject's school record」「Subject's medical record」「Dictation by subject's caregiver/family」等を参考に診断が行われた。

主要評価項目である FAS における最終評価時での CAARS-O: SV⁵⁾ AD/HD 症状総スコア⁶⁾ のベースラインからの変化量 (LOCF; Last Observation Carried Forward) は表 2 のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が示された ($p < 0.0001$ 、投与群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

表 2 最終評価時における CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアの変化量 (FAS, LOCF)

評価 例数	CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア	変化量	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
			群間差 [95 %信頼区間]	p 値
プラセボ群	140	31.5 ± 6.44	23.6 ± 10.35	-7.9 ± 9.61
本剤群	143	31.8 ± 5.96	19.3 ± 9.96	-12.5 ± 9.27

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づき算出

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 53.9 % (76/141 例)、本剤群 81.8 % (117/143 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、本剤群 2 例（精神病性障害及び緊張性自然気胸各 1 例）に認められ、精神病性障害については治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 25.5 % (36/141 例)、本剤群 65.0 % (93/143 例) に認められ、主な事象は、食欲減退（プラセボ群 6 例、本剤群 53 例）、動悸（プラセボ群 2 例、本剤群 26 例）、悪心（プラセボ群 4 例、本剤群 21 例）、口渴（プラセボ群 6 例、本剤群 19 例）、不眠症（プラセボ群 10 例、本剤群 12 例）、頭痛（プラセボ群 6 例、本剤群 10 例）、体重減少（プラセボ群 0 例、本剤群 10 例）、頻脈（プラセボ群 0 例、本剤群 8 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、本剤群ではベースライン時と比較して脈拍数の増加（プラセボ群 1.3 ± 11.2 bpm、本剤群 9.2 ± 11.8 bpm）が認められた。また、心電図については、本剤群において投与 4 週後に 2 例（洞性頻脈・動悸及び動悸各 1 例）で臨床的に意義のある心電図異常が認められた。

また、後観察期において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 3.5 % (5/141 例)、本剤群 9.1 % (13/143 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

後観察期において、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 0 % (0/141 例)、本剤群 2.8 % (4/143 例) に認められ、本剤群で認められた事象は抑うつ気分、不眠症、浮動性めまい及び横紋筋融解症各 1 例であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、後観察期には二重盲検期に本剤群で認められた脈拍数の増加の緩和が認められた（ベースライン時と比較して、プラセボ群 0.3 ± 10.7 bpm、本剤群 2.4 ± 10.5 bpm）。

以上より申請者は、日本人成人期 AD/IID 患者において、本剤 18~72 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、安全性についても特に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: JPN-A02 試験<2011 年 5 月～2013 年 3 月>）

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）を完了した患者（目標症例数 160 例以上）を対象に、本剤

⁵⁾ 不注意症状（9 項目）、多動性-衝動性症状（9 項目）、AD/HD インデックス（12 項目）の 3 つのサブスケールに分類される質問から構成され、各項目について 0（全くあてはまらない、一度もない）～3（非常によくあてはまる、とても頻繁にある）の 4 段階で評価する指標。

⁶⁾ CAARS-O: SV のうち、不注意症状サブスケール及び多動性-衝動性症状サブスケールの和。

を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 18 mg から投与を開始した後、患者の症状に応じて本剤 18~72 mg を朝食前、食中又は食後に 1 日 1 回 48 週間経口投与することと設定された。また、完了例及び中止例では、本剤は漸減せずに中止した後、1 週間の後観察期が設定された。

総投与症例 253 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。本試験の中止例は 48 例であり、主な中止理由は有害事象 22 例、同意撤回 11 例等であった。

安全性解析対象集団における本剤の最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は、 46.5 ± 18.1 mg/日であった。

有効性評価項目である FAS での CAARS-O: SV⁵⁾ AD/HD 症状総スコア⁶⁾ のベースラインからの変化量（OC; Observed Case）の推移は表 3 のとおりであった。

表 3 CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアの変化量の推移 (FAS, OC)

評価時期	評価例数	CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア	ベースライン からの変化量
ベースライン	253	31.8 ± 6.32	
投与 8 週後	246	16.9 ± 8.80	-14.9 ± 9.05
投与 16 週後	231	16.1 ± 9.04	-15.6 ± 9.62
投与 24 週後	218	14.9 ± 9.08	-16.7 ± 9.80
投与 36 週後	211	14.2 ± 9.04	-17.5 ± 9.75
投与 48 週後	205	13.5 ± 8.98	-18.3 ± 9.85
最終評価時 (LOCF)	253	14.6 ± 9.39	-17.2 ± 9.91

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 94.5 % (239/253 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 3 例（精神病性障害 2 例、腸憩室 1 例）に認められ、精神病性障害 2 例については、本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 70.8 % (179/253 例) に認められ、主な事象は、食欲減退 76 例、体重減少 49 例、動悸 40 例、恶心 35 例、不眠症 33 例、口渴 26 例、頭痛 23 例及び頻脈 18 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、ベースライン時と比較して脈拍数の増加 (7.3 bpm) が認められた。また、心電図については、投与 12 週後に 3 例（心電図 QT 延長、頻脈及び動悸各 1 例）で臨床的に意義のある心電図異常が認められた。

また、後観察期において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は 6.3 % (16/253 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 1 例（発熱）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

後観察期において、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 0.8 % (2/253 例；胃腸炎及び体重増加各 1 例) に認められた。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、後観察期には本剤投与時に認められた脈拍数の増加の緩和が認められた（ベースライン時と比較して、 3.4 ± 12.1 bpm）。

以上より申請者は、日本人成人期 AD/HD 患者において、本剤 18~72 mg/日を長期投与したときの安全性には特に大きな問題はなく、有効性も維持されることを説明した。

＜審査の概略＞

(1) 成人期 AD/HD 治療における本剤の臨床的位置付けについて

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

申請者は、AD/HD は小児期早期から持続する発達障害であること、青年期以降には一般に AD/HD の症状は軽減するとされているが、成人期においても学業及び就業を含む日常生活上の問題が生涯にわたり認められる場合があること（ADHD の診断・治療指針に関する研究会、第3版 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン、株式会社じほう、2008）、また、成人期の有病率は 1.7～4.4 %と報告されていること（Kessler RC et al, *Am J Psychiatry*, 163: 716-723, 2006、Simon V et al, *Br J Psychiatry*, 194: 204-211, 2009、中村和彦ら、精神治療学, 28(2): 155-162, 2013）を説明した。そして申請者は、成人期の AD/HD に対する治療について、海外の診療ガイドライン⁷⁾では、成人期の AD/HD 治療には小児期と同様に患者の環境調整、行動療法等の心理・社会的治療及び薬物療法を用いるとされていることを説明した上で、本剤は薬物療法における第1選択薬として推奨されていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は国内の成人期 AD/HD 患者に対して新たな治療の選択肢を提供するものと考える。なお機構は、本剤が成人期 AD/HD においても適正に使用されるためには、現行の添付文書で既に記載されているように、DSM 等の標準的で確立した診断基準に基づき診断することが重要であるが、本邦において成人期 AD/HD に関する効能・効果を有する薬剤は限られており、現時点では本邦における成人期 AD/HD に対する診断及び評価方法が医療現場に十分に浸透しているとは言い難い状況を踏まえると、関連学会等と連携した上で、適正使用ガイド等により医療現場へ迅速かつ十分な情報提供を行う必要があると考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

（2）本剤の有効性について

1) 前治療薬及び併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）において、本薬による前治療を受けた患者が組み入れられていることを踏まえ、本薬を含めた前治療薬が本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）における対象患者の設定に際し、① 本剤の消失半減期は 3～4 時間と短いため、一定の休薬期間を設定すれば持ち越し効果は生じないと考えたこと、② 海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験、参考 5.3.5.2.2: 3004 試験）ではスクリーニング前 1 ヶ月にメチルフェニデート（MPH）製剤を使用した患者のみを除外しており、海外第Ⅲ相試験と同様の患者集団を対象に試験を実施することが適切と考えたこと、③ 本剤及びリタリン®錠の本邦における流通管理体制を踏まえると、MPH 製剤の前治療を受けた患者としては、2007 年以前にリタリン®錠を服用していた患者、本剤を服用していたが 18 歳以前に服用を中断していた患者等に限られると考えられたことから、スクリーニング前 4 週より前に MPH 製剤の治療を受けた患者の組み入れを可と設定したことを説明した。その上で申請者は、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）における前治療薬別の最終評価時の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量（表 4）を提示し、MPH 製剤、中枢神経刺激薬（MPH 製剤、ペモリン等）及び中枢神経刺激薬以外の薬剤（アトモキセチン等）による前治療歴ありの患者集団では、いずれも前治療歴なしの集団と比較して本剤群とプラセボ群の群間差が大きくなる傾向が認められたことを説明した上で、原因は特定できなかったが、各前治療薬で前治療な

⁷⁾ National Collaborating Centre for Mental Health, *The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*, 2009、Seixas M et al, *J Psychopharmacol*, 26: 753-765, 2012、Pliszka S et al, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46: 894-921, 2007、Taylor E et al, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13 (Suppl 1): i7-i30, 2004、Banaschewski T et al, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 15: 476-495, 2006、The Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance, *Canadian ADHD Practice guidelines*, 2012

しの患者集団においても変化量のプラセボ群との群間差の 95 %信頼区間の上限値が 0 を下回っていることを考慮すると、本剤の有効性は前治療歴の有無によらず期待できると考えることを説明した。

表 4 国内第Ⅲ相試験における前治療薬別の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア変化量 (FAS, LOCF)

前治療薬の種類	前治療の有無	投与群	評価例数	変化量	群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
MPH 製剤	あり	プラセボ群 本剤群	15 27	-7.3 ± 9.15 -15.5 ± 10.52	-8.1 [-13.9, -2.3]
	なし	プラセボ群 本剤群	125 116	-8.0 ± 9.70 -11.8 ± 8.86	-3.8 [-6.1, -1.4]
中枢神経刺激薬	あり	プラセボ群 本剤群	21 34	-6.1 ± 10.24 -14.0 ± 10.91	-7.4 [-12.9, -1.8]
	なし	プラセボ群 本剤群	119 109	-8.2 ± 9.51 -12.1 ± 8.70	-3.8 [-6.2, -1.4]
中枢神経刺激薬 以外の薬剤	あり	プラセボ群 本剤群	38 40	-3.9 ± 8.73 -12.1 ± 10.20	-8.4 [-12.5, -4.2]
	なし	プラセボ群 本剤群	102 103	-9.4 ± 9.54 -12.7 ± 8.93	-3.1 [-5.6, -0.6]

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析と同様の共分散分析モデルに基づき算出

機構は、併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JPN-A01 試験 (5.3.5.1.1) における併用薬の有無別の最終評価時の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量 (表 5) を提示し、抗不安薬、睡眠薬とともに併用ありの集団でプラセボ群との群間差が小さくなる傾向が認められたが、少数例での検討結果であり、併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響について結論づけることは困難であることを説明した。

表 5 国内第Ⅲ相試験における併用薬の有無別の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア変化量 (FAS, LOCF)

併用薬の種類	併用の有無	投与群	評価例数	変化量	群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
抗不安薬	あり	プラセボ群 本剤群	16 20	-8.3 ± 7.70 -10.1 ± 6.79	-1.5 [-6.6, 3.6]
	なし	プラセボ群 本剤群	124 123	-7.9 ± 9.86 -12.9 ± 9.57	-5.0 [-7.4, -2.6]
睡眠薬	あり	プラセボ群 本剤群	20 13	-7.1 ± 10.22 -9.1 ± 10.29	-0.5 [-8.3, 7.3]
	なし	プラセボ群 本剤群	120 130	-8.1 ± 9.55 -12.9 ± 9.13	-4.9 [-7.1, -2.6]

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析と同様の共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値の差

機構は、JPN-A01 試験 (5.3.5.1.1) に MPH 製剤による前治療を受けた患者が組み入れられたことについて、本剤の有効性評価に影響を与える可能性を否定できないことから必ずしも適切な計画ではなかったと考えるもの、当該患者集団からの組み入れ症例は少なく、試験結果に与えた影響は大きくないと考える。なお機構は、前治療薬及び併用薬の種類が本剤の有効性に影響を与える可能性については否定されていないことから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 海外第Ⅲ相試験について

機構は、欧州規制当局の要求に基づき実施された海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.4: 3013 試験⁸⁾、参考 5.3.5.2.2: 3004 試験⁹⁾）結果について、国内臨床試験等で認められた本剤の有効性を否定するものではな

⁸⁾ プラセボ又は本剤 54 及び 72 mg/日を 13 週間（本剤群は 36 mg/日から投与を開始、增量期間 1 週間、固定用量期間 12 週間）1 日 1 回反復経口投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

⁹⁾ 本剤 18～90 mg/日を非盲検下で 52～108 週間 1 日 1 回反復経口投与した後（長期投与期）、本剤の長期投与時の有効性をプラセボとの比較で探索的に評価することを目的とした二重盲検治療中止期（目標症例数：各群 40 例、評価期間：4 週）が設定されている。

いか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州でプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.4: 3013 試験）における最終評価時の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアは表 6 のとおりであり、本剤 54 mg/日群ではプラセボ群との統計学的な有意差が認められなかったことを説明した。その上で申請者は、3013 試験（参考 5.3.5.1.4）の本剤 54 mg/日群では他の投与群と比較してより早期に中止した症例が多かったこと、本剤群におけるコンプライアンス不良例¹⁰⁾の割合（22.2～25.0 %）が、他の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験; 14.0 %）及び海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試験; 1.0～5.1 %、参考 5.3.5.1.3: 02-159 試験; 15.5 %）と比較して多かったことが原因となった可能性が考えられたと説明した。そして申請者は、効果不十分以外の理由（有害事象、追跡不能等）で中止した症例を ITT (Intent-to-Treat) 集団から除外した mITT (modified Intent-to-Treat) 集団及びコンプライアンス不良例¹⁰⁾等の治験実施計画書からの重大な逸脱症例（うち、本剤群ではコンプライアンス不良例¹⁰⁾が約 80 %を占める）を ITT 集団から除外した PPS (Per Protocol Set) 集団における感度分析（表 6）では、本剤 54 mg/日群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められたことを説明した。さらに申請者は、3013 試験（参考 5.3.5.1.4）と同様の患者背景を有する成人期 AD/HD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試験）では、本剤 18、36 及び 72 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群に対する優越性が示されていることを考慮すると、3013 試験（参考 5.3.5.1.4）において有効性が認められなかった本剤 54 mg/日以下についても、成人期 AD/HD 患者に対する有効性は示されたと考えることを説明した。

表 6 3013 試験の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアの変化量に関する主要解析及び感度分析結果（LOCF）

解析対象	投与群	評価 例数	CAARS-O: SV ADHD 症状総スコア		変化量	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
			ベースライン	最終評価時		群間差 [95 %信頼区間]	p 値 ^{b)}
ITT	プラセボ群	97	36.5 ± 6.05	26.1 ± 10.59	-10.4 ± 11.03		
	54 mg/日群	90	35.6 ± 6.75	23.0 ± 11.07	-12.5 ± 10.38	-2.7 [-6.0, 0.7]	p = 0.1356
	72 mg/日群	92	37.3 ± 6.35	21.6 ± 10.21	-15.7 ± 10.80	-4.9 [-8.2, -1.6]	p = 0.0024
mITT	プラセボ群	82	36.4 ± 6.33	26.5 ± 10.80	-9.9 ± 11.44		
	54 mg/日群	56	35.3 ± 5.98	19.0 ± 9.48	-16.3 ± 8.93	-7.6 [-11.3, -3.9]	p < 0.0001
	72 mg/日群	59	37.3 ± 6.20	18.7 ± 8.48	-18.6 ± 9.74	-8.7 [-12.4, -5.1]	p < 0.0001
PPS	プラセボ群	85	36.8 ± 6.20	26.5 ± 10.68	-10.2 ± 11.26		
	54 mg/日群	65	35.7 ± 6.22	20.5 ± 9.71	-15.2 ± 9.66	-5.9 [-9.5, -2.3]	p = 0.0006
	72 mg/日群	63	36.4 ± 6.19	19.3 ± 8.84	-17.1 ± 10.36	-7.3 [-10.9, -3.7]	p < 0.0001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群、性別及び実施国を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析に基づき算出

b) 本剤の各用量群間における検定の多重性は Dunnett の方法により調整

次に申請者は、3004 試験⁹⁾（参考 5.3.5.2.2）について、当該試験の実施時には、成人期 AD/HD 患者を対象とした本剤又は本薬即放錠の無作為化治療中止試験は実施されていなかったため、当該試験では無作為二重盲検化並行群間比較試験の成績を参考に、探索的に、目標症例数及び評価期間を設定したことを説明した。その上で申請者は、二重盲検治療中止期における CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアの変化量の群間差（主要解析モデルに基づく最小二乗平均値の差）及びその 95 %信頼区間は 2.89 [-2.21, 7.98] であり、プラセボ群と本剤群の統計学的な有意差は認められなかったが（p = 0.2586、投与群及び実施国を因子、二重盲検治療中止期におけるベースライン値を共変量とした共分散分析）、これは二重盲検治療中止期に移行した症例数が 45 例と少数であったこと、二重盲検治療中止期のベースライン時の症状に投与群間で不均衡が生じ、最終評価時の有効性評価に影響を与えた可能性があること等が原因と考えられると説明した。

¹⁰⁾ 「3 日以上連続して未服用」又は「二重盲検期間を通じて約 16.5 %以上未服用」の患者と定義された。

以上を踏まえ申請者は、3013 試験（参考 5.3.5.1.4）及び 3004 試験（参考 5.3.5.2.2）の成績は国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）において認められた本剤の有効性を否定するものではないと考えることを説明した。

機構は、3013 試験（参考 5.3.5.1.4）において本剤 54 mg/日の有効性は示されていないものの、国内臨床試験成績及び他の海外臨床試験成績を明確に否定するものではないと考える。また、3004 試験（参考 5.3.5.2.2）の二重盲検治療中止期において本剤長期投与時の有効性は示されていないものの、当該試験は探索的に実施された試験であること、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）において本剤の長期投与時の安全性は確認されていること、AD/HD は不注意・衝動性等の症状が小児期から持続する疾患であり、実臨床において治療反応例における投与中止時期を明確に規定することは困難と考えられることを踏まえると、本剤を医療現場に提供することに特に大きな問題はないものと考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

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

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）における最終評価時の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量について、患者背景による部分集団で解析した結果は表 7 のとおりであり、年齢が 18 歳以上 35 歳以下の患者集団で本剤群とプラセボ群の群間差が小さくなる傾向が認められたこと、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試験、参考 5.3.5.1.3: 02-159 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験）においても CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア又は AISRS (Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale) 総スコア¹¹⁾ について若年層の患者でプラセボ群との群間差が小さくなる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、本剤の有効性に年齢が影響を及ぼす可能性が想定されるものの、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）では 18～35 歳の集団におけるプラセボ群との群間差の 95 % 信頼区間の上限値は 0 を下回っており、若年層の患者に対しても本剤の有効性が認められていること、本剤は患者の症状に応じて投与量を増減できることから、年齢による有効性の差異が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

¹¹⁾ DSM-IV 診断基準に基づき、AD/HD の中核症状 18 項目について 0 (症状なし) ~3 (高度) の 4 段階で評価する指標。

表7 国内第Ⅲ相試験における患者背景別の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア (FAS、LOCF)

		投与群	評価例数	変化量	群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
年齢	18～35歳	プラセボ群	83	-8.5 ± 8.68	
		本剤群	84	-11.8 ± 9.41	-3.1 [-5.9, -0.4]
	36～49歳	プラセボ群	51	-7.9 ± 10.92	
		本剤群	55	-13.5 ± 9.36	-6.4 [-10.3, -2.5]
	50～65歳	プラセボ群	6	-0.5 ± 8.31	
		本剤群	4	-14.3 ± 2.06	-12.0 [-31.3, 7.4]
性別	男性	プラセボ群	68	-8.1 ± 10.20	
		本剤群	71	-11.8 ± 9.74	-3.7 [-7.0, -0.4]
	女性	プラセボ群	72	-7.7 ± 9.09	
		本剤群	72	-13.2 ± 8.80	-5.3 [-8.2, -2.4]
体重	61.0kg未満	プラセボ群	67	-7.6 ± 8.35	
		本剤群	73	-12.3 ± 9.00	-4.5 [-7.4, -1.6]
	61.0kg以上	プラセボ群	73	-8.2 ± 10.69	
		本剤群	70	-12.7 ± 9.60	-4.8 [-8.0, -1.6]
AD/HD サブタイプ	不注意優勢型	プラセボ群	78	-8.0 ± 8.62	
		本剤群	80	-12.2 ± 8.52	-4.1 [-6.8, -1.5]
	多動性-衝動性 優勢型	プラセボ群	1	-23.0	
		本剤群	1	-33.0	-
	混合型	プラセボ群	61	-7.6 ± 10.72	
		本剤群	62	-12.7 ± 9.94	-4.9 [-8.5, -1.3]
診断時の年齢	18歳未満	プラセボ群	8	-7.9 ± 8.58	
		本剤群	9	-12.6 ± 11.13	-2.3 [-13.2, 8.6]
	18歳以上	プラセボ群	132	-7.9 ± 9.70	
		本剤群	134	-12.5 ± 9.18	-4.6 [-6.8, -2.3]
罹病期間	0.16年未満	プラセボ群	69	-9.3 ± 9.76	
		本剤群	72	-13.1 ± 7.95	-3.7 [-6.6, -0.7]
	0.16年以上	プラセボ群	71	-6.5 ± 9.33	
		本剤群	71	-12.0 ± 10.47	-5.2 [-8.4, -2.1]
AD/HD 症状総スコア のベースライン値	31.0未満	プラセボ群	75	-7.1 ± 7.95	
		本剤群	65	-10.9 ± 8.84	-3.8 [-6.7, -1.0]
	31.0以上	プラセボ群	65	-8.9 ± 11.22	
		本剤群	78	-13.9 ± 9.46	-5.4 [-8.8, -2.1]

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析と同様の共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値の差

機構は、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）及び海外第Ⅲ相試験の成績から、患者の年齢が本剤の有効性に与える影響については必ずしも明確になっていないことから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、臨床試験における検討内容は限られることから、他の患者背景（性別、AD/HD サブタイプ、AD/HD 症状総スコアのベースライン値等）による有効性への影響についても、製造販売後調査において併せて情報収集する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

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

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

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験¹²⁾で認められた主な有害事象は表8のとおりであり、動悸、恶心、口渴、頻脈等については、成人期の患者を対象とした短期投与試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）においてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、かつ、小児期と比

¹²⁾ 成人: 短期投与試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）、長期継続投与試験（5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）

小児: 短期投与試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1.2: JPN-03 試験）、長期継続投与試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.5: JPN-04 試験）
なお、JPN-03 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1.2）は、ランダム化治療中止試験として実施されており、二重盲検期のプラセボ投与時のデータは除外して集計した。

較して成人期で発現割合が高かったことを説明した。そして申請者は、口渴について、本薬の中枢神経刺激作用が関連している可能性が推察されること、また、傾向の違いが認められた理由として、口渴は自覚症状の訴えにより報告される事象であることから、小児期 AD/HD 患者における報告率が低下した可能性があると考えられることを説明した上で、成人期の患者で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、治療の継続に影響しなかったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 8 成人期 AD/HD 及び小児期 AD/HD 患者における主な有害事象

投与薬剤	短期投与試験		長期継続投与試験	
	成人期 プラセボ	本剤	成人期 本剤	小児期 本剤
評価例数	141	143	92	253
有害事象	53.9 (76)	81.8 (117)	85.9 (79)	94.5 (239)
食欲減退	7.1 (10)	39.9 (57)	52.2 (48)	32.4 (82)
動悸	1.4 (2)	18.2 (26)	0	16.6 (42)
鼻咽頭炎	13.5 (19)	16.8 (24)	20.7 (19)	37.9 (96)
悪心	2.8 (4)	14.7 (21)	7.6 (7)	14.6 (37)
口渴	4.3 (6)	14.0 (20)	0	10.3 (26)
不眠症	9.9 (14)	10.5 (15)	7.6 (7)	16.2 (41)
頭痛	6.4 (9)	8.4 (12)	6.5 (6)	14.6 (37)
体重減少	0	7.0 (10)	8.7 (8)	20.6 (52)
頻脈	0	5.6 (8)	0	7.5 (19)
発熱	0	4.9 (7)	2.2 (2)	4.0 (10)
下痢	4.3 (6)	4.2 (6)	1.1 (1)	5.5 (14)
嘔吐	0	3.5 (5)	7.6 (7)	4.0 (10)
腹痛	0.7 (1)	2.1 (3)	8.7 (8)	3.2 (8)
骨格筋硬直	0.7 (1)	1.4 (2)	0	6.7 (17)
初期不眠症	0.7 (1)	1.4 (2)	10.9 (10)	1.6 (4)
口内炎	0	0.7 (1)	2.2 (2)	4.3 (11)
発疹	0	0.7 (1)	1.1 (1)	0.8 (2)
チック	0	0.7 (1)	2.2 (2)	0
インフルエンザ	1.4 (2)	0	4.3 (4)	4.7 (12)
アレルギー性鼻炎	0	0	2.2 (2)	2.0 (5)
胃腸炎	1.4 (2)	0.7 (1)	0	2.0 (5)
上気道の炎症	0	0	2.2 (2)	0.8 (2)
咳嗽	0	0	4.3 (4)	0.8 (2)
鼻炎	0	0	1.1 (1)	0.8 (2)
損傷	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	2.2 (2)	0

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、個別の有害事象として、消化器症状、食欲減退及び体重減少、心血管系への影響、精神障害関連の有害事象並びに本剤の依存性、乱用可能性及び投与中止に伴う離脱症候群について、以下のように説明した。

① 消化器症状、食欲減退及び体重減少について

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験¹²⁾における消化器症状（悪心、嘔吐）及び食欲減退の発現状況は表 8 のとおりであり、悪心については成人期の患者で発現割合が高くなる傾向が認められているものの、いずれの事象も軽度又は中等度であったこと、また、成人期の患者対象の国内臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験、5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）において本剤投与時に消化器症状（悪心、嘔吐）により投与中止に至った症例は 4 例（悪心 4 例）のみであったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、食欲減退について、成人期 AD/HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）においてプラセボ群と比較して本剤群で

発現割合が高くなる傾向が認められたものの、認められた事象の多くは投与初期に認められ、いずれも軽度又は中等度であったこと、成人期の患者対象の国内臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験、5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）において本剤投与時に食欲減退により投与中止に至った症例は 4 例のみであったこと、小児期の患者と比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかつたことを説明し、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

次に申請者は、本剤による体重減少について、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）の最終評価時における体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）はプラセボ群で 0.18 ± 1.49 kg、本剤群で -2.08 ± 2.02 kg であり、本剤群で体重が減少する傾向が認められたこと、成人期の患者対象の国内臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験、5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）¹³⁾における本剤投与時の体重の推移及び臨床的に問題となる体重減少（投与開始時から 7 %以上の減少）が認められた患者の割合の推移は表 9 のとおりであり、投与 24 週頃までは体重が経時的に減少し、その後はほぼ一定の値で推移したことを説明した。さらに申請者は、成人期の患者対象の国内臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験、5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）¹³⁾における本剤投与時の最終評価時の体重変化量について、消化器症状（悪心、嘔吐）が認められた患者集団では -2.79 ± 4.08 、認められなかつた患者集団では -2.17 ± 4.12 kg、食欲減退が認められた患者集団では -2.89 ± 4.64 、認められなかつた患者集団では -1.86 ± 3.64 kg であり、有害事象の発現の有無によらず体重減少が認められたこと、消化器症状（悪心、嘔吐）又は食欲減退が認められた患者において体重減少量が大きくなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、一般的に小児では経時的に体重が増加することから厳密な比較検討は困難だが、成人での体重減少の発現割合は、小児と比較して大きく異なる傾向は認められなかつたこと（表 8）を説明した。

表 9 成人期 AD/HD 患者対象の国内臨床試験における体重減少

	投与 4 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 48 週
評価例数	264	244	221	206	205
体重変化量（kg） ^{a)}	-1.38 ± 1.68	-2.11 ± 2.47	-2.52 ± 3.43	-2.71 ± 4.02	-2.58 ± 4.24
臨床的に問題となる体重減少 ^{b)}	2.7 (7)	16.4 (40)	26.2 (58)	30.6 (63)	28.8 (59)

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、消化器症状（悪心、嘔吐）及び食欲減退については、現時点で小児期の患者と比較して臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考えることから、引き続き医療現場に対し適切に情報提供すること、また、体重減少については、小児期の患者との比較検討は困難と考えるもの、約 30 %の患者において臨床的に問題となる体重減少（投与開始時から 7 %以上の減少）が認められたことも踏まえ、小児患者における成長抑制と併せて適切に注意喚起を行うことを説明した。

② 心血管系への影響について

申請者は、成人期 AD/HD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）の最終評価時におけるバイタルサイン（血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量並びに臨床的に意味のある増加¹⁴⁾が認められた患者の割合は表 10 及び表 11 のとおりであり、本剤投与により血圧及び脈拍数の増加が認められたこと、投与 4 週以降には血圧及び脈拍数の増加量に大きな変化は認められなかつたことを説明した。そして申請者は、直接的な比較は困難と考えるもの、小児期の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1.2: JPN-03 試験）の用量調整期終了時（投与 18～48 日）において、

¹³⁾ 本剤投与開始時（JPN-A01試験（5.3.5.1.1）の実薬群はJPN-A01試験開始時、プラセボ群はJPN-A02試験（5.3.5.2.1）開始時）を起点として、連続して評価時期を割り当てて集計した。

¹⁴⁾ 収縮期血圧: 140 mmHg を超える上昇、拡張期血圧: 90 mmHg を超える上昇、脈拍数: 100 bpm を超える増加と定義された。

収縮期血圧及び拡張期血圧並びに脈拍数のベースライン時からの変化量はそれぞれ 3.5 ± 9.1 及び 3.2 ± 9.9 mmHg 並びに 4.5 ± 14.3 bpm であり、いずれも増加傾向が認められたことを説明した。また申請者は、成人期の患者を対象とした国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）において、3回以上連続して血圧又は脈拍数の臨床的に意味のある増加¹⁴⁾が認められた患者の割合はいずれも 12.5%（31/248 例）であり、海外長期投与試験¹⁵⁾（4.7%（46/975 例）及び 0.4%（4/975 例））と比較して該当患者の割合は高かったこと、患者背景、投与量等の要因を海外長期投与試験と比較、検討したが、明確なリスク因子は特定されなかったことを説明した。

表 10 国内第Ⅲ相試験におけるバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変化量

		ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群	117.4 ± 13.89 (141)	118.2 ± 13.65 (140)	0.8 ± 11.37 (140)	2.6 [-0.1, 5.3]
	本剤群	117.3 ± 13.57 (143)	120.6 ± 14.06 (143)	3.3 ± 11.64 (143)	
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群	71.5 ± 11.18 (141)	72.3 ± 10.35 (140)	0.7 ± 9.84 (140)	2.7 [0.5, 4.9]
	本剤群	71.6 ± 10.54 (143)	75.0 ± 10.89 (143)	3.4 ± 8.86 (143)	
脈拍数 (bpm)	プラセボ群	74.2 ± 11.97 (141)	75.6 ± 12.16 (140)	1.3 ± 11.21 (140)	8.0 [5.3, 10.7]
	本剤群	75.1 ± 11.58 (143)	84.4 ± 13.18 (143)	9.2 ± 11.75 (143)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 11 臨床的に意味のあるバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の増加が認められた患者の割合

	プラセボ群	本剤群
評価例数	141	143
収縮期血圧	13.5 (19)	14.0 (20)
拡張期血圧	8.5 (12)	14.0 (20)
脈拍数	7.8 (11)	21.7 (31)

割合 (%) (該当例数)

次に申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験¹²⁾における心血管系有害事象¹⁶⁾の発現状況は表 12 のとおりであり、成人期の患者において動悸及び頻脈の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した上で、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったこと、投与中止に至った事象は JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）の本剤群で 1 例（動悸 1 例）、JPN-A02 試験（5.3.5.2.1）で 7 例（動悸 4 例、頻脈 2 例及び高血圧 1 例）であったことを説明した。また申請者は、本剤群として固定用量が設定された海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験）では、投与量の増加に伴って動悸及び頻脈の発現割合が高くなる傾向が認められたが、可変用量が設定された JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）では同様の傾向は認められなかったこと、本剤は患者の症状に応じて投与量を増減できることを考慮すると、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

¹⁵⁾ 参考 5.3.5.1.2: 3002 試験(非盲検期)、参考 5.3.5.2.2: 3004 試験、参考 5.3.5.2.3: 12-304 試験、参考 5.3.5.2.4: C-[REDACTED]-018-00 試験、参考 5.3.5.2.5: CON-CAN-4 試験

¹⁶⁾ MedDRA PT で狭心症、拡張期血圧上昇、血圧上昇、収縮期血圧上昇、徐脈、左脚ブロック、脳血管発作、胸部不快感、胸痛、拡張期高血圧、呼吸困難、労作性呼吸困難、心電図異常、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 延長、期外収縮、高血圧、低血圧、起立性低血圧、動悸、上室性期外収縮、失神、咽喉絞扼感、心室性期外収縮、椎骨脳底動脈不全、心電図異常 T 波、心電図 ST-T 部分異常、心粗動、心電図 PR 延長、慢性呼吸疾患、心房頻脈、新生兒頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、発作性頻脈及び心室性頻脈に該当する事象。

表 12 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における心血管系有害事象の発現状況

	短期投与試験		長期継続投与試験	
	成人期	小児期	成人期	小児期
投与薬剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤
評価例数	141	143	92	253
心血管系有害事象	1.4 (2)	23.1 (33)	2.2 (2)	28.1 (71)
動悸	1.4 (2)	18.2 (26)	0	16.6 (42)
頻脈	0	5.6 (8)	0	7.5 (19)
胸部不快感	0	2.8 (4)	0	2.4 (6)
呼吸困難	0	0.7 (1)	0	1.6 (4)
高血圧	0	0.7 (1)	0	1.2 (3)
洞性頻脈	0	0.7 (1)	0	0.4 (1)
胸痛	0	0.7 (1)	0	0
血圧上昇	0	0	0	1.6 (4)
心電図 QT 延長	0	0	2.2 (2)	0.4 (1)
上室性期外収縮	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤による心血管系有害事象のリスクについて、成人期 AD/HD 患者において脈拍数の増加傾向並びに動悸及び頻脈の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、重症度及び治療継続性の観点からは臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えること、当該リスクについては既に添付文書に記載され、定期的に心拍数及び血圧を測定するよう注意喚起を行っていることを踏まえると、現時点で添付文書において新たな注意喚起を行う必要はなく、適正使用ガイド等を通じて、成人期 AD/HD 患者における当該リスクについて適切に医療現場に情報提供することを説明した。

③ 精神障害関連の有害事象について

i) 精神障害について

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験¹²⁾における精神障害¹⁷⁾の発現状況は表 13 のとおりであり、成人期の患者ではプラセボ群と比較して本剤群で不安等の精神障害の発現割合が高くなる傾向が認められしたこと、認められた事象はほとんどが軽度又は中等度の事象であること、成人期の患者に特異的な事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の投与により初期不眠症等の睡眠障害の発現が認められているものの、成人期の患者における発現割合が小児期の患者を上回る傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報¹⁸⁾で報告された精神障害¹⁷⁾のうち、報告数が多かった事象は攻撃性（成人（18 歳以上）59 件及び小児 471 件、以下同順）、不安（148 及び 248 件）、激越（74 及び 242 件）、異常行動（25 及び 327 件）、うつ病（85 及び 249 件）、精神運動亢進（41 及び 262 件）、注意力障害（69 及び 234 件）等であり、成人期の患者では不安が、小児期の患者では攻撃性、異常行動及び初期不眠症（成人（18 歳以上）12 件及び小児 171 件）がそれぞれ多く報告される傾向が認められたものの、成人と小児別の推定曝露患者数を算出できなかったことから、厳密な比較検討は困難と考えることを説明した。

¹⁷⁾ MedDRA SMQ で「精神病および精神病性障害（広域）」、「うつ病（自殺／自傷を除く）（広域）」、「自殺／自傷（狭域）」及び「薬物乱用（広域）」並びに PT で攻撃性、激越、怒り、反社会的行動、反社会性人格障害、不安、窒息、注意喚起行動、好戦的態度、双極 2 型障害、咬刺傷、境界性人格障害、児童虐待、非行、脱抑制、溺死、高齢者の虐待、多幸気分、校内暴力、銃創、殺人、敵意、人による咬傷、入獄、近親者の入獄、衝動行為、近親相姦、損傷、間欠性爆発性障害、易刺激性、裂傷、強迫性障害、小児性愛、性嗜好異常、人格変化、人格障害、身体的虐待、身体的暴行、外傷後ストレス障害、精神病質人格、放火癖、サディズム、絶叫、性的虐待、配偶者の虐待、共同症、窃盗、暴力関連症状、殺人念慮、せっかち、術後激越、心理的虐待、言語的虐待、反抗挑戦性障害、双極性障害、衝動制御障害、精神症状、行為障害及び強迫性咬唇に該当する事象。

¹⁸⁾ 2000 年 8 月 1 日～20■年■月■日、推定曝露患者数：■■■人年、有害事象報告件数：成人（18 歳以上）：7,586 件、小児：23,254 件

表13 成人期又は小児期AD/HD患者を対象とした国内臨床試験における精神障害の発現状況

投与薬剤	短期投与試験			長期継続投与試験	
	成人期		小児期	成人期	小児期
	プラセボ	本剤	本剤	本剤	本剤
評価例数	141	143	92	253	99
精神障害	5.7(8)	9.1(13)	13.0(12)	17.0(43)	31.3(31)
不安	2.1(3)	4.2(6)	1.1(1)	4.0(10)	0
初期不眠症	0.7(1)	1.4(2)	10.9(10)	1.6(4)	17.2(17)
自殺念慮	0.7(1)	1.4(2)	0	1.6(4)	0
うつ病	0	0.7(1)	0	1.2(3)	0
精神病性障害	0	0.7(1)	0	0.8(2)	0
幻聴	0	0.7(1)	0	0.4(1)	0
せっかち	0	0.7(1)	0	0	0
睡眠の質低下	0	0.7(1)	0	0	0
易刺激性	0	0	2.2(2)	4.0(10)	0
中期不眠症	0	0	0	1.2(3)	1.0(1)
抑うつ気分	0	0	0	0.8(2)	3.0(3)
激越	0.7(1)	0	0	0.8(2)	0
妄想	0	0	0	0.8(2)	0
裂傷	0	0	0	0.4(1)	2.0(2)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0.4(1)	1.0(1)
怒り	0	0	0	0.4(1)	0
多幸気分	0	0	0	0.4(1)	0
無為	0	0	0	0.4(1)	0
抑うつ症状	0	0	0	0.4(1)	0
思考散乱	0	0	0	0.4(1)	0
損傷	0	0	0	0	12.1(12)
気分変化	0	0	1.1(1)	0	2.0(2)
無感情	0	0	0	0	1.0(1)
躁病	0.7(1)	0	0	0	0
攻撃性	0.7(1)	0	0	0	0

発現割合(%) (発現例数)

さらに申請者は、AD/HD 患者における抑うつ及び不安の症状への本剤の影響について、成人期の AD/HD 患者を対象とした海外プラセボ対照比較試験¹⁹⁾ の最終評価時における HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) 及び HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) のベースラインからの変化量は表 14 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の変化量に差異はなかったことから、成人期 AD/HD 患者において抑うつ及び不安の症状が悪化する可能性は低いと考えることを説明した。

表14 海外プラセボ対照比較試験におけるベースラインからの HAM-D 及び HAM-A 変化量 (LOCF)

	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差とその95%信頼区間 ^{a)}
HAM-D						
02-159 試験	プラセボ群	108	6.3 ± 3.57	6.7 ± 4.58	0.4 ± 3.97	0.4 [-0.91, 1.71]
	本剤群	95	6.0 ± 3.45	6.8 ± 5.44	0.8 ± 5.43	
3013 試験	プラセボ群	97	5.9 ± 4.84	5.3 ± 5.12	-0.6 ± 5.36	0.6 [-0.60, 1.86]
	本剤群	181	5.5 ± 4.19	5.5 ± 5.00 ^{b)}	0.0 ± 4.75	
IIAM-A						
02-159 試験	プラセボ群	108	7.6 ± 3.94	7.1 ± 5.00	-0.5 ± 4.51	1.3 [-0.14, 2.83]
	本剤群	95	7.3 ± 4.53	8.1 ± 6.25	0.9 ± 6.16	
3013 試験	プラセボ群	97	6.5 ± 4.61	6.2 ± 5.32	-0.3 ± 4.06	-0.4 [-1.56, 0.79]
	本剤群	181	6.5 ± 4.66	5.8 ± 5.68 ^{b)}	-0.7 ± 5.06	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子とした分散分析モデルに基づき算出

b) 評価例数 182 例

以上を踏まえ申請者は、成人期と小児期の AD/HD 患者における精神障害のリスクの異同について、個別事象の発現リスクについては現時点で必ずしも明確になっていないものの、成人期の患者に特異的

¹⁹⁾ 参考 5.3.5.1.3: 02-159 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験

な事象は認められていないこと、また、抑うつ及び不安の症状を増悪させる傾向は認められていないことから、臨床上大きな問題となる可能性は低く、引き続き適切に情報提供を行うことを説明した。

ii) 自殺関連の有害事象について

申請者は、自殺関連の有害事象²⁰⁾について、成人期 AD/HD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: JPN-A01 試験)ではプラセボ群で 0.7 % (1/141 例; 自殺念慮 1 例)、本剤群で 1.4 % (2/143 例; 自殺念慮 2 例)、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: JPN-A02 試験) では 1.6 % (4/253 例; 自殺念慮 4 例) が認められたこと、小児期の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1.2: JPN-03 試験）及び長期継続投与試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.5: JPN-04 試験）では認められなかつたことを説明した。また申請者は、国内²¹⁾ 及び海外製造販売後安全性情報¹⁸⁾における自殺関連の有害事象²⁰⁾の報告状況は表 15 のとおりであり、過量投与については成人でやや報告数が増加する傾向が認められたものの、成人と小児で大きな差異は認められておらず、自殺関連の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 15 国内外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象の報告状況

	国内		海外	
	成人	小児	成人	小児
全有害事象	23	3219	7586	23254
自殺関連の有害事象	0	0.62 (20)	3.18 (241)	1.74 (405)
過量投与	0	0.43 (14)	1.29 (98)	0.65 (151)
自殺念慮	0	0	0.58 (44)	0.38 (88)
自殺企図	0	0	0.53 (40)	0.26 (61)
企図的過量投与	0	0	0.54 (41)	0.15 (35)
自傷行動	0	0.06 (2)	0.07 (5)	0.12 (27)
故意の自傷行為	0	0.12 (4)	0.05 (4)	0.07 (16)
自殺既遂	0	0	0.12 (9)	0.06 (14)
自傷念慮	0	0	0	0.04 (9)
自殺行為	0	0	0	0.01 (3)
希死念慮を有するうつ病	0	0	0	0.00 (1)

報告された全有害事象の件数に対する割合 (%) (報告件数)

iii) 他害行為に関連する有害事象について

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験¹²⁾における他害行為に関連する有害事象²²⁾の発現状況は表 16 のとおりであり、成人期の患者ではプラセボ群と本剤群で発現割合が大きく異ならなかったこと、また、長期継続投与試験では成人期の患者において易刺激性の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した上で、認められた事象は成人期の患者対象の国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-A01 試験) 及び長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: JPN-A02 試験) において認められた精神病性障害各 1 例を除きいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、国内²¹⁾ 及び海外製造販売後安全性情報¹⁸⁾における主な他害行為に関連する有害事象²²⁾の報告状況(表 17)を提示し、攻撃性、異常行動、社会的行動障害等の事象については小児で、躁病については成人で報告数が増加する傾向が認められたものの、成人と小児で報告された事象に大きな違いは認められなかつたことを説明し、成人患者における他害行為に関連する有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

²⁰⁾ MedDRA SMQ で「自殺／自傷（狭域）」並びに PT で過量投与及び多剤過量投与に該当する事象。

²¹⁾ 2007 年 10 月 26 日～20■年■月■日、推定曝露患者数: ■■人年、有害事象報告件数: 成人 (18 歳以上) : 23 件、小児: 3,219 件

²²⁾ MedDRA SMQ で「敵意／攻撃性（広域）」に該当する事象。

表 16 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における他害行為に関連する有害事象の発現状況

	短期投与試験		長期継続投与試験	
	成人期	小児期	成人期	小児期
投与薬剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤
評価例数	141	143	92	253
他害行為関連有害事象	2.1 (3)	1.4 (2)	2.2 (2)	5.9 (15)
精神病性障害	0	0.7 (1)	0	0.8 (2)
せっかち	0	0.7 (1)	0	0
易刺激性	0	0	2.2 (2)	4.0 (10)
激越	0.7 (1)	0	0	0.8 (2)
裂傷	0	0	0	0.4 (1)
怒り	0	0	0	0.4 (1)
損傷	0	0	0	0
躁病	0.7 (1)	0	0	0
攻撃性	0.7 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

表 17 国内外製造販売後安全性情報における主な他害行為に関連する有害事象の報告状況

	国内		海外	
	成人	小児	成人	小児
報告された全有害事象の件数	23	3219	7586	23254
他害行為関連有害事象	4.35 (1)	2.61 (84)	5.60 (425)	9.68(2252)
激越	0	0.68 (22)	0.98 (74)	1.04 (242)
易刺激性	0	0.87 (28)	0.82 (62)	0.88 (205)
攻撃性	4.35 (1)	0.56 (18)	0.78 (59)	2.03 (471)
精神病性障害	0	0	0.69 (52)	0.33 (76)
精神運動亢進	0	0	0.54 (41)	1.13 (262)
躁病	0	0	0.37 (28)	0.07 (17)
異常行動	0	0	0.33 (25)	1.41 (327)
怒り	0	0.06 (2)	0.20 (15)	0.68 (158)
妄想症	0	0	0.17 (13)	0.17 (40)
衝動行為	0	0.12 (4)	0.11 (8)	0.25 (57)
感情不安定	0	0.25 (8)	0.08 (6)	0.25 (57)
人格変化	0	0	0.05 (4)	0.22 (50)
社会的行為障害	0	0	0.03 (2)	0.46 (108)
敵意	0	0	0.03 (2)	0.10 (24)
精神病的行動	0	0	0.03 (2)	0.10 (24)

報告された全有害事象の件数に対する割合 (%) (報告件数)

④ 本剤の乱用・依存性及び投与中止に伴う離脱症候群について

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験¹²⁾ 及び海外第Ⅲ相試験²³⁾において、依存及び乱用に関連する有害事象²⁴⁾は認められなかつたこと、一方で、成人期の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）では薬物乱用性に関する調査²⁵⁾を実施しており、「治験薬が有効であるという理由以外で、治験薬を飲み続けたいと思いますか」という質問に対し「思う」と回答した患者はプラセボ群 0 % (0/141 例)、本剤群 3.5 % (5/142 例) であり、本剤群で多くなる傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、国内²¹⁾ 及び海外製造販売後安全性情報¹⁸⁾における依存及び乱用に関連する有害事象²⁴⁾の報告状況は表 18 のとおりであり、海外では成人においてやや報告数が

²³⁾ 参考 5.3.5.1.2: 3002 試験、参考 5.3.5.1.3: 02-159 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験、参考 5.3.5.2.2: 3004 試験、参考 5.3.5.2.3: 12-304 試験、参考 5.3.5.2.4: C-■-018-00 試験、参考 5.3.5.2.5: CON-CAN-4 試験

²⁴⁾ MedDRA SMQ で「薬物乱用（広域）」に該当する事象。

²⁵⁾ 申請者が独自に策定した調査票で、以下の質問項目からなる。

1. 治験薬が有効であるという理由以外で、治験薬を飲み続けたいと思いますか
2. 処方された用量以上に、この治験薬を飲みたいと思いますか
3. この治験薬について、[REDACTED] を飲んでしまったことはありますか ([REDACTED] 場合は除く)
4. [REDACTED] 以外で、この治験薬がなくなると、とても不安な気持ちになりますか
5. この治験薬を手に入れる [REDACTED] ような気持ちになりますか
6. [REDACTED] など、この治験薬を飲んでいないと、[REDACTED] するようなことがありますか

増加する傾向が認められたことを説明した。

表 18 国内外製造販売後安全性情報における依存及び乱用に関連する有害事象の報告状況

	国内		海外	
	成人	小児	成人	小児
報告された全有害事象の件数	23	3219	7586	23254
依存及び乱用に関連する有害事象	0	0.75 (24)	4.09 (310)	1.93 (448)
企図的薬剤誤用	0	0	0.84 (64)	0.15 (36)
社会的行為障害	0	0	0.03 (2)	0.46 (108)
薬物乱用	0	0	0.34 (26)	0.08 (18)
薬物依存	0	0	0.18 (14)	0.00 (1)
物質乱用	0	0	0.04 (3)	0.03 (7)
依存	0	0	0.03 (2)	0.01 (2)
薬物耐性	0	0	0.07 (5)	0.03 (6)
薬物耐性低下	0	0	0	0.01 (2)
薬物スクリーニング陽性	0	0	0.34 (26)	0.12 (27)
薬物濃度増加	0	0	0.05 (4)	0.02 (4)
過量投与	0	0.43 (14)	1.29 (98)	0.65 (151)
企図的過量投与	0	0	0.54 (41)	0.15 (35)
偶発的過量投与	0	0.31 (10)	0.16 (12)	0.15 (35)
各種物質毒性	0	0	0.15 (11)	0.06 (15)
薬物乱用者	0	0	0.03 (2)	0
物質使用	0	0	0	0.00 (1)

報告された全有害事象の件数に対する割合 (%) (報告件数)

次に申請者は、本剤を長期投与した場合の耐性形成について、国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）における CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、長期投与により本剤の有効性が減弱する傾向は認められなかったこと、また、投与量分布の経時推移（表 19）を提示し、投与 8 週以降は大きな変動は認められなかったこと、投与 24 週以降に投与量を增量された患者の割合は 13.8 % (30/218 例) であったことから、本剤の長期投与により耐性が形成される可能性は低いと考えることを説明した。

表 19 JPN-A02 試験における投与量分布の推移

	評価例数	18 mg/日	27 mg/日	36 mg/日	45 mg/日	54 mg/日	63 mg/日	72 mg/日
第 4 週	247	7.7 (19)	12.1 (30)	21.9 (54)	20.2 (50)	14.2 (35)	5.7 (14)	18.2 (45)
第 8 週	245	9.4 (23)	11.4 (28)	21.6 (53)	11.4 (28)	18.0 (44)	7.3 (18)	20.4 (50)
第 12 週	238	9.2 (22)	11.8 (28)	22.7 (54)	12.6 (30)	12.6 (30)	10.1 (24)	21.0 (50)
第 24 週	218	10.1 (22)	9.6 (21)	18.3 (40)	16.5 (36)	13.8 (30)	11.0 (24)	20.6 (45)
第 48 週	205	10.2 (21)	10.2 (21)	18.0 (37)	15.1 (31)	14.6 (30)	8.3 (17)	23.4 (48)

割合 (%) (該当例数)

さらに申請者は、本剤投与終了時の離脱症候群の発現について、成人期の患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験、5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）の後観察期（本剤を漸減せずに中止）において認められた離脱症候群関連の有害事象²⁶⁾は、JPN-A02 試験（5.3.5.2.1）の 1 例（恶心）のみであったことを説明した。また申請者は、後観察期（本剤を漸減せずに中止）が設定された海外プラセボ対照比較試験²⁷⁾の後観察期における離脱症候群関連の有害事象²⁶⁾は、プラセボ群で 0 %、本剤群で 1.7 % (5/291 例; 不安 2 例、リバウンド効果、多汗症・恶心・嘔吐及び不安・頻脈各 1 例) に認められたこと、海外長期投与試験（参考 5.3.5.2.3: 12-304 試験）では 0.2 % (1/550 例; 嘔吐) に認められたことを説明した。そして申請者は、小児期の患者を対象とした国内外臨床試験では後観察期が設定されていなかったこと

²⁶⁾ MedDRA SMQ で「薬物離脱（広域）」並びに PT で多汗症、頻脈、恶心、嘔吐、幻視、体感幻覚、幻聴、錯覚、精神運動亢進、不安、痙攣及び振戦に該当する事象。

²⁷⁾ 参考 5.3.5.1.3: 02-159 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験

から、後観察期における離脱症候群関連の有害事象²⁶⁾について成人期 AD/HD 患者と比較することはできないものの、依存及び乱用に関連する有害事象²⁴⁾の臨床試験における発現状況が大きく異なることを考慮すると、離脱症候群に関するリスクが大きく異なる可能性は低く、新たな注意喚起は不要と考えること、また、用法・用量において中止時の漸減について規定する必要はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の離脱症候群に関するリスクについて、成人期と小児期の患者におけるリスクの異同は現時点で必ずしも明確になっていないものの、本邦では本剤が依存性のリスクを有することを踏まえて適切な流通管理体制が構築されていること（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）、また、薬物依存が発生した場合にも十分な管理が可能な医師の下でのみ投与するよう添付文書の警告欄において注意喚起を行っていることから、現時点で添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の安全性に関して、成人期の患者においても長期間にわたって体重減少が認められることから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また機構は、成人期の患者に特異的な有害事象の発現は認められていないものと考えるが、心血管系への影響については現時点で成人期の患者において発現リスクが高くなる可能性を否定できないこと、外国人と比較して日本人で脈拍数の変動が大きい傾向が認められていることを踏まえると、添付文書における注意喚起を臨床現場で徹底できるよう情報提供することが重要であり、また、国内外で心血管系への影響に差異が生じる可能性について、製造販売後調査で十分に検討する必要があると考える。さらに機構は、本剤の乱用・依存性及び離脱症候群に関するリスクについては、成人期と小児期の AD/HD 患者での異同について現時点で必ずしも明確になっていないものの、中枢刺激薬である本剤は一定の乱用・依存性及び離脱症候群に関するリスクを有することから、製造販売後調査において引き続き検討するとともに、適切な流通管理体制を維持することにより乱用・依存性に関するリスクを十分に管理する必要があると考える。また機構は、本剤を漸減せずに中止した国内臨床試験において離脱症候群がほとんど認められなかつたことを考慮すると、小児と同様、本剤の用法・用量において漸減の必要性を規定しないことに大きな問題はないと考える。なお機構は、成人と小児の安全性プロファイルの異同、消化器症状、食欲減退、精神障害、自殺関連有害事象、他害行為に関する有害事象についても、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(4) 併存障害を有する患者における本剤の有効性及び安全性について

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

申請者は、AD/HD 患者の併存障害として、小児期では学習障害、不安障害、反抗挑戦性障害、行為障害、うつ病等が多く（The MTA Cooperative Group, *Arch Gen Psychiatry*, 56: 1073-1086, 1999、Larson K et al, *Pediatrics*, 127: 462-470, 2011）、成人期では気分障害（うつ病及び双極性障害）、不安障害、衝動制御/人格障害、物質関連障害等が多いとされていること（Kooij JJS et al, *J Atten Disord*, 16: 3S-19S, 2012.）、また、小児期と成人期の AD/HD 患者では、気分障害（うつ病及び双極性障害）、不安障害、行為障害、反抗挑戦性障害等の併存が多い点が共通しているが、物質関連障害は成人期の患者に特異的な併存障害であるとされていること（Biederman J, *J Clin Psychiatry*, 65: 3-7, 2004）を説明した。

その上で申請者は、成人期の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験）における有効性について、併存障害の有無別の最終評価時の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量は表 20 のとおりであり、併存障害ありの集団はなしの集団と比較して本剤群とプラセボ群の群間差が大きくなる傾向が認められたこと、一方で、海外プラセボ対照比較試験²⁸⁾ の併存障害の有無別による部分集団解析結果では一定の傾向が認められなかったことを説明し、併存障害の有無によって本剤の有効性は影響されないと考えることを説明した。

表 20 国内第Ⅲ相試験における併存障害の有無別の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア変化量 (FAS、LOCF)

併存障害	投与群	評価例数	変化量	群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
あり	プラセボ群	33	-7.5 ± 9.85	-6.3 [-10.8, -1.9]
	本剤群	31	-13.7 ± 7.77	
なし	プラセボ群	107	-8.0 ± 9.58	-4.0 [-6.5, -1.5]
	本剤群	112	-12.2 ± 9.65	

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析と同様の共分散分析モデルに基づき算出

次に申請者は、成人期の患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-A01 試験、5.3.5.2.1: JPN-A02 試験）における、併存障害の有無別の有害事象発現割合は表 21 のとおりであり、限られた症例数での検討結果ではあるものの、本剤投与による有害事象発現割合は併存障害の有無によって大きく異ならなかったこと、海外プラセボ対照比較試験²⁸⁾ 及び海外長期投与試験（参考資料 5.3.5.2.2: 3004 試験（長期投与期）においても同様であったことを説明し、併存障害の有無は、本剤の安全性に影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

表 21 併存障害の有無別の有害事象発現割合

	JPN-A01 試験				JPN-A02 試験	
	プラセボ群		本剤群		あり	なし
併存障害	あり	なし	あり	なし	あり	なし
評価例数	33	108	31	112	57	196
有害事象	72.7 (24)	48.1 (52)	93.5 (29)	78.6 (88)	98.2 (56)	93.4 (183)

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、成人期 AD/HD 患者における併存障害の有無が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるもの、本剤投与により一部の患者で精神障害¹⁷⁾が発現すること（「(3) 1) ③ i) 精神障害について」の項参照）を考慮すると、併存障害に影響する可能性は否定できないと考えることから、医療現場に対し引き続き適切に情報提供を行うことを説明した。

機構は、提示されたデータから、現時点では、成人期 AD/HD 患者における併存障害（特に抑うつ症状、不安症状）の有無が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるもの、本剤投与により一部の患者で併存障害（特に抑うつ症状、不安症状）が悪化する可能性を否定できないと考えることから、併存障害を有する患者については十分に観察を行うよう医療現場に対し十分に情報提供を行った上で、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また機構は、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）及び JPN-A02 試験（5.3.5.2.1）に組み入れられた併存障害を有する患者数は限られていることから、併存障害を有する患者における有効性及び安全性並びに本剤が併存障害に及ぼす影響は、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

²⁸⁾ 参考 5.3.5.1.2: 3002 試験、参考 5.3.5.1.4: 3013 試験