

機構は、本剤の開始用量を 18 mg/日、最高用量を 72 mg/日と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の開始用量について、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、参考 5.3.5.1.3: 02-159 試験）では、本剤群の開始用量が 18 又は 36 mg/日と設定されていたことを踏まえ、米国では成人期の患者に対する開始用量は 18～36 mg/日と設定されていること、一方で小児期の患者に対する開始用量は国内外とも 18 mg/日と設定されていたこと、AD/HD に対する本剤の投与については、より低用量から投与を開始し、可能な限り低用量で症状をコントロールすべきと考えたことから、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）における本剤の開始用量として 18 mg/日を設定したことを説明した。

次に申請者は、本剤の最高用量について、固定用量で実施された海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試験）の二重盲検期における 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 22 のとおりであり、本剤 18～72 mg/日投与時には投与量に応じて効果が増大する傾向が確認されていたこと、一方で 3002 試験（参考 5.3.5.1.2）における有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、72 mg/日群で有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められているものの、そのリスクは許容可能と判断されたことから、米国では成人期の患者に対する最高用量は 72 mg/日と設定されていることを説明した。そして申請者は、本剤の薬物動態並びに小児期の患者における有効性及び安全性に明確な民族差は認められていないことから、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）における本剤の最高用量として 72 mg/日を設定したことを説明した。

表 22 3002 試験の二重盲検期の最終評価時における CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアの変化量 (ITT、LOCF)

投与群	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)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
プラセボ群	95	37.2 ± 7.09	29.6 ± 10.60	-7.6 ± 9.93		
18 mg/日群	99	35.6 ± 6.91	25.0 ± 10.43	-10.6 ± 10.34	-4.0 [-7.4, -0.6]	p = 0.0146
36 mg/日群	101	37.3 ± 6.88	25.8 ± 10.88	-11.5 ± 9.97	-4.0 [-7.4, -0.7]	p = 0.0131
72 mg/日群	99	36.6 ± 6.58	22.9 ± 10.95	-13.7 ± 11.11	-6.6 [-9.9, -3.2]	p < 0.0001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群、性別及び実施国を因子、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

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

表 23 3002 試験の二重盲検期における有害事象発現状況

	プラセボ群	本剤群		
		18 mg 群	36 mg 群	72 mg 群
評価例数	96	101	102	102
有害事象	65.6 (63)	75.2 (76)	75.5 (77)	82.4 (84)
重篤な有害事象	0	2.0 (2)	0	2.0 (2)
中止に至った有害事象	1.0 (1)	1.0 (1)	3.9 (4)	7.8 (8)

発現割合 (%) (発現例数)

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を最終投与量別に解析した結果は表 24 のとおりであり、本剤 18～72 mg/日のいずれの用量にも被験者が分布していたことを説明した。なお申請者は、最終評価時の本剤投与量が 18 及び 36 mg/日であった集団では症状の改善が認められたものの、対応する用量のプラセボが投与された集団との比較においては、本剤群の変化量の平均値はプラセボ群よりも低かったが、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）では一定の有効性が認められるまで強制漸増することにより投与量調節を行ったため³⁾、プラセボ群の低用量で継続された患者において大幅な症状改善が認められたことが原因と考えられることを説明し、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: 3002 試

験) 結果 (表 22) を考慮すると、成人期の患者に対する本剤 18~72 mg/日の有効性は確認されたと考えることを説明した。また申請者は、JPN-A01 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-A02 試験 (5.3.5.2.1) における有害事象の発現時の用量の分布は表 25 のとおりであり、初回減量に至った有害事象の発現割合は高用量投与時ほど高くなる傾向が認められたものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象については用量間で異なる傾向は認められておらず、本剤には低用量から投与を開始し、患者の症状を確認しながら漸増を行う用法・用量が設定されていることから、本剤の最高用量を 72 mg/日と設定することで、臨床上大きな問題が発生する可能性は低いと考えることを説明した。

表 24 JPN-A01 試験における最終評価時の投与量別の CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコアの変化量 (FAS, LOCF)

治験薬 投与量	投与群	評価 例数	CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア		変化量	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
			ベースライン	最終評価時		
18 mg/日	プラセボ	11	32.5 ± 5.79	11.9 ± 7.61	-20.6 ± 8.63	4.8 [-2.0, 11.6]
	本剤	19	30.7 ± 5.02	15.6 ± 9.94	-15.1 ± 8.31	
36 mg/日	プラセボ	19	30.2 ± 5.54	17.4 ± 8.71	-12.8 ± 11.31	1.8 [-3.4, 7.1]
	本剤	40	32.4 ± 5.06	19.2 ± 9.30	-13.3 ± 9.07	
54 mg/日	プラセボ	11	30.9 ± 7.06	18.5 ± 11.33	-12.5 ± 11.17	-3.0 [-9.6, 3.6]
	本剤	26	29.9 ± 4.89	15.3 ± 7.72	-14.6 ± 8.48	
72 mg/日	プラセボ	99	31.7 ± 6.64	26.7 ± 9.14	-5.1 ± 7.34	-5.1 [-7.8, -2.4]
	本剤	58	32.5 ± 7.05	22.2 ± 10.49	-10.3 ± 9.74	

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤群と対応する投与量までプラセボの増量が行われた患者集団と比較した場合の、主要解析と同じ共分散分析モデルに基づき算出

表 25 国内臨床試験における有害事象の発現時の用量の分布

		投与量						
		18 mg/日	27 mg/日	36 mg/日	45 mg/日	54 mg/日	63 mg/日	72 mg/日
JPN-A01 試験	重篤な有害事象 ^{a)}	1.4 (2/143)	-	0 (0/130)	-	0 (0/100)	-	0 (0/64)
	投与中止に至った有害事象 ^{b)}	1.4 (2/143)	-	1.5 (2/130)	-	1.0 (1/100)	-	1.6 (1/64)
	初回減量に至った有害事象 ^{c)}	2.8 (4/143)	-	4.8 (6/126)	-	11.6 (11/95)	-	7.9 (5/63)
JPN-A02 試験	重篤な有害事象 ^{a)}	0 (0/253)	0 (0/142)	0 (0/213)	0 (0/113)	0.7 (1/140)	1.6 (1/62)	1.2 (1/85)
	投与中止に至った有害事象 ^{b)}	3.2 (8/253)	0.7 (1/142)	2.8 (6/213)	0.9 (1/113)	1.4 (2/140)	1.6 (1/62)	2.4 (2/85)
	初回減量に至った有害事象 ^{c)}	3.2 (8/253)	6.4 (8/125)	8.8 (18/204)	9.6 (9/94)	8.8 (11/125)	8.9 (4/45)	33.8 (27/80)

発現割合 (%) (発現例数/対象例数)

a) 対象例数: 一度でもその用量を経験したことのある患者数、投与量: 発現時の投与量

b) 対象例数: 一度でもその用量を経験したことのある患者数、投与量: 有害事象による投与中止例の最終投与量

c) 対象例数: 減量に至った有害事象を発現した患者は有害事象発現までにその用量を投与された患者数、減量に至った有害事象を発現していない患者は一度でもその用量を経験したことのある患者数、投与量: 発現時の投与量

以上を踏まえ申請者は、本剤の成人期 AD/HD 患者に対する開始用量を 18 mg/日、最高用量を 72 mg/日と設定することは可能と考えることを説明した。

機構は、本剤の増量方法について、1 週間以上の間隔をあけて 9 又は 18 mg/日ずつ増量すると設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国における成人期 AD/HD 患者に対する増量方法は、1 週間毎に 18 mg/日ずつ増量すると規定されていること、一方で、本邦における小児期の患者に対する増量方法は 1 週間以上の間隔をあけて 9 又は 18 mg ずつ増量すると設定されており、本邦では小児期と成人期の患者で同一の漸増方法を設定することが望ましいと考えたことから、JPN-A02 試験 (5.3.5.2.1) における増量方法として、1 週間以上の間隔をあけて 9 又は 18 mg ずつ増量すると設定したことを説明した。その上で申請者は、JPN-A02 試験 (5.3.5.2.1) においては約半数の患者で 18 mg の増量が行われているものの、本剤の忍容性について大きな問題は認められていないことから、成人期の患者に対する本剤の増量方法として、1 週間以上

の間隔をあけて9又は18 mg/日ずつ増量すると設定することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、成人期 AD/HD 患者に対する開始用量、最高用量及び増量方法の設定に特に問題はないものとする。

また機構は、小児期の患者を対象として実施された国内臨床試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.5: JPN-04）での13歳以上の被験者数は4例（試験開始時）と限られていたものの、JPN-A01 試験（5.3.5.1.1）等から18歳以上の成人期の患者に対する有効性及び安全性が示されたことも考慮すると、13歳以上の青少年期の患者に対する本剤の適用については大きな問題はなく、長期使用に関する特定使用成績調査（平成19年12月～平成23年8月、12歳以下: 1075例、13歳以上: 145例、コンサータ錠の小児適応に関する再審査申請時資料）における有効性、安全性及び投与量分布が13歳以上の青少年期の患者と12歳以下の小児期の患者で大きく異なる傾向は認められなかったことも勘案すると、18歳で区分して用法・用量を設定することが適切と考える。

以上を踏まえ機構は、申請用法・用量については特に大きな問題はないものとするが、最終的な用法・用量については、専門協議における検討を踏まえ判断することとしたい。

（6）製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の成人期 AD/HD 患者対象の臨床試験成績に加え、小児期 AD/HD 患者対象の臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報、非臨床試験成績も踏まえ、製造販売後調査においては、成人期 AD/HD 患者における心血管系への影響（血圧及び脈拍数の増加、催不整脈作用、虚血性心疾患、脳血管障害等）、乱用・依存性及び離脱症候群に関するリスク、精神病性の症状（幻聴、幻視、躁症状等）、体重減少、他害行為に関連する有害事象（易刺激性、攻撃性、敵意等）、うつ病、チック・トゥレット症候群・ジストニーに関連する有害事象、発がん性に関連する有害事象の発現状況について引き続き検討を行う必要があり、また、長期投与時の有効性についても検討を行う必要があると考える。さらに機構は、製造販売後調査においては、患者背景（年齢、性別、AD/HD サブタイプ、診断時の年齢、罹病期間等）、前治療薬及び併用薬が有効性に及ぼす影響、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、他害行為に関連する有害事象の発現状況、長期投与時の有効性及び安全性、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についても併せて情報収集を行う必要があると考える。

また機構は、本薬の乱用・依存に関するリスクが指摘されていることを踏まえて、本剤は第一種向精神薬に指定され、初回承認時から適正使用のための流通管理（「コンサータの使用にあたっての留意事項について」（平成19年10月26日付 薬食審査発第1026004号、薬食安発第1026003号、薬食監麻発第1026005号））が行われていること、当該流通管理体制の下で本剤は特に大きな問題を生じずに適正に処方・使用されていることを考慮すると、成人期 AD/HD に関する効能追加後には、成人期 AD/HD の診断・薬物療法以外の治療方法、本剤を成人期 AD/HD 患者に投与した場合の有効性及び安全性、乱用・依存に関するリスクに関する情報に関する教育を登録医師及び登録調剤責任者に対して行った上で、当該流通管理を維持し、本剤が適正に使用されるよう対応する必要があると考える。

なお申請者からは、目標登録症例500例、観察期間1年の特定使用成績調査を実施予定であること、現行の流通管理体制基準を引き続き適用すること、本剤を処方する医師の登録基準の変更は予定せず、成人期 AD/HD に係る E ラーニングの再受講を登録医師、登録調剤責任者の継続要件とすることを検討

中であることが説明されており、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 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

審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、成人期 AD/HD 患者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。本剤は成人期 AD/HD 患者における新たな治療の選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・用量の記載については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。また、本薬については乱用・依存に係る潜在的なリスクを有することから、本剤については適正使用のための流通管理を引き続き確実に実施し、不適正使用の防止に努め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 25 年 11 月 8 日

I. 申請品目

[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

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (ii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表 27 に示す追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 心血管系への影響（高血圧／頻脈） 精神病性の症状（幻聴、幻視、躁症状等） 体重及び身長増加抑制（小児）／体重減少（成人） 易刺激性／攻撃性／敵意 うつ病 依存性（薬物乱用、薬物依存、離脱症候群等） 	<ul style="list-style-type: none"> 催不整脈作用（QT 延長、不整脈等）／突然死 虚血性心疾患 脳血管障害 発がん性 チック／トゥレット症候群／ジストニー 剥脱性皮膚炎 悪性症候群 生殖発生毒性 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期使用における有効性 		

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療関係者に対する適正使用ガイドによる情報提供 適正使用の徹底を目的とした流通管理対策

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施すること、適正使用の徹底

を目的とした流通管理対策を策定し、確実に実施すること、また当該調査において併せて成人期 AD/HD の診断の適切性を確認することを申請者に求めた。

申請者は、成人期（18 歳以上）から本剤が初めて投与される AD/HD 患者を調査対象として、表 28 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。また申請者は、本調査において、本剤の投与対象である成人期 AD/HD 患者の診断に際し、小児期の AD/HD の症状基準への合致が確認され、DSM-IV-TR 等に準拠した診断が行われていることを確認する予定であることを説明した。

表 28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	成人（18 歳以上）で初めて本剤による治療を開始した患者を対象に、長期使用時における使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	AD/HD に対して、18 歳以上で初めて本剤による治療を開始した患者
観察期間	本剤投与開始日から 12 ヶ月間
予定症例数	500 例（登録症例数） ^{a)}
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> • 患者背景（年齢、性別、AD/HD サブタイプ、診断時の年齢、罹病期間等） • 投与量、服薬タイミング、投与期間 • 前治療薬、併用薬・併用療法 • 血圧、脈拍数、心電図、体重、臨床検査 • CGI（Clinical Global Impression）、CAARS-O: SV AD/HD 症状総スコア • 有害事象の発現状況 • 重点調査項目: 心血管系有害事象、依存性、体重減少

a) 小児患者を対象とした特定使用成績調査の継続率を参考に、1 年間投与継続例は 285 例程度と推定されている

また申請者は、本剤の適正使用の徹底を目的とした流通管理対策として、現行の流通管理体制基準を引き続き適用すること、本剤を処方する医師の登録基準の変更は予定せず、成人期 AD/HD に係る E ラーニングの再受講を登録医師、登録調剤責任者の継続要件とすること、各医療機関・薬局における月別の処方・発注状況についてモニタリングを行い、大量処方・不適正使用に関する確認を行うことを説明した。

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、本剤の成人期 AD/HD 患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。なお機構は、本薬については乱用・依存に係る潜在的なリスクを有することから、本剤については適正使用のための流通管理を引き続き確実に実施し、不適正使用の防止に努める必要があると考えており、本剤の承認にあたっては、小児期 AD/HD と同様に、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

[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。

Ⅲ. 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（選択基準を満たしていない被験者の組み入れ、妊娠検査未実施、治験薬投与に係る規定の不遵守等）及び原資料と症例報告書との不整合事例（有害事象²⁹⁾の未記載）が認められた。また、治験依頼者において、上記の逸脱の一部及び原資料と症例報告書との不整合をモニタリングで適切に確認していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本申請において追加する成人期の注意欠陥/多動性障害（AD/HD）に係る効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は4年とすることが適切と判断する。

[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)
[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</u> として18mgを初回用量、18～45mg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9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。 <u>18歳以上の患者：</u> 通常、 <u>18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩</u> として18mg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9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mg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。

²⁹⁾ JPN-A02 試験（5.3.5.2.1）において、有害事象として症例報告書に記載すべき「トリグリセリド値上昇（医師記載名）」1件が記載されていないかった。