

審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] インチュニブ錠1mg、同錠3mg
[一 般 名] グアンファシン塩酸塩
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 3 月 2 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

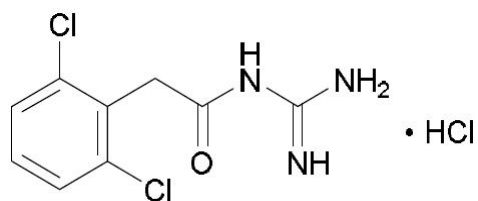
平成 29 年 2 月 21 日

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] インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
[一 般 名] グアンファシン塩酸塩
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にグアンファシン塩酸塩 1.14 又は 3.42 mg (グアンファシンとして 1 又は 3 mg) を含有する錠剤
[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: $C_9H_9Cl_2N_3O \cdot HCl$

分子量: 282.56

化学名:

(日 本 名) *N*-アミジノ-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド モノハイドロクロライド

(英 名) *N*-Amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide monohydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

[用法及び用量] 通常、体重 50 kg 未満の小児ではグアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の小児ではグアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上

の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、下表の最高用量を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17 kg以上25 kg未満	1 mg	1 mg	2 mg
25 kg以上34 kg未満	1 mg	2 mg	3 mg
34 kg以上38 kg未満	1 mg	2 mg	4 mg
38 kg以上42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg
42 kg以上50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg
50 kg以上63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg
63 kg以上75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg
75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 12 月 13 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
〔一 般 名〕	グアンファシン塩酸塩
〔申 請 者〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 1 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にグアンファシン塩酸塩 1.14 又は 3.42 mg（グアンファシンとして 1 又は 3 mg）を含有する錠剤
〔申請時の効能又は効果〕	小児期における注意欠如／多動症（AD/HD）
〔申請時の用法及び用量〕	1. 体重 50 kg 未満の小児 通常、体重 50 kg 未満の小児には、グアンファシンとして 1 日 1 mg より開始し、その後増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量し、1 日 0.12 mg/kg までの範囲で維持する。ただし、いずれの投与量においても 1 日 1 回経口投与する。また、減量する場合は 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 0.12 mg/kg 又は 5 mg のいずれか少ない量を超えないこと。 2. 体重 50 kg 以上の小児 通常、体重 50 kg 以上の小児には、グアンファシンとして 1 日 2 mg より開始し、その後増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量し、1 日 0.12 mg/kg までの範囲で維持する。ただし、いずれの投与量においても 1 日 1 回経口投与する。また、減量する場合は 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 6 mg を超えないこと。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	29

8. 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	66
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	66

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD/HD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	注意欠陥/多動性障害
ADHD-RS-IV	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV	注意欠陥/多動性障害評価尺度
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid	
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation	
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	臨床全般重症度
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTRS-R	Conners' Teacher Rating Scale – Revised	
DAT	Dopamine Transporter	ドパミントランスポーター
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版、新訂版
DSP-4	N-(2-Chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine Hydrochloride	
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%効果量
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ -アミノ酪酸
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	Glomerular Filtration Rate	糸球体ろ過量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	
HLGT	High-Level Group Terms	高位グループ用語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成

		15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention to Treat	
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master File	原薬等登録原簿
m-ITT	modified-Intention to Treat	
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
MPH	Methylphenidate Hydrochloride	メチルフェニデート塩酸塩
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NET	Noradrenarine Transporter	ノルアドレナリントランスポーター
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOS	Not Otherwise Specified	他に特定されない
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed Case	
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Terms	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QTcF 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Method	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTcNi 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using a Subject-Specific Correction	個別の被験者のデータを用いて心拍数で補正した QT 間隔
SD	Sprague Dawley	
SERT	Serotonin Transporter	セロトニントランスポーター
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	Ultraviolet-visible Spectrum	紫外可視吸収スペクトル
WFIRS	Weiss Functional Impairment Rating Scale	
含量違い BE ガイドライン		「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審

		査発 0229 第 10 号により一部改正)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構
本剤		インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
本薬		グアンファシン塩酸塩
本薬遊離塩基		グアンファシン

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、アドレナリン α_2A 受容体に対して選択的な作用を有する 2,6-ジクロロフェニル酢酸誘導体である。本邦では、本薬を有効成分とする薬剤として、即放性製剤であるエステル錠 0.5 mg が 1984 年に本態性高血圧症治療薬として承認されたが、商業上の理由から 2005 年に販売が中止され、2007 年に薬価基準から削除されている。一方、本薬の AD/HD に対する開発は、アドレナリン α_2A 受容体の活性化を介した多動性、衝動性及び注意欠如の改善効果が示唆されたことを踏まえて、19[] 年 [] 月からアイルランドの Shire 社により開始され、その後申請者が本邦における開発権を得ている。

本剤は 2009 年 9 月に米国で小児期における AD/HD の効能・効果で承認されて以降、2016 年 11 月現在、米国、欧州等 33 カ国で承認されている。

本邦では 20[] 年 [] 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の小児期における 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。なお、本申請に係る審査の過程において、市販予定製剤間の生物学的同等性に係る資料の不足が確認され、日本人健康成人を対象とした BE 試験 (CTD 5.3.1.2-01: A3113 試験) が追加実施されたことにより、総審査期間の延長を来した。

本邦では、小児期における AD/HD を効能・効果として、MPH (徐放錠) 及びアトモセチン塩酸塩が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のグアンファシン塩酸塩は、スペインの Quimica Sintetica S.A.により MF 登録番号 227MF10293 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色～淡灰白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、酸解離定数、粒子径、かさ密度及びタツプ密度について検討されている。原薬について、結晶多形は認められていない。

原薬の化学構造は、元素分析、UV-VIS、IR、NMR (1H -NMR、 ^{13}C -NMR) 及び質量スペクトルにより確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC 及び IR)、純度試験 (重金属、類縁物質<HPLC>、不純物 C*<TLC>、残留溶媒<GC>)、乾燥減量、強熱残分、粒子径及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

別添のとおりである。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬、ヒプロメロース、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、結晶セルロース*、軽質無水ケイ酸*、乳糖水和物*、ポビドン*、クロスポビドン*、グリセリン脂肪酸エステル、フマル酸及び [] (3 mg 錠のみ) からなる [] の徐放錠であり、原薬 1.14 mg 又は 3.42 mg (それぞれグアンファシンとして 1 mg 又は 3 mg) を含有する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は██████████、打錠、充てん・表示・包装及び試験・保管からなり、重要工程として、██████████工程及び██████████工程が設定されている。また、██████████工程及び充てん・表示・包装工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装+アルミ ニウム袋	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリプロピレン/アルミニウム箔）で包装し、アルミニウム袋に入れて室温保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 含量及び製剤均一性の管理戦略について

機構は、製剤製造時に原薬の過量仕込みが行われていることについて、過量仕込みが必要と判断した理由及びその設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤の製造方法を確立する段階で██████████の██████████が認められたことから、その原因について検討したところ、██████████となる██████████及び██████████に██████████は認められなかったことから、██████████が██████████している可能性は低いと考えられたこと、一方で、██████████の██████████で██████████に対して██████████%の██████████が認められたほか、██████████の██████████の██████████に██████████が██████████することにより、製造工程において██████████が██████████していたことを説明した。その上で申請者は、これまでに以下のような検討を行った結果、過量仕込み量の低減には成功しているものの、現時点においても██████████に基づき██████████%の過量仕込みが必要であることを説明した。

- ██████████の██████████及び原薬に含まれる██████████等が██████████及び██████████の██████████に影響を与える可能性について検討した結果、原薬はほとんど██████████を██████████、原薬には██████████ことを確認している。したがって、一般的な製造条件下では、██████████の██████████が██████████及び██████████の██████████に影響する可能性は極めて低いと考えられる。
- 混合に用いる██████████の██████████によっては、混合時に██████████の██████████が██████████ことにより、██████████の██████████で██████████のみが選択的に██████████の██████████に██████████されることが確認された。このため、██████████の██████████を低減できるよう、██████████の種類を██████████から、██████████を有さず、██████████を██████████可能な██████████に変更した。

機構は、██████████への██████████の██████████が認められていることを踏まえ、██████████からの██████████の██████████の██████████及び製剤均一性の管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製造後の製造装置の状態について詳細な検討を行ったところ、██████████は██████████の██████████に██████████に██████████していたことから、██████████の██████████により高含量の製剤が偶発的に生じる可能性は低いと考えること、20██████████年██████████月から20██████████年██████████月までに製造された1 mg 錠の製剤均一性試験における個々

の製剤の含量（**錠**）は図1のとおりであり、含量の**錠**は**錠**%であったものの、高含量側への大きな偏りは認められていないことを説明した。また申請者は、本剤の**錠**は**錠**を採用しており、**錠**を採用する製剤と比べて**錠**が**錠**と考えるものの、混合に関連する**錠**や**錠**の**錠**は行っていること、Shire 社が欧米向けに製造している製剤と同一であり、一定の使用実績を有すること、本剤は臨床試験において開始用量として4 mg、最高用量として7 mg までの投与実績があり、仮に高含量製剤が偶発的に生じた場合でも安全性上の懸念は高くはないと考えることを説明した。

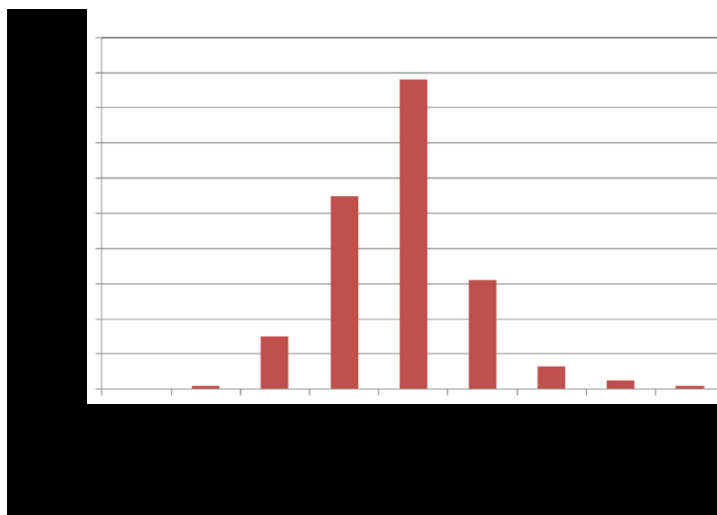


図1 2011年1月から2012年12月までに製造された1 mg 錠の製剤均一性試験における個々の製剤の含量（**錠**）

以上より申請者は、製剤の製造工程において**錠**への**錠**により**錠**の**錠**が認められるものの、製剤均一性に関する検討はこれまでも行っており、製剤均一性は一定の水準で管理されていると考えることを説明した。

機構は、本邦における市販予定製剤と欧米向け市販製剤が同一であること、及び臨床試験における投与実績を踏まえると、高含量製剤が偶発的に生じた場合であっても安全性上の大きな問題が生じる可能性は高くはないと考えられ、製剤の製造方法並びに製剤均一性に関する検討内容及び管理戦略は許容可能と考える。なお機構は、製剤の製造工程において**錠**への**錠**により**錠**の**錠**が認められていること、個々の含量が**錠**%を超える製剤が生じていることを踏まえると、これまでに工程改善のための検討を重ねてきたことは理解するものの、**錠**への変更も含め、今後も継続して工程改善のための検討を行うことが適切と考える。

なお機構は、その他の原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間に関する事項は適切に規定、管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理については、エスタリック錠 0.5 mg の製造販売承認申請及び再審査申請時に「本態性高血圧症（軽症～中等症）」に関連する内容について評価されている（CTD 4.3-001: エスタリック錠 0.5 mg **錠**）。本申請は AD/HD に係る承認申請であることから、AD/HD に対する薬理作用及び安全性評価を補完することを目的として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績及び関連する公表文献が新たに提出された。特に記載のない限り、本薬の投与量はグアンファシンの量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒトアドレナリン α_2 受容体に対する親和性 (参考 CTD 4.2.1.1-02)

ヒトアドレナリン α_{2A} 、 α_{2B} 及び α_{2C} 受容体を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いた *in vitro* 受容体結合試験において、各受容体に対する本薬遊離塩基の K_i 値はそれぞれ 13.3 ± 0.9 、 255 ± 49 及び 201 ± 64 nmol/L であった。

3.1.2 多動性、衝動性及び持続的注意に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1-03)

AD/HD モデル動物である自然発症高血圧ラットに本薬 (0.075~0.6 mg/kg) を単回腹腔内投与し、レバー押し課題¹⁾に対する影響を検討した結果、レバーを押した回数 (多動性の指標) 及び 0.67 秒未満の短時間で正解レバーを連続して押した回数 (衝動性の指標) はいずれも抑制され、正解レバーを押した割合 (持続的注意の指標) は増加し、いずれの指標においても改善効果が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 その他の受容体、酵素等に対する作用

各種受容体²⁾、イオンチャネル³⁾トランスポーター⁴⁾及びオキシダーゼ⁵⁾に対する本薬 (0.001~10 μ mol/L) の結合親和性を検討した結果、アドレナリン α_1 、ドパミン D_1 、 D_2 、 D_3 、セロトニン 5-HT、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、イミダゾリン I₁ 受容体、NET、末梢モノアミンオキシダーゼ A 及び DAT に対し 10 μ mol/L で 50%以上の阻害活性を示した。このうち親和性が高かった主なものは、ドパミン D_3 受容体 (K_i 値 1.4 μ mol/L)、5-HT_{1A} 受容体 (K_i 値 1.4 μ mol/L) であった (参考 CTD 4.2.1.1-01)。

3.2.2 セロトニン 5-HT_{2B} 受容体に対する影響

ヒトセロトニン 5-HT_{2B} 受容体を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いた *in vitro* 受容体結合試験において、本薬 (遊離塩基) の IC_{50} (個別値) は 350 及び 2797 nmol/L であった (参考 CTD 4.2.1.2-01、参考 CTD 4.2.1.2-02)。また、ヒトセロトニン 5-HT_{2B} 受容体を発現させた細胞株を用いた *in vitro* 試験⁶⁾において、本薬の pEC_{50} 値は 5.16 (イノシトール 1 リン酸の蓄積) ~7.04 (Extracellular Signal-Regulated Kinase のリン酸化) であった (CTD 4.3-043: Mol Pharmacol 2009; 76: 710-22)。

3.2.3 鎮静に対する影響

自然発症高血圧ラットに本薬 (0.075~0.6 mg/kg) を単回腹腔内投与したとき、0.3 mg/kg 以上の群で鎮静症状が観察された (参考 CTD 4.2.1.1-03)。

3.2.4 痙攣に対する影響 (CTD 4.3-050: Brain Res 1982; 241: 393-97)

ラットに本薬 (0.00001~10 mg/kg) を単回腹腔内投与し、ペンチレンテトラゾール (50 mg/kg) により誘発される痙攣に対する影響を検討した結果、0.0001 mg/kg 以上の群で痙攣誘発が抑制された。

1) 摂水量を制限し、ランブが点灯したレバーを押すと水が得られる学習をさせた。

2) オルファニン受容体、アデノシン受容体 (A_1 、 A_2 、 A_{2A} 、非選択的)、アドレナリン受容体 (α_1 、 α_{1A} 、 α_{1B} 、 β_1 、 β_2 、 β_3)、末梢のベンゾジアゼピン受容体、カンナビノイド受容体 (CB_1 、 CB_2)、ドパミン受容体 (D_1 、 D_2 、 D_3 、 $D_{4.2}$ 、 $D_{4.4}$ 、 D_5)、GABA 受容体 (A (アゴニスト結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位 (α_1 、 α_5 、 α_6))、 B)、グルタミン酸受容体 (AMPA 結合部位、塩化物依存部位、カイニン酸結合部位、MK-801 (NMDA 受容体拮抗薬) 結合部位、NMDA 結合部位、フェンサイクリジン結合部位、グリシン結合部位)、グリシン受容体、ヒスタミン受容体 (H_1 、 H_2 、 H_3)、イミダゾリン受容体 (I_1 、 I_2)、メラトニン受容体、ムスカリン受容体 (M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5)、ニコチン酸受容体、オピオイド受容体 (δ_1 、 δ_2 、 κ 、 μ)、プリン受容体、セロトニン (5-HT、5-HT₁、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT_{5A}、5-HT₆)、シグマ受容体 (1、2)

3) GABA A 受容体の塩素チャネル

4) アデノシントランスポーター、DAT、NET、セロトニントランスポーター、コリントランスポーター、GABA トランスポーター、グルタミン酸トランスポーター

5) モノアミンオキシダーゼ A (中枢部位、末梢部位)、モノアミンオキシダーゼ B (中枢部位、末梢部位)

6) セロトニン 5-HT_{2B} 受容体の刺激により生じることが知られている細胞内へのカルシウム流入、転写活性化、Extracellular Signal-Regulated Kinase のリン酸化、アレスチンの 5-HT_{2B} 受容体への移行及びイノシトール 1 リン酸の蓄積を指標として検討された。

3.2.5 痛覚に対する影響 (CTD 4.3-053: Anesth Analg 1987; 66: 317-24)

ラットに本薬遊離塩基 (3~50 µg) を単回髄腔内投与し、テイルフリック試験⁷⁾を実施した結果、投与 10 分後では 6 µg/kg 以上の群、投与 60 分後では 3 µg/kg 以上の群において鎮痛作用が認められた。

3.2.6 代謝に対する影響

マウスに本薬 (0.125~32 mg/kg) を単回投与したとき、最大 40%の熱産生の抑制 (ED₅₀ 値は 0.8 mg/kg) が認められた (CTD 4.3-082: J Anim Sci 1992; 70: 3429-34)。

3.2.7 免疫学的及び炎症性作用

ラットに本薬 (0.53~1.06 mg/kg) を単回腹腔内投与し、1% carageenan、1%ホルムアルデヒド、0.01% セロトニンクレアチニン硫酸塩又は 10 mg/mL ヒスタミン溶液を前肢の足底面に注入することで惹起される浮腫に対する影響を検討した結果、いずれの薬剤による浮腫も抑制された。また、アドレナリン α₂ 受容体拮抗作用を有するヨヒンビン塩酸塩 (5 mg/kg) により当該抑制作用は阻害された (CTD 4.3-052: Arch Int Pharmacodyn 1986; 279: 324-34)。

ウサギに本薬 (1%溶液 50 µL) を単回点眼し、リポポリサッカライド (0.5 µg/kg) により惹起される房水フレアに対する影響を検討した結果、房水フレアの上昇が 94%抑制された (CTD 4.3-084: Jpn J Ophthalmol 2001; 45: 221-6)。

3.3 安全性薬理試験

本薬又は本薬遊離塩基を用いた安全性薬理試験及び関連する公表文献の概略は表 2 のとおりであった。機構は、本薬の安全性薬理については既にエステル錠 0.5 mg の製造販売承認申請時に一般薬理に関する資料が提出され、評価されていること、及びエステル錠 0.5 mg の臨床使用実績も踏まえると、一定の安全性は担保されていると考えられることから、提出された公表文献については参考として評価した上で、ヒトにおける安全性情報も踏まえて本薬の安全性について議論することが適切と判断した。

7) 熱を感じる程度の光をラットの尾の先端に照射し、尾を動かすまでの時間を測定した。

表 2 本薬又は本薬遊離塩基を用いた安全性薬理試験及び関連する公表文献の概略

項目	動物種又は細胞種	評価項目又は方法	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	幼若 SD ラット (雌雄 1 群各 18 例)	一般状態観察	0.3 ~ 3 mg/kg/日、53 日間	経口	雄 1、2 mg/kg/日、雌 1、3 mg/kg/日：流涎	CTD 4.2.3.5-01
	幼若 SD ラット (雌雄 1 群各 12 例)	一般状態観察	0.3 ~ 3 mg/kg/日、94 日間	経口	1 mg/kg/日以上：活動性低下 3 mg/kg/日：不動立位状態、ふらつき/異常歩行、体表温度低下	CTD 4.2.3.5-02
	SD ラット (雌雄 1 群各 12 例)	一般状態観察	0.3 ~ 30 mg/kg/日、5 週間 (6 日間/週)	経口	雄 10 mg/kg/日以上、雌 3 mg/kg/日以上：自発運動減少、立毛、流涎	基礎と臨床 1980; 14: 4511-29 (CTD 4.3-105)
	SD ラット (雌雄 1 群各 20 例)	一般状態観察	0.1 ~ 10 mg/kg/日、13 又は 26 週間 (6 日間/週)	経口	3 mg/kg/日：軽度の立毛、自発運動減少、軽度の鎮静	基礎と臨床 1980; 14: 4531-50 (CTD 4.3-106)
心血管系	HEK293 細胞 (1 群 5 標本)	hERG チャネル電流	1 µg/mL	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ ≥ 1 µg/mL	CTD 4.2.1.3-01
	ビーグル犬 (雄 1 群各 4 例)	血圧、心拍数、心電図	0.5、1.5、5.0 ^{a)} mg/kg	経口	0.5 及び 1.5 mg/kg：心拍数の減少、QT _c 間隔の短縮	CTD 4.2.1.3-02 CTD 4.2.1.3-03
呼吸系	野生型又はアドレナリン α _{2A} 受容体変異幼若 C57BL/6 マウス (1 群各 22~24 例)	呼吸数	0.579 ± 0.089 mg/kg ^{b)}	腹腔内	野生型：呼吸数の抑制 変異動物：変化なし	Frontiers in Modeling and Control of Breathing. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. 201-8 (CTD 4.3-089)
	ヤギ (1 群各 6 例)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	0.02 mg/kg/回 ^{b)} (累積 0.14 ~ 0.18 mg/kg)	静脈内	すべての投与量：1 回換気量の減少 0.06 mg/kg 以上：呼吸数の増加	Res Physiol 2001; 125: 169-79 (CTD 4.3-132)
腎臓	SD ラット (雄 1 群 8 例)	尿量	0.06 ~ 1.92 mg/kg ^{b)}	皮下	すべての投与量：尿量増加	Life Sci 1993; 53: 251-9 (CTD 4.3-092)
消化器系	ラット摘出回腸 (5 標本)	電気刺激による収縮作用	0.003 ~ 3 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ = 0.089 µmol/L	Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1997; 356: 248-56 (CTD 4.3-096)
	Wistar ラット (雌雄 1 群)	胃酸分泌	0.106 mg/kg ^{b)}	静脈内	胃酸分泌量は、投与後 50 分までは増加したものの、投与後 50 分以降は投与前より減少し、3 時間まで胃酸分泌の抑制が持続した (3 時間以降は測定していないため持続時間は不明)。	Arch Int Pharmacodyn 1985; 275: 123-38 (CTD 4.3-098)

a) 2 例に投与したが、重度の副作用 (嘔吐、運動失調、立毛、末梢循環不全) が生じたため、心血管系の評価において意義のある結果は得られなかった。

b) 本薬遊離塩基としての投与量

3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (参考 CTD 4.2.1.4-01)

ラットに本薬単独 (0.25 又は 0.5 mg/kg)、*d*-アンフェタミン単独 (0.65 又は 1.3 mg/kg) 又は両薬剤併用 (本薬/*d*-アンフェタミン：0.125/0.325 又は 0.25/0.65 mg/kg) を単回腹腔内投与し、多動性⁸⁾、注意欠如⁹⁾及び衝動性¹⁰⁾に対する影響について検討した。その結果、本薬単独投与群では多動性及び衝動性の減少、注意欠如の改善、*d*-アンフェタミン単独投与群では多動性及び衝動性の減少、両薬剤併用群では多動性及び衝動性の減少が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、AD/HD の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について既存の AD/HD 治療薬との相違を含めて説明するよう申請者に求めた。

8) ランプが点灯したレバーを押すと報酬が与えられる学習をした後、18 分間で正しくレバーを押す回数が測定された。

9) 1 秒ごとに録画し、映像から運動量が算出された。

10) 1 秒ごとに録画し、映像から運動の規則性が判定された。

申請者は、AD/HD の病因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ものの、ラット及びサルでは脳全体又は前頭前皮質におけるカテコールアミンの枯渇により AD/HD 患者で認められる注意欠如が引き起こされる (Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 448-55)、アドレナリン α_2 受容体拮抗薬であるヨヒンビンを経口投与することにより多動性等の AD/HD 特有の症状が認められる (Biol Psychiatry 2005; 57: 192-5) 等の報告から、前頭前皮質におけるノルアドレナリン作動性神経伝達の調節不全が AD/HD の病態に関連する可能性があると考えられていること (Biol Psychiatry 2011; 69: e89-99、Biol Psychiatry 1999; 46: 1234-42) を説明した。また申請者は、ラット及びアカゲザルにおいて、前頭前皮質等におけるカテコールアミンの枯渇により注意障害等が引き起こされ、当該症状はアドレナリン α_{2A} 受容体作動薬の投与により改善することが報告されていること (Psychiatry 1996; 53: 448-55)、アドレナリン α_{2A} 受容体は様々な組織に発現するものの、主に中枢神経系に発現すること、ラットにおいて脳内では特に青斑核に多いが、脳幹、大脳皮質、視床下部、海馬、扁桃体等にも発現すること及び鎮静、鎮痛、麻酔作用、痙攣、AD/HD 症状等に関与することが報告されていること (Neurochem Int 2009; 55: 447-53) を説明した。なお申請者は、MPH は主に DAT を、アトモキセチン塩酸塩は主に NET 及び SERT をそれぞれ阻害し (Neuropsychopharmacology 2002; 27: 699-711、ストラテラカプセル 5 mg 他 インタビューフォーム)、前頭前皮質でのノルアドレナリン及びドパミン濃度を増加させることにより、AD/HD 患者で認められる多動・衝動性、注意欠如等の症状を改善すると考えられていることを説明した。

その上で申請者は、以下の知見から、本薬は主に中枢神経系に発現するアドレナリン α_{2A} 受容体に作用し、前頭前皮質のノルアドレナリンシグナルを増強することにより、多動性、衝動性及び注意欠如等の AD/HD 症状を改善すると考えることを説明した。

- 本薬のアドレナリン α_{2A} 受容体に対する K_i 値は 13.3 ± 0.9 nmol/L であり、本薬はアドレナリン α_{2B} 及び α_{2C} 受容体と比較してアドレナリン α_{2A} 受容体に 15~20 倍の選択性を示すこと (参考 CTD 4.2.1.1-01)、DAT、NET、SERT 等のトランスポーター及びその他の受容体等への本薬の結合親和性は低いこと (参考 CTD 4.2.1.1-01)、並びに本薬の臨床曝露量 (C_{max} : 12.9 ng/mL¹¹) を踏まえると、本薬はアドレナリン α_{2A} 受容体への作用を介して有効性を示すと考えられる。
- AD/HD のモデル動物である自然発症高血圧ラットにおいて、多動性及び衝動性の抑制と、注意欠如の改善が認められた (参考 CTD 4.2.1.1-03)。本薬は降圧作用を有するものの、自然発症高血圧ラットでは高血圧 (10~12 週齢) に先んじて多動症状 (3~4 週齢) が認められること (Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 1995; 88: 1193-6)、自然発症高血圧ラットにヒドララジン (10 mg/kg/日、10 日間) を経口投与したとき、本薬と同程度 (本薬: 23% (日本薬理学会誌 1981; 77: 295-312)、ヒドララジン: 30%) の血圧低下が認められた一方で、本薬で認められた自発運動量への影響は認められなかったことから、本薬は降圧作用とは独立して、アドレナリン α_{2A} 受容体への作用により有効性を示すと考えられる。
- 本薬の作用機序としては、後シナプスに存在するアドレナリン α_{2A} 受容体に結合することで、ノルアドレナリンシグナルを増強することを想定している。なお、本薬投与時には MPH (J Neurosci 1991; 11: 1907-17) と同様に前頭葉の局所脳血流量を増加させること (Neuropsychopharmacology 2000; 23: 263-75) から、脳血流への影響が関連している可能性も考えられる。

機構は、AD/HD の発症機序は現時点で必ずしも明確になっていないと考えるものの、これまでに得られた知見から本薬の作用機序について適切に考察されているものとする。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の安全性薬理試験成績及び作用機序を踏まえて、ヒトにおいて安全性上の問題を生じる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬が結合するアドレナリン α_{2A} 受容体は中枢神経系だけでなく、心臓・血管、腎臓、消化管、膵臓等全身の多くの組織・器官に発現しており (α_2 -adrenoreceptors: Structure and ligand binding properties at the molecular level. Turun Yliopisto Univ Turku 2011、Neurochem Int 2009; 55: 447-53)、安全性薬理に関する試験成績及び公表文献においても中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎臓、消化器系への影響が認められたことを説明した。また申請者は、本薬はセロトニン 5-HT_{2B} 受容体に対する拮抗作用を有しており、当該作用に関連して、ラットに本薬 (3~10 mg/kg/日) を 1 日 1 回 94 日間混餌投与し、投与 94 日後に剖検して心弁膜に対する影響を検討した試験において、正常変動範囲内ではあるものの、3 mg/kg/日の 1 例で軽度の心弁膜肥厚が認められたこと (CTD 4.2.3.2-01) を説明した。さらに申請者は、心血管系への影響 (心拍数の減少) が認められた投与 2 時間後 (t_{max} と推定される) の血清中グアンファシン濃度 (36.1 ng/mL) に対する安全域¹¹⁾は 2.8 倍であったこと、中枢神経系への影響が認められた C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹²⁾に対する安全域はそれぞれ 0.14~3.62 倍及び 0.11~0.62 倍であったことを説明した上で、中枢神経系、心血管系、消化器系及び脾臓・耐糖能への影響については 7.R.4.2、7.R.4.1、7.R.4.3、7.R.4.4 項のとおりであり、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において認められた安全性プロファイルを踏まえ、中枢神経系、心血管系への影響については添付文書で適切に注意喚起を行うこと (7.R.4.2、6.R.3、7.R.4.1 参照) を説明した。

また申請者は、呼吸系、腎臓及び心弁膜への影響について、いずれも曝露量は測定されておらず、曝露量を推定可能な公表文献等も見当たらなかったことから、安全域を算出できないことを説明した上で、臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報を踏まえ、ヒトでの安全性について以下のように説明した。

- 呼吸系への影響について、呼吸器系有害事象¹³⁾の発現割合は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験) のプラセボ群で 6.0% (4/67 例)、本剤 0.04 mg/kg/日群で 4.5% (3/66 例)、本剤 0.08 mg/kg/日群で 7.7% (5/65 例)、本剤 0.12 mg/kg/日群で 9.1% (6/66 例)、国内継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験) で 16.2% (36/222 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群において発現割合が大きく増加する傾向は認められず、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾及び海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾においても、プラセボ群 (SPD503-301 試験及び SPD503-304 試験: 10.7% (16/149 例)、SPD503-312 試験: 8.4% (13/155 例)) と比較して本剤群 (SPD503-301 試験及び SPD503-304 試験: 9.4~13.7% (12/128~7/51 例)、SPD503-312 試験: 8.3% (13/157 例)) で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾において報告された呼吸器系有害事象は 125 件 (12.4 件/10 万人年、うち重篤 14 件) であり、主な事象は鼻

11) 小児 AD/HD 患者における PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01: S-877503-CB-008-N 解析) で得られたパラメータを用い、A3122 試験 (CTD 5.3.5.1-01) で日本人小児 AD/HD 患者に本剤 0.12 mg/kg/日を 7 週間投与したときの薬物動態パラメータを推定し、得られた推定最大 C_{max} (12.9 ng/mL) 及び推定最大 AUC (272.6 ng·h/mL) を比較に用いた。

12) OFA ラットに本薬を 2 週間混餌投与 (平均投与量は雄: 3.39 mg/kg/日、雌: 1.34 mg/kg/日) したときの C_{max} (雄: 1.99 ng/mL、雌: 2.36 ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (雄: 33.9 ng·h/mL、雌: 23.6 ng·h/mL) (CTD 4.2.2.7-02) 並びに OF-1 マウスに本薬を 2 週間混餌投与 (平均投与量は雄: 0.44 mg/kg/日、雌: 0.63 mg/kg/日) したときの C_{max} (雄: 4.68 ng/mL、雌: 4.76 ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (雄: 73.5 ng·h/mL、雌: 72.7 ng·h/mL) (CTD 4.2.2.7-01) から推定

13) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

14) CTD 5.3.5.1-03: SPD503-301 試験、CTD 5.3.5.1-04: SPD503-304 試験、最大 4 mg/日まで経口投与

15) CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験、最大 7 mg/日まで経口投与

16) 集計期間 2009 年 9 月 2 日~2016 年 3 月 17 日、総曝露量 1,008,411 人年

出血 28 件、呼吸困難 27 件、咳嗽 12 件であった。本剤による呼吸器系への明確な影響は認められていないことを踏まえると、現時点で添付文書における特段の注意喚起は不要と考える。

- 腎臓への影響について、本剤の国内外臨床試験¹⁷⁾における電解質代謝に関連する有害事象¹⁸⁾の発現割合は、A3131 試験で脱水が 0.9% (2/222 例、うち重篤 1 例)、SPD503-312 試験の本剤群、SPD503-303 試験、SPD503-305 試験及び SPD503-318 試験の統合解析で脱水が 0.5% (4/870 例、いずれも非重篤)、血中鉄減少が 0.1% (1/870 例、いずれも非重篤) であり、いずれも軽度又は中等度の事象であった。なお、A3131 試験で重篤な脱水を発現した 1 例は急性胃腸炎に伴う嘔吐による脱水と考えられ、本剤との因果関係は否定されている。さらに、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾における電解質代謝に関連する有害事象の報告件数は 30 件 (2.97 件/10 万人年、うち重篤 8 件)、主な事象は脱水 20 件、水分摂取量減少 3 件であり、脱水のうち因果関係が否定されていない事象は 17 件であった。また、低ナトリウム血症及び SIADH に関連する有害事象¹⁹⁾については、国内外臨床試験¹⁷⁾では認められず、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾では脳浮腫が 2 件 (0.2 件/10 万人年、うち重篤 2 件) 報告された。以上より、腎臓への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。
- 心弁膜への影響について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験) 及び海外第Ⅲ相試験¹⁵⁾では心弁膜症関連の有害事象²⁰⁾は認められなかった。海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾において報告された心弁膜症関連の有害事象は 2 件 (0.2 件/10 万人年、すべて重篤) であり、認められた事象は心臓弁膜疾患及び僧帽弁疾患各 1 件であった。本剤による心弁膜への明確な影響は認められていないことを踏まえると、現時点で添付文書における特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以上について了承し、本剤投与時にヒトにおいて中枢神経系及び心血管系への影響が認められたことを踏まえ、添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。また機構は、腎臓関連の有害事象及び脱水の発現状況、心弁膜症については、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る。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬物動態に関する資料として、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄に関する試験成績及び公表文献が提出された。なお、授乳ラットにおける乳汁移行性、*in vitro* 血漿タンパク結合率及びラットにおける排泄に関する検討についてはエスタリック錠 0.5 mg の製造販売承認申請及び再審査申請時において評価されている (CTD 4.3-001: エスタリック錠 0.5 mg)。

¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター (定量下限: バックグラウンド値の 2 倍)、放射能検出器を接続した HPLC (定量下限: バックグラウンド値の 2 倍) 又は LC-MS/MS (定量下限: 0.5 ng/mL) を用いて測定された。非標識体を用いた試験における血漿中グアンファシン濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 0.5 ng/mL) を用いて測定された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はグアンファシンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

17) CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験、CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験、CTD 5.3.5.1-03: SPD503-301 試験、CTD 5.3.5.1-04: SPD503-304 試験、CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験、参考 CTD 5.3.5.2-03: SPD503-3003 試験、参考 CTD 5.3.5.2-04: SPD503-305 試験、参考 CTD 5.3.5.2-05: SPD503-318 試験

18) MedDRA HLGT 「水分、電解質および無機質検査」、 「電解質および水分バランス異常」に含まれる事象

19) MedDRA SMQ 「低ナトリウム血症/SIADH (広義)」及び PT で低ナトリウム血性痙攣に該当する事象

20) MedDRA HLGT 「心臓弁膜障害」に含まれる事象

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄性ラット（1例/時点）に ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中及び血漿中放射能の $C_{\max}$ （血液/血漿、以下同様）は 187/331 ng eq./g、 $t_{\max}$ は 0.5/0.5 時間、 $t_{1/2}$ は 25.1/19.0 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 1480/2230 ng eq.·h/g であった（CTD 4.2.2.2-01）。

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雄性イヌ（2例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中及び血漿中放射能の $C_{\max}$ （血液/血漿（個別値）、以下同様）は 290, 487/461, 946 ng eq./g、 $t_{\max}$ は 1.0, 3.0/1.0, 1.0 時間、 $t_{1/2}$ は 32.7, 39.1/33.5, 45.9 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 2670, 3500/3420, 4740 ng eq.·h/g であった（CTD 4.2.2.2-02）。

4.1.1.3 サル単回投与試験

雄性サル（2例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中及び血漿中放射能の $C_{\max}$ （血液/血漿（個別値）、以下同様）は 784, 830/1390, 1410 ng eq./g、 $t_{\max}$ は 2.0, 2.0/2.0, 2.0 時間、 $t_{1/2}$ は 15.8, 34.0/15.1, 33.6 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 5430, 9430/8460, 14800 ng eq.·h/g であった（CTD 4.2.2.2-03）。

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 マウス反復投与試験

雌雄マウス（3例/時点）に本薬 1 若しくは 3 mg/kg/日を 2 週間（3 mg/kg/日群の雄のみ 10 日間）、又は 10 mg/kg/日を 1 日間混餌投与したとき、投与量及び血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。投与 1 日目における血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は雌雄ともに投与量比を下回って増加した。また、投与 10 又は 14 日目における血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、投与 1 日目の約 2 倍に増加した（CTD 4.2.2.7-01）。

表 3 雌雄マウスに本薬を反復混餌投与したときの投与量及び血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ

投与量	性	評価時期	実投与量 (mg/kg) ^{a)}	$C_{\max}$ (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)
1 mg/kg/日	雄	1 日目	0.44	4.68	73.5
		14 日目	0.72	8.28	148
	雌	1 日目	0.63	4.76	72.7
		14 日目	0.98	8.90	135
3 mg/kg/日	雄	1 日目	1.15	11.9	183
		10 日目	2.21	17.0	305
	雌	1 日目	2.15	8.82	137
		14 日目	3.09	21.8	435
10 mg/kg/日	雄	1 日目	8.37	11.5	182
	雌	1 日目	18.84	15.9	216

平均値

a) 摂餌量に基づき算出

4.1.2.2 ラット反復投与試験

雌雄ラット（3例/群）に本薬 0.5、1.5 又は 5 mg/kg/日を 2 週間混餌投与²¹⁾したとき、0.5 mg/kg/日群の雌雄及び 1.5 mg/kg/日群の雄では血漿中グアンファシン濃度がほとんどの測定時点で定量下限未満であった。1.5 mg/kg/日群の雌において、投与 1 及び 14 日目における血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ はそれぞれ 1.38（1例）及び 2.36 ± 2.49 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ 16.0（1例）及び 15.5/31.7（2例）ng·h/mL、5 mg/kg/日群では $C_{\max}$ （雄/雌、以下同様）はそれぞれ $1.52 \pm 0.35/2.09 \pm 0.43$ 、 $1.99 \pm 0.30/5.47 \pm 0.84$ ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ $15.2 \pm 4.1/23.0 \pm 7.5$ 、33.9（1例）/ 75.2 ± 26.8 ng·h/mL であった。投与 14 日目におけ

21) 摂餌量に基づき算出された投与 1 日目の実投与量（雄/雌）は 0.5、1.5 又は 5 mg/kg/日群でそれぞれ 0.38/0.48、1.14/1.07、2.54/3.14 mg/kg/日、投与 1～14 日目ではそれぞれ 0.38/0.48、1.11/1.34、3.39/4.03 mg/kg/日であった。

る血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は、投与 1 日目と比較して増加する傾向が認められ、雌においてより顕著であった（CTD 4.2.2.7-02）。

雌雄幼若ラット（7 日齢、3 例/時点/群）に本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 7 及び 90 日目における血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は用量比を上回って増加した。また、投与 90 日目における血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は、投与 7 日目と比較して減少する傾向が認められた。この理由について、7 日齢のラットでは代謝酵素の発現量が 90 日齢のラットと比較して低いことが影響した可能性があるとして申請者は考察している（CTD 4.2.3.5-02）。

表 4 雌雄幼若ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ

投与量	性	評価時期	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
0.3 mg/kg/日	雄	7 日目	3.48	1.0	- ^{b)}	- ^{b)}
		90 日目	1.41	1.0	4.2	5.24
	雌	7 日目	3.19	1.0	- ^{b)}	- ^{b)}
		90 日目	1.86	1.0	- ^{b)}	- ^{b)}
1 mg/kg/日	雄	7 日目	21.2	1.0	- ^{b)}	- ^{b)}
		90 日目	6.90	1.0	6.7	21.3
	雌	7 日目	15.3	1.0	- ^{b)}	- ^{b)}
		90 日目	5.71	1.0	7.1	29.1
3 mg/kg/日	雄	7 日目	64.8	1.0	2.5	287
		90 日目	30.8	1.0	5.7	94.3
	雌	7 日目	107	1.0	2.6	380
		90 日目	46.7	1.0	4.4	168

平均値

a) 中央値、b) 算出せず

幼若ラット（7 日齢、3 例/時点/群）に本薬 1 mg/kg/日若しくは MPH 50 mg/kg/日をそれぞれ単独又は併用して 1 日 1 回 53 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目及び 47 日目における血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12h} は本薬単独投与時と比較して MPH 併用投与時に増加する傾向が認められた。この理由について、ラットでは本薬及び MPH の代謝にはともに酸化的代謝が関与すること（リタリン錠 10 mg 他 インタビューフォーム）から、MPH との併用により代謝に関する相互作用が生じた可能性があるとして申請者は考察している。また、投与 47 日目における血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12h} は、投与 7 日目と比較して減少する傾向が認められた。血漿中メチルフェニデートの薬物動態に本薬の併用による影響は認められなかった（CTD 4.2.3.5-03）。

表 5 雌雄幼若ラットに本薬を単独又は MPH と併用して反復経口投与したときの血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ

	性	評価時期	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)
MPH 併用なし	雄	7 日目	16.0	1.0	- ^{b)}	68.9
		47 日目	2.20	1.0	- ^{b)}	9.35
	雌	7 日目	17.7	1.0	2.6	73.5
		47 日目	5.15	1.0	- ^{b)}	16.2
MPH 併用あり	雄	7 日目	31.2	3.0	- ^{b)}	266
		47 日目	9.10	3.0	- ^{b)}	39.7
	雌	7 日目	35.4	1.0	- ^{b)}	235.0
		47 日目	16.5	3.0	1.6	70.5

平均値

a) 中央値、b) 算出せず

4.1.2.3 イヌ反復投与試験

雌雄イヌ（3 例/群）に本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したとき、血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、血漿中グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} は投与 2 週目において投与 1 日目と比較して増加する傾向が認められた。この理由について、高濃度のグアンフ

アシンに曝露されたことにより代謝の飽和が生じた可能性がある」と申請者は考察している（CTD 4.2.2.7-03）。

表 6 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ

投与量	性	評価時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)
0.3 mg/kg/日	雄	1 日目	7.74 ± 3.34	2.0	1.20 ± 0.07	26.8 ± 18.4
		2 週目	6.01 ± 2.78	2.0	0.99 ± 0.15	20.9 ± 12.1
	雌	1 日目	9.58 ± 5.52	1.0	0.88 ± 0.10	22.4 ± 9.5
		2 週目	11.0 ± 5.9	2.0	1.25 ± 0.48	45.8 ± 28.4
1 mg/kg/日	雄	1 日目	17.5 ± 6.0	1.0	2.54 ± 1.08	63.4 ± 4.8
		2 週目	25.8 ± 13.5	1.0	1.75 ± 0.44	113 ± 45
	雌	1 日目	19.9 ± 12.4	1.0	3.54 ± 2.16	85.3 ± 26.4
		2 週目	25.3 ± 12.5	2.0	2.52 ± 1.60	117 ± 52
3 mg/kg/日	雄	1 日目	29.7 ± 10.4	2.0	2.90 ± 0.44	314 ± 128
		2 週目	368 ± 359	2.0	2.23 ± 0.12	1411 ± 911
	雌	1 日目	31.7 ± 6.0	10.0	2.58 ± 0.43	360 ± 129
		2 週目	47.0 ± 10.9	5.0	3.17 ± 0.39	392 ± 144

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

4.2 分布

4.2.1 組織内分布（CTD 4.3-099: Ōyō Yakuri 1980; 20: 741-4）

雄性白色ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）2 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 1 週間若しくは 2 週間反復経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与 2 時間後に最高値に達し、腎臓及び肝臓で高値を示した。投与 48 時間後までに放射能が著しく残留する組織は認められなかった。反復投与によって組織中放射能濃度の増加が認められたものの、投与 1 週間後と 2 週間後の間に大きな差異は認められなかった。

4.2.2 胎盤通過性（CTD 4.3-102: Ōyō Yakuri 1980; 20: 753-5）

妊娠 17 日目のラットに絶食下で ¹⁴C 標識体（本薬）2 mg/kg を単回経口投与したとき、胎盤及び胎児を含む組織中放射能濃度は投与 0.5～1 時間後に最高値に達し、母体の組織中放射能と同様の消失を示した。母体の血液中放射能濃度に対する胎児の放射能濃度の比は 0.09～0.18 であった。

4.3 代謝

ラット、イヌ及びサルに ¹⁴C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、ラットでは尿中にモノヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体、グアンファシンの N-アセチルシステイン抱合体並びに 3-ヒドロキシグアンファシンを含む 6 種類の代謝物及びグアンファシンが投与量の 1.8～5.3%、糞中にジヒドロキシグアンファシン及び 3-ヒドロキシグアンファシンを含む 3 種類の代謝物及びグアンファシンが投与量の 1.8～6.4%認められた。イヌでは、尿中にジヒドロキシグアンファシン及びグアンファシンが投与量の 17.0～31.9%認められたが、糞中にはグアンファシン及びその代謝物はほとんど認められなかった。サルでは、投与 0.5～8 時間後の血漿中にモノヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体が血漿中放射能の 64～70%認められた。尿中にヒドロキシグアンファシン及びそのグルクロン酸抱合体、3-ヒドロキシグアンファシン、ジヒドロキシグアンファシン及びそのグルクロン酸抱合体、グアンファシンのベンジル位環化体並びにグアンファシンが投与量の 2.9～13.2%認められたが、糞中にはグアンファシン及びその代謝物はほとんど認められなかった（CTD 4.2.2.2-01、CTD 4.2.2.2-02、CTD 4.2.2.2-03）。

妊娠 17 日目のラットに ^{14}C 標識体（本薬）2 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児中には本薬の代謝物として 4-ヒドロキシグアンファシン及びそのグルクロン酸抱合体並びに 3-ヒドロキシグアンファシンが認められた（CTD 4.3-102: Ôyô Yakuri 1980; 20: 753-5）。

なお、ヒトで認められた代謝物は一部のグルクロン酸抱合体を除き、他のいずれかの動物種において認められた。

4.4 排泄

雄性ラット（2 例）に ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能は投与 72 時間後までに尿中に 39.3 及び 33.8%、糞中に 55.2 及び 57.0%排泄された（CTD 4.2.2.2-01）。

雄性イヌ（2 例）に ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能は投与 72 時間後までに尿中に 81.7 及び 72.6%、糞中に 1.7 及び 4.9%排泄された（CTD 4.2.2.2-02）。

雄性サル（2 例）に ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能は投与 72 時間後までに尿中に 61.1 及び 61.0%、糞中に 5.4 及び 7.3%排泄された（CTD 4.2.2.2-03）。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布及びヒトにおける安全性について

機構は、白色ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を投与したとき、腎臓及び肝臓で高い放射能濃度を示したこと（CTD 4.3-099: Ôyô Yakuri 1980; 20: 741-4）を踏まえ、非臨床試験及び臨床試験における腎臓及び肝臓に対する影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、白色ラットにおける本薬の組織分布について、腎臓及び肝臓では投与 2 時間後に血液中の 12.7 及び 12.0 倍の放射能が認められたものの、投与 24 時間後までに組織中放射能の約 90%が消失したこと、腎臓及び肝臓において反復投与による蓄積は認められなかったこと（CTD 4.3-099: Ôyô Yakuri 1980; 20: 741-4）から、安全性上の懸念は大きくないと考えることを説明した。その上で申請者は、非臨床安全性試験について、腎臓では、ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したとき、10 mg/kg/日群で腎皮質の凝固壊死、尿細管拡張、尿細管上皮再生及び間質への小円形細胞集簇が認められたこと（CTD 4.3-106: 基礎と臨床 1980; 14: 4531-50）を説明した。また申請者は、肝臓では、ラットを用いた 4 週間反復混餌投与毒性試験（CTD 4.2.3.7-03）において 10 mg/kg/日群で血中 AST の高値が認められ、ラットに本薬を 5 週間反復経口投与したとき、30 mg/kg/日群で肝細胞の巣状壊死が認められたこと（CTD 4.3-105: 基礎と臨床 1980; 14: 4511-29）、イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.2.7-03）において 1 mg/kg/日以上群で血中 ALT の高値、3 mg/kg/日群で肝臓類洞に炎症性細胞浸潤が認められたことを説明した。

次に申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び国内継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）において認められた腎臓関連の有害事象²²⁾及び肝臓関連の有害事象²³⁾の発現状況は表 7 のとおりであり、本剤群では尿量増加に起因すると考えられる遺尿が多く認められたこと、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を説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾における腎臓関連の有害事象及び肝臓関連の有害事象の報告率は 10 万人年あたり 8.8 件及び 1.1 件とわずかであったことを説明し、腎臓及び肝臓における安全性について現時点で特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

22) MedDRA SOC「腎および尿路障害」、HLGT「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

23) MedDRA SOC「肝胆道系障害」、HLGT「肝機能検査」に含まれる事象

表 7 国内臨床試験における腎臓関連の有害事象及び肝臓関連の有害事象の発現状況

	A3122 試験				A3131 試験
	プラセボ	本剤			本剤 0.04～0.08 mg/kg/日
		0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	
評価例数	67	66	65	66	222
腎臓関連の有害事象	1 (1.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	5 (7.6)	14 (6.3)
遺尿	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	9 (4.1)
頻尿	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (0.5)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.5)
尿中血陽性	0	0	1 (1.5)	0	2 (0.9)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.5)
肝臓関連の有害事象	0	1 (1.5)	0	0	3 (1.4)
γ-GTP 増加	0	1 (1.5)	0	0	2 (0.9)
ALT 増加	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
AST 増加	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（発現割合（％））

機構は、本薬では有色動物における組織分布について検討されていないことを踏まえ、本薬のメラニン含有組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬を有色動物に投与したときの安全性について、エスタリック錠 0.5 mg の承認申請時に実施したイヌを用いた 52 週間反復投与毒性試験を実施しており、本薬 0.3～3 mg/kg 投与時に皮膚や眼球に病理変化は認められなかったこと（CTD 4.3-001: エスタリック錠 0.5 mg ██████████）を説明した上で、本薬のプロドラッグ（¹⁴C 標識体）を有色ラットに投与したとき、ブドウ膜及び網膜では消失が緩徐であったものの、有色皮膚への蓄積性は認められなかったことから、本薬がメラニン親和性を有する可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、本薬が累積する可能性のある眼関連の有害事象²⁴⁾の発現割合は A3122 試験のプラセボ群で 0%（0/67 例）、本剤 0.04 mg/kg/日群で 1.5%（1/66 例）、0.08 mg/kg/日群で 3.1%（2/65 例）、0.12 mg/kg/日群で 0%（0/66 例）、A3131 試験で 5.9%（13/222 例）であり、いずれも軽度の事象であ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¹⁶⁾における眼関連の有害事象の報告率は 10 万人年あたり 9.6 件とわずかであり、白人と白人以外の人種において報告率及び重篤化する割合が高くなる傾向は認められていないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、眼における安全性について、現時点で特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、提示された非臨床及び臨床試験成績を踏まえると、本薬が高濃度に分布する腎臓及び肝臓並びに累積する可能性がある眼における安全性が臨床大きな問題となる可能性は低いと考えるが、腎臓、肝臓及び眼における安全性については、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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性については、エスタリック錠 0.5 mg の製造販売承認申請及び再審査申請時に評価されており（CTD 4.3-001: エスタリック錠 0.5 mg ██████████）、21 年に及ぶ臨床使用実績もあることから、本薬の一般的な毒性については既に評価が終了しているものと申請者は判断している。本申請は小児患者を対象とした承認申請であることから、小児に対する本薬の安全性評価及び本剤に含まれる不純物の

24) MedDRA SOC「眼障害」に含まれる事象

安全性評価を補完することを目的として、幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験及び不純物に関する試験の成績が提出された。

5.1 幼若動物を用いた試験

5.1.1 幼若ラットを用いた 53 日間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5-01)

生後 7 日齢の幼若ラット (SD、雌雄各 18 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.3、1、2 (雄のみ) 又は 3 (雌のみ) mg/kg/日が生後 7～59 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、1 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で流涎及び自発運動の亢進、2 mg/kg/日群 (雄のみ) 及び 3 mg/kg/日群 (雌のみ) で体重増加量の低値、亀頭包皮分離及び腔開口の遅延が認められた。血液検査では、3 mg/kg/日群 (雌のみ) で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値が認められた。病理組織学的検査では、3 mg/kg/日群 (雌のみ) で軽度の肺炎が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 1 mg/kg/日と判断している。

5.1.2 幼若ラットを用いた 94 日間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5-02)

生後 7 日齢の幼若ラット (SD、雌雄各 12～18 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.3、1 又は 3 mg/kg/日が生後 7～100 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、1 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量及び体重増加量の低値が認められた。病理組織学的検査では、1 mg/kg/日以上以上の群で脾臓に外分泌腺細胞の変性/線維化の増加傾向が認められた。4 週間の休薬後には、本薬投与に起因する所見は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を 0.3 mg/kg/日と判断している。無毒性量における曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床最高用量における曝露量 (AUC_{0-24h}: 272.6 ng·h/mL)¹⁾と比較して、0.02 倍であった。

5.1.3 幼若ラットを用いたメチルフェニデートとの併用による 53 日間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5-03)

生後 7 日齢の幼若ラット (SD、雌雄各 32 例/群) に本薬及びメチルフェニデート 0/0 (溶媒 (本薬/メチルフェニデートの用量; 以下同様))、1/0、0.3/16、1/50 又は 0/50 mg/kg/日が生後 7～59 日まで 1 日 1 回反復経口投与され、一部の動物 (雌雄各 20 例/群) は休薬期間中に生殖能検査が実施された。本薬及びメチルフェニデートの投与に起因する死亡は認められなかった。本薬単独群 (1/0 mg/kg/日群) において、一般状態観察では体重増加量の低値及び腔開口の遅延傾向が認められた。生後に発達する器官・機能メチルフェニデート単独群 (0/50 mg/kg/日群) と比較して、本薬/メチルフェニデート高用量併用群 (1/50 mg/kg/日群) では、血液検査で白血球数の高値及び血中クレアチニンの低値等が認められた。42 日間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上より申請者は、本薬及びメチルフェニデートの併用投与による無毒性量を 1/50 mg/kg/日と判断している。

5.2 その他の試験

5.2.1 不純物の毒性試験

原薬及び製剤に混在する可能性がある不純物 (不純物A*、不純物B* 及び不純物C*) について、本薬に各不純物を 0.5%添加したロットを用いた遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験が実施された。

5.2.1.1 遺伝毒性試験

本薬及び不純物添加ロットを用いて、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.7-01) 及びヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.7-02) が実施され、いずれの試験結果も陰性であった。

5.2.1.2 ラットを用いた4週間反復混餌投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7-03)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 若しくは 10 mg/kg/日、又は不純物添加ロット 10 mg/kg/日が 4 週間混餌投与された。本薬及び不純物の投与に起因する死亡は認められなかった。本薬群及び不純物添加ロット群での一般状態観察では、体重増加量の低値、血液検査では、網状赤血球数、血小板数及び白血球数の高値、血中 AST 及び血中尿素窒素の高値が認められた。剖検では、副腎重量及び精囊重量の低値、病理組織学的検査では、心臓に炎症性細胞浸潤、耳下腺に腺房細胞の肥大、顎下腺に腺房細胞の肥大及び萎縮が認められた。いずれの所見も本薬群及び不純物添加ロット群との間で毒性学的意義のある差異は認められなかった。2 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 非臨床安全性試験データパッケージについて

機構は、本剤とエスタリック錠 0.5 mg では臨床での用法・用量が異なるが、エスタリック錠 0.5 mg で実施された毒性試験 (反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験) の試験成績を踏まえて、本剤の非臨床安全性を評価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、エスタリック錠 0.5 mg の製造販売承認申請のために実施された反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は、本剤の臨床投与経路及び臨床使用期間におけるヒトでの安全性を担保可能な試験条件で実施されており、各毒性試験の最高用量は試験動物の最大耐量に基づいて設定されていること (CTD 4.3-001) を説明した。その上で申請者は、本剤の一般毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、エスタリック錠 0.5 mg で実施された当該試験成績に基づいた安全性評価が可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、エスタリック錠 0.5 mg では本薬の生殖発生毒性としてマウスを用いた器官形成期投与試験で奇形 (外脳症及び二分脊椎症) が認められたため、エスタリック錠 0.5 mg の添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌に設定していたこと、本申請では当該奇形が胎児に対する直接的な影響である可能性を否定することはできないことから、本剤の添付文書においても同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌に設定することが適切と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象とした BE 試験 (CTD 5.3.1.2-01: A3113 試験)、参考資料として、外国人健康成人を対象とした BE 及び食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.1.1-01: SPD503-104 試験) の成績が提出された。血漿中グアンファシン濃度は LC-MS/MS (定量下限: 0.05 ng/mL)、尿中グアンファシン濃度は LC-MS/MS (定量下限: 1 ng/mL) を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の投与量はグアンファシンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

なお、本剤の主な臨床試験では申請製剤である本剤 1 mg 錠及び 3 mg 錠並びに臨床試験用製剤である本剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠が使用されており、1 mg 錠と 2 mg 錠、3 mg 錠と 4 mg 錠は比例処方の製剤である。このうち、本剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠は本剤 1 mg 錠及び 3 mg 錠と形状が異なるが、製剤間で溶出挙動及び空腹時の BA が類似していることが確認されている。

6.1.1 BA

外国人健康成人（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本薬 3 mg を単回経口投与又は持続静脈内投与（投与時間: 15 分間）し、交叉比較法にて両投与経路の薬物動態を比較したとき、経口投与時及び持続静脈内投与時における血漿中グアンファシンの C_{max} はそれぞれ 5.5 ± 1.0 及び 29.6 ± 11.7 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 100.6 ± 18.2 及び 124.0 ± 22.6 ng·h/mL であり、経口投与時の持続静脈内投与時に対する BA は 81.1%であった（CTD 5.4-17: J Clin Pharmacol 1987; 27: 762-7）。

6.1.2 BE

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 137 例）を対象に、本剤 3 mg 錠 1 錠又は本剤 1 mg 錠 3 錠を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて製剤間の BE を検討したとき、血漿中グアンファシンの C_{max} の幾何平均値の比（本剤 3 mg 錠 1 錠投与時/本剤 1 mg 錠 3 錠投与時）[90%信頼区間] は絶食下（68 例）で 1.01 [0.93, 1.10]、高脂肪食摂取後（69 例）で 1.17 [1.13, 1.21]、 AUC_{0-96h} では絶食下で 1.00 [0.93, 1.08]、高脂肪食摂取後で 1.08 [1.03, 1.12] であり、幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であった（CTD 5.3.1.2-01: A3113 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 43 例）を対象に、本剤 1 mg 錠 4 錠又は 4 mg 錠 1 錠を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて製剤間の BE を検討したとき、血漿中グアンファシンの C_{max} 及び AUC_{0-96h} の幾何平均値の比（本剤 1 mg 錠 4 錠投与時/本剤 4 mg 錠 1 錠投与時）とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.02 [0.94, 1.10] 及び 1.06 [0.99, 1.14] であった（参考 CTD 5.3.1.1-01: SPD503-104 試験）。

6.1.3 食事の影響

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 137 例）を対象に、本剤 3 mg 錠 1 錠を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、血漿中グアンファシンの C_{max} はそれぞれ 3.42 ± 1.46 及び 4.57 ± 0.89 ng/mL、 t_{max} は 5.0 及び 5.0 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 85.17 ± 30.74 及び 105.6 ± 26.95 ng·h/mL であり、食後投与時に曝露量が高くなる傾向が認められた（CTD 5.3.1.2-01: A3113 試験）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人又は外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1-01: A3111 試験）、外国人健康成人を対象とした薬力学試験（CTD 5.3.4.1-01: SPD503-112 試験）、日本人小児 AD/HD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び A3122 試験の継続投与試験（CTD 5.3.5.2-01: A3131 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験²⁵⁾、薬物相互作用試験²⁶⁾の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験²⁷⁾の成績も提出された。なお、*in vitro* 血漿タンパク結合率に関する検討についてはエステルリック錠 0.5 mg の製造販売承認申請及び再審査申請時において評価されている（CTD 4.3-001: エステリック錠 0.5 mg ██████████）。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。特に記載のない限り、本薬の投与量はグアンファシンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

25) 参考 CTD 5.3.3.2-01: SPD503-113 試験、参考 CTD 5.3.4.2-01: SPD503-107 試験、参考 CTD 5.3.5.1-02: SPD503-206 試験

26) 参考 CTD 5.3.3.4-01: SPD503-106 試験、参考 CTD 5.3.3.4-02: SPD503-108 試験、参考 CTD 5.3.3.4-03: SPD503-114 試験、参考 CTD 5.3.3.4-04: SPD503-115 試験

27) CTD 4.2.2.4-01: V00652-SPD503-IIIG 試験、CTD 5.3.2.2-02: V00651-SPD503-IIIG 試験、CTD 5.3.2.2-03: V00976-SPD503 試験、CTD 5.3.2.2-04: V01017-SPD503 試験、CTD 5.3.2.2-05: V00975-SPD503 試験、CTD 5.3.2.2-06: V00977-SPD503 試験

外国人健康成人男性に本薬 3 mg を単回経口投与又は静脈内投与し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合率は $71.6 \pm 5.2\%$ であった (CTD 5.4-17: J Clin Pharmacol 1987; 27: 762-7)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 2.5~100 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、ミカエリス定数は 1030 $\mu\text{mol/L}$ であった。各 CYP 分子種の発現系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は CYP3A4 のみで代謝された。CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の阻害剤²⁸⁾を用いて本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の代謝について検討したとき、本薬の代謝は CYP2E1 阻害剤及び CYP3A4/5 阻害剤により阻害された。なお、CYP2E1 阻害剤として用いられた diethyldithiocarbamate について、高濃度では CYP3A4 も阻害するとされていること (Br J Clin Pharmacol 1998;45: 107-14) から、本薬は主に CYP3A4/5 によって代謝されると申請者は考察している (CTD 4.2.2.4-01: V00652-SPD503-IIIIG 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 (0.04~4 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5 に対する本薬の誘導能を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素を誘導しなかった (CTD 5.3.2.2-05: V00975-SPD503 試験)。

CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5 に対する特異的基質²⁹⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬 (0.035~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害能を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素を阻害しなかった (CTD 5.3.2.2-02: V00651-SPD503-IIIIG 試験、CTD 5.3.2.2-03: V00976-SPD503 試験)。

UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 に対する基質³⁰⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 UGT 分子種に対する本薬 (0.04~10 $\mu\text{mol/L}$) 及び 3-ヒドロキシグアンファシン (0.04~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害能を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素を阻害しなかった (CTD 5.3.2.2-04: V01017-SPD503 試験)。

Caco-2 細胞単層膜に本薬 4~400 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、本薬の P-gp による輸送について検討したとき、本薬は P-gp の基質とならなかった。また、Caco-2 細胞単層膜に本薬 4~400 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、P-gp を介したパクリタキセル (^{14}C 標識体) の輸送に対する阻害能を検討したとき、400 $\mu\text{mol/L}$ において弱い P-gp 阻害作用が認められた (CTD 5.3.2.2-06: V00977-SPD503 試験)。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞に本薬 0.2~20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は OCT1 (取込み比: 2.32~4.11) 及び OCT2 (取込み比: 1.67~3.60) の基質となった。また、C2Bbe1 細胞、BCRP 発現 MDCK 細胞及び MDCK 細胞に本薬 0.65~65 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は BCRP の基質とならなかった (CTD 4.2.2.6-01: V7089M-SPD503 試験)。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞に本薬 0.0337~8 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬はこれらのトランスポーターを阻害しなかった (CTD 4.2.2.6-01: V7089M-SPD503 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

28) CYP1A2: α -ナフトフラボン、CYP2C9: サルファフェナゾール、CYP2C19: オメプラゾール、CYP2D6: キニジン、CYP2E1: diethyldithiocarbamate、CYP3A4/5: ケトコナゾール

29) CYP1A2: フェナセチン、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6: プフラロール、CYP3A4/5: テストステロン、ミダゾラム

30) UGT1A1: エストラジオール、UGT1A4: trifluoperazine、UGT1A6: 1-ナフトール、UGT1A9: プロポフォール、UGT2B7: 3-アジドチミジン、UGT1A6/1A9/2B7: バルプロ酸

日本人又は外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 1 mg を単回経口投与又は本剤 1、2、3 若しくは 4 mg/回を 1 日 1 回反復経口投与³¹⁾したとき、血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、単回投与時及び反復投与時ともに日本人と比較して外国人で $C_{\max}$ 及び AUC が高くなる傾向が認められた。反復投与時、日本人では $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は用量に比例して増加した一方で、外国人では用量比を上回って増加した。また、日本人健康成人男性に本剤 1 mg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの尿中排泄率及び本剤 4 mg を反復経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中排泄率はそれぞれ 41 及び 36%であった（CTD 5.3.3.1-01: A3111 試験）。

表 8 日本人又は外国人健康成人男性に本剤を単回又は反復経口投与したときの血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ

	日本人					外国人				
	評価 例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	評価 例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1 mg 単回	12	0.915 ± 0.182	5.0	18.4 ± 7.5 ^{b)}	25.9 ± 6.38 ^{c), d)}	12	0.921 ± 0.088	6.0	24.6 ± 10.6	30.9 ± 3.73 ^{c), d)}
1 mg 反復	11	1.66 ± 0.36	5.0	- ^{e)}	27.6 ± 5.80	11	1.70 ± 0.328	5.0	- ^{e)}	30.1 ± 7.07
2 mg 反復	11	3.05 ± 0.95	5.0	- ^{e)}	52.1 ± 18.3	11	3.21 ± 0.953	5.0	- ^{e)}	57.6 ± 19.6
3 mg 反復	11	5.60 ± 2.13	5.0	- ^{e)}	94.2 ± 36.6	11	6.14 ± 1.55	6.0	- ^{e)}	109 ± 30.7
4 mg 反復	11	7.06 ± 2.98	5.0	- ^{e)}	115 ± 50.5	11	9.31 ± 3.39	8.0	- ^{e)}	174 ± 64.8

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 11 例、c) AUC_{0-∞}、d) 10 例、e) 算出せず

健康成人（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）3 mg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの尿中排泄率は 82%であり、投与 24 時間後までに尿中に排泄された放射能の内訳はグアンファシン（尿中放射能の 27.6%）、3-ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体（尿中放射能の 34.5%）等であった（CTD 5.4-16: Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 25S-32S）。

6.2.3 腎機能の影響

腎機能が正常（GFR 90 mL/min 超）又は腎機能障害（GFR 10 mL/min 以上 30 mL/min 以下、GFR 10 mL/min 未満）を有する外国人高血圧症患者（薬物動態評価例数: 各 4～6 例）を対象に、本薬 3 mg を単回静脈内投与したとき、グアンファシンの腎クリアランスはそれぞれ 233 ± 245、34 ± 22、18 ± 15 mL/min、グアンファシンの総クリアランスはそれぞれ 360 ± 262、308 ± 274、257 ± 187 mL/min であった。腎機能の低下に伴う総クリアランスの低下の割合は腎クリアランスと比較して小さかったことから、腎機能障害被験者では肝代謝の寄与率が増加することが示唆された（CTD 5.4-18: Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 33S-35S、CTD 5.4-19: Clin Pharmacokinet 1980; 5: 476-83）。

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とケトコナゾール、リファンピシン、MPH 及び Lisdexamfetamine dimesylate との薬物相互作用試験成績は表 9 及び表 10 のとおりであった。

表 9 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬（用法・用量）	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				$C_{\max}$	AUC _{0-∞}	
4 mg 単回	ケトコナゾール (400 mg 1 日 1 回)	グアンファシン	20	1.75 [1.46, 2.09]	3.13 [2.52, 3.90]	参考CTD533.4-01: SPD503-106 試験
4 mg 単回	リファンピシン (600 mg 1 日 1 回)	グアンファシン	19	0.46 [0.39, 0.54]	0.37 [0.24, 0.58]	参考CTD533.4-02: SPD503-108 試験
4 mg 単回	MPH (36 mg 単回)	グアンファシン	36	1.07 [0.95, 1.20]	1.10 [0.99, 1.23] ^{b)}	参考CTD533.4-03: SPD503-114 試験
4 mg 単回	Lisdexamfetamine dimesylate (50 mg 単回)	グアンファシン	40	1.18 [1.06, 1.32]	1.06 [0.98, 1.16] ^{c)}	参考CTD533.4-04: SPD503-115 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) 30 例、c) 35 例

31) 1 mg を 1 日 1 回反復投与から投与を開始し、1 mg ずつ 5 日ごとに増量した。

表 10 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬（用法・用量）	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
4 mg 単回	MPH (36 mg 単回)	d-メチルフェニデート	37	0.96 [0.91, 1.01]	1.00 [0.96, 1.05] ^{b)}	参考CTD533.403: SPD503-114 試験
4 mg 単回	Lisdexamfetamine dimesylate (50 mg 単回)	d-amphetamine	40	0.99 [0.97, 1.02]	1.02 [0.98, 1.06]	参考CTD533.404: SPD503-115 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) 27 例

6.2.5 薬力学試験

外国人健康成人（薬力学評価例数 58 例）を対象に、モキシフロキサシンを対照として、本剤の QT/QTc 間隔に対する影響を交叉比較法にて検討した。本剤投与期には、1 日目に本剤 4 mg を単回経口投与した後、本剤 4～6 mg/回を 1 日 2 回 4 日間漸増投与し、6 日目に本剤 8 mg を単回経口投与した。モキシフロキサシン投与期には、モキシフロキサシン 400 mg を 1 及び 6 日目に単回経口投与した。投与 1 及び 6 日目の $\Delta\Delta QTcNi$ 間隔及び $\Delta\Delta QTcF$ 間隔は表 11 のとおりであり、本剤投与 6 日目の投与 12 時間後における $\Delta\Delta QTcF$ 間隔の片側 95%信頼区間の上限値は 10 ms を超えており、本剤の QTcF 間隔延長作用が認められた（CTD 5.3.4.1-01:SPD503-112 試験）。

表 11 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta QTcNi$ 間隔及び $\Delta\Delta QTcF$ 間隔

	薬剤	観察日	評価例数	投与後時間				
				4 時間	5 時間	6 時間	12 時間	t _{max}
$\Delta\Delta QTcNi$ 間隔	本剤 (4 mg)	1 日目	57	-1.1 [-3.2, 1.1]	-3.0 [-5.0, -1.1]	-3.3 [-5.5, -1.1]	-0.9 [-3.1, 1.2]	-2.4 [-4.5, -0.3]
	本剤 (8 mg)	6 日目	58	-7.6 [-10.8, -4.3]	-9.3 [-12.5, -6.0]	-5.6 [-8.6, -2.5]	-1.2 [-4.3, 1.9]	-8.1 [-11.4, -4.8]
	モキシフロキサシン	1 日目	58	10.9 [8.8, 13.1]	12.3 [10.4, 14.3]	6.2 [4.0, 8.4]	8.1 [5.9, 10.2]	13.9 [11.5, 16.3]
	モキシフロキサシン	6 日目	45	12.8 [9.3, 16.3]	13.9 [10.2, 17.6]	7.0 [3.3, 10.6]	8.3 [4.7, 11.8]	13.1 [9.3, 16.9]
$\Delta\Delta QTcF$ 間隔	本剤 (4 mg)	1 日目	57	2.9 [0.9, 4.9]	1.1 [-0.8, 2.9]	1.2 [-0.8, 3.3]	4.6 [2.6, 6.5]	1.0 [-1.1, 3.0]
	本剤 (8 mg)	6 日目	58	2.1 [-0.7, 4.9]	0.1 [-2.7, 2.9]	3.5 [0.8, 6.3]	7.6 [4.9, 10.3]	1.6 [-1.0, 4.3]
	モキシフロキサシン	1 日目	58	9.9 [7.8, 11.9]	10.1 [8.2, 12.0]	6.2 [4.1, 8.2]	6.9 [4.9, 8.9]	11.1 [9.0, 13.2]
	モキシフロキサシン	6 日目	45	11.9 [9.0, 14.9]	12.0 [8.8, 15.2]	6.4 [3.2, 9.6]	7.6 [4.4, 10.8]	10.8 [7.6, 14.0]

最小二乗平均値 (ms) [片側 95%信頼区間]

6.2.6 患者における検討

外国人小児 AD/HD 患者（薬物動態評価例数: 6～12 歳: 14 例、13～17 歳: 14 例）を対象に、本剤 2 mg を単回経口投与したとき、血漿中グアンファシンの C_{max} はそれぞれ 2.6 ± 1.0 及び 1.7 ± 0.4 ng/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 65.2 ± 23.9 及び 47.3 ± 13.7 ng·h/mL であった。また、本剤 2 及び 4 mg/回を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、6～12 歳の血漿中グアンファシンの C_{max} はそれぞれ 4.4 ± 1.7 及び 10.1 ± 7.1 ng/mL、AUC_{0-24h} はそれぞれ 70.0 ± 28.3 及び 162.1 ± 115.6 ng·h/mL、13～17 歳の C_{max} はそれぞれ 2.9 ± 0.8 及び 7.0 ± 1.5 ng/mL、AUC_{0-24h} はそれぞれ 48.2 ± 16.1 及び 116.7 ± 28.4 ng·h/mL であり、C_{max} 及び AUC は用量比を上回って増加した（参考 CTD 5.3.4.2-01: SPD503-107 試験）。

外国人小児 AD/HD 患者（13～17 歳、薬物動態評価例数: 30 kg 以上 50 kg 以下: 9 例、50 kg 超 70 kg 以下: 8 例、70 kg 超 90 kg 以下: 9 例）を対象に、本剤約 0.03、0.05、0.08 及び 0.12 mg/kg/回を 1 日 1 回 7 日間ずつ漸増しながら反復経口投与³²⁾したとき、0.12 mg/kg/回の投与 7 日目における血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.2-01: SPD503-113 試験）。

表 12 外国人小児 AD/HD 患者に本剤 0.12 mg/kg を反復経口投与したときの血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ

体重 (投与量)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
30～50 kg (5 mg)	9	11.1 ± 3.1	8.0	191.6 ± 62.3
>50～70 kg (7 mg)	8	13.9 ± 4.1	6.5	213.8 ± 67.9
>70～90 kg (9 mg)	9	15.0 ± 4.8	7.9	276.5 ± 91.9

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値

32) 30 kg 以上 50 kg 以下の患者では 1 mg、2 mg、3 mg 及び 5 mg を、50 kg 超 70 kg 以下の患者では 2 mg、3 mg、5 mg 及び 7 mg を、70 kg 超 90 kg 以下の患者では 3 mg、5 mg、7 mg 及び 9 mg を 1 日 1 回 7 日間漸増反復経口投与した。

6.2.7 PPK 解析

日本人小児 AD/HD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及びその継続投与試験（CTD 5.3.5.2-01: A3131 試験）並びに外国人小児 AD/HD 患者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.4.2-01: SPD503-107 試験）及び第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: SPD503-206 試験、参考 CTD 5.3.5.3-02: SPD503-203 試験）から得られた本剤 2 mg を単回投与又は本剤 1～6 mg/回を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中グアンファシン濃度データ（392 例、3231 点）を用いて PPK 解析が実施された。その結果、本剤の薬物動態は一次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量として年齢、体重、性別、民族（日本人と日本人以外）について検討した結果、見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積に対して体重が統計学的に有意な共変量であった。さらに、推定した PPK パラメータを用い、A3122 試験における定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を推定したところ、表 13 のとおりであった（CTD 5.3.3.5-01: S-877503-CB-008-N 解析）。

表 13 A3122 試験における血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータの推定値

用量	6～12 歳			13～17 歳		
	評価例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	評価例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
0.04 mg/kg/日	54	2.47 (1.51, 3.92)	45.59 (26.86, 76.07)	11	2.92 (2.06, 4.23)	54.32 (29.73, 88.48)
0.08 mg/kg/日	52	5.00 (2.31, 7.48)	90.4 (31.44, 152.9)	10	6.57 (5.11, 9.08)	129.1 (91.42, 197.7)
0.12 mg/kg/日	54	7.49 (5.02, 11.3)	132.1 (90.82, 232.2)	10	10.0 (6.56, 12.9)	200.5 (120.8, 272.6)

中央値（最小値, 最大値）

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人における本剤の薬物動態に民族差が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の代謝に主に関与する代謝酵素は CYP3A4 であり、大きな民族差は確認されていないことを説明した。その上で申請者は、日本人及び外国人健康成人に本剤を単回又は反復経口投与した臨床薬理試験（CTD 5.3.3.1-01: A3111 試験）において、反復投与時に日本人では血漿中グアンファシンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} が用量に比例して増加した一方で、外国人では用量比を上回って増加したこと（表 8）を説明した上で、外国人において用量比を上回る曝露量の増加が認められた理由について、4 例の外国人被験者で高用量投与時に曝露量が大幅に増加したことが原因と考えられたこと、当該被験者の背景（年齢、体重、BMI、肝機能検査値及び腎機能検査値）について検討したが、曝露量増加が認められた理由は特定できなかったことを説明した。さらに申請者は、他の外国人健康成人を対象とした薬物動態試験³³⁾では、本剤 4 mg 投与時の AUC（算術平均値）は 96.5～133 ng·h/mL に分布しており、A3111 試験における日本人集団の AUC（114.7 ng·h/mL）とは大きく異ならなかったことを説明した。

次に申請者は、小児 AD/HD 患者を対象とした国内外臨床試験³⁴⁾において本剤 1～6 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの用量別の血漿中グアンファシンのトラフ濃度の分布はいずれの用量においても日本人と外国人で大きな差異は認められなかったこと、また PPK 解析（CTD 5.3.3.5-01: S-877503-CB-008-N 解析）において民族（日本人及び日本人以外）は本剤の薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量とならなかったことを説明した。

33) SPD503-103 試験、参考 CTD 5.3.1.1-01: SPD503-104 試験、SPD503-109 試験、SPD503-110 試験、SPD503-119 試験、SPD503-120 試験、参考 CTD 5.3.3.4-01: SPD503-106 試験、参考 CTD 5.3.3.4-02: SPD503-108 試験、参考 CTD 5.3.3.4-03: SPD503-114 試験、参考 CTD 5.3.3.4-04: SPD503-115 試験

34) CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験、CTD 5.3.5.2-01: A3131 試験、参考 CTD 5.3.4.2-01: SPD503-107 試験、参考 CTD 5.3.3.2-01: SPD503-113 試験、参考 CTD 5.3.5.1-02: SPD503-206 試験、CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験、参考 CTD 5.3.5.2-04: SPD503-305 試験

以上を踏まえ申請者は、本剤の薬物動態に本質的な民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、提示された試験成績及び PPK 解析の結果を踏まえると、現時点で、本剤の薬物動態に大きな民族差は認められないと考える。

6.R.2 CYP3A 阻害剤の併用時並びに肝機能障害患者及び腎機能障害患者における用量調節及び注意喚起の必要性について

機構は、本薬は主に CYP3A により代謝されること並びに肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の薬物動態を踏まえ、CYP3A 阻害剤の併用時並びに肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤の用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、各患者集団における薬物動態について、以下のように説明した。

- 本剤と CYP3A 阻害剤を併用した場合の薬物動態について、強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4-01: SPD503-106 試験) では、ケトコナゾール併用時に血漿中グアンファシンの $AUC_{0-\infty}$ が非併用時の約 3 倍に増加した。
- 肝機能障害患者での薬物動態について、本剤を肝機能障害患者に投与したときの薬物動態については検討されていないものの、グアンファシンの尿中排泄率は高くても 40% であること (CTD 5.3.3.1-01: A3111 試験)、本剤は主に CYP3A によって代謝されること (CTD 4.2.2.4-01: V00652-SPD503-IIIG 試験) を踏まえると、肝機能障害患者では CYP3A の活性低下により、最大でケトコナゾール併用時と同程度の薬物動態への影響が認められる可能性がある。
- 腎機能障害患者での薬物動態について、本薬 3 mg を重度の腎機能障害被験者 (GFR 10 mL/min 未満) に単回静脈内投与したとき、グアンファシンの総クリアランスは腎機能正常被験者の 0.71 倍に低下したこと (Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 33S-35S、Clin Pharmacokinet 1980; 5: 476-83) から、曝露量は 1.4 倍程度に増加する可能性がある。

その上で申請者は、開始用量投与時の安全性について、本剤 1 mg を投与したときの 3 倍程度の本薬の曝露が想定される本剤 3 mg 又は 4 mg から投与を開始した臨床試験³⁵⁾における有害事象の発現状況について検討したところ、本剤 4 mg を単回経口投与した SPD503-104 試験において重篤な有害事象として失神 (1/133 例) 及び低血圧 (1/133 例) が認められたものの、いずれの事象も治験中止後に回復が認められたことを説明した。さらに申請者は、体重 50 kg 未満の小児患者に対して本剤 2 mg/日から投与を開始した試験 (CTD 5.3.5.2-03: SPD503-303 試験) における有害事象の発現割合は 65.2% (30/46 例) であったが (7.R.6.1 参照)、4 例 (頭痛、倦怠感、嘔気、鎮静) を除いて軽度又は中等度の有害事象であったこと、中止に至った有害事象は 4.3% (2/46 例) のみであったことを踏まえると、CYP3A 阻害剤の併用時、重度の肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者において本剤 1 mg から投与を開始した場合の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、維持用量投与時の安全性について、本剤は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら維持用量まで増量する薬剤であることを踏まえると、患者の状態を確認しながら適宜減量を考慮するよう注意喚起を行うことで、临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。

以上を踏まえ申請者は、CYP3A 阻害剤の併用時、肝機能障害患者及び腎機能障害患者では、患者の体重によらず、本剤 1 mg/回から投与を開始すること、患者の状態を確認しながら適宜減量を考慮することについて添付文書で注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

35) 参考 CTD 5.3.1.1-01: SPD503-104 試験、参考 CTD 5.3.3.2-01: SPD503-113 試験、SPD503-120 試験

機構は、以上について了承するが、CYP3A 阻害剤併用時、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.3 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人健康成人を対象として本剤の QT/QTc 間隔延長作用について検討した臨床薬理試験（CTD 5.3.4.1-01: SPD503-112 試験）において、本剤投与 6 日目の投与後 12 時間における $\Delta\Delta\text{QTcNi}$ 間隔の片側 95%信頼区間の上限は 10 ms 以内であった一方で、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の片側 95%信頼区間の上限は 10 ms を超えたことを説明した。その上で申請者は、本剤投与時には薬理作用による心拍数低下が認められることから、QTcF 間隔は心拍数低下の影響により延長方向に変動した可能性が想定されること、一方で QTcNi 間隔については、心拍数低下の影響によりベースライン時の心拍数の範囲が本剤投与期間中の心拍数を網羅しておらず、必ずしも適切な解析方法にて実施されているとはいえないことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び国内継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 14 のとおりであり、QT/QTc 間隔延長の発現割合が用量依存的に増加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、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾、海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾及び海外継続投与試験³⁶⁾における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果について、以下のように説明した上で、海外低用量第Ⅲ相試験及び海外継続投与試験と比較して A3131 試験及び A3122 試験において 30 ms 以上の QT 間隔延長が認められた被験者の割合が多い傾向が認められたことから、その理由について、患者背景、漸増方法及び漸減方法の違いを検討したが、特定には至らなかったことを説明した。

- QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者は海外低用量第Ⅲ相試験及び海外継続投与試験では認められず、SPD503-312 試験では 450 ms を超えた被験者がプラセボ群で 1.3% (2/155 例)、本剤群で 0.6% (1/157 例)、480 ms を超えた被験者がプラセボ群で 0.6% (1/155 例) で認められたのみであった。
- QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は海外低用量第Ⅲ相試験のプラセボ投与集団で 0.7% (1/149 例)、本剤 0.04 mg/kg/日集団で 0.8% (1/128 例)、0.08 mg/kg/日集団で 0.5% (1/217 例)、SPD503-312 試験のプラセボ群で 1.9% (3/155 例)、本剤群で 1.3% (2/157 例)、海外継続投与試験のプラセボ-本剤集団で 2.7% (5/184 例)、本剤-本剤集団で 0.8% (4/481 例) であり、ベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は SPD503-312 試験の 0.6% (1/157 例) のみであった。

36) 参考 CTD 5.3.5.2-03: SPD503-303 試験、参考 CTD 5.3.5.2-04: SPD503-305 試験、参考 CTD 5.3.5.2-05: SPD503-318 試験

表 14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（A3122 試験）及び国内継続投与試験（A3131 試験）における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

			A3122 試験				A3131 試験	
			プラセボ	本剤			プラセボ-本剤 集団	本剤-本剤 集団
				0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日		
投与 5 週目	評価例数		64	62	63	56	53	157
	QTcF 間隔 (ms)	> 450	0	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0	0
		> 480	0	1 (1.6)	0	0	0	0
		> 500	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	> 30	0	3 (4.8)	0	2 (3.6)	4 (7.7) ^{a)}	2 (1.3)
		> 60	0	1 (1.6)	0	0	0	0
最終 評価時	評価例数		67	66	65	66	57	165
	QTcF 間隔 (ms)	> 450	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	2 (1.2)
		> 480	0	1 (1.5)	0	0	0	0
		> 500	0	1 (1.5)	0	0	0	0
	ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	> 30	0	3 (4.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.8)	3 (1.8)
		> 60	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.6)

発現例数（発現割合（％））

a) 評価例数: 52 例

次に申請者は、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象³⁷⁾の発現割合について、A3122 試験では本剤 0.04 mg/kg/日群で心電図 QT 延長 1.5% (1/66 例)、0.08 mg/kg/日群で失神 1.5% (1/65 例)、A3131 試験では心電図 QT 延長 1.8% (4/222 例) 及び失神 0.5% (1/222 例) が認められたこと、また、海外低用量第Ⅲ相試験では本剤 0.04 mg/kg/日集団で心電図 QT 延長 0.8% (1/128 例)、0.12 mg/kg/日集団で心電図 QT 延長 1.7% (2/117 例)、海外継続投与試験では失神 1.1% (8/713 例) 及び心電図 QT 延長 0.6% (4/713 例) が認められたことを説明した上で、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、海外継続投与試験で認められた失神のうち 7 例が重篤な失神であり、治験薬との因果関係は否定されていないことを説明した上で、これらの被験者では緊張、立位等のストレスのかかる状況で失神が認められたことから、迷走神経活動の増加により血圧低下及び脈拍数減少が生じ、脳血流の低下により失神に至った可能性があることを説明した。その上で申請者は、失神は発現した場合に事故、外傷等の重篤な転帰をたどる可能性があることから、失神の発現について添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、エスタリック錠 0.5 mg で禁忌に設定されていた房室ブロック（Ⅱ度、Ⅲ度）を有する患者については、本剤の心血管系への影響（7.R.4.1 項参照）も踏まえて禁忌に設定することが適切と考えるものの、現時点で本剤による QT/QTc 間隔延長作用が明確に示されているとはいえないことから、QT/QTc 間隔延長リスクについて添付文書で注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、欧州の添付文書では QT 間隔延長のリスク因子が増加する患者のスクリーニングを投与開始前に実施し、リスク因子を持つ患者には慎重に投与すること、及び他の QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用が推奨されないことを記載して注意喚起を行っていること、一方で米国の添付文書には QT/QTc 間隔延長リスクに関する記載はないことを説明した。

機構は、以下のように考える。

SPD503-112 試験について、Qt_cNi 間隔が必ずしも適切な方法によって算出されているとは判断できないことを踏まえると、本剤投与時における QTc 間隔の延長については、QTcF 間隔も考慮して保守的に評価することが適切である。また、SPD503-112 試験における本剤 8 mg/日投与時の ΔΔQTcF 間隔の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を超えていること、8 mg/日は臨床用量を超える高用量ではあるものの、

37) MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域）」及び PT で突然死、心室細動、心室粗動、失神、てんかんに該当する事象

CYP3A4 の阻害剤を併用している患者等では当該曝露量を超える可能性があることを踏まえると、本剤による QT/QTc 間隔延長リスクは否定できない。さらに、国内臨床試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析の結果、本剤群のみで QTcF 間隔の延長被験者が認められており、また、本剤投与時には薬理作用による血圧低下及び心拍数低下が認められている。本剤による QT/QTc 間隔延長の臨床的な意義は明確ではないものの、低血圧及び徐脈は不整脈のリスク因子であることを踏まえると、添付文書において QT/QTc 間隔延長リスクに関する注意喚起を行うとともに、本剤投与時には他の QT/QTc 間隔延長リスクを有する薬剤の併用を避ける等、QT/QTc 間隔延長リスクには十分に留意した上で、定期的に心電図モニタリングを行うよう注意喚起を行う必要がある。なお、失神の発現について添付文書で注意喚起を行うこと、房室ブロック（Ⅱ度、Ⅲ度）を有する患者を禁忌に設定することに大きな問題はない。QT/QTc 間隔延長に関する注意喚起及び心電図モニタリングの必要性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤による QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の有害事象並びに失神の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人小児 AD/HD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）、外国人小児 AD/HD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-03: SPD503-301 試験、CTD 5.3.5.1-04: SPD503-304 試験、CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験）の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-01: A3111 試験、CTD 5.3.1.2-01: A3113 試験）及び外国人健康成人を対象に QT/QTc 間隔延長作用について検討した臨床薬理試験（CTD 5.3.4.1-01: SPD503-112 試験）の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-01: A3111 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人及び外国人健康成人男性（目標症例数：日本人 15 例、外国人 15 例）を対象に、本剤を単回及び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、6.2 参照）。

投与期 1 ではプラセボ又は本剤 1 mg を空腹時に単回経口投与すると設定された。また、投与期 2 では、投与期 1 の投与の 3 日後から、プラセボ又は本剤 1～4 mg/日（本剤 1 mg/日から投与を開始し、5 日ごとに 1 mg/日ずつ増量した）を空腹時に 1 日 1 回 20 日間経口投与すると設定された。なお、投与期 2 の後には 5 日間の漸減期が設定された。

無作為化された 30 例（プラセボ群 6 例、本剤群 24 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 0%（0/3 例）/33.3%（1/3 例）（日本人/外国人、以下同順）、本剤群の 50%（6/12 例）/58.3%（7/12 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、プラセボ群の 0%（0/3 例）/0%（0/3 例）、本剤群の 41.7%（5/12 例）/25.0%（3/12 例）（以下同順）に認められ、主な事象は耳鳴（0 例/0 例、1 例/2 例）、浮動性めまい（0 例/0 例、1 例/2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、仰臥位における投与 8 時間後の収縮期血圧のベースラインからの変化量はプラセボ群-7.3 mmHg 及び本剤群-13.8 mmHg（以下同順）、投与 8 時間後の拡張期

血圧のベースラインからの変化量は-10.7 及び-11.0 mmHg、投与 4 時間後の脈拍数のベースラインからの変化量は-7.7 及び-6.0 回/分であった。心電図について、臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人及び外国人の健康成人に本剤 1～4 mg/日を単回及び反復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。

7.1.2 BE 試験 (CTD 5.3.1.2-01: A3113 試験<20 年 月～ 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 140 例、グループ A、B、C、D 各 35 例) を対象に、本剤 1 mg 錠及び 3 mg 錠の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された (薬物動態については、6.1 参照)。

用法・用量は、グループ A では、本剤 1 mg 錠 3 錠を空腹時に単回経口投与した後、本剤 3 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与すると設定され、グループ B ではその逆の投与順で投与すると設定された。また、グループ C では、本剤 1 mg 錠 3 錠を高脂肪食摂取後に単回経口投与した後、本剤 3 mg 錠 1 錠を高脂肪食摂取後に単回経口投与すると設定され、グループ D ではその逆の投与順で投与すると設定された。なお、いずれの場合も最初の投与後の休薬期間は 7 日間以上と設定された。

無作為化された 140 例全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 3 例であり、中止理由は同意撤回 (2 例) 及び有害事象 (1 例) であった。有害事象 (臨床検査値異常を含む) は本剤 1 mg 錠 3 錠空腹時投与時に 10.1% (7/69 例)、3 mg 錠 1 錠空腹時投与時に 7.2% (5/69 例)、1 mg 錠 3 錠食後投与時に 5.7% (4/70 例)、3 mg 錠 1 錠食後投与時に 17.4% (12/69 例) に認められた。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、本剤 1 mg 錠 3 錠空腹時投与時に 10.1% (7/69 例)、3 mg 錠 1 錠空腹時投与時に 4.3% (3/69 例)、1 mg 錠 3 錠食後投与時に 5.7% (4/70 例)、3 mg 錠 1 錠空腹時投与時に 17.4% (12/69 例) (以下同順) で認められ、主な事象は血圧低下 (2 例、1 例、3 例、8 例)、起立性低血圧 (6 例、2 例、3 例、4 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、仰臥位における投与 8 時間後の収縮期血圧のベースラインからの変化量は本剤空腹時投与-11.9～-11.6 mmHg、本剤食後投与-5.7～-5.1 mmHg、投与 8 時間後の拡張期血圧のベースラインからの変化量は本剤空腹時投与-11.5～-11.3 mmHg、本剤食後投与-6.8～-4.4 mmHg、投与 4 時間後の脈拍数のベースラインからの変化量は本剤空腹時投与-1.8～-1.4 回/分、本剤食後投与-2.5～-2.2 回/分であった。心電図について、臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 3 mg 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。

7.2 検証的試験

7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験<20 年 月～20 年 月>)

DSM-IV-TR により AD/HD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の患者 (目標症例数 260 例、各群 65 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、6.2 参照)³⁸⁾。

38) ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア (40 点未満/40 点以上) 及び年齢 (13 歳未満/13 歳以上) を因子とした確率最小化法を用いて割付を行った。ただし、体重が 17 kg 以上 25 kg 未満の被験者は本剤 0.04 mg/kg/日群に、75 kg 以上の被験者は本剤 0.12 mg/kg/日群に割り付けないこととされた (7.R.1 参照)。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.04、0.08 又は 0.12 mg/kg/日（体重 50 kg 未満で本剤 1 mg/日、体重 50 kg 以上で本剤 2 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 1 mg/日ずつ 0.04、0.08 又は 0.12 mg/kg/日に相当する投与量（表 15）まで増量した）を 1 日 1 回 7 週間経口投与する（治療期）と設定された。また、治療期の後には 2 週間の漸減期が設定された。なお、本剤の継続投与を希望する患者は、漸減期の後、継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）に移行可能とされた。

表 15 投与量

0.04 mg/kg/日群	体重 25 kg 以上 50 kg 未満: 1 mg、50 kg 以上 75 kg 未満: 2 mg、75 kg 以上: 3 mg
0.08 mg/kg/日群	体重 17 kg 以上 25 kg 未満: 1 mg、25 kg 以上 38 kg 未満: 2 mg、38 kg 以上 50 kg 未満: 3 mg、50 kg 以上 63 kg 未満: 4 mg、63 kg 以上 75 kg 未満: 5 mg、75 kg 以上: 6 mg
0.12 mg/kg/日群	体重 17 kg 以上 25 kg 未満: 2 mg、25 kg 以上 34 kg 未満: 3 mg、34 kg 以上 42 kg 未満: 4 mg、42 kg 以上 50 kg 未満: 5 mg、50 kg 以上 75 kg 未満: 6 mg

無作為化症例 266 例（プラセボ群 67 例、本剤 0.04 mg/kg/日群 66 例、0.08 mg/kg/日群 66 例、0.12 mg/kg/日群 67 例；以下同順）のうち、治験薬未投与例 2 例（0 例、0 例、1 例、1 例）を除いた 264 例（67 例、66 例、65 例、66 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の m-ITT 集団であった。中止例は 28 例（5 例、5 例、5 例、13 例）であり、主な中止理由は有害事象 15 例（2 例、1 例、1 例、10 例）、同意撤回 5 例（1 例、1 例、2 例、1 例）等であった。

主要評価項目である、m-ITT 集団における投与 7 週時の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）³⁹⁾合計スコアのベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、各本剤投与群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0148$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ 、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値（40 点未満／40 点以上）及び年齢（13 歳未満／13 歳以上）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析）⁴⁰⁾。

表 16 投与 7 週目の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量（m-ITT、MMRM）

投与群	ADHD-RS-IV スコア		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与 7 週時		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	36.57 ± 8.57 (67)	29.95 ± 12.19 (62)	-6.70 ± 1.24	—	—
本剤 0.04 mg/kg/日群	36.08 ± 7.86 (66)	24.92 ± 11.77 (61)	-10.73 ± 1.24	-4.03 [-7.26, -0.79]	0.0148
本剤 0.08 mg/kg/日群	36.95 ± 8.17 (65)	22.41 ± 10.94 (61)	-14.60 ± 1.25	-7.89 [-11.14, -4.65]	<0.0001
本剤 0.12 mg/kg/日群	35.98 ± 8.70 (66)	18.31 ± 11.81 (54)	-16.89 ± 1.29	-10.19 [-13.48, -6.89]	<0.0001

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値（40 点未満／40 点以上）及び年齢（13 歳未満／13 歳以上）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

c) 固定順序法により検定の多重性を調整（本剤 0.12 mg/kg/日群、本剤 0.08 mg/kg/日群、本剤 0.04 mg/kg/日群の順）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 61.2%（41/67 例）、本剤 0.04 mg/kg/日群の 75.8%（50/66 例）、0.08 mg/kg/日群の 81.5%（53/65 例）、0.12 mg/kg/日群の 92.4%（61/66 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、プラセボ群の 17.9%（12/67 例）、本剤 0.04 mg/kg/日群の 45.5%（30/66 例）、0.08 mg/kg/日群の 44.6%（29/65 例）、0.12 mg/kg/日群の 68.2%（45/66 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（4 例、20 例、20 例、33 例）、頭

39) 不注意サブスコアと多動性・衝動性サブスコア各 9 項目、合計 18 項目から成る AD/HD 症状評価スケールであり、それぞれ 0～3（0 が症状がない又はほとんどないことを示す）の 4 段階のスコアにより評価される。

40) プラセボ群と本剤各投与群との比較における検定の多重性は固定順序法により調整することとしており、本剤 0.12 mg/kg/日群、0.08 mg/kg/日群、0.04 mg/kg/日群の順でプラセボ群との比較を行った。

痛（2例、4例、6例、7例）、血圧低下（0例、1例、2例、8例）、徐脈（1例、0例、2例、7例）、低血圧（0例、1例、2例、6例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に意義のある変動⁴¹⁾として、収縮期血圧低下（1例、0例、7例、10例）、拡張期血圧の上昇（2例、2例、0例、1例）及び低下（13例、13例、18例、31例）、脈拍数の増加（6例、5例、2例、1例）及び減少（0例、0例、0例、5例）が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所見⁴²⁾として、徐脈（1例、0例、2例、7例）、心電図QT延長（0例、1例、0例、0例）が認められた。なお、QTcF 間隔に関するカテゴリカル解析結果は表 14 のとおりであった。

以上より申請者は、6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者において、本剤 0.04～0.12 mg/kg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-03: SPD503-301 試験＜2003 年 1 月～12 月＞）

DSM-IV-TR により AD/HD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の患者（目標症例数 280 例、各群 70 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⁴³⁾。

用法・用量は、プラセボ、本剤 2、3 又は 4 mg/日（本剤 1 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 1 mg/日ずつ、2、3 又は 4 mg/日まで増量）を 1 日 1 回 5 週間経口投与する（治療期）と設定された。また、治療期の後には 3 週間の漸減期が設定された。なお、本剤の継続投与を希望する患者は、漸減期の後、継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-03: SPD503-303 試験）に移行可能とされた。

無作為化症例 345 例（プラセボ群 86 例、本剤 2 mg/日群 87 例、3 mg/日群 86 例、4 mg/日群 86 例、以下同順）が安全性解析対象集団であり、治験薬投与開始後に有効性評価が行われなかった 20 例（8 例、3 例、4 例、5 例）を除いた 325 例（78 例、84 例、82 例、81 例）が有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は 130 例（33 例、29 例、31 例、37 例）であり、主な中止理由は有害事象 43 例（1 例、9 例、13 例、20 例）、効果不十分 36 例（15 例、8 例、6 例、7 例）等であった。

主要評価項目である、ITT 集団における最終評価時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量は表 17 のとおりであり、各本剤投与群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0006$, $p=0.0005$, $p<0.0001$ 、投与群を効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析）⁴⁴⁾。

41) 収縮期血圧上昇：収縮期血圧が 6 歳以上 8 歳以下で 130 mmHg 以上、9 歳以上 14 歳以下で 135 mmHg 以上、15 歳以上 17 歳以下で 140 mmHg 以上を満たした上で、ベースラインからの上昇量が 5 mmHg 以上。

収縮期血圧低下：収縮期血圧が 6 歳以上 9 歳以下で 82 mmHg 未満、10 歳以上 17 歳以下で 90 mmHg 未満を満たした上で、ベースラインからの低下量が 5 mmHg 以上。

拡張期血圧上昇：拡張期血圧が 6 歳以上 14 歳以下で 80 mmHg 以上、15 歳以上 17 歳以下で 85 mmHg 以上を満たした上で、ベースラインからの上昇量が 5 mmHg 以上。

拡張期血圧低下：55 mmHg 以下を満たした上で、ベースラインからの低下量が 5 mmHg 以上。

脈拍数増加：100 回/分以上を満たした上で、ベースラインからの増加量が 5 回/分以上。

脈拍数減少：6 歳以上 8 歳以下で 60 回/分未満、9 歳以上 15 歳以下で 50 回/分未満、16 歳以上 17 歳以下で 40 回/分未満を満たした上で、ベースラインからの減少量が 5 回/分以上。

42) MedDRA PT で QRS 軸異常、右室肥大、左室肥大、右脚ブロック、左脚ブロック、心電図異常 QRS 群、心電図異常 Q 波、心電図 ST-T 部分下降、心電図 ST-T 部分上昇、心電図 ST-T 部分異常、心電図 ST-T 変化、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、心電図 RR 間隔延長、頻脈、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈、心房粗動、心房細動、結節性調律、心室性期外収縮、心室性副収縮、固有性心室調律、心室性頻脈、心室細動、洞不全症候群、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、完全房室ブロック、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、心電図 QT 短縮、ブルガタ症候群に該当する事象

43) ブロック別ランダム化を用いて割付を行った。

44) プラセボ群と本剤各投与群との比較における検定の多重性は Dunnett の多重比較法により調整

表 17 最終評価時の ADHD-RS-IV (医師用) 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT、LOCF)

投与群	評価 例数	ADHD-RS-IV スコア		ベースライン からの変化量 ^{a) b)}	プラセボとの比較 ^{b) c)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	78	38.14 ± 9.34	29.28 ± 14.94	-8.51 ± 1.42	—	—
本剤 2 mg/日群	84	36.10 ± 9.99	20.69 ± 13.45	-15.93 ± 1.37	-7.42 [-12.07, -2.77]	0.0006
本剤 3 mg/日群	82	36.77 ± 8.72	20.98 ± 13.87	-16.03 ± 1.38	-7.52 [-12.19, -2.85]	0.0005
本剤 4 mg/日群	81	38.40 ± 9.21	19.43 ± 11.91	-18.51 ± 1.39	-9.99 [-14.67, -5.32]	<0.0001

平均値 ± 標準偏差

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) 投与群を効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) Dunnett の多重比較法により検定の多重性を調整し、群間差の 95%信頼区間及び p 値を算出

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 66.3% (57/86 例)、本剤 2 mg/日群の 78.2% (68/87 例)、3 mg/日群の 89.5% (77/86 例)、4 mg/日群の 87.2% (75/86 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本剤 3 mg/日群の 1 例（気胸 NOS）、4 mg/日群の 1 例（喘息増悪）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

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、プラセボ群の 39.5% (34/86 例)、本剤 2 mg/日群の 66.7% (58/87 例)、3 mg/日群の 84.9% (73/86 例)、4 mg/日群の 79.1% (68/86 例)（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（3 例、21 例、28 例、33 例）、頭痛（15 例、19 例、17 例、18 例）、疲労（2 例、14 例、18 例、13 例）、鎮静（3 例、8 例、11 例、14 例）、上腹部痛（3 例、5 例、13 例、10 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に意義のある変動 ⁴¹⁾として収縮期血圧の低下（3 例、8 例、10 例、9 例）、拡張期血圧の上昇（2 例、0 例、0 例、2 例）及び低下（9 例、9 例、15 例、19 例）、脈拍数の増加（2 例、2 例、0 例、1 例）及び減少（2 例、1 例、1 例、4 例）が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所見 ⁴²⁾として、心電図 QT 延長（0 例、1 例、1 例、1 例）、第一度房室ブロック（0 例、0 例、1 例、0 例）、結節性調律（0 例、0 例、0 例、1 例）、徐脈（0 例、0 例、0 例、1 例）が認められた。

以上より申請者は、6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者において、本剤 2～4 mg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-04: SPD503-304 試験<2004 年 月～月>)

DSM-IV-TR により AD/HD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の患者（目標症例数 300 例、各群 60 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⁴⁵⁾。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1、2、3 又は 4 mg/日（本剤 1 mg/日から開始し、1 週間ごとに 1 mg/日ずつ、1、2、3 又は 4 mg/日まで増量）を 1 日 1 回 6 週間経口投与する（治療期）と設定された。また、治療期の後には 3 週間の漸減期が設定された。なお、本剤の継続投与を希望する患者は、漸減期の後、継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-04: SPD503-305 試験）に移行可能とされた。

無作為化例 324 例（プラセボ群 66 例、本剤 1 mg/日群 62 例、2 mg/日群 65 例、3 mg/日群 65 例、4 mg/日群 66 例、以下同順）のうち、治験薬未投与例 2 例（0 例、1 例、0 例、0 例、1 例）を除いた 322 例（66 例、61 例、65 例、65 例、65 例）が安全性解析対象集団であった。さらに、治験薬投与開始後に有効性評価が実施されなかった 16 例（3 例、4 例、2 例、5 例、2 例）を除いた 306 例（63 例、57 例、63 例、60 例、63 例）が有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は 113 例（25 例、17 例、18 例、

45) 体重（75 lbs 未満／75 lbs 以上 110 lbs 未満／110 lbs 以上）を層とした層別割付が行われた。ただし、体重が 75 lbs 未満の被験者は本剤 1 mg/日群に割り付けなかったとされた。なお、1 lb は 0.454 kg である。

27 例、26 例）であり、主な中止理由は同意撤回 31 例（5 例、6 例、8 例、8 例、4 例）、追跡不能 22 例（4 例、4 例、1 例、5 例、8 例）等であった。

主要評価項目である、ITT 集団における最終評価時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、各本剤投与群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0041$, $p = 0.0176$, $p = 0.0016$, $p = 0.0006$ 、投与群を効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析）⁴⁶⁾。

表 18 最終評価時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量（ITT、LOCF）

投与群	評価例数	ADHD-RS-IV スコア		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	63	39.3 ± 8.85	27.1 ± 15.02	-12.69 ± 1.60	—	—
本剤 1 mg/日群	57	41.7 ± 7.81	21.3 ± 12.78	-19.44 ± 1.69	-6.75 [-11.3, -2.2]	0.0041
本剤 2 mg/日群	63	39.9 ± 8.74	21.9 ± 14.08	-18.09 ± 1.60	-5.41 [-9.9, -0.9]	0.0176
本剤 3 mg/日群	60	39.1 ± 9.22	19.7 ± 12.46	-20.00 ± 1.64	-7.31 [-11.8, -2.8]	0.0016
本剤 4 mg/日群	63	40.6 ± 8.57	19.7 ± 11.01	-20.57 ± 1.60	-7.88 [-12.3, -3.4]	0.0006

平均値 ± 標準偏差

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) 投与群を効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 固定順序法により検定の多重性を調整（本剤 4 mg 群、本剤 3 mg 群、本剤 2 mg 群、本剤 1 mg 群の順）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 77.3%（51/66 例）、本剤 1 mg/日群の 82.0%（50/61 例）、2 mg/日群の 63.1%（41/65 例）、3 mg/日群の 72.3%（47/65 例）、4 mg/日群の 86.2%（56/65 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プラセボ群の 1 例（下肢骨折 NOS）、本剤 3 mg/日群の 1 例（脳震盪・痙攣 NOS）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

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、プラセボ群の 54.5%（36/66 例）、本剤 1 mg/日群の 68.9%（42/61 例）、2 mg/日群の 43.1%（28/65 例）、3 mg/日群の 56.9%（37/65 例）、4 mg/日群の 75.4%（49/65 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（8 例、16 例、10 例、15 例、26 例）、頭痛（6 例、8 例、11 例、3 例、13 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に意義のある変動⁴¹⁾として収縮期血圧の上昇（1 例、0 例、1 例、0 例、0 例）及び低下（1 例、1 例、2 例、6 例、11 例）、拡張期血圧の上昇（3 例、1 例、5 例、4 例、2 例）及び低下（12 例、13 例、16 例、9 例、19 例）、脈拍数の増加（5 例、6 例、4 例、0 例、4 例）及び減少（2 例、1 例、2 例、4 例、2 例）が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所見⁴²⁾として本剤 1 mg/日群で第一度房室ブロック（1 例）、3 mg/日群で徐脈及び頻脈（各 1 例）、4 mg/日群で徐脈（2 例）が認められた。

以上より申請者は、6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者において、本剤 1～4 mg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験③（CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験＜2011 年 9 月～2013 年 5 月＞）

DSM-IV-TR により AD/HD と診断された 13 歳以上 18 歳未満の患者（目標症例数 280 例、各群 140 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⁴⁷⁾。

46) プラセボ群と本剤各投与群との比較における検定の多重性は固定順序法により調整することとしており、本剤 4 mg/日群、3 mg/日群、2 mg/日群、1 mg/日群の順でプラセボ群との比較を行った。

47) 各体重区分（34.0～41.5 kg/41.5～49.4 kg/49.5～58.4 kg/58.5～91.0 kg）の被験者数が投与群間で均等となるように割付が行われた。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 4～7 mg/日（本剤 1 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 1 mg/日ずつ、各被験者の至適用量⁴⁸⁾まで増量〔用量調節期（7 週間）〕した後、当該用量を 6 週間維持〔用量維持期〕を 1 日 1 回 13 週間経口投与すると設定され、漸減期は 2 週間と設定された。

無作為化症例 314 例（プラセボ群 157 例、本剤群 157 例；以下同順）のうち、治験薬未投与例 2 例（2 例、0 例）を除いた 312 例（155 例、157 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 107 例（55 例、52 例）であり、主な中止理由は効果不十分 34 例（25 例、9 例）、同意撤回 29 例（13 例、16 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、本剤群で 4.2±1.48 mg/日であった。

主要評価項目である、FAS での投与 13 週時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均値±標準誤差）はプラセボ群で-18.53±1.08、本剤群で-24.55±1.06、群間差〔95%信頼区間〕は-6.03 [-8.87, -3.19] であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p<0.001$ 、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び体重（34.0～41.5 kg/41.5～49.4 kg/49.5～58.4 kg/58.5～91.0 kg）を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値及び評価時点と ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値の交互作用を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 77.4%（120/155 例）、本剤群の 93.6%（147/157 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プラセボ群の 2 例（卵巣嚢胞破裂、鎖骨骨折・骨盤骨折各 1 例）、本剤群の 4 例（殺人念慮、意識消失・脳震盪、嘔吐・断薬性高血圧、慢性胆嚢炎・腹痛各 1 例）に認められ、本剤群の嘔吐・断薬性高血圧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、プラセボ群の 51.6%（80/155 例）、本剤群の 79.6%（125/157 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（33 例、67 例）、疲労（14 例、31 例）、頭痛（15 例、26 例）、浮動性めまい（12 例、22 例）、鎮静（3 例、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、臨床的に意義のある変動⁴¹⁾として、収縮期血圧の上昇（1 例、2 例）及び低下（3 例、6 例）、拡張期血圧の上昇（7 例、6 例）及び低下（6 例、30 例）、脈拍数の増加（12 例、7 例）及び減少（0 例、8 例）が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所見⁴²⁾として、プラセボ群に第一度房室ブロック及び右脚ブロック（各 1 例）、本剤群に徐脈（6 例）、徐脈・頻脈、第二度房室ブロック、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（各 1 例）が認められた。

以上より申請者は、13 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者において、本剤 4～7 mg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.3 継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験<20 年 月～継続中（データカットオフ: 20 年 月）>）

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）を完了した患者（目標症例数 100 例）を対象に、本剤を長期投与した際の安全性、有効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（薬物動態については、6.2 参照）。

48) ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアがベースラインから 30%以上減少し、CGI-I が 1 又は 2 で、忍容性が良好な場合に、至適用量に達したと判断された。

用法・用量は、本剤 1～6 mg/日（体重 50 kg 未満で本剤 1 mg/日、体重 50kg 以上で本剤 2 mg/日から投与を開始し、被験者の状態に応じて⁴⁹⁾ 1 週間ごとに 1 mg/日ずつ、0.12 mg/kg/日（表 15）を超えない範囲で適宜増減）を 1 日 1 回 51 週間経口投与する⁵⁰⁾と設定され、漸減期は 2 週間と設定された。

総投与例数 222 例全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。

安全性解析対象集団における最頻投与量は 0.04 mg/kg/日が 5.9%（13/222 例）、0.08 mg/kg/日が 32.4%（72/222 例）、0.12 mg/kg/日が 61.7%（137/222 例）であった。

有効性評価項目である、ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアの推移は表 19 のとおりであった。

表 19 ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアの推移（OC）

	プラセボ/本剤集団 ^{a)}		本剤/本剤集団 ^{b)}	
	評価例数	合計スコア	評価例数	合計スコア
A3122 試験開始時	67	36.6 ± 8.6	197	36.3 ± 8.2
A3131 試験開始時	57	31.4 ± 12.6	165	25.9 ± 11.4
2 週時	56	26.4 ± 11.9	163	22.5 ± 12.2
4 週時	54	22.1 ± 10.8	159	19.6 ± 11.5
7 週時	52	20.0 ± 10.1	155	18.4 ± 11.5
23 週時	44	20.1 ± 9.6	142	17.3 ± 10.9
47 週時	36	19.6 ± 10.6	126	16.0 ± 10.5
51 週時	34	19.1 ± 10.9	125	16.2 ± 10.6
最終評価時（LOCF）	57	22.2 ± 12.0	165	18.8 ± 11.4

平均値 ± 標準偏差

a) A3122 試験でプラセボ群に割り付けられ、A3131 試験では本剤を投与された集団

b) A3122 試験で本剤 0.04、0.08 又は 0.12 mg/kg/日群に割り付けられ、A3131 試験で引き続き本剤を投与された集団

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 96.8%（215/222 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 6 例（便秘 2 件、アデノイド肥大、脱水、異常感、虫垂炎、残存乳歯・齲歯各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

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 70.3%（156/222 例）に認められ、主な事象は傾眠（120 例）、頭痛（21 例）、血圧低下（18 例）、倦怠感（13 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に意義のある変動⁴¹⁾として、収縮期血圧の低下（8 例）及び上昇（1 例）、拡張期血圧の低下（48 例）及び上昇（6 例）、脈拍数増加（10 例）及び減少が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所見⁴²⁾として、徐脈（5 例）、心電図 QT 延長（3 例）、心電図 QT 延長・徐脈（1 例）、心室性期外収縮（1 例）が認められた。

以上より申請者は、小児 AD/HD 患者に本剤 1～6 mg を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内臨床試験の実施計画について

7.R.1.1 本剤の開発計画について

機構は、本剤の開発計画について説明するよう申請者に求めた。

49) 増減量の基準は以下のように設定された。

- ・ CGI-I が軽度改善以下であり、被験者の安全性について特に問題がない場合は、1 mg/日増量する。
- ・ CGI-I が中等度改善以上であり、被験者の安全性について特に問題がない場合は、1 mg/日増量することも可とする。
- ・ 本剤投与中、被験者の安全性に問題がある場合は、1 mg/日減量する。
- ・ 体重 50 kg 未満の被験者で 1 mg/日、50 kg 以上の被験者で 2 mg/日投与時に、被験者の安全性に問題がある場合には、投与を中止する。

50) 20 年 月時点で 18 歳以上となる被験者については、追加治療期（治験依頼者の指示があるまで継続投与を行う）に移行し、本剤の投与を継続可能とされた。

申請者は、AD/HD に対する既存の治療薬は海外と類似した用法・用量で承認されていること、本剤の薬物動態に大きな民族差は認められず、その他の内因性及び外因性の民族的要因にも著しい差異はないと考えたこと、本剤は 2009 年 9 月に米国で承認されており、海外で一定の使用実績があることを踏まえ、本剤の開発では海外で実施された用量反応関係に関する検討を利用し、国内では第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した上で、海外第Ⅲ相試験との有効性及び用量反応関係の類似性を確認することで、本剤の日本人 AD/HD 患者における有効性を検討する計画としたことを説明した。

機構は、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾では 1～4 mg/日の各投与群が設定されていた一方で、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）では 0.04～0.12 mg/kg/日の体重換算用量として各投与群が設定されたことから、海外臨床試験成績を踏まえた A3122 試験における用量設定の根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、6～17 歳の AD/HD 患者を対象とした海外低用量第Ⅲ相試験において、最終評価時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量に対する実際の体重換算投与量別の事後解析結果は表 20 のとおりであり、固定用量群別の解析（表 17、表 18）よりも明確な用量反応性が認められたことを説明した上で、A3122 試験の計画時には、米国では体重換算投与量別の事後解析結果を踏まえて本剤の有効性は 0.05～0.08 mg/kg/日から認められ、0.12 mg/kg/日までの増量によりさらなる有効性が期待できると判断されていたことを説明した。また申請者は、最高用量を 4 mg/日と設定した海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾において 13～17 歳の患者の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量が小さい傾向が認められたため、本剤群として 0.05～0.12 mg/kg（可変用量、7 mg/日を超えないこと）を投与する海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験、参考 CTD 5.3.5.1-09: SPD503-315 試験）を実施中であったことを説明した。

表 20 海外低用量第Ⅲ相試験における最終評価時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量に対する実際の体重換算投与量別の事後解析結果（ITT、LOCF）

		評価 例数	最終評価時のスコア	ベースライン からの変化量 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{a)b)}	
					群間差 [95%信頼区間]	p 値
SPD503 -301 試験	プラセボ群	78	29.28 ± 14.94	-8.86 ± 12.90	—	—
	本剤 0.01-0.04 mg/kg 集団	62	22.15 ± 13.68	-11.48 ± 12.19	-4.30 [-9.43, 0.82]	0.1308
	本剤 0.05-0.08 mg/kg 集団	112	22.65 ± 13.82	-15.12 ± 13.32	-6.40 [-10.78, -2.01]	0.0014
	本剤 0.09-0.12 mg/kg 集団	51	15.47 ± 9.94	-21.71 ± 10.39	-13.21 [-18.57, -7.85]	<0.0001
	本剤 0.13-0.17 mg/kg 集団	22	15.14 ± 9.51	-27.86 ± 11.36	-17.20 [-24.43, -9.96]	<0.0001
SPD503 -304 試験	プラセボ群	63	27.1 ± 15.02	-12.2 ± 12.96	—	—
	本剤 0.01-0.04 mg/kg 集団	112	22.1 ± 13.17	-17.6 ± 14.05	-5.13 [-9.0, -1.2]	0.0104
	本剤 0.05-0.08 mg/kg 集団	84	19.7 ± 12.44	-20.0 ± 13.82	-7.56 [-11.7, -3.4]	0.0004
	本剤 0.09-0.12 mg/kg 集団	33	19.8 ± 11.55	-23.5 ± 13.35	-8.98 [-14.4, -3.6]	0.0012
	本剤 0.13-0.16 mg/kg 集団	14	16.8 ± 10.47	-24.8 ± 11.05	-11.24 [-18.6, -3.9]	0.0028

平均値±標準偏差

a) 投与群を効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) SPD503-301 試験: 検定の多重性を Dunnett の多重比較法により調整し、群間差の 95%信頼区間及び p 値を算出、

SPD503-304 試験: 検定の多重性を考慮していない

その上で申請者は、A3122 試験では、海外低用量第Ⅲ相試験の体重換算投与量別の解析から有効性が示唆された本剤 0.05～0.08 mg/kg/日及び 0.09～0.12 mg/kg/日を投与群として設定した上で、海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-04: SPD503-304 試験）の体重換算投与量別の解析において有効性が示唆された本剤 0.01～0.04 mg/kg/日も投与群として設定したことを説明した。なお申請者は、被験者の有効性及び忍容性に基づいて増量及び減量が可能であった SPD503-315 試験において、7 mg/日を投与された被験者は 0.8%（4/528 例）に限られたこと、日本人小児では男児の 97.6%、女児の 99.3%が体重 75 kg 以下であり

⁵¹⁾、ほとんどの患者で 6 mg/日までの投与量で 0.08 mg/kg/日を超える投与が可能であると想定されたことを踏まえ、最高用量は 0.12 mg/日又は 6 mg/日のいずれかを超えない用量と設定したことを説明した。

7.R.1.2 A3122 試験における群間の比較可能性について

機構は、A3122 試験において、体重 25 kg 未満の被験者は本剤 0.04 mg/kg/日群に割り付けられず、体重 75 kg 以上の被験者は 0.12 mg/kg/日群に割り付けられなかったことを踏まえ、割付方法の適切性及び本剤各群とプラセボ群との比較可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A3122 試験の割付方法について、被験者の体重により割付可能な投与群を、以下の理由から表 21 のように制限した上で、年齢区分（6 歳以上 13 歳未満、13 歳以上 18 歳未満）及びベースライン時の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアの区分（40 点未満、40 点以上）の各水準におけるバランスを考慮する確率最小化法を用いたことを説明した。

- 体重が 25 kg 未満の被験者を本剤 0.04 mg/kg/日群に割り付けた場合、本剤 1 mg 未満の製剤が必要となるが、製剤開発には 3 年以上の期間を要すると想定され、本剤の国内導入が諸外国に比べて大きく遅れることとなる。本邦では既存の AD/HD 治療薬の選択肢は限られており、既存薬では十分な効果が得られない又は副作用により継続が困難な場合があることを踏まえると（小児の精神と神経 2010; 50: 419-27、臨床精神薬理 2012; 15: 935-44）、新たに長期間かけて 1 mg 未満の製剤開発を行うことは適切ではないと判断した。一方で、本邦における小児の体重について、体重が 25 kg 未満の児童は 6 歳児で 85%以上、7 歳児で 60%以上を占めていることから⁵²⁾、本邦における小児 AD/HD 患者層全体に占める体重 25 kg 未満の患者の割合は無視できないと考え、A3122 試験では体重 25 kg 未満の被験者を除外しないこととした。このため、体重 25 kg 未満の被験者はプラセボ群、本剤 0.08 mg/kg/日群及び 0.12 mg/kg/日群に割り付けることとなった。
- 体重が 75 kg 以上の被験者を本剤 0.12 mg/kg/日群に割り付けた場合、投与経験の限られる本剤 7 mg/日以上以上の投与が必要となる。本邦において体重が 75 kg 以上の小児 AD/HD 患者が患者全体に占める割合は小さいと考えられたが、A3122 試験は検証的試験であり、実臨床において治療対象となりうる患者層を除外することは適切ではないと考え、体重 75 kg 以上の被験者を除外しないこととした。このため、体重 75 kg 以上の被験者はプラセボ群、本剤 0.04 mg/kg/日群及び 0.08 mg/kg/日群に割り付けることとなった。

表 21 A3122 試験における各投与群への割付けの有無

	プラセボ群	本剤 0.04 mg/kg/日群	本剤 0.08 mg/kg/日群	本剤 0.12 mg/kg/日群
17 kg 以上 25 kg 未満	○	×	○	○
25 kg 以上 75 kg 未満	○	○	○	○
75 kg 以上	○	○	○	×

その上で申請者は、実施された割付方法は群間の比較可能性を担保可能な方法ではなかったと考えることを説明した上で、A3122 試験の被験者集団における主な人口統計学的特性及び疾患の分布（表 22）を提示し、本剤各投与群とプラセボ群の比較により本剤各用量の有効性を考察することの適切性について以下のように説明した。

51) 文部科学省、学校保健統計調査、平成27年度 全国表 体重の年齢別分布
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001070659&cycode=0>

52) 文部科学省、学校保健統計調査、平成 23 年度 全国表 体重の年齢別分布
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001038310&cycode=0>

表 22 A3122 試験の被験者集団における主な人口統計学的特性及び疾患の分布 (m-ITT 集団)

評価例数		プラセボ群	本剤 0.04 mg/kg/日群	本剤 0.08 mg/kg/日群	本剤 0.12 mg/kg/日群
性別		67	66	65	66
性別	男性	57 (85.1)	52 (78.8)	57 (87.7)	54 (81.8)
	女性	10 (14.9)	14 (21.2)	8 (12.3)	12 (18.2)
年齢	6 歳以上 10 歳未満	36 (53.7)	28 (42.4)	33 (50.8)	43 (65.2)
	10 歳以上 13 歳未満	20 (29.9)	27 (40.9)	22 (33.8)	13 (19.7)
	13 歳以上	11 (16.4)	11 (16.7)	10 (15.4)	10 (15.2)
体重	17 kg 以上 25 kg 未満	23 (34.3)	0	17 (26.2)	24 (36.4)
	25 kg 以上 35 kg 未満	21 (31.3)	40 (60.6)	26 (40.0)	22 (33.3)
	35 kg 以上 45 kg 未満	12 (17.9)	10 (15.2)	11 (16.9)	9 (13.6)
	45 kg 以上 55 kg 未満	6 (9.0)	9 (13.6)	5 (7.7)	9 (13.6)
	55 kg 以上 65 kg 未満	3 (4.5)	4 (6.1)	5 (7.7)	2 (3.0)
	65 kg 以上 75 kg 未満	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0
	75 kg 以上	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
AD/HD 病型	不注意優勢型	23 (34.3)	21 (31.8)	22 (33.8)	16 (24.2)
	混合型	43 (64.2)	45 (68.2)	40 (61.5)	49 (74.2)
	多動性・衝動性優勢型	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)
ベースラインにおける ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 合計スコア ^{a)}		36.6 ± 8.6	36.1 ± 7.9	37.0 ± 8.2	36.0 ± 8.7

該当例数 (該当割合 (%))

a) 平均値 ± 標準偏差

- 本剤 0.04 mg/kg/日群とプラセボ群について、本剤 0.04 mg/kg/日群には体重 17 kg 以上 25 kg 未満の被験者が割り付けられない設定となっていたことに起因して、体重、身長及び年齢の分布に群間で偏りが認められていたことを踏まえると、群間で比較することは困難と考える。
- 本剤 0.08 mg/kg/日群とプラセボ群について、両群とも割り付けられない被験者集団は設定されていなかったため、患者背景の分布に偏りは認められず、群間で比較することは可能と考える。
- 本剤 0.12 mg/kg/日群とプラセボ群について、本剤 0.12 mg/kg/日群には体重 75 kg 以上の被験者が割り付けられない設定となっていたが、本試験の被験者集団全体で体重 75 kg 以上の被験者は 2/264 例と極めて少なかったため、患者背景の偏りは認められず、群間で比較することは可能と考える。

さらに申請者は、主要評価項目について、一部の投与群に割付が行われなかった患者集団 (体重 17 kg 以上 25 kg 未満の患者、体重 75 kg 以上の患者) を除いた ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 合計スコアの部分集団解析は表 23 のとおりであり、本剤 0.04 mg/kg/日群では統計学的な有意差が認められなかったものの、本剤 0.08 mg/kg/日群及び 0.12 mg/kg/日群では全体集団の主要解析の結果と同様の結果であったことを説明した。また申請者は、主要解析モデルに体重区分を調整因子に加えたモデルによる追加解析の結果は表 24 のとおりであり、プラセボ群と本剤各群の間で統計学的な有意差が認められたことを説明した。

表 23 A3122 試験で一部の投与群に割付が行われなかった患者集団を除いた ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 合計スコアの部分集団解析 (MMRM)

投与群	ADHD-RS-IV スコア		ベースライン からの変化量 ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
	ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	34.51 ± 7.74 (43)	26.67 ± 10.66 (39)	-7.19 ± 1.44	—	—
本剤 0.04 mg/kg/日群	36.08 ± 7.86 (66)	24.92 ± 11.77 (61)	-10.67 ± 1.19	-3.48 [-6.97, 0.01]	0.0507
本剤 0.08 mg/kg/日群	36.28 ± 7.92 (47)	21.07 ± 10.77 (45)	-15.43 ± 1.38	-8.24 [-11.99, -4.49]	<0.0001
本剤 0.12 mg/kg/日群	34.31 ± 8.45 (42)	18.65 ± 10.60 (37)	-15.65 ± 1.46	-8.46 [-12.34, -4.58]	<0.0001

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 合計スコアのベースライン値区分 (40 未満/40 以上) 及び年齢区分 (13 歳未満/13 歳以上) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

表 24 A3122 試験における ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 合計スコアの変化量の追加解析 (m-ITT 集団、MMRM)

投与群	ADHD-RS-IV (医師用) スコア		ベースライン からの変化量 ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
	ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	36.57 ± 8.57 (67)	29.95 ± 12.19 (62)	-6.46 ± 1.98	—	—
本剤 0.04 mg/kg/日群	36.08 ± 7.86 (66)	24.92 ± 11.77 (61)	-10.35 ± 2.09	-3.89 [-7.23, -0.56]	0.0221
本剤 0.08 mg/kg/日群	36.95 ± 8.17 (65)	22.41 ± 10.94 (61)	-14.32 ± 1.99	-7.86 [-11.12, -4.61]	<0.0001
本剤 0.12 mg/kg/日群	35.98 ± 8.70 (66)	18.31 ± 11.81 (54)	-16.64 ± 2.07	-10.18 [-13.48, -6.87]	<0.0001

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値区分 (40 未満/40 以上)、年齢区分 (13 歳未満/13 歳以上) 及び体重区分 (25 kg 未満/25 kg 以上 75 kg 未満/75 kg 以上) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

以上を踏まえ申請者は、A3122 試験は体重 25 kg 未満の被験者を本剤 0.04 mg/kg/日群に割り付けず、体重 75 kg 以上の被験者を本剤 0.12 mg/kg/日群に割り付けなかったことから、実施された割付方法では群間での比較可能性は担保されていないと考えることを説明した上で、A3122 試験のみに基づいて本剤の有効性が示されたと判断することは困難であるが、プラセボ群、本剤 0.08 mg/kg/日群及び本剤 0.12 mg/kg/日群における被験者背景に偏りは認められなかったこと、体重区分を調整因子に加えたモデルによる追加解析では主要解析と同様の結果が得られたことを踏まえると、海外臨床試験成績を踏まえた上で、本剤の有効性について A3122 試験に基づいて考察することは可能と考えることを説明した。なお申請者は、本剤 0.04 mg/kg/日群について、A3122 試験で一部の投与群に割付が行われなかった患者集団 (体重 17 kg 以上 25 kg 未満の患者及び体重 75 kg 以上の患者) を除いた部分集団解析ではプラセボ群との有意差が認められていないこと、SPD503-301 試験においても有効性が示されなかったことを踏まえると、本剤 0.01~0.04 mg/kg/日の一貫した有効性が認められているとはいえず、承認用法・用量に含めることは困難と判断したことを説明した。

機構は、以下のように考える。

実臨床において治療対象となり得る小児 AD/HD 患者に対して本剤の適切な用量を投与する観点からは、適切な製剤を開発した上で、本剤 0.04 mg/kg/日群及び 0.12 mg/kg/日群を含めて適切に被験者を割り付けた上で有効性及び安全性を検討すべきであった。また、A3122 試験で実施された割付方法は各投与群において割り付けられる被験者集団が異なり、群間での比較可能性を適切に担保する方法ではなかったことから、A3122 試験の成績のみに基づき本剤各投与群のプラセボ群に対する優越性が示されたと結論することは困難である。しかしながら、A3122 試験実施時における本剤の開発状況を踏まえると、実施された割付方法はやむを得ない選択であった。その上で、追加で実施された体重区分別の部分集団解析及び体重区分を調整因子に加えたモデルによる解析の結果からも主要解析の結果と同様の傾向が示されていることを踏まえると、日本人患者での一定の有効性は期待できる。したがって、本剤は海外において一定の使用実績を有すること、本邦における AD/HD 治療に対する薬物治療の選択肢が限られていることも考慮し、本邦の小児 AD/HD 患者に対する本剤の有効性及び安全性については、海外臨床試験成績も踏まえて評価を行うこととし、その適切性について 7.R.2 でさらに検討したい。なお、今後の医薬品開発においては、比較可能性を担保可能な割付方法が採用されるよう、試験計画について十分に検討する必要がある。

7.R.2 海外臨床試験成績を含めた有効性及び安全性評価について

機構は、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、以下のように説明した。

- AD/HD の有病率は本邦で 3～7%（文部科学省 2012; 通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について、Child Psychiatry Hum Dev 1994; 25: 13-29）、全世界での有病率は 5.1%（Am J Psychiatry 2007; 164: 942-8）と報告されており、大きな差異は認められなかった。男女比は本邦における小児 AD/HD 患者 125 名（4～15 歳）を対象とした研究で男児 82%（103 名）、女児 18%（22 名）（厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 2002 平成 11-13 年度、51-7）、海外の女児に対する男児のオッズ比は 2.25（日本公衛誌 2006; 53: 398-409）と報告されており、小児 AD/HD 患者における男児の割合が女児よりも高い傾向にあることは国内外で同様であった。
- 本剤の有効成分であるグアンファシンの主要代謝酵素は CYP3A4 であり、本酵素については明確な民族差は確認されていない。また、実施された臨床薬物動態試験成績から、日本人と外国人の間で薬物動態に大きな差異はないと考えられた（6.R.1 参照）。

また申請者は、外因性の民族的要因について、以下のように説明した。

- AD/HD に対する薬物治療について、国内外のガイドライン等において有効性が確立している薬剤が世界的に少ない状況であるため、対象患者に前治療薬がある場合の薬剤の種類は中枢刺激薬（MPH 等）、非中枢刺激薬（アトモセチン塩酸塩等）及びそれらの併用にほぼ限られており、国内外で大きな違いは認められなかった⁵³⁾。
- AD/HD では国内外において DSM に基づいた診断が普及しており⁵³⁾、これまでに実施した本剤の臨床試験においても、DSM に準拠して診断が行われていた。AD/HD 患者は DSM における疾患定義「年齢や発達に不釣り合いな不注意、多動性・衝動性を特徴とする発達障害もしくは行動障害で、日常生活や学習に支障をきたす状態」を満たすという観点からは、患者の病態に国内外の差はないと考える。

以上を踏まえ申請者は、本邦及び海外において内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はないことから、海外臨床試験成績も含めて本剤の有効性及び安全性を検討することは可能と考えることを説明した。

なお申請者は、海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-04: SPD503-304 試験）において、体重 110 lbs 以上の被験者は本剤 1 mg/日群には割り付けられない設定となっていたこと、体重 110 lbs 以上の被験者はプラセボ群、本剤 2 mg/日群、本剤 3 mg/日群及び本剤 4 mg/日群でそれぞれ 24/63 例（38.1%）、24/63 例（38.1%）、21/60 例（35.0%）及び 24/63 例（38.1%）であったことを説明した上で、A3122 試験と同様に群間の比較可能性は担保されていないが、体重 110 lbs 以上の被験者を除いた部分集団解析では本剤 2 mg/日群を除いてプラセボ群と本剤各群の間で統計学的な有意差が認められたこと、体重区分を調整因子に加えたモデルによる追加解析では主要解析と同様の結果が得られたことを踏まえると、本剤の有効性について一定の考察を行うことは可能と考えることを説明した。なお申請者は、海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-03: SPD503-301 試験）では各投与群に対して割り付けられる被験者の制限は行っておらず、群間の比較可能性が担保されていることを説明した。

機構は、A3122 試験及び海外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の類似性について説明するよう申請者に求めた。

53) 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 3 版 2008、Pediatrics 2011; 128: 1-16、J Psychopharmacol 2014; 28: 179-203

申請者は、A3122 試験及び SPD503-301 試験（本剤 1～4 mg/日）における体重換算投与量別の最終評価時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量は表 16 及び表 20 のとおりであり、試験間で有効性及び用量・反応関係に大きな違いは認められておらず、海外第Ⅲ相試験③（CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験、本剤 1～7 mg/日）における ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量とも大きな違いはなかったこと、いずれの試験においても一貫して本剤の用量に依存してプラセボ群との変化量の差が大きくなる傾向が認められたことを説明した。次に申請者は、A3122 試験及び海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾における体重換算投与量別の有害事象の発現割合は表 25 のとおりであり、個々の事象では A3122 試験において倦怠感、腹痛、海外低用量第Ⅲ相試験において疲労、鎮静、上腹部痛等が多い傾向が認められたものの、鎮静関連の有害事象⁵⁴⁾、腹痛に関連した事象として捉えた場合、発現状況に大きな差異はないと考えることを説明した。さらに申請者は、鼻咽頭炎、血圧低下、徐脈、低血圧等が A3122 試験で多く認められたことについて、試験の実施時期や評価期間の違いが影響した可能性を否定できず、海外低用量第Ⅲ相試験においても認められていることを踏まえると、国内及び海外臨床試験において安全性プロファイルが大きく異なる可能性は示唆されていないと考えることを説明した。

表 25 A3122 試験及び海外低用量第Ⅲ相試験における体重換算投与量別の有害事象の発現割合

投与量区分 (mg/kg/日)	A3122 試験				海外低用量第Ⅲ相試験				
	プラセボ	0.01～0.04	0.05～0.08	0.09～0.12	プラセボ	0.01～0.04	0.05～0.08	0.09～0.12	0.12～
評価例数	67	66	65	66	149	128	217	117	51
すべての有害事象	41 (61.2)	50 (75.8)	53 (81.5)	61 (92.4)	104 (69.8)	94 (73.4)	168 (77.4)	96 (82.1)	47 (92.2)
中止に至った有害事象	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	10 (15.2)	5 (3.4)	7 (5.5)	21 (9.7)	22 (18.8)	10 (19.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (2.0)
主な事象									
傾眠	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)	10 (6.7)	22 (17.2)	55 (25.3)	44 (37.6)	27 (52.9)
鼻咽頭炎	16 (23.9)	19 (28.8)	15 (23.1)	9 (13.6)	9 (6.0)	4 (3.1)	7 (3.2)	4 (3.4)	1 (2.0)
頭痛	4 (6.0)	5 (7.6)	8 (12.3)	9 (13.6)	28 (18.8)	31 (24.2)	55 (25.3)	20 (17.1)	14 (27.5)
血圧低下	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)	0	3 (2.3)	4 (1.8)	3 (2.6)	0
徐脈	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)	0	0	1 (0.5)	3 (2.6)	0
低血圧	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	6 (2.8)	4 (3.4)	2 (3.9)
倦怠感	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	6 (4.0)	7 (5.5)	11 (5.1)	10 (8.5)	3 (5.9)
便秘	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (2.3)	2 (1.7)	4 (7.8)
下痢	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.1)	6 (4.0)	3 (2.3)	5 (2.3)	3 (2.6)	1 (2.0)
腹痛	1 (1.5)	6 (9.1)	2 (3.1)	4 (6.1)	1 (0.7)	0	2 (0.9)	0	0
遺尿	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	1 (0.7)	0	2 (0.9)	4 (3.4)	1 (2.0)
嘔吐	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	7 (4.7)	2 (1.6)	4 (1.8)	5 (4.3)	3 (5.9)
インフルエンザ	2 (3.0)	4 (6.1)	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (1.3)	0	2 (0.9)	2 (1.7)	0
挫傷	2 (3.0)	4 (6.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)	0	0
浮動性めまい	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	6 (4.0)	8 (6.3)	12 (5.5)	8 (6.8)	4 (7.8)
疲労	0	1 (1.5)	0	0	5 (3.4)	16 (12.5)	29 (13.4)	16 (13.7)	11 (21.6)
鎮静	0	0	0	0	6 (4.0)	8 (6.3)	18 (8.3)	18 (15.4)	7 (13.7)
上腹部痛	0	0	0	0	11 (7.4)	10 (7.8)	13 (6.0)	16 (13.7)	12 (23.5)
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)	2 (1.7)	3 (5.9)

発現例数（発現割合（％））

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に関して、内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異は認められなかったこと、A3122 試験及び海外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、これらの試験成績に基づき日本人 AD/HD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

54) MedDRA PT で傾眠、鎮静、嗜眠、過眠症、無力症、無感情、倦怠感、疲労、活動性低下、気力低下、不活発に該当する事象

内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異は認められていないとする申請者の説明に大きな問題はなく、日本人 AD/HD 患者に対する本剤の有効性、安全性及び用量反応関係について、海外第Ⅲ相試験の成績も含めて評価することは許容可能である。また、国内及び海外臨床試験成績における有効性及び安全性について著しい差異は認められていないことを踏まえると、国内及び海外の臨床試験成績に基づき、日本人小児 AD/HD 患者における有効性は示唆されたと判断することは可能である。なお、本剤の有効性及び臨床データパッケージの適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 本剤の有効性について

7.R.3.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）における教師による AD/HD 症状の評価について

機構は、小児 AD/HD 患者での治療目的は、患者の学校等における行動や社会活動の改善であることを踏まえ、教師による AD/HD 症状評価においても同様の結果が得られているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医師が保護者等の代諾者及び教師から家庭及び学校での症状を聞き取った上で、被験者の症状を医師が総合的に評価することは可能と考えたことから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01 : A3122 試験）では ADHD-RS-IV 日本語版（学校用）合計スコア等の教師が評価する有効性評価項目を設定しておらず、教師による学校生活等での AD/HD 症状評価について検討を行うことは困難であることを説明した。その上で申請者は、保護者等の代諾者を經由して教師から学校生活等での AD/HD 症状を適切に収集できるよう、ADHD-RS-IV 日本語版（学校用）の全 18 項目を中心に構成されたチェックシートを参考資料として治験実施施設に配付した結果、96.1%（248/258 例）の被験者において当該資料又は ADHD-RS-IV 日本語版（学校用）を用いた学校生活等での AD/HD 症状に関する情報収集が行われ、81.8%（211/258 例）では書面により代諾者が情報収集を行っていたこと、79.1%（204/258 例）では ADHD-RS-IV 日本語版（学校用）合計スコアの全 18 項目に相当する内容について情報収集が行われていたことを説明した。以上より申請者は、A3122 試験では多くの被験者において、教師による学校生活等での AD/HD 症状評価も加味した上で、医師による AD/HD 症状評価が行われていたことから、ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアは学校生活等での AD/HD 症状を反映していると考えることを説明した。

次に申請者は、米国において実施した海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-03: SPD503-301 試験）では CTRS-R⁵⁵⁾を用いた教師による AD/HD 症状評価を実施したこと、ITT 集団における最終評価時の CTRS-R のベースラインからの変化量（表 26）を提示し、本剤 2～4 mg/日群において有効性が認められたこと、用量反応関係は ADHD-RS-IV（医師用）（表 17）と類似していたことを説明した。なお申請者は、日本及び米国の教育環境について、初等教育における教員 1 人あたりの児童・生徒数は日本では 18.4 人、米国では 14.5 人（教育指標の国際比較 平成 25 年版 文部科学省統計情報）と大きな差異はなく、教育環境の差異により教師による AD/HD の症状評価が著しく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

55) Oppositional、Cognitive Problems、Hyperactivity 及び AD/HD Index の 4 つのサブスケール、合計 28 項目から成る AD/HD 症状評価スケールであり、それぞれ 0～3（0 が症状がないことを示す）の 4 段階のスコアにより評価される。

表 26 SPD503-301 試験における教師による CTRS-R スコアの変化量 (ITT、LOCF)

投与群	評価 例数	CTRS-R スコア		ベースライン からの変化量 ^{a,b}	プラセボとの比較 ^{b,c}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	62	33.86 ± 19.40	32.15 ± 19.83	-1.96 ± 13.05	—	—
本剤 2 mg/日群	63	34.23 ± 20.11	20.81 ± 15.27	-12.37 ± 14.86	-10.84 [-16.51, -5.18]	<0.0001
本剤 3 mg/日群	56	33.19 ± 17.34	18.28 ± 16.24	-13.66 ± 19.04	-12.71 [-18.55, -6.86]	<0.0001
本剤 4 mg/日群	56	38.11 ± 17.10	21.85 ± 14.28	-17.45 ± 16.10	-13.09 [-18.95, -7.22]	<0.0001

平均値 ± 標準偏差

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) 投与群を効果、CTRS-R スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) Dunnett の多重比較法により検定の多重性を調整し、群間差の 95%信頼区間及び p 値を算出

以上を踏まえ申請者は、A3122 試験では学校生活での AD/HD 症状に対する有効性も加味して医師による有効性評価が行われたこと、SPD503-301 試験では CTRS-R においても有効性が示されており、ADHD-RS-IV（医師用）と CTRS-R の用量反応関係が大きく異ならなかったことを踏まえると、国内外臨床試験に基づき、学校生活での AD/HD 症状に対する有効性について一定の検討は行われたものと考ええることを説明した。なお申請者は、機構からの指摘も踏まえ、本剤の ADHD-RS-IV 日本語版（学校用）等を用いた教師による有効性評価結果を収集するための特定使用成績調査を実施し、日本人患者における学校生活での AD/HD 症状に対する有効性についてさらなる検討を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

小児 AD/HD 患者における治療目的は学校等の社会環境での AD/HD 症状の改善であり、医師による症状評価に加えて、学校生活での AD/HD 症状に対する教師評価を適切に実施する必要がある。また、A3122 試験では学校生活での AD/HD 症状に対する教師評価を体系的に収集する体制がすべての被験者で整えられていたとはいえないこと、教師評価の結果を書面で収集した被験者でも最終的には医師が AD/HD 症状評価を行っていたことを踏まえると、学校生活での AD/HD 症状が十分に評価されたとはいえず、本来であれば A3122 試験において ADHD-RS-IV 日本語版（学校用）合計スコア等による教師評価を体系的に実施することが適切であった。しかしながら、A3122 試験では学校生活での AD/HD 症状についても把握可能となるよう一定の配慮を行った上で試験が実施されており、教師評価の結果も加味して医師による評価が行われていたこと、SPD503-301 試験では CTRS-R による教師評価も行われ、良好な成績が得られていることを考慮すると、日本人 AD/HD 患者においても本剤により学校生活での AD/HD 症状の改善は期待できる。なお、今後の小児 AD/HD 患者を対象とした医薬品開発では、学校生活での AD/HD 症状に対する有効性評価を実施すべきであり、本剤についても製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

7.R.3.2 有効性評価に対する鎮静の影響について

機構は、本剤投与時には鎮静関連の有害事象が認められること（7.R.4.2 参照）から、当該事象が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性について説明し、当該事象により見かけ上の改善がなかったかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）における投与 7 週目の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコア及び各サブスコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群では鎮静関連の有害事象がほとんど認められなかったことを説明した上で、本剤各投与群における鎮静関連の有害事象⁵⁴⁾の発現有無別の部分集団解析結果（表 27）を提示し、鎮静関連の有害事象が認められた患者集団における変化量（合計スコア及び不注意サブスコア）は、有害事象が認められなかった集団と比較して大きい傾向が認められたこと、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾でも同様の傾向が認められたことを説

明した。その上で申請者は、鎮静関連の有害事象が認められなかった患者集団においてもベースラインと比較して十分な低下が認められていることから、鎮静により多動・衝動性が見かけ上改善したことで、本剤の有効性が認められたとまではいえないと考えることを説明した。

表 27 A3122 試験における鎮静関連の有害事象の発現有無別の
投与 7 週時の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコア及び各サブスコアのベースラインからの平均変化量（m-ITT、MMRM）

	鎮静関連の 有害事象の発現	投与群	スコア		ベースライン からの変化量 ^{a,b)}
			ベースライン	最終評価時	
合計スコア	あり	0.04 mg/kg/日群	34.96 ± 8.46 (23)	23.36 ± 12.56 (22)	-11.95 ± 1.99
		0.08 mg/kg/日群	36.00 ± 7.71 (24)	19.52 ± 10.05 (21)	-17.14 ± 2.02
		0.12 mg/kg/日群	35.08 ± 7.96 (37)	15.33 ± 8.90 (30)	-19.79 ± 1.68
	なし	0.04 mg/kg/日群	36.67 ± 7.56 (43)	25.79 ± 11.37 (39)	-10.25 ± 1.49
		0.08 mg/kg/日群	37.51 ± 8.46 (41)	23.93 ± 11.20 (40)	-13.43 ± 1.49
		0.12 mg/kg/日群	37.14 ± 9.58 (29)	22.04 ± 13.98 (24)	-13.47 ± 1.84
不注意 サブスコア	あり	0.04 mg/kg/日群	20.43 ± 4.65 (23)	14.32 ± 6.46 (22)	-6.24 ± 1.24
		0.08 mg/kg/日群	22.17 ± 3.19 (24)	12.05 ± 5.59 (21)	-10.26 ± 1.26
		0.12 mg/kg/日群	20.51 ± 3.47 (37)	10.40 ± 6.22 (30)	-10.22 ± 1.04
	なし	0.04 mg/kg/日群	22.16 ± 3.17 (43)	16.03 ± 6.15 (39)	-6.07 ± 0.93
		0.08 mg/kg/日群	21.27 ± 3.71 (41)	14.58 ± 6.74 (40)	-6.71 ± 0.93
		0.12 mg/kg/日群	21.48 ± 3.64 (29)	13.96 ± 7.24 (24)	-6.97 ± 1.15
多動性-衝動性 サブスコア	あり	0.04 mg/kg/日群	14.52 ± 6.97 (23)	9.05 ± 7.08 (22)	-5.71 ± 1.03
		0.08 mg/kg/日群	13.83 ± 6.72 (24)	7.48 ± 5.54 (21)	-6.91 ± 1.04
		0.12 mg/kg/日群	14.57 ± 6.49 (37)	4.93 ± 4.32 (30)	-9.60 ± 0.87
	なし	0.04 mg/kg/日群	14.51 ± 5.96 (43)	9.77 ± 6.46 (39)	-4.18 ± 0.77
		0.08 mg/kg/日群	16.24 ± 6.76 (41)	9.35 ± 6.95 (40)	-6.75 ± 0.77
		0.12 mg/kg/日群	15.66 ± 7.10 (29)	8.08 ± 7.82 (24)	-6.46 ± 0.95

平均値 ± 標準偏差

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値（40 点未満／40 点以上）及び年齢（13 歳未満／13 歳以上）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

機構は、以上について了承し、鎮静関連の有害事象が認められた患者集団で変化量が拡大する傾向は認められているものの、A3122 試験で認められた ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアに基づく有効性が、鎮静により多動・衝動性が見かけ上改善されたことによるものである可能性は低いと考える。

7.R.3.3 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のある背景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Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）における投与 7 週目の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果（表 28）を提示し、年齢が 13 歳以上の患者集団及び女性においてプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、当該部分集団解析は限られた被験者数での検討であること、いずれの患者集団においても本剤群ではプラセボ群と比較して ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアが減少していること、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾では群間差が小さい傾向は認められなかったことを踏まえると、検討した背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、AD/HD の病型別の本剤の有効性について、A3122 試験及び海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾ともに多動性-衝動性優勢型は被験者数が少なく解釈は困難であったこと、不注意優勢型と混合型については、A3122 試験では不注意優勢型の患者集団でプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたものの、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾では群間差が小さい傾向は認められなかったことから、いずれの病型においても一定の有効性が期待できると考えることを説明した。

表 28 A3122 試験における背景因子別の投与 7 週目の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアの
ベースラインからの変化量（m-ITT、MMRM）

背景因子		ベースラインからの変化量 ^{a)}				プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}		
		プラセボ群	本剤群			本剤群		
			0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日
年齢	13 歳未満	-6.24 ± 1.27 (56)	-10.53 ± 1.28 (55)	-15.14 ± 1.27 (55)	-17.06 ± 1.33 (56)	-4.29 [-7.86, -0.72]	-8.91 [-12.44, -5.37]	-10.82 [-14.42, -7.22]
	13 歳以上	-9.44 ± 3.18 (11)	-12.74 ± 3.21 (11)	-12.31 ± 3.19 (10)	-15.39 ± 3.35 (10)	-3.31 [-11.67, 5.05]	-2.87 [-11.41, 5.68]	-5.95 [-14.55, 2.65]
性別	男性	-6.10 ± 1.34 (57)	-10.62 ± 1.41 (52)	-14.41 ± 1.36 (57)	-16.64 ± 1.43 (54)	-4.52 [-8.10, -0.95]	-8.31 [-11.80, -4.82]	-10.54 [-14.17, -6.92]
	女性	-10.51 ± 3.37 (10)	-11.07 ± 2.72 (14)	-15.38 ± 3.51 (8)	-18.31 ± 3.06 (12)	-0.56 [-8.90, 7.79]	-4.88 [-14.36, 4.61]	-7.80 [-16.41, 0.82]
体重	<25 kg	-5.45 ± 2.26 (23)	-	-11.97 ± 2.68 (17)	-19.26 ± 2.44 (24)	-	-6.52 [-13.55, 0.51]	-13.81 [-20.46, -7.15]
	≥25 kg	-7.25 ± 1.41 (44)	-10.65 ± 1.18 (66)	-15.34 ± 1.35 (48)	-15.64 ± 1.45 (42)	-3.41 [-6.86, 0.05]	-8.10 [-11.78, -4.41]	-8.39 [-12.23, -4.55]
ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア	<35	-5.64 ± 1.42 (31)	-10.44 ± 1.45 (31)	-11.84 ± 1.65 (24)	-13.92 ± 1.44 (31)	-4.79 [-8.74, -0.85]	-6.20 [-10.46, -1.94]	-8.28 [-12.24, -4.32]
	≥35	-8.25 ± 2.12 (36)	-11.45 ± 1.99 (35)	-16.65 ± 1.91 (41)	-20.40 ± 2.22 (35)	-3.20 [-8.19, 1.78]	-8.40 [-13.14, -3.66]	-12.16 [-17.25, -7.06]
AD/HD 病型	不注意優勢型	-6.65 ± 2.30 (23)	-10.02 ± 2.13 (21)	-13.08 ± 2.23 (22)	-12.69 ± 2.62 (16)	-3.37 [-7.98, 1.24]	-6.43 [-11.01, -1.85]	-6.04 [-11.16, -0.92]
	混合型	-7.18 ± 1.82 (43)	-11.44 ± 1.78 (45)	-15.77 ± 1.88 (40)	-18.41 ± 1.74 (49)	-4.26 [-8.60, 0.08]	-8.60 [-13.04, -4.16]	-11.23 [-15.54, -6.93]
	多動性・衝動性 優勢型	-1.46 ± 3.78 (1)	-	-15.82 ± 2.12 (3)	-22.54 ± 3.78 (1)	-	-14.36 [-24.11, -4.61]	-21.08 [-34.69, -7.47]

調整平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値（40 点未満／40 点以上）及び年齢（13 歳未満／13 歳以上）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

機構は、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無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、A3122 試験では反抗挑戦性障害を有する被験者は 1 例のみであったこと、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾についても反抗挑戦性障害を有する被験者はわずかであり、影響について検討することは困難であったことを説明した。その上で申請者は、海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾における最終評価時の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量について、反抗挑戦性障害の併存の有無別の部分集団解析結果（表 29）を提示し、反抗挑戦性障害の併存の有無によらず AD/HD 症状の改善が認められていることを説明した。

表 29 海外高用量第Ⅲ相試験における反抗挑戦性障害の有無別の ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアの
ベースラインからの変化量（m-ITT、MMRM）

反抗挑戦性 障害の併存	ベースラインからの変化量 ^{a)}		プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	プラセボ群	本剤群	
あり	-15.74 ± 3.10 (19)	-23.30 ± 2.81 (24)	-7.57 [-16.03, 0.89]
なし	-16.62 ± 1.00 (136)	-22.87 ± 1.02 (133)	-6.25 [-9.06, -3.44]

調整平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び体重（34.0～41.4 kg／41.5～49.4 kg／49.5～58.4 kg／58.5～91.0 kg）を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値及び評価時点と ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値の交互作用を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A3122 試験における投与 7 週目の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量について、前治療薬の種類別の解析結果（表 30）を提示し、中枢刺激薬以外の前治療薬を服用していた患者集団ではプラセボ群と本剤群との群間差が小さい傾向が認められたこと、海外第Ⅲ相試験^{14, 15)}では当該患者集団の被験者数が少なく、傾向について検討することは困難であったことを説明した。その上で申請者は、本剤群におけるベースラインからの変化量は前治療薬の種類によらず同程度であったものの、中枢刺激薬以外の前治療薬を服用していた患者集団ではプラセボ群でスコアの大

幅な減少が認められた結果、傾向の違いが生じた可能性が考えられたことを説明した上で、部分集団間での患者背景の分布に大きな差異は認められず、中枢刺激薬以外の前治療薬を服用していた患者集団で群間差が小さかった要因は特定できなかったことを説明した。

表 30 A3122 試験における前治療薬別の投与 7 週目の ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）合計スコアのベースラインからの変化量（m-ITT、MMRM）

前治療薬	ベースラインからの変化量 ^{a)}				プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}		
	プラセボ群	本剤群			本剤群		
		0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日
中枢刺激薬 ^{b)}	-3.64 ± 2.37 (18)	-12.20 ± 2.22 (21)	-16.80 ± 2.44 (17)	-16.18 ± 2.38 (18)	-8.55 [-14.54, -2.57]	-13.15 [-19.43, -6.88]	-12.54 [-18.70, -6.38]
中枢刺激薬 以外	-11.09 ± 2.94 (14)	-8.06 ± 3.20 (11)	-10.22 ± 3.19 (11)	-18.60 ± 3.46 (10)	3.03 [-5.54, 11.61]	0.87 [-7.73, 9.48]	-7.51 [-16.46, 1.45]
なし	-6.83 ± 1.75 (35)	-11.09 ± 1.76 (34)	-14.61 ± 1.71 (37)	-16.95 ± 1.75 (38)	-4.26 [-8.73, 0.22]	-7.79 [-12.15, -3.42]	-10.12 [-14.59, -5.65]

調整平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値（40 点未満／40 点以上）及び年齢（13 歳未満／13 歳以上）を共変量とした MMRM（unstructured）による解析

b) MPH、amphetamine、lisdexamfetamine、dexamethylphenidate

以上を踏まえ申請者は、前治療薬による有効性への影響については現時点で明確にはなっていないものの、その他の因子については本剤の有効性に及ぼす影響は大きくないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、前治療薬による有効性への影響について明確になっていないことから、前治療薬の種類別の部分集団解析結果については医療現場に情報提供することが適切と考える。また機構は、反抗挑戦性障害の有無等、一部の因子については検討された被験者数が限られていることも考慮し、患者背景、前治療薬が本剤の有効性に与える影響については、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。

7.R.4 本剤の安全性について

7.R.4.1 心血管系への影響について

機構は、本薬がアドレナリン α_2A 受容体作動薬であること（3.R.1 参照）を踏まえ、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に申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）における血圧（収縮期及び拡張期）及び脈拍数の変化量は表 31 のとおりであり、本剤群において投与期間中に血圧及び脈拍数の低下が用量に依存して認められたこと、低下は本剤の投与開始後及び増量後速やかに認められたことを説明した。また申請者は、本剤による治療期の後には 2 週間の漸減期が設定されていたことを説明した上で、漸減期終了時には特に収縮期血圧及び脈拍数がベースライン値を超えて上昇したこと（表 31）、反跳性の高血圧及び頻脈が認められたこと（表 45）を説明した。

表 31 A3122 試験における血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の変化量

		ベースライン	治療期終了時 (Week 7)		漸減期終了時 (Week 9)	
		測定値	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群	104.1 ± 11.1 (67)	104.5 ± 11.7 (61)	-0.3 ± 11.1	105.8 ± 12.9 (61)	1.4 ± 12.9
	本剤 0.04 mg/kg/日群	105.7 ± 10.1 (66)	104.1 ± 8.8 (61)	-1.4 ± 11.1	106.6 ± 11.3 (61)	1.0 ± 11.9
	本剤 0.08 mg/kg/日群	101.8 ± 9.3 (65)	97.1 ± 9.4 (61)	-4.7 ± 10.1	104.9 ± 10.7 (60)	3.1 ± 11.0
	本剤 0.12 mg/kg/日群	105.3 ± 11.0 (66)	98.7 ± 11.0 (54)	-7.5 ± 12.3	108.2 ± 12.6 (53)	2.2 ± 13.2
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群	59.7 ± 8.6 (67)	62.0 ± 9.2 (61)	2.2 ± 9.8	62.9 ± 10.0 (61)	3.1 ± 10.3
	本剤 0.04 mg/kg/日群	62.2 ± 8.6 (66)	60.5 ± 7.6 (61)	-2.3 ± 9.9	63.1 ± 9.0 (61)	0.3 ± 9.5
	本剤 0.08 mg/kg/日群	59.4 ± 9.2 (65)	58.0 ± 8.7 (61)	-1.4 ± 10.8	62.8 ± 12.4 (60)	3.6 ± 13.5
	本剤 0.12 mg/kg/日群	62.4 ± 8.9 (66)	57.1 ± 10.5 (54)	-5.4 ± 12.6	65.5 ± 9.9 (53)	3.2 ± 11.0
脈拍数 (回/分)	プラセボ群	81.3 ± 13.8 (67)	82.0 ± 12.2 (61)	0.1 ± 14.9	83.2 ± 14.3 (61)	1.2 ± 15.5
	本剤 0.04 mg/kg/日群	81.8 ± 10.8 (66)	81.6 ± 13.0 (61)	-0.6 ± 11.6	81.9 ± 14.1 (61)	-0.3 ± 12.6
	本剤 0.08 mg/kg/日群	79.9 ± 11.7 (65)	76.0 ± 12.4 (61)	-3.3 ± 13.8	83.3 ± 14.2 (60)	4.2 ± 13.1
	本剤 0.12 mg/kg/日群	85.1 ± 11.5 (66)	75.5 ± 11.8 (54)	-9.3 ± 11.4	85.7 ± 12.5 (53)	1.4 ± 13.8

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

次に申請者は、A3122 試験及び国内継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験) において、血圧（収縮期及び拡張期）及び脈拍数の低下⁵⁶⁾が認められた被験者の割合は表 32 のとおりであり、本剤群で収縮期血圧及び拡張期血圧の低下並びに脈拍数減少が用量依存的に認められたこと、20 mmHg 以上の血圧低下又は 20 回/分以上の脈拍数減少が認められた被験者は本剤 0.12 mg/kg/日群で特に多く認められたことを説明した。

表 32 国内臨床試験において、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の低下が認められた被験者の割合

		A3122 試験				A3131 試験
		プラセボ	本剤			本剤 0.04~0.12 mg/kg/日
			0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	
評価例数		67	66	65	66	222
収縮期血圧低下 (mmHg)	5 以上 10 未満	0	0	3 (4.6)	0	2 (0.9)
	10 以上 15 未満	1 (1.5)	0	2 (3.1)	4 (6.1)	0
	15 以上 20 未満	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (0.9)
	20 以上	0	0	1 (1.5)	4 (6.1)	4 (1.8)
拡張期血圧低下 (mmHg)	5 以上 10 未満	7 (10.4)	9 (13.6)	8 (12.3)	10 (15.2)	11 (5.0)
	10 以上 15 未満	3 (4.5)	2 (3.0)	2 (3.1)	10 (15.2)	12 (5.4)
	15 以上 20 未満	2 (3.0)	2 (3.0)	7 (10.8)	4 (6.1)	12 (5.4)
	20 以上	1 (1.5)	0	1 (1.5)	7 (10.6)	13 (5.9)
脈拍数減少 (回/分)	5 以上 10 未満	0	0	0	0	0
	10 以上 15 未満	0	0	0	0	0
	15 以上 20 未満	0	0	0	2 (3.0)	3 (1.4)
	20 以上	0	0	0	3 (4.5)	2 (0.9)

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、低血圧関連の有害事象⁵⁷⁾の発現割合は A3122 試験のプラセボ群で 0% (0/67 例)、本剤 0.04 mg/kg/日群で 3.0% (2/66 例)、0.08 mg/kg/日群で 6.2% (4/65 例)、0.12 mg/kg/日群で 22.7% (15/66 例)、A3131 試験で 13.5% (30/222 例) (以下同順)、徐脈関連の有害事象⁵⁸⁾の発現割合は A3122 試験で 1.5% (1/67 例)、3.0% (2/66 例)、3.1% (2/65 例)、16.7% (11/66 例)、A3131 試験で 5.0% (11/222 例) であり、いずれの事象も本剤群で用量に依存して発現が認められたこと、いずれの事象も軽度又は

56) 収縮期血圧低下: 6 歳以上 9 歳以下の被験者で 82 mmHg 未満、10 歳以上 17 歳以下の被験者で 90 mmHg 未満への低下であり、かつ、ベースラインからの低下量が 5 mmHg 以上

拡張期血圧低下: 55 mmHg 以下への低下であり、かつ、ベースラインからの低下量が 5 mmHg 以上

脈拍数減少: 6 歳以上 8 歳以下の被験者で 60 回/分未満、9 歳以上 15 歳以下の被験者で 50 回/分未満、16 歳以上 17 歳以下の被験者で 40 回/分未満への減少であり、かつ、ベースラインからの減少量が 5 回/分以上

57) MedDRA PT で低血圧、起立性低血圧、拡張期低血圧、血圧低下、血圧測定不能、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、起立血圧、起立血圧低下、起立血圧異常、収縮期血圧、収縮期血圧異常、外来血圧、外来血圧異常、拡張期血圧、拡張期血圧異常、血圧異常に該当する事象

58) MedDRA PT で徐脈、洞性徐脈、心拍数減少、徐脈性不整脈、心拍数不整、心拍数異常に該当する事象

中等度であったこと、年齢及び体重によって発現割合が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、本剤投与により血圧及び心拍数が低下することを踏まえ、本剤を投与する場合には定期的な血圧及び脈拍数のモニタリングが必須と考えることを説明した上で、その具体的な内容について以下のように説明した（心電図のモニタリングの必要性については 6.R.3 参照）。

- A3122 試験及び A3131 試験において治験薬の増量が行われた期間においては、1 週ごとの来院を設定し、血圧及び脈拍数のモニタリングを実施しており、A3131 試験ではモニタリング結果も加味した上で本剤の増減量が判断された。本剤投与時には 20 mmHg を超える血圧低下、20 回/分を超える脈拍数減少が認められる可能性はあるが、当該モニタリング方法にて本剤を投与した場合に安全性上の大きな問題は生じなかったことから、臨床現場での実施可能性も考慮し、漸増期間においては用量変更後 1～2 週間を目安として来院毎に血圧及び脈拍数を測定し、患者の安全性を確認した上で、さらなる増減量の必要性について判断することとする。
- A3131 試験の投与開始 7 週（用量調節期）以内及び投与開始 7 週～1 年において、低血圧関連の有害事象の発現割合はそれぞれ 10.4% (23/222 例) 及び 3.2% (7/222 例)、徐脈関連の有害事象の発現割合はそれぞれ 2.3% (5/222 例) 及び 2.7% (6/222 例) であり、長期投与時においても投与期間を通じて有害事象の発現が認められたものの、発現割合が投与初期と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、海外継続投与試験³⁶⁾の投与開始 1 年以内及び投与開始 1 年以上 2 年以内において、低血圧関連の有害事象の発現割合はそれぞれ 7.4% (53/713 例) 及び 2.0% (7/348 例)、徐脈関連の有害事象の発現割合はそれぞれ 2.0% (14/713 例) 及び 0% (0/348 例) であり、投与開始 1 年以降にも低血圧関連の有害事象の発現が認められた。よって、長期投与時に低血圧及び徐脈関連の有害事象が多く認められている状況ではないことも勘案し、A3131 試験（1 カ月に 1 回の頻度で血圧及び脈拍数をモニタリング）より市販後は頻度を落として、欧州添付文書における規定も考慮して少なくとも 3 カ月に 1 回の頻度で血圧及び脈拍数をモニタリングすることとする。
- 本剤を漸減し、中止するときは、血圧上昇及び脈拍数増加が認められる可能性があることを踏まえ、血圧及び脈拍数をモニタリングし、患者の状態を注意深く観察しながら徐々に減量を行うこととする（7.R.6.3 参照）。
- A3122 試験及び A3131 試験では、本剤による心血管系への影響を考慮して、重篤な心疾患を有する患者、起立性低血圧の患者、持続性徐脈の患者を除外していた。これらの患者集団は本剤のハイリスク集団であることから、添付文書において慎重投与に設定し、本剤を投与する場合には患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起を行う。

機構は、本剤投与により血圧及び脈拍数の低下が認められたことを踏まえ、心血管系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、A3122 試験及び A3131 における心血管系の有害事象⁵⁹⁾の発現割合は表 33 のとおりであり、低血圧や徐脈関連の有害事象に加えて、A3131 試験では房室ブロックや心室性期外収縮が認められたが、いずれも軽度の事象であったこと、房室ブロックについては本剤との因果関係が否定されていないことを説明した。

59) MedDRA SOC 「心臓障害」及び「血管障害」並びに HLGT 「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象

表 33 国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現割合

	プラセボ群	A3122 試験			A3131 試験
		本剤群			本剤群 0.04~0.12 mg/kg/日
		0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	
評価例数	67	66	65	66	222
心血管系の有害事象	1 (1.5)	6 (9.1)	4 (6.2)	22 (33.3)	45 (20.3)
血压低下	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)	18 (8.1)
徐脈	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)	6 (2.7)
低血压	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)	8 (3.6)
起立性低血压	0	0	0	1 (1.5)	6 (2.7)
心電図 QT 延長	0	1 (1.5)	0	0	4 (1.8)
血压上昇	0	0	0	0	3 (1.4)
心拍数減少	0	0	0	1 (1.5)	3 (1.4)
洞性徐脈	0	2 (3.0)	0	3 (4.5)	2 (0.9)
ほてり	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)
動悸	0	0	0	0	1 (0.5)
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（発現割合（％））

また申請者は、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾において報告された心血管系の有害事象は 554 件（54.9 件/10 万人年、うち重篤 164 件）であり、主な事象は低血压 123 件、徐脈 59 件、血压低下 58 件、心拍数減少 43 件、蒼白 43 件等であったことを説明した。さらに申請者は、エスタリック錠 0.5 mg の添付文書では「房室ブロック（Ⅱ度、Ⅲ度）のある患者」が禁忌に設定されていたことについて、海外製造販売後安全情報¹⁶⁾においても房室ブロック、第一度房室ブロック及び第二度房室ブロック各 1 件の報告があったこと、房室ブロックのある患者に対して本薬を投与したときの安全性が十分に確立しているとはいえないことから、本剤についても房室ブロック（Ⅱ度、Ⅲ度）のある患者を禁忌とすることを説明した。

機構は、以下のように考える。

国内及び海外臨床試験において用量依存的に血压低下及び脈拍数減少が認められ、20 mmHg を超える血压低下、20 回/分を超える脈拍数減少が認められていること、海外臨床試験において有害事象として失神も認められており低血压や徐脈の影響が否定できないことを踏まえると、低血压及び徐脈のリスクについて添付文書で注意喚起を行った上で、血压及び脈拍数のモニタリングを適切に行う必要がある。また、モニタリングの頻度について、漸増期間には用量の変更前及び変更後 1～2 週間を目安として測定を実施すること、漸減期間には血压及び脈拍数をモニタリングし、患者の状態を注意深く観察しながら徐々に減量を行うことに大きな問題はないと考える。長期投与時についても、A3131 試験では 4 週に 1 回の頻度で血压及び脈拍数がモニタリングされており、投与期間を通じて一定の割合で低血压及び徐脈関連の有害事象が新たに発現していたこと、本剤の投与対象が小児患者であること、本剤投与時には 20 mmHg を超える血压低下、20 回/分を超える脈拍数減少が認められていることを考慮すると、少なくとも 4 週に 1 回の頻度で血压及び脈拍数のモニタリングを行い、急激な血压及び脈拍数の低下が認められた場合には、患者の症状を踏まえて減量を考慮することが適切である。房室ブロック（Ⅱ度、Ⅲ度）のある患者を禁忌に設定することに大きな問題はない。なお、以上の心血管系に関するリスク管理の方策、モニタリングの頻度及び添付文書における注意喚起内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。また、低血压、徐脈及び心血管系有害事象の発現状況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。

7.R.4.2 中枢神経系への影響について

機構は、本剤投与時の中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）における中枢神経系の有害事象⁶⁰⁾及び鎮静関連の有害事象⁵⁴⁾の発現割合は表 34 のとおりであり、本剤群では用量に依存して発現が認められたこと、いずれの事象も軽度又は中等度であったこと、投与初期に多くの有害事象が発現していたことを説明した。

表 34 国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現割合

	A3122 試験				A3131 試験
	プラセボ群	本剤群			本剤群 0.04～0.12 mg/kg/日
		0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	
評価例数	67	66	65	66	222
中枢神経系の有害事象	8 (11.9)	26 (39.4)	32 (49.2)	39 (59.1)	147 (66.2)
主な事象					
傾眠	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)	127 (57.2)
頭痛	4 (6.0)	5 (7.6)	8 (12.3)	9 (13.6)	30 (13.5)
中期不眠症	0	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	13 (5.9)
初期不眠症	0	0	0	2 (3.0)	4 (1.8)
浮動性めまい	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	6 (2.7)
不眠症	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (2.3)
鎮静関連の有害事象	5 (7.5)	23 (34.8)	24 (36.9)	37 (56.1)	133 (59.9)

発現例数（発現割合（％））

また申請者は、A3122 試験及び A3131 試験では転倒・外傷に関連する有害事象⁶¹⁾が一定数認められたことを説明した上で、中枢神経系の有害事象並びに低血圧及び徐脈関連の有害事象との関連性について検討したところ、表 35 のとおり明確な関連性は認められなかったことを説明した。

表 35 中枢神経系の有害事象並びに低血圧及び徐脈関連の有害事象の発現有無別の転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合

		A3122 試験				A3131 試験
		プラセボ群	本剤群			本剤群 0.04～0.12 mg/kg/日
			0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	
中枢神経系の有害事象	あり	1/8 (12.5)	4/26 (15.4)	0/32	1/39 (2.6)	11/147 (7.5)
	なし	3/59 (5.1)	3/40 (7.5)	2/33 (6.1)	1/27 (3.7)	7/75 (9.3)
低血圧及び徐脈関連の有害事象	あり	0/1	1/4 (25.0)	0/4	0/22	2/38 (5.3)
	なし	4/66 (6.1)	6/62 (9.7)	2/61 (3.3)	2/44 (4.5)	16/184 (8.7)

発現例数/評価例数（発現割合（％））

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験において傾眠、鎮静等が認められたことを踏まえ、これらの事象について添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、鎮静の発現状況については、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る。また機構は、中枢神経系の有害事象の発現状況については、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。

7.R.4.3 消化器系への影響について

機構は、本剤投与時の消化器系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）における消化器系の有害事象⁶²⁾の発現割合は表 36 のとおりであり、本剤群では用量に依存して便

60) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

61) MedDRA PT で内臓損傷、分娩時外傷、創傷、創傷出血、創傷感染、創傷汚染、創傷血腫、創合併症、創壊死、外傷後疼痛、外傷後骨粗鬆症、外傷性ショック、外傷性出血、外傷性切断、外傷性潰瘍、外傷性血腫、多発性外傷、損傷、筋骨格系損傷、軟部組織損傷、転倒、骨挫傷、骨格損傷、挫傷、靱帯捻挫、裂傷、骨折に該当する事象

62) MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象

秘の発現が認められたこと、いずれも軽度又は中等度の事象であり、回復性が認められたことを説明した。また申請者は、アドレナリン α_2 受容体は胃及び腸管の平滑筋及び腸管神経に分布し、排便を抑制する作用が報告されていること（Pharmacol Ther 1996; 69: 59-78、Neurochem Int 2007; 51: 282-8）を踏まえると、便秘の発現は腸管に分布するアドレナリン α_2 受容体を介した本剤の作用による可能性があることを説明した上で、国内外臨床試験¹⁷⁾及び海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾においてイレウスの発現は認められなかったことを説明した。

表 36 国内臨床試験における消化器系の有害事象の発現割合

	A3122 試験				A3131 試験
	プラセボ群	本剤群			本剤群 0.04~0.12 mg/kg/日
		0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	
評価例数	67	66	65	66	222
消化器系の有害事象	11 (16.4)	10 (15.2)	14 (21.5)	16 (24.2)	90 (40.5)
主な事象					
便秘	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)	15 (6.8)
下痢	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.1)	21 (9.5)
腹痛	1 (1.5)	6 (9.1)	2 (3.1)	4 (6.1)	24 (10.8)
嘔吐	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	11 (5.0)
齲歯	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)	19 (8.6)

発現例数（発現割合（%））

以上より申請者は、本剤の消化器系に対する影響について、臨床で大きな問題となる可能性は低く、現時点で添付文書における特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の消化器系の有害事象の発現状況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る。

7.R.4.4 糖代謝異常について

機構は、本剤はアドレナリン α_2 受容体作用薬であることを踏まえ、本剤投与による糖代謝異常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、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）では空腹時血糖を測定していなかったこと、尿糖のベースラインからの変化量について、いずれの投与群でも大きな変動を認めなかったこと、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾及び継続投与試験³⁶⁾における空腹時血糖及び尿糖のベースラインからの変化量について、いずれの投与群でも大きな変動を認めなかったことを説明した。また申請者は、空腹時血糖がベースラインにおいて正常であり、本剤投与開始後に異常高値及び異常低値と判定された被験者は、海外低用量第Ⅲ相試験のプラセボ集団で 5.9% (8/135 例) 及び 5.2% (7/135 例)、本剤 0.04 mg/kg/日集団で 8.1% (10/123 例) 及び 2.4% (3/123 例)、0.08 mg/kg/日集団で 8.0% (16/200 例) 及び 5.0% (10/200 例)、0.12 mg/kg/日集団で 5.5% (6/110 例) 及び 3.6% (4/110 例)、0.12 mg/kg/日超集団で 11.1% (5/45 例) 及び 2.2% (1/45 例)、海外継続投与試験で 8.9% (57/638 例) 及び 4.4% (28/638 例) であったことを説明した。さらに申請者は、尿糖がベースラインにおいて正常であり、本剤投与開始後に異常と判定された被験者は、A3122 試験の本剤 0.04 mg/kg/日群で 1.5% (1/66 例)、A3131 試験で 1.8% (4/220 例)、海外低用量第Ⅲ相試験では本剤 0.12 mg/kg/日集団で 0.9% (1/117 例)、海外継続投与試験で 1.0% (7/709 例) に認められたのみであり、本剤投与時に異常と判定された被験者が多くなる傾向は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、糖代謝異常関連の有害事象⁶³⁾の発現割合について、A3122 試験、A3131 試験及び海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾では認められず、海外低用量第Ⅲ相試験の本剤 0.12 mg/kg/日集団で 0.9% (1/117 例)、海外継続投与試験で 0.1% (1/713 例) に認められたのみであったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾において報告された糖代謝異常関連の有害事象は 14 件 (1.39 件/10 万人年、うち重篤 5 件) であり、主な事象は血中ブドウ糖増加 4 件、低血糖 2 件等であったことを説明し、現時点でヒトにおいて本剤投与による糖代謝異常のリスクは示唆されていないと考えることを説明した。

なお申請者は、非臨床試験ではラットで血中グルコースの減少が認められ、マウスでは重度の糖尿が報告されていること (J Anim Sci 1992; 70: 3429-34)、アドレナリン α_2 受容体は血中グルコース恒常性の維持において重要な調節因子の 1 つであり、アドレナリン α_2 受容体作動薬であるクロニジンはヒトにおいて血漿中グルコースを増加させること (J Neuroendocrinol 2013; 25: 217-28) を踏まえ、欧州では血中ブドウ糖異常が本剤の潜在的なリスクであると判断されたことを説明した上で、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において糖代謝異常関連の有害事象がほとんど認められていないことを踏まえると、現時点で糖代謝異常について特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、本剤の臨床試験及び海外製造販売後安全性情報からは本剤投与による糖代謝異常のリスクは明確ではないものの、①本剤は糖代謝に関与するアドレナリン α_2 受容体の作動薬であり、作用機序の観点から糖代謝異常への影響が認められる可能性を否定できないこと、②本剤の大規模な臨床試験成績は現時点では小児患者を対象としたものに限られており、海外承認も適応患者を小児患者に限定していること、③本邦では医療上の必要性等も勘案して、18 歳以上の患者への継続投与も可能とすることが適切と考えており (7.R.5.2 参照)、当該患者集団に本剤を投与したときに糖代謝異常が顕在化する可能性を否定できないことを踏まえると、添付文書等において注意喚起を行った上で、糖代謝異常関連の有害事象の発現状況について、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。

7.R.4.5 自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.4.5.1 自殺関連事象について

機構は、本剤投与時の自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、自殺関連の有害事象⁶⁴⁾について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験) 及び海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾では認められなかったこと、国内継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験) では 0.9% (2/222 例、自殺念慮及び自傷行動各 1 例)、海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾ではプラセボ群で 0.6% (1/155 例、自殺念慮 1 例)、海外継続投与試験³⁶⁾では 1.1% (8/713 例) に認められたことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾における自殺関連の有害事象の報告状況は表 37 のとおりであり、報告された全有害事象 (小児: 7293 件、成人: 648 件、不明: 2315 件) を踏まえると、小児患者 (全有害事象の 0.75%) と成人患者 (全有害事象の 1.4%) でリスクが大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

63) MedDRA HLGT「糖代謝障害 (糖尿病を含む)」、HLT「炭水化物耐性検査 (糖尿病を含む)」に含まれる事象

64) MedDRA SMQ「自殺/自傷」に含まれる事象

表 37 海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

	全体	小児		成人		不明	
		重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
自殺関連の有害事象	78 (7.73)	48	7	8	1	11	3
自殺念慮	31 (3.07)	20	0	4	0	6	1
企図的過量投与	16 (1.59)	10	2	1	0	2	1
自傷行動	9 (0.89)	4	4	0	0	0	1
自殺企図	7 (0.69)	6	0	0	0	1	0
故意の自傷行為	5 (0.50)	1	1	1	1	1	0
自殺行為	4 (0.40)	3	0	0	0	1	0
自傷念慮	4 (0.40)	3	0	1	0	0	0
自殺既遂	2 (0.20)	1	0	1	0	0	0

報告件数（報告率（件/10 万人年））

次に申請者は、本剤と既存の AD/HD 治療薬の自殺リスクについて比較検討した公表文献等は認められなかったことを説明した上で、参照薬としてアトモキシチン塩酸塩を設定した海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-10: SPD503-316 試験）では、C-SSRS において自殺念慮が認められた被験者はプラセボ群で 1.8%（2/111 例）、本剤群で 1.8%（2/114 例）、アトモキシチン塩酸塩群で 2.7%（3/112 例）であったことから、本剤による自殺リスクが他の AD/HD 治療薬と比較して高くなる可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による自殺のリスクについて、他の AD/HD 治療薬と同様に添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

7.R.4.5.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤投与時の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A3122 試験及び A3131 試験における敵意・攻撃性関連の有害事象⁶⁵⁾の発現割合は、A3122 試験のプラセボ群で 1.5%（1/67 例；易刺激性 1 例）、本剤 0.04 mg/kg 群で 0%（0/66 例）、0.08 mg/kg/日群で 1.5%（1/67 例；易刺激性 1 例）、0.12 mg/kg/日群で 0%（0/66 例）、A3131 試験で 4.5%（10/222 例；易刺激性 3 例、激越 2 例、感情不安定、感情不安定・怒り、攻撃性、裂傷、刺創各 1 例）であり、すべての事象が軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾、海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾及び海外継続投与試験³⁶⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたことを説明した上で、重篤な有害事象は海外高用量第Ⅲ相試験の本剤群における殺人念慮（1 例）、海外継続投与試験における攻撃性（2 例）及び間欠性爆発性障害（1 例）のみであったこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったことを説明した。

表 38 海外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	海外低用量第Ⅲ相試験					SPD503-312 試験		海外継続投与試験
	プラセボ	本剤				プラセボ	本剤 1～7 mg/日	本剤 1～7 mg/日
		0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	0.12 mg/kg 超/日			
評価例数	149	128	217	117	51	155	157	713
敵意・攻撃性 関連有害事象	9 (6.0)	9 (7.0)	22 (10.1)	15 (12.8)	4 (7.8)	7 (4.5)	13 (8.3)	98 (13.7)
主な事象								
易刺激性	6 (4.0)	7 (5.5)	13 (6.0)	9 (7.7)	1 (2.0)	6 (3.9)	11 (7.0)	41 (5.8)
裂傷	0	1 (0.8)	3 (1.4)	3 (2.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	22 (3.1)
攻撃性	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	0	16 (2.2)
感情不安定	1 (0.7)	0	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (3.9)	1(0.6)	0	7 (1.0)
激越	0	1 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	5 (0.7)

発現例数（発現割合（%））

65) MedDRA SMQ「敵意/攻撃性（広域）」に含まれる事象

次に申請者は、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況(表 39)を提示し、報告された全有害事象(小児: 7293 件、成人: 648 件、不明: 2315 件)を踏まえると、成人患者(全有害事象の 3.1%)と比較して小児患者(全有害事象の 9.8%)で発現リスクが高くなる可能性が示唆されたことを説明した。また申請者は、女性(全有害事象の 6.6%(149/2247 件))と比較して男性(全有害事象の 10.0%(711/7132 件))で発現リスクが高くなる可能性が示唆されたことを説明した。

表 39 海外製造販売後安全性情報における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況

	全体	小児		成人		不明	
		重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
敵意・攻撃性関連の有害事象	938	54	658	0	20	11	195
主な事象							
攻撃性	192 (19.04)	9	134	0	3	0	46
易刺激性	156 (15.47)	1	111	0	5	0	39
精神運動亢進	107 (10.61)	2	77	0	4	0	24
激越	80 (7.93)	7	48	0	1	0	24
社会的行為障害	69 (6.84)	0	57	0	1	1	10
衝動行為	68 (6.74)	0	57	0	1	0	10
怒り	65 (6.45)	1	48	0	2	0	14
感情不安定	57 (5.65)	2	45	0	0	0	10
異常行動	26 (2.58)	3	17	0	1	0	5
精神病的障害	17 (1.69)	7	3	0	1	6	0
躁病	16 (1.59)	3	7	0	0	0	6
絶叫	13 (1.29)	0	11	0	1	0	1
人格変化	12 (1.19)	0	12	0	0	0	0
殺人念慮	10 (0.99)	8	0	0	0	2	0
敵意	10 (0.99)	0	7	0	0	0	3

報告件数(報告率(件/10万人年))

その上で申請者は、本剤と既存の AD/HD 治療薬の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクについて比較検討した公表文献等は認められなかったことを説明した上で、SPD503-316 試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合はプラセボ群で 5.4%(6/111 例)、本剤群で 4.4%(5/114 例)、アトモセチン塩酸塩群で 7.1%(8/112 例)であったことから、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが他の AD/HD 治療薬と比較して高くなる可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクについて、他の AD/HD 治療薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況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る。

7.R.4.6 成長への影響について

機構は、本剤投与時の成長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Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験)の最終評価時における体重のベースラインからの変化量(kg)は、プラセボ群で 1.03 ± 1.14 、本剤 0.04 mg/kg/日群で 1.28 ± 1.27 、0.08 mg/kg/日群で 1.08 ± 1.46 、0.12 mg/kg/日群で 1.01 ± 1.26 であり、短期投与時にはほとんど影響が認められなかったことを説明した。また申請者は、A3122 試験及び国内継続投与試験(CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験)において体重減少に関連する有害事象⁶⁶⁾は認められなかったこと、体重増加に関連する有害事象⁶⁷⁾は、A3122

66) MedDRA PT で異常体重減少、過少体重、体重減少、体重増加不良に該当する事象

67) MedDRA PT で異常体重増加、中心性肥満、肥満、過体重、体重増加に該当する事象

試験の本剤 0.04 mg/kg/日群で 1.5% (1/66 例) A3131 試験で 1.8% (4/222 例) に認められたのみであったことを説明した。

次に申請者は、A3122 試験及び A3131 試験を通じた体重の変化について、日本人小児の標準値⁶⁸⁾に対するパーセンタイル値は表 40 のとおりであり、本剤投与時に経時的な増加が認められたこと、ベースラインの体重のパーセンタイル値が対象患者集団の中央値以上の患者では、パーセンタイル値の増加が大きかったこと（中央値未満で $0.42 \pm 12.40\%$ 点、中央値以上で $6.51 \pm 15.96\%$ 点）を説明した。また申請者は、A3122 試験及び A3131 試験を通じた身長の変化について、日本人小児の標準値に対する身長のパーセンタイル値はベースライン（A3122 試験の各投与群、264 例）で 70.52～76.48%点、A3131 試験の投与 51 週時点（159 例）で $70.84 \pm 28.13\%$ 点であり、大きな影響は認められなかったことを説明した。

表 40 本剤投与時の体重と日本人小児の標準値との比較

評価時期 ^{a)}	プラセボ/本剤集団	本剤/本剤集団
ベースライン	52.530 ± 30.091 (56)	56.171 ± 28.016 (197)
7 週時	54.174 ± 31.118 (51)	60.327 ± 27.271 (176)
11 週時	54.507 ± 30.918 (48)	59.593 ± 26.958 (163)
19 週／20 週時	55.956 ± 29.848 (45)	60.328 ± 27.071 (152)
31 週／32 週時	53.116 ± 29.178 (38)	60.010 ± 27.073 (142)
43 週／44 週時	54.356 ± 29.822 (37)	58.867 ± 28.363 (132)
51 週／52 週時	50.609 ± 30.411 (34)	57.574 ± 28.638 (127)
53 週／56 週時	49.515 ± 29.725 (32)	58.631 ± 28.114 (126)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 本剤投与開始時点（プラセボ/本剤集団: A3131 試験開始時、本剤/本剤集団: A3122 試験開始時）からの期間（プラセボ/本剤集団／本剤/本剤集団）

以上を踏まえ申請者は、国内臨床試験において体重パーセンタイル値の増加が認められたことを踏まえ、本剤投与時には体重増加が認められること及び定期的に体重を測定することについて添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の成長への影響については、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。

7.R.4.7 乱用・依存性について

機構は、本剤の乱用・依存性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、本剤の乱用・依存性について、本薬の精神依存形成能及び身体依存形成能について評価するための非臨床試験は実施しておらず、関連する公表文献も確認できなかったことを説明した。その上で申請者は、本薬はアドレナリン α_{2A} 受容体作動薬であるが（3.R.1 参照）、アドレナリン α_{2A} 受容体への作用を有する薬物について依存性への関与を示唆する情報は現時点で得られていないこと、乱用・依存性形成への影響が指摘されている受容体及びトランスポーター⁶⁹⁾に対し、本剤は臨床曝露量下¹¹⁾でほとんど親和性を示さないと考えられることを踏まえると、既知の依存性形成と同様の機序により本剤が依存性形成能を示す可能性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、本薬のラット、マウス及

68) 日本人小児の標準値（文部科学省、学校保健統計調査、平成 25 年度 全国表 身長・体重の年齢別分布（<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001052598&cyclo=0>））から算出

69) 受容体: ドパミン、アドレナリン、セロトニン、GABA、アセチルコリン、グルタミン酸、オピオイド及びカンナビノイド受容体、トランスポーター: DAT、NET 並びにセロトニン、GABA、アセチルコリン及びグルタミン酸トランスポーター（FDA Guidance: Guidance for Industry. Assessment of Abuse Potential of Drugs: DRAFT GUIDANCE., 2010.）

びイヌを用いた毒性試験⁷⁰⁾において、休薬期間中に依存性形成を示唆する所見及び離脱症候群に関連する所見は認められなかったことを説明し、非臨床試験成績からは本剤の乱用・依存性のリスクは示唆されていないと考えることを説明した。

次に申請者は、ヒトでの乱用・依存性関連の有害事象⁷¹⁾の発現状況について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）、国内継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）及び海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾では認められなかったこと、海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾では本剤群で 1.9%（3/157 例、偶発的過量投与（2 例）、離脱症状（1 例））、海外継続投与試験³⁶⁾では 0.7%（5/713 例、偶発的過量投与（3 例）、企図的過量投与及び薬物乱用（各 1 例））に認められたのみであったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験の漸減期及び後観察期に認められた有害事象は表 41 のとおりであり、漸減期に認められた主な事象は鼻咽頭炎であったこと、後観察期には特に食欲減退、頭痛、初期不眠症・不眠症、悪心・嘔吐等の事象が認められたものの、その多くは後観察期に開始された MPH による有害事象であると考えること、漸減期及び後観察期に認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 41 国内臨床試験の漸減期及び後観察期に認められた有害事象

	A3122 試験								A3131 試験	
	プラセボ群		本剤群						本剤群 0.04~0.12 mg/kg/日	
			0.04 mg/kg/日		0.08 mg/kg/日		0.12 mg/kg/日			
	漸減期	後観察期	漸減期	後観察期	漸減期	後観察期	漸減期	後観察期	漸減期	後観察期
評価例数	65	10	63	9	61	9	60	14	193	215
有害事象	12 (18.5)	0	10 (15.9)	1 (11.1)	12 (19.7)	0	7 (11.7)	2 (14.3)	32 (16.6)	17 (7.9)
主な事象										
食欲減退	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	2 (14.3)	0	5 (2.3)
鼻咽頭炎	4 (6.2)	0	1 (1.6)	0	4 (6.6)	0	0	0	5 (2.6)	2 (0.9)
湿疹	0	0	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (0.9)
インフルエンザ	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
頭痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.5)
嘔吐	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
アデノイド肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸炎	0	0	0	0	2 (3.3)	0	0	0	3 (1.6)	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	3 (1.6)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
遺尿	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報¹⁶⁾における乱用・依存性関連の有害事象の報告状況は表 42 のとおりであり、現時点では情報不足の報告が多く、詳細な検討は困難であったことを説明した。

70) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.3-106: 基礎と臨床 1980; 14: 4531-50）、マウスにおける 5 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.3-001: エスタリック錠 0.5 mg ██████████）、イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.3-001: エスタリック錠 0.5 mg ██████████）

71) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱（広域）」に含まれる事象

表 42 海外製造販売後安全性情報における乱用・依存性関連の有害事象の報告状況

	全体	小児		成人		不明	
		重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
乱用・依存性関連の有害事象	164 (16.26)	21	96	1	4	9	33
社会的行為障害	69 (6.84)	0	57	0	1	1	10
偶発的過量投与	36 (3.57)	3	17	0	0	3	13
企図的過量投与	16 (1.59)	10	2	1	0	2	1
過量投与	12 (1.19)	0	9	0	0	1	2
企図的製品誤用	7 (0.69)	1	3	0	1	0	2
離脱症候群	6 (0.59)	0	3	0	0	1	2
各種物質毒性	5 (0.50)	4	0	0	0	1	0
薬剤違法流用	4 (0.40)	0	0	0	2	0	2
薬剤離脱症候群	3 (0.30)	2	1	0	0	0	0
薬物耐性	2 (0.20)	0	2	0	0	0	0
リバウンド効果	2 (0.20)	0	1	0	0	0	1
薬物依存	1 (0.10)	1	0	0	0	0	0
薬物スクリーニング陽性	1 (0.10)	0	1	0	0	0	0

報告件数（報告率（件/10 万人年））

その上で申請者は、本剤の海外添付文書及び本邦のエスタリック錠 0.5 mg の添付文書では乱用・依存性に関する注意喚起は行われていないことを説明した上で、本邦においても特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、乱用・依存性関連の有害事象の発現状況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る。

7.R.5 本剤の効能・効果及び対象患者の年齢について

7.R.5.1 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、欧州の添付文書において本剤の効能・効果は中枢刺激薬で十分な効果が認められない、又は忍容性がない患者に限定されていることを踏まえ、本邦における本剤の臨床的位置付け及び欧州のように対象患者を制限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、欧州において投与対象に制限が設けられた経緯について、以下の点から、本剤による治療に先立って中枢刺激薬による治療を試みる必要があると判断され、中枢刺激薬で十分な効果が認められない、又は忍容性がない患者に限定されるに至ったことを説明した。

- 海外における主要な診療ガイドライン⁷²⁾では、MPH 等の中枢刺激薬の effect size はアトモキシチン塩酸塩等の非中枢刺激薬と比較して大きかったことから、MPH 等の中枢刺激薬が第一選択薬とされており、当時欧州で承認されていたアトモキシチン塩酸塩等の非中枢刺激薬は中枢刺激薬に次ぐ第二選択薬として位置付けられていたこと。
- 欧州医薬品庁が作成した AD/HD 治療薬開発のためのガイドライン（Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); EMEA/CHMP/EWP/431734/2008）では、AD/HD の症状評価尺度だけでなく、機能評価尺度に基づく社会生活機能の改善を示す必要があるとされている。本剤の開発では、3 つの海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-06: SPD503-312 試験、参考 CTD 5.3.5.1-09: SPD503-315 試験、参考 CTD 5.3.5.1-10: SPD503-316 試験）において機能評価尺度である WFIRS を用いた検討が行われた結果、十分な検出力が担保されていない状況で、SPD503-316 試験ではプラセボに対する優越性が確認されたが、他の 2 試験では明確な有効性は示唆されなかったこと。

72) Pediatrics 2011; 128: 1007-22、Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl 1): I7-30、J Psychopharmacol 2014; 28: 179-203

- AD/HD 症状に対する評価においても、本剤で認められた ADHD-RS-IV 合計スコアに関する effect size（各臨床試験の平均値として 0.5）は、MPH で認められている effect size（0.8）と比較して小さかったこと。

その上で申請者は、本邦における AD/HD の治療ガイドラインでは、AD/HD の治療は親（保護者）へのガイダンス、学校との連携、患者本人との面接及び薬物療法を組み合わせで行われるとされていること、薬物療法については、本邦における治療選択肢が限られていることもあって、中枢刺激薬である MPH と非中枢刺激薬であるアトモキセチン塩酸塩がともに第一選択薬として位置付けられており、患者の状態及び保護者の要望等に応じて薬剤が使い分けられていること（注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 3 版 2008、児童青年精神医学とその近接領域 2015; 56: 822-55）を説明した。さらに申請者は、本剤は国内外臨床試験において AD/HD 症状に対する有効性が一貫して確認されていること、AD/HD の機能評価尺度については各試験において検出力が担保されていない状況で探索的に検討した評価項目であり、いずれの試験においても改善傾向が認められていること、参照薬としてアトモキセチン塩酸塩を設定した SPD503-316 試験において、アトモキセチン塩酸塩と遜色のない有効性が認められていること（ADHD-RS-IV（医師用）合計スコアのプラセボ群との群間差 [95%信頼区間]：本剤群: -8.9 [-11.9, -5.8]、アトモキセチン塩酸塩群: -3.8 [-6.8, -0.7]）、米国の添付文書では投与対象患者に関する制限は設けられていないことを踏まえると、本邦における治療選択肢が限られている状況下、本剤の投与対象を中枢刺激薬で十分な効果が認められない、又は忍容性がない患者に限定する必要はないと考えることを説明した。

なお申請者は、本剤では中枢刺激薬と併用した場合の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-07: SPD503-313 試験）において、中枢刺激薬に本剤を上乗せした場合の有効性が示され、併用による新たな安全性上の問題は認められないことが確認されていること、当該試験成績に基づき米国の添付文書では中枢刺激薬との併用療法に関する効能・効果が付与されていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤は本邦における既承認薬剤と同様、第一選択薬に位置付けることが適切と考えることを説明した上で、既承認薬剤における効能・効果の記載を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のように変更することが適切と考えることを説明した。

〔効能・効果〕

小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

機構は、以上について了承し、さらに以下のように考える。

本剤の AD/HD 症状に対する有効性は検証されており、アトモキセチン塩酸塩とも遜色のない有効性が示唆されていること、本邦における治療選択肢が限られていることを踏まえると、本剤を既承認薬剤と同様第一選択薬として位置付けることに大きな問題はない。しかしながら、本剤投与時には有害事象として 20 mmHg を超える血圧低下、20 回/分を超える脈拍数減少が認められていること等、本剤の特徴的な安全性プロファイルも考慮した上で、安全性の観点から第二選択薬と位置付けることの必要性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の臨床的位置付けについて、本剤は既存の AD/HD 治療薬とは異なる薬理作用を有していること（3.R.1 参照）を踏まえると、本剤は AD/HD 治療における治療選択肢のひとつとなるものである。なお、日本人 AD/HD 患者において本剤を他の AD/HD 治療薬と併用した場合の安全性及び有効性に関する試験成績は得られていないこと、本邦の AD/HD に対する薬物療法は現時点では単剤治療を基本としていること（児童青年精神医学とその近

接領域 2015; 56: 822-55) を踏まえると、本剤の中枢刺激薬との併用を積極的に推奨することは適切ではないが、製造販売後調査において他の AD/HD 治療薬との併用例が認められた場合には、当該患者における安全性及び有効性について情報収集することが適切である。

7.R.5.2 投与対象患者の年齢について

機構は、本剤の AD/HD 患者を対象とした国内外臨床試験は 6 歳以上 18 歳未満の患者を対象としていること、AD/HD は小児期に発症し成人期まで継続して症状が認められる患者が存在することを踏まえ、本剤の投与対象患者の年齢及び成人期への継続投与の可否について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、AD/HD は小児期に発症する疾患であり、一定数の患者は成長に伴って症状が寛解し、薬物治療が不要になるものの、約 50% の患者では成人期まで継続して AD/HD 症状が認められること (N Engl J Med 2006; 354: 2637-41) を説明した。また申請者は、疾患の特性を踏まえると、小児期に AD/HD を発症して本剤による治療が開始され、成人期まで症状が継続した場合には、本剤の継続投与による治療が望ましいと考えられたものの、本剤の本邦における開発戦略として、海外で実施された第Ⅲ相試験成績及び用量反応関係に関する検討結果を活用することを前提に、国内では小児期 AD/HD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験) を先行して実施することとしたこと、本剤の海外第Ⅲ相試験はすべて小児期 AD/HD 患者を対象とした試験であったため、本邦では小児期 AD/HD 患者における有効性、安全性及び用法・用量を確認した後に、成人期 AD/HD 患者に対する開発を行うことが適切と考えたことを説明した。その上で申請者は、A3122 試験成績を基に、日本人成人期 AD/HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験を計画し、20 年 月より実施中であるものの (終了予定: 20 年 月)、現時点では成人期 AD/HD 患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性について検討した臨床試験成績は国内外で存在しないため、成人期 AD/HD 患者で本剤投与を開始することは適切ではないと判断し、効能・効果に小児期 AD/HD 患者が投与対象である旨を明記したこと (7.R.5.1 参照) を説明した。

一方で申請者は、小児期 AD/HD 患者の一部において、成人期以降にも本剤の継続投与が必要とされる可能性が想定されることを説明した上で、以下の点を踏まえると、小児期に本剤を開始した AD/HD 患者が成人期以降にも本剤投与を継続した場合に、有効性及び安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

- AD/HD は小児期から成人期にわたる連続的な疾患であり (臨床精神薬理 2012; 15: 1821-9)、成人期 AD/HD の神経生物学的病態は小児期と同様であることが示唆されていること (J Int Neuropsychological Soc 2012; 18: 728-37)。また、小児期 AD/HD は主症状として不注意、多動性、衝動性の 3 つがあり、成人期では多動性や衝動性の症状は比較的弱まる傾向があるものの、主症状の種類に大きな違いはないこと (精神科 2013; 23(1): 25-9)。
- 国内継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験) の実施中に 4 例の被験者で 18 歳を超えており、当該被験者における有効性について検討したところ、4 例とも国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験) のベースラインと比較して A3131 試験の最終測定時点では ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 合計スコアの低下が認められたこと、また 1 例では A3131 試験移行後、最終測定時点までの 4 カ月間に ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 合計スコアの悪化 (4~7 点から 14~17 点への悪化) が認められたが、通学及び就職活動の開始等の環境の変化が影響したと考えられ、本剤の有効性が減弱したものではないと考えられること。また、18 歳以降に発現した有害事象は頭痛及び体位性めまい各 1 例のみであり、いずれも本剤との因果関係は否定されていることから、18 歳以降に本剤を継続投与した被験者に特有の安全性上の懸念はないと考えられること。

- 成人期 AD/HD 患者に本薬を投与した場合の安全性及び有効性について探索的に検討した公表文献（それぞれ評価例数 17 例及び 26 例）において、小児期 AD/HD 患者と安全性プロファイルが異なる可能性は示唆されなかったこと（J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 223-8、Psychiatry Research 2016; 236: 136-41）。

以上を踏まえ申請者は、本剤の効能・効果について、類薬における効能・効果の記載も踏まえ、「小児期における注意欠陥/多動性障害（AD/HD）」とした上で、6 歳未満及び 18 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していないこと、18 歳未満で本剤の投与を開始した患者において 18 歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性及び危険性を考慮して慎重に投与することについて添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承し、本邦における AD/HD の治療選択肢が MPH 及びアトモキセチン塩酸塩に限られている状況も勘案すると、18 歳未満で本剤の投与を開始した患者において、18 歳以降の継続投与を行うことは許容可能と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。また機構は、現在実施中の成人期 AD/HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験を速やかに完了し、その結果を公表することが適切と考える。さらに機構は、18 歳以降に本剤を継続投与した場合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する必要があると考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、本剤の開始用量及び漸増方法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、開始用量について、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾では開始用量を 1 mg/日、増量幅を 1 mg/日、増量間隔を 1 週間以上としたときの有効性及び安全性が確立していたことから、本邦においても同様の開始用量を設定することが適切と考えたことを説明した。一方で申請者は、体重 50 kg 以上の患者では開始用量を 1 mg/日、増量幅を 1 mg/日、増量間隔を 1 週間以上とした場合、維持用量（4 mg/日以上）に到達するまでに 4 週間以上を要することから、より短期間で増量可能とすることが望ましいと考えたことを説明した上で、本剤 1 mg/日から投与を開始した海外継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-04: SPD503-305 試験）における投与 1 週後の有害事象発現割合は体重 50 kg 未満及び 50 kg 以上の被験者においてそれぞれ 37.5%（9/24 例）及び 42.9%（6/14 例）、開始用量を 2 mg/日とした海外継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-03: SPD503-303 試験）ではそれぞれ 65.2%（30/46 例）及び 41.2%（7/17 例）であり、体重 50 kg 以上の被験者であれば、2 mg/日から投与を開始した場合でも有害事象発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）においては、開始用量を体重 50 kg 未満の被験者では 1 mg/日、体重 50 kg 以上の被験者では 2 mg/日と設定することが可能と考えたこと、また、漸増方法は海外第Ⅲ相試験と同様、1 週間以上あけて 1 mg/日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、A3122 試験における、発現時期別の有害事象の発現割合（表 43）を提示し、体重 50 kg 未満の被験者では投与期間中の週ごとの有害事象の発現割合はいずれの投与群においても 1 週目で最も高かったこと、認められた有害事象は投与 1～2 週までは傾眠及び頭痛、2～3 週以降では血圧低下及び徐脈が多い傾向が認められたこと、軽度又は中等度の事象がほとんどであったことから、体重 50 kg 未満の患者における開始用量及び漸増方法の設定に大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、体重 50 kg 以上の被験者については例数が限られていることから十分な検討は困難と考える

ものの、体重 50 kg 未満の被験者と比較して認められた有害事象の種類は類似しており、有害事象発現割合が大幅に高くなる傾向や重症化する傾向は認められなかったことから、体重 50 kg 以上の患者の開始用量を 2 mg/日と設定することは可能と考えることを説明した。

表 43 A3122 試験の増量期間における有害事象の体重別の発現割合

		0～1 週	1～2 週	2～3 週	3～4 週	4～5 週
プラセボ群	50 kg 未満	8/59 (13.6)	5/59 (8.5)	7/58 (12.1)	9/56 (16.1)	3/56 (5.4)
	50 kg 以上	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	0/8 (0)	2/8 (25.0)	2/8 (25.0)
本剤 0.04 mg/kg/日群	50 kg 未満	19/54 (35.2)	16/54 (29.6)	8/53 (15.1)	5/52 (9.6)	13/51 (25.5)
	50 kg 以上	4/12 (33.3)	4/12 (33.3)	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)	4/12 (33.3)
本剤 0.08 mg/kg/日群	50 kg 未満	20/58 (34.5)	14/58 (24.1)	10/57 (17.5)	11/57 (19.3)	11/56 (19.6)
	50 kg 以上	4/7 (57.1)	2/7 (28.6)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)
本剤 0.12 mg/kg/日群	50 kg 未満	29/60 (48.3)	21/60 (35.0)	14/54 (25.9)	10/53 (18.9)	12/50 (24.0)
	50 kg 以上	2/6 (33.3)	0/6 (0)	2/6 (33.3)	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)

発現例数/評価例数（発現割合（％））

7.R.6.2 維持用量及び最高用量について

機構は、本剤の維持用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）計画時に得られていた海外臨床試験成績に基づき、A3122 試験では本剤 0.04 mg/kg/日群、0.08 mg/kg/日群及び 0.12 mg/kg/日群を設定し、各群で 6 mg/日を超えないことと規定したことを説明した（7.R.1.2 参照）。その上で申請者は、A3122 試験成績を踏まえ、本邦における各用量の位置付けについて、以下のように考えることを説明した。

- 本剤 0.04 mg/kg/日以下の用量について、海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-04: SPD503-304 試験）では有効性を示唆する結果が得られているものの、海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-03: SPD503-301 試験）では有効性が示されておらず（表 20）、A3122 試験でも一部の投与群に割付が行われなかった患者集団（体重 17 kg 以上 25 kg 未満の患者、体重 75 kg 以上の患者）を除いた部分集団解析では有効性が示されていないこと（表 23）を踏まえると、現時点で有効性が一貫して認められているとはいえないと考える。海外では本剤 0.04 mg/kg/日以下は維持用量に含まれていないことも考慮すると、現時点では本剤 0.04 mg/kg/日以下を維持用量に含めることは適切ではないと考える。
- 本剤 0.05～0.08 mg/kg/日及び 0.09～0.12 mg/kg/日について、以下の点を踏まえると、0.05～0.08 mg/kg/日は維持用量とすること、0.09～0.12 mg/kg/日は維持用量には含めず、最高用量として含めることが適切と考える。
 - 有効性について、本剤 0.08 mg/kg/日群と比較して 0.12 mg/kg/日群でプラセボ群との群間差が大きくなり（表 16）、その傾向は年齢及び体重によらず認められた（表 28）ことから、0.09～0.12 mg/kg/日に増量することにより、AD/HD の症状に対するさらなる有効性が得られると考えられる。
 - A3122 試験の本剤 0.12 mg/kg 群では、低血圧及び徐脈（表 31、表 32）、心血管系有害事象（表 33）が本剤 0.08 mg/kg/日群と比較して多く認められた。また、投与中止に至った有害事象についても、本剤 0.08 mg/kg/日（1/65 例（1.5%））と比較して 0.12 mg/kg/日群（10/66 例（15.2%））で多く認められた。したがって、0.12 mg/kg/日は 0.08 mg/kg/日で有効性が不十分な場合に増量を可能とする用量として位置付けることが適切と考えられる。

以上を踏まえ申請者は、添付文書における記載として、維持用量を 0.05～0.08 mg/kg/日、最高用量を 0.09～0.12 mg/kg/日とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、A3122 試験では投与量範囲の中で最も高い投与量を選択する（例えば、0.08 mg/kg/日群に割り付けられた体重 50 kg の患者では、3 mg/日（0.06 mg/kg/日）ではなく 4 mg/日（0.08 mg/kg/日）を選択することとしており、より低用

量を投与した場合の有効性については必ずしも明確になっていないことを踏まえ、A3122 試験で設定した各投与群の用法・用量に基づき、表 44 を情報提供資料に記載して、適切な用量が選択されるよう適正使用に努めることが適切と考えることを説明した。

表 44 本剤の体重別用法・用量

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17 kg以上25 kg未満	1 mg	1 mg	2 mg
25 kg以上34 kg未満	1 mg	2 mg	3 mg
34 kg以上38 kg未満	1 mg	2 mg	4 mg
38 kg以上42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg
42 kg以上50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg
50 kg以上63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg
63 kg以上75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg
75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg

7.R.6.3 漸減の必要性について

機構は、本剤を急激に中止した場合には反跳性の血圧上昇及び頻脈が認められる可能性があることを踏まえ、本剤中止時の漸減の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外低用量第Ⅲ相試験¹⁴⁾では各群の投与量（1～4 mg/日）から 7 日以上の間隔をあけて 1 mg/日ずつ減量したこと、一方で海外高用量第Ⅲ相試験¹⁵⁾では漸減期を 2 週間と設定したため、4 mg/日以上用量からは 3～4 日毎に 1 mg/日の減量を可能とし、6 及び 7 mg/日以上用量の被験者では 2 mg/日で投与を終了することとしたこと、いずれの試験においても漸減期に安全性上の大きな問題は認められなかったことを説明した上で、本剤では投与中止時に漸減を行う必要があると判断し、海外臨床試験と同様、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験）及び継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）でも 3～7 日間隔で 1 mg/日ずつ減量する規定としたこと⁷³⁾、体重 50 kg 以上の被験者では 2 mg/日で投与を終了したことを説明した。

その上で申請者は、A3122 試験及び A3131 試験の漸減期及び後観察期に認められた有害事象の発現割合は表 41 のとおりであり、認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であったこと、被験者の体重によって安全性プロファイルが大きく異な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、A3122 試験及び A3131 試験の漸減期終了時にベースラインと比較して血圧（収縮期、拡張期）の上昇及び脈拍数の増加が認められた被験者の割合は表 45 のとおりであり、本剤群で用量に依存して血圧の上昇及び脈拍の増加が認められたことを説明した。

73) 体重 50 kg 未満の被験者: 1 mg/日（治療期、以下同様）: 1 mg/日（14 日）、2 mg/日: 1 mg/日（14 日）、3 mg/日: 2 mg/日（7 日）→ 1 mg/日（7 日）、4 mg/日: 3 mg/日（4 日）→ 2 mg/日（3 日）→ 1 mg/日（7 日）、5 mg/日: 4 mg/日（4 日）→ 3 mg/日（3 日）→ 2 mg/日（4 日）→ 1 mg/日（3 日）

体重 50 kg 以上の被験者: 2 mg/日: 2 mg/日（14 日）、3 mg/日: 2 mg/日（14 日）、4 mg/日: 3 mg/日（7 日）→ 2 mg/日（7 日）、5 mg/日: 4 mg/日（4 日）→ 3 mg/日（3 日）→ 2 mg/日（7 日）、6 mg/日: 5 mg/日（4 日）→ 4 mg/日（3 日）→ 3 mg/日（4 日）→ 2 mg/日（3 日）

表 45 国内臨床試験の漸減期終了時にベースラインと比較して血圧（収縮期、拡張期）の上昇及び脈拍数の増加が認められた被験者の割合

		A3122 試験				A3131 試験
		プラセボ	本剤			本剤 0.04～0.12 mg/kg/日
			0.04 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日	0.12 mg/kg/日	
評価例数		63	63	61	59	190
収縮期 血圧増加 (mmHg)	5 以上 10 未満	7 (11.1)	6 (9.5)	14 (23.0)	6 (10.2)	34 (17.9)
	10 以上 15 未満	6 (9.5)	8 (12.7)	9 (14.8)	5 (8.5)	28 (14.7)
	15 以上 20 未満	5 (7.9)	3 (4.8)	3 (4.9)	3 (5.1)	18 (9.5)
	20 以上	5 (7.9)	4 (6.3)	4 (6.6)	7 (11.9)	25 (13.2)
拡張期 血圧増加 (mmHg)	5 以上 10 未満	8 (12.7)	11 (17.5)	5 (8.2)	12 (20.3)	24 (12.6)
	10 以上 15 未満	12 (19.0)	6 (9.5)	9 (14.8)	6 (10.2)	19 (10.0)
	15 以上 20 未満	3 (4.8)	3 (4.8)	8 (13.1)	3 (5.1)	13 (6.8)
	20 以上	4 (6.3)	1 (1.6)	6 (9.8)	4 (6.8)	26 (13.7)
脈拍数増加 (回/分)	5 以上 10 未満	10 (15.9)	7 (11.1)	14 (23.0)	6 (10.2)	26 (13.7)
	10 以上 15 未満	4 (6.3)	5 (7.9)	10 (16.4)	5 (8.5)	16 (8.4)
	15 以上 20 未満	7 (11.1)	2 (3.2)	7 (11.5)	1 (1.7)	19 (10.0)
	20 以上	7 (11.1)	4 (6.3)	4 (6.6)	8 (13.6)	21 (11.1)

発現例数（発現割合（％））

以上より申請者は、本剤の漸減中止時には一定の頻度で反跳性の高血圧及び頻脈が認められているものの、漸減期及び後観察期に有害事象として認められた事象を踏まえると、安全性上の大きな問題は認められていないことから、漸減時には患者の状態を観察するよう注意喚起を行うことで、A3122 試験及び A3131 試験に設定した漸減方法を設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。

また、以上の検討を踏まえ申請者は、用法・用量を以下のように整備することを説明した。

[用法・用量]

1. 体重 50 kg 未満の小児

通常、体重 50 kg 未満の小児には、グアンファシンとして 1 日 1 mg より開始し、その後増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量し、1 日 0.05～0.08 mg/kg の範囲で維持する。効果が不十分な場合には 1 日 0.12 mg/kg まで増量できる。ただし、いずれの投与量においても 1 日 1 回経口投与する。また、減量する場合は 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量する。

なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 0.12 mg/kg 又は 5 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

2. 体重 50 kg 以上の小児

通常、体重 50 kg 以上の小児には、グアンファシンとして 1 日 2 mg より開始し、その後増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量し、1 日 0.05～0.08 mg/kg の範囲で維持する。効果が不十分な場合には 1 日 0.12 mg/kg まで増量できる。ただし、いずれの投与量においても 1 日 1 回経口投与する。また、減量する場合は 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量する。

なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 6 mg を超えないこと。

機構は、以下のように考える。

本剤の維持用量及び最高用量について、0.04 mg/kg/日以下の用量については国内外臨床試験において一貫した有効性が示されておらず、海外の承認用法・用量にも含まれていないことを踏まえると、維持用量に含めないことに大きな問題はない。また、A3122 試験では 0.12 mg/kg/日群において低血圧、徐脈、心血管系有害事象等が多く認められ、中止に至った有害事象も多く認められたことを踏まえると、良好な忍容性があるとはいえないことから、本剤 0.09～0.12 mg/kg/日は本剤 0.05～0.08 mg/kg/日において有効性が不十分であった場合に増量する最高用量として位置付けることが適切である。一方で、A3122 試

験では投与量範囲の中で最も高い投与量を選択することとされており、より低用量を投与した場合の有効性及び安全性については確認されていないことを踏まえると、A3122 試験の投与量に基づく維持用量及び最高用量（表 44）を情報提供資材に記載するのみでは不十分であり、当該情報を用法・用量に含める必要がある。その上で、開始用量、漸増方法及び漸減方法に大きな問題はないが、本剤の用法・用量の記載及び漸減方法に関する注意喚起の内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、漸減中及び中止後に認められる有害事象の発現状況及び漸減方法との関連性については、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。

7.R.7 一時的な休薬の必要性について

機構は、本邦における既存のAD/HD治療薬では週末及び余暇の時期には短期的な休薬を行うことが推奨されてきたこと、一方で本剤を急激に減量又は中止した場合には反跳性の高血圧及び頻脈が認められる可能性があることから、本剤における一時的な休薬の必要性及び既存のAD/HD治療薬と比較した投与方法の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既存のAD/HD治療薬のうち、特に中枢刺激薬については、副作用である睡眠障害、食欲減退及び成長抑制を軽減すること並びに投与継続の必要性について検討することを目的として、週末及び学校の長期休暇の時期に休薬が勧められていること（J Child Adolesc Psychopharmacol 2004; 14: 195-205、Eur Child Adolesc Psychiatry 1998; 7: 184-200）を説明した。その上で申請者は、本剤治療時の休薬の必要性について言及したガイドライン、公表文献等は認められなかったこと、本剤は MPH とは異なりドパミン神経系に作用せず、成長への大きな影響も認められていないこと、本剤の漸減・中止には反跳性高血圧及び頻脈を抑制するため緩徐な漸減が必要であり、短期的な休薬は患者の安全性上適切ではないと考えることから、MPH のように成長抑制を低減するための短期的な休薬期間について添付文書において注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。一方で申請者は、AD/HD 患者は、患者自身が問題行動への対処方法を取得することの他、加齢や環境の変化によって薬物療法が不要となることから、定期的に薬物治療の有用性及び必要性について検討することとされていること（注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン第3版 2008）を説明した上で、本剤でも同様に学校の長期休暇の時期に休薬を検討することが適切と考えることから、アトモセチン塩酸塩と同様、長期投与時の休薬について添付文書で注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤において既存のAD/HD治療薬（特に、中枢刺激薬）と同様に短期間での漸減・中止を行った場合には安全性上の懸念があることから、漸減の必要性及び既存のAD/HD治療薬（特に、中枢刺激薬）との差異について、添付文書及び情報提供資材において十分に情報提供する必要があると考える。なお機構は、本剤における一時的な休薬の必要性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 製造販売後の対応について

機構は、提出された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査において、腎臓関連有害事象の発現状況と脱水との関連性、心弁膜症、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の有害事象、失神、低血圧、徐脈、心血管系有害事象、鎮静、糖代謝異常関連の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況、18 歳以降に本剤を継続投与した場合の有効性及び安全性について引き続き検討する必要があると考える。また機構は、中枢神経系の有害事象、

消化器系の有害事象、肝臓関連の有害事象、眼関連の有害事象、乱用・依存性関連の有害事象の発現状況、CYP3A 阻害剤併用時、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性、学校生活での AD/HD 症状に対する有効性、患者背景及び前治療薬が本剤の有効性に及ぼす影響、成長への影響、他の AD/HD 治療薬と併用した場合の安全性及び有効性、漸減中及び中止後に認められる有害事象の発現状況及び漸減方法との関連性についても併せて情報収集する必要があると考える。

申請者は、小児期における AD/HD 患者を対象とする特定使用成績調査（目標症例数 1300 例）を実施するとともに、小児期における AD/HD 患者を対象として安全性及び有効性（教師による AD/HD 症状に対する評価を含む）を収集する特定使用成績調査（目標症例数 75 例）を実施する予定であると説明している。

機構は、これらの製造販売後における検討事項及び調査内容の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、小児期における 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考える。本剤は小児期における AD/HD 治療における治療選択肢のひとつとなるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、心血管系リスクに関する注意喚起及びモニタリング、効能・効果、用法・用量、一時的な休薬の必要性並びに製造販売後の検討事項の適切性等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。

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 29 年 2 月 20 日

申請品目

〔販 売 名〕	インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
〔一 般 名〕	グアンファシン塩酸塩
〔申 請 者〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 1 月 27 日

1. 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 日付け 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専門委員から概ね支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の安全性について

1.1.1 心血管系への影響について

本剤による血圧低下、脈拍数減少及び QT/QTc 間隔延長に関するリスク管理の方策について、機構の考えは専門委員に支持され、以下の内容を添付文書に記載して注意喚起することが適切と結論された。

- 本剤の投与開始前及び用量変更の 1～2 週間後に、血圧及び脈拍数を測定すること
- 至適用量の決定後は、4 週間に 1 回を目途に血圧及び脈拍数を測定すること

また、心電図モニタリングの必要性について、機構の考えは専門委員に支持されたが、専門協議での議論等を踏まえて検討を行った結果、本邦の医療実態等を考慮し、特に注意を要する患者が明確になるよう、以下の内容を添付文書に記載して注意喚起することが適切と機構は判断した。

- 本剤の投与開始前に心電図検査の結果を確認した上で、心電図に異常が認められた患者、心血管系リスクを有する患者では定期的に心電図検査を実施し、患者の状態を慎重に観察すること。また、これらの患者以外においても、心血管系への影響が認められた場合には、心電図検査を実施すること。

さらに専門協議では、本剤の漸減及び投与中止時においても、血圧及び脈拍数を測定する等、患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量を行うよう添付文書で注意喚起することが適切と判断された。その上で、上記のリスク管理が適切に行われることを前提とすれば、本邦では注意欠陥／多動性障害（以下、「AD/HD」）治療薬の選択肢が限られていることも考慮し、本剤を既承認薬剤と同様に第一選択薬として位置付けることに大きな問題はないとの機構の考えは専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤投与時の血圧、脈拍数の測定及び心電図検査の実施並びに心血管リスクについて添付文書で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.1.2 その他の安全性について

その他の安全性に関する検討内容及び添付文書における注意喚起の方針（審査報告（1）3.R.2、4.R.1、7.R.4 参照）について、機構の考えは概ね支持された。なお、耐糖能異常のリスクについては、専門協議における議論の結果、糖代謝異常関連の有害事象⁶³は臨床試験及び海外製造販売後安全性情報ではほとんど報告されていないこと、海外の添付文書では注意喚起されていないこと等を踏まえると、現時点では添付文書で注意喚起はせず、医薬品リスク管理計画（案）の安全性検討事項に設定した上で、製造販売後において引き続き情報収集することが適切と機構は判断した。

1.2 一時的な休薬の必要性について

本剤は短期間で漸減並びに投与中止した場合に血圧及び脈拍数の上昇が懸念されることから、既存の AD/HD 治療薬（特に、中枢刺激薬）のように週末や学校の長期休暇の時期に休薬することを推奨することは適切ではないとする機構の考え（審査報告（1）7.R.7 参照）は、専門委員に支持された。これを踏まえ機構は、本剤の血圧及び脈拍数に対する影響、漸減の必要性及び既存の AD/HD 治療薬との短期的な休薬に関する考え方の差異について適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 効能・効果及び 18 歳以降の患者に対する継続投与について

AD/HD は小児期から成人期にわたる連続的な疾患であること、本邦における AD/HD の治療選択肢がメチルフェニデート塩酸塩及びアトモセチン塩酸塩に限られていること、国内臨床試験及び海外の公表文献から、18 歳以上の患者に本剤を投与した場合の安全性に大きな問題は認められていないこと、成人期 AD/HD 患者を対象とした検証的試験が現在実施中であることを考慮すると、本剤の効能・効果は「小児期における注意欠陥/多動性障害（AD/HD）」とした上で、6 歳未満及び 18 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していないこと、18 歳未満で本剤の投与を開始した患者において 18 歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性及び危険性を考慮して慎重に投与することについて添付文書にて注意喚起を行うことが適切とする機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、本剤の 18 歳以降の患者に対する継続投与について適切に情報提供を行うとともに、成人期 AD/HD 患者を対象とした検証的試験を遅滞なく実施し、結果を公表するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.4 用法・用量について

本剤の開始用量を体重 50 kg 未満の小児では 1 mg/日、体重 50 kg 以上の小児では 2 mg/日とすること、維持用量を 0.05～0.08 mg/kg/日、最高用量を 0.09～0.12 mg/kg/日とし、A3122 試験の投与量に基づく維持用量及び最高用量を用法・用量にて明示することが必要であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.6 参照）は専門委員に支持された。機構は、本剤の用法・用量及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

〔用法・用量〕

通常、体重 50 kg 未満の小児ではグアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の小児ではグアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、下表の最高用量を超えないこととし、いずれも1日1回経口投与すること。

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17 kg以上25 kg未満	1 mg	1 mg	2 mg
25 kg以上34 kg未満	1 mg	2 mg	3 mg
34 kg以上38 kg未満	1 mg	2 mg	4 mg
38 kg以上42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg
42 kg以上50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg
50 kg以上63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg
63 kg以上75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg
75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. CYP3A4/5 阻害剤を投与中の患者、重度の肝機能障害のある患者又は重度の腎機能障害のある患者に投与する場合には、1日1 mg より投与を開始すること。[本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]
2. 本剤の投与を中止する場合は、原則として3日間以上の間隔をあけて1 mg ずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。[本剤の急な中止により、血圧上昇及び頻脈があらわれることがある。]

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.8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46に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表47に示す追加の医薬品安全性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46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・ 低血圧及び徐脈 ・ 投与中止時の血圧上昇 ・ 鎮静 ・ 失神	・ QT 延長 ・ 脱水 ・ 心弁膜症 ・ 自殺行動/自殺念慮 ・ 敵意/攻撃性 ・ 糖代謝異常（低血糖、血中ブドウ糖増加）	・ 18歳以降に継続投与した場合の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性 ・ 学校生活でのAD/HD症状に対する有効性 ・ 18歳以降に継続投与した場合の有効性		

表47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査1 ・ 特定使用成績調査2	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成、配付 ・ 患者/保護者向け資材の作成、配付

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よう申請者に求めた。

申請者は、AD/HD患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性について検討することを主な目的とした特定使用成績調査1（表48）及び学校生活でのAD/HD症状に対する有効性について検討することを主な目的とした特定使用成績調査2（表49）を実施することを説明した。

表 48 特定使用成績調査 1 計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない、6 歳以上 18 歳未満（投与開始時点）の AD/HD 患者
観察期間	2 年間（本剤投与終了から 1 週間、反跳性高血圧、頻脈、退薬症候の追跡調査を実施）
予定症例数	1300 例
主な調査項目	・患者背景（発症時期、AD/HD 病型、合併症等） ・前治療薬、併用薬・併用療法 ・ADHD-RS-IV 医師評価、全般改善度 ・有害事象の発現状況

表 49 特定使用成績調査 2 計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の有効性（AD/HD RS-IV 教師評価、医師評価）及び安全性に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない、6 歳以上 18 歳未満（投与開始時点）の AD/HD 患者
観察期間	24 週間（本剤投与終了から 1 週間、反跳性高血圧、頻脈、退薬症候の追跡調査を実施）
予定症例数	75 例 ^{a)}
主な調査項目	・患者背景（発症時期、AD/HD 病型、合併症等） ・前治療薬、併用薬・併用療法 ・ADHD-RS-IV 教師評価、医師評価 ・有害事象の発現状況

a) 国内臨床試験、類薬の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、投与 24 週時点における AD/HD RS-IV スコアの本剤投与開始時からの変化量を -6（閾値 -2.2）、標準偏差を 10 と見積もった場合、信頼区間の上限値が閾値を下回る確率が 90%以上となる症例数として設定された。

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

1.6 現在実施中の長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内継続投与試験（CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験）の追加治療期に本剤を継続投与されていた 18 歳以上の被験者 4 例⁵⁰⁾における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、20■年■月■日のデータカットオフ以降 20■年■月■日までに収集された有害事象として、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤を 18 歳以上の被験者に継続投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、18 歳以上の患者に継続投与した場合の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する必要があると考える。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01、CTD 5.3.5.2-06）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には

大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る規定の不遵守、不要な臨床検査のための採血、併用禁止薬の使用）

3. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	29	性状	性状（ <u>外観</u> ）
8	30	痙攣誘発が抑制された	痙攣持続時間が抑制された
10	表 2 呼吸系、ヤギ 評価項目	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	呼吸数、1 回換気量、分時換気量、 <u>血液ガスパラメータ（酸素分圧、二酸化炭素分圧）</u>
10	脚注	8) ランプが点灯したレバーを押すと報酬が与えられる学習をした後、18 分間で正しくレバーを押す回数が測定された。 9) 1 秒ごとに録画し、映像から運動量が算出された。	8) <u>1 秒ごとに録画し、映像から運動量が算出された。</u> 9) <u>ランプが点灯したレバーを押すと報酬が与えられる学習をした後、18 分間で正しくレバーを押す回数が測定された。</u>
19	26	<u>生後に発達する器官・機能</u> メチルフェニデート単独群	メチルフェニデート単独群
25	30	<u>用量別の血漿中グアンファシンのトラフ濃度</u>	<u>体重あたりの投与量で補正した血漿中グアンファシンのトラフ濃度</u>
28	脚注 37	MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域）」及び PT で突然死、心室細動、 <u>心室粗動</u> 、失神、てんかんに該当する事象	MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域）」及び PT で突然死、 <u>心突然死</u> 、心室細動、失神、てんかんに該当する事象
43	23	<u>79.1%（204/258 例）</u>	<u>80.2%（207/258 例）</u>
46	8	反抗挑戦障害	反抗挑戦性障害
50	6	海外製造販売後安全情報	海外製造販売後安全性情報

4. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

- 〔効能又は効果〕 小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）
- 〔用法及び用量〕 通常、体重 50 kg 未満の小児ではグアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の小児ではグアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。
- なお、症状により適宜増減するが、下表の最高用量を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17 kg以上25 kg未満	1 mg	1 mg	2 mg
25 kg以上34 kg未満	1 mg	2 mg	3 mg
34 kg以上38 kg未満	1 mg	2 mg	4 mg
38 kg以上42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg
42 kg以上50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg
50 kg以上63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg
63 kg以上75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg
75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上