

ビバンセカプセル 20mg
ビバンセカプセル 30mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、塩野義製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

塩野義製薬株式会社

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 海外における開発の経緯.....	3
1.5.3 国内における開発の経緯.....	3
1.5.3.1 非臨床試験データパッケージ.....	4
1.5.3.2 臨床試験データパッケージ.....	4
1.5.3.3 結論.....	10
1.5.4 他に日本での開発中の効能又は効果.....	10
1.5.5 参考文献.....	10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ビバンセカプセル (以下、本剤) は、注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の治療薬として Shire AG (以下、Shire 社) によって開発された。本剤の新有効成分はリスデキサンフェタミンメシル酸塩 (以下、本薬) であり、活性体である *d*-アンフェタミンとアミノ酸である L-リジンがアミド結合で共有結合したプロドラッグである (ビバンセカプセル 20 mg, 同 30 mg, 及び同 50 mg は、それぞれ 20, 30, 及び 50 mg の本薬を含んでおり、*d*-アンフェタミン換算ではそれぞれ約 5.9 mg, 8.9 mg, 及び 14.8 mg である)。

吸収されたリスデキサンフェタミンは、主に赤血球のアミノペプチダーゼによって、*d*-アンフェタミンと L-リジンに加水分解される。本剤は、この活性化メカニズムにより、*d*-アンフェタミン即放製剤の経口又は静脈内投与でみられるような血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の急速かつ著しい上昇を抑えることが可能になり、追加の徐放化の技術を用いることなく、1 日 1 回の服薬で有効性と安全性の確保を可能とする薬物動態プロファイルを有している。

活性体である *d*-アンフェタミンは、中枢神経刺激活性を有する既知の交感神経作動アミンである。*d*-アンフェタミンの ADHD に対する治療効果の作用機序は、完全には確立されていないが、ノルアドレナリントランスポーター (NET) 及びドパミントランスポーター (DAT) 阻害作用並びに脳内におけるノルアドレナリン及びドパミンの放出促進の結果、シナプス間隙のノルアドレナリン及びドパミン濃度が増加することに起因すると考えられている [1,2]。また、*d*-アンフェタミンは、モノアミン酸化酵素の弱い阻害剤として作用し、これら神経伝達物質の代謝を減少させることから、この作用機序も ADHD に対する治療効果に寄与していると考えられる [1,2]。リスデキサンフェタミン自身は、NET 及び DAT 阻害作用を示さず、薬理学的に不活性である。また、臨床予定最大投与量 (70 mg/日) の本薬に含まれる L-リジン量は 20 mg/日であり、小児及び成人における L-リジンの 1 日平均必要量 31～37 mg/kg [3] と比較すると、本薬の臨床予定投与量では毒性学的に問題を生じる量ではない。

1.5.2 海外における開発の経緯

海外では、Shire 社 (当時は New River Pharmaceutical Inc.) によって、20 年 月から臨床試験が実施された。海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) 及び海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301) の結果を中心に米国食品医薬品局 (FDA) に申請し、2007 年 2 月に 6～12 歳の児童 ADHD 患者の治療薬として承認された。現在、本剤は、21 カ国で小児 ADHD を適応として承認されており、このうち 15 カ国で成人 ADHD の適応でも承認されている。加えて、米国等では、成人の中等度から高度のむちゃ食い障害を適応として承認されている (2017 年 9 月時点)。

1.5.3 国内における開発の経緯

塩野義製薬株式会社は、20 年、Shire 社より本薬の ADHD 治療薬としての国内での開発の権利を取得し、開発を開始した。

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

1.5.3.1 非臨床試験データパッケージ

海外では、*dl*-アンフェタミンは、1930年代からさまざまな条件で治療のために臨床使用されており、薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的性質が知られている。海外での Shire 社による本薬の非臨床開発計画では、*d*-アンフェタミンの効果を考慮し、リスデキサンフェタミン自体の特徴を特定するために、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験、単回及び反復投与毒性試験（6ヵ月までのラット及び28日までのイヌ）、遺伝毒性試験、胚・胎児発生に関する試験、幼若ラット及びイヌを用いた毒性試験並びに依存性関連試験が実施されていた。新有効成分の申請に必要な毒性試験のうち、胚・胎児発生に関する試験以外の生殖発生毒性試験が実施されていないため、本申請では、Shire 社が Adderall（米国で市販）を申請するために、その有効成分である混合アンフェタミン塩 [*dl*-アンフェタミン硫酸塩、*dl*-アンフェタミンアスパラギン酸塩、*d*-アンフェタミン硫酸塩及び *d*-アンフェタミンサッカールのアンフェタミン換算で等量混合物 (*d:l* = 3:1)] を用いて実施した受胎能及び初期胚発生に関する試験と出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を参考資料として使用した。また、がん原性評価については、米国国家毒性プログラムが *dl*-アンフェタミン硫酸塩を用いて実施したがん原性試験 [4] を文献として利用した。さらに、非臨床の申請データパッケージの充足性について、対面助言（医薬品 ██████████ ██████████ 相談、受付番号 P2678）を実施した [2.5.1.5.1.1 項参照]。この助言に基づいて、非げっ歯類における長期反復投与毒性試験として、イヌ9ヵ月反復経口投与毒性試験を追加実施した。

1.5.3.2 臨床試験データパッケージ

(1) 海外で実施した第1相臨床試験

申請データパッケージのうち、海外で実施した第1相臨床試験一覧を表 1.5.3-1 に示す。

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) では、日本人及び白人健康成人を対象に単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102) では、カプセル内容物を溶かした溶液投与時に対するカプセル投与時の相対バイオアベイラビリティ及びカプセル投与時の食事の影響を検討した。オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験 (SPD489-123) では、カプセル内容物をオレンジジュース又はソフトフード（ヨーグルト）に混ぜて投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。マスバランス試験 (NRP104.106) では、外国人健康成人を対象に ¹⁴C 標識した本薬経口投与時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) では、外国人児童 ADHD 患者における本剤単回及び反復投与後（30、50 及び 70 mg）の薬物動態を検討した。リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価するため、腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) を実施した。リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼすプロトンポンプ阻害剤の影響を確認するために、オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113) を実施した。また、グアンファシンの薬物相互作用試験 (SPD503-115) 及びベ

ンラファキシンの薬物相互作用試験 (SPD489-117) では、本剤とグアンファシン塩酸塩 (インチュニブ) 及びベンラファキシンの塩酸塩 (イフェクサー) との併用時の薬物相互作用を検討した。さらに、薬物乱用可能性を検討するために、中枢刺激薬乱用歴がある被験者を対象に、薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01 及び NRP104.A02) 及び薬物嗜好性試験 (NRP104.A03) を実施した。

これらの第 1 相臨床試験のうち、健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121)、バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102)、マスバランス試験 (NRP104.106)、腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) を評価資料とし、これら以外を参考資料とした。

表 1.5.3-1 海外第 1 相臨床試験一覧

相	試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験 デザイン	対象年齢	投与量 投与方法	例数	投与 期間	試験 期間
バイオアベイラビリティ試験							
Ph1	NRP104.102 バイオアベイラビリティ 及び食事の影響検討試験 [5.3.1.1-01]	非盲検 無作為化 3 期 クロ ス オーバー	18～55 歳	70 mg 食後又は空腹時経口投 与	18 例	単回	20 年 月 月 月
Ph1	SPD489-123 オレンジジュースとソフ トフードの影響検討試験 [5.3.1.1-02]	非盲検 無作為化 3 期 クロ ス オーバー	18～55 歳	70 mg 空腹時あるいはオレン ジジュース又はヨーグ ルトと混合経口投与	30 例	単回	20 年 月 月 月
健康被験者における PK 及び初期忍容試験							
Ph1	SPD489-121 健康成人における薬物動 態試験 [5.3.3.1-01]	二重盲検 無作為化 プラセボ対 照	18～55 歳	単回：20 mg 反復：20, 50, 70 mg 空腹時経口投与、 1 日 1 回	34 例	単回 反復 (各用 量 5 日間)	20 年 月 月 月
Ph1	NRP104.106 マスバランス試験 [5.3.3.1-02]	非盲検	18～55 歳	70 mg (¹⁴ C 標識体) 空腹時経口投与	6 例	単回	20 年 月 月 月
患者における PK 及び初期忍容試験							
Ph1	NRP104.103 児童 ADHD 患者における 薬物動態試験 [5.3.3.2-01]	非盲検 無作 為化 3 期 クロ ス オーバー	6～12 歳	30, 50, 70 mg 空腹時経口投与	18 例	単回	20 年 月 月 月
内因性要因を検討した PK 試験							
Ph1	SPD489-120 腎機能障害者における薬 物動態試験 [5.3.3.3-01]	非盲検	18～85 歳	30 mg 空腹時経口投与	40 例	単回	20 年 月 月 月

相	試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験 デザイン	対象年齢	投与量 投与方法	例数	投与 期間	試験 期間
薬物相互作用試験							
Ph1	SPD489-113 オメプラゾールとの薬物 相互作用試験 [5.3.3.4-01]	非盲検 無作為化 4 期 クロ ス オーバー	18～45 歳	S-877489 : 50 mg オメプラゾール (Prilosec OTC) : 40 mg 混合アンフェタミン ^a (Adderall XR) : 20 mg 空腹時経口投与	24 例	単回	20 年 月 ～ 月
Ph1	SPD503-115 グアンファシンとの薬物 相互作用試験 [5.3.3.4-02]	非盲検 無作為化 3 期 クロ ス オーバー	18～45 歳	S-877489 : 50 mg グアンファシン (イン チュニブ) : 4 mg 空腹時経口投与	42 例	単回	20 年 月 ～ 月
Ph1	SPD489-117 ベンラファキシンとの薬 物相互作用試験 [5.3.3.4-03]	非盲検 無作為化	18～45 歳	S-877489 : 30, 50, 70 mg ベンラファキシン (イ フレクサー) : 75, 150, 225 mg 空腹時経口投与	80 例	反復 (30 日 20 年 月 間, 各用量 月～20 年 5 日間漸増) 月	
Ph1	SPD489-122 カクテル基質との薬物相 互作用試験 [5.3.3.4-04]	非盲検 無作為化 2 期 クロ ス オーバー	18～45 歳	S-877489 : 70 mg カフェイン : 200 mg デキストロメトルフア ン : 30 mg オメプラゾール : 40 mg ミダゾラム : 0.025 mg/kg ミダゾラムは静脈内投 与, それ以外は空腹時経 口投与	30 例	単回	20 年 月 ～20 年 月
薬物嗜好性試験							
Ph1	NRP104.A01 薬物嗜好性 PK 試験 [5.3.5.4-01]	ブラセボ及 び実薬対照 単盲検 無作為化	18～55 歳	S-877489 : 30-150 mg <i>d</i> -アンフェタミン : 40 mg ブラセボ 空腹時経口投与	12 例	単回	20 年 月 ～ 月
Ph1	NRP104.A02 薬物嗜好性 PK 試験 [5.3.5.4-02]	ブラセボ及 び実薬対照 二重盲検 無作為化 3 期 クロ ス オーバー	18～55 歳	S-877489 : 25, 50 mg <i>d</i> -アンフェタミン : 10, 20 mg ブラセボ 静脈内投与	12 例	単回	2005 年 9 月 ～11 月
Ph1	NRP104.A03 薬物嗜好性試験 [5.3.5.4-03]	ブラセボ及 び実薬対照 二重盲検 無作為化 6 期 クロ ス オーバー	18～55 歳	S-877489 : 50, 100, 150 mg <i>d</i> -アンフェタミン : 40 mg ジェチルプロピオン : 200 mg ブラセボ 空腹時経口投与	38 例	単回	2005 年 12 月～2006 年 5 月

影付き : 評価資料

^a 混合アンフェタミン : *dl*-アンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの合剤

(2) 海外で実施した第 2 相以降の臨床試験

海外で、小児 (6～17 歳) ADHD 患者を対象に実施された第 2 相以降の臨床試験一覧を表 1.5.3-2 に示す。

海外では、小児 (6～17 歳) ADHD 患者を対象とした臨床試験として、プラセボ又は実薬対照試験 9 試験、オープン試験 1 試験、長期投与試験 3 試験の計 13 試験を実施しており、いずれも参考資料とした。

表 1.5.3-2 第 2 相以降の海外臨床試験一覧

相	試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	対象年齢	投与量	例数	投与 期間	試験 期間
Ph2	NRP104.201 海外第 2 相プラ セボ/実薬対照 クロスオー バー試験 [5.3.5.1-02]	【用量調節期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー	6～12 歳	本剤：30, 50, 70 mg 混合アンフェタミン ^a (Adderall XR)：10, 20, 30 mg プラセボ	52 例	6 週	2004 年 9 月～12 月
Ph3	NRP104.301 海外第 3 相プラ セボ対照試験 [5.3.5.1-03]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	6～12 歳	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	30 mg 71 例, 50 mg 74 例, 70 mg 73 例 プラセボ 72 例	4 週	2004 年 10 月～2005 年 3 月
Ph3	SPD489-305 海外第 3 相プラ セボ対照試験 [5.3.5.1-04]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	13～17 歳	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	30 mg 78 例, 50 mg 79 例, 70 mg 78 例 プラセボ 79 例	4 週	2008 年 10 月～2009 年 4 月
Ph3	SPD489-311 海外第 3 相プラ セボ対照クロ スオーバー試 験 [5.3.5.1-05]	【用量調節期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照 無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー	6～12 歳	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	129 例	6 週	2007 年 6 月～12 月
Ph3	SPD489-317 海外アトモキ セチン対照試 験 [5.3.5.1-06]	実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	6～17 歳	本剤：30, 50, 70 mg アトモキセチン (スト ラテラ)：0.5, 1.2 mg/kg (<70 kg), 40, 80, 100 mg (≥70 kg)	本剤 133 例 実薬 134 例	9 週	2010 年 6 月～2012 年 7 月
Ph3	SPD489-325 海外第 3 相プラ セボ対照試験 [5.3.5.1-07]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	6～17 歳	本剤：30, 50, 70 mg メチルフェニデート (コンサータ)：18, 36, 54 mg プラセボ	本剤 113 例 実薬 112 例 プラセボ 111 例	7 週	2008 年 11 月～2011 年 3 月
Ph3	SPD489-326 海外第 3 相プラ セボ対照試験 [5.3.5.1-08]	【非盲検期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照 無作為化二重盲検	6～17 歳	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	【非盲検期】 276 例 【二重盲検 期】本剤 78 例, プラセボ 79 例	32 週	2009 年 1 月～2011 年 10 月

相	試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	対象年齢	投与量	例数	投与 期間	試験 期間
Ph4	SPD489-405 海外メチル フェニデート 対照試験 [5.3.5.1-09]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	13～17 歳	本剤：30, 50, 70 mg メチルフェニデート (コンサータ)：18, 36, 54, 72 mg プラセボ	本剤 186 例 実薬 185 例 プラセボ 93 例	8 週	2012 年 4 月～2014 年 1 月
Ph4	SPD489-406 海外メチル フェニデート 対照試験 [5.3.5.1-10]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	13～17 歳	本剤：70 mg メチルフェニデート (コンサータ)：72 mg プラセボ	本剤 219 例 実薬 220 例 プラセボ 110 例	6 週	2012 年 4 月～2014 年 5 月
Ph3	NRP104.302 海外長期試験 [5.3.5.2-04]	非盲検 非対照 用量調節	6～12 歳	30, 50, 70 mg	274 例	12 ヶ月	2011 年 10 月～2012 年 1 月
Ph3	SPD489-306 海外継続長期 試験 [5.3.5.2-05]	非盲検 非対照 用量調節	13～17 歳	30, 50, 70 mg	269 例	52 週	2008 年 11 月～2010 年 4 月
Ph3	SPD489-310 海外オープン ラベル試験 [5.3.5.2-06]	非盲検 非対照 用量調節	6～12 歳	20～70 mg	318 例	7 週	2007 年 6 月～2008 年 1 月
Ph4	SPD489-404 海外長期試験 [5.3.5.2-07]	非盲検 非対照 用量調節	6～17 歳	30, 50, 70 mg	314 例	104 週	2011 年 7 月～2014 年 9 月

a 混合アンフェタミン：dl-アンフェタミン及びd-アンフェタミンの合剤

(3) 国内で実施した臨床試験

日本人及び白人健康成人を対象とした第 1 相薬物動態試験 (SPD489-121) の結果及び海外臨床試験の結果を踏まえ、日本人小児 ADHD 患者を対象として 3 試験 (第 2 相試験, 第 2/3 相プラセボ対照試験, 第 2/3 相試験からの継続投与試験を各 1 試験) を計画し、2011 年 10 月に医薬品医療機器等法 (PMDA) 相談 (受付番号 P2678) を実施した [2.5.1.5.1.1 項参照]。本相談を踏まえて、計画していた臨床試験を一部変更し、第 2 相試験, 第 2/3 相試験及び長期投与試験 2 試験の計 4 試験を国内で実施し、いずれも評価資料とした。

(A) 第 2 相臨床試験

2011 年 10 月に、日本人小児 ADHD 患者 [ADHD 評価スケール (ADHD-RS-IV) 合計スコア 28 以上] を対象とした非盲検の国内探索試験 (A3221) を開始した。本剤は 30 mg から投与を開始し、その後は、30 mg, 50 mg, 70 mg の用量範囲で、増量・減量規定に従って 1 週間に 20 mg ずつ増量又は減量し、1 日 1 回朝に 4 週間投与した。治験薬投与例は 33 例であり、中止例は 3 例、完了例は 30 例であった。

本試験にて、日本人小児 ADHD 患者に対する 30 mg, 50 mg, 70 mg 投与時の安全性及び忍容性、有効性を確認した。

(B) 長期投与試験 (1)

本剤の長期投与時の安全性と忍容性の検討を目的として、国内探索試験 (A3221, 先行試験) を完了した後に継続投与を希望した被験者を対象とした国内継続長期試験 (A3222) を 20 年 月に開始した。先行試験の投与量にかかわらず、本剤は 30 mg から投与を開始し、その後は、30 mg, 50 mg, 70 mg の用量範囲で、増量・減量規定に従って 1 週間に 20 mg ずつ増量又は減量しながら、1 日 1 回朝に 53 週間投与した。登録された 30 例全例に治験薬が投与され、このうち 8 例が中止し、22 例が治験を完了した。

本試験の結果、日本人小児 ADHD 患者に対して 30 mg, 50 mg, 70 mg を 53 週間投与した時の安全性に大きな問題はなく、長期にわたって有効性も持続することが示唆された。

(C) 第 2/3 相臨床試験

20 年 月に、日本人小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3223) を開始した。本試験では、本剤各用量 (30 mg, 50 mg, 70 mg) を 4 週間投与した時の有効性及び安全性を、無作為化二重盲検、プラセボ対照により検討した。ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上) 及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満, 10 歳以上 13 歳未満, 13 歳以上 18 歳未満) を因子とする最小化法により、本剤の 3 群 (30 mg, 50 mg, 70 mg) 又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比率で割付けた。本剤群は 30 mg から投与を開始し、目標用量に到達するまで 1 週間に 20 mg ずつ強制増量し、目標用量に到達後は固定用量で 1 日 1 回朝に投与した (投与期間は用量調節の時期も含めて計 4 週間)。プラセボ群はプラセボを 1 日 1 回朝に 4 週間投与した。被験者の安全性に問題があり、治験責任 (分担) 医師が治験を継続できないと判断した場合にはいつでも中止できるが、治験薬の減量及び休薬は不可とした。治験薬投与例は 76 例であり、中止例は 5 例、完了例は 71 例であった。

本試験の結果、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの最終評価時変化量は、いずれの本剤投与群でもプラセボ群と比較して有意差が認められ (全ての用量群で $P < 0.0001$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。安全性の面でも、重篤な有害事象及び高度の有害事象並びに日本人特有の有害事象はなく、安全性に大きな懸念はないと考えられた。

(D) 長期投与試験 (2)

本剤の長期投与時の安全性と忍容性の検討を目的として、国内プラセボ対照試験 (A3223, 先行試験) を完了した後に継続投与を希望した被験者及び新規に登録した日本人小児 ADHD 患者を対象とした国内長期試験 (A3231) を、20 年 月に開始した。全ての被験者に対して本剤 30 mg から投与を開始し、その後は、30 mg, 50 mg, 70 mg の用量範囲で、増量・減量規定に従って 1 週間に 20 mg ずつ用量調節しながら、1 日 1 回朝に 53 週間経口投与した。

国内臨床試験では 30 mg, 50 mg, 及び 70 mg カプセルを用いた。国内市販予定製剤は 20 mg 及び 30 mg カプセルであるが、20 mg 及び 30 mg カプセルと 50 mg 及び 70 mg カプセルは、 である。そのため、製剤間同等性を確認する方法について、本試験開始後の 20 年 月に、医薬品 相談 (受付番号 P4247) を実施した [2.5.1.5.1.1 項参照]。

この助言に基づき、本試験の試験デザインを変更し、投与開始後 53 週時点で 50 mg 又は 70 mg が投与され、かつ投与開始後 45 週以降に用量の増減をしていない被験者は、製剤の切り替え治療期に移行して 50 mg 又は 70 mg カプセルを 20 mg 及び 30 mg カプセルの組み合わせに切り替え、1 日 1 回朝に 4 週間投与し、50 mg 及び 70 mg カプセル投与時と 20 mg 及び 30 mg カプセル投与時で有効性及び安全性が異なることを確認した。本治験に登録された被験者は、先行試験を完了した患者 69 例及び新規登録患者 63 例の計 132 例であり、全例が治験薬を投与された。このうち、28 例が治験を中止し、104 例が治験を完了した。

本試験の結果、日本人小児 ADHD 患者に対して 30 mg, 50 mg, 70 mg を 53 週間投与した時の安全性に大きな問題はなく、長期にわたって有効性も持続することが示唆された。なお、切り替え治療期に移行した被験者は 14 例であり、切り替え前後の有効性に差はみられず、切り替え後の安全性にも問題はなかった。

1.5.3.3 結論

本剤は日本人小児 ADHD 患者に対して有効な薬剤であること、並びに安全性についても長期にわたる忍容性が確認され、日本人小児 ADHD 患者に対して有用な薬剤であると考えた。

1.5.4 他に日本での開発中の効能又は効果

本剤は海外で成人の ADHD に対する適応が承認されている。2018 年 1 月現在、日本でも本剤の成人 ADHD 患者に対する適応を取得する目的で、治験実施の検討を進めている。

1.5.5 参考文献

- 1) Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL. The neuropharmacology of ADHD in vivo: insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology* 2009; 57: 609-18.
- 2) Heal DJ, Smith SL, Findling RL. ADHD: Current and Future Therapeutics. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 9 (A018): 361-90.
- 3) HSDB 2011. US National Library of Medicines, Hazardous Substances Data Bank at <http://toxnet.nlm.nih.gov/> (enter l-lysine and select HSDB, l-lysine, bionecessity) accessed 20th July 2011.
- 4) NTP (National Toxicology Program) TR-387. Toxicology and Carcinogenesis Studies of *dl*-Amphetamine Sulphate (CAS No. 60-13-9) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Feed Studies). Reported June 1991.

図 1.5.3-1 S-877489 の開発の経緯図

資料 区分	試験項目		国 内	海 外
品質に関する試験	原薬	製造, 品質 評価, 安定 性		○
	製剤	製剤検討, 製造, 品質評価, 安定性		○
		製造, 品質 評価	○	
		安定性	○	
薬理試験	効力を裏付ける 試験・副次的薬 理			○
	安全性薬理試験			○
薬物動態試験	分析法・バリ デーション			○
	吸収, 分布, 代 謝, 排泄の試験			○
毒性試験	単回投与毒性			○
	反復投与毒性			
	遺伝毒性			○

資料 区分	試験項目	国 内	海 外	
	生殖発生毒性		○	
	その他の毒性試験		○	

資料 区分	試験項目	国 内	海 外	
臨床試験	生物薬剤学		○	
	臨床薬物動態 (PK)		○	
	有効性及び安 全性評価	○		
			○	
	薬物嗜好性		○	

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

1.6 外国における使用状況

1.6.1 外国での承認状況

S-877489 は、2007 年 2 月 23 日に 6～12 歳の ADHD 患者の治療薬として米国で最初に承認された。現在、米国、カナダ、オーストラリア及びブラジルで小児及び成人の ADHD の適応で承認されている。また、欧州経済領域 (EEA) の 14 カ国でも、小児の ADHD の適応で承認されている。このうち、オーストリア、デンマーク、フィンランド、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー、スウェーデン及びイギリスでは、成人の ADHD の適応でも承認されている。更に、スイス、イスラエル及びメキシコで小児及び成人の ADHD の適応で承認されている。加えて、米国、カナダ、イスラエル及びメキシコでは、それぞれ 2015 年 1 月 30 日、2016 年 9 月 30 日、2017 年 4 月 21 日、2017 年 7 月 16 日に成人の中等度から高度のむちゃ食い障害を適応として承認された。

S-877489 は、米国をはじめとする 21 カ国で小児 ADHD を適応として承認されている (2017 年 9 月現在)。外国における承認状況を表 1.6-1 に示した。

表 1.6-1 外国における小児 ADHD に対する承認状況

国名	承認日
Australia	22 Jul 2013
Austria*	12 Apr 2016
Brazil	05 Jul 2010
Canada	19 Feb 2009
Czech Republic*	09 Mar 2016
Denmark*	14 Feb 2013
Finland*	04 Jun 2013
Germany*	18 Mar 2013
Iceland	17 Jul 2017
Ireland*	08 Feb 2013
Israel	05 Jan 2015
Liechtenstein	11 Apr 2014
Mexico	16 May 2014
Norway*	21 Feb 2013
Poland	31 Jul 2017
Portugal*	16 Feb 2016
Spain*	19 Jun 2013
Sweden*	22 Jul 2013
Switzerland	27 Mar 2014

国名	承認日
United Kingdom*	01 Feb 2013
United States	23 Feb 2007

*Countries approved via the European Decentralised Procedure (DCP) and Repeat-Use Procedure

1.6.2 外国の添付文書

代表的な使用例として、最新の米国添付文書 (2017 年 7 月改訂) 及び欧州添付文書 (2017 年 10 月改訂) について、それぞれ添付文書の原文及びその日本語訳を添付した (2017 年 12 月時点)。

1.6.3 企業中核データシート

2016 年 9 月 21 日改訂の企業中核データシート (CCDS) を添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VYVANSE safely and effectively. See full prescribing information for VYVANSE.

VYVANSE® (lisdexamfetamine dimesylate) capsules, for oral use, CII
VYVANSE® (lisdexamfetamine dimesylate) chewable tablets, for oral use, CII

Initial U.S. Approval: 2007

WARNING: ABUSE AND DEPENDENCE

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **CNS stimulants (amphetamines and methylphenidate-containing products), including VYVANSE, have a high potential for abuse and dependence (5.1, 9.2, 9.3)**
- **Assess the risk of abuse prior to prescribing and monitor for signs of abuse and dependence while on therapy (5.1, 9.2)**

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	10/2016
Dosage and Administration (2.1)	10/2016
Dosage and Administration (2.2)	01/2017
Dosage and Administration (2.3)	10/2016
Dosage and Administration (2.4)	10/2016
Contraindications (4)	01/2017
Warnings and Precautions (5.4)	10/2016
Warnings and Precautions (5.7)	01/2017

INDICATIONS AND USAGE

VYVANSE is a central nervous system (CNS) stimulant indicated for the treatment of (1):

- Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
- Moderate to Severe Binge Eating Disorder (BED) in adults

Limitation of Use: VYVANSE is not indicated for weight loss. Use of other sympathomimetic drugs for weight loss has been associated with serious cardiovascular adverse events. The safety and effectiveness of VYVANSE for the treatment of obesity have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Indication	Initial Dose	Titration Schedule	Recommended Dose	Maximum Dose
ADHD (Adult and Pediatric patients) (2.2)	30 mg every morning	10 mg or 20 mg weekly	30 mg to 70 mg per day	70 mg per day
BED (Adult patients) (2.3)	30 mg every morning	20 mg weekly	50 mg to 70 mg per day	70 mg per day

- Prior to treatment, assess for presence of cardiac disease (2.4)
- Severe renal impairment: Maximum dose is 50 mg/day (2.5)
- End stage renal disease (ESRD): Maximum dose is 30 mg/day (2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Capsules: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg (3)
- Chewable tablets: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to amphetamine products or other ingredients in VYVANSE (4)
- Use with monoamine oxidase (MAO) inhibitor, or within 14 days of the last MAO inhibitor dose (4, 7.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Serious Cardiovascular Reactions:** Sudden death has been reported in association with CNS stimulant treatment at recommended doses in pediatric patients with structural cardiac abnormalities or other serious heart problems. In adults, sudden death, stroke, and myocardial infarction have been reported. Avoid use in patients with known structural cardiac abnormalities, cardiomyopathy, serious heart arrhythmia, or coronary artery disease (5.2)
- **Blood Pressure and Heart Rate Increases:** Monitor blood pressure and pulse. Consider benefits and risks before use in patients for whom blood pressure increases may be problematic (5.3)
- **Psychiatric Adverse Reactions:** May cause psychotic or manic symptoms in patients with no prior history, or exacerbation of symptoms in patients with pre-existing psychosis. Evaluate for bipolar disorder prior to stimulant use (5.4)
- **Suppression of Growth:** Monitor height and weight in pediatric patients during treatment (5.5)
- **Peripheral Vasculopathy, including Raynaud's phenomenon:** Stimulants are associated with peripheral vasculopathy, including Raynaud's phenomenon. Careful observation for digital changes is necessary during treatment with stimulants (5.6)
- **Serotonin Syndrome:** Increased risk when co-administered with serotonergic agents (e.g., SSRIs, SNRIs, triptans), but also during overdose situations. If it occurs, discontinue VYVANSE and initiate supportive treatment (4, 5.7, 10).

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$ and at a rate at least twice placebo) in children, adolescents, and/or adults with ADHD were anorexia, anxiety, decreased appetite, decreased weight, diarrhea, dizziness, dry mouth, irritability, insomnia, nausea, upper abdominal pain, and vomiting (6.1)

Most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$ and at a rate at least twice placebo) in adults with BED were dry mouth, insomnia, decreased appetite, increased heart rate, constipation, feeling jittery, and anxiety (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Shire US Inc. at 1-800-828-2088 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

Acidifying and Alkalinizing Agents: Agents that alter urinary pH can alter blood levels of amphetamine. Acidifying agents decrease amphetamine blood levels, while alkalinizing agents increase amphetamine blood levels. Adjust VYVANSE dosage accordingly (2.6, 7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** May cause fetal harm (8.1)
- **Lactation:** Breastfeeding not recommended (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 07/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ABUSE AND DEPENDENCE

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Pre-treatment Screening
- 2.2 General Instructions for Use
- 2.3 Dosage for Treatment of ADHD
- 2.4 Dosage for Treatment of Moderate to Severe BED in adults
- 2.5 Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.6 Dosage Modifications due to Drug Interactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Potential for Abuse and Dependence
- 5.2 Serious Cardiovascular Reactions
- 5.3 Blood Pressure and Heart Rate Increases
- 5.4 Psychiatric Adverse Reactions
- 5.5 Suppression of Growth
- 5.6 Peripheral Vasculopathy, including Raynaud's Phenomenon
- 5.7 Serotonin Syndrome

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with Amphetamines
- 7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with VYVANSE

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Gender

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
- 14.2 Binge Eating Disorder (BED)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ABUSE AND DEPENDENCE

CNS stimulants (amphetamines and methylphenidate-containing products), including VYVANSE, have a high potential for abuse and dependence. Assess the risk of abuse prior to prescribing and monitor for signs of abuse and dependence while on therapy [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2), and Drug Abuse and Dependence (9.2, 9.3)].

1 INDICATIONS AND USAGE

VYVANSE® is indicated for the treatment of:

- Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [see Clinical Studies (14.1)]
- Moderate to Severe Binge Eating Disorder (BED) in adults [see Clinical Studies (14.2)].

Limitation of Use:

VYVANSE is not indicated or recommended for weight loss. Use of other sympathomimetic drugs for weight loss has been associated with serious cardiovascular adverse events. The safety and effectiveness of VYVANSE for the treatment of obesity have not been established [see Warnings and Precautions (5.2)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Pre-treatment Screening

Prior to treating children, adolescents, and adults with CNS stimulants, including VYVANSE, assess for the presence of cardiac disease (e.g., a careful history, family history of sudden death or ventricular arrhythmia, and physical exam) [see Warnings and Precautions (5.2)].

To reduce the abuse of CNS stimulants including VYVANSE, assess the risk of abuse, prior to prescribing. After prescribing, keep careful prescription records, educate patients about abuse, monitor for signs of abuse and overdose, and re-evaluate the need for VYVANSE use [see Warnings and Precautions (5.1), Drug Abuse and Dependence (9.2, 9.3)].

2.2 General Instructions for Use

Take VYVANSE by mouth in the morning with or without food; avoid afternoon doses because of the potential for insomnia. VYVANSE may be administered in one of the following ways:

Information for VYVANSE capsules:

- Swallow VYVANSE capsules whole, or
- Open capsules, empty and mix the entire contents with yogurt, water, or orange juice. If the contents of the capsule include any compacted powder, a spoon may be used to break

apart the powder. The contents should be mixed until completely dispersed. Consume the entire mixture **immediately**. It should not be stored. The active ingredient dissolves completely once dispersed; however, a film containing the inactive ingredients may remain in the glass or container once the mixture is consumed.

Information for VYVANSE chewable tablets:

- VYVANSE chewable tablets must be chewed thoroughly before swallowing.

VYVANSE capsules can be substituted with VYVANSE chewable tablets on a unit per unit/ mg per mg basis (for example, 30 mg capsules for 30 mg chewable tablet) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Do not take anything less than one capsule or chewable tablet per day. A single dose should not be divided.

2.3 Dosage for Treatment of ADHD

The recommended starting dose is 30 mg once daily in the morning in patients ages 6 and above. Dosage may be adjusted in increments of 10 mg or 20 mg at approximately weekly intervals up to maximum dose of 70 mg/day [see *Clinical Studies* (14.1)].

2.4 Dosage for Treatment of Moderate to Severe BED in Adults

The recommended starting dose is 30 mg/day to be titrated in increments of 20 mg at approximately weekly intervals to achieve the recommended target dose of 50 to 70 mg/day. The maximum dose is 70 mg/day [see *Clinical Studies* (14.2)]. Discontinue VYVANSE if binge eating does not improve.

2.5 Dosage in Patients with Renal Impairment

In patients with severe renal impairment (GFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m²), the maximum dose should not exceed 50 mg/day. In patients with end stage renal disease (ESRD, GFR < 15 mL/min/1.73 m²), the maximum recommended dose is 30 mg/day [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

2.6 Dosage Modifications due to Drug Interactions

Agents that alter urinary pH can impact urinary excretion and alter blood levels of amphetamine. Acidifying agents (e.g., ascorbic acid) decrease blood levels, while alkalinizing agents (e.g., sodium bicarbonate) increase blood levels. Adjust VYVANSE dosage accordingly [see *Drug Interactions* (7.1)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Information for VYVANSE capsules:

- Capsules 10 mg: pink body/pink cap (imprinted with S489 and 10 mg)
- Capsules 20 mg: ivory body/ivory cap (imprinted with S489 and 20 mg)
- Capsules 30 mg: white body/orange cap (imprinted with S489 and 30 mg)
- Capsules 40 mg: white body/blue green cap (imprinted with S489 and 40 mg)
- Capsules 50 mg: white body/blue cap (imprinted with S489 and 50 mg)
- Capsules 60 mg: aqua blue body/aqua blue cap (imprinted with S489 and 60 mg)
- Capsules 70 mg: blue body/orange cap (imprinted with S489 and 70 mg)

Information for VYVANSE chewable tablets:

- Chewable tablets 10 mg: White to off-white round shaped tablet debossed with '10' on one side and 'S489' on the other
- Chewable tablets 20 mg: White to off-white hexagonal shaped tablet debossed with '20' on one side and 'S489' on the other
- Chewable tablets 30 mg: White to off-white arc triangular shaped tablet debossed with '30' on one side and 'S489' on the other
- Chewable tablets 40 mg: White to off-white capsule shaped tablet debossed with '40' on one side and 'S489' on the other
- Chewable tablets 50 mg: White to off-white arc square shaped tablet debossed with '50' on one side and 'S489' on the other
- Chewable tablets 60 mg: White to off-white arc diamond shaped tablet debossed with '60' on one side and 'S489' on the other

4 CONTRAINDICATIONS

VYVANSE is contraindicated in patients with:

- Known hypersensitivity to amphetamine products or other ingredients of VYVANSE. Anaphylactic reactions, Stevens-Johnson Syndrome, angioedema, and urticaria have been observed in postmarketing reports [see *Adverse Reactions* (6.2)].
- Patients taking monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), or within 14 days of stopping MAOIs (including MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue), because of an increased risk of hypertensive crisis [see *Warnings and Precautions* (5.7) and *Drug Interactions* (7.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Potential for Abuse and Dependence

CNS stimulants (amphetamines and methylphenidate-containing products), including VYVANSE, have a high potential for abuse and dependence. Assess the risk of abuse prior to

prescribing, and monitor for signs of abuse and dependence while on therapy [*see Drug Abuse and Dependence (9.2, 9.3)*].

5.2 Serious Cardiovascular Reactions

Sudden death, stroke and myocardial infarction have been reported in adults with CNS stimulant treatment at recommended doses. Sudden death has been reported in children and adolescents with structural cardiac abnormalities and other serious heart problems taking CNS stimulants at recommended doses for ADHD. Avoid use in patients with known structural cardiac abnormalities, cardiomyopathy, serious heart arrhythmia, coronary artery disease, and other serious heart problems. Further evaluate patients who develop exertional chest pain, unexplained syncope, or arrhythmias during VYVANSE treatment.

5.3 Blood Pressure and Heart Rate Increases

CNS stimulants cause an increase in blood pressure (mean increase about 2-4 mm Hg) and heart rate (mean increase about 3-6 bpm). Monitor all patients for potential tachycardia and hypertension.

5.4 Psychiatric Adverse Reactions

Exacerbation of Pre-existing Psychosis

CNS stimulants may exacerbate symptoms of behavior disturbance and thought disorder in patients with a pre-existing psychotic disorder.

Induction of a Manic Episode in Patients with Bipolar Disorder

CNS stimulants may induce a mixed/manic episode in patients with bipolar disorder. Prior to initiating treatment, screen patients for risk factors for developing a manic episode (e.g., comorbid or history of depressive symptoms or a family history of suicide, bipolar disorder, and depression).

New Psychotic or Manic Symptoms

CNS stimulants, at recommended doses, may cause psychotic or manic symptoms, e.g. hallucinations, delusional thinking, or mania in children and adolescents without a prior history of psychotic illness or mania. If such symptoms occur, consider discontinuing VYVANSE. In a pooled analysis of multiple short-term, placebo-controlled studies of CNS stimulants, psychotic or manic symptoms occurred in 0.1% of CNS stimulant-treated patients compared to 0% in placebo-treated patients.

5.5 Suppression of Growth

CNS stimulants have been associated with weight loss and slowing of growth rate in pediatric patients. Closely monitor growth (weight and height) in pediatric patients treated with CNS stimulants, including VYVANSE. In a 4-week, placebo-controlled trial of VYVANSE in patients ages 6 to 12 years old with ADHD, there was a dose-related decrease in weight in the VYVANSE groups compared to weight gain in the placebo group. Additionally, in studies of another stimulant, there was slowing of the increase in height [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.6 Peripheral Vasculopathy, including Raynaud's Phenomenon

Stimulants, including VYVANSE, are associated with peripheral vasculopathy, including Raynaud's phenomenon. Signs and symptoms are usually intermittent and mild; however, very rare sequelae include digital ulceration and/or soft tissue breakdown. Effects of peripheral vasculopathy, including Raynaud's phenomenon, were observed in post-marketing reports at different times and at therapeutic doses in all age groups throughout the course of treatment. Signs and symptoms generally improve after reduction in dose or discontinuation of drug. Careful observation for digital changes is necessary during treatment with stimulants. Further clinical evaluation (e.g., rheumatology referral) may be appropriate for certain patients.

5.7 Serotonin Syndrome

Serotonin syndrome, a potentially life-threatening reaction, may occur when amphetamines are used in combination with other drugs that affect the serotonergic neurotransmitter systems such as monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, and St. John's Wort [see *Drug Interactions (7.1)*]. Amphetamines and amphetamine derivatives are known to be metabolized, to some degree, by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and display minor inhibition of CYP2D6 metabolism [see *Clinical Pharmacology 12.3*]. The potential for a pharmacokinetic interaction exists with the co-administration of CYP2D6 inhibitors which may increase the risk with increased exposure to the active metabolite of VYVANSE (dextroamphetamine). In these situations, consider an alternative non-serotonergic drug or an alternative drug that does not inhibit CYP2D6 [see *Drug Interactions (7.1)*]. Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea).

Concomitant use of VYVANSE with MAOI drugs is contraindicated [see *Contraindications (4)*].

Discontinue treatment with VYVANSE and any concomitant serotonergic agents immediately if symptoms of serotonin syndrome occur, and initiate supportive symptomatic treatment. Concomitant use of VYVANSE with other serotonergic drugs or CYP2D6 inhibitors should be used only if the potential benefit justifies the potential risk. If clinically warranted, consider initiating VYVANSE with lower doses, monitoring patients for the emergence of serotonin syndrome during drug initiation or titration, and informing patients of the increased risk for serotonin syndrome.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Known hypersensitivity to amphetamine products or other ingredients of VYVANSE [*see Contraindications (4)*]
- Hypertensive Crisis When Used Concomitantly with Monoamine Oxidase Inhibitors [*see Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1)*]
- Drug Dependence [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1), and Drug Abuse and Dependence (9.2, 9.3)*]
- Serious Cardiovascular Reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Blood Pressure and Heart Rate Increases [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Psychiatric Adverse Reactions [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Suppression of Growth [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Peripheral Vasculopathy, including Raynaud's phenomenon [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Serotonin Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.7)*]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder

The safety data in this section is based on data from the 4-week parallel-group controlled clinical studies of VYVANSE in pediatric and adult patients with ADHD [*see Clinical Studies (14.1)*].

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment in ADHD Clinical Trials

In the controlled trial in patients ages 6 to 12 years (Study 1), 8% (18/218) of VYVANSE-treated patients discontinued due to adverse reactions compared to 0% (0/72) of placebo-treated patients. The most frequently reported adverse reactions (1% or more and twice rate of placebo) were ECG voltage criteria for ventricular hypertrophy, tic, vomiting, psychomotor hyperactivity, insomnia, decreased appetite and rash [2 instances for each adverse reaction, i.e., 2/218 (1%)]. Less frequently reported adverse reactions (less than 1% or less than twice rate of placebo) included abdominal pain upper, dry mouth, weight decreased, dizziness, somnolence, logorrhea, chest pain, anger and hypertension.

In the controlled trial in patients ages 13 to 17 years (Study 4), 3% (7/233) of VYVANSE-treated patients discontinued due to adverse reactions compared to 1% (1/77) of placebo-treated patients. The most frequently reported adverse reactions (1% or more and twice rate of placebo) were decreased appetite (2/233; 1%) and insomnia (2/233; 1%). Less frequently reported adverse reactions (less than 1% or less than twice rate of placebo) included irritability, dermatillomania, mood swings, and dyspnea.

In the controlled adult trial (Study 7), 6% (21/358) of VYVANSE-treated patients discontinued due to adverse reactions compared to 2% (1/62) of placebo-treated patients. The most frequently reported adverse reactions (1% or more and twice rate of placebo) were insomnia (8/358; 2%),

tachycardia (3/358; 1%), irritability (2/358; 1%), hypertension (4/358; 1%), headache (2/358; 1%), anxiety (2/358; 1%), and dyspnea (3/358; 1%). Less frequently reported adverse reactions (less than 1% or less than twice rate of placebo) included palpitations, diarrhea, nausea, decreased appetite, dizziness, agitation, depression, paranoia and restlessness.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of $\geq 5\%$ or More Among VYVANSE Treated Patients with ADHD in Clinical Trials

The most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$ and at a rate at least twice placebo) reported in children, adolescents, and/or adults were anorexia, anxiety, decreased appetite, decreased weight, diarrhea, dizziness, dry mouth, irritability, insomnia, nausea, upper abdominal pain, and vomiting.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of $\geq 2\%$ or More Among VYVANSE Treated Patients with ADHD in Clinical Trials

Adverse reactions reported in the controlled trials in pediatric patients ages 6 to 12 years (Study 1), adolescent patients ages 13 to 17 years (Study 4), and adult patients (Study 7) treated with VYVANSE or placebo are presented in Tables 1, 2, and 3 below.

Table 1 Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ or More of Children (Ages 6 to 12 Years) with ADHD Taking VYVANSE and at least Twice the Incidence in Patients Taking Placebo in a 4-Week Clinical Trial (Study 1)

	VYVANSE (n=218)	Placebo (n=72)
Decreased Appetite	39%	4%
Insomnia	22%	3%
Abdominal Pain Upper	12%	6%
Irritability	10%	0%
Vomiting	9%	4%
Weight Decreased	9%	1%
Nausea	6%	3%
Dry Mouth	5%	0%
Dizziness	5%	0%
Affect lability	3%	0%
Rash	3%	0%
Pyrexia	2%	1%
Somnolence	2%	1%
Tic	2%	0%
Anorexia	2%	0%

Table 2 Adverse Reactions Reported by 2% or More of Adolescent (Ages 13 to 17 Years) Patients with ADHD Taking VYVANSE and at least Twice the Incidence in Patients Taking Placebo in a 4-Week Clinical Trial (Study 4)

	VYVANSE (n=233)	Placebo (n=77)
Decreased Appetite	34%	3%
Insomnia	13%	4%
Weight Decreased	9%	0%
Dry Mouth	4%	1%
Palpitations	2%	1%
Anorexia	2%	0%
Tremor	2%	0%

Table 3 Adverse Reactions Reported by 2% or More of Adult Patients with ADHD Taking VYVANSE and at least Twice the Incidence in Patients Taking Placebo in a 4-Week Clinical Trial (Study 7)

	VYVANSE (n=358)	Placebo (n=62)
Decreased Appetite	27%	2%
Insomnia	27%	8%
Dry Mouth	26%	3%
Diarrhea	7%	0%
Nausea	7%	0%
Anxiety	6%	0%
Anorexia	5%	0%
Feeling Jittery	4%	0%
Agitation	3%	0%
Increased Blood Pressure	3%	0%
Hyperhidrosis	3%	0%
Restlessness	3%	0%
Decreased Weight	3%	0%
Dyspnea	2%	0%
Increased Heart Rate	2%	0%
Tremor	2%	0%
Palpitations	2%	0%

In addition, in the adult population erectile dysfunction was observed in 2.6% of males on VYVANSE and 0% on placebo; decreased libido was observed in 1.4% of subjects on VYVANSE and 0% on placebo.

Weight Loss and Slowing Growth Rate in Pediatric Patients with ADHD

In a controlled trial of VYVANSE in children ages 6 to 12 years (Study 1), mean weight loss from baseline after 4 weeks of therapy was -0.9, -1.9, and -2.5 pounds, respectively, for patients

receiving 30 mg, 50 mg, and 70 mg of VYVANSE, compared to a 1 pound weight gain for patients receiving placebo. Higher doses were associated with greater weight loss with 4 weeks of treatment. Careful follow-up for weight in children ages 6 to 12 years who received VYVANSE over 12 months suggests that consistently medicated children (i.e. treatment for 7 days per week throughout the year) have a slowing in growth rate, measured by body weight as demonstrated by an age- and sex-normalized mean change from baseline in percentile, of -13.4 over 1 year (average percentiles at baseline and 12 months were 60.9 and 47.2, respectively). In a 4-week controlled trial of VYVANSE in adolescents ages 13 to 17 years, mean weight loss from baseline to endpoint was -2.7, -4.3, and -4.8 lbs., respectively, for patients receiving 30 mg, 50 mg, and 70 mg of VYVANSE, compared to a 2.0 pound weight gain for patients receiving placebo.

Careful follow-up of weight and height in children ages 7 to 10 years who were randomized to either methylphenidate or non-medication treatment groups over 14 months, as well as in naturalistic subgroups of newly methylphenidate-treated and non-medication treated children over 36 months (to the ages of 10 to 13 years), suggests that consistently medicated children (i.e. treatment for 7 days per week throughout the year) have a temporary slowing in growth rate (on average, a total of about 2 cm less growth in height and 2.7 kg less growth in weight over 3 years), without evidence of growth rebound during this period of development. In a controlled trial of amphetamine (d- to l-enantiomer ratio of 3:1) in adolescents, mean weight change from baseline within the initial 4 weeks of therapy was -1.1 pounds and -2.8 pounds, respectively, for patients receiving 10 mg and 20 mg of amphetamine. Higher doses were associated with greater weight loss within the initial 4 weeks of treatment [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

Weight Loss in Adults with ADHD

In the controlled adult trial (Study 7), mean weight loss after 4 weeks of therapy was 2.8 pounds, 3.1 pounds, and 4.3 pounds, for patients receiving final doses of 30 mg, 50 mg, and 70 mg of VYVANSE, respectively, compared to a mean weight gain of 0.5 pounds for patients receiving placebo.

Binge Eating Disorder

The safety data in this section is based on data from two 12 week parallel group, flexible-dose, placebo-controlled studies in adults with BED [*see Clinical Studies 14.2*]. Patients with cardiovascular risk factors other than obesity and smoking were excluded.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment in BED Clinical Trials

In controlled trials of patients ages 18 to 55 years, 5.1% (19/373) of VYVANSE-treated patients discontinued due to adverse reactions compared to 2.4% (9/372) of placebo-treated patients. No single adverse reaction led to discontinuation in 1% or more of VYVANSE-treated patients. Less commonly reported adverse reactions (less than 1% or less than twice rate of placebo) included increased heart rate, headache, abdominal pain upper, dyspnea, rash, insomnia, irritability, feeling jittery and anxiety.

The most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$ and at a rate at least twice placebo) reported in adults were dry mouth, insomnia, decreased appetite, increased heart rate, constipation, feeling jittery, and anxiety.

Adverse reactions reported in the pooled controlled trials in adult patients (Study 11 and 12) treated with VYVANSE or placebo are presented in Table 4 below.

Table 4 Adverse Reactions Reported by 2% or More of Adult Patients with BED Taking VYVANSE and at least Twice the Incidence in Patients Taking Placebo in 12-Week Clinical Trials (Study 11 and 12)

	VYVANSE (N=373)	Placebo (N=372)
Dry Mouth	36%	7%
Insomnia ¹	20%	8%
Decreased Appetite	8%	2%
Increased Heart Rate ²	7%	1%
Feeling Jittery	6%	1%
Constipation	6%	1%
Anxiety	5%	1%
Diarrhea	4%	2%
Decreased Weight	4%	0%
Hyperhidrosis	4%	0%
Vomiting	2%	1%
Gastroenteritis	2%	1%
Paresthesia	2%	1%
Pruritis	2%	1%
Upper Abdominal Pain	2%	0%
Energy Increased	2%	0%
Urinary Tract Infection	2%	0%
Nightmare	2%	0%
Restlessness	2%	0%
Oropharyngeal Pain	2%	0%

¹ Includes all preferred terms containing the word “insomnia.”

² Includes the preferred terms “heart rate increased” and “tachycardia.”

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of VYVANSE. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events are as follows: cardiomyopathy, mydriasis, diplopia, difficulties with visual accommodation, blurred vision, eosinophilic hepatitis, anaphylactic reaction, hypersensitivity, dyskinesia, dysgeusia, tics, bruxism, depression, dermatillomania, alopecia, aggression, Stevens-Johnson Syndrome, chest pain, angioedema, urticaria, seizures, libido changes, frequent or prolonged erections, constipation, and rhabdomyolysis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with Amphetamines

Table 5 Drugs having clinically important interactions with amphetamines.

MAO Inhibitors (MAOI)	
Clinical Impact	MAOI antidepressants slow amphetamine metabolism, increasing amphetamines effect on the release of norepinephrine and other monoamines from adrenergic nerve endings causing headaches and other signs of hypertensive crisis. Toxic neurological effects and malignant hyperpyrexia can occur, sometimes with fatal results.
Intervention	Do not administer VYVANSE during or within 14 days following the administration of MAOI [see <i>Contraindications</i> (4)].
Examples	selegiline, isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine
Serotonergic Drugs	
Clinical Impact	The concomitant use of VYVANSE and serotonergic drugs increases the risk of serotonin syndrome.
Intervention	Initiate with lower doses and monitor patients for signs and symptoms of serotonin syndrome, particularly during VYVANSE initiation or dosage increase. If serotonin syndrome occurs, discontinue VYVANSE and the concomitant serotonergic drug(s) [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.7)].
Examples	selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, St. John's Wort
CYP2D6 Inhibitors	
Clinical Impact	The concomitant use of VYVANSE and CYP2D6 inhibitors may increase the exposure of dextroamphetamine, the active metabolite of VYVANSE compared to the use of the drug alone and increase the risk of serotonin syndrome.
Intervention	Initiate with lower doses and monitor patients for signs and symptoms of serotonin syndrome particularly during VYVANSE initiation and after a dosage increase. If serotonin syndrome occurs, discontinue VYVANSE and the CYP2D6 inhibitor [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.7) and <i>Overdosage</i> (10)].
Examples	paroxetine and fluoxetine (also serotonergic drugs), quinidine, ritonavir
Alkalinizing Agents	
Clinical Impact	Urinary alkalinizing agents can increase blood levels and potentiate the action of amphetamine.
Intervention	Co-administration of VYVANSE and urinary alkalinizing agents should be avoided.
Examples	Urinary alkalinizing agents (e.g. acetazolamide, some thiazides).

<i>Acidifying Agents</i>	
Clinical Impact	Urinary acidifying agents can lower blood levels and efficacy of amphetamines.
Intervention	Increase dose based on clinical response.
Examples	Urinary acidifying agents (e.g., ammonium chloride, sodium acid phosphate, methenamine salts).
<i>Tricyclic Antidepressants</i>	
Clinical Impact	May enhance the activity of tricyclic or sympathomimetic agents causing striking and sustained increases in the concentration of d-amphetamine in the brain; cardiovascular effects can be potentiated.
Intervention	Monitor frequently and adjust or use alternative therapy based on clinical response.
Examples	desipramine, protriptyline

7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with VYVANSE

From a pharmacokinetic perspective, no dose adjustment of VYVANSE is necessary when VYVANSE is co-administered with guanfacine, venlafaxine, or omeprazole. In addition, no dose adjustment of guanfacine or venlafaxine is needed when VYVANSE is co-administered [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

From a pharmacokinetic perspective, no dose adjustment for drugs that are substrates of CYP1A2 (e.g. theophylline, duloxetine, melatonin), CYP2D6 (e.g. atomoxetine, desipramine, venlafaxine), CYP2C19 (e.g. omeprazole, lansoprazole, clobazam), and CYP3A4 (e.g. midazolam, pimozone, simvastatin) is necessary when VYVANSE is co-administered [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited available data from published literature and postmarketing reports on use of VYVANSE in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Adverse pregnancy outcomes, including premature delivery and low birth weight, have been seen in infants born to mothers dependent on amphetamines [*see Clinical Considerations*]. In animal reproduction studies, lisdexamfetamine dimesylate (a prodrug of d-amphetamine) had no effects on embryo-fetal morphological development or survival when administered orally to pregnant rats and rabbits throughout the period of organogenesis. Pre- and postnatal studies were not conducted with lisdexamfetamine dimesylate. However, amphetamine (d- to l- ratio of 3:1) administration to pregnant rats during gestation and lactation caused a decrease in pup survival and a decrease in pup body weight that correlated with a delay in developmental landmarks at clinically relevant doses of amphetamine. In addition, adverse effects on reproductive performance were observed in pups whose mothers

were treated with amphetamine. Long-term neurochemical and behavioral effects have also been reported in animal developmental studies using clinically relevant doses of amphetamine [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Amphetamines, such as VYVANSE, cause vasoconstriction and thereby may decrease placental perfusion. In addition, amphetamines can stimulate uterine contractions increasing the risk of premature delivery. Infants born to amphetamine-dependent mothers have an increased risk of premature delivery and low birth weight.

Monitor infants born to mothers taking amphetamines for symptoms of withdrawal such as feeding difficulties, irritability, agitation, and excessive drowsiness.

Data

Animal Data

Lisdexamfetamine dimesylate had no apparent effects on embryo-fetal morphological development or survival when administered orally to pregnant rats and rabbits throughout the period of organogenesis at doses of up to 40 and 120 mg/kg/day, respectively. These doses are approximately 4 and 27 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 70 mg/day given to adolescents, on a mg/m² body surface area basis.

A study was conducted with amphetamine (d- to l- enantiomer ratio of 3:1) in which pregnant rats received daily oral doses of 2, 6, and 10 mg/kg from gestation day 6 to lactation day 20. These doses are approximately 0.8, 2, and 4 times the MRHD of amphetamine (d- to l- ratio of 3:1) for adolescents of 20 mg/day, on a mg/m² basis. All doses caused hyperactivity and decreased weight gain in the dams. A decrease in pup survival was seen at all doses. A decrease in pup body weight was seen at 6 and 10 mg/kg which correlated with delays in developmental landmarks, such as preputial separation and vaginal opening. Increased pup locomotor activity was seen at 10 mg/kg on day 22 postpartum but not at 5 weeks postweaning. When pups were tested for reproductive performance at maturation, gestational weight gain, number of implantations, and number of delivered pups were decreased in the group whose mothers had been given 10 mg/kg.

A number of studies from the literature in rodents indicate that prenatal or early postnatal exposure to amphetamine (d- or d,l-) at doses similar to those used clinically can result in long-term neurochemical and behavioral alterations. Reported behavioral effects include learning and memory deficits, altered locomotor activity, and changes in sexual function.

8.2 Lactation

Risk Summary

Lisdexamfetamine is a pro-drug of dextroamphetamine. Based on limited case reports in published literature, amphetamine (d-or d, l-) is present in human milk, at relative infant doses of 2% to 13.8% of the maternal weight-adjusted dosage and a milk/plasma ratio ranging between 1.9 and 7.5. There are no reports of adverse effects on the breastfed infant. Long-term neurodevelopmental effects on infants from amphetamine exposure are unknown. It is possible that large dosages of dextroamphetamine might interfere with milk production, especially in women whose lactation is not well established. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, including serious cardiovascular reactions, blood pressure and heart rate increase, suppression of growth, and peripheral vasculopathy, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with VYVANSE.

8.4 Pediatric Use

ADHD

Safety and effectiveness have been established in pediatric patients with ADHD ages 6 to 17 years [see *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Studies* (14.1)]. Safety and efficacy in pediatric patients below the age of 6 years have not been established.

BED

Safety and effectiveness in patients less than 18 years of age have not been established.

Growth Suppression

Growth should be monitored during treatment with stimulants, including VYVANSE, and children who are not growing or gaining weight as expected may need to have their treatment interrupted [see *Warnings and Precautions* (5.5), *Adverse Reactions* (6.1)].

Juvenile Animal Data

Studies conducted in juvenile rats and dogs at clinically relevant doses showed growth suppression that partially or fully reversed in dogs and female rats but not in male rats after a four-week drug-free recovery period.

A study was conducted in which juvenile rats received oral doses of 4, 10, or 40 mg/kg/day of lisdexamfetamine dimesylate from day 7 to day 63 of age. These doses are approximately 0.3, 0.7, and 3 times the maximum recommended human daily dose of 70 mg on a mg/m² basis for a child. Dose-related decreases in food consumption, bodyweight gain, and crown-rump length were seen; after a four-week drug-free recovery period, bodyweights and crown-rump lengths had significantly recovered in females but were still substantially reduced in males. Time to vaginal opening was delayed in females at the highest dose, but there were no drug effects on fertility when the animals were mated beginning on day 85 of age.

In a study in which juvenile dogs received lisdexamfetamine dimesylate for 6 months beginning at 10 weeks of age, decreased bodyweight gain was seen at all doses tested (2, 5, and 12 mg/kg/day, which are approximately 0.5, 1, and 3 times the maximum recommended human

daily dose on a mg/m² basis for a child). This effect partially or fully reversed during a four-week drug-free recovery period.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of VYVANSE did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience and pharmacokinetic data [*see Clinical Pharmacology (12.3)*] have not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should start at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Renal Impairment

Due to reduced clearance in patients with severe renal impairment (GFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m²), the maximum dose should not exceed 50 mg/day. The maximum recommended dose in ESRD (GFR < 15 mL/min/1.73 m²) patients is 30 mg/day [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Lisdexamfetamine and d-amphetamine are not dialyzable.

8.7 Gender

No dosage adjustment of VYVANSE is necessary on the basis of gender [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

VYVANSE contains lisdexamfetamine, a prodrug of amphetamine, a Schedule II controlled substance.

9.2 Abuse

CNS stimulants, including VYVANSE, other amphetamines, and methylphenidate-containing products have a high potential for abuse. Abuse is characterized by impaired control over drug use, compulsive use, continued use despite harm, and craving.

Signs and symptoms of CNS stimulant abuse may include increased heart rate, respiratory rate, blood pressure, and/or sweating, dilated pupils, hyperactivity, restlessness, insomnia, decreased appetite, loss of coordination, tremors, flushed skin, vomiting, and/or abdominal pain. Anxiety, psychosis, hostility, aggression, suicidal or homicidal ideation have also been seen. Abusers of CNS stimulants may chew, snort, inject, or use other unapproved routes of administration which can result in overdose and death [*see Overdosage (10)*].

To reduce the abuse of CNS stimulants, including VYVANSE, assess the risk of abuse prior to prescribing. After prescribing, keep careful prescription records, educate patients and their families about abuse and on proper storage and disposal of CNS stimulants, monitor for signs of abuse while on therapy, and re-evaluate the need for VYVANSE use.

Studies of VYVANSE in Drug Abusers

A randomized, double-blind, placebo-control, cross-over, abuse liability study in 38 patients with a history of drug abuse was conducted with single-doses of 50, 100, or 150 mg of VYVANSE, 40 mg of immediate-release d-amphetamine sulphate (a controlled II substance), and 200 mg of diethylpropion hydrochloride (a controlled IV substance). VYVANSE 100 mg produced significantly less "Drug Liking Effects" as measured by the Drug Rating Questionnaire-Subject score, compared to d-amphetamine 40 mg; and 150 mg of VYVANSE demonstrated similar "Drug-Liking Effects" compared to 40 mg of d-amphetamine and 200 mg of diethylpropion.

Intravenous administration of 50 mg lisdexamfetamine dimesylate to individuals with a history of drug abuse produced positive subjective responses on scales measuring "Drug Liking", "Euphoria", "Amphetamine Effects", and "Benzedrine Effects" that were greater than placebo but less than those produced by an equivalent dose (20 mg) of intravenous d-amphetamine.

9.3 Dependence

Tolerance

Tolerance (a state of adaptation in which exposure to a drug results in a reduction of the drug's desired and/or undesired effects over time) may occur during the chronic therapy of CNS stimulants including VYVANSE.

Dependence

Physical dependence (a state of adaptation manifested by a withdrawal syndrome produced by abrupt cessation, rapid dose reduction, or administration of an antagonist) may occur in patients treated with CNS stimulants including VYVANSE. Withdrawal symptoms after abrupt cessation following prolonged high-dosage administration of CNS stimulants include extreme fatigue and depression.

10 OVERDOSAGE

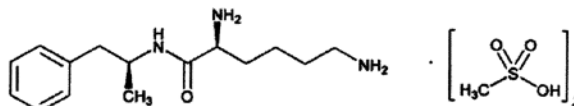
Consult with a Certified Poison Control Center (1-800-222-1222) for up-to-date guidance and advice for treatment of overdose. Individual patient response to amphetamines varies widely. Toxic symptoms may occur idiosyncratically at low doses.

Manifestations of amphetamine overdose include restlessness, tremor, hyperreflexia, rapid respiration, confusion, assaultiveness, hallucinations, panic states, hyperpyrexia and rhabdomyolysis. Fatigue and depression usually follow the central nervous system stimulation. Serotonin syndrome has been reported with amphetamine use, including VYVANSE. Cardiovascular effects include arrhythmias, hypertension or hypotension and circulatory collapse. Gastrointestinal symptoms include nausea, vomiting, diarrhea and abdominal cramps. Fatal poisoning is usually preceded by convulsions and coma.

Lisdexamfetamine and d-amphetamine are not dialyzable.

11 DESCRIPTION

VYVANSE (lisdexamfetamine dimesylate), a CNS stimulant, is for once-a-day oral administration. The chemical designation for lisdexamfetamine dimesylate is (2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-methyl-2-phenylethyl] hexanamide dimethanesulfonate. The molecular formula is $C_{15}H_{25}N_3O \cdot (CH_4O_3S)_2$, which corresponds to a molecular weight of 455.60. The chemical structure is:



Lisdexamfetamine dimesylate is a white to off-white powder that is soluble in water (792 mg/mL).

Information for VYVANSE capsules:

VYVANSE capsules contain 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, and 70 mg of lisdexamfetamine dimesylate (equivalent to 5.8 mg, 11.6 mg, 17.3 mg, 23.1 mg, 28.9 mg, 34.7 mg, and 40.5 mg of lisdexamfetamine).

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. The capsule shells contain gelatin, titanium dioxide, and one or more of the following: FD&C Red #3, FD&C Yellow #6, FD&C Blue #1, Black Iron Oxide, and Yellow Iron Oxide.

Information for VYVANSE chewable tablets:

VYVANSE chewable tablets contain 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, and 60 mg of lisdexamfetamine dimesylate (equivalent to 5.8 mg, 11.6 mg, 17.3 mg, 23.1 mg, 28.9 mg, and 34.7 mg of lisdexamfetamine).

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, guar gum, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, sucralose, artificial strawberry flavor.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lisdexamfetamine is a prodrug of dextroamphetamine. Amphetamines are non-catecholamine sympathomimetic amines with CNS stimulant activity. The exact mode of therapeutic action in ADHD and BED is not known.

12.2 Pharmacodynamics

Amphetamines block the reuptake of norepinephrine and dopamine into the presynaptic neuron and increase the release of these monoamines into the extraneuronal space. The parent drug, lisdexamfetamine, does not bind to the sites responsible for the reuptake of norepinephrine and dopamine *in vitro*.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic studies after oral administration of lisdexamfetamine dimesylate have been conducted in healthy adult (capsule and chewable tablet formulations) and pediatric (6 to 12 years) patients with ADHD (capsule formulation). After single dose administration of lisdexamfetamine dimesylate, pharmacokinetics of dextroamphetamine was found to be linear between 30 mg and 70 mg in a pediatric study, and between 50 mg and 250 mg in an adult study. Dextroamphetamine pharmacokinetic parameters following administration of lisdexamfetamine dimesylate in adults exhibited low inter-subject (<25%) and intra-subject (<8%) variability. There is no accumulation of lisdexamfetamine and dextroamphetamine at steady state in healthy adults.

Safety and efficacy have not been studied above the maximum recommended dose of 70 mg.

Absorption

Capsule formulation

Following single-dose oral administration of VYVANSE capsule (30 mg, 50 mg, or 70 mg) in patients ages 6 to 12 years with ADHD under fasted conditions, T_{max} of lisdexamfetamine and dextroamphetamine was reached at approximately 1 hour and 3.5 hour post dose, respectively. Weight/Dose normalized AUC and C_{max} values were the same in pediatric patients ages 6 to 12 years as the adults following single doses of 30 mg to 70 mg VYVANSE capsule.

Food effect on capsule formulation

Neither food (a high fat meal or yogurt) nor orange juice affects the observed AUC and C_{max} of dextroamphetamine in healthy adults after single-dose oral administration of 70 mg of VYVANSE capsules. Food prolongs T_{max} by approximately 1 hour (from 3.8 hour at fasted state to 4.7 hour after a high fat meal or to 4.2 hour with yogurt). After an 8-hour fast, the AUC for dextroamphetamine following oral administration of lisdexamfetamine dimesylate in solution and as intact capsules were equivalent.

Chewable Tablet formulation

After a single dose administration of 60 mg VYVANSE chewable tablet in healthy subjects under fasted conditions, T_{max} of lisdexamfetamine and dextroamphetamine was reached at approximately 1 hour and 4.4 hour post dose, respectively. Compared to 60 mg VYVANSE capsule, exposure (C_{max} and AUC) to lisdexamfetamine was about 15% lower. The exposure (C_{max} and AUC_{inf}) of dextroamphetamine is similar between VYVANSE chewable tablet and VYVANSE capsule.

Food effect on tablet formulation

Administration of 60 mg VYVANSE chewable tablet with food (a high-fat meal) decreases the exposure (C_{\max} and AUC_{inf}) of dextroamphetamine by about 5% to 7%, and prolongs mean T_{\max} by approximately 1 hour (from 3.9 hrs at fasted state to 4.9 hours).

Elimination

Plasma concentrations of unconverted lisdexamfetamine are low and transient, generally becoming non-quantifiable by 8 hours after administration. The plasma elimination half-life of lisdexamfetamine typically averaged less than one hour in studies of lisdexamfetamine dimesylate in volunteers. The mean plasma elimination half- life of dextroamphetamine was about 12 hours after oral administration of lisdexamfetamine dimesylate.

Metabolism

Lisdexamfetamine is converted to dextroamphetamine and l-lysine primarily in blood due to the hydrolytic activity of red blood cells after oral administration of lisdexamfetamine dimesylate. *In vitro* data demonstrated that red blood cells have a high capacity for metabolism of lisdexamfetamine; substantial hydrolysis occurred even at low hematocrit levels (33% of normal). Lisdexamfetamine is not metabolized by cytochrome P450 enzymes.

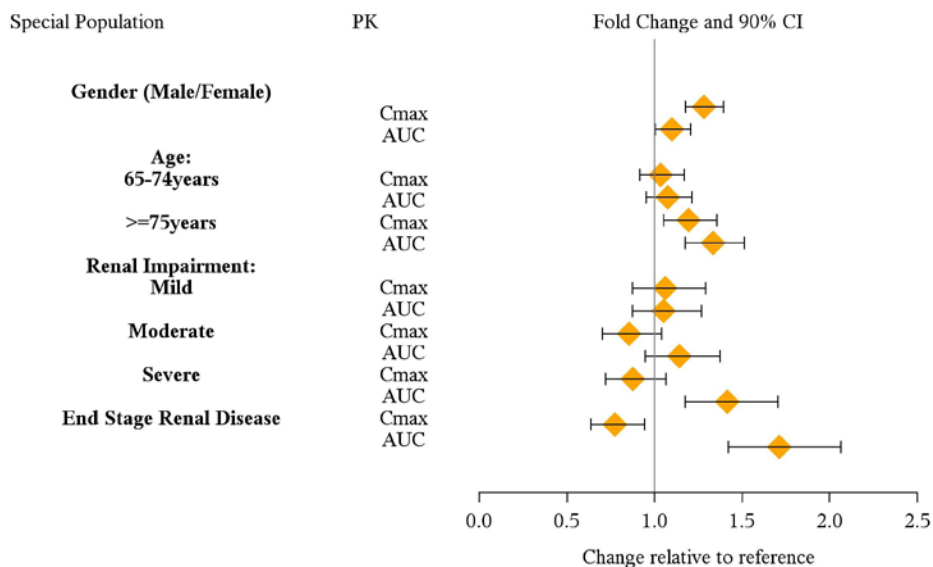
Excretion

Following oral administration of a 70 mg dose of radiolabeled lisdexamfetamine dimesylate to 6 healthy subjects, approximately 96% of the oral dose radioactivity was recovered in the urine and only 0.3% recovered in the feces over a period of 120 hours. Of the radioactivity recovered in the urine, 42% of the dose was related to amphetamine, 25% to hippuric acid, and 2% to intact lisdexamfetamine.

Specific Populations

Exposures of dextroamphetamine in specific populations are summarized in Figure 1.

Figure 1: Specific Populations*:

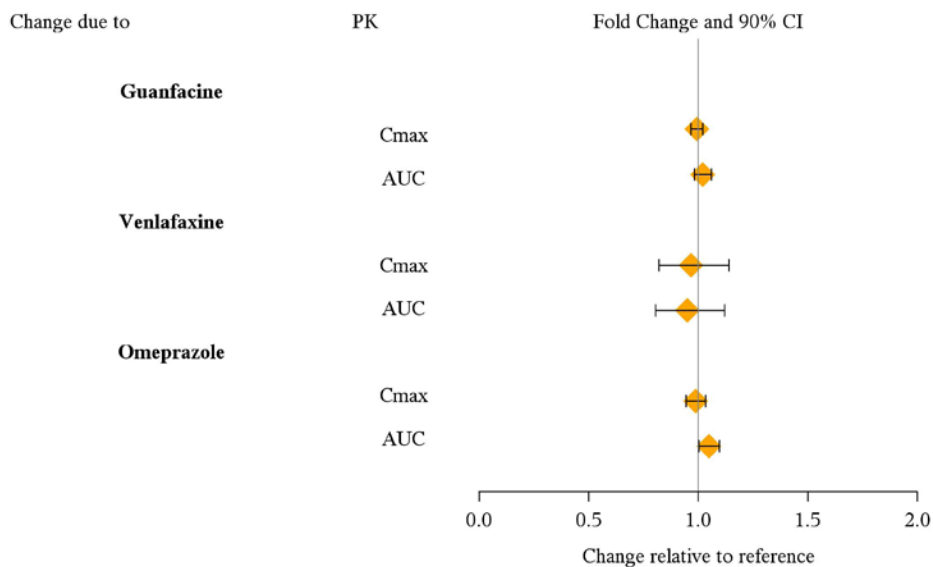


*Figure 1 shows the geometric mean ratios and the 90% confidence limits for C_{max} and AUC of d-amphetamine. Comparison for gender uses males as the reference. Comparison for age uses 55-64 years as the reference.

Drug Interaction Studies

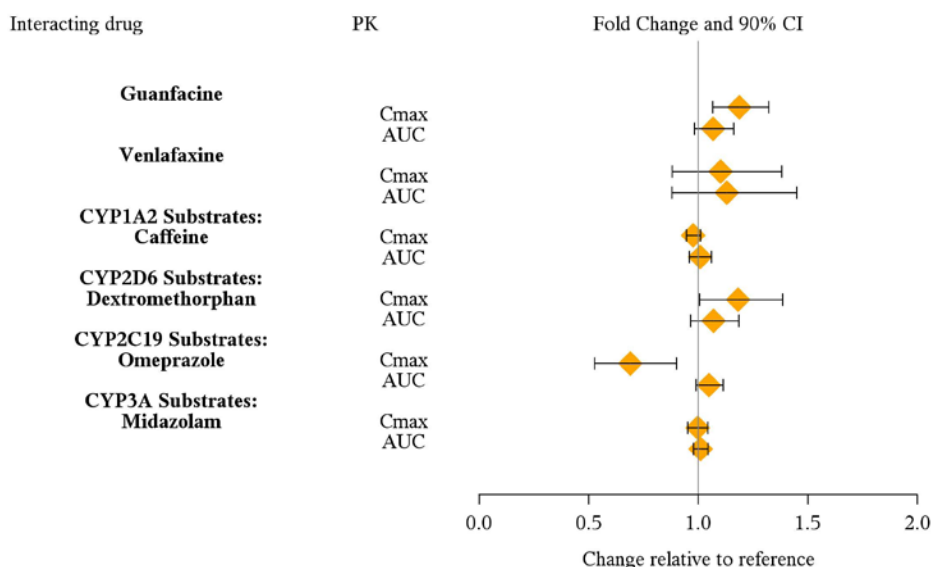
Effects of other drugs on the exposures of dextroamphetamine are summarized in Figure 2.

Figure 2: Effect of Other Drugs on VYVANSE:



The effects of VYVANSE on the exposures of other drugs are summarized in Figure 3.

Figure 3: Effect of VYVANSE on Other Drugs:



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies of lisdexamfetamine dimesylate have not been performed. No evidence of carcinogenicity was found in studies in which d-, l-amphetamine (enantiomer ratio of 1:1) was administered to mice and rats in the diet for 2 years at doses of up to 30 mg/kg/day in male mice, 19 mg/kg/day in female mice, and 5 mg/kg/day in male and female rats.

Mutagenesis

Lisdexamfetamine dimesylate was not clastogenic in the mouse bone marrow micronucleus test *in vivo* and was negative when tested in the *E. coli* and *S. typhimurium* components of the Ames test and in the L5178Y/TK⁺ mouse lymphoma assay *in vitro*.

Impairment of Fertility

Amphetamine (d- to l-enantiomer ratio of 3:1) did not adversely affect fertility or early embryonic development in the rat at doses of up to 20 mg/kg/day.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Acute administration of high doses of amphetamine (d- or d,l-) has been shown to produce long-lasting neurotoxic effects, including irreversible nerve fiber damage, in rodents. The significance of these findings to humans is unknown.

14 CLINICAL STUDIES

Efficacy of VYVANSE in the treatment of ADHD has been established in the following trials:

- Three short-term trials in children (6 to 12 years, Studies 1, 2, 3)
- One short-term trial in adolescents (13 to 17 years, Study 4)
- One short-term trial in children and adolescents (6 to 17 years, Study 5)
- Two short-term trials in adults (18 to 55 years, Studies 7, 8)
- Two randomized withdrawal trials in children and adolescents (6 to 17 years, Study 6), and adults (18 to 55 years, Study 9)

Efficacy of VYVANSE in the treatment of moderate to severe BED in adults has been established in the following trials:

- One randomized trial in adults (18 to 55 years, Study 10)
- Two short-term trials in adults (18 to 55 years, Studies 11 and 12)
- One randomized withdrawal study in adults (18 to 55 years, Study 13)

14.1 Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Patients Ages 6 to 12 Years Old with ADHD

A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study (Study 1) was conducted in children ages 6 to 12 years (N=290) who met DSM-IV criteria for ADHD (either the combined type or the hyperactive-impulsive type). Patients were randomized to receive final doses of 30 mg, 50 mg, or 70 mg of VYVANSE or placebo once daily in the morning for a total of four weeks of treatment. All patients receiving VYVANSE were initiated on 30 mg for the first week of treatment. Patients assigned to the 50 mg and 70 mg dose groups were titrated by 20 mg per week until they achieved their assigned dose. The primary efficacy outcome was change in Total Score from baseline to endpoint in investigator ratings on the ADHD Rating Scale (ADHD-RS), an 18-item questionnaire with a score range of 0-54 points that measures the core symptoms of ADHD which includes both hyperactive/impulsive and inattentive subscales. Endpoint was defined as the last post-randomization treatment week (i.e. Weeks 1 through 4) for which a valid score was obtained. All VYVANSE dose groups were superior to placebo in the primary efficacy outcome. Mean effects at all doses were similar; however, the highest dose (70 mg/day) was numerically superior to both lower doses (Study 1 in Table 7). The effects were maintained throughout the day based on parent ratings (Conners' Parent Rating Scale) in the morning (approximately 10 am), afternoon (approximately 2 pm), and early evening (approximately 6 pm).

A double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover design, analog classroom study (Study 2) was conducted in children ages 6 to 12 years (N=52) who met DSM-IV criteria for ADHD (either the combined type or the hyperactive-impulsive type). Following a 3-week open-label dose optimization with Adderall XR[®], patients were randomly assigned to continue their optimized dose of Adderall XR (10 mg, 20 mg, or 30 mg), VYVANSE (30 mg, 50 mg, or 70 mg), or placebo once daily in the morning for 1 week each treatment. Efficacy assessments were conducted at 1, 2, 3, 4.5, 6, 8, 10, and 12 hours post-dose using the Swanson, Kotkin, Agler,

M.Flynn, and Pelham Department scores (SKAMP-DS), a 4-item subscale of the SKAMP with scores ranging from 0 to 24 points that measures department problems leading to classroom disruptions. A significant difference in patient behavior, based upon the average of investigator ratings on the SKAMP-DS across the 8 assessments were observed between patients when they received VYVANSE compared to patients when they received placebo (Study 2 in Table 7). The drug effect reached statistical significance from hours 2 to 12 post-dose, but was not significant at 1 hour.

A second double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover design, analog classroom study (Study 3) was conducted in children ages 6 to 12 years (N=129) who met DSM-IV criteria for ADHD (either the combined type or the hyperactive-impulsive type). Following a 4-week open-label dose optimization with VYVANSE (30 mg, 50 mg, 70 mg), patients were randomly assigned to continue their optimized dose of VYVANSE or placebo once daily in the morning for 1 week each treatment. A significant difference in patient behavior, based upon the average of investigator ratings on the SKAMP-Department scores across all 7 assessments conducted at 1.5, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.0, and 13.0 hours post-dose, were observed between patients when they received VYVANSE compared to patients when they received placebo (Study 3 in Table 7, Figure 4).

Patients Ages 13 to 17 Years Old with ADHD

A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study (Study 4) was conducted in adolescents ages 13 to 17 years (N=314) who met DSM-IV criteria for ADHD. In this study, patients were randomized in a 1:1:1:1 ratio to a daily morning dose of VYVANSE (30 mg/day, 50 mg/day or 70 mg/day) or placebo for a total of four weeks of treatment. All patients receiving VYVANSE were initiated on 30 mg for the first week of treatment. Patients assigned to the 50 mg and 70 mg dose groups were titrated by 20 mg per week until they achieved their assigned dose. The primary efficacy outcome was change in Total Score from baseline to endpoint in investigator ratings on the ADHD Rating Scale (ADHD-RS). Endpoint was defined as the last post-randomization treatment week (i.e. Weeks 1 through 4) for which a valid score was obtained. All VYVANSE dose groups were superior to placebo in the primary efficacy outcome (Study 4 in Table 7).

Patients Ages 6 to 17 Years Old: Short-Term Treatment in ADHD

A double-blind, randomized, placebo- and active-controlled parallel-group, dose-optimization study (Study 5) was conducted in children and adolescents ages 6 to 17 years (n=336) who met DSM-IV criteria for ADHD. In this eight-week study, patients were randomized to a daily morning dose of VYVANSE (30, 50 or 70mg/day), an active control, or placebo (1:1:1). The study consisted of a Screening and Washout Period (up to 42 days), a 7-week Double-blind Evaluation Period (consisting of a 4-week Dose-Optimization Period followed by a 3-week Dose-Maintenance Period), and a 1-week Washout and Follow-up Period. During the Dose Optimization Period, subjects were titrated until an optimal dose, based on tolerability and investigator's judgment, was reached. VYVANSE showed significantly greater efficacy than placebo. The placebo-adjusted mean reduction from baseline in the ADHD-RS-IV total score was 18.6. Subjects on VYVANSE also showed greater improvement on the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) rating scale compared to subjects on placebo (Study 5 in Table 7).

Patients Ages 6 to 17 Years Old: Maintenance Treatment in ADHD

Maintenance of Efficacy Study (Study 6) - A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study was conducted in children and adolescents ages 6 to 17 (N=276) who met the diagnosis of ADHD (DSM-IV criteria). A total of 276 patients were enrolled into the study, 236 patients participated in Study 5 and 40 subjects directly enrolled. Subjects were treated with open-label VYVANSE for at least 26 weeks prior to being assessed for entry into the randomized withdrawal period. Eligible patients had to demonstrate treatment response as defined by CGI-S ≤ 3 and Total Score on the ADHD-RS ≤ 22 . Patients that maintained treatment response for 2 weeks at the end of the open label treatment period were eligible to be randomized to ongoing treatment with the same dose of VYVANSE (N=78) or switched to placebo (N=79) during the double-blind phase. Patients were observed for relapse (treatment failure) during the 6 week double blind phase. A significantly lower proportion of treatment failures occurred among VYVANSE subjects (15.8%) compared to placebo (67.5%) at endpoint of the randomized withdrawal period. The endpoint measurement was defined as the last post-randomization treatment week at which a valid ADHD-RS Total Score and CGI-S were observed. Treatment failure was defined as a $\geq 50\%$ increase (worsening) in the ADHD-RS Total Score and a ≥ 2 -point increase in the CGI-S score compared to scores at entry into the double-blind randomized withdrawal phase. Subjects who withdrew from the randomized withdrawal period and who did not provide efficacy data at their last on-treatment visit were classified as treatment failures (Study 6, Figure 5).

Adults: Short-Term Treatment in ADHD

A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study (Study 7) was conducted in adults ages 18 to 55 (N=420) who met DSM-IV criteria for ADHD. In this study, patients were randomized to receive final doses of 30 mg, 50 mg, or 70 mg of VYVANSE or placebo for a total of four weeks of treatment. All patients receiving VYVANSE were initiated on 30 mg for the first week of treatment. Patients assigned to the 50 mg and 70 mg dose groups were titrated by 20 mg per week until they achieved their assigned dose. The primary efficacy outcome was change in Total Score from baseline to endpoint in investigator ratings on the ADHD Rating Scale (ADHD-RS). Endpoint was defined as the last post-randomization treatment week (i.e. Weeks 1 through 4) for which a valid score was obtained. All VYVANSE dose groups were superior to placebo in the primary efficacy outcome (Study 7 in Table 7).

The second study was a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, modified analog classroom study (Study 8) of VYVANSE to simulate a workplace environment in 142 adults ages 18 to 55 who met DSM-IV-TR criteria for ADHD. There was a 4-week open-label, dose optimization phase with VYVANSE (30 mg/day, 50 mg/day, or 70 mg/day in the morning). Patients were then randomized to one of two treatment sequences: 1) VYVANSE (optimized dose) followed by placebo, each for one week, or 2) placebo followed by VYVANSE, each for one week. Efficacy assessments occurred at the end of each week, using the Permanent Product Measure of Performance (PERMP), a skill-adjusted math test that measures attention in ADHD. PERMP total score results from the sum of the number of math problems attempted plus the number of math problems answered correctly. VYVANSE treatment, compared to placebo, resulted in a statistically significant improvement in attention across all post-dose time points, as measured by average PERMP total scores over the course of one assessment day, as well as at each time point measured. The PERMP assessments were

administered at pre-dose (-0.5 hours) and at 2, 4, 8, 10, 12, and 14 hours post-dose (Study 8 in Table 7, Figure 6).

Adults: Maintenance Treatment in ADHD

A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal design study (Study 9) was conducted in adults ages 18 to 55 (N=123) who had a documented diagnosis of ADHD or met DSM-IV criteria for ADHD. At study entry, patients must have had documentation of treatment with VYVANSE for a minimum of 6 months and had to demonstrate treatment response as defined by Clinical Global Impression Severity (CGI-S) ≤ 3 and Total Score on the ADHD-RS < 22 . ADHD-RS Total Score is a measure of core symptoms of ADHD. The CGI-S score assesses the clinician's impression of the patient's current illness state and ranges from 1 (not at all ill) to 7 (extremely ill). Patients that maintained treatment response at week 3 of the open label treatment phase (N=116) were eligible to be randomized to ongoing treatment with the same dose of VYVANSE (N=56) or switched to placebo (N=60) during the double-blind phase. Patients were observed for relapse (treatment failure) during the 6-week double-blind phase. The efficacy endpoint was the proportion of patients with treatment failure during the double-blind phase. Treatment failure was defined as a $\geq 50\%$ increase (worsening) in the ADHD-RS Total Score and ≥ 2 -point increase in the CGI-S score compared to scores at entry into the double-blind phase. Maintenance of efficacy for patients treated with VYVANSE was demonstrated by the significantly lower proportion of patients with treatment failure (9%) compared to patients receiving placebo (75%) at endpoint during the double-blind phase (Study 9, Figure 7).

Table 7: Summary of Primary Efficacy Results from Short-term Studies of VYVANSE in Children, Adolescents, and Adults with ADHD

Study Number (Age range)	Primary Endpoint	Treatment Group	Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1 (6 - 12 years)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/day)*	43.2 (6.7)	-21.8 (1.6)	-15.6 (-19.9, -11.2)
		VYVANSE (50 mg/day)*	43.3 (6.7)	-23.4 (1.6)	-17.2 (-21.5, -12.9)
		VYVANSE (70 mg/day)*	45.1 (6.8)	-26.7 (1.5)	-20.5 (-24.8, -16.2)
		Placebo	42.4 (7.1)	-6.2 (1.6)	--
Study 2 (6 - 12 years)	Average SKAMP-DS	VYVANSE (30, 50 or 70 mg/day)*	-- ^b	0.8 (0.1) ^d	-0.9 (-1.1, -0.7)
		Placebo	-- ^b	1.7 (0.1) ^d	--
Study 3 (6 - 12 years)	Average SKAMP-DS	VYVANSE (30, 50 or 70 mg/day)*	0.9 (1.0) ^c	0.7 (0.1) ^d	-0.7 (-0.9, -0.6)
		Placebo	0.7 (0.9) ^c	1.4 (0.1) ^d	--
Study 4 (13 - 17 years)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/day)*	38.3 (6.7)	-18.3 (1.2)	-5.5 (-9.0, -2.0)
		VYVANSE (50 mg/day)*	37.3 (6.3)	-21.1 (1.3)	-8.3 (-11.8, -4.8)
		VYVANSE (70 mg/day)*	37.0 (7.3)	-20.7 (1.3)	-7.9 (-11.4, -4.5)
		Placebo	38.5 (7.1)	-12.8 (1.2)	--
Study 5 (6 - 17 years)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30, 50 or 70 mg/day)*	40.7 (7.3)	-24.3 (1.2)	-18.6 (-21.5, -15.7)
		Placebo	41.0 (7.1)	-5.7 (1.1)	--
Study 7 (18 - 55 years)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/day)*	40.5 (6.2)	-16.2 (1.1)	-8.0 (-11.5, -4.6)

years)		VYVANSE (50 mg/day)*	40.8 (7.3)	-17.4 (1.0)	-9.2 (-12.6, -5.7)
		VYVANSE (70 mg/day)*	41.0 (6.0)	-18.6 (1.0)	-10.4 (-13.9, -6.9)
		Placebo	39.4 (6.4)	-8.2 (1.4)	--
Study 8	Average	VYVANSE (30, 50 or 70 mg/day)*	260.1 (86.2) ^c	312.9 (8.6) ^d	23.4 (15.6, 31.2)
(18 - 55	PERMP				
years)		Placebo	261.4 (75.0) ^c	289.5 (8.6) ^d	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

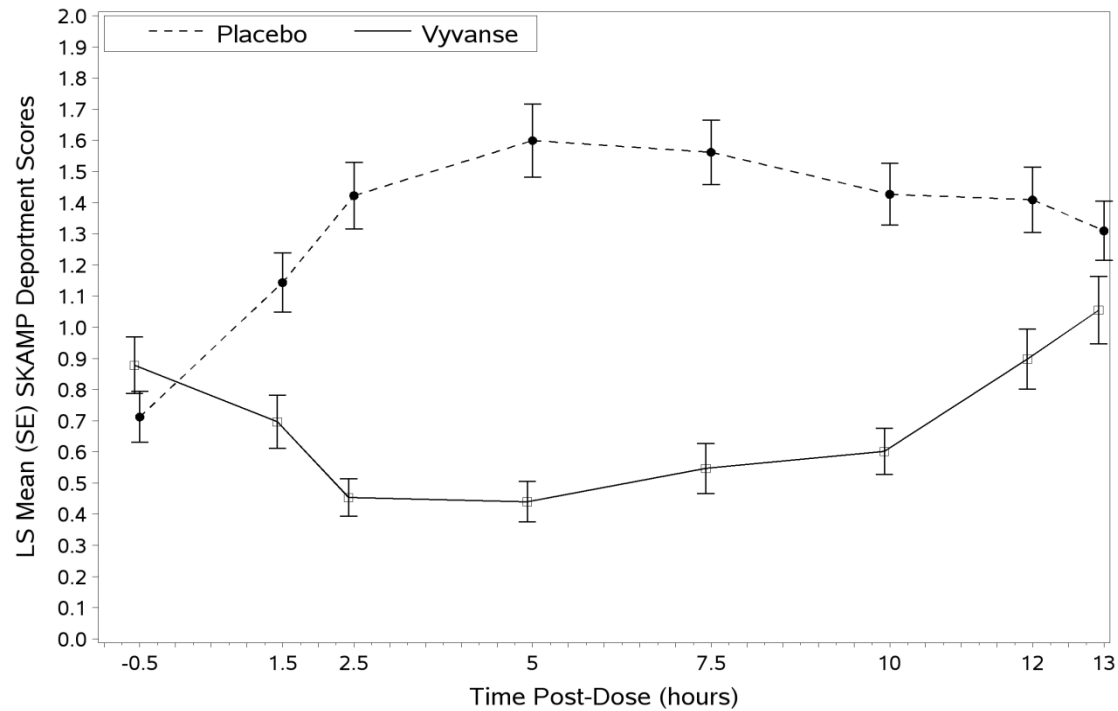
^b Pre-dose SKAMP-DS was not collected.

^c Pre-dose SKAMP-DS (Study 3) or PERMP (Study 8) total score, averaged over both periods.

^d LS Mean for SKAMP-DS (Study 2 and 3) or PERMP (Study 8) is post-dose average score over all sessions of the treatment day, rather than change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

Figure 4 **LS Mean SKAMP Department Subscale Score by Treatment and Time-point for Children Ages 6 to 12 with ADHD after 1 Week of Double Blind Treatment (Study 3)**



Higher score on the SKAMP-Department scale indicates more severe symptoms

Figure 5 Kaplan-Meier Estimated Proportion of Patients with Treatment Failure for Children and Adolescent Ages 6-17 (Study 6)

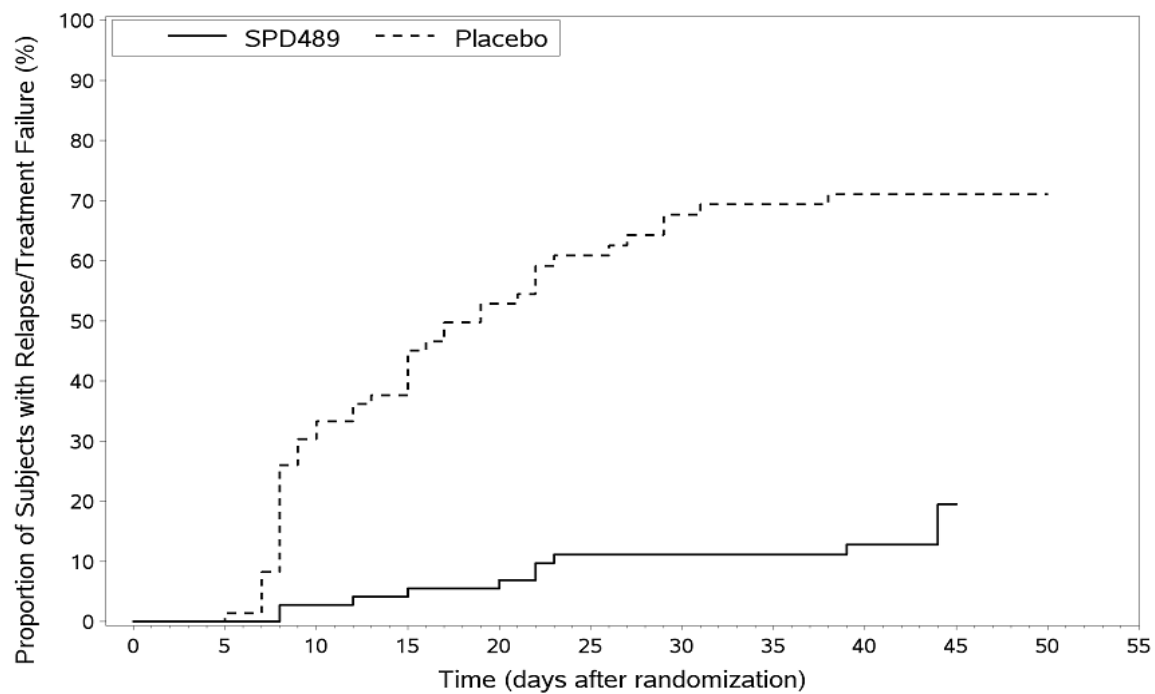
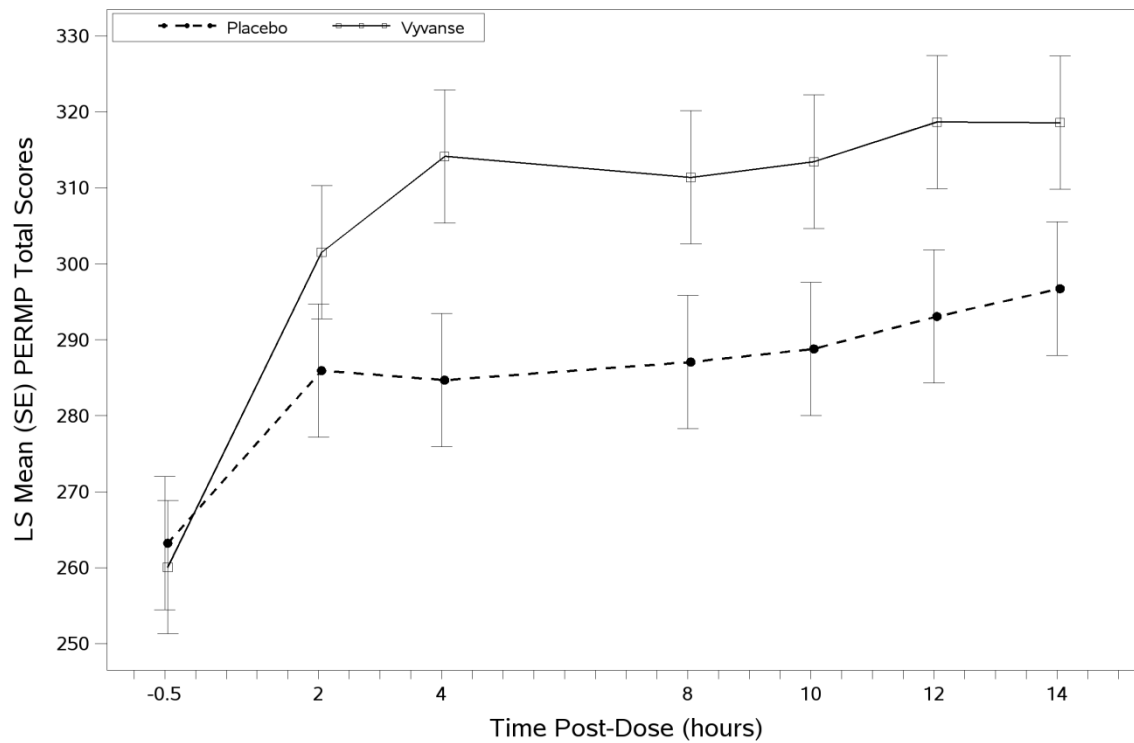
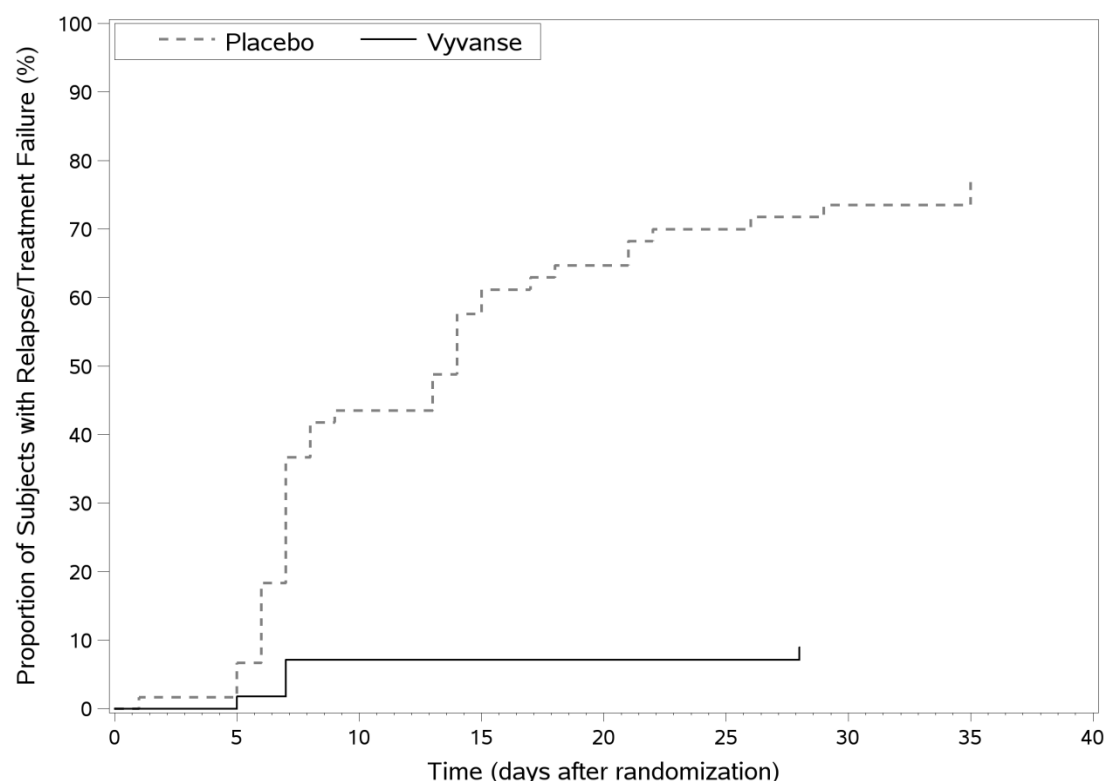


Figure 6 **LS Mean (SE) PERMP Total Score by Treatment and Time-point for Adults Ages 18 to 55 with ADHD after 1 Week of Double Blind Treatment (Study 8)**



Higher score on the PERMP scale indicates less severe symptoms.

Figure 7 Kaplan-Meier Estimated Proportion of Subjects with Relapse in Adults with ADHD (Study 9)



14.2 Binge Eating Disorder (BED)

A phase 2 study evaluated the efficacy of VYVANSE 30, 50 and 70 mg/day compared to placebo in reducing the number of binge days/week in adults with at least moderate to severe BED. This randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, forced-dose titration study (Study 10) consisted of an 11-week double-blind treatment period (3 weeks of forced-dose titration followed by 8 weeks of dose maintenance). VYVANSE 30 mg/day was not statistically different from placebo on the primary endpoint. The 50 and 70 mg/day doses were statistically superior to placebo on the primary endpoint.

The efficacy of VYVANSE in the treatment of BED was demonstrated in two 12-week randomized, double-blind, multi-center, parallel-group, placebo-controlled, dose-optimization studies (Study 11 and Study 12) in adults aged 18-55 years (Study 11: N=374, Study 12: N=350) with moderate to severe BED. A diagnosis of BED was confirmed using DSM-IV criteria for BED. Severity of BED was determined based on having at least 3 binge days per week for 2 weeks prior to the baseline visit and on having a Clinical Global Impression Severity (CGI-S) score of ≥ 4 at the baseline visit. For both studies, a binge day was defined as a day with at least 1 binge episode, as determined from the subject's daily binge diary.

Both 12-week studies consisted of a 4-week dose-optimization period and an 8-week dose-maintenance period. During dose-optimization, subjects assigned to VYVANSE began treatment

at the titration dose of 30 mg/day and, after 1 week of treatment, were subsequently titrated to 50mg/day. Additional increases to 70 mg/day were made as tolerated and clinically indicated. Following the dose-optimization period, subjects continued on their optimized dose for the duration of the dose-maintenance period.

The primary efficacy outcome for the two studies was defined as the change from baseline at Week 12 in the number of binge days per week. Baseline is defined as the weekly average of the number of binge days per week for the 14 days prior to the baseline visit. Subjects from both studies on VYVANSE had a statistically significantly greater reduction from baseline in mean number of binge days per week at Week 12. In addition, subjects on VYVANSE showed greater improvement as compared to placebo across key secondary outcomes with higher proportion of subjects rated improved on the CGI-I rating scale, higher proportion of subjects with 4-week binge cessation, and greater reduction in the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Binge Eating (Y-BOCS-BE) total score.

Table 8: Summary of Primary Efficacy Results in BED

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: Binge Days per Week at Week 12		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 11	VYVANSE (50 or 70 mg/day)*	4.79 (1.27)	-3.87 (0.12)	-1.35 (-1.70, -1.01)
	Placebo	4.60 (1.21)	-2.51 (0.13)	--
Study 12	VYVANSE (50 or 70 mg/day)*	4.66 (1.27)	-3.92 (0.14)	-1.66 (-2.04, -1.28)
	Placebo	4.82 (1.42)	-2.26 (0.14)	--

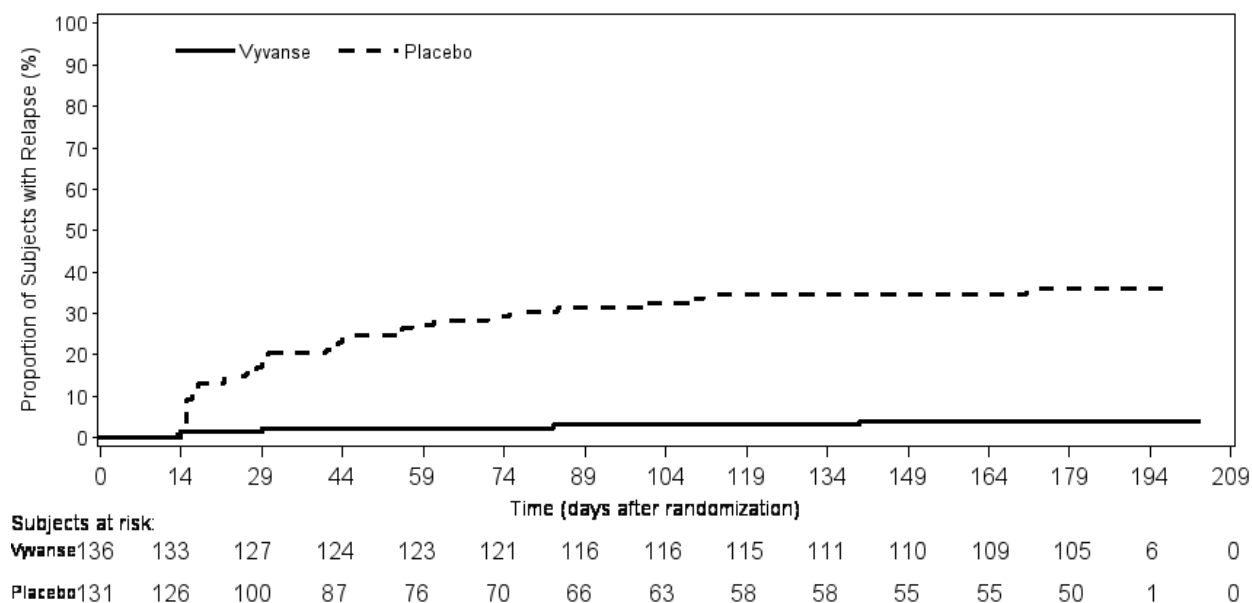
SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

A double-blind, placebo controlled, randomized withdrawal design study (Study 13) was conducted to evaluate maintenance of efficacy based on time to relapse between VYVANSE and placebo in adults aged 18 to 55 (N=267) with moderate to severe BED. In this longer-term study patients who had responded to VYVANSE in the preceding 12-week open-label treatment phase were randomized to continuation of VYVANSE or placebo for up to 26 weeks of observation for relapse. Response in the open-label phase was defined as 1 or fewer binge days each week for four consecutive weeks prior to the last visit at the end of the 12-week open-label phase and a CGI-S score of 2 or less at the same visit. Relapse during the double-blind phase was defined as having 2 or more binge days each week for two consecutive weeks (14 days) prior to any visit and having an increase in CGI-S score of 2 or more points compared to the randomized-withdrawal baseline. Maintenance of efficacy for patients who had an initial response during the open-label period and then continued on VYVANSE during the 26-week double-blind randomized-withdrawal phase was demonstrated with VYVANSE being superior over placebo as measured by time to relapse.

Figure 8 Kaplan-Meier Estimated Proportion of Subjects with Relapse in Adults with BED (Study 13)



Examination of population subgroups based on age (there were no patients over 65), gender, and race did not reveal any clear evidence of differential responsiveness in the treatment of BED.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Information for VYVANSE capsules:

- VYVANSE capsules 10 mg: pink body/pink cap (imprinted with S489 and 10 mg), bottles of 100, NDC 59417-101-10
- VYVANSE capsules 20 mg: ivory body/ivory cap (imprinted with S489 and 20 mg), bottles of 100, NDC 59417-102-10
- VYVANSE capsules 30 mg: white body/orange cap (imprinted with S489 and 30 mg), bottles of 100, NDC 59417-103-10
- VYVANSE capsules 40 mg: white body/blue green cap (imprinted with S489 and 40 mg), bottles of 100, NDC 59417-104-10
- VYVANSE capsules 50 mg: white body/blue cap (imprinted with S489 and 50 mg), bottles of 100, NDC 59417-105-10
- VYVANSE capsules 60 mg: aqua blue body/aqua blue cap (imprinted with S489 and 60 mg), bottles of 100, NDC 59417-106-10

- VYVANSE capsules 70 mg: blue body/orange cap (imprinted with S489 and 70 mg), bottles of 100, NDC 59417-107-10

Information for VYVANSE chewable tablets:

- VYVANSE chewable tablets 10 mg: White to off-white round shaped tablet debossed with '10' on one side and 'S489' on the other, bottles of 100, NDC 59417-115-01
- VYVANSE chewable tablets 20 mg: White to off-white hexagonal shaped tablet debossed with '20' on one side and 'S489' on the other, bottles of 100, NDC 59417-116-01
- VYVANSE chewable tablets 30 mg: White to off-white arc triangular shaped tablet debossed with '30' on one side and 'S489' on the other, bottles of 100, NDC 59417-117-01
- VYVANSE chewable tablets 40 mg: White to off-white capsule shaped tablet debossed with '40' on one side and 'S489' on the other, bottles of 100, NDC 59417-118-01
- VYVANSE chewable tablets 50 mg: White to off-white arc square shaped tablet debossed with '50' on one side and 'S489' on the other, bottles of 100, NDC 59417-119-01
- VYVANSE chewable tablets 60 mg: White to off-white arc diamond shaped tablet debossed with '60' on one side and 'S489' on the other, bottles of 100, NDC 59417-120-01

16.2 Storage and Handling

Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP.

Store at room temperature, 20°C to 25° C (68°F to 77° F). Excursions permitted between 15°C and 30° C (59 to 86° F) [*see USP Controlled Room Temperature*].

Disposal

Comply with local laws and regulations on drug disposal of CNS stimulants. Dispose of remaining, unused, or expired VYVANSE by a medicine take-back program.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Controlled Substance Status/High Potential for Abuse and Dependence

Advise patients that VYVANSE is a controlled substance and it can be abused and lead to dependence and not to give VYVANSE to anyone else [*see Drug Abuse and Dependence (9.1, 9.2, and 9.3)*]. Advise patients to store VYVANSE in a safe place, preferably locked, to prevent abuse. Advise patients to dispose of remaining, unused, or expired VYVANSE by a medicine take-back program.

Serious Cardiovascular Risks

Advise patients that there is a potential serious cardiovascular risk including sudden death, myocardial infarction, stroke, and hypertension with VYVANSE use. Instruct patients to contact

a healthcare provider immediately if they develop symptoms such as exertional chest pain, unexplained syncope, or other symptoms suggestive of cardiac disease [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Hypertension and Tachycardia

Instruct patients that VYVANSE can cause elevations of their blood pressure and pulse rate and they should be monitored for such effects.

Psychiatric Risks

Advise patients that VYVANSE at recommended doses may cause psychotic or manic symptoms even in patients without prior history of psychotic symptoms or mania [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Suppression of Growth

Advise patients that VYVANSE may cause slowing of growth including weight loss [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Impairment in Ability to Operate Machinery or Vehicles

Advise patients that VYVANSE may impair their ability to engage in potentially dangerous activities such as operating machinery or vehicles. Instruct patients to find out how VYVANSE will affect them before engaging in potentially dangerous activities [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2)].

Circulation problems in fingers and toes [Peripheral vasculopathy, including Raynaud's phenomenon]

Instruct patients beginning treatment with VYVANSE about the risk of peripheral vasculopathy, including Raynaud's phenomenon, and associated signs and symptoms: fingers or toes may feel numb, cool, painful, and/or may change from pale, to blue, to red. Instruct patients to report to their physician any new numbness, pain, skin color change, or sensitivity to temperature in fingers or toes. **Instruct patients to call their physician immediately with any signs of unexplained wounds appearing on fingers or toes while taking VYVANSE.** Further clinical evaluation (e.g. rheumatology referral) may be appropriate for certain patients [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Serotonin Syndrome

Caution patients about the risk of serotonin syndrome with concomitant use of VYVANSE and other serotonergic drugs including SSRIs, SNRIs, triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, St. John's Wort, and with drugs that impair metabolism of serotonin (in particular MAOIs, both those intended to treat psychiatric disorders and also others such as linezolid [see *Contraindications* (4), *Warnings and Precautions* (5.7) and *Drug Interactions* (7.1)]). Advise patients to contact their healthcare provider or report to the emergency room if they experience signs or symptoms of serotonin syndrome.

Concomitant Medications

Advise patients to notify their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs because there is a potential for interactions [see *Drug Interactions* (7.1)].

Pregnancy

Advise patients of the potential fetal effects from the use of VYVANSE during pregnancy. Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with VYVANSE [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Lactation

Advise women not to breastfeed if they are taking VYVANSE [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Manufactured for: Shire US Inc., 300 Shire Way, Lexington, MA 02421

Made in USA

For more information call 1-800-828-2088

VYVANSE® is a registered trademark of Shire LLC

©2017 Shire US Inc.

US Pat No. 7,105,486, 7,223,735, 7,655,630, 7,659,253, 7,659,254, 7,662,787, 7,662,788, 7,671,030, 7,671,031, 7,674,774, 7,678,770, 7,678,771, 7,687,466, 7,687,467, 7,713,936, 7,718,619, 7,723,305

処方情報の重要事項

これらの重要事項は、VYVANSE の安全かつ有効な使用に必要な全ての情報を網羅していない。VYVANSE の全処方情報を参照すること。

VYVANSE® (リスデキサンフェタミンメシル酸塩) カプセル、経口用、CII
VYVANSE® (リスデキサンフェタミンメシル酸塩) チュアブル錠、経口用、CII
米国初回承認：2007 年

警告：乱用及び依存

枠組み警告の全文は全処方情報を参照すること。

- 本剤を含む中枢神経刺激薬（アンフェタミン類及びメチルフェニデート含有製剤）は、乱用性及び依存性の恐れがある（5.1、9.2、9.3）。
- 本剤を処方する前に、乱用のリスクを評価し、投与中は乱用及び依存の徴候に注意すること（5.1、9.2）。

-----最近の主要な変更点-----

効能・効果（1）	2016 年 10 月
用法・用量（2.1）	2016 年 10 月
用法・用量（2.2）	2017 年 1 月
用法・用量（2.3）	2016 年 10 月
用法・用量（2.4）	2016 年 10 月
禁忌	2017 年 1 月
警告及び使用上の注意（5.4）	2016 年 10 月
警告及び使用上の注意（5.7）	2017 年 1 月

-----効能・効果-----

本剤は、以下の治療に適応とする中枢神経（CNS）刺激薬である（1）。

- 注意欠陥・多動性障害（ADHD）
- 成人の中等度から高度のむちゃ食い障害（BED）

使用制限：本剤は、体重減量の適応はない。他の交感神経作動薬を体重減量に使用したことにより、重篤な心血管系の有害事象が発現している。肥満の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

-----用法・用量-----

適応	開始用量	増量スケジュール	推奨用量	最高用量
ADHD（成人及び小児患者）（2.2）	毎朝 30 mg	1 週毎に 10 mg 又は 20 mg	30～70 mg/日	70 mg/日
BED（成人患者）（2.3）	毎朝 30 mg	1 週毎に 20 mg	50～70 mg/日	70 mg/日

- 投与前に心疾患の有無を評価すること（2.4）。
- 高度の腎障害を有する患者への投与：最高用量は 50 mg/日である（2.5）。
- 末期腎不全（ESRD）患者への投与：最高用量は 30 mg/日である（2.5）。

-----剤形及び含量-----

カプセル剤：10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg（3）
チュアブル錠：10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg（3）

-----禁忌-----

- アンフェタミン製剤又は本剤に含まれるその他の成分に対する過敏症を有する患者への投与（4）
- モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬との併用、又は MAO 阻害薬の最終投与後 14 日以内の本剤の投与（4、7.2）

-----警告及び使用上の注意-----

- 重篤な心血管反応：心構造異常又はその他の重篤な心疾患を有する小児患者において、推奨用量の中枢神経刺激薬投与による突然死が報告されている。成人では、突然死、脳卒中、及び心筋梗塞が報告されている。心構造異常、心筋症、重篤な不整脈、又は冠動脈疾患を有する患者への本剤の投与は避けること（5.2）。
- 血圧上昇及び心拍数増加：患者の血圧及び脈拍を観察すること。血圧上昇が問題となる可能性のある患者では、投与前に本剤のベネフィットとリスクを考慮すること（5.3）。
- 精神系副作用：本剤は、精神病や躁病の既往のない患者で精神病症状や躁症状を引き起こしたり、精神病を有する患者の症状を悪化させたりするおそれがある。中枢神経刺激薬の投与前に双極性障害の評価を行うこと（5.4）。
- 成長抑制：小児患者への投与中は、身長及び体重を観察すること（5.5）。
- レイノー現象を含む末梢血管症：中枢神経刺激薬は、レイノー現象などの末梢血管症と関連している。治療中は指の変化を慎重に観察する必要がある（5.6）。
- セロトニン症候群：セロトニン作動薬（SSRI、SNRI、トリプタン等）との併用、及び過量投与の場合にリスクが増加する。セロトニン症候群が発現した場合は、本剤の使用を中止し、対症療法を開始すること（4、5.7、10）。

-----副作用-----

児童、青少年、及び／又は成人 ADHD 患者によくみられる副作用（発現率 5%以上及びプラセボの 2 倍以上）は、食欲不振、不安、食欲減退、体重減少、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、易刺激性、不眠症、悪心、上腹部痛、及び嘔吐であった（6.1）。成人 BED 患者によくみられる副作用（発現率 5%以上及びプラセボの 2 倍以上）は、口内乾燥、不眠症、食欲減退、心拍数増加、便秘、びくびく感、及び不安であった（6.1）。

副作用が疑われる場合は、Shire US Inc.（1-800-828-2088）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡して報告すること。

-----薬物相互作用-----

酸性化剤及びアルカリ化剤：尿の pH を変化させる薬剤は、アンフェタミンの血中濃度を変化させるおそれがある。酸性化剤はアンフェタミンの血中濃度を低下させ、アルカリ化剤はアンフェタミンの血中濃度を上昇させる。本剤の用量を適切に調節すること（2.6、7.1）。

-----特別な集団への投与-----

- 妊婦への投与：胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある（8.1）。
 - 授乳婦への投与：本剤投与中の授乳は推奨されない（8.2）。
- 患者カウンセリング情報及び患者用医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

2017 年 7 月改訂

全処方情報：目次

警告：乱用及び依存

1 効能・効果

2 用法・用量

- 2.1 投与前のスクリーニング
- 2.2 使用上の注意事項
- 2.3 ADHD の治療における用量
- 2.4 成人の中等度から高度の BED の治療における用量
- 2.5 腎障害を有する患者における用量
- 2.6 薬物相互作用による用量調節

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 乱用及び依存の可能性
- 5.2 重篤な心血管反応
- 5.3 血圧上昇及び心拍数増加
- 5.4 精神系副作用
- 5.5 成長抑制
- 5.6 レイノー現象を含む末梢血管症
- 5.7 セロトニン症候群

6 副作用

- 6.1 臨床試験の実績
- 6.2 市販後の実績

7 薬物相互作用

- 7.1 本剤との臨床的に重要な相互作用を有する薬剤
- 7.2 本剤との臨床的に重要な相互作用のない薬剤

8 特別な集団への投与

- 8.1 妊婦への投与
- 8.2 授乳婦への投与
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎障害を有する患者への投与
- 8.7 男女差

9 薬物乱用及び依存

- 9.1 規制物質
- 9.2 乱用
- 9.3 依存

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異原性、及び妊孕性低下
- 13.2 動物毒性及び／又は薬理

14 臨床試験

- 14.1 注意欠陥・多動性障害（ADHD）
- 14.2 むちゃ食い障害（BED）

16 供給／保管及び取扱い方法

- 16.1 供給方法
- 16.2 保管及び取扱い方法

17 患者カウンセリング情報

全処方情報で省略されている項及び小項は記載していない。

警告：乱用及び依存

本剤を含む中枢神経刺激薬（アンフェタミン類及びメチルフェニデート含有製剤）は、乱用及び依存の恐れがある。本剤を処方する前に、乱用のリスクを評価し、投与中は乱用及び依存の徴候に注意すること〔警告及び使用上の注意（5.1、5.2）、及び薬物乱用及び依存（9.2、9.3）参照〕。

1 効能・効果

本剤は、以下の治療を適応とする。

- ・注意欠陥・多動性障害（ADHD）〔臨床試験（14.1）参照〕。
- ・成人の中等度から高度のむちゃ食い障害（BED）〔臨床試験（14.2）参照〕。

使用制限：

本剤を、体重減量に使用しないこと。そのような使用は推奨されない。他の交感神経作動薬を体重減量に使用したことによる、重篤な心血管系の有害事象が発現している。肥満の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

2 用法・用量**2.1 投与前のスクリーニング**

本剤を含む中枢神経刺激薬を児童、青少年、及び成人に投与する前に、心疾患の有無を評価すること（例：慎重な病歴確認、突然死又は心室性不整脈の家族歴の確認、及び理学的検査）〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

本剤を含む中枢神経刺激薬の乱用を減らすためには、処方前に乱用のリスクを評価すること。処方後は、処方を入念に記録し、乱用について患者を教育し、乱用及び過量投与の徴候に注意して、本剤の使用の必要性を再評価すること〔警告及び使用上の注意（5.1）、薬物乱用及び依存（9.2、9.3）参照〕。

2.2 使用上の注意事項

本剤は、食事の有無に関係なく朝に服用すること。不眠症を引き起こすおそれがあるため、午後の服用を避けること。本剤は以下のいずれかの方法で服用することができる。

本剤カプセルの情報：

- ・本剤カプセルをそのまま服用する
- ・カプセルを開けて内容物を全て取り出し、ヨーグルト、水、又はオレンジジュースと混ぜる。カプセルの内容物に圧縮された粉末が含まれている場合は、スプーンでばらばらにしてもよい。内容物が十分に分散するまで混ぜること。混合物はすぐに全て服用し、保管しないこと。有効成分は一度分散すると完全に溶解するが、服用時に不活性成分を含有するフィルムがグラスや容器に残ることがある。

本剤チュアブル錠の情報：

- ・本剤チュアブル錠は、しっかりと噛んでから飲みこむこと。本剤カプセルの代わりに同様の用量の本剤チュアブル錠を服用できる（例：30 mg カプセルは 30 mg のチュアブル錠）〔臨床薬理（12.3）参照〕。

1 日 1 カプセル又は 1 錠を下回る用量での服用はせず、1 用量を分けて服用しないこと。

2.3 ADHD の治療における用量

6 歳以上の患者で推奨される開始用量は、30 mg の 1 日 1 回朝投与である。用量は、最高用量の 70 mg/日までで、約 1 週間隔で 10 mg 又は 20 mg ずつ調節すること〔臨床試験（14.1）参照〕。

2.4 成人の中等度から高度の BED の治療における用量

推奨される開始用量は 30 mg/日であり、推奨目標用量の 50～70 mg/日に達するまで約 1 週間隔で 20 mg ずつ増量すること。最高用量は 70 mg/日である〔臨床試験（14.2）参照〕。過食が改善されない場合は本剤の投与を中止すること。

2.5 腎障害を有する患者における用量

高度の腎障害を有する患者（糸球体濾過量〔GFR〕15～<30 mL/min/1.73 m²）では、最高用量は 50 mg/日を超えてはならない。末期腎不全（ESRD）患者（GFR < 15 mL/min/1.73 m²）では、最高推奨用量は 30 mg/日である〔特別な集団への投与（8.6）参照〕。

2.6 薬物相互作用による用量調節

尿の pH を変化させる薬剤は、アンフェタミンの尿中排泄及び血中濃度に影響を及ぼすおそれがある。酸性化剤（例：アスコル

ビン酸）はアンフェタミンの血中濃度を低下させ、アルカリ化剤（例：重炭酸ナトリウム）はアンフェタミンの血中濃度を上昇させる。本剤の用量を適切に調節すること〔薬物相互作用（7.1）参照〕。

3 剤形及び含量

本剤カプセルの情報：

- ・10 mg カプセル：淡紅色ボディ／淡紅色キャップ（「S489」及び「10 mg」と印字）
- ・20 mg カプセル：淡黄白色ボディ／淡黄白色キャップ（「S489」及び「20 mg」と印字）
- ・30 mg カプセル：白色ボディ／橙色キャップ（「S489」及び「30 mg」と印字）
- ・40 mg カプセル：白色ボディ／青緑色キャップ（「S489」及び「40 mg」と印字）
- ・50 mg カプセル：白色ボディ／青色キャップ（「S489」及び「50 mg」と印字）
- ・60 mg カプセル：水色ボディ／水色キャップ（「S489」及び「60 mg」と印字）
- ・70 mg カプセル：青色ボディ／橙色キャップ（「S489」及び「70 mg」と印字）

本剤チュアブル錠の情報：

- ・10 mg チュアブル錠：白色から淡黄白色の丸い錠剤の片面に「10」、もう片面に「S489」の刻印
- ・20 mg チュアブル錠：白色から淡黄白色の六角形の錠剤の片面に「20」、もう片面に「S489」の刻印
- ・30 mg チュアブル錠：白色から淡黄白色の丸みを帯びた三角形の錠剤の片面に「30 mg」、もう片面に「S489」の刻印
- ・40 mg チュアブル錠：白色から淡黄白色のカプセル型の錠剤の片面に「40 mg」、もう片面に「S489」の刻印
- ・50 mg チュアブル錠：白色から淡黄白色の丸みを帯びた四角形の錠剤の片面に「50 mg」、もう片面に「S489」の刻印
- ・60 mg チュアブル錠：白色から淡黄白色の丸みを帯びた菱形の錠剤の片面に「60 mg」、もう片面に「S489」の刻印

4 禁忌

次の患者には本剤を投与しないこと。

- ・アンフェタミン製剤又は本剤に含まれるその他の成分に対する過敏症を有する患者。市販後の報告で、アナフィラキシー反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、血管浮腫、及び尋麻疹が認められている〔副作用（6.2）参照〕。
- ・モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）を投与中又は MAOI の最終投与後 14 日以内の患者（リネゾリド又はメチレンブルー静脈注射等の MAOI を含む）。高血圧クリーゼの発現のリスクが増加するおそれがある〔警告及び使用上の注意（5.7）、薬物相互作用（7.1）参照〕。

5 警告及び使用上の注意**5.1 乱用及び依存の可能性**

本剤を含む中枢神経刺激薬（アンフェタミン類及びメチルフェニデート含有製剤）は、乱用及び依存の恐れがある。本剤を処方する前に、乱用のリスクを評価し、投与中は乱用及び依存の徴候に注意すること〔薬物乱用及び依存（9.2、9.3）参照〕。

5.2 重篤な心血管反応

推奨用量の中枢神経刺激薬の投与を受けた成人において、突然死、脳卒中、及び心筋梗塞が報告されている。心構造異常及びその他の重篤な心疾患を有し、ADHD に対して推奨用量の中枢神経刺激薬の投与を受けた児童及び青少年において、突然死が報告されている。心構造異常、心筋症、重篤な不整脈、冠動脈疾患、及びその他の重篤な心疾患を有する患者への本剤の投与は避けること。本剤の投与中に労作性胸痛、原因不明の失神、又は不整脈を発現した患者は更に評価すること。

5.3 血圧上昇及び心拍数増加

中枢神経刺激薬は血圧上昇（平均約 2～4 mmHg の上昇）及び心拍数増加（平均約 3～6 bpm の増加）を引き起こす。頻脈及び高血圧の可能性について、全ての患者を観察すること。

5.4 精神系副作用

既存の精神病の悪化

中枢神経刺激薬は、精神病性障害を有する患者の行動障害及び思考障害の症状を悪化させるおそれがある。

双極性障害を有する患者における躁病エピソードの誘発

中枢神経刺激薬は、双極性障害を有する患者において混合性／

躁病エピソードを誘発するおそれがある。投与開始前に、躁病エピソード発現のリスクファクター（例：抑うつ症状の並存又は既往、あるいは自殺、双極性障害、及びうつ病の家族歴）について患者のスクリーニングを行うこと。

新たな精神病症状又は躁症状

中枢神経刺激薬の推奨用量での投与により、精神病や躁病の既往のない児童及び青少年では、幻覚、妄想的思考、又は躁病などの精神病症状や躁症状が生じるおそれがある。このような症状が生じた場合は、本剤の投与中止を検討すること。中枢神経刺激薬の複数の短期プラセボ対照試験の統合解析では、中枢神経刺激薬を投与した患者の 0.1%で精神病症状又は躁症状が発現したのに対し、プラセボを投与した患者では 0%であった。

5.5 成長抑制

小児患者では、中枢神経刺激薬の投与は体重減少、成長速度低下と関連している。本剤を含む中枢神経刺激薬を投与した小児患者では、成長（体重及び身長）を注意深く観察すること。6～12 歳の ADHD 患者を対象とした本剤の 4 週間のプラセボ対照試験では、プラセボ群で体重増加がみられたのに対し、本剤を投与した群で用量に相関する体重減少がみられた。また、別の中枢神経刺激薬の試験では、身長増加速度の低下がみられた〔副作用 (6.1) 参照〕。

5.6 レイノー現象を含む末梢血管症

本剤を含む中枢神経刺激薬は、レイノー現象などの末梢血管症と関連している。徴候及び症状は、通常は間欠的で軽度であるが、非常にまれな後遺症として、指の潰瘍及び／又は軟部組織の損傷がある。市販後の報告では、全年齢群において、投与期間を通して異なる時期及び治療用量でレイノー現象を含む末梢血管症の影響が認められた。徴候及び症状は、一般に用量の減量又は投与中止後に改善する。中枢神経刺激薬による治療中は、指の変化を慎重に観察する必要がある。特定の患者には更なる臨床評価（例：リウマチの照会）が適切となる場合がある。

5.7 セロトニン症候群

アンフェタミンは、セロトニン神経伝達物質系に影響を与える、MAO 阻害薬（MAOI）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、トリプタン、三環系抗うつ薬、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、ブスピロン、セントジョンズワート等の薬剤と併用することによって、生命を脅かしかねないセロトニン症候群を引き起こすおそれがある〔薬物相互作用 (7.1) 参照〕。アンフェタミン及びアンフェタミン誘導体は、シトクロム P450 2D6 (CYP2D6) によってある程度代謝されること、弱い CYP2D6 阻害作用を持つことが知られている〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。CYP2D6 阻害薬との併用により、本剤の活性代謝物（デキストロアンフェタミン）への曝露が増加するおそれがあるため、薬物相互作用を引き起こす可能性がある。このような場合には、非セロトニン作動薬又は CYP2D6 を阻害しない薬剤の使用を検討すること〔薬物相互作用 (7.1) 参照〕。セロトニン症候群の症状には、精神状態変化（激越、幻覚、譫妄、昏睡等）、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、浮動性めまい、発汗、潮紅、高熱等）、神経筋症状（振戦、固縮、ミオクローヌス、反射亢進、協調運動障害）、発作及び／又は胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢等）等の症状が含まれる。

本剤と MAOI の併用は禁忌である〔禁忌 (4) 参照〕。

セロトニン症候群の症状が発現した場合は、本剤及び併用中のセロトニン作動薬の使用をただちに中止し、対症療法を開始すること。本剤と、セロトニン作動薬又は CYP2D6 阻害薬との併用は、併用の潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合にのみ使用して良い。臨床的に正当である場合、本剤を低用量から開始し、投与開始時又は投与量調節中にセロトニン症候群の症状を確認すること。また、患者にセロトニン症候群のリスク増加について説明すること。

6 副作用

以下の副作用については、本書の他の項に詳細が記載されている。

- ・アンフェタミン製剤又は本剤に含まれるその他の成分に対する過敏症〔禁忌 (4) 参照〕
- ・モノアミン酸化酵素阻害薬と併用した場合の高血圧クリーゼ〔禁忌 (4) 及び薬物相互作用 (7.1) 参照〕
- ・薬物依存〔枠組み警告、警告及び使用上の注意 (5.1)、及び

薬物乱用及び依存 (9.2、9.3) 参照〕

- ・重篤な心血管反応〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕
- ・血圧上昇及び心拍数増加〔警告及び使用上の注意 (5.3) 参照〕
- ・精神系副作用〔警告及び使用上の注意 (5.4) 参照〕
- ・成長抑制〔警告及び使用上の注意 (5.5) 参照〕
- ・レイノー現象を含む末梢血管症〔警告及び使用上の注意 (5.6) 参照〕
- ・セロトニン症候群〔警告及び使用上の注意 (5.7) 参照〕

6.1 臨床試験の実績

臨床試験はさまざまな条件で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験で観察された発現率とは直接比較できず、また、臨床現場での副作用の発現率を反映していない可能性がある。

注意欠陥・多動性障害

本項の安全性データは、小児及び成人 ADHD 患者を対象とした本剤の 4 週間の並行群間対照試験から得られたデータに基づいている〔臨床試験 (14.1) 参照〕。

ADHD の臨床試験における投与中止に至った副作用

6～12 歳の患者を対象とした対照試験（試験 1）では、本剤を投与した患者の 8%（18/218 例）で副作用のため投与を中止したのに対し、プラセボを投与した患者では 0%（0/72 例）であった。最も高頻度の副作用（発現率 1%以上、及びプラセボの発現率の 2 倍以上）は、心室肥大を示す心電図の電位基準、チック、嘔吐、精神運動亢進、不眠症、食欲減退、及び発疹〔各副作用 2 例、すなわち 2/218 例（1%）〕であった。低頻度で報告された副作用（発現率 1%未満、又はプラセボの発現率の 2 倍未満）は、上腹部痛、口内乾燥、体重減少、浮動性めまい、傾眠、言葉もれ、胸痛、怒り、及び高血圧であった。

13～17 歳の患者を対象とした対照試験（試験 4）では、本剤を投与した患者の 3%（7/233 例）で副作用のため投与を中止したのに対し、プラセボを投与した患者では 1%（1/77 例）であった。最も高頻度の副作用（発現率 1%以上、及びプラセボの発現率の 2 倍以上）は、食欲減退（2/233 例、1%）、及び不眠症（2/233 例、1%）であった。低頻度で報告された副作用（発現率 1%未満、又はプラセボの発現率の 2 倍未満）は、易刺激性、自傷性皮膚症、気分動揺、及び呼吸困難であった。

成人を対象とした対照試験（試験 7）では、本剤を投与した患者の 6%（21/358 例）で副作用のため投与を中止したのに対し、プラセボを投与した患者では 2%（1/62 例）であった。最も高頻度の副作用（発現率 1%以上、及びプラセボの発現率の 2 倍以上）は、不眠症（8/358 例、2%）、頻脈（3/358 例、1%）、易刺激性（2/358 例、1%）、高血圧（4/358 例、1%）、頭痛（2/358 例、1%）、不安（2/358 例、1%）、及び呼吸困難（3/358 例、1%）であった。低頻度で報告された副作用（発現率 1%未満、又はプラセボの発現率の 2 倍未満）は、動悸、下痢、悪心、食欲減少、浮動性めまい、激越、うつ病、妄想症、及び落ち着きのなさであった。

ADHD の臨床試験において、本剤を投与された患者に 5%以上の割合で発現した副作用

児童、青少年、及び／又は成人で報告された最も高頻度の副作用（発現率 5%以上及びプラセボの 2 倍以上）は、食欲不振、不安、食欲減退、体重減少、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、易刺激性、不眠症、悪心、上腹部痛、及び嘔吐であった。

臨床試験で本剤を投与した ADHD 患者において 2%以上の発現率で発現した副作用

6～12 歳の児童患者（試験 1）、13～17 歳の青少年患者（試験 4）、及び成人患者（試験 7）に本剤又はプラセボを投与した対照試験で報告された副作用を、下表 1、2、及び 3 に示す。

表 1 4 週間の臨床試験（試験 1）において本剤を投与した児童 ADHD 患者（6～12 歳）の 2%以上で報告され、発現率がプラセボを投与した患者の 2 倍以上であった副作用

	VYVANSE (218 例)	プラセボ (72 例)
食欲減退	39%	4%
不眠症	22%	3%
上腹部痛	12%	6%
易刺激性	10%	0%
嘔吐	9%	4%
体重減少	9%	1%

悪心	6%	3%
口内乾燥	5%	0%
浮動性めまい	5%	0%
感情不安定	3%	0%
発疹	3%	0%
発熱	2%	1%
傾眠	2%	1%
チック	2%	0%
食欲不振	2%	0%

表 2 4 週間の臨床試験（試験 4）において本剤を投与した青少年 ADHD 患者（13～17 歳）の 2%以上で報告され、発現率がプラセボを投与した患者の 2 倍以上であった副作用

	VYVANSE（233 例）	プラセボ（77 例）
食欲減退	34%	3%
不眠症	13%	4%
体重減少	9%	0%
口内乾燥	4%	1%
動悸	2%	1%
食欲不振	2%	0%
振戦	2%	0%

表 3 4 週間の臨床試験（試験 7）において本剤を投与した成人 ADHD 患者の 2%以上で報告され、発現率がプラセボを投与した患者の 2 倍以上であった副作用

	VYVANSE（358 例）	プラセボ（62 例）
食欲減退	27%	2%
不眠症	27%	8%
口内乾燥	26%	3%
下痢	7%	0%
悪心	7%	0%
不安	6%	0%
食欲不振	5%	0%
びくびく感	4%	0%
激越	3%	0%
血圧上昇	3%	0%
多汗症	3%	0%
落ち着きのなさ	3%	0%
体重減少	3%	0%
呼吸困難	2%	0%
心拍数増加	2%	0%
振戦	2%	0%
動悸	2%	0%

また、成人集団では、本剤を投与した男性の 2.6%及びプラセボを投与した男性の 0%で勃起不全が観察され、本剤を投与した被験者の 1.4%及びプラセボを投与した被験者の 0%でリビドー減退が観察された。

小児 ADHD 患者における体重減少及び成長速度の低下

6～12 歳の児童患者を対象としたプラセボ対照試験（試験 1）では、4 週間の治療後の体重のベースラインからの平均変化量は、本剤 30 mg、50 mg、及び 70 mg を投与した患者ではそれぞれ－0.9、－1.9、及び－2.5 lbs であったのに対し、プラセボを投与した患者では＋1 lbs であった。4 週間の投与では、用量が高いほど体重が大きく減少した。本剤を投与した 6～12 歳の児童患者の体重を 12 ヶ月間注意深く追跡した結果から、本剤を連続投与（すなわち 1 年間を通して週 7 日投与）した児童では、年齢及び性別で標準化した 1 年の時点の体重のベースラインからの平均変化量が百分位数で－13.4（ベースライン及び 12 ヶ月時点の平均百分位数はそれぞれ 60.9 及び 47.2）と示されたように、体重で評価した成長速度が低下することが示唆される。13～17 歳の青少年患者を対象とした 4 週間のプラセボ対照試験では、最終評価時点の体重のベースラインからの平均変化量は、本剤 30 mg、50 mg、及び 70 mg を投与した患者でそれぞれ－2.7、－4.3、及び－4.8 lbs であったのに対し、プラセボを投与した患者では＋2.0 lbs であった。

7～10 歳の小児患者を 14 ヶ月間にわたりメチルフェニデートを

投与する群又は投与しない群のいずれかに無作為に割り付け、新たにメチルフェニデートを投与した小児と投与しなかった小児の自然なサブグループと同じように、体重と身長を 36 ヶ月間（すなわち 10～13 歳まで）、注意深く追跡した結果から、本剤を連続投与（すなわち 1 年間を通して週 7 日投与）した小児では、成長速度が一時的に低下し（平均して 3 年間で身長合計約 2 cm、体重合計 2.7 kg の成長低下）、この期間中に成長の回復を示す根拠は認められないことが示唆された。青少年患者を対象としたアンフェタミン（d-体と l-体の比 3：1）対照試験では、4 週間の投与期間内の体重のベースラインからの平均変化量は、アンフェタミン 10 mg 及び 20 mg を投与した患者でそれぞれ－1.1 lbs 及び－2.8 lbs であった。4 週間の投与期間中、用量が高いほど体重が大きく減少した〔警告及び使用上の注意、（5.5）参照〕。

成人 ADHD 患者における体重減少

成人を対象としたプラセボ対照試験（試験 7）では、4 週間の治療後の体重は、本剤最終投与量が 30 mg、50 mg、及び 70 mg であった患者でそれぞれ平均 2.8 lbs、3.1 lbs、及び 4.3 lbs 減少したのに対し、プラセボを投与した患者では平均 0.5 lbs 増加した。むちゃ食い障害

本項の安全性データは、成人 BED 患者を対象とした 12 週間の並行群間可変用量プラセボ対照試験 2 試験のデータに基づいている〔臨床試験（14.2）参照〕。肥満及び喫煙以外の心血管系のリスクファクターを有する患者は除外した。

BED の臨床試験における本剤の投与中止に至った副作用

18～55 歳の患者を対象とした対照試験では、本剤を投与した患者の 5.1%（19/373 例）で副作用のため投与を中止したのに対し、プラセボを投与した患者では 2.4%（9/372 例）であった。本剤を投与した患者の 1%以上で投与中止に至った副作用（事象）はなかった。

低頻度で報告された副作用（発現率 1%未満、又はプラセボの発現率の 2 倍未満）は心拍数増加、頭痛、上腹部痛、呼吸困難、発疹、不眠症、易刺激性、びくびく感、及び不安であった。

成人で報告された最も高頻度の副作用（発現率 5%以上及びプラセボの 2 倍以上）は、口内乾燥、不眠症、食欲減退、心拍数増加、便秘、びくびく感、及び不安であった。

成人患者に本剤又はプラセボを投与した対照試験（試験 11 及び 12）で報告された副作用を合わせて下表 4 に示す。

表 4 12 週間の臨床試験（試験 11 及び 12）において本剤を投与した成人 BED 患者の 2%以上で報告され発現率がプラセボを投与した患者の 2 倍以上であった副作用

	VYVANSE（373 例）	プラセボ（372 例）
口内乾燥	36%	7%
不眠症 ¹	20%	8%
食欲減退	8%	2%
心拍数増加 ²	7%	1%
びくびく感	6%	1%
便秘	6%	1%
不安	5%	1%
下痢	4%	2%
体重減少	4%	0%
多汗症	4%	0%
嘔吐	2%	1%
胃腸炎	2%	1%
錯感覚	2%	1%
そう痒症	2%	1%
上腹部痛	2%	0%
活力増進	2%	0%
尿路感染	2%	0%
悪夢	2%	0%
落ち着きのなさ	2%	0%
口腔咽頭痛	2%	0%

¹ 「不眠症」の記載を含む全ての基本語を含む。

² 基本語「心拍数増加」及び「頻脈」を含む。

6.2 市販後の実績

本剤の承認後、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は自発的に報告され、母数はわからないため、その頻度について信頼性の高い推定や本剤との因果関係の確立は不可能である。以

下の事象が確認されている：心筋症、散瞳、複視、視覚調節困難、霧視、好酸球性肝炎、アナフィラキシー反応、過敏症、ジスキネジア、味覚異常、チック、歯ぎしり、うつ病、自傷性皮膚症、脱毛症、攻撃性、スティーブンス・ジョンソン症候群、胸痛、血管浮腫、蕁麻疹、発作、リビドーの変化、頻回の勃起又は勃起延長、便秘、及び横紋筋融解症。

7 薬物相互作用

7.1 アンフェタミン類との臨床的に重要な相互作用を有する薬剤

表 5 アンフェタミン類との臨床的に重要な相互作用を有する薬剤

MAOI 阻害薬 (MAOI)	
臨床的作用	MAOI 抗うつ薬は、アンフェタミンの代謝を遅延させ、アドレナリン作動性神経終末からのノルエピネフリン及びその他のモノアミンの放出に対するアンフェタミンの作用を増強し、頭痛及びその他の高血圧クリーゼの徴候を引き起こす。有毒な神経学的作用及び悪性高熱が生じるおそれがあり、致命的な結果を来すこともある。
措置	MAOI の投与中又は投与後 14 日以内に本剤を投与しないこと〔禁忌 (4) 参照〕。
例	セレギリン、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミン
セロトニン作動薬	
臨床的作用	本剤とセロトニン作動薬の併用は、セロトニン症候群のリスクを増加させる。
措置	低用量で開始し、セロトニン症候群の兆しや症状を、特に本剤の投与開始時及び増量時に観察すること。セロトニン症候群が起きた場合、本剤及び併用中のセロトニン作動薬の使用を中止すること〔警告及び使用上の注意 (5.7) 参照〕。
例	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、トリプタン、三環系抗うつ薬、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、ブスピロン、セントジョンズワート
CYP2D6 阻害薬	
臨床的作用	本剤のみ使用した場合と比べて、本剤と CYP2D6 阻害薬の併用は本剤の活性代謝物であるデキストロアンフェタミンへの曝露を増加させるおそれがあるため、セロトニン症候群のリスクを増加させるおそれがある。
措置	低用量で開始し、特に本剤の投与開始時及び増量時にセロトニン症候群の兆候や症状を観察すること。セロトニン症候群が発現した場合、本剤及び CYP2D6 阻害薬の使用を中止すること〔警告及び使用上の注意 (5.7)、過量投与 (10) 参照〕。
例	パロキセチン及びフルオキセチン（以上、セロトニン作動薬でもある）、キニジン、リトナビル
アルカリ化剤	
臨床的作用	尿アルカリ化剤は、アンフェタミンの血中濃度を上昇させ、本剤の作用が増強するおそれがある。
措置	本剤と尿アルカリ化剤の併用は避けること。
例	尿アルカリ化剤（例：アセタゾラミド、チアジド類の一部）。
酸性化剤	
臨床的作用	尿酸性化剤は、アンフェタミンの血中濃度を低下させ、本剤の作用を減弱させるおそれがある。
措置	臨床反応に基づいて用量を増量すること。
例	尿酸性化剤（例：塩化アンモニウム、リン酸ナトリウム、メテナミン塩）
三環系抑うつ薬	
臨床的作用	三環系薬又は交感神経作動薬の活性を増強し、脳内 α -アンフェタミン濃度を劇的かつ持続的に上昇させるおそれがある。心血管系に対する作用も増強するおそれがある。
措置	頻繁に観察し、臨床反応に基づいて用量を調節するか、代替治療薬を使用すること。
例	デシプラミン、プロトリプチリン

7.2 本剤との臨床的に重要な相互作用のない薬剤

薬物動態の観点からは、本剤をグアンファシン、ベンラファキシン、又はオメプラゾールと併用する際は、本剤の用量調節は不要である。また、本剤を併用する際のグアンファシン又はベンラファキシンの用量調節も不要である〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。
薬物動態の観点からは、本剤と併用する際の、CYP1A2（例：テオフィリン、デュロキセチン、メラトニン）、CYP2D6（例：アトモキセチン、デシプラミン、ベンラファキシン）、CYP2C19（例：オメプラゾール、ランソプラゾール、クロバザム）、及び CYP3A4（例：ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン）の基質となる薬剤の用量調節は不要である〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

本剤の妊婦への投与に関する発表文献及び市販後報告から得られたデータは限られており、薬剤に関連する主な先天性欠損及び流産のリスクを説明するには不十分である。アンフェタミン依存の母親から生まれた乳児には、未熟分娩及び低出生体重を含む有害な妊娠転帰が認められている〔臨床的考察参照〕。動物の生殖試験では、妊娠ラット及びウサギの器官形成期にリスデキサンフェタミンメシル酸塩 (d -アンフェタミンのプロドラッグ) を経口投与しても、胚胎仔の形態発育又は生存に影響はみられなかった。リスデキサンフェタミンメシル酸塩の出生前及び出生後試験は実施されなかった。しかし、雌ラットの妊娠中及び授乳中にアンフェタミン (d -体と l -体の比 3 : 1) を投与すると、仔の生存率が低下し、臨床用量相当量のアンフェタミン投与時の発達指標の達成遅延と相関する仔の体重減少が生じた。また、アンフェタミンを投与した母親の仔では生殖能への有害作用が認められた。臨床用量相当量のアンフェタミンを用いた動物の発生試験では、長期的な神経化学的及び行動学的作用も報告されている〔データ参照〕。この集団における主な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。全ての妊娠は、先天性欠損、妊娠喪失又はその他の有害転帰の背景リスクを伴う。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における主な先天性欠損と流産の推定背景リスクは、それぞれ 2~4% と 15~20% である。

臨床的考察

胎児・新生児への副作用

本剤のようなアンフェタミン類は、血管収縮を引き起こし、これによって胎盤灌流が減少するおそれがある。また、アンフェタミン類は子宮収縮を誘発し、未熟分娩のリスクを増加させるおそれがある。アンフェタミン依存の母親から生まれた乳児は、未熟分娩及び低出生体重のリスクが高い。アンフェタミン類を投与した母親から生まれた乳児の授乳困難、易刺激性、激越、及び過度の傾眠状態などの離脱症状に注意すること。

データ

動物データ

妊娠ラット及びウサギの器官形成期に、リスデキサンフェタミンメシル酸塩を、それぞれ 40 及び 120 mg/kg/日までの用量で経口投与したところ、胚胎仔の形態発育又は生存に明らかな影響はみられなかった。これらの用量は、mg/m² 体表面積換算で、青少年への最高臨床推奨用量 (MRHD) である 70 mg/日のそれぞれ約 4 倍及び 27 倍である。

妊娠ラットに、在胎 6 日目から授乳 20 日目にアンフェタミン (d -体と l -体の比 3 : 1) 2、6、及び 10 mg/kg/日を経口投与する試験を実施した。これらの用量は、mg/m² 換算で青少年へのアンフェタミン (d -体と l -体の比 3 : 1) の MRHD である 20 mg/日の約 0.8、2、及び 4 倍である。全ての用量で母親に運動亢進及び体重増加の低下が生じた。全ての用量で仔の生存率低下がみられた。6 及び 10 mg/kg で仔の体重減少がみられ、これは包皮分離や膣口などの発達指標の達成遅延と相関していた。10 mg/kg では仔の自発運動の亢進が出生後 22 日目にみられたが、離乳後 5 週目にはみられなかった。仔の成熟時の生殖能を検査したところ、10 mg/kg を投与した母親から生まれた仔の群では妊娠時の体重増加、着床数、及び仔の分娩数が減少した。

げっ歯類に関する文献の多数の研究では、出生前又は出生後早期に臨床用量と同等のアンフェタミン (d -又は d,l -) に曝露すると、長期的な神経化学的及び行動学的変化を来すおそれがあることが示されている。報告された行動学的作用は、学習及び記憶障害、

自発運動の変化、性機能の変化などである。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

リスデキサンフェタミンは、デキストロアンフェタミンのプロドラッグである。発表文献の限られた症例報告によると、アンフェタミン（d-又は d,l-）はヒトの母乳に移行し、母親の体重で調節した用量に対する乳児の摂取量の割合は 2～13.8%で、母乳／血漿比は 1.9 から 7.5 の範囲である。授乳された乳児への有害作用は報告されていない。アンフェタミン曝露が乳児の長期的な神経発達に及ぼす影響は不明である。高用量のデキストロアンフェタミンは、特に授乳分泌が十分に確立されていない女性では、乳汁産生を妨げるおそれがある。授乳中の乳児において、重篤な心血管反応、血圧上昇及び心拍数増加、成長抑制、末梢血管症などの重篤な副作用が発現するおそれがあるため、本剤による治療中の授乳は推奨されないと患者に助言すること。

8.4 小児への投与

ADHD

6～17 歳の小児 ADHD 患者では、本剤の安全性及び有効性が確立されている〔副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、及び臨床試験（14.1）参照〕。6 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

BED

18 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

成長抑制

本剤を含む中枢神経刺激薬による治療中は、患者の成長に注意すること。身長又は体重が予測通りに増加していない小児では投与中断が必要となる場合がある〔警告及び使用上の注意（5.5）、副作用（6.1）参照〕。

幼若動物データ

幼若ラット及びイヌに臨床用量相当量で本剤を投与した試験では、成長抑制は 4 週間の休薬回復期間後にイヌ及び雌ラットで部分的又は完全に回復したが、雄ラットでは回復しなかった。

幼若ラットにリスデキサンフェタミンメシル酸塩 4、10、又は 40 mg/kg/日を生後 7 日目から 63 日目に経口投与する試験を実施した。これらの用量は、mg/m² 換算でヒトの小児への最高臨床推奨用量である 70 mg/日の約 0.3、0.7、及び 3 倍である。摂餌量、体重増加、及び頭殿長に、用量に関連する減少がみられた。4 週間の休薬回復期間後、体重及び頭殿長は、雌では有意に回復したが、雄では依然として大幅に減少していた。最高用量では雌の膣口までの時間が遅延したが、生後 85 日目より交配させたところ、妊孕性への本剤の影響はみられなかった。

幼若イヌにリスデキサンフェタミンメシル酸塩を生後 10 週より 6 ヶ月間投与した試験では、検討した全ての用量（2、5、及び 12 mg/kg/日、mg/m² 換算でヒトの小児への 1 日あたりの最高臨床推奨用量の約 0.5、1、及び 3 倍）で体重増加の低下がみられた。この影響は、4 週間の休薬回復期間中に部分的又は完全に回復した。

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験では、65 歳以上の被験者数が、非高齢被験者と異なる反応を示すかどうか判断するには不十分であった。その他の臨床試験及び薬物動態データの報告〔臨床薬理（12.3）参照〕では、高齢患者と非高齢患者との反応の差は示されていない。一般に、高齢患者への用量設定は、用量範囲の最低値から開始し、肝機能、腎機能、又は心機能低下の頻度の高さ、及び併存疾患や他の薬物治療の併用があることを考慮すべきである。

8.6 腎障害を有する患者への投与

高度の腎障害を有する患者（GFR 15～ < 30 mL/min/1.73 m²）では、クリアランスが低下しているため、最高用量は 50 mg/日を超えてはならない。ESRD 患者（GFR < 15 mL/min/1.73 m²）における最高推奨用量は 30 mg/日である〔臨床薬理（12.3）参照〕。リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンは透析によって除去されない。

8.7 男女差

性別による本剤の用量調節は不要である〔臨床薬理（12.3）参照〕。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

本剤は、アンフェタミンのプロドラッグであるリスデキサンフェ

タミンを含有し、スケジュール II の規制物質である。

9.2 乱用

本剤やその他のアンフェタミン類、及びメチルフェニデート含有製剤を含む中枢神経刺激薬は、乱用のリスクが高い。乱用は、薬物使用をコントロールできない、強迫感にとらわれた使用、有害であるにもかかわらず継続した使用、及び渴望を特徴とする。中枢神経刺激薬乱用の徴候及び症状としては、心拍数、呼吸数、血圧、及び／又は発汗の増加、散瞳、運動亢進、落ち着きのなさ、不眠症、食欲減退、協調運動障害、振戦、皮膚潮紅、嘔吐、及び／又は腹痛などがある。不安、精神病、敵意、攻撃性、自殺念慮又は殺人念慮も認められている。中枢神経刺激薬の乱用者は、薬剤をかみ砕いたり、鼻から吸引したり、注入したりし、また過量投与及び死亡に至る可能性のあるその他の未承認の投与経路を使用するおそれがある〔過量投与（10）参照〕。

本剤を含む中枢神経刺激薬の乱用を減らすためには、処方前に乱用のリスクを評価すること。処方後は、処方を入念に記録し、中枢神経刺激薬の乱用、及び適切な保管及び廃棄方法について患者とその家族を指導し、投与中は乱用の徴候に注意して、本剤投与の必要性を再評価すること。

薬物乱用者を対象とした試験

薬物乱用歴のある被験者 38 例に本剤 50、100、又は 150 mg、即放射性 d-アンフェタミン（スケジュール II の規制物質）40 mg、及びジエチルプロピオン（スケジュール IV の規制物質）200 mg を単回経口投与する無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー薬物嗜好性試験を実施した。本剤 100 mg は、d-アンフェタミン 40 mg と比較して、Drug Rating Questionnaire-Subject スコアで評価した「薬物嗜好性」が有意に低かったが、本剤 150 mg は d-アンフェタミン 40 mg 及びジエチルプロピオン 200 mg と同様の「薬物嗜好性」を示した。

薬物乱用歴のある被験者にリスデキサンフェタミンメシル酸塩 50 mg を静脈内投与したところ、「薬物嗜好性」、「多幸福感」、「アンフェタミン作用」、及び「ベンゼドリン作用」を評価するスコアでは、プラセボ投与より高い正の主観的反応が示されたが、これらの反応は同等量の d-アンフェタミン（20 mg）の静脈内投与より低かった。

9.3 依存

耐性

本剤を含む中枢神経刺激薬を長期投与すると、耐性（薬物への曝露により薬物の望ましい、及び／又は望ましくない作用が経時的に減少する順応状態）が生じるおそれがある。

依存

本剤を含む中枢神経刺激薬による治療を受けた患者では、身体依存（突然の投与中止、急速な用量の減量、又は拮抗剤の投与によって生じる離脱症状により示される順応状態）が生じるおそれがある。高用量の中枢神経刺激薬の長期投与後の突然の投与中止による離脱症状には、極度の疲労やうつ病などがある。

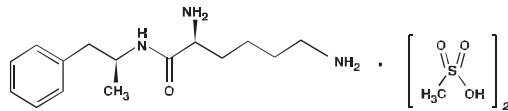
10 過量投与

過量投与時の処置については、米国の認定中毒事故管理センター（1-800-222-1222）に問い合わせて最新のガイダンス及び助言を得ること。アンフェタミン類への個々の患者の反応はさまざまである。低用量で特異的な中毒症状が発現するおそれがある。アンフェタミンの過量投与による症状としては、落ち着きのなさ、振戦、反射亢進、呼吸促進、錯乱、攻撃性、幻覚、パニック状態、異常高熱、横紋筋融解症などがある。疲労及びうつ病は通常、中枢神経系の刺激後に生じる。本剤を含むアンフェタミン使用に伴うセロトニン症候群が報告されている。心血管系への影響として、不整脈、高血圧又は低血圧及び循環虚脱などがある。胃腸症状として、悪心、嘔吐、下痢及び腹部仙痛などがある。致命的な中毒には、通常は痙攣及び昏睡が先行する。

リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンは透析により除去されない。

11 性状

本剤（リスデキサンフェタミンメシル酸塩）は中枢神経刺激薬であり、1 日 1 回経口投与する。リスデキサンフェタミンメシル酸塩の化学名は、(2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-methyl-2-phenylethyl]hexanamide dimethanesulfonate である。分子式は C₁₅H₂₅N₃O₃(CH₄O₃S)₂、分子量は 455.60 である。化学構造式は以下の通りである。



リスデキサンフェタミンメシル酸塩は、白色から淡黄白色の粉末であり、水にやや溶けやすい（792 mg/mL）。

本剤カプセルの情報：

本剤カプセルは、リスデキサンフェタミンメシル酸塩 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、及び 70 mg（リスデキサンフェタミン 5.8 mg、11.6 mg、17.3 mg、23.1 mg、28.9 mg、34.7 mg、及び 40.5 mg に相当）を含有する。

添加剤：結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウム。カプセル殻はゼラチン、酸化チタン、及び以下のうち 1 つ以上を含有する：赤色 3 号、黄色 5 号、青色 1 号、黒色酸化鉄、及び黄色三二酸化鉄。

本剤チュアブル錠の情報：

本剤チュアブル錠は、リスデキサンフェタミンメシル酸塩 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、及び 60 mg（リスデキサンフェタミン 5.8 mg、11.6 mg、17.3 mg、23.1 mg、28.9 mg、及び 34.7 mg に相当）を含有する。

添加剤：コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、グアーガム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、スクラロース、人エイチゴ調味料。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

リスデキサンフェタミンは、デキストロアンフェタミンのプロドラッグである。アンフェタミン類は、中枢刺激作用を有する非カテコールアミン系の交感神経作動薬である。ADHD 及び BED の治療における正確な作用機序は不明である。

12.2 薬力学

アンフェタミン類は、ノルエピネフリン及びドーパミンのシナプス前ニューロンへの再取り込みを阻害し、これらのモノアミンの神経以外の領域への放出を増加させる。親化合物であるリスデキサンフェタミンは、*in vitro* ではノルエピネフリン及びドーパミンの再取り込みに関与する部位には結合しない。

12.3 薬物動態

健康成人被験者及び小児（6～12 歳）ADHD 患者を対象として、リスデキサンフェタミンメシル酸塩経口投与（健康成人被験者：カプセル及びチュアブル錠、小児 ADHD 患者：カプセル）後の薬物動態を検討する試験を実施した。

小児試験では 30～70 mg、成人試験では 50～250 mg の用量範囲で、リスデキサンフェタミンメシル酸塩単回経口投与後のデキストロアンフェタミンの薬物動態は線形であった。成人では、リスデキサンフェタミンメシル酸塩投与後のデキストロアンフェタミンの薬物動態パラメータの個体間変動（25%未満）及び個体内変動（8%未満）が低いことが示された。健康成人において、定常状態におけるリスデキサンフェタミン及びデキストロアンフェタミンに蓄積は認められなかった。

最高推奨用量 70 mg を上回る用量での安全性及び有効性は検討されていない。

吸収

カプセル

6～12 歳の ADHD 患者では、リスデキサンフェタミンメシル酸塩 30、50 又は 70 mg を絶食状態で単回経口投与した時のリスデキサンフェタミン及びデキストロアンフェタミンの T_{max} はそれぞれ約 1 時間及び約 3.5 時間であった。

体重／用量で補正した本剤カプセル 30～70 mg 単回投与時の AUC 及び C_{max} は、成人及び 6～12 歳の小児患者で同様であった。

カプセルの食事の影響

健康成人において、本剤カプセル 70 mg を単回経口投与後に、デキストロアンフェタミンの AUC 及び C_{max} への食事（高脂肪食又はヨーグルト）及びオレンジジュースの影響は認められなかった。 T_{max} は食事により約 1 時間延長した。（絶食状態では 3.8 時間、高脂肪食後では 4.7 時間、ヨーグルト摂取後では 4.2 時間）8 時間絶食後、リスデキサンフェタミンメシル酸塩を溶液及びカプセルのままで経口投与したところ、デキストロアンフェタミン

の AUC は同等であった。

チュアブル錠

健康成人では、本剤チュアブル錠 60 mg を絶食状態で単回経口投与した時のリスデキサンフェタミン及びデキストロアンフェタミンの T_{max} はそれぞれ約 1 時間及び約 4.4 時間であった。本剤カプセル錠 60 mg と比べて、リスデキサンフェタミンの曝露（ C_{max} 及び AUC）は約 15%低かった。デキストロアンフェタミンの曝露（ C_{max} 及び AUC_{inf}）は同程度であった。

チュアブル錠の食事の影響

本剤チュアブル錠 60 mg を食事（高脂肪食）と共に投与した時のデキストロアンフェタミンの曝露（ C_{max} 及び AUC_{inf}）は約 5～7%低くなり、 T_{max} は約 1 時間延長した（絶食状態では 3.9 時間、高脂肪食後では 4.9 時間）。

消失

未変体であるリスデキサンフェタミンの血漿中濃度は低く、消失は速い。また、一般に投与 8 時間後には定量下限未満となる。リスデキサンフェタミンの血漿中消失半減期は、概ね平均 1 時間未満であった。デキストロアンフェタミンの平均血漿中消失半減期は、リスデキサンフェタミンメシル酸塩の経口投与後約 12 時間であった。

代謝

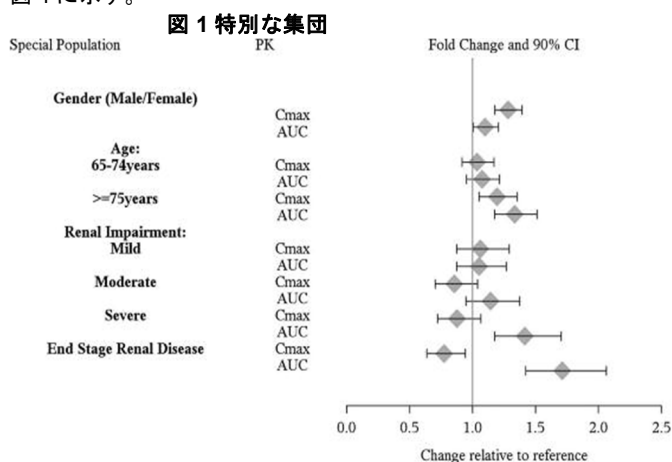
リスデキサンフェタミンは、経口投与後に赤血球の加水分解活性により、主に血中でデキストロアンフェタミンと L-リジンに変換される。*In vitro* データでは、低ヘマトクリット値（通常の 33%）でも十分な加水分解が認められ、赤血球は高いリスデキサンフェタミン加水分解能を有することが示された。リスデキサンフェタミンはチトクロム P450 酵素によって代謝されない。

排泄

放射能標識したリスデキサンフェタミンメシル酸塩 70 mg を健康成人 6 例に経口投与したところ、投与後 120 時間までに、投与放射能の約 96%が尿中に排泄され、0.3%のみが糞中に排泄された。尿中に排泄された放射能のうち、投与量の 42%はアンフェタミン、25%は馬尿酸、2%はリスデキサンフェタミンであった。

特別な集団

特別な集団におけるデキストロアンフェタミンの曝露について、図 1 に示す。

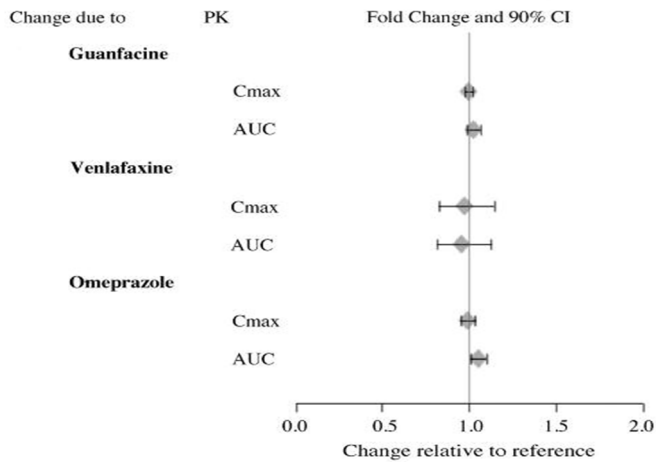


*図 3 に d-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示す。男女差の比較では男性を基準としている。年齢の比較では 55～64 歳を基準としている。

薬物相互作用試験

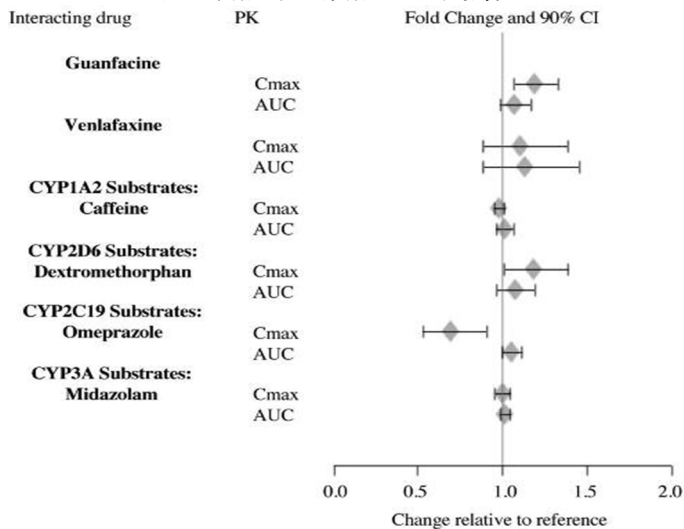
他の薬剤がデキストロアンフェタミンの曝露へ及ぼす影響について、図 2 に示す。

図 2 他の薬剤が本剤に及ぼす影響



本剤が他の薬剤の曝露へ及ぼす影響について、図 3 に示す。

図 3 本剤が他の薬剤に及ぼす影響



13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、及び妊孕性低下

がん原性

リスデキサンフェタミンメシル酸塩のがん原性試験は実施されていない。マウス及びラットに、d-, l-アンフェタミン (d-体と l-体の比 1:1) を、雄マウスには 30 mg/kg/日、雌マウスには 19 mg/kg/日、雌雄ラットには 5 mg/kg/日までの用量で 2 年間混餌投与した試験では、がん原性を示す根拠は認められなかった。

変異原性

リスデキサンフェタミンメシル酸塩は、マウスの *in vivo* 骨髄小核試験では染色体異常を誘発せず、*in vitro* では、*E. coli* 及び *S. typhimurium* 株を用いた Ames 試験と L5178Y/TK⁺ 株を用いたマウスリンフォーマ試験で陰性であった。

妊孕性低下

ラットにアンフェタミン (d-体と l-体の比 3:1) を 20 mg/kg/日までの用量で投与したところ、妊孕性及び初期胚発生に有害な作用は示されなかった。

13.2 動物毒性及び／又は薬理

げっ歯類では、高用量のアンフェタミン (d-又は d-, l-) の急性投与により、不可逆的な神経線維損傷などの長期的な神経毒性作用を来することが示されている。これらの所見のヒトでの重大性は不明である。

14 臨床試験

ADHD の治療における本剤の有効性は、以下の試験で確立されている。

- ・児童 (6~12 歳) を対象とした短期試験 3 試験 (試験 1、2、3)
- ・青少年 (13~17 歳) を対象とした短期試験 1 試験 (試験 4)
- ・児童及び青少年 (6~17 歳) を対象とした短期試験 1 試験 (試験 5)
- ・成人 (18~55 歳) を対象とした短期試験 2 試験 (試験 7、8)
- ・小児 (6~17 歳) 及び成人 (18~55 歳) を対象とした無作為化治療中止試験 2 試験 (試験 6、9)

成人の中等度から高度の BED の治療における本剤の有効性は、以下の試験で確立されている。

- ・成人 (18~55 歳) を対象とした無作為化試験 1 試験 (試験 10)
- ・成人 (18~55 歳) を対象とした短期試験 2 試験 (試験 11、12)
- ・成人 (18~55 歳) を対象とした無作為化治療中止試験 1 試験 (試験 13)

14.1 注意欠陥・多動性障害 (ADHD)

6~12 歳の ADHD 患者

ADHD の DSM-IV 基準 (混合型又は多動性-衝動性優勢型のいずれか) を満たす 6~12 歳の児童 (290 例) を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験 (試験 1) を実施した。患者を、本剤の目標用量 30 mg、50 mg、又は 70 mg あるいはプラセボを 1 日 1 回朝に合計 4 週間投与する群に無作為に割り付けた。本剤を投与した全ての患者では、投与 1 週目は 30 mg で投与を開始した。本剤 50 mg 及び 70 mg 投与群に割り付けた患者では、割り付けた用量に達するまで 1 週あたり 20 mg ずつ増量した。有効性の主要評価項目は、最終評価時点の治験責任医師の評価による ADHD 評価スケール (ADHD-RS、ADHD の症状を評価する 18 項目から成るスコア範囲 0~54 点の評価スケールで、多動性-衝動性及び不注意の両方のサブスケールから構成される) の総スコアのベースラインからの変化量であった。最終評価時点は、評価可能なスコアが得られる無作為割付け後の投与週 (すなわち投与 1~4 週) の最終週と定義した。有効性の主要評価項目では全ての本剤投与群がプラセボ群より優れていた。本剤のスコア変化量の平均は全ての用量で同様にプラセボ群より優れていたが、最高用量 (70 mg/日) はその他 2 つの低用量より数値的に優れていた (表 7 の試験 1)。親による Conners' 評価 (Conners' Parent Rating Scale) では、午前 (午前 10 時頃)、午後 (午後 2 時頃) 及び夕方 (午後 6 時頃) のいずれの時点でも効果が認められ、日中を通して効果が維持された。

ADHD の DSM-IV 基準 (混合型又は多動性-衝動性優勢型のいずれか) を満たす 6~12 歳の児童 (52 例) を対象として、二重盲検プラセボ対照無作為化クロスオーバー試験 (試験 2) を実施した。3 週間非盲検下で Adderall XR[®] により用量を最適化した後、最適化された用量の Adderall XR (10 mg、20 mg、又は 30 mg)、又は本剤 (30 mg、50 mg、又は 70 mg)、又はプラセボを 1 日 1 回朝にそれぞれ 1 週間投与する群に患者を無作為に割り付けた。投与後 1、2、3、4.5、6、8、10、及び 12 時間の計 8 時点で、Swanson, Kotkin, Agler, M.Flynn, and Pelham Department scores (SKAMP-DS、学級崩壊につながる行動を評価する 4 項目から成るスコア範囲 0~24 ポイントの SKAMP のサブスケール) を用いて有効性評価を実施した。治験責任医師の評価による SKAMP-DS の全 8 時点の平均値により、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して、患者の行動に有意な差が認められた (表 7 の試験 2)。本剤の効果は、投与後 1 時間の時点では有意ではなかったが、投与後 2~12 時間では統計学的に有意であった。

ADHD の DSM-IV 基準 (混合型又は多動性-衝動性優勢型のいずれか) を満たす 6~12 歳の児童 (129 例) を対象として、2 つめの二重盲検プラセボ対照無作為化クロスオーバー試験 (試験 3) を実施した。4 週間非盲検下で本剤 (30 mg、50 mg、70 mg) により用量を最適化した後、最適化された用量の本剤又はプラセボを 1 日 1 回朝にそれぞれ 1 週間投与する群に患者を無作為に割り付けた。投与後 1.5、2.5、5.0、7.5、10.0、12.0、及び 13.0 時間の計 7 時点で SKAMP-DS を用いて有効性評価を実施した。治験責任医師の評価による SKAMP-DS の全 7 時点の平均値により、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して、患者の行動に有意な差が認められた (表 7 の試験 3、図 4)。

13~17 歳の ADHD 患者

ADHD の DSM-IV 基準を満たす 13~17 歳の青少年 (314 例) を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験 (試験 4) を実施した。本試験では、患者を 1:1:1:1 の比で、本剤 (30 mg/日、50 mg/日又は 70 mg/日) 又はプラセボを 1 日 1 回朝に合計 4 週間投与する群に無作為に割り付けた。本剤を投与した全ての患者で、投与 1 週目は 30 mg で投与を開始した。本剤 50 mg 及び 70 mg 投与群に割り付けた患者では、割り付けた用量に達するまで 1 週あたり 20 mg ずつ増量した。有効性の主要評価項目は、最終評価時点の治験責任医師の評価による ADHD 評価スケール (ADHD-RS) の総スコアのベースラインからの変

化量であった。最終評価時点は、評価可能なスコアが得られる無作為割付け後の投与週（すなわち投与 1～4 週）の最終週と定義した。有効性の主要評価項目では全ての本剤群がプラセボ群より優れていた（表 7 の試験 4）。

6～17 歳の患者：ADHD 患者の短期治療

ADHD の DSM-IV 基準を満たす 6～17 歳の小児（336 例）を対象として、二重盲検無作為化プラセボ及び実薬対照並行群間用量調節試験（試験 5）を実施した。この 8 週間の試験では、患者を 1:1:1 の比で、本剤（30、50 又は 70 mg/日）、実薬、又はプラセボを 1 日 1 回朝に投与する群に無作為に割り付けた。本試験は、スクリーニング及びウォッシュアウト期（最大 42 日間）、7 週間の二重盲検期（最大 4 週間の用量調節期の後に最小 3 週間の用量維持期を設けた）、及び 1 週間のウォッシュアウト及び事後観察期で構成された。用量調節期間中、忍容性及び治験責任医師の判断に基づき、被験者への投与量を至適用量に達するまで漸増した。本剤はプラセボより有意に優れた有効性を示した。ADHD-RS-IV 総スコアのベースラインからの平均低下量のプラセボ群との投与群間差は 18.6 であった。本剤投与群では、プラセボ投与群と比較して、臨床全般改善度（CGI-I）でも大幅な改善が示された（表 7 の試験 5）。

6～17 歳の患者：ADHD 患者の維持治療

有効性維持試験（試験 6） - ADHD の診断基準（DSM-IV 基準）を満たす 6～17 歳の小児（276 例）を対象として、二重盲検プラセボ対照無作為化治療中止試験を実施した。本試験に登録した患者合計 276 例のうち、236 例が試験 5 に参加し、40 例が本試験に直接登録した。無作為化治療中止期間への登録前に 26 週間以上、非盲検下で本剤を投与した。臨床全般重症度（CGI-S）が 3

未満及び ADHD-RS 総スコアが 22 以下を治療反応と定義し、非盲検投与期間の終了時に治療反応を 2 週間維持していた患者を適格とした。二重盲検期で同用量の本剤を継続投与する群（78 例）又はプラセボ投与に切り替える群（79 例）に無作為に割り付けた。6 週間の二重盲検期間中、再燃（治療不成功）について被験者を観察した。二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点で、本剤を投与した被験者（15.8%）ではプラセボを投与した被験者（67.5%）より治療不成功の割合が有意に低かった。最終評価時点は、評価可能な ADHD-RS 総スコア及び CGI-S が得られる無作為化後の最終投与週と定義した。治療不成功は、二重盲検無作為化治療中止期間への登録時からの ADHD-RS 総スコアの 50% 以上の増加（悪化）及び CGI-S スコアの 2 ポイント以上の増加と定義した。無作為化治療中止期間から脱落した被験者、及び治療中の最終来院時に有効性データが得られなかった被験者を、治療不成功とした（試験 6、図 5）。

成人：ADHD 患者の短期治療

ADHD の DSM-IV 基準を満たす 18～55 歳の成人（420 例）を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験（試験 7）を実施した。本試験では、患者を本剤の目標用量 30 mg、50 mg、又は 70 mg あるいはプラセボを合計 4 週間投与する群に無作為に割り付けた。本剤を投与した全ての患者では、投与 1 週目は 30 mg で投与を開始した。本剤 50 mg 及び 70 mg 投与群に割り付けた患者では、割り付けた用量に達するまで 1 週あたり 20 mg ずつ増量した。有効性の主要評価項目は、最終評価時点の治験責任医師の評価による ADHD 評価スケール（ADHD-RS）の総スコアのベースラインからの変化量であった。

表 7 ADHD を有する児童、青少年、及び成人を対象とした本剤の短期試験の有効性の主要評価項目の結果の要約

試験番号 (年齢範囲)	主要評価項目	投与群	ベースラインの 平均スコア (SD)	ベースラインからの変化量の LS Mean (SE)	プラセボとの差 ^a (95%CI)
試験 1 (6～12 歳)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/日) *	43.2 (6.7)	-21.8 (1.6)	-15.6 (-19.9, -11.2)
		VYVANSE (50 mg/日) *	43.3 (6.7)	-23.4 (1.6)	-17.2 (-21.5, -12.9)
		VYVANSE (70 mg/日) *	45.1 (6.8)	-26.7 (1.5)	-20.5 (-24.8, -16.2)
		プラセボ	42.4 (7.1)	-6.2 (1.6)	--
試験 2 (6～12 歳)	平均 SKAMP-DS	VYVANSE (30、50 又は 70 mg/日) *	-- ^b	0.8 (0.1) ^d	-0.9 (-1.1, -0.7)
		プラセボ	-- ^b	1.7 (0.1) ^d	--
試験 3 (6～12 歳)	平均 SKAMP-DS	VYVANSE (30、50 又は 70 mg/日) *	0.9 (1.0) ^c	0.7 (0.1) ^d	-0.7 (-0.9, -0.6)
		プラセボ	0.7 (0.9) ^c	1.4 (0.1) ^d	--
試験 4 (13～17 歳)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/日) *	38.3 (6.7)	-18.3 (1.2)	-5.5 (-9.0, -2.0)
		VYVANSE (50 mg/日) *	37.3 (6.3)	-21.1 (1.3)	-8.3 (-11.8, -4.8)
		VYVANSE (70 mg/日) *	37.0 (7.3)	-20.7 (1.3)	-7.9 (-11.4, -4.5)
		プラセボ	38.5 (7.1)	-12.8 (1.2)	--
試験 5 (6～17 歳)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30、50 又は 70 mg/日) *	40.7 (7.3)	-24.3 (1.2)	-18.6 (-21.5, -15.7)
		プラセボ	41.0 (7.1)	-5.7 (1.1)	--
試験 7 (18～55 歳)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/日) *	40.5 (6.2)	-16.2 (1.1)	-8.0 (-11.5, -4.6)
		VYVANSE (50 mg/日) *	40.8 (7.3)	-17.4 (1.0)	-9.2 (-12.6, -5.7)
		VYVANSE (70 mg/日) *	41.0 (6.0)	-18.6 (1.0)	-10.4 (-13.9, -6.9)
		プラセボ	39.4 (6.4)	-8.2 (1.4)	--
試験 8 (18～55 歳)	平均 PERMP	VYVANSE (30、50 又は 70 mg/日) *	260.1 (86.2) ^c	312.9 (8.6) ^d	23.4 (15.6, 31.2)
		プラセボ	261.4 (75.0) ^c	289.5 (8.6) ^d	--

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS Mean：最小二乗平均、CI：信頼区間

^a ベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（本剤投与群－プラセボ投与群）

^b 投与前の SKAMP-DS スコアは収集されなかった。

^c 投与前の SKAMP-DS（試験 3）又は PERMP（試験 8）総スコアの両期間の平均値

^d SKAMP-DS（試験 2 及び 3）又は PERMP（試験 8）の LS Mean は、ベースラインからの変化量ではなく、投与日の全てのセッションの投与後の平均スコアである。

* プラセボより統計学的に有意に優れていた用量

最終評価時点は、評価可能なスコアが得られる無作為割付け後の投与週（すなわち投与 1～4 週）の最終週と定義した。有効性の主要評価項目では全ての本剤投与群がプラセボ投与群より優れていた（表 7 の試験 7）。

2 つめの試験は、ADHD の DSM-IV-TR 基準を満たす 18～55 歳の成人 142 例を対象として職場環境をシミュレーションした本剤の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（試験 8）であった。4 週間の非盲検下での本剤の用量調節期（30 mg/日、50 mg/日、又は 70 mg/日を朝に投与）を設けた。

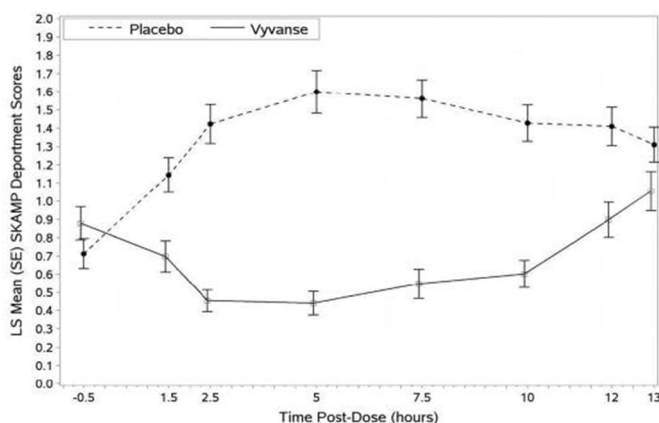
次に患者を、以下の投与順のうち 1 つに無作為に割り付けた：1) 本剤（最適化された用量）の後にプラセボをそれぞれ 1 週間ずつ投与、又は 2) プラセボの後に本剤をそれぞれ 1 週間ずつ投与。各週末に、ADHD における注意力を評価する技能に応じた数学試験である Permanent Product Measure of Performance (PERMP) を用いて有効性を評価した。PERMP 総スコアは、出題した数学問題数と正解問題数を合計した結果である。本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して、投与後の全ての時点で、評価日 1 日間及び各評価時点の PERMP 総スコアの平均値で評価した注意力に、

統計学的に有意な改善がみられた。PERMP による評価は、投与前（-0.5 時間）及び投与後 2、4、8、10、12、14 時間の時点で実施した（表 7 の試験 8、図 6）。

成人：ADHD 患者の維持治療

ADHD と文書にて診断されている、又は ADHD の DSM-IV を満たす 18～55 歳の成人（123 例）を対象として、二重盲検プラセボ対照無作為化治療中止試験（試験 9）を実施した。試験登録時点で、最低 6 ヶ月間の本剤による文書による治療記録を有し、臨床全般印象-重症度（CGI-S）スコアが 3 以下及び ADHD-RS 総スコアが 22 未満と定義した治療反応を示した患者をエントリー可能とした。ADHD-RS 総スコアは、ADHD の症状の評価尺度である。CGI-S は、患者の現在の病状についての医師の印象を 1（全く病気ではない）から 7（非常に重度）の範囲で評価するものである。非盲検投与期間の投与 3 週目の時点で治療反応を維持していた患者（116 例）を適格とし、二重盲検期間で同用量の本剤を継続投与する群（56 例）又はプラセボ投与に切り替える群（60 例）に無作為に割り付けた。6 週間の二重盲検期間中、再燃（治療不成功）について患者を観察した。有効性の評価項目は、二重盲検期間中の治療不成功患者の割合であった。治療不成功は、二重盲検期間への登録時からの ADHD-RS 総スコアの 50%以上の増加（悪化）及び CGI-S の 2 ポイント以上の増加と定義した。二重盲検期間の最終評価時点で、本剤を投与した被験者（9%）ではプラセボを投与した被験者（75%）より治療不成功の割合が有意に低かったことから、本剤を投与した患者では有効性が維持されていることが示された（試験 9、図 7）。

図 4 6～12 歳の児童 ADHD 患者の 1 週間の二重盲検投与後の投与群別及び時点別 SKAMP-DS スコアの LS Mean（試験 3）



SKAMP-DS ではスコアが高いほど症状の重症度が高いことを示す。

図 5 Kaplan-Meier 法により推定した 6～17 歳の小児 ADHD 患者の治療不成功の割合（試験 6）

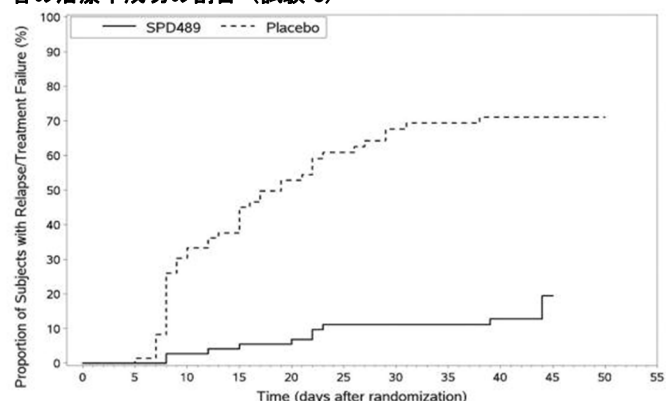
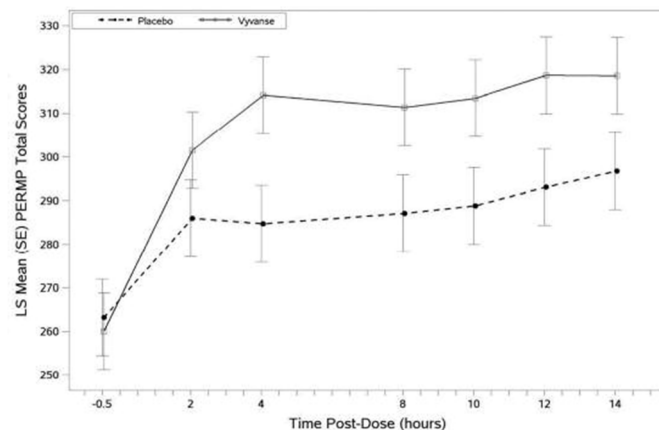
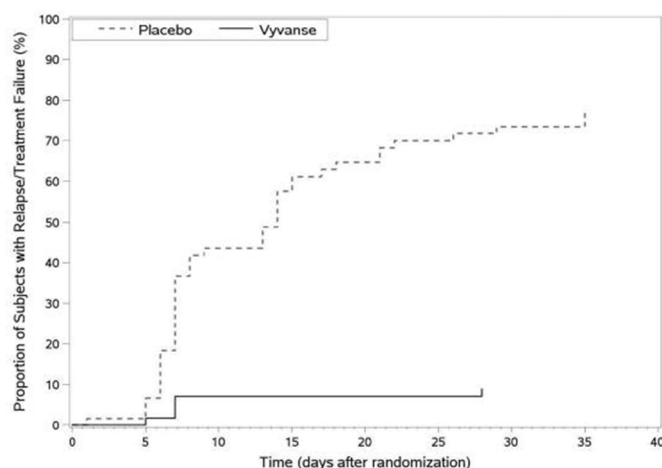


図 6 18～55 歳の成人 ADHD 患者の 1 週間の二重盲検投与後の投与群別及び時点別 PERMP 総スコアの LS Mean (SE)（試験 8）



PERMP ではスコアが高いほど症状の重症度が低いことを示す。

図 7 Kaplan-Meier 法により推定した成人 ADHD 患者の再発の割合（試験 9）



14.2 むちゃ食い障害（BED）

第 II 相試験で、少なくとも中等度から高度の BED を有する成人を対象として、1 週あたりの過食日数の減少における本剤 30、50 及び 70 mg/日の有効性を、プラセボとの比較により検討した。この無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照、強制漸増試験（試験 10）は、11 週間の二重盲検投与期間（3 週間の強制漸増投与後、8 週間の用量維持）で構成された。本剤 30 mg/日では、主要評価項目においてプラセボとの統計学的に有意な差はみられなかった。本剤 50 及び 70 mg/日は、主要評価項目においてプラセボより統計学的に優れていた。

中等度から高度の BED を有する 18～55 歳の成人（試験 11：374 例、試験 12：350 例）を対象とした 12 週間の多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照用量最適化試験 2 試験（試験 11 及び試験 12）において、BED の治療における本剤の有効性が示された。BED の診断は、BED の DSM-IV 基準により確認した。BED の重症度は、ベースライン来院前の 2 週間に 1 週あたりの過食日が 3 日以上、及びベースライン来院時の臨床全般印象-重症度（CGI-S）スコアが 4 以上であることにより判断した。いずれの試験でも、過食日は、被験者の過食日誌で判断した 1 回以上の過食エピソードのある日と定義した。

12 週間の両試験はいずれも、4 週間の用量調節期間と 8 週間の用量維持期間で構成された。用量最適化期間中、本剤投与に割り付けた被験者に、30 mg/日の用量で投与を開始し、1 週間の投与後、50 mg/日まで用量を漸増した。忍容性及び臨床的必要性に応じてさらに用量を 70 mg/日まで増量した。用量最適化期間後、用量維持期間に、被験者に最適化された用量を継続投与した。

両試験の有効性の主要評価項目は、投与 12 週時点の 1 週あたりの過食日数のベースラインからの変化量とした。ベースラインは、ベースライン来院前の 14 日間の 1 週あたりの過食日数の週間平均値とした。両試験では、本剤を投与した被験者で投与 12 週時点の 1 週あたりの平均過食日数がベースラインから有意に大きく減少した。また、本剤を投与した被験者ではプラセボを投与した被験者と比較して、主要な副次評価項目に大きな改善が示され、CGI-I 評価尺度による評価で改善がみられた被験者の割合が高く、4 週間の過食中止がみられた被験者の割合が高く、Yale-Brown

Obsessive Compulsive Scale Modified for Binge Eating (Y-BOCS-BE) 総スコアが大きく減少した。

表 8 BED における有効性の主要評価項目の結果の要約

試験番号	投与群	有効性の主要評価項目：投与 12 週時点の 1 週あたりの過食日数		
		ベースラインの平均スコア (SD)	ベースラインからの変化量の LS Mean (SE)	プラセボとの差 ^a (95%CI)
試験 11	VYVANSE (50 又は 70 mg/日) *	4.79 (1.27)	-3.87 (0.12)	-1.35 (-1.70, -1.01)
	プラセボ	4.60 (1.21)	-2.51 (0.13)	--
試験 12	VYVANSE (50 又は 70 mg/日) *	4.66 (1.27)	-3.92 (0.14)	-1.66 (-2.04, -1.28)
	プラセボ	4.82 (1.42)	-2.26 (0.14)	--

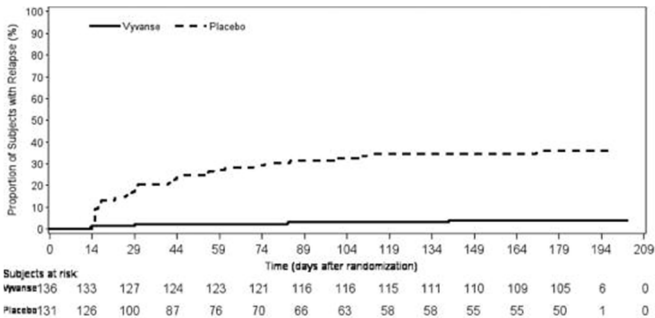
SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS Mean：最小二乗平均、CI：信頼区間

^a ベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（本剤－プラセボ）

*プラセボより統計学的に有意に優れていた用量

中等度から高度の BED を有する 18～55 歳の成人（267 例）を対象として、本剤とプラセボの投与後の再燃までの時間に基づいて有効性の維持を検討する二重盲検プラセボ対照無作為化治療中止試験（試験 13）を実施した。この長期試験では、先行する 12 週間の非盲検投与期間に本剤に反応を示した患者を、本剤の継続投与又はプラセボ投与に無作為に割り付け、26 週間までの再燃を観察した。非盲検期間における反応は、12 週間の非盲検期間終了時の最終来院前の連続した 4 週間の 1 週あたりの過食日数が 1 日以下、及び同じ来院日の CGI-S スコアが 2 以下であることと定義した。二重盲検期間中の再燃は、来院前の連続した 2 週間（14 日間）の 1 週あたりの過食日数が 2 日以上、及び無作為化治療中止期間のベースライン時からの CGI-S スコアの増加が 2 ポイント以上であることと定義した。非盲検期間中に最初の反応を示し、その後 26 週間の二重盲検無作為化治療中止期間に本剤を継続投与した患者では、有効性が維持されることが、本剤での再燃までの時間による評価がプラセボより優れていることにより示された。

図 8 Kaplan-Meier 法により推定した成人 BED 患者の再発の割合（試験 13）



年齢（65 歳超の患者はいなかった）、性別、及び人種に基づく集団サブグループの検討では、BED の治療における反応性の差を示す明らかな根拠は認められなかった。

16 供給／保管及び取扱い方法

16.1 供給方法

本剤カプセルの情報：

- 本剤カプセル 10 mg：淡紅色ボディ／淡紅色キャップ（「S489」及び「10 mg」と印字）、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-101-10
- 本剤カプセル 20 mg：淡黄白色ボディ／淡黄白色キャップ（「S489」及び「20 mg」と印字）、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-102-10
- 本剤カプセル 30 mg：白色ボディ／橙色キャップ（「S489」及び「30 mg」と印字）、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-103-10
- 本剤カプセル 40 mg：白色ボディ／青緑色キャップ（「S489」及び「40 mg」と印字）、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-104-10
- 本剤カプセル 50 mg：白色ボディ／青色キャップ（「S489」及び「50 mg」と印字）、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-105-10
- 本剤カプセル 60 mg：水色ボディ／水色キャップ（「S489」及び「60 mg」と印字）、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-106-10

- 本剤カプセル 70 mg：青色ボディ／橙色キャップ（「S489」及び「70 mg」と印字）、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-107-10

本剤チュアブル錠の情報：

- 本剤チュアブル錠 10 mg：白色から淡黄白色の丸い錠剤の片面に「10」、もう片面に「S489」の刻印、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-115-01
- 本剤チュアブル錠 20 mg：白色から淡黄白色の六角形の錠剤の片面に「20」、もう片面に「S489」の刻印、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-116-01
- 本剤チュアブル錠 30 mg：白色から淡黄白色の丸みを帯びた三角形の錠剤の片面に「30 mg」、もう片面に「S489」の刻印、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-117-01
- 本剤チュアブル錠 40 mg：白色から淡黄白色のカプセル型の錠剤の片面に「40 mg」、もう片面に「S489」の刻印、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-118-01
- 本剤チュアブル錠 50 mg：白色から淡黄白色の丸みを帯びた四角形の錠剤の片面に「50 mg」、もう片面に「S489」の刻印、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-119-01
- 本剤チュアブル錠 60 mg：白色から淡黄白色の丸みを帯びた菱形の錠剤の片面に「60 mg」、もう片面に「S489」の刻印、100 カプセル入りボトル、NDC 59417-120-01

16.2 保管及び取扱い方法

米国薬局方（USP）で定められた遮光気密容器に調剤すること。本剤は 20～25°C（68～77°F）の室温で保管すること。許容温度範囲は 15～30°C（59～86°F）とする [USP 管理室温参照]。

廃棄

中枢神経刺激薬の廃棄については薬物廃棄に関する現地の法規制に従うこと。使い残し、未使用、又は使用期限切れの本剤は薬剤回収プログラムにより廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者用添付文書（患者用医薬品ガイド）を読むよう患者に助言すること。

規制物質状況／高い乱用性及び依存性

本剤は規制物質であり、乱用や依存のおそれがあるため、他人に提供しないよう患者に助言すること [薬物乱用及び依存（9.1、9.2、及び 9.3）参照]。本剤は、乱用を避けるため、できれば施錠された、安全な場所に保管するよう患者に助言すること。使い残し、未使用、又は使用期限切れの本剤は薬剤回収プログラムにより廃棄するよう患者に助言すること。

重篤な心血管系リスク

本剤の使用は、突然死、心筋梗塞、脳卒中、及び高血圧などの重篤な心血管系のリスクを伴うことを患者に説明すること。労作時胸痛や原因不明の失神などの症状、又は心疾患を示唆するその他の症状が発現した場合は直ちに医療提供者に連絡するよう患者を指導すること [警告及び使用上の注意（5.2）参照]。

高血圧及び頻脈

本剤は血圧上昇及び脈拍数増加を引き起こすおそれがあり、そのような影響に注意すべきであると患者に指導すること。

精神病のリスク

本剤の推奨用量での服用により、精神病症状や躁病の既往のない患者でも精神病症状又は躁症状を来すおそれがあることを患者に説明すること [警告及び使用上の注意（5.4）参照]。

成長抑制

本剤によって体重減少などの成長速度の低下を来すおそれがあることを患者に説明すること〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕。

機械操作及び運転能力の低下

本剤によって機械操作や運転などの危険を伴う可能性のある活動に従事する能力が損なわれるおそれがあることを患者に説明すること。危険を伴う可能性のある活動に従事する前に、本剤がどのような影響を及ぼすか把握しておくよう患者を指導すること〔副作用（6.1、6.2）参照〕。

手足の指の循環の問題〔レイノー現象を含む末梢血管症〕

本剤による治療を開始した患者には、レイノー現象を含む末梢血管症のリスク、及びそれに伴う以下の徴候及び症状について説明すること：手足の指のしびれ、冷感、疼痛を感じる、及び／又は手足の指が青白色から青色、赤色へと変化することがある。新たに手足の指のしびれ、疼痛、皮膚色の変化、又は温度への感受性がみられた場合は担当医に報告するよう患者を指導すること。**本剤の使用中に手足の指に原因不明の創傷の徴候がみられた場合は直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。**特定の患者には更なる臨床評価（例：リウマチ専門医への照会）が適切となる場合がある〔警告及び使用上の注意（5.6）参照〕。

セロトニン症候群

本剤と SSRI、SNRI、トリプタン、三環系抗うつ薬、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、ブスピロン、セントジョンズワート等のセロトニン作動薬や、セロトニンの代謝を阻害する薬剤（精神疾患の治療薬やリネゾリド等の他の治療薬に含まれる MAOI〔禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.7）、薬物相互作用（7.1）参照〕）を併用することでセロトニン症候

群が発症するリスクについて患者に注意喚起すること。セロトニン症候群の兆候又は症状が現れた場合、医療提供者又は緊急治療室へ連絡することを患者へ助言すること。

併用治療薬

処方薬又は OTC 薬を服用している又は服用する予定がある場合は、薬物相互作用が起きる可能性があるため、医師へ通知するよう患者に助言すること。

妊婦

妊娠中の本剤の使用は胎児に影響を及ぼす可能性があることを患者に説明すること。本剤による治療中に妊娠した場合や妊娠を予定している場合は担当の医療従事者に通知するよう患者に助言すること〔特別な集団への投与（8.1）参照〕。

授乳

女性患者には、本剤の使用中は授乳を控えるよう助言すること〔特別な集団への投与（8.2）参照〕。

製造元：Shire US Inc., 300 Shire Way, Lexington, MA 02421

米国製

詳細情報の問合せ先：1-800-828-2088

VYVANSE®は Shire LLC の登録商標である。

©2017 Shire US Inc.

US Pat No. 7,105,486、7,223,735、7,655,630、7,659,253、7,659,254、7,662,787、7,662,788、7,671,030、7,671,031、7,674,774、7,678,770、7,678,771、7,687,466、7,687,467、7,713,936、7,718,619、及び 7,723,305

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Elvanse 20 mg capsules, hard.
Elvanse 30 mg capsules, hard.
Elvanse 40 mg capsules, hard.
Elvanse 50 mg capsules, hard.
Elvanse 60 mg capsules, hard.
Elvanse 70 mg capsules, hard.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

20 mg Capsules: Each capsule contains 20 mg lisdexamfetamine dimesylate, equivalent to 5.9 mg of dexamfetamine.

30 mg Capsules: Each capsule contains 30 mg lisdexamfetamine dimesylate, equivalent to 8.9 mg of dexamfetamine.

40 mg Capsules: Each capsule contains 40 mg lisdexamfetamine dimesylate, equivalent to 11.9 mg of dexamfetamine.

50 mg Capsules: Each capsule contains 50 mg lisdexamfetamine dimesylate, equivalent to 14.8 mg of dexamfetamine.

60 mg Capsules: Each capsule contains 60 mg lisdexamfetamine dimesylate, equivalent to 17.8 mg of dexamfetamine.

70 mg Capsules: Each capsule contains 70 mg lisdexamfetamine dimesylate, equivalent to 20.8 mg of dexamfetamine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard.

Elvanse 20 mg capsule: ivory opaque body and ivory opaque cap, printed 'S489' and '20 mg' in black ink.

Elvanse 30 mg capsule: white opaque body and pink opaque cap, printed 'S489' and '30 mg' in black ink.

Elvanse 40 mg capsule: white opaque body and blue/green opaque cap, printed 'S489' and '40 mg' in black ink.

Elvanse 50 mg capsule: white opaque body and blue opaque cap, printed 'S489' and '50 mg' in black ink.

Elvanse 60 mg capsule: aqua blue opaque body and aqua blue opaque cap, printed 'S489' and '60 mg' in black ink.

Elvanse 70 mg capsule: blue opaque body and pink opaque cap, printed 'S489' and '70 mg' in black ink.

Each capsule measures approximately 16 mm long and 6 mm wide.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS

Elvanse is indicated as part of a comprehensive treatment programme for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 6 years and over when response to previous methylphenidate treatment is considered clinically inadequate.

Treatment must be under the supervision of a specialist in childhood and/or adolescent behavioural disorders. Diagnosis should be made according to DSM-IV criteria or the guidelines in ICD-10 and should be based on a complete history and evaluation of the patient. Diagnosis cannot be made solely on the presence of one or more symptom.

The specific aetiology of this syndrome is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use of medical and specialised psychological, educational, and social resources. A comprehensive treatment programme typically includes psychological, educational and social measures as well as pharmacotherapy and is aimed at stabilising children with a behavioural syndrome characterised by symptoms which may include chronic history of short attention span, distractibility, emotional lability, impulsivity, moderate to severe hyperactivity, minor neurological signs and abnormal EEG. Learning may or may not be impaired.

Elvanse is not indicated in all children with ADHD and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity and chronicity of the child's symptoms in relation to the child's age and potential for abuse, misuse or diversion.

Appropriate educational placement is essential, and psychosocial intervention is generally necessary. The use of Elvanse should always be used in this way according to the licensed indication.

4.2 POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Treatment must be initiated under the supervision of an appropriate specialist in childhood and/or adolescent behavioural disorders.

Posology

Dosage should be individualised according to the therapeutic needs and response of the patient. Careful dose titration is necessary at the start of treatment with Elvanse.

The starting dose is 30 mg taken once daily in the morning. When in the judgment of the clinician a lower initial dose is appropriate, patients may begin treatment with 20 mg once daily in the morning.

The dose may be increased by 10 or 20 mg increments, at approximately weekly intervals. Elvanse should be administered orally at the lowest effective dosage.

The maximum recommended dose is 70 mg/day; higher doses have not been studied.

Treatment must be stopped if the symptoms do not improve after appropriate dosage adjustment over a 1-month period. If paradoxical aggravation of symptoms or other intolerable adverse events occur, the dosage should be reduced or discontinued.

Method of administration

Elvanse may be taken with or without food.

Elvanse may be swallowed whole, or the capsule opened and the entire contents emptied and mixed with a soft food such as yogurt or in a glass of water or orange juice. If the contents include any compacted powder, a spoon may be used to break apart the powder in the soft food or liquid. The contents should be stirred until completely dispersed. The patient should consume the entire mixture of soft food or liquid immediately; it should not be stored. The active ingredient dissolves completely once dispersed; however, a film containing the inactive ingredients may remain in the glass or container once the mixture is consumed.

The patient should not take anything less than one capsule per day and a single capsule should not be divided.

In the event of a missed dose, Elvanse dosing can resume the next day. Afternoon doses should be avoided because of the potential for insomnia.

Pre-treatment evaluation

Prior to prescribing, it is necessary to conduct a baseline evaluation of a patient's cardiovascular status including blood pressure and heart rate. A comprehensive history should document concomitant medications, past and present co-morbid medical and psychiatric disorders or symptoms, family history of sudden cardiac/unexplained death, and accurate recording of pre-treatment height and weight on a growth chart (see section 4.3 and section 4.4).

Consistent with other stimulants, the potential for abuse, misuse or diversion of Elvanse should be considered prior to prescribing (see section 4.4).

Ongoing monitoring

Growth, psychiatric, and cardiovascular status should be continually monitored (see also section 4.4).

- Blood pressure and pulse should be recorded on a centile chart at each adjustment of dose and at least every six months.
- Height, weight, and appetite should be recorded at least six-monthly with maintenance of a growth chart.
- Development of *de novo* or worsening of pre-existing psychiatric disorders should be monitored at every adjustment of dose and then at least every six months and at every visit.

Patients should be monitored for the risk of diversion, misuse, and abuse of Elvanse.

Long-term use

Pharmacological treatment of ADHD may be needed for extended periods. The physician who elects to use Elvanse for extended periods (over 12 months) should re-evaluate the usefulness of Elvanse at least yearly, and consider trial periods off medication to assess the patient's functioning without pharmacotherapy, preferably during times of school holidays.

Adults

In adolescents whose symptoms persist into adulthood and who have shown clear benefit from treatment, it may be appropriate to continue treatment into adulthood (see sections 4.4 and 5.1).

Children Under 6 years

Elvanse should not be used in children under the age of 6 years. Safety and efficacy in this age group has not been established.

Elderly

Dexamfetamine clearance is reduced in the elderly so dose adjustment may be required (see section 5.2).

Patients with renal impairment

Due to reduced clearance in patients with severe renal insufficiency (GFR 15 to <30 mL/min/1.73 m² or CrCl <30 mL/min) the maximum dose should not exceed 50 mg/day. Further dosage reduction should be considered in patients undergoing dialysis. Lisdexamfetamine and dexamfetamine are not dialysable.

Patients with hepatic impairment

No studies have been conducted in patients with hepatic impairment.

4.3 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to sympathomimetic amines or any of the excipients listed in section 6.1.
Concomitant use of monoamine oxidase inhibitors (MAOI) or within 14 days after MAOI treatment (hypertensive crisis may result; see section 4.5).
Hyperthyroidism or thyrotoxicosis.
Agitated states.
Symptomatic cardiovascular disease.
Advanced arteriosclerosis.
Moderate to severe hypertension.
Glaucoma.

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Abuse and dependence

Stimulants including Elvanse have a potential for abuse, misuse, dependence, or diversion for non-therapeutic uses that physicians should consider when prescribing this product. Stimulants should be prescribed cautiously to patients with a history of substance abuse or dependence.

Tolerance, extreme psychological dependence, and severe social disability have occurred with the abuse of stimulants. There are reports of patients who have increased the dosage of amphetamine to levels many times higher than recommended; abrupt cessation following prolonged high dosage administration results in extreme fatigue and mental depression. Changes are also noted on the sleep EEG. Manifestations of chronic intoxication with amphetamines may include severe dermatoses, marked insomnia, irritability, hyperactivity, and personality changes. The most severe manifestation of chronic intoxication is psychosis, often clinically indistinguishable from schizophrenia.

Cardiovascular adverse events

Sudden death in patients with pre-existing structural cardiac abnormalities or other serious heart problems

Children and adolescents: Sudden death has been reported in children and adolescents taking CNS stimulants, including those with structural cardiac abnormalities or other serious heart problems. Although some serious heart problems alone carry an increased risk of sudden death, stimulant products generally should not be used in children or adolescents with known serious structural cardiac abnormalities, cardiomyopathy, serious heart rhythm abnormalities, or other serious cardiac problems that may place them at increased vulnerability to the sympathomimetic effects of a stimulant drug.

Adults: Sudden deaths, stroke, and myocardial infarction have been reported in adults taking stimulant drugs at usual doses for ADHD. Although the role of stimulants in these adult cases is also unknown, adults have a greater likelihood than children of having serious structural cardiac abnormalities, cardiomyopathy, serious heart rhythm abnormalities, coronary artery disease, or other serious cardiac problems. Adults with such abnormalities should also generally not be treated with stimulant drugs.

Hypertension and other cardiovascular conditions

Stimulant medications cause a modest increase in average blood pressure (about 2-4 mmHg) and

average heart rate (about 3-6 bpm), and individuals may have larger increases. While the mean changes alone would not be expected to have short-term consequences, all patients should be monitored for larger changes in heart rate and blood pressure. Caution is indicated in treating patients whose underlying medical conditions might be compromised by increases in blood pressure or heart rate, e.g., those with pre-existing hypertension, heart failure, recent myocardial infarction, or ventricular arrhythmia.

The use of Elvanse is contraindicated in patients with symptomatic cardiovascular disease and also in those patients with moderate to severe hypertension (see section 4.3).

Cardiomyopathy

Cardiomyopathy has been reported with chronic amphetamine use. It has also been reported with Elvanse.

Assessing cardiovascular status in patients being treated with stimulant medications

All patients who are being considered for treatment with stimulant medications should have a careful history (including assessment for a family history of sudden death or ventricular arrhythmia) and physical exam to assess for the presence of cardiac disease, and should receive further cardiac evaluation if findings suggest such disease (e.g., electrocardiogram or echocardiogram). Patients who develop symptoms such as exertional chest pain, unexplained syncope, or other symptoms suggestive of cardiac disease during stimulant treatment should undergo a prompt cardiac evaluation.

Psychiatric adverse events

Pre-existing psychosis

Administration of stimulants may exacerbate symptoms of behaviour disturbance and thought disorder in patients with pre-existing psychotic disorders.

Bipolar illness

Particular care should be taken in using stimulants to treat ADHD patients with comorbid bipolar disorder because of concern for possible induction of mixed/manic episode in such patients. Prior to initiating treatment with a stimulant, patients with comorbid depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression.

Emergence of new psychotic or manic symptoms

Treatment emergent psychotic or manic symptoms, e.g., hallucinations, delusional thinking, or mania in children and adolescents without prior history of psychotic illness or mania can be caused by stimulants at usual doses. If such symptoms occur, consideration should be given to a possible causal role of the stimulant, and discontinuation of treatment may be appropriate.

Aggression

Aggressive behaviour or hostility is often observed in children and adolescents with ADHD, and has been reported in clinical trials and the postmarketing experience of some medications indicated for the treatment of ADHD including Elvanse. Stimulants may cause aggressive behaviour or hostility. Patients beginning treatment for ADHD should be monitored for the appearance of or worsening of aggressive behaviour or hostility.

Tics

Stimulants have been reported to exacerbate motor and phonic tics and Tourette's syndrome. Therefore, clinical evaluation for tics and Tourette's syndrome in children and their families should precede use of stimulant medications.

Long-term suppression of growth (height and weight)

Stimulants have been associated with a slowing of weight gain and a reduction in attained height. Growth should be monitored during treatment with stimulants, and patients who are not growing or gaining weight as expected may need to have their treatment interrupted. Height, weight, and appetite should be recorded at least 6-monthly.

In a controlled study of patients aged 6 to 17 years the mean (SD) changes in body weight after seven weeks were -2.35 (2.084) kg for Elvanse, +0.87 (1.102) kg for placebo, and -1.36 (1.552) kg for methylphenidate hydrochloride.

Seizures

There is some clinical evidence that stimulants may lower the convulsive threshold in patients with prior history of seizure, in patients with prior EEG abnormalities in absence of seizures, and very rarely, in patients without a history of seizures and no prior EEG evidence of seizures. In the presence of new onset or worsening seizures, the drug should be discontinued.

Visual disturbance

Difficulties with accommodation and blurring of vision have been reported with stimulant treatment.

Prescribing and dispensing

The least amount of Elvanse feasible should be prescribed or dispensed in order to minimise the risk of possible overdose by the patient.

Use with other sympathomimetic drugs

Elvanse should be used with caution in patients who use other sympathomimetic drugs (see section 4.5).

Use in adults

Safety and efficacy have not been established for the routine continuation of treatment beyond 18 years of age. If treatment withdrawal has not been successful when an adolescent has reached 18 years of age continued treatment into adulthood may be necessary. The need for further treatment of these adults should be reviewed regularly and undertaken annually.

4.5 INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

In vitro enzyme inhibition

In vitro experiments with human microsomes indicate minor inhibition of CYP2D6 by amphetamine and minor inhibition of CYP1A2, 2D6, and 3A4 by one or more metabolites. Although the clinical significance of this interaction is likely to be minimal, consideration should be given when medications metabolised by these pathways are administered.

Agents whose blood levels may be impacted by Elvanse

Extended release guanfacine: In a drug interaction study, administration of an extended release guanfacine in combination with Elvanse induced a 19% increase in guanfacine maximum plasma concentrations, whereas, exposure (area under the curve; AUC) was increased by 7%. These small changes are not expected to be clinically meaningful. In this study, no effect on dexamfetamine exposure was observed following co-administration of extended release guanfacine and Elvanse.

Extended release venlafaxine: In a drug interaction study, administration of 225 mg extended release venlafaxine, a CYP2D6 substrate, in combination with 70 mg Elvanse induced a 9% decrease in the

C_{\max} and 17% decrease in the AUC for the primary active metabolite o-desmethylvenlafaxine and a 10% increase in C_{\max} and 13% increase in AUC for venlafaxine. Dexamfetamine may be a weak inhibitor of CYP2D6. Lisdexamfetamine has no effect on the AUC and C_{\max} of the composite of venlafaxine and o-desmethylvenlafaxine. These small changes are not expected to be clinically meaningful. In this study, no effect on dexamfetamine exposure was observed following co-administration of extended release venlafaxine and Elvanse.

Agents and conditions that alter urinary pH and impact the urinary excretion and half-life of amfetamine

Ascorbic acid and other agents and conditions (thiazide diuretics, diets high in animal protein, diabetes, respiratory acidosis) that acidify urine increase urinary excretion and decrease the half-life of amfetamine. Sodium bicarbonate and other agents and conditions (diets high in fruits and vegetables, urinary tract infections and vomiting) that alkalinise urine decrease urinary excretion and extend the half-life of amfetamine.

Monoamine oxidase inhibitors

Amfetamine should not be administered during or within 14 days following the administration of monoamine oxidase inhibitors (MAOI) because it can increase the release of norepinephrine and other monoamines. This can cause severe headaches and other signs of hypertensive crisis. A variety of toxic neurological effects and malignant hyperpyrexia can occur, sometimes with fatal outcomes (see section 4.3).

Serotonergic drugs

Serotonin syndrome has rarely occurred in association with the use of amphetamines such as Elvanse, when given in conjunction with serotonergic drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). It has also been reported in association with overdose of amphetamines, including Elvanse (see section 4.9).

Agents whose effects may be reduced by amfetamines

Antihypertensives: Amfetamines may decrease the effectiveness of guanethidine or other antihypertensive medications.

Agents whose effects may be potentiated by amfetamines

Amfetamines potentiate the analgesic effect of narcotic analgesics.

Agents that may reduce the effects of amfetamines

Chlorpromazine: Chlorpromazine blocks dopamine and norepinephrine receptors, thus inhibiting the central stimulant effects of amfetamines.

Haloperidol: Haloperidol blocks dopamine receptors, thus inhibiting the central stimulant effects of amfetamines.

Lithium carbonate: The anorectic and stimulatory effects of amfetamines may be inhibited by lithium carbonate.

Use with alcohol

There are limited data on the possible interaction with alcohol.

Drug/laboratory test interactions

Amfetamines can cause a significant elevation in plasma corticosteroid levels. This increase is greatest in the evening. Amfetamine may interfere with urinary steroid determinations.

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

There are no adequate and well controlled studies of Elvanse in pregnant women. Dexamfetamine, the active metabolite of lisdexamfetamine, crosses the placenta.

Lisdexamfetamine dimesylate had no effect on embryofoetal development or survival when administered orally to pregnant rats and rabbits (see section 5.3). Administration of lisdexamfetamine dimesylate to juvenile rats was associated with reductions in growth measurements at clinically relevant exposures.

The physician should discuss Elvanse treatment with female patients who have started menstruation. Elvanse should only be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

Amfetamines are excreted in human milk. Elvanse should not be used during breast-feeding.

Fertility

Amfetamine has shown no harmful effects on fertility in a rat study (see section 5.3). The effect of Elvanse on human fertility has not been investigated.

4.7 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Elvanse can cause dizziness, drowsiness and visual disturbances including difficulties with accommodation, diplopia and blurred vision. These could have a moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be warned of these possible effects and advised that if affected, they should avoid potentially hazardous activities such as driving or operating machinery.

This medicine can impair cognitive function and can affect a patient's ability to drive safely. This class of medicine is in the list of drugs included in regulations under 5a of the Road Traffic Act 1988. When prescribing this medicine, patients should be told:

- The medicine is likely to affect your ability to drive.
- Do not drive until you know how the medicine affects you.
- It is an offence to drive while under the influence of this medicine.
- However, you would not be committing an offence (called 'statutory defence') if:
 - The medicine has been prescribed to treat a medical problem and
 - You have taken it according to the instructions given by the prescriber and in the information provided with the medicine and
 - It was not affecting your ability to drive safely.

4.8 UNDESIRABLE EFFECTS

Summary of the safety profile

Adverse reactions observed with Elvanse treatment mainly reflect side effects commonly associated with stimulant use. Very common adverse reactions include decreased appetite, insomnia, dry mouth, headache, upper abdominal pain, and weight decreased.

Tabulated summary of adverse reactions

The following table presents all adverse reactions based on clinical trials and spontaneous reporting.

The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter:

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Frequency not known (cannot be estimated from the available data).

An asterisk (*) indicates that additional information on the respective adverse reaction is provided below the table.

System/Organ Class	Adverse Reaction	Children (6 to 12 years)	Adolescents (13 to 17 years)	Adults
Immune System Disorders	Anaphylactic reaction	Frequency not known	Frequency not known	Frequency not known
	Hypersensitivity	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Metabolism and Nutrition Disorders	Decreased appetite	Very common	Very common	Very common
Psychiatric Disorders	*Insomnia	Very common	Very common	Very common
	Agitation	Uncommon	Uncommon	Common
	Anxiety	Uncommon	Common	Common
	Logorrhea	Uncommon	Uncommon	Uncommon
	Libido decreased	Not applicable	Not reported	Common
	Depression	Uncommon	Common	Uncommon
	Tic	Common	Uncommon	Uncommon
	Affect lability	Common	Uncommon	Common
	Dysphoria	Uncommon	Uncommon	Uncommon
	Euphoria	Frequency not known	Uncommon	Uncommon
	Psychomotor hyperactivity	Uncommon	Uncommon	Common
	Bruxism	Uncommon	Uncommon	Common
	Dermatillomania	Uncommon	Uncommon	Uncommon
	Psychotic episodes	Frequency not known	Frequency not known	Frequency not known
	Mania	Uncommon	Uncommon	Uncommon
	Hallucination	Uncommon	Uncommon	Frequency not known
	Aggression	Common	Uncommon	Frequency not known
Nervous System Disorders	Headache	Very common	Very common	Very common
	Dizziness	Common	Common	Common
	Restlessness	Uncommon	Common	Common
	Tremor	Uncommon	Common	Common
	Somnolence	Common	Common	Uncommon
	Seizure	Frequency not known	Frequency not known	Frequency not known
	Dyskinesia	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Eye Disorders	Dysgeusia	Uncommon	Uncommon	Uncommon
	Vision blurred	Uncommon	Frequency not known	Uncommon
Cardiac Disorders	Mydriasis	Uncommon	Uncommon	Frequency not known
	Tachycardia	Common	Common	Common
	Palpitation	Uncommon	Common	Common
Vascular disorders	Cardiomyopathy	Frequency not known	Uncommon	Frequency not known
	Raynaud's phenomenon	Uncommon	Frequency not known	Frequency not known
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Dyspnoea	Uncommon	Common	Common
Gastrointestinal Disorders				
	Dry mouth	Common	Common	Very common
	Diarrhoea	Common	Common	Common
	Constipation	Common	Uncommon	Common
	Upper abdominal pain	Very common	Common	Common
Hepatobiliary Disorders	Nausea	Common	Common	Common
	Vomiting	Common	Common	Uncommon
	*Eosinophilic Hepatitis	Frequency not known	Frequency not known	Frequency not known
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
	Hyperhidrosis	Uncommon	Uncommon	Common
	Urticaria	Uncommon	Uncommon	Uncommon
	Rash	Common	Uncommon	Uncommon

	*Angioedema	Frequency not known	Frequency not known	Frequency not known
	*Stevens-Johnson Syndrome	Frequency not known	Frequency not known	Frequency not known
Reproductive System and Breast Disorders	Erectile dysfunction	Not applicable	Uncommon	Common
General Disorders and Administration Site Conditions	Irritability	Common	Common	Common
	Fatigue	Common	Common	Common
	Feeling jittery	Uncommon	Common	Common
	Pyrexia	Common	Common	Uncommon
Investigations	Blood pressure increased	Uncommon	Uncommon	Common
	*Weight decreased	Very Common	Very Common	Common

Description of selected adverse reactions

Insomnia

Includes insomnia, initial insomnia, middle insomnia, and terminal insomnia.

Weight decreased

In a 4-week controlled trial of Elvanse in children aged 6 to 12 years, mean weight loss from baseline to endpoint was 0.4, 0.9, and 1.1 kg, for patients assigned to receive 30 mg, 50 mg, and 70 mg of Elvanse respectively, compared to a 0.5 kg weight gain for patients receiving placebo. Higher doses were associated with greater weight loss with 4 weeks of treatment. Careful follow-up for weight in children aged 6 to 12 years who received Elvanse over 12 months suggests that continuous treatment (i.e., treatment for 7 days per week throughout the year) slows growth rate measured by body weight as demonstrated by an age- and sex-normalised mean change from baseline in percentile of -13.4 over 1 year. The average percentiles at baseline (n=271) and 12 months (n=146) were 60.9 and 47.2, respectively.

In a 4-week controlled trial of Elvanse in adolescents aged 13 to 17 years, mean weight loss from baseline to endpoint was 1.2, 1.9, and 2.3 kg for patients assigned to receive 30 mg, 50 mg, and 70 mg of Elvanse respectively, compared to a 0.9 kg weight gain for patients receiving placebo. Careful follow-up for weight in adolescents aged 13 to 17 years who received Elvanse over 12 months suggests that continuous treatment (i.e., treatment for 7 days per week throughout the year) slows growth rate measured by body weight as demonstrated by an age- and sex-normalised mean change from baseline in percentile of -6.5 over 1 year. The average percentiles at baseline (n=265) and 12 months (n=156) were 66.0 and 61.5, respectively.

In children and adolescents (aged 6-17) who received Elvanse over two years, careful monitoring of weight suggested that consistent medication (ie, treatment for 7 days per week throughout the two years) resulted in a slowing of growth as measured by body weight. In children and adolescents, the average weight percentiles and standard deviations (SD) at baseline (n=314) and 24 months (week 104, n=189), were 65.4 (SD 27.11) and 48.2 (SD 29.94), respectively. The age- and sex-normalized mean change from baseline in percentile over 2 years was -16.9 (SD17.33).

Eosinophilic hepatitis

No cases were reported in the clinical studies.

Angioedema

No cases were reported in the clinical studies.

Stevens-Johnson syndrome

No cases were reported in the clinical studies.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme (Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store).

4.9 OVERDOSE

The prolonged release of dexamfetamine after administration of Elvanse should be considered when treating patients with overdose.

Manifestations of acute overdosage with amfetamines include restlessness, tremor, hyperreflexia, rapid respiration, confusion, assaultiveness, hallucinations, panic states, hyperpyrexia, and rhabdomyolysis. Fatigue and depression usually follow the central nervous system stimulation. Cardiovascular effects include arrhythmias, hypertension or hypotension, and circulatory collapse. Gastrointestinal symptoms include nausea, vomiting, diarrhoea, and abdominal cramps. Fatal poisoning is usually preceded by convulsions and coma.

Management of acute amfetamine intoxication is largely symptomatic and includes gastric lavage, administration of activated charcoal, administration of a cathartic, and sedation. Acidification of the urine increases amfetamine excretion but is believed to increase risk of acute renal failure if myoglobinuria is present. If acute severe hypertension complicates amfetamine overdosage, administration of intravenous phentolamine has been suggested. However, a gradual drop in blood pressure will usually result when sufficient sedation has been achieved.

Lisdexamfetamine and dexamfetamine are not dialysable.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Centrally Acting Sympathomimetics, ATC code: N06 BA12.

Mechanism of action

Elvanse is a pharmacologically inactive prodrug. After oral administration, lisdexamfetamine is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and hydrolysed primarily by red blood cells to dexamfetamine, which is responsible for the drug's activity.

Amfetamines are non-catecholamine sympathomimetic amines with CNS stimulant activity. The mode of therapeutic action of amfetamine in ADHD is not fully established, however it is thought to be due to its ability to block the reuptake of norepinephrine and dopamine into the presynaptic neuron and increase the release of these monoamines into the extraneuronal space. The prodrug, lisdexamfetamine, does not bind to the sites responsible for the reuptake of norepinephrine and dopamine *in vitro*.

Clinical efficacy and safety

The effects of Elvanse in the treatment of ADHD has been demonstrated in three controlled trials in children aged 6 to 12 years, three controlled studies in adolescents aged 13 to 17 years, three controlled studies in children and adolescents (6 to 17 years), and four controlled trials in adults who met the DSM-IV-TR criteria for ADHD.

In clinical studies conducted in children and adults, the effects of Elvanse were ongoing at 13 hours after dosing in children and at 14 hours in adults when the product was taken once daily in the morning.

Paediatric population

Three hundred and thirty-six patients aged 6-17 years were evaluated in the pivotal Phase 3 European Study SPD489-325. In this seven-week randomised double-blind, dose-optimised, placebo- and active-controlled study, Elvanse showed significantly greater efficacy than placebo.

The ADHD Rating Scale is a measure of the core symptoms of ADHD. The placebo-adjusted mean reduction from baseline in patients treated with Elvanse on the ADHD-RS-IV Total Score was 18.6 ($p < 0.001$). At every on-treatment visit and at Endpoint the percentages of subjects who met pre-defined response criteria (a $\geq 30\%$ reduction from Baseline in ADHD-RS-IV Total Score and a CGI-I value of 1 or 2) was significantly higher ($p < 0.001$) for Elvanse when compared to placebo. The endpoint of this study is defined in Table 1. The results were also significantly higher for Elvanse when compared to placebo when the individual components of the response criteria were evaluated. In addition, mean scores for ADHD symptoms following treatment discontinuation did not exceed baseline scores prior to treatment, indicating there was no rebound effect.

In addition to a reduction in symptoms, clinical studies have demonstrated that Elvanse significantly improves functional outcomes. Specifically, in Study SPD489-325, 75.0% of subjects on Elvanse showed Improvement (defined as “very much improved” or “much improved”) on the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) rating scale compared to 14.2% on placebo ($p < 0.001$).

Elvanse showed significant improvement in child achievement in academic performance, as measured by the Health Related Quality of life instrument, Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF) Achievement Domain. Elvanse demonstrated a significant improvement from baseline compared to placebo (Elvanse: 9.4 versus Placebo -1.1) with a mean difference between the two treatment groups of 10.5 ($p < 0.001$).

Table 1: Outcome Results for Study SPD489-325 at Endpoint¹ (Full Analysis Set)

	Lisdexamfetamine dimesylate	Placebo	Methylphenidate hydrochloride
Change in ADHD-RS IV Total Score			
Least Square Mean	-24.3	-5.7	-18.7
Effect size (versus Placebo)	1.804	N/A	1.263
P-value (versus Placebo)	<0.001	N/A	<0.001
ADHD-RS-IV Responders			
Patients Showing a response ²	83.7% (87/104)	22.6% (24/106)	68.2% (73/107)
Difference in response from placebo	61.0	N/A	45.6
P-value (versus Placebo)	<0.001	N/A	<0.001
CGI-I Responders			
Patients Showing Improvement ³	75.0% (78/104)	14.2% (15/106)	58.9 % (63/107)
Difference in improvement from placebo	60.8	N/A	44.7
P-value (versus Placebo)	<0.001	N/A	<0.001
Change in CHIP-CE: PRF Achievement Domain			
Least Square Mean	9.4	-1.1	6.4
Effect size (versus Placebo)	1.280	N/A	0.912
P-value (versus Placebo)	<0.001	N/A	<0.001

¹ Endpoint = the last on-treatment post-Baseline visit of the dose optimisation or dose maintenance Period (Visits 1-7) with a valid value

² Response is defined as percentage reduction from Baseline in the ADHD-RS-IV Total Score of $\geq 30\%$

³ Improvement (“very much improved” or “much improved”)

Similar results for ADHD-RS and CGI-I have been shown in two placebo controlled studies, one in children (n=297) and the other in adolescents (n=314), both conducted in the United States.

A double-blind, randomised, active-controlled, dose-optimisation study was conducted in children and adolescents aged 6 to 17 years (n=267) who met DSM-IV criteria for ADHD. In this nine-week study, patients were randomised (1:1) to a daily morning dose of Elvanse (30, 50 or 70 mg/day), or atomoxetine (dosed as appropriate for the subject’s weight up to 100 mg). During a 4-week Dose Optimisation Period, patients were titrated until an optimal dose, based on treatment emergent adverse

events and clinical judgement, was reached. Patients treated with Elvanse had a shorter time to first response compared to patients treated with atomoxetine (median 13.0 vs 21.0 days, respectively; $p=0.003$), where response was defined as having a CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved) at any of the double-blind treatment visits. Across all of the double blind treatment visits, the proportion of responders in the Elvanse group was consistently higher than the proportion of responders in the atomoxetine group. The difference ranged from 16-24 percentage points. At the study endpoint the least square mean changes from baseline in ADHD-RS-IV Total Score for Elvanse and atomoxetine were -26.1 and -19.7, respectively, with a between-group difference of -6.4.

Two double-blind, parallel-group, active-controlled (OROS-MPH [Concerta]) studies have been conducted in adolescents aged 13-17 years with ADHD. Both studies also included a placebo reference arm. The 8-week dose-optimization study (SPD489-405) had a 5-week dose-optimization period and a 3-week dose-maintenance period. During the dose-optimization period, subjects were titrated once weekly based on TEAEs and clinical response to an optimal dose of 30, 50, or 70 mg/day (for SPD489 subjects) or 18, 36, 54, or 72 mg/day (for OROS-MPH subjects), which was maintained throughout a 3-week dose-maintenance period. The mean doses at endpoint were 57.9 mg and 55.8 mg for SPD489 and OROS-MPH, respectively. In this study, neither SPD489 nor OROS-MPH was found to be statistically superior to the other product at Week 8. The 6-week fixed-dose study (SPD489-406) had a 4-week forced-dose titration period and a 2-week dose-maintenance period. At the highest doses of SPD489 (70 mg) and OROS-MPH (72 mg), SPD489 treatment was found to be superior to OROS-MPH as measured by both the primary efficacy analysis (change from baseline at Week 6 on the ADHD-RS Total score) and the key secondary efficacy analysis (at last study visit on the CGI-I) (see Table 2).

Table 2: Change from Baseline on ADHD-RS-IV Total Score and Endpoint on CGI-I (Full Analysis Set)

SPD489-405	Primary at Week 8 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Baseline Total Score	N	89	179	184
		Mean (SE)	38.2 (0.73)	36.6 (0.48)	37.8 (0.45)
	Change from baseline at Week 8	N	67	139	152
		LS Mean (SE) [a]	-13.4 (1.19)	-25.6 (0.82)	-23.5 (0.80)
	Lisdexamfetamine vs OROS-MPH difference	LS Mean (SE) [a]	NA	-2.1 (1.15)	NA
		(95% CI) [a]		-4.3, 0.2	
		Effect size [b]		0.2	
		p-value		0.0717	
	Active vs Placebo difference	LS Mean (SE) [a]	NA	-12.2 (1.45)	-10.1 (1.43)
		(95% CI) [a]		-15.1, -9.4	-13.0, -7.3
		Effect size [b]		1.16	0.97
		p-value		<0.0001	<0.0001
	Key Secondary Endpoint CGI-I				
	Subjects analysed (n)		89	178	184
	Improved (%) [c]		31 (34.8)	148 (83.1)	149 (81.0)
	Not improved (%) [d]		58 (65.2)	30 (16.9)	35 (19.0)
	Lisdexamfetamine vs OROS-MPH [e]		NA	0.6165	NA
	Active treatment vs Placebo [e]		NA	<0.0001	<0.0001

SPD489-406	Primary at Week 6 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Baseline Total Score	N Mean (SE)	106 36.1 (0.58)	210 37.3 (0.44)	216 37.0 (0.44)
	Change from baseline at Week 6	N LS Mean (SE) [a]	93 -17.0 (1.03)	175 -25.4 (0.74)	181 -22.1 (0.73)
	Lisdexamfetamine vs OROS-MPH difference	LS Mean (SE) [a] (95% CI) [a] Effect size [b] p-value	NA	-3.4 (1.04) -5.4, -1.3 0.33 0.0013	NA
	Active vs Placebo difference	LS Mean (SE) [a] (95% CI) [a] Effect size [b] p-value	NA	-8.5 (1.27) -11.0, -6.0 0.82 <0.0001	-5.1 (1.27) -7.6, -2.6 0.50 <0.0001
	Key Secondary Endpoint CGI-I				
	Subjects analysed (n)		106	210	216
	Improved (%) [c]		53 (50.0)	171 (81.4)	154 (71.3)
	Not improved (%) [d]		53 (50.0)	39 (18.6)	62 (28.7)
	Lisdexamfetamine vs OROS-MPH [e]		NA	0.0188	NA
	Active treatment vs Placebo [e]		NA	<0.0001	0.0002

[a] From a mixed effects model for repeated measures (MMRM) that includes treatment group, nominal visit, interaction of the treatment group with the visit as factors, baseline ADHD-RS-IV total score as a covariate, and an adjustment for the interaction of the baseline ADHD-RS-IV total score with the visit. The model is based on a REML method of estimation and utilizes an unstructured covariance type.

[b] The effect size is the difference in LS mean divided by the estimated standard deviation from the unstructured covariance matrix.

[c] The 'Improved' category includes responses of 'Very much improved' and 'Much improved'.

[d] The 'Not improved' category includes responses of 'Minimally improved', 'No change', 'Minimally worse', 'Much worse' and 'Very much worse'.

[e] From a CMH test stratified by baseline CGI-S.

Note: N = number of subjects in each treatment group, n = number of subjects analysed.

A 2-year open label safety study conducted in children and adolescents (ages 6-17) with ADHD enrolled 314 patients. Of these, 191 patients completed the study.

In addition, maintenance of effect was demonstrated in a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal study conducted in children and adolescents ages 6 to 17 (n=157) who met the diagnosis of ADHD (DSM-IV criteria). Patients were optimised to open-label Elvanse for an extended period (at least 26 weeks) prior to entry into the 6-week randomised withdrawal period. Eligible patients were randomised to continue receiving their optimised dose of Elvanse or to switch to placebo. Patients were observed for relapse (treatment failure) during the 6-week double-blind phase. Treatment failure was defined as a $\geq 50\%$ increase (worsening) in the ADHD-RS Total Score and a ≥ 2 -point increase in the CGI-S score compared to scores at entry into the double-blind randomised withdrawal phase. Treatment failure was significantly lower ($p < 0.001$) for the Elvanse subjects (15.8%) compared to placebo (67.5%). For the majority of subjects (70.3%) who were treatment failures regardless of treatment, ADHD symptoms worsened at or before the week 2 visit following randomisation.

Adult population

The effectiveness of Elvanse in the treatment of ADHD was established in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study conducted in 420 adult patients aged 18 to

55 years who met DSM-IV criteria for ADHD. Significant improvements in ADHD symptoms, based upon investigator ratings on the ADHD-RS with adult prompts total score, were observed for all Elvanse doses compared to placebo. Treatment with Elvanse significantly reduced the degree of functional impairment as measured by improvement on the CGI-I rating scale compared to placebo.

In addition, maintenance of effect was demonstrated in a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal design study that enrolled adults (n=123) who met DSM-IV criteria for ADHD and who, at study entry, had been treated with Elvanse for a minimum of 6 months. A significantly lower proportion of patients treated with Elvanse met relapse criteria (8.9%) compared to patients receiving placebo (75.0%) in the double-blind randomised withdrawal phase. Relapse was defined as a $\geq 50\%$ increase from randomisation in ADHD-RS-IV Total Score and a ≥ 2 point increase in CGI-S score relative to the CGI-S score at randomisation.

Abuse liability studies

In a human abuse liability study, when equivalent oral doses of 100 mg lisdexamfetamine dimesylate and 40 mg immediate-release dexamfetamine sulphate were administered to individuals with a history of drug abuse, lisdexamfetamine dimesylate 100 mg produced subjective responses on a scale of "Drug Liking Effects" (primary endpoint) that were significantly less than dexamfetamine immediate-release 40 mg. However, oral administration of 150 mg lisdexamfetamine dimesylate produced increases in positive subjective responses on this scale that were comparable to the positive subjective responses produced by 40 mg of oral immediate-release dexamfetamine and 200 mg of diethylpropion.

Intravenous administration of 50 mg lisdexamfetamine dimesylate to individuals with a history of drug abuse produced positive subjective responses on scales measuring "Drug Liking", "Euphoria", "Amphetamine Effects", and "Benzedrine Effects" that were greater than placebo but less than those produced by an equivalent dose (20 mg) of intravenous dexamfetamine.

5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Absorption

After oral administration, lisdexamfetamine dimesylate is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract of healthy adults and children (6 to 12 years) with ADHD, thought to be mediated by the high capacity PEPT1 transporter.

Food does not affect the observed AUC and C_{\max} of dexamfetamine in healthy adults after single-dose oral administration of Elvanse 70 mg capsules but prolongs T_{\max} by approximately 1 hour (from 3.8 hours at fasted state to 4.7 hours after a high fat meal). After an 8-hour fast, the AUCs for dexamfetamine following oral administration of lisdexamfetamine dimesylate in solution and as intact capsules were equivalent.

Distribution

In 18 children (6 to 12 years) with ADHD, the T_{\max} of dexamfetamine was approximately 3.5 hours following single-dose oral administration of lisdexamfetamine dimesylate either 30 mg, 50 mg, or 70 mg administered after an 8-hour overnight fast. The T_{\max} of lisdexamfetamine dimesylate was approximately 1 hour. Linear pharmacokinetics of dexamfetamine after single-dose oral administration of lisdexamfetamine dimesylate was established over the dose range of 30 mg to 70 mg in children aged 6 to 12 years.

Weight/dose normalised AUC and C_{\max} were 22% and 12% lower, respectively, in adult females than in males on day 7 following a 70 mg/day dose of lisdexamfetamine for 7 days. Weight/dose normalised AUC and C_{\max} values were the same in girls and boys following single doses of 30-70 mg.

There is no accumulation of dexamfetamine at steady state in healthy adults and no accumulation of lisdexamfetamine dimesylate after once-daily dosing for 7 consecutive days.

Biotransformation

Lisdexamfetamine dimesylate is converted to dexamfetamine and l-lysine, which occurs by metabolism in blood primarily due to the hydrolytic activity of red blood cells. Red blood cells have a

high capacity for metabolism of lisdexamphetamine as *in vitro* data demonstrated substantial hydrolysis occurs even at low hematocrit levels. Lisdexamphetamine is not metabolised by cytochrome P450 enzymes.

Amphetamine is oxidised at the 4 position of the benzene ring to form 4-hydroxyamphetamine, or on the side chain α or β carbons to form α -hydroxy-amphetamine or norephedrine, respectively. Norephedrine and 4-hydroxy-amphetamine are both active and each is subsequently oxidised to form 4-hydroxy-norephedrine. α -hydroxy-amphetamine undergoes deamination to form phenylacetone, which ultimately forms benzoic acid and its glucuronide and the glycine conjugate hippuric acid. Although the enzymes involved in amphetamine metabolism have not been clearly defined, CYP2D6 is known to be involved with formation of 4-hydroxy-amphetamine.

Elimination

Following the oral administration of a 70 mg dose of radiolabelled lisdexamphetamine dimesylate to 6 healthy subjects, approximately 96% of the oral dose radioactivity was recovered in the urine and only 0.3% recovered in the faeces over a period of 120 hours. Of the radioactivity recovered in the urine 42% of the dose was related to amphetamine, 25% to hippuric acid, and 2% intact lisdexamphetamine. Plasma concentrations of unconverted lisdexamphetamine are low and transient, generally becoming non-quantifiable by 8 hours after administration. The plasma elimination half-life of lisdexamphetamine typically averaged less than one hour in studies of lisdexamphetamine dimesylate in volunteers. The half-life of dexamphetamine is 11 hours.

Special populations

The pharmacokinetics of dexamphetamine, is similar in children (aged 6 to 12) and adolescents (aged 13 to 17) ADHD patients, and healthy adult volunteers. Any differences in kinetics seen after oral administration are a result of differences in mg/kg dosing.

Systemic exposure to dexamphetamine is similar for men and women given the same mg/kg dose. Formal pharmacokinetic studies for race have not been conducted. There is no evidence of any impact of ethnicity on the pharmacokinetics of Elvanse.

In a pharmacokinetic study of 40 subjects (8 subjects in each of five renal functional groups: normal, mild impairment, moderate impairment, severe impairment, and end stage renal disease) dexamphetamine clearance was reduced from 0.7 L/hr/kg in normal subjects to 0.4 L/hr/kg in subjects with severe renal impairment (GFR 15 to < 30 mL/min $1.73m^2$ or CrCl <30 mL/min).

In a study of 47 subjects aged 55 years of age or older amphetamine clearance was approximately 0.7 L/hr/kg for subjects 55 to 74 years of age and 0.55 L/hr/kg for subjects ≥ 75 years of age. This is slightly reduced compared to younger adults (approximately 1 L/hr/kg for subjects 18 to 45 years of age).

5.3 PRECLINICAL SAFETY DATA

In repeat dose toxicity studies the major findings were changes in behaviour, such as increased activity typical of stimulant administration, with associated reductions in body weight gain, growth measurements and food intake, considered to be a consequence of an exaggerated pharmacological response.

Lisdexamphetamine dimesylate was not genotoxic when tested *in vitro* in the Ames test and the mouse lymphoma assay or *in vivo* in the mouse bone marrow micronucleus test. Carcinogenicity studies of lisdexamphetamine dimesylate have not been performed. No evidence of carcinogenicity was found in studies in which *d*-, *l*-amphetamine (enantiomer ratio of 1:1) was administered to mice and rats in the diet for 2 years at doses of up to 30 mg/kg/day in male mice, 19 mg/kg/day in female mice, and 5 mg/kg/day in male and female rats.

Lisdexamphetamine dimesylate had no effect on embryofoetal development or survival when administered orally to pregnant rats at doses up to 40 mg/kg/day, and rabbits at doses up to 120 mg/kg/day.

No adverse effects on nervous system development or reproductive function were observed following repeat dose administration of lisdexamphetamine dimesylate to juvenile rats and dogs.

Amphetamine (*d- to l-*enantiomer ratio of 3:1) did not adversely affect fertility or early embryonic development in the rat at doses of up to 20 mg/kg/day.

A number of studies in rodents indicate that prenatal or early postnatal exposure to amphetamine (*d-* or *d,l-*) at doses similar to those used clinically can result in long-term neurochemical and behavioural alterations. Reported behavioural effects include learning and memory deficits, altered locomotor activity, and changes in sexual function. Similar studies have not been conducted for Elvanse.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 LIST OF EXCIPIENTS

Microcrystalline cellulose.
Croscarmellose sodium.
Magnesium stearate.

Capsule shells

Gelatin.
Black ink (shellac and black iron oxide E172).

Capsule shell colourants:

20 mg: titanium dioxide (E171) and yellow iron oxide (E172).
30 mg: titanium dioxide (E171) and erythrosine (E127).
40 mg: titanium dioxide (E171), brilliant blue FCF (E133), black iron oxide (E172) and yellow iron oxide (E172).
50 mg: titanium dioxide (E171) and brilliant blue FCF (E133).
60 mg: titanium dioxide (E171) and brilliant blue FCF (E133).
70 mg: titanium dioxide (E171), brilliant blue FCF (E133) and erythrosine (E127).

6.2 INCOMPATIBILITIES

Not applicable.

6.3 SHELF LIFE

3 years.

6.4 SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE

Do not store above 25°C.

6.5 NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER

High density polyethylene bottle and a polypropylene child resistant cap with a foil inner seal.

Pack sizes: 28 or 30.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
1 Kingdom Street
London
W2 6BD
UNITED KINGDOM

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30mg: PL 08081/0050
50mg: PL 08081/0051
70mg: PL 08081/0052

20mg: PL 08081/0062
40mg: PL 08081/0063
60mg: PL 08081/0064

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

01/02/2013

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

10/2017

製品概要

▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象である。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を迅速に確認することが可能となる。医療従事者には副作用が疑われる全ての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については、4.8項を参照のこと。

1 医薬品名

Elvanse 20 mg 硬カプセル
Elvanse 30 mg 硬カプセル
Elvanse 40 mg 硬カプセル
Elvanse 50 mg 硬カプセル
Elvanse 60 mg 硬カプセル
Elvanse 70 mg 硬カプセル

2 成分及び含量

20 mg カプセル：1 カプセルあたりリスデキサンフェタミンメシル酸塩 20 mg（デキサンフェタミン 5.9 mg に相当）を含有する。

30 mg カプセル：1 カプセルあたりリスデキサンフェタミンメシル酸塩 30 mg（デキサンフェタミン 8.9 mg に相当）を含有する。

40 mg カプセル：1 カプセルあたりリスデキサンフェタミンメシル酸塩 40 mg（デキサンフェタミン 11.9 mg に相当）を含有する。

50 mg カプセル：1 カプセルあたりリスデキサンフェタミンメシル酸塩 50 mg（デキサンフェタミン 14.8 mg に相当）を含有する。

60 mg カプセル：1 カプセルあたりリスデキサンフェタミンメシル酸塩 60 mg（デキサンフェタミン 17.8 mg に相当）を含有する。

70 mg カプセル：1 カプセルあたりリスデキサンフェタミンメシル酸塩 70 mg（デキサンフェタミン 20.8 mg に相当）を含有する。

添加剤の一覧は、6.1 項を参照のこと。

3 剤形

硬カプセル

Elvanse 20 mg カプセル：不透明な淡黄白色ボティ及び不透明な淡黄白色キャップ、「S489」及び「20 mg」と黒色で印字。

Elvanse 30 mg カプセル：不透明な白色ボティ及び不透明な淡紅色キャップ、「S489」及び「30 mg」と黒色で印字。

Elvanse 40 mg カプセル：不透明な白色ボティ及び不透明な青緑色キャップ、「S489」及び「40 mg」と黒色で印字。

Elvanse 50 mg カプセル：不透明な白色ボティ及び不透明な青色キャップ、「S489」及び「50 mg」と黒色で印字。

Elvanse 60 mg カプセル：不透明な水色ボティ及び不透明な水色キャップ、「S489」及び「60 mg」と黒色で印字。

Elvanse 70 mg カプセル：不透明な青色ボティ及び不透明な淡紅色キャップ、「S489」及び「70 mg」と黒色で印字。

各カプセルは長さ約 16 mm、幅約 6 mm である。

4 臨床的特徴

4.1 適応症

Elvanseは、前治療薬メチルフェニデートの有効性が不十分であると判断された6歳以上の小児の注意欠陥・多動性障害（ADHD）の包括的治療プログラムの一部としての適応が認められている。

投与は、児童期及び／又は青少年期の行動障害の専門家の監督下で実施しなければならない。診断は、DSM-IV 基準又は ICD-10 のガイドラインに従い、患者の全ての既往及び評価に基づいて行うこと。1 つ以上の症状がみられただけで診断することはできない。

本症候群の具体的な病因は不明であり、単一の診断検査はない。適正な診断には、医学的かつ専門的な心理学的、教育学的、及び社会的リソースの使用を要する。

包括的治療プログラムは通常、薬物治療に加えて、心理学的、教育学的、及び社会的評価を含み、短い注意持続時間、転導性、情動不安定、衝動性、中等度から重度の多動性、軽微な神経学的徴候、及び脳波（EEG）異常の慢性的な既往などの症状を特徴とする行動症候群を有する小児の症状の安定化を目的とする。学習に障害を来す場合とそうでない場合がある。

Elvanseは、全ての小児ADHD患者の治療を適応とするものではなく、本医薬品の使用は、小児の年齢と関連する症状の重症度及び慢性度、及び乱用、誤用、又は流用の可能性の極めて徹底的な評価に基づいて判断しなければならない。

適切な教育的措置が不可欠であり、心理社会的介入が一般に必要である。Elvanseは常に承認済みの適応に従って使用すること。

4.2 用法・用量

投与は、適切な児童期及び／又は青少年期の行動障害の専門家の監督下で開始しなければならない。

用量

用量は、患者の治療上の必要性及び反応に基づいて個別に設定すること。Elvanseによる治療開始時は、慎重な用量漸増が必要である。

開始用量として、30 mg を 1 日 1 回朝に投与する。医師によりこれより低い開始用量が適切であると判断された場合、患者は 20 mg の 1 日 1 回朝投与で治療を開始することができる。

用量は、約 1 週間隔で 10 mg 又は 20 mg ずつ増量することができる。Elvanse は、最小有効量を経口投与すること。

推奨最高用量は 70 mg/日である。これを上回る用量での試験は実施されていない。

適切な用量調節後 1 ヶ月以上たっても症状が改善しない場合は、投与を中止しなければならない。逆に症状の悪化又はその他の許容できない有害事象がみられた場合は、用量を減量するか投与を中止すること。

用法

Elvanse は食事の有無に関係なく服用できる。

Elvanse は、そのまま服用するか、カプセルを開けて内容物を全て取り出し、ヨーグルトなどのソフトフードかグラス 1 杯の水又はオレンジジュースに混ぜて服用することができる。内容物に圧縮された粉末が含まれている場合は、柔らかい食物又は液体中でスプーンを使用してばらばらにしてもよい。内容物が完全に分散するまでかき混ぜること。患者は、柔らかい食物又は液体との混合物をすぐに全て服用し、保管しないこと。有効成分は一度分散すると完全に溶解するが、服用時に不活性成分の膜がグラスや容器に残ることがある。

患者は、1 日 1 カプセルを下回る用量での服用はせず、1 カプセルを分けて服用しないこと。

飲み忘れの場合は、翌日より Elvanse の服用を再開することができる。不眠症のおそれがあるため、午後の服用を避けること。

投与前の評価

処方前に、血圧及び心拍数を含む患者の心血管系の状態のベースライン評価の実施が必要である。包括的な問診により、併用薬、過去又は現在の併存する内科及び精神疾患又は症状、心突然死／原因不明の突然死の家族歴を記録し、投与前の正確な身長及び体重を成長曲線に記録すること（4.3 項及び 4.4 項参照）。

他の中枢神経刺激薬と同様に、Elvanse の乱用、誤用又は流用の可能性を処方前に検討すること（4.4 項参照）。

継続的なモニタリング

成長、精神及び心血管系の状態を継続して観察すること（4.4 項も参照）。

- 各用量調節時点及び少なくとも 6 ヶ月毎に血圧及び脈拍を百分位数グラフに記録すること。
- 身長、体重、及び食欲を少なくとも 6 ヶ月毎に記録し、成長曲線を維持すること。
- 各用量調節時点とその後少なくとも 6 ヶ月毎、及び各来院時に、精神障害の初発又は既存の精神障害の悪化について観察すること。

Elvanse の流用、誤用、及び乱用のリスクについて患者を観察すること。

長期投与

ADHD の薬物治療は長期間を要することがある。Elvanse の長期投与（12 ヶ月以上）を選択した医師は、少なくとも 1 年毎に Elvanse の有用性を再評価し、薬物治療をしない場合の患者の機能を評価するため、できれば学校が休みの期間に試験的に休薬期間を設けることを検討すること。

成人

症状が成人期まで持続し、治療による明確な利益が示されている青少年では、成人期まで治療を継続することが適切な場合がある（4.4 項及び 5.1 項参照）。

6 歳未満の小児

Elvanse は 6 歳未満の小児に使用しないこと。この年齢群における安全性及び有効性は確立されていない。

高齢者

高齢者ではデキサンフェタミンのクリアランスが低いため、用量調節が必要となる場合がある（5.2 項参照）。

腎機能障害を有する患者

高度の腎機能障害を有する患者（GFR 15～<30 mL/min/1.73 m²又はCrCl<30 mL/min）ではクリアランスが低下するため、最高用量は50 mg/日を超えないこと。透析を受けている患者では更なる用量の減量を検討すること。リスデキサンフェタミン及びデキサンフェタミンは透析によって除去されない。

肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていない。

4.3 禁忌

交感神経刺激アミン又は 6.1 項に記載のいずれかの添加剤に対する過敏症。
モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の併用又は MAOI 投与後 14 日以内の本剤投与（高血圧クリーゼを来すおそれがある。4.5 項参照）。
甲状腺機能亢進症又は甲状腺中毒症。
激越状態。
症候性の心血管疾患。
進行した動脈硬化症。
中等度から重度の高血圧。
緑内障。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

乱用及び依存

Elvanse を含む中枢神経刺激薬は、乱用、誤用、依存、又は治療以外の目的での流用のおそれがあるので、医師は Elvanse 処方時にはそのことを考慮しないといけない。中枢神経刺激薬は、物質乱用又は依存歴のある患者には慎重に処方すること。

中枢神経刺激薬の乱用による耐性、極度の精神依存、及び重度の社会的障害が認められている。アンフェタミンの用量を推奨用量の何倍もの高用量まで増量した患者において、長期間の高用量での投与後の突然の投与中止により、極度の疲労とうつ病を来すという報告がある。睡眠時の EEG でも変化が認められる。アンフェタミン類の慢性中毒の症状には、重度の皮膚症、顕著な不眠症、易刺激性、運動亢進、人格変化などがある。慢性中毒の最も重度の症状は精神病であり、統合失調症と臨床的に区別不可能な場合が多い。

心血管系の有害事象

既存の心構造異常又はその他の重篤な心疾患を有する患者の突然死

児童及び青少年：心構造異常又はその他の重篤な心疾患を有する者を含め、中枢神経刺激薬を服用した児童及び青少年において、突然死が報告されている。突然死のリスクが増加するのは重篤な心疾患の一部のみであるが、一般に、中枢神経刺激薬の交感神経刺激作用に対する脆弱性が増大するおそれのある重篤な心構造異常、心筋症、重篤な心調律異常、又はその他の重篤な心疾患を有する児童又は青少年には、中枢神経刺激薬を使用すべきではない。

成人：ADHD に対して通常用量の中枢神経刺激薬を服用した成人において、突然死、脳卒中、及び心筋梗塞が報告されている。これらの成人症例における中枢神経刺激薬の役割も不明であるが、成人は小児よりも、重篤な心構造異常、心筋症、重篤な心調律異常、冠動脈疾患、

又はその他の重篤な心疾患を有する可能性が高い。また、そのような異常を有する成人は、一般に中枢神経刺激薬により治療すべきではない。

高血圧及びその他の心血管系疾患

中枢神経刺激薬の投与は、わずかな平均血圧の上昇（約 2～4 mmHg）及び平均心拍数の増加（約 3～6 bpm）を引き起こすが、個人によってはそれ以上の血圧上昇又は心拍数増加を来すおそれがある。平均変化量のみで短期的な影響が得られるとは考えられないが、全ての患者の心拍数及び血圧のより大きな変化に注意すること。既存の高血圧、心不全、最近の心筋梗塞、又は心室性不整脈を有する患者など、基礎疾患が血圧上昇又は心拍数増加によって危険にさらされるおそれのある患者の治療時には注意が必要である。

症候性の心血管疾患を有する患者、及び中等度から重度の高血圧を有する患者への Elvanse の投与は禁じられている（4.3 項参照）。

心筋症

アンフェタミンの長期投与による心筋症が報告されている。心筋症は Elvanse でも報告されている。

中枢神経刺激薬による治療を受けている患者の心血管系の状態の評価

中枢神経刺激薬による治療を検討している全ての患者には、慎重な病歴確認（突然死又は心室性不整脈の家族歴の評価を含む）及び理学的検査を実施して心疾患の有無を評価し、そのような疾患を示唆する所見（例：心電図又は心エコー）が認められた場合は、更に心臓の評価を実施すること。中枢神経刺激薬投与中に、労作性胸痛、原因不明の失神、又は心疾患を示唆するその他の症状が発現した患者には、迅速に心臓の評価を実施すること。

精神系有害事象

既存の精神病

中枢神経刺激薬の投与により、精神病性障害を有する患者の行動障害及び思考障害の症状が悪化するおそれがある。

双極性障害

双極性障害が併存する ADHD 患者では、混合性／躁病エピソードを誘発するおそれがあることから、そのような患者の治療に中枢神経刺激薬を使用する場合は特に注意すること。中枢神経刺激薬による治療を開始する前に、抑うつ症状が併存する患者に十分なスクリーニングを実施し、双極性障害のリスクがあるかどうか判断すること。そのようなスクリーニングには、自殺、双極性障害、及びうつ病の家族歴などの詳細な精神病歴を含めること。

新たな精神病症状又は躁症状の発現

精神病又は躁病の既往のない児童及び青少年では、通常用量の中枢神経刺激薬により、幻覚、妄想的思考、又は躁病などの、治療下で発現する精神病症状又は躁症状を来すおそれがある。そのような症状がみられた場合は、考えられる中枢神経刺激薬の因果的役割について検討すること。投与の中止が適切な場合がある。

攻撃性

攻撃的行動や敵意は、ADHD を有する児童及び青少年によくみられ、Elvanse を含め、ADHD の治療を適応とする薬剤の一部の臨床試験及び市販後の経験で報告されている。中枢神経刺激薬は、攻撃的行動や敵意を引き起こすおそれがある。ADHD の治療を開始した患者では、攻撃的行動や敵意の発現又は悪化に注意すること。

チック

中枢神経刺激薬は、運動性及び音声チック、及びトゥレット症候群を悪化させることが報告されている。このため、中枢神経刺激薬の使用前に小児及びその家族のチック及びトゥレット症候群の臨床評価を実施すること。

長期的な成長抑制（身長及び体重）

中枢神経刺激薬は、体重増加速度の低下と到達身長の減少に関連している。中枢神経刺激薬による治療中は成長を観察すること。身長又は体重が予測通りに増加していない患者では、治療の中断が必要となる場合がある。身長、体重、及び食欲を少なくとも6ヵ月毎に記録すること。

6～17歳の患者を対象とした比較試験では、7週後の体重の平均変化量（標準偏差 [SD]）は、Elvanse投与で -2.35 (2.084) kg、プラセボ投与で $+0.87$ (1.102) kg、メチルフェニデート塩酸塩投与で -1.36 (1.552) kgであった。

発作

中枢神経刺激薬は、発作の既往のある患者、発作はないが脳波（EEG）異常の既往のある患者、及び、非常にまれな場合、発作の既往がなく、発作を示す EEG 所見もない患者において、痙攣閾値を低下させるおそれがある、といういくつかの臨床所見がある。発作の新たな発現又は悪化がみられた場合は、本剤の投与を中止すること。

視覚障害

中枢神経刺激薬投与による視覚調節障害及び霧視が報告されている。

処方及び調剤

患者によって引き起こされる可能性のある過量投与のリスクを最小限に抑えるため、有効な最小用量の Elvanse を処方又は調剤すること。

他の交感神経作動薬との併用

Elvanse は、他の交感神経作動薬を投与中の患者には、慎重に投与すること（4.5 項参照）。

成人における使用

18 歳を超えた場合の通常の治療継続の安全性及び有効性は確立されていない。青少年が 18 歳に達したときに治療中止が成功しなかった場合、成人期までの治療継続が必要である。これらの成人の更なる治療の必要性を 1 年ごとに定期的に検討し、治療を実施すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

In vitro での酵素阻害

ヒトミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、アンフェタミンは CYP2D6 活性に対して弱い阻害作用を示し、また、アンフェタミンの 1 つ以上の代謝物は CYP1A2、2D6、及び 3A4 活性に対して弱い阻害作用を示した。この相互作用の臨床的意義は低いと考えられるが、これらの経路により代謝される薬剤を投与する際には考慮が必要である。

Elvanseにより血中濃度に影響を受けるおそれのある薬剤

徐放性グアンファシン：薬物相互作用試験では、徐放性グアンファシンと Elvanse の併用により、グアンファシンの最高血漿中濃度 (C_{\max}) が 19% 上昇し、一方で曝露量 (曲線下面積 [AUC]) は 7% 上昇した。これらのわずかな変化は、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。本試験では、徐放性グアンファシンと Elvanse の併用によるデキサンフェタミンの曝露への影響は認められなかった。

徐放性ベンラファキシン：薬物相互作用試験では、CYP2D6 の基質である徐放性ベンラファキシン 225 mg と Elvanse 70 mg の併用により、ベンラファキシンの主な活性代謝物である α -デスメチルベンラファキシンの C_{\max} が 9%、AUC が 17% 低下し、ベンラファキシンの C_{\max} が 10%、AUC が 13% 上昇した。デキサンフェタミンは、CYP2D6 をわずかに阻害するおそれがある。リスデキサンフェタミンは、ベンラファキシン及び α -デスメチルベンラファキシンを合わせた場合の AUC 及び C_{\max} には影響を及ぼさない。これらの小さな変化は、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。本試験では、徐放性ベンラファキシンと Elvanse の併用によるデキサンフェタミンの曝露への影響は認められなかった。

尿の pH を変化させアンフェタミンの尿中排泄及び消失半減期に影響を及ぼす薬剤及び状態

尿を酸性化するアスコルビン酸及びその他の薬剤及び状態（チアジド利尿薬、高動物性タンパク質食、糖尿病、呼吸性アシドーシス）は、アンフェタミンの尿中排泄量を増加させ、消失半減期を短縮する。尿をアルカリ化する重炭酸ナトリウムやその他の薬剤及び状態（果物や野菜を多く含む食事、尿路感染及び嘔吐）は、アンフェタミンの尿中排泄量を減少させ、消失半減期を延長させる。

モノアミン酸化酵素阻害薬

モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) は、ノルエピネフリン及びその他のモノアミンの放出を増加させるおそれがあるため、MAOI の投与中又は投与後 14 日以内にアンフェタミンを投与しないこと。重度の頭痛及びその他の高血圧クリーゼの徴候を来すおそれがある。さまざまな神経学的毒性作用及び悪性の異常高熱が生じるおそれがあり、致命的な転帰に至ることもある (4.3 項参照)。

セロトニン作動薬

Elvanse などのアンフェタミン類を、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などのセロトニン作動薬と併用した際に、まれにセロトニン症候群が発現している。セロトニン症候群の発現は、Elvanse を含むアンフェタミン類の過量投与でも報告されている (4.9 項参照)。

アンフェタミン類によって効果が軽減されるおそれのある薬剤

降圧剤：アンフェタミン類は、グアネチジン (guanethidine) 又はその他の降圧剤の有効性を低下させるおそれがある。

アンフェタミン類によって効果が増強されるおそれのある薬剤

アンフェタミン類は、麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用を増強させる。

アンフェタミン類の効果を軽減させるおそれのある薬剤

クロルプロマジン：クロルプロマジンは、ドーパミン及びノルエピネフリン受容体を遮断し、それによってアンフェタミン類の中樞刺激作用を阻害する。

ハロペリドール：ハロペリドールは、ドーパミン受容体を遮断し、それによってアンフェタミン類の中樞刺激作用を阻害する。

炭酸リチウム：炭酸リチウムによって、アンフェタミン類の食欲減退作用及び刺激作用が阻害されるおそれがある。

アルコールとの併用

アルコールとの可能性のある相互作用についてはデータが限られている。

薬物／臨床検査相互作用

アンフェタミン類は、血漿コルチコステロイド値を大幅に上昇させるおそれがある。この上昇は夕方にも最高となる。アンフェタミンは、尿中ステロイド排出を妨げるおそれがある。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦を対象とした、適切でよく管理された Elvanse の試験はない。リスデキサンプエタミンの活性代謝物であるデキサンプエタミンは、胎盤を通過する。

妊娠ラット及びウサギにリスデキサンプエタミンメシル酸塩を経口投与したところ、胚胎仔の発育又は生存率に影響はみられなかった（5.3 項参照）。幼若ラットにリスデキサンプエタミンメシル酸塩を投与すると、臨床用量相当量の曝露で成長測定値の減少が認められた。

医師は、Elvanse 投与について月経が開始した女性患者と相談すること。Elvanse は、胎児への潜在的利益が潜在的リスクを上回る場合のみ妊娠中に使用すること。

授乳

アンフェタミン類は、ヒトの母乳に移行する。授乳中は Elvanse を使用しないこと。

受胎能

ラットの試験において、アンフェタミンは受胎能に有害な影響を及ぼさないことが示されている（5.3 項参照）。Elvanse がヒトの受胎能に及ぼす影響については検討されていない。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

Elvanse は、浮動性めまい、傾眠状態、及び視覚調節困難、複視、霧視などの視覚障害を引き起こすおそれがある。これらは、運転及び機械操作能力にある程度の影響を及ぼすおそれがある。患者には、これらの可能性のある影響について警告し、影響がみられた場合は、運転や機械操作などの危険を伴う可能性のある活動を避けるよう助言すること。

本医薬品は認知機能を低下させ、患者の安全な運転能力に影響を及ぼすおそれがある。このクラスの医薬品は、1988 年の道路交通法の 5a 条に定められた規制の対象薬一覧に記載されている。本医薬品を処方する際は、患者に以下を説明すること。

- 本医薬品は運転能力に影響を及ぼす可能性がある。
- 本医薬品がどのような影響を及ぼすか把握するまで運転は控えること。
- 本薬品の影響下にある間の運転は違法である。
- ただし、以下の場合には法律違反を犯したとみなされない（法定抗弁と呼ばれる）。
 - 本医薬品が医学的問題の治療のため処方されている場合

- 処方者及び本医薬品とともに提供される情報の指示に従って本医薬品を服用している場合
- 安全な運転能力に影響を及ぼしていなかった場合

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

Elvanse 投与により観察される副作用は、主に中枢神経刺激薬の使用に伴う副作用を反映している。非常に高頻度の副作用は、食欲減退、不眠症、口内乾燥、頭痛、上腹部痛、及び体重減少などである。

副作用の集計表

臨床試験及び自発報告に基づく全ての副作用を下表に示す。

頻度の定義は以下である。

非常に多い ($\geq 1/10$)

多い ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)

少ない ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)

まれ ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)

非常にまれ ($< 1/10,000$)

頻度不明 (入手可能なデータからは推定できない)

アスタリスク (*) は、それぞれの副作用に関する追加情報が表下に記載されていることを示す。

器官別大分類	副作用	児童 (6～12 歳)	青少年 (13～17 歳)	成人
免疫系障害	アナフィラキシー反応	頻度不明	頻度不明	頻度不明
	過敏症	少ない	少ない	少ない
代謝及び栄養障害	食欲減退	非常に多い	非常に多い	非常に多い
精神障害	*不眠症	非常に多い	非常に多い	非常に多い
	激越	少ない	少ない	多い
	不安	少ない	多い	多い
	言葉もれ	少ない	少ない	少ない
	リビドー減退	該当なし	報告なし	多い
	うつ病	少ない	多い	少ない
	チック	多い	少ない	少ない
	感情不安定	多い	少ない	多い
	不快気分	少ない	少ない	少ない
	多幸症	頻度不明	少ない	少ない
	精神運動亢進	少ない	少ない	多い
	歯ぎしり	少ない	少ない	多い
	自傷性皮膚症	少ない	少ない	少ない
	精神病エピソード	頻度不明	頻度不明	頻度不明
	躁病	少ない	少ない	少ない
	幻覚	少ない	少ない	頻度不明
	攻撃性	多い	少ない	頻度不明
神経系障害	頭痛	非常に多い	非常に多い	非常に多い
	浮動性めまい	多い	多い	多い
	落ち着きのなさ	少ない	多い	多い
	振戦	少ない	多い	多い
	傾眠	多い	多い	少ない
	発作	頻度不明	頻度不明	頻度不明
	ジスキネジア	少ない	少ない	少ない
	味覚異常	少ない	少ない	少ない
眼障害	霧視	少ない	頻度不明	少ない
	散瞳	少ない	少ない	頻度不明
心臓障害	頻脈	多い	多い	多い
	動悸	少ない	多い	多い
	心筋症	頻度不明	少ない	頻度不明
血管障害	レイノー現象	少ない	頻度不明	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	少ない	多い	多い
胃腸障害	口内乾燥	多い	多い	非常に多い
	下痢	多い	多い	多い
	便秘	多い	少ない	多い
	上腹部痛	非常に多い	多い	多い
	悪心	多い	多い	多い
	嘔吐	多い	多い	少ない
肝胆道系障害	*好酸球性肝炎	頻度不明	頻度不明	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	多汗症	少ない	少ない	多い
	蕁麻疹	少ない	少ない	少ない
	発疹	多い	少ない	少ない
	*血管浮腫	頻度不明	頻度不明	頻度不明
	*スティーブンス・ジョンソン症候群	頻度不明	頻度不明	頻度不明

器官別大分類	副作用	児童 (6～12 歳)	青少年 (13～17 歳)	成人
生殖系及び乳房障害	勃起不全	該当なし	少ない	多い
	易刺激性	多い	多い	多い
	疲労	多い	多い	多い
	びくびく感	少ない	多い	多い
	発熱	多い	多い	少ない
臨床検査	血圧上昇	少ない	少ない	多い
	*体重減少	非常に多い	非常に多い	多い

特定の副作用に関する説明

不眠症

不眠症、初期不眠症、中期不眠症、及び早期覚醒型不眠症を含む。

体重減少

6～12 歳の児童を対象とした 4 週間の Elvanse の比較試験では、最終評価時点の体重のベースラインからの平均変化量は、Elvanse 30 mg、50 mg、及び 70 mg 投与に割り付けた患者でそれぞれ -0.4 kg、-0.9 kg、及び -1.1 kg であったのに対し、プラセボを投与した患者では +0.5 kg であった。高用量ほど 4 週間の投与で体重が大きく減少した。Elvanse を 12 ヶ月間投与した 6～12 歳の小児の体重を慎重に追跡した結果から、年齢及び性別で標準化した 1 年の時点の体重のベースラインからの平均変化量が百分位数で -13.4 と示されたように、継続的な投与（すなわち 1 年間を通して週 7 日投与）により、体重で評価した成長速度が低下することが示唆される。ベースライン（271 例）及び 12 ヶ月時点（146 例）の平均百分位数は、それぞれ 60.9 及び 47.2 であった。

13～17 歳の青少年を対象とした 4 週間の Elvanse の比較試験では、最終評価時点の体重のベースラインからの平均変化量は、Elvanse 30 mg、50 mg、及び 70 mg 投与に割り付けた患者でそれぞれ -1.2 kg、-1.9 kg、及び -2.3 kg であったのに対し、プラセボを投与した患者では +0.9 kg であった。Elvanse を 12 ヶ月間投与した 13～17 歳の青少年の体重を慎重に追跡した結果から、年齢及び性別で標準化した 1 年の時点の体重のベースラインからの平均変化量が百分位数で -6.5 と示されたように、継続的な投与（すなわち 1 年間を通して週 7 日投与）により、体重で評価した成長速度が低下することが示唆される。ベースライン（265 例）及び 12 ヶ月時点（156 例）の平均百分位数は、それぞれ 66.0 及び 61.5 であった。

Elvanse を 2 年間投与した児童及び青少年（6～17 歳）では、体重の慎重なモニタリングから、連続投与（すなわち 2 年間を通して週 7 日投与）により体重で評価した成長速度が低下することが示唆された。児童及び青少年では、ベースライン（314 例）及び 24 ヶ月時点（投与 104 週、189 例）の体重の平均百分位数及び標準偏差（SD）は、それぞれ 65.4（SD 27.11）及び 48.2（SD 29.94）であった。年齢及び性別で標準化した 2 年の時点の体重のベースラインからの平均変化量は、-16.9（SD 17.33）であった。

好酸球性肝炎

臨床試験では症例が報告されなかった。

血管浮腫

臨床試験では症例が報告されなかった。

スティーブンス・ジョンソン症候群

臨床試験では症例が報告されなかった。

副作用の疑いの報告

本医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品の利益とリスクのバランスを継続的に観察できる。医療従事者には、Yellow Card Scheme（ウェブサイト：www.mhra.gov.uk/yellowcard）による副作用の疑いの報告が求められる。

4.9 過量投与

過量投与を受けた患者の治療時には、Elvanse 投与後にデキサンフェタミンが長時間放出されることを考慮すること。

アンフェタミン類の急性過量投与による症状としては、落ち着きのなさ、振戦、反射亢進、呼吸促迫、錯乱、攻撃性、幻覚、パニック状態、異常高熱、及び横紋筋融解症などがある。疲労及びうつ病は通常、中枢神経系の刺激後に生じる。心血管系への影響としては、不整脈、高血圧又は低血圧、及び循環虚脱などがある。胃腸症状としては、悪心、嘔吐、下痢、及び腹部痙攣などがある。致命的な中毒には、通常は痙攣及び昏睡が先行する。

急性アンフェタミン中毒の管理は主に対症療法であり、胃洗浄、活性炭の投与、下剤の投与、及び鎮静などがある。尿の酸性化により、アンフェタミンの排泄量は増加するが、ミオグロビン尿がみられる場合は、急性腎不全のリスクが増加すると考えられる。アンフェタミンの過量投与に急性の重度の高血圧を併発した場合は、フェントラミンの静脈内投与が勧められている。しかし、十分な鎮静が達成されない場合は、通常は徐々に血圧が降下する。

リスデキサンフェタミン及びデキサンフェタミンは透析により除去されない。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：中枢作用性交感神経作動薬、ATC コード：N06 BA12。

作用機序

Elvanse は、薬理学的に不活性のプロドラッグである。経口投与後、リスデキサンフェタミンは消化管から急速に吸収され、主に赤血球により加水分解され、本剤の薬効に関与するデキサンフェタミンに変換される。

アンフェタミン類は、中枢神経刺激作用を有する非カテコールアミン系の交感神経作動薬である。ADHD におけるアンフェタミンの作用機序は十分に確立されていないが、アンフェタミンがノルエピネフリン及びドーパミンのシナプス前細胞への再取り込みを阻害し、これらのモノアミンの神経以外の領域への放出を増加させるためであると考えられる。プロドラッグであるリスデキサンフェタミンは、*in vitro* ではノルエピネフリン及びドーパミンの再取り込みに関与する部位には結合しない。

臨床的有効性及び安全性

6～12 歳の児童を対象とした比較試験 3 試験、13～17 歳の青少年を対象とした比較試験 3 試験、児童及び青少年（6～17 歳）を対象とした比較試験 3 試験、及び ADHD の DSM-IV-TR 基準を満たす成人を対象とした比較試験 4 試験において、ADHD の治療における Elvanse の有効性が示されている。

小児及び成人を対象として実施した臨床試験では、Elvanse を 1 日 1 回朝に投与した場合、小児では投与後 13 時間、成人では投与後 14 時間の時点で有効性が持続していた。

小児集団

ヨーロッパでの第3相ピボタル試験である SPD489-325 試験において、6～17歳の患者 336 例を評価した。この7週間の無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照用量調節試験では、Elvanse はプラセボより有意に優れた有効性を示した。

ADHD Rating Scale (ADHD-RS) は、ADHD の主症状の評価尺度である。Elvanse による治療を受けた患者では、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は、18.6 ($p < 0.001$) であった。治療中の各来院時及び最終評価時点で、事前に規定した反応基準 (ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの 30%以上の減少又は臨床全般改善度 [CGI-I] 値が 1 又は 2) を満たした被験者の割合は、いずれも Elvanse のほうがプラセボの場合より有意に高かった ($p < 0.001$)。本試験の最終評価時点の結果を表 1 に示す。評価項目の各項目を評価した結果も Elvanse のほうがプラセボの場合より有意に高かった。また、投与中止後の ADHD 症状の平均スコアは、投与前のベースラインスコアを超えなかったことから、跳ね返り効果はみられないことが示された。

臨床試験では、Elvanse により、症状の軽減に加えて実行機能が有意に改善されることが示された。具体的には、SPD489-325 試験では、Elvanse を投与した被験者の 75.0%で CGI-I に「改善」(「著明改善」又は「中等度改善」と定義)がみられたのに対し、プラセボを投与した被験者では 14.2%であった ($p < 0.001$)。

Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF) の Achievement domain を用いて生活の質 (QOL) に対する Elvanse の影響を評価した結果、小児の学力の達成度の有意な改善が示された。Elvanse 群ではプラセボ群と比較して、ベースラインからの有意な改善が示され (Elvanse 9.4 対プラセボ-1.1)、2つの投与群間の平均差は 10.5 ($p < 0.001$) であった。

表1：SPD489-325試験の最終評価時点の結果¹（最大の解析対象集団）

	リスデキサンフェタ ミンメシル酸塩	プラセボ	メチルフェニデー ト塩酸塩
ADHD-RS IV 合計スコアの変化			
最小二乗平均	-24.3	-5.7	-18.7
効果サイズ (プラセボに対して)	1.804	該当なし	1.263
P 値 (プラセボに対して)	< 0.001	該当なし	< 0.001
ADHD-RS-IV レスポンダー			
反応を示した患者 ²	83.7% (87/104)	22.6% (24/106)	68.2% (73/107)
プラセボとの反応の差	61.0	該当なし	45.6
P 値 (プラセボに対して)	< 0.001	該当なし	< 0.001
CGI-I レスポンダー			
改善を示した患者 ³	75.0% (78/104)	14.2% (15/106)	58.9% (63/107)
プラセボとの改善の差	60.8	該当なし	44.7
P 値 (プラセボに対して)	< 0.001	該当なし	< 0.001
CHIP-CE: PRF Achievement ドメインの変化			
最小二乗平均	9.4	-1.1	6.4
効果サイズ (プラセボに対して)	1.280	該当なし	0.912
P 値 (プラセボに対して)	< 0.001	該当なし	< 0.001

¹最終評価時点＝有効な値が得られる用量調節及び用量維持期間 (Visit 1～7) の治療中のベースライン後の最終来院時点

²反応とは、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの 30%以上の減少と定義する。

³改善 (「著明改善」又は「中等度改善」)

1試験は児童 (297例)、もう1試験は青少年 (314例) を対象とし、いずれも米国で実施したプラセボ対照試験2試験では、ADHD-RS及びCGI-Iスコアで同様の結果が示されている。

ADHD の DSM-IV 基準を満たす 6～17 歳の児童及び青少年（267 例）を対象として、二重盲検無作為化実薬対照用量調節試験を実施した。この 9 週間の試験では、患者を（1：1 の比で）Elvanse（30、50、又は 70 mg/日）又はアトモキセチン（被験者の体重に応じて 100 mg まで投与）の 1 日 1 回朝投与に無作為に割り付けた。4 週間の用量調節期間中、治療下で発現する有害事象及び臨床判断に基づいて患者の用量を至適用量に達するまで漸増した。Elvanse を投与した患者は、アトモキセチンを投与した患者と比較して、初回反応までの時間が短かった（中央値はそれぞれ 13.0 日と 21.0 日、 $p=0.003$ ）。効果発現は、CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）であることと定義した。全ての二重盲検投与来院において、Elvanse 群のレスポンスの割合は、アトモキセチン群のレスポンスの割合より一貫して高かった。差は 16～24 パーセントポイントの範囲であった。最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、Elvanse で -26.1、アトモキセチンで -19.7 であり、群間差は -6.4 であった。

ADHD を有する 13～17 歳の青少年を対象として、二重盲検並行群間実薬対照（メチルフェニデート徐放性製剤 [OROS-MPH（コンサータ）]）試験 2 試験が実施されている。両試験にはプラセボ群も設定した。8 週間の本試験（SPD489-405 試験）は、5 週間の用量調節期間と 3 週間の用量維持期間で構成されていた。用量調節期間では、治療下で発現する有害事象（TEAE）、及び至適用量である 30、50、又は 70 mg/日（SPD489 群の被験者）あるいは 18、36、54、又は 72 mg/日（OROS-MPH 群の被験者）への臨床反応に基づいて、週 1 回被験者の用量を調節し、3 週間の用量維持期間では期間を通して用量を維持した。最終評価時点の平均用量は、SPD489 が 57.9 mg、OROS-MPH が 55.8 mg であった。本試験では、投与 8 週時点では SPD489 と OROS-MPH はいずれも他方の薬剤より統計学的に優位でないことが示された。6 週間の固定用量試験（SPD489-406 試験）は、4 週間の強制漸増期間と 2 週間の用量維持期間で構成された。有効性の主要解析（投与 6 週時点の ADHD-RS 合計スコアのベースラインからの変化量）及び主な有効性の副次解析（最終来院時の CGI-I）による評価により、最高用量の SPD489（70 mg）と OROS-MPH（72 mg）では、SPD489 のほうが OROS-MPH より優れていることが示された（表 2 参照）。

表 2：最終評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコア及び CGI-I スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

SPD489-405 試験	主要評価項目：投与 8 週時点の ADHD-RS-IV		プラセボ	SPD489	OROS-MPH
	ベースライン合計スコア	N 平均 (SE)	89 38.2 (0.73)	179 36.6 (0.48)	184 37.8 (0.45)
	投与 8 週時点のベースラインからの変化量	N LS 平均 (SE) [a]	67 -13.4 (1.19)	139 -25.6 (0.82)	152 -23.5 (0.80)
	リスデキサンフェタミンと OROS-MPH との差	LS 平均 (SE) [a] (95%CI) [a] 効果サイズ[b] p 値	NA	-2.1 (1.15) -4.3、0.2 0.2 0.0717	NA
	実薬とプラセボとの差	LS 平均 (SE) [a] (95%CI) [a] 効果サイズ[b] p 値	NA	-12.2 (1.45) -15.1、-9.4 1.16 < 0.0001	-10.1 (1.43) -13.0、-7.3 0.97 < 0.0001
主な副次評価項目：CGI-I					
	解析対象被験者 (n)		89	178	184
	改善 (%) [c]		31 (34.8)	148 (83.1)	149 (81.0)
	改善せず (%) [d]		58 (65.2)	30 (16.9)	35 (19.0)
	リスデキサンフェタミン対 OROS-MPH [e]		NA	0.6165	NA
	実薬投与対プラセボ[e]		NA	< 0.0001	< 0.0001

SPD489-406 試験	主要評価項目：投与 6 週時点の ADHD-RS-IV		プラセボ	SPD489	OROS-MPH
	ベースライン合計スコア	N 平均 (SE)	106 36.1 (0.58)	210 37.3 (0.44)	216 37.0 (0.44)
	投与 6 週時点のベースラインからの変化量	N LS 平均 (SE) [a]	93 -17.0 (1.03)	175 -25.4 (0.74)	181 -22.1 (0.73)
	リスデキサンフェタミンと OROS-MPH との差	LS 平均 (SE) [a] (95%CI) [a] 効果サイズ[b] p 値	NA	-3.4 (1.04) -5.4、-1.3 0.33 0.0013	NA
	実薬とプラセボとの差	LS 平均 (SE) [a] (95%CI) [a] 効果サイズ[b] p 値	NA	-8.5 (1.27) -11.0、-6.0 0.82 < 0.0001	-5.1 (1.27) -7.6、-2.6 0.50 < 0.0001
	主な副次評価項目：CGI-I				
	解析対象被験者 (n)		106	210	216
	改善 (%) [c]		53 (50.0)	171 (81.4)	154 (71.3)
	改善せず (%) [d]		53 (50.0)	39 (18.6)	62 (28.7)
	リスデキサンフェタミン対 OROS-MPH [e]		NA	0.0188	NA
	実薬投与対プラセボ[e]		NA	< 0.0001	0.0002

[a] 投与群、名目上の来院 visit、及び投与群と来院 visit の交互作用を因子、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコアを共変量とし、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコアと来院 visit の交互作用で補正した、反復測定データに対する混合効果モデル (MMRM) により算出した。モデルは制限付き最尤法 (REML) による推定法に基づき、無構造の共分散構造を用いる。

[b] 効果サイズは、LS 平均における差分を無構造の共分散行列から推定された標準偏差で割った値である。

[c] 「改善」カテゴリーは、「著明改善」と「中等度改善」の反応を含む。

[d] 「改善せず」カテゴリーは、「軽度改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」、「重篤に悪化」の反応を含む。

[e] ベースラインの CGI-S で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定により算出した。

注意：N=各投与群の被験者数、n=解析対象被験者数

ADHD を有する児童及び青少年（6～17 歳）を対象として実施した 2 年間の非盲検試験では、患者 314 例を登録した。このうち患者 191 例が試験を終了した。

また、ADHD の診断 (DSM-IV 基準) を受けた 6～17 歳の児童及び青少年 (157 例) を対象として実施した二重盲検プラセボ対照無作為化治療中止試験で、有効性が維持されていることが示された。患者を 6 週間の無作為化治療中止期間に登録する前に、長期間 (26 週間以上)、非盲検下で患者の Elvanse の用量を調節した。その後適格患者を、調節用量で Elvanse を継続投与する群又はプラセボに切り替える群に無作為に割り付けた。6 週間の二重盲検期間中、再発 (治療無効) について被験者を観察した。治療無効は、二重盲検無作為化治療中止期間への登録時からの ADHD-RS 合計スコアの 50%以上の増加 (悪化) 及び CGI-S スコアの 2 ポイント以上の増加と定義した。Elvanse を投与した患者 (15.8%) ではプラセボを投与した患者 (67.5%) より治療無効の割合が有意に低かった ($p < 0.001$)。投与群に関係なく、治療無効となった被験者の大半 (70.3%) では、無作為割付け後の投与 2 週時点の来院時又はそれ以前に ADHD 症状が悪化した。

成人集団

ADHD の DSM-IV 基準を満たす 18～55 歳の成人患者 420 例を対象として実施した二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験において、ADHD の治療における Elvanse の有効性が確立された。Elvanse の全ての用量では、プラセボと比較して、最終評価時点での治験責任医師の評価による ADHD-RS with adult prompts の合計スコアに基づく ADHD 症状に有意な改善

が認められた。Elvanse の投与では、プラセボ投与と比較して、CGI-I 改善度で評価した機能障害の程度が有意に低下した。

また、ADHD の DSM-IV 基準を満たし、試験登録時に最低 6 ヶ月間の Elvanse による治療を受けていた成人（123 例）を登録した二重盲検プラセボ対照無作為化治療中止試験において、有効性の維持が示された。二重盲検無作為化治療中止期間に再燃の基準を満たした患者の割合は、Elvanse を投与した患者（8.9%）のほうがプラセボを投与した患者（75.0%）より有意に低かった。再燃は、ADHD-RS-IV 合計スコアの無作為割付け時点からの 50%以上の増加及び CGI-S スコアの無作為割付け時点からの 2 ポイント以上の増加と定義した。

薬物嗜好性試験

ヒトにおける薬物嗜好性試験では、薬物乱用歴のある被験者に、即放性デキサンフェタミン硫酸塩 40 mg と経口的に同等量のリスデキサンフェタミンメシル酸塩 100 mg をそれぞれ経口投与したところ、リスデキサンフェタミンメシル酸塩 100 mg では、「薬物嗜好性」の尺度（主要評価項目）で即放性デキサンフェタミン 40 mg より有意に低い主観的反応が示された。しかし、リスデキサンフェタミンメシル酸塩 150 mg の経口投与では、この尺度で即放性デキサンフェタミン 40 mg 及びジエチルプロピオン 200 mg の経口投与で示された正の主観的反応と同様の正の主観的反応の増加が示された。

薬物乱用歴のある被験者にリスデキサンフェタミンメシル酸塩 50 mg を静脈内投与したところ、「薬物嗜好性」、「多幸症」、「アンフェタミン作用」、及び「ベンゼドリン作用」を評価する尺度では、プラセボ投与の場合より高い正の主観的反応が示されたが、これらの反応は同等量のデキサンフェタミン（20 mg）の静脈内投与の場合より低かった。

5.2 薬物動態的特性

吸収

健康成人及び小児 ADHD 患者（6～12 歳）において、リスデキサンフェタミンメシル酸塩は、経口投与後に消化管から速やかに吸収されるが、これは高いキャパシティを有するトランスポーターである PEPT1 によって媒介されていると考えられる。

健康成人において、Elvanse 70 mg カプセルの単回経口投与後、デキサンフェタミンの AUC 及び C_{max} への食事の影響は認められなかったが、 T_{max} は約 1 時間（絶食状態での 3.8 時間から高脂肪食後の 4.7 時間まで）延長した。8 時間絶食後に、リスデキサンフェタミンメシル酸塩を溶液及びカプセルのままで経口投与したところ、デキサンフェタミンの AUC は同等であった。

分布

小児 ADHD 患者 18 例（6～12 歳）において、リスデキサンフェタミンメシル酸塩 30 mg、50 mg 又は 70 mg を 8 時間夜間絶食後に単回経口投与した時、デキサンフェタミンの T_{max} は約 3.5 時間であり、リスデキサンフェタミンメシル酸塩の T_{max} は約 1 時間であった。6～12 歳の小児では、リスデキサンフェタミンメシル酸塩単回経口投与後のデキサンフェタミンの薬物動態は、30～70 mg の用量範囲で線形であることが示された。

成人において、リスデキサンフェタミン 70 mg/日を 7 日間投与したところ、体重/用量で補正した投与 7 日目の女性の AUC 及び C_{max} は、男性と比較してそれぞれ 22%及び 12%低かった。小児では、30～70 mg の単回投与後の体重/用量で補正した AUC 及び C_{max} の値は、女児と男児で同じであった。

健康成人において、定常状態でのデキサンフェタミン及び、1 日 1 回連続 7 日間投与後のリスデキサンフェタミンメシル酸塩に蓄積は認められなかった。

生体内変化

リスデキサンフェタミンメシル酸塩は、主に赤血球の加水分解活性により血液中で代謝され、デキサンフェタミンと L-リジンに変換される。*In vitro* データでは低ヘマトクリット値でも

十分な加水分解が認められることが示されたように、赤血球は高いリスデキサンフェタミン代謝能を有する。リスデキサンフェタミンは、チトクロム P450 酵素によって代謝されない。

アンフェタミンは、ベンゼン環の4位が酸化され、4-ヒドロキシ-アンフェタミンとなるか、側鎖の α 又は β 炭素上が酸化され、それぞれ α -ヒドロキシ-アンフェタミン又はノルエフェドリンとなる。ノルエフェドリンと4-ヒドロキシ-アンフェタミンは、いずれも活性があり、その後それぞれが酸化され4-ヒドロキシ-ノルエフェドリンとなる。 α -ヒドロキシ-アンフェタミンは、脱アミノ化によりフェニルアセトンとなり、最終的に安息香酸、安息香酸のグルクロン酸抱合体、安息香酸のグリシン抱合体である馬尿酸となる。アンフェタミンの代謝に関与する酵素は明確にされていないが、CYP2D6は4-ヒドロキシ-アンフェタミンの生成に関与することが知られている。

消失

放射能標識したリスデキサンフェタミンメシル酸塩 70 mg を健康成人 6 例に経口投与したところ、120 時間までに投与放射能の約 96% が尿中に排泄され、0.3% のみが糞中に排泄された。尿中に排泄された放射能のうち、投与量の 42% はアンフェタミン、25% は馬尿酸、2% はリスデキサンフェタミンであった。プロドラッグであるリスデキサンフェタミンの血漿中濃度は低く、消失は速い。通常、投与 8 時間後には定量下限未満となる。リスデキサンフェタミンの血漿中消失半減期は、概して平均 1 時間未満であった。デキサンフェタミンの半減期は 11 時間であった。

特殊集団

デキサンフェタミンの薬物動態は、小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）ADHD 患者と健康成人で同様である。経口投与後にみられる薬物動態の差は、体重あたりの用量（mg）が異なることによるものである。

デキサンフェタミンへの全身曝露は、体重あたりで同じ用量を投与（mg/kg 投与）したとき、男性と女性で同様である。人種差を検討するための正式な薬物動態試験は実施されていない。民族の違いが Elvanse の薬物動態に及ぼす影響を示す所見は認められていない。

被験者 40 例（正常、軽度、中等度、高度腎機能障害及び末期腎不全である被験者、それぞれ 8 例/群）を対象とした薬物動態試験では、デキサンフェタミンのクリアランスは、腎機能が正常な被験者では 0.7 L/hr/kg であったのに対し、高度の腎機能障害を有する被験者（GFR 15 ～< 30 mL/min/1.73m²又はCrCl< 30 mL/min）では 0.4 L/hr/kg まで低下した。

55 歳以上の被験者 47 例を対象とした試験では、アンフェタミンのクリアランスは、55～74 歳の被験者で約 0.7 L/hr/kg であり、75 歳以上の被験者で 0.55 L/hr/kg であった。これはより若い成人と比較してやや低かった（18～45 歳の被験者で約 1 L/hr/kg）。

5.3 前臨床安全性データ

反復投与毒性試験で認められた主な所見は、中枢神経刺激薬の投与で典型的にみられる運動亢進などの行動の変化と、それに伴う体重・成長抑制、及び食物摂取量の減少であるが、これらは薬理反応が増強された結果と考えられる。

リスデキサンフェタミンメシル酸塩は、*in vitro* での Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験、又はマウスの *in vivo* 骨髄小核試験で遺伝毒性を示さなかった。リスデキサンフェタミンメシル酸塩のがん原性試験は実施されていない。マウス及びラットに、*d*-, *l*-アンフェタミン（*d*-体と *l*-体の比 1 : 1）を、雄マウスでは 30 mg/kg/日、雌マウスでは 19 mg/kg/日、雌雄ラットでは 5 mg/kg/日までの用量で 2 年間混餌投与した試験では、がん原性を示す根拠は認められなかった。

妊娠ラットに 40 mg/kg/日、ウサギに 120 mg/kg/日までの用量でリスデキサンフェタミンメシル酸塩を経口投与したところ、胚胎仔の発育又は生存に影響はみられなかった。

幼若ラット及びイヌにリスデキサンフェタミンメシル酸塩を反復投与したところ、神経系の発達又は生殖機能への有害作用は認められなかった。

ラットにアンフェタミン（*d*-体と *l*-体の比 3 : 1）を 20 mg/kg/日までの用量で投与したところ、受胎能及び初期胚発生に有害な影響はみられなかった。

げっ歯類における多数の試験により、出生前又は出生後早期に臨床用量と同等用量のアンフェタミン（*d*-又は *d,l*-）に曝露すると、長期的な神経化学的及び行動学的変化を来すおそれがあることが示されている。報告された行動学的作用は、学習及び記憶障害、自発運動の変化、及び性機能の変化などである。Elvanse では同様の試験は実施されていない。

6 薬剤に関する詳細

6.1 添加剤一覧

結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

カプセル殻

ゼラチン
黒インク（シェラック及び黒色酸化鉄 E172）

カプセル殻着色剤：

20 mg：二酸化チタン（E171）及び黄色酸化鉄（E172）
30 mg：二酸化チタン（E171）及び赤色3号（E127）
40 mg：二酸化チタン（E171）、青色1号（E133）、黒色酸化鉄（E172）及び黄色酸化鉄（E172）
50 mg：二酸化チタン（E171）及び青色1号（E133）
60 mg：二酸化チタン（E171）及び青色1号（E133）
70 mg：二酸化チタン（E171）、青色1号（E133）及び赤色3号（E127）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

3年。

6.4 保存に関する特別な注意事項

25°C を上回る温度で保管しないこと。

6.5 容器の性質及び内容

高密度ポリエチレンボトルと内側にフویلシールを付したポリプロピレンのチャイルドブルーフキャップ。

包装サイズ：28又は30カプセル

全ての包装サイズが販売されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意事項

未使用の医薬品又は廃棄物は、現地の要件に従って廃棄すること。

7 販売承認保持者

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
1 Kingdom Street
London
W2 6BD
UNITED KINGDOM

8 製造販売承認番号

30 mg : PL 08081/0050

50 mg : PL 08081/0051

70 mg : PL 08081/0052

20 mg : PL 08081/0062

40 mg : PL 08081/0063

60 mg : PL 08081/0064

9 初回承認日／承認の更新日

2013 年 2 月 1 日

10 本文の改訂日

2017 年 10 月

Company Core Data Sheet (CCDS)	
CCDS Version Number:	[REDACTED]
Supersedes CCDS:	[REDACTED]
Approval Date:	[REDACTED]



Lisdexamfetamine Dimesylate

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

塩野義製薬株式会社

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
販売名	ビバンセ®カプセル	インチュニブ®錠	ストラテラ®カプセル	コンサータ®錠
会社名	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月	—	2017 年 3 月	2009 年 4 月	2007 年 10 月
再審査年月	—	—	2018 年 9 月	2013 年 6 月
再評価年月	—	—	—	—
規制区分	覚せい剤原料, 処方箋医薬品	劇薬, 処方箋医薬品	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 向精神薬, 処方箋医薬品
化学構造式				
剤形・含量	カプセル剤・20 mg, 30 mg	錠剤・1 mg, 3 mg	カプセル剤・5 mg, 10 mg, 25 mg, 40 mg	錠剤・18 mg, 27 mg, 36 mg
効能・効果	小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)	小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)	注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)	注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>1. 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。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>2. 18 歳未満で本剤により薬物治療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とともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。</p> <p>3. AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM※) 等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。</p> <p>※ : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>	<p>1. 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。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>2. 18 歳未満で本剤により薬物治療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とともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。</p> <p>3. AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM※) 等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。</p> <p>※ : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>	<p>1. 6 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>2. AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM※) 等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。</p> <p>注) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>	<p>1) 6 歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>2) AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM※) 等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。</p> <p>* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)																																				
用法・用量	通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。症状により、1 日 70 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg を超えない範囲で行うこと。	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1mg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。 <table><tr><th>体重</th><th>開始用量</th><th>維持用量</th><th>最高用量</th></tr><tr><td>17 kg 以上 25 kg 未満</td><td>1 mg</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td></tr><tr><td>25 kg 以上 34 kg 未満</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>3 mg</td></tr><tr><td>34 kg 以上 38 kg 未満</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>38 kg 以上 42 kg 未満</td><td>1 mg</td><td>3 mg</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>42 kg 以上 50 kg 未満</td><td>1 mg</td><td>3 mg</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>50 kg 以上 63 kg 未満</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td><td>6 mg</td></tr><tr><td>63 kg 以上 75 kg 未満</td><td>2 mg</td><td>5 mg</td><td>6 mg</td></tr><tr><td>75 kg 以上</td><td>2 mg</td><td>6 mg</td><td>6 mg</td></tr></table>	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	1. 18 歳未満の患者 通常、18 歳未満の患者には、アトモキセチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2 ～1.8 mg/kg で維持する。 ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。 2. 18 歳以上の患者 通常、18 歳以上の患者には、アトモキセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80～120 mg で維持する。 ただし、1 日 80 mg までの増量は 1 週間以上、その後の増量は 2 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg を超えないこと。	18 歳未満の患者： 通常、18 歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量、18～45 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 54 mg を超えないこと。 18 歳以上の患者： 通常、18 歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 72 mg を超えないこと。
	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																																				

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
用法・用量に 関連する使 用上の注意	<p>1. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。</p> <p>2. 高度の腎機能障害のある患者 (GFR 30 mL/min/1.73 m²未満) には、1日用量として 50 mg を超えて投与しないこと。また、透析患者又は GFR 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、更に低用量の投与を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。本剤及び本剤の活性体である <i>d</i>-アンフェタミンは透析で除去されない。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>3. 不眠があらわれるおそれがあるため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。</p> <p>4. 本剤による治療では他の中枢神経刺激剤を併用しないこと。</p>	<p>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こと。[本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>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。]</p>	<p>1. CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>2. 中等度 (Child-Pugh Class B) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 50% に減量すること。また、重度 (Child-Pugh Class C) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 25% に減量すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p>	<p>1) 本剤は中枢神経刺激作用を有し、その作用は服用後 12 時間持続するため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。</p> <p>2) 初回用量 本剤投与前に他のメチルフェニデート塩酸塩製剤を服用している場合には、その用法・用量を考慮し、本剤の初回用量を 18 歳未満の患者では 18~45 mg, 18 歳以上の患者では 18~72 mg の範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他のメチルフェニデート塩酸塩製剤の服用を1ヵ月以上休薬した後に本剤を服用する場合は、18 mg を初回用量とすること。</p> <p>3) 本剤は徐放性製剤であるため分割して投与することは適切でなく、本剤は 18 mg 錠, 27 mg 錠及び 36 mg 錠の3種類のみで 18 mg が最小単位であるため、9 mg 単位の増減量が必要な場合には錠剤の種類を変更して投与すること。</p>
警告	<p>1. 本剤の投与は、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通し、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる、処方登録システムに登録された医師のいる医療機関及び管理薬剤師のいる薬局において、登録患者に対してのみ行うこと。また、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関・患者が登録されていることを確認した上で調剤を行うこと。</p> <p>2. 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に対して、本剤の有効性、安全性、及び目的以外への使用や他人へ譲渡しないことを文書によって説明し、文書で同意を取得すること。</p>	—	—	<p>本剤の投与は、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。</p>
禁忌	<p>1. 本剤の成分又は交感神経刺激アミン (メタンフェタミン、メチルフェニデート、ノルアドレナリン、アドレナリン、</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. MAO 阻害剤 (セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩) を投与中あるいは</p>	<p>1) 過度の不安、緊張、興奮性のある患者 [中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。]</p> <p>2) 緑内障のある患者 [眼圧を上昇させる</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモксеチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
	<p>ドパミン等) に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある. (「重要な基本的注意」, 「その他の注意」の項参照)]</p> <p>3. 甲状腺機能亢進のある患者 [循環器系に影響を及ぼすことがある.]</p> <p>4. 過度の不安, 緊張, 興奮性のある患者 [中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある.]</p> <p>5. 運動性チックのある患者, Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者 [症状を悪化又は誘発させることがある.]</p> <p>6. 薬物乱用の既往歴のある患者 [慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じるおそれがある.]</p> <p>7. 閉塞隅角緑内障のある患者 [眼圧を上昇させるおそれがある.]</p> <p>8. 褐色細胞腫のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある.]</p> <p>9. モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 (セレギリン塩酸塩, ラサギリンメシル酸塩) を投与中又は投与中止後 2 週間以内の患者 [高血圧クリーゼに至るおそれがある. (「相互作用」の項参照)]</p>	<p>の項参照]</p> <p>3. 房室ブロック (第二度, 第三度) のある患者 [本剤の中枢性の徐脈作用により症状が悪化するおそれがある.]</p>	<p>投与中止後 2 週間以内の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>3. 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある. 「重要な基本的注意」 「その他の注意」の項参照]</p> <p>4. 褐色細胞腫又はその既往歴のある患者 [急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある.]</p> <p>5. 閉塞隅角緑内障の患者 [散瞳があらわれることがある.]</p>	<p>おそれがある.]</p> <p>3) 甲状腺機能亢進のある患者 [循環器系に影響を及ぼすことがある.]</p> <p>4) 不整脈拍, 狭心症のある患者 [症状を悪化させるおそれがある.]</p> <p>5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>6) 運動性チックのある患者, Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者 [症状を悪化又は誘発させることがある.]</p> <p>7) 重症うつ病の患者 [抑うつ症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>8) 褐色細胞腫のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある.]</p> <p>9) モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤を投与中又は投与中止後 14 日以内の患者 [「相互作用」の項参照]</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 高度の腎機能障害のある患者又は透析患者 [本剤の活性体である <i>d</i>-アンフェタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(2) 高血圧又は不整脈のある患者 [血圧又は心拍数の上昇により症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(3) 下記の精神系疾患のある患者 [行動障害, 思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。] 精神病性障害, 双極性障害</p> <p>(4) 痙攣発作, 脳波異常又はその既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させ, 発作を誘発するおそれがある。]</p> <p>(5) 脳血管障害 (脳動脈瘤, 血管炎, 脳卒中等) 又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 低血圧, 起立性低血圧, 徐脈, 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者, 血圧を低下又は脈拍数を減少させる作用を有する薬剤を投与中の患者 [血圧及び心拍数を低下させることがある。]</p> <p>(2) 高血圧のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤を急に中止した場合, 血圧上昇があらわれることがある。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]</p> <p>(3) 不整脈又はその既往歴のある患者, 先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがある。 (「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(4) 狭心症及び心筋梗塞等の虚血性心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [急激な血圧低下があらわれた場合, 冠血流量が減少し虚血性心疾患が悪化するおそれがある。]</p> <p>(5) 脳梗塞等の脳血管障害のある患者 [急激な血圧低下があらわれた場合, 脳血流量が減少し症状が悪化するおそれがある。]</p> <p>(6) 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]</p> <p>(7) 重度の腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(8) 抑うつ状態の患者 [本剤の鎮静作用により, 症状が悪化するおそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者 [痙攣をおこすことがある。]</p> <p>(4) 心疾患 (QT 延長を含む) 又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある。]</p> <p>(5) 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長の家族歴のある患者 [QT 延長を起こすおそれがある。]</p> <p>(6) 高血圧又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある。]</p> <p>(7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある。]</p> <p>(8) 起立性低血圧の既往歴のある患者 [本剤の投与による起立性低血圧の報告がある。]</p> <p>(9) 下記の精神系疾患のある患者 [行動障害, 思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。] 精神病性障害, 双極性障害</p> <p>(10) 排尿困難のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>1) てんかん又はその既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させ, 発作を誘発させるおそれがある。]</p> <p>2) 高血圧, 心不全, 心筋梗塞を起こしたことがある患者 [血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある。]</p> <p>3) 脳血管障害 (脳動脈瘤, 血管炎, 脳卒中等) のある患者又はその既往歴のある患者 [これらの症状を悪化又は再発させることがある。]</p> <p>4) 下記の精神系疾患のある患者 [行動障害, 思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。] 統合失調症, 精神病性障害, 双極性障害</p> <p>5) 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者 [慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある。]</p> <p>6) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者 [因果関係は確立していないが, 中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある。]</p> <p>7) 高度な消化管狭窄のある患者 [本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり, 本剤の服用により, まれに閉塞症状が報告されている。 (「適用上の注意」の項参照)]</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。</p> <p>(2) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。</p> <p>(3) まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼科検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。</p> <p>(4) めまい、眠気、視覚障害等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。</p> <p>(5) 本剤の国内外臨床試験において 0～16.7%に血圧上昇（20 mmHg 以上）、7.4～26.5%に脈拍数増加（20 bpm 以上）が認められた。本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は以下の点に注意すること。[「慎重投与」の項参照]</p> <p>1) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤投与開始前及び投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。</p> <p>2) 本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。</p> <p>(2) 本剤を長期間投与する場合には、定期的に有用性の再評価を実施し、漫然と投与しないよう注意すること。</p> <p>(3) 高度な血圧低下及び脈拍数減少が認められ、失神に至る場合があるので、本剤の投与開始前及び用量変更の1～2週間後には、血圧及び脈拍数を測定すること。至適用量の決定後にも4週に1回を目途に血圧及び脈拍数を測定すること。また、本剤の投与による脱水に十分注意し、脱水の症状があらわれた場合には、補液等適切な措置を講じること。</p> <p>(4) 心血管系への影響（高度な徐脈、低血圧、QT 延長等）があらわれる可能性があるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。</p> <p>1) 本剤投与開始前には心電図異常の有無について確認すること。心電図異常が認められた場合は、投与の可否を慎重に判断すること。</p> <p>2) 心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。</p> <p>3) 本剤投与中は心血管系の状態に注意し、心血管系への影響を示唆する症状（徐脈、失神、ふらつき、動悸等）があらわれた場合には心電図検査等を行い、適切な処置を行うこと。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。</p> <p>(2) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。</p> <p>(3) 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(4) 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(5) 通常量の本剤を服用していた精神障害性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神障害性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。</p> <p>(6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。</p> <p>2) 小児に中枢神経刺激剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。[「小児等への投与」の項参照]</p> <p>また、成人においても体重減少が報告されているので、観察を十分に行い、体重減少が著しい場合には投与を中断するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。また、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。</p> <p>4) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。</p> <p>5) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意	<p>3) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、又はそのおそれがある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。また、本剤投与中に労作性胸痛、原因不明の失神、又は他の心疾患を示唆する症状を示した場合は、直ちに心血管系の状態を評価し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 双極性障害の患者ではうつ状態から混合状態/躁状態に移行するおそれがあることから、うつ症状のある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、患者の精神系疾患歴、自殺、双極性障害及びうつ病の家族歴等から双極性障害の可能性がないか評価すること。</p> <p>(7) 通常量の本剤を服用していた精神病的障害の既往がない患者において、幻覚、妄想等の症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤の投与を中止すること。</p> <p>(8) 通常量の本剤を服用していた精神病的障害や躁病の既往がない患者において、躁病等が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤との関連の可能性を考慮し、必要に応じて減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。</p>	<p>(5) 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。</p> <p>(6) 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。</p> <p>(7) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、定期的に体重を測定し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 眠気、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。</p>	<p>(7) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照]</p> <p>(8) 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照]</p> <p>(9) 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。[「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>6) まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断又中止すること。</p> <p>7) めまい、眠気、視覚障害等が発現するおそれがあるため、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。</p> <p>8) 攻撃性は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動の発現又は悪化について観察すること。</p> <p>9) 通常量の本剤を服用していた精神病的障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病的又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)																	
使用上の注意	<p>(10) 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。</p> <p>(11) 本剤の投与により体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは、投与の中断等を考慮すること。</p> <p>(12) 治療の目的以外には使用しないこと。また、医療目的外使用を防止するため、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。</p>																				
	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)</td><td>MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。高血圧クレーゼが起こるおそれがある。また、死亡に至るおそれがある。</td><td>神経外モノアミン濃度が高まると考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)	MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。高血圧クレーゼが起こるおそれがある。また、死亡に至るおそれがある。	神経外モノアミン濃度が高まると考えられる。	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。 [「薬物動態」の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)</td><td>両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。</td><td>脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。	<p>3. 相互作用</p> <p>1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)</td><td>MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。</td><td>本剤は交感神経刺激作用を有するため。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)	MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。高血圧クレーゼが起こるおそれがある。また、死亡に至るおそれがある。	神経外モノアミン濃度が高まると考えられる。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。																			

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)			グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)			アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)			メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)		
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)			2) 併用注意 (併用に注意すること)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	尿のpHをアルカリ化する薬剤 炭酸水素ナトリウム等	本剤の作用が増強することがある。	本剤の活性体であるd-アンフェタミンの腎排泄が抑制され、半減期が延長する。	CYP3A4/5阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]	これらの薬剤により、本剤の代謝が阻害される可能性がある。ケトコナゾール（経口剤、国内未発売）との併用により、本剤のAUCが3倍増加した。[「薬物動態」の項参照]	サルブタモール硫酸塩（静脈内投与等の全身性投与。吸入投与を除く） β-受容体刺激剤（サルブタモール硫酸塩を除く）	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]	昇圧剤	昇圧作用を増強することがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。
	尿のpHを酸性化する薬剤 アスコルビン酸等	本剤の作用が减弱することがある。	本剤の活性体であるd-アンフェタミンの腎排泄が促進され、半減期が短縮する。							クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	クマリン系抗凝血剤の半減期を延長させる。
	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、三環系抗うつ剤等	まれにセロトニン症候群が起こることがある。	本剤のセロトニン再取り込み阻害作用及び神経終末からのセロトニン放出促進により、セロトニン作用が増強すると考えられる。	CYP3A4/5誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある。	これらの薬剤により、本剤の代謝が促進される可能性がある。リファンピシンとの併用により、本剤のAUCが約70%減少した。[「薬物動態」の項参照]	CYP2D6阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]	三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
				中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、抗精神病薬、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン誘導体等 アルコール	相互に作用を増強することがある。	これらの薬剤により、本剤の鎮静作用が増強される可能性がある。	昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン	本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。	ノルアドレナリンへの作用を相乗的又は相乗的に増強する可能性がある。
				バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。	機序不明	ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等） 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相乗的又は相乗的に増強する可能性がある。	クロニジン	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある。[「その他の注意」の項参照]	機序不明
				降圧作用を有する薬剤 β遮断剤、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、降圧利尿剤等	相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。	これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性がある。				アルコール	精神神経系の副作用を増強することがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。
				心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等								

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキシチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意	<p>4. 副作用 承認時における安全性評価対象症例 172 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 154 例（89.5%）に認められた。主なものは、食欲減退 136 例（79.1%）、不眠 78 例（45.3%）、体重減少 44 例（25.6%）、頭痛 31 例（18.0%）、悪心 19 例（11.0%）であった。</p>	<p>4. 副作用 承認時における安全性評価対象症例 254 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 190 例（74.8%）に認められた。主なものは、傾眠 146 例（57.5%）、血圧低下 39 例（15.4%）、頭痛 31 例（12.2%）であった。</p>	<p>4. 副作用 小児を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 209 例（75.2%）に副作用が報告され、主なものは頭痛（22.3%）、食欲減退（18.3%）、傾眠（14.0%）、腹痛（12.2%）、悪心（9.7%）であった。日本人及びアジア人の成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 392 例（日本人患者 278 例を含む）中 315 例（80.4%）に副作用が報告され、主なものは悪心（46.9%）、食欲減退（20.9%）、傾眠（16.6%）、口渇（13.8%）、頭痛（10.5%）であった。（成人適応追加時）</p>	<p>4. 副作用 ＜小児 AD/HD 承認時＞ AD/HD 患児を対象として国内で実施した第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験の総症例 216 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 174 例（80.6%）に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例（42.1%）、不眠症 40 例（18.5%）、体重減少 26 例（12.0%）、頭痛 18 例（8.3%）、腹痛 12 例（5.6%）、悪心 12 例（5.6%）、チック 11 例（5.1%）、発熱 11 例（5.1%）であった。 ＜成人 AD/HD 承認時＞ 成人 AD/HD 患者を対象として国内で実施した第 III 相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 209 例（76.8%）に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例（39.7%）、動悸 59 例（21.7%）、体重減少 54 例（19.9%）、不眠症 49 例（18.0%）、悪心 45 例（16.5%）、口渇 40 例（14.7%）、頭痛 29 例（10.7%）であった。 ＜小児 AD/HD 再審査終了時＞ AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、1385 例中 529 例（38.2%）に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例（27.9%）、不眠症 69 例（5.0%）、体重減少 69 例（5.0%）、チック 47 例（3.4%）、睡眠障害 42 例（3.0%）、頭痛 37 例（2.7%）、腹痛 25 例（1.8%）、悪心 23 例（1.7%）であった。</p>
	<p>(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1}）：ショック、アナフィラキシー（顔面蒼白、呼吸困難、そう痒等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用 1) 低血圧（5%以上）、徐脈（5%以上）：高度な低血圧、徐脈があらわれ、失神に至る場合があるので、血圧及び脈拍数を定期的に測定するとともに、患者の状態を注意深く観察し、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用 1) 肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー（頻度不明）：血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に</p>	<p>1) 重大な副作用 (1) 剥脱性皮膚炎（0.1%）：広範囲の皮膚の潮紅、浸潤、強いそう痒等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 狭心症（頻度不明）：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)																																																																																														
	<p>2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^{*1}) : 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 心筋症 (頻度不明^{*1}) : 心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 依存性 (頻度不明^{*1}) : 不適切な使用により精神的依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、慎重に投与すること。</p>	<p>2) 失神 (頻度不明^{*1}): 失神が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 房室ブロック (0.5%未満) : 房室ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合は減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(3) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明): 発熱, 高度の筋硬直, CK (CPK) 上昇等があらわれることがあるので、このような場合には体冷却, 水分補給等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 脳血管障害 (血管炎, 脳梗塞, 脳出血, 脳卒中) (頻度不明): 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 肝不全, 肝機能障害 (頻度不明): 肝不全 (急性肝不全等), 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>																																																																																														
使用上の注意	<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><th>種類\頻度</th><th>5%以上</th><th>1〜5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注1}</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td><td>過敏症, 蕁麻疹, 血管浮腫</td></tr><tr><td>循環器</td><td>頻脈</td><td>血圧上昇, 動悸</td><td></td><td>レイノー現象</td></tr></table>	種類\頻度	5%以上	1〜5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1}	過敏症			発疹	過敏症, 蕁麻疹, 血管浮腫	循環器	頻脈	血圧上昇, 動悸		レイノー現象	<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><th>種類\頻度</th><th>5%以上</th><th>1〜5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注1}</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td></td><td>過敏症, 発疹, そう痒</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>起立性低血圧</td><td>血圧上昇</td><td>頻脈, 洞性不整脈, 蒼白, 高血圧性脳症</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠, 頭痛, 不眠, めまい</td><td>易刺激性</td><td>悪夢, 感情不安定, 激越, 鎮静, 無力症</td><td>不安, うつ病, 嗜眠, 痙攣, 過眠症</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛</td><td>食欲減退, 悪心, 便秘, 下痢, 口渇, 嘔吐</td><td></td><td>腹部不快感, 消化不良</td></tr><tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>遺尿, 体重増加</td><td>頻尿, ALT (GPT) 上昇</td><td>喘息, 胸痛, 脱水, 勃起不全</td></tr></table> <p>注1: 海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明</p>	種類\頻度	5%以上	1〜5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1}	過敏症				過敏症, 発疹, そう痒	循環器		起立性低血圧	血圧上昇	頻脈, 洞性不整脈, 蒼白, 高血圧性脳症	精神神経系	傾眠, 頭痛, 不眠, めまい	易刺激性	悪夢, 感情不安定, 激越, 鎮静, 無力症	不安, うつ病, 嗜眠, 痙攣, 過眠症	消化器	腹痛	食欲減退, 悪心, 便秘, 下痢, 口渇, 嘔吐		腹部不快感, 消化不良	その他	倦怠感	遺尿, 体重増加	頻尿, ALT (GPT) 上昇	喘息, 胸痛, 脱水, 勃起不全	<p>(2)その他の副作用</p> <p>副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><th>副作用分類</th><th>5%以上</th><th>1〜5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心, 食欲減退, 腹痛, 嘔吐, 便秘, 口渇</td><td>下痢, 消化不良, 口内乾燥</td><td></td><td>鼓腸</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、傾眠、浮動性めまい</td><td>体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快感、不眠症</td><td>早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ</td><td>びくびく感</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>そう痒症</td><td>発疹、蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td>頻脈、血圧上昇、心拍数増加</td><td>心電図QT延長、失神</td><td>レイノー現象、潮紅</td></tr></table>	副作用分類	5%以上	1〜5%未満	1%未満	頻度不明	消化器	悪心, 食欲減退, 腹痛, 嘔吐, 便秘, 口渇	下痢, 消化不良, 口内乾燥		鼓腸	精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快感、不眠症	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感	過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹		循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅	<p>2) その他の副作用</p> <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>鼻咽頭炎, 胃腸炎, 鼻炎, ヘルペスウイルス感染, インフルエンザ, 麦粒腫, 中耳炎, 咽頭炎</td><td>上気道感染, 副鼻腔炎</td></tr><tr><td>血液障害</td><td></td><td>血小板減少症</td><td>白血球減少症, 汎血球減少症, 血小板減少性紫斑病</td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>季節性アレルギー</td><td>アナフィラキシー反応, 過敏症反応, 耳介腫脹, 水疱形成, 表皮剥脱</td></tr><tr><td>代謝障害</td><td>食欲減退 (31.2%)</td><td>体重増加不良, 食欲亢進</td><td></td></tr><tr><td>精神障害</td><td>不眠症, チック, 睡眠障害</td><td>不安, 抑うつ気分, 攻撃性, 激越, うつ病, 抜毛, 幻聴, 気分変動, 過覚醒, 感情不安定, 精神病的障害, 妄想, 神経過敏, 落ち着きのなさ, 緊張, 怒り, 無感情, 歯ぎしり, 幻視, リビドー減退, 多弁, 気分動揺</td><td>涙ぐむ, 錯乱状態, 失見当識, 幻覚, 躁病, パニック発作, リビドー亢進</td></tr></table>		1%以上	1%未満	頻度不明	感染症		鼻咽頭炎, 胃腸炎, 鼻炎, ヘルペスウイルス感染, インフルエンザ, 麦粒腫, 中耳炎, 咽頭炎	上気道感染, 副鼻腔炎	血液障害		血小板減少症	白血球減少症, 汎血球減少症, 血小板減少性紫斑病	免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応, 過敏症反応, 耳介腫脹, 水疱形成, 表皮剥脱	代謝障害	食欲減退 (31.2%)	体重増加不良, 食欲亢進		精神障害	不眠症, チック, 睡眠障害	不安, 抑うつ気分, 攻撃性, 激越, うつ病, 抜毛, 幻聴, 気分変動, 過覚醒, 感情不安定, 精神病的障害, 妄想, 神経過敏, 落ち着きのなさ, 緊張, 怒り, 無感情, 歯ぎしり, 幻視, リビドー減退, 多弁, 気分動揺	涙ぐむ, 錯乱状態, 失見当識, 幻覚, 躁病, パニック発作, リビドー亢進
	種類\頻度	5%以上	1〜5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1}																																																																																													
	過敏症			発疹	過敏症, 蕁麻疹, 血管浮腫																																																																																													
	循環器	頻脈	血圧上昇, 動悸		レイノー現象																																																																																													
	種類\頻度	5%以上	1〜5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1}																																																																																													
過敏症				過敏症, 発疹, そう痒																																																																																														
循環器		起立性低血圧	血圧上昇	頻脈, 洞性不整脈, 蒼白, 高血圧性脳症																																																																																														
精神神経系	傾眠, 頭痛, 不眠, めまい	易刺激性	悪夢, 感情不安定, 激越, 鎮静, 無力症	不安, うつ病, 嗜眠, 痙攣, 過眠症																																																																																														
消化器	腹痛	食欲減退, 悪心, 便秘, 下痢, 口渇, 嘔吐		腹部不快感, 消化不良																																																																																														
その他	倦怠感	遺尿, 体重増加	頻尿, ALT (GPT) 上昇	喘息, 胸痛, 脱水, 勃起不全																																																																																														
副作用分類	5%以上	1〜5%未満	1%未満	頻度不明																																																																																														
消化器	悪心, 食欲減退, 腹痛, 嘔吐, 便秘, 口渇	下痢, 消化不良, 口内乾燥		鼓腸																																																																																														
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快感、不眠症	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感																																																																																														
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹																																																																																															
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅																																																																																														
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																																																															
感染症		鼻咽頭炎, 胃腸炎, 鼻炎, ヘルペスウイルス感染, インフルエンザ, 麦粒腫, 中耳炎, 咽頭炎	上気道感染, 副鼻腔炎																																																																																															
血液障害		血小板減少症	白血球減少症, 汎血球減少症, 血小板減少性紫斑病																																																																																															
免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応, 過敏症反応, 耳介腫脹, 水疱形成, 表皮剥脱																																																																																															
代謝障害	食欲減退 (31.2%)	体重増加不良, 食欲亢進																																																																																																
精神障害	不眠症, チック, 睡眠障害	不安, 抑うつ気分, 攻撃性, 激越, うつ病, 抜毛, 幻聴, 気分変動, 過覚醒, 感情不安定, 精神病的障害, 妄想, 神経過敏, 落ち着きのなさ, 緊張, 怒り, 無感情, 歯ぎしり, 幻視, リビドー減退, 多弁, 気分動揺	涙ぐむ, 錯乱状態, 失見当識, 幻覚, 躁病, パニック発作, リビドー亢進																																																																																															

一般的名称	リスデキサメタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)					グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)					アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)					メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)				
	精神神経系	不眠、頭痛、めまい	易刺激性、チック、眠気、感情不安定、激越	振戦、怒り、不安	多弁、リビドー減退、うつ病、不快気分、多幸症、歯ぎしり、自傷性皮膚症、精神病性障害、躁病、幻覚、攻撃性、落ち着きのなさ、精神運動亢進、痙攣、ジスキネジア、味覚異常				皮膚		多汗症	皮膚炎		神経系障害	頭痛、浮動性めまい	振戦、鎮静、傾眠、体位性めまい、ジスキネジア、痙攣、自律神経失調、錯感覚、緊張性頭痛	精神運動亢進、大発作痙攣、嗜眠			
	消化器	食欲減退、悪心、腹痛、下痢、嘔吐	便秘、口内乾燥	腹部不快感				泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫	眼障害		ドライアイ、アレルギー性結膜炎、結膜充血、近視、眼そう痒症	霧視、複視、散瞳、視覚障害				
	その他	体重減少	疲労感		霧視、散瞳、呼吸困難、好酸球性肝炎、多汗症、胸痛、びくびく感、発熱、勃起不全			その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣	散瞳	耳障害		難聴、耳痛、回転性めまい					
														心臓障害	動悸、頻脈	徐脈、上室性期外収縮	期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮			
													血管障害		ほてり、高血圧、血圧変動	レイノー現象				
													呼吸器障害		呼吸困難、上気道の炎症、喘息、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑	咽喉頭疼痛				
													胃腸障害	悪心、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛、消化不良、腹部膨満、異常便、歯肉腫脹					
													皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、脱毛症、さ瘡、アトピー性皮膚炎、多汗症、そう痒症、接触性皮膚炎	斑状皮疹、紅斑				
													筋骨格系障害		筋緊張、関節痛、筋痙攣、筋痛、四肢痛	筋攣縮				
													泌尿器系障害		頻尿					
													生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着、勃起不全	持続勃起症				
													全身障害	発熱、倦怠感	易刺激性、胸部不快感、無力症、悪寒、疲労、胸痛	異常高熱				

※1：海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明

※1：海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)			
				臨床検査	体重減少	血圧上昇, 拡張期血圧上昇, 脈拍異常, QT延長, 異常Q波, 白血球数減少, 好中球数減少, 好酸球数増加, 血中アミラーゼ増加, CK (CPK) 増加, ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 肝機能異常, 血中ビリルビン増加, トリグリセリド増加, 血糖増加, 血中尿素増加, 血中尿酸増加, 蛋白尿, 尿中ケトン体陽性, 尿潜血	心雑音, ALP 増加, 肝酵素上昇, 血小板数減少, 白血球数異常
				傷害, 中毒		足骨折, 手骨折	
	—	—	5. 高齢者への投与 高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 投与する場合には注意すること。 [高齢者を対象とした試験は実施されていない。]			
	5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。出生前又は出生後早期に, 本剤の活性体であるアンフェタミンの臨床用量相当量を曝露したげっ歯類において, 出生児に学習障害, 記憶障害若しくは自発運動量の変化等の長期の神経行動学的変化, 発育遅延又は生殖能への影響が認められている。] (2) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(マウス)において大量投与により催奇形作用(外脳症, 脊椎破裂症)が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが, ラットで乳汁中への移行が報告されている。]	6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また, 動物実験(ラット)において胎盤通過性が認められている。] (2) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。]	6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ウサギ)において, 最大推奨用量の約 100 倍に相当する 200 mg/kg/日の投与により催奇形性が報告されている。] 2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。[ヒトでメチルフェニデートが, 乳汁中に移行するとの報告がある。]			

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキシチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意	6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない． [使用経験がない．]	6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない． [使用経験がない．]	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない．[6歳未満の小児等を対象とした試験は，実施されていない．] (2) 投与初期に体重増加の抑制，成長遅延が報告されている．[「重要な基本的注意」の項参照]	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない．[6歳未満の患者を対象とした試験は，実施されていない．] (2) 長期投与時に体重増加の抑制，成長遅延が報告されている．[「重要な基本的注意」の項参照]
	7. 過量投与 徴候，症状：急性過量投与の症状は，落ち着きのなさ，振戦，反射亢進，頻呼吸，錯乱，攻撃性，幻覚，パニック状態，異常高熱，横紋筋融解等である．セロトニン症候群の発現も報告されている．通常，疲労及び抑うつは中枢神経系刺激後に生じる．心血管系への影響として不整脈，高血圧あるいは低血圧，循環虚脱等があらわれる．また，胃腸症状として悪心，嘔吐，下痢，腹部仙痛等があらわれる．致死的な中毒を起こす前には，通常，痙攣及び昏睡があらわれる． 処置：患者の状況に応じて必要な対症療法を行うこと．治療の際には，本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮する．なお，本剤及び本剤の活性体であるd-アンフェタミンは透析で除去されない．	7. 過量投与 徴候，症状：低血圧，徐脈，投与初期の一過性高血圧，嗜眠，呼吸抑制等があらわれることがある． 処置：胃洗浄（投与直後），活性炭が有効な場合がある．なお，本剤は透析により除去されない．嗜眠が発現した場合は，昏睡，徐脈及び低血圧等のより重篤な毒性が遅れて発現する可能性があるため，処置を行った上で少なくとも24時間観察すること．	8. 過量投与 徴候，症状：過量投与時には，痙攣，QT延長，傾眠，興奮，運動亢進，異常行動，消化器症状，散瞳，頻脈，口渇，浮動性めまい，振戦及び血圧上昇等が認められている．また，本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には，死亡例も報告されている． 処置：気道を確保し，心機能やバイタルサインのモニターを行い，適切な対症療法を行うこと．必要に応じて胃洗浄又は活性炭の投与を行うこと．なお，本剤は蛋白結合率が高いため，透析は有効ではない．	8. 過量投与 徴候，症状： 主として中枢神経系の過刺激及び過度の交感神経作用に起因する以下の徴候及び症状があらわれることがある． 嘔吐，激越，振戦，反射亢進，筋攣縮，痙攣（昏睡を続発することがある），多幸感，錯乱，幻覚，せん妄，発汗，潮紅，頭痛，高熱，頻脈，動悸，不整脈，高血圧，散瞳，粘膜乾燥 処置： 症状に応じた適切な支持療法を行うこと．自傷行為及び過刺激症状を悪化させる外部刺激を排除するように留意すること．必要に応じて胃洗浄によって胃内容物を除去する，又は活性炭や下剤の投与を行うこと．激越や発作がある場合には，胃洗浄の前にコントロールを行い，気道を確保すること．十分な血液循環及び呼吸を維持するために集中治療を行うこと．高熱に対しては物理的な解熱処置をとること．過量投与に対する腹膜透析又は血液透析の有効性は確立していない．過量投与患者の治療に際しては，メチルフェニデートが長時間かけて放出されることを考慮すべきである．

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>(1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p>(2) 本剤の投与にあたっては、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導すること。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>(1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p>(2) 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指導すること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>(2) 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>1) PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>2) 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。</p> <p>3) 本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。</p> <p>薬剤服用時</p> <p>本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタル X 線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。</p>
	<p>9. その他の注意</p> <p>本剤のがん原性試験は実施していない。活性体である <i>d</i>-アンフェタミンのマウス及びラットのがん原性試験ではがん原性を示唆する所見は見られなかったが、これらのがん原性試験は臨床曝露量未満で実施されており、十分な安全域は担保されていない。</p>	—	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 11 試験及び遺尿症患者における 1 試験の計 12 試験) の併合解析において、プラセボ投与群に対して本剤投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある (本剤投与群 5/1357 (0.37%), プラセボ投与群 0/851 (0%))。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HD に併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>1) 因果関係は確立していないが、メチルフェニデート塩酸塩製剤とクロニジンとの併用により、突然死が報告されている。</p> <p>2) メチルフェニデート塩酸塩の長期発癌性試験の結果、F344/N ラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F₁マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、約 60 mg/kg/日投与群の雄で肝芽腫の発現がみられている。</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意			<p>(2) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 11 試験) の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤投与群 21/1308 (1.6%), プラセボ投与群 9/806 (1.1%) であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 9 試験) の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤投与群 6/1697 (0.35%), プラセボ投与群 4/1560 (0.26%) であった。</p> <p>(3) 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の 5.9~11.6% に血圧上昇 (収縮期 20 mmHg 以上, 拡張期 15 mmHg 以上) 又は心拍数増加 (20 bpm 以上) が認められたとの報告がある。[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4) 幼若ラットにアトモキセチン 1, 10 及び 50 mg/kg を約 75 日間反復投与したところ、1 mg/kg 以上で性成熟のわずかな遅延, 10 mg/kg 以上で精巣上部尾部重量の低下及び精巣上部中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度 (AUC) を臨床最大用量投与時 (1.8 mg/kg) の AUC と比較すると 1 mg/kg では最大で 0.2 倍 (CYP2D6 通常活性, EM) 又は 0.02 倍 (CYP2D6 活性欠損, PM), 10 mg/kg では最大で 1.9 倍 (EM) 又は 0.2 倍 (PM) であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。</p> <p>(5) 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキセチンを経口投与した 3 試験の</p>	<p>3) メチルフェニデート塩酸塩は、<i>Salmonella typhimurium</i> を用いた Ames 試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。</p>

一般的名称	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (Lisdexamfetamine Mesilate)	グアンファシン塩酸塩 (Guanfacine hydrochloride)	アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine hydrochloride)	メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate hydrochloride)
			うち 1 試験において、最高用量の 100 mg/kg で生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときの AUC は臨床最大用量投与時 (1.8 mg/kg) の AUC と比較すると 2.6 倍 (EM) 又は 0.3 倍 (PM) であった。なお、これらの所見が認められたのは 3 試験のうち 1 試験であり、アトモキセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。	
添付文書作成 年月	—	2017 年 10 月改訂 (第 2 版)	2018 年 9 月改訂 (第 12 版)	2016 年 2 月改訂 (第 8 版)

2019年3月作成（第1版）

貯 法：遮光・気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
871179

中枢神経刺激剤

劇薬，覚せい剤原料，処方箋医薬品^{注1)}

ビバンセ[®]カプセル20mg ビバンセ[®]カプセル30mg

リスデキサンフェタミンメシル酸塩カプセル

Vyvanse[®]

シオノギ製薬

	20mg	30mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		
国際誕生	2007年2月	2007年2月

【警告】

1. 本剤の投与は、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる、処方登録システムに登録された医師のいる医療機関及び薬剤師のいる薬局において、登録患者に対してのみ行うこと。また、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関・患者が登録されていることを確認した上で調剤を行うこと。
2. 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に対して、本剤の有効性、安全性、及び目的以外への使用や他人へ譲渡しないことを文書によって説明し、文書で同意を取得すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は交感神経刺激アミン（メタンフェタミン、メチルフェニデート、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な心血管障害のある患者〔血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照）〕
3. 甲状腺機能亢進のある患者〔循環器系に影響を及ぼすことがある。〕
4. 過度の不安、緊張、興奮性のある患者〔中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。〕
5. 運動性チックのある患者、Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者〔症状を悪化又は誘発させることがある。〕
6. 薬物乱用の既往歴のある患者〔慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じるおそれがある。〕
7. 閉塞隅角緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
8. 褐色細胞腫のある患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
9. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中又は投与中止後2週間以内の患者〔高血圧クリーゼに至るおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕



【組成・性状】

1. 組成

販売名	ビバンセカプセル 20mg	ビバンセカプセル 30mg
有効成分 (1カプセル中)	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 20mg	リスデキサンフェタミンメシル酸塩 30mg

販売名	ビバンセカプセル 20mg	ビバンセカプセル 30mg
添加物	結晶セルロース、クロスカ ルメロースナトリウム、ス テアリン酸マグネシウム カプセル本体中：ゼラチン、 酸化チタン、黄色三二酸化 鉄	結晶セルロース、クロスカ ルメロースナトリウム、ス テアリン酸マグネシウム カプセル本体中：ゼラチン、 酸化チタン、黄色5号、赤 色3号

2. 性状

販売名	ビバンセカプセル 20mg	ビバンセカプセル 30mg
性状・剤形	キャップ及びボディが淡黄 白色の不透明な硬カプセル 剤であり、内容物は白色～ 淡褐色の粉末である。	キャップが橙色、ボディが 白色の不透明な硬カプセル 剤であり、内容物は白色～ 淡褐色の粉末である。
外形		
大きさ	3号カプセル	3号カプセル
重量	約0.17g	約0.24g
識別コード	S489 20mg	S489 30mg

【効能・効果】

小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用すること。
2. 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。〔「臨床成績」の項参照〕
3. 18歳未満で本剤により薬物治療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、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。
4. AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM[※]）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

※：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

【用法・用量】

通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として30mgを1日1回朝経口投与する。症状により、1日70mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として20mgを超えない範囲で行うこと。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
2. 高度の腎機能障害のある患者（GFR30mL/min/1.73m²未満）には、1日用量として50mgを超えて投与しないこと。また、透析患者又はGFR15mL/min/1.73m²未満の患者では、更に低用量の投与を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。本剤及び本剤の活性体であるd-アンフェタミンは透析で除去されない。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]
3. 不眠があらわれるおそれがあるため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 高度の腎機能障害のある患者又は透析患者〔本剤の活性体であるd-アンフェタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。]（用法・用量に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照]
 - (2) 高血圧又は不整脈のある患者〔血圧又は心拍数の上昇により症状を悪化させるおそれがある。]
 - (3) 下記の精神系疾患のある患者〔行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。]
精神性障害、双極性障害
 - (4) 痙攣発作、脳波異常又はその既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させ、発作を誘発するおそれがある。]
 - (5) 脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
 - (2) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。
 - (3) まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼科検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。
 - (4) めまい、眠気、視覚障害等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
 - (5) 本剤の国内外臨床試験において0～16.7%に血圧上昇（20mmHg以上）、7.4～26.5%に脈拍数増加（20bpm以上）が認められた。本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は以下の点に注意すること。[「慎重投与」の項参照]
 - 1) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤投与開始前及び投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。
 - 2) 本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。
 - 3) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、又はそのおそれがある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。また、本剤投与中に労作性胸痛、原因不明の失神、又は他の心疾患を示唆する症状を示した場合は、直ちに心血管系の状態を評価し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (6) 双極性障害の患者ではうつ状態から混合状態/躁状態に移行するおそれがあることから、うつ症状のある患者に対して本剤の投

与を検討する場合には、患者の精神系疾患歴、自殺、双極性障害及びうつ病の家族歴等から双極性障害の可能性がないか評価すること。

- (7) 通常量の本剤を服用していた精神障害性障害の既往がない患者において、幻覚、妄想等の症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤の投与を中止すること。
- (8) 通常量の本剤を服用していた精神障害性障害や躁病の既往がない患者において、躁病等が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤との関連の可能性を考慮し、必要に応じて減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。
- (10) 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。
- (11) 本剤の投与により体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは、投与の中断等を考慮すること。
- (12) 治療の目的以外には使用しないこと。また、医療目的外使用を防止するため、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフビー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト）	MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。高血圧クリーゼが起こるおそれがある。また、死亡に至るおそれがある。	神経外モノアミン濃度が高まると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
尿のpHをアルカリ化する薬剤 炭酸水素ナトリウム等	本剤の作用が増強することがある。	本剤の活性体であるd-アンフェタミンの腎排泄が抑制され、半減期が延長する。
尿のpHを酸性化する薬剤 アスコルビン酸等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の活性体であるd-アンフェタミンの腎排泄が促進され、半減期が短縮する。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、三環系抗うつ剤等	まれにセロトニン症候群が起こることがある。	本剤のセロトニン再取り込み阻害作用及び神経終末からのセロトニン放出促進により、セロトニン作用が増強すると考えられる。
メチルフェニデート塩酸塩	メチルフェニデート塩酸塩を投与中の患者には本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の作用が増強するおそれがある。	相加作用のおそれがある。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象症例172例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は154例（89.5%）に認められた。主なものは、食欲減退136例（79.1%）、不眠78例（45.3%）、体重減少44例（25.6%）、頭痛31例（18.0%）、悪心19例（11.0%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明※¹）：ショック、アナフィラキシー（顔面蒼白、呼吸困難、そう痒等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合に

は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明※1) : 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心筋症 (頻度不明※1) : 心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 依存性 (頻度不明※1) : 不適切な使用により精神的依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、慎重に投与すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明※1
過敏症			発疹	過敏症、蕁麻疹、血管浮腫
循環器	頻脈	血圧上昇、動悸		レイノー現象
精神神経系	不眠、頭痛、めまい	易刺激性、チック、眼気、感情不安定、激越	振戦、怒り、不安	多弁、リビドー減退、うつ病、不快気分、多幸症、歯ぎしり、自傷性皮膚症、精神病性障害、躁病、幻覚、攻撃性、落ち着きのなさ、精神運動亢進、痙攣、ジスキネジア、味覚異常
消化器	食欲減退、悪心、腹痛、下痢、嘔吐	便秘、口内乾燥	腹部不快感	
その他	体重減少	疲労感		霧視、散瞳、呼吸困難、好酸球性肝炎、多汗症、胸痛、びくびく感、発熱、勃起不全

※1: 海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。出生前又は出生後早期に、本剤の活性体であるアンフェタミンの臨床用量相当量を曝露したげっ歯類において、出生児に学習障害、記憶障害若しくは自発運動量の変化等の長期の神経行動学的変化、発育遅延又は生殖能への影響が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

徴候、症状: 急性過量投与の症状は、落ち着きのなさ、振戦、反射亢進、頻呼吸、錯乱、攻撃性、幻覚、パニック状態、異常高熱、横紋筋融解等である。セロトニン症候群の発現も報告されている。通常、疲労及び抑うつは中枢神経系刺激後に生じる。心血管系への影響として不整脈、高血圧あるいは低血圧、循環虚脱等があらわれる。また、胃腸症状として悪心、嘔吐、下痢、腹部仙痛等があらわれる。致死的な中毒を起こす前には、通常、痙攣及び昏睡があらわれる。

処置: 患者の状況に応じて必要な対症療法を行うこと。治療の際には、本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮する。

なお、本剤及び本剤の活性体である *d*-アンフェタミンは透析で除去されない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

- (1) PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)
- (2) 本剤の投与にあたっては、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導すること。

9. その他の注意

本剤のがん原性試験は実施していない。活性体である *d*-アンフェタミンのマウス及びラットのがん原性試験ではがん原性を示唆する所見は見られなかったが、これらのがん原性試験は臨床曝露量未満で実施されており、十分な安全域は担保されていない。

【薬物動態】

リスデキサンフェタミンは速やかに吸収され、主に血中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される¹⁾。なお、リスデキサンフェタミンの消化管吸収には、ペプチドトランスポーターである PEPT1 が関与することが示唆されている²⁾。

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人 11 例に本剤 20mg^{注1)}、50mg 及び 70mg を漸増法でそれぞれ 1 日 1 回空腹時 5 日間、計 15 日間反復経口投与したとき、各投与量における投与 5 日目の血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す。*d*-アンフェタミンは投与後 3~5 時間で C_{max} に達し、C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。また、反復投与開始後 5 日以内に定常状態に達した³⁾。

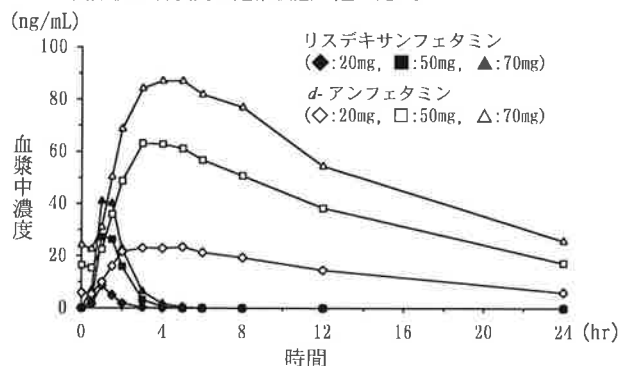


図 1 健康成人における平均リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度推移 (反復投与: 各投与量^{注1)} における投与 5 日目)

表 1 健康成人におけるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ (反復投与: 各投与量^{注1)} における投与 5 日目)

測定成分	投与量 (mg)	例数	C _{max} ※1 (ng/mL)	AUC _{0-∞} ※1 (ng・hr/mL)	T _{max} ※2 (hr)
リスデキサンフェタミン	20	11	8.82 ± 2.44	10.50 ± 2.69	1 (1-1.5)
	50		33.58 ± 10.19	41.32 ± 10.52	1 (1-2)
	70	10	47.27 ± 19.94	65.89 ± 23.09	1.5 (1-3)
<i>d</i> -アンフェタミン	20	11	25.80 ± 5.29	335.84 ± 89.73	3 (1.5-5)
	50		66.12 ± 13.24	889.48 ± 191.83	4 (3-5)
	70	10	92.07 ± 16.51	1280.56 ± 290.06	5 (3-8)

※1：算術平均値 ± 標準偏差
 ※2：中央値（最小値-最大値）

(2) 小児患者

日本人及び外国人小児 AD/HD 患者（194 例）から得られた血漿中 *d*-アンフェタミン濃度データ（1365 ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランスに対して体重及び民族が、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。また、日本人児童患者 60 例（6～12 歳）及び青少年患者 19 例（13～17 歳）に本剤 30mg、50mg 及び 70mg を 1 日 1 回経口投与したとき、母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態パラメータは表 2 のとおりである⁴⁾。

表 2 小児における *d*-アンフェタミン推定薬物動態パラメータ※（定常状態）

投与群	児童（6～12 歳）			青少年（13～17 歳）		
	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・hr/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・hr/mL)
30mg	16	66.7 (50.4-99.6)	1028 (821.8-1487)	5	47.7 (33.0-54.4)	750.1 (518.3-883.9)
50mg	18	119 (82.8-147)	1885 (1362-2278)	5	77.3 (59.5-89.6)	1310 (961.0-1500)
70mg	26	168 (94.3-250)	2669 (1599-3711)	9	118 (102-129)	1953 (1563-2144)

※：中央値（最小値-最大値）、母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

2. 食事の影響

健康成人 18 例に、本剤 70mg を空腹時又は朝食後（高脂肪食）に単回経口投与した場合、*d*-アンフェタミンの T_{max} は約 1 時間遅延したが、C_{max} 及び AUC に差は認められなかった⁵⁾。（外国人によるデータ）

3. 分布

d-アンフェタミンのヒト血漿蛋白結合率は約 16％である⁶⁾。

4. 代謝

(1) リスデキサンフェタミンは、主に血中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される¹⁾。*d*-アンフェタミンは主に脱アミノ反応を経て馬尿酸や安息香酸に代謝され、また、一部 4 位水酸化反応でも代謝されることが報告されている。なお、4 位水酸化反応には CYP2D6 が関与することが報告されている⁷⁾。

(2) 健康成人 6 例に ¹⁴C で標識したリスデキサンフェタミンメシル酸塩 70mg を単回経口投与したとき、*d*-アンフェタミン、馬尿酸及び安息香酸（それぞれ投与量の 41.5％、24.8％及び 2.2％）が尿中代謝物として検出された⁸⁾。（外国人によるデータ）

5. 排泄

(1) 健康成人 12 例に本剤 20mg^{注 1)} を単回経口投与したときのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの T_{1/2} の算術平均値（標準偏差）は、それぞれ 0.44 時間（0.01）及び 9.65 時間（1.48）であった³⁾。

(2) 健康成人 6 例に ¹⁴C で標識したリスデキサンフェタミンメシル酸塩 70mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに投与放射能の 96.4％が尿中に排泄され、糞中への排泄は 0.3％未満であった。また、投与後 48 時間までに投与放射能の 2.2％がリスデキサンフェタミンとして、41.5％が *d*-アンフェタミンとして、24.8％が馬尿酸として尿中に排泄された⁸⁾。（外国人によるデータ）

6. 腎機能障害患者

軽度から高度の腎機能障害を有する被験者 24 例、血液透析を要する被験者 8 例及び腎機能正常者 8 例に本剤 30mg を単回経口投与したときの *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータを表 3 に示す。腎機能の低下に伴い、血漿中からの消失が遅延し、AUC が増大することが示された。また、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは透析でほとんど除去されなかった⁹⁾。（外国人によるデータ）

表 3 腎機能正常者及び腎機能障害者における 30mg 単回経口投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ

投与群		例数	C _{max} ※1 (ng/mL)	AUC _{0-inf} ※1 (ng・hr/mL)	T _{max} ※2 (hr)	T _{1/2} ※1 (hr)
腎機能正常者		8	32.2±5.3	597.9±44.5	3.5 (3-4)	12.1±2.5
腎機能障害者	軽度 60≤eGFR<90	8	35.1±11.1	637.7±123.8	4 (2-6)	12.8±2
	中等度 30≤eGFR<60	8	27.5±4.9	702.7±182.9	4 (3-6)	16.8±5.2
	高度 15≤eGFR<30	8	28.4±5.9	856.9±161.5	4 (2-6)	19.8±1.9
	血液透析※3	8	20.1±3.3	1126.3±437.9	4 (2-8)	38.2±16.5

eGFR：推算糸球体ろ過量（mL/min/1.73m²）

※1：算術平均値 ± 標準偏差

※2：中央値（最小値-最大値）

※3：透析後

7. 薬物相互作用

(1) グアンファシン塩酸塩との併用

健康成人 41 例に、本剤 50mg とグアンファシン塩酸塩徐放錠 4mg の単回投与における薬物相互作用試験を実施したところ、本剤存在下でグアンファシンの C_{max} は約 19％増加したが、AUC に対する影響は認められなかった。また、グアンファシン塩酸塩徐放錠併用投与によるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった¹⁰⁾。（外国人によるデータ）

(2) ベンラファキシン塩酸塩との併用

健康成人 76 例に、本剤 70mg と CYP2D6 基質であるベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル 225mg の漸増反復投与における薬物相互作用試験を実施したところ、本剤存在下でベンラファキシンの C_{max} は約 10％、AUC は約 13％増加した。また、ベンラファキシンの活性代謝物である *O*-デスメチルベンラファキシンの C_{max} は約 9％、AUC は約 17％減少した。ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル併用投与によるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった¹¹⁾。（外国人によるデータ）

注 1) 本剤の承認用量は、通常 1 日 30mg、症状により 1 日 70mg を超えない範囲で適宜増減である。

【臨床成績】

1. 二重盲検試験

小児 AD/HD 患者（6 歳以上 18 歳未満）を対象に実施した第 2/3 相二重盲検並行群間比較試験において、主要評価項目である m-ITT 集団における投与 4 週時の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤各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¹²⁾。

投与群	ベースライン		投与 4 週後		ベースラインからの変化量※2,3	プラセボとの比較※3	
	例数	測定値※1	例数	測定値※1		群間差 [95％信頼区間]	p 値※4
プラセボ	19	37.95 ±7.40	19	34.68 ±10.73	-2.78 ±2.25	—	—
30mg	19	38.05 ±6.74	18	19.78 ±9.74	-16.38 ±2.24	-13.61 [-19.80,-7.42]	<0.0001
50mg	18	37.06 ±6.94	17	17.41 ±9.04	-18.10 ±2.35	-15.32 [-21.65,-9.00]	<0.0001
70mg	20	37.15 ±7.80	17	20.47 ±13.15	-16.47 ±2.29	-13.69 [-19.98,-7.40]	<0.0001

※1：平均値 ± 標準偏差

※2：調整平均値 ± 標準誤差

※3：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、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（6 歳以上 10 歳未満/10 歳以上 13 歳未満/13 歳以上 18 歳未満）を共変量とし

た MMRN (誤差分散の共分散構造:unstructured) による解析
 ※4: プラセボ群と本剤各用量群との対比較における検定の多重性は、本剤 70mg 群とプラセボ群との対比較、及び本剤 50mg 群とプラセボ群との対比較を第 1 仮説族、本剤 30mg 群とプラセボ群との対比較を第 2 仮説族とした Serial Gatekeeping 法 (第 1 仮説族における 2 つの群間比較をそれぞれ両側有意水準 0.05 で行い、共に有意であった場合に限り、第 2 仮説族における群間比較を両側有意水準 0.05 で行う) により調整

2. 長期投与試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施した第 3 相長期投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV 合計スコアの推移 (m-ITT 集団) は下表のとおりであった¹³⁾。

表 5 ADHD-RS-IV 合計スコアの推移

期間 (週)	継続例				新規例※3	
	プラセボ/本剤集団※1		本剤/本剤集団※2			
	例数	合計スコア	例数	合計スコア	例数	合計スコア
0※4	19	34.84±10.76	50	29.78±10.88	63	31.35±8.04
1	19	29.79±8.32	50	23.10±10.57	63	20.37±10.05
2	19	26.63±9.41	50	18.86±10.09	62	18.10±9.94
3	18	25.22±10.14	50	16.78±10.38	61	15.11±10.36
5	17	23.76±10.21	48	15.92±10.12	61	12.67±9.06
9	16	23.38±9.54	49	14.96±9.91	58	12.93±9.28
13	16	22.13±8.96	47	15.28±10.06	58	11.72±9.11
17	15	20.67±8.80	46	15.15±10.40	57	10.82±8.41
29	15	18.80±10.01	43	13.77±9.97	55	10.40±9.17
41	15	16.47±8.16	40	14.75±9.89	51	8.67±8.00
53	13	15.23±7.72	40	14.80±10.78	51	8.49±7.37
最終 評価時	19	18.63±9.31	50	15.00±10.13	63	10.40±8.66

平均値 ± 標準偏差

※1: 先行する二重盲検試験でプラセボ群に割り付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団

※2: 先行する二重盲検試験で本剤 30mg 群、50mg 群又は 70mg 群に割り付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

※3: 長期投与試験で新規登録され本剤を投与された集団

※4: 長期投与試験開始時

【薬効薬理】

リスデキサンフェタミンはプロドラッグであり、主に血中で速やかに加水分解され、活性体の *d*-アンフェタミンを生成する。

1. 薬理作用

幼若ラットにリスデキサンフェタミンを経口投与すると、衝動性行動の減少が認められた。AD/HD モデル動物である自然発症高血圧ラット及び 6-OHDA (6-hydroxydopamine) により脳内のドパミン神経を変性させたラットに *d*-アンフェタミンを腹腔内投与すると、多動性及び衝動性の改善が認められた。マウス及び自然発症高血圧ラットに低用量の *d*-アンフェタミンを腹腔内投与すると持続的注意の改善が認められた¹⁴⁾。

2. 作用機序

d-アンフェタミンは、ノルアドレナリントランスポーター及びドパミントランスポーターに対する阻害作用、脳内シナプトソームからのノルアドレナリン及びドパミンの遊離作用、モノアミン酸化酵素 A に対する阻害作用を示し、前頭前皮質及び線条体における細胞外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シグナルを調節している可能性が示唆されているが、AD/HD の治療効果における詳細な作用機序は不明である¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (JAN)

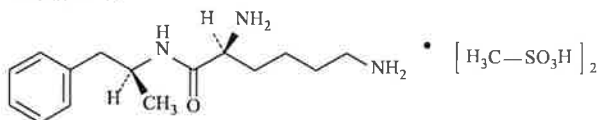
Lisdexamfetamine Mesilate

化学名: (2*S*)-2, 6-Diamino-*N*-[(2*S*)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide dimethanesulfonate

分子式: C₁₅H₂₅N₃O₃・2CH₃SO₃

分子量: 455.59

化学構造式:



性状: 白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

融点: 192～198℃

分配係数: -1.76 [1-オクタノール/水]

【取扱い上の注意】

PTP 包装から取り出した無包装状態では、吸湿により品質に影響を及ぼすことが認められたため、分包しないこと。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤が、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
3. 使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他の AD/HD 治療薬が効果不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じること。

【包装】

ビバンセカプセル 20mg: PTP30 カプセル (10 カプセル × 3)

ビバンセカプセル 30mg: PTP30 カプセル (10 カプセル × 3)

【主要文献】

【文献請求番号】

- 1) 社内資料 (非臨床薬物動態試験: 代謝) [201900063]
- 2) 社内資料 (非臨床薬物動態試験: 吸収) [201900064]
- 3) 社内資料 (健康成人の薬物動態試験) [201900065]
- 4) 社内資料 (小児 AD/HD 患者における母集団薬物動態解析) [201900066]
- 5) 社内資料 (食事の影響試験) [201900068]
- 6) Baggot, J. D. et al.: Biochem. Pharmacol., 1972, 21 (13), 1813 [201900069]
- 7) Golub, M. et al.: Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol., 2005, 74 (6), 471 [201900070]
- 8) 社内資料 (マスバランス試験) [201900071]
- 9) 社内資料 (腎機能障害者試験) [201900067]
- 10) 社内資料 (薬物相互作用試験-グアンファシン塩酸塩-) [201900072]
- 11) 社内資料 (薬物相互作用試験-ベンラファキシン塩酸塩-) [201900073]
- 12) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の第 2/3 相二重盲検試験) [201900074]
- 13) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の第 3 相長期投与試験) [201900075]
- 14) 社内資料 (効力を裏付ける試験) [201900076]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

プロモーション提携

シャイアー・ジャパン株式会社

東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 1 部

(8) 添付文書（案）の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書(案)の設定根拠	3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果(案)	3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠	3
1.8.1.2.1 注意欠陥／多動性障害(ADHD)の診断	3
1.8.1.2.2 臨床試験成績(有効性)	3
1.8.1.2.3 臨床試験成績(安全性)	5
1.8.1.2.4 結論	6
1.8.1.3 参考文献	6
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠	7
1.8.2.1 用法・用量(案)	7
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠	7
1.8.2.2.1 用法について	7
1.8.2.2.2 用量について	7
1.8.2.2.3 投与時期	9
1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠	10

表

表 1.8.1.2-1 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時(Week 4)変化量(m-ITT)–国内プラセボ対照試験(A3223)	4
表 1.8.2.2-1 有害事象(本剤群での発現率5%以上)の発現状況–国内プラセボ対照試験(A3223)	8
表 1.8.3-1 使用上の注意(案)及びその設定根拠	10

1.8 添付文書(案)の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果(案)

小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

1.8.1.2.1 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の診断

小児の注意欠陥／多動性障害 (ADHD) は、同年齢の子どもと比較して、頻繁で激しい不注意、多動性、衝動性の3主症状によって定義される精神障害である [1]。米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版 (DSM-IV-TR) では、以下を満たす場合に ADHD と診断される。DSM-IV-TR は 2013 年に改訂され、現在は精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (DSM-5) が精神科診療に用いられているが、小児期の ADHD の診断基準は、発症年齢の引き上げ (7 歳以前→12 歳以前) を除き、大きな変更は行われていない。また、DSM-5 では、ADHD の日本語表記は「注意欠如・多動症／注意欠如・多動性障害」であるが、類薬の効能・効果の記載を踏まえ、CTD では「注意欠陥／多動性障害」を用いた。

- 不注意症状9項目のうち6項目以上、多動性・衝動性症状9項目のうち6項目以上のいずれか、あるいは両方が存在する
- 症状のいくつかは7歳以前から存在している
- 症状による障害が2つ以上の状況で存在する
- 社会的、学業的、職業的機能において、著しい障害が存在する明確な証拠がある
- その症状は、広汎性発達障害、統合失調症、他の精神病性障害の経過中のみ起こるものではなく、他の精神疾患 (例：気分障害あるいはパーソナリティ障害) ではうまく説明できない

さらに、不注意、多動性・衝動性の症状の組み合わせにより、混合型、不注意優勢型、多動性・衝動性優勢型の3つの病型に分類される。本邦の ADHD の診断・治療ガイドラインでも、DSM-5 に準拠した診断アルゴリズムを採用している [1]。

1.8.1.2.2 臨床試験成績 (有効性)

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第2相試験 [以降、国内探索試験 (A3221) と称する]、A3221 の継続投与試験 [以降、国内継続長期試験 (A3222) と称する]、日本人小児 ADHD 患者を対象とした第2/3相試験 [以降、国内プラセボ対照試験 (A3223) と称する]、及び A3223 の継続投与患者並びに新規の日本人小児 ADHD 患者を対象とした長期投与試験 [以降、国内長期試験 (A3231) と称する] を評価資料とした。これら4試験の有効性評価結果を以下に示す。

(1) 国内プラセボ対照試験 (A3223)

6～17歳の小児 ADHD 患者を対象に、本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) を4週間投与した時のプラセボ群に対する優越性を検証し、本剤の有効性を評価した。

主要評価項目である、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの最終評価時変化量について表 1.8.1.2-1 に示す。

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は、30 mg 群で-16.38±2.24, 50 mg 群で-18.10±2.35, 70 mg 群で-16.47±2.29, プラセボ群で-2.78±2.25 であり、多重性を調整した結果、いずれの投与群でも、プラセボ群と比較して有意差が認められ (いずれも $P<0.0001$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。また、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、最終評価時以外の全ての評価時点 (Week 1～3) でも、本剤の各用量群はプラセボ群と比較して有意差が認められ ($P<0.0001\sim P=0.0337$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。

表 1.8.1.2-1 ADHD-RS-IV 合計スコアの影響最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの 変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較		効果サイズ ^b
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値 ^a	
プラセボ	19	37.95 (7.40)	19	34.68 (10.73)	-2.78 (2.25)			
30 mg	19	38.05 (6.74)	18	19.78 (9.74)	-16.38 (2.24)	-13.61 [-19.80, -7.42]	<0.0001	1.43
50 mg	18	37.06 (6.94)	17	17.41 (9.04)	-18.10 (2.35)	-15.32 [-21.65, -9.00]	<0.0001	1.61
70 mg	20	37.15 (7.80)	17	20.47 (13.15)	-16.47 (2.29)	-13.69 [-19.98, -7.40]	<0.0001	1.44

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)

分散共分散構造：無構造

a 多重性を調整するため，serial gatekeeping 法により P 値を算出した。

70 mg 群とプラセボ群，及び 50 mg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) によりともに有意差が認められた場合のみ，30 mg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行った。

b 効果サイズは，MMRM 解析で得られた各群のプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した。

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.1, CTD 用解析 2.7.3-01]

副次評価項目では、ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア、Conners 3 の素行障害を除く各症状スケールスコア (不注意，多動性-衝動性，反抗挑戦性障害) 及び不注意と多動性-衝動性の合計スコアで、最終評価時 (Week 4) 変化量は、全ての用量群でプラセボ群に対する有意差が認められ、プラセボよりも優れた改善効果が認められた。CGI-I 改善率及び PGA 改善率で、最終評価時点 [last observation carried forward (LOCF)] に全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められた。CGI-S では、最終評価時 (LOCF) にいずれの用量群でもプラセボ群と比較して重症度が改善する傾向がみられた。QCD 合計スコアの全体評価では、最終評価時 (Week 4) にいずれの用量群でもプラセボ群と比較して改善がみられ、50 mg 群では有意差が認められた [2.5.4.6.1 項参照]。

(2) 国内探索試験 (A3221)

6～17 歳の小児 ADHD 患者を対象に、本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) を 4 週間用量調節投与し

た時の有効性を評価した。

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は、全ての評価時点 (Week 1～4) 及び最終評価時 (LOCF) でベースラインからの有意な低下 (改善) を示した ($P<0.0001$)。その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD) でも、最終評価時点 (LOCF) で改善が認められた [2.5.4.6.1 項参照]。

(3) 国内継続長期試験 (A3222)

6～17 歳の小児 ADHD 患者を対象に、本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) を最長 53 週間投与した時の有効性を検討した。

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、最終評価時 (LOCF) 及び長期投与試験の投与開始後 1 週から 53 週までの全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した ($P<0.0001$)。

その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD) でも最終評価時点 (LOCF) で改善が認められ、本剤の長期投与により有効性が持続したと考えられた [2.5.4.6.1 項参照]。

(4) 国内長期試験 (A3231)

6～17 歳の小児 ADHD 患者を対象に、本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) を最長 57 週間 (4 週間の製剤の切り替え治療期を含む) 投与した時の有効性を検討した。

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、最終評価時 (LOCF) 及び長期投与試験の投与開始後 1 週から 53 週までの全ての評価時点でベースライン (長期試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した ($P<0.0001$)。なお、57 週 (14 例) でもベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した ($P<0.0001$)。

その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD) でも最終評価時点 (LOCF) で改善が認められ、本剤の長期投与により有効性が持続したと考えられた [2.5.4.6.1 項参照]。

1.8.1.2.3 臨床試験成績 (安全性)

有効性と同様に、評価資料とした国内臨床試験 4 試験の安全性評価結果を以下に示す。

国内臨床試験の本剤投与例での有害事象発現率は、98.3% (169/172 例) であった。主な事象は食欲減退 (79.7%)、鼻咽頭炎 (40.7%)、初期不眠症 (37.8%)、体重減少 (25.6%)、頭痛 (20.9%) であった。また、副作用の発現率は、89.5% (154/172 例) であり、主な事象は、食欲減退 (79.1%)、初期不眠症 (36.6%)、体重減少 (25.6%)、頭痛 (18.0%)、悪心 (11.0%) であった。

EU 申請時に終了していた第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-325, NRP104.302, SPD489-310, SPD489-305, SPD489-306) の有害事象の発現率は、児童で 83.2% (709/852 例)、青少年で 86.6% (292/337 例) であった。主な事象 (児童、青少年での発現率) は食欲減退 (41.7%, 38.9%)、不眠症 (22.8%, 16.3%)、頭痛 (17.4%, 24.0%)、体重

減少 (15.1%, 21.1%) であった。

以上の通り、国内臨床試験で発現した有害事象は、海外臨床試験でみられた有害事象と類似していた。

死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、国内プラセボ対照試験 (A3223)、国内探索試験 (A3221)、及び国内長期試験 (A3231) では発現しなかったが、国内継続長期試験 (A3222) で1例に1件 (虫垂炎) 発現した。虫垂炎は、治験薬の投与 110 日目の 70 mg 投与時に発現し、全身麻酔下虫垂切除術を施行後、発現から 8 日で回復となった。手術に伴い 2 日間は治験薬を投与されなかったが、50 mg より投与を再開し、70 mg に増量し治験を終了した。治験責任医師より、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

中止に至った有害事象のうち、国内短期投与試験 (A3221, A3223) で発現した事象はいずれも初回用量を投与中の投与開始 1 週間以内で発現しており、国内プラセボ対照試験 (A3223) では、50 mg 群で 1 例 (5.6%) に 2 件 (不眠症、頭痛)、70 mg 群で 2 例 (10.0%) に 2 件 (悪心、不眠症)、国内探索試験 (A3221) では、3 例 (9.1%) に 3 件 (腹痛、易刺激性、悪心) であった。これらはいずれも治験薬と関連ありと判断され、重症度は軽度又は中等度であり、投与中止後に回復した。一方、国内長期投与試験で中止に至った有害事象は、国内継続投与試験 (A3222) では、4 例 (13.3%) に 4 件 (食欲減退、体重減少、初期不眠症、痙攣)、国内長期試験 (A3231) では 12 例 (9.1%) に 18 件 (食欲減退が 6 件、体重減少及び初期不眠症が各 2 件、不眠症、概日リズム睡眠障害、悪心、嘔吐、血圧低下、心電図 QT 延長、心拍数増加、傾眠が各 1 件) 認められた。痙攣以外は、治験薬と関連ありと判断された。重症度は軽度又は中等度であり、いずれも投与中止後に回復又は軽快した。以上のように、国内臨床試験では、本剤を長期投与した場合でも投与中止に至った有害事象の発現率の増加は認められなかった。

依存性評価指標である D-2-A 及び D-2-B を用いて依存性を評価した結果、国内臨床試験では、いずれの試験でも、依存性を疑う症例はないと考えられた。

1.8.1.2.4 結論

以上のように、本剤は、日本人小児 ADHD 患者に対して有効性が認められ、安全性にも特筆すべき問題は認められなかった。また、欧米では小児 ADHD を適応症として承認されており、日本で実施した臨床試験成績は海外で実施された臨床試験成績と有効性及び安全性において同様の結果であると考えられた。このことから、本剤の効能・効果を「小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)」と設定した。

1.8.1.3 参考文献

- 1) ADHD の診断・治療指針に関する研究会. 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第 4 版. じほう 2016 ; 1-35.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量 (案)

通常, 小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。症状により, 1 日 70 mg を超えない範囲で適宜増減するが, 増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg を超えない範囲で行うこと。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

有害事象を最小限に抑えながら治療効果を得るため, 本剤は海外での開発当初から, 初回用量を定めて維持用量まで用量を漸増する投与方法を設定していた。国内での開発計画時も, 日本人及び白人健康成人を対象とした第 1 相薬物動態試験 (SPD489-121) で日本人と白人との間で活性体である *d*-アンフェタミンの薬物動態に大きな差は認められなかったことを踏まえ, 米国で児童及び青少年の承認取得の根拠となった海外プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) を参考に, 30~70 mg/日の用量範囲で初回用量を定めて維持用量まで用量を漸増する投与方法を設定した。本項では国内臨床試験の結果に基づき, 説明する。

1.8.2.2.1 用法について

国内臨床試験の初回用量は海外臨床試験と同様に 30 mg/日と設定した。

初回用量 (30 mg) の投与期間中に有害事象により試験を中止した患者は, 国内プラセボ対照試験 (A3223) では, 50 mg 群で 1 例 (5.6%), 有害事象は 2 件 (不眠症, 頭痛), 70 mg 群で 2 例 (10.0%), 有害事象は 2 件 (悪心, 不眠症), 国内探索試験 (A3221) では, 3 例 (9.1%), 有害事象は 3 件 (腹痛, 易刺激性, 悪心) であった。これらはいずれも治験薬との関連ありと判断され, 投与 1 又は 3 日目に発現し, 重症度は軽度又は中等度であり, 投与中止後に回復した。

以上より, 初回用量として 30 mg/日の安全性と忍容性は確保されていると判断した。

1.8.2.2.2 用量について

国内臨床試験では, 4 試験ともに, 増量方法は多くの海外臨床試験と同様に 1 週間に 20 mg と設定し, 用量範囲は 30 mg, 50 mg, 70 mg とした。

国内プラセボ対照試験 (A3223) では, 小児 ADHD 患者を対象に本剤を 4 週間投与した結果, ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量は, 30 mg 群で -16.38 ± 2.24 , 50 mg 群で -18.10 ± 2.35 , 70 mg 群で -16.47 ± 2.29 , プラセボ群で -2.78 ± 2.25 であり, 多重性を調整した結果, いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意差が認められ (いずれも $P < 0.0001$), プラセボよりも優れた改善効果を示した [表 1.8.1.2-1 参照]。

国内探索試験 (A3221) では, 小児 ADHD 患者を対象に本剤を 30 mg, 50 mg, 70 mg の用量範囲で調節しながら 4 週間投与した結果, ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は, ベースラインからの有意な低下 (改善) を示した ($P < 0.0001$)。また, 国内長期投与試験 (A3222, A3231 併合) では, 小児 ADHD 患者を対象に本剤を 30 mg, 50 mg, 70 mg の用量範囲

で調節しながら長期投与した結果、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、最終評価時及び長期投与試験の投与開始後 1 週から 53 週までの全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した ($P<0.0001$).

安全性について、国内プラセボ対照試験 (A3223) で本剤群で 5%以上であった有害事象の発現状況を表 1.8.2.2-1 に示す. 本試験の有害事象発現率は、30 mg 群で 68.4% (13/19 例), 50 mg 群で 100.0% (18/18 例), 70 mg 群で 70.0% (14/20 例), プラセボ群で 42.1% (8/19 例) であり、本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かったが、用量依存的に有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった. 国内プラセボ対照試験 (A3223) での収縮期血圧は、全ての投与群で治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったが、拡張期血圧及び脈拍数では、プラセボ群と比較して本剤群でわずかな増加がみられた. しかし、用量に依存して変動が大きくなる傾向はみられなかった. 国内プラセボ対照試験 (A3223) での体重については、最終評価時にベースラインに比べ 7%以上増加した割合が、本剤群では 0%, プラセボ群では 5.3% (1/19 例), 7%以上減少した割合が、30 mg 群で 15.8% (3/19 例), 50 mg 群で 22.2% (4/18 例), 70 mg 群で 20.0% (4/20 例), プラセボ群で 0%であった. 本剤群では体重が減少する傾向がみられたが、用量増加に伴い体重減少の割合が高くなる傾向はみられなかった.

表 1.8.2.2-1 有害事象 (本剤群での発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類	プラセボ N=19	30 mg N=19	50 mg N=18	70 mg N=20	本剤 N=57
- 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	8 (42.1)	13 (68.4)	18 (100.0)	14 (70.0)	45 (78.9)
感染症および寄生虫症	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (22.2)	1 (5.0)	9 (15.8)
- 鼻咽頭炎	4 (21.1)	2 (10.5)	4 (22.2)	1 (5.0)	7 (12.3)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	34 (59.6)
- 食欲減退	0	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	34 (59.6)
精神障害	0	3 (15.8)	8 (44.4)	6 (30.0)	17 (29.8)
- 初期不眠症	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)	12 (21.1)
- 不眠症	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)	4 (7.0)
神経系障害	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)	13 (22.8)
- 頭痛	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)	10 (17.5)
胃腸障害	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)	15 (26.3)
- 腹痛	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)	4 (7.0)
- 悪心	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (5.3)
- 口内炎	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	0	3 (5.3)
- 嘔吐	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)	3 (5.3)
臨床検査	0	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (5.0)	5 (8.8)
- 体重減少	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)	4 (7.0)

本剤群で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典: CTD 用解析 表 2.7.4-09-02j]

中止に至った有害事象のうち、国内短期投与試験で発現した事象はいずれも初回用量を投与中の投与開始 1 週間以内に発現した (1.8.2.2.1 項参照). 一方、国内長期投与試験のうち、国内継続長期試験 (A3222) では、中止に至った有害事象は 4 例 (13.3%) に 4 件 (食欲減退, 体重減少, 初期不眠症, 痙攣) 発現した. 痙攣以外は、治験薬との関連ありと判断された. 初期不眠

症は先行試験中に、食欲減退及び痙攣は 30 mg 投与 5 日目及び 36 日目に、体重減少は 50 mg へ増量後 8 日目に発現した。重症度は軽度又は中等度であり、いずれも投与中止後に回復又は軽快した。国内長期試験 (A3231) では、中止に至った有害事象は 12 例 (9.1%) に 18 件 (食欲減退が 6 件、体重減少及び初期不眠症が各 2 件、不眠症、概日リズム睡眠障害、悪心、嘔吐、血圧低下、心電図 QT 延長、心拍数増加、傾眠が各 1 件) 発現した。これらはいずれも治験薬との関連ありと判断された。発現時用量別の内訳は、30 mg 投与時に 10 例 15 件、50 mg 投与時に 1 例 2 件、70 mg 投与時に 1 例 1 件であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止後に回復した。

このように、国内臨床試験では、用量に依存して投与中止に至った有害事象発現率が高くなる傾向はみられず、本剤を長期投与した場合も投与中止に至った有害事象の発現率の増加は認められなかった。

このうち、最小有効用量である 1 日 30 mg を維持用量とした。一方、国内長期投与試験 (A3222, A3231) で被験者ごとに至適用量を投与した結果、最終用量が 70 mg であった被験者がわずかな差ではあるが最も多く [表 2.7.4.1-10 参照]、実医療現場でも 70 mg を必要とする患者は多いと考えられた。したがって、70 mg を最大用量とした。

このように、国内臨床試験で本剤の有効性が示され、安全性に特筆すべき問題は認められなかったことから、維持用量を 30 mg、増量規定を 1 週間以上の間隔をあけて 20 mg を超えない範囲、最大用量を 70 mg と設定した。

1.8.2.2.3 投与時期

国内プラセボ対照試験 (A3223) で本剤を 1 日 1 回朝に投与した結果、主要評価項目では、全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した [表 1.8.1.2-1 参照]。また、国内探索試験 (A3221)、国内継続長期試験 (A3222)、国内長期試験 (A3231) でも、本剤を 1 日 1 回朝に投与し、良好な結果が得られている。これらの臨床試験での投与実績を踏まえ、1 日 1 回朝に投与することとした。

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し, 本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>1. 本剤の投与は, 注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) の診断, 治療に精通し, かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる, 処方登録システムに登録された医師のいる医療機関及び管理薬剤師のいる薬局において, 登録患者に対してのみ行うこと。また, それら薬局においては, 調剤前に当該医師・医療機関・患者が登録されていることを確認した上で調剤を行うこと。</p> <p>2. 本剤の投与にあたっては, 患者又は代諾者に対して, 本剤の有効性, 安全性, 及び目的以外への使用や他人へ譲渡しないことを文書によって説明し, 文書で同意を取得すること。</p>	<p>1, 2. 本剤の有効成分であるリスデキサンフェタミンメシル酸塩は覚せい剤原料に指定されており, 本剤の活性体であるアンフェタミンは依存性を生じる可能性があるため, 適切に診断された患者に対して適正に使用されることを目的として設定した。</p>

<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又は交感神経刺激アミン（メタンフェタミン、メチルフェニデート、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重篤な心血管障害のある患者〔血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照）〕 3. 甲状腺機能亢進のある患者〔循環器系に影響を及ぼすことがある。〕 4. 過度の不安、緊張、興奮性のある患者〔中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。〕 5. 運動性チックのある患者、Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者〔症状を悪化又は誘発させることがある。〕 6. 薬物乱用の既往歴のある患者〔慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じるおそれがある。〕 7. 閉塞隅角緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕 8. 褐色細胞腫のある患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕 9. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中又は投与中止後 2 週間以内の患者〔高血圧クリーゼに至るおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。 2～5. 本剤の欧州添付文書及び同種同効薬の禁忌を参考に設定した。 6. 本剤の企業中核データシートに基づき、また、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 7. 本剤の欧州添付文書及び同種同効薬の禁忌を参考に設定した。 8. 同種同効薬の禁忌を参考に設定した。 9. 本剤と MAO 阻害剤の併用により神経外モノアミン濃度が高まる可能性があるため、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。
---	---

<p><効能又は効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 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。[「臨床成績」の項参照] 18 歳未満で本剤により薬物治療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、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。 AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM[※])等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 <p>※ : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>	<ol style="list-style-type: none"> 国内臨床試験の結果に基づき、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 3 申請適応症に共通の注意喚起であり、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。
<p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。 高度の腎機能障害のある患者（GFR 30 mL/min/1.73 m²未満）には、1 日用量として 50 mg を超えて投与しないこと。また、透析患者又は GFR 15 mL/min/1.73 m²未満の患者では、更に低用量の投与を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。本剤及び本剤の活性体である <i>d</i>-アンフェタミンは透析で除去されない。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照] 不眠があらわれるおそれがあるため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。 本剤による治療では他の中枢神経刺激剤を併用しないこと。 	<ol style="list-style-type: none"> 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。 本剤は主に腎排泄されることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。 国内外臨床試験において不眠が認められていることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。 本剤と他の中枢神経刺激剤との併用により本剤の中枢神経刺激作用が増強する可能性が否定できないため設定した。

<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高度の腎機能障害のある患者又は透析患者〔本剤の活性体である <i>d</i>-アンフェタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(2) 高血圧又は不整脈のある患者〔血圧又は心拍数の上昇により症状を悪化させるおそれがある．〕</p> <p>(3) 下記の精神系疾患のある患者〔行動障害，思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある．〕 精神病性障害，双極性障害</p> <p>(4) 痙攣発作，脳波異常又はその既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させ，発作を誘発するおそれがある．〕</p> <p>(5) 脳血管障害（脳動脈瘤，血管炎，脳卒中等）又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある．〕</p>	<p>(1) 本剤は主に腎排泄されることから，本剤の企業中核データシートに基づき設定した．</p> <p>(2)～(4) 本剤の企業中核データシートに基づき，また，同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した．</p> <p>(5) 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した．</p>
---	--

2. 重要な基本的注意

- | | |
|---|--|
| <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。</p> <p>(2) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。</p> <p>(3) まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼科検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。</p> <p>(4) めまい、眠気、視覚障害等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。</p> <p>(5) 本剤の国内外臨床試験において 0～16.7%に血圧上昇 (20 mmHg 以上) , 7.4～26.5%に脈拍数増加 (20 bpm 以上) が認められた。本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は以下の点に注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>1) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤投与開始前及び投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。</p> <p>2) 本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。</p> <p>3) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、又はそのおそれがある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。また、本剤投与中に労作性胸痛、原因不明の失神、又は他の心疾患を示唆する症状を示した場合は、直ちに心血管系の状態を評価し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> | <p>(1) 申請適応症に共通の注意喚起であり、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(2) 申請適応症に共通の注意喚起であり、本剤の企業中核データシートに基づき、また、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(3) 外国において視覚障害の症状が報告されていることから、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(4) 国内外臨床試験において、めまい、眠気等が認められていることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>(5) 本剤の交感神経刺激作用により、頻脈及び血圧上昇が生じる可能性があること及び心血管系への影響を評価する必要があると判断したことから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> |
|---|--|

<p>(6) 双極性障害の患者ではうつ状態から混合状態/躁状態に移行するおそれがあることから、うつ症状のある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、患者の精神系疾患歴、自殺、双極性障害及びうつ病の家族歴等から双極性障害の可能性がないか評価すること。</p> <p>(7) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害の既往がない患者において、幻覚、妄想等の症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤の投与を中止すること。</p> <p>(8) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、躁病等が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤との関連の可能性を考慮し、必要に応じて減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。</p> <p>(10) 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。</p> <p>(11) 本剤の投与により体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは、投与の中断等を考慮すること。</p> <p>(12) 治療の目的以外には使用しないこと。また、医療目的外使用を防止するため、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。</p>	<p>(6) 本剤は中枢神経刺激作用を有するため、うつ症状のある患者へ投与する場合は双極性障害のリスクについて評価する必要があると判断し、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>(7) 外国において幻覚、妄想等の症状が報告されていることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>(8) 申請適応症を有する中枢神経刺激薬に共通の注意喚起であり、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>(9) 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(10) 申請適応症を有する中枢神経刺激薬に共通の注意喚起であり、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>(11) 国内外臨床試験において体重減少が報告されていることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>(12) 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p>
---	---

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)	MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。 高血圧クレーゼが起こるおそれがある。また、死亡に至るおそれがある。	神経外モノアミン濃度が高まると考えられる。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
尿の pH をアルカリ化する薬剤 炭酸水素ナトリウム等	本剤の作用が増強することがある。	本剤の活性体である <i>d</i> -アンフェタミンの腎排泄が抑制され、半減期が延長する。
尿の pH を酸性化する薬剤 アスコルビン酸等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の活性体である <i>d</i> -アンフェタミンの腎排泄が促進され、半減期が短縮する。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI), 三環系抗うつ剤等	まれにセロトニン症候群が起こることがある。	本剤のセロトニン再取り込み阻害作用及び神経終末からのセロトニン放出促進により、セロトニン作用が増強すると考えられる。

本剤の企業中核データシートに基づき設定した。

本剤の企業中核データシートに基づき設定した。

<p>4. 副作用</p> <p>承認時における安全性評価対象症例 172 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 154 例 (89.5%) に認められた. 主なものは, 食欲減退 136 例 (79.1%), 不眠 78 例 (45.3%), 体重減少 44 例 (25.6%), 頭痛 31 例 (18.0%), 悪心 19 例 (11.0%) であった.</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック, アナフィラキシー (頻度不明^{※1}): ショック, アナフィラキシー (顔面蒼白, 呼吸困難, そう痒等) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^{※1}): 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>3) 心筋症 (頻度不明^{※1}): 心筋症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと.</p> <p>4) 依存性 (頻度不明^{※1}): 不適切な使用により精神的依存を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 用量及び使用期間に注意し, 慎重に投与すること.</p>	<p>国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した.</p> <p>1)~3)</p> <p>外国において製造販売後の自発報告で認められているため, 本剤の企業中核データシートに基づき設定した.</p> <p>4) 外国において製造販売後の自発報告で認められているため設定した.</p>
---	---

<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>					国内臨床試験で認められた副作用につき報告件数、因果関係等を評価し、外国で認められた副作用については、企業中核データシートに基づき記載した。
種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※1	
過敏症			発疹	過敏症、蕁麻疹、血管浮腫	
循環器	頻脈	血圧上昇、動悸		レイノー現象	
精神神経系	不眠、頭痛、めまい	易刺激性、チック、眠気、感情不安定、激越	振戦、怒り、不安	多弁、リビドー減退、うつ病、不快気分、多幸症、歯ざしり、自傷性皮膚症、精神病性障害、躁病、幻覚、攻撃性、落ち着きのなさ、精神運動亢進、痙攣、ジスキネジア、味覚異常	
消化器	食欲減退、悪心、腹痛、下痢、嘔吐	便秘、口内乾燥	腹部不快感		
その他	体重減少	疲労感		霧視、散瞳、呼吸困難、好酸球性肝炎、多汗症、胸痛、びくびく感、発熱、勃起不全	
※1：海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明					
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。出生前又は出生後早期に、本剤の活性体であるアンフェタミンの臨床用量相当量を曝露したげっ歯類において、出生児に学習障害、記憶障害若しくは自発運動量の変化等の長期の神経行動学的変化、発育遅延又は生殖能への影響が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕</p>					<p>(1), (2)</p> <p>本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p>

<p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない．〔使用経験がない．〕</p>	<p>本剤の低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する使用経験がないため設定した．</p>
<p>7. 過量投与</p> <p>徴候，症状：急性過量投与の症状は，落ち着きのなさ，振戦，反射亢進，頻呼吸，錯乱，攻撃性，幻覚，パニック状態，異常高熱，横紋筋融解等である．セロトニン症候群の発現も報告されている．通常，疲労及び抑うつは中枢神経系刺激後に生じる．心血管系への影響として不整脈，高血圧あるいは低血圧，循環虚脱等があらわれる．また，胃腸症状として悪心，嘔吐，下痢，腹部仙痛等があらわれる．致死的な中毒を起こす前には，通常，痙攣及び昏睡があらわれる．</p> <p>処置：患者の状況に応じて必要な対症療法を行うこと．治療の際には，本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮する．なお，本剤及び本剤の活性体である <i>d</i>-アンフェタミンは透析で除去されない．</p>	<p>本剤の企業中核データシートに基づき設定した．</p>
<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>(1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．)</p> <p>(2) 本剤の投与にあたっては，本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導すること．</p>	<p>(1) 「PTP の誤飲対策について」(日薬連発第240号，平成8年3月27日付)に基づき設定した．</p> <p>(2) 本剤の有効成分であるリスデキサンフェタミンメシル酸塩は覚せい剤原料に指定されているため設定した．</p>
<p>9. その他の注意</p> <p>本剤のがん原性試験は実施していない．活性体である <i>d</i>-アンフェタミンのマウス及びラットのがん原性試験ではがん原性を示唆する所見は見られなかったが，これらのがん原性試験は臨床曝露量未満で実施されており，十分な安全域は担保されていない．</p>	<p>本剤のがん原性試験は実施されていないため設定した．</p>

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) については、平成 28 年 12 月 12 日の医薬品名称専門協議で以下のよう
に審議され、平成 29 年 2 月 24 日付薬生薬審発 0224 第 1 号により通知された。

一般的名称：

(日本名) リスデキサンフェタミンメシル酸塩

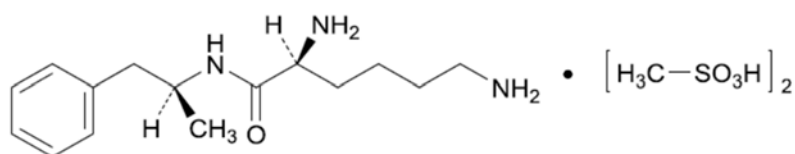
(英 名) Lisdexamfetamine Mesilate

化学名：

(日本名) (2*S*)-2,6-ジアミノ-*N*-[(2*S*)-1-フェニルプロパン-2-イル]ヘキサンアミド ニメ
タンスルホン酸塩

(英 名) (2*S*)-2,6-Diamino-*N*-[(2*S*)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide dimethanesulfonate

化学構造式：



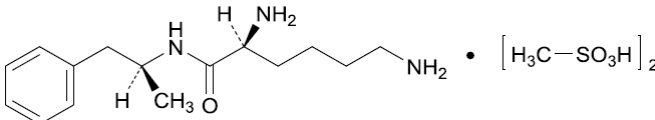
1.9.2 INN

本薬の国際一般名 (INN) については、以下の通り、WHO Drug Information, Vol. 20, No.3, 2006,
Recommended INN: List 56, p217 に収載されている。

一般的名称：Lisdexamfetamine

化 学 名：(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[(2*S*)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide dimethanesulfonate

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2 <i>S</i>)-2,6-ジアミノ- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-フェニルプロパン-2-イル]ヘキサナムド ニメタンスルホン酸塩 (別名：リスデキサンフェタミンメシル酸塩) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)					
用法・用量	通常，小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を 1 日 1 回朝経口投与する．症状により，1 日 70 mg を超えない範囲で適宜増減するが，増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg を超えない範囲で行うこと．					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：リスデキサンフェタミンメシル酸塩 製剤：ビバンセカプセル 20mg [1 カプセル中リスデキサンフェタミンメシル酸塩 20 mg 含有] ビバンセカプセル 30 mg [1 カプセル中リスデキサンフェタミンメシル酸塩 30 mg 含有]					
毒性	【急性毒性】					
	動物種		投与経路		概略の致死量 (mg/kg)	
	マウス		経口		雄：150，雌：600	
	ラット		経口		雌雄：1000	
	イヌ		経口/静脈内		雌雄：24 /0.89 以上 (最大耐量)	
	【亜急性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	28 日	経口	20, 40, 80	20	80：自傷行動，消瘦，尿素窒素増加，>40；被毛粗剛，体重低値，アラニンアミノトランスフェラーゼ活性上昇，>20；活動性亢進，立毛又は跳び上がり，眼周囲の黒色物

		8 週	経口	4, 10, 40	4	40：常同行動，協調運動低下，立毛，消瘦，自発運動量低値，>10；体重低値，摂餌量減少，>4；活動性亢進
	イヌ	28 日	経口	3, 10/6, 15/12	3	12：旋回，嘔吐，消瘦，>6；歩行異常，異常姿勢，口渴，流涎斜視，眼脂，摂餌量減少，体重低値，>3；不穩，活動性亢進，舌なめずり，緩慢な歩行，浅速呼吸，頭を振る動作，擦り傷，痂皮
【慢性毒性】						
	ラット	6 カ月*	経口	20, 40	<20	>20；死亡・切迫殺例（外傷・出血）．活動性亢進、体重低値，摂餌量減少，流涎，切歯破損及び吻部の赤色汚染
	*：リスデキサンフェタミンメシル酸塩と d-アンフェタミン硫酸塩の毒性比較が試験目的のため無毒性量を求める用量設定ではない。					
	イヌ	26 週	経口	2, 5, 12	2	>5；体重低値，尿量減少，>2：活動性亢進，常同行動，浅速呼吸，消瘦
		39 週	経口	1, 3, 8	1	8；投与前の活動性低下，補正 QT 間隔の軽度延長（対照群及び前値比約 6%），赤血球数の軽度減少，>3；歩行異常，体重低値，心拍数低下，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリットの軽微な減少，総タンパク，アルブミン減少，>1；活動性亢進，常同行動，浅速呼吸
副作用	副作用発現率 89.5%（154 例 / 172 例）					
	副作用の種類		例数		副作用の種類 例数	
	食欲減退		136		頭痛 31	
	不眠		78		悪心 19	
	体重減少		44		等	
会社	塩野義製薬株式会社					

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（リスデキサンフェタミンメシル酸塩、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	Shire	海外	—	評価資料
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	Shire	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	Shire	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2.1	Lisdexamfetamine dimesylate Assessment Table for Mutagenic Impurities	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	Shire	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification(s)	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.5.1	Certificate of Analysis for Lisdexamfetamine Dimesylate Reference Standard XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXX	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	海外	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（リスデキサンフェタミンメシル酸塩、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s), XXXXXXXXXX	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Manufacturing Process and Process Controls, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.1	Certificate of Analysis for XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.2	Certificate of Analysis for XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.3	Certificate of Analysis for XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2.1	Lisdexamphetamine Dimesylate Analytical Methods (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.1	Validation of Analytical Procedures Assay and Related Substances for XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.2	Validation of Analytical Procedures XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.3	Validation of Analytical Procedures XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.4	Validation of Analytical Procedures Related Substances for XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.5	Validation of Analytical Procedures Assay for XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.6	Validation of Analytical Procedures XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.7	Validation of Analytical Procedures Residual Solvents (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.8	Validation of Analytical Procedures XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusion, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment, [REDACTED]	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3.1	3.2.S.7.3 Stability Data, [REDACTED]	Shire	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3.2	3.2.S.7.3 Stability Data [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED]	Shire	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3.3	3.2.S.7.3 Photostability Data, [REDACTED]	Shire	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED]	海外	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（リスデキサンフェタミンメシル酸塩、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s), XXXXXXXXXX	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Manufacturing Process and Process Controls, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.1	Testing worksheet for XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.2	Testing worksheet for XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.3	Testing worksheet for XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.4	Certificate of Analysis for XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.5	Certificate of Analysis for XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3.6	Certificate of Analysis for XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2.1	Lisdexamphetamine Dimesylate Analytical Methods (XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.1	Validation of Analytical Procedures Related Substance Assay (XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.2	Validation of Analytical Procedures Related Substance Assay XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.3	Validation of Analytical Procedures XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3.4	Validation of Analytical Procedures XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX), XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System, XXXXXXXXXX	Shire	20 XXXX 年 XX 月～ 20 XXXX 年 XX 月	XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusion, ■■■■	Shire	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	海外	—	評価資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment, ■■■■	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3.1	3.2.S.7.3 Stability Data, ■■■■	Shire	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3.2	3.2.S.7.3 Stability Data ■■■■ ■■■■, ■■■■	Shire	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	海外	—	評価資料

3.2.P 製剤（ビバンセカプセル、XXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXX）

6

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.5.3.2	Validation of Analytical Procedures Related Substance Assay Uniformity of Dosage Units and Dissolution	Shire	20██年██月～ 20██年██月	Shire	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3.3	Validation of Analytical Procedures (██ (██))	██	20██年██月～ 20██年██月	██	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	██, ██, ██, ██	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5.1	3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	Shire, 塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5.2	Risk Assessment and Control Strategy for Elemental Impurities (██████████)	Shire	20██年██月～ 20██年██月	Shire, ██	海外	—	評価資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification and Specification(s)	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社, ██	国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	██ 塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 Stability Data	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.1	S-877489カプセル20 mg, 30 mg, 50 mg, 70 mgの安定性試験 (長期保存試験-1)	██ ██████████ ██	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社, ██ ██	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.2	3.2.P.8.3 Stability Data (Intermediate)	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社, ██ ██	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.3	S-877489カプセル20 mg, 30 mg, 50 mg, 70 mgの安定性試験 (加速試験)	██ ██████████ ██	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社, ██ ██	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.4	3.2.P.8.3 Stability Data (Photostability)	██ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.5	3.2.P.8.3 Stability Data (██████████)	Shire	20██年██月～ 20██年██月	██, ██, ██, ██	海外	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤（ビバンセカプセル、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s), XXXXXXXXXX	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula, XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls, XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates, XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation, XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤（ビバンセカプセル、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s), XXXXXXXXXX	Shire	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula, XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls, XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates, XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation, XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Shire	20 XX 年 XX 月～ 20 XX 年 XX 月	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	海外	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
3.3-01	OECD SIDS Review of [REDACTED]	UNEP Publications	海外	-	-
3.3-02	Ames Salmonella/Mammalian- Microsome Testing of Peptides and Peptide Synthesis Reagents	Jane S. Allen and Jennifer Panfili	海外	Mutat Res 1986;170:23- 29	-
3.3-03	Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS) information for [REDACTED]	U.S. National Library of Medicine	海外	-	-
3.3-04	Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS) information for [REDACTED]	U.S. National Library of Medicine	海外	-	-
3.3-05	Huntsman Technical Bulletin for [REDACTED]	Huntsman Corporation	海外	-	-
3.3-06	Toxicology Study of [REDACTED]	National Institutes of Health	海外	-	-
3.3-07	Material Safety Data Sheet - [REDACTED]	Sigma-Aldrich Company Ltd.	海外	-	-
3.3-08	Material Safety Data Sheet - [REDACTED]	Sigma-Aldrich Company Ltd.	海外	-	-
3.3-09	Material Safety Data Sheet - [REDACTED]	Sigma-Aldrich Company Ltd.	海外	-	-
3.3-10	Material Safety Data Sheet - [REDACTED]	Sigma-Aldrich Company Ltd.	海外	-	-
3.3-11	An Industry Perspective on the Utility of Short-Term Carcinogenicity Testing in Transgenic Mice in Pharmaceutical Development	Richard D. Storer, Frank D. Sistare, M. Vijayaraj Reddy and Joseph J. DeGeorge	海外	Toxicol Pathol 2010;38:51-61	-
3.3-12	Induction of Micronucleated Erythrocytes in Rodents by [REDACTED] and [REDACTED] Dependence on Exposure Protocol	K.L. Witt, R.R. Tice, M.D. Shelby, R.S. Chhabra, and E. Zeiger	海外	Environ Mol Mutagen 1999;33:65-74	-

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	Binding Affinity to Dopamine and Noradrenaline Reuptake Transporters (V01388M-SPD489)	■■■■■ (USA) (現・■■■■■)	不明～20■■年■月	■■■■■ (USA) (現・■■■■■)	海外	—	参考資料
4.2.1.1-02	Effects of Lisdexamphetamine Dimesylate and <i>D</i> -Amphetamine In A Preclinical Model of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Impulsive Behaviour In Juvenile Wistar Rats Subjected to The T-Maze Procedure (R3846M-SPD559)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ (France)	海外	—	参考資料
4.2.1.1-03	Lisdexamfetamine - A Dual-Probe Microdialysis Experiment in Freely Moving Rats Measuring Noradrenaline, Dopamine, 5-Hydroxytryptamine (5-HT), DOPAC, HVA and 5-HIAA in The Prefrontal Cortex and Dopamine, 5-HT, DOPAC, HVA and 5-HIAA in The Striatum (R3851M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (UK)	海外	—	参考資料
4.2.1.1-04	Methylphenidate - Dual-Probe Microdialysis Experiment In Freely-Moving Rats Measuring Noradrenaline, Dopamine, 5-Hydroxytryptamine (5-HT), DOPAC, HVA and 5-HIAA in The Prefrontal Cortex and Dopamine, 5-HT, DOPAC, HVA and 5-HIAA in The Striatum (R3852M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (UK)	海外	—	参考資料
4.2.1.1-05	Simultaneous Measurement of The Effects of <i>D</i> -Amphetamine and Lisdexamfetamine on Striatal Levels of Extracellular Dopamine, Locomotor Activity and Plasma Drug Concentrations in Freely-Moving Rats (R01878M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (UK)	海外	—	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	Binding Affinity for 62 Different Binding Sites (V01386M-SPD489)	■■■■■ (USA) (現・■■■■■)	不明～20■■年■月	■■■■■ (USA) (現・■■■■■)	海外	—	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考
4.2.1.3-01	Cardiovascular (Hemodynamic) Evaluation of Intravenously Administered NRP104 in Dogs (D01385M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.1.3-02	Pulmonary Assessment of NRP104 in the Anesthetized Guinea Pig (V01384M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.1.3-03	SPD489: Effects on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells with SPD489 and <i>D</i> -Amphetamine Sulphate (V02044M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ (UK)	海外	—	参考資料

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
該当資料なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.2.1-01	LC/MS/MS Assay Validation of Lysine-Amphetamine and <i>D</i> -Amphetamine in Rat Plasma (A01383M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-02	LC/MS/MS Assay Validation of Lysine-Amphetamine and <i>D</i> -Amphetamine in Dog Plasma (A01381M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.2.2-01	Pharmacokinetics of Radioactivity in Bile-Duct Cannulated and Intact Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral or IV Administration of [¹⁴ C]NRP104 (R01374M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.2.2-02	Pharmacokinetics of NRP104 Following Single Dose Intravenous, Oral, and Intranasal Administration in Rats (R01378M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.2.2-03	Intestinal Perfusion Potential Assessment of LDX Using an in Situ Intestinal Permeability Model - Dosing, Sampling, and Analysis (R01443M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	不明～20■■年■■ 月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.2.2-04	Systemic and Portal Pharmacokinetics of Lysine-Amphetamine and Amphetamine After Administration of a Single Oral Dose of NRP104 in Male Sprague Dawley Rats (R01259M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.2.2-05	Single Dose Intravenous Pharmacokinetic and Oral Bioavailability of NRP104 and Active Metabolite in Dogs (D01377M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外		参考資料

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.2.3-01	Brain Uptake of Lysine-Amphetamine (NR104) and Amphetamine in Rats Following Oral administration of Lysine-Amphetamine or Amphetamine (R01376M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.2.4-01	In Vitro Stability of Lysine-Amphetamine in Presence of Hydrolytic Enzymes (V01457M-SPD489)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (USA)	海外	—	評価資料
4.2.2.4-02	Study Report for Potential Enzymatic Hydrolysis of NRP104 (R0104-NRP104)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] (USA)	海外	—	評価資料
4.2.2.4-03	In Vitro Stability of Lysine-Amphetamine in Simulated Gastric and Intestinal Fluids and in the Presence of Proteolytic Enzyme Trypsin (V01625M-SPD489)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (USA)	海外	—	評価資料
4.2.2.4-04	Identification and Profiling of NRP104 metabolites in Plasma, Urine, Bile, and Feces from Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral or Intravenous Administration of a Mixture of NRP104 and [¹⁴ C] NRP104 (Amendment 1) (R01375M-SPD489)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (USA)	海外	—	参考資料
4.2.2.4-05	In-Vitro Stability of Lysine-Amphetamine in Isolated Rat Tissue Preparations (V01258M-SPD489)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (USA)	海外	—	参考資料
4.2.2.4-06	SPD489: Evaluation of the Contribution of Amino peptidase B and Leukotriene A4 Hydrolase to the In Vitro Hydrolysis of SSP-001090D to d-Amphetamine (V5109M-SPD489)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (USA)	海外	—	参考資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.2.5-01	Pharmacokinetics and Excretion Mass Balance of Radioactivity in Bile Duct-Cannulated and Intact Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Administration of a Mixture of NRP104 and [¹⁴ C]NRP104 (R01372M-SPD489)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (USA)	海外	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
該当資料なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし							
--------	--	--	--	--	--	--	--

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.1-01	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (M01362M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.1-02	Pyramid Oral Toxicity Study in Dogs with NRP104 (D01367M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.1-03	SPD489: Single Dose Intravenous Infusion and 14-Day Intranasal Toxicity Study in Dogs (D01282M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (現・ ■■■■) (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.1-04	Lysine-Amphetamine: Acute Oral Toxicity Study in Rats Report Amendment 2 (R01370M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	不明～20■■年 ■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.2-01	28-Day Oral Toxicity Study in Rats with NRP104 (R01369M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-02	SPD489: 6-Month Oral Toxicity Study in Rats (R01130M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (現・ ■■■■) (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-03	28-Day Oral Toxicity Study in Dogs with NRP104 (D01366M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-04	39-Week Study of SHP489 by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 28-Day Recovery Period (D6922M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (Canada)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-05	7-Day Dose-Range-Finding Oral Toxicity Study in Rats with NRP104 (R01368M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-06	7-Day Dose-Range-Finding Oral Toxicity Study in Dogs with NRP104 (D01365M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-07	SPD489: A 39-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs with a 4-Week Recovery Period (D6378M-SPD489)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (現・ ■■■■) (USA)	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.2-08	A 28-Day Study of SHP489 by Oral Gavage in the Beagle Dog (D6767M-SHP489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (Canada)	海外	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.3-01	Bacterial Reverse Mutation Assay (V01364M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.3-02	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK+/- Mouse Lymphoma Assay) (V01363M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし							
--------	--	--	--	--	--	--	--

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.5-01	SPD489: Oral Embryo-Fetal Toxicity Study in Rats (R01127-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ (現・ ■■■■■) ■■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.5-02	SPD489: Oral Embryo-Fetal Toxicity Study in Rabbits (L01129-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ (現・ ■■■■■) ■■■■■ (USA)	海外	—	評価資料
4.2.3.5-03	NRP104: An 8-Week Subchronic Oral Neonatal Toxicity Study in the Sprague-Dawley Rat (R01363M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (Canada)	海外	—	評価資料
4.2.3.5-04	NRP104: A 2-Week Dose range-Finding and 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Juvenile Beagle Dog (D01363M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (Canada)	海外	—	評価資料
4.2.3.5-05	SPD489: Oral Pilot (Range Finding) Study in Non-Pregnant Rabbits (L01128-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ (現・ ■■■■■) ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.3.5-06	ADDERALL Oral (gavage) Dose Range Finding Study in Male and Female Rats (R00002-SLI381-IIIC)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ (現・ ■■■■■) ■■■■■ (UK)	海外	—	参考資料
4.2.3.5-07	Adderall Oral (Gavage) Administration: Fertility And Early Embryonic Development Study in The CD Rat (R00036-SLI381-IIIB)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ (現・ ■■■■■) ■■■■■ (UK)	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.5-08	Amphetamine (Adderall Mixture): Oral Gavage Study for Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in the Rat (R00093-SLI381-IIIC)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.3.5-09	NRP104: A 23-Day Subchronic Oral Neonatal Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats (R01460M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (Canada)	海外	—	参考資料
4.2.3.5-10	Amphetamine (Adderall Mixture): Oral (Gavage) Preriminary Toxicity Study the the Juvenile Rat (R00091-SLI381-IIIA)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	不明～20■■年■■ 月	■■■■■ (現・ ■■■■■ ■■■■■) (UK)	海外	—	参考資料
4.2.3.5-11	Amphetamine (Adderall Mixture) Oral (Gavage) Toxicity Study in the Juvenile Rat (R00092-SLI381-IIIA)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	不明～20■■年■■ 月	■■■■■ (現・ ■■■■■ ■■■■■) (UK)	海外	—	参考資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.7-01	Evaluation of the Potential Antidepressant Properties of Vyvanse (p.o. Administration) (M01888M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (France)	海外		参考資料
4.2.3.7-02	Further Evaluation of The Potential Antidepressant Properties of Vyvanse in The Mouse (p.o. Administration) (M02047M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (France)	海外		参考資料
4.2.3.7-03	Further Evaluation of The Potential Adjunctive Antidepressant Properties of Vyvanse with Subthreshold Doses of Venlafaxine, Duloxetine and Sertraline (p.o. Administration) (M2209M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (France)	海外	—	参考資料
4.2.3.7-04	Effects of Lisdexamfetamine, Modafinil And Methylphenidate in Rats Trained to Discriminate D-Amphetamine From Saline (R3254M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (UK)	海外	—	参考資料
4.2.3.7-05	Discriminative Stimulus Effects Of CPDD 0069 in Amphetamine-Trained Rhesus Monkeys (P01417M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	不明～20■■年■■ 月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.7-06	Drug Evaluation: Discriminative Stimulus Effects in Rhesus Monkeys, Comparison to Flumazenil and to Midazolam (P01418M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	不明～20■■年 月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.3.7-7	Evaluation Of The Reinforcing Effect of Lisdexamfetamine Using an Intravenous Self-Administration Procedure in Rats (Interim Report) (R3623M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	不明～20■■年 月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.3.7-08	Reinforcineg Effects of CPDD-0069 in Rhesus Monkeys (P01419M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月頃	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (USA)	海外	—	参考資料
4.2.3.7-09	Assessment of The Tolerance and Dependence Potential Of Lisdexamfetamine in Rats and Dogs After Chronic Administration and Abrupt Withdrawal (C3494M-SPD489)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (UK)	海外	—	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-01	The neuropharmacology of ADHD in vivo: insights on efficacy and safety.	Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL.	海外	Neuropharmacology. 2009; 57: 609-18.	2.4-01, 2.6.1-01, 2.6.2-01, 2.6.4-01, 2.6.6-01
4.3-02	ADHD: Current and Future Therapeutics.	Heal DJ, Smith SL, Findling RL.	海外	Curr Top Behav Neurosci. 2012; 9 (A018): 361-90.	2.4-02, 2.6.1-02, 2.6.2-02, 2.6.4-02, 2.6.6-02
4.3-03	HSBD 2011. US National Library of Medicines, Hazardous Substances Data Bank at http://toxnet.nlm.nih.gov/ (enter l-lysine and select HSDB, l-lysine, bionecessity) accessed 20th July 2011.	—	海外	—	2.4-03, 2.6.6-03
4.3-04	Toxicology and Carcinogenesis Studies of dl-Amphetamine Sulphate (CAS No. 60-13-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Reported June 1991.	NTP (National Toxicology Program) TR-387.	海外	—	2.4-04, 2.6.1-03, 2.6.6-04
4.3-05	[³ H]Nisoxetine - a radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [³ H]noradrenaline uptake and effect of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments.	Cheetham SC, Viggers JA, Butler SA, Prow MR, Heal DJ.	海外	Neuropharmacology 1996; 25(1): 63-70.	2.4-05, 2.6.2-03
4.3-06	Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: disassociation of [³ H]WIN 35,428 and [³ H]GBR 12,935 binding.	Pristupa ZB, Wilson JM, Hoffman BJ, Kish SJ, Niznik HB.	海外	Mol Pharmacol. 1994; 45: 125-35.	2.4-06, 2.6.2-04

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-07	Biochemical and pharmacological characterization of [³ H]GBR 12935 binding in vitro to rat striatal membranes: labeling of the dopamine uptake complex.	Andersen PH.	海外	J Neurochem 1987; 48: 1887-96.	2.4-07, 2.6.2-05
4.3-08	Peptide transporters and their roles in physiological processes and drug disposition.	Rubio-Aliaga I, Daniel H.	海外	Xenobiotica 2008; 38 (7-8): 1022-42.	2.4-08, 2.6.4-03
4.3-09	Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model.	Cao X, Gibbs ST, Fang L, et al.	海外	Pharm Res 2006; 23 (8): 1675-86.	2.4-09, 2.6.4-04
4.3-10	Extent of plasma protein binding of amphetamine in different species.	Baggot JD, Davis LE, Neff CA.	海外	Biochem Pharmacol 1972; 21 (13): 1813-6.	2.4-10, 2.6.4-05
4.3-11	Autoradiographic distribution study of ¹⁴ C-amphetamine in pregnant mice and newborns.	Dell'Osso L, Guarneri M, Giovannini L, Placidi GF.	海外	J Nucl Med Allied Sci 1984; 28 (3): 157-62.	2.4-11, 2.6.4-06, 2.6.6-10
4.3-12	Comparison of amphetamine metabolism using isolated hepatocytes from five species including human.	Green CE, LeValley SE, Tyson CA.	海外	J Pharmacol Exp Ther 1986; 237 (3): 931-6.	2.4-12, 2.6.4-07
4.3-13	The metabolic fate of amphetamine in man and other species.	Dring LG, Smith RL, Williams RT.	海外	Biochem J 1970; 116 (3): 425-35.	2.4-13, 2.6.4-08
4.3-14	Secretion of an aminopeptidase during transition of the third- to fourth- stage larvae of Ascaris sum.	Rhoads ML, Fetterer RH, Urban JF.	海外	J Parasitol 1997; 83 (5): 780-4.	2.4-14, 2.6.4-09
4.3-15	NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of amphetamine and methamphetamine.	Golub M, Costa L, Crofton K, et al.	海外	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74 (6): 471-584.	2.4-15, 2.6.4-10
4.3-16	Major role of the CYP2C isozymes in deamination of amphetamine and benzphetamine: evidence for the quinidine-specific inhibition of the reactions catalysed by rabbit enzyme.	Shiyyama S, Soejima-Ohkuma T, Honda S, et al.	海外	Xenobiotica 1997; 27 (4): 379-87.	2.4-16, 2.6.4-11
4.3-17	Evaluation of 227 drugs for in vitro inhibition of cytochrome P450 2B6.	Walsky RL, Astuccio AV, Obach RS.	海外	J Clin Pharmacol 2006; 46 (12): 1426-38.	2.4-17, 2.6.4-12
4.3-18	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）. 平成26 年7 月8 日.	厚生労働省医薬食品局審査管理課.	国内	—	2.4-18, 2.6.4-13
4.3-19	Interaction of drugs of abuse and maintenance treatments with human P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2).	Tournier N, Chevillard L, Megarbane B, Pirnay S, Scherrmann JM, Declèves X.	海外	Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13 (7): 905-15.	2.4-19, 2.6.4-14
4.3-20	Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain.	Amphoux A, Vialou V, Drescher E, et al.	海外	Neuropharmacology 2006; 50 (8): 941-52.	2.4-20, 2.6.4-15

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-21	Amphetamine: Effects of enantiomers singly or in combination on body weight gain and food/water intake in normal rats (repeated i.p. administration).	Guillaume P, Legrand C, Lacroix P, Porsolt RD.	海外	Shire internal report No.R00679-SPD482-IIIF (02.440/3) 2004.	2.4-21, 2.6.6-05
4.3-22	Adderalls® (Amphetamine-Dextroamphetamine) Toxicity.	Fitzgerald KT, Bronstein AC.	海外	Topics in Comp An Med. 2013; 28: 2-7.	2.4-22, 2.6.6-06
4.3-23	U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Assessment of Abuse Potential of Drugs, Draft Guidance. 2010.	—	海外	—	2.4-23, 2.6.6-07
4.3-24	A preclinical evaluation of the discriminative and reinforcing properties of lisdexamfetamine in comparison to D-amphetamine, methylphenidate and modafinil.	David JH, Niki WB, Jane G, Nigel S, Charles PF, David H.	海外	Neuropharmacology. 2013, 73: 348-58.	2.4-24, 2.6.6-08
4.3-25	Clarke' s Analysis of Drugs and Poisons, Third Edition.	Moffat AC, Osselton MD, Widdop B (Editors).	海外	Pages 612-3.	2.4-25, 2.6.6-09
4.3-26	An optimised methodology for the neurobehavioural assessment in rodents.	Moscardo E, Maurin A, Dorigatti R, Champeroux P, Richard S.	海外	J Pharmacol Toxicol methods 2007;56:239-55.	2.4-26, 2.6.2-07
4.3-27	Safety pharmacology assessment of central nervous system function in juvenile and adult rats: effects of pharmacological reference compounds.	Himmel HM.	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2008 ;58: 129-46.	2.4-27, 2.6.2-08
4.3-28	A functional observation battery in non-human primates for regulatoryrequired neurobehavioural assessments.	Gauvin DV, Baird TJ.	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2008; 58: 88-93.	2.4-28, 2.6.2-09
4.3-29	A canine model used to simultaneously assess potential neurobehavioural and cardiovascular effects of candidate drugs.	Tontodonati M, Fasdelli N, Moscardo E, Giarola A, Dorigatti R.	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2007; 56: 265-75.	2.4-29, 2.6.2-10
4.3-30	Amphetamine. Chapter12.Adrenergic agonists and antagonists.	Westfall TC, Westfall DP.	海外	Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editor. Goodman and Gilman' s The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 2011; 297-9.	2.4-30, 2.6.6-11
4.3-31	Adderall® Package Insert http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/011522s0431b1.pdf	FDA	海外	2017	2.4-31, 2.6.6-12

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-32	QT PRODACT: In Vivo QT Assay in the Conscious Dog for Assessing the Potential for QT Interval Prolongation by Human Pharmaceuticals.	Toyoshima S, Yano K, Kitayama T, Mino T, Haruna M, et al.	海外	J. Pharmacol. Sci. 2005; 99: 459-71.	2.4-32, 2.6.6-13
4.3-33	Toxicity of amphetamines: an update.	Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos, ML.	海外	Arch Toxicol. 2012; 86: 1167-231.	2.4-33, 2.6.6-14
4.3-34	Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Amphetamines. July 2005. At: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/stimulants/amphetamines/Amphetamine Monograph.pdf . Accessed 7th June 2011.	NTP-CEHRH (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction)	海外	—	2.4-34, 2.6.6-15
4.3-35	Transfer of methylamphetamine and amphetamine into breast milk following recreational use of methylamphetamine.	Bartu A.	海外	Br J Clin Pharmacol 2008; 67: 455-9.	2.4-35, 2.6.6-16
4.3-36	New perspectives from microdialysis studies in freely-moving, spontaneously hypertensive rats on the pharmacology of drugs for the treatment of ADHD.	Heal DJ, Smith SL, Kulkarni RS, Rowley HL.	海外	Pharmacol Biochem Behav. 2008; 90:184-197.	2.6.2-06
4.3-37	Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD)	Sagvolden T.	海外	Neurosci Biobehav Rev 2000; 24 (1): 31-9.	2.4-36, 2.6.2-11
4.3-38	l-Amphetamine improves poor sustained attention while d-amphetamine reduces overactivity and impulsiveness as well as improves sustained attention in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).	Sagvolden T, Xu T.	海外	Behav Brain Funct 2008; 4: 3.	2.4-37, 2.6.2-12
4.3-39	Effects of amphetamine and methylphenidate on attentional performance and impulsivity in the mouse 5-Choice Serial Reaction Time Task.	Caballero-Puntiverio M, Fitzpatrick CM, Woldbye DP, Andreassen JT.	海外	J Psychopharmacol 2017; 31 (2): 272-83.	2.4-38, 2.6.2-13
4.3-40	Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders.	Arnsten AF, Pliszka SR.	海外	Pharmacol Biochem Behav 2011; 99 (2): 211-6.	2.6.2-14
4.3-41	Enhanced effect of dopaminergic stimulation on prepulse inhibition in mice deficient in the alpha subunit of G(z).	van den Buuse M, Martin S, Brosda J, Leck KJ, Matthaei KI, Hendry I.	海外	Psychopharmacology (Berl). 2005; 183(3): 358-67.	2.6.2-15

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-42	Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation.	Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P.	海外	J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001; 13(3): 326-35.	2.6.2-16
4.3-43	Effects of norepinephrine and serotonin transporter inhibitors on hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning in rats.	Davids E, Zhang K, Kula NS, Tarazi FI, Baldessarini RJ.	海外	J Pharmacol Exp Ther 2002; 301 (3): 1097-102.	2.4-39, 2.6.2-17
4.3-44	Possible involvement of serotonergic neurons in the reduction of locomotor hyperactivity caused by amphetamine in neonatal rats depleted of brain dopamine.	Heffner TG, Seiden LS.	海外	Brain Res 1982; 244(1): 81-90.	2.4-40, 2.6.2-18
4.3-45	Stereoselectivity and isoenzyme selectivity of monoamine oxidase inhibitors. Enantiomers of amphetamine, N-methylamphetamine and deprenyl.	Robinson JB.	海外	Biochem Pharmacol 1985; 34(23): 4105-8.	2.4-41, 2.6.2-19
4.3-46	New perspectives from microdialysis studies in freely-moving, spontaneously hypertensive rats on the pharmacology of drugs for the treatment of ADHD.	Heal DJ, Smith SL, Kulkarni RS, Rowley HL.	海外	Pharmacol Biochem Behav 2008; 90(2): 184-97.	2.4-42, 2.6.2-20
4.3-47	Effects of the d- and l-isomers of amphetamine on uptake, release and catabolism of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine in several regions of rat brain.	Holmes JC, Rutledge CO.	海外	Biochem Pharmacol 1976; 25(4): 447-51.	2.4-43, 2.6.2-21
4.3-48	Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin.	Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM et al.	海外	Synapse 2001; 39(1): 32-41.	2.4-44, 2.6.2-22
4.3-49	[³ H]beta-CIT: a radioligand for dopamine transporters in rat brain tissue.	Kula NS, Baldessarini RJ, Tarazi FI et al.	海外	Eur J Pharmacol 1999; 385(2-3): 291-4.	2.4-45, 2.6.2-23
4.3-50	Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications.	Toll L, Berzetei- Gurske IP, Polgar WE et al.	海外	NIDA Res Monogr 1998; 178: 440- 66.	2.4-46, 2.6.2-24
4.3-51	Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist at central nervous system alpha noradrenergic receptors.	U'Prichard DC, Greenberg DA, Snyder SH.	海外	Mol Pharmacol 1977; 13(3): 454-73.	2.4-47, 2.6.2-25
4.3-52	The characteristics of [³ H]-clonidine binding to an alpha-adrenoceptor in membranes from guinea-pig kidney.	Jarrott B, Louis WJ, Summers RJ.	海外	Br J Pharmacol 1979; 65(4): 663-70.	2.4-48, 2.6.2-26
4.3-53	Age-related changes in ouabain pharmacology. Ouabain exhibits a different volume of distribution in adult and young dogs.	Glantz SA, Kernoff R, Goldman RH.	海外	Circ Res 1976; 39 (3): 407-14.	2.4-49, 2.6.4-16
4.3-54	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans.	Davies B, Morris T.	海外	Pharm Res 1993;10 (7): 1093-5.	2.4-50, 2.6.4-17

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-55	Interaction and Transport of Methamphetamine and its Primary Metabolites by Organic Cation and Multidrug and Toxin Extrusion Transporters.	Wagner DJ, Sager JE, Duan H, Isoherranen N, Wang J.	海外	Drug Metab Dispos 2017; 45: 770-8.	2.4-51, 2.6.4-18
4.3-56	日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012	東京医学社	国内	—	2.4-52, 2.6.4-19

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1.1-01	A Single-Dose, 3-Treatment, 3-period, Crossover Pharmacokinetic Study to Assess Relative Bioavailability of NRP104 70 mg Capsules (1x70 mg) Under Fed State and Solution vs. Fasted State in Healthy Adult Volunteers (NRP104.102)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
5.3.1.1-02	A Phase 1, Open-label, Randomized, 3-period Crossover Study Evaluating the Relative Bioavailability of SPD489 when the Contents are Emptied into a Soft Food and Orange Juice in Healthy Adult Subjects (SPD489-123)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当なし						

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当なし						

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1.4-01	Validation of an Analytical Method for Determination of S-877489 and Amphetamine in Human Plasma by LC/MS/MS (S-877489-CF-001-L)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1.4-02	Determination of Amphetamine and NRP-104 in EDTA Human Plasma by LC-MS-MS (11-711-V1)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.4-03	SPD489: Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the quantitation of lisdexamfetamine and amphetamine in human plasma (A3832M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.4-04	SPD489: Validation of an LC-MS/MS method for the quantitation of lisdexamfetamine and amphetamine concentrations in human dialysate (A5125M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当なし						

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.2.2-01	SPD489: In Vitro Stability of Lisdexamphetamine in Rat Cecum and Human Colon Contents (V02000M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	—	評価資料
5.3.2.2-02	In Vitro Stability Of Lysine-Amphetamine In Fresh Human Blood Fractions (V01553M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	—	評価資料
5.3.2.2-03	In Vitro Stability of Lysine-Amphetamine in Different Concentrations of Human Red Blood Cell Fractions and the Effects of Lysis and EDTA (V01624M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	—	評価資料
5.3.2.2-04	SPD489: In Vitro Stability of Lisdexamphetamine in Human Blood from Sickle Cell Disease Subjects (V02001M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	—	評価資料
5.3.2.2-05	GLP In Vitro Human Cytochrome P450 Inhibitory Drug-Drug Interaction Study of NRP-104 (V01371M-SPD489)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	—	評価資料

27

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-01	Substrate Assessment of PepT1 Transporter in Caco-2 Cells (V01442M-SPD489)		20 年 月 ~ 20 年 月	, USA	海外	—	参考資料
5.3.2.3-02	PepT1 Substrate Assessment of LDX in PepT1 Over-expressing Caco-2 Cells (V01623M-SPD489)		20 年 月 ~ 20 年 月	, USA	海外	—	参考資料

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

28

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.3.3-01	A Phase 1, Single-dose, Open-label Study to Determine the Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Profiles of SPD489 (lisdexamfetamine dimesylate) in Subjects with Normal and Impaired Renal Function (SPD489-120)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 計2医療機関 (米国)	海外	—	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.3.4-01	A Phase I, Open-Label, Randomized, Four Period Crossover Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profiles of VYVANSE® and ADDERALL XR® when Each is Administered Alone and in Combination with the Proton Pump Inhibitor PRILOSEC OTC™ in Healthy Adult Volunteers (SPD489-113)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.3.4-02	A Phase 1, Open-label, Randomized, Three-period Crossover Drug Interaction Study Evaluating the Pharmacokinetic Profiles of SPD503 and VYVANSE®, Administered Alone and in Combination in Healthy Adult Volunteers (SPD503-115)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.3.4-03	A Phase 1, Open-label, Drug Interaction Study Evaluating the Pharmacokinetic Profiles of SPD489 and EFFEXOR XR®, Administered Alone and in Combination, in Healthy Adult Subjects (SPD489-117)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 計2医療機関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.3.4-04	A Phase 1, Open-label, Randomized, Two-period Crossover Drug Interaction Study Evaluating the Effect of SPD489 on the Pharmacokinetic Profiles of Various CYP Probe Substrates in the Cooperstown Cocktail when Given to Healthy Adult Subjects (SPD489-122)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.3.5-01	Population Pharmacokinetics of <i>d</i> -Amphetamine following Oral Administration of S-877489 in Pediatric Patients with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当なし						

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当なし						

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.1-01	S-877489 の小児注意欠如・多動症患者を対象とした第2/3相臨床試験 (A3223)	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	他 計23 医療機関	国内	—	評価資料
5.3.5.1-02	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo- and active-Controlled, 3-Treatment, 3-Period, Crossover Study with One Week Per Treatment and Once-a-Day Dosing of Either NRP104, Adderall XR®, or Placebo in Children Aged 6 to 12 Years with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (NRP104.201)	New River Pharmaceuticals Inc.	2004年9月～ 2004年12月	他 計4医療機関 (米国)	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.1-03	A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of NRP104 in Children Aged 6-12 Years with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (NRP104.301)	■■■■■■■■■■ New River Pharmaceuticals Inc.	2004年10月～ 2005年3月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計40医療機関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-04	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Forceddose Titration, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adolescents Aged 13-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (SPD489-305)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	2008年10月～ 2009年4月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計45医療 機関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-05	A Phase IIIb, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Placebo-Controlled, Dose-Optimization, Cross-Over, Analog Classroom Study to Assess the Time of Onset of Vyvanse™ in Pediatric Subjects aged 6-12 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (SPD489-311)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire	2007年6月～ 2007年12月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計7医療機 関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-06	A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy (SPD489-317)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Pharmaceutical Development Ltd	2010年6月～ 2012年7月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計51医療 機関 (米国, ドイ ツ, スペイ ン, ハンガ リー, カナ ダ, ベル ギー, イタリ ア, ポーラン ド, スウェー デン)	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.1-07	A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (SPD489-325)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	2008年11月～ 2011年3月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計48医療機関 (ドイツ, スペイン, 英国, スウェーデン, ハンガリー, フランス, ポーランド, イタリア, ベルギー, オランダ)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-08	A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (SPD489-326)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	2009年1月～ 2011年10月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計41医療機関 (米国, ドイツ, スウェーデン, ハンガリー, ポーランド, 英国, フランス, イタリア, ベルギー)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-09	A Phase 4, Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Dose-optimization Safety and Efficacy Study of SPD489 (VYVANSE®) Compared with OROS-MPH (CONCERTA®) with a Placebo Reference Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (SPD489-405)	■■■■■■■■■■ Shire Development LLC	2012年4月～ 2014年1月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計70医療機関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-10	A Phase 4, Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 (VYVANSE®) Compared with OROS-MPH (CONCERTA®) with a Placebo Reference Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (SPD489-406)	■■■■■■■■■■ Shire Development LLC	2012年4月～ 2014年5月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計77医療機関 (米国, カナダ, 欧州)	海外	—	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-01	S-877489 の小児注意欠陥・多動性障害患者を対象とした第2 相臨床試験 (A3221)	塩野義製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	他 計11医療機関	国内	—	評価資料
5.3.5.2-02	S-877489 の小児注意欠陥・多動性障害患者を対象とした第2 相臨床試験 (継続長期試験) (A3222)	塩野義製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	他 計11医療機関	国内	—	評価資料
5.3.5.2-03	S-877489 の小児注意欠陥・多動症患者を対象とした長期試験 (A3231) (中間報告書)	塩野義製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月 (データカットオフ)	他 計39医療機関	国内	—	評価資料
5.3.5.2-04	A Long-Term, Open-Label, and Single-Arm Study of NRP104 30 mg, 50 mg, or 70 mg Per Day in Children Aged 6-12 Years with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (NRP104.302)		20 年 月 ~ 20 年 月	他 計38医療機関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.2-05	A Phase III, Open-Label, Extension, Multi-center, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (SPD489) in Adolescents aged 13-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (SPD489-306)	Shire Development Inc.	2008年11月 ~ 2010年4月	他 計45医療機関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.2-06	A Prospective, Open-Label, Multi-Center, Dose-Optimization Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of VYVANSE™ 20-70mg in Children aged 6-12 Diagnosed with ADHD (SPD489-310)	Shire Development Inc.	2007年6月 ~ 2008年1月	他 計43医療機関 (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.2-07	A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged 6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (SPD489-404)	Shire Development Inc.	2011年7月 ~ 2014年9月	他 計35医療機関 (ベルギー, ドイツ, ハンガリー, イタリア, オランダ, ポーランド, ルーマニア, スペイン, スウェーデン及び英国)	海外	—	参考資料
5.3.5.2-08	S-877489 の小児注意欠陥・多動症患者を対象とした長期試験 (A3231) (最終報告書)	塩野義製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	他 計39医療機関	国内	—	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	作成日	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.3-01	欧州における小児ADHDを適応としたCTD (Module 2.5, 2.7.3, 2.7.4)	Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.	20■年■月	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3-02	Abuse Liability Assessment Report of SPD489 (lisdexamfetamine dimesylate)	Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.	20■年■月	—	海外	—	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.4-01	A Single-Blind Placebo- and Active-Controlled, Single-Dose Escalation Study of NRP104 (up to 150 mg) to Evaluate Safety, Tolerability, and Abuse Liability in Healthy Adult Volunteers with Histories of Stimulant Abuse (NRP104. A01)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.4-02	A Double-Blind Placebo- and Active-Controlled, Single-Dose Crossover Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Abuse Liability of Intravenously administered NRP104 25mg and 50mg in Healthy Adult Volunteers with Histories of Stimulant Abuse (NRP104. A02)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ New River Pharmaceuticals Inc.	2005年9月～ 2005年11月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.4-03	A Double-Blind, Randomized, Placebo and Active-Controlled, Six-Period Crossover Study to Evaluate the Likeability, Safety, and Abuse Liability of NRP104 in Healthy Adult Volunteers with Histories of Stimulant Abuse (NRP104. A03)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ New River Pharmaceuticals Inc.	2005年12月～ 2006年5月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.4-04	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Forced Dose Titration, Safety and Efficacy Study of NRP104 in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (NRP 104. 303)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Shire Development Inc.	2006年5月～ 2006年11月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計48医療機関 (米国)	海外	—	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.6-01	Periodic Safety Update Report No: ■■■ (Periodic Benefit Risk Evaluation Report No. ■■■)	—	20■■年■月■日 ～ 20■■年■月■日	—	海外	—	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

- ・症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2/3相臨床試験，A3223）
- ・有害事象症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2/3相臨床試験，A3223）
- ・有害事象症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2相臨床試験，A3221）
- ・有害事象症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2相継続長期試験，A3222）
- ・有害事象症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした長期試験，A3231）
- ・重篤有害事象症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2/3相臨床試験，A3223）
- ・重篤有害事象症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2相臨床試験，A3221）
- ・重篤有害事象症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2相継続長期試験，A3222）
- ・重篤有害事象症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした長期試験，A3231）
- ・臨床検査値症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2/3相臨床試験，A3223）
- ・臨床検査値症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2相臨床試験，A3221）
- ・臨床検査値症例一覧表（日本人小児ADHDを対象とした第2相継続長期試験，A3222）
- ・臨床検査値症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした長期試験，A3231）
- ・臨床検査値変動図（日本人小児ADHDを対象とした第2/3相臨床試験，A3223）
- ・臨床検査値変動図（日本人小児ADHDを対象とした第2相臨床試験，A3221）
- ・臨床検査値変動図（日本人小児ADHDを対象とした第2相継続長期試験，A3222）
- ・臨床検査値変動図（日本人小児ADHD患者を対象とした長期試験，A3231）

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	資料番号
5.4-01	注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第4版	ADHDの診断・治療指針に関する研究会	国内	じほう 2016 ; 1-35	2.5-01
5.4-02	注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第4版	ADHDの診断・治療指針に関する研究会	国内	じほう 2016 ; 7-10	2.5-02
5.4-03	子ども虐待と注意欠陥/多動性障害	遠藤太郎, 杉山登志郎	国内	臨床精神薬理 2005 ; 8 : 905-10	2.5-03
5.4-04	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	文部科学省	国内	平成24年12月5日	2.5-04
5.4-05	ADHD-related behavior among non-referred children: parents' ratings of DSM-III-R symptoms	Kanbayashi Y, Nakata Y, Fujii K, Kita M, Wada K	海外	Child Psychiatry Hum Dev 1994; 25: 13-29	2.5-05
5.4-06	The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis	Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA	海外	Am J Psychiatry 2007; 164: 942-8	2.5-06
5.4-07	ADHD in adults	Okie S	海外	N Engl J Med 2006; 354 : 2637-41	2.5-07
5.4-08	大人のADHDの診断	中村和彦	国内	治療 2012 ; 94 : 1382-6	2.5-08
5.4-09	わが国における注意欠陥多動性障害 (AD/HD) 児に対する薬物療法実態調査	宮地泰士	国内	小児の精神と神経 2010 ; 50 : 419-27	2.5-09
5.4-10	ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents	Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder, steering committee on quality improvement and management	海外	Pediatrics 2011; 128: 1007-22	2.5-10
5.4-11	The texas children's Medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder	Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al	海外	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 642-57	2.5-11
5.4-12	European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade	Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al	海外	Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl 1): 17-30	2.5-12
5.4-13	Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology	Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, et al	海外	J Psychopharmacol 2014;28:179-203	2.5-13
5.4-14	ADHDの薬物療法	宮島祐, 石田悠	国内	Pharma Medica 2010; 28: 29-32	2.5-14
5.4-15	Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review	Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A	海外	Prog Neurobiol 2005; 75 : 406-33	2.5-15
5.4-16	Amphetamine secretion in breast milk	Steiner E, Villen T, Hallberg M, Rane A	海外	Eur J Clin Pharmacol 1984; 27: 123-4	2.5-16 2.7.2-11
5.4-17	Influence of urinary pH on excretion of amphetamine [letter]	Beckett AH, Rowland M, Turner P	海外	Lancet 1965; I:303	2.5-17

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	資料番号
5.4-18	The amphetamines: clinical and pharmacokinetic implications of recent studies of an assay procedure and urinary excretion in man	Rowland M, Beckett AH	海外	Arzneimittel-Forsch 1966; 16: 1369-73	2.5-18
5.4-19	The relation between blood levels and urinary excretion of amphetamine under controlled acidic and under fluctuating urinary pH values using [¹⁴ C] amphetamine	Beckett AH, Salmon JA, Mitchard M	海外	J Pharm Pharmacol 1969; 2: 251-8	2.5-19
5.4-20	Effects of urinary pH on amphetamine metabolism	Davis JM, Kopin IJ, Lemberger L, Axelrod J	海外	Ann NY Acad Sci 1971; 179: 493-501	2.5-20
5.4-21	Amphetamine metabolism in amphetamine psychosis	Änggård E, Jönsson L-E, Hogmark A-L, Gunne L-M	海外	Clin Pharmacol Ther 1973; 14: 870-80	2.5-21
5.4-22	Kinetics of salivary excretion of amphetamine isomers, and effect of urinary pH	Wan SH, Martin SB, Azarnoff DL	海外	Clin Pharm Ther 1978; 23: 585-90	2.5-22
5.4-23	小児の生活機能評価のためのツール「子どもの日常生活チェックリストQCD」の臨床応用の可能性	後藤 太郎, 山下 裕史朗, 宇佐美 政英, 高橋 道宏, 齊藤 万比古	国内	小児科臨床2011; 64: 99-106	2.5-23 2.7.3-1
5.4-24	Testing the statistical certainty of a response to increasing doses of a drug	Tukey JW, Ciminera JL, Heyse JF	海外	Biometrics 1985; 41: 295-301	2.5-24
5.4-25	Effects of methylphenidate treatment in children with mental retardation and ADHD: individual variation in medication response	Pearson DA, Lane DM, Santos CW, et al.	海外	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 686-98	2.5-25
5.4-26	平成26年度国民健康・栄養調査報告（厚生労働省ホームページ内）第12表	厚生労働省	国内	http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html	2.5-26 2.7.4-1
5.4-27	Peptide transporters and their roles in physiological processes and drug disposition	Rubio-Aliaga I, Daniel H.	海外	Xenobiotica 2008; 38: 1022-42.	2.7.2-1
5.4-28	Extent of plasma protein binding of amphetamine in different species	Baggot JD, Davis LE, Neff CA	海外	Biochem Pharmacol 1972; 21: 1813-6	2.7.2-2
5.4-29	Comparison of amphetamine metabolism using isolated hepatocytes from five species including human	Green CE, LeValley SE, Tyson CA	海外	J Pharmacol Exp Ther 1986; 237: 931-6	2.7.2-3
5.4-30	NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of amphetamine and methamphetamine	Golub M, Costa L, Crofton K, et al	海外	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 471-584	2.7.2-4
5.4-31	Evaluation of 227 drugs for in vitro inhibition of cytochrome P450 2B6	Walsky RL, Astuccio AV, Obach RS	海外	J Clin Pharmacol 2006; 46: 1426-38	2.7.2-5
5.4-32	Interaction of drugs of abuse and maintenance treatments with human P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2)	Tournier N, Chevillard L, Megarbane B, Pirnay S, Scherrmann JM, Declèves X	海外	Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13: 905-15	2.7.2-6
5.4-33	Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain	Amphoux A, Vialou V, Drescher E, et al	海外	Neuropharmacology 2006; 50: 941-52	2.7.2-7
5.4-34	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）	厚生労働省医薬食品局審査管理課	国内	平成26年7月8日	2.7.2-8

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	資料番号
5.4-35	Combined phenotypic assessment of cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the “Cooperstown 5+1 cocktail”	Chainuvati S, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Kearns GL, Sellers E, et al	海外	Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 437-47	2.7.2-9
5.4-36	Combined phenotypic assessment of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase with the “Cooperstown cocktail”	Streetman DS, Bleakley JF, Kim JS, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, et al	海外	Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 375-83	2.7.2-10
5.4-37	A canine model used to simultaneously assess potential neurobehavioural and cardiovascular effects of candidate drugs	Tontodonati M, Fasdelli N, Moscardo E, Giarola A, Dorigatti R	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2007;56:265-75	2.7.2-12
5.4-38	小児不整脈の診断・治療ガイドライン	小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」	国内	日本小児循環器学会雑誌 2010; Suppl: 1-62	2.7.2-13 2.7.4-2
5.4-39	Hydrolysis of NRP104 Drug Substance and Product	ABC Pharma Services	海外	—	5.3.5.3-02の引用レポート
5.4-40	In-vitro stability of lysine-amphetamine in different concentrations of human red blood cell fractions and the effects of lysis and EDTA.	QPS, LLC	海外	—	5.3.5.3-02の引用レポート
5.4-41	In-vitro stability of lysine-amphetamine in fresh human blood fractions	QPS, LLC	海外	—	5.3.5.3-02の引用レポート
5.4-42	NRP104 Hydrolysis and Extraction	ABC Pharma Services	海外	—	5.3.5.3-02の引用レポート
5.4-43	NRP104 amphetamine extraction and comparison to Adderall XR	ABC Pharma Services	海外	—	5.3.5.3-02の引用レポート
5.4-44	Study report for potential enzymatic hydrolysis of NRP104	Cambrex North Brunswick, Inc.	海外	—	5.3.5.3-02の引用レポート
5.4-45	In-vitro stability of lysine-amphetamine in presence of hydrolytic enzymes	QPS, LLC	海外	—	5.3.5.3-02の引用レポート
5.4-46	Interaction and Transport of Methamphetamine and its Primary Metabolites by Organic Cation and Multidrug and Toxin Extrusion Transporters.	Wagner DJ, Sager JE, Duan H, Isoherranen N, Wang J.	海外	Drug Metab Dispos 2017; 45: 770-8	2.7.2-14