

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価	8
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の病態及び診断	8
2.5.1.2 疫学	9
2.5.1.3 ADHD に対する薬物療法	9
2.5.1.4 リスデキサンフェタミンの薬理学的分類及び作用機序	11
2.5.1.5 臨床開発計画	11
2.5.1.5.1 国内における開発の経緯	11
2.5.1.5.1.1 小児 ADHD 患者での開発	12
2.5.1.5.1.2 成人 ADHD 患者での開発	14
2.5.1.5.2 海外における開発の経緯	14
2.5.1.6 臨床データパッケージ	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.2.1 有効性及び安全性を評価した試験での使用製剤	19
2.5.2.2 製剤間のバイオアベイラビリティ	19
2.5.2.2.1 本薬 (リスデキサンフェタミンメシル酸塩) の特性	19
2.5.2.2.2 リスデキサンフェタミンのバイオアベイラビリティ	20
2.5.2.2.3 <i>d</i> -アンフェタミンのバイオアベイラビリティ	20
2.5.2.2.4 本剤の生物学的同等性評価	21
2.5.2.3 食事の影響	21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	23
2.5.3.1 薬物動態 (吸収, 分布, 代謝及び排泄)	23
2.5.3.2 内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響	24
2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析	24
2.5.3.2.2 年齢, 体重及び性差	24
2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能	24
2.5.3.2.4 民族差	25
2.5.3.3 薬物相互作用	26
2.5.3.3.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響	26
2.5.3.3.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響	27
2.5.3.3.3 臨床併用される薬物との相互作用	28
2.5.3.4 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係	28
2.5.4 有効性の概括評価	29
2.5.4.1 対象患者	29
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性	29
2.5.4.3 試験デザイン	31

2.5.4.3.1 国内プラセボ対照試験 (A3223)	31
2.5.4.3.2 国内探索試験 (A3221)	31
2.5.4.3.3 国内継続長期試験 (A3222)	32
2.5.4.3.4 国内長期試験 (A3231)	32
2.5.4.4 有効性評価項目	32
2.5.4.5 統計手法	33
2.5.4.5.1 解析対象集団	33
2.5.4.5.2 統計解析手法	33
2.5.4.6 有効性に関する成績	35
2.5.4.6.1 国内臨床試験	35
2.5.4.6.2 海外プラセボ対照試験	37
2.5.4.6.3 海外実薬対照試験	38
2.5.4.7 部分集団解析	40
2.5.4.8 用量-反応関係	41
2.5.4.9 効果の持続	42
2.5.4.10 有効性評価のまとめ	43
2.5.5 安全性の概括評価	44
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略	44
2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約	44
2.5.5.3 有害事象	45
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象	46
2.5.5.3.2 有害事象の程度, 転帰, 発現時期	50
2.5.5.3.3 製剤切り替え後の有害事象	51
2.5.5.3.4 死亡	51
2.5.5.3.5 その他の重篤な有害事象	51
2.5.5.3.6 その他の重要な有害事象	51
2.5.5.3.7 その他の特記すべき有害事象	52
2.5.5.3.7.1 精神神経系に関連する有害事象	52
2.5.5.3.7.2 敵意攻撃性に関連する有害事象	52
2.5.5.3.7.3 薬物乱用, 依存, 及び離脱症状に関する有害事象	53
2.5.5.3.7.4 心血管系に関する有害事象	53
2.5.5.3.7.5 成長障害に関連する有害事象	54
2.5.5.3.8 特別な患者集団及び状況下における安全性	55
2.5.5.4 有害事象の予防, 軽減, 管理方法	56
2.5.5.4.1 過敏症	56
2.5.5.4.2 適正使用	56
2.5.5.4.3 精神神経系事象	57
2.5.5.4.4 敵意攻撃性	57

2.5.5.4.5 薬物乱用, 依存.....	57
2.5.5.4.6 心血管系事象.....	58
2.5.5.4.7 成長障害.....	58
2.5.5.4.8 長期投与.....	58
2.5.5.4.9 薬物相互作用.....	58
2.5.5.4.10 妊娠及び授乳時の使用.....	59
2.5.5.4.11 過量投与.....	59
2.5.5.5 市販後データ.....	60
2.5.5.6 安全性評価のまとめ.....	60
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	62
2.5.6.1 ベネフィット.....	62
2.5.6.2 リスク.....	63
2.5.6.2.1 全般的な安全性.....	63
2.5.6.2.2 特記すべきリスクとその管理方法.....	64
2.5.6.3 医療上の有用性.....	66
2.5.6.4 申請する用法・用量.....	67
2.5.6.4.1 設定根拠.....	67
2.5.6.5 小児 ADHD 患者の成人期への継続使用について.....	68
2.5.7 参考文献.....	69

表

表 2.5.1-1 国内外のガイドラインにおける薬物療法の選択薬.....	10
表 2.5.1-2 国内の既承認薬の概要.....	11
表 2.5.1-3 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧.....	15
表 2.5.4-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内短期投与試験.....	30
表 2.5.4-2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内長期投与試験.....	30
表 2.5.4-3 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).....	36
表 2.5.4-4 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) –海外第3相プラセボ対照試験.....	38
表 2.5.4-5 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量 (FAS) –海外実薬対照試験.....	39
表 2.5.4-6 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量 –国内長期投与試験 (A3222 及び A3231 の併合).....	43
表 2.5.4-7 安全性評価対象例の内訳.....	44
表 2.5.4-8 主な有害事象・副作用の発現状況 –国内臨床試験 (A3221, A3223, A3222, A3231 の併合).....	46
表 2.5.4-9 有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223).....	48

表 2.5.4-10 有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231).....	49
表 2.5.4-11 効能・効果及び用法・用量 (案).....	67

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ADHD RS-IV	attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV	ADHD 評価スケール
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC extrapolated from time zero to infinity	投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the time point of the last quantifiable plasma concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	AUC over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間 τ までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
CGI-I	clinical global impression of improvement	臨床全般改善度
CGI-S	clinical global impression of severity	臨床全般重症度
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
C-SSRS	columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D-2	dependency-2	依存性調査票
DSM-III-R	diagnostic and statistical manual of mental disorders third edition – revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第3版 (改訂版)
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition – text revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版 新訂版
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ITT	intention-to-treat	登録されたすべての集団
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測補完

略号	英語	日本語
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
m-ITT	modified intention-to-treat	一部修飾した登録されたすべての集団
MMRM	mixed-effects model repeated measures	反復測定データに対する混合効果モデル
NRP104	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
NTCP	sodium/taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ODV	<i>O</i> -desmethylvenlafaxine	<i>O</i> -デスメチルベンラファキシン
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PEPT	peptide transporter	ペプチドトランスポーター
PGA	parent's global assessment	親による子供の全般評価
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QCD	questionnaire children with difficulties	子どもの日常生活チェックリスト
QTcB	ECG QT interval corrected for heart rate using Bazett's Formula	Bazett 法による補正 QT (間隔)
QTcF	ECG QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula	Fridericia 法による補正 QT (間隔)
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD489	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
SPD503	—	Shire 社でのインチュニブの治験薬コード
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
V/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の病態及び診断

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。

- (1) 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
- (2) 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に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]。

ADHD の3主症状 (不注意、多動性、衝動性) は患者の年代と共に大きく変わる傾向がある。幼児期では不注意症状はほとんど注目されず、この年代では活動性が高いことが一般的であるため、多動性症状も注目されにくい。しかし、衝動性症状は乱暴さとして注目されることは珍しくない。小学生～中高生では、不注意症状、授業中の離席などの多動性、及び軽はずみで唐突な行動に代表される衝動性症状のいずれも注目され、家庭及び学校のいずれにおいても幼児期以上に注意されたり、叱責されたりする機会が増える。その結果、反抗や不登校等が現れやすくなる [2]。

多くの患者では ADHD の主な症状の一部が発達に伴い改善し、二次併存症は出現せず、徐々に ADHD の診断基準を満たさなくなる。しかし、一部の患者では反抗挑発症、素行症などの行動障害群や不安症、抑うつ障害などの情緒障害群に属する併存症が出現する場合もある [1]。また、大人をいらだたせることによる ADHD と虐待との関連について多数の報告がされており、被虐待児の中には一般人口に比べて高い割合で ADHD の患者が存在していることが示されている [3]。

上記のように、ADHD は患者本人、家族の生活への負担が大きいことから、早期の診断及び医療介入が重要である。

2.5.1.2 疫学

本邦での ADHD の有病率は、文部科学省の調査研究会が 2012 年に行った全国小中学校児童の調査では 3.1% [4]、千葉県市川市での DSM-III-R 診断基準を使用した調査では 7.7% [5] であり、文献により差はあるが本邦での有病率は 3%~7%と推定される。一方、全世界の 18 歳以下の人口に占める ADHD の有病率は、方法論の差を補正したメタ解析では 5.3%であると推定されており、北米、欧州、その他の地域の間には有意な差は認められていない [6]。

また、児童期の ADHD は約 50%が成人期にも持続するとされており [7]、本邦での成人の ADHD 有病率は 1.65%との報告がある [8]。

2.5.1.3 ADHD に対する薬物療法

国内の「注意欠如・多動症 -ADHD- の診断・治療ガイドライン」(第 4 版) では、環境調整、親及び子への心理社会的治療 (認知行動療法、集団療法、親ガイダンス、ペアレントトレーニング等)、薬物療法を ADHD の治療法として取り上げている [1]。また、ADHD に対する薬物療法に関する実態調査では、ほとんどの医師が薬物療法の必要性を支持しており、薬物療法の果たす役割は大きい [9]。

国内外の主なガイドラインにおける薬物療法の選択薬を表 2.5.1-1 に示す。

ADHD の薬物療法は、大きく中枢刺激薬と非中枢刺激薬に分けられる。海外では、ADHD 治療の第一選択薬は主に中枢刺激薬 (アンフェタミン、メチルフェニデート等) とされている。また、中枢刺激薬、非中枢刺激薬ともに複数の薬剤が承認されており、それぞれ作用時間の異なる即放性製剤及び徐放性製剤が存在し、治療の選択肢は多い。治療法としては、アンフェタミンやメチルフェニデート等の中枢刺激薬を第 1 選択薬とし、その他を第 2 選択薬又は第 3 選択薬とする治療が主流である。

一方、国内で ADHD に対する適応が承認されているのは、中枢刺激薬であるメチルフェニデート塩酸塩 (コンサータ、以降メチルフェニデートと称する) と非中枢刺激薬であるアトモキセチン塩酸塩 (ストラテラ、以降アトモキセチンと称する) 及びグアンファシン塩酸塩 (インチュニブ) の 3 剤のみであり、国内ガイドライン [1] では、ガイドライン発出時に承認されていたメチルフェニデート及びアトモキセチンが第一選択薬に位置づけられている。このように、国内では、海外と比較して使用できる治療薬が少ないため、本邦で承認されているこれらの薬剤による治療が不可能である患者や既承認の薬剤により十分な有効性が認められない患者、あるいは新規に治療を開始する患者に対して、薬物治療の選択肢の幅を広げるために新たな治療薬が望まれている。

表 2.5.1-1 国内外のガイドラインにおける薬物療法の選択薬

	提唱元及びガイドライン	第1選択薬	第2選択薬	第3選択薬
日本	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, 2016 [1]	以下2剤のいずれか ・メチルフェニデート徐放錠 ・アトモキセチン	第1選択薬のうち選択しなかった薬剤	・薬物療法中止の検討 ・抗ADHD薬2種の併用 ・感情調整薬との併用 ・抗精神病薬との併用
米国	米国小児科学会 (American Academy of Pediatrics ; AAP) ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents, 2011 [10]	4~5歳: メチルフェニデート 6~18歳: FDA承認薬 FDA承認薬 ・中枢刺激薬 (メチルフェニデート, デキストロアンフェタミン, リスデキサンフェタミン, 混合アンフェタミン) ・選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン) ・選択的 α_2 アドレナリン受容体刺激薬 (徐放性guanfacin, 徐放性clonidine)	—	—
	Pliszkaら テキサス子どもの薬物療法アルゴリズム 2006 [11] (併存障害がない場合)	中枢刺激薬 (メチルフェニデート, アンフェタミン)	第1選択薬のうち選択しなかった中枢刺激薬	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン)
欧州	European Society for Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade, 2004 [12]	・中枢刺激薬 (メチルフェニデート, デキストロアンフェタミン, ペモリン)	・選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン) ・三環系抗うつ薬 (イミプラミン, デシプラミン) ・選択的 α_2 アドレナリン刺激薬 (クロニジン, guanfacin) ・神経遮断薬 (リスペリドン) ・抗精神病薬 (ハロペリドール, チオリダジン)	—
	the British Association for Psychopharmacology (BAP) Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder, 2014 [13]	・中枢刺激薬 (メチルフェニデート, デキストロアンフェタミン, リスデキサンフェタミン*) *: メチルフェニデートの効果が不十分な場合	・アトモキセチン	—

国内の既承認薬であるメチルフェニデート及びアトモキセチンについて、その概要を表 2.5.1-2 に示す。メチルフェニデートは投与開始後、効果発現が比較的速やかであるが、アトモキセチンは効果発現に4~6週を要するとの報告もあることから、即効性を期待する場合はメチルフェニデートが選択されやすいと考えられている [14]。

表 2.5.1-2 国内の既承認薬の概要

商標名	コンサータ	ストラテラ	インチュニブ
販売名	コンサータ錠 18 mg コンサータ錠 27 mg コンサータ錠 36 mg	ストラテラカプセル 5 mg ストラテラカプセル 10 mg ストラテラカプセル 25 mg ストラテラカプセル 40 mg ストラテラ内用液 0.4 %	インチュニブ錠 1 mg インチュニブ錠 3 mg
一般名	メチルフェニデート塩酸塩	アトモキセチン塩酸塩	グアンファシン塩酸塩
製剤	徐放錠	カプセル, 内用液	徐放錠
分類	中枢刺激薬	非中枢刺激薬	非中枢刺激薬
作用機序	ドパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害	選択的 α_2A アドレナリン受容体作動薬
効能・効果	注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)	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)
用法	1日1回(朝), 経口投与	1日2回, 経口投与	1日1回, 経口投与
他のADHD薬との併用	アトモキセチン塩酸塩とは併用注意	メチルフェニデート塩酸塩とは併用注意	併用注意の記載なし
承認年月	2007年10月(小児) 2013年12月(成人への適応拡大)	2009年4月(小児) 2012年8月(成人への適応拡大)	2017年3月30日(小児)

2.5.1.4 リスデキサンフェタミンの薬理学的分類及び作用機序

リスデキサンフェタミンはドパミン・ノルアドレナリン遊離促進・再取り込み阻害薬である。リスデキサンフェタミンメシル酸塩(以降, 本薬と称する)を有効成分とするカプセル剤(以降, 本剤と称する)は, 塩野義製薬がShire AG(以降, Shire社と称する)からADHD治療薬として導入した1日1回経口投与の中枢刺激薬に分類される薬剤である。

本薬はプロドラッグであり, 薬理活性を持たない。本薬は, 経口投与後, 消化管から吸収され, 血中で薬理活性を示す*d*-アンフェタミンと薬理活性のないL-リジンに加水分解される。本薬はこの活性化機序があるため, *d*-アンフェタミン即放製剤の経口投与や静脈内投与で認められるような*d*-アンフェタミンの急激な血中濃度上昇が抑制され, また, 血中濃度が持続的に維持される。

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及びドパミントランスポーター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[2.6.2項参照]。なお, 本邦で既承認の中枢刺激薬であるメチルフェニデートもモノアミン(ドパミン, ノルアドレナリン)の再取り込みを阻害するが, モノアミンを放出させる機序は有さないと考えられている[15]。したがって, 本剤は既承認薬と異なる作用機序も有する薬剤である。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 国内における開発の経緯

塩野義製薬株式会社は, Shire社より国内での本薬のADHD治療薬としての開発の権利を取得し, 20██年██月より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)

を開始した。

2.5.1.5.1.1 小児 ADHD 患者での開発

(1) 医薬品 ██████████ ██████████ 相談

海外では多くの臨床試験により、小児 ADHD 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されているため、これらの試験及び上記の第 1 相薬物動態試験 (SPD489-121) 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, 20██ 年 ███ 月に医薬品 ██████████ ██████████ 相談 (受付番号 P2678) を実施した。

(A) 臨床の申請データパッケージの充足性について

本剤の開発計画及びデータパッケージの充足性について、下記の助言を得た。

- 開始用量として 30 mg/日ではなく 20 mg/日を設定する必要性の根拠は明確でないと考える。本剤の維持用量として、30, 50, 及び 70 mg/日の有効性及び安全性を検討することに異論はない。
- 国内第 2/3 相試験では、日本人における本剤各用量の有効性を明確に結論づける必要があることから、各用量群のプラセボ群に対する優越性を検証できるよう、統計学的に十分な検出力を担保した上で目標症例数を設定することが必要と考える。また、年齢が本剤の有効性に影響することが示唆されているため、年齢区分 (6~12 歳及び 13~17 歳) を割付因子に設定すること、ある特定の年齢層に偏りが生じないように組み入れ方法を工夫すること。
- 少なくとも 100 例の日本人症例に対して本剤を 1 年間投与した場合の安全性を検討すること。

機構からの助言に従い、本剤の開始用量を 30 mg/日に変更した。また、国内第 2/3 相試験は、各用量群のプラセボ群に対する優越性を検証できるような解析方法及び目標症例数を設定し、年齢区分を割付因子に設定することとした。さらに、長期投与例を少なくとも 100 例確保するために、第 2 相試験からの継続長期投与試験を追加し、第 2/3 相試験からの継続長期投与試験の対象患者に新規登録患者を含めることとした。

(B) 国内第 2 相試験について

国内第 2 相試験について、下記の助言に従い、増量・減量規定、中止基準、コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の評価時期を変更した。

- 本試験を 30~70 mg/日の安全性及び忍容性を確認する試験と位置づけるのであれば、30 mg/日の投与時に減量を必要とする被験者については、試験を中止することが適切と考える。
- 本剤は中枢神経刺激薬であり、自殺関連有害事象の重篤性を考慮すると、本剤の自殺リスクを適切に評価する必要があるため、C-SSRS を用いた評価は、各来院時に実施することが必要と考える。

セルを組み合わせて投与し、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。

2.5.1.5.1.2 成人 ADHD 患者での開発

2018 年 1 月現在、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。

2.5.1.5.2 海外における開発の経緯

海外では 2011 年 11 月から臨床試験が実施された。その結果、本剤の有効性及び安全性が示され、米国では 2007 年 2 月に 6~12 歳の児童 ADHD に、2008 年 4 月に 18~55 歳までの成人 ADHD に、2010 年 11 月に 13~17 歳の青少年 ADHD に対してそれぞれ承認されている。カナダでは、2009 年 2 月に児童 ADHD に、2010 年 11 月に青少年及び成人の ADHD に対して承認され、ブラジルでは、2010 年 7 月に 6~12 歳の児童 ADHD に対して承認されている。その他、欧州各国で 2013 年以降に小児及び成人の ADHD に対して承認されている。現在、ADHD を適応症として 21 ヶ国で承認されている。また、ADHD 以外にも、成人の中等度から高度のむちゃ食い障害を適応症として米国等で承認されている (2017 年 9 月時点)。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本剤の承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-3 に示す。

国内探索試験 (A3221)、国内継続長期試験 (A3222)、国内プラセボ対照試験 (A3223)、及び国内長期試験 (A3231) を評価資料とし、日本人の小児 ADHD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価した。また、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)、海外で実施されたマスバランス試験 (NRP104.106)、腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120)、バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102) についても評価資料とした。これら以外の海外第 1 相臨床試験及び小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相以降の臨床試験を参考資料とした。

表 2.5.1-3 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

Protocol No. 試験の略称 [添付資料番号]	開発相	試験デザイン	投与量	登録/割付 例数	投与期間	対象 年齢	評価/ 参考
国内臨床試験							
A3223 国内プラセボ対照試験 [5.3.5.1-01]	2/3	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	本剤 30 mg 19 例, 50 mg 18 例, 70 mg 20 例 プラセボ 19 例	4 週 (二重盲検期後の プラセボ 1 週間 投与を除く)	6~17 歳	評価
A3221 国内探索試験 [5.3.5.2-01]	2	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30, 50, 70 mg	33 例	4 週	6~17 歳	評価
A3222 国内継続長期試験 [5.3.5.2-02]	2	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30, 50, 70 mg	30 例	53 週	6~17 歳	評価
A3231 国内長期試験 [5.3.5.2-03, 5.3.5.2-08]	3	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30, 50, 70 mg	132 例	53 週+4 週 ^a	6~17 歳	評価
海外臨床試験							
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]	1	非盲検 無作為化 3 期クロスオー バー	本剤：70 mg	18 例	単回	18~ 55 歳	評価
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]	1	非盲検 無作為化 3 期クロスオー バー	本剤：70 mg +オレンジ ジュース又は ヨーグルト	30 例	単回	18~ 55 歳	参考
SPD489-121 健康成人における薬物動 態試験 [5.3.3.1-01]	1	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	本剤：20, 50, 70 mg プラセボ	34 例	単回/反復 (15 日 間)	18~ 55 歳	評価
NRP104.106 マスバランス試験 [5.3.3.1-02]	1	非盲検	本薬 70 mg (¹⁴ C 標識体)	6 例	単回	18~ 55 歳	評価
NRP104.103 児童 ADHD 患者における 薬物動態試験 [5.3.3.2-01]	1	非盲検 無作為化 3 期クロスオー バー	30, 50, 70 mg	18 例	単回	6~12 歳	参考
SPD489-120 腎機能障害者における薬 物動態試験 [5.3.3.3-01]	1	非盲検	30 mg	40 例	単回	18~ 85 歳	評価
SPD489-113 オメプラゾールとの薬物 相互作用試験 [5.3.3.4-01]	1	非盲検 無作為化 4 期クロスオー バー	本剤：50 mg オメプラゾール (Prilosec OTC) : 40 mg 混合アンフェタ ミン ^b (Adderall XR) : 20 mg	24 例	単回	18~ 45 歳	参考
SPD503-115 グアンファシンの薬物 相互作用試験 [5.3.3.4-02]	1	非盲検 無作為化 3 期クロスオー バー	本剤：50 mg グアンファシン (インチュニ ブ) : 4 mg	42 例	単回	18~ 45 歳	参考

Protocol No. 試験の略称 [添付資料番号]	開発相	試験デザイン	投与量	登録/割付 例数	投与期間	対象 年齢	評価/ 参考
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]	1	非盲検 無作為化	本剤：30, 50, 70 mg ベンラファキシ ン (イフェク サー)：75, 150, 225 mg	80 例	反復 (30 日間、 各用量 5 日間漸 増)	18～ 45 歳	参考
SPD489-122 カクテル基質との薬物相 互作用試験 [5.3.3.4-04]	1	非盲検 無作為化 2 期クロスオー バー	本剤：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	30 例	単回	18～ 45 歳	参考
NRP104.A01 薬物嗜好性 PK 試験 [5.3.5.4-01]	1	プラセボ及び実 薬対照 単盲検 無作為化	本剤：30-150 mg <i>d</i> -アンフェタミ ン：40 mg プラセボ	12 例	単回	18～ 55 歳	参考
NRP104.A02 薬物嗜好性 PK 試験 [5.3.5.4-02]	1	プラセボ及び実 薬対照 二重盲検 無作為化 3 期クロスオー バー	本薬：25, 50 mg (静注) <i>d</i> -アンフェタミ ン：10, 20 mg プラセボ	12 例	単回	18～ 55 歳	参考
NRP104.A03 薬物嗜好性試験 [5.3.5.4-03]	1	プラセボ及び実 薬対照 二重盲検 無作為化 6 期クロスオー バー	本剤：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 プラセボ	38 例	単回	18～ 55 歳	参考
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]	2	【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	本剤：30, 50, 70 mg 混合アンフェタ ミン ^b (Adderall XR)：10, 20, 30 mg プラセボ	52 例	用量調節期 3 週 二重盲検期 1 週 ×3 期クロスオー バー	6～12 歳	参考
NRP104.301 海外第 3 相プラセボ対照 試験 [5.3.5.1-03]	3	プラセボ対照 無作為化二重盲 検 並行群間 固定用量	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	本剤 30 mg 71 例, 50 mg 74 例, 70 mg 73 例 プラセボ 72 例	4 週	6～12 歳	参考

Protocol No. 試験の略称 [添付資料番号]	開発相	試験デザイン	投与量	登録/割付 例数	投与期間	対象 年齢	評価/ 参考
SPD489-305 海外第 3 相プラセボ対照 試験 [5.3.5.1-04]	3	プラセボ対照 無作為化二重盲 検 並行群間 固定用量	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	本剤 30 mg 78 例, 50 mg 79 例, 70 mg 78 例 プラセボ 79 例	4 週	13～ 17 歳	参考
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]	3	【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	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	129 例	用量調節期 4 週 二重盲検期 1 週 ×2 期クロスオー バー	6～12 歳	参考
SPD489-317 海外アトモキセチン対照 試験 [5.3.5.1-06]	4	実薬対照 無作為化二重盲 検 並行群間 用量調節	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	6～17 歳	参考
SPD489-325 海外第 3 相プラセボ対照 試験 [5.3.5.1-07]	3	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	本剤：30, 50, 70 mg/日 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	6～17 歳	参考
SPD489-326 海外第 3 相プラセボ対照 試験 [5.3.5.1-08]	3	【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	本剤：30, 50, 70 mg プラセボ	【非盲検期】 276 例 【二重盲検期】 本剤 78 週, 二重盲検治 療中止期 6 週間 79 例	用量調節期 4 週, 維持期 20 週以 上, 用量固定期 2 週	6～17 歳	参考
SPD489-405 海外メチルフェニデート 対照試験 [5.3.5.1-09]	4	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	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	13～ 17 歳	参考
SPD489-406 海外メチルフェニデート 対照試験 [5.3.5.1-10]	4	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	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	13～ 17 歳	参考
NRP104.302 海外長期試験 [5.3.5.2-04]	3	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30, 50, 70 mg	274 例	12 ヶ月	6～12 歳	参考

Protocol No. 試験の略称 [添付資料番号]	開発相	試験デザイン	投与量	登録/割付 例数	投与期間	対象 年齢	評価/ 参考
SPD489-306 海外継続長期試験 [5.3.5.2-05]	3	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30, 50, 70 mg	269 例	52 週	13～ 17 歳	参考
SPD489-310 海外オープンラベル試験 [5.3.5.2-06]	3	非盲検 非対照 用量調節	本剤：20～70 mg	318 例	7 週	6～12 歳	参考
SPD489-404 海外長期試験 [5.3.5.2-07]	4	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30, 50, 70 mg	314 例	104 週	6～17 歳	参考

- a 投与開始後 53 週時点で 50 mg 又は 70 mg を投与されており、かつ投与開始後 45 週以降で用量の増減をしていない被験者は、53 週時点で製剤の切り替えを行い、追加で 4 週間投与した。
- b 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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 有効性及び安全性を評価した試験での使用製剤

日本人小児 ADHD 患者を対象として有効性及び安全性を評価した国内臨床試験のうち、国内探索試験 (A3221)、国内継続長期試験 (A3222)、国内プラセボ対照試験 (A3223) では 30 mg、50 mg 及び 70 mg カプセルを、国内長期試験 (A3231) では、20 mg、30 mg、50 mg 及び 70 mg カプセルを使用した。これらのカプセルのうち、国内市販予定製剤はこれらと同一製剤の 20 mg 及び 30 mg カプセルである。

有効性及び安全性を評価した国内臨床試験で使用した製剤の処方一覧及び製剤のロット一覧は製剤設計 [2.3.P.2.2.1 項参照] の項に示した。

20 mg 及び 30 mg カプセル、並びに 50 mg 及び 70 mg カプセルは、それぞれ [] 含量違いの製剤 [「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(以降、後発医薬品ガイドラインと称する)(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(以降、含量違いのガイドラインと称する) に基づく [] であり、含量違いのガイドラインに基づき、 [] を用いた溶出試験により生物学的同等性を評価した結果、含量違いのガイドライン第 5 章の基準に適合し、 [] において溶出挙動が同等と判定され、20 mg カプセルと 30 mg カプセルの間、並びに 50 mg カプセルと 70 mg カプセルの間は共に、生物学的に同等であると判定した [2.3.P.2.2 項参照]。また、50 mg 及び 70 mg カプセルに対し 20 mg 及び 30 mg カプセルの [] に該当するが、後発医薬品ガイドライン第 3 章 A.V 項に記載の溶出試験条件に類似した 5 つの試験条件で溶出試験を実施した結果、30 mg、50 mg 及び 70 mg カプセルは、含量違いのガイドライン第 5 章の基準に適合し、各試験液において溶出挙動が同等であると判断した。前述の通り、20 mg 及び 30 mg カプセル [] の溶出挙動は [] において同等であることから、20 mg 及び 30 mg カプセルを含めた全ての製剤間の溶出挙動は同等であると判断した [2.3.P.2.2 項参照]。

なお、国内長期試験 (A3231) で 50 mg 又は 70 mg を投与している患者に対し、20 mg 及び 30 mg カプセルを組み合わせた投与に切り替え、切り替え前後での有効性及び安全性の評価を実施した結果、製剤切り替え前後の有効性及び安全性に差がないと考えられた。したがって、この結果も製剤間の同等性を担保する根拠の 1 つとした。

2.5.2.2 製剤間のバイオアベイラビリティ

2.5.2.2.1 本薬 (リスデキサンフェタミンメシル酸塩) の特性

本薬は、水または pH 1~8 の水溶液で 790 mg/mL 以上溶解することから、溶解度は高いことが示されている [2.3.S.3.1 項参照]。本薬は主に小腸に存在するプロトン共輸送型ペプチドトランスポーター (PEPT) 1 を介して吸収されることが示されており [2.6.4.3.1.1 項参照]、海外マスバランス試験 (NRP104.106 試験) において、¹⁴C 標識した本薬 70 mg を空腹時単回投与した時の投与後 120 時間までの放射能の尿中への回収率は 96%程度であることから [2.7.2.2.2.2 項参照]、本剤経口投与後、リスデキサンフェタミンはほぼ完全に経口吸収されることが考えられる。以上より、本薬は高溶解性かつ高膜透過性とみなすことができると考えられる。

2.5.2.2.2 リスデキサンフェタミンのバイオアベイラビリティ

リスデキサンフェタミンは主に PEPT1 を介して吸収され、吸収後速やかに活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される [2.6.4.3.1.1 項参照].

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121 試験) において、日本人及び白人健康成人を対象に本剤 20 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセルを漸増反復経口投与した時のリスデキサンフェタミンの最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) 及び投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) の用量比例性を検討した結果、やや用量比以上の増加を示した。さらに、20 mg 及び 70 mg カプセル投与時の C_{max} あるいは $AUC_{0-\tau}$ を投与量 50 mg に比例換算し、分散分析により含量が異なるカプセル間でのバイオアベイラビリティの比較を行った。日本人における 70 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対する $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であったものの、それ以外では判定基準の範囲外であった。また、児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103 試験) において、30 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセルを空腹時単回投与した時のリスデキサンフェタミンの C_{max} 、投与時から濃度測定可能最終時点までの AUC (AUC_{0-last}) 及び投与時から無限大時間までの AUC (AUC_{0-inf}) の用量比例性を検討した結果、やや用量比以上の増加を示した。さらに、30 mg 及び 70 mg カプセル投与時の C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} を投与量 50 mg に比例換算し、分散分析により各用量のカプセル間でのバイオアベイラビリティの比較を行った。30 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対するリスデキサンフェタミンの C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、生物学的同等性の判定基準の下限を下回り、70 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対するこれらのパラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は、判定基準の上限を上回った。

以上 2 試験の結果より、リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC は 20 mg~70 mg の用量範囲でやや用量比以上の増加を示し、投与量補正した C_{max} あるいは AUC の各製剤間での比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった。リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の変動係数は大きく、リスデキサンフェタミンは吸収後速やかに *d*-アンフェタミンに加水分解され、血漿中からの終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) が短いことから、実施された採血時点では薬物動態パラメータが適切に推定されていないことが理由の一つとして推察される [2.7.1.3.1.1 項参照].

2.5.2.2.3 *d*-アンフェタミンのバイオアベイラビリティ

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121 試験) において、日本人及び白人健康成人を対象に本剤 20 mg, 50 mg, 及び 70 mg カプセルを漸増反復経口投与した時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性を検討した結果、 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増加することが示された。さらに、20 mg 及び 70 mg カプセル投与時の C_{max} あるいは $AUC_{0-\tau}$ を投与量 50 mg に比例換算し、分散分析により含量が異なるカプセル間でのバイオアベイラビリティの比較を行った。その結果、*d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、日本人及び白人健康成人共に、いずれの用量間でも生物学的同等性の判定基準 (0.80-1.25) の範

囲に含まれた。また、児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103 試験) において、30 mg、50 mg 及び 70 mg カプセルを空腹時単回投与した時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の用量比例性を検討した結果、 C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加することが示された。さらに、30 mg 及び 70 mg カプセル投与時の C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} を投与量 50 mg に比例換算し、分散分析により各用量のカプセル間でのバイオアベイラビリティの比較を行った。50 mg カプセル投与時に対する 30 mg カプセル投与時の幾何平均値の比について、 AUC_{0-last} では 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の判定基準の下限を下回ったものの、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} については生物学的同等性の判定基準を満たした。50 mg カプセル投与時に対する 70 mg カプセル投与時では、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} のいずれのパラメータについても、生物学的同等性の判定基準を満たした。

以上 2 試験の結果から、本剤 20 mg、30 mg、50 mg 及び 70 mg の各規格のカプセルを同用量で投与した時の *d*-アンフェタミンの薬物曝露 (C_{max} 及び AUC) は、同等であると考えられる。なお、本薬はプロドラッグであり、リスデキサンフェタミンは活性を示さず、吸収後速やかに *d*-アンフェタミンに加水分解される。リスデキサンフェタミンの曝露は活性体である *d*-アンフェタミンに比して極めて低く、また、リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の変動係数は大きく、適切に薬物動態パラメータが推定されなかったと考えられる。したがって、本剤投与時のバイオアベイラビリティの評価としては、活性体である *d*-アンフェタミンが本薬の吸収量をより正確に反映していると考えられる [2.7.1.3.1.2 項参照]。

2.5.2.2.4 本剤の生物学的同等性評価

■ (20 mg 及び 30 mg カプセル間、並びに 50 mg 及び 70 mg カプセル間) は溶出試験により生物学的同等性が確認されており、■ (20 mg もしくは 30 mg と 50 mg もしくは 70 mg カプセル間) においても本薬の溶出挙動が同等であると考えられる。また、各用量のカプセル投与時における *d*-アンフェタミンの薬物曝露は同等とみなせる [2.7.1.3.1.3 項参照]。

また、国内長期試験 (A3231) において 50 mg 及び 70 mg カプセルを投与している患者に対し、20 mg 及び 30 mg カプセルを組み合わせた投与に切り替え、切り替え前後での有効性及び安全性の評価を行った結果、製剤の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ことから、20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせは 50 mg カプセル及び 70 mg カプセルと、有効性及び安全性に差がないと考えられた。また、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度においても、20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせ投与と、50 mg カプセル及び 70 mg カプセル投与において明確な差は認められなかった [2.7.1.3.1.3 項参照]

2.5.2.3 食事の影響

バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102) において、70 mg カプセルを空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したところ、リスデキサンフェタミンの C_{max} は空腹時と比べて食後では約半分減少したが、 AUC に変化は認められなかった。また、活性体であ

る *d*-アンフェタミンの T_{max} は空腹時と比較して食後投与時に約 1 時間遅延したものの、 C_{max} 及び AUC は食事による影響を受けないことが示された。また、オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験 (SPD489-123) において、本剤カプセルの内容物をオレンジジュースあるいはヨーグルトに混合し単回投与した時、オレンジジュース混合投与時のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC、並びにヨーグルト混合投与時の C_{max} において、70 mg カプセル空腹時投与に比べわずかに減少が認められたものの、両投与条件共に、活性体である *d*-アンフェタミンの薬物動態に影響は認められなかった [2.7.1.2.2 項参照]。なお、日本国内で実施した小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 (A3221, A3222, A3223 及び A3231 試験) では、本剤は食事条件を制限しない投与条件で、安全性及び有効性の評価を行った。

以上より、本剤投与時において食事 (高脂肪食) 摂取による薬物動態への影響は小さく、本剤は食事の制限なく投与することが可能と考えられる [2.7.1.3.2 項参照]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態 (吸収, 分布, 代謝及び排泄)

リスデキサンフェタミンは主に PEPT1 を介して吸収され, 吸収後速やかに活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される [2.6.4.3.1.1 項参照].

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) で日本人及び白人健康成人に 20 mg 空腹時単回経口投与及び 20 mg, 50 mg 及び 70 mg 空腹時漸増反復経口投与した時の薬物動態を検討した. 日本人健康成人でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値はそれぞれ 1~1.5 時間及び 3~5 時間であった. 反復投与時のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はやや用量比以上の増加を示したが, *d*-アンフェタミンでは用量に比例して増大した. また, 反復投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は, 投与開始 5 日目で初回投与時の約 1.2 倍となり, また, 反復投与後 5 日以内に定常状態に達することが示された [2.7.2.2.2.1 項参照].

日本人及び外国人小児 ADHD 患者の併合データに基づいた母集団薬物動態解析により得られた母集団薬物動態パラメータを用い, 日本人小児 ADHD 患者を対象とした国内探索試験 (A3221) 及びプラセボ対照試験 (A3223) における 6~17 歳の日本人小児 ADHD 患者での定常状態における *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を推定した結果, 児童 (6~12 歳) 及び青少年 (13~17 歳) の ADHD 患者における本剤 70 mg 投与時の C_{max} の中央値は, それぞれ 168 及び 118 ng/mL, $AUC_{0-\tau}$ の中央値はそれぞれ 2669 及び 1953 ng-hr/mL であった [2.7.2.3.3.1 項参照].

d-アンフェタミンの *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率は約 16.2% であった [2.6.4.4.1.1 項参照]. また, 授乳中の女性でアンフェタミン投与時, 乳汁中に移行することが報告されている [16].

In vivo 代謝試験及び *d*-アンフェタミンの *in vitro* 代謝試験の結果より, リスデキサンフェタミンの主要な代謝経路は, 活性体 *d*-アンフェタミンへの加水分解, それに続く *d*-アンフェタミンの脱アミノ反応等の酸化反応 (安息香酸の生成) 及びグリシン抱合反応 (馬尿酸の生成) であると考えられる [2.7.2.2.2.2, 2.6.4.5.1.2 項参照]. また, *d*-アンフェタミンの *in vitro* 代謝試験の結果, *d*-アンフェタミンは一部 4 位水酸化反応でも代謝されることが報告されている [2.6.4.5.1.2 項参照]. リスデキサンフェタミンの加水分解に関与する酵素について検討した結果, 肝細胞では加水分解されず, 主に赤血球の可溶性画分に存在するアミノペプチダーゼが関与することが示唆された [2.6.4.5.1.1, 2.6.4.5.4.5 項参照]. *d*-アンフェタミンの代謝に関与する酵素について調査した結果, *d*-アンフェタミンの脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が, 4 位水酸化反応には CYP2D6 の関与が報告されている [2.6.4.5.5 項参照].

外国人健康成人に ^{14}C 標識した本薬を 70 mg 空腹時単回経口投与したとき, 投与後 120 時間までに投与された放射能のうち 96.4% が尿中に排泄された. 投与 48 時間後までの尿中に, リスデキサンフェタミンは投与量の 2.2% しか検出されず, 主要な尿中代謝物として *d*-アンフェタミン及び馬尿酸がそれぞれ投与量の 41.5% 及び 24.8% 検出された. 加えて安息香酸 (投与量の 2.2%) 及び未同定の代謝物 (1 種, 投与量の 8.9%) が検出された. これらの結果より, ヒトにおいては吸収されたリスデキサンフェタミンの大部分が *d*-アンフェタミンへと加水分解されると推察され, 続く *d*-アンフェタミンの代謝では主に脱アミノ反応が進むことが明らかとなった. 糞中への排泄率は, 投与後 120 時間までに投与された放射能のうち 0.3% 未満とわずかであった [2.7.2.2.2.2 項参照].

健康成人に本剤 20 mg を単回投与した時のリスデキサンフェタミンの投与量に対する尿中排泄率 (投与後 72 時間まで) は 0.248%, *d*-アンフェタミンでは 43.6%であった。また, 本剤 20 mg 単回投与時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿からの $t_{1/2,z}$ は 0.44 時間及び 9.65 時間であった [2.7.2.2.2.1 項参照].

2.5.3.2 内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響

2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析

日本人小児及び外国人児童 ADHD 患者 [日本人小児 ADHD 患者における国内探索試験 (A3221), 国内継続長期試験 (A3222), 国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内長期試験 (A3231), 並びに児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) 及び海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験(NRP104.201)] の 194 例 (日本人小児患者 162 例, 外国人児童患者 32 例) から得られた 1365 点 (日本人小児患者 573 点, 外国人児童患者 792 点) の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度に基づいて母集団薬物動態解析を行い, 薬物動態の共変量を探索した。その結果, 体重と民族 (日本人と日本人以外) がみかけの全身クリアランス (CL/F) の共変量に, 体重がみかけの分布容積 (V/F) の共変量となった [2.7.2.3.1 項参照].

2.5.3.2.2 年齢, 体重及び性差

日本人小児及び外国人児童 ADHD 患者の併合データに基づいた母集団薬物動態解析の結果, 体重が *d*-アンフェタミンの薬物動態 (CL/F 及び V/F) の共変量であることが示唆された。ベイジアン法により推定した患者個人ごとの薬物動態パラメータより算出した C_{max} 及び AUC_{0-t} は体重の増加に伴い小さくなる傾向が認められたものの, 本剤は各被験者での有効性及び安全性を確認しながら用量を調節して投与する薬剤であるため, 体重による用量調節の必要はないと判断した。体重の影響を考慮すると, 年齢及び性別は *d*-アンフェタミンの CL/F 及び V/F に対して統計学的に有意な共変量ではなかった [2.7.2.3.1 項参照]。なお, 国内臨床試験においても, 体重, 年齢及び性別による用量調節は実施せず, 有効性・安全性の評価を行った。

2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能

小児及び成人での本薬の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響は評価されていない。 *In vitro* 代謝試験の結果, リスデキサンフェタミンは肝臓ではなく血液中で加水分解され, 主に *d*-アンフェタミンに代謝されることが示唆されている [2.6.4.5.1.1, 2.6.4.5.4.1 項参照]。 *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示唆されている [2.7.2.2.2.2, 2.6.4.5.1.2 項参照]。なお, *d*-アンフェタミンの脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が, 4 位水酸化反応には CYP2D6 の関与が報告されている [2.6.4.5.5 項参照]。マスバランス試験 (NRP104.106) において, ^{14}C 標識した本薬 70 mg 単回投与後 120 時間までの投与量に対する放射能の尿中回収率は 96.4%であり, 投与 48 時間後までの尿中に, リスデキサンフェタミンは投与量の 2.2%しか検出されず, 主要な尿中代謝物として *d*-アンフェタミン及び馬尿酸がそれぞれ投与量の 41.5%及び 24.8%の割合で検出された。糞中への放射能の排泄率は, 投与量の 0.3%未満であった。この結果より, *d*-アンフェタミンは

投与量の 41.5%以上が尿中に排泄されると考えられ、本剤の排泄に及ぼす肝臓を介した代謝・排泄の寄与は限定的であることが示唆された。以上より、*d*-アンフェタミンは肝臓で代謝を受けるものの、その多くは *d*-アンフェタミンのまま尿中に排泄されること、また本剤は漸増で投与することを踏まえ、肝機能障害による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.4.4 項参照]。なお、海外で販売されており長年使用経験のあるアンフェタミンでは、肝機能障害者における注意喚起はされていない。

小児での本薬の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は評価されていない。成人の腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) の結果、腎機能の低下に伴い、*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が延長し曝露は上昇したものの、腎機能正常者と軽度 (推定糸球体濾過量 [eGFR] 60 以上 89 mL/min/1.73 m² 以下) 及び中等度腎機能障害者 (eGFR 30 以上 59 mL/min/1.73 m² 以下) との間で *d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられず、これらの腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はないと判断した。一方で、腎機能正常者及び高度腎機能障害者 (eGFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m² 以下) を対象に、本剤 30 mg、50 mg 及び 70 mg 投与時の定常状態の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度のシミュレーションを実施した結果、高度腎機能障害者での 50 mg 投与時の曝露は、腎機能正常者の 70 mg 投与時の曝露に相当することが示唆され、高度腎機能障害を有する患者 (GFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m² 以下) では、最大用量を 50 mg/日に設定することが適切と判断した。また、血液透析を要する末期腎不全 (ESRD) 患者では腎機能正常者と比べて *d*-アンフェタミンの AUC が約 1.9 倍であり、更なる減量が必要と考える。血液透析を要する ESRD 患者 8 例中 7 例の eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満であったことから、GFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満である ESRD 患者においても血液透析を要する ESRD 患者と同様の注意喚起が必要と判断した。なお、リスデキサソフェタミン及び *d*-アンフェタミンは透析によりほとんど除去されない [2.7.2.3.4.5 項参照]。

2.5.3.2.4 民族差

日本人及び外国人小児 ADHD 患者での併合母集団薬物動態解析の結果、体重の影響を考慮した上で、民族の違い (日本人及び日本人以外) は *d*-アンフェタミンの CL/F に対して統計学的に有意な変動要因であったものの、日本人と比較して日本人以外の CL/F は 1.26 倍程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。また、ベイジアン法により推定した日本人児童 ADHD 患者 (6~12 歳) 個人ごとの定常状態での *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と、外国人児童 ADHD 患者における反復投与時の C_{max} 及び単回投与時の AUC_{0-inf} を比較したところ、ほぼ同様の値を示し、民族間での薬物曝露量に大きな差はないことが示唆された。以上より、小児 ADHD 患者でのリスデキサソフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に、臨床的に意味のある民族差はないと判断した [2.7.2.3.4.6 項参照]。

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121 試験) において、日本人及び白人健康成人を対象に本剤 20 mg 単回投与及び 20 mg、50 mg 及び 70 mg 漸増反復投与を行い、日本人及び白人健康成人のリスデキサソフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を比較した。単回投与時のリスデキサソフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は日本人でわずかに高い傾向がみられたものの (C_{max} : 約 1.36 倍, AUC_{0-inf} : 約 1.31 倍), AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の信頼区間は 1 を含んでお

り、白人と日本人健康成人の間で大きな差は認められなかった。反復投与時でも同様に AUC_{0-t} の幾何平均値の比の信頼区間は 1 を含んでおり、両民族間でのリスデキサンフェタミンの曝露は概ね同程度であった。なお、単回投与時及び反復投与時において、体重補正した CL/F は日本人と白人健康成人で同程度であり、 T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ についても同程度であった。また、単回投与時の d -アンフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は日本人でわずかに高い傾向が認められ (C_{max} : 約 1.34 倍, AUC_{0-inf} : 約 1.23 倍), 反復投与時では, C_{max} で幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限が 1 を上回ったものの幾何平均値の比はほぼ 1 に近かった。また, AUC_{0-t} の幾何平均値の比の信頼区間は 1 を含んでおり, 両民族間で d -アンフェタミンの曝露に大きな差は認められなかった。なお, 体重補正した CL/F は日本人と白人健康成人で同程度であり, T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ についても同程度であった。本試験では日本人と白人被験者間で体重の差が認められており, 日本人被験者の平均体重 (62.3 kg) は白人被験者 (75.2 kg) より約 13 kg (約 17%) 小さかった。 d -アンフェタミンの体重補正した CL/F , T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ は日本人と白人で同程度であり, 日本人で曝露量 (C_{max} 及び AUC) がわずかに高い傾向が認められた原因は, 体重に基づくものであると考えられる。以上より, 健康成人で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, 臨床的に意味のある民族差はないと判断した [2.7.2.3.4.6 項参照]。

2.5.3.3 薬物相互作用

2.5.3.3.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果, リスデキサンフェタミン及び d -アンフェタミンの CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する阻害能は低く, CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対する誘導能も低かった [2.6.4.7.1, 2.6.4.7.2, 2.6.4.9.3 項参照]。また, リスデキサンフェタミン及び d -アンフェタミンは, P 糖タンパク質 (P-gp) を介した輸送を阻害しないことが示された [2.6.4.7.3 項]。リスデキサンフェタミンの有機アニオントランスporter ポリペプチド 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OATP2B1, 有機カチオントランスporter 1 (OCT1), OCT2, 有機アニオントランスporter 1 (OAT1), OAT3, ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド (NTCP), PEPT1 及び PEPT2 に対する阻害能は低いあるいは認められず, d -アンフェタミンによる乳がん耐性タンパク質 (BCRP), OCT2, OAT1, OAT3, multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) 及び MATE2-K に対する阻害も低いあるいは認められなかった [2.6.4.7.4.1, 2.6.4.7.4.3, 2.6.4.9.3 項参照]。以上の結果より, 臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤をこれら CYP 及びトランスporter の基質となる医薬品と併用した場合に, 併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

外国人健康成人に本剤 70 mg と CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 及び CYP3A の選択的基質 (それぞれカフェイン, デキストロメトर्फアン, オメプラゾール及びミダゾラム) であるプローブ薬剤をカクテルとして併用投与したところ, 単独投与時に比べミダゾラム及びカフェインの薬物動態に変化は認められず, 本剤併用による CYP1A2 及び CYP3A 活性への影響は認められないことが示唆された。また, デキストロメトर्फアンの C_{max} は約 18%上昇したがその差は大きくなく, AUC に変化は認められず, 本剤投与による CYP2D6 活性への影響は小さいことが示唆された。一方で, オメプラゾールでは, AUC には変化は認められなかったものの C_{max} は約

31%減少し、本剤投与により CYP2C19 活性又はオメプラゾールの吸収のいずれかに影響を及ぼす可能性が示唆された [2.7.2.2.5.4 項参照].

2.5.3.3.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、リスデキサンフェタミンは主に赤血球の可溶性画分に存在するアミノペプチダーゼによって加水分解され、*d*-アンフェタミンに加水分解されることが示唆された [2.6.4.5.4.5 項参照].

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 [2.6.4.5.1.2 項参照]. なお、*d*-アンフェタミンの脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が、4 位水酸化反応には CYP2D6 の関与が報告されている [2.6.4.5.5 項参照].

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは P-gp の基質ではないため、臨床において本剤を P-gp の阻害薬及び誘導薬と併用した場合に、リスデキサンフェタミンの経口吸収性及び *d*-アンフェタミンの中枢移行性が変動する可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.3, 2.6.4.9.3 項参照]. また、*d*-アンフェタミンは、OAT1 及び OAT3 の基質ではないものの、近位尿細管に発現する OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された. ただし、*d*-アンフェタミンの腎クリアランスに占める糸球体濾過の割合は大きく、*d*-アンフェタミンの排泄に対する尿細管分泌の寄与は限定的であると考えられることから、臨床において本剤を OCT2, MATE1 又は MATE2-K の阻害剤と併用した場合にも、*d*-アンフェタミンの曝露が大きな影響を受ける可能性は低いと推察している [2.6.4.7.4.2, 2.6.4.9.3 項参照].

本剤 50 mg とプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール (PRILOSEC OTC™) 40 mg を併用したとき、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. この結果より、本剤の薬物動態は胃内の pH による影響を受けないことが示唆された [2.7.2.2.5.1 項参照].

また、アンフェタミンは弱塩基であり、*d*-アンフェタミンは 40%以上尿中に排泄されるため [2.7.2.2.2.1, 2.7.2.2.2.2 項参照], 尿の pH の変動により *d*-アンフェタミンの尿中排泄及び薬物動態が影響を受けることが考えられる. 海外において、尿の pH に依存してアンフェタミンの薬物動態が変動することが報告されている [17~22]. 外国人成人を対象に、尿を酸性もしくはアルカリ性に維持した状態で、アンフェタミンを単回経口もしくは静脈内投与した時のアンフェタミンの薬物動態を検討したところ、尿を酸性 (pH 約 5~6) に維持した場合、アンフェタミンの尿中排泄率は上昇し、 $t_{1/2,z}$ は短縮する傾向が認められた. 一方で、尿をアルカリ性 (pH 約 7~8) に維持した場合、アンフェタミンの尿中排泄率は減少し、 $t_{1/2,z}$ は延長する傾向が認められた. 以上より、本剤とアスコルビン酸等の尿の pH を酸性化する薬剤を併用する時には、*d*-アンフェタミンの腎排泄が促進されることで、*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が短くなり、曝露が減少することが示唆された. 一方で、重炭酸ナトリウム等の尿の pH をアルカリ化する薬剤併用時には、*d*-アンフェタミンの腎排泄が抑制されることで、*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が長くなり、曝露が増加することが示唆された. 以上より、本剤を尿の pH を酸性化もしくはアルカリ化する薬剤と併用する時には、慎重に投与する必要があると判断した.

2.5.3.3.3 臨床併用される薬物との相互作用

本剤 50 mg とグアンファシン塩酸塩 (インチュニブ) 4 mg (グアンファシンとして) を併用した場合、グアンファシンの C_{max} は約 19% 上昇したが、グアンファシンの AUC、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC には変化がなく、両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった [2.7.2.2.5.2 項参照].

本剤 70 mg とベンラファキシン塩酸塩 (イフェクサー) 225 mg (ベンラファキシンとして) を併用したとき、ベンラファキシンの C_{max} は約 10%、 $AUC_{0-\tau}$ は約 13% 増加し、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 (ODV) の C_{max} は約 9%、 $AUC_{0-\tau}$ は約 17% 減少した。一方で、ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 、また、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ には変化がなく、両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった [2.7.2.2.5.3 項参照].

2.5.3.4 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係

日本人小児 ADHD 患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3223) で得られた最終評価時 (Week 4) の薬効指標と、被験者個々の AUC 推定値との相関を検討した。被験者個々の AUC は、小児 ADHD 患者での母集団薬物動態パラメータ [2.7.2.3.1 項参照] を用いてベイジアン法により推定した CL/F より算出した。その結果、ADHD-RS-IV の合計スコア、多動性-衝動性及び不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられた。Conners 3 日本語版保護者用のベースラインからの変化量については、不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性サブスケールスコア及びその合計スコア (不注意+多動性-衝動性サブスケールスコア) について、バラツキは大きいものの AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられた。素行障害及び反抗挑戦性障害サブスケールスコアに関しては AUC との明らかな相関はみられなかった。また、子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 合計スコアのベースラインからの変化量は、どのカテゴリーにおいても AUC との明らかな相関はみられなかった [2.7.2.3.2 項参照].

2.5.4 有効性の概括評価

小児 ADHD 患者に対する本剤の有効性を評価するため、国内探索試験 (A3221)、国内継続長期試験 (A3222)、国内プラセボ対照試験 (A3223)、及び国内長期試験 (A3231) を評価資料とした。

また、海外で実施した臨床試験 13 試験 [短期投与試験 (9 週以下) 9 試験、長期投与試験 (26 週以上) 4 試験] を参考資料としたが、本項では、主に、国内プラセボ対照試験 (A3223) の試験デザイン等の参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305)、海外長期投与試験のうち国内長期投与試験 (A3222, A3231) と類似した投与期間である海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306)、並びに海外実薬対照試験のうち並行群間比較デザインの 4 試験 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-405, SPD489-406) について要約した。

2.5.4.1 対象患者

国内臨床試験の対象は、6～17 歳の小児 ADHD 患者 (DSM-IV-TR 又は DSM-5 の診断基準により ADHD と診断され、混合型、不注意優勢型、又は多動性-衝動性優勢型の病型を満たす患者) とした。また、適切に薬効評価するため、中等度以上の ADHD 患者 [ADHD 評価スケール (ADHD-RS-IV) 合計スコアが 28 点以上。ただし、国内長期試験 (A3231) の新規登録患者 [先行試験 (国内プラセボ対照試験, A3223) からの継続投与患者以外] は、臨床全般重症度 (CGI-S) が中等度以上] を組み入れた。国内臨床試験の選択・除外基準を 2.7.3.1.2.1 項に示す。

本項で、主に示した海外臨床試験のうち、海外実薬対照試験 (SPD489-317, SPD489-325) では 6～17 歳の小児 ADHD 患者、海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301) 及び海外長期試験 (NRP104.302) では 6～12 歳の児童 ADHD 患者、海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305)、海外継続長期試験 (SPD489-306)、及び海外実薬対照試験 (SPD489-405, SPD489-406) では 13～17 歳の青少年 ADHD 患者とした。また、長期投与試験での先行試験からの継続投与患者及び海外長期試験 (NRP104.302) の新規登録患者を除き、ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 点以上の患者を対象とした。海外臨床試験の詳細な選択・除外基準は 2.7.6 項に示す。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

国内短期投与試験 (A3221, A3223) 及び国内長期投与試験 (A3222, A3231) について、有効性解析対象集団 (m-ITT) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を、それぞれ表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 に示す。海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) 及び海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) の有効性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を 2.7.3.3.1.2 項に示した。

女性より男性が多い点で、国内臨床試験と海外臨床試験とは共通していた。

ADHD サブタイプについては、不注意優勢型を除外しなかった全ての国内臨床試験と海外臨床試験 (SPD489-305, SPD489-306) との間では、混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型の順に多く、多動性-衝動性優勢型の被験者はわずかであったことも、国内と海外とで共通していた。

表 2.5.4-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内短期投与試験

試験略名		国内探索試験 (A3221)		国内プラセボ対照試験 (A3223)		
		本剤 N=32 n (%)	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
投与群						
性別	男	30 (93.8)	16 (84.2)	16 (84.2)	13 (72.2)	18 (90.0)
	女	2 (6.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (27.8)	2 (10.0)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	23 (71.9)	-	-	-	-
	6 以上 9 以下	-	9 (47.4)	9 (47.4)	9 (50.0)	9 (45.0)
	10 以上 12 以下	-	7 (36.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	7 (35.0)
	13 以上	9 (28.1)	3 (15.8)	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (20.0)
	例数	32	19	19	18	20
	平均値	10.0	9.9	10.1	10.0	10.1
	標準偏差	2.8	2.7	3.1	2.9	2.5
身長 (cm)	例数	32	19	19	18	20
	平均値	138.66	138.2	139.2	135.0	138.9
	標準偏差	17.26	15.5	17.4	13.5	13.7
体重 (kg)	15 未満	0	0	0	0	0
	15 以上 25 未満	10 (31.3)	5 (26.3)	4 (21.1)	4 (22.2)	3 (15.0)
	25 以上 35 未満	8 (25.0)	7 (36.8)	4 (21.1)	9 (50.0)	10 (50.0)
	35 以上 45 未満	4 (12.5)	2 (10.5)	6 (31.6)	2 (11.1)	2 (10.0)
	45 以上 55 未満	6 (18.8)	4 (21.1)	3 (15.8)	2 (11.1)	4 (20.0)
	55 以上 65 未満	2 (6.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
	65 以上	2 (6.3)	0	1 (5.3)	0	0
	例数	32	19	19	18	20
	平均値	37.25	34.9	38.5	33.1	35.8
	標準偏差	17.87	12.3	15.9	11.2	11.7
ADHD サブタイプ	混合型	19 (59.4)	14 (73.7)	10 (52.6)	13 (72.2)	11 (55.0)
	不注意優勢型	12 (37.5)	3 (15.8)	9 (47.4)	5 (27.8)	9 (45.0)
	多動性-衝動性優勢型	1 (3.1)	2 (10.5)	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.1.3.2, 添付資料5.3.5.1-01 Table 14.1.3.1]

表 2.5.4-2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内長期投与試験

試験略名		国内継続長期試験 (A3222)		国内長期試験 (A3231)	
		本剤 N=30 n (%)	本剤 N=132 n (%)	本剤 N=132 n (%)	本剤 N=132 n (%)
投与群					
性別	男	28 (93.3)	111 (84.1)	111 (84.1)	111 (84.1)
	女	2 (6.7)	21 (15.9)	21 (15.9)	21 (15.9)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	21 (70.0)	96 (72.7)	96 (72.7)	96 (72.7)
	13 以上	9 (30.0)	36 (27.3)	36 (27.3)	36 (27.3)
	例数	30	132	132	132
	平均値	10.3	10.5	10.5	10.5
	標準偏差	2.8	2.9	2.9	2.9
身長 (cm)	例数	30	132	132	132
	平均値	139.66	141.00	141.00	141.00
	標準偏差	17.29	16.84	16.84	16.84

試験略名		国内継続長期試験 (A3222)	国内長期試験 (A3231)
投与群		本剤 N=30 n (%)	本剤 N=132 n (%)
体重 (kg)	15 未満	0	0
	15 以上 25 未満	8 (26.7)	28 (21.2)
	25 以上 35 未満	8 (26.7)	39 (29.5)
	35 以上 45 未満	4 (13.3)	27 (20.5)
	45 以上 55 未満	6 (20.0)	21 (15.9)
	55 以上 65 未満	2 (6.7)	12 (9.1)
	65 以上	2 (6.7)	5 (3.8)
	例数	30	132
	平均値	38.21	37.96
	標準偏差	18.06	14.25
ADHD サブタイプ	混合型	17 (56.7)	77 (58.3)
	不注意優勢型	12 (40.0)	51 (38.6)
	多動性-衝動性優勢型	1 (3.3)	4 (3.0)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.1.3.2, 添付資料5.3.5.2-08 Table 14.1.3.2]

2.5.4.3 試験デザイン

国内臨床試験のデザインを以下に要約した。海外臨床試験のデザインは 2.7.3.1.3 項に示した。

2.5.4.3.1 国内プラセボ対照試験 (A3223)

本試験は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照、固定用量 (強制漸増) 試験であり、1~4 週間のスクリーニング期、4 週間の治療期 (二重盲検期)、プラセボ投与 1 週間の治療期 (単盲検期)、及び 1 週間の事後観察期の 4 期 (計 7~10 週間) で構成した。ただし、国内長期試験 (A3231) に移行する被験者では、事後観察期を除く 3 期 (計 6~9 週間) とした。対象は、日本人の 6~17 歳の小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした。

被験者を、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。

4 週間の治療期 (二重盲検期) では、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 週に 20 mg ずつ強制増量した。目標用量に到達後、固定用量で 1 日 1 回朝に投与した。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する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。

治療期 (単盲検期) では、いずれの用量群も単盲検下でプラセボを 1 日 1 回朝に 1 週間投与した。治療期 (単盲検期) 終了後、国内長期試験 (A3231) に移行する被験者を除き、1 週間の事後観察を行った。国内長期試験 (A3231) への移行に同意した被験者は、治療期 (単盲検期) 終了後に移行した。

2.5.4.3.2 国内探索試験 (A3221)

本試験は多施設共同、非盲検、非対照、用量調節試験であり、1~4 週間のスクリーニング期、

4週間の治療期、1週間の事後観察期の3期（計6～9週間）で構成した。対象は、日本人の6～17歳の小児ADHD患者（ADHD-RS-IV合計スコア28以上）とした。

治療期では、本剤30mgから投与を開始し、その後は、30mg、50mg、70mgの用量範囲で、増量・減量規定に従って20mgずつ増量又は減量し、1日1回朝に4週間投与した。

2.5.4.3.3 国内継続長期試験 (A3222)

本試験は多施設共同、非盲検、非対照、用量調節、長期投与試験であり、53週間の治療期及び1週間の事後観察期の2期（計54週間）で構成した。対象は、先行試験（国内探索試験、A3221）の投与を完了し、継続投与を希望した患者とした。

治療期では、本剤30mgから投与を開始し、その後は、30mg、50mg、70mgの用量範囲で、増量・減量規定に従って20mg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。

2.5.4.3.4 国内長期試験 (A3231)

本試験は多施設共同、非盲検、非対照、用量調節、長期投与試験であり、最長57週間の治療期（4週間の製剤の切り替え治療期を含む）及び1週間の事後観察期の2期（計58週間）で構成した。対象とする被験者は、先行試験（国内プラセボ対照試験、A3223）の投与を完了し、継続投与を希望した患者及び新規登録された小児ADHD患者とした。

治療期では、本剤30mgから投与を開始し、その後は、30mg、50mg、70mgの用量範囲で、増量・減量規定に従って用量調節しながら、1日1回朝に53週間投与した。ただし、試験開始後に実施した医薬品[]相談での結果を踏まえ [2.5.1.5.1.1 (2) 項参照]、投与開始後53週時点で、50mg又は70mgを投与されており、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、切り替え治療期に移行して、下記の通り製剤の切り替えを行い、追加で1日1回朝に4週間投与した。

- 50mg カプセル：20mg カプセル及び30mg カプセルへの切り替え
- 70mg カプセル：20mg カプセル×2 及び30mg カプセルへの切り替え

2.5.4.4 有効性評価項目

国内プラセボ対照試験（A3223）ではADHD-RS-IV合計スコアを主要有効性評価項目とした。本項目は、EU申請時にピボタル試験と位置づけていた海外第3相プラセボ対照試験（NRP104.301, SPD489-305, SPD489-325）並びに並行群間比較デザインの海外実薬対照試験（SPD489-405, SPD489-406）及び海外オープンラベル試験（SPD489-310）で、主要有効性評価項目としていた。さらに、評価項目としては、NRP104.201を除く全ての海外臨床試験で本項目が使用されていた。

ADHD-RS-IVは、不注意及び多動性・衝動性の各サブスケールについてそれぞれ9項目、計18項目で構成されたADHD評価スケールである。治験責任（分担）医師は、保護者から聴取した被験者の家庭及び学校での行動をもとに、各項目に対して0点（ない、もしくはほとんどない）から3点（非常にしばしばある）までの4段階で評価する。合計スコアは0～54点である。

ADHD-RS-IVの18項目は、DSM-IVに記載されたADHDの診断基準に準じたADHD症状を反

映している。なお、海外プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) と同様に、国内臨床試験でも ADHD-RS-IV は医師による評価としたが、教師から学校生活等での ADHD 症状を適切に収集するため、代諾者に、可能な限り事前に教師から学校での行動に関して情報を入手しておくように指導した。必要に応じて、教師からの学校生活等での ADHD 症状の情報収集に利用できるよう、参考資料として ADHD-RS-IV の全 18 項目を中心に構成されたチェックシートも用意した。

国内臨床試験の副次有効性評価項目は、ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、Conners 3 (日本語版保護者用)[症状スケールスコア (ADHD 不注意, ADHD 多動性-衝動性, 素行障害, 反抗挑戦性障害) 及び合計スコア (不注意と多動性-衝動性の合計)], 臨床全般改善度 (CGI-I), CGI-S, parent's global assessment (PGA), 及び子どもの日常生活チェックリスト (Questionnaire - Children with difficulties, QCD) であった。

Conners 3 (保護者用) は、ADHD の症状に加え、実行機能、学習上の問題、攻撃性、友人/家族関係など、ADHD と関連性の高い諸問題も評価できる 110 項目で構成された評価尺度であり、被験者の行動をもとに 4 段階で保護者が回答した。CGI-I 及び CGI-S は、精神科領域で一般的に用いられる評価尺度であり、被験者の ADHD 症状の改善度又は重症度をそれぞれ 7 段階で治験責任 (分担) 医師が評価した。PGA は、被験者の ADHD 症状の改善度を 7 段階で治験責任 (分担) 医師が保護者の印象に基づいて評価した。QCD は、ADHD の症状だけでなく、社会機能の改善を測定する指標としてドイツ国内で広く臨床応用されているチェックリストである。英語版は 50 項目で構成されているが、国内臨床試験では、国内で後藤ら [23] によって妥当性が確認された 20 項目 (早朝/登校前, 学校, 放課後, 夕方, 夜, 全体の行動) の日本語版を使用し、被験者の行動をもとに 4 段階で保護者が回答した [2.7.3.1.4 項参照]。

2.5.4.5 統計手法

2.5.4.5.1 解析対象集団

国内臨床試験では、有効性の主要解析対象集団を最大の解析対象集団 [modified ITT (m-ITT)] [全ての被験者 (国内プラセボ対照試験では、無作為化された全ての被験者) から重大な GCP 不遵守例, 未投与例及び ADHD RS-IV の未観測例を除いた集団] とした。

有効性評価に用いた海外臨床試験では、有効性の主要解析対象集団を intention-to-treat (ITT) 又は full analysis set (FAS) としていた。ITT の定義は「無作為化 (又は投与) され、主要評価項目について、ベースライン後の観測値が 1 つ以上ある被験者からなる集団」とする試験が多く、FAS の定義は「1 回以上の治験薬投与を受け、主要評価項目について、ベースライン後の観測値が 1 つ以上ある被験者からなる集団」とする試験が多かった。

2.5.4.5.2 統計解析手法

国内プラセボ対照試験 (A3223) では、有効性の主要評価項目である ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) のベースラインからの変化量を、反復測定データに対する混合効果モデル [mixed effect model for repeated measures (MMRM)] により解析した。MMRM は、Week 1~4 の各時点で得られた利用可能なデータを全て用い、ベースラインからの変化量を応答として、

投与群，評価時点，投与群×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 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) を共変量としてあてはめた。MMRM では誤差分散に特定の分散共分散構造を仮定しなかった。また，MMRM では欠測値を補完しなかった。この MMRM を適用して，投与群×評価時点交互作用効果に対する調整平均値，調整平均値の群間差とその 95%信頼区間，P 値を算出した。MMRM の下で，最終評価時の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量を，各用量群とプラセボ群との対ごとに両側有意水準 0.05 で対比較を行った。対比較は，serial gatekeeping 法を用いて，70 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較，及び 50 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較を行い，2 つの群間比較で有意差がともに認められた場合のみ，30 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較を行った。また，MMRM を適用して，ADHD-RS-IV 合計スコア及び各サブスコアの各評価時点のベースラインからの変化量について，各評価時点の各用量群とプラセボ群の対比較を実施した。この解析では多重性の調整は行わなかった。

Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア，並びに QCD 合計スコアについて，各評価時点のベースラインからの変化量を，MMRM を用いて，各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を実施した。

CGI-I 及び PGA について，各評価時点の各判定を群別に集計し，各群の改善例数と改善率を求めた。CGI-I 改善率は，CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と判定された割合，PGA 改善率は，PGA が「著明改善」又は「改善」と判定された割合とした。改善率について，各用量群とプラセボ群との比較を Fisher の正確検定により行った。また，CGI-I 判定の分布については，各用量群とプラセボ群との比較を Wilcoxon 順位和検定により行った。

CGI-S について，各評価時点の各判定を群別に集計し，群ごとに，正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の例数と割合を求めた。正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合について，各用量群とプラセボ群との比較を Fisher の正確検定により行った。

国内探索試験 (A3221)，国内継続長期試験 (A3222) 及び国内長期試験 (A3231) では，安全性評価を主目的としたため，有効性評価項目の解析方法は，要約統計量と信頼区間の算出の統計的推定を主体とした。ADHD-RS-IV については評価時点ごとの合計スコア及びベースラインからの変化量 (平均値) を算出し，ベースラインからの変化量の 95%信頼区間を算出した。

国内プラセボ対照試験 (A3223) の試験デザイン等の参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) では，ITT 又は FAS 集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量を共分散分析 (ANCOVA) により解析した。有効性の主要評価項目は，無作為化後に得られた評価可能な ADHD-RS-IV スコアの最終観測値のベースラインからの変化量とした。ANCOVA モデルでは，投与群を固定効果 (ただし，NRP104.301 では，投与群及び施設を固定効果とした)，ベースライン値を共変量とした。また，CGI-I の評価には，Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用い，最終評価時の投与効果を検証した。両側有意水準は 0.05 とした。

海外長期投与試験のうち，国内長期投与試験と類似した投与期間である海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) では，ITT 又は FAS 集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量 (平均値) を，t 検定を用いて解析した。両側有意水準は 0.05

とした。

その他の試験の解析方法については、2.7.6 項に示す。

2.5.4.6 有効性に関する成績

2.5.4.6.1 国内臨床試験

(1) 国内プラセボ対照試験 (A3223)

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 2.5.4-3 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 (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。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。

副次評価項目では、ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は、30 mg 群で -8.26 ± 1.23 、50 mg 群で -11.23 ± 1.28 、70 mg 群で -9.62 ± 1.27 、プラセボ群で -0.57 ± 1.25 であり、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意差が認められ (全ての群： $P<0.0001$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。また、ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 4) 変化量は、30 mg 群で -8.14 ± 1.21 、50 mg 群で -7.02 ± 1.27 、70 mg 群で -7.10 ± 1.26 、プラセボ群で -1.89 ± 1.21 であり、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 (30 mg 群： $P=0.0005$ 、50 mg 群： $P=0.0046$ 、70 mg 群： $P=0.0038$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。

Conners 3 スコアでは、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) 及び合計スコア (不注意と多動性-衝動性の合計) の最終評価時 (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 ($P=0.0015\sim 0.0458$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。

CGI-I 改善率は、最終評価時 [last observation carried forward (LOCF)] に 30 mg 群で 57.9% (11/19 例)、50 mg 群で 66.7% (12/18 例)、70 mg 群で 60.0% (12/20 例)、プラセボ群で 10.5% (2/19 例) であり、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した (30 mg 群： $P=0.0051$ 、50 mg 群： $P=0.0006$ 、70 mg 群： $P=0.0022$)。

CGI-S では、ベースラインで、正常又はほとんど異常なしと判定された被験者はいなかったが、最終評価時 (LOCF) では、30 mg 群で 5.3% (1/19 例)、50 mg 群で 11.1% (2/18 例)、70 mg 群で 5.0% (1/20 例)、プラセボ群で 0% (0/19 例) であり、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。

PGA 改善率は、最終評価時 (LOCF) に 30 mg 群で 52.6% (10/19 例)、50 mg 群で 61.1% (11/18 例)、70 mg 群で 55.0% (11/20 例)、プラセボ群で 15.8% (3/19 例) であり、いずれの用量群でもプ

ラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した (30 mg 群 : P=0.0382, 50 mg 群 : P=0.0069, 70 mg 群 : P=0.0187).

QCD 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は、全体評価では 30 mg 群で 0.39±0.31, 50 mg 群で 0.99±0.32, 70 mg 群で 0.45±0.32, プラセボ群で 0.01±0.31 であり、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 (P=0.0302). また、時間帯別の評価では、30 mg 群の学校、夕方及び夜、50 mg 群の学校、放課後、夕方及び夜、70 mg 群の学校及び夕方プラセボ群の変化量よりも数値上改善がみられ、このうち 70 mg 群の夕方有意差が認められた (P=0.0361) [2.7.3.3.2 項参照].

表 2.5.4-3 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)

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]

(2) 国内探索試験 (A3221)

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，最終評価時点で改善が認められた [2.7.3.2.2 項参照].

(3) 国内継続長期試験 (A3222)

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 [2.7.3.2.3 項参照].

(4) 国内長期試験 (A3231)

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 ($P<0.0001$).

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 [2.7.3.2.4 項参照].

また, 製剤の切り替え治療期に移行した患者 (14 例) の結果から, 20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせ投与と, 50 mg カプセル及び 70 mg カプセルの有効性に差はないと考えられた [2.7.3.2.4 項参照].

2.5.4.6.2 海外プラセボ対照試験

国内プラセボ対照試験 (A3223) の試験デザインの参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) について, 主要評価項目である, ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量の結果を表 2.5.4.4 に示す.

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) はともに多施設共同, 無作為化二重盲検, プラセボ対照, 固定用量 (強制漸増) 試験であった. それぞれ児童又は青少年を対象に本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) を 4 週間投与した時の有効性をプラセボと比較検討した. ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は, 両試験ともに, 全ての投与群でプラセボ群に対する有意差が認められ (NRP104.301 ではいずれも $P<0.0001$, SPD489-305 では 30 mg 群: $P=0.0056$, 50 mg 及び 70 mg 群: $P<0.0001$), プラセボよりも優れた改善効果を示した.

表 2.5.4-4 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) –海外第3相プラセボ対照試験

試験 番号	用量	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		ベースライン からの変化量 調整平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較 ^a		効果 サイズ
		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	
NRP104 -301	プラセボ	72	42.40 (7.13)	72	36.64 (12.64)	-6.19 (1.56)			
	30 mg	69	43.17 (6.68)	69	21.22 (13.02)	-21.77 (1.60)	-15.58 (-20.781, -10.380)	<0.0001	-
	50 mg	71	43.25 (6.74)	71	19.63 (14.49)	-23.40 (1.56)	-17.21 (-22.331, -12.081)	<0.0001	-
	70 mg	73	45.08 (6.82)	73	17.88 (14.41)	-26.69 (1.54)	-20.49 (-25.626, -15.361)	<0.0001	-
SPD489 -305	プラセボ	77	38.5 (7.11)	76	25.4 (12.68)	-12.8 (1.25)			
	30 mg	78	38.3 (6.71)	76	20.0 (13.03)	-18.3 (1.25)	-5.5 (-9.7,-1.3)	0.0056	0.5
	50 mg	76	37.3 (6.33)	72	16.6 (10.34)	-21.1 (1.28)	-8.3 (-12.5,-4.1)	<0.0001	0.8
	70 mg	78	37.0 (7.30)	75	16.8 (9.40)	-20.7 (1.25)	-7.9 (-12.1,-3.8)	<0.0001	0.7

NRP104.301 共分散分析

固定効果：投与群, 施設

共変量：ベースライン値

SPD489-305 共分散分析

固定効果：投与群

共変量：ベースライン値

効果サイズは、共分散分析で得られたプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した。

a P 値及び 95%信頼区間は Dunnett 検定により算出した。

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 2.1.1, 添付資料 5.3.5.1-04 Table 13, 14]

2.5.4.6.3 海外実薬対照試験

海外で実施された実薬対照試験のうち、並行群間比較デザインの 4 試験 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-405, SPD489-406) について、ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量の結果を表 2.5.4-5 に示す。

4 試験のうち、海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) は多施設共同、無作為化二重盲検、実薬 (アトモキセチン) 対照、用量調節試験、海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-325) 及び海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ及び実薬 (メチルフェニデート) 対照、用量調節試験、海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ及び実薬 (メチルフェニデート) 対照、固定用量 (強制漸増) 試験であった。

メチルフェニデートによる治療が効果不十分と判断された小児 ADHD 患者を対象にした海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) では、本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は、アトモキセチン [0.5, 1.2 mg/kg (<70kg), 40~100 mg (≥70 kg)] 群と比較して有意差が認められ (P<0.001), アトモキセチンよりも優れた改善効果を示した。

小児 ADHD 患者を対象にした海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-325) では、本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) 群及びメチルフェニデート (18~54 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評

価時 (LOCF) 変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ ($P<0.001$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。その効果サイズは本剤群で 1.804、メチルフェニデート群で 1.263 であった。また、本剤群の変化量 (絶対値) は、メチルフェニデート群よりも大きかった。

青少年 ADHD 患者を対象にした海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) では、本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) 群及びメチルフェニデート (18~72 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 8) 変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ ($P<0.0001$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。その効果サイズは本剤群で 1.16、メチルフェニデート群で 0.97 であった。本剤群の変化量 (絶対値) は、メチルフェニデート群よりも大きかったが、本剤群とメチルフェニデート群との間に有意差は認められなかった ($P=0.0717$)。

青少年 ADHD 患者を対象にした海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) では、本剤 (70 mg) 群及びメチルフェニデート (72 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 6) 変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ ($P<0.0001$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した。その効果サイズは本剤群で 0.82、メチルフェニデート群で 0.50 であった。さらに、本剤群はメチルフェニデート群と比較しても有意に改善した ($P=0.0013$)。

表 2.5.4-5 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量 (FAS) –海外実薬対照試験

試験番号 (最終評価時点)	投与群	ベースライン		最終評価時		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	実薬との比較	
		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		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
SPD489-317 (LOCF)	本剤	127	42.6 (6.17)	126	16.3 (11.16)	-26.1	-	-	-	-6.5 (-9.3, -3.6)	<0.001
	アトモキセチン	135	41.9 (6.68)	133	22.5 (13.21)	-19.7	-	-	-	-	-
SPD489-325 (LOCF)	プラセボ	105	41.0 (7.14)	104	34.8 (11.89)	-5.7	-	-	-	-	-
	本剤	102	40.7 (7.31)	100	16.0 (10.44)	-24.3	-18.6 (-21.5, -15.7)	<0.001	1.804	-	-
	メチルフェニデート	106	40.5 (6.72)	104	21.7 (13.30)	-18.7	-13.0 (-15.9, -10.2)	<0.001	1.263	-	-
SPD489-405 (Week 8)	プラセボ	89	38.2 (6.91)	67	23.2 (13.9)	-13.4 (1.19)	-	-	-	-	-
	本剤	179	36.6 (6.36)	139	11.3 (9.81)	-25.6 (0.82)	-12.2 (-15.1, -9.4)	<0.0001	1.16	-2.1 (-4.3, 0.2)	0.0717
	メチルフェニデート	184	37.8 (6.06)	152	13.8 (10.2)	-23.5 (0.80)	-10.1 (-13.0, -7.3)	<0.0001	0.97	-	-
SPD489-406 (Week 6)	プラセボ	106	36.1 (5.99)	93	19.4 (12.73)	-17.0 (1.03)	-	-	-	-	-
	本剤	210	37.3 (6.44)	175	11.5 (9.05)	-25.4 (0.74)	-8.5 (-11.0, -6.0)	<0.0001	0.82	-3.4 (-5.4, -1.3)	0.0013
	メチルフェニデート	216	37.0 (6.40)	181	14.6 (10.62)	-22.1 (0.73)	-5.1 (-7.6, -2.6)	<0.0001	0.50	-	-

SPD489-317 LOCF を用いた共分散分析

- 固定効果：投与群，実施国
共変量：ベースライン値
- SPD489-325 LOCF を用いた共分散分析
固定効果：投与群，実施国，年齢
共変量：ベースライン値
効果サイズは，共分散分析で得られたプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した。
- SPD489-405 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，ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア×評価時点交互作用
共分散構造：無構造
効果サイズは，MMRM 解析で得られたプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した。
- SPD489-406 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，ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア×評価時点交互作用
共分散構造：無構造
効果サイズは，MMRM 解析で得られた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 5.3.5.1-06 Table 16, 17, 添付資料 5.3.5.1-07 Table 9, 10, 添付資料 5.3.5.1-09 Table 17, 3.1.2, 添付資料 5.3.5.1-10 Table 17, 3.1.1]

2.5.4.7 部分集団解析

国内短期投与試験 (A3221, A3223) 及び海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) を対象に，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について以下の部分集団解析を検討した。ただし，海外第 3 相プラセボ対照試験は，年齢区分別及び性別の部分集団解析のみ検討した。

(1) 年齢区分別

年齢区分別 (児童 6～12 歳，青少年 13～17 歳) に検討した結果，国内プラセボ対照試験 (A3223) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量は，本剤群の比較では青少年よりも児童の変化量 (絶対値) がやや大きい傾向がみられたが，いずれの年齢区分でも本剤群はプラセボ群と比較して改善した。国内探索試験 (A3221) では，いずれの年齢区分でも変化量に大きな差はなかった。

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) では，それぞれ児童又は青少年を対象にしていたが，両試験ともに，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量に大きな差はなく，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に改善した [2.7.3.3.3.1 項参照]。

(2) 性別

性別に検討した結果，国内プラセボ対照試験 (A3223) では，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量は，本剤群の比較では女性よりも男性の変化量 (絶対値) がやや大きい傾向がみられたが，男女いずれの集団でも本剤群はプラセボ群と比較して改善した。国内探索試験 (A3221) では，女性は 2 例と少なかった。

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) では，変化量は，両試験ともに，男女のいずれの集団でも各用量群の変化量に大きな差はなく，本剤群はプラセボ群と比較して

改善した [2.7.3.3.3.2 項参照].

(3) ADHD サブタイプ別

ADHD サブタイプ別に検討した結果、国内プラセボ対照試験 (A3223) では、ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量は、混合型と不注意優勢型で本剤群の変化量に大きな差はなく、本剤群はプラセボ群と比較して改善した。なお、多動性-衝動性優勢型はプラセボ群の2例のみであった。国内探索試験 (A3221) でも、混合型と不注意優勢型で変化量に大きな差はなかった。なお、多動性-衝動性優勢型は1例のみであった [2.7.3.3.3.3 項参照].

(4) 体重別

体重別に検討した結果、国内プラセボ対照試験 (A3223) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量は、体重別のいずれの集団でも本剤群の変化量に大きな差はなく、本剤群はプラセボ群と比較して改善した。国内探索試験 (A3221) でも、体重別のいずれの集団でも変化量に大きな差はなかった [2.7.3.3.3.4 項参照].

(5) ADHD に対する前治療薬の有無別

国内プラセボ対照試験 (A3223) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量は、前治療薬の有無別のいずれの集団でも本剤群の変化量に大きな差はなく、本剤群はプラセボ群と比較して改善した。国内探索試験 (A3221) でも、前治療薬の有無別のいずれの集団でも変化量に大きな差はなかった [2.7.3.3.3.5 項参照].

2.5.4.8 用量-反応関係

複数用量を用いて固定用量 (強制漸増) デザインとした臨床試験は、国内プラセボ対照試験 (A3223) 並びに海外第3相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) の3試験であった。

小児を対象とした国内プラセボ対照試験では、2.5.4.6.1 項で示した通り、ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量、ADHD-RS-IV 各サブスケールスコアの最終評価時 (Week 4) 変化量、及び最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率のいずれの評価項目も、全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に改善したが、30 mg 群と 50 mg 群の間では改善傾向は増加したが、50 mg 群と 70 mg 群の間では改善傾向は増加しなかった。

児童及び青少年をそれぞれ対象とした海外第3相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) は、用量反応性を評価するデザインではなかったが、ADHD-RS-IV 合計スコア及び CGI-I について、30 mg, 50 mg, 70 mg の用量反応関係を検討するため、両試験の併合結果を ADHD-RS-IV 合計スコアについては Tukey の傾向検定 [24], CGI-I については Cochran-Armitage 傾向検定を行った。ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は、小児全体 (児童及び青少年) では、用量増加に伴う反応の単調増加 ($P < 0.0001$) が示唆された。ただし、児童では、30 mg 群と 50 mg 群の間、及び 50 mg 群と 70 mg 群の間では ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量が増加したのに対し、青少年では 30 mg 群と 50 mg 群の間では ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は増加したが、50 mg 群と 70 mg 群の間では増加しなかった。CGI-I で改善

と判定された被験者数は、児童及び青少年ともに、用量増加とともに増加した。小児全体（児童及び青少年）では、有意（ $P<0.0001$ ）な線形傾向が認められた（用量増加に伴い反応が増加）[添付資料 5.3.5.3-01, Module 2.7.3.4.2].

中枢神経刺激薬に対する反応性は個体間変動が大きく [25], 患者固有の至適用量を調節して定めて使用するため、用量反応関係よりも各用量で期待される有効性を示すことが重要であると考えられる。本剤は、国内プラセボ対照試験（A3223）の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た（全ての用量群で $P<0.0001$ ）ことから、本剤は各用量で期待される有効性を示すと考える。

2.5.4.9 効果の持続

長期投与時の有効性として、国内長期投与試験（A3222, A3231）と、国内長期投与試験と類似した投与期間である2つの海外長期投与試験（NRP104.302, SPD489-306）について検討した。いずれも、主に長期安全性を評価するためにデザインされていたが、副次目的は本剤の長期有効性の評価であった。

ADHD-RS-IV 合計スコアの各評価時点の変化量について、小児を対象とした国内長期投与試験（A3222, A3231 の併合）の結果を表 2.5.4-6 に示す。国内長期投与試験では、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、ベースライン（長期投与試験開始時）と比較して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有意に改善した（ $P<0.0001$ ）。なお、A3231 試験では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（ $P<0.0001$ ）。

海外長期投与試験 [NRP104.302（児童）、SPD489-306（青少年）] は、多施設、非盲検試験であり、4週の用量調節期の後にそれぞれ11ヵ月（NRP104.302）又は48週（SPD489-306）の用量維持期を設定していた。

児童を対象とした海外長期試験（NRP104.302）では、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、ベースライン（長期投与試験開始時）と比較して最終評価時及び全ての評価時点で有意に改善した（ $P<0.0001$ ）。青少年を対象とした海外継続長期試験（SPD489-306）でも、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2週から53週までの全ての評価時点で95%信頼区間の上限が0を下回っていることから、両側有意水準0.05のもと、ベースライン（長期投与試験開始時）と比較して有意にスコアが改善したと考えられた [2.7.3.3.2.1 項参照]。

また、小児ADHD患者を対象に、本剤（30, 50, 70 mg）を104週（4週間の用量調節期、100週間の用量維持期）投与した時の有効性を評価した海外長期試験（SPD489-404）でも、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、長期投与試験の投与開始後1週から改善がみられ、その後4週まで改善し続け、その改善は104週まで持続した [2.7.3.2.17 項参照]。

上記の通り、ADHD-RS-IV 合計スコアについて、それぞれの連続した全体の推移を検討した結果、本剤の長期投与による効果の減弱は認められず、耐薬性はないと考えられた。

表 2.5.4-6 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量-国内長期投与試験 (A3222 及び A3231) の併合)

評価時点	例数	観測値		ベースラインからの変化量	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 ^a	P 値 ^a
ベースライン	162	30.59 (10.11)	---	---	---
Week 1	162	21.57 (10.50)	-9.02 (8.94)	(-10.41, -7.63)	<0.0001
Week 2	161	18.33 (10.30)	-12.27 (9.97)	(-13.83, -10.72)	<0.0001
Week 3	159	16.11 (10.58)	-14.60 (10.79)	(-16.29, -12.91)	<0.0001
Week 5	155	14.95 (9.97)	-15.77 (10.76)	(-17.47, -14.06)	<0.0001
Week 9	150	14.83 (10.08)	-15.99 (10.78)	(-17.73, -14.25)	<0.0001
Week 13	149	14.13 (9.71)	-16.63 (10.69)	(-18.36, -14.90)	<0.0001
Week 17	143	13.29 (9.64)	-17.51 (11.27)	(-19.37, -15.65)	<0.0001
Week 21	141	13.26 (9.90)	-17.63 (10.84)	(-19.44, -15.83)	<0.0001
Week 25	138	13.02 (9.77)	-17.99 (10.97)	(-19.83, -16.14)	<0.0001
Week 29	139	12.76 (9.85)	-18.15 (10.51)	(-19.91, -16.39)	<0.0001
Week 33	136	12.70 (10.07)	-18.32 (10.74)	(-20.14, -16.49)	<0.0001
Week 37	130	12.45 (9.84)	-18.94 (10.70)	(-20.79, -17.08)	<0.0001
Week 41	128	12.18 (9.40)	-19.29 (10.53)	(-21.13, -17.45)	<0.0001
Week 45	128	12.51 (9.53)	-18.75 (10.56)	(-20.60, -16.90)	<0.0001
Week 49	128	12.05 (9.76)	-19.38 (10.89)	(-21.29, -17.48)	<0.0001
Week 53	126	11.97 (9.29)	-19.41 (10.70)	(-21.30, -17.53)	<0.0001
Week 57	14	12.36 (9.25)	-21.86 (8.26)	(-26.63, -17.09)	<0.0001
最終評価時 (LOCF)	162	13.32 (9.51)	-17.27 (10.89)	(-18.95, -15.58)	<0.0001

ベースラインは、長期投与試験 (A3222 及び A3231) 開始時とした。

a P 値及び 95%信頼区間は、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した。

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-02]

2.5.4.10 有効性評価のまとめ

日本人小児 ADHD 患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3223) では、主要評価項目である ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量は、本剤のいずれの用量 (30 mg, 50 mg, 70 mg) でも、プラセボに対する優越性が示された。このことから、本剤が日本人小児 ADHD 患者の症状を改善させることが示された。

さらに、日本人小児 ADHD 患者を対象とした国内長期投与試験 (A3222, A3231) では、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、ベースラインと比較して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有意に低下 (改善) した。このことから、本剤は長期にわたりその効果が維持可能なことが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

小児 ADHD 患者に対する本剤の安全性を評価するため、第 2 相以降の国内比較対照試験である国内プラセボ対照試験 (A3223)、国内非対照試験である国内探索試験 (A3221)、国内継続長期試験 (A3222)、及び国内長期試験 (A3231) を評価資料とした。また、第 2 相以降の海外臨床試験 13 試験を参考資料とした (表 2.5.1-3 参照)。

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約

小児 ADHD 患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3223) で二重盲検期中止した被験者の割合は、本剤群で 8.8% (5/57 例)、プラセボ群で 0% (0/19 例) であり、本剤群の主な中止理由は、有害事象発現であった。非対照試験である国内探索試験 (A3221) で中止した被験者の割合は、9.1% (3/33 例) であり、中止理由は有害事象発現であった。国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) で中止した被験者の割合は、22.2% (36/162 例) であり、主な中止理由は有害事象発現であった。最も中止理由が多かった有害事象発現による中止率 (9.9%) は、短期投与試験 (国内プラセボ対照試験 5.3%, 国内探索試験 9.1%) とほぼ同程度であった [2.7.4.1.1.2 項参照]。安全性評価対象例数の内訳を表 2.5.4-7 に示した。

国内プラセボ対照試験 (A3223) の安全性解析対象集団は 76 例であり、30 mg 群 19 例、50 mg 群 18 例、70 mg 群 20 例、プラセボ群 19 例であった。国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) では、短期の国内探索試験 (A3221) の安全性解析対象集団は 33 例、長期の国内継続長期試験 (A3222) は 30 例、国内長期試験 (A3231) は 132 例であり、国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) では 162 例であった。また、国内臨床試験 (A3221, A3223, A3222, A3231 の併合) の本剤の安全性解析対象集団は、172 例であり、各試験の安全性解析対象集団のうち、本剤を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団とした [2.7.4.1.1.3 項参照]。

表 2.5.4-7 安全性評価対象例の内訳

試験略名	投与群	例数 ^{a)}	国内継続長期試験又は国内長期試験	
			移行 (例数) ^{b)}	新規 (例数)
国内探索試験	本剤	33	30	
国内プラセボ対照試験	本剤	57	50	
	プラセボ	19	19	63
本剤の投与例数			172	

a) 国内探索試験又は国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団

b) 国内継続長期試験は国内探索試験、国内長期試験は国内プラセボ対照試験からの移行例

[出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.2, 5.3.5.2-01 Table 14.1.2, 5.3.5.2-02 Table 14.1.2, 5.3.5.2-08 Table 14.1.2, CTD 用解析表 2.7.4-03]

国内プラセボ対照試験 (A3223) の投与日数 (平均値) は、本剤 30 mg 群で 26.8 日、50 mg 群で 26.2 日、70 mg 群で 25.0 日、プラセボ群で 27.6 日であり、本剤群とプラセボ群で差はなかった。いずれの投与群でも、ほとんどの被験者が 3 週を超えて投与された。国内非対照試験のうち、短期の国内探索試験 (A3221) では投与日数 (平均値) は 26.0 日であり、ほとんどの被験者

が4週間以上治験薬を投与された。国内長期投与試験 (A3222 及び A3231 の併合) では 322.9 日であり、52 週間を超えて本剤が投与された症例は、162 例中 126 例 (77.8%) であった。治療期の最終用量別の被験者数は、30 mg が 38 例、50 mg が 60 例、70 mg が 64 例であり、治療期の最大 1 日投与量別の被験者数は、30 mg が 14 例、50 mg が 52 例、70 mg が 94 例であった。治療期の最長用量は 50 mg が 66 例、次いで 70 mg が 55 例であり、最も投与頻度が低かった用量は 30 mg で 41 例であった [2.7.4.1.2 項参照]。

安全性解析対象集団の人口統計学的特性は、国内外ともに、女性より男性が多く、国内では、年齢は 13 歳以上 17 歳以下より 6 歳以上 12 歳以下が多かった [2.7.4.1.3 項参照]。

2.5.5.3 有害事象

国内臨床試験の本剤投与例の有害事象は、98.3% (169/172 例) に発現した。死亡例はなく、重篤な有害事象は 0.6% (1/172 例)、投与中止に至った有害事象は 12.8% (22/172 例) に発現した。また、副作用は 89.5% (154/172 例) に発現した。

国内プラセボ対照試験 (A3223) の有害事象は、本剤 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) に発現した。重篤な有害事象の発現はなく、投与中止に至った有害事象は 50 mg 群で 5.6% (1/18 例)、70 mg 群で 10.0% (2/20 例) に発現し、30 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった。また、副作用は、30 mg 群で 68.4% (13/19 例)、50 mg 群で 100.0% (18/18 例)、70 mg 群で 65.0% (13/20 例) に発現し、プラセボ群での発現はなかった。

国内非対照試験のうち、短期の国内探索試験 (A3221) の有害事象は、84.8% (28/33 例) に発現した。重篤な有害事象はなく、投与中止に至った有害事象は 9.1% (3/33 例) に発現した。また、副作用は、81.8% (27/33 例) に発現した。国内長期投与試験 (A3222 及び A3231 の併合) の有害事象は、98.8% (160/162 例) に発現した。重篤な有害事象は 0.6% (1/162 例) に発現した。投与中止に至った有害事象は 9.9% (16/162 例) に発現した。また、副作用は 87.7% (142/162 例) に発現した。

EU 申請時に終了していた第 2 相以降の海外臨床試験のうち、児童を対象とした試験 [NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-325 (児童のみ), NRP104.302, SPD489-310 の併合] の有害事象は、本剤投与例の 83.2% (709/852 例) に発現し、青少年を対象とした試験 [SPD489-305, SPD489-325 (青少年のみ), SPD489-306 の併合] の有害事象は、本剤投与例の 86.6% (292/337 例) に発現した。重篤な有害事象は児童で 1.1% (9/852 例)、青少年で 3.0% (10/337 例)、投与中止に至った有害事象は児童で 7.7% (66/852 例)、青少年で 8.0% (27/337 例) に発現した。

海外プラセボ対照試験のうち児童を対象とした試験 (NRP104.301, SPD489-325 の併合) の有害事象は、本剤群で 73.2% (216/295 例)、プラセボ群で 49.7% (75/151 例) に発現した。重篤な有害事象は本剤群で 1.0% (3/295 例)、プラセボ群で 1.3% (2/151 例)、投与中止に至った有害事象は本剤群で 7.8% (23/295 例)、プラセボ群で 3.3% (5/151 例) に発現した。また、青少年を対象とした試験 (SPD489-305, SPD489-325 の併合) の有害事象は、本剤群で 69.3% (185/267 例)、プラセボ群で 61.1% (66/108 例) に発現した。重篤な有害事象は本剤群で 0.9% (1/267 例)、プラセボ群で 0%、投与中止に至った有害事象は本剤群で 4.5% (12/267 例)、プラセボ群で 1.9% (2/108 例) に

発現した [2.7.4.2.1 項参照].

2.5.5.3.1 比較的良好にみられる有害事象

(1) 試験全体

国内臨床試験 (A3221, A3222, A3223, A3231 併合) の本剤投与例で 5%以上の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.4-8 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の有害事象発現率は、児童 (6~12 歳) で 83.2% (709/852 例), 青少年 (13~17 歳) 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 [2.7.4.2.1.1 (1) 項参照].

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。

表 2.5.4-8 主な有害事象・副作用の発現状況 –国内臨床試験 (A3221, A3223, A3222, A3231 の併合)

器官別大分類 - 基本語	本剤全体 N=172	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
全体	169 (98.3)	154 (89.5)
感染症および寄生虫症	108 (62.8)	0
- 鼻咽頭炎	70 (40.7)	0
- インフルエンザ	26 (15.1)	0
- 胃腸炎	12 (7.0)	0
代謝および栄養障害	137 (79.7)	136 (79.1)
- 食欲減退	137 (79.7)	136 (79.1)
精神障害	94 (54.7)	88 (51.2)
- 初期不眠症	65 (37.8)	63 (36.6)
- 不眠症	16 (9.3)	16 (9.3)
神経系障害	52 (30.2)	45 (26.2)
- 頭痛	36 (20.9)	31 (18.0)
心臓障害	13 (7.6)	12 (7.0)
- 頻脈	10 (5.8)	9 (5.2)
胃腸障害	75 (43.6)	50 (29.1)
- 悪心	23 (13.4)	19 (11.0)
- 腹痛	21 (12.2)	16 (9.3)
- 下痢	17 (9.9)	10 (5.8)
- 嘔吐	16 (9.3)	10 (5.8)
- 便秘	11 (6.4)	6 (3.5)
- 口内炎	11 (6.4)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	23 (13.4)	1 (0.6)
- 湿疹	9 (5.2)	0

器官別大分類 - 基本語	本剤全体 N=172	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (13.4)	13 (7.6)
- 倦怠感	9 (5.2)	5 (2.9)
臨床検査	60 (34.9)	56 (32.6)
- 体重減少	44 (25.6)	44 (25.6)
傷害、中毒および処置合併症	38 (22.1)	0
- 挫傷	9 (5.2)	0

本剤の有害事象発現率が5%以上であった基本語について集計した。

本剤列の「N=**」には、国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内長期試験の安全性解析対象集団に含まれる例数、国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群の例数、及び国内オープンラベル試験の安全性解析対象集団に含まれる例数の合計を表示した（複数試験に含まれる同一症例は1例と扱った）。

本剤列には、国内プラセボ対照試験期間に本剤群で発現した事象、国内オープンラベル試験で発現した事象、及び国内プラセボ対照試験のプラセボ群で発現し国内長期試験で継続して観察した事象について集計した。

[出典：CTD用解析表 2.7.4-08-02j]

(2) プラセボ対照試験

国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内と同じ4週間の固定用量並行群間比較試験である海外プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) について、以下に記載する。国内プラセボ対照試験 (A3223) で、本剤群での発現率が5%以上であった有害事象の発現状況を表 2.5.4-9 に示す。

国内プラセボ対照試験 (A3223) 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。本剤群で発現率が10%以上の有害事象のうち、プラセボ群より発現率が高かった有害事象 (30 mg 群, 50 mg 群, 70 mg 群, プラセボ群の発現率) は、食欲減退 (47.4%, 77.8%, 55.0%, 0%), 初期不眠症 (10.5%, 27.8%, 25.0%, 0%), 頭痛 (10.5%, 38.9%, 5.0%, 0%) であった。

児童を対象とした海外第3相プラセボ対照試験 (NRP104.301) では、有害事象発現率は、30 mg 群で 71.8% (51/71 例)、50 mg 群で 67.6% (50/74 例)、70 mg 群で 83.6% (61/73 例)、プラセボ群で 47.2% (34/72 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。本剤群の発現率が10%以上の有害事象のうち、本剤群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象 (30 mg 群, 50 mg 群, 70 mg 群, プラセボ群の発現率) は、食欲減退 (36.6%, 31.1%, 49.3%, 4.2%), 不眠症 (15.5%, 16.2%, 24.7%, 2.8%), 上腹部痛 (14.1%, 6.8%, 15.1%, 5.6%), 頭痛 (9.9%, 9.5%, 16.4%, 9.7%) であった。青少年を対象とした海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-305) では、有害事象発現率は、30 mg 群で 65.4% (51/78 例)、50 mg 群で 68.8% (53/77 例)、70 mg 群で 71.8% (56/78 例)、プラセボ群で 58.4% (45/77 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。本剤群の発現率が10%以上の有害事象のうち、本剤群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象 (30 mg 群, 50 mg 群, 70 mg 群, プラセボ群の発現率) は、食欲減退 (37.2%, 27.3%, 37.2%, 2.6%), 頭痛 (11.5%, 16.9%, 15.4%, 13.0%), 不眠症 (9.0%, 10.4%, 14.1%, 3.9%) であった [2.7.4.2.1.1 (2) 項参照]。

以上の通り、国内プラセボ対照試験で発現した有害事象は、海外プラセボ対照試験でみられた有害事象と類似しており、発現率でも大きな差は認められなかった。

表 2.5.4-9 有害事象 (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	Placebo	30 mg	50 mg	70 mg	本剤
- 基本語	N=19	N=19	N=18	N=20	N=57
	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]

(3) 非対照試験

国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) 及び海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306, SPD489-404) について、以下に記載する。国内非対照試験の発現率 5%以上の有害事象の発現状況を表 2.5.4-10 に示す。

短期の国内探索試験 (A3221) の有害事象発現率は 84.8% (28/33 例) であり、発現率が 10% (4 例) 以上の有害事象は、食欲減退 (78.8%)、頭痛 (33.3%)、悪心 (33.3%)、体重減少 (27.3%)、不眠症 (18.2%)、嘔吐 (18.2%)、初期不眠症 (15.2%)、腹痛 (15.2%)、鼻咽頭炎 (15.2%)、下痢 (12.1%) であり、国内プラセボ対照試験と同様の事象であった。

国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) の有害事象発現率は 98.8% (160/162 例) であった。発現率が 10% (17 例) 以上の有害事象は、食欲減退 (72.2%)、鼻咽頭炎 (38.9%)、初期不眠症 (34.6%)、体重減少 (24.7%)、インフルエンザ (16.0%)、頭痛 (15.4%) であり、国内短期投与試験 (A3221, A3223) と同様の事象であった。

海外長期投与試験である児童を対象とした海外長期試験 (NRP104.302) 及び青少年を対象とした海外継続長期試験 (SPD489-306) の有害事象発現率は、それぞれ 78.3% (213/272 例) 及び 86.8% (230/265 例) であった。いずれの試験でも発現率が 10%以上の有害事象 (NRP104.302 試験, SPD489-306 試験の発現率) は、食欲減退 (33.1%, 21.1%)、頭痛 (17.6%, 20.8%)、体重減少 (17.6%, 16.2%)、不眠症 (17.3%, 12.1%)、上気道感染 (10.7%, 21.9%)、易刺激性 (10.3%)、

12.5%)であった。また、本剤を2年間投与した小児を対象とした海外長期試験 (SPD489-404) の有害事象発現率は、89.8% (282/314 例) であり、10%以上の有害事象は、食欲減退 (54.1%)、鼻咽頭炎 (23.2%)、頭痛 (21.7%)、体重減少 (20.1%)、不眠症 (19.1%)、初期不眠症 (12.1%)、易刺激性 (11.5%)、発熱 (10.2%) であった [2.7.4.2.1.1 (3) 項参照]。

以上の通り、国内探索試験及び国内長期投与試験で発現した有害事象は類似しており、国内プラセボ対照試験及び海外長期投与試験でみられた有害事象とも類似していた。

表 2.5.4-10 有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221)	長期併合 (A3222, A3231)
	30~70 mg N=33 n (%)	30~70 mg N=162 n (%)
全体	28 (84.8)	160 (98.8)
感染症および寄生虫症	5 (15.2)	103 (63.6)
- 鼻咽頭炎	5 (15.2)	63 (38.9)
- インフルエンザ	0	26 (16.0)
- 胃腸炎	0	12 (7.4)
代謝および栄養障害	26 (78.8)	117 (72.2)
- 食欲減退	26 (78.8)	117 (72.2)
精神障害	17 (51.5)	81 (50.0)
- 初期不眠症	5 (15.2)	56 (34.6)
- 不眠症	6 (18.2)	8 (4.9)
神経系障害	13 (39.4)	39 (24.1)
- 頭痛	11 (33.3)	25 (15.4)
心臓障害	2 (6.1)	10 (6.2)
- 頻脈	2 (6.1)	8 (4.9)
胃腸障害	20 (60.6)	57 (35.2)
- 悪心	11 (33.3)	10 (6.2)
- 腹痛	5 (15.2)	16 (9.9)
- 下痢	4 (12.1)	14 (8.6)
- 嘔吐	6 (18.2)	11 (6.8)
- 便秘	0	10 (6.2)
- 口内炎	0	9 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1)	21 (13.0)
- 湿疹	2 (6.1)	9 (5.6)
臨床検査	12 (36.4)	56 (34.6)
- 体重減少	9 (27.3)	40 (24.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	38 (23.5)
- 挫傷	0	9 (5.6)

全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した。

国内長期投与試験 (A3222, A3231) の有害事象については、国内長期投与試験期間に発現した事象、及び先行試験 (A3221, A3223) で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した。

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10-02]]

(4) 実薬対照試験

実薬を対照とした海外臨床試験 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-405, SPD489-406) について、以下に記載する [2.7.4.2.1.1 (4) 参照]。

海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) の有害事象の発現率は、本剤 (30~70 mg) 群で 71.9% (92/128 例)、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] 群で 70.9% (95/134 例) であり、本剤群の有害事象発現率はアトモキセチン群と同程度であった。本剤群の主な事象は、食欲減退 (25.8%)、体重減少 (21.9%)、頭痛 (13.3%)、悪心 (12.5%)、不眠症 (11.7%)、疲労 (9.4%)、便秘、口内乾燥、易刺激性、及び鼻咽頭炎 (各 6.3%)、アトモキセチン群の主な事象は、頭痛 (16.4%)、悪心 (15.7%)、傾眠 (11.9%)、食欲減退及び疲労 (各 10.4%)、嘔吐 (9.7%)、上腹部痛 (7.5%)、下痢及び体重減少 (各 6.7%)、腹痛、不眠症、鼻咽頭炎、鎮静、及び上気道感染 (各 6.0%) であった。

海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325) の有害事象の発現率は、本剤 (30~70 mg) 群で 72.1% (80/111 例)、プラセボ群で 57.3% (63/110 例)、メチルフェニデート (コンサータ, 18~54 mg) 群で 64.9% (72/111 例) であった。本剤群の主な事象は、食欲減退 (25.2%)、頭痛 (14.4%)、不眠症 (14.4%)、体重減少 (13.5%)、悪心 (10.8%)、食欲不振 (10.8%)、上腹部痛 (7.2%)、鼻咽頭炎 (7.2%)、腹痛 (5.4%)、及び睡眠障害 (5.4%)、メチルフェニデート群の主な事象は、頭痛 (19.8%)、食欲減退 (15.3%)、鼻咽頭炎 (12.6%)、上腹部痛 (8.1%)、不眠症 (8.1%)、悪心 (7.2%)、咳嗽 (7.2%)、初期不眠症 (6.3%) 及び食欲不振 (5.4%) であった。

海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) の有害事象の発現率は、本剤 (30~70 mg) 群で 83.2% (153/184 例)、プラセボ群で 63.7% (58/91 例)、メチルフェニデート (コンサータ, 18~72 mg) 群で 82.1% (151/184 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、メチルフェニデート群と同程度であった。本剤群の主な事象は、食欲減退 (53.3%)、体重減少及び易刺激性 (各 20.1%)、頭痛 (15.2%)、不眠症 (8.7%)、初期不眠症及び口内乾燥 (各 8.2%)、悪心 (7.6%)、上腹部痛及び浮動性めまい (各 6.5%)、鼻咽頭炎 (6.0%)、傾眠及び疲労 (各 5.4%)、メチルフェニデート群の主な事象は、食欲減退 (41.8%)、頭痛 (15.2%)、体重減少 (13.0%)、不眠症及び悪心 (各 8.2%)、易刺激性 (7.6%)、鼻咽頭炎 (7.1%)、初期不眠症 (6.5%)、口内乾燥及び心拍数増加 (各 6.0%)、上腹部痛 (5.4%) であった。

海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) の有害事象の発現率は、本剤 (70 mg) 群で 66.5% (145/218 例)、プラセボ群で 44.5% (49/110 例)、メチルフェニデート (コンサータ, 72 mg) 群で 58.9% (129/219 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、メチルフェニデート群と同程度であった。本剤群の主な事象は、食欲減退 (31.7%)、頭痛 (15.1%)、体重減少 (10.6%)、不眠症 (7.8%)、口内乾燥 (7.3%)、浮動性めまい (5.5%)、易刺激性、悪心、及び上腹部痛 (各 5.0%)、メチルフェニデート群の主な事象は、食欲減退 (23.3%)、頭痛 (16.0%)、不眠症 (7.8%)、易刺激性 (6.8%)、体重減少、浮動性めまい、及び悪心 (各 5.0%) であった。

2.5.5.3.2 有害事象の程度、転帰、発現時期

評価試験である国内臨床試験 (A3221, A3222, A3223, A3231) について、有害事象の重症度別、転帰別、発現時期別に評価した結果を以下に示す。

国内プラセボ対照試験 (A3223) で発現した有害事象は、ほとんどが軽度であり、用量増加に伴い重症度が重くなる傾向はみられなかった。非対照試験 (A3221, A3222, A3231) でも、多くが軽度であった。

国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内探索試験 (A3221) の有害事象の転帰は、継続試験に移行するために転帰が未定となった事象以外は、全て回復であった。国内長期投与試験

(A3222, A3231 の併合) では、ほとんどが回復した。

国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤群及び国内探索試験 (A3221) の有害事象発現率は投与開始後 1 週以内が最も高かった。国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) でも、有害事象発現率は投与初期が最も高く、本剤の長期投与による有害事象発現率の増加は認められなかった [2.7.4.2.1.2 項参照]。

2.5.5.3.3 製剤切り替え後の有害事象

国内長期試験 (A3231) で、製剤の切り替え治療期移行後に発現した有害事象は、14 例中 1 例 (7.1%) に発現した鼻咽頭炎のみであり、副作用の発現はなかった [2.7.4.2.1.2 (5) 項参照]。

2.5.5.3.4 死亡

国内外で実施した臨床試験で死亡例は認められなかった [2.7.4.2.1.3 項参照]。

2.5.5.3.5 その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は、国内臨床試験のうち、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 日で回復した。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。

本剤投与例では、海外臨床試験 (13 試験) のうち、8 試験 (SPD489-325, SPD489-405, SPD489-406, NRP104.302, SPD489-306, SPD489-310, SPD489-326, SPD489-404) で、58 例に 72 件の重篤な有害事象が発現した。複数発現した事象は、失神が 12 例に 14 件、虫垂炎が 4 例に 4 件、攻撃性、及び自殺念慮が各 3 例に 3 件、腹痛、蜂巣炎、反抗挑戦性障害、腎盂腎炎、及び精巣捻転が各 2 例に 2 件であった。治験薬との因果関係がありと判断された事象は、失神が 4 例 6 件、血管迷走神経性失神及び不整脈が各 1 例 1 件であった。比較対照試験 (SPD489-325, SPD489-406) のプラセボ群では、4 例に 4 件 (意識消失、血腫、鎖骨骨折、精神病性障害) の重篤な有害事象が発現した [2.7.4.2.1.4 項参照]。海外実薬対照試験 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-405, SPD489-406) のうち、3 試験 (SPD489-325, SPD489-405, SPD489-406) のメチルフェニデート群では、4 例に 4 件 (過量投与、失神、腎嚢胞、虫垂炎) の重篤な有害事象が発現した。このうち過量投与は、治験薬との因果関係がありと判断された。

2.5.5.3.6 その他の重要な有害事象

国内臨床試験で投与中止に至った有害事象は、食欲減退が 7 件、体重減少が 3 件、不眠症 3 件、悪心 3 件、初期不眠症 3 件、概日リズム睡眠障害、嘔吐、血圧低下、心電図 QT 延長、心拍数増加、傾眠、頭痛、腹痛、易刺激性、痙攣が各 1 件であった。これらは、いずれも本剤投与例に発現したが、軽度又は中等度であり、回復した。また、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。

EU 申請時に終了していた児童を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験で投与中止に至った

有害事象は、本剤投与例で 7.7% (66/852 例) に発現した。主な中止に至った有害事象 (0.5%, 4 例以上) は、易刺激性、食欲減退、不眠症、嘔吐 [各 0.8% (7/852 例)], 攻撃性 [0.7% (6/852 例)], 体重減少 [0.6% (5/852 例)], 精神運動亢進 [0.5% (4/852 例)] であった。青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験で投与中止に至った有害事象は、本剤投与例で 8.0% (27/337 例) に発現した。主な中止に至った有害事象 (0.8%, 3 例以上) は、不眠症 [1.8% (6/337 例)], 易刺激性 [1.2% (4/337 例)], 抑うつ気分 [0.9% (3/337 例)] であった [2.7.4.2.1.5 項参照]。

2.5.5.3.7 その他の特記すべき有害事象

本薬は、プロドラックであり、主に血液中で、*d*-アンフェタミン及び L-リジンに加水分解される。アンフェタミンの投与は、中枢神経系の反応を引き起こす他、血圧上昇や脈拍数増加などの心血管作用を誘発する。以下に、本剤の作用機序や非臨床成績、アンフェタミンや中枢刺激薬の副作用を参考に、本剤の想定されうる有害事象について検討した結果を示す。

2.5.5.3.7.1 精神神経系に関連する有害事象

国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤群で発現率が 5%以上の精神神経系に関連する有害事象 [MedDRA 器官別大分類 (SOC) の精神障害及び神経系障害に該当する事象] は、初期不眠症、頭痛、不眠症であり、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。国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) でも、主な事象は、初期不眠症、頭痛、及び不眠症であり、国内プラセボ対照試験と同様であった。

短期投与の国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内探索試験 (A3221) では、うつ病、躁病、自殺、痙攣等の事象は報告されなかった。国内長期投与試験 (A3222, A3231) では、抑うつ症状、自殺念慮、痙攣が各 1 例に発現したが、いずれの事象も、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。抑うつ症状は、投与開始 55 日目の 70 mg 投与時に発現し、軽度で治験薬の処置を要さず回復した。自殺念慮は、本剤投与開始 342 日目の 30 mg 投与時に発現しており、軽度で発現した当日に回復した。痙攣は、投与開始 36 日目の 30 mg 投与時に発現し、中等度で治験薬の投与を中止した。

海外臨床試験 (13 試験) で本剤投与例に発現した重篤な自殺関連事象は、自殺念慮が 3 例、自殺企図が 1 例であった。全ての事象は回復し、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。また、重篤な痙攣発作の発現はみられていない [2.7.4.2.1.7.1 項参照]。

2.5.5.3.7.2 敵意攻撃性に関連する有害事象

国内臨床試験で最も発現率が高かった敵意攻撃性に関連する有害事象 [MedDRA 標準検索式 (SMQ) の敵意攻撃性に該当する事象] は、易刺激性であった。易刺激性は、全て非重篤であり、1 例は中等度で治験薬の投与を中止し、2 例は軽度で治験薬を減量した。それ以外は軽度で、処置を要することなく回復した。

海外臨床試験 (13 試験) で本剤投与例に発現した重篤な敵意攻撃性に該当する事象は、攻撃性が 3 例、反抗挑戦性障害が 2 例、躁病、激越、怒り、術後激越が各 1 例であった。全ての事

象は回復し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された [2.7.4.2.1.7.2 項参照].

2.5.5.3.7.3 薬物乱用、依存、及び離脱症状に関する有害事象

国内臨床試験では、薬物乱用及び依存に関連する有害事象 (SMQ の薬物乱用及び依存に該当する事象) の発現はなかった。また、依存性評価指標である D-2-A 及び D-2-B の結果からも、依存性を疑う症例はないと考えられた。

海外臨床試験 (13 試験) で、本剤投与例に重篤な薬物乱用及び依存に関連する有害事象の発現は認められなかった。

海外では、中枢刺激薬乱用歴のある被験者を対象に、本剤を経口投与又は静脈内投与した後、薬物嗜好性効果を評価することにより乱用可能性を検討した (NRP104.A01, NRP104.A02, NRP104.A03)。その結果、薬物嗜好性効果 (Drug Rating Questionnaire-Subject Liking Score) の自覚反応では、本剤はプラセボに対する有意な差が認められたものの、モル当量の即放性 *d*-アンフェタミンと比較して反応は小さかった [2.7.4.2.1.7.3, 2.7.4.5.6 項参照]。

国内臨床試験では、離脱症状に関連する有害事象 (SMQ の離脱に該当する事象) の発現はなかった。国内プラセボ対照試験 (A3223) では、離脱症状及び反跳現象を確認するため、本剤又はプラセボに割付け 4 週間投与した後に、1 週間のプラセボ投与期間を設けた。この単盲検のプラセボ投与中に発現した有害事象は、30 mg 群で 11.1% (2/18 例)、50 mg 群で 17.6% (3/17 例)、70 mg 群で 11.8% (2/17 例)、プラセボ群で 26.3% (5/19 例) であり、本剤群の発現率はプラセボ群と同程度以下であった [2.7.4.2.1.7.3 項参照]。

2.5.5.3.7.4 心血管系に関する有害事象

国内プラセボ対照試験 (A3223) で本剤群に発現した心血管系に関連する有害事象 (SOC の心臓障害及び血管障害に該当する事象) は、動悸、頻脈、末梢冷感が各 1 例 (1.8%) であった。国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) で、2 例以上に発現したのは頻脈、動悸、起立性低血圧であった。頻脈、動悸は全て軽度であり、国内長期試験 (A3231) で頻脈 5 例が減量を要した。国内臨床試験では、突然死、心筋症、トルサード ド ポアン、心筋梗塞、心不全、及び失神等の有害事象は報告されなかった。

海外臨床試験 (13 試験) では、突然死、心筋症、トルサード ド ポアン、心筋梗塞、及び心不全等の重篤有害事象は認められなかったが、重篤な失神 (血管迷走神経性失神を含む) が 13 例に 15 件報告された。失神については、後期に実施された海外臨床試験では、重篤と扱うよう実施計画書で規定していたため、発現したものは全て重篤例として報告されている。海外長期試験 (SPD489-404) で発現した 1 件のみ高度と判断されたが、治験薬を休薬し回復した。それ以外は、全て軽度又は中等度と判断され、転帰は全て回復であった。本剤の投与中止及び減量に至った事象が各 1 例認められた [2.7.4.2.1.7.4 項参照]。

(1) 血圧、脈拍、及び心電図の変化

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。国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) でも、プラセボ対照試験と同程度の変動であり、長期投与により変化量が大きくなる傾向はみられなかった [2.7.4.4.1 項参照]。

国内プラセボ対照試験では、心電図の正異判定の結果、最終評価時点では、全ての被験者が正常であった。心拍数は、プラセボ群ではベースラインと比較して減少したのに対し、本剤の各用量群ではベースラインに比べて増加した。RR 間隔では、本剤の各用量群で短縮する傾向がみられたが、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 及び QTcF は、いずれの投与群でもベースラインと比較して大きな変動はみられなかった。国内非対照試験では、心電図の正異判定の結果、最終評価時点で異常と判断されたのは、国内探索試験で1例 (3.1%)、長期投与試験で2例 (1.2%) であった。国内探索試験の1例は異常所見として ST 低下がみられたが、有害事象とは判断されなかった。長期投与試験の2例は QT 延長がみられ、いずれも有害事象 (心電図 QT 延長) と判断された。また、国内非対照試験でも、心拍数はベースラインに比べて増加した。その他のパラメータ (RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 及び QTcF) は、プラセボ対照試験と同様の傾向がみられた [2.7.4.4.3 項参照]。

海外プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均変化量は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。また、本剤群での脈拍数の平均変化量は、プラセボ群よりもわずかに大きかった。海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) 及び海外長期試験 (SPD489-404) の収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数の平均変化量は、プラセボ対照試験と同程度であった [2.7.4.4.1 項参照]。

児童を対象とした海外プラセボ対照試験 (NRP104.301) では、本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められたが、臨床的に意味のある変化ではなく、用量反応の関係を示す所見は認められなかった。また、青少年を対象とした海外プラセボ対照試験 (SPD489-305) では、本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と同程度であった。児童及び青少年を対象とした海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) 及び海外長期試験 (SPD489-404) の QTcF のベースラインからの平均変化量は、プラセボ対照試験と同程度であった [2.7.4.4.3 項参照]。

2.5.5.3.7.5 成長障害に関連する有害事象

国内臨床試験で発現した成長障害に関連する有害事象 [MedDRA 基本語 (PT) の成長障害、成長遅延、思春期遅発症、異常体重減少、過少体重、体重減少、体重増加不良、身長減少、正常値を下回る身長、致死性低身長症、低身長症に該当する事象] は、体重減少のみであった。いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第2相以降の海外臨床試験でも、発現率の高い事象として体重減少が認められている [2.5.5.3.1 項参照]。海外臨床試験 (13 試験) では、成長障害に関連する重篤有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.7.5 項参照]。

(1) 体重の変化

国内プラセボ対照試験 (A3223) での最終評価時の体重 (平均値) は、プラセボ群では増加し

た (0.50 kg) のに対し、本剤群では減少する傾向がみられた (30 mg 群-1.39 kg, 50 mg 群-1.23 kg, 70 mg 群-1.68 kg)。国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) でも、最終評価時の体重は、プラセボ対照試験と同程度の変化量であった (A3221 : -1.41 kg, A3222 及び A3231 : -0.94 kg)。

平成 26 年国民健康・栄養調査報告 [26] によると、6~17 歳で年齢ごとの体重の平均値から算出した、1 歳下との体重の差 (最小値~最大値) は、男性で 1.1~7.1 kg, 女性で-2.0~6.7 kg であった。当該データは同一症例における 1 年間での変化量を示したものではないこと、また、男女の両方のデータであること等から、これらの数値を直接比較することはできないものの、上記の結果は、平均的な体重幅から大きく外れるものではないと考えられた。

国内プラセボ対照試験 (A3223) で、最終評価時の体重がベースラインに比べ 7%以上増加した割合は、本剤群では 0%、プラセボ群では 5.3% (1/19 例) であり、7%以上減少した割合は、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。

国内非対照試験で、最終評価時の体重がベースラインに比べ 7%以上増加した割合は、短期の国内探索試験 (A3221) では 0%、国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) では 12.3% (20/162 例)、7%以上減少した割合は、短期の国内探索試験では 12.5% (4/32 例)、国内長期投与試験では 24.7% (40/162 例) であった。体重が 7%以上減少した割合は、国内長期投与試験で増加した。

最終評価時の体重の平均変化量は、児童を対象とした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301) の本剤群で-0.39~-1.12 kg, プラセボ群で 0.46 kg, 青少年を対象とした海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305) の本剤群で-1.24~-2.16 kg, プラセボ群で 0.90 kg であり、用量に依存して平均体重が減少する傾向がみられた。海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) 及び海外長期試験 (SPD489-404) では、平均体重は 4~6 ヶ月目まで段階的に減少したが、それ以降、平均体重の減少は徐々に少なくなった (最終評価時の体重 NRP104.302 : 0.27 kg, SPD489-306 : -0.96 kg, SPD489-404 : 2.1 kg) [2.7.4.4.2 項参照]。

2.5.5.3.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

(1) 背景因子別

国内臨床試験では、年齢別 [児童 (6~12 歳) と青少年 (13~17 歳)], 性別, 体重別の有害事象の発現状況に特定の傾向は認められなかった。また、多動性-衝動性優勢型は症例数が少ないため解釈に限界があるが、ADHD サブタイプ別の有害事象発現率にも特定の傾向は認められなかった [2.7.4.5.1 項参照]。

(2) 腎機能障害患者

成人の腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) で発現した有害事象は、腎機能正常者で 37.5% (3/8 例)、軽度腎機能障害者 (eGFR 60 以上 89 mL/min/1.73 m² 以下) で 50.0% (4/8 例)、中等度腎機能障害者 (eGFR 30 以上 59 mL/min/1.73 m² 以下) で 37.5% (3/8 例)、高度腎機能障害者 (eGFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m² 以下) で 25.0% (2/8 例)、血液透析を要する ESRD 患者で 25.0% (2/8 例) であり、腎機能障害の程度の悪化に伴う有害事象発現率の増加は認められな

かった。全体で2例以上に発現した有害事象は、浮動性めまい、ゆったり感、及び血圧上昇(各2例)であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった[2.7.4.5.1.6項参照]。

d-アンフェタミンの薬物動態を、腎機能の正常な成人と腎機能に様々な程度の障害のある成人との間で比較した結果、腎機能の低下に伴い、*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が延長し曝露は上昇したものの、腎機能正常者と軽度及び中等度腎機能障害者間で *d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられず、これらの腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はないと判断した。一方で、腎機能正常者及び高度腎機能障害者を対象に、本剤 30, 50 及び 70 mg 投与時の定常状態の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度のシミュレーションを実施した結果、高度腎機能障害者での 50 mg 投与時の曝露は、腎機能正常者の 70 mg 投与時の曝露に相当することが示唆され、最大用量を 50 mg/日に設定することが適切と判断した。また、血液透析を要する ESRD 患者では腎機能正常者と比べて *d*-アンフェタミンの AUC が約 1.9 倍であり、更なる減量を考慮することが必要と考える[2.7.4.5.1.6項参照]。

したがって、高度な腎機能障害を有する患者 (GFR 15 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満) には、1日 50 mg を超えて投与しないこと、透析患者又は GFR 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、更に減量を考慮することを、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4 有害事象の予防、軽減、管理方法

本剤のリスクについて、下記の注意喚起を行い、適正使用管理体制を構築することで、リスクの予防及び管理ができるものとする。

2.5.5.4.1 過敏症

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がある場合、アナフィラキシー反応などを起こす可能性が考えられるため、禁忌とするよう、添付文書で注意喚起する。また、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、及び皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) を注意喚起する。

2.5.5.4.2 適正使用

本剤は、プロドラックであるが、主に血液中で *d*-アンフェタミンに加水分解されて薬効を発揮する。そのため、本剤の投与は、ADHD の診断及び治療に精通し、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共に、薬局で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必要がある。また、医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者等に本剤の治療の位置づけ及び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必要がある。

したがって、これらのことを添付文書で注意喚起すると共に、適正使用管理体制を構築し、適正使用を推進する。

2.5.5.4.3 精神神経系事象

(1) 精神病性障害又は双極性障害

精神病性障害がある患者への中枢刺激薬の投与は、症状を悪化させる可能性があり、双極性障害を合併している患者への中枢刺激薬の投与は、複合型/躁病エピソードを生じるリスクがあるため、注意すべきである。また、精神病性障害又は躁病のない患者に中枢刺激薬を投与した場合でも、精神病性又は躁病の症状が引き起こされる可能性がある。

したがって、精神病性障害又は双極性障害のある患者には慎重投与とすること、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、双極性障害の可能性がないか評価すること、既往の無い患者でも精神病性又は躁病の症状があらわれた場合は、本剤の投与中止も考慮することを、添付文書で注意喚起する。

(2) 痙攣

中枢刺激薬は、痙攣閾値を下げ発作を誘発する可能性もある。したがって、痙攣発作、脳波異常、又はその既往歴のある患者には慎重投与とすることについても、添付文書で注意喚起する。

(3) 神経系障害 (めまい、傾眠等)

国内臨床試験では、めまい及び傾眠の発現が報告されている。したがって、高所作業等危険を伴う作業を行う際には注意するよう、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4.4 敵意攻撃性

ADHD 患者では、敵意攻撃性がしばしば観察されるが、中枢刺激薬によって敵意攻撃性が引き起こされる可能性もある。したがって、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よう、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4.5 薬物乱用、依存

アンフェタミンの乱用は薬剤耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神依存を引き起こす可能性がある。症状として、皮膚病、不眠症、易刺激性、過活動、情緒不安定、精神病等がある。疲労やうつ等の離脱症状も報告されている。本剤はプロドラックであり、経口投与後、消化管から吸収され、血中で加水分解されて薬理活性を示すことから、*d*-アンフェタミンの急激な血中濃度上昇を抑制すると共に、血中濃度を持続的に維持することを可能としており、薬物嗜好性試験 (NRP104.A01 試験, NRP104.A02 試験, NRP104.A03 試験) や国内臨床試験の結果からも薬物乱用リスクは低いと考えられる [2.5.5.3.7.3 項参照]。しかしながら、アンフェタミンの中枢刺激作用から、乱用の可能性は否定できない。

したがって、薬物乱用又は依存の既往歴のある患者には、慎重投与とするよう、添付文書で注意喚起する。また、医療目的外使用での過量服用を防止するため、1 回分の処方日数を最小限にとどめることも、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4.6 心血管系事象

心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者は、それだけで突然死のリスクがあり、高血圧、心不全、心筋梗塞、又は心室性不整脈のある患者は、症状を悪化させる可能性がある。したがって、これらの患者には、慎重投与とするよう添付文書で注意喚起する。

本剤は、血圧又は心拍数に影響を与える可能性があるため、患者の病歴や理学的検査、突然死や心室性不整脈の家族歴等から、心臓に異常が認められる、も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、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することを添付文書で注意喚起する。さらに、これらの可能性が示唆されない患者でも、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心拍数及び血圧を測定することについても、添付文書で注意喚起する。また、海外で製造販売後に報告されている心筋症については、重大な副作用として注意喚起する。

2.5.5.4.7 成長障害

小児に中枢刺激薬を投与した場合、体重減少及び成長遅延を引き起こすことが知られており、本薬の非臨床試験では、用量相関的な摂餌量の減少、体重減少が観察されている。国内外臨床試験でも、体重減少が報告されており、体重の平均変化でも、体重が減少する傾向がみられている [2.5.5.3.7.5 項参照]。したがって、本剤の投与中は患者の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない場合は、本剤の投与中断等を考慮するよう、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4.8 長期投与

ADHD の治療に対しては、長期投与が予想される。国内臨床試験では最長 1 年、海外臨床試験では最長 2 年までの投与を評価しており、長期投与による明らかなリスクは認められていないが、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よう、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4.9 薬物相互作用

国内臨床試験では、薬物相互作用は検討していない。本剤の作用機序、非臨床及び臨床試験の成績から、薬物相互作用を起こす薬剤として、以下が考えられる [2.7.4.5.3 項参照]。

(1) モノアミン酸化酵素阻害剤

本剤とモノアミン酸化酵素 (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。したがって、MAO 阻害剤を投与中又は投与中止後 2 週間以内の患者には投与しないよう、添付文書で注意喚起する。

(2) 尿 pH を変化させる薬剤

アンフェタミンは弱塩基であり、本剤投与時、*d*-アンフェタミンは 40%以上尿中に排泄され

るため、尿の pH の変動により *d*-アンフェタミンの尿中排泄及び薬物動態が影響を受けることが考えられる。海外論文から、本剤と尿を酸性化するアスコルビン酸や他の薬剤との併用時では、*d*-アンフェタミンの腎排泄が促進されることで、*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が短縮し曝露は減少することが示唆される。一方で、本剤と尿をアルカリ化する重炭酸ナトリウムや他の薬剤との併用時では、*d*-アンフェタミンの腎排泄が抑制されることで、 $t_{1/2,z}$ が延長し、曝露が増加することが示唆される。したがって、本剤投与時には、尿 pH を酸性化又はアルカリ性化させる薬剤との併用に注意するよう、添付文書で注意喚起する。

(3) セロトニン作用薬

健康成人を対象に、本剤とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬であるベンラファキシン塩酸塩を併用投与した試験 (SPD489-117) での有害事象のプロファイルは、本剤単独投与時と併用投与時と同様であった。いずれの投与方法でも認められた主な有害事象は胃腸障害、神経系障害及び精神障害に関連する事象であった [2.7.4.5.3 (5) 項参照]。しかしながら、アンフェタミンを抗うつ薬の SSRI 又は SNRI と併用した場合、稀にセロトニン症候群が発現することが報告されている。また、セロトニン症候群は、アンフェタミンの過量投与によって引き起こされることも報告されている。

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ことから、セロトニン作用薬との併用に注意するよう、添付文書で注意喚起する。

(4) 交感神経刺激薬

本剤は、交感神経刺激薬であり、他の交感神経刺激薬と併用することで、交感神経刺激作用を増強する可能性がある。したがって、併用に注意するよう、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4.10 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験、海外臨床試験ともに、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。

本薬を用いた生殖発生毒性試験では、催奇形性は認められておらず、胚・胎児の生存への影響も認められていない。しかし、げっ歯類で、出生前又は出生後早期に臨床用量に相当する *d*-又は *dl*-アンフェタミンを曝露した場合に、出生児に学習障害、記憶障害、又は自発運動量の変化等の神経行動学的変化が認められている。また、アンフェタミンはヒト乳汁中へ移行することが確認されている [2.7.4.5.4 項参照]。

したがって、妊娠中は、治療上のベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ本剤を使用すること、本剤投与中は授乳を避けさせることを、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.4.11 過量投与

国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内継続長期試験 (A3222) では、過量投与の症例はなかった。

国内探索試験 (A3221) で 1 例, 国内長期試験 (A3231) で 2 例の申請予定用量を超える過量投与 (80~140 mg/日) があつたが, いずれも被験者の服薬間違いによるものであり, 過量投与に伴う有害事象の発現はなかつた。

アンフェタミンの急性過量投与の症状は, 落ち着きのなさ, 振戦, 反射亢進, 多呼吸, 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, 低血圧, 循環虚脱等がある。また, 消化管症状は, 悪心, 嘔吐, 下痢, 腹部仙痛等がある。致死的な中毒を起こす前には, 通常, 痙攣及び昏睡が現れる。リスデキサンフェタミンと *d*-アンフェタミンは透析で除去されない。

過量投与の場合, 本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮して, 患者の状況に応じて必要な対症療法を行うことを, 添付文書で注意喚起する。

2.5.5.5 市販後データ

本剤は 2007 年 2 月に ADHD 患者の治療薬として初めて米国で承認され, 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 治療の適応で承認されている。欧州経済領域 (EEA) 12 カ国では, 小児 ADHD の適応を取得しており, デンマーク, イギリス, スウェーデンでは, 2015 年 2 月に成人の ADHD に対しても適応を取得した。スイス及びイスラエルでは, 小児及び成人に, メキシコでは児童の ADHD に対して適応がある。さらに, 米国では, 中等度から高度のむちゃ食い障害に対して承認されている。本剤は, 2016 年 8 月までに, 累積で 6,740,772 人年に相当する患者に投与されたと推定されている。

PBRER 17 では, 味覚障害, 胸痛等が, 本剤の副作用に追加されたが, これらの事象は, 本剤のベネフィット・リスクプロファイルに影響を与えないと判断された。報告期間中 (2015 年 8 月 23 日~2016 年 8 月 22 日) に, 本剤の重要なリスクに対する新たな重大な情報はなかつた。これらの結果から, ADHD 治療に対する本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断された [2.7.4.6 項参照]。

2.5.5.6 安全性評価のまとめ

国内プラセボ対照試験 (A3223) の有害事象発現率は, 本剤 30 mg 群 68.4% (13/19 例), 50 mg 群 100.0% (18/18 例), 70 mg 群 70.0% (14/20 例), プラセボ群 42.1% (8/19 例) であり, 30~70 mg で有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かつた。主な有害事象のうち, プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かつたのは, 食欲減退, 初期不眠症, 及び頭痛であつた。また, 発現した有害事象の程度は, 多くが軽度で, 継続試験に移行した事象を除き全て回復した。さらにこれらの有害事象は, 海外プラセボ対照試験でみられた有害事象と類似していた。国内探索試験 (A3221) 及び国内長期投与試験 (A3222, A3231) で発現した主な有害事象は, 国内プラセボ対照試験及び海外長期投与試験でみられた有害事象と類似していた。長期投与しても有害事象発現率や中止率の増加は認められず, 問題となるような遅発的な事象の発現もなかつた。また, 国内臨床試験の結果から, 年齢や性別などの患者背景と有害事象発現との間にも関連は認められなかつた。

血圧又は脈拍数への影響、体重減少がみられたが、長期投与で経時的に悪化する傾向はみられず、用量依存的に悪化する傾向もみられなかった。また、薬物嗜好性試験の結果等から、*d*-アンフェタミンと比較して依存・乱用のリスクは低いと考えられる。

以上の結果より、小児 ADHD 患者に対する本剤の安全性に大きな問題はなく、長期投与による安全性への懸念も認められないと考えられる。本剤は中枢刺激薬であり、薬物乱用・依存、精神神経系事象、心血管系事象、成長障害等のリスクはあるものの、添付文書で適切に注意喚起することで、これらのリスクを管理できると考える。したがって、本剤 30～70 mg は、安全で忍容性の高い薬剤であると考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 日本人小児 ADHD の症状が改善する

国内プラセボ対照試験 (A3223) では、主要評価指標である ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量は、いずれの用量群 (30 mg 群, 50 mg 群, 70 mg 群) でも、プラセボ群と比較して有意に改善し、本剤の効果サイズは各用量群で 1.43~1.61 であった [2.5.4.6.1 項参照]。また、ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアのいずれも最終評価時 (Week 4) 変化量はいずれの用量群 (30 mg 群, 50 mg 群, 70 mg 群) でも、プラセボ群と比較して有意に改善した。海外プラセボ対照試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-305, SPD489-311, SPD489-325, SPD489-326, SPD489-405, SPD489-406) においても、一貫して本剤はプラセボと比較して有意な改善効果が認められた [2.7.3.2 項参照]。

なお、海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) では、メチルフェニデート (72 mg) と比較して本剤 70 mg の有意な改善効果が認められた。また、海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405, SPD489-406) 及び海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325) の効果サイズは、それぞれ本剤で 1.16, 0.82, 及び 1.80, メチルフェニデートで 0.97, 0.50, 及び 1.26 であった。さらに、メチルフェニデートが効果不十分な患者を対象として実施した海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) では、アトモキセチンと比較して本剤の有意な改善効果が認められた [2.5.4.6.3 項参照]。したがって、本剤はメチルフェニデート及びアトモキセチンと同等あるいはそれ以上の効果が示唆されたと考えられる。

以上のように、小児 ADHD 患者に対して安定した高い改善効果が認められ、類薬と比較して同等以上の効果を有することが示唆されたことから、本剤は小児 ADHD 治療の新たな選択肢になり得ると考える。

(2) 効果の発現時期が早い

国内プラセボ対照試験 (A3223) では、投与 1 週目を含む全ての評価時点で、本剤各用量群の ADHD-RS-IV 合計スコア変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた [2.5.4.6.1 項参照]。

なお、海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) では、アトモキセチンと比較して本剤は効果発現までの時間が有意に短かった [2.7.3.2.9 項参照]。また、海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) では、本剤及びメチルフェニデートのいずれも投与 1 週目からプラセボに対して有意に改善したが、海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) では、本剤は投与 1 週目から、メチルフェニデートは投与 2 週目からプラセボに対して有意に改善した [2.7.6.6.9 項, 2.7.6.6.10 項参照]。国内臨床試験における本剤の効果発現時期は海外臨床試験と同様であった。

以上のことから、本剤の効果は投与後早い時期から発現すると考える。

(3) 長期にわたる忍容性と効果を示した

投与期間が最長 57 週間の国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) では、有害事象発現に

よる中止率は9.9%であり、投与期間が4週間の国内プラセボ対照試験 (A3223) の5.3%及び国内探索試験 (A3221) の9.1%と大きな違いはなく、長期間投与しても中止・脱落率が増加することはなかった [2.5.5.2 項参照]。また、長期間の投与による有害事象発現率の増加や、臨床的に問題となるような有害事象の新たな発現は認められなかった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった [2.5.5.3.2 項参照]。これらのことから、海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) 及び海外長期試験 (SPD489-404) と同様、小児 ADHD 患者への本剤の長期投与時の忍容性が確認できた。

有効性について、国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) では、ADHD-RS-IV 合計スコアは、国内長期投与試験開始時と比較して、投与開始後1週から53週までの全ての評価時点で有意に改善し、効果は長期にわたり持続した。なお、海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) 及び104週の海外長期試験 (SPD489-404) でも、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、試験開始時と比較して有意に改善していた [2.5.4.9 項参照]。

以上のとおり、本剤は長期間投与した場合でも、安全性及び忍容性に問題はなく、小児 ADHD の症状の改善効果が持続することが確認された。したがって、本剤は長期間の投与が必要となる ADHD 患者の治療に有用と考える。

(4) 1日1回投与により効果が発現した

国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内長期投与試験 (A3222, A3231) では、1日1回投与により、効果が認められた [2.5.4.6.1 項参照]。

1日に複数回の投与が必要な薬剤では、患者が朝登校前に服薬した後、在校中に再度服薬する必要があり、服薬に伴う心理的負担やコンプライアンスの低下及び持参薬剤の紛失などが懸念される。国内で ADHD に対する適応が承認されている薬剤のうち、メチルフェニデート (コンサータ) は1日1回投与であり、アトモキセチン (ストラテラ) は1日2回投与である。本剤が1日1回投与であることは、服薬コンプライアンスの観点からも有用であり、患者の利便性にも貢献できると考える。なお、海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-311) では、朝の服薬後、少なくとも投与13時間後まで効果の持続が認められている [2.7.3.2.8 項参照]。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 全般的な安全性

国内プラセボ対照試験 (A3223) の有害事象発現頻度は、本剤30mg群68.4% (13/19例)、50mg群100.0% (18/18例)、70mg群70.0% (14/20例)、プラセボ群42.1% (8/19例) であり、30~70mgで有害事象発現頻度はプラセボ群と比較して高かった。主な有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かったのは、食欲減退、初期不眠症、及び頭痛であった。また、発現した有害事象の程度は、多くが軽度で、継続試験に移行した事象を除き全て回復した。さらにこれらの有害事象は、海外プラセボ対照試験で認められた有害事象と類似していた。国内探索試験 (A3221) 及び国内長期投与試験 (A3222, A3231) で発現した主な有害事象は、国内プラセボ対照試験と類似していた。長期投与しても有害事象の発現頻度や中止率の増加は認められなかった。また、国内臨床試験の結果から、年齢や性別などの患者背景と有害事象発現との間

にも関連は認められなかった。

国内外の小児 ADHD 患者を対象に実施した臨床試験で、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、国内臨床試験のうち、国内継続長期試験 (A3222) で 1 例に 1 件 (虫垂炎) 発現したが、治験薬との因果関係は否定された [2.5.5.3.5 項参照]。

2.5.6.2.2 特記すべきリスクとその管理方法

本剤は、プロドラッグであり、体内で *d*-アンフェタミンに加水分解されて薬効を発揮する。本剤の活性体は *d*-アンフェタミンであることから、中枢神経系や心血管系の影響、乱用・依存、成長障害等に注意が必要である [2.5.5.3.7 項参照]。本剤のリスクについて、添付文書等で下記の通り、適切に注意喚起を行い、適正使用管理体制を構築することで、リスクの予防又は軽減等の管理ができるものとする。

(1) 精神神経系リスク

国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤群で発現した主な精神神経系に関連する有害事象は、初期不眠症、頭痛、不眠症であり、本剤群の有害事象発現頻度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の発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。非対照試験でも、主な事象は、初期不眠症、頭痛、及び不眠症であり、プラセボ対照試験と同様であった。

国内長期投与試験では、抑うつ症状、自殺念慮、痙攣が各 1 例に発現したが、いずれの事象も、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。海外臨床試験 (13 試験) で発現した重篤な自殺関連事象は、自殺念慮が 3 例、自殺企図が 1 例であった。全ての事象は回復し、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。また、重篤な痙攣発作の発現はみられていない [2.5.5.3.7.1 項参照]。

このように、臨床試験の結果からは、本剤による重大な精神神経系のリスクはみられていない。しかしながら、精神病性障害がある患者への中枢刺激薬の投与は、症状を悪化させる可能性があり、双極性障害を合併している患者への中枢刺激薬の投与は、複合型/躁病エピソードを生じるリスクがあるため、注意すべきである。また、精神病性障害又は躁病のない患者に中枢刺激薬を投与した場合でも、精神病性又は躁病の症状が引き起こされる可能性がある。また、中枢刺激薬は、痙攣閾値を下げ発作を誘発する可能性もある。

したがって、精神病性障害又は双極性障害のある患者には慎重投与とすること、既往の無い患者でも精神病性又は躁病の症状があらわれた場合は、本剤の投与中止も考慮すること、痙攣発作、脳波異常、又はその既往歴のある患者には慎重投与とすることを、添付文書で注意喚起する。

(2) 薬物乱用、依存リスク

アンフェタミンの乱用は薬剤耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神依存を引き起こす可能性がある。症状として、皮膚病、不眠症、易刺激性、過活動、情緒不安定、精神病等がある。疲労やうつ等の離脱症状も報告されている。本剤はプロドラッグであり、経口投与後、消化管から吸収され、血中で加水分解されて薬理活性を示すことから、*d*-アンフェタミンの急激な血

中濃度上昇を抑制すると共に、血中濃度を持続的に維持することを可能としている。また、本薬は主に赤血球の酵素によって加水分解され、その他の酵素に対しては極めて安定であることから、市販の酵素やフルーツジュースを用いて本薬から *d*-アンフェタミンを抽出できる可能性も低いと考えられる [2.4.5.4.6 項参照]。さらに、本薬は、種々の熱、酸、塩基条件下で極めて安定であり、製剤から *d*-アンフェタミンを不正に調製することは、家庭や小スケールの簡易的な設備では技術的に難しく、大規模な設備でも極めて困難であると考えられる [2.3.P.2.2.3 項参照]。このように、本薬の活性化機序や安定性は依存・乱用のリスクの低減に有用である。また、薬物嗜好性試験 (NRP104.A01 試験, NRP104.A02 試験, NRP104.A03 試験) や国内臨床試験の結果からも薬物乱用リスクは低いと考えられる [2.5.5.3.7.3 項参照]。しかしながら、アンフェタミンの中樞刺激作用から、乱用の可能性は否定できない。

したがって、薬物乱用又は依存の既往歴のある患者には、慎重投与とするよう、添付文書で注意喚起する。また、医療目的外使用での過量服用を防止するため、1 回分の処方日数を最小限にとどめることも、添付文書で注意喚起する。

また、本剤の投与は、ADHD の診断及び治療に精通し、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共に、薬局で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必要があることから、添付文書で注意喚起すると共に、適正使用管理体制を構築し、適正使用を推進する。

(3) 心血管系リスク

国内及び海外臨床試験では、突然死、心筋症、トルサード ド ポアン、心筋梗塞、及び心不全等の重篤事象は認められなかった。国内臨床試験では、失神はみられなかったが、海外臨床試験では、後期に実施された試験では重篤と扱うよう規定していたため、重篤な失神 (血管迷走神経性失神を含む) が13例に15件報告されている。このうち、海外長期試験 (SPD489-404) で発現した1件のみ高度と判断されたが、治験薬を休薬し回復した。それ以外は、全て軽度又は中等度と判断され、転帰は全て回復であった [2.5.5.3.7.4 項参照]。

このように、臨床試験の結果からは、本剤による重大な心血管系のリスクはみられていない。しかしながら、心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者は、それだけで突然死のリスクがあり、高血圧、心不全、心筋梗塞、又は心室性不整脈のある患者は、症状を悪化させる可能性がある。したがって、これらの患者には慎重投与とするよう添付文書で注意喚起する。また、本剤は、血圧又は心拍数に影響を与える可能性があるため、患者の病歴や理学的検査、突然死や心室性不整脈の家族歴等から、心臓に異常が認められる、も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、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することを添付文書で注意喚起する。さらに、これらの可能性が示唆されない患者でも、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心拍数及び血圧を測定することについても、添付文書で注意喚起する。また、心筋症については、重大な副作用として注意喚起する。

(4) 成長障害リスク

小児に中枢刺激薬を投与した場合、体重減少及び成長遅延を引き起こすことが知られており、国内外臨床試験でも、有害事象として体重減少が報告されている。有害事象は、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。また、体重の平均変化でも、体重が減少する傾向がみられている。その他の成長障害に関連する有害事象の発現はなかった。

したがって、本剤の投与中は患者の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない場合は、本剤の投与中断等を考慮するよう、添付文書で注意喚起する。

2.5.6.3 医療上の有用性

本剤はプロドラッグであり、血中で薬理活性を示す *d*-アンフェタミンと薬理活性のない *L*-リジンに加水分解される。*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及びドパミントランスポーター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 [2.6.2 項参照]。一方、本邦で既承認の中枢刺激薬であるメチルフェニデートもモノアミン（ドパミン、ノルアドレナリン）の再取り込みを阻害するが、モノアミンを放出させる機序は有さないと考えられている [15]。したがって、本剤は既承認薬と異なる作用機序も有する薬剤である。

国内プラセボ対照試験 (A3223) では、主要評価指標である ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量は、30 mg, 50 mg, 70 mg の全ての用量群で、プラセボ群と比較して有意に改善しており、海外プラセボ対照試験でも、一貫して本剤はプラセボと比較して有意な改善効果が認められている。さらに、海外実薬対照試験の結果からも、類薬と比較して同等以上の効果が示唆されている [2.5.4.6 項参照]。

本剤の有害事象発現率は、プラセボと比較して高いものの、同じ中枢刺激薬のメチルフェニデートとは同程度であり、発現する事象も大きな差はみられなかった [2.7.4.2.1.1 項参照]。また、本剤で認められた有害事象は、多くが軽度であり、長期間の投与による有害事象発現率の増加や、臨床的に問題となるような有害事象の新たな発現は認められていない [2.5.5.3.2 項参照]。本薬は中枢刺激薬であり、中枢神経系や心血管系の影響、乱用・依存、成長障害等に注意が必要であるが、類薬と比較して安全性及び忍容性に大きな差はなく、本剤のリスクについて、添付文書等で適切に注意喚起を行うことで、リスクの予防又は軽減等の管理ができるものと考えられる [2.5.6.2.2 項参照]。

このように、既承認薬と同様な作用機序に加えて既承認薬にはない作用機序も有する薬剤であり、小児 ADHD 患者に対して安定した高い改善効果が認められ、類薬と比較して同等以上の効果が示唆されたこと、安全性についても、長期にわたる忍容性が確認されており、適切に注意喚起を行い、適正使用管理体制を構築することで、リスクの予防又は軽減等の管理ができるものと考えることから、既承認の薬剤による治療が不可能である患者や十分な症状改善が得られない患者だけでなく、新規に治療を開始する患者に対しても、本剤は新たな選択肢として有用であると考えられる。

2.5.6.4 申請する用法・用量

効能・効果及び用法・用量 (案) は以下の通りとした。

表 2.5.4-11 効能・効果及び用法・用量 (案)

項目	内容
申請区分	新有効成分含有医薬品
効能又は効果	小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)
用法及び用量	通常，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。

2.5.6.4.1 設定根拠

(1) 初回用量

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維持用量まで用量を漸増する投与方法が設定されてきた。これに従い，国内臨床試験でも初回用量は海外臨床試験と同様に 30 mg/日とし，1 週ごとに 20 mg ずつ 70 mg まで漸増した。その結果，安全性に特筆すべき問題は認められなかった。以上のことから，30 mg を初回用量とし，1 日用量として 20 mg を超えない範囲で増量を行うこととした [2.7.3.4 項参照]。

(2) 維持用量および最大用量

(A) 維持用量

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，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，30 mg 群，50 mg 群，70 mg 群のいずれの用量群もプラセボ群と比較して有意な改善を示した [2.5.4.6.1 項参照]。したがって，最小有効用量である 1 日 30 mg を維持用量とした。

(B) 最大用量

国内長期投与試験 (A3222, A3231 試験の併合) にて最終用量が 70 mg であった被験者は 39.5% (64/162 例) であったため，実医療現場でも 70 mg が必要とされることが考えられる。なお，小児 ADHD 患者で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，臨床的に意味のある民族差はないと考えられており [2.5.3.2.4 項参照]，海外プラセボ対照試験 (NRP104-301, SPD489-305) では，30 mg，50 mg，70 mg の各用量群はプラセボ群と比較して有意に改善し，70 mg 群が最も改善した [2.5.4.6.2 項参照]。また，海外 (米国，欧州) の承認最大用量は 70 mg である。

これらの結果より，1 日 70 mg を最大用量とした。

安全性については，有害事象の発現傾向は海外で実施された試験と同様であり，日本人特有の有害事象はみられなかった。また，多くの有害事象の程度は軽度又は中等度であり，長期間

投与することで有害事象発現率が大きく増加することもなく、長期にわたる忍容性が確認されている。なお、*d*-アンフェタミンの薬物動態に体重による変動は認められるものの、本剤は患者毎に有効性及び安全性を確認しながら用量調節して投与されると考えられるため、体重による用量調節の必要はないと判断し [2.5.3.2.2 項参照]、臨床試験を実施した。その結果、上記の通り、30 mg、50 mg、及び 70 mg の有効性が認められ、いずれの用量でも安全性に問題はみられていない。また、国内臨床試験の体重別の有効性及び安全性に特定の傾向は認められなかったことから、体重による用量調節は必要ないとする。

これらの結果より、1日 30～50 mg を維持用量とし、1日 70 mg を最大用量とすることは妥当と判断した。

(3) 投与時期

国内プラセボ対照試験 (A3223) では、本剤を1日1回朝に投与したところ、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改善した。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回朝に投与した。この臨床試験の結果、及び薬効を発現する時間帯は患者の一般的な活動時間帯であることが望ましいことから、1日1回朝に投与することは妥当と考える。なお、海外 (米国、欧州) でも朝に投与することが規定されている。

2.5.6.5 小児 ADHD 患者の成人期への継続使用について

今回、小児 ADHD を適応症として承認申請を行うが、2018年1月現在、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状況である [2.5.1.5.1.2 項参照]。

本剤は成人 ADHD 患者に対して、既に米国及び欧州等で承認されている [2.5.5.5 項参照]。成人 ADHD 患者を対象とした海外臨床試験で認められた主な有害事象は、食欲減退、口内乾燥、不眠症、及び頭痛であり、本剤投与時に小児 ADHD 患者でみられた安全性プロファイルと大きな差はなかった [2.7.4.5.1.1 項参照]。

以上のように、18歳以降に本剤を継続投与した場合でも、本剤投与時のリスクが小児期と比較して増大する可能性は低いと考えることから、本剤の投与を18歳未満で開始し、有効性が認められ、臨床的に投与の継続が必要と考えられる症例については、定期的に有効性及び安全性を確認しながら投与することで、本剤投与時のベネフィットはリスクを上回るものと考えられる。

なお、以下の内容について添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行う。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

2.5.7 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.
2. 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 ; 7-10.
3. 遠藤太郎, 杉山登志郎. 子ども虐待と注意欠陥/多動性障害. 臨床精神薬理 2005;8:905-10.
4. 文部科学省. 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. 平成24年12月5日.
5. Kanbayashi Y, Nakata Y, Fujii K, Kita M, Wada K. ADHD-related behavior among non-referred children: parents' ratings of DSM-III-R symptoms. Child Psychiatry Hum Dev 1994; 25: 13-29.
6. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164: 942-8.
7. Okie S. ADHD in adults. N Engl J Med 2006; 354: 2637-41.
8. 中村和彦. 大人のADHDの診断. 治療 2012 ; 94 : 1382-6.
9. 宮地泰士. 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. 小児の精神と神経 2010 ; 50 : 419-27.
10. Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder, steering committee on quality improvement and management. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Pediatrics 2011; 128: 1007-22. Accompanied by: supplemental information at <http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2011/10/11/peds.2011-2654.DC1/zpe611117822p.pdf>
11. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The texas children's Medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 642-57.
12. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl 1): I7-30.
13. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2014;28:179-203.
14. 宮島祐, 石田悠. ADHDの薬物療法. Pharma Medica 2010; 28: 29-32.

15. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Prog Neurobiol* 2005; 75: 406-33.
16. Steiner E, Villen T, Hallberg M, Rane A. Amphetamine secretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 123-4.
17. Beckett AH, Rowland M, Turner P. Influence of urinary pH on excretion of amphetamine [letter]. *Lancet* 1965; I:303.
18. Rowland M, Beckett AH. The amphetamines: clinical and pharmacokinetic implications of recent studies of an assay procedure and urinary excretion in man. *Arzneimittel-Forsch* 1966; 16:1369-73.
19. Beckett AH, Salmon JA, Mitchard M. The relation between blood levels and urinary excretion of amphetamine under controlled acidic and under fluctuating urinary pH values using [¹⁴C] amphetamine. *J Pharm Pharmacol* 1969; 2: 251-8.
20. Davis JM, Kopin IJ, Lemberger L, Axelrod J. Effects of urinary pH on amphetamine metabolism. *Ann NY Acad Sci* 1971; 179: 493-501.
21. Änggård E, Jönsson L-E, Hogmark A-L, Gunne L-M. Amphetamine metabolism in amphetamine psychosis. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 870-80.
22. Wan SH, Martin SB, Azarnoff DL. Kinetics of salivary excretion of amphetamine isomers, and effect of urinary pH. *Clin Pharm Ther* 1978; 23: 585-90.
23. 後藤 太郎, 山下 裕史朗, 宇佐美 政英, 高橋 道宏, 齊藤 万比古. 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. *小児科臨床* 2011 ; 64 : 99-106.
24. Tukey JW, Ciminera JL, Heyse JF. Testing the statistical certainty of a response to increasing doses of a drug, *Biometrics* 1985; 41: 295-301.
25. Pearson DA, Lane DM, Santos CW, et al. Effects of methylphenidate treatment in children with mental retardation and ADHD: individual variation in medication response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 686-98.
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
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h26-houkoku.html>