

再審査報告書

平成 25 年 4 月 4 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	① コンサータ錠 18 mg ② コンサータ錠 27 mg
有効成分名	メチルフェニデート塩酸塩
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
承認の 効能・効果	小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)
承認の 用法・用量	通常、小児にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量、18~45 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 54 mg を超えないこと。
承認年月日	平成 19 年 10 月 26 日
再審査期間	4 年

1. 製造販売後調査全般について

申請者は、特定使用成績調査 3 件を実施した。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)					
目的	コンサータ錠 18 mg 及び 27 mg が投与された患者を対象に、長期使用実態下における安全性及び有効性に関する検討を行うこと。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 19 年 12 月 ~平成 23 年 8 月	観察期間	最長 2 年
調査予定例数	1,000 例 (安全性解析対象症例として)	回 収	199 施設、1,342 例 安全性解析対象例数：1,304 例 有効性解析対象例数：1,229 例		
登録症例数	1,372 例				
成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査 (レトロスペクティブ調査)					
目的	小児から成人への治療継続患者におけるコンサータ錠 18 mg 及び 27 mg の安全性及び有効性を検討すること。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 22 年 8 月 ~平成 22 年 12 月	観察期間	本剤投与開始から患者登録時まで
調査予定例数	100 例	回 収	10 施設、77 例 安全性解析対象例数：77 例 有効性解析対象例数：77 例		
登録症例数	77 例				
成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査 (プロスペクティブ調査)					
目的	小児から成人への治療継続患者におけるコンサータ錠 18 mg 及び 27 mg の安全性及び有効性を検討すること。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 22 年 10 月 ~平成 23 年 8 月	観察期間	本剤投与開始から成人継続使用連絡後 6 ヶ月間
調査予定例数	126 例 (本調査への協力に関する同意説明を行う症例として)	回 収	6 施設、44 例 安全性解析対象例数：42 例 有効性解析対象例数：42 例		
登録症例数	44 例				

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 長期使用に関する調査

2-1-1. 安全性

安全性については、収集された 1,342 例から、初回以降来院のない症例 24 例、本剤未投与症例 6 例、登録違反症例 3 例、契約期間外調査票回収症例 2 例、契約期間前に本剤投与開始症例 1 例、署名捺印未入手症例 1 例、以前に本剤が投与された症例 1 例の計 38 例を除外した 1,304 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 39.9 %（520/1,304 例）であり、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験の副作用発現率 80.6 %（174/216 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、代謝および栄養障害 29.4 %（384/1,304 例）、精神障害 12.5 %（163/1,304 例）、臨床検査 5.4 %（71/1,304 例）、胃腸障害 4.4 %（57/1,304 例）、神経系障害 4.2 %（55/1,304 例）、発現した主な副作用の種類は、食欲減退 381 例、体重減少 69 例、チック 47 例、睡眠障害 39 例、頭痛 37 例、不眠症 35 例、初期不眠症 30 例であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。また、安全性解析対象除外症例 38 例から本剤未投与症例 6 例を除いた 32 例において副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診断名（精神疾患の診断・統計マニュアル（以下「DSM-IV-TR」（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）という。))（不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型、混合型、NOS、未記載）、診断名（疾病及び関連保険問題の国際統計分類（以下「ICD-10」（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems）という。))（多動性障害、未記載）、入院・外来区分（入院、外来、評価期間中に入退院あり）、併存障害（反抗挑戦性障害、行為障害、学習障害、うつ病、精神遅滞）の有無、既往歴の有無、薬物乱用歴の有無、薬物中毒歴の有無、アルコール中毒歴の有無、合併症の有無、心疾患の有無、アレルギー素因の有無、診断から本剤投与までの日数（1 年未満、1 年以上 2 年未満、2 年以上 3 年未満、3 年以上 4 年未満、4 年以上 5 年未満、5 年以上、不明）、前治療薬の有無（メチルフェニデート塩酸塩（リタリン[®]錠 10 mg、同散 1 %）、その他）、心理的・社会的アプローチの有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量（18 mg 未満、18 mg 以上 27 mg 未満、27 mg 以上 36 mg 未満、36 mg 以上）、投与開始からの日数（30 日未満、30 日以上 90 日未満、90 日以上 180 日未満、180 日以上 360 日未満、360 日以上）、服薬タイミング（食後のみ、食前のみ、その他）、本剤投与時の体重（20 kg 以下、20 kg 超、不明）の各項目について部分集団解析により検討された。その結果、既往歴の有無、合併症の有無、アレルギー素因の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

既往歴の有無について、既往歴「有」症例の副作用発現率は 61.4 %（27/44 例）であり、「無」症例の 39.2 %（491/1,254 例）に比べ高かった。既往歴「有」症例で発現した主な副作用は、食欲減退 45.5 %（20/44 例）、チック 11.4 %（5/44 例）、睡眠障害 9.1 %（4/44 例）、体重減少 9.1 %（4/44 例）等、既往歴「無」症例で発現した主な副作用は食欲減退 28.6 %（359/1,254 例）、体重減少 5.2 %（65/1,254 例）、チック 3.3 %（41/1,254 例）、頭痛 3.0 %（37/1,254 例）等であり、いずれも同様の傾向であった。また、主な既往歴は喘息 8 例、熱性痙攣 6 例、アトピー性皮膚炎 3 例等であるが、副作用発現率は 50.0%（4/8 例）、83.3%（5/6 例）、33.3%（1/3 例）、認められた主な副作用はいずれの既往歴においても食欲減退等であり、特定の既往歴に特異的な副作用の発現する傾向は認め

られなかった。以上より、既往歴の有無で有意差が認められた要因は特定できなかったものの、特段の問題はないと考えられた。

合併症の有無について、合併症「有」症例の副作用発現率は48.5%（116/239例）であり、「無」症例の37.9%（397/1,047例）に比べ高かった。合併症「有」症例で発現した主な副作用は、食欲減退34.3%（82/239例）、体重減少8.4%（20/239例）、頭痛6.3%（15/239例）、睡眠障害5.0%（12/239例）等、合併症「無」症例で発現した主な副作用は食欲減退28.0%（293/1,047例）、体重減少4.7%（49/1,047例）、チック3.3%（35/1,047例）、睡眠障害2.6%（27/1,047例）等であり、いずれも同様の傾向であった。また、主な合併症は、てんかん33例、喘息29例、アレルギー性鼻炎26例、アトピー性皮膚炎20例等であるが、副作用発現率はそれぞれ45.5%（15/33例）、62.1%（18/29例）、50.0%（13/26例）、45.0%（9/20例）で、認められた主な副作用はいずれの合併症においても食欲減退、体重減少等であり、特定の合併症に特異的な副作用が発現する傾向は認められなかった。以上より、合併症の有無で有意差が認められた要因は特定できなかったものの、特段の問題はないと考えられた。

アレルギー素因の有無について、アレルギー素因「有」症例の副作用発現率は54.7%（58/106例）であり、「無」症例の38.6%（460/1,193例）に比べ高かった。アレルギー素因「有」症例で発現した主な副作用は、食欲減退35.8%（38/106例）、体重減少11.3%（12/106例）、初期不眠症7.5%（8/106例）、頭痛6.6%（7/106例）等、アレルギー素因「無」症例で発現した主な副作用は食欲減退28.8%（343/1,193例）、体重減少4.7%（56/1,193例）、チック3.6%（43/1,193例）、睡眠障害2.7%（32/1,193例）等であり、いずれも同様の傾向であった。また、主なアレルギー素因は、アレルギー性鼻炎30例、喘息29例、アトピー性皮膚炎25例等であるが、副作用発現率はそれぞれ50.0%（15/30例）、69.0%（20/29例）、40.0%（10/25例）で、認められた主な副作用はいずれの素因においても食欲減退、体重減少等であったことから、特定のアレルギー素因に特異的な副作用が発現する傾向は認められなかった。以上より、アレルギー素因の有無で有意差が認められた要因は特定できなかったものの、特段の問題はないと考えられた。

併用薬剤の有無について、併用薬剤「有」症例の副作用発現率は50.1%（208/415例）であり、「無」症例の35.1%（312/889例）に比べ高かった。併用薬剤「有」症例で発現した主な副作用は、食欲減退37.3%（155/415例）、体重減少7.5%（31/415例）、チック4.8%（20/415例）、睡眠障害4.1%（17/415例）等、併用薬剤「無」症例で発現した主な副作用は食欲減退25.4%（226/889例）、体重減少4.3%（38/889例）、チック3.0%（27/889例）、睡眠障害2.5%（22/889例）等であり、いずれも同様の傾向であった。また、主な併用薬剤は、リスペリドン153例、アトモセチン塩酸塩74例、バルプロ酸ナトリウム58例、アリピプラゾール29例、カルバマゼピン27例等であり、副作用発現率はそれぞれ41.8%（64/153例）、59.5%（44/74例）、55.2%（32/58例）、48.3%（14/29例）、33.3%（9/27例）であった。抗精神病薬が投与された症例では易刺激性等の発現が認められ、抗精神病薬が副作用発現率に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、合併症及び併存障害等の患者背景が副作用発現率に影響を及ぼした可能性も考えられた。その他の主な副作用はいずれも食欲減退、不眠症、体重減少等であり、また、特定の併用薬剤に特異的な副作用が発現する傾向は認められなかった。以上より、併用薬の有無で有意差が認められた要因は明確に特定できなかったものの、特段の問題はないと考えられた。

併用療法の有無について、併用療法「有」症例の副作用発現率は90.0%（9/10例）で、併用療

法「無」の症例 39.5 % (511/1,294 例) に比べ高かったが、併用療法「有」の症例は 10 例と少数であり、また、併用療法「有」症例で発現した主な副作用は、食欲減退 60.0 % (6/10 例)、体重減少 20.0 % (2/10 例) 等、併用療法「無」症例で発現した主な副作用は食欲減退 29.0 % (375/1,294 例)、体重減少 5.2 % (67/1,294 例) 等であり、いずれも同様であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-1-2. 重点調査項目

(1) 食事摂取状況

本剤については、国内での承認時までの試験において、食欲減退が 42.1 % (91/216 例) と高頻度に認められたことから、食欲減退の副作用の発現状況、食事摂取状況が重点調査項目として設定された。

安全性解析対象症例 1,304 例のうち、食欲減退は 29.2 % (381/1,304 例) に認められ、発現時期別の推移は、投与 30 日未満 14.7 % (192/1,304 例)、30 日以上 90 日未満 7.7 % (92/1,201 例)、90 日以上 180 日未満 4.0 % (43/1,071 例)、180 日以上 360 日未満 2.5 % (23/923 例)、360 日以上 2.5 % (20/797 例) であり、投与初期に発現率が高い傾向が認められた。転帰は、回復又は軽快 332 例、未回復 36 例、不明 13 例であり、多くの症例では回復又は軽快した。また、重篤な食欲減退は 3 例で認められ、いずれも本剤投与が中止され、転帰は回復 2 例、不明 1 例であった。食事摂取状況（いつもより多い、いつも通り、いつもより少ない）については、「いつも通り」及び「いつもより多い」の割合は、投与 3 ヶ月後 78.6 % (949/1,208 例)、6 ヶ月後 84.5 % (799/946 例)、12 ヶ月後 89.6 % (743/829 例)、18 ヶ月後 92.1 % (653/709 例)、24 ヶ月後 95.4 % (580/608 例) で推移し、本剤の長期使用に伴い「いつも通り」及び「いつもより多い」の割合が減少する傾向は認められず、食欲減退の発現の推移も勘案すると、本剤の食欲に対する長期的な影響は小さいことが示唆された。

以上より申請者は、食欲減退に関して、現時点で新たに留意すべき事項はないと考えることを説明した。

(2) 身長・体重への影響

国内での承認時までに実施された長期投与試験において、本剤投与により身長及び体重の増加が抑制される可能性が示唆されたことから、身長・体重への影響が重点調査項目として設定された。

安全性解析対象症例 1,304 例のうち、身長及び体重への影響に関連した副作用は、73 例 78 件（体重減少 5.3 % (69/1,304 例)、体重増加不良 0.5 % (7/1,304 例)、成長遅延 0.2 % (2/1,304 例)）に認められ、うち 50 例では食欲減退を伴った。転帰は回復又は軽快 68 件、未回復 7 件、転帰不明が 3 件であり、重篤な副作用は体重減少 1 件のみであった。

本剤による身長への影響について、日本人小児の標準値¹⁾ に対するパーセンタイル値（平均値

¹⁾ 文部科学省平成 16 年度学校保健統計調査報告書における身長及び体重の年齢別分布より算出

± 標準偏差) を算出したところ、ベースライン 47.79 ± 29.74 %点、投与 12 ヶ月後 43.07 ± 28.65 %点、ベースラインからの変化量 -2.35 ± 13.45 %点であった。承認時までに行われた国内長期投与試験 (JNS001-JPN-04 試験) における身長パーセンタイル値は、ベースライン 53.44 ± 30.86 %点、投与 12 ヶ月後 51.97 ± 31.17 %点、ベースラインからの変化量 -3.88 ± 9.76 %点であったことから、ベースラインからの変化量は本使用成績調査と承認時で同程度であった。

本剤による体重への影響について、日本人小児の標準値¹⁾ に対するパーセンタイル値 (平均値 ± 標準偏差) を算出したところ、ベースライン 52.25 ± 30.42 %点、投与 12 ヶ月後 42.90 ± 29.98 %点、ベースラインからの変化量 -9.71 ± 15.04 %点であった。承認時までに行われた国内長期投与試験 (JNS001-JPN-04 試験) における体重パーセンタイル値は、ベースライン 56.57 ± 30.37 %点、投与開始 12 ヶ月後 48.41 ± 32.03 %点、ベースラインからの変化量は -10.67 ± 12.31 %点であり、ベースラインからの変化量は本使用成績調査と承認時で同程度であった。

また、本剤の身長に対する影響について、身長 SD スコア ((身長の実測値 - 平均身長²⁾) / 標準偏差²⁾ (SD)) を算出し、身長 SD スコアの変化量が -0.5 以下の患者と -0.5 より大きい患者における背景因子として、性別、年齢、診断名 (DSM-IV-TR)、治療区分 (入院、外来、評価期間中に入退院あり)、合併症の有無、前治療薬の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量 (18 mg 未満、18 mg 以上 27 mg 未満、27 mg 以上 36 mg 未満、36 mg 以上)、投与開始からの日数 (30 日未満、30 日以上 90 日未満、90 日以上 180 日未満、180 日以上 360 日未満、360 日以上 540 日未満、540 日以上) の影響について部分集団解析により検討したところ、身長 SD スコアの変化量が -0.5 以下の患者では、投与開始からの日数が 540 日以上であった患者が 91.0 % (111/122 例) であるのに対し、 -0.5 より大きい患者では 59.0 % (352/597 例) であり、有意差が認められたことから、本剤の投与期間の長期化が要因の 1 つとなる可能性が示唆された。また、食欲減退の副作用の発現状況からは、本剤による食欲減退が小児の身長・体重に対する抑制に影響を与えた可能性は否定できないが、本剤の食欲に対する長期的な影響は小さいと考えられ、食欲不振と身長・体重に対する抑制との明確な関連性は示唆されていないと考えられた。

以上を踏まえ申請者は、現在、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「小児に中枢神経刺激剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。中枢神経刺激剤の小児の成長への影響は確立していないが、本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること」と記載し、既に注意喚起を行っているが、身長及び体重のベースラインからの変化量が承認時と同程度であったことを踏まえると、本剤の小児の成長に対する影響は否定できないことから、「中枢神経刺激剤の小児の成長への影響は確立していないが、」の記載を削除することを説明した。

機構は、特定使用成績調査からは承認時を上回る成長への影響は示されていないこと、新たなリスク因子は示唆されていないことから、以上の申請者の説明を了承するが、本剤のリスク/ベネフィットを引き続き医療現場に周知徹底することが重要と考える。

²⁾ 平成 12 年度厚生省乳幼児身長発育調査結果及び平成 12 年度文部省学校保健統計調査報告書に基づき作成した「各年年齢別標準身長・標準偏差 (伊藤義也ら 2006)」より算出

2-1-3. その他重要事項

心血管系に関する副作用は、動悸 5 例、右脚ブロック 1 例、高血圧 1 例が認められたが、重篤な症例は認められず、転帰は右脚ブロックの不明を除き全て回復又は軽快していた。

睡眠に関連した副作用は、睡眠障害 39 例、不眠症 35 例、初期不眠症 30 例、睡眠の質低下 3 例、中期不眠症 1 例が認められたが、重篤な症例は認められなかった。転帰は、回復又は軽快 102 例、未回復 2 例、不明 4 例であり、ほとんどが回復又は軽快であった。また、睡眠状況（とても良い、良い、どちらともいえない、良くない）については、「良くない」の割合は、投与 3 ヶ月後 4.8 %（58/1,208 例）、6 ヶ月後 2.4 %（23/946 例）、12 ヶ月後 2.1 %（17/829 例）、18 ヶ月後 0.6 %（4/709 例）、24 ヶ月後 0.7 %（4/608 例）で推移し、長期使用に伴い「良くない」の割合が増加する傾向は認められなかった。

チックは 47 例に認められたが、重篤な症例は認められず、転帰は未回復 5 例及び不明 1 例を除き全て回復又は軽快であった。また、各観察期間においてチックが認められた症例の割合は、投与 3 ヶ月後 2.8 %（34/1,208 例）、6 ヶ月後 1.9 %（18/946 例）、12 ヶ月後 1.7 %（14/829 例）、18 ヶ月後 1.7 %（12/709 例）、24 ヶ月後 1.5 %（9/608 例）で推移し、本剤の長期使用に伴いチックの発現が増加する傾向は認められなかった。

依存・乱用は、本調査においては認められなかった。なお、依存・乱用については、医師が患者に質問を行うことにより評価することとされ、依存性や乱用につながる可能性を示唆する回答結果が 1,304 例中 31 例 36 件あったが、いずれも医師により有害事象とは考えないと判断された。

自殺に関連する副作用については、故意の自傷行為及び自傷行動が各 1 例に認められた。故意の自傷行為が認められた症例は、11 歳の男児で、多動を伴った自閉症、精神遅滞を合併しており、本剤投与後に故意の自傷行為、不安、泣き、不眠症及び食欲減退が発現したため投与 3 日目に投与を中止し、本剤投与 4 日目に医師により転帰は回復と判定された。自傷行為はもともとあったと報告されていることから、本剤によって本事象が増悪した可能性は否定できないが、事象自体は患者要因によるものと考えられた。また、自傷行動が認められた症例は、10 歳の男児で、学習障害を合併した症例であった。本剤投与後 62 日目に自傷行動及び高揚状態が発現したが、その後、患者の来院がなく転帰等の経過は不明であった。

他害行為に関連する副作用については、易刺激性 9 例、攻撃性 6 例、感情不安定 3 例、激越 2 例の 17 例に認められた。攻撃性及び易刺激性の各 1 例を除いて非重篤であり、転帰は攻撃性 1 例の未回復を除き全て軽快又は回復していた。

精神病性及び躁病様の症状については、幻聴 1 例、幻視 1 例が認められ、いずれも非重篤であり転帰は回復であった。

以上の副作用の発現状況について申請者は、承認時と比較して新たなリスクを示唆するものではなく、新たな対応が必要な特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-1-4. 有効性

安全性解析対象症例 1,304 例のうち、本剤投与期間が十分でなかった等の理由で有効性を判定不能とされた症例 67 例、以前に本剤が投与された症例（有害事象発現症例）5 例、署名捺印未入

手症例（有害事象発現症例）2例、登録違反症例（有害事象発現症例）1例の計75例が除外され、1,229例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価は、臨床全般改善度（以下「CGI」（Clinical Global Impression）という。）とAD/HD Rating Scale-IV-J（以下「AD/HD RS-IV-J」という。）で評価された。CGIは、担当医師により「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化」の7段階で評価され、「軽度改善」以上が有効例とされた。AD/HD RS-IV-Jは、患者の家族及び教師のそれぞれが患者の行動について、18項目を4段階で評価した。

2-1-4-1. CGIによる行動評価

CGIの評価について、有効性解析対象症例1,229例のうち、著明改善234例、中等度改善534例、軽度改善296例、不変118例、軽度悪化24例、中等度悪化20例、著明悪化3例であり、有効率は86.6%（1,064/1,229例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同様の背景因子による部分集団解析が実施され、診断名（DSM-IV-TR）、入院・外来区分、併存障害（うつ病）の有無、投与開始からの日数、服薬タイミングにおいて有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

診断名（DSM-IV-TR）について、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型、混合型、NOS、未記載の症例の有効率はそれぞれ81.7%（254/311例）、88.4%（137/155例）、87.7%（587/669例）、91.4%（32/35例）、91.5%（54/59例）であり、不注意優勢型の有効率がやや低かった。不注意優勢型で低くなった原因について検討したものの特定には至らなかったが、いずれも80%以上の有効率を示しており臨床的には問題ないと考えられた。

入院・外来区分について、外来、入院、評価期間中に入退院ありの症例の有効率はそれぞれ86.6%（1,051/1,213例）、0.0%（0/2例）、92.9%（13/14例）であり、各群間に有意差が認められたが、入院及び評価期間中に入退院ありの対象症例数が少なかったことから原因の検討はできなかった。

併存障害（うつ病）の有無について、うつ病「有」症例の有効率は50.0%（8/16例）であり、「無」症例の87.1%（1,056/1,213例）と比較して低かったが、うつ病「有」の症例数が少なかったことから原因の検討はできなかった。

投与開始からの日数について、30日未満、30日以上90日未満、90日以上180日未満、180日以上360日未満、360日以上の症例の有効率はそれぞれ32.7%（18/55例）、65.2%（73/112例）、84.6%（121/143例）、84.8%（106/125例）、94.0%（746/794例）であり、30日未満の有効率が低かったが、投与初期に発現した有害事象により投与中止となった症例が多く含まれたことに起因したと考えられた。

服薬タイミングについて、食後のみ、食前のみ、その他（食前・食後混合含む）の症例の有効率はそれぞれ86.2%（755/876例）、81.1%（116/143例）、91.9%（193/210例）であり、食前のみの有効率がやや低かった。食前のみで低くなった原因を検討したものの特定には至らなかったが、いずれも80%以上の有効率を示しており臨床的には問題ないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-1-4-2. AD/HD RS-IV-J [家族評価、学校評価] による行動評価

有効性解析対象症例 1,229 例における AD/HD RS-IV-J のトータルスコアの投与開始時からの変化量の平均値及び標準偏差について、家族評価では投与 3 ヶ月後-11.95 ± 10.55、6 ヶ月後-13.41 ± 10.85、12 ヶ月後-14.20 ± 10.64、18 ヶ月後-15.75 ± 10.32、24 ヶ月後-16.29 ± 10.57 であった。教師評価では投与 3 ヶ月後-12.18 ± 11.88、6 ヶ月後-13.24 ± 12.70、12 ヶ月後-13.71 ± 12.23、18 ヶ月後-15.25 ± 12.29、24 ヶ月後-16.23 ± 12.87 であった。いずれの評価も本剤投与開始時と比較し、トータルスコアの有意な低下が認められた。承認時までに行われた国内長期投与試験 (JNS001-JPN-04 試験) における AD/HD RS-IV-J のトータルスコアの投与開始時からの変化量は、家族評価では投与 3 ヶ月後-16.8 ± 10.7、6 ヶ月後-17.7 ± 11.3、12 ヶ月後-17.9 ± 12.5、教師評価では投与 3 ヶ月後-13.9 ± 11.1、6 ヶ月後-15.3 ± 12.7、12 ヶ月後-13.0 ± 14.5 であり、本使用成績調査と承認時で同程度であった。

2-1-5. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (腎機能障害を有する患者、投与開始時 13 歳以上の患者) については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において高齢者 (65 歳以上)、妊産婦、肝機能障害を有する患者の症例は収集されなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 1 例が収集された。当該症例で副作用は認められず、有効性は「著明改善」であった。

投与開始時 13 歳以上の患者：安全性解析対象症例として 159 例、有効性解析対象症例として 146 例が収集された。投与開始時 13 歳以上の症例の副作用発現率は 35.9 % (57/159 例) であり、投与開始時 12 歳以下の症例の副作用発現率 40.4 % とほぼ同程度であった。投与開始時 13 歳以上の症例に発現した主な副作用は食欲減退 24.5 % (39/159 例)、体重減少 6.3 % (10/159 例)、不眠症 4.4 % (7/159 例)、頭痛 3.8 % (6/159 例)、睡眠障害及び悪心各 3.1 % (5/159 例)、初期不眠症 2.5 % (4/159 例) であり、投与開始時 12 歳以下の症例と比較して発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

有効性については CGI 及び AD/HD RS-IV-J で評価が行われた。CGI の評価については、投与開始時 13 歳以上の症例における有効率は、投与 3 ヶ月後 84.8 % (123/145 例)、6 ヶ月後 88.7 % (86/97 例)、12 ヶ月後 91.6 % (76/83 例)、18 ヶ月後 90.8 % (59/65 例)、24 ヶ月後 91.8 % (45/49 例) であり、投与開始時 12 歳以下の症例における有効率と同程度であった。投与開始時 13 歳以上の症例における AD/HD RS-IV-J トータルスコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、家族評価では投与 3 ヶ月後-9.15 ± 10.32、6 ヶ月後-11.06 ± 10.50、12 ヶ月後-12.17 ± 10.68、18 ヶ月後-14.45 ± 11.10、24 ヶ月後-13.95 ± 10.15、教師評価では投与 3 ヶ月後-10.17 ± 14.73、6 ヶ月後-12.61 ± 12.42、12 ヶ月後-13.44 ± 14.13、18 ヶ月後-15.45 ± 13.31、24 ヶ月後-19.33 ± 6.66 であった。いずれの評価も本剤投与開始時と比較し、トータルスコアの有意な低下が認められた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者 (腎機能障害を有する患者及び投与開始時 13 歳以上の患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はない

と判断した。

2-2. 成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査（レトロスペクティブ調査）

小児期に AD/HD と診断され、18 歳以降も引き続き本剤による治療経験を有する患者を対象とし、本剤投与開始時から患者登録時までの安全性及び有効性評価項目が収集された。

2-2-1. 安全性

収集された 77 例全例が安全性の解析対象とされた。副作用発現率は 10.4 %（8/77 例）であり、食欲減退 5 例、不眠症 3 例、腹部不快感 2 例、初期不眠症 1 例であった。18 歳以上で発現した副作用は食欲減退の 1 例のみであり、その他の事象はいずれも 17 歳以下での発現であった。

2-2-2. 依存及び乱用について

安全性解析対象症例 77 例における依存・乱用に関する報告はなかった。

安全性解析対象症例 77 例のうち、登録時に依存性や乱用に関する評価が実施されたものは 24 例であった。依存性や乱用に繋がる可能性を示唆する回答結果はなかった。

2-2-3. 有効性

収集された 77 例全例が有効性の解析対象とされた。CGI による有効性評価が行われ、17 歳以下時点における有効率は 96.1 %（74/77 例）、18 歳以上時点における有効率は 97.4 %（75/77 例）であった。

2-3. 成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査（プロスペクティブ調査）

小児期に AD/HD と診断され、①18 歳未満で本剤の投与が開始され、18 歳以降も本剤での治療が継続されている患者、②18 歳未満で本剤の投与が開始され、17 歳 9 ヶ月以降も本剤の継続投与が予想される患者、③17 歳 9 ヶ月以降 18 歳までに本剤の新規投与又は投与再開が予想される患者を対象として、登録後 6 ヶ月までの安全性及び有効性評価項目が収集された。なお、①及び②についてはレトロスペクティブ調査からの本剤投与継続例 38 例、③については 17 歳 9 ヶ月以降の新規投与例 6 例が登録されている³⁾。

2-3-1. 安全性

収集された 44 例から初回以降来院のない症例 2 例を除外した 42 例が、安全性の解析対象とされた。副作用発現率は 4.8 %（2/42 例）であり、食欲減退、初期不眠症、不眠症、腹部不快感各 1 件であった。

2-3-2. 依存及び乱用について

安全性解析対象症例 42 例における依存・乱用に関する報告はなかった。

医師が患者に質問を行った依存性や乱用に関する評価結果について、依存性や乱用に繋がる可

³⁾ レトロスペクティブ調査対象 77 例のうち 39 例については、症状安定に伴う本剤治療の終了、本剤投与中止等の理由から、本調査には登録されていない。

能性を示唆する回答結果はなかった。

2-3-3. 有効性

安全性解析対象症例 42 例全例が有効性解析対象症例とされ、CGI 及び AD/HD RS-IV-J により有効性が評価された。CGI については、登録時における有効率は 100 % (42/42 例)、3 ヶ月後における有効率は 100 % (37/37 例)、6 ヶ月後における有効率は 100 % (36/36 例) であり、有効性が維持されていることが示唆された。AD/HD RS-IV-J については患者の家族又は医師が評価表を用いて患者の行動を評価した。AD/HD RS-IV-J のトータルスコア (平均値 ± 標準偏差) は登録時 10.60 ± 6.81、3 ヶ月後 9.62 ± 6.89、6 ヶ月後 9.86 ± 6.96 であり、6 ヶ月間の観察において安定していることが示唆された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、小児期に本剤の投与が開始された症例が 18 歳以降も投与を継続したときの安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

承認前から再審査期間中に収集された副作用は 1,159 例 1,899 件 (承認時までの臨床試験 174 例 386 件、特定使用成績調査 529 例 843 件、自発報告 (文献・学会報告等を含む) 456 例 670 件) であった。再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された重篤な副作用は 21 例 27 件 (既知 12 例 17 件、未知 10 例 10 件) であり、また、未知の副作用 (重篤を含む) は 117 例 135 件であった。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

既知の重篤な副作用は、食欲減退及び痙攣各 3 件、易刺激性 2 件、攻撃性、激越、不眠症、チック、腹痛、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重減少及び過量投与各 1 件であったが、新たな知見は得られていないことから、現時点において「使用上の注意」改訂等の対応は不要と判断した。また、未知の重篤な副作用は、鉄欠乏性貧血、言葉もれ、脳症、熱性痙攣、聴覚過敏、麻痺性イレウス、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、過量投与⁴⁾及び薬剤使用過程における誤った技法各 1 件であった。「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用はいずれも 1 件のみの報告であり、本剤との関連性が明確ではないため、現時点において「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と考えるが、今後も副作用の集積情報に十分に留意した上で、必要に応じて対応を検討する。

未知の副作用 (重篤及び非重篤) は 117 例 135 件であり、発現件数が 3 件以上である未知の副作用は、聴覚過敏及び鼻出血各 5 件、てんかん及び頻尿各 4 件、味覚異常、運動過多、筋骨格硬直及び体重増加各 3 件であった。これらの未知の副作用については、原疾患及び合併症あるいは併用薬剤など本剤以外の要因も考えられた他、一部の症例では追加の調査協力が得られない等の理由で詳細情報が不足している症例もあったことから、現時点では「使用上の注意」改訂等の対応は不要と考えるが、今後も副作用の集積情報に十分に留意した上で、必要に応じて対応を検討

⁴⁾ 使用上の注意から予測可能な副作用であるが、過量投与に至る経過の詳細が不明であるため未知と評価した。

する。

また、再審査期間終了時から平成 25 年 2 月 28 日までにおいて、機構に報告された国内における既知・重篤な副作用は 15 例 18 件であったが、アナフィラキシー反応 1 件を除き、再審査期間中にも同様の事象が集積されている。未知・重篤な副作用は 8 例 8 件（入院、出血、気胸、腎炎、ウイルス性胃腸炎、てんかん、ネフローゼ症候群及び昏睡各 1 例 1 件）は、いずれも 1 件のみの報告であり、現時点では使用上の注意改訂等の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中、他の薬剤との相互作用が疑われた報告は 1 件であった。当該症例は、併用薬としてフルボキサミンマレイン酸塩を服用していた 8 歳男児で、朝 7 時半に本剤 18 mg の服用を開始した後、同日 15 時頃にジスキネジア様の症状が発現、同日 20 時半頃まで症状は続いて消失した。申請者は、現在、「使用上の注意」の「相互作用」の項の併用注意として、「選択的セロトニン再取り込み阻害剤と併用すると本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられるため、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用が増強することがある」と記載し、注意喚起を行っており、本件については、現時点において「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と考えると説明した。

また、当該企業中核安全性情報（以下「CCDS」という。）が改訂され、「4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用」の項に記されていたクロニジンとの併用についての記載が削除されたため、申請者は、「使用上の注意」の「相互作用」及び「その他の注意」の項からクロニジンとの併用に関する記載を削除する旨の「使用上の注意」改訂案を提出した。

また、再審査期間終了時から平成 25 年 2 月 28 日まで、他の薬剤との相互作用が疑われた報告は 1 件であった。当該症例は、橋本病を合併する女兒にレボチロキシンが併用され、爪変色と末梢冷感が発現したとの報告がされた症例である。申請者は、本剤の「使用上の注意」から予測できる副作用としてレイノー現象が報告されており、レボチロキシンと本剤との薬物相互作用に関する他の報告がなく、現時点では、レボチロキシンと本剤との薬物相互作用を明確に示唆するものではないことから、今後もレボチロキシンと本剤との薬物相互作用との関連について情報収集に努めると説明した。

機構は、本剤とクロニジンとの併用による突然死のリスクを否定することはできないことから、「使用上の注意」の「相互作用」及び「その他の注意」については削除しないことが適切と判断した。他の相互作用については、申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 23 年 10 月 10 日時点で米国、英国など世界 88 ヶ国で承認され、83 ヶ国において販売されている。再審査期間中において、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された海外での措置報告は9件であった。(表1)

表1. 措置報告一覧

No	内容の概要
1	米国で CONCERTA CCDS が改訂され、成人患者における有効性、成人患者における心拍数及び血圧の上昇、運動能力、好ましくない副作用、過量投与、並びに成人患者における薬物動態に関する記載が改訂された。(CONCERTA CCDS 2007)
2	EMA はメチルフェニデート含有医薬品のさらに安全で適切な使用について患者、看護者、処方医に同様の情報を提供するため、EU において一貫した製品情報とするよう勧告した。これを受けて、トルコの規制当局はメチルフェニデートを含む医薬品の安全確保措置を含む DDL 発出について提案を行い、トルコの Janssen-Cilag は DDL を発出した。(Dear Doctor Letter approved by the Turkish Ministry of Health 30 September 2010)
3	オーストラリアにおいて、ヤンセンシラグ及びノバルティスは、メチルフェニデート塩酸塩を含むすべての中枢神経刺激剤に関する製品情報への重要な変更に関する DHPL を配布した。(CONCERTA RITALIN/RITALIN LA: Boxed Warning, Contraindications and strengthened precautions for Methylphenidate. DHPL 2009)
4	ニュージーランドにおいて、EMA によるメチルフェニデート含有医薬品の製品情報の変更に伴いデータシートが変更され、Medsafe website に掲載された。(Prescriber Update (Vol. 31 No. 2) 2010 年 6 月号)
5	イギリス MHRA より、CONCERTA XL の欧州における成人 AD/HD への承認申請に関する Preliminary Variation Assessment Report 及び 18 歳より前に診断を受け、成人後も症状が継続している成人 AD/HD への承認申請に関する Final Variation Assessment Report (2011/4/16 付及び 2011/5/26 付) を入手した。
6	米国で CONCERTA CCDS が改訂され、クロニジンとの相互作用に関する記載が削除された。(CONCERTA CCDS 2010)
7	米国で CONCERTA USPI が改訂され、治験参加者の人数更新、副作用等、副作用による中止、市販後調査、クロニジンとの薬物相互作用に関する記載が改訂された。(CONCERTA USPI 2010)
8	イギリスにおいて Methylphenidate Hydrochloride SmPC (18 mg, 27 mg, 26 mg, 54 mg) が改訂され、成人後の患者に対する継続投与及び好ましくない副作用に関する記載が改訂された。(Methylphenidate Hydrochloride SmPC (18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg) (2011/06))
9	イギリスにおいて Methylphenidate Hydrochloride SmPC (18 mg, 27 mg, 26 mg, 54 mg) が改訂され、本剤投与後における行動の変化及び過量投与に関する記載が改訂された。(Methylphenidate Hydrochloride SmPC (18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg) (2011/09/06))

これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

措置報告 1、5、及び 8 は成人後の AD/HD 患者における有効性及び安全性に関するものである。国内において本剤の成人患者に対する適応は未承認であるが、「塩酸メチルフェニデート製剤の小児期 AD/HD 患者の成人期への継続使用に関する添付文書の改訂について」(平成 23 年 8 月 26 日付薬食審査発 0826 第 6 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)により、本剤の「使用上の注意」の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「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。」を追記した。

措置報告 6 及び 7 はクロニジンとの併用についての記載に関するものである。本剤の CCDS が改訂されたことから、CCDS との整合性を図るため、「使用上の注意」の「相互作用」及び「その他の注意」の項からクロニジンとの併用に関する記載を削除する旨の「使用上の注意」改訂案を提出した(「4. 相互作用」の項参照)。

措置報告 1 及び 9 は過量投与に関するものである。本剤の CCDS が改訂されたことから、CCDS との整合性を図るため、「使用上の注意」において「過量投与」の項の記載を CCDS に合わせ、改訂を行った。

措置報告 1 は心拍数及び血圧の上昇に関するものであるが、承認時より「使用上の注意」の「重要な基本的注意」又は「その他の副作用」の項に頻脈及び血圧上昇等を記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応を行わない。

措置報告 3 は神経性無食欲症及び自殺傾向に関するものであるが、適応年齢の違い及び CCDS に記載がないことから、現時点では「使用上の注意」改訂等の対応は行わない。

措置報告 9 は攻撃性に関するものであるが、承認時より「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に関連する内容が記載されていることから、新たな対応を行わない。

措置報告 2、3、4、7 及び 8 は「その他の副作用」に関するものである。米国 USPI の 6.2 Other Adverse Reactions Observed in CONCERTA Clinical Trials 及び英国 SmPC の 4.8 Undesirable effects に追記された事象のうち、CCDS 改訂（平成 22 年 4 月 5 日付）で追記された事象については、平成 23 年 8 月に「使用上の注意」の改訂を行い、「その他の副作用」の項に（頻度不明）として追記した。他の事象については、既に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項等に記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応を行わない。

また、再審査期間終了時から平成25年2月28日までに機構へ報告した海外での措置報告は1件であった（表2）。申請者は、既に重要な基本的注意等に記載し、また使用の条件等については国内においても薬剤流通管理を行い、注意喚起を行っていることから、今回特別な処置は取らないが、今後も同様の情報の収集に努めると説明した。

表2 措置報告一覧

No	内容の概要
1	フランスにおいて、ANSMの要請を受けて、メチルフェニデート含有医薬品の販売会社により、その処方、調剤及び使用の条件ならびに副作用のモニタリングに関する再勧告がDHCPLとして発出された（CONCERTA (Methylphenidate hydrochloride) DHCPL Confirmation of publish on France Health Authority 2012/09)

機構は、クロニジンとの併用に関する記載は「使用上の注意」の「相互作用」及び「その他の注意」の項から削除しないことが適切と考えるが（「4. 相互作用」の項参照）、他の措置報告については、新たに対応が必要な特段の問題はないと判断した。なお、18歳以上の成人患者に対する本剤の投与については、現在実施されている成人期 AD/HD 患者を対象とする臨床試験の成績が得られた段階で、その適切性について判断したいと考える。

6. 研究報告

本剤の安全性に関する報告 2 報が厚生労働省又は機構に報告された。

いずれも本剤投与と突然死又は自殺リスクに関する研究である。1 件は、小児及び青少年における興奮薬（メチルフェニデートを含む）の使用と原因不明の突然死との関連性を示す報告である。残りの1件はAD/HD患者における治療薬の使用による突然死のリスク増大を否定するものの、副次的解析において自殺リスクの増大を示す報告である。申請者は、いずれも観察的研究による報告であり、両報告から本剤と突然死又は自殺との関連性について明確に結論付けることは出来ないため、現時点では「使用上の注意」改訂等の対応は行わず、今後も同様の情報収集に努めると説明した。

また、再審査期間終了時から平成 25 年 2 月 28 日までにおいて、機構へ報告した研究報告は 1 報であった。特定のノルエピネフィリン遺伝子型を持つ AD/HD 患者におけるメチルフェニデート放出制御型徐放錠投与後の心拍数上昇と拡張期血圧上昇の報告である。申請者は、認められた心拍数上昇及び拡張期血圧上昇は、直ちに安全性上の大きな問題になるとは考え難い程度であったこと、本研究の臨床的意義は明確ではないことから、現時点では「使用上の注意改訂」等の対応は行わず、今後も同様の情報を注意深く監視の上、新たな情報が得られた場合は、適切な対応を行うと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で研究報告について新たに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. その他

申請者は、再審査期間中に収集された過量投与及びその措置、薬物乱用並びに依存性に関して以下のように説明している。

7-1. 過量投与及びその処置

特定使用成績調査において過量投与の症例はなかったが、再審査期間中に過量投与に至った症例 14 例が自発報告等により収集された。これらの症例の本剤の投与量は 36～783 mg であり、14 例のうち 4 例が入院治療を要した。これらの過量投与に至った背景は、誤って服用 5 例、親の言葉の影響 2 例、他児に強要、自殺目的、衝動的行動、飲み忘れのため及び不安定で服用各 1 例、不明 2 例であり、患者要因によるものが多かった。

本剤の過量投与に関しては、「使用上の注意」の「過量投与」の項に過量投与の兆候、症状及び処置を記載し注意喚起を行っており、これらの自発報告等から新たな対応は不要と考える。なお、最新の CCDS（平成 22 年 10 月 28 日版）の記載状況を検討し、「使用上の注意」の「過量投与」の項の記載を CCDS と合わせ、改訂を行うこととする。

7-2. 薬物乱用

再審査期間中に乱用の副作用報告は集積されていないが、患者・患者家族による乱用の疑い 2 例 2 件及び乱用 3 例 3 件の計 5 例 5 件が報告されている。「乱用の疑い」は、いずれも患者の保護者が処方箋又は薬剤を紛失したとして再処方を求めた事例、「乱用」の 3 件は、いずれも患者に処方された本剤を母親が服用した又は服用の疑いがあるとの報告であった。本剤については、適正使用を図るための流通管理を行っており、さらなる対応は不要と考えるが、今後も引き続き本剤の適正使用を推進していきたい。

7-3. 依存性

再審査期間中に依存として報告された事例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の乱用等について現時点で新たに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 承認条件

本剤は、承認時において承認条件として「本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。」が付され、また、本剤の流通管理及び適正使用に係る留意事項に関して、平成19年10月26日付で「塩酸メチルフェニデート製剤の使用にあたっての留意事項について」が厚生労働省医薬食品局四課長連名で通知されている（薬食総発第1026001号、薬食審査発第1026002号、薬食安発第1026001号、薬食監麻発1026003号）。承認条件への対応状況について、申請者は以下のように説明した。

本剤の適正使用を図るための流通管理等については、以下の5つの項目に関する具体的な方策を構築した。

- 社外に有識者（医師・薬剤師・法律の専門家）からなる第三者委員会「コンサータ錠適正流通管理委員会」（<http://www.ad-hd.jp>）を設置し、委員会においてコンサータ錠適正流通管理基準を定めた。
- 本剤を処方及び調剤する予定の医師及び調剤責任者に対してはコンサータ錠登録者講習会等の受講を必須とし、コンサータ錠適正流通管理委員会において医師、医療機関、調剤責任者及び薬局の登録並びにリスト化を行った。
- 販売はリスト化された医師・医療機関・薬局に限定した。
- 薬局は調剤前に処方箋発行医師・医療機関がリストに掲載されているか確認し、リストにない場合は、調剤を拒否して製造販売業者へ連絡した。
- 不適正使用又は不適正流通、乱用又は依存、コンサータ錠適正流通管理基準の趣旨に反する事例について情報確認方法及び処分の基準を体系化した。

コンサータ錠適正流通管理委員会は3ヶ月ごとに開催され、登録申請医師・薬剤師の確認を行い、申請者が報告した異常流通の監視状況及び不適正使用事例、成人使用事例の情報収集状況について審議が行われている。また、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課及び審査管理課に対しては、委員会開催ごとに流通管理状況の報告を行っている。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤の製造販売に際し必要な流通管理等の対応を引き続き行い、適正使用を進めることが重要と考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上