

再審査報告書

平成 30 年 7 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ストラテラカプセル 5 mg ② ストラテラカプセル 10 mg ③ ストラテラカプセル 25 mg ④ ストラテラカプセル 40 mg ⑤ ストラテラ内用液 0.4%
有 効 成 分 名	アトモキシチン塩酸塩
申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>①～④</p> <p>1. 18 歳未満の患者 通常、18 歳未満の患者には、アトモキシチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2～1.8 mg/kg で維持する。 ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。</p> <p>2. 18 歳以上の患者 通常、18 歳以上の患者には、アトモキシチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80～120 mg で維持する。 ただし、1 日 80 mg までの増量は 1 週間以上、その後の増量は 2 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg を超えないこと。</p> <p>⑤</p> <p>1. 18 歳未満の患者 通常、18 歳未満の患者には、アトモキシチンとして 1 日 0.5 mg/kg (0.125 mL/kg) より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg (0.2 mL/kg) とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg (0.3 mL/kg) まで増量した後、1 日 1.2～1.8 mg/kg (0.3～0.45 mL/kg) で維持する。 ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg (0.45 mL/kg) 又は 120 mg (30 mL) のいずれか少ない量を超えないこと。</p> <p>2. 18 歳以上の患者 通常、18 歳以上の患者には、アトモキシチンとして 1 日 40 mg (10 mL) より開始し、その後 1 日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1 日 80～120 mg (20～30 mL) で維持する。 ただし、1 日 80 mg (20 mL) までの増量は 1 週間以上、その後の増量は 2 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg (30 mL) を超えないこと。</p>
承 認 年 月 日	<p>① ～③ : 1. 平成 21 年 4 月 22 日 2. 平成 24 年 8 月 24 日</p> <p>④ : 1. 平成 23 年 8 月 12 日 2. 平成 24 年 8 月 24 日</p> <p>⑤ : 1.2. 平成 25 年 9 月 2 日</p>

再 審 査 期 間	① ～③ : 1. 8年 2. 残余期間 (平成 24 年 8 月 24 日～平成 29 年 4 月 21 日) ④ : 1. 残余期間 (平成 23 年 8 月 12 日～平成 29 年 4 月 21 日) 2. 残余期間 (平成 24 年 8 月 24 日～平成 29 年 4 月 21 日) ⑤ : 1.2. 残余期間 (平成 25 年 9 月 2 日～平成 29 年 4 月 21 日)
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ストラテラカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 25 mg、同カプセル 40 mg 及び同内用液 0.4%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1～3 に示す特定使用成績調査、表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査（B4Z-JE-ST01）の概要

調査の名称：特定使用成績調査（B4Z-JE-ST01）	
目的	日常診療下において、小児期の AD/HD 患者に対する本剤の安全性及び有効性を確認する。特に、本剤の心血管系事象と痙攣の発現状況、並びに成長への影響を重点的に確認する。
重点調査項目	心血管系事象、痙攣に関する事象、成長への影響
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児期及び18歳未満で本剤により薬物治療を開始した AD/HD 患者で、18歳以降も継続して本剤を投与する患者
実施期間	平成 21 年10 月～平成 26 年10 月
目標症例数	1,600 例
観察期間	3 年間（36 カ月）
実施施設数	186 施設
収集症例数	1,761 例
安全性解析対象症例数	1,732 例
有効性解析対象症例数	1,732 例
備考	

表 2 特定使用成績調査（B4Z-JE-B017）の概要

調査の名称：特定使用成績調査（B4Z-JE-B017）	
目的	日常診療下において12週間にわたり本剤投与、非薬物療法、若しくはその併用療法で治療される小児及び青少年 AD/HD 患者を対象として、子供の日常生活チェックリスト（Questionnaire for Children with Difficulties : QCD）の結果の群内変化を検討することにより、1日を通した日常生活上の困難を評価するためのQCDの内的反応性を検討する。
調査方法	連続登録方式
対象患者	小児／青少年（6～17歳）のAD/HD患者
実施期間	平成 23 年10 月～平成 24 年12 月
目標症例数	100 例
観察期間	12 週間
実施施設数	20 施設
収集症例数	104 例
安全性解析対象症例数	88 例*
有効性解析対象症例数	103 例
備考	*；非薬物療法で治療した症例 16 例を除外

表 3 特定使用成績調査（B4Z-JE-ST02）の概要

調査の名称：特定使用成績調査（B4Z-JE-ST02）	
目的	成人期（18歳以上）のAD/HD患者を対象として、日常診療下における本剤治療による安全性及び有効性に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	AD/HD と診断された成人期の患者、かつ本剤の服用経験のない患者

実施期間	平成 24 年 10 月～平成 27 年 11 月
目標症例数	550 例
観察期間	12 カ月
実施施設数	124 施設
収集症例数	650 例
安全性解析対象症例数	607 例
有効性解析対象症例数	607 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験 (B4Z-JE-LYDA) の概要

試験の名称：製造販売後臨床試験 (B4Z-JE-LYDA)	
目的	本剤の長期投与時における安全性と忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
対象患者	K-SADS-PL (行動障害用) を用いた診断により、DSM-IV のAD/HD 診断基準を満たす小児を対象とした本剤プラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験) の完了症例
実施期間	平成 21 年 4 月～平成 21 年 8 月
用法・用量	0.5 mg/kg/日より本剤の服薬を開始し、個々の安全性と有効性に基づき 1.2 mg/kg/日、その後 1.8 mg/kg/日の用量範囲まで増量する。最高用量は、1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日のいずれか少ない用量とする。 試験薬は一日量を 1 日 2 回に分割して服薬する。
観察期間	試験期間 I：適格性評価及び用量調整期間 (8 週間) 試験期間 II：長期継続投与期間 (試験期間I 終了後、平成 21 年8 月 31 日又は実施医療機関において医療用医薬品としての本剤を被験者に処方できる体制が整う日のいずれか早い日まで)
予定症例数	治験として約 206 例 (このうち製造販売後臨床試験へ移行した症例 74 例)
評価項目	【主要評価項目】 本剤の長期投与時における安全性及び忍容性 ・好ましくない医療上の事象 ・臨床検査値 ・心電図 【副次評価項目】 ・ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) ・AD/HD 概括重症度 ・本剤及びその代謝物 (4-hydroxyatomoxetine、N-desmethyatomoxetine) の血漿中薬物濃度
投与症例数	74 例
安全性解析対象症例数	74 例
有効性解析対象症例数	実施せず
備考	K-SADS-PL (行動障害用) : Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children – Present and Lifetime Version: Behavioral Disorders Supplement (小児期・青年期の感情障害及び統合失調症に関する半構造化面接 – 現在及び過去バージョン : 行動障害用) DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition (精神疾患の診断・統計マニュアル) ADHD RS-IV : Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version [注意欠陥/多動性障害評価尺度日本語版 (医師による評価)]

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査 (B4Z-JE-ST01)

本調査での副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 21.6%（374/1,732 例）であり、承認時までの臨床試験の 71.9%（200/278 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査で発現した主な副作用（1%以上）は表 5 に示すとおりであり、承認時までの臨床試験において認められていたものと同様であった。

表 5 特定使用成績調査 (B4Z-JE-ST01) における主な副作用

副作用名	件数 (発現率)
食欲減退	114 (6.6%)
傾眠	69 (4.0%)
頭痛	51 (2.9%)
易刺激性	25 (1.4%)
体重減少	25 (1.4%)
悪心	23 (1.3%)

MedDRA/J version (18.0)

4.1.1 重点調査項目 (心血管系事象、痙攣に関する事象、成長への影響)

心血管系事象：心血管系の副作用として、頻脈 (8 例)、動悸及び高血圧 (各 2 例)、洞性頻脈及び心拍数増加 (各 1 例) が認められた。いずれも既知の副作用であり、承認時までの臨床試験と比較して副作用発現率が増加する傾向は認められず、新たな対応は不要と判断した。

痙攣に関する事象：痙攣に関する副作用として、てんかん (2 例) が認められたが、発現例数は少なく、いずれも非重篤であり、現時点で新たな安全性の懸念はないと考える。

成長への影響：身長及び体重の Z-スコア [= (測定値-標準値) / 標準偏差] の投与開始前からの変化量 (平均値) の推移を表 6 に示す。

表 6 身長及び体重の Z-スコアの変化量 (平均値) の推移

	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
身長	0.00	-0.04	-0.06	-0.13	-0.13	-0.10
体重	-0.03	-0.07	-0.07	-0.11	-0.07	0.07

身長については、投与開始 3 カ月以降に標準値との差が広がったが、36 カ月後には標準値との差が縮小する傾向を示した。一方、体重は投与開始 12 カ月以内では標準値との差が広がり、体重増加が抑制されていたが、投与開始 24 カ月以降には標準値との差は縮小する傾向を示した。これらの結果は、これまでに報告されている海外での研究 (Spencer TJ et. al., *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007; 17(5): 689-699) や国内長期臨床試験 (後藤太郎ら, *臨床精神薬理.* 2010; 13: 1759-1770) と同様の推移を示すものであった。

また、本剤投与初期に食欲減退が多く報告されていることから、食欲減退が成長に影響を及ぼす可能性が考えられた。摂食不良が一度でもあった患者と、一度もなかった患者の身長及び体重の Z-スコアの変化量を測定したところ、それぞれの患者群での平均値は、身長では両群にほとんど差はなかったが (例えば、投与開始 6 カ月後: -0.06 及び -0.06、24 カ月後: -0.09 及び -0.14)、体

重では、摂食不良が一度でもあった患者の方が一度もなかった患者と比較して本剤投与初期において、標準との差が拡大する傾向が認められた（例えば、投与開始6カ月後：-0.16及び-0.05、24カ月後：-0.02及び-0.08）。

なお、成長への影響については、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項に記載し注意喚起しており、新たな知見は得られなかったことから更なる対応は不要と考える。

4.2 特定使用成績調査（B4Z-JF-B017）

本調査での副作用発現率は10.2%（9/88例）で、主な副作用（3例以上）は食欲減退3.4%（3/88例）であった。

4.3 特定使用成績調査（B4Z-JE-ST02）

本調査での副作用発現率は17.0%（103/607例）で、発現した主な副作用（1%以上）は表7のとおりであり、承認時までの臨床試験において認められていたものと同様であった。

表7 特定使用成績調査（B4Z-JE-ST02）における主な副作用

副作用名	件数（発現率）
悪心	28（4.6%）
傾眠	11（1.8%）
頭痛	9（1.5%）
浮動性めまい	8（1.3%）
不眠症	7（1.2%）

MedDRA/J version（19.0）

4.4 製造販売後臨床試験（B4Z-JE-LYDA）

本試験での有害事象発現症例率は45.9%（34/74例）であった。主な有害事象（3%以上）は鼻咽頭炎13.5%（10/74例）、下痢及び擦過傷各4.1%（3/74例）であった。承認時までの発現はなく承認時以降に新たに発現した有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できなかった副作用は、血中尿酸増加（1件）のみであった。

4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は113例165件（特定使用成績調査：4例6件、自発報告：104例149件、文献・学会情報：5例10件）であった。再審査期間中に感染症に関する報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は670例867件（重篤：67例88件、非重篤：614例779件）であり、主な副作用（器官別大分類別副作用発現率10%以上）は表8のとおりであった。

表8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	670	867	67	88	614	779
精神障害	194	217	24	26	173	191
衝動行為	24	24	3	3	21	21
怒り	16	16	1	1	15	15

異常行動	15	15	1	1	14	14
神経系障害	91	104	22	24	70	80
てんかん	8	9	3	3	5	6
記憶障害	8	8	0	0	8	8
ジスキネジア	6	7	0	0	6	7
胃腸障害	76	80	2	2	74	78
腹部不快感	21	23	0	0	21	23
口内炎	10	10	0	0	10	10
腹部膨満	5	5	0	0	5	5
呼気臭	5	5	0	0	5	5
胃食道逆流性疾患	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	73	80	3	5	70	75
発熱	15	16	1	1	14	15
異常感	16	16	0	0	15	16
倦怠感	15	15	0	0	15	15

MedDRA/J version (19.1)

未知・重篤な副作用のうち、臨床上の重要性等の観点から注目された副作用について検討した。

死亡例：死亡 1 例 1 件、自殺既遂による死亡 1 例 1 件であったが、1 例目は本剤以外に複数の抗精神病薬を服用していること、死亡に至る経緯等の詳細情報が不明であり、本剤との関連性の評価は困難であった。他の 1 例は、うつ病を有する患者で、患者素因が強く影響した可能性が考えられた。

自殺関連事象：自殺関連事象は 11 例 11 件（自殺念慮 6 件、自殺企図 3 件、故意の自傷行為及び自殺既遂各 1 件）であった。自殺既遂の事例は前述のとおりで、その他の自殺関連事象症例の多くは、うつ病を合併又は既往しており、自殺の危険因子を有していた。また、複数の併用薬を服用していること等から、これら自殺関連事象の発現には本剤以外の要因も考えられる。

頻脈性不整脈関連事象：頻脈性不整脈関連事象は 3 例 3 件（心房細動、心室性期外収縮及び心室細動各 1 件）であったが、いずれの症例も患者素因が影響した可能性が考えられた。

意識消失：意識消失は 3 例 3 件であったが、2 例は睡眠導入剤の併用が要因と考えられ、他の 1 例は本剤を含め複数の薬剤の過量投与によるものと考えられる症例であった。

痙攣関連事象：痙攣関連事象は 7 例 7 件（痙攣発作 4 件、てんかん 3 件）であったが、患者素因の影響が考えられる症例、あるいは詳細情報が不明であり、本剤との因果関係等を評価するのが困難であった。

また、副作用収集時点で、未知・非重篤な副作用のうち、臨床上の重要性等の観点から注目された副作用について検討した。

精神障害：激越 25 例 25 件、衝動行為 21 例 21 件、怒り 15 例 15 件、異常行動 14 例 14 件、遺尿 11 例 12 件、感情不安定 11 例 11 件であった。激越については、平成 24 年 8 月に、「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。その他の副作用については、本剤との因果関係が強く示唆される症例は認められなかった。

胃腸障害：腹部不快感 21 例 23 件、口内炎 10 例 10 件であったが、いずれの事象も、本剤との因果関係が強く示唆される症例は認められなかった。なお、関連する事象として、悪心、腹痛を「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。

皮膚および皮下組織障害：脱毛症 15 例 15 件であったが、ストレスや体質等の患者素因が影響した可能性がある症例、本剤投与継続中に軽快しており本剤以外の要因が考えられる症例、詳細情報が不明であり本剤との因果関係が評価困難な症例等であった。

一般・全身障害および投与部位の状態：異常感 15 例 16 件、倦怠感 15 例 15 件、発熱 14 例 15 件であったが、いずれの事象も、本剤との因果関係が強く示唆される症例は認められなかった。なお、関連する事象として、疲労、無力症を「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。

臨床検査：体重増加 10 例 10 件であったが、成長による影響も考えられる症例等、本剤との因果関係が強く示唆される症例は認められなかった。

以上、現時点で新たな対応の必要はないと考えるが、今後も副作用には十分に留意し、適切に対応する。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 (B4Z-JE-ST01)

本調査の有効性は、投与開始 3、6、12、24 及び 36 カ月後並びに最終観察時の ADHD Rating Scale-IV 日本語版（以下、「ADHD RS-IV J」）を用いて検討した。

医師評価による、トータルスコアの ADHD RS-IV J スコア及び投与開始前からの変化量の推移を表 9 に示す。投与開始前からの変化量の平均値は、いずれの時点でも統計学的に有意に低下した。不注意サブタイプスコア、多動性／衝動性サブタイプスコアについても同様であった。また、教師及び保護者の評価でも同様に、トータルスコア、不注意サブタイプスコア、多動性／衝動性サブタイプスコアのいずれにおいても、投与開始前からの変化量の平均値は、各観察時点で統計学的に有意に低下した。

表 9 ADHD RS-IV J スコア**及び変化量の推移（医師の評価）

項目	観察時期	スコア			投与開始前からの変化量					
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	平均の 95% 信頼区間	t 検定 (p 値)
トータルスコア	投与開始時	688	30.1	10.0	—	—	—	—	— ~ —	—
	3 カ月後	484	19.8	9.3	401	-9.6	9.7	0.5	-10.5~-8.6	<0.001
	6 カ月後	370	18.2	9.3	306	-10.9	10.5	0.6	-12.0~-9.7	<0.001
	12 カ月後	227	18.3	9.8	187	-12.0	10.7	0.8	-13.5~-10.5	<0.001
	24 カ月後	129	17.2	9.3	106	-14.7	10.9	1.1	-16.8~-12.6	<0.001
	36 カ月後	80	16.3	9.8	70	-16.9	11.1	1.3	-19.6~-14.3	<0.001
	最終観察時	555	18.0	9.5	439	-11.4	11.4	0.5	-12.4~-10.3	<0.001

** ; 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、合計 18 項目で構成された AD/HD 評価スケールで、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

5.2 特定使用成績調査 (B4Z-JF-B017)

本調査では、本剤の有効性を探索的に評価するため、QCD を用いて、1 日を通した日常生活の困難の度合いを評価した。QCD トータルスコアの投与開始前から最終観察時点までの変化量（平均値±標準偏差）は、医師及び保護者の評価で、それぞれ 5.1±8.8 及び 5.1±8.6 であり、統計学的に有意に増加した。

5.3 特定使用成績調査 (B4Z-JE-ST02)

有効性の指標とした、AD/HD 症状の重症度を評価するための尺度である CGI-AD/HD-S について、いずれの観察時点でも投与開始時から統計学的に有意に減少した。また、AD/HD 症状の改善度を評価するための尺度である CGI-AD/HD-I について、いずれの観察時点においても7割以上の患者で改善が認められた。さらに、成人期の AD/HD 症状を評価するための尺度である CAARS-Inv:SV-J は、いずれの観察時点でも投与開始時から統計学的に有意に減少した。成人期の AD/HD 患者の QOL の指標とした AAQoL では、いずれの観察時点でも投与開始時から統計学的に有意に増加した。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に機構に報告した外国措置報告は5件で研究報告はなかった。表10に措置報告の概要を示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行った。なお、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告の概要

措置報告	① 企業中核データシート (CCDS) が改訂され、急性肝不全が追記された (平成22年2月)。 ② CCDS が改訂され、QT 延長に関する注意が追記された (平成22年8月)。 ③ CCDS が改訂され、禁忌の項に褐色細胞腫が追記された (平成22年10月)。 ④ CCDS が改訂され、重度の心血管障害 (血圧上昇及び心拍数増加)、並びに成長に関する注意が追記された (平成23年8月)。 ⑤ No.④の CCDS 改訂に基づき、心血管障害に関して、米国添付文書 (USPI)、カナダ Product Monograph、オーストラリア添付文書及び欧州製品概要 (SmPC) が改訂された (平成23年12月)。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上