

再審査報告書

令和元年 10 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① コンサータ錠 18mg ② コンサータ錠 27mg ③ コンサータ錠 36mg
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	注意欠陥／多動性障害（AD/HD）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	18歳未満の患者： 通常、18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18 mgを初回用量、18～45 mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9 mg又は18mg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。 <u>18歳以上の患者：</u> 通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18 mgを初回用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72 mgを超えないこと。
承 認 年 月 日	(1) ①②平成19年10月26日（小児AD/HD） (2) ①②平成25年12月20日（成人AD/HD） (3) ③ 平成26年1月17日（剤形追加）
再 審 査 期 間	(1) 4年 (2) 4年（平成25年12月20日～平成29年12月19日） (3) 4年（平成26年1月17日～平成30年1月16日）
承 認 条 件	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。
備 考	(1) の再審査結果通知は平成25年6月13日付けで発出された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリ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）。

また、製造販売に際し流通管理等の対応を含めた適正使用を推進していくことが重要であるため、新たに患者登録制度、ソーシャルネットメディアのモニタリング、登録医師や登録調剤責任者の更新制度を導入し、医師の登録要件を変更した上でリスク管理計画の策定及びその適切な実施をすることが必要と考える。

なお、本剤は令和元年9月4日付けで承認条件が変更され、改めて流通管理の強化が義務付け

られた。

[承認条件]

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 本剤が、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。これらの措置は令和元年12月1日までに実施すること。なお、同年12月1日前に本剤を処方していた医師については令和2年6月30日まで、また、令和元年12月1日前に本剤を服用していた患者については令和2年12月31日までは変更前の承認条件の下で取り扱うことができる。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

コンサータ錠 18mg、同錠 27mg 及び同錠 36mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている¹⁾。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系への影響（高血圧／頻脈） ・精神病性の症状（幻聴、幻視、躁症状等） ・体重及び身長増加抑制（小児）／体重減少（成人） ・易刺激性／攻撃性／敵意 ・うつ病 ・依存性（薬物乱用、薬物依存、離脱症候群等） ・肝不全、肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・催不整脈作用（QT 延長、不整脈等）／突然死 ・虚血性心疾患 ・脳血管障害 ・発がん性 ・チック／トゥレット症候群／ジストニー ・剥脱性皮膚炎 ・悪性症候群 ・生殖発生毒性 ・持続勃起症 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・長期使用に関する有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイドによる情報提供 ・適正使用の徹底を目的とした流通管理対策 ・患者及び患者の家族向け資材による情報提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

成人（18 歳以上）における長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	成人（18 歳以上）での長期使用時における使用実態下の安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	心血管系への影響（高血圧／頻脈）、精神病性の症状（幻聴、幻視、躁症状等）、体重減少（成人）、易刺激性／攻撃性／敵意、うつ病、依存性（薬物乱用、薬物依存、離脱症候群等）、肝不全、肝機能障害、催不整脈作用（QT 延長、不整脈等）／突然死、虚血性心疾患、脳血管障害、発がん性、チック／トゥレット症候群／ジストニー、剥脱性皮膚炎、悪性症候群、生殖発生毒性、持続勃起症
有効性に関する検討事項	長期使用における有効性
調査方法	中央登録方式

¹⁾ 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づく、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はなされていない。

対象患者	注意欠陥/多動性障害（AD/HD）に対して、18歳以上で初めて本剤による治療を開始した患者とする。
実施期間	平成26年6月から平成29年4月まで
目標症例数	500例
観察期間	本剤の投与開始日より12カ月を観察期間とする。ただし、本剤による治療を終了又は中止した場合、終了又は中止より1週間までとする。
実施施設数	72施設
収集症例数	575例
安全性解析対象症例数	552例
有効性解析対象症例数	527例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤においては、表4、表5及び表6に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 適正使用ガイドによる情報提供の概要

適正使用ガイドによる情報提供	
目的	医療関係者に対して、本剤の適正使用を促し、安全性を確保することを目的とする。
安全性検討事項	心血管系への影響（高血圧／頻脈）、精神病性の症状（幻聴、幻視、躁症状等）、体重及び身長増加抑制（小児）／体重減少（成人）、易刺激性／攻撃性／敵意、うつ病、依存性（薬物乱用、薬物依存、離脱症候群等）、肝不全、肝機能障害、催不整脈作用（QT延長、不整脈等）／突然死、虚血性心疾患、脳血管障害、チック／トゥレット症候群／ジストニー、剥脱性皮膚炎、悪性症候群
具体的な方法	本剤は投与にあたり、投与患者の選択、用法・用量に関する使用上の注意、適用上の注意など注意事項が多いため、医療関係者に対して、本剤の適正使用を促し、安全性を確保するために製品特性、投与患者の選択基準、用法・用量に関する使用上の注意、適用上の注意、副作用情報等について解説した適正使用ガイドを作成し、情報提供を行う。
実施期間	平成25年12月～（継続中）
備考	

表5 適正使用の徹底を目的とした流通管理対策の概要

適正使用の徹底を目的とした流通管理対策	
目的	本剤は、薬物乱用及び薬物依存等のリスクがあるため、小児又は成人における注意欠陥／多動性障害の診断、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、薬剤師のもとでのみ使用されるよう制限し、本剤の適正使用を図るために適正な流通管理を行う。
安全性検討事項	依存性（薬物乱用、薬物依存、離脱症候群等）
具体的な方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有識者（医師、薬剤師、法律の専門家等）からなる適正流通管理委員会（第三者委員会）にて、流通管理を行う。 2. 本剤の流通及び使用を適正に行わせるための適正流通管理基準*を必要に応じて見直し、改訂を行う。 3. 適正流通管理基準に従い、注意欠陥／多動性障害の診断、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を登録し、更に本剤を購入、調剤する医療機関、薬局及び調剤責任者を登録する。 4. 適正流通管理基準に従い、本剤の販売は、登録された医師、医療機関及び薬局に限定する。 5. 適正流通管理委員会は、適正流通管理基準の違反事例及び医療機関又は薬局への本剤の納入数量の異常変動が確認された場合、審議を行い、必要に応じてヤンセンファーマ（株）に調査及び適切な対策実施の指示を行う。
実施期間	平成25年12月～（継続中）
備考	※：本剤を取り扱う医師等の基準を定めたもの

表6 患者及び患者の家族向け資料による情報提供の概要

患者及び患者の家族向け資料による情報提供	
目的	本剤を投与できない患者（禁忌）、本剤を慎重に投与する患者（慎重投与）、本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者及び患者の家族などの介護者の確実な理解を促すことを目的とする。
安全性検討事項	心血管系への影響（高血圧／頻脈）、精神病性の症状（幻聴、幻視、躁症状等）、体重及び身長が増加抑制（小児）／体重減少（成人）、易刺激性／攻撃性／敵意、うつ病、依存性（薬物乱用、薬物依存、離脱症候群等）、肝不全、肝機能障害、催不整脈作用（QT延長、不整脈等）／突然死、虚血性心疾患、脳血管障害、チック／トゥレット症候群／ジストニー、剥脱性皮膚炎、悪性症候群、生殖発生毒性
具体的な方法	本剤は、投与にあたり、投与患者の選択、用法・用量に関する使用上の注意、適用上の注意など注意事項が多いため、患者及び患者の家族などの介護者に対し、本剤の適正使用を促し、安全性を確保するために疾患、製品特性、投与患者の選択基準、用法・用量に関する使用上の注意、適用上の注意、副作用情報等について解説した資料を作成し、情報提供を行う。
実施期間	平成25年12月～（継続中）
備考	

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

4.1.1 副作用発現状況

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は、表7のとおりであった。本調査の副作用発現割合は27.0%（149/552例）であり、承認時の副作用発現割合76.8%（209/272例）や小児を対象とした特定使用成績調査時の副作用発現割合39.9%（520/1,304例）と比較して高くなく、発現した副作用の種類に留意すべき違いは認められなかった。

表7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	552	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
心血管系への影響（高血圧／頻脈）	2（0.4）	37（6.7）
精神病性の症状（幻聴、幻視、躁症状等）	1（0.2）	2（0.4）
体重減少（成人）	0	33（6.0）
易刺激性／攻撃性／敵意	1（0.2）	6（1.1）
うつ病	3（0.5）	4（0.7）
依存性（薬物乱用、薬物依存、離脱症候群等）	3（0.5）	0
肝不全、肝機能障害	0	0
重要な潜在的リスク		
催不整脈作用（QT延長、不整脈等）／突然死	0	33（6.0）
虚血性心疾患	0	0
脳血管障害	0	0
発がん性	0	0
チック／トゥレット症候群／ジストニー	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0
悪性症候群	4（0.7）	24（4.3）
生殖発生毒性	0	0
持続勃起症	0	0

MedDRA/J Ver. 20.1

重篤な高血圧が認められた2例のうち、1例はその後来院がなく転帰不明であり、もう1例は本剤の減量・中止により回復している。薬物乱用が認められた1例は、本剤投与継続下で回復し、患者本人の心理的要因等による影響が考えられた。他の1例は、自殺既遂及び薬物乱用により死亡した症例であるが、反抗挑戦性障害、双極性障害、社会恐怖症、発達障害等の併存、依存乱用歴があり、患者の原疾患自体の影響等も考えられる症例であった。依存が認められた1例は本剤投与と同時に依存を認め患者の自己判断で服用量を調整していたが、担当医師からの指導により改善し、その後の逸脱行動はなかった。体重減少には重篤なものはなかった。これら副作用については、すでに添付文書に記載し注意喚起をしていることから、現時点において更なる対応は不要と考えた。

4.2 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」）に報告した副作用は、未知・重篤143例165件、既知・重篤78例94件、未知・非重篤297例379件であった。このうち、成人における副作用は86例109件であった（年齢不明を含む）。感染症報告はなかった。

転帰死亡の副作用は3例5件あったが、3例のうち2例は既往歴等の患者要因や併用薬の影響が否定できず、もう1例は情報不足で本剤との因果関係の考察が不能な症例であった。

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204例279件であった。主な副作用（基本語別で4件以上発現した副作用）は表8のとおりであった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係の考察が困難であることから、追加の安全確保措置は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

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	204	279	69	80	143	199
精神障害	46	59	21	25	27	34
自殺念慮	4	4	4	4	0	0
自殺企図	4	4	4	4	0	0
精神障害	5	5	1	1	4	4
神経系障害	30	31	8	8	22	23
てんかん	5	5	5	5	0	0
感覚鈍麻	6	6	0	0	6	6
眼障害	16	17	3	3	14	14
視力低下	6	6	0	0	6	6
筋骨格系および結合組織障害	15	17	0	0	15	17
背部痛	5	5	0	0	5	5
筋骨格硬直	7	8	0	0	7	8
一般・全身障害および投与部位の状態	36	39	3	3	33	36
無力症	7	7	0	0	7	7
異常感	7	7	0	0	7	7
外科および内科処置	16	16	14	14	2	2
入院	13	13	13	13	0	0

MedDRA/J version 20.1

4.3 適正使用を目的とした流通管理

再審査期間中に本剤の流通や使用に係る不適正な事例による重大な副作用の発現はなく、概ね適切な流通管理と措置対応が実施されたと考える。しかしながら、平成25年11月～平成30年1月の期間中に、登録調剤責任者によるコンサータ錠適正流通管理委員会への問い合わせの結果、未登録医による処方事例は590件あり、このうち75件は登録調剤責任者により調剤が阻止できなかったことが判明した（参考：[redacted]）。この要因は処方医師が登録医師であることの確認を行わなかったために発生したことから、登録調剤責任者に対し、未登録医による処方の調剤時の注意事項の説明とe-learningの再受講を求める措置を行ったほか、登録調剤責任者の更新制度を新たに行うこととした。未登録医に対しては、本剤は委員会が承認した登録医師のみが処方できる薬剤であることを説明し、本剤の流通管理の仕組みを理解した上で登録が必要な場合には、登録手続きの案内を行った。また、SNS²⁾の普及による社会環境の変化を考慮し、SNSを利用した二重処方、過量投与や他者への譲渡等を防止するため、新たに患者登録制度を導入し、個々の患者の処方や調剤の履歴を医師や薬剤師が確認できるようにすることに加え、ソーシャルメディアモニタリングを実施し不正サイトの閉鎖を求める等の対応を行うこととした。

[redacted] 調査したところ、当該医療機関は院内処方施設であり、不正の当事者である登録医師は登録調剤責任者を兼任しており、第三者である登録調剤責任者による不適正使用未然防止の確認体制が作用しない環境下で不正が行われていたことが判明した。そのため、登録医師については、AD/HD診断・治療に精通していること及びその専門性の継続を担保する観点から、医師の登録要件を変更するとともに、新たに登録更新制を導入し、登録時に症例レポートの提出等を求め、適格性を確認するなどの対策を講じていくこととした。

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

有効性は、CGI³⁾及びCAARS-O:L⁴⁾のDSM-IV⁵⁾ Total ADHD Symptoms スコアを用いて行った。

CGIは、医師が患者の全般改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」の7段階で評価した。「著明改善」、「中等度改善」及び「軽度改善」を有効例とし、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」を無効例として扱った。医師の総合評価（CGI）の推移は表9に示す。本剤の小児期の使用成績調査におけるCGIを用いた有効率は86.6%（1,064/1,229例）であった。

²⁾ ソーシャルネットワーキングサービス

³⁾ Clinical Global Impression Scale

⁴⁾ Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer Report : Long Version

⁵⁾ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition

表 9 医師の総合評価 (CGI) の推移

時期	全般改善度 (症例数)				有効率 (%)
	有効	不変	無効	合計	
3 カ月後	309	41	1	351	88.0
6 カ月後	245	30	2	277	88.4
9 カ月後	229	24	2	255	89.8
12 カ月後	203	24	2	229	88.6
最終観察時	413	108	6	527	78.4

各観察時期の CAARS-O:L の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアの推移及び変化量を表 10 に示す。ベースラインからの変化量の平均値は、いずれの時点でもスコアの低下がみられ、有意差が認められた。

表 10 CAARS-O:L の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアの推移及び変化量*

時期	症例数	CAARS		ベースライン		変化量	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
投与開始前	432	29.2	9.5	—	—	—	—
3 カ月後	291	21.2	9.7	29.4	9.6	-8.2	8.5
6 カ月後	220	18.9	9.4	29.9	9.1	-11.0	8.9
9 カ月後	190	16.5	8.6	29.1	9.0	-12.7	8.6
12 カ月後	195	16.1	8.6	28.8	9.3	-12.7	9.0
最終観察時	432	18.6	10.4	29.2	9.5	-10.5	9.8

*: 投与開始前と各評価時期 (最終観察時含む) の双方にデータが存在する場合を集計した。
ベースラインの症例は、各評価時期 (最終観察時含む) に該当する症例を対象とした。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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。

再審査期間中において、国内の措置に関する事項はなかった。外国の措置報告 8 件及び研究報告 7 件があった (表 11)。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行っており、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 持続勃起症に関する措置 (5 件) 米国食品医薬品局は、直近の有害事象レビューにより、希ではあるが重篤なリスクである持続勃起症を添付文書に追記した措置 (平成 25 年 12 月) 等 ② 自殺関連事象に関する措置 (1 件) カナダ規制当局は、メチルフェニデートと自殺企図や自殺行動のリスクについて添付文書に記載し、注意喚起した措置 (平成 27 年 4 月) ③ 皮膚の色素脱失に関する措置 (1 件) メチルフェニデート長時間作用型パッチ製剤において、永続的な皮膚の色素脱失の可能性を添付文書に追記した措置 (平成 27 年 7 月) ④ 脳血管障害に関する措置 (1 件) メチルフェニデートの CCDS (企業中核データシート) の改訂に関する措置 (平成 29 年 6 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 自然流産等のリスクに関する研究報告 (2 件) メチルフェニデート又はアトモキセチンの出産前曝露による有害な妊娠転帰のリスクに関する研究報告 (平成 27 年 7 月) 等 ② 重篤な心血管事象の発現率の上昇に関する研究報告 (3 件) 成人におけるメチルフェニデート投与と重篤な心血管事象の発現を調べるため、米国の既存データ (Medicaid データベース, Health Care Integrated Research データベース) を使用し分析した研究報告 (平成 27 年 11 月) 等 ③ 小児への投与に関する研究報告 (2 件)

	ADHD と診断されメチルフェニデート経口剤を 1 年以上服用している小児患者と健康小児を対象に眼検査所見を比較検討した研究報告（平成 29 年 11 月）等
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、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に行われたと判断した。

また、製造販売に際し流通管理等の対応を含めた適正使用を推進していくことが重要であるため、申請者が説明したとおり、新たに患者登録制度、ソーシャルネットメディアのモニタリング、登録医師や登録調剤責任者の更新制度を導入し、医師の登録要件を変更した上でリスク管理計画の策定及びその適切な実施をすることが妥当と考える。

なお、本剤は令和元年 9 月 4 日付けで承認条件が変更され、改めて流通管理の強化が義務付けられた。

[承認条件]

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 本剤が、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。これらの措置は令和元年12月1日までに実施すること。なお、同年12月1日前に本剤を処方していた医師については令和2年6月30日まで、また、令和元年12月1日前に本剤を服用していた患者については令和2年12月31日までは変更前の承認条件の下で取り扱うことができる。

以上