

使用の制限あり

2020年8月改訂（改訂第5版）

日本標準商品分類番号

871179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

中枢神経刺激剤

リスデキサンフェタミンメシル酸塩カプセル

ビバンセ[®]カプセル 20mg

ビバンセ[®]カプセル 30mg

Vyvanse[®] Capsules

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬，覚醒剤原料，処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | ビバンセ [®] カプセル 20 mg : 1 カプセル中 リスデキサンフェタミンメシル酸塩 20 mg ビバンセ [®] カプセル 30 mg : 1 カプセル中 リスデキサンフェタミンメシル酸塩 30 mg |
| 一般名 | 和名 : リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (JAN) 洋名 : Lisdexamfetamine Mesilate (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日 : 2019年3月26日 薬価基準収載年月日 : 2019年5月22日 販売開始年月日 : 2019年12月3日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 : 塩野義製薬株式会社 プロモーション提携 : 武田薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/ |

本 IF は 2020 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用

にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

| | | | |
|---|-----------|---|------------|
| I. 概要に関する項目 | 3 | 7. 排泄..... | 88 |
| 1. 開発の経緯..... | 3 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 88 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 3 | 9. 透析等による除去率..... | 89 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 4 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 89 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 4 | 11. その他..... | 90 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 5 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 91 |
| 6. RMPの概要..... | 7 | 1. 警告内容とその理由..... | 91 |
| II. 名称に関する項目 | 8 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 91 |
| 1. 販売名..... | 8 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 93 |
| 2. 一般名..... | 8 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 93 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 8 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 93 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 8 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 96 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 8 | 7. 相互作用..... | 99 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号..... | 8 | 8. 副作用..... | 100 |
| III. 有効成分に関する項目 | 9 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 104 |
| 1. 物理化学的性質..... | 9 | 10. 過量投与..... | 104 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 9 | 11. 適用上の注意..... | 105 |
| 3. 有効成分の確認試験法，定量法..... | 9 | 12. その他の注意..... | 106 |
| IV. 製剤に関する項目 | 10 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 107 |
| 1. 剤形..... | 10 | 1. 薬理試験..... | 107 |
| 2. 製剤の組成..... | 10 | 2. 毒性試験..... | 108 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 11 | X. 管理的事項に関する項目 | 115 |
| 4. 力価..... | 11 | 1. 規制区分..... | 115 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 11 | 2. 有効期間..... | 115 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 11 | 3. 包装状態での貯法..... | 115 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 11 | 4. 取扱い上の注意..... | 115 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 11 | 5. 患者向け資材..... | 115 |
| 9. 溶出性..... | 11 | 6. 同一成分・同効薬..... | 115 |
| 10. 容器・包装..... | 11 | 7. 国際誕生年月日..... | 115 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 12 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日..... | 116 |
| 12. その他..... | 12 | 9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容..... | 116 |
| V. 治療に関する項目 | 13 | 10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容..... | 116 |
| 1. 効能又は効果..... | 13 | 11. 再審査期間..... | 116 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 13 | 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 116 |
| 3. 用法及び用量..... | 13 | 13. 各種コード..... | 116 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 15 | 14. 保険給付上の注意..... | 116 |
| 5. 臨床成績..... | 17 | XI. 文献 | 117 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 66 | 1. 引用文献..... | 117 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... | 66 | 2. その他の参考文献..... | 118 |
| 2. 薬理作用..... | 66 | XII. 参考資料 | 119 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 74 | 1. 主な外国での発売状況..... | 119 |
| 1. 血中濃度の推移..... | 74 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 123 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 83 | XIII. 備考 | 126 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 ³⁰⁾ | 84 | その他の関連資料..... | 126 |
| 4. 吸収..... | 84 | | |
| 5. 分布..... | 84 | | |
| 6. 代謝..... | 86 | | |

略語集

| 略語 | 略語内容 |
|-----------------------|---|
| AD/HD (ADHD) | 注意欠陥／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder) |
| ADHD-RS-IV | 注意欠陥／多動性障害評価尺度 (attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV) |
| AMP | アンフェタミン (amphetamine) |
| AUC | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve) |
| AUC _{0-inf} | 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 extrapolated from time zero to infinity) |
| AUC _{0-last} | 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 from time zero to the time point of the last quantifiable plasma concentration after dosing) |
| AUC _{0-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 (AUC over the dosing interval τ) |
| BCRP | 乳がん耐性タンパク質 (breast cancer resistance protein) |
| CGI-I | 臨床全般改善度 (clinical global impression of improvement) |
| CGI-S | 臨床全般重症度 (clinical global impression of severity) |
| CL/F | みかけの全身クリアランス (apparent total clearance) |
| C _{max} | 最高血漿中薬物濃度 (maximum plasma concentration) |
| CYP | チトクローム P450 (cytochrome P450) |
| DA | ドパミン (dopamine) |
| <i>d</i> -AMP | <i>d</i> -アンフェタミン (<i>d</i> -amphetamine) |
| DRQ-S | (Drug Rating Questionnaire-Subject) |
| DSM | 精神疾患の診断・統計マニュアル (diagnostic and statistical manual of mental disorders) |
| DSM-5 | 精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition) |
| DSM-IV | 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition) |
| DSM-IV-TR | 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition – text revision) |
| eGFR | 推算糸球体ろ過量 (estimated glomerular filtration rate) |
| ESRD | 末期腎不全 (end stage renal disease) |
| FAS | 最大の解析対象集団 (full analysis set) |
| Free T4 | 遊離チロキシン (free thyroxine) |
| GABA | γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid) |
| GFR | 糸球体ろ過量 (glomerular filtration rate) |
| hERG | ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子 (human ether-a-go-go related gene) |
| 5-HT | セロトニン [5-ヒドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine)] |
| IC ₅₀ | 50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration) |
| ICR | Ihara's cataract rat |
| ITT | 登録されたすべての集団 (intent-to-treat) |
| K _a | 吸収速度定数 (absorption rate constant) |
| K _i | 阻害定数 (inhibition constant) |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (liquid chromatography / tandem mass spectrometry) |
| LDX | リスデキサアンフェタミンメシル酸塩 (lisdexamfetamine mesilate) |
| MAO | モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase) |

| 略語 | 略語内容 |
|-------------|---|
| m-ITT | 全ての被験者から、重大な GCP 不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団 (modified intent-to-treat) |
| MMRM | 反復測定混合効果モデル (mixed-effects models for repeated measures) |
| NA | ノルアドレナリン (noradrenaline) |
| NMDA | <i>N</i> -メチル-D-アスパラギン酸 (<i>N</i> -methyl-D-aspartate) |
| NTCP | ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド (Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide) |
| NZW | New Zealand White |
| OAT | 有機アニオントランスポーター (organic anion transporter) |
| OCT | 有機カチオントランスポーター (organic cation transporter) |
| PEPT | ペプチドトランスポーター (peptide transporter) |
| PGA | 親による子供の全般評価 (parent's global assessment) |
| P-gp | P 糖タンパク質 (P-glycoprotein) |
| QCD | 子どもの日常生活チェックリスト (questionnaire for children with difficulties) |
| QTc | 補正 QT 間隔 (QT corrected for heart rate) |
| RMP | 医薬品リスク管理計画 (risk management plan) |
| SD | Sprague-Dawley |
| SH | 自然発症高血圧 (spontaneously hypertensive) |
| SKAMP-AS | 注意スコア (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham rating scale attention scale) |
| SKAMP-DS | 行動スコア (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham rating scale deportment scale) |
| SmPC | 製品概要 (summary of product characteristics) |
| SNRI | セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) |
| SSRI | 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (selective serotonin reuptake inhibitors) |
| $T_{1/2,z}$ | 終末相消失半減期 (terminal elimination half-life) |
| T_{\max} | 最高血漿中薬物濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration) |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone) |
| V/F | みかけの分布容積 (apparent volume of distribution) |
| WKY | Wistar Kyoto |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビバンセカプセル 20 mg・30 mg（一般名：リスデキサンプエタミンメシル酸塩；以下、本剤）は、1日1回朝経口投与のドパミン・ノルアドレナリン再取り込み阻害・遊離促進薬で、中枢神経刺激剤に分類される注意欠陥／多動性障害（AD/HD）治療薬である。

本剤は経口投与後速やかに吸収され、主に血中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解されることで薬理活性を發揮するプロドラッグである。活性体である *d*-アンフェタミンの急激な血中濃度上昇を抑制するとともに、血中濃度を持続的に維持することを目的として開発された。*d*-アンフェタミンの AD/HD に対する治療効果の作用機序は、完全には解明されていないが、ドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーター阻害作用並びに脳内におけるドパミン及びノルアドレナリンの遊離促進作用の結果、シナプス間隙のドパミン及びノルアドレナリン濃度が増加することに起因すると考えられている。

海外では、Shire plc（英国）が AD/HD 患者を対象とした臨床試験を実施し、2007年2月に米国で承認されて以降、2019年3月現在、米国、欧州等 22 ヶ国において、小児期の AD/HD を適応症として承認されている。

わが国では、塩野義製薬株式会社と Shire plc は本剤の国内共同開発・商業化のライセンスを締結して、日本人の小児 AD/HD 患者を対象とした第 2 ～ 3 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認された。その結果、「小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）」を適応症として 2019年3月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ドパミン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害作用とドパミン及びノルアドレナリンの遊離促進作用を有する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) AD/HD の中核症状である多動性・衝動性、不注意のいずれの症状も改善した。〔日本人小児 AD/HD 患者を対象とした第 2/3 相試験（A3223）〕（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (3) 投与 1.5 時間後から 13 時間後まで、AD/HD 症状を改善した。〔外国人児童 AD/HD 患者の第 3 相試験（SPD489-311）〕（「V. 5. (4) 2) 比較試験」の項参照）
- (4) 承認時における安全性評価対象症例 172 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 154 例（89.5%）に認められた。主なものは、食欲減退 136 例（79.1%）、不眠 78 例（45.3%）、体重減少 44 例（25.6%）、頭痛 31 例（18.0%）、悪心 19 例（11.0%）であった。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）
- (5) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）、心筋症があらわれることがある。依存性を生じることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (6) 本剤の有効成分であるリスデキサンプエタミンメシル酸塩は覚醒剤原料に指定されているため、本剤を諸法規・規制のもと厳格に管理し、適切に診断された患者に対して適正に使用する必要がある。本剤の投与は、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる、管理システムに登録された医師の

いる医療機関及び薬剤師のいる薬局において、登録患者に対してのみ行うこと。また、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関・患者が登録されていることを確認した上で調剤を行うこと。（「I.5.(1) 承認条件」，「I.5.(2) 流通・使用上の制限事項」，「VIII.1. 警告内容とその理由」及び「XIII. その他の関連資料」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は *d*-アンフェタミンのプロドラッグであり、1日1回朝経口投与の中枢神経刺激剤である。（「V.3. 用法及び用量」，「VI.2.(1) 作用部位・作用機序」及び「VII.6.(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材， 最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル，参照先 |
|------------------------------|--------|--|
| 医薬品リスク管理計画（RMP） | 有 | （「I.6. RMPの概要」の項参照） |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 有 | 適正使用ガイド 処方登録説明文書（医師向け） 処方登録説明文書（薬剤師向け） 患者向け服薬指導箋 患者向け小冊子 患者向け日誌 処方登録説明文書（患者向け） 患者登録の同意書 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 「リスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成31年3月26日付け薬生総発0326第1号・薬生薬審発0326第1号・薬生安発0326第8号・薬生監麻発0326第50号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長通知）により通知されたところであるので、十分留意すること。（令和元年5月21日付け保医発0521第4号厚生労働省保険局医療課長通知） |

参照先：<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
- 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。

理由：

本剤は覚醒剤原料であり、本剤投与による乱用・依存性リスク及びそれに伴う不適正使用・目的外使用のリスクを低減するため、本剤の適正使用及び薬物依存について Web 講習を受けた医師及び薬局等の調剤責任者を登録した上で、登録された医師による処方に対してのみ調剤を行うとともに、本剤の不適正な入手を防止するため、本剤を使用する患者に関する情報及び処方情報の登録を行う等の厳格な流通管理策を講じることが必要であるため。

- 3) 使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他の AD/HD 治療薬が効果不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じること。

理由：

AD/HD ガイドラインでは中枢刺激薬及び非中枢刺激薬がともに第一選択として位置付けられていること、及び、本剤の臨床試験成績における有効性及び安全性の観点から本剤が第二選択薬として位置付けられるものではないことから、本剤の不適正使用を防止するための厳格な流通管理を実施した上で、承認後、本剤の使用経験が蓄積されるまでの間は本剤の使用を他の AD/HD 治療薬で効果不十分な場合に限定するが、投与対象の限定は効能・効果ではなく承認条件により行うことが適切と判断されたため。

(2) 流通・使用上の制限事項

- 1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- ① 本剤の有効成分であるリスデキサンプエタミンメシル酸塩は覚醒剤原料に指定されており、不適正使用による依存や乱用のリスク、不適正な流通が懸念されていることから、本剤の処方及び調剤は、AD/HDの診断、治療に精通し、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる、「ADHD適正流通管理システム」上に登録された医師のいる医療機関、及び登録された薬剤師のいる薬局に限られる。また、本剤は「ADHD適正流通管理システム」に登録された患者にのみ交付可能である。
- ② 本剤の有効成分であるリスデキサンプエタミンメシル酸塩は覚醒剤原料に指定されているため、覚醒剤取締法に則って取り扱うこと。
 - ・覚醒剤原料である本剤は、帳簿により移動や所在を明確にする必要がある。
 - ・本剤を廃棄するときは、「（別記 第十六号様式）覚醒剤原料廃棄届出書」を都道府県知事に届け出て、覚醒剤監視員の立会いの下に廃棄すること。ただし、残薬である本剤を患者本人又は代諾者から受け取った場合は、速やかに「（別記 第十八号様式）交付又は調剤済みの医薬品である覚醒剤原料譲受届出書」を作成し、都道府県知事あ

てに提出すること。また、帳簿に「譲り受けた本剤の品目、数量及び年月日、患者又は相続人名」と、上記の届出書を提出した旨を記載すること。その後、登録医師又は調剤責任者が当該医療機関又は薬局の他の職員の立会いの下、廃棄をすること。

- ・廃棄後は、30日以内に「(別記 第十七号様式) 交付又は調剤済みの医薬品である覚醒剤原料廃棄届出書」を都道府県知事に届け出ると共に、帳簿の備考欄に「廃棄した年月日、廃棄の届出年月日、廃棄数量」を記載し、廃棄の立会者が記名押印又は署名をすること。
- ・喪失、盗難、所在不明の事故が生じたときは、速やかに「覚醒剤原料事故届出書」を都道府県知事に届け出ること。盗難の場合は、所轄の警察署にも届け出ること。

③ PTP包装から取り出した無包装状態では、吸湿により品質に影響を及ぼすことが認められたため、分包しないこと。

2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

- (8.1) 本剤のリスクへの対応
- (8.4) 自動車運転等危険を伴う機械の操作への対応
- (8.9) 自殺念慮・自殺行為への対応

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

- (14.2.1) PTP シートの誤飲への対応
- (14.2.2) 本剤の目的以外への使用、他人へ譲渡をしないことへの対応
- (14.2.3) 本剤が不要となった場合、医療機関又は薬局への返却をすることへの対応

本剤の成分は覚醒剤原料に指定されているため、以下の行為は法令によって禁止されていることを説明すること。

- ・本剤を他人に譲り渡すこと。
- ・他人 (代諾者以外) が保管すること。
- ・処方された患者本人以外 [代諾者 (保護者) も含む] が本剤を服用すること。

また、患者本人が自己の疾病の治療の目的で本剤を携帯して輸入・輸出する場合は、厚生労働大臣の許可を受ける必要があるため、海外旅行の際には、主治医に事前に相談するよう指導すること。

6. RMPの概要

表 I-1 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | |
|---|---|---|
| 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"> ・心筋症 ・血圧上昇及び脈拍数増加 ・体重及び身長増加の抑制 ・依存、乱用 ・ショック、アナフィラキシー ・皮膚粘膜眼症候群 | <ul style="list-style-type: none"> ・虚血性心疾患 ・失神 ・脳血管障害 ・自殺行動/自殺念慮 ・敵意/攻撃性 | <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・学校生活での AD/HD 症状に対する有効性 | | |
| ↓上記に基づく安全性監視のための活動 | | ↓上記に基づくリスク最小化のための活動 |
| 医薬品安全性監視計画の概要 | | リスク最小化計画の概要 |
| 通常の実薬品安全性監視活動 | | 通常の実リスク最小化活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 | | <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向実薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加の実薬品安全性監視活動 | | 追加の実リスク最小化活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 1 ・特定使用成績調査 2 | | <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材〔適正使用ガイド、処方登録説明文書（医師向け）、処方登録説明文書（薬剤師向け）〕の作成、配布 ・患者/保護者向け資材〔患者向け服薬指導箋、患者向け小冊子、患者向け日誌、処方登録説明文書（患者向け）、患者登録の同意書〕の作成、配布 ・適正使用管理体制の構築 |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 2 | | |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビバンセ®カプセル20mg

ビバンセ®カプセル30mg

(2) 洋名

Vyvanse® Capsules

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リスデキサンプエタミンメシル酸塩（JAN）

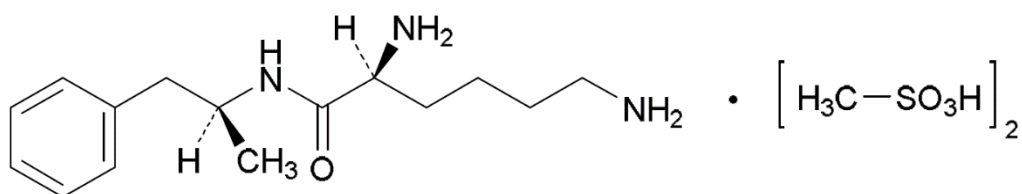
(2) 洋名（命名法）

Lisdexamfetamine Mesilate（JAN）, Lisdexamfetamine（INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₂₅N₃O · 2CH₄O₃S

分子量：455.59

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*S*)-2,6-Diamino-*N*-[(2*S*)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide dimethanesulfonate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：S-877489

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

(3) 吸湿性

吸湿性を示す。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：192 ～ 198℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

Log P = -1.76 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +7.0 ～ +9.0°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1 有効成分の安定性

| 試験区分 | 保存条件 | | | 包装形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|------|-------|---|----------------------|---------|------|-----|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | | |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | — | ポリエチレン袋（二重） + 金属缶 | 48 ヶ月 | 規格内 | |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | — | | 6 ヶ月 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 曝光 | — | — | 120 万 lx・hr* | シヤーレ・開放 | 6 時間 | 規格内 |

*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m²以上

試験項目：性状，旋光度，水分，類縁物質，含量

3. 有効成分の確認試験法，定量法

(1) 確認試験法

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法
- 2) 液体クロマトグラフィー
- 3) メシル酸塩の定性反応法

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目



1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は硬カプセル剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 剤形、外観及び性状

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

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

| 販売名 | ビバンセカプセル20mg | ビバンセカプセル30mg |
|-------|--------------|--------------|
| 識別コード | S489 20 mg | S489 30 mg |

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | ビバンセカプセル20mg | ビバンセカプセル30mg |
|------|--|---|
| 有効成分 | 1カプセル中 リスデキサソフェタミンメシル酸塩 20 mg | 1カプセル中 リスデキサソフェタミンメシル酸塩 30 mg |
| 添加剤 | 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体中：ゼラチン、酸化チタン、黄色三酸化鉄 | 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体中：ゼラチン、酸化チタン、黄色5号、赤色3号 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4 製剤の安定性

| 試験区分 | 保存条件 | | | 包装形態 | 製剤 | 保存期間 | 結果 |
|--------------|------|-------|----------------------------|----------------------------|-------|-----------------|-----|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | | |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | 遮光 | PTP +アルミニウム袋 | 20 mg | 36 ヶ月 | 規格内 |
| | | | | | 30 mg | | |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | 遮光 | PTP +アルミニウム袋 | 20 mg | 6 ヶ月 | 規格内 |
| | | | | | 30 mg | | |
| 苛酷試験 (曝光) | 25℃ | 60%RH | D65 ランプ (4000 lx) | シャーレ +ポリ塩化ビニリ デンフィルム | 20 mg | 120 万 lx・hr* | 規格内 |
| | | | | | 30 mg | | |

*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m²以上

試験項目：性状，確認試験，類縁物質，製剤均一性，溶出性，含量，水分

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき，これに適合する。

試験液：塩酸溶液

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用せず

分析法：液体クロマトグラフィー

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ビバンセカプセル 20mg : 30 カプセル [10 カプセル (PTP) ×3]

ビバンセカプセル 30mg : 30 カプセル [10 カプセル (PTP) ×3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート : ポリ塩化ビニル, ポリ塩化トリフルオロエチレン, アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤の使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用すること。
- 5.2 本剤の6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2参照]
- 5.3 本剤による薬物治療を18歳未満で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。
- 5.4 AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM[※]）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

※：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

（解説）

1. 使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ本剤を投与すること。（「I.5.(1)承認条件」の項参照）
2. 国内の承認時までの臨床試験において、6歳未満の患者に対する使用経験はなく、18歳以上の患者に対する使用例は1例であった。6歳未満及び18歳以上の患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。
3. 18歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与すること。また、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。
4. AD/HDの診断はDSMやICD^{*}診断基準のような標準的で確立した診断基準に基づいて実施し、基準を満たす場合にのみ本剤を投与すること。なお、国内の承認時までの臨床試験において、AD/HDの診断は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition（DSM-IV）診断基準に基づいて実施している。

* International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 疾病及び関連保健問題の国際統計分類

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(1) 用法及び用量の設定経緯・根拠¹⁾

1) 用法について

国内臨床試験の初回用量は海外臨床試験と同様に 30 mg/日と設定した。

初回用量 (30 mg) の投与期間中に有害事象により試験を中止した患者は、国内プラセボ対照試験 (A3223) では、50 mg 群で 1 例 (5.6%)、有害事象は 2 件 (不眠症、頭痛)、70 mg 群で 2 例 (10.0%)、有害事象は 2 件 (悪心、不眠症)、国内探索試験 (A3221) では、3 例 (9.1%)、有害事象は 3 件 (腹痛、易刺激性、悪心) であった。これらはいずれも治験薬との関連ありと判断され、投与 1 又は 3 日目に発現し、重症度は軽度又は中等度であり、投与中止後に回復した。

以上より、初回用量として 30 mg/日の安全性と忍容性は確保されていると判断した。

2) 用量について

国内臨床試験では、4 試験ともに、増量方法は多くの海外臨床試験と同様に 1 週間に 20 mg と設定し、用量範囲は 30 mg, 50 mg, 70 mg とした。

国内プラセボ対照試験 (A3223) では、小児 ADHD 患者を対象に本剤を 4 週間投与した結果、ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (平均値 ± 標準誤差) は、30 mg 群で -16.38 ± 2.24 、50 mg 群で -18.10 ± 2.35 、70 mg 群で -16.47 ± 2.29 、プラセボ群で -2.78 ± 2.25 であり、多重性を調整した結果、いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意差が認められ (いずれも $P < 0.0001$)、プラセボよりも優れた改善効果を示した (表 V-8)。

国内探索試験 (A3221) では、小児 ADHD 患者を対象に本剤を 30 mg, 50 mg, 70 mg の用量範囲で調節しながら 4 週間投与した結果、ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は、ベースラインからの有意な低下 (改善) を示した ($P < 0.0001$)。また、国内長期投与試験 (A3222, A3231 併合) では、小児 ADHD 患者を対象に本剤を 30 mg, 50 mg, 70 mg の用量範囲で調節しながら長期投与した結果、ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は、最終評価時及び長期投与試験の投与開始後 1 週から 53 週までの全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した ($P < 0.0001$)。

安全性について、国内プラセボ対照試験 (A3223) での有害事象発現率は、30 mg 群で 68.4% (13/19 例)、50 mg 群で 100.0% (18/18 例)、70 mg 群で 70.0% (14/20 例)、プラセボ群で 42.1% (8/19 例) であり、本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かったが、用量依存的に有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。国内プラセボ対照試験 (A3223) での収縮期血圧は、全ての投与群で治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったが、拡張期血圧及び脈拍数では、プラセボ群と比較して本剤群でわずかな増加がみられた。しかし、用量に依存して変動が大きくなる傾向はみられなかった。国内プラセボ対照試験 (A3223) での体重については、最終評価時にベースラインに比べ 7%以上増加した割合が、本剤群では 0%、プラセボ群では 5.3% (1/19 例)、7%以上減少した割合が、30 mg 群で 15.8% (3/19 例)、50 mg 群で 22.2% (4/18 例)、70 mg 群で 20.0% (4/20 例)、プラセボ群で 0% であった。本剤群では体重が減少する傾向がみられたが、用量増加に伴い体重減少の割合が高くなる傾向はみられなかった。

中止に至った有害事象のうち、国内短期投与試験で発現した事象はいずれも初回用量を投与中

の投与開始1週間以内に発現した。一方、国内長期投与試験のうち、国内継続長期試験(A3222)では、中止に至った有害事象は4例(13.3%)に4件(食欲減退、体重減少、初期不眠症、痙攣)発現した。痙攣以外は、治験薬との関連ありと判断された。初期不眠症は先行試験中に、食欲減退及び痙攣は30 mg投与5日目及び36日目に、体重減少は50 mgへ増量後8日目に発現した。重症度は軽度又は中等度であり、いずれも投与中止後に回復又は軽快した。国内長期試験(A3231)では、中止に至った有害事象は12例(9.1%)に18件(食欲減退が6件、体重減少及び初期不眠症が各2件、不眠症、概日リズム睡眠障害、悪心、嘔吐、血圧低下、心電図QT延長、心拍数増加、傾眠が各1件)発現した。これらはいずれも治験薬との関連ありと判断された。発現時用量別の内訳は、30 mg投与時に10例15件、50 mg投与時に1例2件、70 mg投与時に1例1件であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止後に回復した。

このように、国内臨床試験では、用量に依存して投与中止に至った有害事象発現率が高くなる傾向はみられず、本剤を長期投与した場合も投与中止に至った有害事象の発現率の増加は認められなかった。

このうち、最小有効用量である1日30 mgを維持用量とした。一方、国内長期投与試験(A3222、A3231)で被験者ごとに至適用量を投与した結果、最終用量が70 mgであった被験者がわずかな差ではあるが最も多く、実医療現場でも70 mgを必要とする患者は多いと考えられた。したがって、70 mgを最大用量とした。

このように、国内臨床試験で本剤の有効性が示されたことから、維持用量を30 mg、増量規定を1週間以上の間隔をあけて20 mgを超えない範囲、最大用量を70 mgと設定した。

3) 投与時期

国内プラセボ対照試験(A3223)で本剤を1日1回朝に投与した結果、主要評価項目では、全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した(表V-8)。また、国内探索試験(A3221)、国内継続長期試験(A3222)、国内長期試験(A3231)でも、本剤を1日1回朝に投与し、良好な結果が得られている。これらの臨床試験での投与実績を踏まえ、1日1回朝に投与することとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- 7.2 高度の腎機能障害のある患者(GFR30mL/min/1.73m²未満)には、1日用量として50mgを超えて投与しないこと。また、透析患者又はGFR15mL/min/1.73m²未満の患者では、更に低用量の投与を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[9.2.1、13.2、16.6.1参照]
- 7.3 不眠があらわれるおそれがあるため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。

(解説)

1. 本剤を投与する際は、個々の患者の状態に応じて投与量を調節することが重要である。患者の状態に応じた必要最小限の投与量となるようにすること。投与量は症状により1日70 mg

を超えない範囲で適宜増減し、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. 小児において、本剤の薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響は評価されていない。外国人成人腎機能障害者を対象に、本剤の活性体である *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価した試験において、本剤 30 mg 単回投与時の *d*-アンフェタミンの $AUC_{0-\infty}$ は、高度腎機能障害者〔推算糸球体ろ過量 (eGFR) 15 mL/min/1.73m²以上 30 mL/min/1.73m²未満〕では腎機能正常者と比較して約 1.4 倍であり、透析患者（透析前及び透析後）では約 1.8~1.9 倍であった。さらに、腎機能正常者及び高度腎機能障害者において、本剤 30, 50, 及び 70 mg 投与時の定常状態における血漿中 *d*-アンフェタミン濃度をシミュレーションした結果、高度腎機能障害者の 50 mg 投与時の $AUC_{0-\tau}$ が腎機能正常者の 70 mg 投与時の $AUC_{0-\tau}$ に相当することが示唆された。

以上のことから、高度の腎機能障害のある患者〔糸球体ろ過量 (GFR) 30 mL/min/1.73m²未満〕には、1日 50 mg を超えて投与しないこと。また、透析患者又は GFR 15 mL/min/1.73m² 未満の患者では、更に低用量の投与を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。なお、リスデキサアンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは透析で除去されない。（「表VII-10 腎機能正常者及び腎機能障害者における 30 mg 単回経口投与時の血漿中 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ」及び「表VII-11 シミュレーションによる腎機能別の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの推定値」参照）

3. 本剤は中枢神経刺激作用を有するため、不眠があらわれるおそれがある。就寝時間等を考慮して、午後の服用は避けること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床データパッケージ

| 試験区分 | 試験名 (試験番号) | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 試験デザイン |
|-------|-------------------------------------|-----------------------------|-----|-----|-----|------|------------------------------------|
| 第1相試験 | バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102) | 外国人 健康成人 18 例 | 米国 | — | ◎ | ◎ | 非盲検, ランダム化, 3期クロスオーバー |
| | 健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) | 日本人及び外国人*1 健康成人 34 例 | 米国 | — | ◎ | ◎ | 二重盲検, ランダム化, プラセボ対照 |
| | マスバランス試験 (NRP104.106) | 外国人 健康成人 6 例 | 米国 | — | ◎ | ◎ | 非盲検 |
| | 腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) | 外国人 腎機能障害者 40 例*2 | 米国 | — | ◎ | ◎ | 多施設共同, 非盲検 |
| | オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験 (SPD489-123) | 外国人 健康成人 30 例 | 米国 | — | ○ | ○ | 非盲検, ランダム化, 3期クロスオーバー |
| | 児童 AD/HD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) | 外国人 児童 AD/HD 患者 18 例 | 米国 | — | ○ | ○ | 非盲検, ランダム化, 3期クロスオーバー |
| | オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113) | 外国人 健康成人 24 例 | 米国 | — | ○ | ○ | 非盲検, ランダム化, 4期クロスオーバー |
| | グアンファシンとの薬物相互作用試験 (SPD503-115) | 外国人 健康成人 42 例 | 米国 | — | ○ | ○ | 非盲検, ランダム化, 3期クロスオーバー |
| | ベンラファキシンとの薬物相互作用試験 (SPD489-117) | 外国人 健康成人 80 例 | 米国 | — | ○ | ○ | 多施設共同, 非盲検, ランダム化 |
| | カクテル基質との薬物相互作用試験 (SPD489-122) | 外国人 健康成人 30 例 | 米国 | — | ○ | ○ | 非盲検, ランダム化, 2期クロスオーバー |
| | 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01) | 外国人 中枢神経刺激剤乱用歴のある成人 12 例 | 米国 | — | ○ | ○ | プラセボ及び実薬対照, 単盲検, ランダム化 |
| | 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A02) | 外国人 中枢神経刺激剤乱用歴のある成人 12 例 | 米国 | — | ○ | ○ | プラセボ及び実薬対照, 二重盲検, ランダム化, 3期クロスオーバー |
| | 薬物嗜好性試験 (NRP104.A03) | 外国人 中枢神経刺激剤乱用歴のある成人 38 例 | 米国 | — | ○ | — | プラセボ及び実薬対照, 二重盲検, ランダム化, 6期クロスオーバー |

◎：評価資料，○：参考資料，—：未検討若しくは評価の対象とせず

*1：日本人 15 例，非ヒスパニック系白人 19 例

*2：腎機能正常者 8 例含む

| 試験区分 | 試験名（試験番号） | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 試験デザイン |
|---------|---|---|-----------|-----|-----|------|--|
| 第2相試験 | 国内探索試験 (A3221) | 日本人 小児 AD/HD 患者 33 例 | 日本 | ◎ | ◎ | ◎ | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節 |
| | 国内継続長期試験 (A3222) | 日本人 小児 AD/HD 患者 30 例 | 日本 | ◎ | ◎ | ◎ | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節 |
| | 海外第2相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) | 外国人 児童 AD/HD 患者 52 例 | 米国 | ○ | ○ | ○ | 多施設共同, 【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, ランダム化, 二重盲検, 3期クロスオーバー |
| 第2/3相試験 | 国内プラセボ対照試験 (A3223) | 日本人 小児 AD/HD 患者 76 例 | 日本 | ◎ | ◎ | ◎ | 多施設共同, プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, 固定用量 |
| 第3相試験 | 国内長期投与試験 (A3231) | 日本人 小児 AD/HD 患者 132 例 | 日本 | ◎ | ◎ | ◎ | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節 |
| | 海外第3相プラセボ対照試験 (NRP104.301) | 外国人 児童 AD/HD 患者 290 例 | 米国 | ○ | ○ | — | 多施設共同, プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, 固定用量 |
| | 海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-305) | 外国人 青少年 AD/HD 患者 314 例 | 米国 | ○ | ○ | — | 多施設共同, プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, 固定用量 |
| | 海外第3相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311) | 外国人 児童 AD/HD 患者 129 例 | 米国 | ○ | ○ | — | 多施設共同, 【用量調節期】 非盲検, 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検, 2期クロスオーバー |
| | 海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-325) | 外国人 小児 AD/HD 患者 336 例 | 欧州 | ○ | ○ | — | 多施設共同, プラセボ及び実薬対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, 用量調節 |
| | 海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-326) | 外国人 小児 AD/HD 患者 非盲検期: 276 例 二重盲検期: 157 例 | 米国, 欧州 | ○ | ○ | — | 多施設共同, 【非盲検期】 非盲検, 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検 |

◎: 評価資料, ○: 参考資料, —: 未検討若しくは評価の対象とせず

| 試験区分 | 試験名 (試験番号) | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 試験デザイン |
|-------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------|-----|-----|------|--|
| 第 3 相 試験 | 海外長期試験 (NRP104.302) | 外国人 児童 AD/HD 患者 274 例 | 米国 | ○ | ○ | — | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節 |
| | 海外継続長期試験 (SPD489-306) | 外国人 青少年 AD/HD 患者 269 例 | 米国 | ○ | ○ | — | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節 |
| | 海外オープンラベル試験 (SPD489-310) | 外国人 児童 AD/HD 患者 318 例 | 米国 | ○ | ○ | — | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節 |
| 第 4 相 試験 | 海外アトモキセチン対照 試験 (SPD489-317) | 外国人 小児 AD/HD 患者 267 例 | 米国, 欧州 | ○ | ○ | — | 多施設共同, 実薬対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, 用量調節 |
| | 海外メチルフェニデート 対照試験 (SPD489-405) | 外国人 青少年 AD/HD 患者 464 例 | 米国 | ○ | ○ | — | 多施設共同, プラセボ及び実薬対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, 用量調節 |
| | 海外メチルフェニデート 対照試験 (SPD489-406) | 外国人 青少年 AD/HD 患者 549 例 | 米国, カナダ, 欧州 | ○ | ○ | — | 多施設共同, プラセボ及び実薬対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, 固定用量 |
| | 海外長期試験 (SPD489-404) | 外国人 小児 AD/HD 患者 314 例 | 欧州 | ○ | ○ | — | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節 |

◎ : 評価資料, ○ : 参考資料, — : 未検討若しくは評価の対象とせず

(2) 臨床薬理試験

1) 単回及び反復経口投与試験 (SPD489-121) ²⁾

日本人健康成人 12 例及び白人健康成人 16 例を対象に、本剤 20^{**} mg を投与 1 日目に空腹時単回経口投与後、20^{**}、50、70 mg を投与 4～18 日目にそれぞれ 1 日 1 回 5 日間、計 15 日間空腹時漸増反復経口投与した結果、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 5 例に認められ、その内治験薬と関連があると認められた有害事象は血圧上昇、浮動性めまい、心電図異常、不安が各 1 例であった。

主な副作用として、単回投与時では、本剤投与群の日本人 12 例中に動悸、疲労、血圧上昇、食欲減退、頭痛、高揚状態及び不眠症が各 1 例 (8%)、白人 16 例中に活力増進、異常な夢及び高揚状態が各 1 例 (6%) に認められ、いずれも軽度であった。反復投与時では、本剤投与群の日本人 11 例中に頭痛が 3 例 (27%)、動悸及び浮動性めまいが各 2 例 (18%)、白人 15 例中に頭痛、不安及び不眠症が各 3 例 (20%)、食欲減退が 2 例 (13%) に認められた。

2) 薬物嗜好性試験 (海外データ) (NRP104.A03) ^{3),4)}

中枢神経刺激剤乱用歴のある健康成人 36 例を対象に、本剤の薬物嗜好性を検討した。薬物嗜好性効果 [Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQ-S) Liking スコア] のベースラインからの最大変化量は、本剤 50 mg 群及び 100^{**} mg 群と、プラセボ群を比較した際には有意な差は認められなかった。また、本剤 100^{**} mg 群 (*d*-アンフェタミン換算で 40 mg) は、*d*-アンフェタミン換算で等量である即放型 *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 群の DRQ-S Liking スコアのベースラインからの最大変化量よりも統計学的に有意に小さく、即放型 *d*-アンフェタミン硫酸塩よりも薬物嗜好性が低いことが示唆された。一方、本剤 150^{**} mg 群の DRQ-S Liking スコアのベースラインからの最大変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を認めたが、即放型 *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 群と比べて有意な差は認められなかった。したがって、即放型 *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 群よりもモル数で 50% 超多く *d*-アンフェタミンを含有する本剤 150^{**} mg 群と、即放型 *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 群との薬物嗜好性試験結果については、統計学的に有意な差は認められなかった (表 V-2)。

なお、死亡・重篤な有害事象は認められなかった。

国内外の AD/HD 患者を対象とした臨床試験においては、本剤による薬物乱用・依存に関連する有害事象は認められなかったが、中枢神経刺激剤乱用歴のある外国人成人を対象とした本試験では、本剤の本邦における承認最大用量 (70 mg) を大幅に超える 1 日 150^{**} mg の投与によってプラセボよりも有意に高い薬物嗜好性が認められた。一方で、1 日 50 mg、100^{**} mg の投与時には、プラセボとの薬物嗜好性に有意差は認められなかった。

本試験の結果並びに、海外における長期にわたる臨床使用実績を考慮すると、本剤の依存形成の可能性は慎重に検討する必要はあるものの、本邦における承認用量において、適正に使用することによって乱用・依存性リスクを低減できると考えられる。

表 V-2 DRQ-S Liking スコアの治験薬投与後のベースラインからの最大変化量

| | プラセボ群 | d-アンフェタミン 40 mg 群 | ジェチルプロピ オン 200 mg 群 | 本剤 | | |
|-----------------------------------|-----------|----------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | 50 mg 群 | 100 mg 群 | 150 mg 群 |
| 例数 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |
| 平均値 (標準偏差) | 0.4 (1.2) | 4.9 (7.7) | 4.4 (6.2) | 2.4 (4.5) | 2.6 (3.5) | 6.5 (8.2) |
| 調整平均値 (標準誤 差) | 0.4 (1.0) | 4.9 (1.0) | 4.4 (1.0) | 2.4 (1.0) | 2.6 (1.0) | 6.5 (1.0) |
| プラセボ群と調整平均 値の差 | — | -4.5** | -4.0** | -2.0 | -2.1 | -6.1** |
| d-アンフェタミン 40 mg 群と調整平均値の差 | — | — | 0.5 | 2.6* | 2.4* | -1.5 |
| ジェチルプロピオン 200 mg 群と調整平均値 の差 | — | — | — | 2.1 | 1.9 | -2.0 |
| 本剤 50 mg 群と調整平均 値の差 | — | — | — | — | -0.2 | -4.1** |
| 本剤 100 mg 群と調整 平均値の差 | — | — | — | — | — | -3.9** |

* : p<0.05 ** : p<0.01, 薬剤及び時期を固定効果, 被験者を変量効果とする混合効果モデルに基づく t 検定

※ : 承認外用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

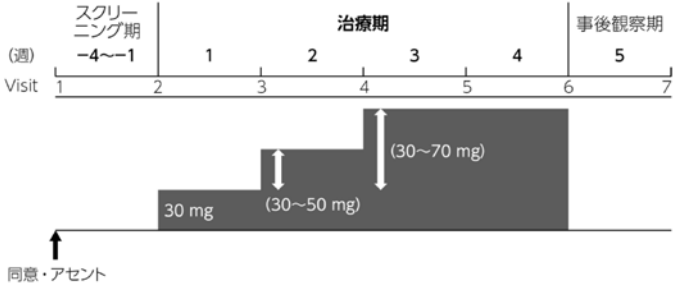
(3) 用量反応探索試験

日本人小児 AD/HD 患者の第 2 相探索試験 (A3221) ⁵⁾

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本剤の安全性, 有効性及び薬物動態の検討 |
| 試験デザイン | 多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量調節試験 |
| 対象 | 日本人小児 AD/HD 患者 33 例 |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満の患者 2) DSM-IV-TR による AD/HD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 注意欠陥/多動性障害, 混合型 ・ 注意欠陥/多動性障害, 不注意優勢型 ・ 注意欠陥/多動性障害, 多動性-衝動性優勢型 3) スクリーニング期終了後の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 点以上の患者 |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な肝・腎障害, 心・肺・血液・代謝性疾患等の合併症を有する患者 2) 統合失調症・双極性障害・広汎性発達障害等の精神疾患を有する患者, パーソナリティ障害や精神遅滞がある患者, 素行障害 (反抗挑戦性障害を除く) の患者, 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又はチック障害 (トゥレット障害を含む) の既往がある患者, あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者 3) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者 4) 医学的処置や追加検査を要するような心電図又は臨床検査値の異常がある患者 (一過性の異常と判断された場合は除く) 5) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者。ただし, AD/HD の治療目的で投与された場合は除く。 6) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 自殺企図の既往がある患者 ・ 自殺念慮のある患者, 又はその既往がある患者 ・ コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 4 又は 5, 若しくは自殺行動に関するいずれかの質問が「はい」に該当し, それが過去 6 ヶ月以内の事象であった患者 7) 過去 6 ヶ月以内に DSM-IV-TR で規定された物質乱用又は物質依存が疑われた患者 8) 尿中薬物検査で陽性の患者 (AD/HD の治療目的で投与された場合を除く) |

DSM-IV-TR : 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (改訂版)

ADHD-RS-IV : ADHD 評価スケール

| | |
|-------------|--|
| <p>試験方法</p> | <p>スクリーニング期（1～4週間）、治療期（4週間）及び事後観察期（1週間）の3期の構成（計6～9週間）とし、スクリーニングによって適格性が確認された被験者について、治療期（4週間）では本剤を1日1回朝に30 mgから経口投与を開始し、その後は30 mg～70 mgの用量範囲で、増量・減量規定に従って1週間に20 mgずつ増量又は減量した。</p> <p>【増量・減量規定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験者の安全性について特に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、現在の投与量から20 mg増量する。増量が困難と判断した場合は、現在の投与量を継続することも可とする。 ・ただし、以下の血圧又は脈拍数の基準に該当した場合は、現在の投与量から20 mg減量する。 <ul style="list-style-type: none"> －血圧が高血圧の基準を上回る場合 －脈拍数が15歳未満では160回/分以上、15歳以上では110回/分以上の場合 ・30 mg投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、投与を中止する。 ・50 mg又は70 mg投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、現在の投与量から20 mg減量する。  <p>The diagram illustrates the trial timeline from Visit 1 to Visit 7. Visit 1 is the start of the screening period (スクリーニング期, weeks -4 to -1). Visits 2, 3, 4, and 5 are part of the treatment period (治療期). At Visit 2, the dosage is 30 mg. At Visit 3, it increases to 30-50 mg. At Visit 4, it further increases to 30-70 mg. The post-observation period (事後観察期) begins at Visit 6 and continues through Visit 7. An arrow labeled '同意・アセント' (Consent/Assent) points to the start of the trial at Visit 1.</p> |
| <p>評価項目</p> | <p>安全性（主要目的） 有害事象・副作用の有無及び発現頻度、臨床検査値、体重、血圧、脈拍数、心電図、依存性調査（治療期用 D-2-A、事後観察期用 D-2-B）</p> <p>有効性（副次目的） ADHD-RS-IV、Conners 3、CGI-I、CGI-S、PGA、QCD</p> |

Conners 3：保護者によるAD/HD関連症状を評価する尺度

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）

PGA：Parent's Global Assessment（親による子供の全般評価）

QCD：Questionnaire Children with Difficulties（子どもの日常生活チェックリスト）

安全性（主要目的）

(1) 副作用（臨床検査値異常変動を含む）

安全性評価対象症例 33 例中 27 例（82%）に 114 件認められ、主なものは食欲減退 26 例（79%），頭痛 11 例（33%），悪心 10 例（30%），体重減少 9 例（27%），不眠症 6 例（18%），腹痛，嘔吐及び初期不眠症各 5 例（15%）であった。

発現時用量別の副作用は、30 mg 群で 33 例中 26 例（79%）に 71 件認められ、主なものは食欲減退 22 例（67%），頭痛 7 例（21%），悪心及び不眠症各 6 例（18%），嘔吐 4 例（12%）であった。50 mg 群では 29 例中 15 例（52%）に 18 件認められ、主なものは食欲減退及び体重減少各 4 例（14%），初期不眠症が 3 例（10%）であった。70 mg 群では 21 例中 12 例（57%）に 25 件認められ、主なものは頭痛 5 例（24%），食欲減退及び悪心各 3 例（14%）であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(2) 体重

最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値（範囲）は-1.41 kg（-4.8 ~ 0.3 kg）であり減少が認められた。

表 V-3 体重のベースラインからの変化量

| 検査項目 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|---------|----|------------------|------------------|--------------------------------|
| | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差) |
| 体重 (kg) | 32 | 37.25 (17.87) | 35.84 (17.27) | -1.41 (1.25) |

(3) バイタルサイン（血圧，脈拍数）

最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値（範囲）は、収縮期血圧では約 4.2 mmHg の上昇（-26 ~ 24 mmHg），拡張期血圧では約 8.3 mmHg（-17 ~ 35 mmHg）の上昇，脈拍数では約 10.1 回/分（-22 ~ 62 回/分）の増加がみられた。

表 V-4 血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量

| 検査項目 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|--------------|----|------------------|------------------|--------------------------------|
| | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差) |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 32 | 99.84 (8.47) | 104.00 (8.96) | 4.16 (12.08) |
| 拡張期血圧 (mmHg) | | 59.22 (8.98) | 67.56 (9.89) | 8.34 (10.90) |
| 脈拍数 (回/分) | | 80.28 (11.00) | 90.34 (15.65) | 10.06 (17.41) |

(4) 薬剤に対する依存性

依存性を評価するため、患者背景、依存性調査（治療期用 D-2-A 及び事後観察期用 D-2-B），有害事象、有効性に関する情報を検討した。依存性調査のいくつかの質問に対して、4 段階（非常に、かなり、少し、いいえ）の「いいえ」以外を回答した被験者が存在したが、独立安全性評価委員会*において、対象症例の依存性を 1 例ずつ検討した結果、得られたデータからは依存形成を疑う症例はないと判断された。

*：GCP 省令で定められる効果安全性評価委員会とは異なり、依存形成の有無を評価し塩野義製薬株式会社に対して助言を行う目的で設置された。

有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値は-25.2 であり、ベースラインから有意に低下した。

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は、いずれも減少し、最終評価時の変化量の平均値は、それぞれ-14.0，-11.2 であった。

表V-5 ADHD-RS-IV合計スコア・サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | | p 値* |
|-----------|-------------|---------------|----------------|------------------------------------|----------|
| | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースライン からの変化量 の平均値 (標準偏差) | |
| 合計スコア | | 37.8 (7.0) | 12.5 (11.0) | -25.2 (9.4) | < 0.0001 |
| サブスケールスコア | 不注意 | 21.8 (3.8) | 7.8 (6.0) | -14.0 (6.1) | — |
| | 多動性・ 衝動性 | 15.9 (6.2) | 4.7 (5.7) | -11.2 (5.6) | — |

* : 対応のある t 検定

(2) Conners 3

Conners 3 の不注意, 多動性・衝動性, 素行障害, 反抗挑戦性障害及び不注意+多動性・衝動性サブスケールスコアの最終評価時におけるベースラインからの変化量は, それぞれ-10.0, -10.0, -3.4, -3.6, -20.0 であり, 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていたことから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較して統計学的に有意に低下したと考えられた。

表V-6 Conners 3 の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| サブスケール | 例数 | 最終評価時 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | [95%信頼区間] ^注 |
|-----------------|----|-------------|-----|-------|-----|------------------------|
| | | 平均値 (標準偏差) | | | | |
| 不注意 | 32 | -10.0 (4.7) | -21 | -9.0 | 0 | [-11.7, -8.3] |
| 多動性・衝動性 | | -10.0 (6.6) | -21 | -11.5 | 6 | [-12.4, -7.6] |
| 素行障害 | | -3.4 (4.0) | -17 | -3.0 | 5 | [-4.9, -2.0] |
| 反抗 挑戦性障害 | | -3.6 (3.8) | -12 | -4.0 | 9 | [-5.0, -2.2] |
| 不注意+ 多動性・衝動性 | | -20.0 (8.6) | -34 | -21.0 | 0 | [-23.1, -16.9] |

注 : t 分布における信頼区間

(3) QCD 合計スコア

QCD 合計スコアの平均値は, ベースラインの 25.6 から最終評価時には 35.2 に増加し, 変化量の平均値は 9.6 であった。

表V-7 QCD 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| 評価時点 | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 最小値 | 中央値 | 最大値 | [95%信頼区間] ^注 |
|-------|----|---------------|-----|------|-----|------------------------|
| 最終評価時 | 32 | 9.6 (7.9) | -5 | 10.0 | 29 | [6.7, 12.4] |

注 : t 分布における信頼区間

<結論>

日本人小児 AD/HD 患者 33 例を対象に, 本剤を 30 mg から開始し, その後は 30 ~ 70 mg の用量範囲で, 増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量し, 1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した結果, 本試験では, 新たな安全性上の問題はないと判断された。また ADHD-RS-IV, Conners 3, QCD 等の各有効性評価項目で, AD/HD の症状及び重症度の軽減, 並びに社会機能の改善が認められた。

よって, 本剤は日本人の小児 AD/HD 患者に対して, 有用な治療薬となることが示唆された。

m-ITT : modified intent-to-treat

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

日本人小児 AD/HD 患者の第 2/3 相プラセボ対照試験 (A3223) ⁶⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | 本剤の有効性, 安全性及び薬物動態の評価 |
| 試験デザイン | 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 並行群間, プラセボ対照, 固定用量 (強制漸増) 試験 |
| 対象 | 日本人小児 AD/HD 患者 76 例 (30 mg 群 19 例, 50 mg 群 18 例, 70 mg 群 20 例, プラセボ群 19 例) |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満の患者 2) DSM-5 の診断基準による主診断が AD/HD であり, AD/HD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・混合して存在 ・不注意優勢に存在 ・多動・衝動優勢に存在 3) スクリーニング期終了後の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 点以上の患者 4) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である患者 (甲状腺機能異常の治療薬を使用している場合は用量を仮登録時の 90 日以上前から変更せず使用している患者) |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な肝・腎障害, 心・肺・血液・代謝性疾患等の合併症を有する患者 2) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害等の精神疾患を有する患者, パーソナリティ障害や知的能力障害がある患者, 素行症 (反抗挑発症を除く) の患者, 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又はチック症 (トゥレット症を含む) の合併又は既往がある患者, あるいはトゥレット症の家族歴がある患者 3) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者 4) 心電図又は臨床検査値異常に対して医学的処置が施行されている患者, あるいは追加検査又は医学的処置が必要な患者 (一過性又はアレルギー性疾患の異常と判断された場合を除く) 5) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者。ただし AD/HD の治療目的で投与された場合は除く。 6) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者, 又はその既往がある患者 ・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5, 若しくは自殺行動に関するいずれかの質問の回答が「はい」に該当する患者 (自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る) 7) 過去 6 ヶ月以内に物質使用障害群が疑われた患者 8) 尿中薬物検査で陽性の患者 |

DSM-5 : 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版

C-SSRS : コロンビア自殺評価スケール (Columbia suicide severity rating scale)

| | |
|-------------|---|
| <p>試験方法</p> | <p>スクリーニング期（1～4週間），治療期（二重盲検期：4週間，単盲検期：1週間），事後観察期（1週間）の4期（計7～10週間）構成とした。ただし，日本人小児AD/HD患者の第3相長期投与試験（A3231）に移行する患者では事後観察期を除く3期（計6～9週間）とした。</p> <p>4週間の治療期（二重盲検期）では本剤30mgから投与を開始し，目標用量（30, 50又は70mg）に到達するまで1週間に20mgずつ強制増量し，目標用量に到達後は固定用量で1日1回朝に経口投与した。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週間投与した。被験者の安全性に問題があり，治験責任（分担）医師が治験を継続できないと判断した場合にはいつでも中止できるが，治験薬の減量及び休薬は不可とした。</p> <p>スクリーニング期（週-4～-1） 治療期（二重盲検期） 治療期（単盲検期） 事後観察期^{a)}</p> <p>（週） Visit 1 2 3 4 5 6 7 8</p> <p>30mg群 50mg群 70mg群 プラセボ群</p> <p>↑ 仮登録 同意・アセント ↑ 本登録・割付け 投与開始</p> <p>a) 日本人小児AD/HD患者の第3相長期投与試験（A3231）に移行しない被験者のみ実施</p> |
| <p>評価項目</p> | <p>有効性：主要評価項目；ADHD-RS-IV 合計スコアの投与開始後4週におけるベースラインからの変化量 副次評価項目；ADHD-RS-IV サブスケールスコア（不注意，多動性-衝動性），Conners 3（症状スケールスコア，不注意と多動性-衝動性の合計スコア）及びQCD各サブカテゴリー合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量，CGI-I及びPGAの各評価時点の改善率</p> <p>安全性：有害事象・副作用の有無及び発現頻度，臨床検査値，体重，血圧，脈拍数，心電図，依存性調査（治療期用D-2-A，事後観察期用D-2-B）</p> |

結果

有効性

<主要評価項目>

主要評価項目の ADHD-RS-IV 合計スコアの投与開始後 4 週のベースラインからの変化量は 30 mg 群で-16.38, 50 mg 群で-18.10, 70 mg 群で-16.47 であり, いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意に減少した (主要解析)。

また, 主要評価項目の副次解析である投与開始後いずれの評価時点でも, すべての用量群でプラセボ群と比較して有意に減少した (副次解析)。

表 V-8 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| 評価時点 | 投与群 | ベースライン | | 観測値 | | 変化量 ^{注1} | プラセボとの比較 ^{注1} | | 効果サイズ ^{注3} |
|------|-------|--------|-----------------|-----|------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 ^{注2} | |
| 1 週 | プラセボ | — | — | 19 | 35.95 (8.71) | -1.51 (2.01) | — | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 27.58 (11.51) | -10.06 (1.99) | -8.54 [-14.01, -3.08] | 0.0027 | — |
| | 50 mg | — | — | 18 | 27.00 (9.36) | -9.62 (2.06) | -8.11 [-13.66, -2.56] | 0.0048 | — |
| | 70 mg | — | — | 18 | 29.89 (12.16) | -7.55 (2.02) | -6.03 [-11.59, -0.48] | 0.0337 | — |
| 2 週 | プラセボ | — | — | 18 | 35.83 (9.59) | -2.12 (2.01) | — | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 23.00 (11.45) | -14.64 (1.98) | -12.52 [-17.97, -7.07] | <0.0001 | — |
| | 50 mg | — | — | 17 | 22.47 (5.44) | -12.99 (2.07) | -10.86 [-16.43, -5.30] | 0.0002 | — |
| | 70 mg | — | — | 18 | 24.39 (12.50) | -13.05 (2.02) | -10.93 [-16.47, -5.39] | 0.0002 | — |
| 3 週 | プラセボ | — | — | 19 | 34.89 (10.58) | -2.57 (2.28) | — | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 21.89 (11.75) | -15.74 (2.27) | -13.18 [-19.44, -6.91] | <0.0001 | — |
| | 50 mg | — | — | 17 | 19.35 (8.57) | -16.16 (2.38) | -13.59 [-20.01, -7.18] | <0.0001 | — |
| | 70 mg | — | — | 18 | 22.72 (13.01) | -14.71 (2.31) | -12.15 [-18.51, -5.78] | 0.0003 | — |
| 4 週 | 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 |

注 1: 投与群, 評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果, ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア (40 点未満/40 点以上) 及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満/10 歳以上 13 歳未満/13 歳以上 18 歳未満) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

注 2: プラセボ群と本剤各用量群との対比較における検定の多重性は, 本剤 70 mg 群とプラセボ群との対比較, 及び本剤 50 mg 群とプラセボ群との対比較を第 1 仮説族, 本剤 30 mg 群とプラセボ群との対比較を第 2 仮説族とした Serial Gatekeeping 法 (第 1 仮説族における 2 つの群間比較をそれぞれ両側有意水準 0.05 で行い, 共に有意であった場合に限り, 第 2 仮説族における群間比較を両側有意水準 0.05 で行う) により調整

注 3: 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。

結果

<副次評価項目>

(1) ADHD-RS-IV サブスケールスコア

1) ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、投与開始後 4 週において、すべての用量群でプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 V-9 ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| 評価時点 | 投与群 | ベースライン | | 観測値 | | 変化量 ^注 | プラセボとの比較 ^注 | |
|------|-------|--------|-----------------|-----|-----------------|------------------|-------------------------|--------|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 1 週 | プラセボ | — | — | 19 | 16.26 (6.97) | -0.58 (1.05) | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 9.84 (6.71) | -5.29 (1.04) | -4.72 [-7.61, -1.82] | 0.0018 |
| | 50 mg | — | — | 18 | 10.78 (5.55) | -3.61 (1.08) | -3.03 [-6.00, -0.06] | 0.0457 |
| | 70 mg | — | — | 18 | 11.44 (6.86) | -2.99 (1.08) | -2.41 [-5.38, 0.56] | 0.1099 |
| 2 週 | プラセボ | — | — | 18 | 15.67 (7.66) | -1.27 (1.09) | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 7.79 (6.79) | -7.34 (1.07) | -6.07 [-9.08, -3.06] | 0.0001 |
| | 50 mg | — | — | 17 | 8.47 (3.39) | -5.24 (1.13) | -3.96 [-7.06, -0.87] | 0.0129 |
| | 70 mg | — | — | 18 | 8.89 (6.79) | -5.54 (1.12) | -4.27 [-7.35, -1.19] | 0.0074 |
| 3 週 | プラセボ | — | — | 19 | 15.11 (7.40) | -1.73 (1.26) | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 7.47 (6.54) | -7.66 (1.25) | -5.93 [-9.43, -2.42] | 0.0013 |
| | 50 mg | — | — | 17 | 7.94 (4.84) | -5.80 (1.32) | -4.07 [-7.69, -0.45] | 0.0280 |
| | 70 mg | — | — | 18 | 7.72 (7.14) | -6.71 (1.30) | -4.97 [-8.56, -1.39] | 0.0072 |
| 4 週 | プラセボ | 19 | 17.47 (6.44) | 19 | 14.95 (7.58) | -1.89 (1.21) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 15.37 (6.16) | 18 | 5.94 (5.15) | -8.14 (1.21) | -6.25 [-9.64, -2.86] | 0.0005 |
| | 50 mg | 18 | 14.50 (6.02) | 17 | 6.71 (4.44) | -7.02 (1.27) | -5.13 [-8.62, -1.65] | 0.0046 |
| | 70 mg | 20 | 13.75 (6.58) | 17 | 6.94 (6.93) | -7.10 (1.26) | -5.21 [-8.68, -1.74] | 0.0038 |

注：投与群，評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及び年齢（6 歳以上 10 歳未満／10 歳以上 13 歳未満／13 歳以上 18 歳未満）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

結果

2) ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 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、投与開始後 4 週において、すべての用量群及びいずれの評価時点でもプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 V-10 ADHD-RS-IV 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 (m-ITT)

| 評価時点 | 投与群 | ベースライン | | 観測値 | | 変化量 ^注 | プラセボとの比較 ^注 | |
|------|-------|--------|-----------------|-----|-----------------|------------------|---------------------------|---------|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 1 週 | プラセボ | — | — | 19 | 19.68 (5.48) | -0.62 (1.10) | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 17.74 (6.45) | -4.78 (1.07) | -4.16 [-7.20, -1.12] | 0.0080 |
| | 50 mg | — | — | 18 | 16.22 (5.52) | -6.16 (1.10) | -5.53 [-8.61, -2.46] | 0.0006 |
| | 70 mg | — | — | 18 | 18.44 (6.54) | -4.81 (1.11) | -4.19 [-7.32, -1.06] | 0.0095 |
| 2 週 | プラセボ | — | — | 18 | 20.17 (5.11) | -0.58 (1.11) | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 15.21 (5.95) | -7.31 (1.08) | -6.73 [-9.79, -3.67] | <0.0001 |
| | 50 mg | — | — | 17 | 14.00 (4.54) | -7.90 (1.12) | -7.32 [-10.44, -4.21] | <0.0001 |
| | 70 mg | — | — | 18 | 15.50 (6.93) | -7.76 (1.12) | -7.18 [-10.33, -4.03] | <0.0001 |
| 3 週 | プラセボ | — | — | 19 | 19.79 (5.23) | -0.52 (1.27) | — | — |
| | 30 mg | — | — | 19 | 14.42 (6.50) | -8.10 (1.24) | -7.58 [-11.10, -4.06] | <0.0001 |
| | 50 mg | — | — | 17 | 11.41 (4.81) | -10.49 (1.30) | -9.97 [-13.57, -6.37] | <0.0001 |
| | 70 mg | — | — | 18 | 15.00 (6.89) | -8.26 (1.29) | -7.74 [-11.36, -4.12] | <0.0001 |
| 4 週 | プラセボ | 19 | 20.47 (4.93) | 19 | 19.74 (5.17) | -0.57 (1.25) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 22.68 (3.74) | 18 | 13.83 (5.96) | -8.26 (1.23) | -7.69 [-11.17, -4.22] | <0.0001 |
| | 50 mg | 18 | 22.56 (3.05) | 17 | 10.71 (5.13) | -11.23 (1.28) | -10.66 [-14.20, -7.12] | <0.0001 |
| | 70 mg | 20 | 23.40 (2.95) | 17 | 13.53 (7.20) | -9.62 (1.27) | -9.05 [-12.61, -5.48] | <0.0001 |

注：投与群，評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び年齢（6 歳以上 10 歳未満／10 歳以上 13 歳未満／13 歳以上 18 歳未満）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

(2) Conners 3

Conners 3 では、不注意、多動性・衝動性の両サブスケールスコア及び合計スコア、反抗挑戦性障害サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインの変化量は、すべての用量群で投与開始後 3 週以降のいずれの評価時点においてもプラセボ群と比較して有意に減少した。なお、素行障害サブスケールスコアについては各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった。

表 V-11 Conners 3 の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| サブスケール | 評価時点 | 投与群 | ベースライン | | 観測値 | | ベースラインからの変化量 ^注 | | プラセボとの比較 ^注 | |
|-------------|------|-------|--------|------------------|-----|------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|--|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 | |
| 不注意 | 3 週 | プラセボ | — | — | 19 | 17.42 (7.51) | -0.67 (1.25) | — | — | |
| | | 30 mg | — | — | 19 | 15.32 (6.94) | -4.86 (1.20) | -4.19 [-7.58, -0.80] | 0.0161 | |
| | | 50 mg | — | — | 17 | 16.06 (6.64) | -5.70 (1.28) | -5.04 [-8.61, -1.47] | 0.0064 | |
| | | 70 mg | — | — | 18 | 16.72 (7.91) | -4.49 (1.24) | -3.82 [-7.32, -0.33] | 0.0325 | |
| | 4 週 | プラセボ | 19 | 18.05 (6.06) | 19 | 16.79 (7.98) | -1.30 (1.37) | — | — | |
| | | 30 mg | 19 | 20.53 (6.45) | 18 | 14.33 (7.13) | -5.15 (1.34) | -3.85 [-7.63, -0.07] | 0.0458 | |
| | | 50 mg | 18 | 22.67 (5.65) | 17 | 14.35 (6.86) | -7.41 (1.42) | -6.11 [-10.06, -2.16] | 0.0030 | |
| | | 70 mg | 20 | 21.80 (5.97) | 17 | 14.94 (8.35) | -5.68 (1.39) | -4.38 [-8.26, -0.50] | 0.0276 | |
| 多動性・衝動性 | 3 週 | プラセボ | — | — | 19 | 16.79 (9.98) | -0.76 (1.46) | — | — | |
| | | 30 mg | — | — | 19 | 10.26 (8.31) | -7.24 (1.44) | -6.48 [-10.49, -2.47] | 0.0020 | |
| | | 50 mg | — | — | 17 | 11.71 (8.14) | -5.57 (1.52) | -4.81 [-8.94, -0.67] | 0.0233 | |
| | | 70 mg | — | — | 18 | 10.94 (7.26) | -6.28 (1.49) | -5.52 [-9.59, -1.44] | 0.0087 | |
| | 4 週 | プラセボ | 19 | 18.37 (9.85) | 19 | 16.32 (10.57) | -1.23 (1.41) | — | — | |
| | | 30 mg | 19 | 18.26 (6.67) | 18 | 9.22 (6.84) | -7.29 (1.41) | -6.05 [-9.95, -2.15] | 0.0029 | |
| | | 50 mg | 18 | 18.28 (8.14) | 17 | 9.94 (7.22) | -7.33 (1.47) | -6.10 [-10.10, -2.09] | 0.0034 | |
| | | 70 mg | 20 | 17.25 (8.60) | 17 | 10.06 (7.07) | -6.80 (1.45) | -5.57 [-9.53, -1.60] | 0.0066 | |
| 不注意+多動性・衝動性 | 3 週 | プラセボ | — | — | 19 | 34.21 (14.48) | -1.22 (2.46) | — | — | |
| | | 30 mg | — | — | 19 | 25.58 (13.82) | -12.02 (2.39) | -10.80 [-17.47, -4.12] | 0.0019 | |
| | | 50 mg | — | — | 17 | 27.76 (13.03) | -11.27 (2.51) | -10.05 [-16.97, -3.13] | 0.0051 | |
| | | 70 mg | — | — | 18 | 27.67 (14.34) | -10.72 (2.45) | -9.50 [-16.30, -2.70] | 0.0069 | |
| | 4 週 | プラセボ | 19 | 36.42 (11.70) | 19 | 33.11 (15.51) | -2.33 (2.63) | — | — | |
| | | 30 mg | 19 | 38.79 (9.28) | 18 | 23.56 (12.53) | -12.29 (2.59) | -9.96 [-17.18, -2.74] | 0.0076 | |
| | | 50 mg | 18 | 40.94 (12.36) | 17 | 24.29 (13.04) | -14.74 (2.71) | -12.41 [-19.87, -4.96] | 0.0015 | |
| | | 70 mg | 20 | 39.05 (13.09) | 17 | 25.00 (14.78) | -12.36 (2.66) | -10.04 [-17.39, -2.68] | 0.0082 | |

注：投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの Conners 3 の各サブスケールスコア及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満/10 歳以上 13 歳未満/13 歳以上 18 歳未満) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

| サブスケール | 評価時点 | 投与群 | ベースライン | | 観測値 | | ベースラインからの変化量 ^注 | プラセボとの比較 ^注 | |
|--------|---------|-------|--------|-----------------|-----|-----------------|---------------------------|-------------------------|--------|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| | | | | | | | | | |
| 結果 | 反抗挑戦性障害 | プラセボ | — | — | 19 | 10.95 (7.00) | 0.52 (0.91) | — | — |
| | | 30 mg | — | — | 19 | 8.74 (6.19) | -3.31 (0.91) | -3.83 [-6.36, -1.30] | 0.0036 |
| | | 50 mg | — | — | 17 | 9.18 (5.90) | -2.83 (0.95) | -3.35 [-5.96, -0.75] | 0.0125 |
| | | 70 mg | — | — | 18 | 7.06 (4.72) | -2.31 (0.94) | -2.83 [-5.39, -0.28] | 0.0303 |
| | 4 週 | プラセボ | 19 | 10.58 (6.27) | 19 | 10.58 (7.03) | 0.15 (1.06) | — | — |
| | | 30 mg | 19 | 12.89 (6.96) | 18 | 8.28 (5.85) | -2.97 (1.07) | -3.12 [-6.10, -0.14] | 0.0407 |
| | | 50 mg | 18 | 13.28 (6.11) | 17 | 8.59 (6.88) | -3.42 (1.11) | -3.57 [-6.63, -0.52] | 0.0225 |
| | | 70 mg | 20 | 8.80 (6.29) | 17 | 6.06 (4.99) | -3.11 (1.11) | -3.26 [-6.28, -0.25] | 0.0343 |
| 素行障害 | 3 週 | プラセボ | — | — | 19 | 5.26 (4.21) | -0.34 (0.84) | — | — |
| | | 30 mg | — | — | 19 | 5.11 (6.81) | -1.83 (0.84) | -1.49 [-3.83, 0.86] | 0.2101 |
| | | 50 mg | — | — | 17 | 4.00 (3.87) | -2.61 (0.88) | -2.27 [-4.67, 0.13] | 0.0637 |
| | | 70 mg | — | — | 18 | 3.72 (3.86) | -2.22 (0.85) | -1.88 [-4.23, 0.48] | 0.1160 |
| | 4 週 | プラセボ | 19 | 5.32 (3.94) | 19 | 4.26 (3.77) | -1.34 (0.83) | — | — |
| | | 30 mg | 19 | 7.47 (6.12) | 18 | 4.56 (5.35) | -1.50 (0.83) | -0.16 [-2.49, 2.17] | 0.8930 |
| | | 50 mg | 18 | 7.39 (4.73) | 17 | 3.88 (3.92) | -2.73 (0.86) | -1.39 [-3.76, 0.99] | 0.2470 |
| | | 70 mg | 20 | 5.45 (5.25) | 17 | 2.71 (2.78) | -3.44 (0.85) | -2.10 [-4.44, 0.25] | 0.0788 |

注：投与群，評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの Conners 3 の各サブスケールスコア及び年齢（6 歳以上 10 歳未満／10 歳以上 13 歳未満／13 歳以上 18 歳未満）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

結果

(3) QCD サブカテゴリースコア

QCD スコアの各サブカテゴリー（早朝／登校前，学校，放課後，夕方，夜，全体の行動）の投与開始後 4 週におけるベースラインからの変化量の調整平均値は，表 V-12 のとおりであった。

表 V-12 QCD サブカテゴリースコアの投与開始後 4 週におけるベースラインからの変化量 (m-ITT)

| サブカテゴリー | 投与群 | ベースライン | | 観測値 | | ベースラインからの変化量 ^注 | プラセボとの比較 ^注 | |
|---------|-------|--------|----------------|-----|----------------|---------------------------|------------------------|--------|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 早朝／登校前 | プラセボ | 19 | 5.84 (2.69) | 19 | 7.11 (3.23) | 1.47 (0.53) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 4.05 (2.07) | 18 | 6.11 (3.03) | 1.44 (0.52) | -0.03 [-1.51, 1.44] | 0.9669 |
| | 50 mg | 18 | 4.50 (3.31) | 17 | 5.35 (3.32) | 0.47 (0.54) | -1.00 [-2.49, 0.49] | 0.1857 |
| | 70 mg | 20 | 4.25 (2.43) | 17 | 5.00 (2.60) | 0.33 (0.54) | -1.14 [-2.63, 0.35] | 0.1309 |
| 学校 | プラセボ | 19 | 5.74 (2.10) | 19 | 5.84 (1.83) | 0.02 (0.34) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 5.05 (1.78) | 18 | 5.72 (2.08) | 0.22 (0.34) | 0.21 [-0.74, 1.16] | 0.6625 |
| | 50 mg | 18 | 5.61 (2.50) | 17 | 6.59 (2.29) | 0.63 (0.35) | 0.61 [-0.36, 1.58] | 0.2119 |
| | 70 mg | 20 | 5.30 (1.45) | 17 | 6.24 (1.44) | 0.35 (0.35) | 0.33 [-0.63, 1.29] | 0.4967 |
| 放課後 | プラセボ | 19 | 5.58 (2.09) | 19 | 5.95 (2.01) | 0.43 (0.40) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 4.53 (1.98) | 18 | 5.28 (2.16) | 0.36 (0.40) | -0.07 [-1.20, 1.05] | 0.8962 |
| | 50 mg | 18 | 5.06 (2.39) | 17 | 6.12 (2.39) | 0.90 (0.41) | 0.47 [-0.67, 1.61] | 0.4129 |
| | 70 mg | 20 | 4.75 (2.20) | 17 | 5.53 (2.35) | 0.28 (0.41) | -0.15 [-1.29, 0.98] | 0.7902 |
| 夕方 | プラセボ | 19 | 5.16 (2.57) | 19 | 5.58 (3.11) | 0.26 (0.57) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 5.26 (2.45) | 18 | 6.89 (3.14) | 1.22 (0.57) | 0.95 [-0.63, 2.54] | 0.2333 |
| | 50 mg | 18 | 4.72 (2.32) | 17 | 6.71 (3.18) | 1.53 (0.59) | 1.27 [-0.35, 2.89] | 0.1213 |
| | 70 mg | 20 | 4.70 (3.16) | 17 | 7.12 (2.52) | 1.99 (0.58) | 1.73 [0.12, 3.34] | 0.0361 |
| 夜 | プラセボ | 19 | 6.47 (1.90) | 19 | 6.74 (2.33) | 0.26 (0.31) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 5.53 (2.22) | 18 | 6.72 (2.11) | 0.77 (0.31) | 0.51 [-0.37, 1.38] | 0.2503 |
| | 50 mg | 18 | 5.94 (2.04) | 17 | 6.53 (2.45) | 0.44 (0.32) | 0.18 [-0.71, 1.07] | 0.6860 |
| | 70 mg | 20 | 5.70 (1.98) | 17 | 5.82 (1.98) | 0.05 (0.32) | -0.21 [-1.10, 0.68] | 0.6374 |
| 全体の行動 | プラセボ | 19 | 2.47 (1.74) | 19 | 2.58 (1.80) | 0.01 (0.31) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 2.21 (1.36) | 18 | 2.89 (1.49) | 0.39 (0.31) | 0.37 [-0.49, 1.23] | 0.3896 |
| | 50 mg | 18 | 2.17 (1.86) | 17 | 3.41 (2.06) | 0.99 (0.32) | 0.97 [0.10, 1.85] | 0.0302 |
| | 70 mg | 20 | 2.80 (1.28) | 17 | 3.35 (1.37) | 0.45 (0.32) | 0.43 [-0.44, 1.31] | 0.3242 |

注：投与群，評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの QCD の各サブカテゴリースコア及び年齢（6 歳以上 10 歳未満／10 歳以上 13 歳未満／13 歳以上 18 歳未満）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

結果

(4) CGI-I

CGI-I 改善率は、最終評価時に 30 mg 群で 57.9%、50 mg 群で 66.7%、70 mg 群で 60.0%であり、30 mg 群では投与開始後 1 週以降、50 mg 群では投与開始後 2 週以降、70 mg 群では投与開始後 3 週以降のすべての評価時点でプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 V-13 CGI-I 改善率 (m-ITT)

| 評価 時点 | 投与群 | 観測値 | | プラセボとの比較 | |
|-----------|-------|-----|--------------|------------------------------|-------------------|
| | | 例数 | 患者数及び改善率 (%) | 改善率の差[95%信頼区間] ^{注1} | p 値 ^{注2} |
| 1 週 | プラセボ | 19 | 2 (10.5) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 9 (47.4) | 36.84[2.69, 64.99] | 0.0293 |
| | 50 mg | 18 | 7 (38.9) | 28.36[-5.19, 55.18] | 0.0625 |
| | 70 mg | 18 | 4 (22.2) | 11.70[-21.13, 41.13] | 0.4048 |
| 2 週 | プラセボ | 18 | 1 (5.6) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 10 (52.6) | 47.08[17.48, 72.49] | 0.0030 |
| | 50 mg | 17 | 10 (58.8) | 53.27[19.63, 77.18] | 0.0009 |
| | 70 mg | 18 | 6 (33.3) | 27.78[-7.56, 58.36] | 0.0877 |
| 3 週 | プラセボ | 19 | 2 (10.5) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 11 (57.9) | 47.37[13.80, 73.19] | 0.0051 |
| | 50 mg | 17 | 13 (76.5) | 65.94[34.64, 86.28] | 0.0001 |
| | 70 mg | 18 | 9 (50.0) | 39.47[5.95, 65.30] | 0.0128 |
| 4 週 | プラセボ | 19 | 2 (10.5) | — | — |
| | 30 mg | 18 | 11 (61.1) | 50.58[17.57, 74.66] | 0.0019 |
| | 50 mg | 17 | 12 (70.6) | 60.06[27.95, 82.19] | 0.0004 |
| | 70 mg | 17 | 12 (70.6) | 60.06[27.95, 82.19] | 0.0004 |
| 最終 評価時 | プラセボ | 19 | 2 (10.5) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 11 (57.9) | 47.37[13.80, 73.19] | 0.0051 |
| | 50 mg | 18 | 12 (66.7) | 56.14[23.61, 79.01] | 0.0006 |
| | 70 mg | 20 | 12 (60.0) | 49.47[20.31, 73.94] | 0.0022 |

注 1：二項確率に基づく正確な信頼区間

注 2：Fisher の直接確率検定

改善率：医師がベースラインからの改善度を 7 段階で評価し、「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合

結果

(5) PGA

PGA 改善率は、最終評価時に 30 mg 群で 52.6%、50 mg 群で 61.1%、70 mg 群 55.0%であり、30 mg 群及び 50 mg 群では投与開始後 1 週以降、70 mg 群では投与開始後 2 週以降のすべての評価時点でプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 V-14 PGA 改善率 (m-ITT)

| 評価 時点 | 投与群 | 観測値 | | プラセボとの比較 | |
|-----------|-------|-----|--------------|------------------------------|-------------------|
| | | 例数 | 患者数及び改善率 (%) | 改善率の差[95%信頼区間] ^{注1} | p 値 ^{注2} |
| 1 週 | プラセボ | 19 | 1 (5.3) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 9 (47.4) | 42.11[8.19, 69.15] | 0.0078 |
| | 50 mg | 18 | 7 (38.9) | 33.63[0.32, 59.67] | 0.0188 |
| | 70 mg | 18 | 3 (16.7) | 11.40[-21.13, 41.13] | 0.3398 |
| 2 週 | プラセボ | 18 | 1 (5.6) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 9 (47.4) | 41.81[11.65, 68.33] | 0.0078 |
| | 50 mg | 17 | 7 (41.2) | 35.62[1.30, 62.04] | 0.0178 |
| | 70 mg | 18 | 7 (38.9) | 33.33[-1.94, 62.89] | 0.0408 |
| 3 週 | プラセボ | 19 | 2 (10.5) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 10 (52.6) | 42.11[8.19, 69.15] | 0.0128 |
| | 50 mg | 17 | 11 (64.7) | 54.18[21.51, 77.82] | 0.0014 |
| | 70 mg | 18 | 10 (55.6) | 45.03[11.69, 70.09] | 0.0051 |
| 4 週 | プラセボ | 19 | 3 (15.8) | — | — |
| | 30 mg | 18 | 10 (55.6) | 39.77[6.04, 66.06] | 0.0170 |
| | 50 mg | 17 | 11 (64.7) | 48.92[15.67, 73.92] | 0.0054 |
| | 70 mg | 17 | 11 (64.7) | 48.92[15.67, 73.92] | 0.0054 |
| 最終 評価時 | プラセボ | 19 | 3 (15.8) | — | — |
| | 30 mg | 19 | 10 (52.6) | 36.84[2.69, 65.00] | 0.0382 |
| | 50 mg | 18 | 11 (61.1) | 45.32[11.84, 70.72] | 0.0069 |
| | 70 mg | 20 | 11 (55.0) | 39.21[9.00, 65.96] | 0.0187 |

注 1：二項確率に基づく正確な信頼区間

注 2：Fisher の直接確率検定

改善率：医師がベースラインからの改善度を 7 段階で評価し、「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合

安全性

(1) 副作用（臨床検査値異常変動を含む）

30 mg 群で 19 例中 13 例（68%）に 23 件認められ、主なものは食欲減退 8 例（42%）、初期不眠症及び頭痛各 2 例（11%）であった。50 mg 群で 18 例中 18 例（100%）に 41 件認められ、主なものは食欲減退 14 例（78%）、頭痛 6 例（33%）、初期不眠症 5 例（28%）、不眠症 3 例（17%）、瞬目過多、異常感及び体重減少各 2 例（11%）であった。70 mg 群で 20 例中 13 例（65%）に 28 件認められ、主なものは食欲減退 11 例（55%）、初期不眠症 5 例（25%）、腹痛及び悪心各 2 例（10%）であった。

プラセボ群 19 例について副作用は認められなかった。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(2) 体重

最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は 30 mg 群で 1.39 kg, 50 mg 群で 1.23 kg, 70 mg 群で 1.68 kg それぞれ減少した。

表 V-15 体重のベースラインからの変化量

| 検査項目 | 投与群 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|---------|---------|----|------------------|------------------|--------------------------------|
| | | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差) |
| 体重 (kg) | プラセボ群 | 19 | 34.86 (12.26) | 35.36 (12.40) | 0.50 (1.02) |
| | 30 mg 群 | 19 | 38.51 (15.92) | 37.12 (15.70) | -1.39 (1.37) |
| | 50 mg 群 | 18 | 33.13 (11.23) | 31.90 (11.16) | -1.23 (1.00) |
| | 70 mg 群 | 20 | 35.80 (11.71) | 34.12 (11.66) | -1.68 (0.92) |

(3) バイタルサイン (血圧, 脈拍数)

収縮期血圧は, すべ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, 最終評価時の拡張期血圧はベースラインと比べ, プラセボ群では 2.54 mmHg 減少し, 30 mg 群で 2.51 mmHg, 50 mg 群で 7.76 mmHg, 70 mg 群で 2.65 mmHg それぞれ増加した。

脈拍数は最終評価時ではベースラインと比べてプラセボ群で 3.77 回/分減少し, 30 mg 群で 7.49 回/分, 50 mg 群で 11.56 回/分, 70 mg 群で 7.45 回/分それぞれ増加した。

表 V-16 血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量

| 投与群 | 検査項目 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|---------|-----------------|----|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| | | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差) |
| プラセボ群 | 収縮期血圧 (mmHg) | 19 | 104.82 (11.19) | 105.37 (10.32) | 0.54 (9.67) |
| | 拡張期血圧 (mmHg) | | 63.42 (10.14) | 60.88 (8.24) | -2.54 (10.57) |
| | 脈拍数 (回/分) | | 89.46 (10.20) | 85.68 (8.93) | -3.77 (7.15) |
| 30 mg 群 | 収縮期血圧 (mmHg) | 19 | 104.18 (10.38) | 103.21 (8.51) | -0.96 (9.34) |
| | 拡張期血圧 (mmHg) | | 61.72 (7.59) | 64.23 (7.80) | 2.51 (8.69) |
| | 脈拍数 (回/分) | | 82.40 (12.86) | 89.89 (8.91) | 7.49 (11.69) |
| 50 mg 群 | 収縮期血圧 (mmHg) | 18 | 96.59 (12.11) | 101.09 (14.60) | 4.50 (12.53) |
| | 拡張期血圧 (mmHg) | | 55.39 (6.22) | 63.15 (9.39) | 7.76 (8.93) |
| | 脈拍数 (回/分) | | 78.61 (11.14) | 90.17 (13.12) | 11.56 (11.41) |
| 70 mg 群 | 収縮期血圧 (mmHg) | 20 | 105.32 (12.23) | 103.78 (11.74) | -1.53 (11.39) |
| | 拡張期血圧 (mmHg) | | 60.20 (9.67) | 62.85 (7.26) | 2.65 (10.60) |
| | 脈拍数 (回/分) | | 80.92 (11.08) | 88.37 (11.08) | 7.45 (14.89) |

結果

| | |
|----|--|
| 結果 | <p>(4) 薬剤に対する依存性</p> <p>依存性を評価するため、患者背景、依存性調査（治療期用 D-2-A 及び事後観察期用 D-2-B）、有害事象、有効性に関する情報を検討した。依存性調査のいくつかの質問に対して、4段階（非常に、かなり、少し、いいえ）の「いいえ」以外を回答した被験者が存在したが、独立安全性評価委員会*において、対象症例の依存性を1例ずつ検討した結果、得られたデータからは依存形成を疑う症例はないと判断された。</p> <p>*：GCP 省令で定められる効果安全性評価委員会とは異なり、依存形成の有無を評価し塩野義製薬株式会社に対して助言を行う目的で設置された。</p> |
|----|--|

MMRM：反復測定混合効果モデル

2) 比較試験

① 外国人児童 AD/HD 患者の第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311) 7)

| | |
|--------|--|
| 目的 | 外国人児童 AD/HD 患者に対し、疑似授業下で SKAMP-DS を用いて本剤の治療効果発現時間をプラセボと比較して評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量調節、2 群 2 期クロスオーバー、疑似授業試験 |
| 対象 | 外国人児童 AD/HD 患者 129 例 (30 mg 群 58 例, 50 mg 群 50 例, 70 mg 群 21 例) |
| 主な選択基準 | 1) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準により AD/HD と診断され、詳細な精神的評価に基づき、混合型、多動性・衝動性優勢型と診断された 6 歳以上 12 歳以下の患者 2) スクリーニング期終了後の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上の患者 |
| 主な除外基準 | 1) コントロールされた (併用制限薬を要する者) 又はコントロール不良な、問題となる症状を有する精神疾患を合併している患者 2) 素行障害がある患者 3) アンフェタミンによる適切な治療 (用量及び期間) を 1 回以上受けても反応を示さなかった患者 4) 過去 6 ヶ月以内に DSM-IV-TR の基準で物質の乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた患者、尿中薬物検査が陽性の患者 |
| 試験方法 | スクリーニング期 (3 週間), ウォッシュアウト期 (必要に応じて 1 週間), 用量調節期 (非盲検) (4 週間), クロスオーバー期 (2 週間) の 4 期 (計 10 週間) の構成で実施した。スクリーニングによって適格性が確認された被験者について、用量調節期では本剤を 1 日 1 回朝に 4 週間投与して至適用量 (30, 50, 70 mg/日) を決定後、クロスオーバー期では被験者を本剤→プラセボ, 又はプラセボ→本剤の投与順序にランダムに割り付けた。 用量調節期は本剤 30 mg から投与を開始し、忍容性が良好で症状改善の可能性がある場合は 1 段階増量した。忍容性が許容できない場合は増量前の用量に減量して、至適用量を決定した。 クロスオーバー期では、用量調節期を完了した患者に対して至適用量の本剤→プラセボ, プラセボ→至適用量の本剤, いずれかの順序で投与し、2 回の疑似授業を実施した。 |
| 評価項目 | 有効性: 主要評価項目; SKAMP-DS (行動スコア) による治療効果発現時間 副次評価項目; SKAMP-DS による治療効果持続期間, SKAMP 合計スコア, SKAMP-AS (注意スコア) 及び作業の質スコアによる治療効果発現時間及び治療効果持続時間, ADHD-RS-IV 合計スコア, 多動性/衝動性サブスケールスコア, 不注意サブスケールスコア 等 安全性: 有害事象, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 体重, 診察 |

SKAMP-DS : Swanson,Kotkin,Agler,M-Flynn and Pelham Rating Scale Department Scale (行動スコア)

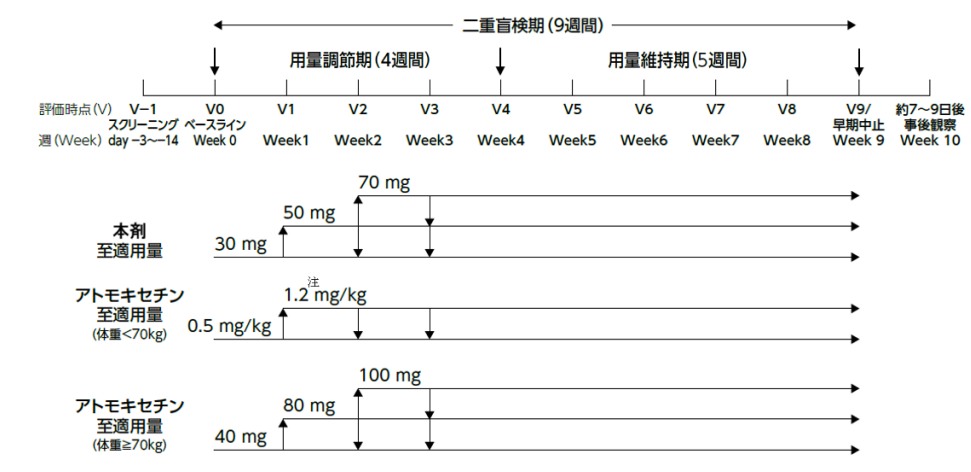
SKAMP-AS : Swanson,Kotkin,Agler,M-Flynn and Pelham Rating Scale Attention Scale (注意スコア)

| | |
|----|---|
| 結果 | <p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>SKAMP-DSによる治療効果発現時間</p> <p>児童AD/HD患者113例(ITT)を対象に、クロスオーバー期の本剤群とプラセボ群で群間比較したところ、初回評価時点(投与1.5時間後)では、SKAMP-DSの調整平均値±標準誤差が本剤群0.70 ± 0.09、プラセボ群1.14 ± 0.09であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に低かった(投与順序、投与期及び薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデル、$p < 0.005$)。</p> <p><副次評価項目></p> <p>(1) SKAMP-DSによる治療効果持続時間</p> <p>児童AD/HD患者113例(ITT)を対象に、クロスオーバー期の本剤群とプラセボ群で群間比較したところ、本剤群の投与13時間後のSKAMP-DSの調整平均値±標準誤差は本剤群1.05 ± 0.10、プラセボ群1.31 ± 0.10であり、本剤群のプラセボ群と比べたSKAMP-DSの有意差は、投与13時間後まで持続した(投与順序、投与期及び薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデル、$p < 0.005$)。</p> <p>(2) SKAMP-ASによる治療効果発現時間及び治療効果持続時間</p> <p>児童AD/HD患者113例(ITT)を対象に、クロスオーバー期の本剤群とプラセボ群で群間比較したところ、本剤群の初回評価時点(投与1.5時間後)のSKAMP-ASの調整平均値±標準誤差は本剤群1.03 ± 0.10、プラセボ群1.45 ± 0.10であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に低かった(投与順序、投与期及び薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデル、$p < 0.005$)。</p> <p>また、投与13時間後における調整平均値±標準誤差は本剤群1.14 ± 0.10、プラセボ群1.61 ± 0.10であり、本剤群のプラセボ群と比べたSKAMP-ASの有意差は、投与13時間後まで持続した(投与順序、投与期及び薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデル、$p < 0.005$)。</p> <p>(3) ADHD-RS-IV合計スコア、多動性・衝動性サブスケールスコア、不注意サブスケールスコア</p> <p>児童AD/HD患者113例(ITT)を対象に、ADHD-RS-IV合計スコアのクロスオーバー期における本剤群のベースラインからの変化量±標準誤差は、本剤群で-25.8 ± 1.20、プラセボ群で-8.7 ± 1.20であり、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた。</p> <p>多動性・衝動性サブスケールスコアのクロスオーバー期におけるベースラインからの本剤群の変化量±標準誤差は、本剤群で-13.3 ± 0.64、プラセボ群で-4.5 ± 0.64であり、不注意サブスケールスコアでは、本剤群で-12.5 ± 0.62、プラセボ群で-4.1 ± 0.62であり、サブスケールスコアについてもプラセボ群と比べて有意な低下が認められた(投与順序、投与期及び薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデル、$p < 0.0001$)。</p> |
| | <p>安全性</p> <p>用量調節期における副作用は129例中100例(77.5%)に認められ、主なものは食欲減退61例(47.3%)、不眠症33例(25.6%)、易刺激性21例(16.3%)、上腹部痛20例(15.5%)、頭痛18例(14.0%)、感情不安定13例(10.1%)であった。クロスオーバー期における副作用は、本剤群では115例中に20例(17.4%)、主なものは食欲減退7例(6.1%)、不眠症4例(3.5%)、頭痛4例(3.5%)、上腹部痛2例(1.7%)であった。プラセボ群では115例中8例(7.0%)認められ、食欲減退、不眠症、頭痛、上腹部痛が各1例であった。</p> <p>また、死亡・重篤な有害事象は認められなかった。</p> |

ITT : Intent-To-Treat (ランダム割り付け後にSKAMP-DSが少なくとも1回評価された集団)

② 外国人小児 AD/HD 患者の第 4 相試験 (SPD489-317) ^{8),9)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | メチルフェニデートによる治療効果が不十分な外国人小児 AD/HD 患者を対象に、本剤の有効性をアトモキシチンと比較して評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照、用量調節試験 |
| 対象 | DSM-IV-TR で診断された、メチルフェニデートの治療効果不十分な外国人小児 AD/HD 患者 267 例 |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) DSM-IV-TR の基準を満たし詳細な精神学的評価に基づき AD/HD と診断された 6 歳以上 17 歳以下の患者 2) メチルフェニデートによる前治療又は現行治療が効果不十分な患者、かつ、ベースライン時に ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上の患者 |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 2 種類以上のメチルフェニデートによる治療を受けた患者 (4 週間以内等の短期での増量のために即放型メチルフェニデートを服薬し、適切な反応を示した患者は除外しなかった。) 2) メチルフェニデートによる 2 コース以上の前治療が治療無効であったと治験責任医師が判断した患者。治療無効には、症状の悪化又は変化なし/わずかな症状改善を含めた。 3) 以前にアトモキシチン又はアンフェタミンを投与された患者 4) コントロールされた (併用制限薬を要する) 又はコントロール不良な、問題となる症状を有する精神疾患を合併している患者 5) 素行障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある患者 6) $\beta 2$ 作動薬を全身投与 (経口又は静脈内投与) 中である又は喘息治療の標準的な用量を超えて吸入 $\beta 2$ 作動薬を使用中である患者 7) 慢性もしくは急性の合併症 (高度のアレルギー性鼻炎又は抗生物質の投与を必要とする感染症等)、障害又は本試験の安全性評価に影響を及ぼすもしくは被験者のリスクを増加させるその他の状態を有する患者 8) 自殺のリスクがあると治験責任医師が判断する、自殺企図の既往歴がある、又は積極的な自殺念慮があるもしくはその既往歴がある患者 9) スクリーニング時に尿中薬物検査が陽性の患者 (使用中の AD/HD 治療薬は除く) 10) チトクローム P450 (CYP) 2D6 の poor metabolizer である患者 11) 過去 6 ヶ月以内に、DSM-IV-TR の基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた患者 12) 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある、慢性チック障害もしくはチック障害の現病歴がある、又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある患者。チックの既往歴があり、治験責任医師が除外すべきと判断した患者。 13) 症候性心血管疾患又は中枢神経刺激剤の交感神経刺激作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある患者 14) 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある患者 15) 肝疾患の既往歴がある又は肝疾患を示す臨床検査値を示した患者 16) 中枢神経系に作用する、問題となる起立性低血圧を引き起こすことが知られている又は機能に影響を及ぼす他の薬剤を使用中である患者 |

| | |
|-------------|--|
| <p>試験方法</p> | <p>スクリーニング及びウォッシュアウト期（最大2週間），二重盲検期（9週間：用量調節期4週間及び用量維持期5週間），事後観察期（7～9日間）の3期（計12週間）の構成で実施した。</p> <p>スクリーニングによって適格性が確認された被験者を本剤群又はアトモキセチン群にランダムに割り付け，二重盲検期では治験薬を1日1回朝に投与した。</p> <p>用量調節期では，本剤群 30 mg，アトモキセチン群 0.5 mg/kg（体重 70 kg 未満）又は 40 mg（体重 70 kg 以上）から投与を開始して1週ごとに忍容性と有効性を評価し，許容可能な反応が得られるまで用量を調節した。必要な場合は増量前の用量への減量を1回のみ可とした。</p> <p>用量維持期では，至適用量の本剤（30, 50, 70 mg/日）又はアトモキセチン [0.5, 1.2^注 mg/kg/日（体重 70 kg 未満），40, 80, 100 mg/日（体重 70 kg 以上）] を決定後，最終時点までその用量を維持した。</p>  <p>The diagram illustrates the trial timeline from Week -1 to Week 10. It is divided into three main phases: Screening (Weeks -1 to 0), Dose Adjustment (Weeks 1 to 4), and Maintenance (Weeks 5 to 9). Evaluation points (V) are marked at various weeks. The active agent group starts at 30 mg and may increase to 50 mg or 70 mg. The atomoxetine group starts at 0.5 mg/kg (or 40 mg for weight ≥ 70 kg) and may increase to 1.2 mg/kg (or 80 mg or 100 mg for weight ≥ 70 kg). The trial ends at Week 9 with an early termination point (V9/早期中止) and a post-observation period (約7-9日後 事後観察) until Week 10.</p> |
| <p>評価項目</p> | <p>有効性：主要評価項目；CGI-I を用いた評価による効果発現までの時間 副次評価項目；ADHD-RS-IV 合計スコア 等</p> <p>安全性：有害事象，バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧），体重，心電図 等</p> |

注：アトモキセチン塩酸塩の本邦で承認されている【用法・用量】

1. 18歳未満の患者

通常，18歳未満の患者には，アトモキセチンとして1日 0.5 mg/kg より開始し，その後1日 0.8 mg/kg とし，さらに1日 1.2 mg/kg まで増量した後，1日 1.2 ～ 1.8 mg/kg で維持する。

ただし，増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし，いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。

なお，症状により適宜増減するが，1日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

2. 18歳以上の患者

通常，18歳以上の患者には，アトモキセチンとして1日 40 mg より開始し，その後1日 80 mg まで増量した後，1日 80 ～ 120 mg で維持する。

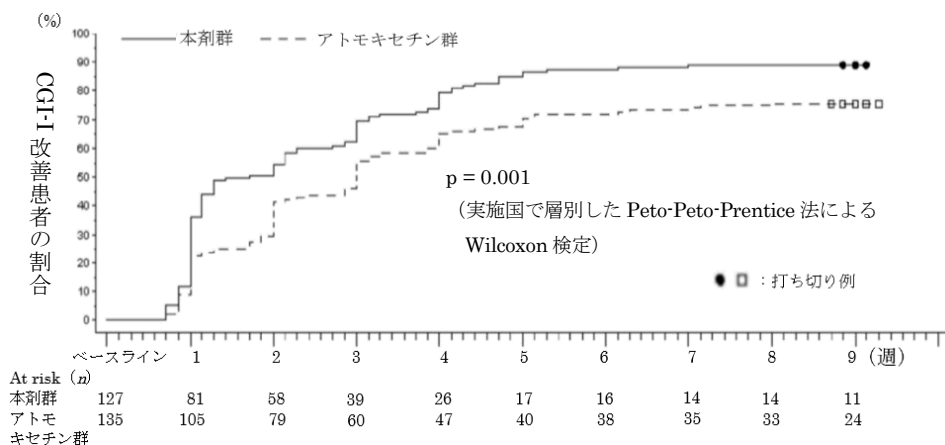
ただし，1日 80 mg までの増量は1週間以上，その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし，いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。

なお，症状により適宜増減するが，1日量は 120 mg を超えないこと。

有効性
 <主要評価項目>

CGI-I を用いた評価による効果発現までの時間

本剤群及びアトモキセチン群の CGI-I を用いた効果発現 [CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善)] までの時間を検討したところ、本剤群では、投与開始後 9 週までに 81.7% [95%信頼区間 75.0 ~ 88.5] の患者に効果の発現が認められたのに対し、アトモキセチン群では 63.6% [95%信頼区間 55.4 ~ 71.8] の患者に効果発現が認められ、本剤群はアトモキセチン群と比較して有意に高頻度を示した (p=0.001)。また、効果発現までの時間の中央値は本剤群で 12.0 日、アトモキセチン群で 21.0 日であった。



結果

図 V-1 CGI-I を用いた評価による効果発現までの時間 (FAS)

表 V-17 効果発現までの時間 (FAS)

| | 本剤群 (127 例) | アトモキセチン群 (135 例) |
|----------------------|---------------------|----------------------|
| 効果発現までの時間 中央値 (日) | 12.0 [8.0, 16.0] | 21.0 [15.0, 23.0] |

中央値 [95%信頼区間]

<副次評価項目>

ADHD-RS-IV スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアの投与開始後 9 週におけるベースラインからの変化量は、本剤群で-26.3、アトモキセチン群-19.4であり、有意差が認められた。

表 V-18 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

| 投与群 | ベースライン | | 投与開始後 9 週 | | 変化量 | アトモキセチンとの比較 ^注 | |
|---------|--------|----------------|-----------|-----------------|-----------------|--------------------------|--------|
| | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 本剤 | 127 | 42.6 (6.17) | 126 | 16.3 (11.16) | -26.3 (1.06) | -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) | -19.4 (1.11) | — | — |

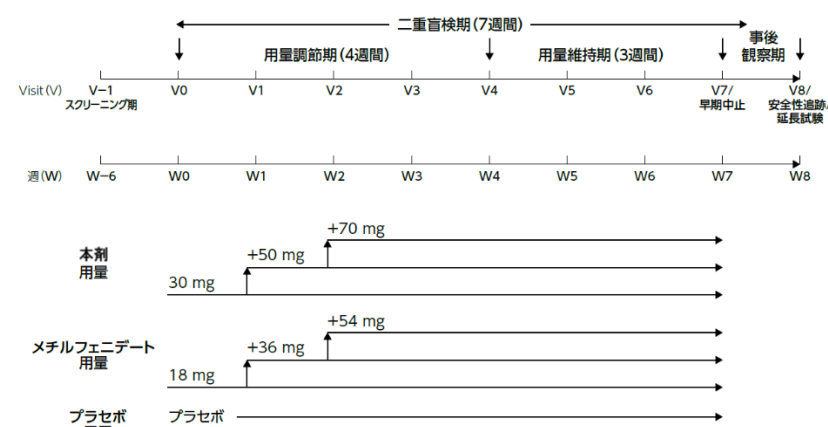
注：投与群及び実施国を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析

FAS : Full Analysis Set (治験薬が少なくとも 1 回投与された集団)

| | |
|----|---|
| 結果 | <p>安全性</p> <p>(1) 副作用 副作用は、本剤群で 128 例中 73 例 (57.0%) に認められ、主なものは食欲減退 33 例 (25.8%)、体重減少 27 例 (21.1%)、悪心 16 例 (12.5%)、不眠症 15 例 (11.7%) であった。アトモキセチン群では 134 例中 78 例 (58.2%) に認められ、主なものは悪心 16 例 (11.9%)、傾眠 15 例 (11.2%) であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>(2) バイタルサイン (脈拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧)</p> <p>1) 脈拍数 最終評価時点での脈拍数 (回/分) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は、本剤群で $+3.6 \pm 10.49$, アトモキセチン群で $+3.7 \pm 10.75$ であった。</p> <p>2) 収縮期血圧 最終評価時点での収縮期血圧 (mmHg) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は、本剤群で $+0.7 \pm 9.08$, アトモキセチン群で $+0.6 \pm 7.69$ であった。</p> <p>3) 拡張期血圧 最終評価時点での拡張期血圧 (mmHg) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は、本剤群で $+0.1 \pm 8.33$, アトモキセチン群で $+1.3 \pm 8.24$ であった。</p> <p>(3) 体重 最終評価時点での体重 (kg) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は、本剤群で -1.30 ± 1.806, アトモキセチン群で -0.15 ± 1.434 であった。</p> |
|----|---|

③ 外国人小児 AD/HD 患者の第 3 相試験 (SPD489-325) ^{10),11)}

| | |
|--------|--|
| 目的 | 外国人小児の中等度 AD/HD 患者に対し、本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照、用量調節試験 |
| 対象 | 外国人小児 AD/HD 患者 336 例 (本剤群 113 例, メチルフェニデート群 112 例, プラセボ群 111 例) |
| 主な選択基準 | 1) DSM-IV-TR の基準を満たし、詳細な精神学的評価に基づき AD/HD と診断された 6 歳以上 17 歳以下の患者 2) スクリーニング期終了後の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上の患者 |
| 主な除外基準 | 1) メチルフェニデートによる適切な治療 (用量及び期間) を受けても十分に反応を示さなかったと治験責任医師が判断した患者 2) コントロールされた (併用制限薬を要する) 又はコントロール不良な、問題となる症状を有する精神疾患を合併している患者 3) 素行障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある患者 4) 慢性もしくは急性の合併症 (高度のアレルギー性鼻炎又は抗生物質の投与を必要とする感染症等), 障害又は本治験の安全性評価に影響を及ぼすもしくは被験者のリスクを増加させるその他の状態を有する患者 5) 自殺のリスクがある, 自殺企図の既往歴がある, 又は積極的な自殺念慮があるもしくはその既往歴がある患者 6) スクリーニング時に尿中薬物検査が陽性の患者 (使用中の AD/HD 治療薬は除く) 7) 過去 6 ヶ月以内に, DSM-IV-TR の基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた患者 8) 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある, 慢性チック障害もしくはチック障害の現病歴がある又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある患者。チックの既往歴があり, 治験責任医師が除外すべきと判断した患者 9) 症候性心血管疾患, 進行性動脈硬化症, 心臓の器質的異常, 心筋症, 重篤な心調律異常, 冠動脈疾患又は中枢神経刺激剤の交感神経刺激作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある患者 10) 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある患者 11) 高度の消化管狭窄 (病的又は医原的) がある患者 |

| <p>試験方法</p> | <p>スクリーニング期及びウォッシュアウト期（最大 6 週間），二重盲検期（7 週間：用量調節期 最大 4 週間，用量維持期 3 週間以上），事後観察期（1 週間）の 3 期（計 14 週間）の構成で実施した。</p> <p>スクリーニングによって適格性が確認された被験者を本剤群，メチルフェニデート群又はプラセボ群に 1：1：1 の比率でランダムに割り付け，二重盲検期では治験薬を 1 日 1 回朝に投与した。</p> <p>用量調節期では，本剤 30 mg，メチルフェニデート 18 mg から投与を開始して 1 週毎に忍容性と有効性を評価し，許容可能な反応が得られるまで用量を調節した。必要な場合は増量前の用量への減量を 1 回のみ可とした。</p> <p>用量維持期では，至適用量の本剤（30，50，70 mg/日）又はメチルフェニデート（18，36，54 mg/日）を決定後，最終時点までその用量を維持した。</p>  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|----------------|--------|-----------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|--|----|---------------|----|---------------|----------------------|-----|----|-----|----------------|-----|-----------------|-------|-------------------------|--------|------|-----|----------------|-----|-----------------|------|---|---|------------|-----|----------------|-----|-----------------|-------|-------------------------|--------|
| <p>評価項目</p> | <p>有効性：主要評価項目；ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時におけるベースラインからの変化量</p> <p>副次評価項目；ADHD-RS-IV 多動性／衝動性サブスケールスコア，不注意サブスケールスコア，CGI-I 改善率 等</p> <p>安全性：有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，心電図，BPRS-C（精神病的特性），C-SSRS（自殺傾向） 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>結果</p> | <p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>ADHD-RS-IV スコア</p> <p>ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は，本剤群-24.3，プラセボ群-5.7 で，プラセボ群との変化量の群間差は-18.6 であり，有意差が認められた。</p> <p>表 V-19 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)</p> <table border="1" data-bbox="446 1478 1428 1780"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">ベースライン</th> <th colspan="2">最終評価時</th> <th rowspan="2">変化量^注 調整平均値</th> <th colspan="2">プラセボとの比較^注</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>平均値 (標準偏差)</th> <th>例数</th> <th>平均値 (標準偏差)</th> <th>調整平均値の差 [95%信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>102</td> <td>40.7 (7.31)</td> <td>100</td> <td>16.0 (10.44)</td> <td>-24.3</td> <td>-18.6 [-21.5, -15.7]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>105</td> <td>41.0 (7.14)</td> <td>104</td> <td>34.8 (11.89)</td> <td>-5.7</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>メチルフェニデート群</td> <td>106</td> <td>40.5 (6.72)</td> <td>104</td> <td>21.7 (13.30)</td> <td>-18.7</td> <td>-13.0 [-15.9, -10.2]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：共分散分析 投与群，実施国，年齢区分（6～12歳，13～17歳）を固定効果，対応するベースライン値を共変量とした。</p> | 投与群 | ベースライン | | 最終評価時 | | 変化量 ^注 調整平均値 | プラセボとの比較 ^注 | | 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 | 本剤 | 102 | 40.7 (7.31) | 100 | 16.0 (10.44) | -24.3 | -18.6 [-21.5, -15.7] | <0.001 | プラセボ | 105 | 41.0 (7.14) | 104 | 34.8 (11.89) | -5.7 | — | — | メチルフェニデート群 | 106 | 40.5 (6.72) | 104 | 21.7 (13.30) | -18.7 | -13.0 [-15.9, -10.2] | <0.001 |
| 投与群 | ベースライン | | 最終評価時 | | 変化量 ^注 調整平均値 | プラセボとの比較 ^注 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 | 102 | 40.7 (7.31) | 100 | 16.0 (10.44) | -24.3 | -18.6 [-21.5, -15.7] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 105 | 41.0 (7.14) | 104 | 34.8 (11.89) | -5.7 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| メチルフェニデート群 | 106 | 40.5 (6.72) | 104 | 21.7 (13.30) | -18.7 | -13.0 [-15.9, -10.2] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

FAS：少なくとも 1 回治験薬が投与された，かつ GCP 違反が判明した医療機関の登録例を除外した集団

<副次評価項目>

CGI-I 改善率

CGI-I 改善率は、本剤群では二重盲検期のすべての評価時点でプラセボ群よりも有意に高く、メチルフェニデート群では2週目以降からプラセボ群よりも有意に高かった。最終評価時における CGI-I 改善率〔改善[†]と判断された被験者の解析対象集団に占める割合〕は、本剤群 78.0%、プラセボ群 14.4%及びメチルフェニデート群 60.6%であった。

†: 改善; 「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること (CGI-I スコアが1又は2)。

表V-20 CGI-I 改善率 (FAS)

| 評価時点 (週) | 投与群 | 全体例数 | 改善例数 | 改善率 (%) | 対プラセボ | |
|----------|------------|------|------|---------|------------------|------------------|
| | | | | | 改善率の差[95%信頼区間] | p 値 ^注 |
| 1 | 本剤群 | 104 | 40 | 38.5 | 27.1[16.0, 38.3] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 106 | 12 | 11.3 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 107 | 18 | 16.8 | 5.5[-3.8, 14.8] | 0.242 |
| 2 | 本剤群 | 97 | 49 | 50.5 | 38.6[26.9, 50.4] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 101 | 12 | 11.9 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 104 | 43 | 41.3 | 29.5[18.1, 40.8] | <0.001 |
| 3 | 本剤群 | 95 | 65 | 68.4 | 47.1[34.7, 59.6] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 94 | 20 | 21.3 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 98 | 53 | 54.1 | 32.8[19.9, 45.7] | <0.001 |
| 4 | 本剤群 | 91 | 74 | 81.3 | 60.6[48.9, 72.3] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 87 | 18 | 20.7 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 99 | 63 | 63.6 | 42.9[30.2, 55.7] | <0.001 |
| 5 | 本剤群 | 85 | 70 | 82.4 | 54.9[41.2, 68.7] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 62 | 17 | 27.4 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 88 | 61 | 69.3 | 41.9[27.2, 56.6] | <0.001 |
| 6 | 本剤群 | 78 | 72 | 92.3 | 59.7[44.5, 75.0] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 43 | 14 | 32.6 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 81 | 63 | 77.8 | 45.2[28.5, 61.9] | <0.001 |
| 7 | 本剤群 | 77 | 68 | 88.3 | 55.0[39.0, 70.9] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 42 | 14 | 33.3 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 72 | 56 | 77.8 | 44.4[27.3, 61.6] | <0.001 |
| 最終評価時 | 本剤群 | 100 | 78 | 78.0 | 63.6[53.0, 74.1] | <0.001 |
| | プラセボ群 | 104 | 15 | 14.4 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 104 | 63 | 60.6 | 46.2[34.6, 57.7] | <0.001 |
| 事後観察期 | 本剤群 | 90 | 16 | 17.8 | 12.0[2.7, 21.3] | 0.003 |
| | プラセボ群 | 87 | 5 | 5.7 | — | — |
| | メチルフェニデート群 | 92 | 22 | 23.9 | 18.2[8.2, 28.2] | <0.001 |

注: 年齢区分と実施国で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

安全性

(1) 副作用

副作用は、本剤群で 111 例中 53 例 (47.7%) に認められ、主なものは食欲減退 28 例 (25.2%)、体重減少 14 例 (12.6%)、不眠症 12 例 (10.8%) であった。メチルフェニデート群では 111 例中 49 例 (44.1%) に認められ、主なものは食欲減退 17 例 (15.3%) であった。

プラセボ群では 110 例中 24 例 (21.8%) で認められ、主なものは頭痛 8 例 (7.3%) であった。

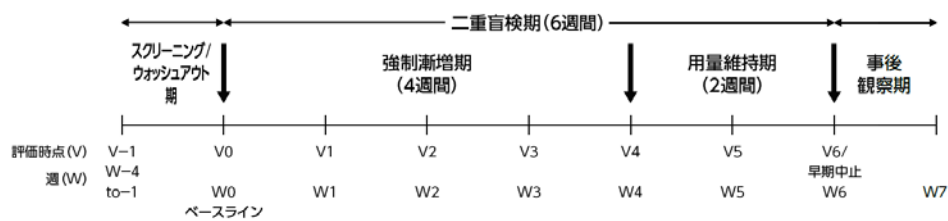
また、死亡例は認められなかった。重篤な副作用はメチルフェニデート群で過量投与 1 例が認められた。

結果

| | |
|----|--|
| 結果 | <p>(2) バイタルサイン (脈拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧)</p> <p>1) 脈拍数 最終評価時点での脈拍数 (回/分) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は, 本剤群で+5.5 ± 13.2, プラセボ群で-0.6 ± 10.6, メチルフェニデート群で+3.4 ± 13.2 であった。</p> <p>2) 収縮期血圧 最終評価時点での収縮期血圧 (mmHg) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は, 本剤群で+1.0 ± 9.8, プラセボ群で+1.0 ± 9.6, メチルフェニデート群で+0.3 ± 11.1 であった。</p> <p>3) 拡張期血圧 最終評価時点での拡張期血圧 (mmHg) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は, 本剤群で+0.2 ± 9.6, プラセボ群で+1.2 ± 8.7, メチルフェニデート群で+1.7 ± 9.9 であった。</p> <p>(3) 体重 最終評価時点での体重 (kg) のベースラインからの平均変化量 ± 標準偏差は, 本剤群で-2.1 ± 1.9, プラセボ群で+0.7 ± 1.0, メチルフェニデート群で-1.3 ± 1.4 であった。</p> |
|----|--|

④ 外国人青少年 AD/HD 患者を対象とした第 4 相試験 (SPD489-406) ¹²⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | 外国人青少年 AD/HD 患者に対し、本剤 70 mg/日の有効性をメチルフェニデート 72 mg/日と比較して評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬及びプラセボ対照、固定用量 (強制漸増) 試験 |
| 対象 | 外国人青少年 AD/HD 患者 547 例 (本剤群 218 例, メチルフェニデート群 219 例, プラセボ群 110 例) |
| 主な選択基準 | 1) DSM-IV-TR の基準で AD/HD と診断された 13 歳以上 17 歳以下の患者 2) スクリーニング期終了後の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上の患者。年齢に応じた知能レベルを有し、体重が 79.5 ポンド (36.1 kg) 以上で AD/HD の現行治療に何らかの不满がある患者 |
| 主な除外基準 | 1) コントロールされた (併用禁止薬を要する) もしくはコントロール不良な問題となる症状を有する精神疾患 [問題となる comorbid Axis II disorder, 問題となる Axis I disorder (心的外傷後ストレス障害, 精神病, 双極性疾患, 広汎性発達障害, 高度の強迫性障害, うつ病又は不安障害等), 又は診察した医師の意見として, 本剤もしくはメチルフェニデートが禁忌となる, あるいは有効性もしくは安全性を適切に評価できない他の徴候] を合併している患者 2) 素行障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある患者 |
| 試験方法 | スクリーニング及びウォッシュアウト期 (最大 4 週間), 二重盲検評価期 (6 週間: 強制漸増期 4 週間, 用量維持期 2 週間), 事後観察期 (1 週間) の 3 期の構成 (計最大 11 週間) で実施した。 スクリーニングによって適格性が確認された被験者を本剤群, メチルフェニデート群又はプラセボ群に 2 : 2 : 1 の比率でランダムに割り付け, 二重盲検期では治験薬を 1 日 1 回朝に投与した。 強制漸増期では, 本剤 30 mg, メチルフェニデート 18 mg から投与を開始して 1 週毎に強制漸増し, 最終用量は本剤群で 70 mg, メチルフェニデート群で 72 mg 注とした。減量は不可とした。 用量維持期では, 本剤 70 mg/日又はメチルフェニデート 72 mg 注/日を投与した。 |
| 評価項目 | 有効性: 主要評価項目; ADHD-RS-IV 合計スコアの投与開始後 6 週におけるベースラインからの変化量 等 安全性: 有害事象, バイタルサイン (収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温), 体重 等 |



注: メチルフェニデート塩酸塩徐放錠の本邦で承認されている【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 18 mg の増量を行う。なお, 症状により適宜増減する。ただし, 1 日用量は 54 mg を超えないこと。

18 歳以上の患者

通常, 18 歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量として, 1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は, 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお, 症状により適宜増減する。ただし, 1 日用量は 72 mg を超えないこと。

| 結果 | <p>有効性 <主要評価項目> ADHD-RS-IV スコア ADHD-RS-IV 合計スコアの投与開始後 6 週におけるベースラインからの変化量は、本剤群は-25.4、メチルフェニデート群は-22.1、プラセボ群は-17.0であった。変化量の調整平均値の投与群間差（本剤群-メチルフェニデート群）は-3.4 であり、本剤群はメチルフェニデート群と比較して有意な低下が認められた。</p> <p style="text-align: center;">表 V-21 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)</p> | | | | | | | | | |
|---|---|-------------|-------------------------|-------------|-------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------|
| | ベースライン | | 投与開始後 6 週 ^{注1} | | 変化量 ^{注1} | | | | | |
| | 投与群 | 例数 | 平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | ベース ライン からの 変化量 | プラセボ群との対比較 | | メチルフェニデート群 との対比較 | |
| | | | | | | | 群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] | p 値 | 群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] | p 値 ^{注2} |
| プラセボ群 | 106 | 36.1 (0.58) | 93 | 19.9 (1.03) | -17.0 (1.03) | — | — | — | — | |
| 本剤群 | 210 | 37.3 (0.44) | 175 | 11.4 (0.74) | -25.4 (0.74) | -8.5 (1.27) [-11.0, -6.0] | <0.0001 | -3.4 (1.04) [-5.4, -1.3] | 0.0013 | |
| メチルフェニデート群 | 216 | 37.0 (0.44) | 181 | 14.7 (0.73) | -22.1 (0.73) | -5.1 (1.27) [-7.6, -2.6] | <0.0001 | — | — | |
| <p>注1: MMRM 解析 投与群, 評価時点, 投与群×評価時点交互作用を因子, ベースラインにおける ADHD-RS-IV 合計スコアを共変量とした。分散共分散構造は無構造を仮定した。</p> <p>注2: 固定順序法により p 値を算出 (ADHD-RS-IV 合計スコア, 及び CGI-I の投与開始後 6 週の値に対する本剤群とメチルフェニデート群の多重比較)</p> | | | | | | | | | | |
| <p>安全性</p> <p>副作用は、本剤群で 218 例中 117 例 (53.7%) に認められ、主なものは食欲減退 69 例 (31.7%) であった。</p> <p>メチルフェニデート群では 219 例中 98 例 (44.7%) に認められ、主なものは食欲減退 50 例 (22.8%) , 頭痛 24 例 (11.0%) であった。</p> <p>プラセボ群では 110 例中 31 例 (28.2%) に認められ、主なものは食欲減退 10 例 (9.1%) , 頭痛 7 例 (6.4%) , 易刺激性 6 例 (5.5%) であった。</p> <p>また、死亡例は認められなかった。重篤な副作用はプラセボ群で精神病性障害 1 例が認められた。</p> | | | | | | | | | | |

FAS : 少なくとも 1 回治験薬が投与された、かつベースライン後の ADHD-RS-IV が少なくとも 1 回評価された集団

3) 安全性試験

① 日本人小児 AD/HD 患者の第 2 相継続長期投与試験 (A3222) ¹³⁾

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の評価 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照、用量調節試験 |
| 対象 | 日本人小児の AD/HD 患者 30 例 |
| 主な選択基準 | 日本人小児 AD/HD 患者の第 2 相探索試験 (A3221) で本剤の投与を完了し、継続して本剤の投与を希望する患者 |
| 主な除外基準 | <p>1) 重篤な肝・腎障害、心・肺・血液・代謝性疾患等の合併症を有する患者</p> <p>2) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者、又はその既往がある患者 ・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は 5、若しくは自殺行動に関するいずれかの質問が「はい」に該当し、それが過去 6 ヶ月以内の事象であった患者 |
| 試験方法 | <p>治療期 (53 週間) 及び事後観察期 (1 週間) の 2 期 (計 54 週間) で構成した。治療期は先行試験の事後観察期終了後、本剤 30 mg から投与を開始し、30 mg ~ 70 mg の用量範囲で、以下に示す増量・減量規定に従って 1 週間に 20 mg ずつ増量又は減量し、1 日 1 回朝に 53 週間経口投与した。</p> <p>【増量・減量規定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CGI-I が軽度改善以下*であり、被験者の安全性について特に問題がないと治験責任 (分担) 医師が判断した場合は、現在の投与量から 20 mg 増量する。 ・CGI-I が中等度改善以上**であり、被験者の安全性について特に問題がないと治験責任 (分担) 医師が判断した場合は、現在の投与量から 20 mg 増量することも可とする。 ・血圧又は脈拍数が以下の基準に該当した場合は、その時点の投与量から 20 mg 減量する。 <ul style="list-style-type: none"> －血圧が高血圧の基準を上回る場合 －脈拍数が 15 歳未満では 160 回/分以上、15 歳以上では 110 回/分以上の場合 ・30 mg 投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は、投与を中止する。 ・50 mg 又は 70 mg 投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は、現在の投与量から 20 mg 減量する。 <p>* : 軽度改善, 不変, やや悪化, 悪化又は重篤に悪化 ** : 著明改善又は中等度改善</p> |
| 評価項目 | <p>安全性 (主要目的)</p> <p>有害事象・副作用の有無及び発現頻度、臨床検査値、体重、身長、血圧、脈拍数、心電図、依存性調査 (治療期用 D-2-A, 事後観察期用 D-2-B)</p> <p>有効性 (副次目的)</p> <p>ADHD-RS-IV, Conners 3, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD</p> |

結果

安全性（主要目的）

(1) 副作用（臨床検査値異常変動を含む）

安全性評価対象症例 30 例中 26 例（87%）に 92 件認められ、主なものは食欲減退 20 例（67%）、体重減少 11 例（37%）、頭痛 6 例（20%）、腹痛、体位性めまい及び初期不眠症各 4 例（13%）、不眠症及び爪咬癖各 3 例（10%）であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(2) 体重

最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値（範囲）は-0.89 kg（-10.8 ~ 4.2 kg）であり減少が認められた。

表 V-22 体重のベースラインからの変化量

| 検査項目 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|---------|----|------------------|------------------|--------------------------------|
| | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差) |
| 体重 (kg) | 30 | 37.78 (17.83) | 36.88 (16.13) | -0.89 (3.43) |

(3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

最終評価時のベースラインからの変化量の平均値（範囲）は、収縮期血圧では 3.9 mmHg（-21 ~ 40 mmHg）、拡張期血圧では 3.2 mmHg（-11 ~ 23 mmHg）、脈拍数では 4.6 回/分（-30 ~ 42 回/分）であった。

表 V-23 血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量

| 検査項目 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|-----------------|----|----------------|----------------|--------------------------------|
| | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差) |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 30 | 101.1 (9.5) | 105.0 (9.0) | 3.9 (11.3) |
| 拡張期血圧 (mmHg) | | 62.3 (8.6) | 65.6 (7.8) | 3.2 (9.0) |
| 脈拍数 (回/分) | | 85.1 (12.0) | 89.7 (13.1) | 4.6 (17.1) |

(4) 依存性

依存性を評価するため、患者背景、依存性調査（治療期用 D-2-A 及び事後観察期用 D-2-B）、有害事象、有効性に関する情報を検討した。依存性調査のいくつかの質問に対して、4 段階（非常に、かなり、少し、いいえ）の「いいえ」以外を回答した被験者が存在したが、独立安全性評価委員会*において、対象症例の依存性を 1 例ずつ検討した結果、得られたデータからは依存形成を疑う症例はないと判断された。

*：GCP 省令で定められる効果安全性評価委員会とは異なり、依存形成の有無を評価し塩野義製薬株式会社に対して助言を行う目的で設置された。

結果

有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV スコア

1) ADHD-RS-IV 合計スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は、表 V-24 に示すとおり、投与開始後 1 週以降のすべての評価時点で、95%信頼区間の上限が 0 を下回っていたことから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインと比較して有意に減少したと考えられた。

また、ADHD-RS-IV 合計スコアは投与開始後 3 週までは経時的に低下し、それ以降はスコアの低下が維持され、最終評価時における平均変化量は-14.3 であった。

表 V-24 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| 評価時点 | 例数 | 測定値 | | |
|--------|----|-------------------|----------------------------|--|
| | | 測定値 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] ^注 |
| ベースライン | 30 | 27.6 (11.6) | — | — |
| 1 週 | 30 | 16.3 (9.2) | -11.3 (7.8) | [-14.2, -8.4] |
| 2 週 | 30 | 12.7 (8.5) | -15.0 (10.1) | [-18.8, -11.2] |
| 3 週 | 30 | 11.5 (8.3) | -16.1 (10.4) | [-20.0, -12.2] |
| 5 週 | 29 | 13.0 (8.7) | -15.0 (11.4) | [-19.4, -10.7] |
| 9 週 | 27 | 13.6 (10.2) | -14.6 (11.0) | [-19.0, -10.3] |
| 13 週 | 28 | 12.6 (8.4) | -15.9 (10.3) | [-19.9, -12.0] |
| 17 週 | 25 | 11.1 (8.8) | -17.6 (11.5) | [-22.4, -12.8] |
| 29 週 | 26 | 12.6 (9.7) | -16.2 (10.8) | [-20.6, -11.8] |
| 41 週 | 22 | 12.7 (10.0) | -16.6 (12.1) | [-22.0, -11.3] |
| 53 週 | 22 | 13.0 (9.1) | -16.4 (12.8) | [-22.1, -10.7] |
| 最終評価時 | 30 | 13.3 (8.5) | -14.3 (12.0) | [-18.8, -9.9] |

注：t 分布に基づく信頼区間

2) ADHD-RS-IV サブスケールスコア

ADHD-RS-IV の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の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ-8.1, -6.2 であった。

表 V-25 ADHD-RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| サブスケール | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | 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) | 平均値 (標準偏差) | [95%信頼区間] ^注 |
| 不注意 | 30 | 16.6 (6.6) | 8.5 (5.1) | -8.1 (6.7) | [-10.6, -5.6] |
| 多動性-衝動性 | | 11.0 (7.2) | 4.8 (5.0) | -6.2 (6.6) | [-8.7, -3.8] |

注：t 分布に基づく信頼区間

結果

(2) Conners 3

Conners 3 サブスケールのいずれのスコアも減少し、最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値は、不注意サブスケールスコアで-3.9、多動性-衝動性サブスケールスコアで-3.8、素行障害サブスケールスコアで-0.7、反抗挑戦性障害サブスケールスコアで-0.8、不注意+多動性-衝動性サブスケールの合計スコアは-7.7であった。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、及びこれらの合計スコアでは、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、ベースラインから有意に減少したと考えられた。

表 V-26 Conners 3 の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| サブスケール | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | 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) | 平均値 (標準偏差) | [95%信頼区間]注 |
| 不注意 | 30 | 15.5 (7.6) | 11.6 (6.8) | -3.9 (6.8) | [-6.4, -1.3] |
| 多動性-衝動性 | | 12.2 (8.1) | 8.4 (6.8) | -3.8 (6.2) | [-6.2, -1.5] |
| 素行障害 | | 3.3 (3.9) | 2.6 (3.4) | -0.7 (2.5) | [-1.6, 0.2] |
| 反抗挑戦性障害 | | 6.8 (6.2) | 6.0 (5.3) | -0.8 (3.1) | [-2.0, 0.3] |
| 不注意+ 多動性-衝動性 の合計 | | 27.7 (14.0) | 20.0 (12.2) | -7.7 (11.7) | [-12.1, -3.3] |

注：t 分布に基づく信頼区間

(3) QCD 合計スコア

QCD 合計スコアの平均値は、ベースラインの 28.2 から最終評価時には 34.9 に増加し、変化量の平均値は 6.7 であった。

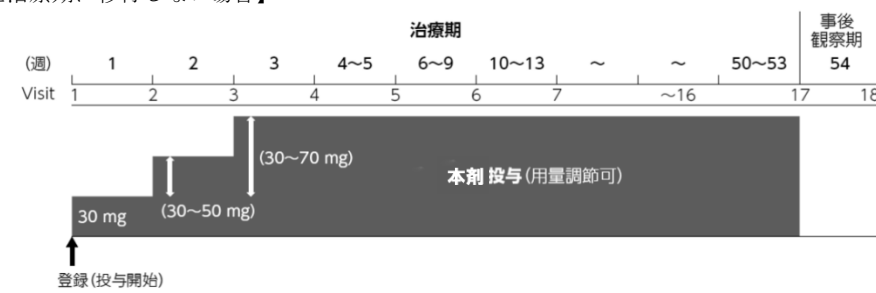
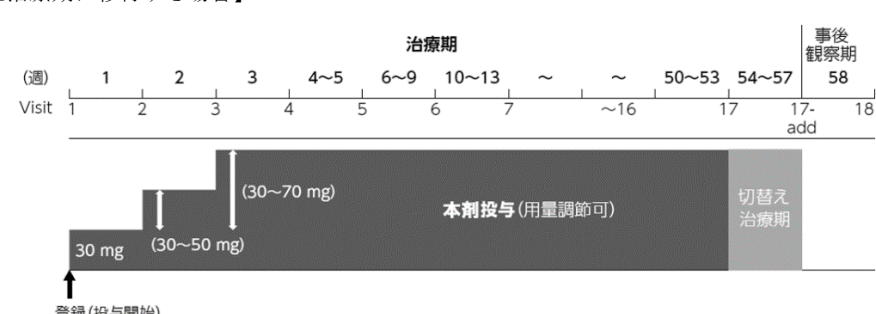
表 V-27 QCD 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| 評価時点 | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 最小値 | 中央値 | 最大値 | [95%信頼区間]注 |
|-------|----|---------------|-----|-----|-----|-------------|
| 最終評価時 | 30 | 6.7 (12.6) | -9 | 2.0 | 48 | [2.0, 11.4] |

注：t 分布に基づく信頼区間

② 日本人小児 AD/HD 患者の第 3 相長期投与試験 (A3231) ¹⁴⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | 本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の評価 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照、用量調節試験 |
| 対象 | 日本人小児 AD/HD 患者の第 2/3 相二重盲検試験 (A3223) (以下、先行試験) の投与を完了し、継続投与を希望した患者 (以下、継続患者) 及び新規登録された患者 (以下、新規患者)、合計 132 例 (継続患者 69 例: 30 mg 群 18 例, 50 mg 群 16 例, 70 mg 群 16 例, プラセボ群 19 例, 新規患者 63 例) |
| 主な選択基準 | <p><新規患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満の患者 2) DSM-5 の診断基準による主診断が AD/HD であり、AD/HD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・混合して存在 ・不注意優勢に存在 ・多動・衝動優勢に存在 3) CGI-S が中等度の疾患以上である患者 4) TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である患者 (甲状腺機能異常の治療薬を使用している場合は用量を登録時の 90 日以上前から変更していない場合に限る) <p><継続患者></p> <p>先行試験 (A3223) を完了し、継続して本剤の投与を希望する患者</p> |
| 主な除外基準 | <p><新規患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な肝・腎障害、心・肺・血液・代謝性疾患等を登録時点で有する患者 2) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害等の精神疾患、パーソナリティ障害や知的能力障害がある患者、素行症 (反抗挑発症を除く) の患者、あるいは痙攣 (熱性痙攣を除く) やチック症 (トゥレット症を含む) の合併又は既往、又はトゥレット症の家族歴がある患者 3) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者 4) 心電図又は臨床検査値異常に対して医学的処置が施行されている、あるいは追加検査又は医学的処置が必要な患者 (一過性又はアレルギー性疾患の異常と判断された場合を除く) 5) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者 6) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者、又はその既往がある患者・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5、若しくは自殺行動に関するいずれかの質問の回答が「はい」に該当する患者 (自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る) 7) 過去 6 ヶ月以内に物質使用障害群が疑われた患者 8) 尿中薬物検査で陽性の患者 <p><継続患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な肝・腎障害、心・肺・血液・代謝性疾患等を登録時点で有する患者 2) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者、又はその既往がある患者 ・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5、若しくは自殺行動に関するいずれかの質問の回答が「はい」に該当する患者 (自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る) |

| | |
|-------------|---|
| <p>試験方法</p> | <p>治療期（4週間の製剤切替え治療期を含む最長57週間）及び事後観察期（1週間）の2期（計58週間）で構成した。治療期では本剤30 mgから投与を開始し、30～70 mgの用量範囲で、以下に示す増量・減量規定に従って1週間に20 mgずつ増量又は減量しながら1日1回朝に53週間経口投与した。</p> <p>ただし、投与開始後53週時点で本剤50 mg又は70 mgを投与されており、かつ投与46週以降で用量の増減をしていない被験者は、切替え治療期に移行して、下記のとおり製剤の切替えを行い、更に1日1回朝に4週間経口投与した。なお、切替え治療期の用量増減は不可とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・50 mg：2カプセル（20 mgカプセル及び30 mgカプセル） ・70 mg：3カプセル（20 mgカプセル×2及び30 mgカプセル） <p>【増量・減量規定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CGI-Iが軽度改善以下*であり、被験者の安全性について特に問題がなく、増量可能と治験責任（分担）医師が判断した場合は、現在の投与量から20 mg増量する。 ・CGI-Iが中等度改善以上**であり、被験者の安全性について特に問題がなく、増量可能と治験責任（分担）医師が判断した場合は、現在の投与量から20 mg増量することも可とする。 ・血圧又は脈拍数が以下の基準に該当した場合は、その時点の投与量から20 mg減量する。 <ul style="list-style-type: none"> －血圧が高血圧の基準に該当する場合 －脈拍数が15歳未満では160回/分以上、15歳以上では110回/分以上の場合 ・30 mg投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、投与を中止する。 ・50～70 mg投与時に、被験者の安全性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、現在の投与量から20 mg減量する。ただし、30 mg未満には減量しない。 ・切替え治療期における投与量の増減は不可とする。 <p>*：軽度改善，不変，やや悪化，悪化又は重篤に悪化 **：著明改善又は中等度改善</p> <p>【切替え治療期に移行しない場合】</p>  <p>【切替え治療期に移行する場合】</p>  |
| <p>評価項目</p> | <p>安全性（主要目的） 有害事象・副作用の有無及び発現頻度，臨床検査値，体重，身長，血圧及び脈拍数，心電図，依存性調査（治療期用D-2-A，事後観察期用D-2-B）</p> <p>有効性（副次目的） ADHD-RS-IV，Conners 3，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD</p> |

安全性（主要目的）

(1) 副作用（臨床検査値異常変動含む）

安全性評価対象症例 132 例中 116 例（87.9%）に 343 件認められ、主なものは食欲減退 97 例（73.5%）、初期不眠症 50 例（37.9%）、体重減少 29 例（22.0%）、頭痛 14 例（10.6%）であった。発現時投与量別の副作用は、30 mg 投与時には 132 例中 78 例（59.1%）に 157 件認められ、主なものは食欲減退 64 例（48.5%）、初期不眠症 31 例（23.5%）であった。50 mg 投与時には 122 例中 63 例（51.6%）に 110 件認められ、主なものは食欲減退 33 例（27.0%）、体重減少 15 例（12.3%）、初期不眠症 14 例（11.5%）であった。70 mg 投与時には 78 例中 42 例（54%）に 68 件認められ、主なものは食欲減退 21 例（27%）、初期不眠症 8 例（10%）であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(2) 体重

最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は-0.72 kg であり減少が認められた。

表 V-28 体重のベースラインからの変化量

| 検査項目 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|---------|-----|------------------|------------------|--------------------------------|
| | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインから の変化量の平均値 (標準偏差) |
| 体重 (kg) | 132 | 37.84 (14.27) | 37.12 (14.39) | -0.72 (3.44) |

結果

(3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は、収縮期血圧では 1.58 mmHg、拡張期血圧では 3.72 mmHg の上昇がみられ、脈拍数では 8.95 回/分の増加がみられた。

表 V-29 血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量

| 検査項目 | 例数 | ベースライン | 最終評価時 | |
|-----------------|-----|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| | | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | ベースラインから の変化量の平均値 (標準偏差) |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 132 | 103.92 (11.48) | 105.50 (11.35) | 1.58 (9.37) |
| 拡張期血圧 (mmHg) | | 60.20 (8.25) | 63.92 (9.15) | 3.72 (8.70) |
| 脈拍数 (回/分) | | 84.90 (13.80) | 93.84 (17.06) | 8.95 (16.06) |

(4) 依存性

依存性を評価するため、患者背景、依存性調査（治療期用 D-2-A 及び事後観察期用 D-2-B）、有害事象、有効性に関する情報を検討した。依存性調査のいくつかの質問に対して、4 段階（非常に、かなり、少し、いいえ）の「いいえ」以外を回答した被験者が存在したが、独立安全性評価委員会*において、対象症例の依存性を 1 例ずつ検討した結果、得られたデータからは依存形成を疑う症例はないと判断された。

*：GCP 省令で定められる効果安全性評価委員会とは異なり、依存形成の有無を評価し塩野義製薬株式会社に対して助言を行う目的で設置された。

有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV 合計スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン（長期投与試験開始時）からの変化量の95%信頼区間は、投与開始後1週以降すべての評価時点で上限が0を下回ったことから、両側有意水準0.05のもと、ベースラインと比較して有意に減少したと考えられた。

表V-30 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| 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]注2 |
| ベースライン注1 | 132 | 31.26 (9.67) | — | — |
| 1週 | 132 | 22.76 (10.45) | -8.50 (9.13) | [-10.07, -6.93] |
| 2週 | 131 | 19.63 (10.27) | -11.66 (9.87) | [-13.36, -9.95] |
| 3週 | 129 | 17.17 (10.79) | -14.26 (10.89) | [-16.15, -12.36] |
| 5週 | 126 | 15.40 (10.22) | -15.94 (10.65) | [-17.81, -14.06] |
| 9週 | 123 | 15.10 (10.07) | -16.29 (10.76) | [-18.21, -14.37] |
| 13週 | 121 | 14.48 (10.00) | -16.79 (10.82) | [-18.74, -14.85] |
| 17週 | 118 | 13.76 (9.79) | -17.49 (11.26) | [-19.54, -15.44] |
| 29週 | 113 | 12.80 (9.92) | -18.60 (10.44) | [-20.55, -16.66] |
| 41週 | 106 | 12.07 (9.32) | -19.84 (10.14) | [-21.79, -17.89] |
| 53週 | 104 | 11.76 (9.36) | -20.05 (10.15) | [-22.02, -18.07] |
| 57週 | 14 | 12.36 (9.25) | -21.86 (8.26) | [-26.63, -17.09] |
| 最終評価時 | 132 | 13.33 (9.75) | -17.93 (10.56) | [-19.75, -16.11] |

注1：ベースラインは、長期投与試験開始時とした。

注2：t分布による信頼区間

(2) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV の不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性のサブスケールスコアのベースラインからの変化量の95%信頼区間は、いずれも投与開始後1週以降すべての評価時点で上限が0を下回っていたことから、両側有意水準0.05のもと、ベースラインと比べて有意に減少したと考えられた。

結果

表V-31 ADHD-RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

| サブスケール | 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]注2 |
| 不注意 | ベースライン注1 | 132 | 19.42 (4.80) | — | — |
| | 1週 | 132 | 14.38 (6.01) | -5.04 (5.35) | [-5.96, -4.12] |
| | 2週 | 131 | 12.65 (6.15) | -6.78 (5.60) | [-7.75, -5.81] |
| | 3週 | 129 | 11.11 (6.73) | -8.37 (6.61) | [-9.52, -7.22] |
| | 5週 | 126 | 10.05 (6.50) | -9.46 (6.58) | [-10.62, -8.30] |
| | 9週 | 123 | 9.98 (6.29) | -9.50 (6.75) | [-10.70, -8.29] |
| | 13週 | 121 | 9.61 (6.33) | -9.88 (6.63) | [-11.07, -8.68] |
| | 17週 | 118 | 9.31 (6.01) | -10.12 (6.65) | [-11.33, -8.91] |
| | 29週 | 113 | 8.70 (6.16) | -10.81 (6.55) | [-12.04, -9.59] |
| | 41週 | 106 | 8.07 (5.66) | -11.56 (6.37) | [-12.78, -10.33] |
| | 53週 | 104 | 7.94 (5.63) | -11.57 (6.48) | [-12.83, -10.31] |
| | 57週 | 14 | 8.29 (5.25) | -12.86 (6.22) | [-16.45, -9.26] |
| 最終評価時 | 132 | 9.08 (5.88) | -10.33 (6.56) | [-11.46, -9.20] | |
| 多動性-衝動性 | ベースライン注1 | 132 | 11.84 (6.81) | — | — |
| | 1週 | 132 | 8.38 (5.89) | -3.46 (4.60) | [-4.25, -2.67] |
| | 2週 | 131 | 6.98 (5.50) | -4.88 (5.32) | [-5.80, -3.96] |
| | 3週 | 129 | 6.06 (5.41) | -5.88 (5.50) | [-6.84, -4.93] |
| | 5週 | 126 | 5.36 (5.09) | -6.48 (5.56) | [-7.46, -5.50] |
| | 9週 | 123 | 5.11 (4.97) | -6.80 (5.47) | [-7.77, -5.82] |
| | 13週 | 121 | 4.87 (4.94) | -6.92 (5.56) | [-7.92, -5.92] |
| | 17週 | 118 | 4.46 (4.80) | -7.37 (6.08) | [-8.48, -6.26] |
| | 29週 | 113 | 4.10 (4.62) | -7.79 (5.65) | [-8.84, -6.73] |
| | 41週 | 106 | 4.00 (4.37) | -8.28 (5.68) | [-9.38, -7.19] |
| | 53週 | 104 | 3.82 (4.54) | -8.48 (5.84) | [-9.62, -7.34] |
| | 57週 | 14 | 4.07 (4.38) | -9.00 (5.90) | [-12.40, -5.60] |
| 最終評価時 | 132 | 4.24 (4.80) | -7.60 (5.88) | [-8.61, -6.59] | |

注1：ベースラインは、長期投与試験開始時とした。

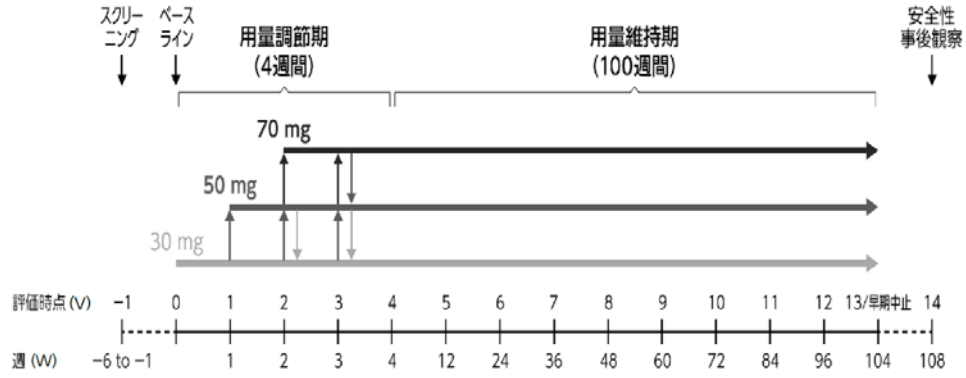
注2：t分布による信頼区間

| | | | | | |
|------------------------------|---|----------|-------------|-----------------------------|---|
| 結果 | (3) Conners 3 | | | | |
| | Conners 3における不注意, 多動性-衝動性の両サブスケールスコア及び合計スコア, 反抗挑戦性障害, 素行障害サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は, 投与開始後 13 週以降すべての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていたことから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較してスコアは有意に減少したと考えられた。 | | | | |
| | 表 V-32 Conners 3 の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT) | | | | |
| | サブスケール | 評価時点 | 例数 | 観測値 平均値 (標準偏差) | ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] 注2 |
| | 不注意 | ベースライン注1 | 132 | 19.14 (6.84) | — |
| | | 13 週 | 122 | 13.36 (6.17) | -5.92 (6.75) [-7.13, -4.71] |
| | | 25 週 | 113 | 12.96 (6.27) | -6.41 (6.60) [-7.64, -5.18] |
| | | 37 週 | 107 | 12.81 (6.61) | -6.72 (7.08) [-8.08, -5.36] |
| | | 53 週 | 104 | 12.54 (6.41) | -6.84 (7.32) [-8.26, -5.41] |
| | | 57 週 | 14 | 10.86 (6.02) | -7.50 (9.82) [-13.17, -1.83] |
| | | 最終評価時 | 132 | 12.95 (6.45) | -6.19 (7.46) [-7.47, -4.90] |
| | 多動性-衝動性 | ベースライン注1 | 132 | 15.00 (8.56) | — |
| | | 13 週 | 122 | 8.93 (6.61) | -6.26 (6.81) [-7.48, -5.04] |
| | | 25 週 | 113 | 8.47 (6.52) | -6.96 (7.36) [-8.34, -5.59] |
| | | 37 週 | 107 | 8.21 (6.79) | -7.63 (7.32) [-9.03, -6.22] |
| | | 53 週 | 104 | 7.29 (6.40) | -8.64 (7.83) [-10.17, -7.12] |
| | | 57 週 | 14 | 5.93 (5.94) | -6.21 (8.96) [-11.39, -1.04] |
| | | 最終評価時 | 132 | 7.64 (6.46) | -7.36 (8.11) [-8.75, -5.96] |
| | 不注意+多動性-衝動性 | ベースライン注1 | 132 | 34.14 (13.28) | — |
| | | 13 週 | 122 | 22.29 (11.34) | -12.18 (11.99) [-14.33, -10.03] |
| | | 25 週 | 113 | 21.43 (11.59) | -13.37 (12.42) [-15.69, -11.06] |
| | | 37 週 | 107 | 21.02 (12.00) | -14.35 (12.88) [-16.81, -11.88] |
| | | 53 週 | 104 | 19.83 (11.57) | -15.48 (13.28) [-18.06, -12.90] |
| | | 57 週 | 14 | 16.79 (11.44) | -13.71 (17.23) [-23.66, -3.77] |
| | | 最終評価時 | 132 | 20.60 (11.66) | -13.55 (13.75) [-15.91, -11.18] |
| 反抗挑戦性 | ベースライン注1 | 132 | 9.43 (5.95) | — | |
| | 13 週 | 122 | 7.57 (5.26) | -1.97 (4.63) [-2.80, -1.14] | |
| | 25 週 | 113 | 7.36 (5.28) | -2.22 (5.21) [-3.19, -1.25] | |
| | 37 週 | 107 | 6.78 (5.23) | -2.69 (4.64) [-3.58, -1.80] | |
| | 53 週 | 104 | 6.42 (5.46) | -2.96 (5.34) [-4.00, -1.92] | |
| | 57 週 | 14 | 6.36 (4.33) | -4.00 (5.11) [-6.95, -1.05] | |
| | 最終評価時 | 132 | 6.84 (5.80) | -2.59 (5.58) [-3.55, -1.63] | |
| 素行障害 | ベースライン注1 | 132 | 4.55 (4.16) | — | |
| | 13 週 | 122 | 3.29 (3.51) | -1.29 (3.21) [-1.86, -0.71] | |
| | 25 週 | 113 | 2.94 (3.67) | -1.65 (3.49) [-2.30, -1.00] | |
| | 37 週 | 107 | 2.86 (3.36) | -1.83 (3.55) [-2.51, -1.15] | |
| | 53 週 | 104 | 2.88 (3.78) | -1.88 (3.79) [-2.61, -1.14] | |
| | 57 週 | 14 | 2.79 (4.56) | -2.71 (4.39) [-5.25, -0.18] | |
| | 最終評価時 | 132 | 3.17 (3.91) | -1.38 (4.06) [-2.08, -0.68] | |
| 注 1 : ベースラインは, 長期投与試験開始時とした。 | | | | | |
| 注 2 : t 分布による信頼区間 | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------------|--|----------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| 結果 | (4) QCD サブカテゴリースコア | | | | |
| | QCD スコアの各サブカテゴリー（全体の行動、早朝／登校前、学校、放課後、夕方、夜）について、最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値は、全体の行動 0.92、早朝／登校前 1.07、学校 0.49、放課後 0.73、夕方 1.96、夜 0.60 であった。 | | | | |
| | 表 V-33 QCD サブカテゴリースコアのベースラインからの変化量 (m-ITT) | | | | |
| | サブカテゴリー | 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] 注2 |
| | 全体の行動 | ベースライン注1 | 132 | 2.66 (1.62) | — |
| | | 最終評価時 | 132 | 3.58 (1.59) | 0.92 (1.76) [0.61, 1.22] |
| | 早朝／登校前 | ベースライン注1 | 132 | 5.25 (2.89) | — |
| | | 最終評価時 | 132 | 6.32 (3.17) | 1.07 (2.97) [0.56, 1.58] |
| | 学校 | ベースライン注1 | 132 | 5.83 (1.91) | — |
| | | 最終評価時 | 132 | 6.33 (2.04) | 0.49 (1.90) [0.16, 0.82] |
| | 放課後 | ベースライン注1 | 132 | 5.37 (2.15) | — |
| 最終評価時 | | 132 | 6.10 (2.18) | 0.73 (1.89) [0.40, 1.05] | |
| 夕方 | ベースライン注1 | 132 | 5.54 (2.71) | — | |
| | 最終評価時 | 132 | 7.50 (2.91) | 1.96 (3.10) [1.43, 2.50] | |
| 夜 | ベースライン注1 | 132 | 5.88 (2.27) | — | |
| | 最終評価時 | 132 | 6.48 (2.18) | 0.60 (2.10) [0.24, 0.96] | |
| 注1：ベースラインは、長期投与試験開始時とした。 | | | | | |
| 注2：t 分布に基づく信頼区間 | | | | | |

③ 外国人小児 AD/HD 患者の第 4 相長期投与試験 (SPD489-404) 15)

| | |
|--------|--|
| 目的 | 外国人小児 AD/HD 患者に対し、本剤長期投与時の安全性、有効性を評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照、用量調節試験 |
| 対象 | 本試験又は先行試験 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-326) の同意取得時に中等度から高度の AD/HD と診断された外国人小児患者 314 例 (先行試験からの移行患者 124 例, 本試験に直接登録された患者 190 例) |
| 主な選択基準 | <p><先行試験に参加していた被験者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 先行試験の同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下の患者 2) SPD489-317 試験に参加していた被験者で、9 週間の投与を完了し、治験薬投与後 1 週間の安全性の事後観察を完了した患者 3) 先行試験終了時から本治験登録時までの期間が 7 日超である場合には、ベースライン評価時の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上である場合にのみ本剤の継続投与に登録することとした。 <p><先行試験に参加していない患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下の患者 2) DSM-IV-TR の診断基準を満たし、詳細な精神学的評価に基づき AD/HD と診断された患者 <p><すべての被験者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ベースライン評価時の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上の患者 2) 妊娠の可能性がある女児で、スクリーニング時の血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査及びベースライン評価時の尿妊娠検査が陰性で、授乳中でなく、治験実施計画書で規定した適切な避妊要件を遵守することに同意する患者 3) 6 歳以上 17 歳以下の被験者では、スクリーニング時及びベースライン評価時の血圧が年齢、性別及び身長に対し 95 パーセンタイル以内である患者。18 歳以上の被験者では、スクリーニング時及びベースライン評価時の収縮期血圧が 139 mmHg 以下で、拡張期血圧が 89 mmHg 以下である患者 4) 年齢に応じた知能レベルを有すると治験責任医師が判断した患者 |
| 主な除外基準 | <p><すべての被験者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) スクリーニング時に尿中薬物検査が陽性の患者 (使用中の AD/HD 治療薬は除く) 2) コントロールされた (併用制限薬を要する) 又はコントロール不良の、問題となる症状を有する精神疾患 [高度の comorbid Axis II disorder もしくは高度の Axis I disorder (心的外傷後ストレス障害、精神病、双極性疾患、広汎性発達障害、高度の強迫性障害、高度のうつ病又は高度の不安障害等) 又は興奮状態、著しい不安もしくは緊張等、診察した医師の意見として、本剤が禁忌となるあるいは有効性もしくは安全性を適切に評価できない他の徴候] を合併している患者。精神疾患の合併症の診断は、Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview (K-SADS-PL)、及び初期の問診の結果から根拠がある場合にはその他のモジュールを使用して実施した。行動療法への参加は可とした。 3) 素行障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある患者 4) 慢性もしくは急性の合併症 (高度のアレルギー性鼻炎又は抗生物質の投与を必要とする感染症等)、障害又は本治験の安全性評価に影響を及ぼすもしくは被験者のリスクを増加させるその他の状態を有する患者 5) 自殺のリスクがあると治験責任医師が判断する、自殺企図の既往歴がある、又は積極的な自殺念慮があるもしくはその既往歴がある患者 6) スクリーニング時又はベースライン評価時に臨床的に問題となる心電図異常又は臨床検査値異常がある患者 7) 過去 6 ヶ月以内に DSM-IV-TR の基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた患者 8) 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある、慢性チック障害もしくはチック障害の現病歴がある、又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある患者。チックの既往歴があり、治験責任医師が除外すべきと判断した患者 |

| | |
|---------------|---|
| <p>主な除外基準</p> | <p>9) 症候性心血管疾患もしくは脳血管疾患，進行性動脈硬化症，心臓の器質的異常，心筋症，重篤な心調律異常，冠動脈疾患又は中枢神経刺激剤の交感神経刺激作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある患者</p> <p>10) 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある患者</p> <p>11) 中枢神経系に作用する又はその機能に影響を及ぼす治療薬を要する医学的状態（AD/HDを除く）である患者（一定用量の抗コリン剤又はテオフィリン気管支拡張剤を使用中の者は除外対象としなかった。）</p> |
| <p>試験方法</p> | <p>スクリーニング及びウォッシュアウト期（3～42日間），投与期（104週間：用量調節期4週間，用量維持期100週間），事後観察期（28～30日間）の3期（計109～114週間）の構成とし，投与期では本剤を1日1回朝に投与した。</p> <p>用量調節期では，本剤30 mgから投与を開始して1週毎に忍容性と有効性を評価し，許容可能な反応が得られるまで用量を調節した。忍容性が許容できない場合には増量前の用量への減量を可とした。</p> <p>用量維持期では，至適用量の本剤（30，50，70 mg/日）を決定後，最終時点までその用量を維持した。</p>  <p>The diagram illustrates the trial timeline. It starts with a 'スクリーニング' (Screening) phase from week -6 to -1, followed by a 'ベースライン' (Baseline) at week 0. The '用量調節期 (4週間)' (Dose titration period) spans from week 1 to 4, during which the dose is increased from 30 mg to 50 mg and then to 70 mg. The '用量維持期 (100週間)' (Dose maintenance period) follows from week 4 to week 104. The trial concludes with a '安全性事後観察' (Safety post-treatment observation) phase from week 104 to 108. Evaluation points (V) are marked at weeks -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 (early termination), and 14. Corresponding weeks (W) are listed below: -6 to -1, 1, 2, 3, 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 104, and 108.</p> |
| <p>評価項目</p> | <p>安全性（主要目的） 既往歴及び前治療薬，診察，12誘導心電図，有害事象，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン 等</p> <p>有効性（副次目的） ADHD-RS-IV 合計スコア，多動性-衝動性サブスケールスコア，不注意サブスケールスコア 等</p> |

結果

安全性（主要目的）

(1) 副作用の発現頻度

副作用は安全性評価対象症例 314 例のうち 232 例（73.9%）に 785 件認められ、主なものは食欲減退 155 例（49.4%）、体重減少 57 例（18.2%）、不眠症 41 例（13.1%）であった。

また、死亡例は認められなかった。重篤な副作用は本剤群で失神が 2 例 3 件認められた。重篤な副作用の症例について下記に示した。

| 発現時用量 | 重篤な副作用 | 詳細 |
|-------|--------|--|
| 50 mg | 失神 | 8 歳男性 <1 件目> 投与 87 日目の 50 mg 投与時に発現し、重症度は中等度であった。本剤の処置は、投与を中止することなく当日回復した。 <2 件目> 投与 195 日目の 50 mg 投与時に発現し、重症度は高度であった。本剤の処置は休薬とし、当日回復した。 |
| 70 mg | 失神 | 11 歳男性 投与 350 日目の 70 mg 投与時に発現し、重症度は中等度であった。本剤の処置は、投与を中止することなく当日回復した。 |
| 70 mg | 不整脈 | 14 歳男性 投与 443 日目の 70 mg 投与時に発現し、重症度は高度であった。本剤の処置は投与を中止し、発現から 4 日で回復した。 |

(2) 主な有害事象の発現頻度

有害事象は、安全性評価対象症例 314 例のうち、食欲減退が 170 例（54.1%）に 214 件認められ、初回発現日中央値〔範囲〕は 13.5 日〔1 ～ 653 日〕、持続期間中央値〔範囲〕は 169.0 日〔1 ～ 749 日〕であった。

体重減少は 63 例（20.1%）に 68 件認められ、初回発現日中央値〔範囲〕は 29.0 日〔1 ～ 677 日〕、持続期間中央値〔範囲〕は 225.0 日〔26 ～ 724 日〕であった。

不眠症（不眠症、初期不眠症、中期不眠症、早期覚醒型不眠症）は 98 例（31.2%）に 124 件認められ、初回発現日中央値〔範囲〕は 17.0 日〔1 ～ 729 日〕、持続期間中央値〔範囲〕は 42.8 日〔1 ～ 739 日〕であった。

頭痛は 68 例（21.7%）に 139 件認められ、初回発現日中央値〔範囲〕は 22.0 日〔1 ～ 718 日〕、持続期間中央値〔範囲〕は 2.0 日〔1 ～ 729 日〕であった。

精神疾患に関連した有害事象として、精神病及び躁病に関連した事象が 1 例、自殺に関連した事象が 3 例（自殺念慮 2 例及び自殺企図 1 例）、攻撃性に関連した事象が 17 例（攻撃性 14 例 15 件、怒り 2 例 2 件及び敵意 1 例 1 件）認められ、軽度の躁病 1 例及び攻撃性 8 件が副作用と判断された。

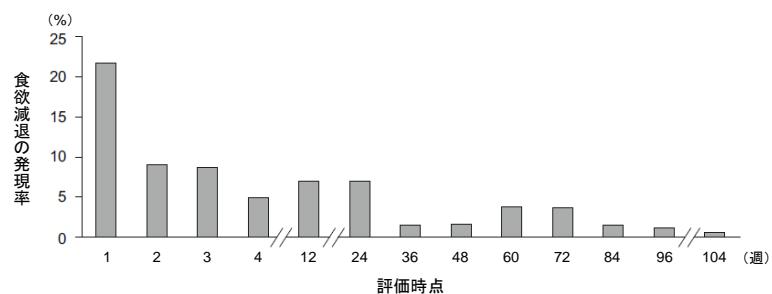


図 V-2 食欲減退発現率の経時推移

結果

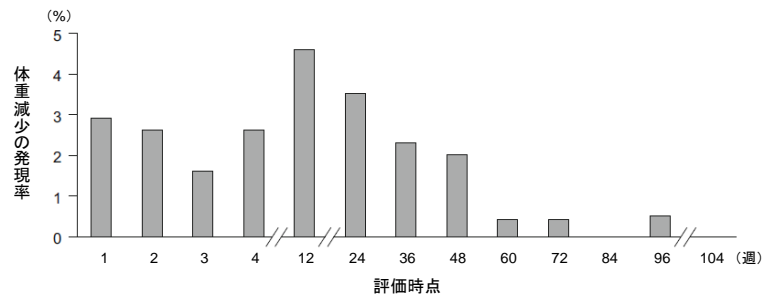


図 V-3 体重減少発現率の経時推移

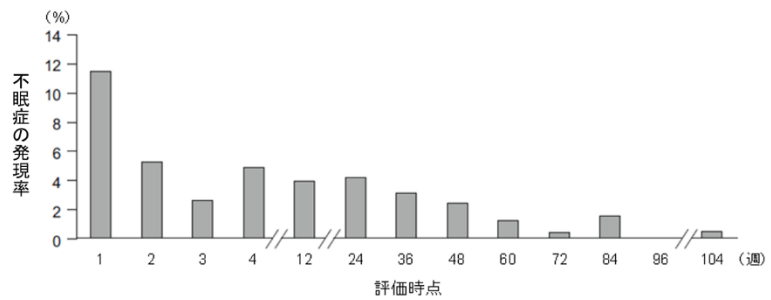


図 V-4 不眠症発現率の経時推移

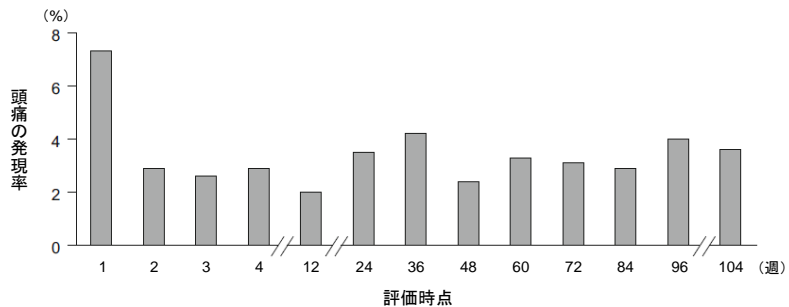


図 V-5 頭痛発現率の経時推移

(3) バイタルサイン

各被験者の本剤投与期中の最終評価時点におけるバイタルサインのベースラインからの平均変化量 [95%信頼区間] は、脈拍数 7.0 回/分 [5.7 ~ 8.2 回/分]、収縮期血圧 3.4 mmHg [2.2 ~ 4.5 mmHg]、拡張期血圧 3.2 mmHg [2.2 ~ 4.2 mmHg] であった。1 回以上の来院時に潜在的かつ臨床的に重要であるとして事前に規定した閾値を超えていた事象は、脈拍数高値 22 例 (7.0%)、収縮期血圧高値 児童期 45 例 (22.4%) 及び青少年期 17 例 (15.2%)、拡張期血圧高値 児童期 78 例 (38.8%) 及び青少年期 24 例 (21.4%) であった。

また、本剤投与期中の最終評価時点における Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの平均変化量 [95%信頼区間] は、-0.6 ms [-2.3 ~ 1.2] であった。

結果

有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV 合計スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアの各評価時点における平均値は、ベースラインでは 41.2、投与開始後 4 週では 16.6、投与開始後 48 週では 13.9、投与開始後 104 週では 12.8 であり、ベースラインと比較して減少した。

各患者の投与期中の最終評価時点における、ベースラインからの変化量は-25.8 であり、ベースラインと比較して有意な低下が認められた。

表 V-34 ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

| 評価時点 | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 中央値 | 最小値, 最大値 | [95%信頼区間] | p 値 ^注 |
|----------------|-----|-----|---------------|-------|----------|----------------|------------------|
| ベースライン | 観測値 | 299 | 41.2 (7.01) | 42.0 | 17, 54 | — | — |
| 投与期中の 最終評価時 | 観測値 | 299 | 15.4 (10.80) | 13.0 | 0, 51 | — | — |
| | 変化量 | 299 | -25.8 (11.10) | -27.0 | -52, 6 | [-27.0, -24.5] | <0.001 |

注：両側 1 標本 t 検定

(2) ADHD-RS-IV サブスケールスコア

1) ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの各評価時点における平均値は、ベースラインでは 19.0、投与開始後 4 週では 7.4、投与開始後 48 週では 5.8、投与開始後 104 週では 5.0 であり、ベースラインと比較して減少した。

各患者の投与期中の最終評価時点における、ベースラインからの変化量は-12.6 であり、ベースラインと比較して有意な低下が認められた。

表 V-35 ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

| 評価時点 | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 中央値 | 最小値, 最大値 | [95%信頼区間] | p 値 ^注 |
|----------------|-----|-----|--------------|-------|----------|----------------|------------------|
| ベースライン | 観測値 | 299 | 19.0 (5.89) | 20.0 | 2, 27 | — | — |
| 投与期中の 最終評価時 | 観測値 | 299 | 6.4 (5.85) | 5.0 | 0, 26 | — | — |
| | 変化量 | 299 | -12.6 (6.58) | -13.0 | -27, 6 | [-13.4, -11.9] | <0.001 |

注：両側 1 標本 t 検定

2) ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの各評価時点における平均値は、ベースラインでは 22.1、投与開始後 4 週では 9.2、投与開始後 48 週では 8.1、投与開始後 104 週後では 7.8 であり、ベースラインと比較して減少した。

各患者の投与期中の最終評価時点における、ベースラインからの変化量は-13.1 であり、ベースラインと比較して有意な低下が認められた。

表 V-36 ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

| 評価時点 | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 中央値 | 最小値, 最大値 | [95%信頼区間] | p 値 ^注 |
|----------------|-----|-----|--------------|-------|----------|----------------|------------------|
| ベースライン | 観測値 | 299 | 22.1 (3.46) | 23.0 | 13, 27 | — | — |
| 投与期中の 最終評価時 | 観測値 | 299 | 9.0 (5.99) | 8.0 | 0, 27 | — | — |
| | 変化量 | 299 | -13.1 (6.22) | -14.0 | -27, 5 | [-13.8, -12.4] | <0.001 |

注：両側 1 標本 t 検定

FAS：ベースライン後の有効性評価項目が少なくとも 1 回評価された集団

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

① 特定使用成績調査 1

医薬品リスク管理計画により以下の調査を実施中である。

目的：使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

調査方法：連続登録方式

対象患者：本剤の使用経験のない，6歳以上18歳未満（投与開始時点）のAD/HD患者

観察期間：2年間（2年終了時点で投与を継続している症例については，最長で承認取得の7.5年後まで依存・乱用に関する追跡調査を実施。また，本剤投与終了から1週間，追跡調査を実施）

予定症例数：1500例

主な調査項目：

- ・患者背景〔AD/HD病型，合併症，重症度（DSM-5による分類）等〕
- ・前治療薬，併用薬・併用療法
- ・ADHD-RS-IV医師評価，CGI-I，PGA，子どもの日常生活チェックリスト
- ・有害事象の発現状況

② 特定使用成績調査 2

医薬品リスク管理計画により以下の調査が予定されている。

目的：使用実態下における本剤の有効性（AD/HD RS-IV教師評価，医師評価）及び安全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：本剤の使用経験のない，6歳以上18歳未満（投与開始時点）のAD/HD患者

観察期間：24週間（本剤投与終了から1週間，追跡調査を実施）

予定症例数：40例^注

主な調査項目：

- ・患者背景〔AD/HD病型，合併症，重症度（DSM-5による分類）等〕
- ・前治療薬，併用薬・併用療法
- ・ADHD-RS-IV教師評価，医師評価
- ・有害事象の発現状況

注：国内臨床試験，類薬の臨床試験及び製造販売後調査の結果から，投与24週時点におけるAD/HD RS-IVスコアの本剤投与開始時からの変化量を-10（閾値-3.6），標準偏差を12と見積もった場合，信頼区間の上限値が閾値を下回る確率が90%以上となる症例数として設定された。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（アトモキセチン塩酸塩，メチルフェニデート塩酸塩）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること。

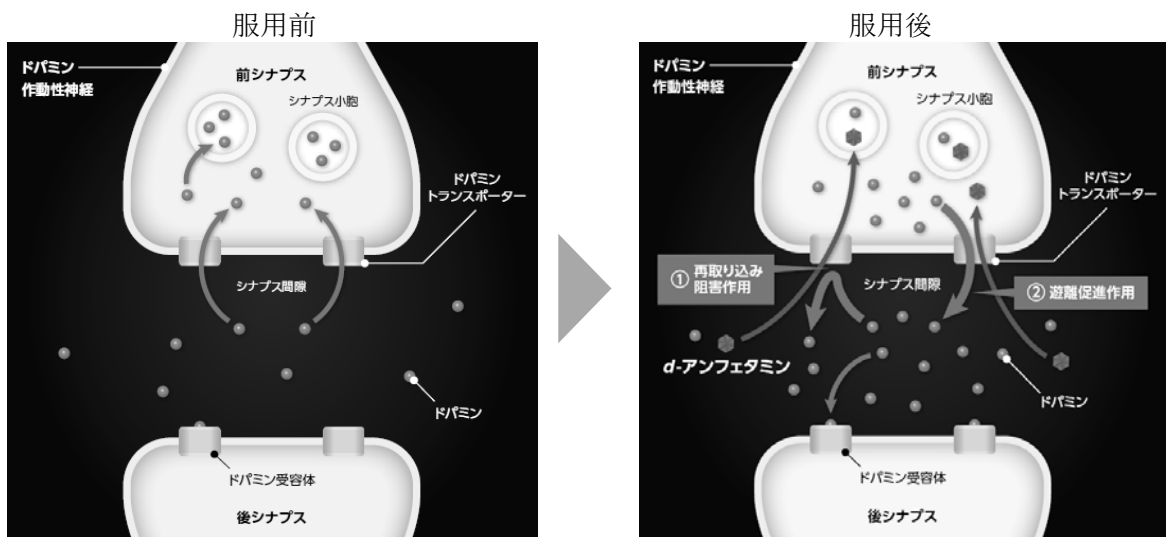
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リスデキササンフェタミンは *d*-アンフェタミンに L-リシンが共有結合したプロドラッグである。活性体である *d*-アンフェタミンの AD/HD に対する治療効果の作用機序は，完全には解明されていないが，ドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーター阻害作用並びに脳内におけるドパミン及びノルアドレナリンの遊離促進作用の結果，シナプス間隙のドパミン及びノルアドレナリン濃度が増加することに起因すると考えられている^{16),17)}。

なお，プロドラッグのリスデキササンフェタミン自身はドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーター阻害作用は認められていない (*in vitro*)¹⁸⁾。

<ドパミン作動性神経>



- ・ドパミントランスポーターを介して，ドパミン（DA）が再取り込みされる。
- ・細胞内に取り込まれた DA はシナプス小胞内へ取り込まれる。

① 再取り込み阻害作用

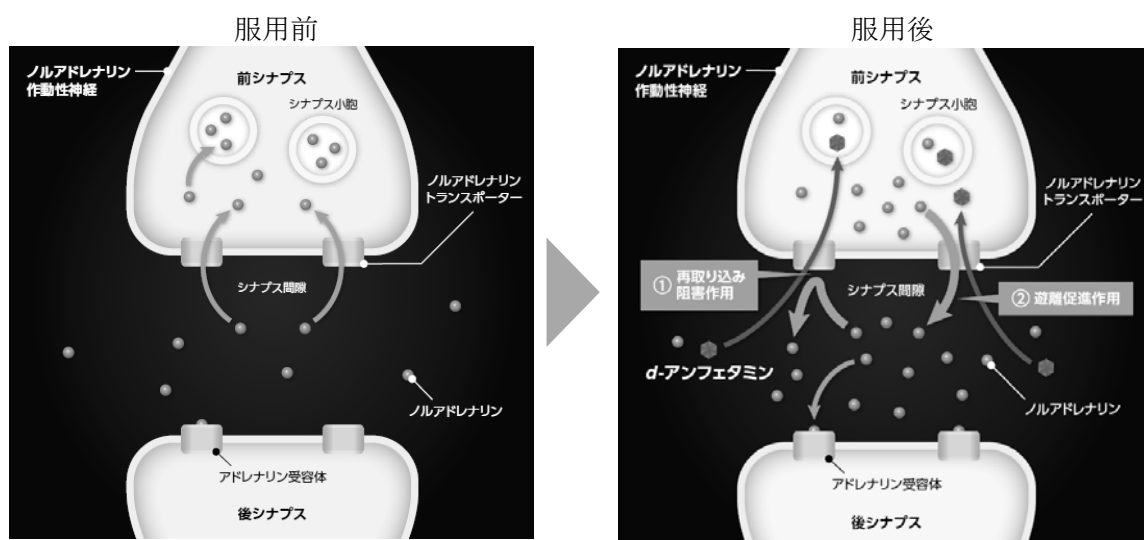
- ・ドパミントランスポーターを介して，*d*-アンフェタミンが基質として細胞内に取り込まれることにより，DA の細胞内への再取り込みが競合的に阻害される。

② 遊離促進作用

- ・細胞内に取り込まれた *d*-アンフェタミンがシナプス小胞に作用することで，DA の小胞内への取り込みが抑制され，小胞外の DA 濃度が高まる。
- ・ドパミントランスポーターを介した逆輸送により，シナプス間隙への DA の遊離が促進される。

図VI-1 作用機序（仮説）¹⁹⁾

<ノルアドレナリン作動性神経>



- ・ノルアドレナリントランスポーターを介して、ノルアドレナリン (NA) が再取り込みされる。
- ・細胞内に取り込まれた NA はシナプス小胞内へ取り込まれる。

- ① 再取り込み阻害作用
 - ・ノルアドレナリントランスポーターを介して、*d*-アンフェタミンが基質として細胞内に取り込まれることにより、NA の細胞内への再取り込みが競合的に阻害される。
- ② 遊離促進作用
 - ・細胞内に取り込まれた *d*-アンフェタミンがシナプス小胞に作用することで、NA の小胞内への取り込みが抑制され、小胞外の NA 濃度が高まる。
 - ・ノルアドレナリントランスポーターを介した逆輸送により、シナプス間隙への NA の遊離が促進される。

図VI-2 作用機序 (仮説) ¹⁹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) カテコールアミントランスポーターに対する結合親和性 (*in vitro*)

ドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーターに対するリスデキサンプフェタミンの結合親和性を明らかにするため、リスデキサンプフェタミン塩酸塩（濃度：1 nmol/L ~ 10 µmol/L）を用いて検討した。*d*-アンフェタミンの薬理作用発現に関与するターゲット分子であるドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーターの放射性標識リガンドとして、それぞれ³H]-WIN35,428 及び³H]-ニソキセチンを用いた結果、最高濃度である 10 µmol/L での結合阻害率はいずれも 15%未満であり、*d*-アンフェタミンを活性体とするリスデキサンプフェタミンは、ドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーターに対して結合親和性が低いことが示された¹⁸⁾。

一方、*d*-アンフェタミンの結合親和性について、³H]-WIN35,428 のドパミントランスポーター結合に対する阻害定数 (K_i) は 190 nmol/L²⁰⁾、³H]-GBR12935 のドパミントランスポーター結合に対する 50%阻害濃度 (IC₅₀) は 9600 nmol/L²¹⁾、³H]-ニソキセチンのノルアドレナリントランスポーター結合に対する K_i は 257 nmol/L²²⁾、であることが報告されている。

2) 受容体，トランスポーター，イオンチャネル，酵素等に対する親和性 (*in vitro*)²³⁾

リスデキサンプフェタミン（濃度：10 µmol/L）を用いて、リスデキサンプフェタミンと各種受容体，トランスポーター，イオンチャネル，並びに酵素等との結合親和性について、放射性標識リガンド結合試験法により検討した。

その結果、下記の受容体，トランスポーター，イオンチャネル，酵素等に対するリスデキサンプフェタミンの親和性は低いことが示された。

- アデノシン受容体 (non-selective)
- アドレナリン受容体 (α 1 non-selective, β non-selective)
- ドパミン受容体 (non-selective)
- γ-アミノ酪酸受容体 (GABAA, GABAB)
- GABAA 受容体 (ベンゾジアゼピンサブユニット α 1)
- グルタミン酸受容体 (AMPA, kainate, NMDA, NMDA_{glycine})
- グリシン受容体
- ヒスタミン受容体 (H1, H2, H3)
- メラトニン受容体 (non-selective)
- ムスカリン受容体 (M1, M2, Central, Peripheral)
- ニコチン受容体
- オルファニン受容体 (ORL1)
- セロトニン受容体 (non-selective)
- シグマ受容体 (non-selective)
- トランスポーター (ドパミン, ノルアドレナリン, セロトニン)
- エストロゲン受容体
- テストステロン受容体 (アンドロゲン受容体)
- 一酸化窒素合成酵素
- コルチコトロピン放出因子受容体 (non-selective)
- オキシトシン受容体
- 血小板活性化因子受容体
- 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体
- アンジオテンシン II 受容体 (AT1, AT2)
- ブラジキニン受容体 (BK2)
- コレシストキニン受容体 (CCK1, CCK2)
- エンドセリン受容体 (ET-A, ET-B)
- カルシウムチャネル (Type L, Type N)
- カリウムチャネル (ATP, Ca²⁺+act, I [Kr])
- ナトリウムチャネル (site 2)
- ロイコトリエン受容体
- トロンボキサン A2 受容体
- コリンアセチルトランスフェラーゼ
- エステラーゼ (アセチルコリン)
- グルタミン酸脱炭酸酵素
- モノアミンオキシダーゼ (MAO-A, MAO-B)
- ガラニン受容体 (non-selective)
- ニューロキニン受容体 (NK1, NK2, NK3)
- 血管作用性小腸ペプチド受容体 (non-selective)
- バソプレッシン受容体

なお、リスデキサンプフェタミンは下記の受容体に対しては 20%以上の結合阻害率を示した。

- アドレナリン受容体 (α 2 non-selective)
- オピオイド受容体 (non-selective)

3) モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する *d*-アンフェタミンの作用 (*in vitro*)²⁴⁾

d-アンフェタミンの MAO に対する阻害作用を検討したところ、*d*-アンフェタミンの MAO-A と MAO-B に対する K_i はそれぞれ 33.8 及び 161 $\mu\text{mol/L}$ であり、MAO-B と比較して MAO-A に対して強い作用を示した。これらの結果から、リスデキサンプフェタミンの活性体である *d*-アンフェタミンは MAO 阻害活性を有していることが示された。

4) ラット脳シナプトソームからのモノアミン遊離に対する *d*-アンフェタミン硫酸塩の作用 (*in vitro*)

ラット脳シナプトソームからのドパミン (DA) , ノルアドレナリン (NA) 及びセロトニン (5-HT) 遊離に対する *d*-アンフェタミン硫酸塩の作用を検討した。その結果、組織と上清中の放射活性に対する上清中の放射活性の比を遊離量の指標とした評価方法では、DA, NA 及び 5-HT 遊離作用の指標として算出した 50%有効濃度 (EC_{50}) は、それぞれ 11, 0.8 及び 26 $\mu\text{mol/L}$ であった²⁵⁾。

また、*d*-アンフェタミン硫酸塩非存在下に対する *d*-アンフェタミン硫酸塩存在下の放射活性の低下量をもとに算出した IC_{50} を指標とした評価方法では、DA, NA 及び 5-HT 遊離作用の IC_{50} は、それぞれ 24.8, 7.07 及び 1765 nmol/L であった²⁶⁾。

これらの結果は *d*-アンフェタミン硫酸塩が DA, NA, 5-HT の遊離作用を有していることを示しており、*d*-アンフェタミンを活性体とするリスデキサンプフェタミンメシル酸塩が DA, NA, 5-HT の遊離作用を有していることを示唆された。

5) 衝動性に対する効果 (ラット)¹⁸⁾

雄性 Wistar 系幼若ラットにリスデキサンプフェタミンメシル酸塩 (4, 8 及び 16 mg/kg/日 : *d*-アンフェタミン換算でそれぞれ約 1.2, 2.4 及び 4.7 mg/kg/日) , *d*-アンフェタミン硫酸塩 (3 mg/kg/日 : *d*-アンフェタミン換算で約 2.2 mg/kg) 又は媒体 (60%PEG400 + 40%滅菌水) を 2 日間反復経口投与し、遅延価値割引課題^注を用いて、衝動性行動に対する改善効果を検討した。なお、衝動性については「遅延大報酬ボックスの選択数」を指標とした。

その結果、リスデキサンプフェタミンメシル酸塩は全ての用量で、遅延大報酬ボックスの選択数を増加させる傾向が認められた。本剤 4 及び 16 mg/kg/日 群の平均選択数は、薬物投与前日の平均選択数に対して統計学的に有意に増加した。

表 VI-1 衝動性に対する効果

| 投与群 | <i>n</i> | 遅延大報酬ボックスの選択数 (平均値) | | | |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-------|----------|------|
| | | 薬物投与前日 | 薬物投与日 | 薬物投与翌日 | |
| 媒体群 | 18 | 1.28 | 1.67 | 1.61 | |
| リスデキサンプフェタミン メシル酸塩 | 4 mg/kg/日 | 11 | 1.18 | 2.64* | 1.36 |
| | 8 mg/kg/日 | 11 | 1.18 | 2.18 | 1.45 |
| | 16 mg/kg/日 | 11 | 1.18 | 3.55**†† | 1.82 |
| <i>d</i> -アンフェタミン硫酸塩 | 3 mg/kg/日 | 11 | 1.18 | 2.82**†† | 1.73 |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 薬物投与前日, †† $p < 0.01$ vs 薬物投与翌日 : 反復測定分散分析後に対応のある Student の *t* 検定

注 : 幼若ラットに遅延価値割引課題を習得させるため、T 字型迷路装置内の可動式ギロチンドアで仕切られた両側ボックスのうち、片側ボックスには常に大きな報酬を置き、もう一方には小さな報酬を置き、大報酬ボックスを選択するように訓練した。次に、大報酬ボックスを選択する場合は、報酬を得るまでに 30 秒間の遅延時間をおいた。この課題において、衝動性の指標として「遅延大報酬ボックスの選択数」を用いた。リスデキサンプフェタミンメシル酸塩 (投与量 : 4, 8 及び 16 mg/kg/日) , *d*-アンフェタミン硫酸塩 (投与量 : 3 mg/kg/日) 又は媒体 (60%PEG400 + 40%滅菌水) を 2 日間反復経口投与し、薬効評価は 5 試行を 1 セッションとして、薬物投与前日に 2 セッション、薬物投与 1 及び 2 日目の投与後 1 時間に各 1 セッション、2 回目の薬物投与翌日に 2 セッション実施した。

6) *d*-アンフェタミン硫酸塩の多動、衝動性及び注意欠如に対する効果（ラット、マウス）

多動及び注意欠如に対するリスデキサンフェタミンメシル酸塩の作用は検討していないが、リスデキサンフェタミンメシル酸塩の活性体である *d*-アンフェタミンは多動、衝動性及び注意欠如に対して有効であることが報告されている。

① AD/HD モデル動物である自然発症高血圧（SH）雄性ラット^注を用いて 2 選択レバー押し課題を実施した。レバーを押した回数を多動性、短い間隔で正解レバーを連続して押した回数を衝動性、正解レバーを押した割合を持続的注意の指標とし、媒体（生理食塩液）又は *d*-アンフェタミン硫酸塩（*d*-アンフェタミン換算で 0.64, 1.27 及び 1.91 mg/kg）を腹腔内投与した。なお、正常対照群として Wistar Kyoto（WKY）ラットに媒体（生理食塩液）を腹腔内投与した。

その結果、SH ラット *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群では、レバー押し回数（多動性の指標）及び短い間隔で正解レバーを連続して押した回数（衝動性の指標）が用量依存的に抑制され、いずれも *d*-アンフェタミン硫酸塩 1.91 mg/kg 投与群では正常対照群と同程度にまで改善が認められた。また、正解レバーを押した割合（持続的注意の指標）は *d*-アンフェタミン硫酸塩 0.64 mg/kg 投与群で改善が認められた²⁷⁾。

注：WKY ラットを同種交配し作製され、AD/HD 小児患者と同様の多動性、衝動制御障害、持続的注意欠如を示す。

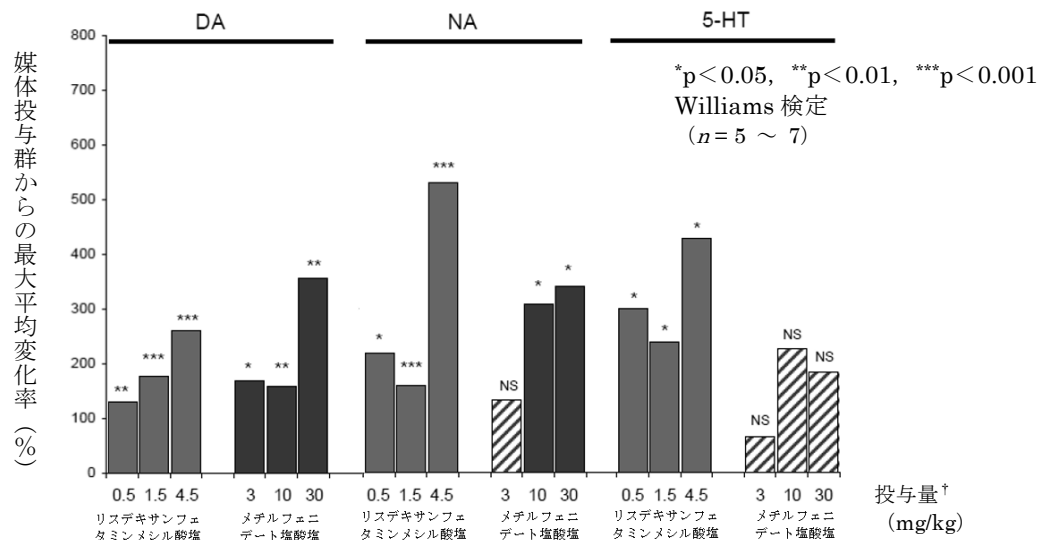
② C57Bl/6J マウスを用いて 5-選択反応時間課題を実施した。ランプが点灯している間に反応しなかったトライアル数も含めて視覚刺激が提示されている位置をタッチできた割合を正解率及び無反応率を含めた持続的注意の指標として、ランプが点灯していないときに反応した割合（尚早反応率）を衝動性の指標とし、媒体（生理食塩液）のみ又は *d*-アンフェタミン硫酸塩（投与量：0.25, 0.5 及び 1 mg/kg）を腹腔内投与した。持続的注意の指標である無反応率については視覚刺激の点灯時間が異なるすべての条件結果をあわせて解析した結果、点灯時間を 0.2 秒間の条件とした場合に *d*-アンフェタミン硫酸塩は媒体投与群に比べて改善作用を示した。また、衝動性については、0.5 mg/kg の *d*-アンフェタミン硫酸塩によって、媒体投与群と比較して尚早反応率は約半分になり、減少傾向にあった²⁸⁾。

③ 生後 3 日の雄性ラットの脳室に 6-hydroxydopamine を投与し、脳内のドパミン神経を変形させることで多動を生じさせ、*d*-アンフェタミン硫酸塩（*d*-アンフェタミン換算で 0.25, 0.5, 1, 2 及び 4 mg/kg）を腹腔内投与したときの、生後 21 ~ 51 日の間の運動量を測定した。その結果、6-hydroxydopamine 投与ラットでは、用量依存的に運動量を抑制し、0.5 mg/kg 以上で多動性に対して *d*-アンフェタミンの改善作用が示唆された²⁹⁾。

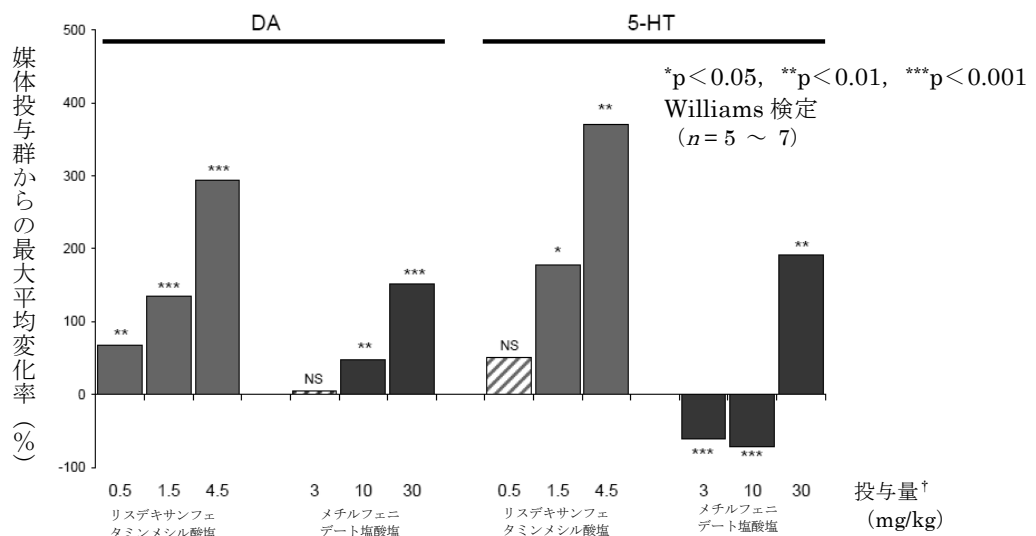
7) 前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン濃度に対する効果 (ラット) 18)

雄性 Sprague-Dawley (SD) 系ラットにリスデキサソフェタミンメシル酸塩 (約 1.7, 5.1, 15.2 mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 0.5, 1.5, 4.5 mg/kg) 又は対照薬としてメチルフェニデート塩酸塩 (メチルフェニデート換算で 3, 10, 30 mg base/kg) を単回経口投与し, 前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン濃度に対する効果を検討した。その結果, リスデキサソフェタミンメシル酸塩は前頭前皮質の細胞外 DA, NA 及び 5-HT 濃度を増加させ, 線条体の細胞外 DA 及び 5-HT 濃度を増加させた。一方, メチルフェニデート塩酸塩は前頭前皮質の細胞外 DA 及び NA 濃度を増加させ, 線条体の細胞外 DA 濃度を増加させた。

<前頭前皮質>



<線条体>

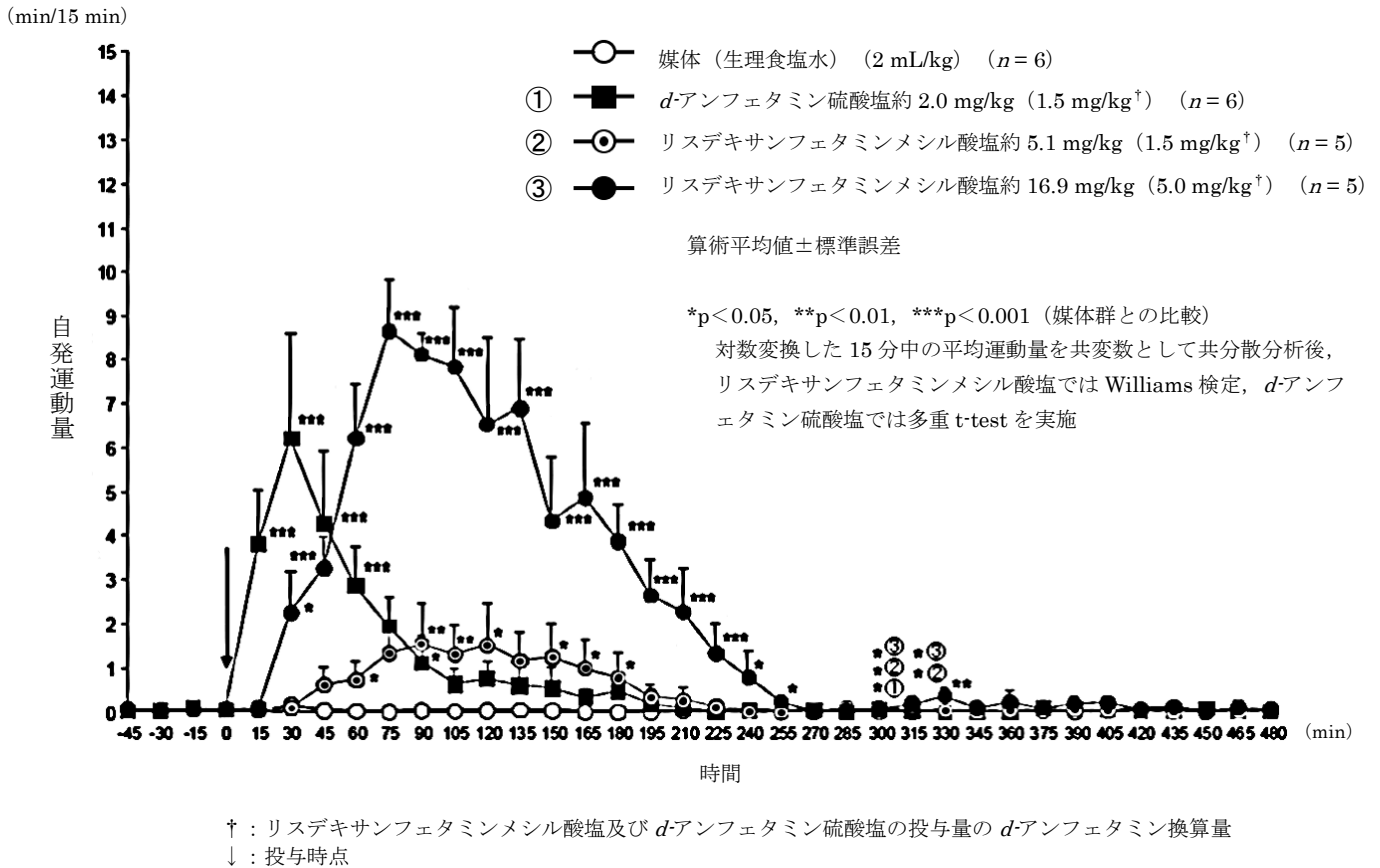


†: リスデキサソフェタミンメシル酸塩は *d*-アンフェタミン換算投与量, メチルフェニデート塩酸塩はメチルフェニデート換算投与量

図VI-3 前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン濃度の最大平均変化率

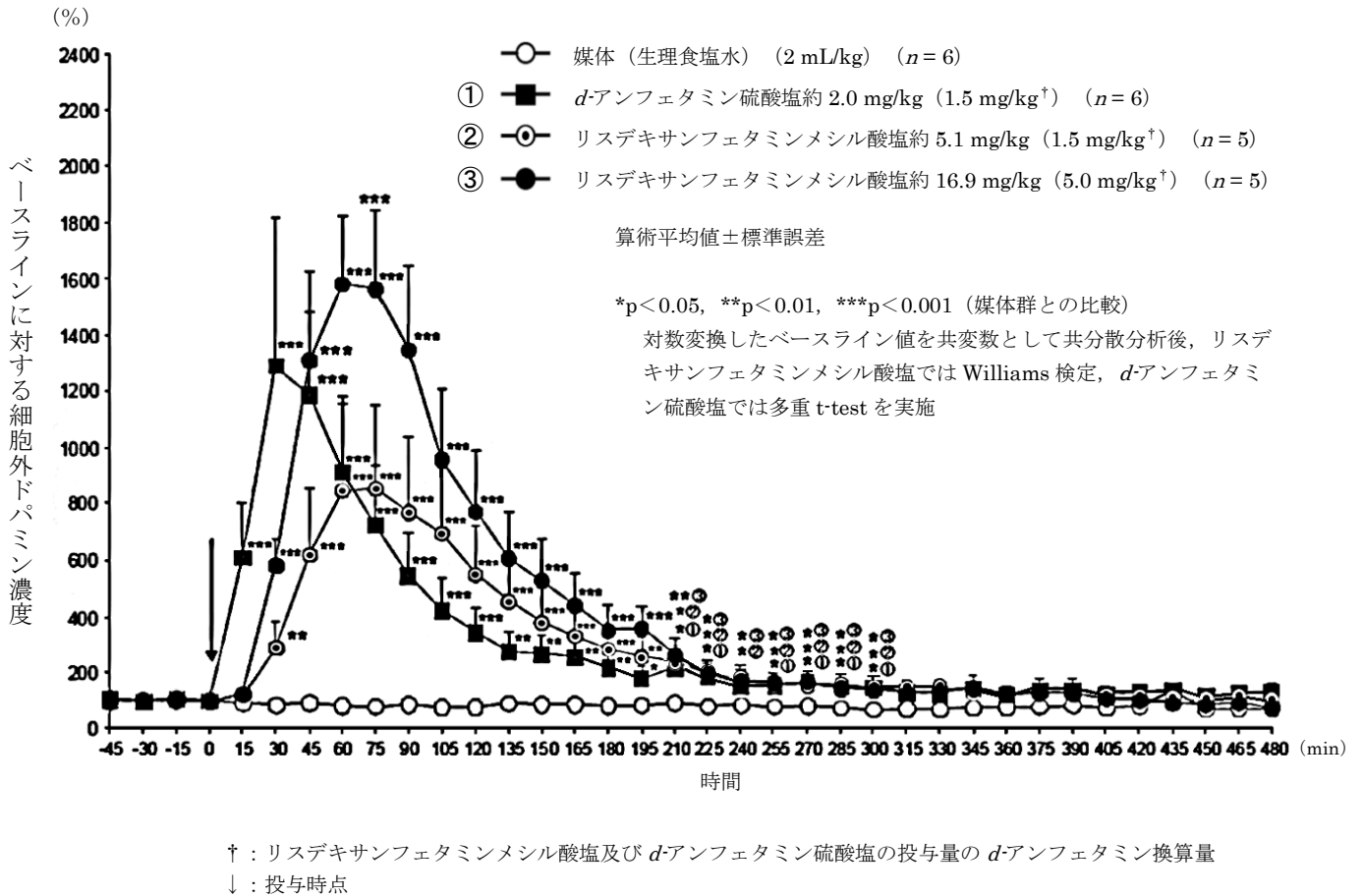
8) 線条体の細胞外ドパミン濃度及び自発運動量に対する効果 (ラット) 18)

雄性SD系ラットにリスデキサソフェタミンメシル酸塩 (約 5.1, 16.9 mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5, 5.0 mg/kg) , *d*-アンフェタミン硫酸塩 (約 2.0 mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5 mg/kg) 又は媒体 (生理食塩水) を単回腹腔内投与し, 自発運動量, 線条体の細胞外DA濃度を測定した。その結果, リスデキサソフェタミンメシル酸塩約 5.1 mg/kg 群では軽度な自発運動量増加作用が認められた。また, 全群において媒体群と比較して有意な自発運動量の増加が認められた。



図VI-4 自発運動量に対する作用

線条体の細胞外 DA 濃度は、*d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 群、*d*-アンフェタミン換算で等量のリスデキサンフェタミンメシル酸塩約 5.1 mg/kg 群、*d*-アンフェタミン換算で約 3 倍量のリスデキサンフェタミンメシル酸塩約 16.9 mg/kg 群では、それぞれ投与後 30 分、75 分、60 分で最大となった。



図VI-5 線条体の細胞外 DA 濃度に対する作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回経口投与²⁾

健康成人 12 例に本剤 20 mg^{*}を空腹時単回経口投与したときのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン^{*}の薬物動態パラメータを表VII-1 に示す。リスデキサンフェタミンの単回投与時における消失半減期は 0.44 時間であり、血漿中からの消失が速いことが示された。活性体である *d*-アンフェタミンの単回投与時における消失半減期は 9.65 時間であった。

*：本剤の有効成分であるリスデキサンフェタミンメシル酸塩はプロドラッグであり、活性体は *d*-アンフェタミンである。

表VII-1 空腹時単回経口投与時の血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ（健康成人）

| 測定成分 | 投与量 (mg) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-inf} (ng・ hr/mL) | T _{max} ^{注1} (hr) | T _{1/2,z} (hr) |
|-------------------|-------------|----|-----------------------------|--|--|------------------------------|
| リスデキサンフェタミン | 20 | 12 | 8.52 (2.63) | 12.35 ^{注2} (3.81) | 1 (1 - 1.5) | 0.44 ^{注2} (0.01) |
| <i>d</i> -アンフェタミン | | | 21.14 (3.32) | 348.83 (74.37) | 3 (2 - 4) | 9.65 (1.48) |

算術平均値（標準偏差）

C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{0-inf}：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

T_{max}：最高血漿中薬物濃度到達時間，T_{1/2,z}：終末相消失半減期

注1：中央値（最小値-最大値）

注2：3例

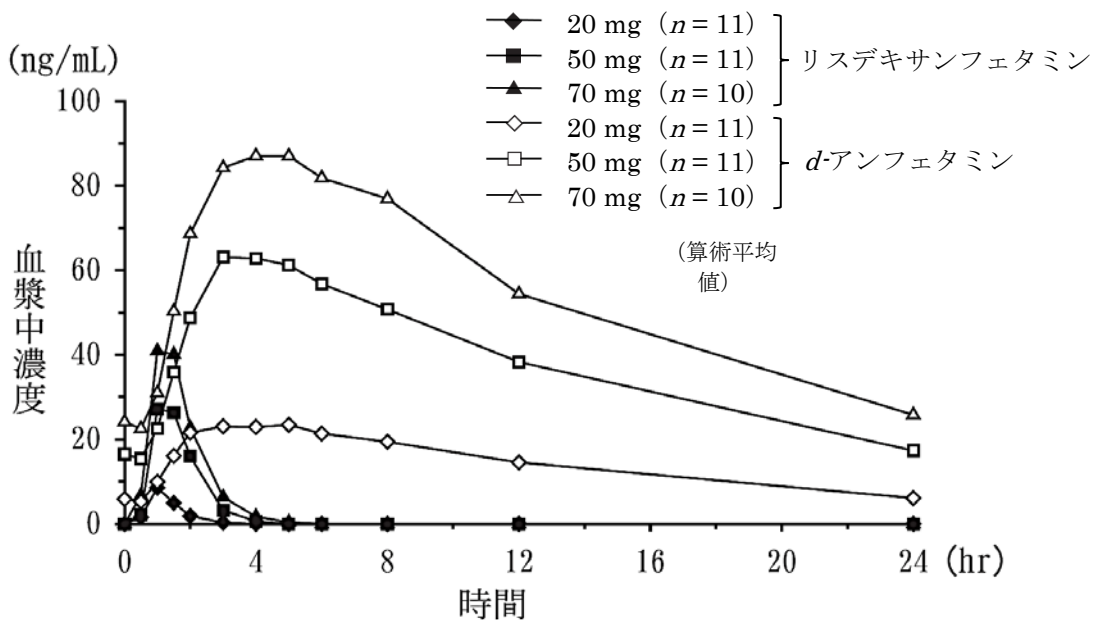
測定法：LC/MS/MS（Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry；液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析法）

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

② 反復経口投与²⁾

健康成人 11 例に本剤 20 mg^{*}，50 mg 及び 70 mg を漸増法でそれぞれ 1 日 1 回空腹時 5 日間，計 15 日間反復経口投与したとき，各投与量における投与 5 日目の血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン濃度推移を図VII-1 に，薬物動態パラメータを表VII-2 に示す。*d*-アンフェタミンは投与後 3 ～ 5 時間で C_{max} に達し，C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。また，反復投与開始後 5 日以内に定常状態に達した。

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）



図VII-1 反復経口投与時の各投与量における投与5日目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中濃度推移（健康成人）

表VII-2 反復経口投与時の各投与量における投与5日目の血漿中リスデキサンフェタミン及びd-アンフェタミンの薬物動態パラメータ（健康成人）

| 測定成分 | 投与量 (mg) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-τ} (ng·hr/mL) | T _{max} ^{注1} (hr) | T _{1/2,z} (hr) |
|-------------|----------|----|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| リスデキサンフェタミン | 20 | 11 | 8.82 (2.44) | 10.5 (2.69) | 1 (1 - 1.5) | 0.40 ^{注2} (0.13) |
| | 50 | | 33.58 (10.19) | 41.32 (10.52) | 1 (1 - 2) | 0.46 (0.07) |
| | 70 | 10 | 47.27 (19.94) | 65.89 (23.09) | 1.5 (1 - 3) | 0.51 (0.09) |
| d-アンフェタミン | 20 | 11 | 25.80 (5.29) | 335.84 (89.73) | 3 (1.5 - 5) | 9.38 (1.88) |
| | 50 | | 66.12 (13.24) | 889.48 (191.83) | 4 (3 - 5) | 10.28 (2.10) |
| | 70 | 10 | 92.07 (16.51) | 1280.56 (290.06) | 5 (3 - 8) | 9.71 (1.41) |

算術平均値（標準偏差）

C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{0-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

T_{max}：最高血漿中薬物濃度到達時間，T_{1/2,z}：終末相消失半減期

注1：中央値（最小値-最大値）

注2：3例

測定法：LC/MS/MS（Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry；液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析法）

2) 小児AD/HD患者における反復投与³⁰⁾

日本人小児及び外国人小児AD/HD患者（194例）から得られた血漿中d-アンフェタミン濃度データ（1365ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、みかけの全身クリアランスに対して体重及び民族が、みかけの分布容積に対して体重が統計学的に有意な共変量であった。

また、日本人小児AD/HD患者を対象とした第2相探索試験（A3221）及び第2/3相プラセボ

対照試験 (A3223) における日本人小児 AD/HD 患者 60 例 (6 ~ 12 歳) 及び青少年 AD/HD 患者 19 例 (13 ~ 17 歳) に、本剤 30 mg, 50 mg 及び 70 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与時の母集団薬物動態解析結果に基づき推定した定常状態での *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータを表 VII-3 に示す。

表 VII-3 小児における *d*-アンフェタミン推定薬物動態パラメータ^{注1} (定常状態)

| 対象 | 投与量 (mg) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-τ} ^{注2} (ng・hr/mL) |
|-----------------|----------|----|--------------------------|---|
| 児童 (6 ~ 12 歳) | 30 | 16 | 66.7 (50.4 - 99.6) | 1028 (821.8 - 1487) |
| | 50 | 18 | 119 (82.8 - 147) | 1885 (1362 - 2278) |
| | 70 | 26 | 168 (94.3 - 250) | 2669 (1599 - 3711) |
| 青少年 (13 ~ 17 歳) | 30 | 5 | 47.7 (33.0 - 54.4) | 750.1 (518.3 - 883.9) |
| | 50 | 5 | 77.3 (59.5 - 89.6) | 1310 (961.0 - 1500) |
| | 70 | 9 | 118 (102 - 129) | 1953 (1563 - 2144) |
| 小児全体 | 30 | 21 | 58.0 (33.0 - 99.6) | 885.5 (518.3 - 1487) |
| | 50 | 23 | 112 (59.5 - 147) | 1662 (961.0 - 2278) |
| | 70 | 35 | 157 (94.3 - 250) | 2479 (1563 - 3711) |

注 1: 中央値 (最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたベイジアン推定値

注 2: 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

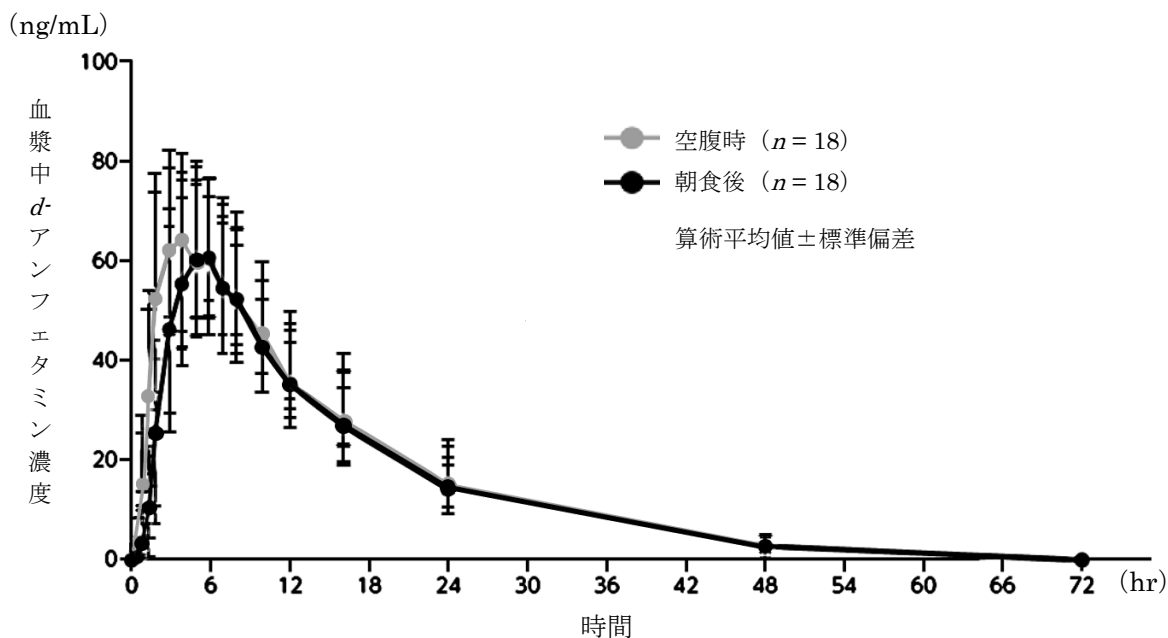
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)³¹⁾

健康成人 18 例を対象に、本剤 70 mg を空腹時又は朝食後 (高脂肪食) に単回経口投与した場合の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 VII-2, 薬物動態パラメータを表 VII-4 に示した。*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 時間遅延したが, C_{max} 及び AUC に差は認められなかった。



図VII-2 空腹時及び朝食後（高脂肪食）単回経口投与時の *d*-アンフェタミン血漿中濃度推移（外国人健康成人）

表VII-4 空腹時及び朝食後（高脂肪食）単回経口投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

| 投与群 | 例数 | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-last} (ng · hr/mL) | AUC_{0-inf} (ng · hr/mL) | T_{max} ^{注1} (hr) | $T_{1/2,z}$ (hr) |
|-----|----|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 空腹時 | 18 | 69.3 (14.3) | 1020 (319.8) | 1110 (314.2) | 4.00 (2.00 - 5.05) | 9.69 (1.96) |
| 朝食後 | | 65.3 (13.4) | 972.0 (228.3) | 1038 ^{注2} (238.6) | 5.00 (2.00 - 6.00) | 9.59 ^{注2} (1.89) |

算術平均値（標準偏差）

注1：中央値（最小値－最大値）

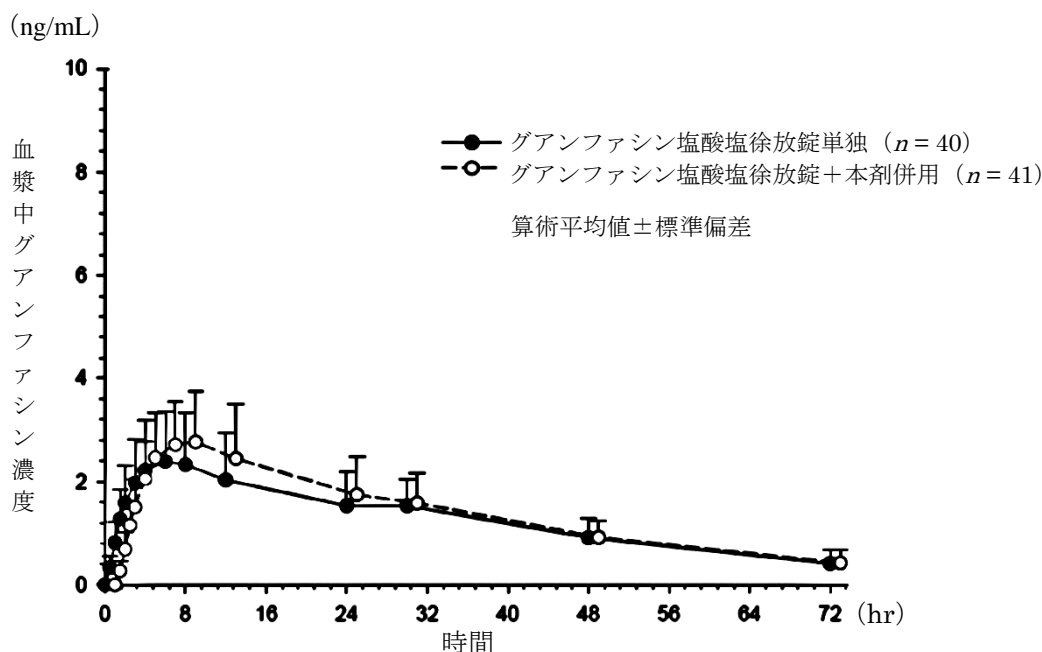
注2：17例

2) 併用薬の影響

① グアンファシン塩酸塩との併用（外国人データ）³²⁾

健康成人 41 例に、本剤 50 mg とグアンファシン塩酸塩徐放錠 4 mg を単回投与したところ、本剤存在下でグアンファシンの C_{max} は約 19% 増加したが、AUC に対する影響は認められなかった。また、グアンファシン塩酸塩徐放錠併用投与によるリスデキサソフェタミン及び *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。

< 血漿中グアンファシン濃度への影響 >



図Ⅶ-3 グアンファシン塩酸塩単独投与及び本剤との併用投与におけるグアンファシン血漿中濃度推移（外国人健康成人）^注

注：単独と併用時のデータ比較のため、プロットの時間を左右に適宜シフトした。

表Ⅶ-5 グアンファシン塩酸塩単独投与及び本剤との併用投与における血漿中グアンファシン薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

| 投与群 | 例数 | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-last} (ng · hr/mL) | AUC_{0-inf} (ng · hr/mL) | T_{max} ^{注1} (hr) | $T_{1/2,z}$ (hr) |
|--|----|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| グアンファシン塩酸塩単独 | 40 | 2.55 (1.03) | 89.9 (26.9) | 104.9 (34.7) ^{注2} | 6 (1.5 - 30) | 23.5 (10.2) ^{注2} |
| 本剤併用 | 41 | 2.97 (0.98) | 98.1 (28.8) | 112.8 (35.7) ^{注3} | 6 (3 - 30) | 21.4 (8.2) ^{注3} |
| 本剤併用/ グアンファシン塩酸塩単独 幾何平均の比[90%信頼区間] | | 1.187 [1.066-1.321] | 1.092 [1.02-1.169] | 1.068 [0.981-1.162] | — | — |

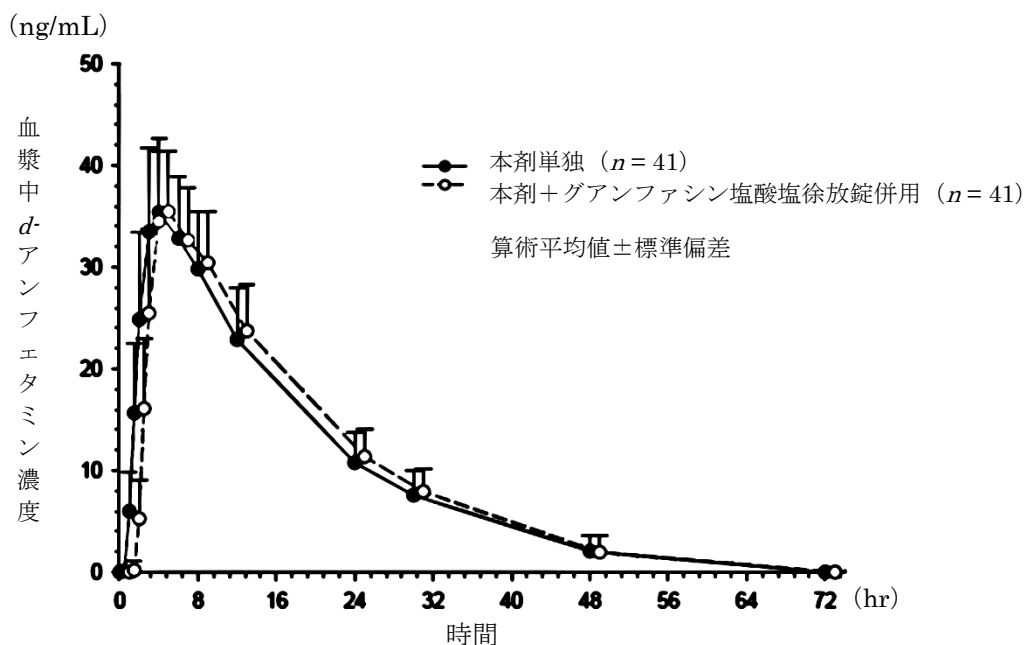
算術平均値（標準偏差）

注1：中央値（最小値—最大値）

注2：37例

注3：39例

<血漿中リスデキサンフェタミン, *d*-アンフェタミン濃度への影響>



図VII-4 本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩との併用投与における *d*-アンフェタミン血漿中濃度推移 (外国人健康成人)

表VII-6 本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩との併用投与における血漿中リスデキサンフェタミン, *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ (外国人健康成人)

| 投与群 | | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-last} (ng · hr/mL) | AUC _{0-inf} (ng · hr/mL) | T _{max} ^{注1} (hr) | T _{1/2,z} (hr) |
|--------------------------------------|--------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------|
| リスデキサンフェタミン | 本剤単独 | 41 | 26.14 (15.37) | 32.1 (18) | 36.1 (18.9) 注2 | 1 (1 - 1.5) | 0.5 (0.1) 注2 |
| | グアンファシン塩酸塩併用 | | 27.13 (15.49) | 33.2 (19.1) | 37.1 (19.1) 注3 | 1 (0.5 - 1.5) | 0.5 (0.1) 注3 |
| <i>d</i> -アンフェタミン | 本剤単独 | 41 | 36.48 (7.13) | 628.9 (157.2) | 686.9 (159.8) | 4 (3 - 6) | 11.2 (1.6) |
| | グアンファシン塩酸塩併用 | | 36.50 (6.00) | 642.2 (143) | 708.4 (137.8) | 4 (3 - 8) | 11.2 (1.5) |
| グアンファシン塩酸塩併用/本剤単独 幾何平均の比[90%信頼区間] | | | 0.993 [0.967-1.019] | 1.007 [0.968-1.048] | 1.02 [0.983-1.06] | — | — |

算術平均値 (標準偏差)

注1: 中央値 (最小値-最大値)

注2: 33例

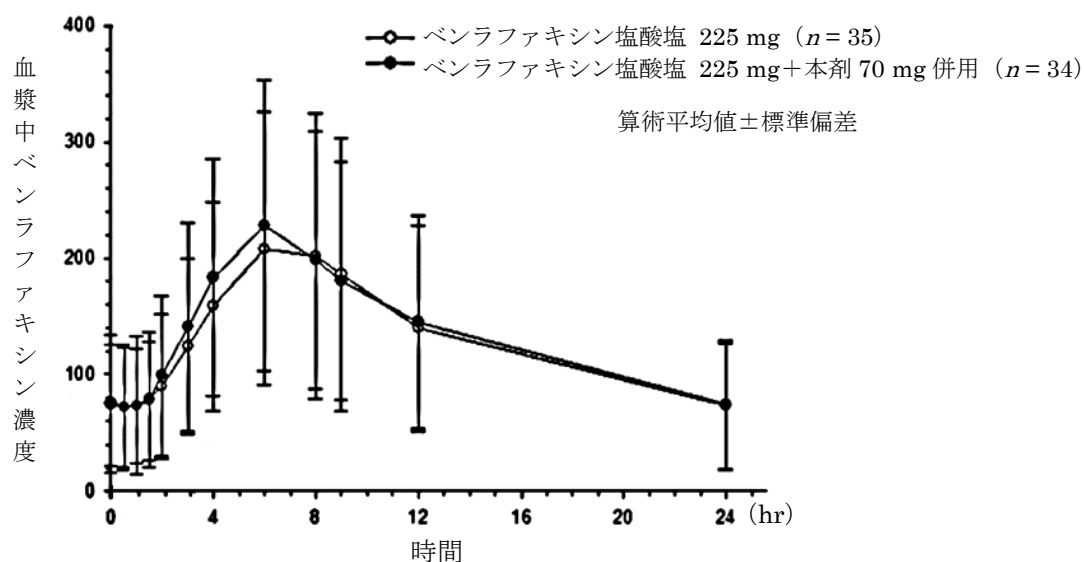
注3: 36例

② ベンラファキシン塩酸塩との併用（外国人データ）³³⁾

健康成人 76 例に、本剤 70 mg と CYP2D6 基質であるベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル 225 mg を漸増反復投与したところ、本剤存在下でベンラファキシンの C_{max} は約 10%、AUC は約 13% 増加した。また、ベンラファキシンの活性代謝物である *O*-デスメチルベンラファキシンの C_{max} は約 9%、AUC は約 17% 減少した。ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル併用投与によるリスデキサソフェタミン及び *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。

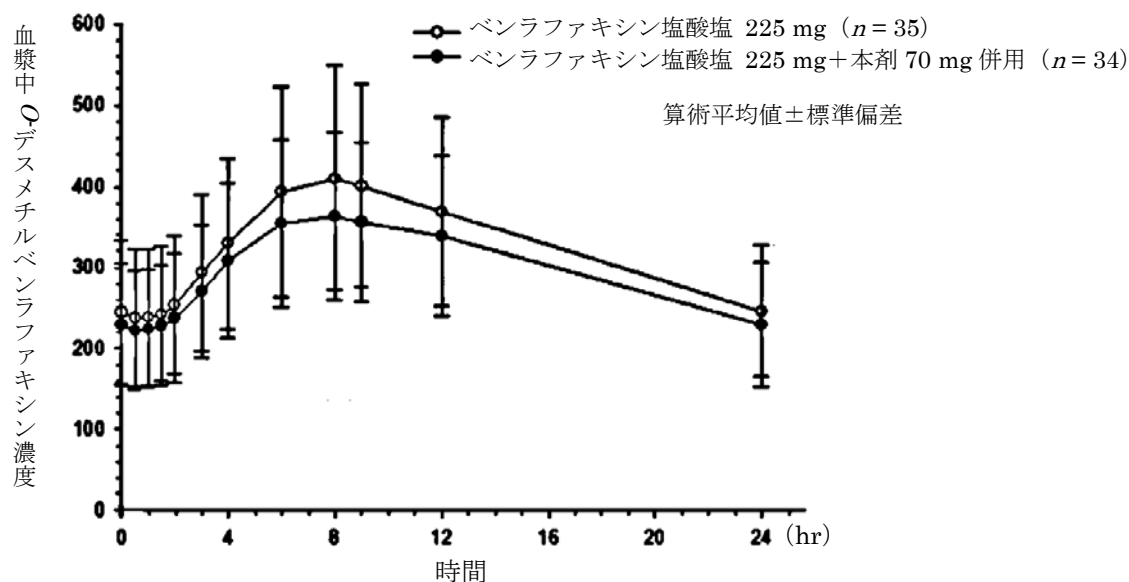
<血漿中ベンラファキシン、*O*-デスメチルベンラファキシン濃度への影響>

(ng/mL)



図Ⅶ-5 ベンラファキシン塩酸塩単独投与及び本剤との併用投与におけるベンラファキシン血漿中濃度推移（外国人健康成人）

(ng/mL)



図Ⅶ-6 ベンラファキシン塩酸塩単独投与及び本剤との併用投与における*O*-デスメチルベンラファキシン血漿中濃度推移（外国人健康成人）

表Ⅶ-7 ベンラファキシン塩酸塩単独投与及び本剤との併用投与における血漿中ベンラファキシン、*O*-デスメチルベンラファキシン薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

| 測定成分 | 投与群 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-τ} (ng・hr/mL) | T _{max} ^{注1} (hr) | T _{1/2,z} (hr) |
|-----------------------------|---|----|-----------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------|
| ベンラファキシン | ベンラファキシン 塩酸塩 225 mg | 35 | 210.98 (120.6) | 2900 ^{注2} (1919.3) | 6 (6 - 8) | 10.8 ^{注2} (2.7) |
| | ベンラファキシン塩酸 塩 225 mg+本剤併用 | 34 | 228.89 (124.42) | 3202.6 (1942.5) | 6 (4 - 8) | 11.2 (3.1) |
| | 本剤併用/ ベンラファキシン塩酸塩単独 幾何平均の比[90%信頼区間] | | 1.103 [0.881-1.38] | 1.129 [0.88-1.45] | — | — |
| <i>O</i> -デスメチル ベンラファキシン | ベンラファキシン 塩酸塩 225 mg | 35 | 420.55 (139.67) | 8363.3 ^{注3} (2168.1) | 8 (6 - 11) | 19.5 ^{注3} (6) |
| | ベンラファキシン塩酸 塩 225 mg+本剤併用 | 34 | 371.54 (104.92) | 6955.1 ^{注4} (1962.8) | 8 (6 - 12) | 20.9 ^{注4} (6.7) |
| | 本剤併用/ ベンラファキシン塩酸塩単独 幾何平均の比[90%信頼区間] | | 0.907 [0.777-1.058] | 0.826 [0.713-0.956] | — | — |

算術平均値（標準偏差）

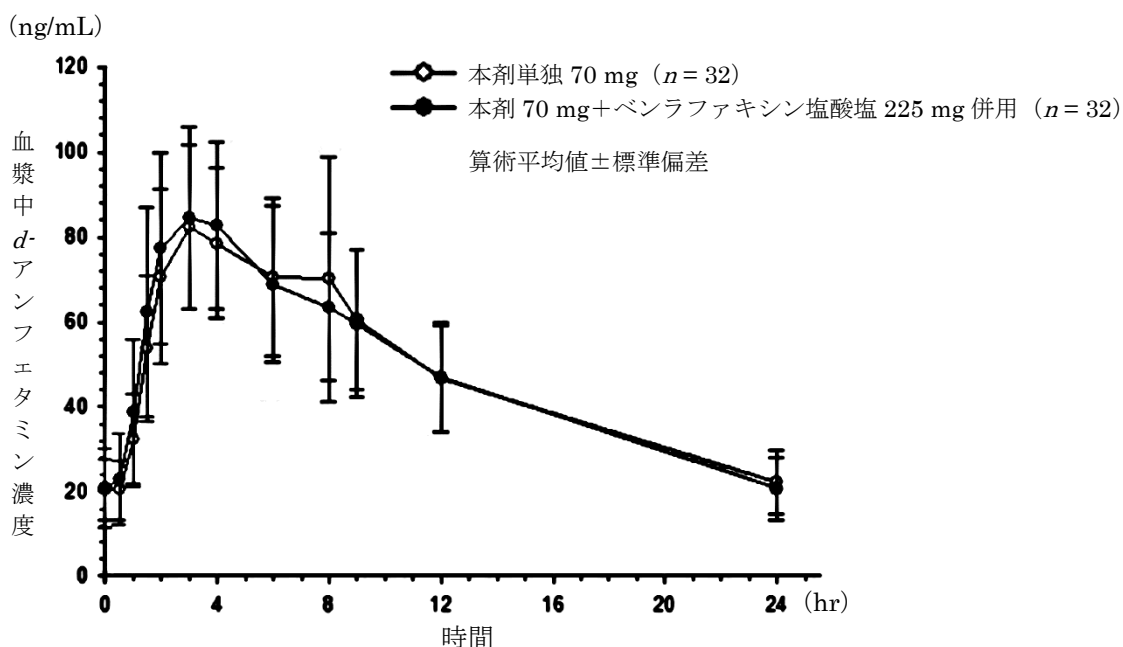
注1：中央値（最小値－最大値）

注2：32例

注3：21例

注4：23例

<血漿中リスデキサンプエタミン，*d*-アンフェタミン濃度への影響>



図Ⅶ-7 本剤単独投与及びベンラファキシン塩酸塩との併用投与における*d*-アンフェタミン血漿中濃度推移（外国人健康成人）

表Ⅶ-8 本剤単独投与及びベンラファキシン塩酸塩との併用投与における血漿中リスデキサンフェタミン、*d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

| 測定成分 | 投与群 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-τ} (ng・hr/mL) | T _{max} ^{注1} (hr) | T _{1/2,z} (hr) |
|---|-------------------|----|-----------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------|
| リスデキサン フェタミン | 本剤単独 70 mg | 32 | 49.06 (32.25) | 65.5 ^{注2} (44) | 1 (1 - 2) | 0.4 ^{注2} (0.1) |
| | ベンラファキシン 塩酸塩併用 | | 49.84 (34.3) | 63.9 ^{注3} (43.7) | 1 (0.5 - 2) | 0.4 ^{注3} (0.1) |
| <i>d</i> -アンフェタ ミン | 本剤単独 70 mg | 32 | 88.91 (26.87) | 1143.4 ^{注4} (292.8) | 3 (1.5 - 8) | 10.4 ^{注4} (1.8) |
| | ベンラファキシン 塩酸塩併用 | | 88.91 (22.72) | 1135.4 (301.5) | 3 (1.5 - 6) | 9.8 (1.7) |
| ベンラファキシン塩酸塩 併用/本剤単独 幾何平均の比[90%信頼区間] | | | 0.967 [0.821-1.139] | 0.95 [0.806-1.121] | — | — |

算術平均値（標準偏差）

注1：中央値（最小値-最大値）

注2：23例

注3：25例

注4：31例

③ CYP代謝に及ぼす影響（外国人データ）³⁴⁾

CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 及び CYP3A の選択的基質（それぞれカフェイン、デキストロメトルフアン、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、健康成人 30 例に 2 群 2 期のクロスオーバーにて、カクテル単独、あるいはカクテルと本剤 70 mg を併用で空腹時単回経口投与し、本剤が CYP 代謝に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤併用によるカフェイン（CYP1A2 基質）及びミダゾラム（CYP3A 基質）の薬物動態への影響は認められなかった。一方、デキストロメトルフアン（CYP2D6 基質）の C_{max} は約 18% 増加し、オメプラゾール（CYP2C19 基質）の C_{max} は約 31% 減少したが、どちらも AUC に対する影響は認められなかった。

④ 尿の pH を変動させる薬剤との併用（外国人データ）

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人小児及び外国人児童 AD/HD 患者を対象とした，国内探索試験（A3221），国内継続長期投与試験（A3222），国内プラセボ対照試験（A3223）及び国内長期試験（A3231）の 162 例，外国人児童 AD/HD 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 32 例，計 194 例から得られた 1365 点（日本人小児患者 573 点，外国人小児患者 792 点）の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度に基づいた母集団薬物動態解析（ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデル）により薬物動態を評価した³⁰⁾。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果，*d*-アンフェタミンの吸収速度定数 (K_a) は $0.480 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ と推定された³⁰⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析の結果，*d*-アンフェタミンのみかけの全身クリアランス (CL/F) は， $8.96 \times (\text{体重}/34.1)^{0.600} \times 1.26^{\text{Ethnicity}} \text{ (L/hr)}$ と推定された。（Ethnicity：日本人=0，日本人以外=1）³⁰⁾

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果，*d*-アンフェタミンのみかけの分布容積 (V/F) は， $133 \times (\text{体重}/34.1)^{0.776} \text{ (L)}$ と推定された³⁰⁾。

(6) その他

1) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人 6 例に [¹⁴C]-リスデキサンフェタミンメシル酸塩 70 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中リスデキサンフェタミン及びその活性体である *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータは，表 VII-9 のとおりであった（外国人データ）³⁵⁾。

表 VII-9 空腹時単回経口投与時の血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

| 測定成分 | 投与量 (mg) | 例数 | C_{\max} (ng/mL) | $AUC_{0-\text{last}}$ (ng・hr/mL) | $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng・hr/mL) | T_{\max} 注1 (hr) | $T_{1/2,z}$ (hr) |
|-------------------|----------|----|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------|
| リスデキサンフェタミン | 70 | 6 | 58.2 (28.1) | 70.21 (19.80) | 67.04 注2 (18.94) | 1.00 (0.50 – 4.00) | 0.47 注2 (0.16) |
| <i>d</i> -アンフェタミン | | | 80.3 (11.8) | 1260 (219.7) | 1342 (216.9) | 3.00 (2.00 – 6.00) | 10.39 (1.90) |

算術平均値（標準偏差）

注 1：中央値（最小値－最大値）

注 2：5 例

測定法：LC/MS/MS（Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry；液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析法）

3. 母集団（ポピュレーション）解析³⁰⁾

(1) 解析方法

日本人小児及び外国人児童 AD/HD 患者を対象とした，国内探索試験（A3221），国内継続長期投与試験（A3222），国内プラセボ対照試験（A3223）及び国内長期試験（A3231）の 162 例，並びに外国人児童 AD/HD 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 32 例，計 194 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た母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態モデルには，ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用い，薬物動態の共変量として，年齢，体重，性別及び民族（日本人と日本人以外）を検討した。

(2) パラメータ変動要因

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，また，体重がみかけの分布容積（V/F）の共変量となり，年齢及び性別は有意な共変量とはならなかった。母集団薬物動態パラメータに基づく血漿中 *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-t} のベジアン推定値は，体重の増加に伴い低下する傾向が認められた。

体重の影響を考慮の上で，民族（日本人と日本人以外）は血漿中 *d*-アンフェタミンの CL/F に対して有意な共変量となったものの，日本人以外の児童患者における CL/F は，日本人小児患者の 1.26 倍程度であった。

4. 吸収

リスデキササンフェタミンは速やかに吸収され（外国人データ）³⁵⁾，主に血中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される（*in vitro*）³⁶⁾。

なお，リスデキササンフェタミンの消化管吸収にはペプチドトランスポーターである PEPT1 が関与し（*in vitro*），主に小腸から吸収される可能性が考えられる（ラット）³⁷⁾。

[参 考]

- 1) SD 系ラット（雌雄各時点 $n = 2 \sim 6$ ，計各 $n = 12$ ）に¹⁴C]-リスデキササンフェタミンメシル酸塩 10 mg/kg 単回経口投与又は SD 系ラット（雌雄各 $n = 3$ ）に¹⁴C]-リスデキササンフェタミンメシル酸塩 3 mg/kg 単回静脈内投与した後，リスデキササンフェタミンの時間 0 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-last} ）を用いて算出したリスデキササンフェタミンの絶対バイオアベイラビリティは雄で 18%，雌で 23%であった³⁷⁾。
- 2) 雄イヌ（ビーグル， $n = 3$ ）にリスデキササンフェタミンメシル酸塩 3.5 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき，リスデキササンフェタミンの絶対バイオアベイラビリティは 33%であった³⁷⁾。

5. 分布

該当資料なし

[参 考]

妊娠アルビノマウスに $[^{14}\text{C}]\text{-d}\text{A}$ アンフェタミン硫酸塩を 22 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、放射能の組織移行性及び胎盤通過性を検討した。その結果、投与後 1 ～ 5 分で血液中放射能レベルは急激に低下し、組織中放射能レベルは徐々に上昇した。投与後 5 分で高いレベルの放射能が検出されたのは、母動物の脳、腎臓、胃粘膜、肝臓、心筋、骨格筋及び唾液腺であり、胎盤及び胎児の放射能レベルは母動物の各組織に比べて低かった。投与後 5 ～ 30 分には多くの組織で放射能レベルは低下し、高いレベルの放射能が検出されたのは、母動物の脳、肝臓、唾液腺及び小腸であったが、これらの組織中放射能レベルも時間経過と共に低下した。また、投与後 12 ～ 24 時間では、母動物の肝臓及び小腸に低いレベルの放射能が検出されたが、胎盤及び胎児に放射能は検出されなかった。妊娠マウスに $[^{14}\text{C}]\text{-d}\text{A}$ アンフェタミン硫酸塩を静脈内投与した場合、いずれの組織にも放射能の残留はないことが示された。また、放射能は投与後胎盤を通過し胎児へ移行するものの、母動物に比べて胎児組織中放射能レベルは低いことが示された³⁸⁾。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

[参考]

SD系ラットにリスデキサソフェタミンメシル酸塩（約 5.1 及び 17 mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5 及び 5 mg/kg）又は *d*-アンフェタミン硫酸塩（約 2.0 及び 6.8 mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5 及び 5 mg/kg）を単回経口投与し、リスデキサソフェタミン及び *d*-アンフェタミンの脳移行性を評価した。その結果、リスデキサソフェタミンは脳へ移行しなかったが、*d*-アンフェタミンは脳へ移行した。単回経口投与後の脳及び血清中 *d*-アンフェタミンの濃度は、いずれの化合物及び投与量においても、投与後 1 時間で最も高く、6 時間では 1/10 以下に低下したことから、*d*-アンフェタミンの脳への残留はないと推察された³⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

[参考]

「VII. 5. 分布」の項参照

(3) 乳汁への移行性

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（外国人データ）⁴⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[参考]

「VII. 5. 分布」の項参照

(6) 血漿蛋白結合率

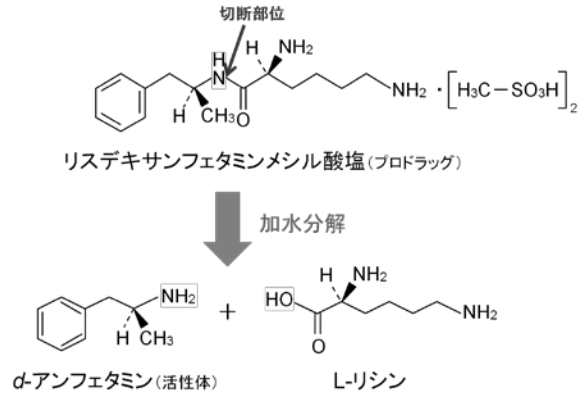
d-アンフェタミンのヒト血漿蛋白結合率は約 16%である⁴¹⁾。

6. 代謝

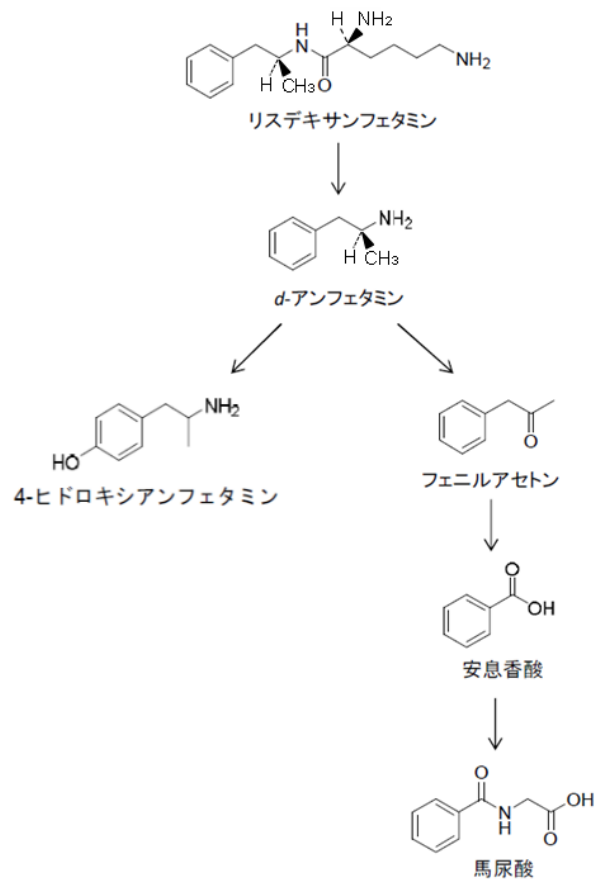
(1) 代謝部位及び代謝経路

リスデキサソフェタミンは、主に血中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される (*in vitro*)³⁶⁾。

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(外国人データ)³⁵⁾、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 (*in vitro*)³⁶⁾。なお、4 位水酸化反応には CYP2D6 が関与することが報告されている (*in vitro*)⁴²⁾。



図Ⅶ-8 リスデキサンフェタミンの活性化



図Ⅶ-9 リスデキサンフェタミンのヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

CYP酵素に対する阻害及び誘導作用について、*in vitro*試験の結果、リスデキサメフェタミン及び *d*-アンフェタミンの CYP1A2, CYP2A6, 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⁴³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

リスデキサメフェタミンは活性を示さないプロドラッグであり、吸収後速やかに血液中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される (*in vitro*)³⁶⁾。

なお、健康成人 6 例に [¹⁴C]-リスデキサメフェタミンメシル酸塩 70 mg を空腹時単回経口投与時では、投与 48 時間後までの尿中に、リスデキサメフェタミンが投与量の 2.2%、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%、24.8%の割合で検出された。加えて安息香酸が投与量の 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（外国人データ）³⁵⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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^{2),35)}。

(2) 排泄率

健康成人 6 例に [¹⁴C]-リスデキサメフェタミンメシル酸塩 70 mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに、投与放射能の 96.4%が尿中に排泄され、糞中への排泄率は 0.3%未満であった。また、投与後 48 時間までに投与放射能の 2.2%がリスデキサメフェタミンとして、41.5%が *d*-アンフェタミンとして、24.8%が馬尿酸として尿中に排泄された（外国人データ）³⁵⁾。

(3) 排泄速度

健康成人 12 例に本剤 20^{*} mg を単回経口投与したときのリスデキサメフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $T_{1/2,z}$ の算術平均値（標準偏差）は、それぞれ 0.44 時間（0.01）及び 9.65 時間（1.48）であった。また累積尿中排泄率（投与後 72 時間まで）は、それぞれ投与量の 0.248% 及び 43.6%であった²⁾。

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

*In vitro*試験において、リスデキサメフェタミン及び *d*-アンフェタミンは、P 糖タンパク質（P-gp）の基質ではなく、P-gp を介した輸送を阻害しないことが示された。

また、リスデキサメフェタミンの有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OATP2B1, 有機カチオントランスポーター-1 (OCT1), OCT2, 有機アニオントランスポーター-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⁴³⁾。

9. 透析等による除去率

血液透析：成人の血液透析を要する末期腎不全 (ESRD) 患者 8 例における透析液中のリスデキササンフェタミン及び *d*-アンフェタミン濃度を測定したところ、平均回収率はそれぞれ 0%、2.63%であり、透析ではほとんど除去されなかった (外国人データ)⁴⁴⁾。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者 (外国人データ)⁴⁴⁾

成人における軽度から高度の腎機能障害者 24 例、血液透析を要する ESRD 患者 8 例及び腎機能正常者 8 例を対象に、本剤 30 mg を単回経口投与時の *d*-アンフェタミンの血漿中濃度推移を図 VII-10 に、薬物動態パラメータを表 VII-10 に示す。

本剤 30 mg 投与後、腎機能正常者と比較して腎機能の低下に伴い *d*-アンフェタミンの AUC は増大した。体重補正した CL/F は、腎機能正常者と比較して ESRD 患者で最も低く、約 50%低かった。また、 $T_{1/2,z}$ は腎機能の低下に依存して延長し、腎機能正常者で最も短く、ESRD 患者で最も長かった。すべての腎機能グループにおいて、 T_{max} の中央値は 3 ~ 4 時間であった。ESRD 患者において、血漿中 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータに、血液透析前後での大きな差は認められなかった。また、リスデキササンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは透析によりほとんど除去されなかった。(「VII. 9. 透析等による除去率」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

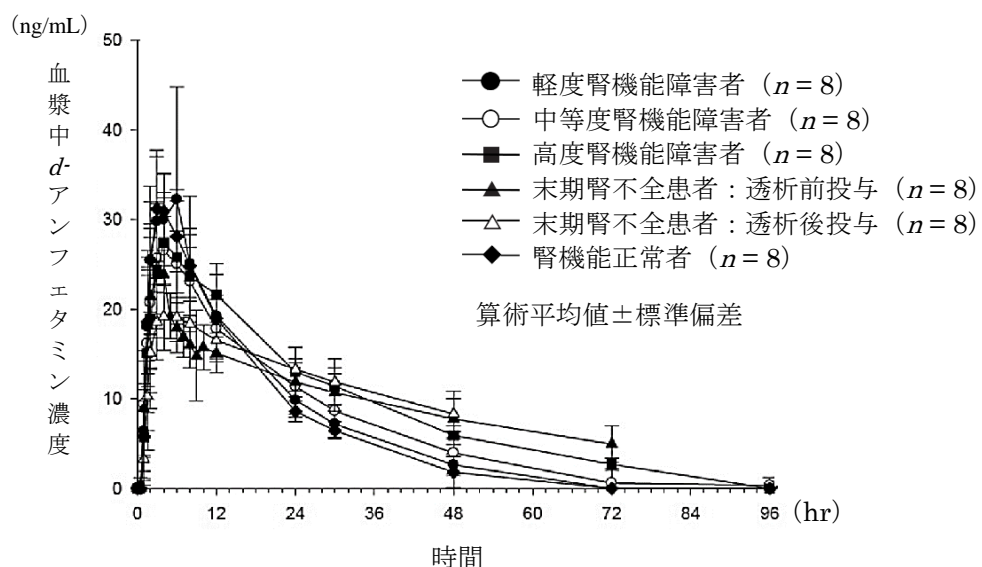


図 VII-10 腎機能正常者及び腎機能障害者における 30 mg 単回経口投与時の *d*-アンフェタミン血漿中濃度推移

表VII-10 腎機能正常者及び腎機能障害者における 30 mg 単回経口投与時の
血漿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ

| 対象 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-last} (ng・hr/mL) | AUC _{0-inf} (ng・hr/mL) | T _{max} ^注 (hr) | T _{1/2,z} (hr) | CL/F (L/hr/kg) | |
|--------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------|
| 腎機能正常者 | 8 | 32.2 (5.3) | 527.9 (69.9) | 597.9 (44.5) | 3.5 (3 - 4) | 12.1 (2.5) | 0.7 (0.1) | |
| 腎機能障害者 | 軽度 60 ≤ eGFR < 90 | 8 | 35.1 (11.1) | 577.1 (117.9) | 637.7 (123.8) | 4 (2 - 6) | 12.8 (2) | 0.7 (0.1) |
| | 中等度 30 ≤ eGFR < 60 | 8 | 27.5 (4.9) | 610.6 (170.7) | 702.7 (182.9) | 4 (3 - 6) | 16.8 (5.2) | 0.5 (0.1) |
| | 高度 15 ≤ eGFR < 30 | 8 | 28.4 (5.9) | 779.5 (146.1) | 856.9 (161.5) | 4 (2 - 6) | 19.8 (1.9) | 0.4 (0.1) |
| | ESRD 患者 (透析前) | 8 | 25.5 (8) | 741.8 (134.8) | 1065.9 (360.4) | 3 (2 - 4) | 40.9 (16.3) | 0.3 (0.1) |
| | ESRD 患者 (透析後) | | 20.1 (3.3) | 623.8 (102) | 1126.3 (437.9) | 4 (2 - 8) | 38.2 (16.5) | 0.3 (0.2) |

算術平均値 (標準偏差)

eGFR: 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m²), AUC_{0-last}: 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

注: 中央値 (最小値-最大値)

また、腎機能正常者及び高度腎機能障害者において、本剤 30、50 及び 70 mg 投与時の定常状態における血漿中 *d*-アンフェタミン濃度をシミュレーションした結果、高度腎機能障害者の 50 mg 投与時の曝露が腎機能正常者の 70 mg 投与時の曝露に相当することが示唆された。

表VII-11 シミュレーションによる腎機能別の *d*-アンフェタミンの
薬物動態パラメータの推定値

| 対象 | 用量 (mg) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-τ} (ng・hr/mL) |
|----------|---------|--------------------------|-------------------------------|
| 腎機能正常者 | 30 | 40.38 | 572.0 |
| | 50 | 67.30 | 953.3 |
| | 70 | 94.22 | 1334.6 |
| 高度腎機能障害者 | 30 | 48.40 | 856.6 |
| | 50 | 80.66 | 1427.7 |
| | 70 | 112.92 | 1998.8 |

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

（解説）

1. 本剤の投与は、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる、管理システムに登録された医師のいる医療機関及び薬剤師のいる薬局において、登録患者に対してのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関・患者が登録されていることを確認した上で調剤を行うようにすること。
2. 本剤の有効成分であるリスデキサメフェタミンメシル酸塩は覚醒剤原料に指定されているため、本剤を諸法規・規制のもと厳格に管理し、適切に診断された患者に対して適正に使用する必要がある。本剤の投与にあたっては患者登録の同意が必要であり、登録時には、患者又は代諾者に対して、本剤の有効性、安全性及び目的外の使用や他人への譲渡をしないことを文書によって説明し、文書で同意を取得すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は交感神経刺激アミン（メタンフェタミン、メチルフェニデート、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン等）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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）に対して過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、「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）に対して過敏症の既往歴のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

- 2.2 重篤な心血管障害のある患者〔血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。〕 [8.5参照]

(解説)

本剤の国内外臨床試験において0～16.7%の患者に血圧上昇^{注1)}、7.4～26.5%の患者に脈拍数増加^{注2)}が認められている。心臓に構造的異常を有する患者等、重篤な心血管障害のある患者においては、本剤の交感神経刺激作用により血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがあるので、「重篤な心血管障害のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

注1) 収縮期血圧上昇又は拡張期血圧上昇：ベースラインからの上昇量が20 mmHg以上

注2) 脈拍数増加：ベースラインからの増加量が20 bpm以上

2.3 甲状腺機能亢進のある患者 [循環器系に影響を及ぼすことがある。]

(解説)

本剤の交感神経刺激作用により心血管系へ影響を及ぼすことがあるので、「甲状腺機能亢進のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

2.4 過度の不安、緊張、興奮性のある患者 [中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。]

(解説)

本剤の中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがあるので、「過度の不安、緊張、興奮性のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

2.5 運動性チックのある患者、Tourette症候群又はその既往歴・家族歴のある患者 [症状を悪化又は誘発させることがある。]

(解説)

「運動性チックのある患者、Tourette症候群又はその既往歴・家族歴のある患者」においては、本剤により症状を悪化又は誘発させることがあるので、これらの患者への本剤の投与は避ける必要がある。

2.6 薬物乱用の既往歴のある患者 [慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じるおそれがある。]

(解説)

本剤は中枢神経刺激作用を有することから、高揚感や覚醒を引き起こし、乱用につながるおそれがある。また、慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じるおそれがある。したがって、薬物乱用の既往歴のある患者への本剤の投与は避ける必要がある。

2.7 閉塞隅角緑内障のある患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]

(解説)

本剤の交感神経刺激作用により眼圧を上昇させるおそれがあるので、「閉塞隅角緑内障のある患

者」への本剤の投与は避ける必要がある。

2.8 褐色細胞腫のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]

(解説)

褐色細胞腫はカテコールアミンを産生する神経内分泌腫瘍であり、高血圧を中心とした様々な臨床症状を呈する。本剤の交感神経刺激作用により、血圧が上昇し症状が悪化するおそれがあるので、「褐色細胞腫のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

2.9 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 (セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩) を投与中又は投与中止後2週間以内の患者 [高血圧クリーゼに至るおそれがある。] [10.1参照]

(解説)

「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。

(解説)

本剤の投与前に、患者や保護者等に本剤に関する十分な情報を提供し、適切な使用法を指導することは、リスク軽減及び適正使用の上で重要であることから注意喚起した。本剤投与前に、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に患者/保護者向け資材を用いて説明をすること。

8.2 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。

(解説)

AD/HD は、患者自身の問題行動への対処方法の取得により薬物治療が不要となる場合や、発達の程度、加齢、環境の変化等に応じて問題となる症状や様相が変化する。本剤を長期間投与する場合には、定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施し、漫然と投与しないよう注意すること。

8.3 まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼科検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。

（解説）

海外において、霧視などの視覚障害に関する有害事象がまれに報告されている。視覚障害が一過性ではなく継続している場合には、禁忌である閉塞隅角緑内障等の眼の障害も疑われるため、眼科学的検査を実施し、必要に応じて投与を中断あるいは中止するなどの処置を検討すること。

8.4 めまい、眠気、視覚障害等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

（解説）

国内承認時までの臨床試験における安全性評価対象症例 172 例中、浮動性めまい及び体位性めまいが各 5 例（2.9%）、傾眠が 4 例（2.3%）、鎮静が 2 例（1.2%）発現している（「表Ⅷ－1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況」参照）。

したがって、本剤投与中は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事しないよう患者に指導すること。

8.5 本剤の国内外臨床試験において0～16.7%に血圧上昇（20mmHg以上）、7.4～26.5%に脈拍数増加（20bpm以上）が認められた。本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は以下の点に注意すること。〔2.2、9.1.1参照〕

8.5.1 心血管系に対する影響を観察するため、本剤投与開始前及び投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。

8.5.2 本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。

8.5.3 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、又はそのおそれがある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。また、本剤投与中に労作性胸痛、原因不明の失神、又は他の心疾患を示唆する症状を示した場合は、直ちに心血管系の状態を評価し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤の国内外臨床試験において、0～16.7%の患者に血圧上昇^{注1)}、7.4～26.5%の患者に脈拍数増加^{注2)}が認められた。本剤は交感神経刺激作用を有し、血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は以下の点に注意すること。

1) 定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。

2) 本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。

3) 海外において、中枢神経刺激剤の投与による突然死の症例が報告されている。中枢神経刺激

剤と突然死との因果関係は確立していないが、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、又はそのおそれがある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。また、本剤投与中に労作性胸痛、原因不明の失神、又は他の心疾患を示唆する症状を示した場合は、直ちに心血管系の状態を評価し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) 収縮期血圧上昇又は拡張期血圧上昇：ベースラインからの上昇量が 20 mmHg 以上

注 2) 脈拍数増加：ベースラインからの増加量が 20 bpm 以上

8.6 双極性障害の患者ではうつ状態から混合状態/躁状態に移行するおそれがあることから、うつ症状のある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、患者の精神系疾患歴、自殺、双極性障害及びうつ病の家族歴等から双極性障害の可能性がないか評価すること。
[9.1.2参照]

(解説)

双極性障害を合併する患者に中枢神経刺激剤を投与した場合、混合性/躁病エピソードの症状が悪化する可能性がある⁴⁵⁾。うつ症状のある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、患者の精神系疾患歴、自殺、双極性障害及びうつ病の家族歴等から双極性障害の可能性がないか評価すること。

8.7 通常量の本剤を服用していた精神病性障害の既往がない患者において、幻覚、妄想等の症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤の投与を中止すること。

(解説)

通常量の本剤を服用していた精神病性障害の既往がない患者において、幻覚、妄想等の症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合には投与を中止すること。

8.8 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、躁病等が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤との関連の可能性を考慮し、必要に応じて減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、躁病等が報告されている。これらの症状があらわれた場合には本剤との関連の可能性を考慮し、必要に応じて減量又は投与中止等の処置を行うこと。

8.9 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。

(解説)

AD/HD 患者では概ね、自殺関連有害事象（自殺既遂、自殺企図、自殺念慮、自傷行為等）の報告率が非 AD/HD 患者より高いと報告されている^{46),47)}。自殺念慮や自殺行為があらわれること

があるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。

8.10 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。

(解説)

国内の承認時までの臨床試験における安全性評価対象症例 172 例中、易刺激性が 7 例 (4.1%)、激越及び感情不安定が各 2 例 (1.2%)、怒り及び気分動揺が各 1 例 (0.6%) 発現している。AD/HD 患者では、本剤投与中か否かにかかわらず攻撃的行動、敵意が認められることがある。攻撃的行動、敵意の発現又は悪化の徴候がないか、注意深く観察すること。

(「表Ⅷ-1 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の発現状況」参照)

8.11 本剤の投与により体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは、投与の中断等を考慮すること。

(解説)

国内の承認時までの臨床試験における安全性評価対象症例 172 例中、体重減少が 44 例 (25.6%) 発現している。本剤投与中は患児の成長を注意深く観察し、定期的な身長や体重の測定及び食欲の確認を実施すること。また、身長や体重の増加が思わしくないときは、投与の中断等の適切な処置を行うこと。(「表Ⅷ-1 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の発現状況」参照)

8.12 治療の目的以外には使用しないこと。また、医療目的外使用を防止するため、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[11.1.4、14.2.2参照]

(解説)

治療の目的以外には使用しないこと。また、乱用等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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧又は不整脈のある患者

血圧又は心拍数の上昇により症状を悪化させるおそれがある。[8.5 参照]

(解説)

本剤の国内外臨床試験において 0 ~ 16.7%の患者に血圧上昇^{注1)}、7.4 ~ 26.5%の患者に脈拍数増加^{注2)}が認められている。高血圧又は不整脈を有する患者に本剤を投与した場合、本剤の交

感神経刺激作用により、これらの疾患が悪化するおそれがある。したがって、これらの患者には慎重に投与すること。

注 1) 収縮期血圧上昇又は拡張期血圧上昇：ベースラインからの上昇量が 20 mmHg 以上

注 2) 脈拍数増加：ベースラインからの増加量が 20 bpm 以上

9.1.2 精神系疾患（精神病性障害、双極性障害）のある患者

行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。 [8.6 参照]

（解説）

精神病性障害、双極性障害を有する患者に中枢神経刺激剤を投与した場合、行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。したがって、これらの患者には慎重に投与すること。

9.1.3 痙攣発作、脳波異常又はその既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させ、発作を誘発するおそれがある。

（解説）

痙攣発作、脳波異常又はその既往歴のある患者に中枢神経刺激剤を投与した場合、痙攣閾値を低下させ、発作を誘発するおそれがある。したがって、これらの患者には慎重に投与すること。

9.1.4 脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。

（解説）

脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）又はその既往歴のある患者に中枢神経刺激剤を投与した場合、症状を悪化又は再発させるおそれがある。したがって、これらの患者には慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者又は透析患者

本剤の活性体である *d*-アンフェタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。 [7.2、13.2、16.6.1 参照]

（解説）

本剤の活性体である *d*-アンフェタミンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、高度の腎機能障害のある患者又は透析患者には慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。出生前又は出生後早期に、本剤の活性体であるアンフェタミンの臨床用量相当量を曝露したげっ歯類において、出生児に学習障害、記憶障害若しくは自発運動量の変化等の長期の神経行動学的変化、発育遅延又は生殖能への影響が認められている。

(解 説)

国内外において妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性は確立されていない。

臨床用量を上回るアンフェタミンを投与したラット及びウサギにおいて、胚・胎児発生期の器官形成又は生存への影響は認められていない。また、本剤を投与したラット及びウサギにおいて、催奇形性は認められていない。しかし、出生前又は出生後早期に、本剤の活性体であるアンフェタミンの臨床用量相当量を曝露したげっ歯類において、出生児に学習障害、記憶障害、又は自発運動量の変化等の長期の神経行動学的変化及び発育遅延又は生殖能への影響が認められている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（「IX. 非臨床試験に関する項目」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(解 説)

本剤の活性体であるアンフェタミンはヒト母乳中へ移行することが報告⁴⁰⁾されているため、本剤投与中は授乳を避けることが望まれる。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.2、17.1.1、17.1.2 参照]

(解 説)

国内の承認時までには、低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する国内の臨床試験は実施されていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|-----------------------|
| モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.9 参照] | MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には本剤を投与しないこと。高血圧クレーゼが起こるおそれがある。また、死亡に至るおそれがある。 | 神経外モノアミン濃度が高まると考えられる。 |

(解説)

モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤は、神経終末におけるモノアミンの分解を抑制する。本剤の主たる薬理学的作用は、中枢神経系でのドパミン・ノルアドレナリン遊離促進・再取り込み阻害作用のため、本剤と MAO 阻害剤を併用した場合、神経外モノアミン濃度が高まるおそれがある。その結果、高血圧クレーゼが起こるおそれや、死亡に至るおそれがあるので、MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者への本剤の投与は避ける必要がある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------------|------------------|--|
| 尿の pH をアルカリ化する薬剤 炭酸水素ナトリウム等 | 本剤の作用が増強することがある。 | 本剤の活性体である <i>d</i> -アンフェタミンの腎排泄が抑制され、半減期が延長する。 |

(解説)

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、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。外国人成人を対象に、尿をアルカリ性 (pH 約 7 ~ 8) に維持した状態で、アンフェタミンを単回経口若しくは静脈内投与したときのアンフェタミンの薬物動態を検討した結果、アンフェタミンの尿中排泄率は減少し、半減期は延長する傾向が認められた。本剤とこれらの薬剤との併用により、*d*-アンフェタミンの腎排泄が抑制され、半減期が延長することで、本剤の作用が増強する可能性がある。したがって、これらの薬剤と本剤との併用には注意が必要である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------|------------------|--|
| 尿の pH を酸性化する薬剤 アスコルビン酸等 | 本剤の作用が減弱することがある。 | 本剤の活性体である <i>d</i> -アンフェタミンの腎排泄が促進され、半減期が短縮する。 |

(解説)

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、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。

外国人成人を対象に、尿を酸性(pH約5～6)に維持した状態で、アンフェタミンを単回経口若しくは静脈内投与したときのアンフェタミンの薬物動態を検討した結果、アンフェタミンの尿中排泄率は上昇し、半減期は短縮する傾向が認められた。本剤とこれらの薬剤との併用により、*d*-アンフェタミンの腎排泄が促進され、半減期が短縮することで、本剤の作用が減弱する可能性がある。したがって、これらの薬剤と本剤との併用には注意が必要である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|-----------------------|--|
| セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)、三環系抗うつ剤等 | まれにセロトニン症候群が起こることがある。 | 本剤のセロトニン再取り込み阻害作用及び神経終末からのセロトニン放出促進により、セロトニン作用が増強すると考えられる。 |

(解説)

本剤とセロトニン作用薬の併用により、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って、セロトニン作用が増強する可能性がある。まれにセロトニン症候群が起こることもある。したがって、これらの薬剤と本剤との併用には注意が必要である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------|---|--------------|
| メチルフェニデート塩酸塩 | メチルフェニデート塩酸塩を投与中の患者には本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の作用が増強するおそれがある。 | 相加作用のおそれがある。 |

(解説)

本剤とメチルフェニデート塩酸塩の併用により、本剤の薬理作用が増強する可能性は否定できない。したがって、メチルフェニデート塩酸塩と本剤との併用は避けることが望まれる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（顔面蒼白、呼吸困難、そう痒等）があらわれることがある。

（解説）

ショック、アナフィラキシーは国内の承認時までの臨床試験において発現していないが、海外においてアナフィラキシーショックが発現していることから注意喚起した。そのため、頻度不明として記載している。

顔面蒼白、呼吸困難、そう痒等を伴うショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があるため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

（解説）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は国内の承認時までの臨床試験において発現していないが、海外において発現していることから注意喚起した。そのため、頻度不明として記載している。

皮膚粘膜眼症候群があらわれる可能性があるため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 心筋症（頻度不明）

（解説）

心筋症は国内の承認時までの臨床試験において発現していないが、海外において発現していることから注意喚起した。そのため、頻度不明として記載している。

心筋症があらわれる可能性があるため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 依存性（頻度不明）

不適切な使用により精神的依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、慎重に投与すること。 [8.12 参照]

（解説）

依存性は国内の承認時までの臨床試験において発現していないが、海外において、本剤への依存性と企図的過量投与の関連が疑われる報告があることから注意喚起した。そのため、頻度不明として記載している。

マウス、ラット及びサルを用いた依存性試験を踏まえると、本剤は不適切な使用により精神的依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、慎重に投与するこ

と。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| 種類\頻度 | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------------------|----------------------|----------|---|
| 過敏症 | | | 発疹 | 過敏症、蕁麻疹、血管浮腫 |
| 循環器 | 頻脈 | 血圧上昇、動悸 | | レイノー現象 |
| 精神神経系 | 不眠（45.3%）、頭痛、めまい | 易刺激性、チック、眠気、感情不安定、激越 | 振戦、怒り、不安 | 多弁、リビドー減退、うつ病、不快気分、多幸症、歯ざしり、自傷性皮膚症、精神病性障害、躁病、幻覚、攻撃性、落ち着きのなさ、精神運動亢進、痙攣、ジスキネジア、味覚異常 |
| 消化器 | 食欲減退（79.1%）、悪心、腹痛、下痢、嘔吐 | 便秘、口内乾燥 | 腹部不快感 | |
| その他 | 体重減少（25.6%） | 疲労感 | | 霧視、散瞳、呼吸困難、好酸球性肝炎、多汗症、胸痛、びくびく感、発熱、勃起不全 |

(解説)

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

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

表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

| | |
|--------------|--------------|
| 安全性評価対象症例 | 172 例 |
| 副作用発現例数（発現率） | 154 例（89.5%） |
| 副作用発現件数 | 608 件 |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) | 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|-------------|------------|-------------------|-----------|
| 血液およびリンパ系障害 | | 心臓障害 | |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (0.6) | 頻脈 | 9 (5.2) |
| 代謝および栄養障害 | | 動悸 | 4 (2.3) |
| 食欲減退 | 136 (79.1) | 血管障害 | |
| 精神障害 | | 起立性低血圧 | 2 (1.2) |
| 初期不眠症 | 63 (36.6) | 高血圧 | 1 (0.6) |
| 不眠症 | 16 (9.3) | 末梢冷感 | 1 (0.6) |
| 易刺激性 | 7 (4.1) | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| チック | 5 (2.9) | 喉頭不快感 | 1 (0.6) |
| 爪咬癖 | 5 (2.9) | 口腔咽頭不快感 | 1 (0.6) |
| 睡眠時驚愕 | 1 (0.6) | 胃腸障害 | |
| 抜毛癖 | 3 (1.7) | 悪心 | 19 (11.0) |
| 激越 | 2 (1.2) | 腹痛 | 16 (9.3) |
| 不安 | 1 (0.6) | 下痢 | 10 (5.8) |
| 注意力維持の変化 | 2 (1.2) | 嘔吐 | 10 (5.8) |
| 中期不眠症 | 1 (0.6) | 便秘 | 6 (3.5) |
| 感情不安定 | 2 (1.2) | 口内炎 | 1 (0.6) |
| 怒り | 1 (0.6) | 上腹部痛 | 2 (1.2) |
| 気分動揺 | 1 (0.6) | 胃炎 | 2 (1.2) |
| 自閉症スペクトラム障害 | 1 (0.6) | 腹部不快感 | 1 (0.6) |
| 神経系障害 | | 裂肛 | 1 (0.6) |
| 頭痛 | 31 (18.0) | 舌炎 | 1 (0.6) |
| 浮動性めまい | 5 (2.9) | 口腔内不快感 | 1 (0.6) |
| 体位性めまい | 5 (2.9) | 皮膚および皮下組織障害 | |
| 傾眠 | 4 (2.3) | 発疹 | 1 (0.6) |
| 概日リズム睡眠障害 | 2 (1.2) | 腎および尿路障害 | |
| 鎮静 | 2 (1.2) | 頻尿 | 1 (0.6) |
| 振戦 | 1 (0.6) | 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| アカシジア | 1 (0.6) | 倦怠感 | 5 (2.9) |
| 知覚過敏 | 1 (0.6) | 口渇 | 4 (2.3) |
| 無表情 | 1 (0.6) | 疲労 | 3 (1.7) |
| 眼障害 | | 異常感 | 3 (1.7) |
| 瞬目過多 | 2 (1.2) | 熱感 | 1 (0.6) |
| 羞明 | 1 (0.6) | 臨床検査 | |
| 耳および迷路障害 | | 体重減少 | 44 (25.6) |
| 耳鳴 | 1 (0.6) | 心拍数増加 | 5 (2.9) |
| 突発難聴 | 1 (0.6) | 尿中蛋白陽性 | 3 (1.7) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|-----------------------|----------|
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) |
| 血圧上昇 | 4 (2.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (1.2) |
| 心電図 QT 延長 | 1 (0.6) |
| リンパ球数減少 | 1 (0.6) |
| 好中球数増加 | 1 (0.6) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.6) |
| 血圧低下 | 1 (0.6) |
| 単球数増加 | 1 (0.6) |

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.17.1) で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

治療の際には、本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮する。なお、本剤及び本剤の活性体である *d*-アンフェタミンは透析で除去されない。 [7.2、9.2.1 参照]

(解説)

本剤の急性な過量投与に伴う症状として、落ち着きのなさ、振戦、反射亢進、頻呼吸、錯乱、攻撃性、幻覚、パニック状態、異常高熱、横紋筋融解等がある。本剤の過量投与により、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は不整脈、高血圧あるいは低血圧、循環虚脱等があらわれる可能性がある。また、胃腸症状としては悪心、嘔吐、下痢、腹部仙痛等があらわれる可能性がある。致死的な中毒を起こす前には、通常、痙攣及び昏睡があらわれる。

患者の状況に応じて必要な対症療法を行うこと。治療の際には、本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮すること。なお、本剤及び本剤の活性体である *d*-アンフェタミンは透析で除去

されない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

PTP 包装から取り出した無包装状態では、吸湿により品質に影響を及ぼすことが認められたため、分包しないこと。

(解説)

「Ⅲ.1.(3) 吸湿性」を参照すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

患者が PTP シートから薬剤を取り出さずにそのまま服用し、緊急な処置を必要とする誤飲事例が増加していることから注意喚起した。

14.2.2 本剤の投与にあたっては、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導すること。 [8.12 参照]

(解説)

本剤の有効成分であるリスデキサメフェタミンメシル酸塩は覚醒剤原料に指定されているため、本剤の投与にあたっては、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導すること。

14.2.3 本剤が不要となった場合には、医療機関又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

(解説)

飲み忘れ等で生じた残薬は、患者本人又は代諾者が薬剤を受け取った医療機関又は薬局に持参するよう指導すること。

残薬を受け取る際は、速やかに「(覚醒剤取締法施行規則別記 第十八号様式) 交付又は調剤済みの医薬品である覚醒剤原料譲受届出書」を作成し、都道府県知事あてに提出するとともに、帳簿に所定の事項を記載すること。その後、登録医師又は調剤責任者が当該医療機関又は薬局の他の職員の立会いの下、速やかに廃棄すること。

廃棄後は、30 日以内に「(覚醒剤取締法施行規則別記 第十七号様式) 交付又は調剤済みの医薬品である覚醒剤原料廃棄届出書」を都道府県知事に届け出るとともに、帳簿に所定の事項を記載すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解 説)

本剤のがん原性試験は実施していない。最大耐量である 100 ppm (雄マウス : 31.6 mg/kg/日, 雌マウス : 18.5 mg/kg/日, 雄ラット : 5.0 mg/kg/日, 雌ラット : 5.2 mg/kg/日)までの *dl*-アンフェタミン硫酸塩を用いたマウス及びラットのがん原性試験において, がん原性は認められていないが, これらのがん原性試験は臨床曝露量未満で実施されており, 十分な安全域は担保されていない。(「IX. 2. (4) がん原性試験」の項参照)

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表IX-1 安全性薬理試験

| 試験項目 | 動物/細胞種 (系統性, 例数/群) | 投与 (適用) 経路 | 投与量又は処置濃度 | 特記すべき所見 | 引用文献 |
|-------|--------------------------|--------------------|--|--|------|
| 中枢神経系 | ラット (SD系) 雌雄 各 60/群 | 経口, 8週間 反復 | LDX : 4, 10, 40 mg/kg/日 [約 1.2, 3.0, 11.8 mg/kg/日] ^{注1} | ≥ 4 mg/kg/日 : 活動性亢進, 雌 ; 生後 59 日又は生後 60 日に自発運動量低値 40 mg/kg/日 : 常同行動, 雄 ; 協調運動の低下, 立毛, 削瘦及び投与後の流涎, 雄の生後 22 日又は生後 23 日及び雌雄の生後 59 日又は生後 60 日で自発運動量低値 | |
| 心血管系 | hERG チャネルに及ぼす影響 | HEK293 細胞 4 ~ 5/群 | <i>in vitro</i> LDX : 50 µg/mL ^{注2} <i>d</i> -AMP : 5, 15, 50 µg/mL ^{注3} | LDX : 影響なし <i>d</i> -AMP : 推定 IC ₂₅ ; 31 µg/mL | 48) |
| | 心血管系に対する作用 | イヌ (ビーグル) 雌雄 各 1/群 | 30 分間隔で漸増単回 LDX : 0.5, 1, 5 mg/kg [約 0.15, 0.3, 1.48 mg/kg] ^{注1} <i>d</i> -AMP : 0.202, 0.404, 2.02 mg/kg [約 0.15, 0.3, 1.48 mg/kg] ^{注1} | LDX : 0.5 mg/kg ; 心拍数減少 ≥ 0.5 mg/kg ; 血圧・左心室圧・左心室圧最大立ち上がり速度増加 ≤ 1 mg/kg ; 心拍出量の増加 1 mg/kg ; 左心室拡張末期圧の増加 ≥ 1 mg/kg ; 心拍数増加 5 mg/kg : 心拍出量・左心室拡張末期圧の減少, 洞頻脈 <i>d</i> -AMP : 0.202 mg/kg ; 心室性期外収縮, 左心室圧最大立ち上がり速度増加 ≥ 0.202 mg/kg ; 血圧・心拍数・心拍出量・左心室圧の増加, 左心室拡張末期圧の増減 ≥ 0.404 mg/kg ; 洞頻脈 | |
| 呼吸器系 | モルモット (Hartley系) 雄 各 4/群 | 静脈, 単回 | LDX : 1, 5, 7.5 mg/kg [約 0.3, 1.5, 2.2 mg/kg] ^{注1} | 7.5 mg/kg : 分時換気量の増加 | |

LDX : リスデキササンフェタミンメシル酸塩, *d*-AMP : *d*-アンフェタミン硫酸塩

hERG : human ether-a-go-go related gene

注 1 : *d*-アンフェタミン換算投与量, 注 2 : リスデキササンフェタミン換算濃度,

注 3 : *d*-アンフェタミン換算濃度

(3) その他の薬理試験

- 1) セロトニントランスポーター及び種々の受容体に対する *d*-アンフェタミンの結合親和性 (*in vitro*)²³⁾

d-アンフェタミンのセロトニントランスポーター及び種々の受容体に対する結合親和性について、放射性リガンド標識法により検討した。

その結果、ラット大脳皮質のホモジネートを用いた検討で、5-HT トランスポーターに対する K_i は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。また、各種受容体発現細胞膜を用いた検討で、ヒト D_1 受容体、ヒト D_2 受容体、ヒト D_3 受容体、ヒト 5-HT_{2A} 受容体、ラット 5-HT_{2C} 受容体及びマウス神経芽細胞腫とラットグリオーマ細胞のハイブリッド神経株に発現した 5-HT₃ 受容体に対する K_i が 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上、ヒト 5-HT_{1A} 受容体に対する K_i が 6606 nmol/L であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験

| 動物種 (系統) 性, 例数/群 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 主な毒性所見 | 引用文献 |
|--|------|--|--|------|
| マウス (ICR系) 雌雄各 5/群 <追加試験> 雌雄各 10/群 | 経口 | LDX : 200, 800, 1000, 1500, 2000 <追加試験> 雄 : 100, 150, 175 雌 : 400, 600 | 雄 : 150, 175, 200 mg/kg 群でそれぞれ 1, 1, 2 例, 800 mg/kg 以上の全例が死亡 雌 : 600, 800, 1000, 1500, 2000 mg/kg 群でそれぞれ 4, 4, 2, 3, 5 例が死亡 ≥ 150 mg/kg : 活動性亢進, 嗜眠, 円背, 立毛, 攻撃性反応, 流涎 概略の致死量 : 雄 ; 150 mg/kg 雌 ; 600 mg/kg | 49) |
| イヌ (ビーグル) 雌雄各 2/群 | 経口 | LDX : 3, 10, 18 (連日漸増投与), 24 (5日間休薬後, 単回投与) | 死亡例なし 3 mg/kg : 嘔吐 ≥ 3 mg/kg : 体重減少, 散発的な摂食 ≥ 10 mg/kg : 活動性亢進, 過度の流涎, 不穏, 常同行動等 ≥ 18 mg/kg : 歩行異常, 異常姿勢 24 mg/kg : 嘔吐, 摂餌量低値 概略の致死量 : >24 mg/kg | |
| イヌ (ビーグル) 雌雄各 3/群 | 静脈 | LDX : 約 0.89 (7 mg/dog, 平均体重 7.9 kg) <i>d</i> -AMP : 約 0.39 (3 mg/dog, 平均体重 7.7 kg) | 死亡例なし LDX : 浅速呼吸 <i>d</i> -AMP : 浅速呼吸 LDX 概略の致死量 : >0.89 mg/kg | |

LDX : リスデキサンプエタミンメシル酸塩, *d*-AMP : *d*-アンフェタミン硫酸塩

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験

| 動物種（系統） 性，例数/群 | 投与 期間 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 主な毒性所見 | 引用 文献 |
|---------------------------|----------|----------|--|--|----------|
| ラット (SD系) 雌雄 各 10/群 | 28 日間 | 経口 | LDX : 20, 40, 80 <i>d</i> -AMP : 16 | 死亡例なし LDX : ≥ 20 mg/kg/日 ; 活動性亢進, 立毛又は跳 び上がり, 眼周囲の黒色物 40 mg/kg/日 ; 雄 ; 体重低値 ≥ 40 mg/kg/日 ; 被毛粗剛, 体重増加量の 減少, アラニンアミノトランスフェラー ゼ活性の上昇 雌 ; グルコースの増加 80 mg/kg/日 ; 自傷行動, 削瘦, 体重低値 (雄は 14 日間の休薬終了時には概ね回 復), 尿素窒素の増加 <i>d</i> -AMP : 活動性亢進, 立毛又は跳び上がり, 被毛 粗剛, 削瘦, 体重増加量の減少 (14 日間 の休薬終了時には対照群と比較して高 値) LDX 無毒性量 : 20 mg/kg/日 ^注 | 50) |

LDX : リスデキサメフェタミンメシル酸塩, *d*-AMP : *d*-アンフェタミン硫酸塩

注 : LDX の無毒性量の判定は体重の低値を指標にした。

| 動物種 (系統) 性, 例数/群 | 投与 期間 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 主な毒性所見 | 引用 文献 |
|---|----------|----------|---|--|----------|
| ラット (SD系) 雌雄 各 15/群 ^{注1} | 6 ヶ月間 | 経口 | LDX : 20, 40 <i>d</i> -AMP : 8, 16 | すべての群で偶発性又は活動性亢進による外傷に起因した死亡又は切迫殺 すべての群で活動性亢進, 流涎, 口周囲の泡, 切歯破折及び吻部の赤色汚染並びに外傷, 体重の低値 雌; 摂餌量が投与 1 週目のみ一過性に減少し, 以降は増加 LDX : 40 mg/kg/日: 雄; 投与期間前半に摂餌量の減少 <i>d</i> -AMP : 16 mg/kg/日: 雄; 投与期間前半に摂餌量の減少 一般状態及び体重増加量の減少は休薬 (4 週間) により回復した。 | |
| イヌ (ビーグル) 雌雄 各 3/群 ^{注2} | 28 日間 | 経口 | LDX : 3, 10→6 ^{注3} , 15→12 ^{注3} <i>d</i> -AMP : 4→2.4 ^{注3} | 死亡例なし すべての群で活動性亢進, 不穏, 舌なめずり, 緩慢な歩行, 浅速呼吸, 頭を振る動作, 活動性亢進に伴う頭部の擦り傷並びに腫脹又は痂皮形成 LDX : ≥10→6 mg/kg/日: 歩行異常, 異常姿勢, 口渇, 流涎, 半眼, 緑色眼脂, 9 日目以降の投与前に活動性低下, 体重低値 15→12 mg/kg/日: 旋回, 嘔吐, 削瘦, 体重低値 <i>d</i> -AMP : 歩行異常, 異常姿勢, 口渇, 流涎, 半眼, 緑色眼脂, 9 日目以降の投与前に活動性低下, 旋回, 嘔吐, 削瘦, 体重低値 これらの一般状態所見のほとんどは 14 日間の休薬により消失したが, 活動性低下, 削瘦又は嘔吐は休薬期間中にも認められた。 LDX 無毒性量: 3 mg/kg/日 ^{注4} | 50) |
| イヌ (ビーグル) 雌雄 各 4/群 ^{注2} | 39 週間 | 経口 | LDX : 1, 3, 8 | 死亡例なし すべての群で活動性亢進, 常同行動又は浅速呼吸 雄; 投与 39 週目に尿量減少 ≥3 mg/kg/日: 体重減少, ヘモグロビン, ヘマトクリット及び網状赤血球数の減少, 総タンパク及びアルブミンの減少 1 mg/kg/日: PR 間隔又は PR/QT 間隔の延長 8 mg/kg/日: PR 間隔又は PR/QT 間隔の延長, 軽度の QTc 間隔の延長等 これらの所見は休薬 (4 週間) により回復した。 無毒性量: 1 mg/kg/日 ^{注4} | |

LDX : リスデキササンフェタミンメシル酸塩, *d*-AMP : *d*-アンフェタミン硫酸塩

注 1 : 回復性評価: 雌雄各 5 例

注 2 : 回復性評価: 雌雄各 2 例

注 3 : 一般状態の悪化により試験途中から用量を変更した。

注 4 : LDX の無毒性量の判定は体重の低値を指標にした。

(3) 遺伝毒性試験

表Ⅸ-4 遺伝毒性試験

| 試験項目 | 動物種等 | 処置又は投与方法 | | 処置又は投与濃度 | 試験結果 | 引用文献 |
|------------------------------------|--------------------------|----------|-----------|--|------|------|
| 復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>) | ネズミチフス菌, 大腸菌 | プレート法 | 代謝活性化系有・無 | 75 ~ 5000 µg/プレート | 陰性 | 51) |
| マウスリンフォーマ試験 (<i>in vitro</i>) | マウスリンフォーマ細胞 | 4時間処理後 | 代謝活性化系有 | 1000, 1500, 2000, 2250, 2500 µg/mL | 陰性 | |
| | | 4時間処理後 | 代謝活性化系無 | 500, 750, 1000, 1500 µg/mL | | |
| | | 24時間処理後 | | 500, 600, 750, 1000, 1250 µg/mL | | |
| 小核試験 (<i>in vivo</i>) | マウス (ICR系) 雌雄各5/群 (骨髓細胞) | 単回経口投与 | | 雄: 18.7, 37.5, 75, 100 mg/kg 雌: 50, 100, 200, 400 mg/kg | 陰性 | |

(4) がん原性試験⁵²⁾

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

(5) 生殖発生毒性試験

1) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-5 生殖発生毒性試験

| 試験項目 | 動物種 (系統) 性, 例数/群 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 主な毒性所見 | 引用文献 |
|--------------|------------------------|------------------|------|------------------|--|------|
| 胚・胎児発生に関する試験 | ラット (SD系) 雌 20 ~ 22/群 | 12日間 (妊娠6 ~ 17日) | 経口 | LDX: 10, 20, 40 | 胚・胎児発生への影響なし 40 mg/kg/日: 自傷行動 無毒性量: 母動物 (一般毒性); 20 mg/kg/日 母動物 (生殖毒性); 40 mg/kg/日 胚・胎児 (発生毒性); 40 mg/kg/日 | 53) |
| | ウサギ (NZW種) 雌 17 ~ 22/群 | 14日間 (妊娠7 ~ 20日) | 経口 | LDX: 30, 60, 120 | 毒性所見なし 無毒性量: 母動物 (一般毒性); 120 mg/kg/日 母動物 (生殖毒性); 120 mg/kg/日 胚・胎児 (発生毒性); 120 mg/kg/日 | |

LDX: リスデキサメフェタミンメシル酸塩

| 試験項目 | 動物種(系統)性, 例数/群 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 主な毒性所見 | 引用文献 |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------------|------|----------------------------------|--|------|
| 受胎能及び初期胚発生に関する試験 | ラット (SD系) 雌雄 各 22/群 | 雄: 約 8 週間 雌: 交配前 15 日 ~ 妊娠 7 日 | 経口 | 混合 AMP 塩: 2, 6, 20 ^{注1} | 生殖能への影響なし 2, 6 mg/kg/日: 毒性所見なし 20 mg/kg/日: 自傷行動 (雌), 顕著な体重の低値, 体重増加抑制, 摂餌抑制 無毒性量: 一般毒性; 6 mg/kg/日 ^{注3} 生殖毒性; 20 mg/kg/日 初期胚 (発生毒性); 20 mg/kg/日 | |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | 妊娠ラット (SD系) 雌 各 25/群 | 妊娠 6 日 ~ 哺育 20 日 | 経口 | 混合 AMP 塩: 2, 6, 10 ^{注1} | 母動物: ≥ 2 mg/kg/日; 体重・体重増加量及び摂餌量の低値, 妊娠期間中の活動性亢進・匂い嗅ぎ行動・頭の上下運動等, 哺育期間中の活動性亢進及び鼻部周囲の赤色痂皮, 妊娠期間中の鼻部周囲の赤色分泌物 ≥ 6 mg/kg/日; 自傷行動, 出生児: 死亡, 出生率・生後 4 日生存率・離乳率 (6 mg/kg/日除く) の低値 ≥ 2 mg/kg/日; 体温低下, 一部喰殺, 蒼白, 不完全な被毛生育, 削瘦及び衰弱等 ≥ 6 mg/kg/日; 胃内ミルク消失, 体重低値, 包皮分離・腔開口の遅延, 腹部生毛の完了日・正向反射獲得日の遅延 10 mg/kg/日; 自発運動量の増加, 着床数の減少等 無毒性量: 母動物 (一般毒性); < 2 mg/kg/日 ^{注2,3} 母動物 (生殖毒性); 2 mg/kg/日 出生児 (生存性); < 2 mg/kg/日 出生児 (発育); 2 mg/kg/日 ^{注2} 出生児 (自発運動); 6 mg/kg/日 出生児 (記憶・学習能); 10 mg/kg/日 出生児 (生殖機能); 6 mg/kg/日 出生児 (母体一般毒性); 2 mg/kg/日 ^{注2,3} | 53) |

AMP: アンフェタミン

注 1: アンフェタミン (d:l=3:1) 換算投与量

注 2: 無影響量

注 3: 混合 AMP 塩の無毒性量の判定は体重の低値を指標にした。

2) 幼若動物毒性試験

表Ⅸ-6 幼若動物毒性試験

| 試験項目 | 動物種（系統） 性，例数/群 | 投与 期間 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 主な毒性所見 | 引用 文献 | | |
|--------------|---|-------------------------------|----------|--------------------|---|----------|-----------------------------|--|
| 反復投与 毒性試験 | ラット (SD系) 雌雄 各 60/群 ^{注1} | 8 週間 (生後 7 ～ 63 日) | 経口 | LDX : 4, 10, 40 | 死亡例なし ≥ 4 mg/kg/日：活動性亢進，雄；頭臀長の低値 4 mg/kg/日：雌：自発運動量の低値 10 mg/kg/日：一過性の体重の低値，摂餌量の低値，雌：自発運動量の低値 40 mg/kg/日：常同行動，体重の低値，摂餌量の低値，自発運動量の低値 雄；協調運動の低下，立毛，削瘦，流涎 雌；頭臀長の低値，性成熟の遅延 なお，4 週間の休薬により，体重（雄）及び頭臀長の低値以外の所見には回復性が認められた。 無毒性量：4 mg/kg/日 ^{注3} | 54) | | |
| | | | | | トキシコキネティクス成績 ^{注4} (生後 63 日) | | | |
| | | | | | 投与量 (4 mg/kg/日) | | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-12 hr} (ng・hr/mL) |
| | | | | | 雄 | | 37.8 | 206 |
| | | | | | 雌 | | 62.3 | 339 |
| 反復投与 毒性試験 | イヌ (ビーグル) 雌雄 各 8/群 ^{注2} | 26 週間 (生後 10 ～ 36 週) | 経口 | LDX : 2, 5, 12 | 死亡例なし ≥ 2 mg/kg/日：活動性亢進，常同行動（緩慢な歩行及び足掻き行動），後退，旋回，頭の上下運動，頭を振る動作，浅速呼吸，反応性消失，無関心，異常発声 ≥ 5 mg/kg/日：投与前の活動性低下，振戦，削瘦，体重の低値（4 週間の休薬により回復する傾向がみられた） 機能観察において，筋肉の振戦及び睡眠の頻度が用量依存的に増加したが，休薬期間では認められなかった。 無毒性量：2 mg/kg/日 ^{注3} | 54) | | |
| | | | | | トキシコキネティクス成績 ^{注4} (生後 36 週) | | | |
| | | | | | 投与量 (2 mg/kg/日) | | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-12 hr} AUC _{0-inf} (ng・hr/mL) |
| | | | | | 雄 | | 68.6 | 422 454 |
| | | | | | 雌 | | 68.6 | 411 436 |

LDX：リスデキサメフェタミンメシル酸塩

注1：回復性/生殖機能/トキシコキネティクス評価：雌雄各 14 ～ 15 例

注2：回復性評価：雌雄各 4 例

注3：LDX の無毒性量の判定は体重の低値を指標にした。

注4：d-アンフェタミンの測定値

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性評価試験⁵⁵⁾

① 身体依存性

リスデキサンプエタミンメシル酸塩の身体依存性を評価する独立した非臨床試験は実施しなかったが、退薬症候に関する試験として、反復投与毒性試験（ラット 28 日間反復経口投与試験，イヌ 28 日間反復経口投与試験及び幼若イヌ 26 週間反復経口投与試験）において，身体的及び行動的变化に基づく身体依存性を評価した。

その結果，身体依存形成能を有する薬物における典型的な退薬症候（休薬時の一過性の体重減少及び摂餌量の減少）は発現しなかった。

② 精神依存性

薬物乱用に関連する分子ターゲットである DA, GABA, グルタミン酸, NMDA などの脳内アミン類の受容体やトランスポーターに対するリスデキサンプエタミンメシル酸塩の結合性は認められなかった。自発運動量及び立ち上がり行動回数を指標としてリスデキサンプエタミンメシル酸塩の精神依存性を評価したマウス精神依存性評価試験において，16 mg/kg 以上の用量で自発運動量及び立ち上がり行動回数の増加が認められたことから，リスデキサンプエタミンメシル酸塩が精神依存性を有する可能性は否定できなかった。即放型 *d*-アンフェタミンを用いたラット弁別試験において，リスデキサンプエタミンメシル酸塩は単回経口及び腹腔内投与によりアンフェタミン様弁別刺激効果を示し，この効果は即放型 *d*-アンフェタミンの約 3 倍，メチルフェニデート塩酸塩の約 1/2 の用量でそれぞれ発現することが示された。また，*d*-アンフェタミンを用いたサル弁別試験において，リスデキサンプエタミンメシル酸塩は単回胃内及び皮下投与により，アンフェタミン様弁別刺激効果を有すると考えられる。さらに，ラット自己投与試験及びサル自己投与試験の結果から，リスデキサンプエタミンメシル酸塩はげっ歯類において明確な強化効果を有さないが，非げっ歯類において正の強化効果を有すると考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ビバンセカプセル 20 mg 劇薬，覚醒剤原料，処方箋医薬品^{注)}

ビバンセカプセル 30 mg 劇薬，覚醒剤原料，処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リスデキサソフェタミンメシル酸塩 劇薬，覚醒剤原料

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

(解説)

「Ⅲ.1.(3) 吸湿性」を参照すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料（「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

- ・患者向け服薬指導箋
- ・患者向け小冊子
- ・患者向け日誌
- ・処方登録説明文書（患者向け）
- ・患者登録の同意書

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アトモキセチン塩酸塩，メチルフェニデート塩酸塩，グアンファシン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

2007年2月23日：アメリカで最初に承認

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

表X-1 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

| 履歴 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---------------|------------|------------------|------------|------------|
| ビバンセカプセル 20mg | 2019年3月26日 | 23100AMX00296000 | 2019年5月22日 | 2019年12月3日 |
| ビバンセカプセル30mg | 2019年3月26日 | 23100AMX00297000 | 2019年5月22日 | 2019年12月3日 |

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

11. 再審査期間

2019年3月26日～2027年3月25日（8年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第234号（令和2年6月1日付）に基づき，投薬量は1回30日分を限度とされている。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ビバンセカプセル 20mg | 1179059M1024 | 1179059M1024 | 126774701 | 622677401 |
| ビバンセカプセル 30mg | 1179059M2020 | 1179059M2020 | 126775401 | 622677501 |

14. 保険給付上の注意

本製剤の使用に当たっての留意事項については、「リスデキサソフェタミンメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成31年3月26日付け薬生総発0326第1号・薬生薬審発0326第1号・薬生安発0326第8号・薬生監麻発0326第50号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長通知）により通知されたところであるので，十分留意すること。（令和元年5月21日付け保医発0521第4号厚生労働省保険局医療課長通知）「XⅢ.備考 その他の関連資料」の項参照。

XI. 文献

1. 引用文献

| | (文献請求番号) | (PMID) |
|---|-----------|----------|
| 1) 社内資料:小児AD/HD患者における用法・用量の設定根拠 (2019/3/26承認, 申請資料概要 1.8.2.2) | 202000257 | |
| 2) 社内資料:健康成人の薬物動態試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.2.1) | 201900065 | |
| 3) Jasinski, D. R., et al. : J. Psychopharmacol., 2009, 23(4), 419 | 201900077 | 19329547 |
| 4) 社内資料:薬物嗜好性試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.7.3) | 201900457 | |
| 5) 社内資料:小児AD/HD患者の第2相探索試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.6.11) | 201900080 | |
| 6) 社内資料:小児AD/HD患者の第2/3相二重盲検試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.6.1) | 201900074 | |
| 7) Wigal, S.B., et al. : Child. Adolesc. Psychiatry. Ment. Health., 2009, 3 (1), 17 | 201900098 | 19508731 |
| 8) Dittmann, R. W., et al. : CNS. Drugs., 2013, 27 (12), 1081 | 201900099 | 23959815 |
| 9) 社内資料:外国人小児AD/HD患者の第3相試験 (SPD489-317) (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.6.6) | 201900100 | |
| 10) Coghill, D., et al. : Eur. Neuropsychopharmacol., 2013, 23 (10), 1208 | 201900101 | 23332456 |
| 11) 社内資料:外国人小児AD/HD患者の第3相試験 (SPD489-325) (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.6.7) | 201900102 | |
| 12) Newcorn, J. H., et al. : CNS. Drugs., 2017, 31 (11), 999 | 201900103 | 28980198 |
| 13) 社内資料:小児AD/HD患者の第2相継続投与試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.6.12) | 201900081 | |
| 14) 社内資料:小児AD/HD患者の第3相長期投与試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.6.13) | 201900075 | |
| 15) Coghill, D. R., et al. : CNS. Drugs., 2017, 31 (7), 625 | 201900104 | 28667569 |
| 16) Heal, D. J., et al. : Neuropharmacology., 2009, 57 (7-8), 608 | 201900078 | 19761781 |
| 17) Heal, D. J., et al. : Curr. Top. Behav. Neurosci., 2012, 9, 361 | 201900079 | 21487953 |
| 18) 社内資料:効力を裏付ける試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.6.2.2、2.6.3.2.2) | 201900076 | |
| 19) Heal, D. J., et al. : J. Psychopharmacol., 2013, 27 (6), 479 | 201900193 | 23539642 |
| 20) Pristupa, Z. B., et al. : Mol. Pharmacol., 1994, 45 (1), 125 | 201900096 | 8302271 |
| 21) Andersen, P. H. : J. Neurochem., 1987, 48 (6), 1887 | 201900097 | 2952763 |
| 22) Cheetham, S. C., et al. : Neuropharmacology., 1996, 35 (1), 63 | 201900095 | 8684598 |
| 23) 社内資料:副次的薬理試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.4.2.2) | 201900091 | |
| 24) Robinson, J. B. : Biochem. Pharmacol., 1985, 34 (23), 4105 | 201900113 | 3933519 |
| 25) Holmes, J. C., et al. : Biochem. Pharmacol., 1976, 25 (4), 447 | 201900111 | 938573 |
| 26) Rothman, R. B., et al. : Synapse., 2001, 39 (1), 32 | 201900112 | 11071707 |
| 27) Sagvolden, T., et al. : Behav. Brain. Funct., 2008, 4, 3 | 201900092 | 18215285 |
| 28) Caballero-Puntiverio, M., et al. : J. Psychopharmacol., 2017, 31 (2), 272 | 201900093 | 28093027 |
| 29) Heffner, T. G., et al. : Brain. Res., 1982, 244 (1), 81 | 201900094 | 6288184 |
| 30) 社内資料:小児AD/HD患者における母集団薬物動態解析 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.2.3) | 201900066 | |
| 31) 社内資料:食事の影響試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.1.1) | 201900068 | |
| 32) 社内資料:薬物相互作用試験-グアンファシン塩酸塩- (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.5.2) | 201900072 | |
| 33) 社内資料:薬物相互作用試験-ベンラファキシン塩酸塩- (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.5.3) | 201900073 | |
| 34) 社内資料:カクテル基質試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.5.4) | 201900114 | |
| 35) 社内資料:マスバランス試験 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.7.6.2.2) | 201900071 | |
| 36) 社内資料:非臨床薬物動態試験:代謝 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.6.4.5) | 201900063 | |
| 37) 社内資料:非臨床薬物動態試験:吸収 (2019/3/26承認, 申請資料概要 2.6.4.3) | 201900064 | |
| 38) Dell'Osso, L., et al. : J. Nucl. Med. Allied. Sci., 1984, 28 (3), 157 | 201900115 | 6530620 |

| | | | |
|-----|--|-----------|----------|
| 39) | 社内資料:非臨床薬物動態試験 : 分布 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.3.2) | 201900116 | |
| 40) | Steiner, E., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1984, 27 (1), 123 | 201900117 | 6489423 |
| 41) | Baggot, J. D., et al. : Biochem. Pharmacol., 1972, 21 (13), 1813 | 201900069 | 4630398 |
| 42) | Golub, M., et al. : Birth. Defects. Res. B. Dev. Reprod. Toxicol., 2005, 74 (6), 471 | 201900070 | 16167346 |
| 43) | 社内資料:非臨床薬物動態試験 : 薬物動態学的薬物相互作用 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.3.5) | 201900118 | |
| 44) | 社内資料:腎機能障害者試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.4.1) | 201900067 | |
| 45) | Biederman, J., et al. : J. Child. Adolesc. Psychopharmacol., 1999, 9 (4), 247 | 201900196 | 10630454 |
| 46) | Hurtig, T., et al. : Nord. J. Psychiatry., 2012, 66, 320 | 201900197 | 22242914 |
| 47) | Mayes, S. D., et al. : Crisis., 2015, 36 (1), 55 | 201700096 | 25410255 |
| 48) | 社内資料:安全性薬理試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.2.3) | 201900082 | |
| 49) | 社内資料:単回投与毒性試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.4.1) | 201900083 | |
| 50) | 社内資料:反復投与毒性試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.4.2) | 201900084 | |
| 51) | 社内資料:遺伝毒性試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.4.3) | 201900087 | |
| 52) | 社内資料:がん原性試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.4.4) | 201900088 | |
| 53) | 社内資料:生殖発生毒性試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.4.4.5) | 201900085 | |
| 54) | 社内資料:幼若動物毒性試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.6.6.6) | 201900086 | |
| 55) | 社内資料:依存性評価試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.6.6.8) | 201900089 | |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤の使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用すること。
- 5.2 本剤の6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.3 本剤による薬物治療を18歳未満で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。
- 5.4 AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM[※]）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

※：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- 7.2 高度の腎機能障害のある患者（GFR30mL/min/1.73m²未満）には、1日用量として50mgを超えて投与しないこと。また、透析患者又はGFR15mL/min/1.73m²未満の患者では、更に低用量の投与を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[9.2.1、13.2、16.6.1 参照]
- 7.3 不眠があらわれるおそれがあるため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。

表XII-1 外国での承認状況

| 国名 | アメリカ (改訂年月: 2017年7月) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|---------------------|--------------|---------|--|----|------|----------|------|------|----------------|----------|---------------------|--------------|---------|------------|----------|------------|--------------|---------|
| 会社名 | Shire US Inc. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | VYVANSE® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 剤形・規格 | カプセル剤: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg チュアブル錠: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認年月日 | 2007年2月23日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | <p>本剤は、以下の治療を適応とする中枢神経 (CNS) 刺激薬である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・注意欠陥/多動性障害 (ADHD) ・成人の中等度から高度のむちゃ食い障害 (BED) <p>使用制限: 本剤は、体重減量の適応はない。他の交感神経作動薬を体重減量に使用したことにより、重篤な心血管系の有害事象が発現している。肥満の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>適応</th> <th>開始用量</th> <th>増量スケジュール</th> <th>推奨用量</th> <th>最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADHD(成人及び小児患者)</td> <td>毎朝 30 mg</td> <td>1週毎に 10 mg 又は 20 mg</td> <td>30 ~ 70 mg/日</td> <td>70 mg/日</td> </tr> <tr> <td>BED (成人患者)</td> <td>毎朝 30 mg</td> <td>1週毎に 20 mg</td> <td>50 ~ 70 mg/日</td> <td>70 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・投与前に心疾患の有無を評価すること。 ・高度の腎障害を有する患者への投与: 最高用量は 50 mg/日である。 ・末期腎不全 (ESRD) 患者への投与: 最高用量は 30 mg/日である。 | | | | | 適応 | 開始用量 | 増量スケジュール | 推奨用量 | 最高用量 | ADHD(成人及び小児患者) | 毎朝 30 mg | 1週毎に 10 mg 又は 20 mg | 30 ~ 70 mg/日 | 70 mg/日 | BED (成人患者) | 毎朝 30 mg | 1週毎に 20 mg | 50 ~ 70 mg/日 | 70 mg/日 |
| 適応 | 開始用量 | 増量スケジュール | 推奨用量 | 最高用量 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ADHD(成人及び小児患者) | 毎朝 30 mg | 1週毎に 10 mg 又は 20 mg | 30 ~ 70 mg/日 | 70 mg/日 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BED (成人患者) | 毎朝 30 mg | 1週毎に 20 mg | 50 ~ 70 mg/日 | 70 mg/日 | | | | | | | | | | | | | | | | |

表XII-2 外国での承認状況

| | | | | | |
|-------|--|--|--|--|--|
| 国名 | イギリス (改訂年月: 2019年11月) | | | | |
| 会社名 | Shire Pharmaceutical Contracts Limited | | | | |
| 販売名 | Elvanse | | | | |
| 剤形・規格 | 硬カプセル: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg | | | | |
| 承認年月日 | 2013年2月1日 (イギリス) 注 注: 分散審査方式 (Decentralised Procedure) により承認 | | | | |
| 効能・効果 | <p>Elvanse は、前治療薬メチルフェニデートの有効性が不十分であると判断された 6 歳以上の小児の注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の包括的治療プログラムの一部としての適応が認められている。</p> <p>投与は、児童期及び/又は青少年期の行動障害の専門家の監督下で実施しなければならない。診断は、DSM-IV 基準又は ICD-10 のガイドラインに従い、患者の全ての既往及び評価に基づいて行うこと。1つ以上の症状がみられただけで診断することはできない。本症候群の具体的な病因は不明であり、単一の診断検査はない。適正な診断には、医学的かつ専門的な心理学的、教育学的、及び社会的リソースの使用を要する。</p> <p>包括的治療プログラムは通常、薬物治療に加えて、心理学的、教育学的、及び社会的評価を含み、短い注意持続時間、転導性、情動不安定、衝動性、中等度から重度の多動性、軽微な神経学的徴候、及び脳波 (EEG) 異常の慢性的な既往などの症状を特徴とする行動症候群を有する小児の症状の安定化を目的とする。学習に障害を来す場合とそうでない場合がある。</p> <p>Elvanse は、全ての小児 ADHD 患者の治療を適応とするものではなく、本医薬品の使用は、小児の年齢と関連する症状の重症度及び慢性度、及び乱用、誤用、又は流用の可能性の極めて徹底的な評価に基づいて判断しなければならない。</p> <p>適切な教育的措置が不可欠であり、心理社会的介入が一般に必要である。Elvanse は常に承認済みの適応に従って使用すること。</p> | | | | |
| 用法・用量 | <p>投与は、適切な児童期及び/又は青少年期の行動障害の専門家の監督下で開始しなければならない。</p> <p><u>用量</u></p> <p>用量は、患者の治療上の必要性及び反応に基づいて個別に設定すること。Elvanse によ</p> | | | | |

| | |
|-------|---|
| 用法・用量 | <p>る治療開始時は、慎重な用量漸増が必要である。</p> <p>開始用量として、30 mg を 1 日 1 回朝に投与する。医師によりこれより低い開始用量が適切であると判断された場合、患者は 20 mg の 1 日 1 回朝投与で治療を開始することができる。</p> <p>用量は、約 1 週間隔で 10 mg 又は 20 mg ずつ増量することができる。Elvanse は、最小有効量を経口投与すること。</p> <p>推奨最高用量は 70 mg/日である。これを上回る用量での試験は実施されていない。</p> <p>適切な用量調節後 1 ヶ月以上たっても症状が改善しない場合は、投与を中止しなければならない。逆に症状の悪化又はその他の許容できない有害事象がみられた場合は、用量を減量するか投与を中止すること。</p> <p><u>用法</u></p> <p>Elvanse は食事の有無に関係なく服用できる。</p> <p>Elvanse は、そのまま服用するか、カプセルを開けて内容物を全て取り出し、ヨーグルトなどのソフトフードかグラス 1 杯の水又はオレンジジュースに混ぜて服用することができる。内容物に圧縮された粉末が含まれている場合は、柔らかい食物又は液体中でスプーンを使用してばらばらにしてもよい。内容物が完全に分散するまでかき混ぜること。患者は、柔らかい食物又は液体との混合物をすぐに全て服用し、保管しないこと。有効成分は一度分散すると完全に溶解するが、服用時に不活性成分の膜がグラスや容器に残ることがある。</p> <p>患者は、1 日 1 カプセルを下回る用量での服用はせず、1 カプセルを分けて服用しないこと。</p> <p>飲み忘れの場合は、翌日より Elvanse の服用を再開することができる。不眠症のおそれがあるため、午後の服用を避けること。</p> |
|-------|---|

表 XII -3 外国での承認状況

| | |
|-------|---|
| 国名 | オーストラリア (改訂年月: 2020 年 4 月) |
| 会社名 | Shire Australia Pty Limited |
| 販売名 | VYVANSE |
| 剤形・規格 | カプセル剤: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg |
| 承認年月日 | 2013 年 7 月 22 日 |
| 効能・効果 | <p>Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)</p> <p>VYVANSE is indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Treatment should be commenced by a specialist.</p> <p>A diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) implies the presence of hyperactive-impulsive or inattentive symptoms that caused impairment and were present before 12 years of age.</p> <p><u>Need for comprehensive treatment programme:</u></p> <p>VYVANSE is indicated as an integral part of a total treatment program for ADHD that may include other measures (psychological, educational and social) for patients with this syndrome. Stimulants are not intended for use in the patient who exhibits symptoms secondary to environmental factors and/or other primary psychiatric disorders, including psychosis. Appropriate educational placement is essential and psychosocial intervention is often helpful. When remedial measures alone are insufficient, the decision to prescribe stimulant medication will depend upon the physician's assessment of the chronicity and severity of the patient's symptoms.</p> <p><u>Long term use:</u></p> <p>The physician who elects to use VYVANSE for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.</p> <p>Binge Eating Disorder (BED)</p> <p>VYVANSE is indicated for the treatment of moderate to severe BED in adults when non-pharmacological treatment is unsuccessful or unavailable. Treatment should be commenced and managed by a psychiatrist.</p> <p><u>Need for comprehensive treatment programme:</u></p> |

| | |
|--------------|--|
| <p>効能・効果</p> | <p>VYVANSE is indicated as part of a total treatment program for BED that optimally includes other measures (nutritional, psychological, and medical) for patients with this disorder. When remedial measures including psychotherapy are insufficient, the decision to prescribe stimulant medication will depend upon the physician's assessment of the chronicity and severity of the patient's symptoms.</p> <p><u>Limitation of Use:</u> VYVANSE is not indicated or recommended for weight loss. Use of other sympathomimetic drugs for weight loss has been associated with serious cardiovascular adverse events. The safety and effectiveness of VYVANSE for the treatment of obesity have not been established.</p> <p>Prescribers should consider that serious cardiovascular events have been reported with this class of sympathomimetic drugs. The BED clinical trials were not designed to assess cardiovascular safety. While there is an accumulation of safety data with VYVANSE use in the ADHD population, this is of limited relevance regarding cardiovascular risk in the BED population. Given the higher cardiovascular risk associated with obesity, the BED population may be at a higher risk. See Sections 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE, Cardiovascular Disease and 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION.</p> <p><u>Long term use:</u> For BED the initial treatment period is 12 weeks. Patients should then be observed to assess whether further treatment with VYVANSE is required. Periodic re-evaluation of the usefulness of VYVANSE for the individual patient should be undertaken. See Section 5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES, Clinical Trials.</p> |
| <p>用法・用量</p> | <p>Patients should be reviewed at least annually to assess if there is an ongoing requirement for treatment with VYVANSE. Blood pressure and cardiovascular status should also be regularly reviewed.</p> <p>VYVANSE should be administered orally at the lowest possible dosage and should then be slowly adjusted to the lowest effective dose for each individual. VYVANSE should be taken in the morning with or without food; avoid afternoon doses because of the potential for insomnia.</p> <p>VYVANSE capsules may be taken whole, or the capsule may be opened and the entire contents emptied and mixed with a soft food such as yogurt or in a glass of water or orange juice. If the contents of the capsule include any compacted powder, a spoon may be used to break apart the powder in the soft food or liquid. The contents should be mixed until completely dispersed. The patient should consume the entire mixture of soft food or liquid immediately; it should not be stored. The active ingredient dissolves completely once dispersed; however, a film containing the inactive ingredients may remain in the glass or container once the mixture is consumed. The patient should not take anything less than one capsule per day and a single capsule should not be divided.</p> <p>The maximum recommended dose is 70 mg/day; doses greater than 70 mg/day of VYVANSE have not been studied. The effectiveness of VYVANSE has not been studied in adults over 55 years of age. Due to reduced clearance in patients with severe renal insufficiency (GFR 15 to < 30 mL/min/1.73m²) the maximum dose should not exceed 50 mg/day. Further dosage reduction should be considered in patients undergoing dialysis. See Section 5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES, Special Populations and Section 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE.</p> <p>Lisdexamfetamine and dexamphetamine are not dialysable.</p> <p>Treatment of ADHD</p> <p>In patients who are either starting treatment for the first time or switching from another medication, 30 mg once daily in the morning is the recommended starting dose. If the decision is made to increase the dose beyond 30 mg/day, daily dosage may be adjusted in increments of 20 mg in intervals no more frequently than weekly. VYVANSE has not been studied in children under 6 years of age.</p> <p>Treatment of BED</p> <p>VYVANSE should be commenced and managed by a psychiatrist as part of a comprehensive treatment programme for BED.</p> <p>The recommended starting titration dose is 30 mg/day to be adjusted in increments of 20 mg at approximately weekly intervals to achieve the recommended target dose of 50 or 70 mg/day. Dose titration should be guided by clinical outcome to an optimal dose, with a</p> |

| | |
|-------|---|
| 用法・用量 | <p>maximum dose of 70 mg/day.</p> <p>VYVANSE should be prescribed for the shortest duration that is clinically indicated. The initial treatment period is 12 weeks. Patients should then be observed to assess whether further treatment with VYVANSE is required. Periodic re-evaluation of the usefulness of VYVANSE for the individual patient should be undertaken.</p> |
|-------|---|

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書「9.5 妊婦」，「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり，米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

| |
|---|
| <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。出生前又は出生後早期に、本剤の活性体であるアンフェタミンの臨床用量相当量を曝露したげっ歯類において、出生児に学習障害、記憶障害若しくは自発運動量の変化等の長期の神経行動学的変化、発育遅延又は生殖能への影響が認められている。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。</p> |
|---|

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2017年7月) | <p>8.1 妊婦への投与</p> <p><u>リスクの概要</u></p> <p>本剤の妊婦への投与に関する発表文献及び市販後報告から得られたデータは限られており，薬剤に関連する主な先天性欠損及び流産のリスクを説明するには不十分である。アンフェタミン依存の母親から生まれた乳児には，未熟分娩及び低出生体重を含む有害な妊娠転帰が認められている [臨床的考察参照]。動物の生殖試験では，妊娠ラット及びウサギの器官形成期にリスデキサンフェタミンメシル酸塩 (<i>d</i>-アンフェタミンのプロドラッグ) を経口投与しても，胚胎仔の形態発育又は生存に影響はみられなかった。リスデキサンフェタミンメシル酸塩の出生前及び出生後試験は実施されなかった。しかし，雌ラットの妊娠中及び授乳中にアンフェタミン (<i>d</i>-体と <i>l</i>-体の比 3 : 1) を投与すると，仔の生存率が低下し，臨床用量相当量のアンフェタミン投与時の発達指標の達成遅延と相関する仔の体重減少が生じた。また，アンフェタミンを投与した母親の仔では生殖能への有害作用が認められた。臨床用量相当量のアンフェタミンを用いた動物の発生試験では，長期的な神経化学的及び行動学的作用も報告されている [データ参照]。</p> <p>この集団における主な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。全ての妊娠は，先天性欠損，妊娠喪失又はその他の有害転帰の背景リスクを伴う。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠における主な先天性欠損と流産の推定背景リスクは，それぞれ 2 ~ 4%と 15 ~ 20%である。</p> <p><u>臨床的考察</u></p> <p><u>胎児・新生児への副作用</u></p> <p>本剤のようなアンフェタミン類は，血管収縮を引き起こし，これによって胎盤灌流が減少するおそれがある。また，アンフェタミン類は子宮収縮を誘発し，未熟分娩のリスクを増加させるおそれがある。アンフェタミン依存の母親から生まれた乳児は，未熟分娩及び低出生体重のリスクが高い。</p> <p>アンフェタミン類を投与した母親から生まれた乳児の授乳困難，易刺激性，激越，及び過度の傾眠状態などの離脱症状に注意すること。</p> <p><u>データ</u></p> |

| | |
|------------------------------|---|
| <p>米国の添付文書 (2017年7月)</p> | <p>動物データ 妊娠ラット及びウサギの器官形成期に、リスデキサンフェタミンメシル酸塩を、それぞれ40及び120 mg/kg/日までの用量で経口投与したところ、胚胎仔の形態発育又は生存に明らかな影響はみられなかった。これらの用量は、mg/m²体表面積換算で、青少年への最高臨床推奨用量(MRHD)である70 mg/日のそれぞれ約4倍及び27倍である。</p> <p>妊娠ラットに、在胎6日目から授乳20日目にアンフェタミン(<i>d</i>-体と<i>l</i>-体の比3:1) 2, 6, 及び10 mg/kg/日を経口投与する試験を実施した。これらの用量は、mg/m²換算で青少年へのアンフェタミン(<i>d</i>-体と<i>l</i>-体の比3:1)のMRHDである20 mg/日の約0.8, 2, 及び4倍である。全ての用量で母親に運動亢進及び体重増加の低下が生じた。全ての用量で仔の生存率低下がみられた。6及び10 mg/kgで仔の体重減少がみられ、これは包皮分離や陰口などの発達指標の達成遅延と相関していた。10 mg/kgでは仔の自発運動の亢進が出生後22日目にみられたが、離乳後5日目にはみられなかった。仔の成熟時の生殖能を検査したところ、10 mg/kgを投与した母親から生まれた仔の群では妊娠時の体重増加、着床数、及び仔の分娩数が減少した。</p> <p>げっ歯類に関する文献の多数の研究では、出生前又は出生後早期に臨床用量と同等のアンフェタミン(<i>d</i>-又は<i>d,l</i>)に曝露すると、長期的な神経化学的及び行動学的変化を来すおそれがあることが示されている。報告された行動学的作用は、学習及び記憶障害、自発運動の変化、性機能の変化などである。</p> <p>8.2 授乳婦への投与 <u>リスクの概要</u> リスデキサンフェタミンは、デキストロアンフェタミンのプロドラッグである。発表文献の限られた症例報告によると、アンフェタミン(<i>d</i>-又は<i>d,l</i>)はヒトの母乳に移行し、母親の体重で調節した用量に対する乳児の摂取量の割合は2～13.8%で、母乳/血漿比は1.9から7.5の範囲である。授乳された乳児への有害作用は報告されていない。アンフェタミン曝露が乳児の長期的な神経発達に及ぼす影響は不明である。高用量のデキストロアンフェタミンは、特に授乳分泌が十分に確立されていない女性では、乳汁産生を妨げるおそれがある。授乳中の乳児において、重篤な心血管反応、血圧上昇及び心拍数増加、成長抑制、末梢血管症などの重篤な副作用が発現するおそれがあるため、本剤による治療中の授乳は推奨されないと患者に助言すること。</p> |
|------------------------------|---|

| | |
|--|--------------|
| | 分類 |
| オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy | B3 (2020年4月) |

[分類の概要]

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の製品概要(SmPC)とは異なる。

| |
|--|
| <p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 [5.2、17.1.1、17.1.2 参照]</p> |
|--|

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------------|--|
| <p>米国の添付文書 (2017年7月)</p> | <p>8.4 小児への投与</p> <p>ADHD 6～17歳の小児ADHD患者では、本剤の安全性及び有効性が確立されている。6歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>BED 18歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>成長抑制 本剤を含む中枢神経刺激薬による治療中は、患者の成長に注意すること。身長又は体重が予測通りに増加していない小児では投与中断が必要となる場合がある。</p> <p>幼若動物データ 幼若ラット及びイヌに臨床用量相当量で本剤を投与した試験では、成長抑制は4週間の休薬回復期間後にイヌ及び雌ラットで部分的又は完全に回復したが、雄ラットでは回復しなかった。 幼若ラットにリスデキサメフェタミンメシル酸塩4, 10, 又は40 mg/kg/日を生後7日目から63日目に経口投与する試験を実施した。これらの用量は、mg/m²換算でヒトの小児への最高臨床推奨用量である70 mg/日の約0.3, 0.7, 及び3倍である。摂餌量, 体重増加, 及び頭殿長に、用量に関連する減少がみられた。4週間の休薬回復期間後、体重及び頭殿長は、雌では有意に回復したが、雄では依然として大幅に減少していた。最高用量では雌の膣口までの時間が遅延したが、生後85日目より交配させたところ、妊孕性への本剤の影響はみられなかった。 幼若イヌにリスデキサメフェタミンメシル酸塩を生後10週より6ヵ月間投与した試験では、検討した全ての用量(2, 5, 及び12 mg/kg/日, mg/m²換算でヒトの小児への1日あたりの最高臨床推奨用量の約0.5, 1, 及び3倍)で体重増加の低下がみられた。この影響は、4週間の休薬回復期間中に部分的又は完全に回復した。</p> |
| <p>英国のSmPC (2019年11月)</p> | <p>6歳未満の小児 Elvanseは6歳未満の小児に使用しないこと。この年齢群における安全性及び有効性は確立されていない。</p> |

XIII. 備考

その他の関連資料

(1) 「リスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」

薬生総発 0326 第 1 号
薬生薬審発 0326 第 1 号
薬生安発 0326 第 8 号
薬生監麻発 0326 第 50 号
平成 31 年 3 月 26 日

各

| |
|---------|
| 都 道 府 県 |
| 保健所設置市 |
| 特 別 区 |

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長
（公印省略）
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（公印省略）
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（公印省略）
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長
（公印省略）

リスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤の
使用に当たっての留意事項について

リスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤（販売名：ビバンセカプセル 20mg 及び同カプセル 30mg。以下「本剤」という。）については、本日、「小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）」を効能又は効果として、製造販売についての承認（以下「本承認」という。）を行ったところです。

下記の点その他添付文書等の情報に留意の上、本剤を適正に使用するよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、貴管下の卸売販売業者に対しても適切に対応するよう周知をお願いします。

記

1. 承認条件について

本承認に際し、製造販売業者に対して、市販直後調査の実施のほか、以下の条件を付した。

【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。

- ③ 使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じること。

2. 流通管理について

- (ア) 上記の承認条件②のとおり、製造販売業者に対して医師、薬剤師、医療機関及び薬局（以下「医師等」という。）並びに患者の登録を要点とした適正な流通管理の実施を義務づけた。製造販売業者が実施する流通管理の概要は別添のとおりであり、管理システムへの登録を受けることを希望する医師等に対しては、その詳細が案内される。なお、当該管理システムへの登録を受けた医師等が、当該流通管理を逸脱する行為を行った場合には、当該登録の取消等の措置が執られることとなる。
- (イ) 薬局における調剤に関して、当該流通管理に基づく確認をした上で調剤を拒み、又は当該流通管理に基づく登録を受けていないため調剤できなくなることは、薬剤師法（昭和35年法律第146号）第21条（調剤の求めに応ずる義務）及び医薬品、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施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第11条の11の「正当な理由」がある調剤の拒否に当たるものと解される。

3. 効能又は効果について

上記の承認条件③のとおり、使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ本剤を使用することとしている。

4. その他

本剤の有効成分であるリスデキサンプエタミンメシル酸塩は覚せい剤取締法（昭和26年法律第252号）に規定する覚せい剤原料であるため、取扱いにあたっては覚せい剤取締法を遵守する必要がある。医師等及び卸売販売業者が本剤を取り扱う場合はそれぞれ、「覚せい剤原料の取扱いについて」（平成12年9月29日付け医薬麻第1793号厚生省医薬安全局麻薬課長通知）別添「病院・診療所・飼育動物診療施設・薬局における覚せい剤原料取扱いの手引き」及び「覚せい剤原料取扱者における覚せい剤原料取扱いの手引き」を参考とすること。

(2) ビバンセカプセル適正流通管理体制の概要

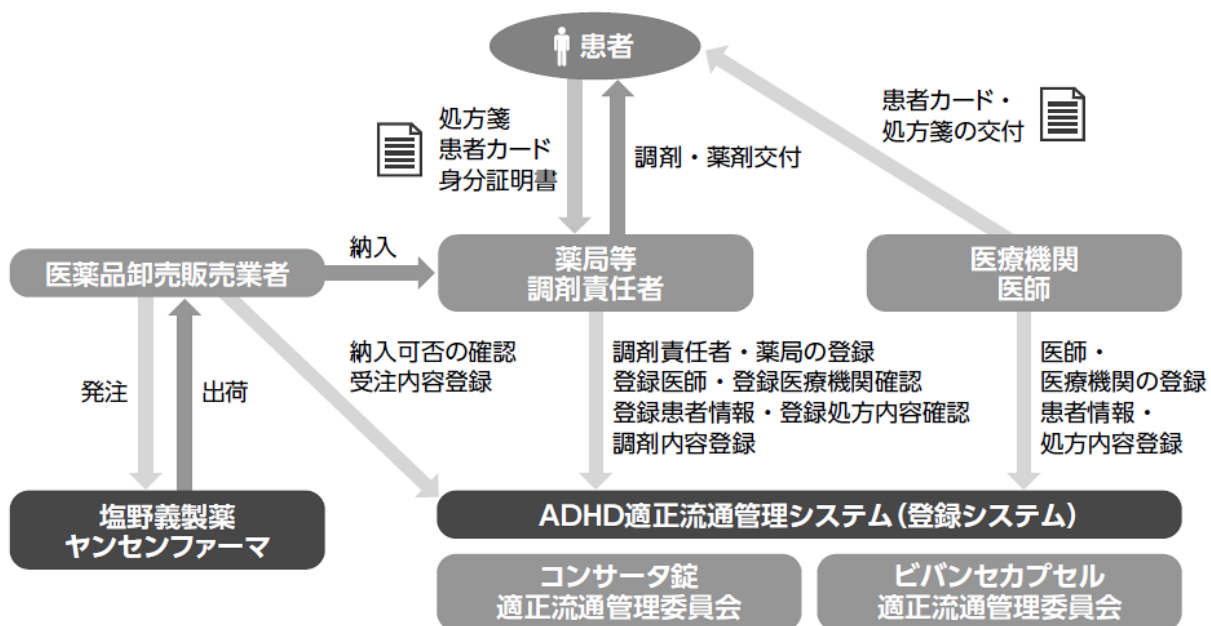
注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) の治療薬である本剤及びメチルフェニデート塩酸塩製剤 (販売名：コンサータ錠) については、薬物依存等の懸念があることから、厚生労働省の通知 (※) に基づき、「注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方される」とともに、「薬物依存を含むリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われる」よう、製造販売にあたって必要な措置を講じることが求められており、両剤に関する厳格な流通管理体制を構築する必要がある。

したがって、コンサータ錠を製造販売するヤンセンファーマ株式会社並びにビバンセカプセルを製造販売する塩野義製薬株式会社及び同製剤に関し同社とプロモーション提携を行う武田薬品工業株式会社は、両剤の適正流通管理を目的として、共通の適正流通管理システムである「ADHD 適正流通管理システム」 (以下、本システム) を設け、本システムを 2019 年 12 月から稼働している。

本システムにより、コンサータ錠及びビバンセカプセルの処方は、本剤の適正使用及び薬物依存に関する教育を E ラーニングで受講し、本システムに登録された医師のみが可能となり、調剤についても、同様の教育を受講した薬剤師のいる登録された薬局のみ可能となる。さらに、本システムでは、本剤が処方される患者を登録して重複投与、不適正な流通を防止することにより、適正使用の推進を図る。

なお、有識者からなるコンサータ錠適正流通管理委員会及びビバンセカプセル適正流通管理委員会が設置され、必要に応じて製造販売業者、販売業者に対する調査及び適切な対応実施の勧告が行われる。

● コンサータ錠及びビバンセカプセルの適正流通管理体制 (全体図)



(※)

- ・「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」

平成 19 年 10 月 26 日付け薬食総発第 1026001 号，薬食審査発第 1026002 号，薬食安発第 1026001 号，薬食監麻発第 1026003 号厚生労働省医薬食品局総務課長，審査管理課長，安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知

- ・「リスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤の使用にあたっての留意事項について」

平成 31 年 3 月 26 日付け薬生総発 0326 第 1 号，薬生薬審発 0326 第 1 号，薬生安発 0326 第 8 号，薬生監麻発 0326 第 50 号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長，医薬品審査管理課長，医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知

- ・「メチルフェニデート塩酸塩製剤（コンサータ錠 18 mg，同錠 27 mg 及び同錠 36 mg）の使用にあたっての留意事項について」

令和元年 9 月 4 日付け薬生総発 0904 第 1 号，薬生薬審発 0904 第 3 号，薬生安発 0904 第 1 号，薬生監麻発 0904 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長，医薬品審査管理課長，医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町3丁目1番8号

プロモーション提携

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号