

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（2019年更新版）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 20mg：1カプセル中 リスデキサンフェタミンメシル酸塩 20mg ビバンセ [®] カプセル 30mg：1カプセル中 リスデキサンフェタミンメシル酸塩 30mg
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 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	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2025年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
(1) 承認条件.....	3
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMP の概要.....	5

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	6
(1) 和名.....	6
(2) 洋名.....	6
(3) 名称の由来.....	6
2. 一般名.....	6
(1) 和名（命名法）.....	6
(2) 洋名（命名法）.....	6
(3) ステム（stem）.....	6
3. 構造式又は示性式.....	6
4. 分子式及び分子量.....	6
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	7
(1) 外観・性状.....	7
(2) 溶解性.....	7
(3) 吸湿性.....	7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	7
(5) 酸塩基解離定数.....	7
(6) 分配係数.....	7
(7) その他の主な示性値.....	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	9
(1) 剤形の区別.....	9
(2) 製剤の外観及び性状.....	9
(3) 識別コード.....	9
(4) 製剤の物性.....	9
(5) その他.....	9
2. 製剤の組成.....	9
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	9
(2) 電解質等の濃度.....	9
(3) 熱量.....	9

3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
(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	10
(2) 包装	10
(3) 予備容量	10
(4) 容器の材質	10
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	16
(1) 臨床データパッケージ	16
(2) 臨床薬理試験	19
(3) 用量反応探索試験	20
(4) 検証的試験	27
(5) 患者・病態別試験	80
(6) 治療的使用	80
(7) その他	80
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	81
2. 薬理作用	81
(1) 作用部位・作用機序	81
(2) 薬効を裏付ける試験成績	83
(3) 作用発現時間・持続時間	88
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	89
(1) 治療上有効な血中濃度	89
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	89
(3) 中毒域	91
(4) 食事・併用薬の影響	91
2. 薬物速度論的パラメータ	98
(1) 解析方法	98
(2) 吸収速度定数	98
(3) 消失速度定数	98
(4) クリアランス	98

(5) 分布容積.....	98
(6) その他.....	98
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	99
(1) 解析方法.....	99
(2) パラメータ変動要因.....	99
4. 吸収.....	99
5. 分布.....	99
(1) 血液－脳関門通過性.....	100
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	100
(3) 乳汁への移行性.....	100
(4) 髄液への移行性.....	100
(5) その他の組織への移行性.....	100
(6) 血漿蛋白結合率.....	100
6. 代謝.....	101
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	101
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	102
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	102
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	102
7. 排泄.....	102
8. トランスポーターに関する情報.....	102
9. 透析等による除去率.....	103
10. 特定の背景を有する患者.....	103
11. その他.....	104

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.....	105
2. 禁忌内容とその理由.....	105
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	106
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	106
5. 重要な基本的注意とその理由.....	106
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	109
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	109
(2) 腎機能障害患者.....	109
(3) 肝機能障害患者.....	110
(4) 生殖能を有する者.....	110
(5) 妊婦.....	110
(6) 授乳婦.....	110
(7) 小児等.....	110
(8) 高齢者.....	110
7. 相互作用.....	111
(1) 併用禁忌とその理由.....	111
(2) 併用注意とその理由.....	111
8. 副作用.....	112
(1) 重大な副作用と初期症状.....	112
(2) その他の副作用.....	113
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	115
10. 過量投与.....	115
11. 適用上の注意.....	115

12. その他の注意.....	116
(1) 臨床使用に基づく情報.....	116
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	116
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	117
(1) 薬効薬理試験.....	117
(2) 安全性薬理試験.....	117
(3) その他の薬理試験.....	118
2. 毒性試験.....	118
(1) 単回投与毒性試験.....	118
(2) 反復投与毒性試験.....	119
(3) 遺伝毒性試験.....	121
(4) がん原性試験.....	121
(5) 生殖発生毒性試験.....	121
(6) 局所刺激性試験.....	123
(7) その他の特殊毒性.....	124
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	125
2. 有効期間.....	125
3. 包装状態での貯法.....	125
4. 取扱い上の注意.....	125
5. 患者向け資材.....	125
6. 同一成分・同効薬.....	125
7. 国際誕生年月日.....	125
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.....	126
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.....	126
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	126
11. 再審査期間.....	126
12. 投薬期間制限に関する情報.....	126
13. 各種コード.....	126
14. 保険給付上の注意.....	126
X I . 文献	
1. 引用文献.....	127
2. その他の参考文献.....	128
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	129
2. 海外における臨床支援情報.....	134
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	137
(1) 粉砕.....	137
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	137
2. その他の関連資料.....	138

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)
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)

略語	略語内容
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 deprement 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 20mg・30mg（リスデキサソフェタミンメシル酸塩カプセル；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発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（DAT）及びノルアドレナリントランスポーター（NET）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（現 Takeda）が 2004 年 4 月から 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 2011 年 11 月に、塩野義製薬株式会社と Shire plc（現 Takeda）は本剤の国内共同開発・商業化のライセンスを締結して、2013 年 7 月より日本人の小児 AD/HD 患者を対象とした第 II～III 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。

2023 年 11 月に武田薬品工業株式会社が塩野義製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

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の、Dual Two-way Action を有する。

（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) ADHD の中核症状である多動性/衝動性、不注意の症状を改善した。

- 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について、本剤 30mg 群、50mg 群、70mg 群のいずれも、プラセボ群と比べて有意な低下*が認められた。〔日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 II/III 相試験（A3223） 主要評価項目〕

* : $p < 0.0001$ MMRM 解析（検証的解析結果）

- 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について、多動性/衝動性サブスケール、不注意サブスケールスコアも、投与開始後 4 週において、本剤 30mg 群、50mg 群、70mg 群のいずれも、プラセボ群と比べて有意な低下*が認められた。〔日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 II/III 相試験（A3223） 副次評価項目〕

* : $p < 0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

（「V. 5. (4)1)有効性検証試験」の項参照）

(3) 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 ADHD 治療薬が効果不十分な場合にのみ使用すること。

（「I. 5. (1)承認条件」及び「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

- (4) 投与 1.5 時間後から 13 時間後まで、ADHD 症状を改善した。
- SKAMP-DS (行動スコア) の経時推移を、本剤群とプラセボ群で群間比較したところ、本剤群では、投与 1.5 時間後からプラセボ群と比べ有意な SKAMP-DS の低下*が認められた。〔外国人児童 ADHD 患者の第Ⅲ相試験 (SPD489-311) 主要評価項目〕
* : $p < 0.005$ 線形混合モデル (検証的解析結果)
 - 本剤群における SKAMP-DS の有意な低下 (プラセボ群との比較) *は、投与 13 時間後まで持続した。〔外国人児童 ADHD 患者の第Ⅲ相試験 (SPD489-311) 副次評価項目〕
* : $p < 0.005$ 線形混合モデル (名目上の p 値)
- (「Ⅴ. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

(5) 安全性

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、心筋症 (頻度不明)、依存性 (頻度不明) があらわれることがある。

主な副作用として、食欲減退 (79.1%)、不眠 (45.3%)、体重減少 (25.6%)、頻脈、頭痛、めまい、悪心、腹痛、下痢、嘔吐 (各々 5%以上) が報告されている。

(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

- (6) 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 (ADHD) 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. 2. その他の関連資料」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤はプロドラッグテクノロジーを用いた 1 日 1 回朝投与の中枢神経刺激剤である。

- *d*-アンフェタミンの血中濃度の維持とともに、急激な上昇を抑制することを目的に開発されたプロドラッグである。

(「Ⅳ. 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
RMP（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 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） （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」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 （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）	有
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 「リスデキサメ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）	有

(2025年11月時点)

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ソフェ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、ADHD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ソ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、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

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"> ・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

医薬品安全性監視計画の概要
通常 ¹ の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 1
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 ¹ のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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

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すること。

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

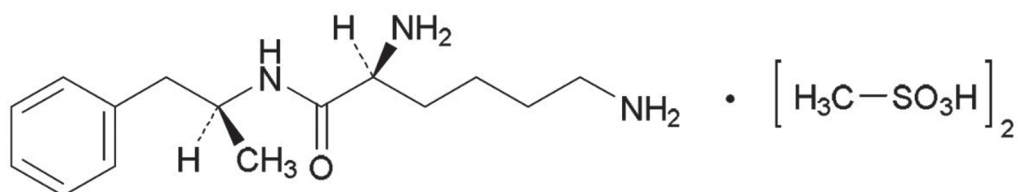
- (2) 洋名
Vyvanse® Capsules

- (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（stem）
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

本薬の吸湿性について、動的水蒸気吸着測定装置を用いて測定した。相対湿度 60%までの水分の変化率は非常に低かった。一方、相対湿度が 60%を超えると急速に吸湿して潮解した。

(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

LogP=-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

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*	シャーレ・開放	6 時間	規格内

*：総近紫外放射エネルギーとして、200W・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

確認試験法

1) 赤外吸収スペクトル測定法

リスデキサメフェタミンメシル酸塩標準物質のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 液体クロマトグラフィー

標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。

3) メシル酸塩の定性反応法

本品に水酸化ナトリウムを加え、穏やかに加熱して融解した後も加熱を続ける。冷後、少量の水を加えた後、希塩酸を加え、加温するとき、発生するガスは潤したヨウ素酸カリウムデンプン紙を青変する。

定量法

液体クロマトグラフィー


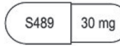
IV. 製剤に関する項目

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

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

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 20mg	S489 30mg

(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

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 20mg	1カプセル中 リスデキサソフェタミンメシル酸塩 30mg
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、黄色三二酸化鉄	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

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	20mg	36 ヶ月	規格内
					30mg		
加速試験	40℃	75%RH	遮光	PTP +アルミニウム袋	20mg	6 ヶ月	規格内
					30mg		
苛酷試験 (曝光)	25℃	60%RH	D65 ランプ (4000lx)	シャーレ +ポリ塩化ビニリ デンフィルム	20mg	120 万 lx・hr*	規格内
					30mg		

*：総近紫外放射エネルギーとして、200W・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：50rpm

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

4. 効能・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>

- 5.1 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）
- 5.2 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。
- 5.3 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。
- 5.4 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

6. 用法・用量
通常、小児にはリスデキサアン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。

(2) 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 30mg/日と設定した。

初回用量 (30mg) 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、50mg 群で 1 例 (5.6%)、有害事象は 2 件 (不眠症、頭痛)、70mg 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 30mg/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 20mg と設定し、用量範囲は 30mg、50mg、70mg 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、30mg 群で -16.38 ± 2.24 、50mg 群で -18.10 ± 2.35 、70mg 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 (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項 日本人小児 ADHD 患者の第 II/III 相プラセボ対照試験 (A3223) < 主要評価項目 > 参照)。

国内探索試験 (A3221) では、小児 ADHD 患者を対象に本剤を 30mg、50mg、70mg 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 30mg、50mg、70mg 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、30mg 群で 68.4% (13/19 例)、50mg 群で 100.0% (18/18 例)、70mg 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、30mg 群で 15.8% (3/19 例)、50mg 群で 22.2% (4/18 例)、70mg 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 30mg 投与 5 日目及び 36 日目に、体重減少は 50mg 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、30mg 投与時に 10 例 15 件、50mg 投与時に 1 例 2 件、70mg 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 30mg 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 70mg 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 70mg を必要とする患者は多いと考えられた。したがって、70mg 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 30mg、増量規定を 1 週間以上の間隔をあけて 20mg を超えない範囲、最大用量を 70mg 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 (「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項 日本人小児 ADHD 患者の第 II/III 相プラセボ対照試験 (A3223) <主要評価項目>参照)。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>

- 7.1 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 70mg 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 20mg を超えない範囲で行うこと。
- 7.2 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 30mg 単回投与時の *d*-アンフェタミンの AUC_{0-inf} は、高度腎機能障害者 [推算糸球体ろ過量 (eGFR) 15mL/min/1.73m²以上 30mL/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 70mg 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 50mg 投与時の $AUC_{0-\tau}$ が腎機能正常者の 70mg 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) 30mL/min/1.73m² 未満〕には、1 日 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。なお、リスデキサンプエタミン及び *d*-アンフェタミンは透析で除去されない。(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、小児にはリスデキサンプエ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。」である。

7.3 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

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 I 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、Ⅲ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、Ⅲ期クロスオ ーバー
	児童 ADHD 患者におけ る薬物動態試験 (NRP104.103)	外国人 児童 ADHD 患者 18 例	米国	—	○	○	非盲検、ランダム 化、Ⅲ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、Ⅳ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、Ⅲ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、Ⅱ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、Ⅲ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、Ⅵ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II相試験	国内探索試験 (A3221)	日本人 小児 ADHD 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 ADHD 患者 30 例	日本	◎	◎	◎	多施設共同、非盲検、非対照、用量調節
	海外第II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 ADHD 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、III期クロスオーバー
第II/III相試験	国内プラセボ対照試験 (A3223)	日本人 小児 ADHD 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III相試験	国内長期投与試験 (A3231)	日本人 小児 ADHD 患者 132 例	日本	◎	◎	◎	多施設共同、非盲検、非対照、用量調節
	海外第III相プラセボ対照試験 (NRP104.301)	外国人 児童 ADHD 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III相プラセボ対照試験 (SPD489-305)	外国人 青少年 ADHD 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III相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311)	外国人 児童 ADHD 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、II期クロスオーバー
	海外アトモセチン対照試験 (SPD489-317)	外国人 小児 ADHD 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
	海外第III相プラセボ対照試験 (SPD489-325)	外国人 小児 ADHD 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III相プラセボ対照試験 (SPD489-326)	外国人 小児 ADHD 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Ⅲ相試験	海外長期試験 (NRP104.302)	外国人 児童 ADHD 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 ADHD 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 ADHD 患者 318 例	米国	○	○	—	多施設共同、非盲検、非対照、用量調節
第Ⅳ相試験	海外メチルフェニデート 対照試験 (SPD489-405)	外国人 青少年 ADHD 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 ADHD 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 ADHD 患者 314 例	欧州	○	○	—	多施設共同、非盲検、非対照、用量調節

○：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^{*}15例(うちプラセボ群3例)及び白人健康成人^{*}19例(うちプラセボ群3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、70mg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。

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

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50mg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40mg)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40mg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したが、即放型*d*-アンフェタミン硫酸塩40mg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40mg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40mg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(次表を参照)。

なお、死亡・重篤な有害事象は認められなかった。

国内外のADHD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(70mg)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50mg、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。

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

●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

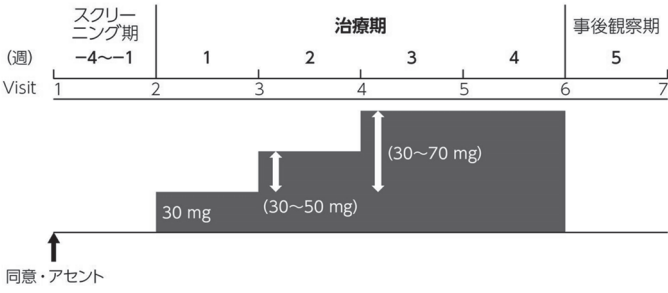
	プラセボ群	d-アンフェタミン 40mg 群	ジェチルプロピオン 200mg 群	本剤		
				50mg 群	100mg 群	150mg 群
例数	36	36	36	36	36	36
平均値 (標準偏差)	0.4 (1.2)	4.9 (7.7)	4.4 (6.2)	2.4 (4.5)	2.6 (3.5)	6.5 (8.2)
調整平均値 (標準誤差)	0.4 (1.0)	4.9 (1.0)	4.4 (1.0)	2.4 (1.0)	2.6 (1.0)	6.5 (1.0)
プラセボ群と調整平均値の差	—	-4.5**	-4.0**	-2.0	-2.1	-6.1**
d-アンフェタミン 40mg 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

(3) 用量反応探索試験

日本人小児 ADHD 患者の第 II 相探索試験 (A3221) ⁵⁾

目的	日本人小児 ADHD 患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・用量調節試験。 スクリーニング期 (1~4 週間)、治療期 (4 週間)、事後観察期 (1 週間) の 3 期 (計 6~9 週間) で構成。
対象	DSM-IV-TR で診断された日本人小児 ADHD 患者 33 例 [年齢 : 6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥28 点]
主な選択基準	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 ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 ・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	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 430msec 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、ADHD 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 ・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 (ADHD の治療目的で投与された場合を除く)

<p>試験方法</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について、治療期（4 週間）では本剤を 1 日 1 回朝に 30mg から経口投与を開始し、その後は 30mg～70mg の用量範囲で、増量・減量規定に従って 1 週間に 20mg 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 20mg 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 20mg 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 ・30mg 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。 ・50mg 又は 70mg 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 20mg 減量する。 
<p>評価項目</p>	<p>安全性の評価項目（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>有効性の評価項目（副次目的）：ADHD-RS-IV 日本語版（医師による評価）、Conners 3 日本語版（保護者用）、CGI-I、CGI-S、PGA、QCD</p>
<p>解析計画</p>	<p>安全性の解析対象集団は、少なくとも 1 回本剤が投与された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性の評価項目： <p>本試験開始以降に認められた有害事象等の発現例数及び発現率を要約した。臨床検査値、体重、バイタルサイン、心電図は、登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量を要約した。</p> <p>依存性調査は、依存性調査票の各項目におけるカテゴリ別の例数及び割合を算出した。</p> <p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（m-ITT）とした。m-ITT は、すべての被験者から、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の評価項目： <p>ADHD-RS-IV 日本語版（医師による評価）、Conners 3 日本語版（保護者用）、QCD などの結果を用いて、評価時点ごとに要約した。</p>

■安全性（主要目的）

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

本試験における本剤の副作用発現率は 81.8% (27/33 例) であり、主な副作用（発現率 10%以上）は、食欲減退 78.8% (26 例)、頭痛 33.3% (11 例)、悪心 30.3% (10 例)、体重減少 27.3% (9 例)、不眠症 18.2% (6 例)、腹痛、嘔吐及び初期不眠症各 15.2% (5 例) であった。

また、減量を要した有害事象は 33 例中 5 例 (15.2%) に 10 件発現し、頭痛が 3 件、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲減退、体位性めまい及び初期不眠症が各 1 件に認められた。投与中止に至った有害事象は 33 例中 3 例 (9.1%) に 3 件発現し、軽度の腹痛、中等度の易刺激性、中等度の悪心が各 1 件であった。

本試験において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 食欲減退の程度

有害事象としての食欲減退の発現率は78.8% (26/33例)、副作用としての発現率は78.8% (26/33例)であった。有害事象としての重症度の内訳は、軽度22例、中等度4例であった。

(3) 体重の変化量

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-1.41kg (-4.8~0.3kg)であり、減少が認められた。

●本剤投与前後における体重の実測値及び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)

(4) 不眠症の程度

有害事象としての不眠症の発現率は18.2% (6/33例)、副作用としての発現率は18.2% (6/33例)であった。有害事象としての重症度の内訳は、軽度6例であった。

有害事象としての初期不眠症の発現率は15.2% (5/33例)、副作用としての発現率は15.2% (5/33例)であった。有害事象としての重症度の内訳は、軽度4例、中等度1例であった。

(5) バイタルサイン(血圧、脈拍数)の変化量

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4.2mmHgの上昇(-26~24mmHg)、拡張期血圧では約8.3mmHg(-17~35mmHg)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。

●本剤投与前後における血圧及び脈拍数の実測値及び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)

本剤投与中にみられた血圧関連の副作用発現率は、血圧上昇6.1% (2/33例)であり、脈拍数関連の副作用発現率は、頻脈3.0% (1/33例)であった。

(6) 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。

●治療期の最終評価時における依存性調査
(治療期用 D-2-A)

		第Ⅱ相探索試験 (A3221) (n=33)
Q1. この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	2 (6.3) 5 (15.6) 10 (31.3) 15 (46.9)
Q2. この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 4 (12.5) 28 (85.5)
Q3. この薬をのむと口数や体の動きが多くなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 1 (3.1) 1 (3.1) 30 (93.8)
Q4. この薬をのむと気が大きくなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 2 (6.3) 0 30 (93.8)
Q5. この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 32 (100.0)
Q6. この薬がきれる頃いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	1 (3.1) 0 5 (15.6) 26 (81.3)
Q7. この薬をずっと続けてのみたいですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	3 (9.4) 7 (21.9) 7 (21.9) 15 (46.9)
Q8. 段々、前程きかなくなったようですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (3.1) 31 (96.9)
Q9. この薬をもっと多くのみたいですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 1 (3.1) 0 31 (96.9)
Q10. この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (3.1) 31 (96.9)

回答例数 (回答率%)

●事後観察期における依存性調査
(事後観察期用 D-2-B)

		第Ⅱ相探索試験 (A3221) (n=33)
Q1. あの薬をやめてから、いらいらして落ち着かなくなりましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 5 (15.2) 6 (18.2) 22 (66.7)
Q2. あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 33 (100.0)
Q3. あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗などがみられましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 33 (100.0)
Q4. あの薬を是非又のみたいですか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	1 (3.0) 9 (27.3) 9 (27.3) 14 (42.4)
Q5. あの薬をやめてから、ひきつけがありましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 33 (100.0)
Q6. あの薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 33 (100.0)

回答例数 (回答率%)

対象症例は下記 2 グループに大別し、グループ毎に薬物依存形成を検討された。

① 症例個別情報を用いた検討：

「D-2-A、D-2-B にいいえ以外 (1 つ以上)」がある症例を対象とした。ただし、以下の質問項目に「いいえ」以外が評価されたとしても、担当医が有効性に起因すると判断した症例は本対象とせず、有害事象一覧を用いた検討とした。

D-2-A No.7 「この薬をずっと続けてのみたいですか」

No.8 「段々、前程きかなくなったようですか」

No.9 「この薬をもっと多くのみたいですか」

D-2-B No.4 「あの薬を是非又のみたいですか」

② 有害事象一覧を用いた検討：

①の対象とならなかった症例を対象とした。有害事象一覧を確認し、注意すべき有害事象が発生している症例において、症例個別情報を用いて検討した。

■有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）：ADHD-RS-IV合計スコア、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

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。

●ADHD-RS-IV合計スコア、不注意、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）

	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	32	37.8 (7.0)	12.5 (11.0)	-25.2 (9.4)	<0.0001
サブスケールスコア		21.8 (3.8)	7.8 (6.0)	-14.0 (6.1)	—
不注意		15.9 (6.2)	4.7 (5.7)	-11.2 (5.6)	—

*：対応のある t 検定、名目上の p 値

(2) Conners 3 日本語版（保護者用）の各評価時点におけるベースラインからの変化量

保護者が評価する Conners 3 日本語版（保護者用）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（t 分布による信頼区間、探索的結果）。

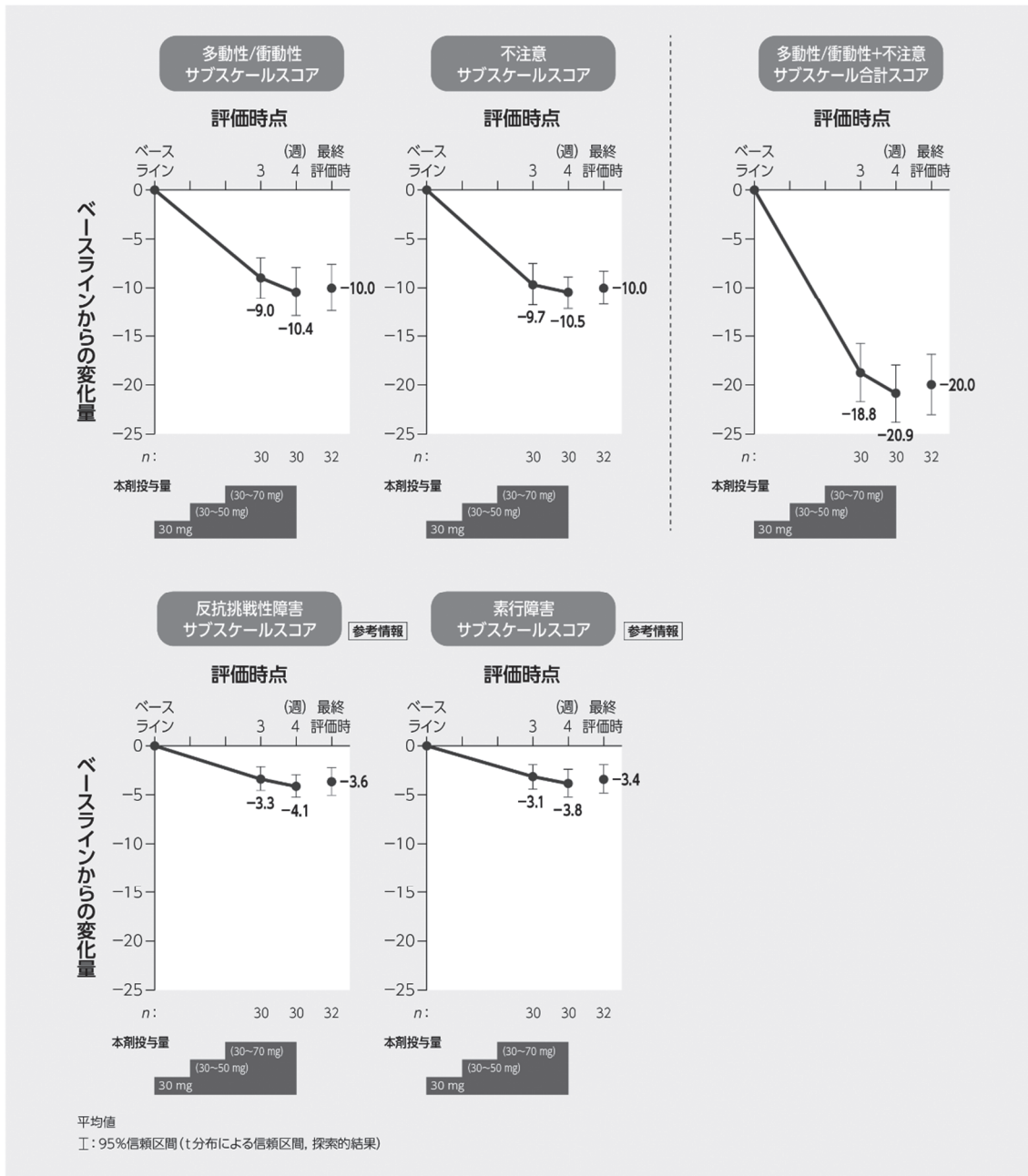
●Conners 3 の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量（m-ITT）

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、探索的結果

*：参考情報

●Conners 3 日本語版（保護者用）の各評価時点におけるベースラインからの変化量（m-ITT）



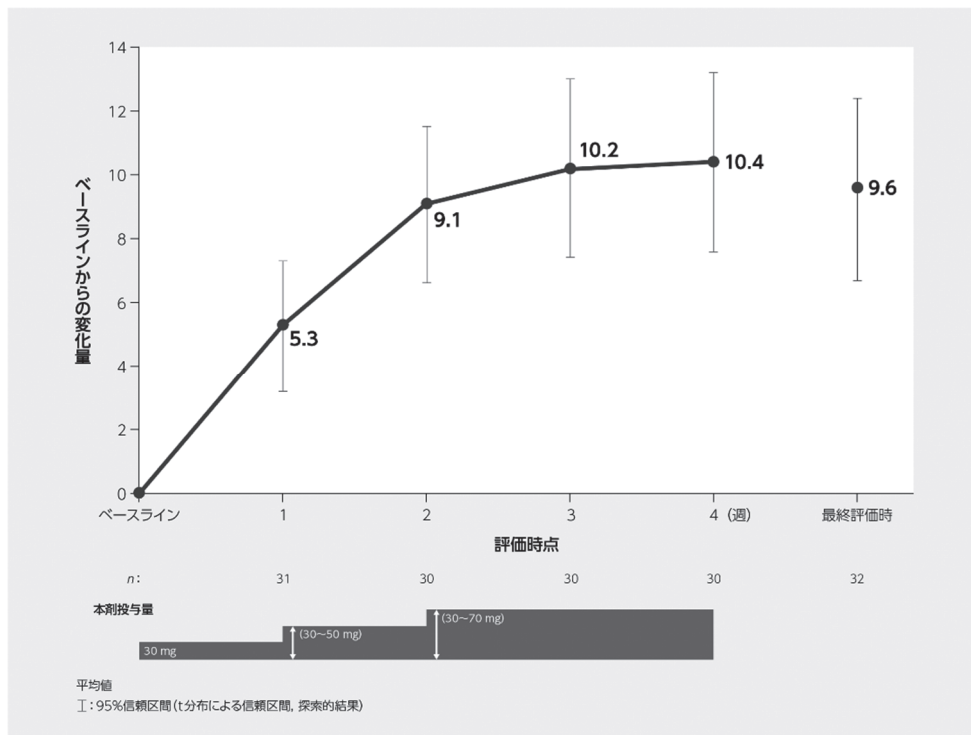
(3) QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量（保護者評価）[参考情報]
保護者からみた ADHD 患児の生活の困難さを評価する QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は、本剤の投与開始後 1 週以降のすべての評価時点で、95%信頼区間の下限が「0」を上回っていたことから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインと比べて統計学的に有意にスコアが上昇した (t 分布による信頼区間、探索的結果)。

●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、探索的結果

●QCD 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 (m-ITT) (参考情報)



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

日本人小児 ADHD 患者の第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照試験 (A3223) ^{6), 7)}

目的	日本人小児注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する
試験デザイン	多施設共同・ランダム化二重盲検・並行群間・プラセボ対照・固定用量 (強制漸増) 試験 スクリーニング期 (1~4 週間)、治療期 (二重盲検期) (4 週間)、治療期 (単盲検期) (1 週間)、事後観察期 (1 週間) の 4 期 (計 7~10 週間) で構成
対象	DSM-5 で診断された日本人小児 ADHD 患者 76 例 (本剤 30mg 群 19 例、50mg 群 18 例、70mg 群 20 例、プラセボ群 19 例) [年齢: 6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] \geq 28 点]
主な選択基準	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 ADHD であり、ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 ・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	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 430msec 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 ADHD 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 ・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>試験方法</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の各用量群 (30, 50, 70 mg) 又はプラセボ群の計 4 群のいずれかに割り付け、治療期 (二重盲検期) では 1 日 1 回朝に 4 週間投与、治療期 (単盲検期) ではいずれの用量群もプラセボを 1 日 1 回朝に 1 週間投与した。</p> <p>治療期 (二重盲検期) (4 週間) : 本剤 30mg から投与を開始し、目標用量に到達するまで 1 週毎に 20mg ずつ強制増量した。目標用量到達後は用量を固定して投与した。</p> <p>治療期 (単盲検期) (1 週間) : いずれの用量群も単盲検下でプラセボを投与した。</p> <p>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>a) 日本人小児 ADHD 患者の国内第Ⅲ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>主要評価項目 (有効性) :</p> <p>主要解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (検証項目) <p>副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>副次評価項目 (有効性) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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の各評価時点におけるベースラインからの変化量 Conners 3 日本語版 (保護者用) の症状スケールスコア、多動性/衝動性と不注意の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 臨床全般改善度 (CGI-I) の各評価時点における改善率 [改善[†]と判断された被験者の解析対象集団に占める割合] Parent's Global Assessment (PGA) の各評価時点における改善率 [改善[†]と判断された被験者の解析対象集団に占める割合] 子どもの日常生活チェックリスト (QCD) の各サブカテゴリー合計スコアの各時間帯におけるベースラインからの変化量 <p>[†]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。</p> <p>安全性の評価項目 :</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、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>

解析計画	<p>すべてのランダム化（治療期に登録）された被験者から、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団を最大の解析対象集団（m-ITT）とし、有効性の解析対象集団とした。</p> <p>・主要評価項目： 反復測定値に対する混合効果モデル（MMRM）を用い、投与開始後 4 週における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を、本剤各用量群とプラセボ群とで群間比較した。検定の多重性を調整するため serial gatekeeping 法を用い、70mg 群とプラセボ群の 2 群間比較、及び 50mg 群とプラセボ群の 2 群間比較を実施し（第 1 仮説族）、両側有意水準 0.05 で共に有意差が認められれば 30mg 群とプラセボ群との 2 群間比較を行った（第 2 仮説族）。</p> <p>・副次評価項目： ADHD-RS-IV サブスケールスコア、Conners 3 日本語版（保護者用）、QCD については、MMRM を用いて各評価時点で群間比較した。検定の多重性は調整しなかった。CGI-I の改善率、PGA の改善率は Fisher's exact test を用いて各評価時点で群間比較した。</p>
------	--

*：本剤 50 及び 70mg 群には、それぞれ 50 及び 70mg カプセルを投与した。本剤 20 及び 30mg カプセルと本剤 50 及び 70mg カプセルが生物学的に同等であるという結論は得られていない。しかしながら、以下の点を踏まえると、各製剤間で認められたリスデキサメフェタミンの薬物動態の差異が臨床で大きな問題となる可能性は低い。

- ・本剤 20 及び 30mg カプセルと本剤 50 及び 70mg カプセルの溶出挙動は同様であったこと。
- ・各含量の製剤を単独で単回経口投与したとき、活性代謝物である *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加する傾向が認められていること。
- ・A3231 試験において、本剤 50 及び 70mg カプセルから本剤 20 及び 30mg カプセルに切り替えた場合に有効性が大きく異なる傾向は示唆されておらず、安全性上の懸念も示されなかったこと。

■有効性

<主要評価項目>

(1) ADHD-RS-IV 日本語版（医師による評価）：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量（検証的解析結果）

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を本剤各用量群とプラセボ群とで群間比較したところ、30mg 群で-16.38、50mg 群で-18.10、70mg 群で-16.47 であり、serial gatekeeping 法によって多重性を調整した結果、プラセボ群の-2.78 と比べて有意な低下が認められ、本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性が検証された（主要解析）。また、主要評価項目の副次解析である 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を、本剤各用量群とプラセボ群とで群間比較したところ、投与開始後 1、2、3 週の 30mg 群では-10.06、-14.64、-15.74、50mg 群では-9.62、-12.99、-16.16、70mg 群では-7.55、-13.05、-14.71 であった（副次解析）。

●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 (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)	—	—	—
	30mg	—	—	19	27.58 (11.51)	-10.06 (1.99)	-8.54 [-14.01, -3.08]	0.0027*	—
	50mg	—	—	18	27.00 (9.36)	-9.62 (2.06)	-8.11 [-13.66, -2.56]	0.0048*	—
	70mg	—	—	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)	—	—	—
	30mg	—	—	19	23.00 (11.45)	-14.64 (1.98)	-12.52 [-17.97, -7.07]	<0.0001*	—
	50mg	—	—	17	22.47 (5.44)	-12.99 (2.07)	-10.86 [-16.43, -5.30]	0.0002*	—
	70mg	—	—	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)	—	—	—
	30mg	—	—	19	21.89 (11.75)	-15.74 (2.27)	-13.18 [-19.44, -6.91]	<0.0001*	—
	50mg	—	—	17	19.35 (8.57)	-16.16 (2.38)	-13.59 [-20.01, -7.18]	<0.0001*	—
	70mg	—	—	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)	—	—	—
	30mg	19	38.05 (6.74)	18	19.78 (9.74)	-16.38 (2.24)	-13.61 [-19.80, -7.42]	<0.0001	1.43
	50mg	18	37.06 (6.94)	17	17.41 (9.04)	-18.10 (2.35)	-15.32 [-21.65, -9.00]	<0.0001	1.61
	70mg	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 70mg 群とプラセボ群との対比較、及び本剤 50mg 群とプラセボ群との対比較を第1仮説族、本剤 30mg 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。

*：名目上の p 値

<副次評価項目>

(1) ADHD-RS-IV多動性/衝動性、不注意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

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な低下が認められた。

●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)	—	—
	30mg	—	—	19	9.84 (6.71)	-5.29 (1.04)	-4.72 [-7.61, -1.82]	0.0018
	50mg	—	—	18	10.78 (5.55)	-3.61 (1.08)	-3.03 [-6.00, -0.06]	0.0457
	70mg	—	—	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)	—	—
	30mg	—	—	19	7.79 (6.79)	-7.34 (1.07)	-6.07 [-9.08, -3.06]	0.0001
	50mg	—	—	17	8.47 (3.39)	-5.24 (1.13)	-3.96 [-7.06, -0.87]	0.0129
	70mg	—	—	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)	—	—
	30mg	—	—	19	7.47 (6.54)	-7.66 (1.25)	-5.93 [-9.43, -2.42]	0.0013
	50mg	—	—	17	7.94 (4.84)	-5.80 (1.32)	-4.07 [-7.69, -0.45]	0.0280
	70mg	—	—	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)	—	—
	30mg	19	15.37 (6.16)	18	5.94 (5.15)	-8.14 (1.21)	-6.25 [-9.64, -2.86]	0.0005
	50mg	18	14.50 (6.02)	17	6.71 (4.44)	-7.02 (1.27)	-5.13 [-8.62, -1.65]	0.0046
	70mg	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

*：名目上の p 値

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な低下が認められた。

●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)	—	—
	30mg	—	—	19	17.74 (6.45)	-4.78 (1.07)	-4.16 [-7.20, -1.12]	0.0080
	50mg	—	—	18	16.22 (5.52)	-6.16 (1.10)	-5.53 [-8.61, -2.46]	0.0006
	70mg	—	—	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)	—	—
	30mg	—	—	19	15.21 (5.95)	-7.31 (1.08)	-6.73 [-9.79, -3.67]	<0.0001
	50mg	—	—	17	14.00 (4.54)	-7.90 (1.12)	-7.32 [-10.44, -4.21]	<0.0001
	70mg	—	—	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)	—	—
	30mg	—	—	19	14.42 (6.50)	-8.10 (1.24)	-7.58 [-11.10, -4.06]	<0.0001
	50mg	—	—	17	11.41 (4.81)	-10.49 (1.30)	-9.97 [-13.57, -6.37]	<0.0001
	70mg	—	—	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)	—	—
	30mg	19	22.68 (3.74)	18	13.83 (5.96)	-8.26 (1.23)	-7.69 [-11.17, -4.22]	<0.0001
	50mg	18	22.56 (3.05)	17	10.71 (5.13)	-11.23 (1.28)	-10.66 [-14.20, -7.12]	<0.0001
	70mg	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1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

*：名目上のp値

(2) Conners 3 日本語版（保護者用）の各評価時点におけるベースラインからの変化量

保護者が評価する Conners 3 日本語版（保護者用）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な低下が認められた。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は認められなかった。

●Conners 3 日本語版（保護者用）の各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（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 (標準偏差)	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)	—	—
		30mg	—	—	19	15.32 (6.94)	-4.86 (1.20)	-4.19 [-7.58, -0.80]	0.0161
		50mg	—	—	17	16.06 (6.64)	-5.70 (1.28)	-5.04 [-8.61, -1.47]	0.0064
		70mg	—	—	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)	—	—
		30mg	19	20.53 (6.45)	18	14.33 (7.13)	-5.15 (1.34)	-3.85 [-7.63, -0.07]	0.0458
		50mg	18	22.67 (5.65)	17	14.35 (6.86)	-7.41 (1.42)	-6.11 [-10.06, -2.16]	0.0030
		70mg	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)	—	—
		30mg	—	—	19	10.26 (8.31)	-7.24 (1.44)	-6.48 [-10.49, -2.47]	0.0020
		50mg	—	—	17	11.71 (8.14)	-5.57 (1.52)	-4.81 [-8.94, -0.67]	0.0233
		70mg	—	—	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)	—	—
		30mg	19	18.26 (6.67)	18	9.22 (6.84)	-7.29 (1.41)	-6.05 [-9.95, -2.15]	0.0029
		50mg	18	18.28 (8.14)	17	9.94 (7.22)	-7.33 (1.47)	-6.10 [-10.10, -2.09]	0.0034
		70mg	20	17.25 (8.60)	17	10.06 (7.07)	-6.80 (1.45)	-5.57 [-9.53, -1.60]	0.0066

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 (標準偏差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値*
不注意・多動性(衝動性)	3週	プラセボ	—	—	19	34.21 (14.48)	-1.22 (2.46)	—	—
		30mg	—	—	19	25.58 (13.82)	-12.02 (2.39)	-10.80 [-17.47, -4.12]	0.0019
		50mg	—	—	17	27.76 (13.03)	-11.27 (2.51)	-10.05 [-16.97, -3.13]	0.0051
		70mg	—	—	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)	—	—
		30mg	19	38.79 (9.28)	18	23.56 (12.53)	-12.29 (2.59)	-9.96 [-17.18, -2.74]	0.0076
		50mg	18	40.94 (12.36)	17	24.29 (13.04)	-14.74 (2.71)	-12.41 [-19.87, -4.96]	0.0015
		70mg	20	39.05 (13.09)	17	25.00 (14.78)	-12.36 (2.66)	-10.04 [-17.39, -2.68]	0.0082
反抗挑戦性障害(参考情報)	3週	プラセボ	—	—	19	10.95 (7.00)	0.52 (0.91)	—	—
		30mg	—	—	19	8.74 (6.19)	-3.31 (0.91)	-3.83 [-6.36, -1.30]	0.0036
		50mg	—	—	17	9.18 (5.90)	-2.83 (0.95)	-3.35 [-5.96, -0.75]	0.0125
		70mg	—	—	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)	—	—
		30mg	19	12.89 (6.96)	18	8.28 (5.85)	-2.97 (1.07)	-3.12 [-6.10, -0.14]	0.0407
		50mg	18	13.28 (6.11)	17	8.59 (6.88)	-3.42 (1.11)	-3.57 [-6.63, -0.52]	0.0225
		70mg	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(参考情報)	3週	プラセボ	—	—	19	5.26 (4.21)	-0.34 (0.84)	—	—
		30mg	—	—	19	5.11 (6.81)	-1.83 (0.84)	-1.49 [-3.83, 0.86]	0.2101
		50mg	—	—	17	4.00 (3.87)	-2.61 (0.88)	-2.27 [-4.67, 0.13]	0.0637
		70mg	—	—	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)	—	—
		30mg	19	7.47 (6.12)	18	4.56 (5.35)	-1.50 (0.83)	-0.16 [-2.49, 2.17]	0.8930
		50mg	18	7.39 (4.73)	17	3.88 (3.92)	-2.73 (0.86)	-1.39 [-3.76, 0.99]	0.2470
		70mg	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

*：名目上の p 値

(3) 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（保護者評価） [参考情報]

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、下表のとおりであった。

●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)	—	—
	30mg	19	4.05 (2.07)	18	6.11 (3.03)	1.44 (0.52)	-0.03 [-1.51, 1.44]	0.9669
	50mg	18	4.50 (3.31)	17	5.35 (3.32)	0.47 (0.54)	-1.00 [-2.49, 0.49]	0.1857
	70mg	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)	—	—
	30mg	19	5.05 (1.78)	18	5.72 (2.08)	0.22 (0.34)	0.21 [-0.74, 1.16]	0.6625
	50mg	18	5.61 (2.50)	17	6.59 (2.29)	0.63 (0.35)	0.61 [-0.36, 1.58]	0.2119
	70mg	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)	—	—
	30mg	19	4.53 (1.98)	18	5.28 (2.16)	0.36 (0.40)	-0.07 [-1.20, 1.05]	0.8962
	50mg	18	5.06 (2.39)	17	6.12 (2.39)	0.90 (0.41)	0.47 [-0.67, 1.61]	0.4129
	70mg	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)	—	—
	30mg	19	5.26 (2.45)	18	6.89 (3.14)	1.22 (0.57)	0.95 [-0.63, 2.54]	0.2333
	50mg	18	4.72 (2.32)	17	6.71 (3.18)	1.53 (0.59)	1.27 [-0.35, 2.89]	0.1213
	70mg	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)	—	—
	30mg	19	5.53 (2.22)	18	6.72 (2.11)	0.77 (0.31)	0.51 [-0.37, 1.38]	0.2503
	50mg	18	5.94 (2.04)	17	6.53 (2.45)	0.44 (0.32)	0.18 [-0.71, 1.07]	0.6860
	70mg	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)	—	—
	30mg	19	2.21 (1.36)	18	2.89 (1.49)	0.39 (0.31)	0.37 [-0.49, 1.23]	0.3896
	50mg	18	2.17 (1.86)	17	3.41 (2.06)	0.99 (0.32)	0.97 [0.10, 1.85]	0.0302
	70mg	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

*：名目上の p 値

(4) CGI-I の各評価時点における改善を示した患者の割合

CGI-I の各評価時点における改善[†]を示した患者の割合を、本剤各用量群とプラセボ群とで群間比較したところ、30mg 群では投与開始後 1 週以降、50mg 群では投与開始後 2 週以降、70mg 群では投与開始後 3 週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比べて有意に高率であった。最終評価時の CGI-I 改善[†]率は、30mg 群では 57.9%、50mg 群では 66.7%、70mg 群では 60.0%であり、いずれの投与群でもプラセボ群の 10.5%と比べて有意に高率であった。

●CGI-I の各評価時点における改善[†]を示した患者の割合 (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)	—	—
	30mg	19	9 (47.4)	36.84 [2.69, 64.99]	0.0293
	50mg	18	7 (38.9)	28.36 [-5.19, 55.18]	0.0625
	70mg	18	4 (22.2)	11.70 [-21.13, 41.13]	0.4048
2 週	プラセボ	18	1 (5.6)	—	—
	30mg	19	10 (52.6)	47.08 [17.48, 72.49]	0.0030
	50mg	17	10 (58.8)	53.27 [19.63, 77.18]	0.0009
	70mg	18	6 (33.3)	27.78 [-7.56, 58.36]	0.0877
3 週	プラセボ	19	2 (10.5)	—	—
	30mg	19	11 (57.9)	47.37 [13.80, 73.19]	0.0051
	50mg	17	13 (76.5)	65.94 [34.64, 86.28]	0.0001
	70mg	18	9 (50.0)	39.47 [5.95, 65.30]	0.0128
4 週	プラセボ	19	2 (10.5)	—	—
	30mg	18	11 (61.1)	50.58 [17.57, 74.66]	0.0019
	50mg	17	12 (70.6)	60.06 [27.95, 82.19]	0.0004
	70mg	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)	—	—
	30mg	19	11 (57.9)	47.37 [13.80, 73.19]	0.0051
	50mg	18	12 (66.7)	56.14 [23.61, 79.01]	0.0006
	70mg	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's exact test、名目上の p 値

† 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。

(5) PGA の各評価時点における改善を示した患者の割合

PGA の各評価時点における改善[†]を示した患者の割合を、本剤各用量群とプラセボ群とで群間比較したところ、30mg 群、50mg 群では投与開始後 1 週以降、70mg 群では投与開始後 2 週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比べて有意に高率であった。

最終評価時の PGA 改善[†]率は、30mg 群では 52.6%、50mg 群では 61.1%、70mg 群では 55.0%であり、いずれの投与群でもプラセボ群の 15.8%と比べて有意に高率であった。

●PGA の各評価時点における改善[†]を示した患者の割合 (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)	—	—
	30mg	19	9 (47.4)	42.11 [8.19, 69.15]	0.0078
	50mg	18	7 (38.9)	33.63 [0.32, 59.67]	0.0188
	70mg	18	3 (16.7)	11.40 [-21.13, 41.13]	0.3398
2 週	プラセボ	18	1 (5.6)	—	—
	30mg	19	9 (47.4)	41.81 [11.65, 68.33]	0.0078
	50mg	17	7 (41.2)	35.62 [1.30, 62.04]	0.0178
	70mg	18	7 (38.9)	33.33 [-1.94, 62.89]	0.0408
3 週	プラセボ	19	2 (10.5)	—	—
	30mg	19	10 (52.6)	42.11 [8.19, 69.15]	0.0128
	50mg	17	11 (64.7)	54.18 [21.51, 77.82]	0.0014
	70mg	18	10 (55.6)	45.03 [11.69, 70.09]	0.0051
4 週	プラセボ	19	3 (15.8)	—	—
	30mg	18	10 (55.6)	39.77 [6.04, 66.06]	0.0170
	50mg	17	11 (64.7)	48.92 [15.67, 73.92]	0.0054
	70mg	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)	—	—
	30mg	19	10 (52.6)	36.84 [2.69, 65.00]	0.0382
	50mg	18	11 (61.1)	45.32 [11.84, 70.72]	0.0069
	70mg	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's exact test、名目上の p 値

†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。

■安全性

(1) 有害事象・副作用の有無及び発現頻度

30mg 群で 19 例中 13 例 (68.4%) に 23 件認められ、主なものは食欲減退 8 例 (42.1%)、初期不眠症及び頭痛各 2 例 (10.5%) であった。50mg 群で 18 例中 18 例 (100.0%) に 41 件認められ、主なものは食欲減退 14 例 (77.8%)、頭痛 6 例 (33.3%)、初期不眠症 5 例 (27.8%)、不眠症 3 例 (16.7%)、瞬目過多、異常感及び体重減少各 2 例 (11.1%) であった。70mg 群で 20 例中 13 例 (65.0%) に 28 件認められ、主なものは食欲減退 11 例 (55.0%)、初期不眠症 5 例 (25.0%)、腹痛及び悪心各 2 例 (10.0%) 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。

投与中止に至った有害事象は、50mg 群で 1 例 (5.6%) に 2 件 (不眠症及び頭痛)、70mg 群で 2 例 (10.0%) に 2 件 (悪心及び不眠症) 認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断された。また、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

(2) 食欲減退の程度

●食欲減退の発現率

	本剤群			プラセボ群 (n=19)
	30mg 群 (n=19)	50mg 群 (n=18)	70mg 群 (n=20)	
食欲減退 (有害事象)	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	0 (0.0)
食欲減退 (副作用)	8 (42.1)	14 (77.8)	11 (55.0)	0 (0.0)

例数 (%)

●有害事象としての重症度の内訳

	本剤群		
	30mg 群 (n=19)	50mg 群 (n=18)	70mg 群 (n=20)
食欲減退	軽度：8 例/中等度：1 例	軽度：14 例	軽度：11 例

(3) 体重の変化量

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

●本剤投与前後における体重の実測値及び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)
	30mg 群	19	38.51 (15.92)	37.12 (15.70)	-1.39 (1.37)
	50mg 群	18	33.13 (11.23)	31.90 (11.16)	-1.23 (1.00)
	70mg 群	20	35.80 (11.71)	34.12 (11.66)	-1.68 (0.92)

(4) 不眠症の程度

●不眠症の発現率

	本剤群			プラセボ群 (n=19)
	30mg 群 (n=19)	50mg 群 (n=18)	70mg 群 (n=20)	
初期不眠症 (有害事象)	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)	0 (0.0)
初期不眠症 (副作用)	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)	0 (0.0)
不眠症 (有害事象)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (5.0)	0 (0.0)
不眠症 (副作用)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (5.0)	0 (0.0)

例数 (%)

●有害事象としての重症度の内訳

	本剤群		
	30mg 群 (n=19)	50mg 群 (n=18)	70mg 群 (n=20)
初期不眠症	軽度：2 例	軽度：5 例	軽度：5 例
不眠症	—	軽度：3 例	中等度：1 例

(5) バイタルサイン (血圧、脈拍数) の変化量

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 2.54mmHg 減少し、30mg 群で 2.51mmHg、50mg 群で 7.76mmHg、70mg 群で 2.65mmHg 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、30mg 群で 7.49 回/分、50mg 群で 11.56 回/分、70mg 群で 7.45 回/分それぞれ増加した。

●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)
30mg 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)
50mg 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)
70mg 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)

(6) 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。

比較試験

① 外国人児童 ADHD 患者の第Ⅲ相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311) ⁸⁾

目的	外国人児童 ADHD 患者を対象に、疑似授業下で SKAMP-DS (行動スコア) を指標として、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Ⅱ期クロスオーバー・疑似授業試験 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 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) で構成
対象	DSM-IV-TR で診断された外国人児童 ADHD 患者 129 例 (30mg 群 58 例、50mg 群 50 例、70mg 群 21 例) 〔年齢：6～12 歳、ADHD-RS-IV合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥ 28 点、混合型又は多動性/衝動性優勢型と診断された者〕
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 ADHD 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、70mg/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 (非盲検) (4 週間) : 本剤 30mg 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 (2 週間) : 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	主要評価項目 (有効性) : SKAMP-DS (行動スコア) による治療効果発現時間 (検証項目) 副次評価項目 (有効性) : 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、PERMP 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 安全性の評価項目 : 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重、診察

解析計画	<p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（ITT）及び Per Protocol 集団（PP）とした。ITT は、ランダム割り付け後に SKAMP-DS が少なくとも 1 回評価された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目： 線形混合モデルを用い、クロスオーバー期 1 週及び 2 週時の各時点（投与 0.5 時間前、投与 1.5, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.0, 13.0 時間後）のスコアについて、本剤とプラセボとで薬剤間の差を比較した。治療効果発現時間は、薬剤間で統計学的に有意差が認められた最初の評価時点とその直前の評価時点の中間時点とした。 ・副次評価項目： 治療効果の終了時間は、薬剤間で有意差が認められた後、初めて有意差が認められなかった時点とした。PERMP スコアは SKAMP スコアと同様に解析した。ADHD-RS-IV スコアは、ITT 集団を対象とし、各評価時点のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。薬剤間の差は SKAMP スコアと同様に解析した。 <p>安全性の解析対象集団は、少なくとも 1 回本剤が投与された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性の評価項目： 有害事象は、用量調節期では安全性解析対象集団を対象とし、クロスオーバー期ではランダム割り付けされた被験者を対象とし、治験薬別に要約した。
------	--

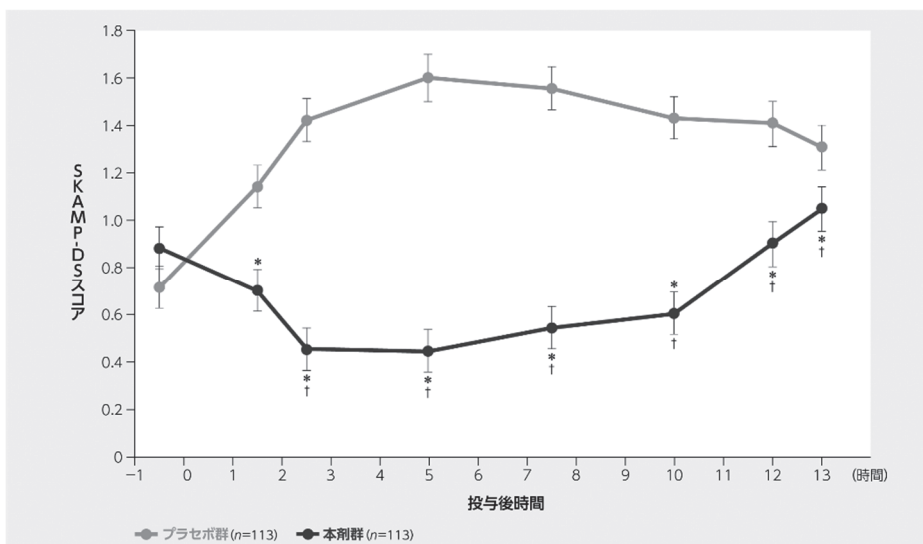
■有効性

<主要評価項目（検証的解析結果）、副次評価項目>

(1) SKAMP-DS、SKAMP-AS の経時推移

SKAMP-DS（行動スコア）の経時推移を、本剤群とプラセボ群で群間比較したところ、本剤群ではプラセボ群と比べて、投与 1.5 時間後において SKAMP-DS が有意に低く、本剤群の有効性が検証された（主要評価項目）。また、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（副次評価項目）。

●SKAMP-DS の経時推移（ITT）[主要評価項目（治療効果発現時間）、副次評価項目（治療効果持続期間）]



調整平均値±標準誤差

* : $p < 0.005$ (線形混合モデル、プラセボ群との群間差)

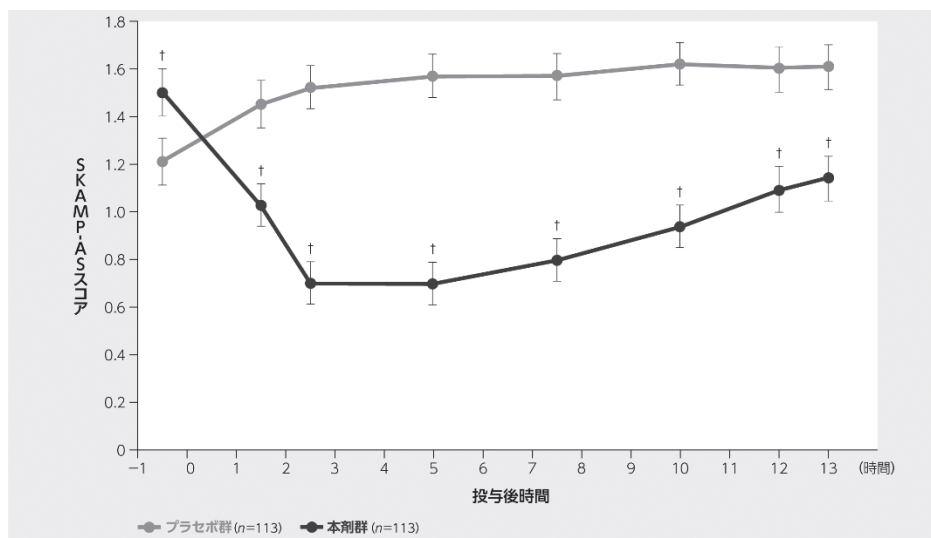
† : 投与 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.0, 13.0 時間後の検定結果は、名目上の p 値。

線形混合モデル

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。

SKAMP-AS（注意スコア）については、本剤群ではプラセボ群と比べて、投与 1.5 時間後において SKAMP-AS が有意に低値であった（副次評価項目）。また、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（副次評価項目）。

●SKAMP-AS の経時推移（ITT）（副次評価項目）



調整平均値±標準誤差

† : $p \leq 0.001$ (線形混合モデル、名目上の p 値) (プラセボ群との群間差)

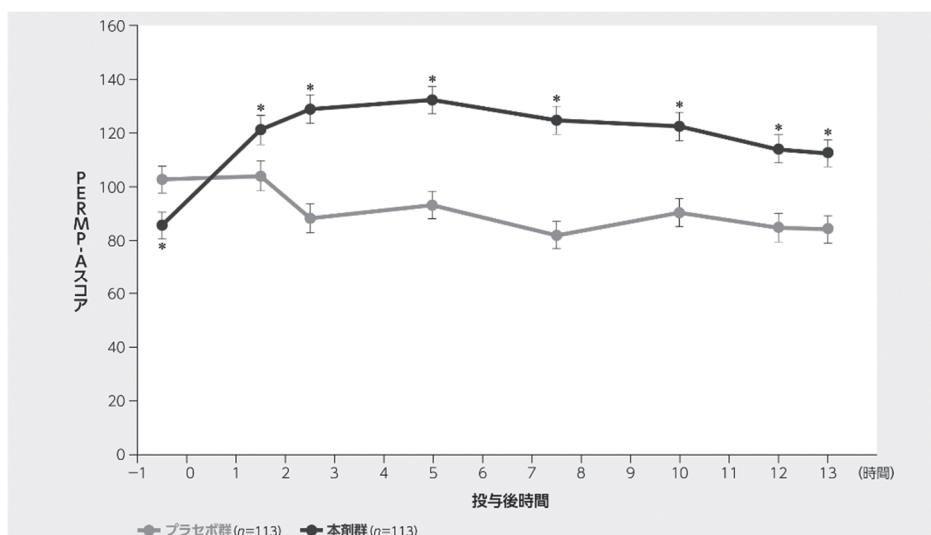
線形混合モデル

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。

<副次評価項目>

(1) PERMP スコア（挑戦した数学の問題数及び正答した数学の問題数）の経時推移 [参考情報]
各評価時点における PERMP-A（挑戦した数学の問題数）を本剤群とプラセボ群で群間比較したところ、本剤群では投与 1.5 時間後から投与 13 時間後まで、プラセボ群と比べて有意に高値を示した。

●PERMP-A スコアの経時推移（ITT） [参考情報]



調整平均値±標準誤差

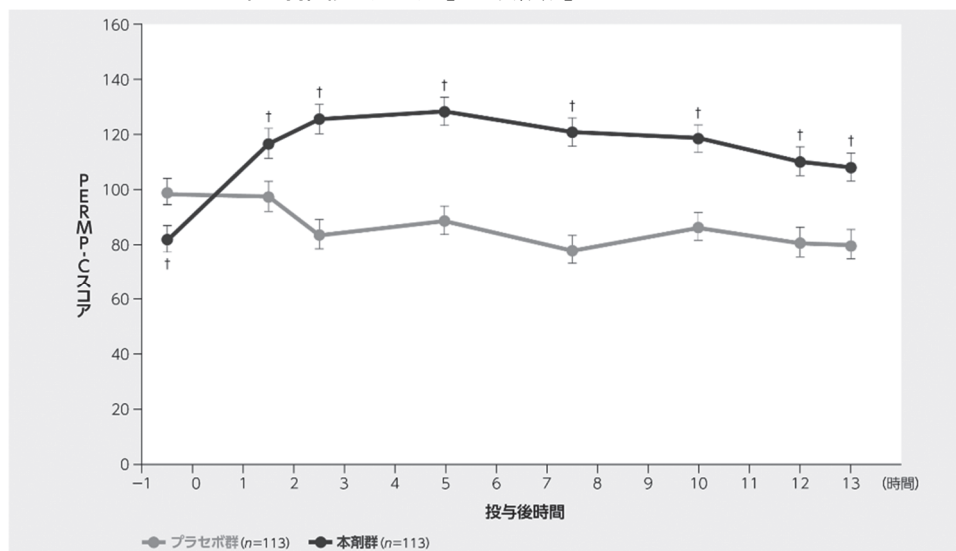
* : $p < 0.0001$ (線形混合モデル、名目上の p 値) (プラセボ群との群間差)

線形混合モデル

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。

各評価時点における PERMP-C（正答した数学の問題数）を本剤群とプラセボ群で群間比較したところ、本剤群では投与 1.5 時間後から投与 13 時間後まで、プラセボ群と比べて有意に高値を示した。

●PREMP-C スコアの経時推移（ITT） [参考情報]



調整平均値±標準誤差

† : $p < 0.0001$ (線形混合モデル、名目上の p 値) (プラセボ群との群間差)

線形混合モデル

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。

(2) ADHD-RS-IV (医師による評価) : 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のクロスオーバー期におけるベースラインからの変化量

児童 ADHD 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 [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、 $p < 0.0001$ (名目上の p 値)]。

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、 $p < 0.0001$ (名目上の p 値)]。

■安全性

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。

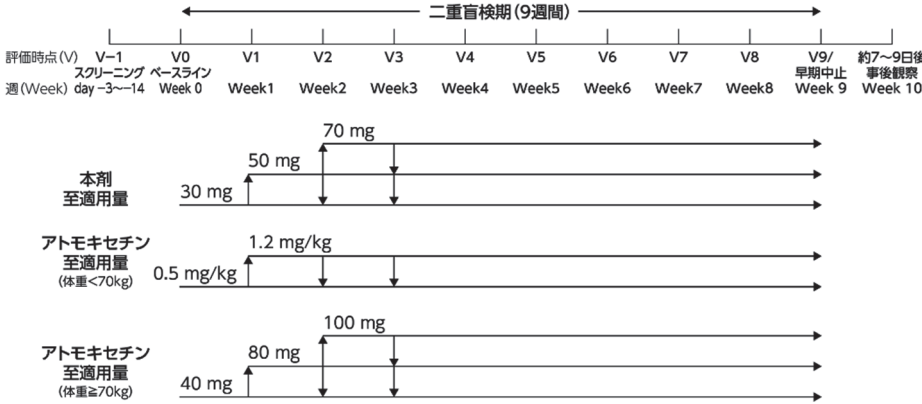
投与中止に至った有害事象は 8 例 (6.2%) 26 件に発現し、不眠症が 3 件、嘔吐、精神運動亢進、食欲不振、易刺激性、悪心、疲労及び腹痛が各 2 件、四肢損傷、遅発性ジスキネジー、健忘、睡眠障害、涙ぐむ、体重減少、下痢、食欲減退及び自殺念慮が各 1 件に認められた。

このうち四肢損傷以外は、すべて治験薬との因果関係ありと判断された。

また、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

② 外国人小児 ADHD 患者の第Ⅲ相試験 (SPD489-317) ^{9), 10)}

目的	メチルフェニデートの治療効果が不十分な外国人小児 ADHD 患者を対象に、本剤の有効性をアトモキセ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 スクリーニング/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+用量維持期 5 週間)、事後観察期 (7~9 日間) の 3 期 (計 12 週間) で構成
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が不十分な外国人小児 ADHD 患者 267 例 〔年齢: 6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥ 28 点〕
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 ADHD 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	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) 以前にアトモキセ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) β_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 β_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 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 ADHD 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1:1の比率で割り付け、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(4週間):本剤群30mg、アトモキセチン^注群0.5mg/kg(体重70kg未満)又は40mg(体重70kg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(5週間):至適用量の本剤(30、50、70mg/日)又はアトモキセチン^注[0.5、1.2mg/kg/日(体重70kg未満)、40、80、100mg/日(体重70kg以上)]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>主要評価項目(有効性):CGI-Iを用いた評価による効果発現までの時間(検証項目)</p> <p>副次評価項目(有効性):ADHD-RS-IV合計スコアなど</p> <p>安全性の評価項目: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、心電図など</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及び用量は以下のとおり。

〈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0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8mg/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1.8mg/kg又は120mgのいずれか少ない量を超えないこと。

〈18歳以上の患者〉

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

ただし、1日80mg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120mgを超えないこと。

解析計画	<p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は、治験薬が少なくとも 1 回投与された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目： 効果発現は各二重盲検 Visit で評価し、CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）と定義した。有効性の主解析は、全ランダム割付け例での効果発現までの時間について、Peto-Peto-Prentice 法による Wilcoxon 検定を実施した。投与群間の主要な比較は、両側有意水準 0.05 で実施した。 ・副次評価項目： その他の有効性解析は、両側有意水準を 0.05 とし、多重性の補正は実施しなかった。 <p>安全性の解析対象集団は、治験薬が少なくとも 1 回投与された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性の評価項目： 有害事象は、治験薬の初回投与から投与中止後 3 日以内に発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した。有害事象の発現例数及び発現率を、器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。なお、新たに発現した発作、失神及び意識消失は重篤な有害事象として報告することとした。
------	--

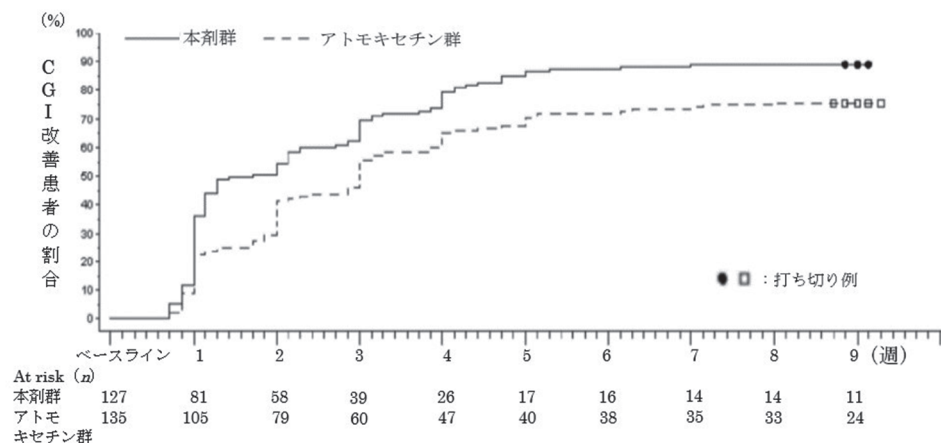
■有効性

<主要評価項目>

(1) CGI-I を用いた評価による効果発現までの時間（検証的解析結果）

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た。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 日であり、両群間に有意な差が認められ、本剤群の有効性が検証された。

●CGI-I を用いた評価による効果発現までの時間（FAS）



●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]

P=0.001 (Peto-Peto-Prentice 法による Wilcoxon 検定)
中央値 [95% 信頼区間]

<副次評価項目>

(1) ADHD-RS-IV (医師による評価) : 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

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平均変化量は、本剤群で-26.3、アトモキセチン群-19.4であり、統計学的に有意な差が認められた。

●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 (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

*：共分散分析モデル、名目上のp値（ベースラインからの変化量の本剤群とアトモキセチン群との群間差 [最小二乗平均値] の比較）

■安全性

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

本試験における副作用の発現率は、本剤群 57.0% (73/128 例)、アトモキセチン群 58.2% (78/134 例) であった。主な副作用（発現率 10%以上）は、本剤群では食欲減退 25.8% (33 例)、体重減少 21.1% (27 例)、悪心 12.5% (16 例)、不眠症 11.7% (15 例)、アトモキセチン群では悪心 11.9% (16 例)、傾眠 11.2% (15 例) であった。

投与中止に至った有害事象は 18 例 (6.9%) 20 件に発現し、本剤群 8 例 (6.3%) (悪心、易刺激性、擦過傷、体重減少、傾眠、激越、無関心及びチック各 1 例)、アトモキセチン群 10 例 (7.5%) (易刺激性及び頭痛各 2 例、上腹部痛、心窩部不快感、悪心、疲労、倦怠感、インフルエンザ、鎮静及び傾眠各 1 例) であった。

本試験において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

●有害事象

	本剤群 (n=128)	アトモキセチン群 (n=134)
全有害事象	92 (71.9)	95 (70.9)
軽度	51 (39.8)	54 (40.3)
中等度	34 (26.6)	37 (27.6)
高度	7 (5.5)	4 (3.0)
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	8 (6.3)	10 (7.5)
主な有害事象 (いずれかの群で発現率5%以上)		
食欲減退	33 (25.8)	14 (10.4)
体重減少	28 (21.9)	9 (6.7)
頭痛	17 (13.3)	22 (16.4)
悪心	16 (12.5)	21 (15.7)
不眠症	15 (11.7)	8 (6.0)
疲労	12 (9.4)	14 (10.4)
鼻咽頭炎	8 (6.3)	8 (6.0)
便秘	8 (6.3)	2 (1.5)
口内乾燥	8 (6.3)	4 (3.0)
易刺激性	8 (6.3)	3 (2.2)
嘔吐	6 (4.7)	13 (9.7)
鎮静	5 (3.9)	8 (6.0)
傾眠	4 (3.1)	16 (11.9)
上腹部痛	3 (2.3)	10 (7.5)
腹痛	3 (2.3)	8 (6.0)
上気道感染	3 (2.3)	8 (6.0)
下痢	2 (1.6)	9 (6.7)

例数 (%)

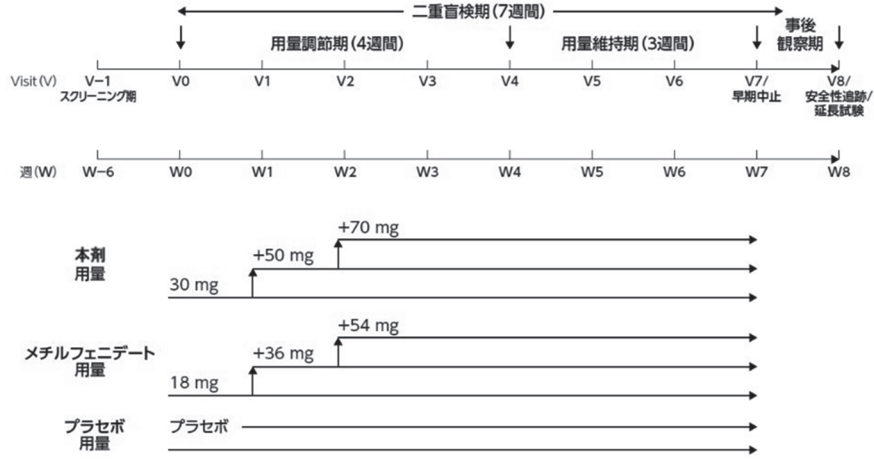
(2) バイタルサイン、体重及び心電図の変化

		本剤群 (n=128)	アトモキセチン群 (n=134)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	107.9 (10.43)	106.2 (9.91)
	最終評価時	+0.7 (9.08)	+0.6 (7.96)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	65.9 (8.32)	65.5 (7.98)
	最終評価時	+0.1 (8.33)	+1.3 (8.24)
脈拍数 (回/分)	ベースライン	78.0 (10.11)	79.6 (9.18)
	最終評価時	+3.6 (10.49)	+3.7 (10.75)
体重 (kg)	ベースライン	42.33 (16.618)	39.60 (14.639)
	最終評価時	-1.30 (1.806)	-0.15 (1.434)
心拍数 [心電図評価] (回/分)	スクリーニング	75.4 (11.72)	77.1 (10.24)
	Visit 4	+3.5 (12.73)	+6.4 (10.08)
QTcF 間隔 (msec)	スクリーニング	371.1 (17.72)	371.2 (17.00)
	Visit 4	-0.3 (14.74)	+1.9 (13.41)

ベースラインおよびスクリーニング時は平均値 (標準偏差)、最終評価時及び Visit 4 は平均変化量 (標準偏差)

③ 外国人小児 ADHD 患者の第Ⅲ相試験 (SPD489-325) ^{11)、12)}

目的	外国人小児 ADHD 患者を対象に、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。スクリーニング/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) で構成。なお、本試験においては、参照群としてメチルフェニデート投与も実施した。
対象	DSM-IV-TR で診断された外国人小児 ADHD 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) 〔年齢: 6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥ 28 点〕
主な選択基準	1) DSM-IV-TR の基準を満たし、詳細な精神的評価に基づき ADHD 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 ADHD 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 (病理的又は医原的) 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 (4 週間) : 本剤 30mg、メチルフェニデート 18mg 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 (3 週間) : 至適用量の本剤 (30、50、70mg/日) 又はメチルフェニデート (18、36、54mg/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 schedule from Week -6 to Week 8. Key visits include V-1 (screening), V0 (start), V1-V3 (dosage adjustment), V4-V6 (maintenance), V7 (early termination), and V8 (safety follow-up/extension). Dosage levels for the active drug increase from 30mg to 50mg to 70mg. Methylphenidate dosage increases from 18mg to 36mg to 54mg. Placebo remains constant.</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目 (有効性) : 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 (検証項目)</p> <p>主要な副次評価項目 (有効性) : 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 改善率など</p> <p>安全性の評価項目 : 有害事象、臨床検査、バイタルサイン (体重を含む)、心電図、BPRS-C (精神病理学的特性)、C-SSRS (自殺傾向) など</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団 (FAS) とした。FAS は、少なくとも 1 回治験薬が投与された、かつ重大な医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) 違反が判明した医療機関の登録例を除外した集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 : 最終評価時点及び各評価時点でのベースラインから変化量の平均値を要約し、共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて本剤群、プラセボ群間で比較した。主要な投与群間の比較は、本剤群とプラセボ群の比較とし、有意水準 0.05 で評価した。ANCOVA モデルは、投与群 (関心のある効果)、年齢区分 (6~12 歳、13~17 歳) 及び実施国を固定効果、対応するベースラインスコアを共変量とした。 主要な副次評価項目 : 本剤群とプラセボ群の CGI-I 改善率を、年齢区分と実施国で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。 <p>安全性の解析対象集団は、少なくとも 1 回治験薬が投与された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性の評価項目 : 有害事象の発現例数及び発現率を、器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。

BPRS-C : Brief Psychiatric Rating Scale for Children (簡易精神症状評価尺度-小児用)

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

本結果は参照群と本剤群との比較を示したものではない。

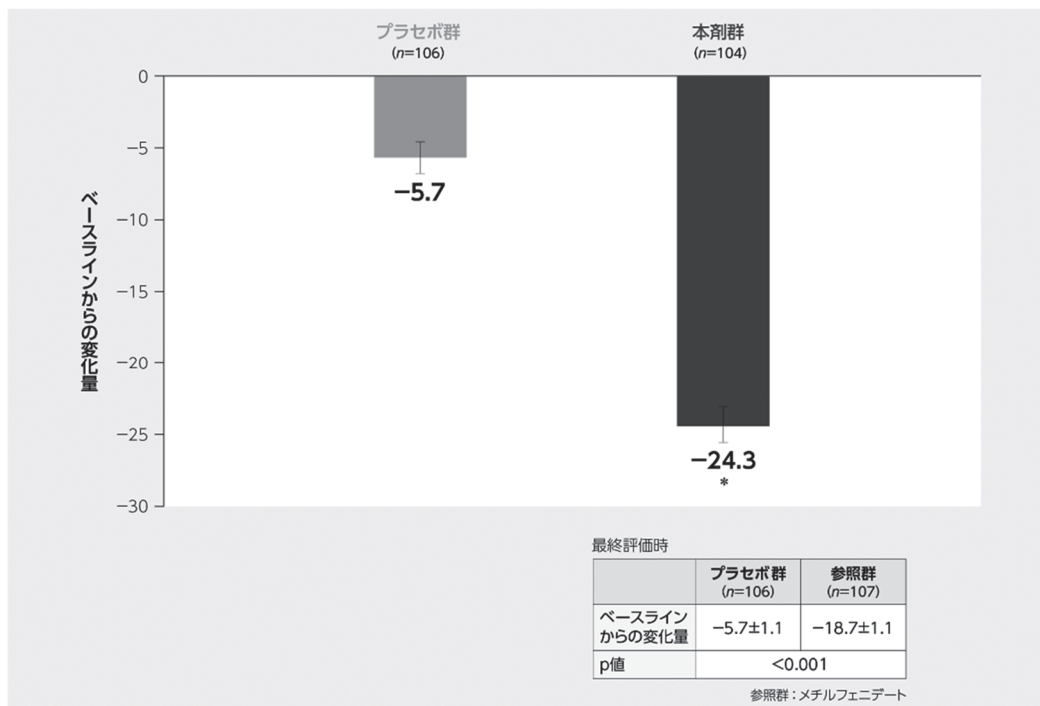
■有効性

<主要評価項目> (検証的解析結果)

(1) ADHD-RS-IVスコア (医師による評価) : 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

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 [95%信頼区間] は-18.6 [-21.5~-15.7] であり、統計学的に有意な差が認められ、本剤群の有効性が検証された。

●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 (FAS)



調整平均値±標準誤差

* : p<0.001 (ANCOVA) (プラセボ群との群間差)

共分散分析 (ANCOVA) モデル

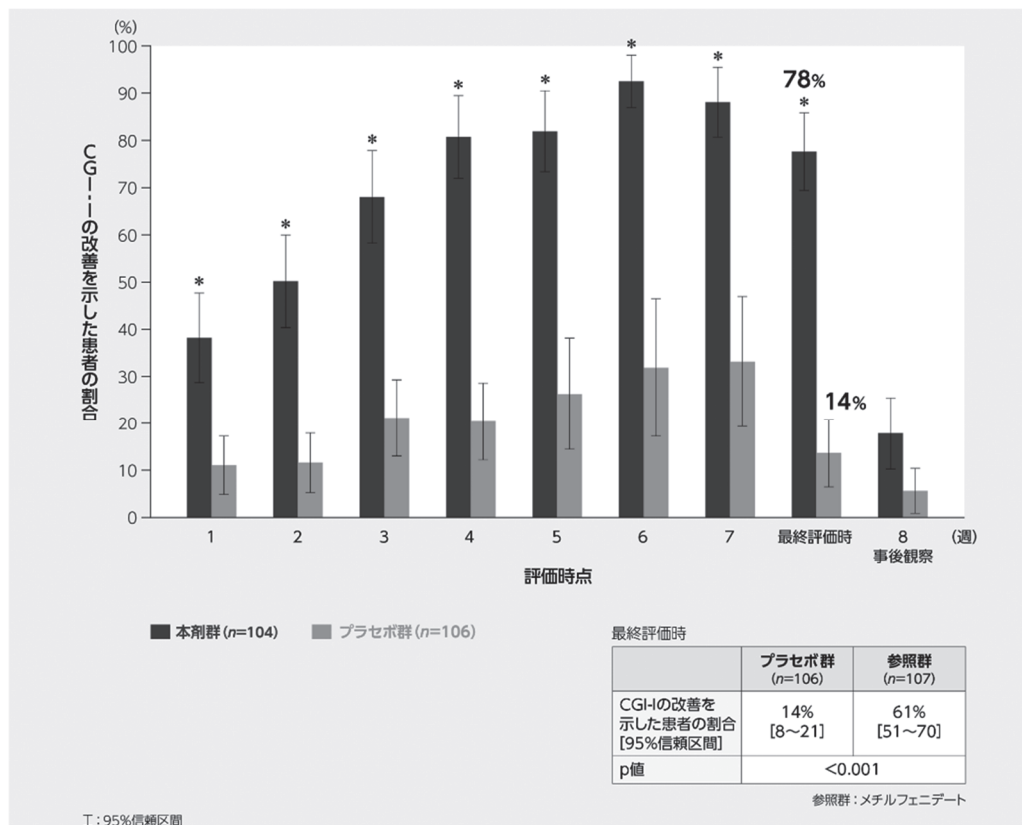
投与群、年齢区分 (6~12 歳、13~17 歳) 及び実施国を固定効果、対応するベースラインスコアを共変量とした。

<副次評価項目>

(1) CGI-I の各評価時点における改善を示した患者の割合

CGI-I の最終評価時における改善[†]を示した患者の割合は、本剤群 78%、プラセボ群 14%であり、統計学的に有意な差が認められた。

●CGI-I の各評価時点における改善[†]を示した患者の割合 (FAS)



* : p<0.001 (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、名目上の p 値) (プラセボ群との群間差)

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

†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)。

■安全性

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

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。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。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。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 5 例 (4.5%) (嘔吐及び食欲不振各 2 例、食欲減退、狭心症、頻脈、体重減少及び不眠症各 1 例)、プラセボ群 4 例 (3.6%) (上腹部痛、頭痛、激越、衝動行為、落ち着きのなさ、チック及び蕁麻疹各 1 例)、メチルフェニデート群 2 例 (1.8%) (食欲減退、易刺激性及び不眠症各 1 例) であった。

重篤な有害事象は、本剤群 3 例 (2.7%) (胃食道逆流性疾患、虫垂炎及び失神各 1 例)、プラセボ群 3 例 (2.7%) (鎖骨骨折、意識消失及び血腫各 1 例)、メチルフェニデート群 2 例 (1.8%) (過量投与及び失神各 1 例) に認められた。本試験において死亡例は認められなかった。

●有害事象

	本剤群 (n=111)	プラセボ群 (n=110)	メチルフェニデート群 (n=111)
全有害事象	80 (72.1)	63 (57.3)	72 (64.9)
軽度	33 (29.7)	35 (31.8)	30 (27.0)
中等度	40 (36.0)	25 (22.7)	40 (36.0)
高度	7 (6.3)	3 (2.7)	2 (1.8)
重篤な有害事象	3 (2.7)	3 (2.7)	2 (1.8)
投与中止に至った有害事象	5 (4.5)	4 (3.6)	2 (1.8)
主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率5%以上)			
食欲減退	28 (25.2)	3 (2.7)	17 (15.3)
頭痛	16 (14.4)	22 (20.0)	22 (19.8)
不眠症	16 (14.4)	0	9 (8.1)
体重減少	15 (13.5)	0	5 (4.5)
悪心	12 (10.8)	3 (2.7)	8 (7.2)
食欲不振	12 (10.8)	2 (1.8)	6 (5.4)
鼻咽頭炎	8 (7.2)	8 (7.3)	14 (12.6)
上腹部痛	8 (7.2)	6 (5.5)	9 (8.1)
腹痛	6 (5.4)	6 (5.5)	4 (3.6)
睡眠障害	6 (5.4)	1 (0.9)	2 (1.8)
咳嗽	3 (2.7)	0	8 (7.2)
初期不眠症	3 (2.7)	1 (0.9)	7 (6.3)

例数 (%)

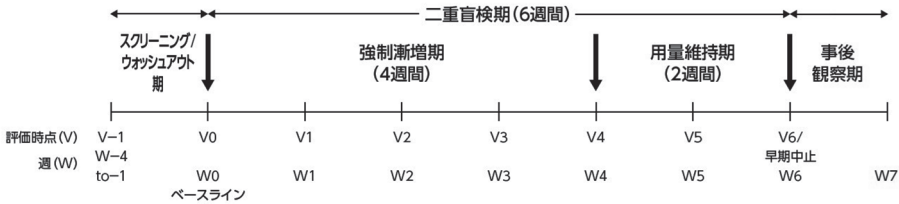
(2) バイタルサイン

●バイタルサイン、体重及び心電図の変化

		本剤群 (n=111)	プラセボ群 (n=110)	メチルフェニデート群 (n=111)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	107.4 (10.4)	107.8 (10.4)	107.1 (9.9)
	最終評価時	+1.0 (9.8)	+1.0 (9.6)	+0.3 (11.1)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	68.3 (9.9)	66.1 (9.1)	65.0 (9.5)
	最終評価時	+0.2 (9.6)	+1.2 (8.7)	+1.7 (9.9)
脈拍数 (回/分)	ベースライン	75.0 (11.7)	77.5 (11.5)	76.6 (10.2)
	最終評価時	+5.5 (13.2)	-0.6 (10.6)	+3.4 (13.2)
体重 (kg)	ベースライン	45.0 (17.5)	43.1 (14.0)	43.6 (15.1)
	最終評価時	-2.1 (1.9)	+0.7 (1.0)	-1.3 (1.4)
心拍数 (回/分)	ベースライン	74.6 (12.1)	77.2 (10.3)	75.9 (10.2)
	最終評価時	+5.7 (15.3)	-1.1 (9.6)	+5.0 (12.8)
QTcF 間隔 (msec)	ベースライン	376.9 (16.4)	377.9 (17.4)	375.9 (16.4)
	最終評価時	+0.3 (15.6)	+2.0 (13.6)	+0.2 (15.9)

ベースラインは平均値 (標準偏差)、最終評価時は平均変化量 (標準偏差)

④ 外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第Ⅳ相試験 (SPD489-406) ¹³⁾

目的	外国人青少年 ADHD 患者を対象に、本剤 70mg/日の有効性をメチルフェニデート 72mg/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。 スクリーニング/ウォッシュアウト期（最大 4 週間）、二重盲検期（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（計 11 週間）で構成。
対象	DSM-IV-TR で診断された外国人青少年 ADHD 患者 549 例 〔年齢：13～17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥ 28 点〕
主な選択基準	1) DSM-IV-TR の基準で ADHD 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 (36.1kg) 以上で ADHD 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（4 週間）：本剤 30mg、メチルフェニデート 18mg 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 70mg、メチルフェニデート群で 72mg 注とした。減量は不可とした。 用量維持期（2 週間）：本剤 70mg/日又はメチルフェニデート 72mg 注/日を投与した。 
評価項目	主要評価項目（有効性）：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（検証項目） 安全性の評価項目：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）、体重など

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及び用量は以下のとおり。

〈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 18mg を初回用量、18～45mg 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 9mg 又は 18mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 54mg 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 18mg 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 9mg 又は 18mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 72mg を超えないこと。

解析計画	<p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は、ベースライン後の ADHD-RS-IV が少なくとも 1 回評価された集団とした。</p> <p>・主要評価項目： 線形の反復測定値に対する混合効果モデル（MMRM）を用い、投与開始後 6 週における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を、本剤群とメチルフェニデート群とで群間比較した。検定の多重性を調整するために固定順序法を用い、主要評価項目の帰無仮説が有意水準 0.05 で棄却された場合にのみ、有効性の主要な副次評価項目について検定した。多重性の調整は本剤群とメチルフェニデート群間の比較でのみ行った。</p> <p>安全性の解析対象集団は、少なくとも 1 回治験薬が投与された集団とした。</p> <p>・安全性の評価項目： 有害事象は、治験薬の初回投与から投与終了又は投与中止後 3 日以内に発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した。有害事象の発現例数及び発現率を、器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。</p>
------	--

■有効性

<主要評価項目>

ADHD-RS-IV（医師による評価）：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

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、本剤群の有効性が検証された（検証的解析結果）。

●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 6 週 ^{注1}		変化量 ^{注1}				
	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 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	—	—

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。

注 2：MMRM 解析、メチルフェニデート群との群間差。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）

■安全性

有害事象・副作用の発現頻度

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。

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。

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。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 16 例 (7.3%) (自殺念慮、動悸及び浮動性めまい各 2 例など)、メチルフェニデート群 15 例 (6.8%) (不眠症、頭痛、易刺激性、悪心、嘔吐及び食欲減退各 2 例など)、プラセボ群 1 例 (0.9%) (精神病性障害 1 例) であった。

重篤な有害事象は 3 例 (0.5%) であり、本剤群で中等度の自殺念慮 1 例 (0.5%)、メチルフェニデート群で中等度の虫垂炎 1 例 (0.5%)、プラセボ群で高度の精神病性障害 1 例 (0.9%) が認められ、精神病性障害のみが副作用と判断された。本試験において死亡例は認められなかった。

●有害事象

	本剤群 (n=218)	メチルフェニデート群 (n=219)	プラセボ群 (n=110)
全有害事象	145 (66.5)	129 (58.9)	49 (44.5)
高度	3 (1.4)	6 (2.7)	1 (0.9)
重篤な有害事象	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	16 (7.3)	15 (6.8)	1 (0.9)
主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率 5%以上)			
食欲減退	69 (31.7)	51 (23.3)	11 (10.0)
頭痛	33 (15.1)	35 (16.0)	9 (8.2)
体重減少	23 (10.6)	11 (5.0)	0
不眠症	17 (7.8)	17 (7.8)	3 (2.7)
口内乾燥	16 (7.3)	7 (3.2)	1 (0.9)
浮動性めまい	12 (5.5)	11 (5.0)	0
易刺激性	11 (5.0)	15 (6.8)	7 (6.4)
悪心	11 (5.0)	11 (5.0)	3 (2.7)
上腹部痛	11 (5.0)	8 (3.7)	2 (1.8)

例数 (%)

2) 安全性試験

① 日本人小児 ADHD 患者の第Ⅱ相継続長期投与試験 (A3222) ¹⁴⁾

目的	日本人小児 ADHD 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・用量調節試験。 治療期 (53 週間)、事後観察期 (1 週間) の 2 期 (計 54 週間) で構成。
対象	先行の日本人小児 ADHD 患者を対象とした第Ⅱ相探索試験 (A3221) で本剤の投与を完了し継続投与を希望した日本人小児 ADHD 患者 30 例 [参考] 日本人小児 ADHD 患者を対象とした第Ⅱ相探索試験 (A3221) 同意取得時の対象 DSM-IV-TR で診断された日本人小児 ADHD 患者 [年齢：6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥ 28 点]
主な選択基準	日本人小児 ADHD 患者の第Ⅱ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	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) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 ・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	治療期 (53 週間)：先行試験の事後観察期終了後、本剤 30mg から投与を開始し、30mg ~70mg 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 20mg ずつ増量又は減量し、1 日 1 回朝に 53 週間経口投与した。 【増量・減量規定】 ・ 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 20mg 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 20mg 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 20mg 減量する。 - 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 ・ 30mg 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。 ・ 50mg 又は 70mg 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 20mg 減量する。 *：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
評価項目	安全性の評価項目 (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、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) 有効性の評価項目 (副次目的)：ADHD-RS-IV 日本語版 (医師による評価)、Conners 3 日本語版 (保護者用)、CGI-I、CGI-S、PGA、QCD

解析計画	<p>安全性の解析対象集団は、少なくとも1回本剤が投与された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性の評価項目： 本試験開始以降に認められた有害事象、及び先行試験で発現した有害事象で本試験の初回投与以降にも継続している有害事象の発現例数及び発現率を要約した。臨床検査値、体重、身長、血圧、脈拍数、及び心電図は、登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量を要約した。依存性調査は、依存性調査票の各項目におけるカテゴリ別の例数及び割合を算出した。 <p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（m-ITT）とした。m-ITTは、すべての被験者から、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の評価項目： ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）、Conners 3 日本語版（保護者用）、QCDなどの結果を用いて、評価時点ごとに要約した。
------	--

■安全性（主要目的）

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

安全性評価対象症例30例中26例(86.7%)に92件認められ、主なものは食欲減退20例(66.7%)、体重減少11例(36.7%)、頭痛6例(20.0%)、腹痛、体位性めまい及び初期不眠症各4例(13.3%)、不眠症及び爪咬癖各3例(10.0%)であった。

投与中止に至った有害事象は30例中4例(13.3%)に4件認められ、内訳は、軽度の食欲減退、軽度の体重減少、中等度の初期不眠症及び中等度の痙攣各1件であった。このうち、中等度の痙攣を除き、すべて治験薬との関連ありと判断された。

減量を要した有害事象は30例中14例(46.7%)に22件認められ、内訳は、体重減少5件、食欲減退4件、頭痛2件、嘔吐、下痢、疲労、倦怠感、鎮静、振戦、初期不眠症、不眠症、睡眠時驚愕、チック及び感情不安定各1件であった。このうち、頭痛1件、睡眠時驚愕1件を除き、すべて治験薬との関連ありと判断された。

重篤な有害事象は30例中1例(3.3%)に1件(中等度の虫垂炎)発現したが治験薬との因果関係は否定された。また、死亡例は認められなかった。

(2) 食欲減退の発現頻度

有害事象としての食欲減退の発現率は66.7%(20/30例)、副作用としての発現率は66.7%(20/30例)であった。

(3) 体重の変化量

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-0.89kg(-10.8~4.2kg)であり減少が認められた。

●本剤投与前後における体重の実測値及び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)

(4) 不眠症の発現頻度

有害事象としての初期不眠症の発現率は 13.3% (4/30 例)、副作用としての発現率は 13.3% (4/30 例) であった。

有害事象としての不眠症の発現率は 10.0% (3/30 例)、副作用としての発現率は 10.0% (3/30 例) であった。

(5) バイタルサイン（血圧、脈拍数）の変化量

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 3.9mmHg（-21～40mmHg）、拡張期血圧では 3.2mmHg（-11～23mmHg）、脈拍数では 4.6 回/分（-30～42 回/分）であった。

●本剤投与前後における血圧及び脈拍数の実測値及び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）

本剤投与中にみられた血圧関連の副作用発現率は、軽度の血圧上昇 3.3%（1/30 例）であり、脈拍数関連の副作用発現率は、軽度の頻脈 3.3%（1/30 例）であった。

(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。

●治療期の最終評価時における依存性調査
(治療期用 D-2-A)

		第Ⅱ相継続投与試験 (A3222) (n=30)
Q1. この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 3 (10.0) 7 (23.3) 20 (66.7)
Q2. この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	1 (3.3) 2 (6.7) 2 (6.7) 25 (83.3)
Q3. この薬をのむと口数や体の動きが多くなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (3.3) 29 (96.7)
Q4. この薬をのむと気が大きくなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 1 (3.3) 0 29 (96.7)
Q5. この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 30 (100.0)
Q6. この薬がきれる頃いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 1 (3.3) 3 (10.0) 26 (86.7)
Q7. この薬をずっと続けてのみたいですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	1 (3.3) 7 (23.3) 4 (13.3) 18 (60.0)
Q8. 段々、前程きかなくなったようですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 1 (3.3) 4 (13.3) 25 (83.3)
Q9. この薬をもっと多くのみたいですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	1 (3.3) 0 2 (6.7) 27 (90.0)
Q10. この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 30 (100.0)

回答例数 (回答率%)

●事後観察期における依存性調査
(事後観察期用 D-2-B)

		第Ⅱ相継続投与試験 (A3222) (n=30)
Q1. あの薬をやめてから、いらいらして落ち着かなくなりましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	3 (10.0) 3 (10.0) 6 (20.0) 18 (60.0)
Q2. あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 2 (6.7) 28 (93.3)
Q3. あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗などがみられましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (3.3) 29 (96.7)
Q4. あの薬を是非又のみたいですか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	3 (10.0) 7 (23.3) 5 (16.7) 15 (50.0)
Q5. あの薬をやめてから、ひきつけがありましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 30 (100.0)
Q6. あの薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 30 (100.0)

回答例数 (回答率%)

対象症例は下記 2 グループに大別し、グループ毎に薬物依存形成を検討された。

① 症例個別情報を用いた検討：

「D-2-A、D-2-B にいいえ以外 (1 つ以上)」がある症例を対象とした。ただし、以下の質問項目に「いいえ」以外が評価されたとしても、担当医が有効性に起因すると判断した症例は本対象とせず、有害事象一覧を用いた検討とした。

D-2-A No.7 「この薬をずっと続けてのみたいですか」

No.8 「段々、前程きかなくなったようですか」

No.9 「この薬をもっと多くのみたいですか」

D-2-B No.4 「あの薬を是非又のみたいですか」

② 有害事象一覧を用いた検討：

①の対象とならなかった症例を対象とした。有害事象一覧を確認し、注意すべき有害事象が発生している症例において、症例個別情報を用いて検討した。

■有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）

1) 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

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、次表に示すとおり、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統計学的に有意に低下したと考えられた（t分布による信頼区間、探索的結果）。

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。

●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（m-ITT）

評価時点	例数	測定値	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
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、探索的結果

2) ADHD-RS-IV多動性/衝動性、不注意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

ADHD-RS-IV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-6.2、不注意サブスケールスコアでは-8.1であり、いずれも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、ベースラインと比べて統計学的に有意にスコアが低下したと考えられた（t分布による信頼区間、探索的結果）。

●ADHD-RS-IV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（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、探索的結果

(2) Conners 3 日本語版（保護者用）の最終評価時におけるベースラインからの変化量

保護者が評価する Conners 3 日本語版（保護者用）の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（t分布による信頼区間、探索的結果）。

なお、反抗挑戦性障害及び素行障害の最終評価時におけるベースラインからの変化量は、ベースラインと比べて統計学的に有意なスコアの低下は認められなかった。

●Conners 3 日本語版（保護者用）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、探索的結果

*：参考情報

(3) QCD 合計スコア（保護者評価）[参考情報]

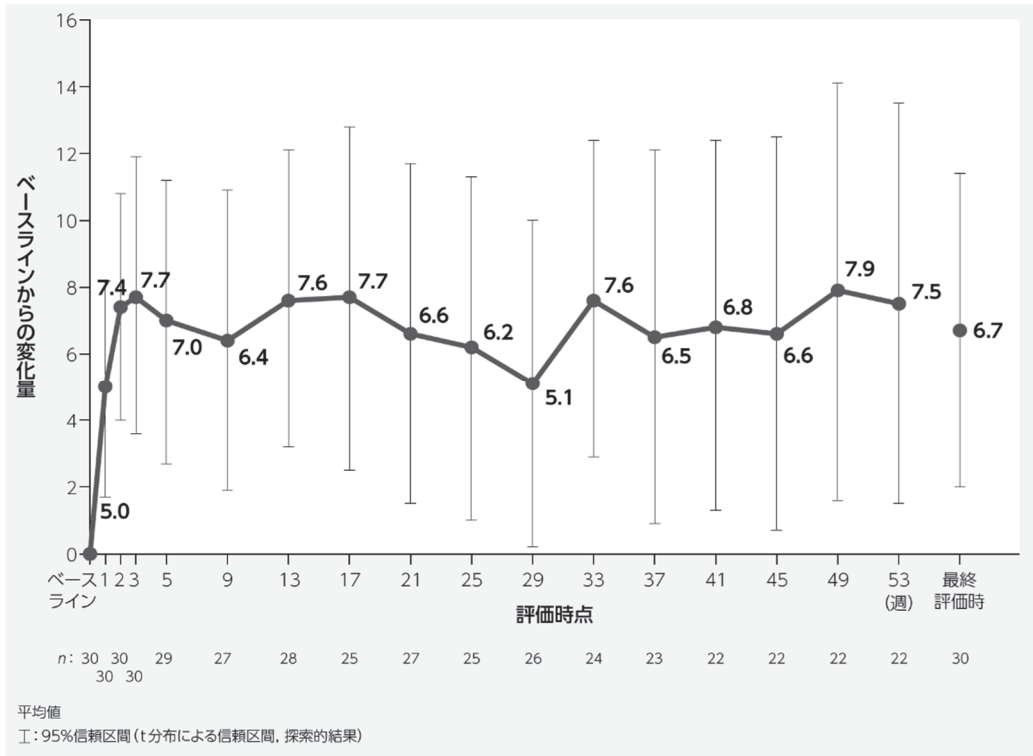
保護者からみた ADHD 患児の生活の困難さを評価する QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は、本剤の投与開始後 1 週以降のすべての評価時点で、95%信頼区間の下限が「0」を上回っていたことから、両側有意水準 0.05のもと、ベースラインと比べて統計学的に有意にスコアが上昇したと考えられた（t分布による信頼区間、探索的結果）。

●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]

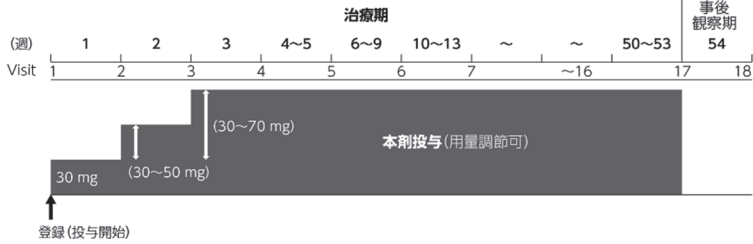
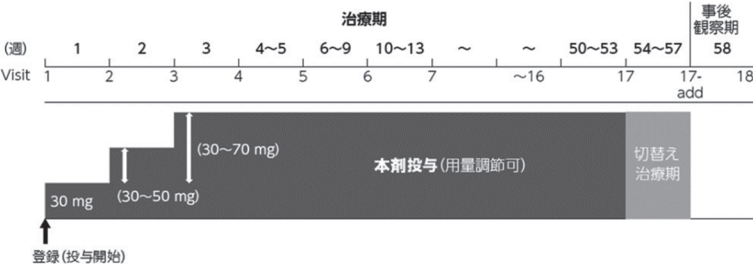
注：t分布に基づく信頼区間

●QCD 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 (m-ITT) [参考情報]



② 日本人小児 ADHD 患者の第Ⅲ相長期投与試験 (A3231) ^{15)、16)}

目的	日本人小児 ADHD 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・用量調節試験。 治療期 (最長 57 週間、4 週間の製剤切り替え治療期を含む)、事後観察期 (1 週間) の 2 期 (計 58 週間) で構成。
対象	日本人小児 ADHD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検試験 (A3223) (以下、先行試験) で本剤の投与を完了し、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: 30mg 群 18 例、50mg 群 16 例、70mg 群 16 例、プラセボ群 19 例、新規患者 63 例) [参考] 先行試験 (A3223) 同意取得時の対象 DSM-5 で診断された日本人小児 ADHD 患者 [年齢: 6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥28 点] 本試験から新たに登録された対象 DSM-5 で診断された日本人小児 ADHD 患者 [年齢: 6~17 歳、CGI-S [登録時]: 中等度以上]
主な選択基準	<新規患者> 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 ADHD であり、ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 ・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) <継続患者> 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
主な除外基準	<新規患者> 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 430msec 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 ・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 <継続患者> 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

<p>主な除外基準 (つづき)</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 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 (最長 57 週間) : 本剤 30mg から投与を開始し、30~70mg 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 20mg 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 50mg 又は 70mg 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"> ・ 50mg : 2 カプセル (20mg カプセル及び 30mg カプセルへの切り替え) ・ 70mg : 3 カプセル (20mg カプセル×2 及び 30mg カプセルへの切り替え) <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 20mg 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 20mg 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 20mg 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 ・ 30mg 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。 ・ 50~70mg 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 20mg 減量する。ただし、30mg 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> 

評価項目	<p>安全性の評価項目（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>有効性の評価項目（副次目的）：ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）、Conners 3 日本語版（保護者用）、CGI-I、CGI-S、PGA、QCD</p>
解析計画	<p>安全性の解析対象集団は、すべての被験者から、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例、未投与例及び未観測例（治験薬投与後の安全性に関するデータが全くない症例）を除いた集団とした。</p> <p>・安全性の評価項目：</p> <p>本試験開始以降に認められた有害事象、及び先行試験で発現した有害事象で本試験の初回投与以降にも継続している有害事象の発現例数及び発現率を要約した。臨床検査値、体重、身長、血圧及び脈拍数、心電図は、登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量を要約した。依存性調査は、依存性調査票の各項目におけるカテゴリ別の例数及び割合を算出した。</p> <p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（m-ITT）とした。m-ITT は、すべての被験者から、重大な GCP 不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団とした。</p> <p>・有効性の評価項目：</p> <p>ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）、Conners 3 日本語版（保護者用）、QCD などの結果を用いて、評価時点ごとに要約した。</p>

■安全性（主要目的）

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

副作用は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、30mg 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。50mg 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。70mg 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。

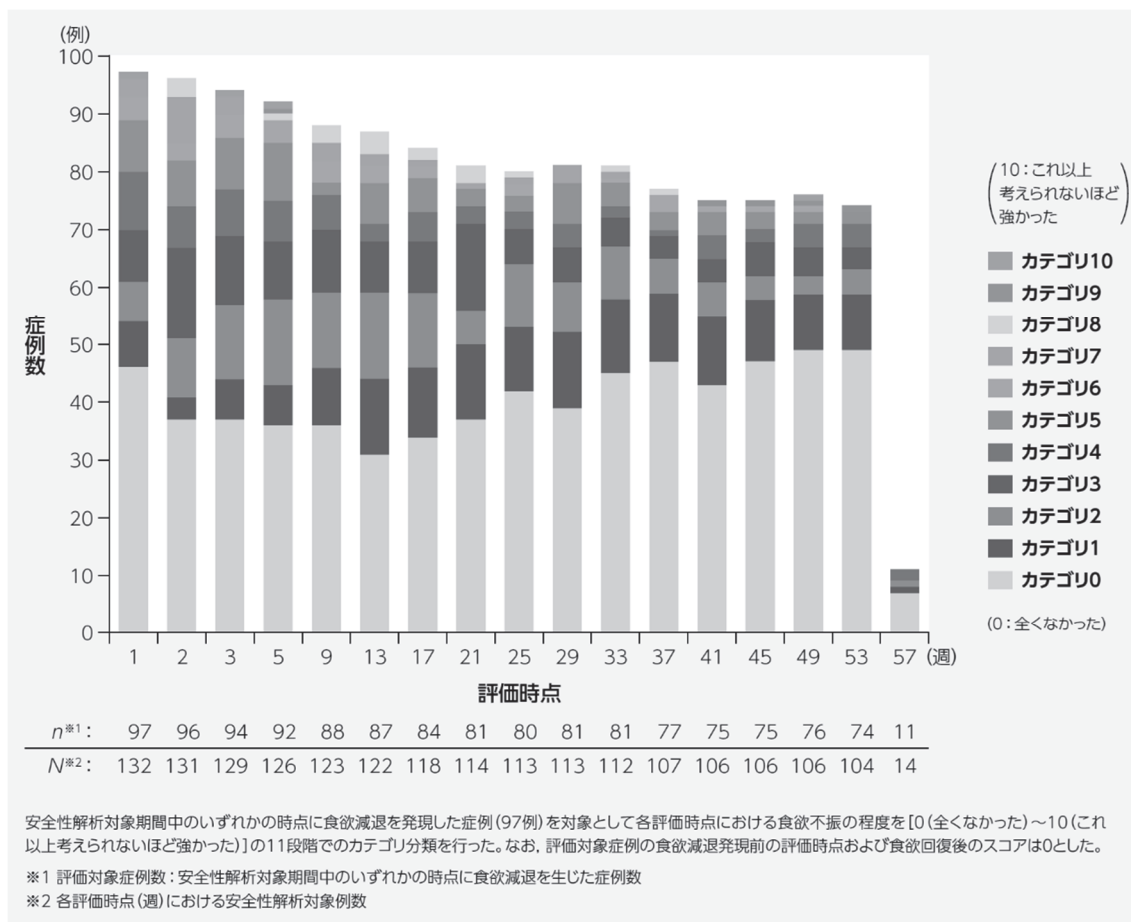
投与中止に至った有害事象は 132 例中 12 例（9.1%）に 18 件発現し、食欲減退が 6 件、体重減少及び初期不眠症が各 2 件、血圧低下、心電図 QT 延長、心拍数増加、嘔吐、傾眠、悪心、不眠症及び概日リズム睡眠障害が各 1 件であった。

本試験において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 食欲減退発現例における食欲不振の程度

本剤投与によりいずれかの時点で食欲減退が認められた 97 例について、食欲不振の程度 [0 (全くなかった) ~10 (これ以上考えられないほど強かった)] の各評価時点における分布は下図のとおりであった。

●食欲減退発現例における食欲不振の程度の分布



(3) 体重の変化量

最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は-0.72kg であり減少が認められた。本剤投与中に有害事象と判断された体重の異常は 22.0% (29/132 例) に認められ、いずれも体重減少で、すべて副作用と判断された。

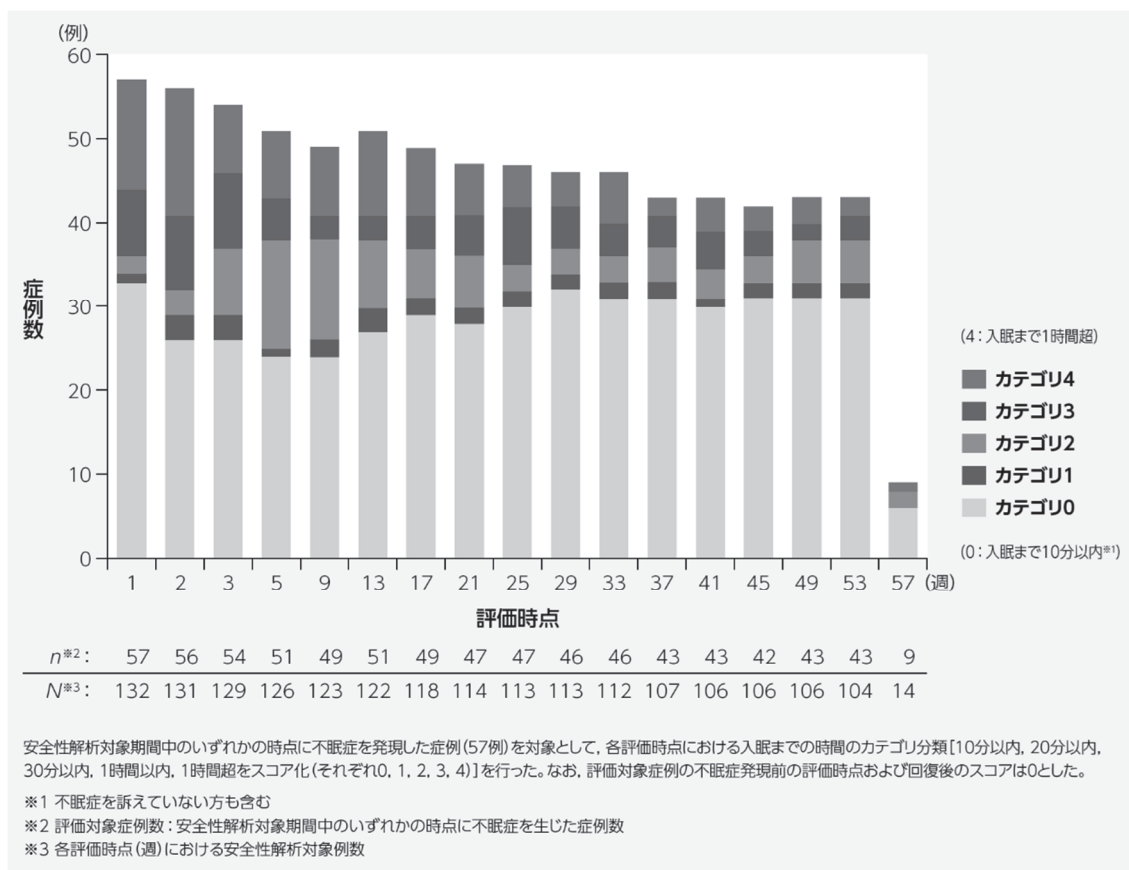
●本剤投与前後における体重の実測値及びベースラインからの変化量

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)

(4) 不眠症発現例における入眠までの時間

本剤投与によりいずれかの時点で不眠症 (初期不眠症を含む) が認められた 57 例について、入眠までの時間のカテゴリ分類 [10 分以内、20 分以内、30 分以内、1 時間以内、1 時間超をスコア化 (それぞれ 0, 1, 2, 3, 4)] の各評価時点における分布は下図のとおりであった。

●不眠症発現例における入眠までの時間の分布



(5) バイタルサイン（血圧、脈拍数）の変化量

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 1.58mmHg、拡張期血圧では 3.72mmHg の上昇がみられ、脈拍数では 8.95 回/分の増加がみられた。

●本剤投与前後における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)

本剤投与中にみられた血圧関連の副作用発現率は、起立性低血圧 1.5% (2/132 例)、血圧上昇 1.5% (2/132 例)、高血圧 0.8% (1/132 例)、血圧低下 0.8% (1/132 例) であった。また、脈拍数関連の副作用発現率は、頻脈 5.3% (7/132 例)、心拍数増加 3.8% (5/132 例)、動悸 2.3% (3/132 例) であった。

(6) 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。

●治療期の最終評価時における依存性調査
(治療期用 D-2-A)

		第Ⅲ相長期投与試験 (A3231) (n=132)
Q1. この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 3 (2.3) 27 (20.5) 102 (77.3)
Q2. この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	2 (1.5) 2 (1.5) 10 (7.6) 118 (89.4)
Q3. この薬をのむと口数や体の動きが多くなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 1 (0.8) 2 (1.5) 129 (97.7)
Q4. この薬をのむと気が大きくなりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 4 (3.0) 128 (97.0)
Q5. この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (0.8) 131 (99.2)
Q6. この薬がさける頃いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 1 (0.8) 4 (3.0) 127 (96.2)
Q7. この薬をずっと続けてのみたいですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	10 (7.6) 10 (7.6) 23 (17.4) 89 (67.4)
Q8. 段々、前程きかなくなったようですか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 2 (1.5) 8 (6.1) 122 (92.4)
Q9. この薬をもっと多くみたいです		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	1 (0.8) 3 (2.3) 2 (1.5) 126 (95.5)
Q10. この薬がさける頃嘔気や手足のふるえなどがありますか		
最終評価時	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 132 (100.0)

回答例数 (回答率%)

●事後観察期における依存性調査
(事後観察期用 D-2-B)

		第Ⅲ相長期投与試験 (A3231) (n=132)
Q1. あの薬をやめてから、いらいらして落ち着かなくなりましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	4 (3.1) 7 (5.5) 24 (18.9) 92 (72.4)
Q2. あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (0.8) 126 (99.2)
Q3. あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗などがみられましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (0.8) 126 (99.2)
Q4. あの薬を是非又のみたいです		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	13 (10.2) 5 (3.9) 24 (18.9) 85 (66.9)
Q5. あの薬をやめてから、ひきつけがありましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 0 127 (100.0)
Q6. あの薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか		
事後観察期	非常に かなり 少し いいえ	0 0 1 (0.8) 126 (99.2)

回答例数 (回答率%)

対象症例は下記 2 グループに大別し、グループ毎に薬物依存形成を検討された。

① 症例個別情報を用いた検討：

「D-2-A、D-2-B にいいえ以外 (1 つ以上)」がある症例を対象とした。ただし、以下の質問項目に「いいえ」以外が評価されたとしても、担当医が有効性に起因すると判断した症例は本対象とせず、有害事象一覧を用いた検討とした。

D-2-A No.7 「この薬をずっと続けてのみたいですか」

No.8 「段々、前程きかなくなったようですか」

No.9 「この薬をもっと多くみたいです」

D-2-B No.4 「あの薬を是非又のみたいです」

② 有害事象一覧を用いた検討：

①の対象とならなかった症例を対象とした。有害事象一覧を確認し、注意すべき有害事象が発生している症例において、症例個別情報を用いて検討した。

■有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）：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

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（t分布による信頼区間、探索的結果）。

●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（m-ITT）

評価時点	例数	ベースラインからの変化量		
		観測値 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、探索的結果

●ADHD-RS-IV合計スコアの推移

期間（週）	継続患者				新規患者注3	
	プラセボ/本剤集団注1		本剤/本剤集団注2			
	例数	合計スコア	例数	合計スコア	例数	合計スコア
0注4	19	34.84±10.76	50	29.78±10.88	63	31.35±8.04
1	19	29.79±8.32	50	23.10±10.57	63	20.37±10.05
2	19	26.63±9.41	50	18.86±10.09	62	18.10±9.94
3	18	25.22±10.14	50	16.78±10.38	61	15.11±10.36
5	17	23.76±10.21	48	15.92±10.12	61	12.67±9.06
9	16	23.38±9.54	49	14.96±9.91	58	12.93±9.28
13	16	22.13±8.96	47	15.28±10.06	58	11.72±9.11
17	15	20.67±8.80	46	15.15±10.40	57	10.82±8.41
29	15	18.80±10.01	43	13.77±9.97	55	10.40±9.17
41	15	16.47±8.16	40	14.75±9.89	51	8.67±8.00
53	13	15.23±7.72	40	14.80±10.78	51	8.49±7.37
最終評価時	19	18.63±9.31	50	15.00±10.13	63	10.40±8.66

平均値±標準偏差

注1：先行する二重盲検試験でプラセボ群に割り付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団

注2：先行する二重盲検試験で本剤30mg群、50mg群又は70mg群に割り付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

注3：長期投与試験で新規登録され本剤を投与された集団

注4：長期投与試験開始時

(2) ADHD-RS-IVの各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

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統計学的に有意に減少したと考えられた(t分布による信頼区間、探索的結果)。

●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、探索的結果

(3) Conners 3 日本語版（保護者用）の各評価時点におけるベースラインからの変化量

保護者が評価する 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（t 分布による信頼区間、探索的結果）。

●Conners 3 日本語版（保護者用）の各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（m-ITT）

サブスケール	評価時点	例数	観測値		
			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	19.14 (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 (参考情報)	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 (参考情報)	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、探索的結果

(4) QCD サブカテゴリー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（保護者評価）

[参考情報]

保護者からみた ADHD 患児の生活の困難さを評価する 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 [95%信頼区間] は、全体の行動 0.92 [0.61, 1.22]、早朝／登校前 1.07 [0.56, 1.58]、学校 0.49 [0.16, 0.82]、放課後 0.73 [0.40, 1.05]、夕方 1.96 [1.43, 2.50]、夜 0.60 [0.24, 0.96] であった。

●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）[参考情報]

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 ADHD 患者の第Ⅳ相長期投与試験 (SPD489-404) ¹⁷⁾

目的	外国人小児 ADHD 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・用量調節試験。 スクリーニング/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) で構成。
対象	先行の外国人小児 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (SPD489-317, 325, 326) に参加した患者、及び新規登録され DSM-IV-TR で診断された外国人小児 ADHD 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) 〔年齢：6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期終了後] ≥ 28 点〕
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、詳細な精神的評価に基づき ADHD 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) 妊娠の可能性のある女児で、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 ADHD 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)、及び初期の間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

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>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> <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（ADHD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>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（4週間）：本剤30mg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（100週間）：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>評価時点 (W) -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13/早期中止 14 週 (W) -6 to -1 1 2 3 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104 108</p>
<p>評価項目</p>	<p>安全性の評価項目（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）、バイタルサインなど</p> <p>有効性の評価項目（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など</p>
<p>解析計画</p>	<p>安全性の解析対象集団は、少なくとも1回本剤が投与された集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性の評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現例数及び発現率を、器官別大分類及び基本語別に要約した。 有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。FASは、ベースライン後の有効性評価項目が少なくとも1回評価された集団とした。 有効性の評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ADHD-RS-IV合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量について、欠測値を補完しない値（OC）と最終観測値による欠測補完（LOCF）を適用した値の要約統計量を示した。

■安全性（主要目的）

(1) 有害事象・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。

投与中止に至った有害事象は 314 例中 39 例（12.4%）に発現し、食欲減退が 7 例（2.2%）、薬効欠如が 6 例（1.9%）、易刺激性及び抑うつ気分が各 4 例（12.7%）、不眠症及びチックが各 3 例（1.0%）などであった。

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）が認められ、軽度の躁病 1 例及び攻撃性 8 件が副作用と判断された。

重篤な有害事象は 28 例（8.9%）に 36 件発現し、失神が 6 例（1.9%）、虫垂炎が 3 例（1.0%）、腎盂腎炎が 2 例（0.6%）などであった。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。また、本試験において死亡例は認められなかった。

発現時用量	重篤な副作用	詳細
50mg	失神	8 歳男性 <1 件目> 投与 87 日目の 50mg 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 50mg 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。
70mg	失神	11 歳男性 投与 350 日目の 70mg 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。
70mg	不整脈	14 歳男性 投与 443 日目の 70mg 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率

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。重症度は軽度又は中等度が 210 件、高度が 4 件であった。本剤の処置は減量が 14.0%、増量が 0.9%、休薬が 0.9%、投与中止が 3.3%であった。食欲減退を認めた 170 例中、体重減少が 28.2%に認められた。

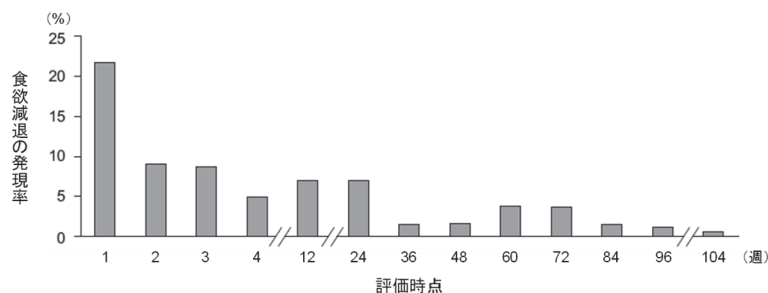
体重減少は 63 例（20.1%）に 68 件認められ、初回発現日中央値〔範囲〕は 29.0 日〔1～677 日〕、持続期間中央値〔範囲〕は 225.0 日〔26～724 日〕であった。重症度は軽度又は中等度が 66 件、高度が 2 件であった。本剤の処置は減量が 17.6%、投与中止が 2.9%であった。

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。重症度は軽度又は中等度が 122 件、高度が 2 件であった。本剤の処置は減量が 14.5%、増量が 0.8%、投与中止が 3.2%であった。

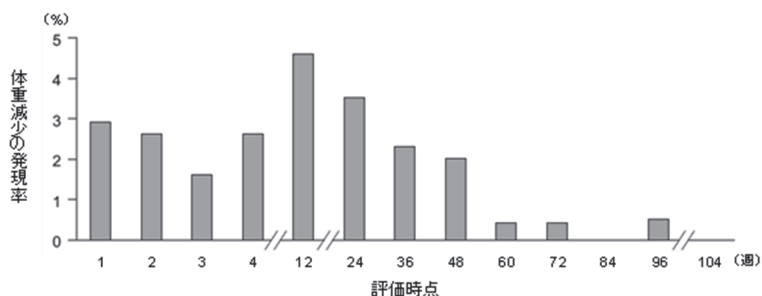
頭痛は 68 例（21.7%）に 139 件認められ、初回発現日中央値〔範囲〕は 22.0 日〔1～718 日〕、持続期間中央値〔範囲〕は 2.0 日〔1～729 日〕であった。重症度は軽度又は中等度が 137 件、高度が 2 件であった。本剤の処置は減量が 0.7%、休薬が 0.7%、投与中止が 0.7%であった。

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。

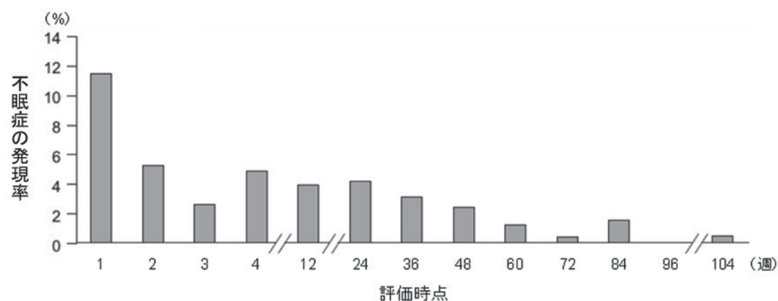
●食欲減退発現率の経時推移



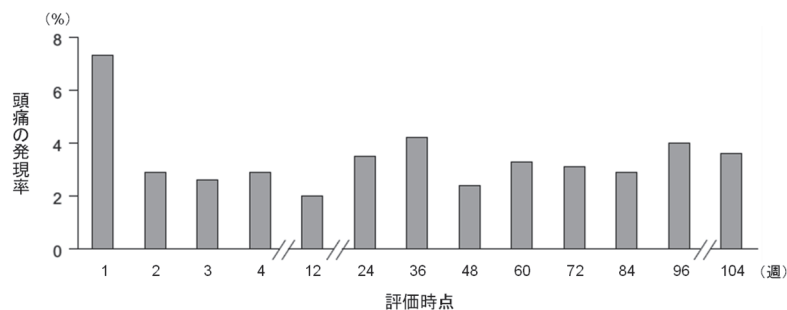
●体重減少発現率の経時推移



●不眠症発現率の経時推移



●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 [last on-treatment assessment (LOTA) 時] 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 3.4mmHg [2.2~4.5mmHg]、拡張期血圧 3.2mmHg [2.2~4.2mmHg] 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、-0.6ms [-2.3~1.2] であった。

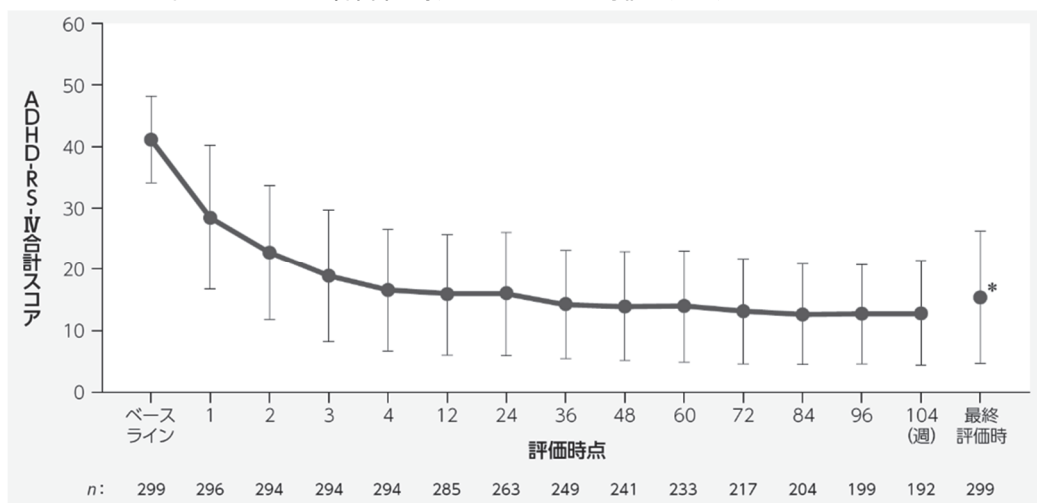
■有効性 (副次目的)

(1) ADHD-RS-IV (医師による評価) : ADHD-RS-IV 合計スコアの各評価時点における平均値

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。

● ADHD-RS-IV 合計スコアの各評価時点における平均値 (FAS)



平均値±標準偏差

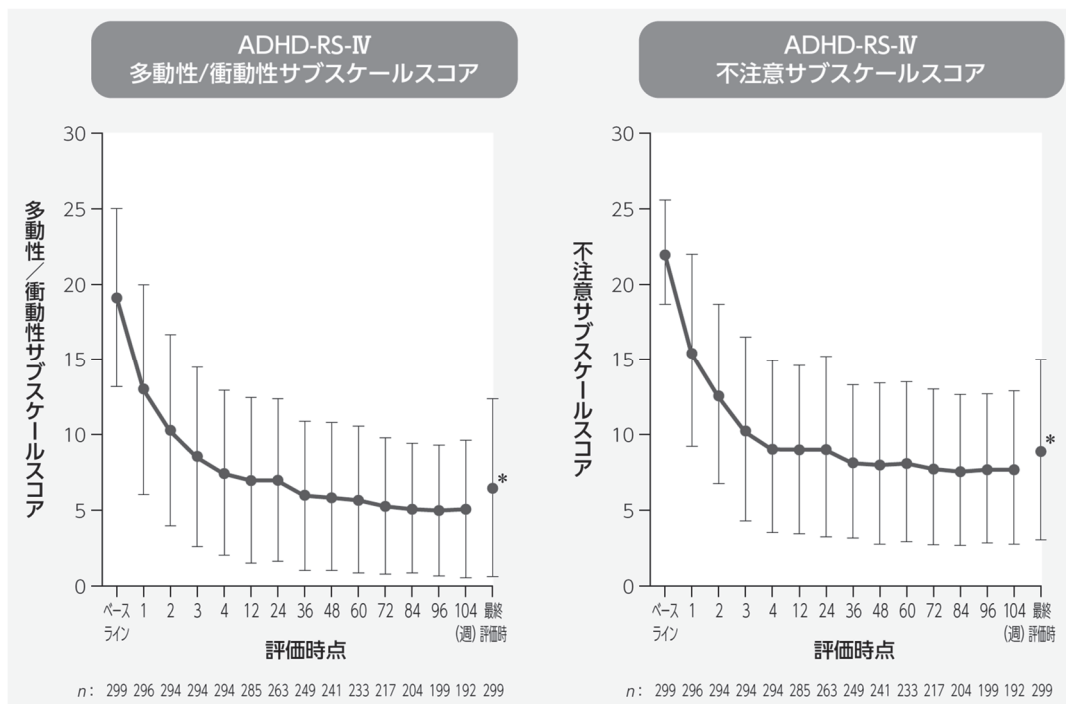
* : p<0.001 (両側 1 標本 t 検定、名目上の p 値) (ベースラインとの差)

(2) ADHD-RS-IV多動性/衝動性、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

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、最終評価時におけるベースラインからの変化量は-12.6でベースラインと比較して有意な低下が認められた。

同様に、不注意サブスケールスコアについては、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週では7.8であり、最終評価時におけるベースラインからの変化量は-13.1でベースラインと比較して有意な低下が認められた。

●ADHD-RS-IVサブスケールスコアの各評価時点における平均値 (FAS)



平均値±標準偏差

* : $p < 0.001$ (両側1標本t検定、名目上のp値) (ベースラインとの差)

(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ADHD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〔ADHD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（終了）

目的：使用実態下における本剤の有効性（ADHD-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ADHD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〔ADHD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ADHD-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・効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

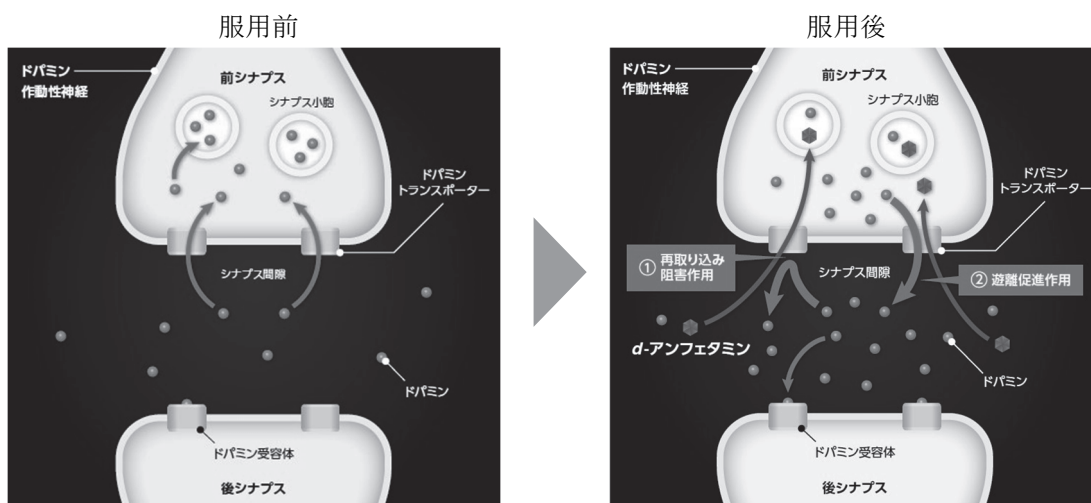
(1) 作用部位・作用機序

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 ADHD 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^{18)・19)}。

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*)²⁰⁾。

●作用機序（仮説）²¹⁾

<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

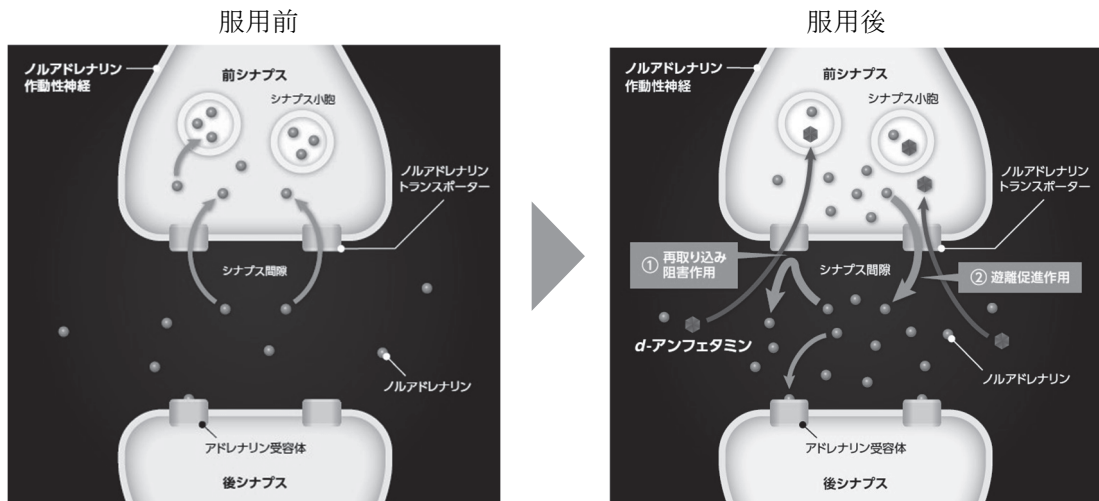
- ・ドパミントランスポーターを介して、*d*-アンフェタミンが基質として細胞内に取り込まれることにより、DA の細胞内への再取り込みが競合的に阻害される。

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。

●作用機序（仮説）²¹⁾

<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。

(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エタミンの結合親和性を明らかにするため、リスデキサンプエタミン塩酸塩（濃度：1nmol/L～10 μ mol/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 $[^3\text{H}]$ -WIN35,428 及び $[^3\text{H}]$ -ニソキセチンを用いた結果、最高濃度である 10 μ mol/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エタミンは、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²⁰⁾。

一方、*d*-アンフェタミンの結合親和性について、 $[^3\text{H}]$ -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 190nmol/L²²⁾、 $[^3\text{H}]$ -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 (IC_{50}) は 9600nmol/L²³⁾、 $[^3\text{H}]$ -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 257nmol/L²⁴⁾、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*)²⁵⁾

リスデキサンプエタミン（濃度：10 μ mol/L）を用いて、リスデキサンプエ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エ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、リスデキサンプエ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*)²⁶⁾

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 μ 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 (EC₅₀) は、それぞれ 11、0.8 及び 26 μ mol/L であった²⁷⁾。

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 IC₅₀ を指標とした評価方法では、DA、NA 及び 5-HT 遊離作用の IC₅₀ は、それぞれ 24.8、7.07 及び 1765nmol/L であった²⁸⁾。

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)²⁰⁾

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 16mg/kg/日 : *d*-アンフェタミン換算でそれぞれ約 1.2、2.4 及び 4.7mg/kg/日)、*d*-アンフェタミン硫酸塩 (3mg/kg/日 : *d*-アンフェタミン換算で約 2.2mg/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 16mg/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。

●衝動性に対する効果

投与群		n	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	4mg/kg/日	11	1.18	2.64*	1.36
	8mg/kg/日	11	1.18	2.18	1.45
	16mg/kg/日	11	1.18	3.55**††	1.82
<i>d</i> -アンフェタミン硫酸塩		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 16mg/kg/日)、*d*-アンフェタミン硫酸塩 (投与量 : 3mg/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 ADHD モデル動物である自然発症高血圧 (SH) 雄性ラット²⁸⁾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 1.91mg/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 1.91mg/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 0.64mg/kg 投与群で改善が認められた²⁹⁾。

注：WKY ラットを同種交配し作製され、ADHD 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 1mg/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、0.5mg/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³⁰⁾。

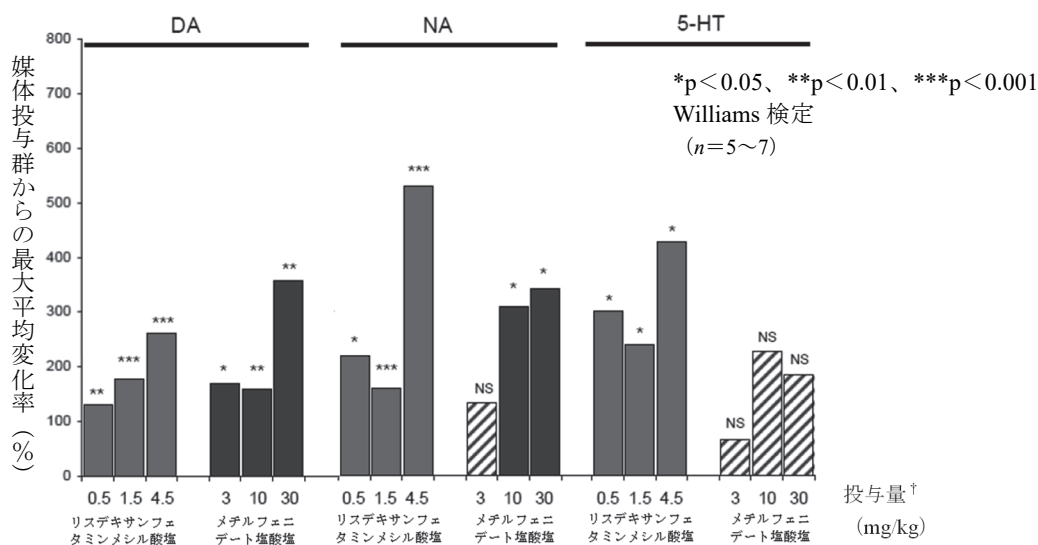
③ 生後 3 日の雄性ラットの脳室に 6-hydroxydopamine を投与し、脳内のドパミン神経を変形させることで多動を生じさせ、*d*-アンフェタミン硫酸塩 (*d*-アンフェタミン換算で 0.25、0.5、1、2 及び 4mg/kg) を腹腔内投与したときの、生後 21～51 日の間の運動量を測定した。その結果、6-hydroxydopamine 投与ラットでは、用量依存的に運動量を抑制し、0.5mg/kg 以上で多動性に対して *d*-アンフェタミンの改善作用が示唆された³¹⁾。

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) ²⁰⁾

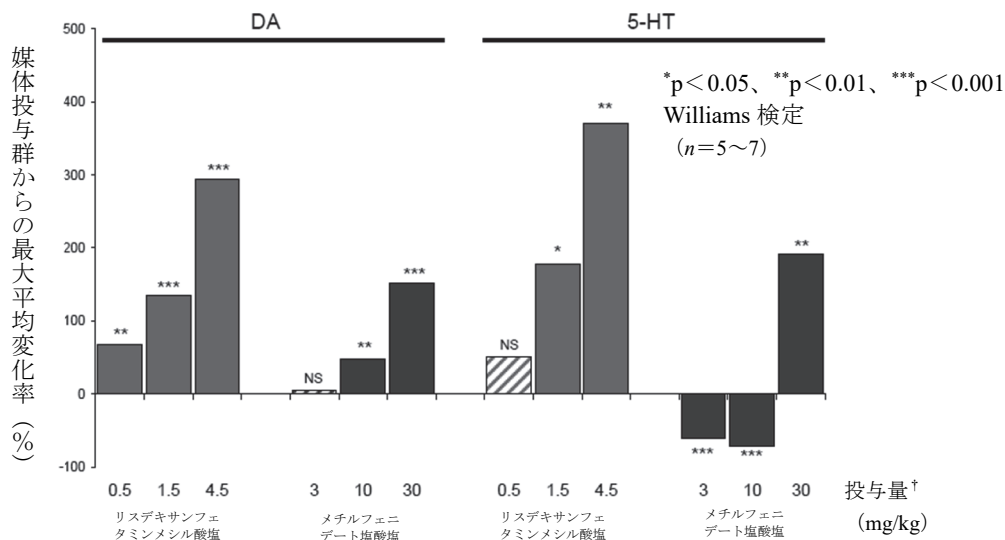
雄性 Sprague-Dawley (SD) 系ラットにリスデキサンフェタミンメシル酸塩 (約 1.7、5.1、15.2mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 0.5、1.5、4.5mg/kg) 又は対照薬としてメチルフェニデート塩酸塩 (メチルフェニデート換算で 3、10、30mg base/kg) を単回経口投与し、前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン濃度に対する効果を検討した。その結果、リスデキサンフェタミンメシル酸塩は前頭前皮質の細胞外 DA、NA 及び 5-HT 濃度を増加させ、線条体の細胞外 DA 及び 5-HT 濃度を増加させた。一方、メチルフェニデート塩酸塩は前頭前皮質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

●前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン濃度の最大平均変化率

<前頭前皮質>



<線条体>

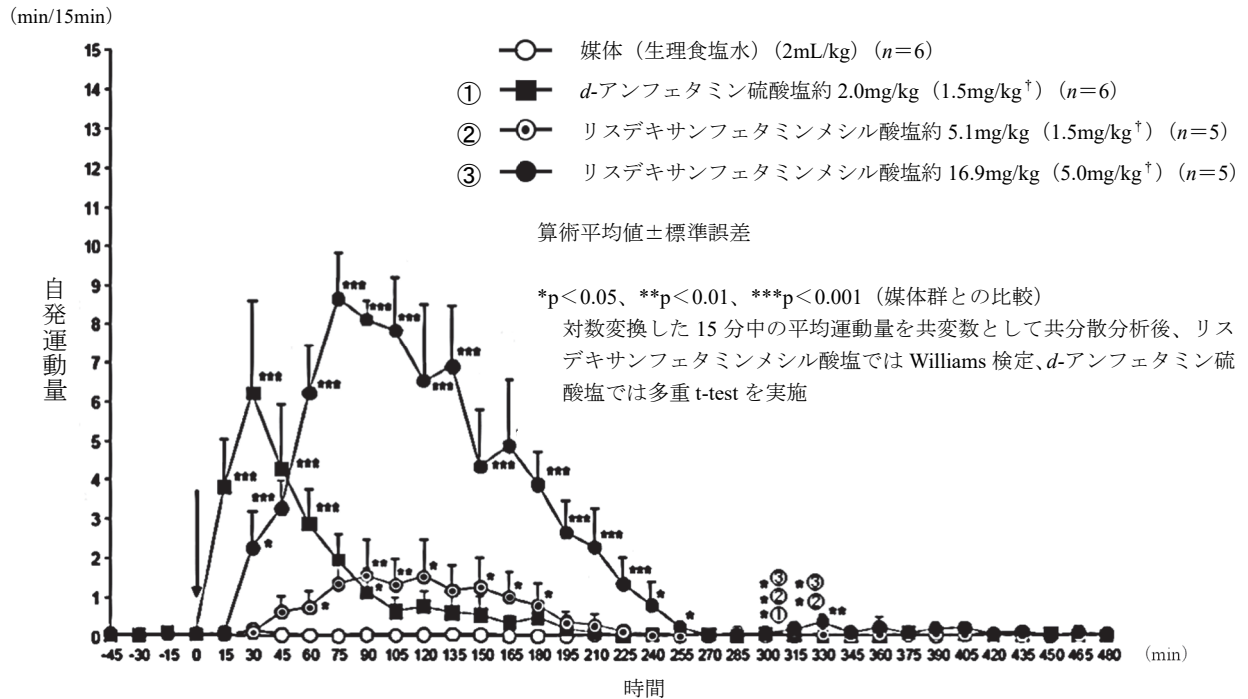


† : リスデキサンフェタミンメシル酸塩は *d*-アンフェタミン換算投与量、メチルフェニデート塩酸塩はメチルフェニデート換算投与量

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) ²⁰⁾

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、16.9mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5、5.0mg/kg)、*d*-アンフェタミン硫酸塩 (約 2.0mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5mg/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 5.1mg/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。

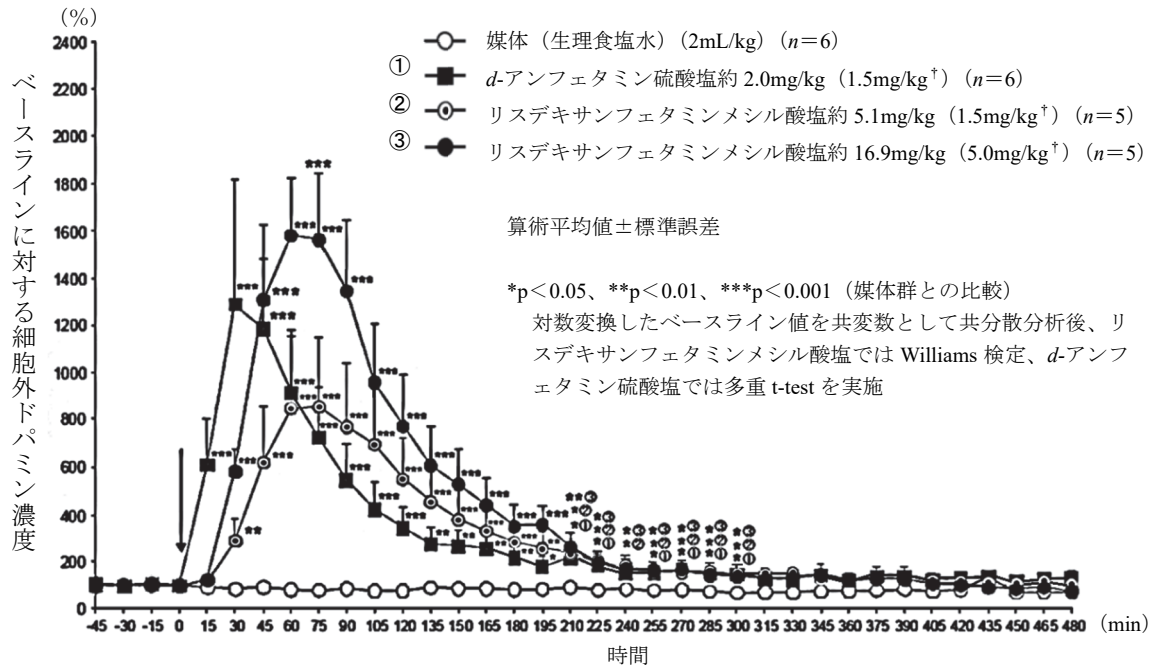
●自発運動量に対する作用



† : リスデキサソフェタミンメシル酸塩及び *d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量の *d*-アンフェタミン換算量
↓ : 投与時点

線条体の細胞外 DA 濃度は、*d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0mg/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 5.1mg/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 16.9mg/kg 群では、それぞれ投与後 30 分、75 分、60 分で最大となった。

●線条体の細胞外 DA 濃度に対する作用



† : リスデキサンフェタミンメシル酸塩及び *d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量の *d*-アンフェタミン換算量

↓ : 投与時点

(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 20mg^{*}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下表に示す。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。

●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）

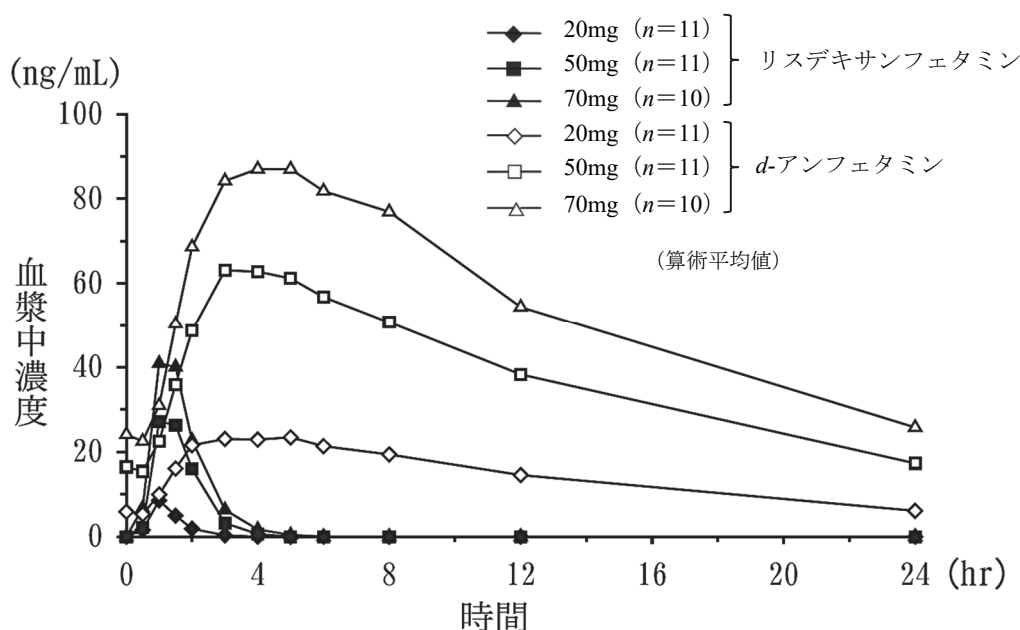
※注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30mg を 1 日 1 回朝経口投与する。症状により、1 日 70mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20mg を超えない範囲で行うこと。」である。

② 反復経口投与²⁾

健康成人^{*}11例に本剤 20mg^{*}、50mg 及び 70mg 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の図及び薬物動態パラメータの表を次に示す。*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。

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 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。」である。

●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）



●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)
<i>d</i> -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 ADHD 患者における反復投与³²⁾

日本人小児及び外国人小児 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした第Ⅱ相探索試験（A3221）及び第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照試験（A3223）における日本人小児 ADHD 患者 60 例（6～12 歳）及び青少年 ADHD 患

者 19 例 (13~17 歳) に、本剤 30mg、50mg 及び 70mg 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下表に示す。

●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ズアン推定値

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

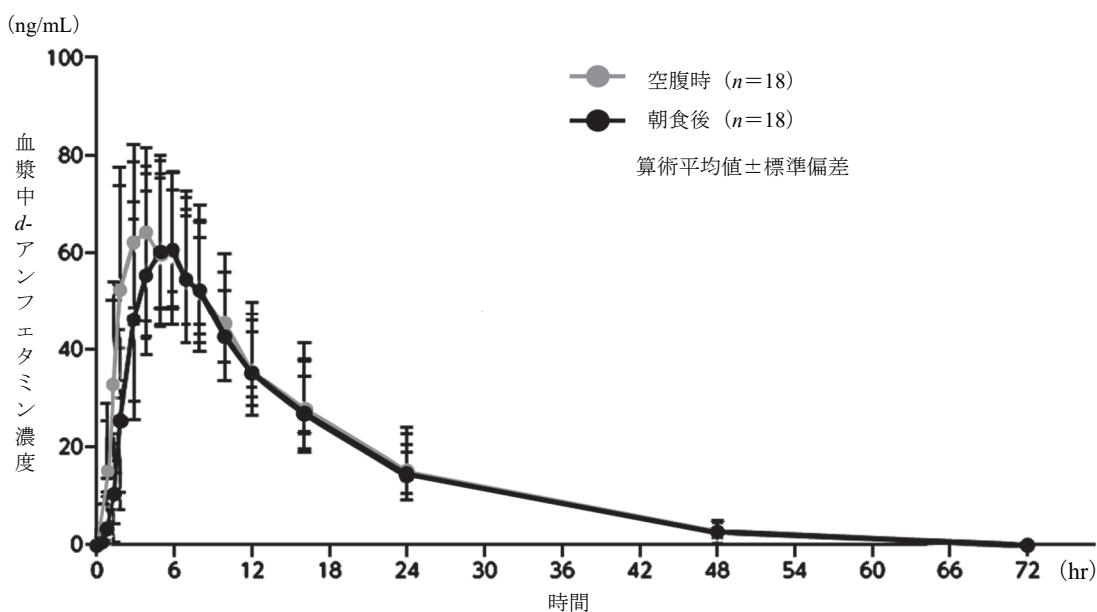
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)³³⁾

健康成人^{*}18 例を対象に、本剤 70mg 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の図及び薬物動態パラメータの表を次に示した。*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。

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、小児にはリスデキサアン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。」である。

●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）



●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

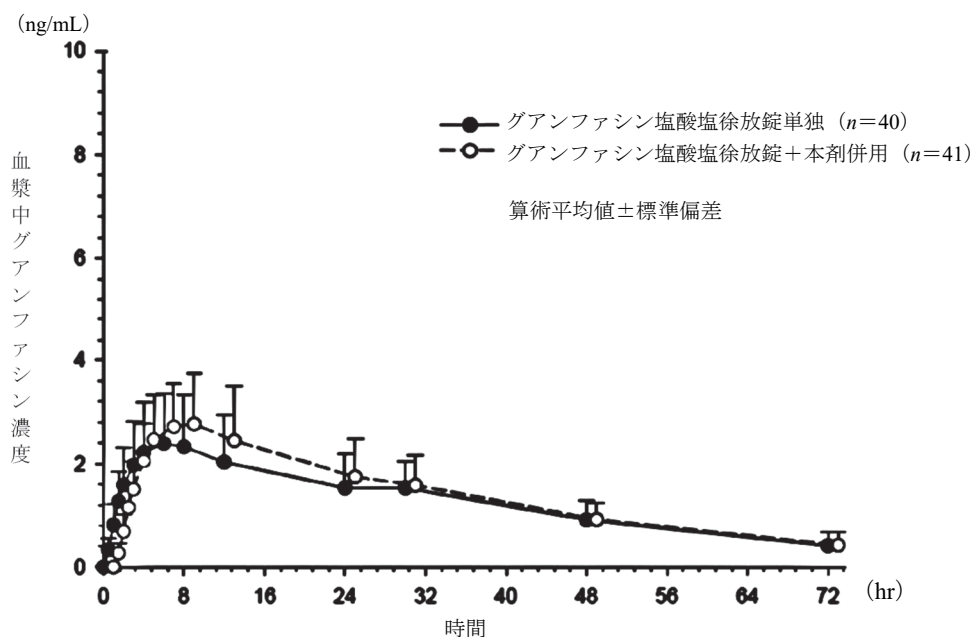
2) 併用薬の影響

① グアンファシン塩酸塩との併用（外国人データ）³⁴⁾

健康成人[※]41例に、本剤50mgとグアンファシン塩酸塩徐放錠4mg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アンフェタミン及び*d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった。

<血漿中グアンファシン濃度への影響>

●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。

●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）

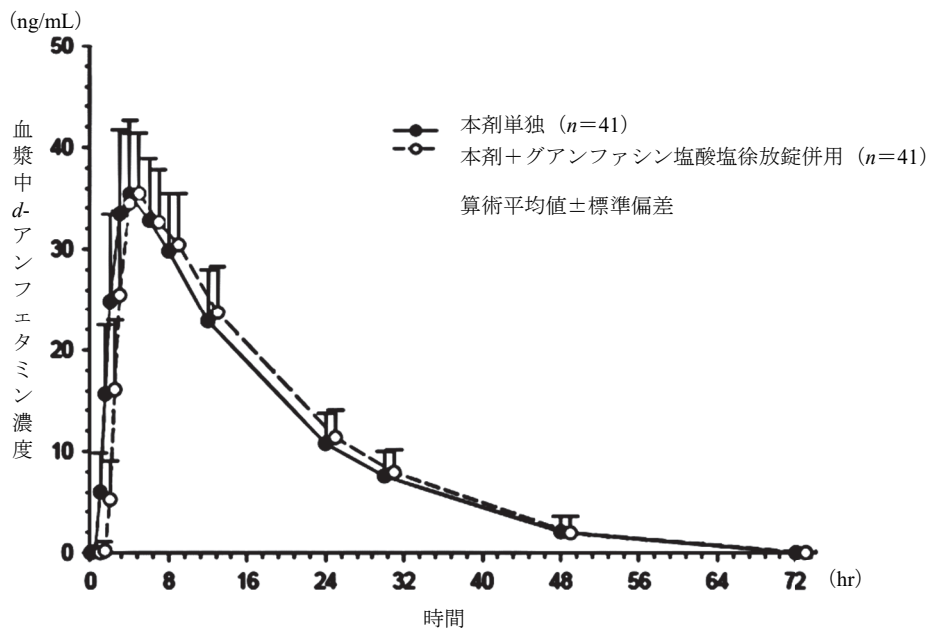
注2：37例

注3：39例

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

<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>

●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）



●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

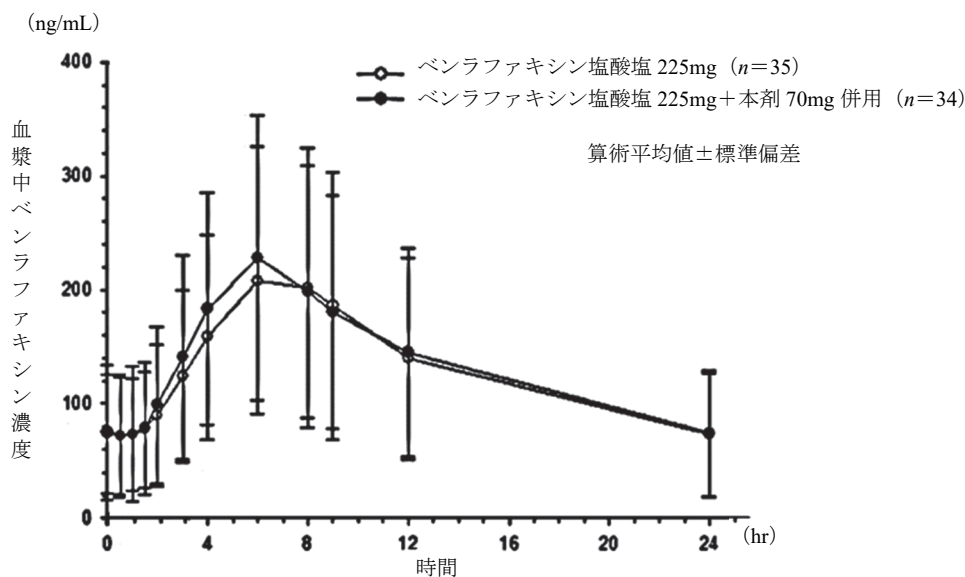
注3：36例

② ベンラファキシン塩酸塩との併用（外国人データ）³⁵⁾

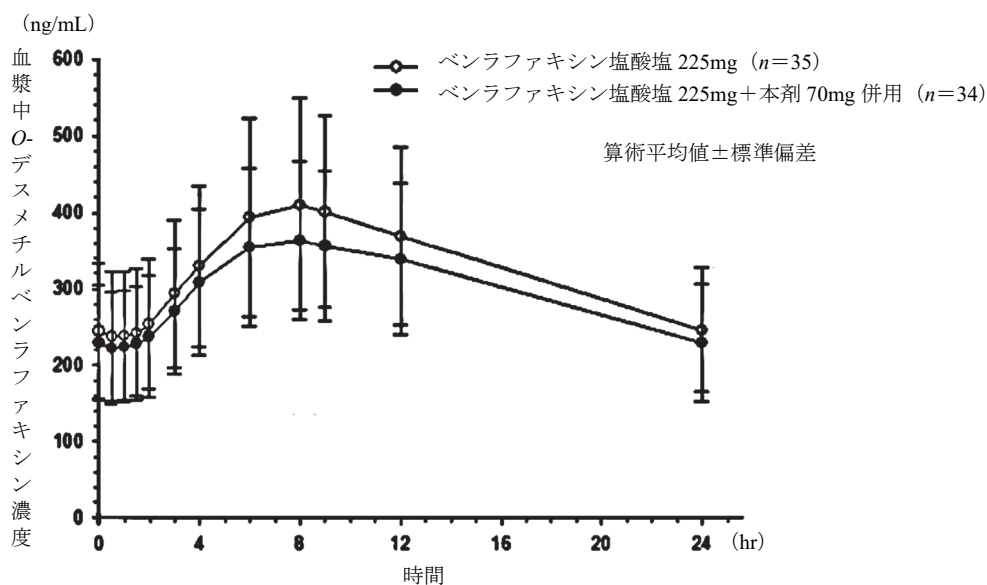
健康成人[※]76例に、本剤70mgとCYP2D6基質であるベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル225mgを漸増反復投与したところ、本剤存在下でベンラファキシンのC_{max}は約10%、AUCは約13%増加した。また、ベンラファキシンの活性代謝物である*O*-デスメチルベンラファキシンのC_{max}は約9%、AUCは約17%減少した。ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル併用投与によるリスデキサンフェタミン及び*d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった。

<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>

●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）



●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）



※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

●ベンラファキシ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シン、*O*-デスメチルベンラファキシ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)
ベンラファキシシン	ベンラファキシシン塩酸塩 225mg	35	210.98 (120.6)	2900 ^{注2} (1919.3)	6 (6-8)	10.8 ^{注2} (2.7)
	ベンラファキシシン塩酸塩 225mg+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 ベンラファキシシン	ベンラファキシシン塩酸塩 225mg	35	420.55 (139.67)	8363.3 ^{注3} (2168.1)	8 (6-11)	19.5 ^{注3} (6)
	ベンラファキシシン塩酸塩 225mg+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）

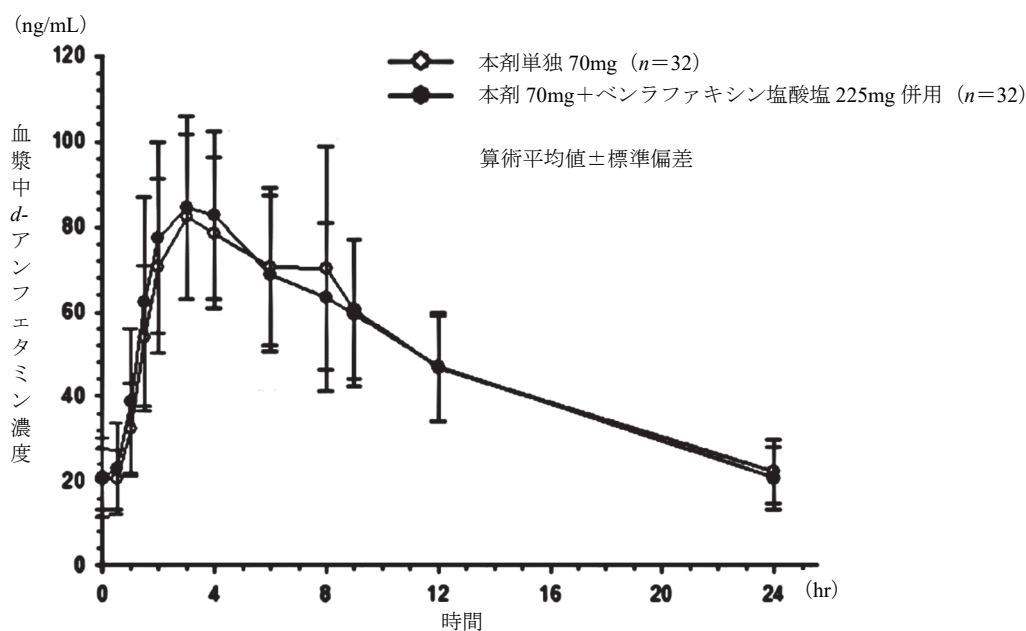
注2：32例

注3：21例

注4：23例

<血漿中リスデキサメフェタミン、*d*-アンフェタミン濃度への影響>

●本剤単独投与及びベンラファキシ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）



●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ソフェタミン、*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)
リスデキサソフェタミン	本剤単独 70mg	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 70mg	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）³⁶⁾

CYP1A2、CYP2D6、CYP2C19及びCYP3Aの選択的基質（それぞれカフェイン、デキストロメトर्फアン、オメプラゾール及びミダゾラム）であるプローブ薬剤をカクテルとし、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70mg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र्फ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。

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

④ 尿のpHを変動させる薬剤との併用（外国人データ）^{37~42)}

外国人成人^{*}を対象に、尿をアルカリ性（pH 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時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。本剤と尿のpHをアルカリ化する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。

また、外国人成人^{*}を対象に、尿を酸性（pH 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時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。本剤と尿のpHを酸性化する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。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

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 ADHD 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 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) 及び海外第 II 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³²⁾。

(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³²⁾。

(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)³²⁾

(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³²⁾。

(6) その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人^{*}6 例に $[^{14}\text{C}]$ -リスデキサメフェタミンメシル酸塩 70mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中リスデキサメ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、下表のとおりであった (外国人データ)⁴³⁾。

●空腹時単回経口投与時の血漿中リスデキサメフェタミン及び *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)
リスデキサメフェタミン	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)

※注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析³²⁾

(1) 解析方法

日本人小児及び外国人児童 ADHD 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 ADHD 患者における薬物動態試験（NRP104.103）及び海外第Ⅱ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

リスデキサンプフェタミンは速やかに吸収され（外国人データ⁴³⁾、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*）⁴⁴⁾。

なお、リスデキサンプ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）⁴⁵⁾。

[参 考]

- 1) SD 系ラット（雌雄各時点 $n=2\sim6$ 、計各 $n=12$ ）に¹⁴C]-リスデキサンプフェタミンメシル酸塩 10mg/kg 単回経口投与又は SD 系ラット（雌雄各 $n=3$ ）に¹⁴C]-リスデキサンプフェタミンメシル酸塩 3mg/kg 単回静脈内投与した後、リスデキサンプフェタミンの時間 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ンプ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⁴⁵⁾。
- 2) 雄イヌ（ビーグル、 $n=3$ ）にリスデキサンプフェタミンメシル酸塩 3.5mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、リスデキサンプ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⁴⁵⁾。

5. 分布

該当資料なし

[参 考]

妊娠アルビノマウスに¹⁴C]-*dl*-アンフェタミン硫酸塩を 22mg/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 $[^{14}\text{C}]$ -*dl*-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⁴⁶⁾。

(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メフェタミンメシル酸塩 (約 5.1 及び 17mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5 及び 5mg/kg) 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 (約 2.0 及び 6.8mg/kg : *d*-アンフェタミン換算で 1.5 及び 5mg/kg) を単回経口投与し、リスデキサメフェタミン及び *d*-アンフェタミンの脳移行性を評価した。その結果、リスデキサメ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⁴⁷⁾。

(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)⁴⁸⁾。

(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⁴⁹⁾。

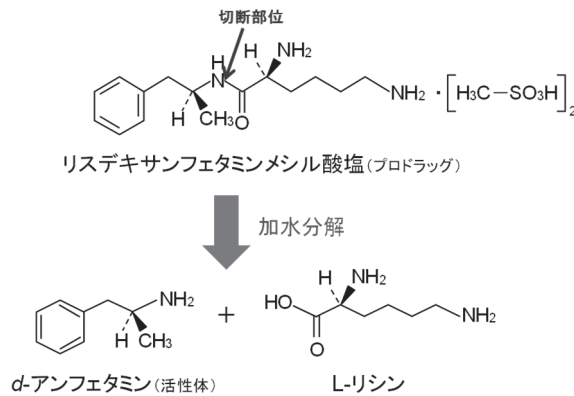
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

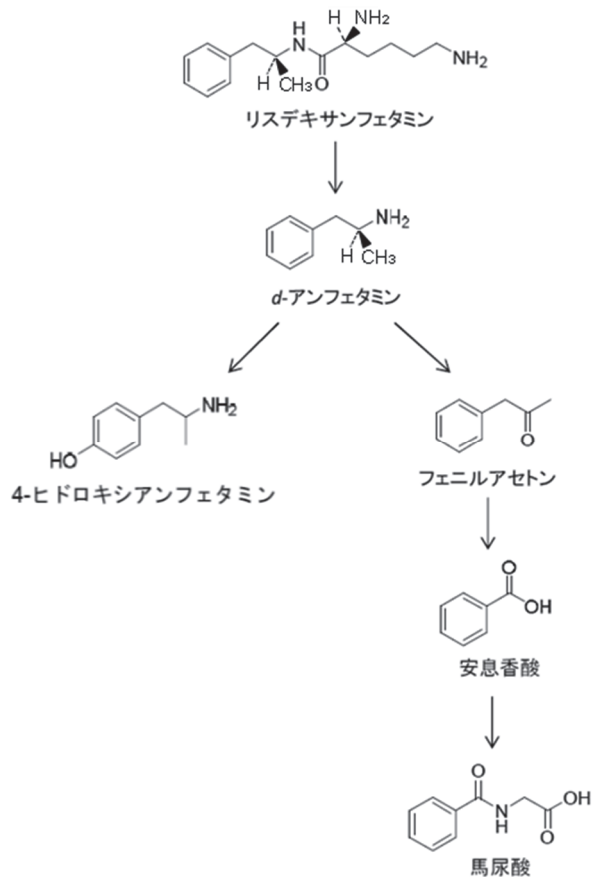
リスデキササンフェタミンは、主に血中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される (*in vitro*)⁴⁴⁾。

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)⁴³⁾、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*)⁴⁴⁾。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*)⁵⁰⁾。

●リスデキササンフェタミンの活性化



●リスデキサ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、リスデキサンフェタミン及び *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⁵¹⁾。

(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

リスデキサン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*)⁴⁴⁾。

なお、健康成人*6 例に [¹⁴C]-リスデキサンフェタミンメシル酸塩 70mg 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、リスデキサン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)⁴³⁾。

※注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 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。」である。

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)、43)}。

(2) 排泄率

健康成人*6 例に [¹⁴C]-リスデキサンフェタミンメシル酸塩 70mg 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% がリスデキサンフェタミンとして、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)⁴³⁾。

(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ンフェタミン及び *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⁾。

※注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは、P 糖タンパク質 (P-gp) 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、リスデキサン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⁵¹⁾。

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メフェタミン及び *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)⁵²⁾。

(「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)

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

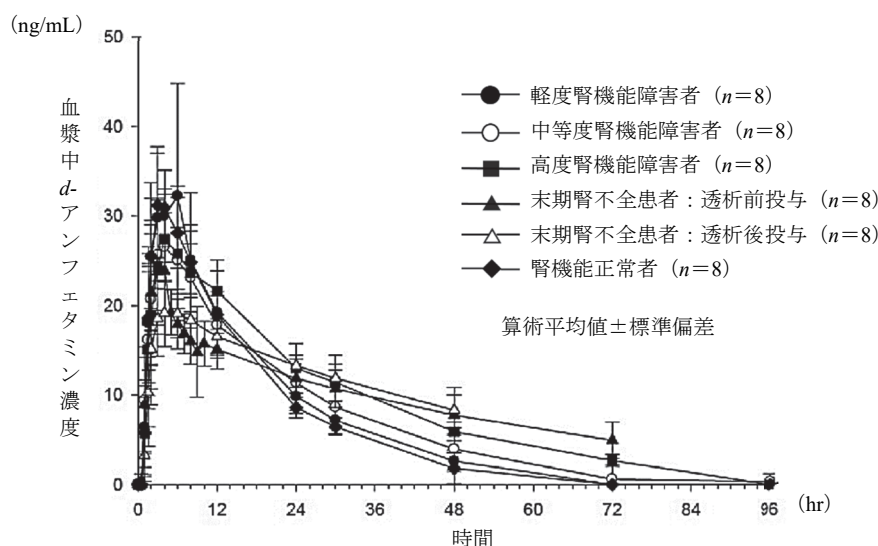
10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者 (外国人データ)⁵²⁾

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 30mg 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の図及び薬物動態パラメータの表を以下に示す。

本剤 30mg 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、 $T_{1/2z}$ 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、リスデキサメフェタミン及び *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)

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



※注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

●腎機能正常者及び腎機能障害者における 30mg 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 70mg 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 50mg 投与時の曝露が腎機能正常者の 70mg 投与時の曝露に相当することが示唆された。

●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

※注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、小児にはリスデキサアンフェタミンメシル酸塩として 30mg を 1 日 1 回経口投与する。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。」である。

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>

- 1.1 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。
- 1.2 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
- 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〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 2.8 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
- 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>

- 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 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20mmHg以上
注2) 脈拍数増加：ベースラインからの増加量が20bpm以上
- 2.3 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 本剤の中樞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」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 本剤は中樞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 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 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ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、「褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。
- 2.9 「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. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。

- 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。
- 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。
- 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注意すること。
- 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。
- 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]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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>

- 8.1 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 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 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では、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 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(「VIII. 8. 副作用」の項参照)。

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%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 20mmHg 以上

注2) 脈拍数増加：ベースラインからの増加量が 20bpm 以上

8.6 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⁵³⁾。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中止等の処置を行うこと。

8.9 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^{54)、55)}。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 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。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

- 8.11 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。(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)
- 8.12 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]

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]

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。

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>

9.1.1 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 20mmHg 以上

注2) 脈拍数増加：ベースラインからの増加量が 20bpm 以上

9.1.2 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のみ投与すること。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験 1」）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⁴⁸⁾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、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。高血圧クリ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、中枢神経系でのドーパミン・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、高血圧クリ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。
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。
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。
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。
イオフルパン（ ¹²³ I）	本剤が線条体におけるイオフルパン（ ¹²³ I）の集積低下の原因となる可能性がある。画像を評価する際に留意すること。	本剤の活性体である <i>d</i> -アンフェタミンがイオフルパン（ ¹²³ I）のドーパミントランスポーターへの結合を低下させ、検査結果に干渉するおそれがある。

<解説>

尿の pH をアルカリ化する薬剤

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。

尿の pH を酸性化する薬剤

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。

セロトニン作用薬

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。

メチルフェニデート塩酸塩

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。

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

11.1.3 心筋症 (頻度不明)

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>

11.1.1 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) 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ので、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ので、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				
	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、歯ぎしり、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、鼻出血、脱毛症

<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。

「鼻出血」については海外において、「脱毛症」については国内外で、本剤との関連が考えられる症例が報告されていることから、2023 年 11 月、「その他の副作用」に頻度不明の副作用として追記し、注意喚起を図った。

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 (%)
血液およびリンパ系障害	
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)
代謝および栄養障害	
食欲減退	136 (79.1)
精神障害	
初期不眠症	63 (36.6)
不眠症	16 (9.3)
易刺激性	7 (4.1)
チック	5 (2.9)
爪咬癖	5 (2.9)
睡眠時驚愕	1 (0.6)
抜毛癖	3 (1.7)
激越	2 (1.2)
不安	1 (0.6)
注意力維持の変化	2 (1.2)
中期不眠症	1 (0.6)
感情不安定	2 (1.2)
怒り	1 (0.6)
気分動揺	1 (0.6)
自閉症スペクトラム障害	1 (0.6)
神経系障害	
頭痛	31 (18.0)
浮動性めまい	5 (2.9)
体位性めまい	5 (2.9)
傾眠	4 (2.3)
概日リズム睡眠障害	2 (1.2)
鎮静	2 (1.2)
振戦	1 (0.6)
アカシジア	1 (0.6)
知覚過敏	1 (0.6)
無表情	1 (0.6)
眼障害	
瞬目過多	2 (1.2)
羞明	1 (0.6)
耳および迷路障害	
耳鳴	1 (0.6)
突発難聴	1 (0.6)
心臓障害	
頻脈	9 (5.2)
動悸	4 (2.3)
血管障害	
起立性低血圧	2 (1.2)
高血圧	1 (0.6)
末梢冷感	1 (0.6)

副作用の種類	発現例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喉頭不快感	1 (0.6)
口腔咽頭不快感	1 (0.6)
胃腸障害	
悪心	19 (11.0)
腹痛	16 (9.3)
下痢	10 (5.8)
嘔吐	10 (5.8)
便秘	6 (3.5)
口内炎	1 (0.6)
上腹部痛	2 (1.2)
胃炎	2 (1.2)
腹部不快感	1 (0.6)
裂肛	1 (0.6)
舌炎	1 (0.6)
口腔内不快感	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	1 (0.6)
腎および尿路障害	
頻尿	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	5 (2.9)
口渇	4 (2.3)
疲労	3 (1.7)
異常感	3 (1.7)
熱感	1 (0.6)
臨床検査	
体重減少	44 (25.6)
心拍数増加	5 (2.9)
尿中蛋白陽性	3 (1.7)
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。
承認時までの 4 試験（A3221、A3223、A3222、A3231）を併合

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。

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。

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]

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>

14.1 「Ⅲ. 1. (3) 吸湿性」の項参照。

14.2.1 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 本剤の有効成分であるリスデキサソ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 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 100ppm (雄マウス：31.6mg/kg/日、雌マウス：18.5mg/kg/日、雄ラット：5.0mg/kg/日、雌ラット：5.2mg/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

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 (7~63 日齢)	LDX : 4、10、40mg/kg/日 [約 1.2、3.0、 11.8mg/kg/日] 注1	≥4mg/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 40mg/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	56)
心 血 管 系	hERG チャンネル に及ぼす 影響	hERG 発現 HEK293 細胞 4~5/群	LDX : 50µg/mL 注2 d-AMP : 5、15、50µg/mL 注3	LDX : 50µg/mL の濃度において hERG チャンネル電流の有意な抑制 を示さなかった d-AMP : 50µg/mL 適用群において有 意な抑制が認められた。推定 IC ₂₅ ; 31µg/mL	
	心血管系 パラメー タに及ぼ す影響	イヌ (ビーグル) 雌雄、各1/群	静脈内、 30分間隔 で漸増 単回 LDX : 0.5、1、5mg/kg [約 0.15、0.3、 1.48mg/kg] 注1 d-AMP : 0.202、0.404、 2.02mg/kg [約 0.15、0.3、 1.48mg/kg] 注1	LDX 0.5mg/kg : 血圧、心拍出量、左 心室圧及び左心室圧最大立ち上がり 速度が増加、心拍数が減少 LDX 1mg/kg : 血圧、心拍数、心拍出 量、左心室圧、左心室拡張末期圧 及び左心室圧最大立ち上がり速度 が増加 LDX 5mg/kg : 血圧、心拍数、左心室 圧及び左心室圧最大立ち上がり速 度が増加、心拍出量及び左心室拡 張末期圧が減少、洞頻脈 d-AMP 0.202mg/kg : 血圧、心拍数、 心拍出量及び左心室圧が増加、左 心室拡張末期圧が増減、心室性期 外収縮、左心室圧最大立ち上がり 速度が増加 d-AMP 0.404mg/kg : 血圧、心拍数、 心拍出量及び左心室圧が増加、左 心室拡張末期圧が増減、洞頻脈 d-AMP 2.02mg/kg : 血圧、心拍数、 心拍出量、左心室圧、左心室拡張 末期圧が増減、洞頻脈	
呼吸器系	モルモット (Hartley系) 雄、各4/群	静脈内、 単回	LDX : 1、5、7.5mg/kg [約 0.3、1.5、 2.2mg/kg] 注1	1及び5mg/kg : 影響なし 7.5mg/kg : 投与後20~25分に分時 換気量が有意に増加	

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

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 : リスデキサンプエタミン換算濃度、

注3 : d-アンフェタミン換算濃度

(3) その他の薬理試験

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*)²⁵⁾

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 6606nmol/L であった。

2. 毒性試験

(1) 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, 200mg/kg 群でそれぞれ 1, 1, 2 例、800mg/kg 以上の全例が死亡 雌 : 600, 800, 1000, 1500, 2000mg/kg 群でそれぞれ 4, 4, 2, 3, 5 例が死亡 $\geq 150\text{mg/kg}$: 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 ; 150mg/kg 雌 ; 600mg/kg	57)
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 3mg/kg : 嘔吐 $\geq 3\text{mg/kg}$: 体重減少、散発的な摂食 $\geq 10\text{mg/kg}$: 活動性亢進、過度の流涎、不穏、常同行動等 $\geq 18\text{mg/kg}$: 歩行異常、異常姿勢 24mg/kg : 嘔吐、摂餌量低値 概略の致死量 : $>24\text{mg/kg}$	
イヌ (ビーグル) 雌雄 各 3/群	静脈	LDX : 約 0.89 (7mg/dog、平均体重 7.9kg) <i>d</i> -AMP : 約 0.39 (3mg/dog、平均体重 7.7kg)	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 : $>0.89\text{mg/kg}$	

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

(2) 反復投与毒性試験

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 : ≥20mg/kg/日 ; 活動性亢進、立毛又は跳び 上がり、眼周囲の黒色物 40mg/kg/日 ; 雄 ; 体重低値 ≥40mg/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 80mg/kg/日 ; 自傷行動、消瘦、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、消瘦、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 : 20mg/kg/日 ^註	58)

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 d-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 : 40mg/kg/日：雄；投与期間前半に摂餌量の減少 d-AMP : 16mg/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} d-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→6mg/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→12mg/kg/日：旋回、嘔吐、消瘦、体重低値 d-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、消瘦、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、消瘦又は嘔吐は休薬期間中にも認められた。 LDX 無毒性量：3mg/kg/日 ^{注4}	58)
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 ≥3mg/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 1mg/kg/日：PR 間隔又は PR/QT 間隔の延長 8mg/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：1mg/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

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	75～5000µg/プレート	陰性	59)
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、1500µg/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、100mg/kg 雌：50、100、200、400mg/kg	陰性	

(4) がん原性試験⁶⁰⁾

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

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 40mg/kg/日：自傷行動 無毒性量： 母動物 (一般毒性)；20mg/kg/日 母動物 (生殖毒性)；40mg/kg/日 胚・胎児 (発生毒性)；40mg/kg/日	61)
	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)；120mg/kg/日 母動物 (生殖毒性)；120mg/kg/日 胚・胎児 (発生毒性)；120mg/kg/日	
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、6mg/kg/日：毒性所見なし 20mg/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；6mg/kg/日 ^{注3} 生殖毒性；20mg/kg/日 初期胚 (発生毒性)；20mg/kg/日	

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。

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
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}	<p>母動物： $\geq 2\text{mg/kg/日}$；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$\geq 6\text{mg/kg/日}$；自傷行動、</p> <p>出生児： 死亡、出生率・生後4日生存率・離乳率(6mg/kg/日除く)の低値$\geq 2\text{mg/kg/日}$；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$\geq 6\text{mg/kg/日}$；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10mg/kg/日；自発運動量の増加、着床数の減少等</p> <p>無毒性量： 母動物（一般毒性）；$< 2\text{mg/kg/日}$^{注2,3} 母動物（生殖毒性）；2mg/kg/日 出生児（生存性）；$< 2\text{mg/kg/日}$ 出生児（発育）；2mg/kg/日^{注2} 出生児（自発運動）；6mg/kg/日 出生児（記憶・学習能）；10mg/kg/日 出生児（生殖機能）；6mg/kg/日 出生児（母体一般毒性）；2mg/kg/日^{注2,3}</p>	61)

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。

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

2) 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 ≥4mg/kg/日 : 活動性亢進、雄 ; 頭臀長の低 値 4mg/kg/日 : 雌 : 自発運動量の低値 10mg/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 40mg/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 : 4mg/kg/日 ^{注3}	62)			
					トキシコキネティクス成績 ^{注4} (生後 63 日)				
					投与量 (4mg/kg/日)		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (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 ≥2mg/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 ≥5mg/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 : 2mg/kg/日 ^{注3}	62)			
					トキシコキネティクス成績 ^{注4} (生後 36 週)				
					投与量 (2mg/kg/日)		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)	AUC _{0-inf}
					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

依存性評価試験⁶³⁾

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、16mg/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 20mg 劇薬、覚醒剤原料、処方箋医薬品^{注)}

ビバンセカプセル 30mg 劇薬、覚醒剤原料、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一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」の項参照。

5. 患者向け資材

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材（「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

（最新情報は https://www.takedamed.com/medicine/detail?medicine_id=612 参照。覚醒剤原料のため、ビバンセ製品ページの閲覧には会員登録が必要）

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

ビバンセカプセル 20mg

販売名	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
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2023年11月30日

ビバンセカプセル 30mg

販売名	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 30mg	2019年3月26日	23100AMX00297000	2019年5月22日	2019年12月3日
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2023年11月30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

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	126774702	622677401
ビバンセカプセル 30mg	1179059M2020	1179059M2020	126775402	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、「リスデキサメ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. 2. その他の関連資料」の項参照。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：小児 ADHD 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)
- 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)
- 3) Jasinski DR, et al. : J Psychopharmacol. 2009 ; 23 (4) : 419-427 (PMID : 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)
- 5) 社内資料：小児 ADHD 患者の第Ⅱ相探索試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.6.11)
- 6) 社内資料：小児 ADHD 患者の第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.6.1)
- 7) Ichikawa H, et al. : J Child Adolesc Psychopharmacol. 2020 ; 30 (1) : 21-31 (PMID : 31718254)
- 8) Wigal SB, et al. : Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2009 ; 3 (1) : 17 (PMID : 19508731)
- 9) Dittmann RW, et al. : CNS Drugs. 2013 ; 27 (12) : 1081-1092 (PMID : 23959815)
- 10) 社内資料：外国人小児 ADHD 患者の第Ⅲ相試験 (SPD489-317) (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.6.6)
- 11) Coghill D, et al. : Eur Neuropsychopharmacol. 2013 ; 23 (10) : 1208-1218 (PMID : 23332456)
- 12) 社内資料：外国人小児 ADHD 患者の第Ⅲ相試験 (SPD489-325) (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.6.7)
- 13) Newcorn JH, et al. : CNS Drugs. 2017 ; 31 (11) : 999-1014 (PMID : 28980198)
- 14) 社内資料：小児 ADHD 患者の第Ⅱ相継続投与試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.6.12)
- 15) 社内資料：小児 ADHD 患者の第Ⅲ相長期投与試験 (2019/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.6.13)
- 16) Ichikawa H, et al. : Neuropsychopharmacol Rep. 2020 ; 40 (1) : 52-62 (PMID : 31814294)
- 17) Coghill DR, et al. : CNS Drugs. 2017 ; 31 (7) : 625-638 (PMID : 28667569)
- 18) Heal DJ, et al. : Neuropharmacology. 2009 ; 57 (7-8) : 608-618 (PMID : 19761781)
- 19) Heal DJ, et al. : Curr Top Behav Neurosci. 2012 ; 9 : 361-390 (PMID : 21487953)
- 20) 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)
- 21) Heal DJ, et al. : J Psychopharmacol. 2013 ; 27 (6) : 479-496 (PMID : 23539642)
- 22) Pristupa ZB, et al. : Mol Pharmacol. 1994 ; 45 (1) : 125-135 (PMID : 8302271)
- 23) Andersen PH : J Neurochem. 1987 ; 48 (6) : 1887-1896 (PMID : 2952763)
- 24) Cheetham SC, et al. : Neuropharmacology. 1996 ; 35 (1) : 63-70 (PMID : 8684598)
- 25) 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)
- 26) Robinson JB : Biochem Pharmacol. 1985 ; 34 (23) : 4105-4108 (PMID : 3933519)
- 27) Holmes JC, et al. : Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 (4) : 447-451 (PMID : 938573)
- 28) Rothman RB, et al. : Synapse. 2001 ; 39 (1) : 32-41 (PMID : 11071707)
- 29) Sagvolden T, et al. : Behav Brain Funct. 2008 ; 4 : 3 (PMID : 18215285)
- 30) Caballero-Puntiverio M, et al. : J Psychopharmacol. 2017 ; 31 (2) : 272-283 (PMID : 28093027)
- 31) Heffner TG, et al. : Brain Res. 1982 ; 244 (1) : 81-90 (PMID : 6288184)
- 32) 社内資料：小児 ADHD 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) Beckett AH, et al. : Lancet. 1965 ; 1 (7380) : 303 (PMID : 14247879)
- 38) Rowland M, et al. : Arzneimittelforschung. 1966 ; 16 (11) : 1369-1373 (PMID : 4880484)

- 39) Beckett AH, et al. : J Pharm Pharmacol. 1969 ; 21 (4) : 251-258 (PMID : 4390145)
- 40) Davis JM, et al. : Ann N. Y. Acad Sci. 1971 ; 179 : 493-501 (PMID : 5285389)
- 41) Anggård E, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1973 ; 14 : 870-880 (PMID : 4729903)
- 42) Wan SH, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1978 ; 23 (5) : 585-590 (PMID : 25157)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) Dell'Osso L, et al. : J Nucl Med Allied Sci. 1984 ; 28 (3) : 157-162 (PMID : 6530620)
- 47) 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)
- 48) Steiner E, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1984 ; 27 (1) : 123-124 (PMID : 6489423)
- 49) Baggot JD, et al. : Biochem Pharmacol. 1972 ; 21 (13) : 1813-1816 (PMID : 4630398)
- 50) Golub M, et al. : Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005 ; 74 (6) : 471-584 (PMID : 16167346)
- 51) 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)
- 52) 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)
- 53) Biederman J, et al. : J Child Adolesc Psychopharmacol. 1999 ; 9 (4) : 247-256 (PMID : 10630454)
- 54) Hurtig T, et al. : Nord J Psychiatry. 2012 ; 66 : 320-328 (PMID : 22242914)
- 55) Mayes SD, et al. : Crisis. 2015 ; 36 (1) : 55-60 (PMID : 25410255)
- 56) 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)
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 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)
- 60) 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)
- 61) 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)
- 62) 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)
- 63) 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)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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。

外国での承認状況

国名	アメリカ（改訂年月：2025年9月）																			
会社名	Takeda Pharmaceuticals America, Inc.																			
販売名	VYVANSE®																			
剤形・規格	カプセル剤：10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg チュアブル錠：10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg																			
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"> ・成人及び6歳以上の注意欠陥／多動性障害（AD/HD） ・成人の中等度から高度のむちゃ食い障害（BED） <p>使用制限：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、同用量で6歳以上の患者と比較して血漿中曝露量及び副作用（体重減少等）の発現率が高かったため、6歳未満の小児には推奨されない。 ・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。 																			
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>AD/HD(成人及び6歳以上の小児患者)</td> <td>毎朝 30mg</td> <td>1週毎に10mg又は20mg</td> <td>30～70mg/日</td> <td>70mg/日</td> </tr> <tr> <td>BED(成人患者)</td> <td>毎朝 30mg</td> <td>1週毎に20mg</td> <td>50～70mg/日</td> <td>70mg/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50mg/日である。 ・末期腎不全（ESRD）患者への投与：最高用量は30mg/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	AD/HD(成人及び6歳以上の小児患者)	毎朝 30mg	1週毎に10mg又は20mg	30～70mg/日	70mg/日	BED(成人患者)	毎朝 30mg	1週毎に20mg	50～70mg/日	70mg/日
適応	開始用量	増量スケジュール	推奨用量	最高用量																
AD/HD(成人及び6歳以上の小児患者)	毎朝 30mg	1週毎に10mg又は20mg	30～70mg/日	70mg/日																
BED(成人患者)	毎朝 30mg	1週毎に20mg	50～70mg/日	70mg/日																

(2025年11月現在)

外国での承認状況

国名	イギリス（改訂年月：2024年11月）				
会社名	Takeda UK Limited				
販売名	Elvanse				
剤形・規格	硬カプセル：20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg				
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>Elvanse は、小児期に ADHD の症状が既にみられていた成人における ADHD の包括的治療プログラムの一部としても適応が認められている。</p> <p>治療は、児童期及び／又は青少年期の行動障害の専門家（小児患者）又は行動障害の専門家（成人患者）の監督下で実施しなければならない。診断は、患者の全ての既往の聴取及び最新版の DSM 基準又は ICD ガイドラインに従った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。</p> <p>成人では、小児期に ADHD の症状が既にみられていたことが必須であり、遡及的に確認する必要がある（患者の医療記録に基づく、又は、記録が入手不可能な場合は適切かつ体系的な評価ツールや面接による）。臨床判断に基づき、患者は少なくとも中等度の ADHD と判断され、2つ以上の状況（社会生活、学業、及び／又は職業機能）において少なくとも中等度以上の機能障害がみられ、個人の生活の複数の側面に影響を及ぼしている必要がある。</p> <p>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>効能・効果 (つづき)</p>	<p>Elvanse は、全ての ADHD 患者の治療を適応とするものではなく、本医薬品の使用決定の判断には、患者の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、並びに過去の ADHD 治療薬に対する臨床反応に関する徹底的な評価を含む患者のプロファイルを考慮する必要がある。</p> <p>包括的治療プログラムは通常、心理学的、教育学的、行動的、職業的及び社会的対策に加え、必要に応じて薬物療法が含まれ、注意持続時間の短さ、注意散漫、情緒不安定、衝動性、中等度から重度の多動性、微細な神経学的徴候、及び脳波 (EEG) 異常などの慢性的な症状を特徴とする行動症候群を有する患者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 (小児患者の場合)。</p> <p>適切な教育的措置が不可欠であり (小児患者の場合)、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>
<p>用法・用量</p>	<p>投与は、適切な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、30mg 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 20mg 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 10mg 又は 20mg 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 70mg/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>

(2025 年 11 月現在)

外国での承認状況

国名	オーストラリア（改訂年月：2025年8月）
会社名	Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd
販売名	VYVANSE
剤形・規格	カプセル剤：20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg
承認年月日	2013年7月22日
効能・効果	<p>Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) VYVANSE is indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Treatment should be commenced by a specialist. 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. <u>Need for comprehensive treatment programme:</u> 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. <u>Long term use:</u> 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) 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. <u>Need for comprehensive treatment programme:</u> 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. <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. 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. <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>

用法・用量	<p>Patients should be reviewed at least annually to assess if there is an ongoing requirement for treatment with VYVANSE. Blood pressure, cardiovascular status and psychiatric 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 yoghurt 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 the starting dose, daily dosage may be adjusted in increments of 20 mg in intervals no more frequently than weekly. When in the judgment of the clinician a lower initial dose is appropriate, patients may begin treatment with 20 mg once daily in the morning. 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 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>
-------	--

(2025年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文「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 (2025年9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、早産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、早産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、早産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><u>動物データ</u></p> <p>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 120mg/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、</p>

	<p>mg/m²体表面積換算で、成人への最高臨床推奨用量（MRHD）である70mg/日のそれぞれ約5.5倍及び33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10mg/kg/日を経口投与する試験を実施した。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10mg/kgで仔の体重減少がみられ、これは包皮分離や臍口などの発達指標の達成遅延と相関していた。10mg/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週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、10mg/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</i>、<i>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</p> <p><u>リスクの概要</u></p> <p>リスデキサアンフェタミンは、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</i>、<i>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>
--	---

(2025年11月現在)

	分類
オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3（2025年8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.

(2025年11月現在)

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「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</p> <p>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
米国の添付文書 (2025年9月)	<p>8.4 小児への投与</p> <p>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><u>ADHD</u></p> <p>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。</p> <p><u>BED</u></p> <p>18歳未満の小児 BED 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><u>成長抑制</u></p> <p>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><u>幼若動物データ</u></p> <p>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。</p> <p>幼若ラットにリスデキサアンフェタミンメシル酸塩 4、10、又は 40mg/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70mg/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。</p> <p>幼若イヌにリスデキサアン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12mg/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。</p> <p>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>
英国の SmPC (2024年11月)	<p>6歳未満の小児</p> <p>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>

(2025年11月現在)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. 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〕 衛生主管部（局）長 殿
〔特別区〕

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：ピバンセカプセル 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

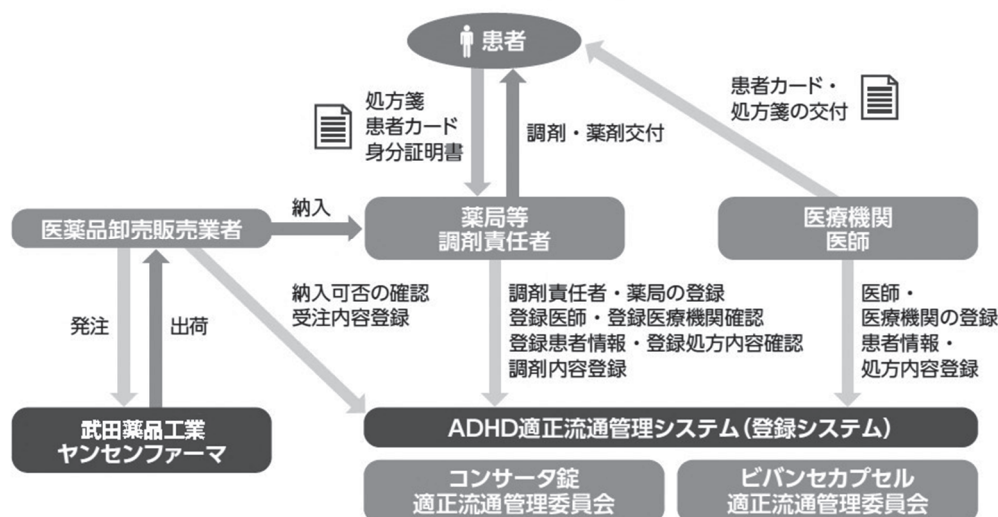
注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の治療薬である本剤及びメチルフェニデート塩酸塩製剤（販売名：コンサータ錠）については、薬物依存等の懸念があることから、厚生労働省の通知（※）に基づき、「注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方される」とともに、「薬物依存を含むリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われる」よう、製造販売にあたって必要な措置を講じることが求められており、両剤に関する厳格な流通管理体制を構築する必要がある。

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（2023年11月30日より、ビバンセカプセルの製造販売は塩野義製薬株式会社から、武田薬品工業株式会社に承継）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、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
- ・「リスデキサンプエ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18mg、同錠27mg及び同錠36mg）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

(3) リスク最小化活動のために作成された資料

医療従事者向け資料

- ・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／保護者向け資料

- ・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

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

（最新情報は https://www.takedamed.com/medicine/detail?medicine_id=612 参照。覚醒剤原料のため、ビバンセ製品ページの閲覧には会員登録が必要）

