

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ヤンセンファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-242
	成分名 (一般名)	メチルフェニデート塩酸塩
	販売名	コンサータ錠 18 mg, コンサータ錠 27 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	成人期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人にはメチルフェニデートとして 18 mg を初回投与量, 18~54 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 72 mg を超えないこと。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 [<input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>注意欠陥/多動性障害は、その中核症状である不注意、多動性及び衝動性から、社会生活や家庭生活上で様々なトラブルを生じ、日常生活において著しい障害を呈する疾患である。本疾患は小児期に発症する疾患であるが、約半数は成人期にも症状が持続し¹⁾、健常者に比べ、職業的な機能障害により解雇になったり事故をおこしたりするリスクが高い²⁾。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>日本では、既に小児期(原則として18歳未満)における注意欠陥/多動性障害に適応を有する治療薬(メチルフェニデート塩酸塩徐放錠、アトモキセチン塩酸塩カプセル)が承認され、18歳以降の継続使用については認められているが、成人期において新たに投与が必要となった注意欠陥/多動性障害に適応を有する治療薬は承認されていない。一方、米国などでは、既に成人期の注意欠陥/多動性障害に適応を有する治療薬が承認されており、その有用性が確認されている。</p>
<p>備考</p>	<p>申請後は迅速審査をお願いしたい。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1756 1383 2033"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td>Concerta (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td>6歳以上の小児、青年期及び<u>65歳までの成人</u>における<u>注意欠陥/多動性障害(ADHD)</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td>2.1 用法に関する一般的注意</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名(企業名)	Concerta (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc)		効能・効果	6歳以上の小児、青年期及び <u>65歳までの成人</u> における <u>注意欠陥/多動性障害(ADHD)</u>		用法・用量	2.1 用法に関する一般的注意
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>												
米国	販売名(企業名)	Concerta (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc)											
	効能・効果	6歳以上の小児、青年期及び <u>65歳までの成人</u> における <u>注意欠陥/多動性障害(ADHD)</u>											
	用法・用量	2.1 用法に関する一般的注意											

本剤は、食事の有無に関係なく1日1回朝、経口投与すべきである。本剤は飲み物とともにそのまま飲み込み、嚙んだり、割ったり、砕いたりしてはならない。

2.2 メチルフェニデートを新たに使用する患者

現在、メチルフェニデート又は他の中枢神経刺激剤を服用していない患者における本剤の推奨初回用量は、小児、青年期患者では18 mg、1日1回、成人では18 mg又は36 mg、1日1回である（表1参照）。

表1. 本剤の推奨初回用量及び用量範囲

年齢	推奨初回用量	用量範囲
小児 6～12歳	18 mg/日	18 mg～54 mg/日
青年 13～17歳	18 mg/日	18 mg～72 mg/日 ただし、2 mg/kg/日 を超えないこと
成人 18～65歳	<u>18 mg 又は 36 mg/日</u>	<u>18 mg～72 mg/日</u>

2.3 メチルフェニデートを現在使用している患者

現在、メチルフェニデートを1日2回又は3回、10～60 mg/日の用量で服用している患者における本剤の推奨用量を、表2に示す。推奨用量は、現在の用法・用量及び臨床的判断に基づいている。換算用量は、72 mg/日を超えないこと。

表2. メチルフェニデート療法から本剤への推奨換算用量

変更前のメチルフェニデートの1日用量	本剤の推奨初回用量
メチルフェニデート5 mg、 1日2回又は3回	毎朝18 mg
メチルフェニデート10 mg、 1日2回又は3回	毎朝36 mg
メチルフェニデート15 mg、 1日2回又は3回	毎朝54 mg
メチルフェニデート20 mg、 1日2回又は3回	毎朝72 mg

他のメチルフェニデート療法：初回用量の選択には、臨床的な判断が必要である。

2.4 用量の漸増

低用量で最適な反応が得られていない患者には、1週間隔で18 mg ずつ増量する。小児では54 mg、青年では72 mgを超える1日用量は検討されてお

		<p>らず、推奨されない。<u>成人での 72 mg を超える 1 日用量は、推奨されない。</u></p> <p>27 mg は、18 mg と 36 mg の間の用量を処方したい医師が使用できる。</p> <p>2.5 維持/長期療法</p> <p>ADHD 患者に本剤をどの位の期間投与すべきかということに関して、対照をおいた試験では十分な証拠は得られていない。しかし、ADHD の薬物治療は長期間にわたる必要があるということに関しては、一般に合意されている。</p> <p>本剤を長期間、すなわち 7 週を超えて投与した場合の有効性について、対照をおいた試験での体系的な評価は行われていない。ADHD 患者に本剤の長期使用を選択する医師は、休薬期間を設け、薬物療法を行わない時の患者の機能を評価することで、個々の患者における長期使用の有用性を定期的に再評価すべきである。薬剤を一時的又は永続的に中止しても症状の改善が持続することもある。</p> <p>2.6 減量及び中止</p> <p>症状悪化や有害事象発現の場合には、用量を減量するか、必要に応じて投与を中止する。</p> <p>適切な用量調節後、1 カ月間にわたって改善が認められない場合には、投与を中止する。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	「成人期における注意欠陥/多動性障害」の承認取得を目的に開発を進めたが、相互認証審査の担当国であるイギリス当局（MHRA）との協議を経て、18 歳以前から本剤による治療を開始している患者における成人期での継続投与に関する記載を SmPC に盛り込むことで、MHRA と合意した。
独 国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	

	備考	「成人期における注意欠陥/多動性障害」の承認取得を目的に開発を進めたが、相互認証審査の担当国である MHRA との協議を経て、18 歳以前から本剤による治療を開始している患者における成人期での継続投与に関する記載を SmPC に盛り込むことで、MHRA と合意した。
仏 国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	「成人期における注意欠陥/多動性障害」の承認取得を目的に開発を進めたが、相互認証審査の担当国である MHRA との協議を経て、18 歳以前から本剤による治療を開始している患者における成人期での継続投与に関する記載を SmPC に盛り込むことで、MHRA と合意した。
加 国	販売名（企業名）	Concerta（Janssen Inc.）
	効能・効果	注意欠陥多動性障害（ADHD） <ul style="list-style-type: none"> 小児（6～12 歳） 青年（13～18 歳） 成人（18 歳を超える） 小児（6 歳未満） この年齢層における安全性及び有効性は確立していないため、6 歳未満の小児に本剤を使用すべきではない。 高齢者（65 歳を超える） 情報が得られていない
	用法・用量	一般的注意 本剤は、食事に関係なく 1 日 1 回朝、経口投与する。メチルフェニデートを初めて使用する患者の本剤の初回用量は、18 mg/日である。現在メチルフェニデート製剤を使用している患者では以下の換算表を参照すること。 用量選択 メチルフェニデートを初めて使用する患者 現在、メチルフェニデートを服用していない又は他の中枢神経刺激剤を服用している患者における本剤の推奨初回用量は、すべての年齢層におい

て 18 mg、1 日 1 回である。

表 1.5: メチルフェニデートを新たに使用する患者に対する本剤の推奨初回用量及び最高用量

患者の年齢	推奨初回用量	最高用量
小児（6～12 歳）	18 mg/日	54 mg/日
青年（13～18 歳）	18 mg/日	54 mg/日
成人（18 歳を超える）	18 mg/日	72 mg/日

臨床試験 4 の非盲検継続期において、限定的な数ではあるが青年に本剤 72 mg/日が投与されている（n=62）。限定的な数ではあるが、成人に対して推奨最高用量を超えて、最高 90 mg/日まで投与されている（臨床試験 5 における n=41）。

メチルフェニデート塩酸塩を現在使用している患者

現在、メチルフェニデート塩酸塩を 1 日 2 回又は 3 回、もしくは徐放剤（SR）を 10～60 mg/日の用量で服用している患者における本剤の推奨換算用量は、表 1.6 に示してある。推奨用量は、現在の用法・用量及び臨床的判断に基づいている。

表 1.6: メチルフェニデート塩酸塩療法から本剤への推奨換算用量

変更前のメチルフェニデート塩酸塩の 1 日用量	本剤の推奨初回用量
メチルフェニデート塩酸塩 5 mg、1 日 2 回又は 3 回、もしくはメチルフェニデート塩酸塩 SR 20 mg	毎朝 18 mg
メチルフェニデート塩酸塩 10 mg、1 日 2 回又は 3 回、もしくはメチルフェニデート塩酸塩 SR 40 mg	毎朝 36 mg
メチルフェニデート塩酸塩 15 mg、1 日 2 回又は 3 回、もしくはメチルフェニデート塩酸塩 SR 60 mg	毎朝 54 mg
メチルフェニデート塩酸塩 20 mg、1 日 2 回又は 3 回	毎朝 72 mg

27 mg は、18 mg と 36 mg の間の用量を処方したい医師が使用できる。

用量の漸増

用量は患者の必要性及び反応性に応じて、個別に決める。臨床的有用性及び忍容性の評価に基づいて、最適な反応が得られていない患者には、1 週間隔で用量を調節する。

維持/長期療法

ADHD 患者に本剤をどの位の期間投与すべきか

		<p>ということに関して、対照をおいた試験では十分な証拠は得られていない。しかし、ADHD の薬物治療は長期間にわたる必要があるということに関しては、一般に合意されている。ADHD 患者に本剤の長期使用を選択する医師は、休薬期間を設け、薬物療法を行わない時の患者の機能を評価することで、個々の患者における長期使用の有用性を定期的に再評価すべきである。</p> <p>減量及び中止</p> <p>症状悪化や有害事象発現の場合には、用量を減量するか、必要に応じて投与を中止する。</p> <p>1カ月間にわたって適切な用量調節を行っても改善が認められない場合には、投与を中止する。</p> <p>用法</p> <p>本剤は、飲み物とともにそのまま飲み込み、嚙んだり、割ったり、砕いたりしてはならない。本剤を粉砕して静脈内投与したイヌは死亡した。本剤は、薬物を制御された速度で放出するよう設計された不溶性の外皮に覆われている。錠剤の外皮は不溶性のコア成分と一緒に体外に排出され、時々、患者は糞便中に錠剤のようなものに気付くことがあるが、心配する必要はない。</p>
	備考	
豪 国	販売名（企業名）	Concerta（Janssen-Cilag Pty Ltd.）
	効能・効果	注意欠陥多動性障害（ADHD）
	用法・用量	<p>本剤は1日1回経口投与で、朝服用する。</p> <p>本剤は、飲み物とともにそのまま飲み込み、嚙んだり、割ったり、砕いたりしてはならない。</p> <p>本剤は、食事に関係なく服用する。</p> <p>投与は、可能な最低用量から開始する。</p> <p>小児（6歳を超える）及び青年：</p> <p>18 mg 及び 36 mg の間は、9 mg 単位で用量を調節し、続いて最高用量の 54 mg までは 18 mg 単位で調節する。</p> <p>一般的に、増量は約 1 週間隔で行う。</p> <p>成人：</p> <p><u>用量は、1日1回朝投与で初回用量の 18 mg 又は 36 mg から最高用量の 72 mg まで 18 mg 単位で調</u></p>

節することができる。一般的に、増量は約1週間隔で行う。

患者が反応する用量が異なるため、本剤は患者個別の必要性及び反応性に基づいて漸増する。休薬後に投与を再開する場合には、休薬前の用量ではなく、再度漸増する。このアプローチは、3カ月以上の休薬の際に考慮する。

本剤投与の必要性について評価するため、少なくとも年1回は患者評価を実施する。血圧及び心血管系の状態も定期的に評価する。

メチルフェニデートを新たに使用する患者

現在、メチルフェニデートを服用していない又は他の中枢神経刺激剤を服用している患者における本剤の推奨初回用量は、18 mg、1日1回である。

メチルフェニデートを現在使用している患者

現在、メチルフェニデートを1日3回、15～60 mg/日の用量で服用している患者における本剤の推奨用量は、表6に示してある。

表6: 推奨換算用量

本剤の推奨用量	変更前のメチルフェニデートの1日用量
18 mg、1日1回	メチルフェニデート 5 mg、1日3回
36 mg、1日1回	メチルフェニデート 10 mg、1日3回
54 mg、1日1回	メチルフェニデート 15 mg、1日3回
72 mg、1日1回	メチルフェニデート 20 mg、1日3回

現在、他の用法・用量でメチルフェニデートを使用している患者の用量の選択は、臨床的に判断すべきである。適切な用量調節後、1カ月間にわたって改善が認められない場合には、投与を中止する。

幼児及び小児

6歳未満の患者に対する本剤の投与は、対照をおいた試験では実施されていない。6歳未満の患者へは投与しない。

高齢者

65歳を超える患者に対する本剤の投与は、対照試験では実施されていない。

		備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	仏国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果		

		に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 海外で承認されている本剤の効能・効果^{3),4),5)}及び本邦で実施している治験の対象患者から、要望された効能・効果である「成人期の注意欠陥/多動性障害」は、妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 海外で承認されている本剤の用法・用量^{3),4),5)}及び本邦で実施している治験の用法・用量から、要望された用法・用量である「通常、成人にはメチルフェニデートとして18 mgを初回投与量、18～54 mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9 mg又は18 mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72 mgを超えないこと。」は、妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 現在、本邦において承認された成人期の注意欠陥/多動性障害の治療薬は、一剤もない。本剤を含む長時間作用型中枢神経刺激剤は、国内外のガイドラインにおいて薬物治療の第一選択薬として推奨されているが、本邦において注意欠陥/多動性障害（小児期）に使用可能な長時間作用型中枢神経刺激剤は、本剤のみである。このような医療状況から、本剤は小児期に限らず、成人期においても薬物治療の第一選択薬として位置づけられると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Into Young Adulthood as a Function of Reporting Source and Definition of Disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2002; 111(2): 279-289
- 2) Steele M, Jensen PS, Quinn DMP. Remission Versus Response as the Goal of Therapy in ADHD: A New Standard for the Field? *Clinical Therapeutics* 2006; 28(11): 1892-1908
- 3) CONCERTA[®] 添付文書, Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. (米国)
- 4) CONCERTA[®] 添付文書, Janssen Inc. (カナダ)
- 5) CONCERTA[®] 添付文書, Janssen Pharmaceuticals, Inc. (豪州)