

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

注意欠陥／多動性障害治療剤（選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬）

グアンファシン塩酸塩徐放錠

インチュニブ[®]錠 1mgインチュニブ[®]錠 3mgintuniv[®] Tablets

剤形	徐放錠
製剤の規制区分	劇薬，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	インチュニブ [®] 錠 1 mg：1錠中 グアンファシン塩酸塩 1.14 mg （グアンファシンとして 1 mg に相当） インチュニブ [®] 錠 3 mg：1錠中 グアンファシン塩酸塩 3.42 mg （グアンファシンとして 3 mg に相当）
一般名	和名：グアンファシン塩酸塩（JAN） 洋名：Guanfacine Hydrochloride（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：2017年3月30日 薬価基準収載年月日：2017年5月24日 販売開始年月日：2017年5月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社 プロモーション提携：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本IFは2020年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

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

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	3	7. 排泄.....	81
1. 開発の経緯.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	82
2. 製品の治療学的特性.....	3	9. 透析等による除去率.....	82
3. 製品の製剤学的特性.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	82
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	4	11. その他.....	82
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	83
6. RMPの概要.....	5	1. 警告内容とその理由.....	83
II. 名称に関する項目	6	2. 禁忌内容とその理由.....	83
1. 販売名.....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	83
2. 一般名.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	83
3. 構造式又は示性式.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	84
4. 分子式及び分子量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	87
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6	7. 相互作用.....	90
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	6	8. 副作用.....	94
III. 有効成分に関する項目	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	99
1. 物理化学的性質.....	7	10. 過量投与.....	99
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7	11. 適用上の注意.....	100
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	7	12. その他の注意.....	100
IV. 製剤に関する項目	8	IX. 非臨床試験に関する項目	101
1. 剤形.....	8	1. 薬理試験.....	101
2. 製剤の組成.....	8	2. 毒性試験.....	102
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	9	X. 管理的事項に関する項目	107
4. 力価.....	9	1. 規制区分.....	107
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	2. 有効期間.....	107
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	3. 包装状態での貯法.....	107
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	4. 取扱い上の注意.....	107
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	5. 患者向け資材.....	107
9. 溶出性.....	9	6. 同一成分・同効薬.....	107
10. 容器・包装.....	9	7. 国際誕生年月日.....	107
11. 別途提供される資材類.....	10	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.....	108
12. その他.....	10	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.....	108
V. 治療に関する項目	11	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	108
1. 効能又は効果.....	11	11. 再審査期間.....	108
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11	12. 投薬期間制限に関する情報.....	108
3. 用法及び用量.....	11	13. 各種コード.....	108
4. 用法及び用量に関連する注意.....	15	14. 保険給付上の注意.....	108
5. 臨床成績.....	16	XI. 文献	109
VI. 薬効薬理に関する項目	70	1. 引用文献.....	109
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	70	2. その他の参考文献.....	110
2. 薬理作用.....	70	XII. 参考資料	111
VII. 薬物動態に関する項目	73	1. 主な外国での発売状況.....	111
1. 血中濃度の推移.....	73	2. 海外における臨床支援情報.....	116
2. 薬物速度論的パラメータ.....	77	XIII. 備考	119
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	77	その他の関連資料.....	119
4. 吸収.....	78		
5. 分布.....	78		
6. 代謝.....	80		

略語集

略語	略語内容
AAQoL	成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (adult ADHD quality of life questionnaire™)
ACE	アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme)
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)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the curve)
AUC ₀₋₉₆	台形法により算出した投与後 96 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	台形法により算出した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-τ}	台形法により算出した投与間隔 τ における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BRIEF-A	実行機能行動評価尺度-成人版 (behavior rating inventory of executive function-adult version™)
CAADID	コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害診断面接 (Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV™)
CAARS	ADHD 症状の評価指標 (Conners' adult ADHD rating scale™)
cAMP	環状アデノシンリン酸 (cyclic adenosine monophosphate)
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	全身クリアランス (total clearance)
CL/F	見かけの全身クリアランス (apparent total clearance)
CL _R	腎クリアランス (renal clearance)
C _{max}	最高血漿中薬物濃度 (maximum plasma concentration)
CTRS-R	Conners 評価スケール教師用 (Conners' teacher rating scale-revised)
CPRS-R	Conners 評価スケール保護者用 (Conners' parent rating scale-revised)
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール (Columbia suicide severity rating scale)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
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)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
Feu	尿中排泄率 (fraction of dose excreted in urine)
GEC	BRIEF-A の全サブスケールスコアの合計 (global executive composite)
GFR	糸球体ろ過量 (glomerular filtration rate)
HAM-A	ハミルトン不安評価尺度 (Hamilton anxiety rating scale)
HAM-D	ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton depression rating scale)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration)
Ki	阻害定数 (inhibition constant)

略語	略語内容
LOCF	最終観測値による欠測補完 (last observation carried forward)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
PGA	Parent's Global Assessment
PGI-I	患者による改善に関する包括印象度 (patient global impression of improvement)
QCD	子どもの日常生活チェックリスト (questionnaire for children with difficulties)
QOL	生活の質 (quality of life)
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)
SmPC	製品概要 (summary of product characteristics)
SPD503	Shire 社でのグアンファシン塩酸塩徐放性製剤の治験薬コード
$T_{1/2,z}$	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)
UGT	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase)
V/F	見かけの分布容積 (apparent volume of distribution)
WKY	Wistar/Kyoto

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インチュニブ（一般名：グアンファシン塩酸塩）は、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の適応を取得した選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬で、1日1回経口投与の徐放性製剤である。

海外では、グアンファシン塩酸塩や他の α_2 アドレナリン受容体作動薬に AD/HD 症状の改善効果を示唆した臨床・非臨床報告がなされていたため、Shire plc（英国）は新たな AD/HD 治療薬の候補として、グアンファシン塩酸塩の徐放性製剤を用いた臨床試験を、小児 AD/HD 患者を対象に 2001 年 12 月より開始した。そして、2009 年 9 月に AD/HD 治療薬 INTUNIV が米国で初めて承認され、2019 年 4 月現在では世界 36 カ国で小児 AD/HD を適応症として承認されている。

なお、グアンファシン塩酸塩を有効成分とする即放性製剤としては、過去に本邦では本態性高血圧症治療薬である「エスタリック 0.5mg」が販売されていたが、既に 2005 年 5 月に商業上の理由から販売が中止されており、これ以降、グアンファシン塩酸塩を有効成分とする製剤は製造販売されていない。

本邦では 2011 年 11 月に、塩野義製薬株式会社と Shire plc はグアンファシン塩酸塩の国内共同開発・商業化のライセンスを締結して、2012 年より臨床試験を開始し、2017 年 3 月に「小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）」を適応症として製造販売承認を取得した。

また、18 歳以上の AD/HD 患者を対象に臨床試験を開始し、2019 年 6 月に世界で初めて 18 歳以上の患者への適応拡大の承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) AD/HD 治療薬として承認された選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬であり、非中枢刺激薬に分類される。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) AD/HD の中核症状である多動性・衝動性、不注意のいずれの症状も良好に改善した。〔日本人小児 AD/HD 患者を対象とした第 2/3 相試験（A3122）及び日本人成人 AD/HD 患者における第 3 相試験（A3132）〕（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者に対し、投与開始後 1 週又は 2 週から AD/HD 症状を改善した。〔日本人小児 AD/HD 患者を対象とした第 2/3 相試験（A3122）〕（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 18 歳以上の AD/HD 患者における最終評価時（10 週後）の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて、有意な低下が認められた。〔日本人成人 AD/HD 患者における第 3 相試験（A3132）〕（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 重大な副作用：低血圧、徐脈、失神、房室ブロックがあらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1 日 1 回投与の徐放性製剤である。（「IV. 1. (1) 剤形の区別」、 「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「V. 3. 用法及び用量」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料, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> • 適正使用ガイド • 6歳以上18歳未満の患者におけるインチュニブの投与方法 • 18歳以上の患者におけるインチュニブの投与方法 • 中学生以上のみなさま、保護者のみなさま インチュニブを飲んでいるみなさまへ –正しく飲んでいただくために– • 18歳以上の患者のみなさま インチュニブを飲んでいるみなさまへ –正しく飲んでいただくために– • 中学生以上の方、保護者の方向け指導用資料のご案内 インチュニブを飲んでいるみなさまへ • 18歳以上の患者さま向け指導用資料 インチュニブを飲んでいるみなさまへ • インチュニブを飲んでいるお子さまの保護者の方へ ぼくとわたしの治療日記
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	無	

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

表 I-1 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項														
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】												
<ul style="list-style-type: none"> ・低血圧及び徐脈 ・失神 ・投与中止時の血圧上昇 ・鎮静 	<ul style="list-style-type: none"> ・QT延長 ・脱水 ・心弁膜症 ・自殺行動／自殺念慮 ・敵意／攻撃性 ・糖代謝異常（低血糖，血中ブドウ糖増加） 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 												
有効性に関する検討事項														
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性（小児） ・学校生活でのAD/HD症状に対する有効性（小児） 														
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常<small>の</small>医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 </td> </tr> <tr> <td>追加<small>の</small>医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査1（小児） ・特定使用成績調査2（小児） ・特定使用成績調査3（成人） </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査1 ・特定使用成績調査2 </td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 	追加 <small>の</small> 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（小児） ・特定使用成績調査2（小児） ・特定使用成績調査3（成人） 	有効性に関する調査・試験の計画の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査1 ・特定使用成績調査2 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常<small>の</small>リスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 </td> </tr> <tr> <td>追加<small>の</small>リスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド，インチュニブ®投与法カード）の作成，配布（小児，成人） ・患者/保護者向け資材〔インチュニブ®を飲んでいるみなさまへ（適正使用小冊子・服薬指導用資材）（小児，成人），ぼくとわたしの治療日記（小児）〕の作成，配布 </td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常 <small>の</small> リスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 	追加 <small>の</small> 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，インチュニブ®投与法カード）の作成，配布（小児，成人） ・患者/保護者向け資材〔インチュニブ®を飲んでいるみなさまへ（適正使用小冊子・服薬指導用資材）（小児，成人），ぼくとわたしの治療日記（小児）〕の作成，配布
医薬品安全性監視計画の概要														
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 														
追加 <small>の</small> 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（小児） ・特定使用成績調査2（小児） ・特定使用成績調査3（成人） 														
有効性に関する調査・試験の計画の概要														
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査1 ・特定使用成績調査2 														
リスク最小化計画の概要														
通常 <small>の</small> リスク最小化活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 														
追加 <small>の</small> 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，インチュニブ®投与法カード）の作成，配布（小児，成人） ・患者/保護者向け資材〔インチュニブ®を飲んでいるみなさまへ（適正使用小冊子・服薬指導用資材）（小児，成人），ぼくとわたしの治療日記（小児）〕の作成，配布 														

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

インチュニブ®錠1mg

インチュニブ®錠3mg

(2) 洋名

intuniv® Tablets

(3) 名称の由来

Intuitive (直観力のある) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

Guanfacine 塩酸塩 (JAN)

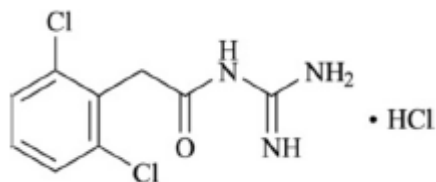
(2) 洋名 (命名法)

Guanfacine Hydrochloride (JAN), Guanfacine (INN)

(3) ステム

高血圧治療薬, グアニジン誘導体 : guan-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_9H_9Cl_2N_3O \cdot HCl$

分子量 : 282.56

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-Amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : S-877503

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～淡灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：216°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 7.64 \pm 0.21$ 及び 11.92 ± 0.46 (25°C, 計算値)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：約 4 (2.5%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1 有効成分の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	遮光	ポリエチレン袋+アルミニウム袋（乾燥剤を含む） +ポリエチレンドラム	60 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	遮光		6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	加温	50°C 60°C 70°C 80°C	—	—	バイアル	24 時間	規格内
	曝光	—	—	D65 ランプ	プラスチックシャーレ	120 万 lx・hr*	規格内

*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m²以上

試験項目：性状，確認試験（赤外吸収スペクトル測定法），水分，類縁物質，含量

3. 有効成分の確認試験法，定量法

(1) 確認試験法

- 液体クロマトグラフィー
- 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 定量法

- 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は円形の錠剤である。(徐放錠)

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 剤形, 外観及び性状

販売名	インチュニブ錠1mg	インチュニブ錠3mg
性状・剤形	白色の円形の錠剤である。 (徐放錠)	淡緑白色の円形の錠剤である。 (徐放錠)
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4 mm	直径 約 7.9 mm 厚さ 約 4 mm
質量	約 0.15 g	約 0.20 g

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	インチュニブ錠1mg	インチュニブ錠3mg
識別コード	503 : 1 MG	503 : 3 MG
記載場所	錠剤, PTP シート	錠剤, PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	インチュニブ錠1mg	インチュニブ錠3mg
有効成分	1錠中 グアンファシン塩酸塩 1.14 mg (グアンファシンとして 1 mg に相当)	1錠中 グアンファシン塩酸塩 3.42 mg (グアンファシンとして 3 mg に相当)
添加剤	ヒプロメロース, 乾燥メタクリル酸コポリマーLD, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, 乳糖水和物, ポビドン, クロスポビドン, グリセリン脂肪酸エステル, フマル酸	ヒプロメロース, 乾燥メタクリル酸コポリマーLD, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, 乳糖水和物, ポビドン, クロスポビドン, グリセリン脂肪酸エステル, フマル酸, 青色2号アルミニウムレーキ, 黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4 製剤の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	製剤	保存期間	結果
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	遮光	PTP (ポリプロピレン) +アルミニウム袋	1 mg 錠	36 ヶ月	規格内
					3 mg 錠		
苛酷試験 (曝光)	25°C	60%RH	D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ +ポリ塩化ビニリ デンフィルム	1 mg 錠	120 万 lx・hr*	規格内
					3 mg 錠		

*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m²以上

試験項目：性状，確認試験，類縁物質，製剤均一性（長期保存試験のみ），溶出性，含量

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（物理化学的変化）

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：緩衝液

回転数：75 rpm

界面活性剤：使用せず

分析法：液体クロマトグラフィー

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

インチュニブ錠 1mg：140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

インチュニブ錠 3mg：140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリプロピレン，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

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6歳未満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]

5.2 AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM*）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

※：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

（解説）

1. 6歳未満の患者に対する国内の臨床試験は実施されていない。

2. 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、国内の臨床試験において、AD/HDの診断は、DSM-IV及びDSM-5の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

〈18歳未満の患者〉

通常、体重50kg未満の場合はグアンファシンとして1日1mg、体重50kg以上の場合はグアンファシンとして1日2mgより投与を開始し、1週間以上の間隔をあけて1mgずつ、下表の維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、下表の最高用量を超えないこととし、いずれも1日1回経口投与すること。

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17kg以上25kg未満	1mg	1mg	2mg
25kg以上34kg未満	1mg	2mg	3mg
34kg以上38kg未満	1mg	2mg	4mg
38kg以上42kg未満	1mg	3mg	4mg
42kg以上50kg未満	1mg	3mg	5mg
50kg以上63kg未満	2mg	4mg	6mg
63kg以上75kg未満	2mg	5mg	6mg
75kg以上	2mg	6mg	6mg

〈18歳以上の患者〉

通常、グアンファシンとして1日2mgより投与を開始し、1週間以上の間隔をあけて1mgずつ、1日4～6mgの維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、1日用量は6mgを超えないこととし、いずれも1日1回経口投与すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈18歳未満の患者〉¹⁾

1) 用量設定の経緯

海外で小児 ADHD 患者を対象として実施された臨床試験（SPD503-301 試験及び304 試験）において、体重換算用量別の解析で明らかな用量依存性が認められたこと、海外の承認用法・用量では「0.05～0.12 mg/kg（1日投与量は1～7 mg）」と規定されていること、及び小児は同じ年齢であっても個々の体重に大きなばらつきがあることから、本剤の臨床試験は体重換算用量で行うことが適切と考えた。このことから、国内で実施した日本人小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験では体重換算用量に基づいた用量設定を行い、有効性及び安全性を確認した。その結果、体重換算用量と有効性との間に相関があると考えられた。

一方、市販後には、体重換算用量ではなく実際に投与される用量で情報提供を行うことが妥当と考えた。そのため、国内の臨床試験で実際に投与された用量を、「V.3.(1) 用法及び用量の解説」の通り体重ごとに記載した。

2) 開始用量

有害事象を最小限に抑えながら治療効果を得るため、本剤は海外での開発当初から維持用量まで用量を漸増する投与方法が設定されてきた。海外臨床試験（SPD503-301 試験及び304 試験）では、8～9 週間の試験期間に4割程度の患者が早期中止例となっていることを考慮すると、漸増期間を長期化させることは避けるべきと考えられた。また、海外臨床試験結果（SPD503-301 試験）から、体重 50 kg 以上の被験者では1日 2 mg から開始しても問題ないと考えられた。

このことから、国内で実施した日本人小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験では、体重 50 kg 未満の被験者の開始用量は1日 1 mg、体重 50 kg 以上の被験者の開始用量は1日 2 mg とし、有効性及び安全性を確認した。

以上のことから、国内試験と同様の開始用量を設定した。ただし、CYP3A4/5 阻害剤を投与中の患者、重篤な肝障害のある患者又は重篤な腎障害のある患者に投与する場合には、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、1日 1 mg より投与を開始することとした。

3) 増量規定

海外の承認用法・用量では「1週間以上の間隔をあけて1 mg ずつ増量する」ことが規定されている。そのため、国内で実施した日本人小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験でも「増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1 mg ずつ増量」することとした。

以上のことから、上記の増量規定を設けることが妥当と判断した。

4) 維持用量

海外で承認されている用量は「0.05～0.12 mg/kg（1日投与量は1～7 mg）」である。このことから、国内で実施した日本人小児 ADHD 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験（A3122）では、0.04^{*} mg/kg 群（0.01 mg/kg/日以上～0.04 mg/kg/日以下）、0.08 mg/kg 群（0.04 mg/kg/日超～0.08 mg/kg/日以下）、0.12 mg/kg 群（0.08 mg/kg/日超～0.12 mg/kg/日以下）の3群を設け、有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目において全ての用量群でプラセボに対する優越性が確認できた。また、小児継続投与試験（A3131）では、0.12 mg/kg/日又は6 mg/日のいずれか低い用量までの範囲で被験者ごと

に至適用量を投与した結果、長期にわたって有効性が維持されたと考えられた。

一方で、外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 (SPD503-301) において、0.04 mg/kg 投与によりプラセボに対する優越性が確認できなかったこと、海外における推奨維持用量が 0.05 ~ 0.12 mg/kg であることから、本邦における維持用量は国内二重盲検プラセボ対照試験での 0.08 mg/kg 群 (0.04 mg/kg/日超 ~ 0.08 mg/kg/日以下) 及び 0.12 mg/kg 群 (0.08 mg/kg/日超 ~ 0.12 mg/kg/日以下) に相当する実用量とすることが妥当と考えた。しかしながら、当該試験では 0.12 mg/kg 群において心血管系有害事象、低血圧関連有害事象、徐脈関連有害事象が多く認められたことから、0.12 mg/kg 群に相当する実用量は本剤の維持用量とせず、0.08 mg/kg 群に相当する実用量のみを維持用量とすることがより妥当と考えた。ただし、0.12 mg/kg 群に発現したこれらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、当該用量の投与により重大なリスクが伴うとは考えにくいこと、また、0.12 mg/kg 群では 0.08 mg/kg 群よりも高い有効性が確認できていることから、0.12 mg/kg 群に相当する実用量を含め、症状に応じて適宜増減できることとした。

5) 最高用量

海外で承認されている用量は「0.05 ~ 0.12 mg/kg (1 日投与量は 1 ~ 7 mg)」である。しかしながら、海外で実施された臨床試験では 7 mg まで増量された症例が少なかったこと、また、日本人小児では男児の 97.6%、女児の 99.5%が体重 75 kg 以下であり、体重 75 kg の患者の場合 6 mg の投与で体重換算用量として 0.08 mg/kg であることから十分と考え、国内の ADHD 患者対象試験では最高用量を 6 mg とした。なお、体重が軽い場合は 6 mg 投与で体重換算用量 0.12 mg/kg を超える場合があるため、体重 50 kg 未満の被験者では 1 日量は 0.12 mg/kg 又は 5 mg のいずれか少ない量を超えないこととした。その結果、本剤の有効性が認められた。

以上のことから、最高用量 (1 日量) として、体重 50 kg 未満の患者では 0.12 mg/kg 又は 5 mg のいずれか少ない量、体重 50 kg 以上の患者では 1 日 6 mg とした。

〈18 歳以上の患者〉²⁾

18 歳以上の成人における用法・用量を設定するにあたり、以下の点から、50 kg 以上の小児に準じた用法・用量とすることが妥当と考えた。

- 一般的に ADHD は小児期から成人期にわたる連続的な疾患と考えられており^{3),4),5)}、成人期 ADHD の神経生物学的病態は小児期と同様であることが示唆されている^{6),7)}。
- 現在、成人 ADHD 患者の薬物治療には、小児 ADHD 患者と同一の治療薬が使用されており、18 歳以上の患者における用法及び用量は 18 歳未満の用法及び用量に準じたものである。
- 日本人小児 ADHD 患者を対象とした国内第 2/3 相臨床試験 [小児プラセボ対照試験 (A3122) 及び小児継続長期試験 (A3131)] での青年 ADHD 患者 (13~17 歳) における血漿中グアンファシン濃度データと、日本人健康成人を対象とした第 1 相薬物動態試験 (A3112) で得られた血漿中グアンファシン濃度データを比較した結果、大きな差は認められなかった。

18 歳以上の成人 ADHD 患者を対象に、上記を踏まえた用法・用量 (開始用量 2 mg, 維持用量 4~6 mg, 増量は 5 日以上の間隔をあけて 1 mg ずつ) で臨床試験を行ったところ、以下の成績を得た。

- 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験（プラセボ対照試験）（A3132）
 - 主要評価項目である ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアは、投与 4 週間後から 10 週間後（最終評価時）まで、プラセボ群と比較して本剤群で有意に改善した。その他の評価指標（ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア、CAARS 日本語版サブスケールスコア、CGI-I 改善率、PGI-I 改善率等）からも、本剤群ではプラセボ群に対して有意に症状が改善することが示された。
 - 実行機能行動の評価指標である BRIEF-A による評価では、本剤を投与することによって日常生活の実行機能も改善することが示された。
 - 疾患特異的な生活の質（QOL）の評価指標である AAQoL による評価では、本剤を投与することにより全体的に改善傾向が認められ、本剤の投与により QOL の改善につながると考えられた。
 - 有害事象の全体的な発現状況は、小児 ADHD 患者を対象とした国内臨床試験と同様であり、18 歳以上の成人 ADHD 患者に特有の有害事象は認められなかった。
- 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験（継続長期試験）（A3133）
 - ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びサブスケールスコア、並びに CAARS 日本語版サブスケールスコアが全ての評価時点でベースラインと比較して有意に改善し、CGI-I、CGI-S、及び PGI-I による評価では、徐々に改善する傾向が認められた。
 - BRIEF-A による評価では、全ての実行機能がベースラインと比較して有意に改善した。
 - AAQoL による評価では、合計スコアや一部のサブスケールスコアがベースラインと比較して有意に改善した。
 - 有害事象の発現状況は、プラセボ対照試験と同様であった。本剤の長期投与により有害事象の発現頻度が高くなることもなかった。

これらの成績より、18 歳以上の成人 ADHD 患者に対する用法・用量の適切性が確認できたと判断した。

※：承認外用法・用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

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 CYP3A4/5 阻害剤を投与中の患者、重度の肝機能障害のある患者又は重度の腎機能障害のある患者に投与する場合には、1日 1mg より投与を開始すること。[9.2.1、9.3.1、10.2、16.6.1、16.7.1 参照]
- 7.2 本剤の投与を中止する場合は、原則として3日間以上の間隔をあけて1mg ずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。本剤の急な中止により、血圧上昇及び頻脈があらわれることがある。[9.1.2 参照]

(解説)

1. 本剤は患者の状態を観察しながら、増量の必要がある場合には至適用量まで漸増する薬剤であるが、CYP3A4/5 阻害剤を投与中の患者、重度の肝機能障害のある患者又は重度の腎機能障害のある患者においては、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。そのため、これらの患者に本剤を投与する場合は、体重にかかわらず 1 mg より投与を開始すること。
2. 6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象とした国内のプラセボ対照試験漸減期終了時において、1.6 ~ 11.9%の患者に血圧上昇（収縮期 20 mmHg 以上又は拡張期 20 mmHg 以上）、6.3 ~ 13.6%の患者に脈拍数増加（20 回/分以上）が認められた。
また、18 歳以上の成人 AD/HD 患者を対象とした国内のプラセボ対照試験漸減期終了時において、1.1 ~ 3.4%の患者に血圧上昇（収縮期 20 mmHg 超又は拡張期 20 mmHg 超）、2.3%の患者に脈拍数増加（20 回/分超）が認められた。本剤の急な中止により、反跳現象として一過性の血圧上昇及び頻脈があらわれることがあり、海外において高血圧性脳症に至った例の報告がある。そのため、本剤の投与を中止する場合は、原則として 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 小児期における AD/HD の承認取得時

表 V-1 臨床データパッケージ

試験区分	試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第 1 相 試験	日本人健康成人における 薬物動態試験 (A3111)	日本人* 健康成人 30 例	日本	—	◎	◎	プラセボ対照 二重盲検, 並 行群間
	日本人健康成人における 生物学的同等性試験 (A3113)	日本人 健康成人 140 例	日本	—	◎	◎	非盲検, 2 期ク ロスオーバー
	外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112)	外国人 健康成人 83 例	米国	—	◎	◎	プラセボ対照 二重盲検, 3 期 クロスオーバー
	外国人食事の影響試験 (SPD503-104)	外国人 健康成人 48 例	米国	—	○	○	非盲検, 3 期ク ロスオーバー
	外国人青少年 AD/HD 患 者における薬物動態試験 (SPD503-113)	外国人 青少年 AD/HD 患者 31 例	米国	—	○	○	非盲検
	外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (SPD503-106)	外国人 健康成人 20 例	米国	—	○	○	非盲検, 2 期ク ロスオーバー
	外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン) (SPD503-108)	外国人 健康成人 20 例	米国	—	○	○	非盲検, 2 期ク ロスオーバー
	外国人薬物相互作用試験 (メチルフェニデート塩 酸塩) (SPD503-114)	外国人 健康成人 38 例	米国	—	○	○	非盲検, 3 期ク ロスオーバー
	外国人薬物相互作用試験 (リスデキサメフェタミ ンメシル酸塩) (SPD503-115)	外国人 健康成人 42 例	米国	—	○	○	非盲検, 3 期ク ロスオーバー
	外国人小児 AD/HD 患者 における薬物動態試験 (SPD503-107)	外国人 小児 AD/HD 患者 28 例	米国	—	○	○	非盲検
第 2 相 試験	外国人小児 AD/HD 患者 を対象とした第 2 相試験 (SPD503-206)	外国人 小児 AD/HD 患者 178 例	米国	○	○	○	プラセボ対照 二重盲検, 並 行群間, 用量 調節
	外国人小児 AD/HD 患者 を対象とした中枢刺激薬 併用第 2 相試験 (SPD503-205)	外国人 小児 AD/HD 患者 75 例	米国	○	○	—	非盲検, 用量 調節, 中枢刺 激薬併用
第 2/3 相試験	日本人小児 AD/HD 患者 を対象とした第 2/3 相試 験 (A3122)	日本人 小児 AD/HD 患者 266 例	日本	◎	◎	◎	プラセボ対照 二重盲検, 並 行群間

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

* : 日本国籍を有する又は外国人登録証明書の交付を受けている日本在住の非ヒスパニック系白人 15 名含む

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3相試験	日本人小児 AD/HD 患者を対象とした継続投与試験 (A3122 から継続) (A3131)	日本人 小児 AD/HD 患者 222 例	日本	◎	◎	—	非盲検, 用量調節, A3122 から継続
	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした第3相試験-1 (SPD503-301)	外国人 小児 AD/HD 患者 345 例	米国	◎	◎	—	プラセボ対照 二重盲検, 並行群間
	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした第3相試験-2 (SPD503-304)	外国人 小児 AD/HD 患者 324 例	米国	◎	◎	—	プラセボ対照 二重盲検, 並行群間
	外国人青少年 AD/HD 患者を対象とした第3相試験 (SPD503-312)	外国人 青少年 AD/HD 患者 314 例	米国	◎	◎	—	プラセボ対照 二重盲検, 並行群間, 用量調節
	外国人児童反抗性症状を伴う AD/HD 患者を対象とした第3相試験 (SPD503-307)	外国人 児童反抗性症状を伴う AD/HD 患者 217 例	米国	○	○	—	プラセボ対照 二重盲検, 並行群間, 用量調節
	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第3相試験 (SPD503-313)	外国人 小児 AD/HD 患者 461 例	米国	○	○	—	プラセボ対照 二重盲検, 並行群間, 用量調節, 中枢刺激薬併用
	外国人児童 AD/HD 患者を対象とした第3相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314)	外国人 児童 AD/HD 患者 340 例	米国, カナダ	○	○	—	プラセボ対照 二重盲検, 並行群間, 用量調節
	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした第3相治療中止試験 (SPD503-315)	外国人 小児 AD/HD 患者 非盲検期: 528 例 二重盲検無作為化治療中止期: 316 例	米国, カナダ, 欧州	○	○	—	プラセボ対照 二重盲検, 用量調節, 治療中止
	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした第3相試験 (アトモキシチン塩酸塩・プラセボ対照) (SPD503-316)	外国人 小児 AD/HD 患者 338 例	米国, カナダ, 欧州	○	○	—	プラセボ対照 二重盲検, 並行群間, 用量調節
	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続) (SPD503-303)	外国人 小児 AD/HD 患者 240 例	米国	○	○	—	非盲検, 用量調節

◎: 評価資料, ○: 参考資料, —: 未検討若しくは評価の対象とせず

試験区分	試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第3相試験	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) (SPD503-305)	外国人 小児 AD/HD 患者 262 例	米国	○	○	○	非盲検, 用量調節
	外国人小児 AD/HD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-315, SPD503-316 から継続) (SPD503-318)	外国人 小児 AD/HD 患者 201 例	欧州	○	○	—	非盲検, 用量調節

◎：評価資料，○：参考資料，—：未検討若しくは評価の対象とせず

2) 18 歳以上における AD/HD の承認取得時

表 V-2 臨床データパッケージ

試験区分	試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第1相試験	日本人健康成人における薬物動態試験 (A3112)	日本人 健康成人 12 例	日本	—	◎	◎	プラセボ対照 二重盲検
第3相試験	日本人成人 AD/HD 患者における第3相試験 (A3132)	日本人 成人 AD/HD 患者 201 例	日本	◎	◎	—	プラセボ対照 二重盲検, 並 行群間, 固定用量
	日本人成人 AD/HD 患者における第3相継続投与試験 (A3133)	日本人 成人 AD/HD 患者 191 例	日本	◎	◎	—	非盲検, 用量 調節

◎：評価資料，—：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 (A3111)

日本人健康成人 15 例及び白人*健康成人 15 例（本剤 12 例，各群プラセボ 3 例）を対象に，本剤 1 mg を投与 1 日目に空腹時単回経口投与後，1 mg，2 mg，3 mg，4 mg を投与 4 ～ 23 日目にそれぞれ 1 日 1 回 5 日間，計 20 日間空腹時漸増反復経口投与した。

その結果，死亡，重篤な有害事象，高度の有害事象，投与中止に至った有害事象及び用量変更に至った有害事象は認められなかった。主な副作用として，グアンファシン投与群の日本人 12 例中に耳不快感，体位性めまい，頭痛が各 2 例（17%），白人 12 例中に耳鳴，浮動性めまいが各 2 例（17%）認められた⁸⁾。

*：日本国籍を有する又は外国人登録証明書の交付を受けている日本在住の非ヒスパニック系白人 15 例を含む

2) 反復経口投与試験 (A3112)

日本人健康成人 12 例（本剤 9 例，プラセボ 3 例）を対象に，本剤 2 mg，4 mg，6 mg，7^{*} mg，8^{*} mg を 1 日 1 回 5 日間ずつ漸増投与した後，7^{*} mg，6 mg，4 mg，2 mg の順に 3 日間ずつ漸減投与した。

その結果，死亡，その他の重要な有害事象，投与中止に至った有害事象及び用量変更に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（急性精神病）に認められたが，治

験薬との因果関係は否定された。

特に注目すべき有害事象である起立性低血圧〔3例に3件：中等度1件（発現時用量2 mg）、軽度2件（発現時用量6及び7^{*} mg）〕及び傾眠（1例に3件：全て軽度。発現時用量6～8^{*} mg）が本剤群で発現したが、いずれも投与量を変更することなく治験薬投与を継続し、回復した。

主な副作用として、本剤群で起立性低血圧3例、体位性めまい2例が認められた⁹⁾。

3) QT/QTc 評価試験（海外データ）（SPD503-112）

健康成人83例（試験完了例61例）を対象に、グアンファシン即放性製剤*4 mg 単回投与時及び4～8^{*} mg 漸増反復投与での8^{*}mg 投与時のQT 間隔に対する影響を検討した。

ベースラインからの変化量〔QTc（Fridericia 補正）間隔〕におけるプラセボ投与時との差の最大平均値（片側95%信頼区間上限値）は、4 mg 投与では4.55（6.52）msec、8^{*} mg 投与では7.61（10.34）msec であり、QTc 間隔の延長が認められた¹⁰⁾。

※：承認外用法・用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

*：国内未承認

(3) 用量反応探索試験

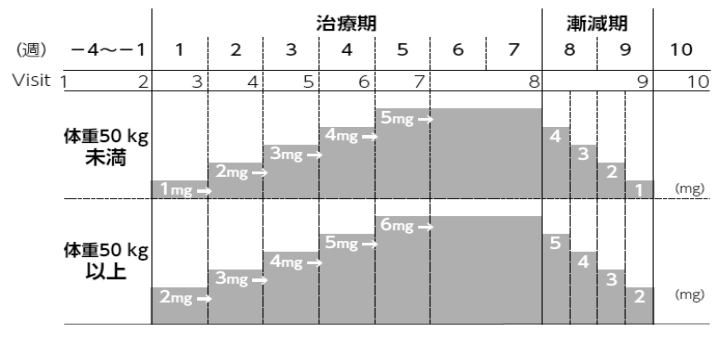
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①日本人小児AD/HD患者を対象とした第2/3相試験（A3122）^{11),12)}

目的	本剤の各用量群（0.04 [*] mg/kg、0.08 mg/kg、0.12 mg/kg）のプラセボ群に対する優越性の検証及び安全性、薬物動態の評価
試験デザイン	多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	小児のAD/HD患者264例（0.04 [*] mg/kg 群66例、0.08 mg/kg 群65例、0.12 mg/kg 群66例、プラセボ群67例）
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AD/HD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) ベースラインのADHD-RS-IV合計スコアが24点以上の患者
主な除外基準	1) 統合失調症、双極性障害や広汎性発達障害などの精神疾患を有している患者 2) 体重が17 kg未満の患者、又は高度やせと治験責任医師が判断した患者 3) 高度肥満と治験責任医師が判断した患者 4) 起立性低血圧又は高血圧症の患者 5) QTc（Fridericia 補正）が430 msec超の患者 6) 持続性徐脈の患者 7) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者（AD/HDの治療目的で投与された場合を除く）

<p>試験方法</p>	<p>スクリーニング期（1～4週間），治療期（7週間），漸減期（2週間）及び事後観察期（1週間）の構成で実施し，本剤の各用量群（0.04[※] mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg）又はプラセボ群のいずれかに割付けた。なお，体重が17 kg以上25 kg未満の患者は0.04[※] mg/kg群に，75 kg以上の患者は0.12 mg/kg群に割付けなかったこととした。治療期では，本剤1～6 mg又はプラセボを1日1回7週間経口投与した。ただし，体重50 kg未満の患者は1 mgから，50 kg以上の患者は2 mgから投与を開始し，目標用量に到達するまで1週ごとに1 mgずつ強制増量した。目標用量は，割付けられた投与群とベースライン時点の体重に基づき，1～6 mgのいずれかに決定し，目標用量に到達後は固定用量で投与した。漸減期では，各用量群で2週間かけて開始用量と同じ用量まで1 mgずつ漸減し，プラセボ群ではプラセボを投与した。</p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>(週)</th> <th>-4~-1</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> </tr> <tr> <th>Visit</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体重50 kg 未満</td> <td></td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> <td>3 mg</td> <td>4 mg</td> <td>5 mg</td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1 (mg)</td> </tr> <tr> <td>体重50 kg 以上</td> <td></td> <td>2 mg</td> <td>3 mg</td> <td>4 mg</td> <td>5 mg</td> <td>6 mg</td> <td></td> <td></td> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2 (mg)</td> </tr> </tbody> </table>	(週)	-4~-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		体重50 kg 未満		1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg			4	3	2	1 (mg)	体重50 kg 以上		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg			5	4	3	2 (mg)
(週)	-4~-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																								
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																									
体重50 kg 未満		1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg			4	3	2	1 (mg)																																							
体重50 kg 以上		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg			5	4	3	2 (mg)																																							
<p>評価項目</p>	<p>有効性：主要評価項目；ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量 副次評価項目；ADHD-RS-IV サブスケールスコア（不注意，多動性・衝動性），Conners 3 日本語版（保護者用）の反抗挑戦性障害サブスケールスコア及びQCD合計スコアの各評価時点のベースラインからの変化量，CGI-I及びPGAの各評価時点の改善率 等</p> <p>安全性：副作用，臨床検査値，体重，血圧及び脈拍数，心電図 等</p>																																																		

DSM-IV-TR：精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版

ADHD-RS-IV：注意欠陥／多動性障害評価尺度

QCD：子どもの日常生活チェックリスト（questionnaire for children with difficulties）

CGI-I：臨床全般改善度（clinical global impression of improvement）

PGA：Parent's global assessment

※承認外用法・用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

有効性*

*：有効性の評価項目については一部承認外用量の投与群を含んでいるため、承認範囲内の成績に限定して紹介する。

<主要評価項目>

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時（投与7週後）のベースラインからの変化量は0.08 mg/kg 群で-14.60, 0.12 mg/kg 群で-16.89 であり、いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意に減少した。

表V-3 ADHD-RS-IV合計スコアのベースラインからの変化量^{注1}

投与群 ^{注2}	ベースライン		投与7週後		変化量	プラセボとの比較	
	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3}
プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.70 (1.24)	—	—
0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89 [-11.14, -4.65]	<0.0001
0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.89 (1.29)	-10.19 [-13.48, -6.89]	<0.0001

注1：混合効果モデルに基づく解析

投与群、評価時点、投与群×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 未満，40 以上），年齢区分（13 歳未満，13 歳以上）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

注2：プラセボ群並びに本剤 0.04, 0.08 及び 0.12 mg/kg 群を設定し、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア（40 未満，40 以上）及び年齢（13 歳未満，13 歳以上）を因子とした確率最小化法を用いて割付を行った。ただし、体重が 17 kg 以上 25 kg 未満の被験者は本剤 0.04 mg/kg 群に、75 kg 以上の被験者は本剤 0.12 mg/kg 群に割付けないこととした。

注3：多重比較，固定順序法により最終評価時（投与7週後）での p 値を算出
0.12 mg/kg 群とプラセボ群との比較（有意水準 0.05）により有意差が認められた場合のみ 0.08 mg/kg 群とプラセボ群との比較（有意水準 0.05）を行う。

結果

なお、表V-4 に示すとおり、鎮静関連の有害事象の発現有無別における最終評価時（投与7週後）の ADHD-RS-IV 合計スコア及び各サブスケールスコアのベースラインからの変化量はすべての投与群で低下した。

表V-4 鎮静関連の有害事象の発現有無別の ADHD-RS-IV合計スコア及び各サブスケールスコアのベースラインからの変化量^注

スコア	鎮静関連の有害事象の発現	投与群	ベースライン		投与7週後		ベースラインからの変化量
			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)
合計	あり	0.08 mg/kg	24	36.00 (7.71)	21	19.52 (10.05)	-17.14 (2.02)
		0.12 mg/kg	37	35.08 (7.96)	30	15.33 (8.90)	-19.79 (1.68)
	なし	0.08 mg/kg	41	37.51 (8.46)	40	23.93 (11.20)	-13.43 (1.49)
		0.12 mg/kg	29	37.14 (9.58)	24	22.04 (13.98)	-13.47 (1.84)
不注意	あり	0.08 mg/kg	24	22.17 (3.19)	21	12.05 (5.59)	-10.26 (1.26)
		0.12 mg/kg	37	20.51 (3.47)	30	10.40 (6.22)	-10.22 (1.04)
	なし	0.08 mg/kg	41	21.27 (3.71)	40	14.58 (6.74)	-6.71 (0.93)
		0.12 mg/kg	29	21.48 (3.64)	24	13.96 (7.24)	-6.97 (1.15)
衝動性	あり	0.08 mg/kg	24	13.83 (6.72)	21	7.48 (5.54)	-6.91 (1.04)
		0.12 mg/kg	37	14.57 (6.49)	30	4.93 (4.32)	-9.60 (0.87)
	なし	0.08 mg/kg	41	16.24 (6.76)	40	9.35 (6.95)	-6.75 (0.77)
		0.12 mg/kg	29	15.66 (7.10)	24	8.08 (7.82)	-6.46 (0.95)

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群、評価時点、投与群×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 未満，40 以上），年齢区分（13 歳未満，13 歳以上）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

結果

<副次評価項目>

(1) ADHD-RS-IV の各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、表V-5 に示すとおり、0.12 mg/kg 群はすべての評価時点で、0.08 mg/kg 群では投与2週後以降で、プラセボ群と比較して有意に減少した。

表V-5 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^注

期間	投与群	ベースライン		観測値		変化量	プラセボとの比較	
		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	—	—	67	19.72 (4.98)	-2.09 (0.56)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	64	18.67 (4.82)	-3.01 (0.57)	-0.92 [-2.36, 0.53]	0.2118
	0.12 mg/kg	—	—	66	17.48 (5.68)	-3.64 (0.57)	-1.55 [-2.99, -0.11]	0.0345
2 週	プラセボ	—	—	66	18.67 (5.15)	-3.05 (0.65)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	64	16.59 (5.27)	-5.15 (0.67)	-2.10 [-3.82, -0.38]	0.0169
	0.12 mg/kg	—	—	63	15.83 (6.56)	-5.23 (0.66)	-2.18 [-3.90, -0.45]	0.0134
3 週	プラセボ	—	—	65	18.03 (5.48)	-3.72 (0.69)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	64	15.55 (5.67)	-6.20 (0.70)	-2.48 [-4.31, -0.65]	0.0082
	0.12 mg/kg	—	—	60	13.85 (6.47)	-7.14 (0.71)	-3.42 [-5.26, -1.57]	0.0003
4 週	プラセボ	—	—	64	17.80 (5.53)	-3.88 (0.71)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	63	14.48 (6.16)	-7.20 (0.72)	-3.31 [-5.19, -1.44]	0.0006
	0.12 mg/kg	—	—	55	13.11 (6.91)	-7.99 (0.73)	-4.11 [-6.00, -2.21]	<0.0001
5 週	プラセボ	—	—	64	17.84 (5.85)	-3.83 (0.76)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	63	14.19 (6.70)	-7.47 (0.77)	-3.64 [-5.68, -1.61]	0.0005
	0.12 mg/kg	—	—	56	12.55 (7.24)	-8.55 (0.79)	-4.72 [-6.78, -2.66]	<0.0001
7 週	プラセボ	67	21.78 (3.46)	62	17.61 (5.72)	-4.10 (0.75)	—	—
	0.08 mg/kg	65	21.60 (3.53)	61	13.70 (6.44)	-7.87 (0.76)	-3.77 [-5.78, -1.76]	0.0003
	0.12 mg/kg	66	20.94 (3.55)	54	11.98 (6.87)	-8.85 (0.78)	-4.75 [-6.79, -2.70]	<0.0001

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び年齢区分（13歳未満，13歳以上）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアは表V-6 に示すとおり、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群ではすべての評価時点でプラセボ群と比較して有意に減少した。

表V-6 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^注

期間	投与群	ベースライン		観測値		変化量	プラセボとの比較	
		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	—	—	67	13.36 (7.82)	-1.62 (0.49)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	64	12.38 (6.02)	-3.21 (0.49)	-1.59 [-2.82, -0.36]	0.0116
	0.12 mg/kg	—	—	66	12.02 (7.05)	-3.18 (0.49)	-1.56 [-2.78, -0.33]	0.0128
2 週	プラセボ	—	—	66	12.85 (7.90)	-1.96 (0.55)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	64	10.59 (6.23)	-4.87 (0.55)	-2.90 [-4.31, -1.49]	<0.0001
	0.12 mg/kg	—	—	63	9.33 (6.73)	-5.48 (0.55)	-3.51 [-4.92, -2.10]	<0.0001
3 週	プラセボ	—	—	65	12.62 (7.66)	-2.24 (0.57)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	64	9.45 (5.98)	-6.01 (0.57)	-3.77 [-5.25, -2.30]	<0.0001
	0.12 mg/kg	—	—	60	7.85 (6.62)	-6.85 (0.58)	-4.61 [-6.09, -3.13]	<0.0001
4 週	プラセボ	—	—	64	12.86 (7.75)	-2.16 (0.59)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	63	8.76 (6.44)	-6.59 (0.60)	-4.43 [-5.97, -2.88]	<0.0001
	0.12 mg/kg	—	—	55	7.13 (6.55)	-7.71 (0.61)	-5.54 [-7.11, -3.98]	<0.0001
5 週	プラセボ	—	—	64	12.47 (7.81)	-2.55 (0.60)	—	—
	0.08 mg/kg	—	—	63	8.56 (6.47)	-6.80 (0.60)	-4.25 [-5.82, -2.69]	<0.0001
	0.12 mg/kg	—	—	56	6.57 (6.24)	-8.29 (0.62)	-5.75 [-7.33, -4.16]	<0.0001
7 週	プラセボ	67	14.79 (7.71)	62	12.34 (8.11)	-2.71 (0.61)	—	—
	0.08 mg/kg	65	15.35 (6.79)	61	8.70 (6.51)	-6.79 (0.62)	-4.08 [-5.69, -2.47]	<0.0001
	0.12 mg/kg	66	15.05 (6.74)	54	6.33 (6.27)	-8.28 (0.64)	-5.57 [-7.20, -3.93]	<0.0001

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及び年齢区分（13 歳未満，13 歳以上）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

結果

結果

(2) Conners 3 の反抗挑戦性障害サブスケールスコア

Conners 3 の反抗挑戦性障害サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、0.12 mg/kg 群で投与 5 週及び 7 週ともに、プラセボ群と比較して有意に減少した。なお、副次評価項目以外の Conners 3 の各サブスケールスコアは、不注意、多動性-衝動性、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が、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で投与 5 週及び 7 週ともに、プラセボ群と比較して有意に減少した。Conners 3 素行障害サブスケールスコアでは、0.08 mg/kg 群では投与 5 週及び 7 週で、0.12 mg/kg 群では投与 5 週で、プラセボ群と比較して有意に減少した。

表 V-7 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^注

スケール	期間	投与群	ベースライン		観測値		変化量	プラセボとの比較	
			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
反抗挑戦性障害 (副次評価項目)	5 週	プラセボ	—	—	64	9.55 (5.68)	-0.59 (0.48)	—	—
		0.08 mg/kg	—	—	63	8.48 (5.42)	-1.82 (0.49)	-1.23 [-2.47, 0.01]	0.0521
		0.12 mg/kg	—	—	56	8.59 (5.50)	-2.60 (0.51)	-2.00 [-3.29, -0.72]	0.0023
	7 週	プラセボ	67	9.84 (5.51)	62	8.74 (5.36)	-1.37 (0.51)	—	—
		0.08 mg/kg	65	9.86 (5.36)	61	8.54 (5.37)	-1.84 (0.51)	-0.48 [-1.79, 0.84]	0.4775
		0.12 mg/kg	66	10.76 (5.78)	54	8.17 (5.30)	-2.91 (0.54)	-1.54 [-2.90, -0.18]	0.0269
不注意	5 週	プラセボ	—	—	64	18.83 (5.83)	-1.44 (0.67)	—	—
		0.08 mg/kg	—	—	63	16.30 (6.44)	-3.50 (0.68)	-2.05 [-3.78, -0.33]	0.0199
		0.12 mg/kg	—	—	56	15.27 (6.20)	-4.27 (0.71)	-2.83 [-4.61, -1.05]	0.0020
	7 週	プラセボ	67	20.87 (5.36)	62	19.02 (5.72)	-1.31 (0.70)	—	—
		0.08 mg/kg	65	19.80 (5.30)	61	15.51 (6.05)	-4.01 (0.71)	-2.70 [-4.52, -0.89]	0.0037
		0.12 mg/kg	66	19.64 (5.65)	54	14.91 (6.45)	-4.49 (0.74)	-3.18 [-5.06, -1.31]	0.0010
多動性衝動性	5 週	プラセボ	—	—	64	15.91 (8.86)	-2.13 (0.76)	—	—
		0.08 mg/kg	—	—	63	12.92 (8.17)	-5.21 (0.77)	-3.08 [-5.02, -1.15]	0.0019
		0.12 mg/kg	—	—	56	11.00 (7.06)	-7.42 (0.80)	-5.29 [-7.28, -3.29]	<0.0001
	7 週	プラセボ	67	17.25 (8.21)	62	15.94 (9.28)	-2.18 (0.75)	—	—
		0.08 mg/kg	65	17.49 (7.64)	61	12.16 (8.08)	-5.75 (0.76)	-3.57 [-5.45, -1.68]	0.0002
		0.12 mg/kg	66	18.23 (7.91)	54	10.28 (7.16)	-7.98 (0.78)	-5.80 [-7.75, -3.86]	<0.0001

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン Conners 3 の各サブスケールスコア及び年齢区分（13 歳未満、13 歳以上）を共変量、分散共分散構造は無構造とした。

結果

スケール	期間	投与群	ベースライン		観測値		変化量	プラセボとの比較	
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
不注意+多動性衝動性	5週	プラセボ	—	—	64	34.73 (12.15)	-3.65 (1.29)	—	—
		0.08 mg/kg	—	—	63	29.22 (13.09)	-8.72 (1.31)	-5.07 [-8.37, -1.78]	0.0027
		0.12 mg/kg	—	—	56	26.27 (11.39)	-11.66 (1.36)	-8.01 [-11.41, -4.61]	<0.0001
	7週	プラセボ	67	38.12 (10.67)	62	34.95 (12.36)	-3.57 (1.30)	—	—
		0.08 mg/kg	65	37.29 (10.49)	61	27.67 (12.50)	-9.76 (1.32)	-6.19 [-9.52, -2.86]	0.0003
		0.12 mg/kg	66	37.86 (11.25)	54	25.19 (12.19)	-12.44 (1.37)	-8.87 [-12.30, -5.44]	<0.0001
素行障害	5週	プラセボ	—	—	64	4.98 (4.54)	-0.32 (0.34)	—	—
		0.08 mg/kg	—	—	63	4.71 (4.82)	-1.57 (0.34)	-1.25 [-2.13, -0.37]	0.0055
		0.12 mg/kg	—	—	56	3.88 (3.73)	-1.89 (0.36)	-1.57 [-2.47, -0.67]	0.0007
	7週	プラセボ	67	5.00 (4.60)	62	4.27 (3.47)	-1.06 (0.33)	—	—
		0.08 mg/kg	65	6.31 (5.56)	61	4.41 (4.81)	-1.94 (0.34)	-0.88 [-1.74, -0.02]	0.0458
		0.12 mg/kg	66	5.48 (4.33)	54	3.91 (4.15)	-1.85 (0.35)	-0.78 [-1.67, 0.10]	0.0833

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン Conners 3 の各サブスケールスコア及び年齢区分（13歳未満，13歳以上）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

(3) QCD 合計スコア

QCD 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量について、最終評価時（投与 7 週後）における平均値はプラセボ群が 3.24 であったのに対し、0.08 mg/kg 群が 6.03、0.12 mg/kg 群が 6.85 であった。

表 V-8 QCD 合計スコアのベースラインからの変化量

期間	投与群	要約統計量				
		例数	平均値 (標準偏差)	最小値	中間値	最大値
1 週	プラセボ	67	1.82 (4.72)	-10.0	2.0	13.0
	0.08 mg/kg	64	2.30 (6.26)	-14.0	2.0	21.0
	0.12 mg/kg	66	2.05 (5.92)	-21.0	2.0	17.0
2 週	プラセボ	66	1.82 (4.98)	-9.0	1.0	12.0
	0.08 mg/kg	64	4.14 (7.20)	-9.0	3.0	23.0
	0.12 mg/kg	64	4.13 (7.30)	-21.0	4.0	23.0
3 週	プラセボ	65	2.29 (5.57)	-11.0	3.0	13.0
	0.08 mg/kg	64	4.56 (7.54)	-15.0	3.0	29.0
	0.12 mg/kg	60	5.68 (7.41)	-19.0	5.0	25.0
4 週	プラセボ	64	3.16 (6.97)	-20.0	3.0	21.0
	0.08 mg/kg	63	5.19 (7.78)	-19.0	4.0	21.0
	0.12 mg/kg	55	5.95 (7.52)	-18.0	5.0	24.0
5 週	プラセボ	64	3.48 (7.04)	-11.0	2.5	21.0
	0.08 mg/kg	63	5.84 (8.26)	-18.0	7.0	22.0
	0.12 mg/kg	56	6.93 (8.65)	-17.0	6.0	27.0
7 週	プラセボ	62	3.24 (6.70)	-11.0	3.5	21.0
	0.08 mg/kg	61	6.03 (8.64)	-11.0	4.0	32.0
	0.12 mg/kg	54	6.85 (9.03)	-18.0	6.0	30.0

結果

(4) CGI-I 改善率

各評価時点の CGI-I 改善率*は、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で、投与 2 週目以降はプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 V-9 CGI-I 改善率

期間	投与群	観測値		プラセボとの比較	
		例数	患者数 (改善率, %)	改善率の差 [漸近 95%信頼区間] ^{注1}	p 値 ^{注2}
1 週	プラセボ	67	4 (6.0)	—	—
	0.08 mg/kg	64	7 (10.9)	4.97[-5.09, 15.57]	0.3578
	0.12 mg/kg	66	7 (10.6)	4.64[-5.33, 15.00]	0.3649
2 週	プラセボ	66	6 (9.1)	—	—
	0.08 mg/kg	64	16 (25.0)	15.91[2.94, 28.68]	0.0194
	0.12 mg/kg	63	16 (25.4)	16.31[3.24, 29.20]	0.0186
3 週	プラセボ	65	9 (13.8)	—	—
	0.08 mg/kg	64	22 (34.4)	20.53[5.77, 34.32]	0.0075
	0.12 mg/kg	60	24 (40.0)	26.15[10.69, 40.31]	0.0011
4 週	プラセボ	64	9 (14.1)	—	—
	0.08 mg/kg	63	26 (41.3)	27.21[11.74, 41.12]	0.0007
	0.12 mg/kg	55	30 (54.5)	40.48[23.72, 54.50]	<0.0001
5 週	プラセボ	64	8 (12.5)	—	—
	0.08 mg/kg	63	24 (38.1)	25.60[10.56, 39.33]	0.0010
	0.12 mg/kg	56	32 (57.1)	44.64[28.07, 58.15]	<0.0001
7 週	プラセボ	61	9 (14.8)	—	—
	0.08 mg/kg	61	26 (42.6)	27.87[11.90, 42.08]	0.0012
	0.12 mg/kg	54	32 (59.3)	44.51[27.27, 58.35]	<0.0001

注 1 : Newcombe hybrid score method

注 2 : Fisher's exact test

*改善率：医師がベースラインからの改善度を 7 段階で評価し、著明改善又は中等度改善と判定された患者の割合

結果

(5) PGA 改善率

各評価時点の PGA 改善率*は、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では投与 2 週目以降、プラセボ群と比較して有意に高かった。

表 V-10 PGA 改善率

期間	投与群	観測値		プラセボとの比較	
		例数	患者数 (改善率, %)	改善率の差[漸近 95%信頼区間] ^{注1}	p 値 ^{注2}
1 週	プラセボ	67	5 (7.5)	—	—
	0.08 mg/kg	64	8 (12.5)	5.04[-5.67, 16.15]	0.3908
	0.12 mg/kg	66	7 (10.6)	3.14[-7.21, 13.73]	0.5610
2 週	プラセボ	66	5 (7.6)	—	—
	0.08 mg/kg	64	16 (25.0)	17.42[4.73, 30.00]	0.0085
	0.12 mg/kg	63	20 (31.7)	24.17[10.62, 37.16]	0.0007
3 週	プラセボ	65	8 (12.3)	—	—
	0.08 mg/kg	64	19 (29.7)	17.38[3.29, 30.84]	0.0179
	0.12 mg/kg	60	23 (38.3)	26.03[10.88, 40.00]	0.0009
4 週	プラセボ	64	8 (12.5)	—	—
	0.08 mg/kg	63	23 (36.5)	24.01[9.11, 37.74]	0.0019
	0.12 mg/kg	55	29 (52.7)	40.23[23.71, 54.18]	<0.0001
5 週	プラセボ	64	9 (14.1)	—	—
	0.08 mg/kg	63	23 (36.5)	22.45[7.35, 36.39]	0.0042
	0.12 mg/kg	56	33 (58.9)	44.87[28.08, 58.42]	<0.0001
7 週	プラセボ	62	8 (12.9)	—	—
	0.08 mg/kg	61	25 (41.0)	28.08[12.51, 42.06]	0.0005
	0.12 mg/kg	54	30 (55.6)	42.65[25.77, 56.56]	<0.0001

注 1 : Newcombe hybrid score method

注 2 : Fisher's exact test

*改善率 : 医師がベースラインからの改善度を 7 段階で評価し、著明改善又は中等度改善と判定された患者の割合

安全性

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、0.04* mg/kg 群で 66 例中 30 例(45.5%)に 52 件認められ、主なものは傾眠 20 例(30.3%)、頭痛 4 例(6.1%)、腹痛 3 例(4.5%)、食欲減退、中期不眠症、洞性徐脈、遺尿、倦怠感各 2 例(3.0%)であった。0.08 mg/kg 群では 65 例中 29 例(44.6%)に 50 件認められ、主なものは傾眠 20 例(30.8%)、頭痛 6 例(9.2%)、徐脈、低血圧、腹痛、血圧低下各 2 例(3.1%)であった。0.12 mg/kg 群では 66 例中 45 例(68.2%)に 100 件認められ、主なものは傾眠 33 例(50.0%)、血圧低下 8 例(12.1%)、頭痛、徐脈各 7 例(10.6%)、低血圧 6 例(9.1%)、倦怠感 5 例(7.6%)であった。プラセボ群では 67 例中 12 例(17.9%)に 15 件認められ、主なものは傾眠 4 例(6.0%)、頭痛、倦怠感各 2 例(3.0%)であった。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

※承認外用法・用量(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

②外国人小児 AD/HD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-301) ¹³⁾

目的	本剤を投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	小児の AD/HD 患者 325 例 (2 mg/日群 84 例, 3 mg/日群 82 例, 4 mg/日群 81 例, プラセボ群 78 例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 6 ~ 17 歳の男性及び女性患者 2) 精神学的精査に基づき, 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版の診断 AD/HD の混合型サブタイプ, 不注意サブタイプ, 又は多動性・衝動性サブタイプの基準を満たす患者 3) 治験責任医師により, 年齢相当の知的機能があると判断された患者 4) 血圧が年齢, 性別, 身長に相応な水準の 95 パーセンタイル以内の患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 高度の合併症 2 軸障害, 又は高度の 1 軸障害, あるいは本剤投与が禁忌である又は本剤の有効性/安全性を適切に評価できないと治験責任医師が判断した他の徴候などの重大な症状を伴う, コントロール不良の合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) の患者 2) 体重が 25 kg 未満の患者 3) 高血圧の患者 4) 血圧又は心拍数に影響する薬剤 (投与中の AD/HD 治療薬を除く) を投与中の患者
試験方法	<p>強制漸増期 (5 週間), 漸減期 (3 週間) の構成で実施し, 本剤の各用量群 (2 mg/日, 3 mg/日, 4 mg/日) 又はプラセボ群のいずれかに割付け, 1 mg/日から投与を開始した。1 週ごとに各用量まで 1 mg/日ずつ漸増しながら 1 日 1 回経口投与し, 5 週時には最高用量に到達後, 6 週から 2 mg/日*となるまで 1 週ごとに 1 mg/日ずつ漸減した。</p> <p>* : 投与開始 7 週目 (2 mg/日投与時) に, 非盲検継続投与試験 (SPD503-303) への移行を選択できることとした。 ・ 移行する場合: 投与開始 7 週目で試験終了時の評価を実施 ・ 移行しない場合: 投与開始 8 週目から 1 週間, 本剤 1 mg/日又はプラセボが投与され, その後投与を終了</p>
評価項目	<p>有効性: 主要評価項目; ADHD-RS-IV 合計スコア 副次評価項目; CTRS-R, CPRS-R, CGI-S, CGI-I, PGA 等</p> <p>安全性: 有害事象, 臨床検査値, バイタルサイン 等</p>

CTRS-R : Conners 評価スケール教師用 (Conners' teacher rating scale-revised)

CPRS-R : Conners 評価スケール保護者用 (Conners' parent rating scale-revised)

有効性

<主要評価項目>

ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントにおけるベースラインからの変化量は、表V-11 に示すとおり、2 mg/日群で-15.40、3 mg/日群で-15.79、4 mg/日群で-18.96 であり、いずれの群でもプラセボ群に比べ有意に減少した。

表V-11 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量^{注1}

投与群	最終評価時 ^{注2}		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値[95%信頼区間]	p 値 ^{注3}
プラセボ	78	29.28 (14.94)	-8.86 (12.90)	—	—
2 mg/日	84	20.69 (13.45)	-15.40 (12.82)	-7.42[-12.07, -2.77]	0.0006
3 mg/日	82	20.98 (13.87)	-15.79 (13.00)	-7.52[-12.19, -2.85]	0.0005
4 mg/日	81	19.43 (11.91)	-18.96 (13.71)	-9.99[-14.67, -5.32]	<0.0001

注1：共分散分析

投与群を効果、ベースラインスコアを共変量とした。

注2：ベースライン後かつ漸減前最終の ADHD-RS-IV 合計スコアが得られた値

注3：多重比較結果を Dunnett で調整し p 値及び 95%信頼区間を算出

<副次評価項目>

(1) CTRS-R 合計スコア

エンドポイントでのベースラインからの変化量は、表V-12 に示すとおり、2 mg/日群で-12.37、3 mg/日群で-13.66、4 mg/日群で-17.45 であり、いずれの群でもプラセボ群に比べ有意に減少した。

表V-12 CTRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量^{注1}

	投与群	最終評価時 ^{注2}		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値 [95%信頼区間]	p 値 ^{注3}
平均 1日 合計 スコア	プラセボ	62	32.15 (19.83)	-1.96 (13.05)	—	—
	2 mg/日	63	20.81 (15.27)	-12.37 (14.86)	-10.84 [-16.51, -5.18]	<0.0001
	3 mg/日	56	18.28 (16.24)	-13.66 (19.04)	-12.71 [-18.55, -6.86]	<0.0001
	4 mg/日	56	21.85 (14.28)	-17.45 (16.10)	-13.09 [-18.95, -7.22]	<0.0001
平均 朝 合計 スコア	プラセボ	61	30.86 (20.15)	-3.25 (15.16)	—	—
	2 mg/日	63	19.56 (14.56)	-12.69 (17.52)	-10.35 [-16.79, -3.91]	0.0005
	3 mg/日	53	18.73 (18.03)	-11.27 (21.26)	-10.01 [-16.79, -3.23]	0.0017
	4 mg/日	53	22.39 (16.73)	-18.41 (17.13)	-11.47 [-18.33, -4.61]	0.0003
平均 午後 合計 スコア	プラセボ	61	33.42 (20.78)	-1.46 (13.27)	—	—
	2 mg/日	62	23.12 (19.36)	-12.64 (14.92)	-10.90 [-17.02, -4.72]	0.0001
	3 mg/日	52	19.42 (16.97)	-14.99 (19.63)	-13.84 [-20.22, -7.46]	<0.0001
	4 mg/日	56	20.63 (13.39)	-18.28 (18.59)	-15.25 [-21.58, -8.92]	<0.0001

注1：共分散分析

投与群を効果、ベースラインスコアを共変量とした。

注2：ベースライン後かつ漸減前最終の CTRS-R 合計スコアが得られた値

注3：平均値の多重比較を Dunnett 法で調整し p 値及び 95%信頼区間を算出

結果

結果

(2) CPRS-R 合計スコア

エンドポイントでのベースラインからの変化量は、表V-13 に示すとおり、2 mg/日群で-15.08、3 mg/日群で-14.70、4 mg/日群で-22.21 であり、いずれの群でもプラセボ群に比べ有意に減少した。

表V-13 CPRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量^{注1}

	投与群	最終評価時 ^{注2}		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整平均値 [95%信頼区間]	p 値 ^{注3}
平均 1日 合計 スコア	プラセボ	65	35.01 (21.10)	-9.22 (16.12)	—	—
	2 mg/日	66	25.68 (19.09)	-15.08 (14.60)	-6.94 [-13.18, -0.69]	0.0250
	3 mg/日	61	25.13 (19.95)	-14.70 (16.25)	-6.78 [-13.18, -0.37]	0.0350
	4 mg/日	58	22.65 (16.01)	-22.21 (17.02)	-12.83 [-19.30, -6.37]	<0.0001
平均 朝 合計 スコア	プラセボ	65	32.45 (22.64)	-7.05 (20.67)	—	—
	2 mg/日	66	22.76 (19.09)	-12.25 (18.98)	-7.22 [-14.36, -0.08]	0.0466
	3 mg/日	61	25.08 (20.53)	-14.32 (19.55)	-7.22 [-14.45, 0.01]	0.0504
	4 mg/日	57	21.95 (16.65)	-19.47 (17.78)	-11.57 [-18.90, -4.24]	0.0007
平均 午後 合計 スコア	プラセボ	63	37.83 (20.87)	-10.06 (17.41)	—	—
	2 mg/日	66	28.00 (20.10)	-16.85 (15.95)	-8.15 [-14.84, -1.45]	0.0122
	3 mg/日	61	26.25 (21.04)	-17.62 (17.90)	-9.23 [-16.09, -2.37]	0.0047
	4 mg/日	58	23.16 (15.85)	-24.93 (18.31)	-15.11 [-22.07, -8.15]	<0.0001
平均 夜 合計 スコア	プラセボ	64	35.41 (22.28)	-8.87 (18.02)	—	—
	2 mg/日	66	26.26 (21.74)	-15.77 (15.68)	-8.05 [-15.15, -0.95]	0.0215
	3 mg/日	61	24.05 (20.66)	-12.10 (20.80)	-6.56 [-13.90, 0.78]	0.0914
	4 mg/日	57	22.74 (17.09)	-22.09 (20.58)	-13.04 [-20.47, -5.60]	0.0001

注1：共分散分析

投与群を効果、ベースラインスコアを共変量とした。

注2：ベースライン後かつ漸減前最終の CPRS-R 合計スコアが得られた値

注3：平均値の多重比較を Dunnett 法で調整し p 値及び 95%信頼区間を算出

安全性

治験薬との関連が否定できない有害事象は、本剤群全体で 259 例中 199 例 (76.8%) であり、その内訳は 2 mg/日群で 87 例中 58 例 (66.7%) に認められ、主なものは傾眠 21 例 (24.1%)、頭痛 19 例 (21.8%)、疲労 14 例 (16.1%) であった。3 mg/日群では 86 例中 73 例 (84.9%) に認められ、主なものは傾眠 28 例 (32.6%)、疲労 18 例 (20.9%)、頭痛 17 例 (19.8%)、上腹部痛 13 例 (15.1%) であった。4 mg/日群では 86 例中 68 例 (79.1%) に認められ、傾眠 33 例 (38.4%)、頭痛 18 例 (20.9%)、鎮静 14 例 (16.3%)、疲労 13 例 (15.1%) であった。プラセボ群では 86 例中 34 例 (39.5%) で認められ、主なものは頭痛 15 例 (17.4%) であった。

また、死亡・治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は認められなかった。

③ 外国人小児 AD/HD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-316) ¹⁴⁾

目的	小児の AD/HD 患者に至適用量の本剤を投与したときの有効性及び安全性の評価																		
試験デザイン	多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験																		
対象	小児 AD/HD 患者 337 例 (本剤群 114 例, 参照群*112 例, プラセボ群 111 例) * : アトモキセチン至適用量 (10, 18, 25, 40 又は 60 mg) を投与した患者群を参照群とした。																		
主な選択基準	1) K-SADS-PL を用いた詳細な精神的評価に基づき, 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で AD/HD (混合型, 多動性-衝動性型, 不注意型) と診断された 6 ~ 17 歳の患者 2) ベースライン時に, ADHD-RS-IV 合計スコアが 32 以上かつ CGI-S スコアが 4 以上の患者																		
主な除外基準	高度な合併症 2 軸障害又は高度な 1 軸障害 (心的外傷後ストレス障害, 双極性障害, 精神病, 広汎性発達障害, 強迫性障害, 物質乱用障害, あるいは本剤やアトモキセチン塩酸塩の投与が禁忌である又は有効性・安全性を適切に評価できないと治験責任医師が判断した他の徴候, 双極性障害の既往, 精神病又は行為障害 等) を含む合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) の患者																		
試験方法	スクリーニング期及びウォッシュアウト期 (3 ~ 35 日), 用量調節期 (6 ~ 12 歳 : 4 週間, 13 ~ 17 歳 : 7 週間), 用量維持期 (6 週間), 漸減期 (2 週間), 事後観察期 (治験薬最終投与後 1 週目) の構成で実施した。用量調節期にて本剤 1 mg から投与を開始し, ADHD-RS-IV 合計スコアがベースラインから 30%以上低下し, かつ CGI-I スコアが 1 又は 2 であり, 副作用が忍容できる場合の投与量を至適用量と判断した。なお, 1 日最大投与量は 6 ~ 12 歳では 4 mg, 13 ~ 17 歳では 7 mg とした。上記の条件を満たさない場合は治験責任医師の判断で用量を漸増した。また, ADHD-RS-IV 合計スコアがベースラインから 30%以上低下した場合でも, 治験責任医師により更なる症状の改善が期待できると判断され, かつ忍容性も良好である場合には, 増量可能とした。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">二重盲検評価期 (10又は13週間) [6~12歳]10週間 [13~17歳]13週間</th> <th rowspan="2">漸減期 (2週間)</th> </tr> <tr> <th>用量調節期 (4又は7週間) [6~12歳]4週間 [13~17歳]7週間</th> <th>用量維持期 (6週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td>インチュニブ®群</td> <td>[6~12歳] 1~4 mg/日 [13~17歳] 1~7 mg/日</td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td>参照群</td> <td>[体重 70 kg未満] 0.5~1.4 mg/kg/日 [体重 70 kg以上] 40~100 mg/日</td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		二重盲検評価期 (10又は13週間) [6~12歳]10週間 [13~17歳]13週間		漸減期 (2週間)	用量調節期 (4又は7週間) [6~12歳]4週間 [13~17歳]7週間	用量維持期 (6週間)	プラセボ群				インチュニブ®群	[6~12歳] 1~4 mg/日 [13~17歳] 1~7 mg/日			参照群	[体重 70 kg未満] 0.5~1.4 mg/kg/日 [体重 70 kg以上] 40~100 mg/日		
	二重盲検評価期 (10又は13週間) [6~12歳]10週間 [13~17歳]13週間		漸減期 (2週間)																
	用量調節期 (4又は7週間) [6~12歳]4週間 [13~17歳]7週間	用量維持期 (6週間)																	
プラセボ群																			
インチュニブ®群	[6~12歳] 1~4 mg/日 [13~17歳] 1~7 mg/日																		
参照群	[体重 70 kg未満] 0.5~1.4 mg/kg/日 [体重 70 kg以上] 40~100 mg/日																		
評価項目	有効性 : 主要評価項目 ; LOCF を用いたベースラインから最終評価時 (6 ~ 12 歳 : 10 週後, 13 ~ 17 歳 : 13 週後) までの ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量 副次評価項目 ; CGI-I, CGI-S 等 安全性 : 有害事象, 臨床検査値, バイタルサイン 等																		

K-SADS-PL : Kiddie Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia Present and Lifetime version

LOCF : Last Observation Carried Forward

有効性

<主要評価項目>

最終評価時における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は、本剤群は-23.9であり、プラセボ群の-15.0に比べ有意に減少した。

表V-14 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

投与群	ベースライン		最終評価時 ^{注1}		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{注2}		
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		平均値 (標準偏差)	最小二乗 平均値	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]
プラセボ	111	43.2 (5.60)	111	28.1 (14.13)	-15.0 (13.07)	-15.0	—	—
本剤	114	43.1 (5.47)	112	19.2 (11.85)	-23.9 (12.41)	-23.9	-8.9 [-11.9, -5.8]	<0.001
参照	112	43.7 (5.86)	112	25.0 (12.97)	-18.6 (11.91)	-18.8	-3.8 [-6.8, -0.7]	0.017 ^{注3}

注1：LOCFで補完した値

注2：共分散分析

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

注3：多重性を調整しない名目 p 値

結果

安全性

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群で114例中70例（61.4%）に認められ、主なものは傾眠47例（41.2%）、疲労24例（21.1%）、頭痛13例（11.4%）であった。参照群では112例中62例（55.4%）に認められ、主なものは食欲減退27例（24.1%）、悪心21例（18.8%）、疲労20例（17.9%）、傾眠18例（16.1%）、浮動性めまい16例（14.3%）、頭痛13例（11.6%）、腹痛12例（10.7%）であった。プラセボ群では111例中44例（39.6%）で認められ、主なものは頭痛15例（13.5%）、傾眠14例（12.6%）、疲労13例（11.7%）であった。

また、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群2例（失神1例，虫垂炎1例）、プラセボ群1例（失神）が認められ、失神の2例は治験薬と因果関係があると判定された。

④ 日本人成人 AD/HD 患者における第 3 相試験 (A3132) ¹⁵⁾

目的	本剤のプラセボ群に対する優越性の検証並びに有効性及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検固定用量試験
対象	18 歳以上の日本人 AD/HD 患者 201 例 (本剤群 101 例, プラセボ群 100 例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に 18 歳以上の患者 2) スクリーニング時に CAADID 日本語版を用いて面接を行い, 現在及び小児期の両方で DSM-5 による主診断が AD/HD である患者 3) ベースラインの ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版による評価で, 不注意サブスケールスコア又は多動性・衝動性サブスケールスコアのうち, 2 点以上が 5 項目以上であり, かつ合計スコアが 24 点以上である患者 4) ベースラインの CGI-S スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者 2) パーソナリティ障害, 知的能力障害がある患者 3) その他, 中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者 4) HAM-A の総スコアが 17 点以上を示す患者 5) HAM-D の総スコアが 12 点以上を示す患者 6) 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トゥレット障害を含む) の合併又は既往がある患者, あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者 7) QTc (Fridericia 補正) が 450 msec 超の患者 8) 起立性低血圧の患者 9) 持続性徐脈の患者 10) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中, あるいは治験参加後に服用が必要となる患者 11) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者, 又はその既往がある患者 ・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5, 若しくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者。ただし, 自殺行動に関する質問のうち, 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, それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る
試験方法	<p>スクリーニング期 (1 ~ 4 週間), 治療期 (用量調節期: 5 週間), 治療期 (用量固定期: 5 週間), 漸減期 (2 週間), 事後観察期 (1 週間) の 5 期 (計 14 ~ 17 週間) 構成で実施した。</p> <p>スクリーニングによって適格性が確認された被験者を本剤群又はプラセボ群の 2 群に割り付け, 治療期では 1 日 1 回 10 週間経口投与, 漸減期では 1 日 1 回 2 週間経口投与した。治療期 (用量調節期) では, 本剤 2 mg から投与を開始し, 4 mg まで 1 mg ずつ強制増量し, 4 ~ 6 mg の範囲で被験者の維持用量を決定した。治療期 (用量固定期) では維持用量を投与した。</p> <p>漸減期では, 本剤の維持用量に応じたスケジュールで 2 週間かけて, 2 mg まで 1 mg ずつ漸減した。</p>

CAADID : コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害診断面接 (Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV™)

ADHD-RS-IV with adult prompts : 注意欠陥/多動性障害評価尺度

(attention-deficit/Hyperactivity disorder rating scale IV with adult prompts)

DSM-5 : 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版

CGI-S : 臨床全般重症度 (clinical global impression of severity)

HAM-A : ハミルトン不安評価尺度

HAM-D : ハミルトンうつ病評価尺度

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

<p>試験方法</p>																																
<p>評価項目</p>	<p>有効性：主要評価項目；ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの最終評価時（10 週後）におけるベースラインからの変化量 副次評価項目；・ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の合計スコア，奇数項目の合計スコア（不注意サブスケールスコア），偶数項目の合計スコア（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 ・ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの各評価時点の改善率 ・CAARS 日本語版のサブスケール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 ・CGI-I 及び PGI-I の各評価時点の改善率 ・AAQoL 合計スコア及び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 ・BRIEF-A の各サブスケールの Raw スコア及び T スコアに対する各評価時点におけるベースラインからの変化量 等</p> <p>安全性：有害事象・副作用の有無及び発現頻度，臨床検査値，体重，血圧及び脈拍数，心電図 等</p>																															
<p>結果</p>	<p>有効性 <主要評価項目> ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの最終評価時（10 週後）におけるベースラインからの変化量の調整平均値は，本剤群-11.55，プラセボ群-7.27 であり，プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。</p> <p>表V-15 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの最終評価時（10 週後）におけるベースラインからの変化量（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="379 1552 1390 1794"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">ベースライン</th> <th colspan="2">投与 10 週後</th> <th>変化量^注</th> <th colspan="2">プラセボとの比較^注</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>平均値 (標準偏差)</th> <th>例数</th> <th>平均値 (標準偏差)</th> <th>調整平均値 (標準誤差)</th> <th>調整平均値の差 [95%信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>100</td> <td>31.70 (6.83)</td> <td>93</td> <td>23.55 (10.29)</td> <td>-7.27 (1.07)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>本剤</td> <td>100</td> <td>31.45 (5.92)</td> <td>79</td> <td>19.53 (9.45)</td> <td>-11.55 (1.10)</td> <td>-4.28 [-6.67, -1.88]</td> <td>0.0005</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：混合効果モデルに基づく解析 投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインADHD-RS-IV with adult prompts日本語版 合計スコア（30未満，30以上）及びAD/HDサブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性・衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。</p>	投与群	ベースライン		投与 10 週後		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	プラセボ	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	-7.27 (1.07)	—	—	本剤	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	-11.55 (1.10)	-4.28 [-6.67, -1.88]	0.0005
投与群	ベースライン		投与 10 週後		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																									
プラセボ	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	-7.27 (1.07)	—	—																									
本剤	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	-11.55 (1.10)	-4.28 [-6.67, -1.88]	0.0005																									

FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）

CAARS：AD/HD 症状の評価指標（Conners' Adult ADHD Rating Scale™）

PGI-I：患者による改善に関する包括的印象度（Patient Global Impression of Improvement）

AAQoL：成人期AD/HDにおける生活の質の評価指標（Adult ADHD Quality of Life Questionnaire™）

BRIEF-A：実行機能行動評価尺度-成人版（Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult version™）

<副次評価項目>

(1) ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコア

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 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の調整平均値は、本剤群では投与 4 週後以降のすべての評価時点でプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

**表V-16 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版
合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)**

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	—	—	100	29.45 (7.75)	-1.18 (0.79)	—	—
	本剤	—	—	100	28.53 (6.63)	-1.87 (0.79)	-0.69 [-1.88, 0.51]	0.2578
2 週	プラセボ	—	—	99	27.30 (8.86)	-3.38 (0.86)	—	—
	本剤	—	—	97	26.23 (6.83)	-4.17 (0.86)	-0.79 [-2.29, 0.71]	0.2999
3 週	プラセボ	—	—	98	26.07 (9.29)	-4.62 (0.92)	—	—
	本剤	—	—	91	24.37 (7.41)	-6.14 (0.93)	-1.52 [-3.31, 0.27]	0.0957
4 週	プラセボ	—	—	98	25.48 (9.36)	-5.21 (0.99)	—	—
	本剤	—	—	87	22.14 (8.15)	-8.21 (1.01)	-3.00 [-5.08, -0.92]	0.0048
5 週	プラセボ	—	—	95	24.57 (9.97)	-6.05 (1.05)	—	—
	本剤	—	—	84	21.27 (8.92)	-9.73 (1.06)	-3.67 [-5.95, -1.40]	0.0017
6 週	プラセボ	—	—	93	24.38 (10.22)	-6.41 (1.07)	—	—
	本剤	—	—	83	20.46 (9.18)	-10.70 (1.09)	-4.29 [-6.65, -1.94]	0.0004
8 週	プラセボ	—	—	93	23.69 (9.96)	-7.12 (1.06)	—	—
	本剤	—	—	79	19.65 (9.18)	-11.36 (1.08)	-4.24 [-6.57, -1.91]	0.0004
10 週	プラセボ	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	-7.27 (1.07)	—	—
	本剤	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	-11.55 (1.10)	-4.28 [-6.67, -1.88]	0.0005

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコア（30 未満，30 以上）及び AD/HD サブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性・衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

結果

(2) ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 不注意・多動性・衝動性サブスケールスコア

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 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は、本剤群では最終評価時（10 週後）においてプラセボ群と比べて有意な低下が認められた。また、本剤群では投与開始後 4 週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた。

同様に、多動性・衝動性サブスケールスコアは、本剤群の最終評価時（10 週後）においてプラセボ群と比べて有意な低下が認められた。また、本剤群では投与開始後 5 週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた。

**表 V-17 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版
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 (FAS)**

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	—	—	100	20.56 (4.22)	-0.99 (0.57)	—	—
	本剤	—	—	100	19.48 (4.02)	-1.50 (0.59)	-0.50 [-1.28, 0.28]	0.2059
2 週	プラセボ	—	—	99	19.12 (5.23)	-2.44 (0.62)	—	—
	本剤	—	—	97	17.92 (4.63)	-2.99 (0.64)	-0.55 [-1.61, 0.52]	0.3112
3 週	プラセボ	—	—	98	18.16 (5.71)	-3.38 (0.66)	—	—
	本剤	—	—	91	16.71 (4.88)	-4.14 (0.68)	-0.76 [-1.99, 0.46]	0.2215
4 週	プラセボ	—	—	98	17.97 (5.83)	-3.57 (0.70)	—	—
	本剤	—	—	87	15.20 (5.45)	-5.60 (0.72)	-2.03 [-3.43, -0.63]	0.0047
5 週	プラセボ	—	—	95	17.33 (6.42)	-4.10 (0.75)	—	—
	本剤	—	—	84	14.58 (6.10)	-6.49 (0.78)	-2.39 [-3.99, -0.78]	0.0038
6 週	プラセボ	—	—	93	17.15 (6.58)	-4.33 (0.76)	—	—
	本剤	—	—	83	14.10 (5.94)	-7.07 (0.79)	-2.74 [-4.37, -1.11]	0.0011
8 週	プラセボ	—	—	93	16.84 (6.32)	-4.67 (0.75)	—	—
	本剤	—	—	79	13.76 (6.26)	-7.37 (0.78)	-2.70 [-4.32, -1.09]	0.0012
10 週	プラセボ	100	21.88 (3.53)	93	16.62 (6.46)	-4.89 (0.76)	—	—
	本剤	100	21.24 (3.42)	79	13.82 (6.39)	-7.39 (0.79)	-2.51 [-4.16, -0.85]	0.0032

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 不注意サブスケールスコア（30 未満，30 以上）及び AD/HD サブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性・衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

結果

結果

表 V-18 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版
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 (FAS)

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	—	—	100	8.89 (5.91)	0.08 (0.42)	—	—
	本剤	—	—	100	9.05 (5.35)	-0.10 (0.42)	-0.18 [-0.80, 0.44]	0.5681
2 週	プラセボ	—	—	99	8.18 (5.96)	-0.67 (0.44)	—	—
	本剤	—	—	97	8.31 (5.34)	-0.89 (0.45)	-0.23 [-0.97, 0.51]	0.5476
3 週	プラセボ	—	—	98	7.91 (5.77)	-0.98 (0.47)	—	—
	本剤	—	—	91	7.66 (5.32)	-1.73 (0.48)	-0.75 [-1.62, 0.12]	0.0889
4 週	プラセボ	—	—	98	7.51 (5.72)	-1.37 (0.50)	—	—
	本剤	—	—	87	6.94 (5.31)	-2.35 (0.51)	-0.98 [-1.98, 0.02]	0.0543
5 週	プラセボ	—	—	95	7.24 (5.68)	-1.67 (0.50)	—	—
	本剤	—	—	84	6.69 (5.34)	-2.95 (0.51)	-1.28 [-2.27, -0.29]	0.0116
6 週	プラセボ	—	—	93	7.23 (5.76)	-1.80 (0.52)	—	—
	本剤	—	—	83	6.36 (5.41)	-3.33 (0.53)	-1.54 [-2.60, -0.47]	0.0051
8 週	プラセボ	—	—	93	6.85 (5.60)	-2.18 (0.52)	—	—
	本剤	—	—	79	5.89 (5.33)	-3.69 (0.54)	-1.51 [-2.61, -0.42]	0.0072
10 週	プラセボ	100	9.82 (5.84)	93	6.92 (5.84)	-2.10 (0.52)	—	—
	本剤	100	10.21 (5.60)	79	5.71 (5.03)	-3.84 (0.54)	-1.74 [-2.84, -0.64]	0.0021

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 多動性-衝動性サブスケールスコア（30 未満，30 以上）及び AD/HD サブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性-衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

(3) ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの各評価時点の改善率
 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの各評価時点における改善率は、本剤群の投与開始後 4 週以降のすべての評価時点及び最終観測時点においてプラセボ群と比較して有意に高かった。

**表 V-19 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版
 合計スコアの改善率 (FAS)**

評価 時点	投与群	観測値		プラセボとの比較 ^{注1}	
		例数	改善例数 (改善率, %)	改善率の差[95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
1 週	プラセボ	100	9 (9.0)	—	—
	本剤	100	8 (8.0)	-1.00 [-15.25, 13.28]	1.0000
2 週	プラセボ	99	27 (27.3)	—	—
	本剤	97	28 (28.9)	1.59 [-12.44, 15.46]	0.8741
3 週	プラセボ	98	33 (33.7)	—	—
	本剤	91	38 (41.8)	8.08 [-6.27, 22.23]	0.2935
4 週	プラセボ	98	37 (37.8)	—	—
	本剤	87	50 (57.5)	19.72 [5.26, 33.55]	0.0082
5 週	プラセボ	95	39 (41.1)	—	—
	本剤	84	50 (59.5)	18.47 [3.76, 32.59]	0.0167
6 週	プラセボ	93	41 (44.1)	—	—
	本剤	83	55 (66.3)	22.18 [7.42, 36.20]	0.0040
8 週	プラセボ	93	44 (47.3)	—	—
	本剤	79	54 (68.4)	21.04 [6.12, 35.28]	0.0084
10 週	プラセボ	93	45 (48.4)	—	—
	本剤	79	55 (69.6)	21.23 [6.31, 35.45]	0.0055
最終観測 時点	プラセボ	100	47 (47.0)	—	—
	本剤	100	64 (64.0)	17.00 [2.68, 30.81]	0.0226

注 1 : Exact unconditional confidence interval

注 2 : Fisher's exact test

結果

(4) 患者背景別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコア

1) 性別

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの最終評価時（10 週後）におけるベースラインからの変化量の調整平均値を性別で評価した結果、男性・女性共に本剤群ではプラセボ群と比べて有意な低下が認められた。

**表 V-20 性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版
合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）**

性別	投与群	ベースライン		最終評価時（10 週後）		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
男性	プラセボ	63	32.22 (7.37)	58	24.71 (10.26)	-6.88 (1.34)	—	—
	本剤	66	31.74 (5.65)	56	20.52 (9.05)	-10.86 (1.31)	-3.98 [-6.86, -1.11]	0.0070
女性	プラセボ	37	30.81 (5.78)	35	21.63 (10.19)	-8.10 (1.86)	—	—
	本剤	34	30.88 (6.45)	23	17.13 (10.16)	-13.03 (2.09)	-4.92 [-9.30, -0.55]	0.0280

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコア（30 未満，30 以上）及び AD/HD サブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性・衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造（男），無構造（女）とした。

結果

2) 服薬時間帯（午前投与，午後投与）別

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの最終評価時（10 週後）におけるベースラインからの変化量の調整平均値を服薬時間帯別に評価した結果，午前投与・午後投与共に本剤群ではプラセボ群と比べて有意な低下が認められた。

**表 V-21 服薬時間帯別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版
合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）**

服薬 時間帯	投与群	ベースライン		最終評価時（10 週 後）		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
午前	プラセボ	43	32.65 (7.61)	41	25.29 (10.34)	-6.43 (1.65)	—	—
	本剤	43	31.63 (5.99)	33	20.06 (9.25)	-11.68 (1.73)	-5.25 [-9.18, -1.32]	0.0094
午後	プラセボ	57	30.98 (6.15)	52	22.17 (10.13)	-7.17 (1.41)	—	—
	本剤	57	31.32 (5.91)	46	19.15 (9.67)	-10.51 (1.43)	-3.34 [-6.41, -0.27]	0.0330

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコア（30 未満，30 以上）及び AD/HD サブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性・衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造（午前），無構造（午後）とした。

(5) CAARS 日本語版 サブスケールスコア

AD/HD 症状の評価指標である CAARS 日本語版のサブスケールスコア (不注意/記憶の問題, 多動性/落ち着きのなさ, 衝動性/情緒不安定, 自己概念の問題, DSM-IV 不注意型症状, DSM-IV 多動性-衝動性型症状, DSM-IV 総合 AD/HD 症状, AD/HD 指標) の最終評価時 (10 週間) におけるベースラインからの変化量は, 本剤群の多動性/落ち着きのなさ, DSM-IV 不注意型症状, DSM-IV 多動性-衝動性型症状, DSM-IV 総合 AD/HD 症状, AD/HD 指標の各サブスケールスコアでプラセボ群と比べて有意な低下が認められた。

表 V-22 CAARS 日本語版 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

サブスケール	投与群	ベースライン		最終評価時 (10 週間)		変化量 ^注	プラセボとの比較 ^注	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
不注意/記憶の問題	プラセボ	100	26.78 (5.32)	98	23.35 (7.66)	-2.87 (1.19)	—	—
	本剤	100	25.18 (5.26)	96	20.25 (7.52)	-4.52 (1.21)	-1.65 [-3.48, 0.18]	0.0772
多動性/落ち着きのなさ	プラセボ	100	16.05 (7.96)	98	12.79 (7.83)	-0.68 (0.95)	—	—
	本剤	100	16.68 (7.49)	96	11.64 (7.01)	-2.37 (0.96)	-1.69 [-3.09, -0.29]	0.0184
衝動性/情緒不安定	プラセボ	100	15.76 (7.36)	98	13.48 (7.90)	-0.01 (0.96)	—	—
	本剤	100	15.91 (7.35)	96	12.71 (7.57)	-0.97 (0.96)	-0.96 [-2.40, 0.48]	0.1918
自己概念の問題	プラセボ	100	11.88 (4.15)	98	10.94 (4.00)	-0.20 (0.59)	—	—
	本剤	100	10.72 (4.68)	96	9.77 (4.73)	-0.60 (0.59)	-0.40 [-1.30, 0.49]	0.3765
DSM-IV 不注意型症状	プラセボ	100	20.75 (4.23)	98	17.42 (5.76)	-2.96 (0.94)	—	—
	本剤	100	19.98 (3.83)	96	14.84 (5.82)	-4.85 (0.96)	-1.89 [-3.31, -0.47]	0.0092
DSM-IV 多動性-衝動性型症状	プラセボ	100	9.44 (6.00)	98	7.23 (5.71)	-1.04 (0.62)	—	—
	本剤	100	9.84 (5.17)	96	6.38 (4.48)	-2.21 (0.63)	-1.18 [-2.09, -0.26]	0.0118
DSM-IV 総合 AD/HD 症状	プラセボ	100	30.19 (8.19)	98	24.65 (9.59)	-4.24 (1.35)	—	—
	本剤	100	29.82 (6.41)	96	21.22 (8.46)	-7.35 (1.35)	-3.11 [-5.15, -1.08]	0.0029
AD/HD 指標	プラセボ	100	20.72 (5.01)	98	18.60 (6.03)	-0.62 (0.90)	—	—
	本剤	100	20.25 (4.87)	96	15.95 (5.79)	-2.93 (0.89)	-2.31 [-3.65, -0.97]	0.0008

注: LOCF を用いた共分散分析

固定効果: 投与群

共変量: ベースラインの各 CAARS サブスケールスコア, AD/HD サブタイプ (混合型, 不注意優勢型, 多動性-衝動性優勢型)

結果

(6) CGI-I 改善率

本剤群の CGI-I 改善率*は、投与開始後 4 週以降のすべての評価時点及び最終観測時点でプラセボ群と比べて有意に高かった。

表 V-23 CGI-I 改善率 (FAS)

評価時点	投与群	観測値		プラセボとの比較	
		例数	改善例数 (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	100	4 (4.0)	—	—
	本剤	100	2 (2.0)	-2.00 [-16.24, 12.30]	0.6827
2 週	プラセボ	99	6 (6.1)	—	—
	本剤	97	9 (9.3)	3.22 [-10.69, 17.41]	0.4327
3 週	プラセボ	98	7 (7.1)	—	—
	本剤	91	15 (16.5)	9.34 [-4.96, 23.44]	0.0677
4 週	プラセボ	98	9 (9.2)	—	—
	本剤	87	25 (28.7)	19.55 [5.13, 33.30]	0.0010
5 週	プラセボ	95	17 (17.9)	—	—
	本剤	84	30 (35.7)	17.82 [3.15, 31.89]	0.0103
6 週	プラセボ	93	18 (19.4)	—	—
	本剤	83	35 (42.2)	22.81 [8.09, 36.79]	0.0016
8 週	プラセボ	93	24 (25.8)	—	—
	本剤	79	36 (45.6)	19.76 [4.83, 34.07]	0.0099
10 週	プラセボ	93	21 (22.6)	—	—
	本剤	79	38 (48.1)	25.52 [10.69, 39.53]	0.0007
最終観測時点	プラセボ	100	21 (21.0)	—	—
	本剤	100	45 (45.0)	24.00 [9.77, 37.51]	0.0005

注 1 : Exact unconditional confidence interval

注 2 : Fisher's exact test

*改善とは、スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) であることと定義した。

結果

(7) PGI-I 改善率

本剤群の PGI-I 改善率*は、投与開始後 6 週, 10 週及び最終観測時点でプラセボ群と比べて有意に高かった。

表 V-24 PGI-I 改善率 (FAS)

評価時点	投与群	観測値		プラセボとの比較	
		例数	改善例数 (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	100	6 (6.0)	—	—
	本剤	100	5 (5.0)	-1.00 [-15.25, 13.28]	1.0000
2 週	プラセボ	99	9 (9.1)	—	—
	本剤	97	9 (9.3)	0.19 [-13.60, 14.43]	1.0000
3 週	プラセボ	98	11 (11.2)	—	—
	本剤	91	10 (11.0)	-0.24 [-14.46, 14.08]	1.0000
4 週	プラセボ	98	12 (12.2)	—	—
	本剤	87	14 (16.1)	3.85 [-10.58, 18.12]	0.5272
5 週	プラセボ	95	16 (16.8)	—	—
	本剤	84	17 (20.2)	3.40 [-11.28, 17.90]	0.5691
6 週	プラセボ	93	10 (10.8)	—	—
	本剤	83	19 (22.9)	12.14 [-2.72, 26.53]	0.0411
8 週	プラセボ	93	11 (11.8)	—	—
	本剤	79	18 (22.8)	10.96 [-4.02, 25.61]	0.0670
10 週	プラセボ	93	11 (11.8)	—	—
	本剤	79	20 (25.3)	13.49 [-1.50, 28.04]	0.0283
最終観測時点	プラセボ	100	11 (11.0)	—	—
	本剤	100	24 (24.0)	13.00 [-1.35, 26.96]	0.0246

注 1 : Exact unconditional confidence interval

注 2 : Fisher's exact test

*改善とは、スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) であることと定義した。

結果

(8) AAQoL 合計スコア, サブスケールスコア

成人AD/HDにおけるQOLの評価指標であるAAQoLの合計スコア及び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の調整平均値は、本剤群の生活上の生産性サブスケールスコアが投与開始後5週及び10週で、対人関係サブスケールスコアが投与開始後5週でプラセボ群と比べて有意に高かった。

表V-25 AAQoL 合計スコア, サブスケールスコアのベースラインからの変化量(FAS)

サブスケール	期間	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
合計	5週	プラセボ	—	—	95	46.66 (16.15)	2.25 (2.41)	—	—
		本剤	—	—	84	53.41 (16.79)	6.05 (2.42)	3.80 [-0.22, 7.82]	0.0638
	10週	プラセボ	100	42.14 (12.66)	92	46.51 (15.29)	2.35 (2.41)	—	—
		本剤	100	46.09 (16.44)	79	53.40 (18.64)	6.09 (2.43)	3.74 [-0.30, 7.77]	0.0691
生活上の 生産性	5週	プラセボ	—	—	95	47.58 (20.24)	2.94 (2.93)	—	—
		本剤	—	—	84	56.85 (19.21)	7.99 (2.96)	5.05 [0.03, 10.06]	0.0485
	10週	プラセボ	100	41.93 (16.91)	92	47.53 (19.51)	3.07 (2.90)	—	—
		本剤	100	47.50 (18.61)	79	58.34 (19.44)	9.85 (2.94)	6.78 [1.86, 11.71]	0.0072
心の健康	5週	プラセボ	—	—	95	48.77 (21.59)	0.44 (3.36)	—	—
		本剤	—	—	84	51.88 (23.42)	1.37 (3.38)	0.94 [-4.68, 6.55]	0.7424
	10週	プラセボ	100	43.29 (19.94)	92	47.06 (21.48)	-0.99 (3.37)	—	—
		本剤	100	46.38 (24.17)	79	52.32 (25.41)	1.43 (3.41)	2.42 [-3.31, 8.15]	0.4056
生活面の 見通し	5週	プラセボ	—	—	95	43.23 (18.29)	2.18 (2.35)	—	—
		本剤	—	—	84	48.82 (17.37)	5.19 (2.40)	3.01 [-1.25, 7.27]	0.1647
	10週	プラセボ	100	40.20 (15.21)	92	42.71 (16.02)	1.97 (2.27)	—	—
		本剤	100	44.03 (16.94)	79	46.10 (18.85)	2.29 (2.31)	0.32 [-3.57, 4.22]	0.8696
対人関係	5週	プラセボ	—	—	95	46.89 (21.44)	1.10 (3.15)	—	—
		本剤	—	—	84	54.11 (22.00)	7.59 (3.19)	6.49 [1.25, 11.73]	0.0154
	10週	プラセボ	100	43.95 (18.79)	92	48.91 (19.72)	3.20 (3.15)	—	—
		本剤	100	45.55 (23.49)	79	54.05 (23.83)	7.68 (3.20)	4.48 [-0.79, 9.76]	0.0954

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群, 評価時点, 投与群×評価時点の交互作用を固定効果, ベースラインの各サブスケールスコア及びAD/HDサブタイプ(混合型, 不注意優勢型, 多動性-衝動性優勢型)を共変量, 分散共分散構造は無構造とした。

(9) BRIEF-A

1) BRIEF-A の Raw スコア

BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、投与開始後 5 週及び投与開始後 10 週共にすべてのサブスケールについて、本剤群ではプラセボ群と比べてスコアが改善し、そのうち投与開始後 5 週の Plan/organize, Organization of materials 及び Metacognition index, 並びに投与開始後 10 週の Inhibit, Initiate 及び Plan/organize では、投与群間に有意差が認められた。

表 V-26 BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

サブスケール	期間	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
Inhibit	5 週	プラセボ	—	—	95	13.82 (3.31)	-0.94 (0.41)	—	—
		本剤	—	—	84	12.57 (2.69)	-1.56 (0.40)	-0.62 [-1.28, 0.04]	0.0666
	10 週	プラセボ	100	14.77 (3.46)	93	13.63 (3.41)	-1.19 (0.41)	—	—
		本剤	100	13.89 (3.31)	79	12.24 (2.82)	-1.98 (0.41)	-0.80 [-1.49, -0.10]	0.0257
Shift	5 週	プラセボ	—	—	95	12.85 (2.77)	-0.67 (0.39)	—	—
		本剤	—	—	84	11.74 (2.79)	-0.96 (0.39)	-0.29 [-0.94, 0.37]	0.3911
	10 週	プラセボ	100	13.67 (2.61)	93	12.89 (2.97)	-0.66 (0.39)	—	—
		本剤	100	12.59 (2.85)	79	11.86 (2.96)	-0.93 (0.40)	-0.27 [-0.97, 0.43]	0.4453
Emotional control	5 週	プラセボ	—	—	95	18.02 (4.35)	0.04 (0.56)	—	—
		本剤	—	—	84	16.79 (4.31)	-0.46 (0.57)	-0.50 [-1.43, 0.42]	0.2858
	10 週	プラセボ	100	18.94 (4.32)	93	17.89 (4.59)	-0.20 (0.57)	—	—
		本剤	100	18.37 (4.51)	79	16.51 (4.48)	-0.79 (0.57)	-0.59 [-1.55, 0.37]	0.2244
Self-monitor	5 週	プラセボ	—	—	95	11.38 (3.19)	-0.75 (0.40)	—	—
		本剤	—	—	84	10.40 (2.98)	-1.24 (0.40)	-0.49 [-1.15, 0.17]	0.1458
	10 週	プラセボ	100	12.21 (2.94)	93	11.25 (3.21)	-0.94 (0.41)	—	—
		本剤	100	11.35 (3.47)	79	10.38 (3.05)	-1.34 (0.42)	-0.40 [-1.12, 0.31]	0.2699
Behavioral regulation index	5 週	プラセボ	—	—	95	56.07 (11.34)	-2.58 (1.45)	—	—
		本剤	—	—	84	51.50 (10.43)	-4.33 (1.44)	-1.75 [-4.11, 0.62]	0.1472
	10 週	プラセボ	100	59.59 (10.75)	93	55.67 (11.90)	-3.25 (1.47)	—	—
		本剤	100	56.20 (11.45)	79	50.99 (11.17)	-5.16 (1.47)	-1.91 [-4.40, 0.57]	0.1308
Initiate	5 週	プラセボ	—	—	95	17.45 (3.53)	-0.64 (0.49)	—	—
		本剤	—	—	84	15.50 (3.53)	-1.30 (0.49)	-0.66 [-1.48, 0.15]	0.1091
	10 週	プラセボ	100	18.53 (3.13)	93	17.00 (3.91)	-1.12 (0.51)	—	—
		本剤	100	16.86 (3.98)	79	14.90 (3.79)	-2.07 (0.52)	-0.95 [-1.89, 0.00]	0.0496
Working memory	5 週	プラセボ	—	—	95	17.87 (3.12)	-1.10 (0.47)	—	—
		本剤	—	—	84	16.33 (3.62)	-1.59 (0.47)	-0.48 [-1.24, 0.28]	0.2125
	10 週	プラセボ	100	19.34 (2.83)	93	17.72 (3.79)	-1.30 (0.51)	—	—
		本剤	100	18.04 (3.85)	79	15.91 (4.26)	-2.10 (0.52)	-0.80 [-1.75, 0.16]	0.1009
Plan/organize	5 週	プラセボ	—	—	95	21.76 (4.40)	-1.11 (0.60)	—	—
		本剤	—	—	84	19.11 (4.63)	-2.43 (0.59)	-1.33 [-2.29, -0.36]	0.0074
	10 週	プラセボ	100	23.06 (4.02)	93	21.38 (4.93)	-1.56 (0.63)	—	—
		本剤	100	21.41 (4.80)	79	18.62 (5.04)	-2.92 (0.63)	-1.36 [-2.49, -0.24]	0.0180
Task monitor	5 週	プラセボ	—	—	95	13.55 (2.73)	-0.78 (0.39)	—	—
		本剤	—	—	84	12.25 (2.95)	-1.39 (0.40)	-0.61 [-1.26, 0.04]	0.0667
	10 週	プラセボ	100	14.40 (2.59)	93	13.28 (3.16)	-1.07 (0.41)	—	—
		本剤	100	13.55 (2.74)	79	12.10 (3.04)	-1.61 (0.41)	-0.55 [-1.27, 0.18]	0.1369

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの各 BRIEF-A Raw スコア及び AD/HD サブタイプ（混合型、不注意優勢型、多動性・衝動性優勢型）を共変量、分散共分散構造は無構造とした。

結果

結果

サブスケール	期間	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
Organization of materials	5 週	プラセボ	—	—	95	18.05 (2.94)	-1.42 (0.43)	—	—
		本剤	—	—	84	15.69 (3.87)	-2.21 (0.44)	-0.79 [-1.51, -0.07]	0.0320
	10 週	プラセボ	100	19.20 (2.95)	93	17.76 (3.33)	-1.71 (0.46)	—	—
		本剤	100	17.58 (3.42)	79	15.54 (3.78)	-2.44 (0.47)	-0.73 [-1.60, 0.14]	0.0993
Metacognition index	5 週	プラセボ	—	—	95	88.68 (14.92)	-5.51 (2.04)	—	—
		本剤	—	—	84	78.88 (16.50)	-8.86 (2.04)	-3.35 [-6.68, -0.02]	0.0483
	10 週	プラセボ	100	94.53 (13.33)	93	87.14 (17.30)	-7.22 (2.18)	—	—
		本剤	100	87.44 (16.47)	79	77.08 (18.03)	-11.13 (2.20)	-3.91 [-7.91, 0.09]	0.0554
GEC index	5 週	プラセボ	—	—	95	144.76(24.13)	-8.30 (3.34)	—	—
		本剤	—	—	84	130.38 (25.64)	-13.53 (3.32)	-5.23 [-10.67, 0.21]	0.0594
	10 週	プラセボ	100	154.12 (21.88)	93	142.81 (26.95)	-10.68 (3.49)	—	—
		本剤	100	143.64 (26.34)	79	128.06 (27.66)	-16.62 (3.50)	-5.94 [-12.13, 0.24]	0.0595

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの各 BRIEF-A Raw スコア及び AD/HD サブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性・衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

GEC index：Behavioral regulation index, Metacognition index の合計

- Behavioral regulation index：Inhibit, Shift, Emotional control, Self-monitor の合計
- Metacognition index：Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials の合計

結果

2) BRIEF-A の T スコア

BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、投与開始後 5 週及び投与開始後 10 週共にすべてのサブスケールについて、本剤群ではプラセボ群と比べてスコアが改善し、そのうち投与開始後 5 週の Inhibit, Plan/organize, Organization of materials, Metacognition index 及び GEC index, 並びに投与開始後 10 週の Inhibit, Initiate, Plan/organize 及び GEC index では、投与群間に有意差が認められた。

表 V-27 BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

サブスケール	期間	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
Inhibit	5 週	プラセボ	—	—	95	57.14 (11.02)	-2.95 (1.38)	—	—
		本剤	—	—	84	52.57 (9.16)	-5.30 (1.37)	-2.35 [-4.61, -0.09]	0.0421
	10 週	プラセボ	100	60.30 (11.57)	93	56.52 (11.50)	-3.79 (1.41)	—	—
		本剤	100	57.02 (11.17)	79	51.46 (9.52)	-6.70 (1.40)	-2.91 [-5.30, -0.52]	0.0173
Shift	5 週	プラセボ	—	—	95	68.77 (11.92)	-2.88 (1.67)	—	—
		本剤	—	—	84	63.73 (12.07)	-4.22 (1.67)	-1.34 [-4.19, 1.50]	0.3527
	10 週	プラセボ	100	72.33 (11.31)	93	68.96 (12.77)	-2.84 (1.70)	—	—
		本剤	100	67.38 (12.29)	79	64.19 (12.88)	-4.17 (1.72)	-1.33 [-4.34, 1.68]	0.3850
Emotional control	5 週	プラセボ	—	—	95	57.17 (9.92)	0.05 (1.30)	—	—
		本剤	—	—	84	54.10 (9.97)	-1.18 (1.31)	-1.24 [-3.40, 0.93]	0.2607
	10 週	プラセボ	100	59.48 (10.12)	93	56.94 (10.58)	-0.43 (1.32)	—	—
		本剤	100	57.77 (10.48)	79	53.34 (10.25)	-2.00 (1.33)	-1.57 [-3.79, 0.66]	0.1667
Self-monitor	5 週	プラセボ	—	—	95	60.84 (13.88)	-3.29 (1.78)	—	—
		本剤	—	—	84	56.54 (13.17)	-5.38 (1.78)	-2.09 [-5.00, 0.82]	0.1586
	10 週	プラセボ	100	64.54 (12.82)	93	60.34 (14.01)	-4.02 (1.82)	—	—
		本剤	100	60.58 (15.22)	79	56.41 (13.41)	-5.82 (1.84)	-1.80 [-4.93, 1.33]	0.2584
Behavioral regulation index	5 週	プラセボ	—	—	95	62.34 (11.33)	-2.65 (1.48)	—	—
		本剤	—	—	84	57.39 (10.65)	-4.54 (1.47)	-1.90 [-4.31, 0.52]	0.1228
	10 週	プラセボ	100	66.03 (11.02)	93	62.00 (12.01)	-3.26 (1.50)	—	—
		本剤	100	62.14 (11.70)	79	56.80 (11.46)	-5.42 (1.50)	-2.17 [-4.72, 0.38]	0.0949
Initiate	5 週	プラセボ	—	—	95	69.08 (11.69)	-2.03 (1.62)	—	—
		本剤	—	—	84	62.12 (11.71)	-4.46 (1.63)	-2.42 [-5.16, 0.31]	0.0824
	10 週	プラセボ	100	72.68 (10.39)	93	67.56 (13.20)	-3.66 (1.71)	—	—
		本剤	100	66.62 (13.07)	79	60.11 (12.57)	-6.98 (1.74)	-3.32 [-6.49, -0.14]	0.0406
Working memory	5 週	プラセボ	—	—	95	73.59 (10.54)	-3.84 (1.59)	—	—
		本剤	—	—	84	67.98 (12.37)	-5.63 (1.62)	-1.79 [-4.39, 0.81]	0.1764
	10 週	プラセボ	100	78.74 (9.94)	93	73.12 (12.92)	-4.47 (1.73)	—	—
		本剤	100	73.79 (13.14)	79	66.51 (14.52)	-7.39 (1.78)	-2.92 [-6.19, 0.34]	0.0791
Plan/organize	5 週	プラセボ	—	—	95	71.07 (11.84)	-3.07 (1.64)	—	—
		本剤	—	—	84	63.51 (12.59)	-6.77 (1.63)	-3.70 [-6.35, -1.05]	0.0066
	10 週	プラセボ	100	74.81 (11.15)	93	70.03 (13.49)	-4.30 (1.72)	—	—
		本剤	100	69.76 (12.97)	79	62.19 (13.69)	-8.06 (1.74)	-3.76 [-6.85, -0.67]	0.0174

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの各 BRIEF-A T スコア及び AD/HD サブタイプ（混合型、不注意優勢型、多動性・衝動性優勢型）を共変量、分散共分散構造は無構造とした。

結果

サブスケール	期間	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
Task monitor	5週	プラセボ	—	—	95	71.79 (12.65)	-3.64 (1.82)	—	—
		本剤	—	—	84	65.50 (13.59)	-6.48 (1.83)	-2.84 [-5.85, 0.17]	0.0647
	10週	プラセボ	100	75.78 (12.01)	93	70.58 (14.67)	-4.95 (1.88)	—	—
		本剤	100	71.40 (12.42)	79	64.75 (13.85)	-7.55 (1.90)	-2.59 [-5.92, 0.74]	0.1259
Organization of materials	5週	プラセボ	—	—	95	65.83 (8.25)	-4.02 (1.24)	—	—
		本剤	—	—	84	58.55 (11.12)	-6.54 (1.26)	-2.52 [-4.60, -0.44]	0.0179
	10週	プラセボ	100	69.17 (8.67)	93	65.02 (9.58)	-4.86 (1.33)	—	—
		本剤	100	63.94 (9.70)	79	58.08 (10.68)	-7.23 (1.36)	-2.38 [-4.88, 0.13]	0.0632
Metacognition index	5週	プラセボ	—	—	95	73.44 (11.30)	-4.24 (1.57)	—	—
		本剤	—	—	84	65.51 (12.65)	-6.86 (1.57)	-2.62 [-5.20, -0.03]	0.0470
	10週	プラセボ	100	78.04 (10.28)	93	72.31 (13.28)	-5.51 (1.67)	—	—
		本剤	100	71.96 (12.36)	79	64.13 (13.65)	-8.55 (1.69)	-3.04 [-6.11, 0.03]	0.0519
GEC index	5週	プラセボ	—	—	95	70.17 (11.13)	-3.81 (1.59)	—	—
		本剤	—	—	84	63.01 (12.18)	-6.42 (1.58)	-2.61 [-5.22, 0.00]	0.0497
	10週	プラセボ	100	74.66 (10.38)	93	69.31 (12.63)	-4.87 (1.65)	—	—
		本剤	100	69.16 (12.35)	79	61.82 (12.97)	-7.93 (1.66)	-3.06 [-5.99, -0.14]	0.0404

注：混合効果モデルに基づく解析

投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの各 BRIEF-A T スコア及び AD/HD サブタイプ（混合型，不注意優勢型，多動性-衝動性優勢型）を共変量，分散共分散構造は無構造とした。

GEC index：Behavioral regulation index, Metacognition index の合計

- Behavioral regulation index：Inhibit, Shift, Emotional control, Self-monitor の合計
- Metacognition index：Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials の合計

<p style="text-align: center;">結果</p>	<p>安全性</p> <p>(1) 副作用（臨床検査値異常変動含む）</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動含む）は、本剤群で 101 例中 72 例（71.3%）に 168 件認められ、主なものは傾眠 33 例（32.7%）、血圧低下 21 例（20.8%）、口渇 20 例（19.8%）、体位性めまい 15 例（14.9%）、便秘 9 例（8.9%）、徐脈、浮動性めまい各 8 例（7.9%）、起立性低血圧 5 例（5.0%）であった。</p> <p>プラセボ群では 100 例中 19 例（19.0%）に 27 件認められ、主なものは傾眠 7 例（7.0%）、悪心、倦怠感各 3 例（3.0%）であった。</p> <p>また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>(2) バイタルサイン（血圧、脈拍数）</p> <p>収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤群では投与開始後 1 週～ 10 週（治療期）に約 10 mmHg 低下し、投与開始後 12 週（漸減期終了時）にはベースラインと同程度に回復した。本剤群での血圧の変化量に、用量調節期（投与開始後 1 週～ 5 週）と用量固定期（投与開始後 6 週～ 10 週）との間で大きな差はなかった。</p> <p>プラセボ群では治験期間を通して大きな変化は認められなかった。</p> <p>脈拍数は、本剤群では投与開始後 1 週～ 3 週にかけて約 10 回/分低下し、投与開始後 5 週まで同程度で推移した後、用量固定期（投与開始後 6 週～ 10 週）には 5～ 9 回/分の低下で推移した。投与開始後 12 週（漸減期終了時）にはベースラインと同程度に回復した。</p> <p>プラセボ群では治験期間を通して大きな変化は認められなかった。</p> <p>(3) 体重</p> <p>本剤群、プラセボ群共に、投与開始後 5 週、10 週、12 週のすべての測定時点でベースラインよりも高値（変化量の範囲：本剤群 0.19～ 0.59 kg、プラセボ群 0.67～ 0.97 kg）であったが、投与期間と変化量との間に相関はなく、両投与群間で変化量に大きな差はなかった。</p>
---------------------------------------	---

2) 安全性試験

① 日本人小児 AD/HD 患者を対象とした継続投与試験 (A3131) ¹⁶⁾

目的	本剤の長期投与 (51 週間) 時の安全性及び有効性の評価																																																																																	
試験デザイン	多施設共同非盲検試験																																																																																	
対象	小児の AD/HD 患者対象のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で、投与を完了した小児患者 222 例 (本剤群 165 例, プラセボ群 57 例)																																																																																	
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 先行試験 (A3122) で 9 週間の投与及び最終観察を完了した患者 2) 先行試験から継続して本剤の投与を希望している患者 3) 自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者^注 <p>注: 6 歳以上 13 歳未満の患者の場合、可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する。13 歳以上の患者の場合には、本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する。</p>																																																																																	
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な肝障害, 腎障害, 心疾患, 肺疾患, 血液疾患, 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 <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者, 又はその既往がある患者 ・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 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 3) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者, あるいは授乳中の女性患者, 並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者 4) その他, 治験責任医師が不適当と判断した患者 																																																																																	
試験方法	<p>治療期 (51 週間), 漸減期 (2 週間) 及び事後観察期 (1 週間) の構成とし, 先行試験の漸減期終了後, 治療期では体重 50 kg 未満の患者は 1 mg から, 50 kg 以上の患者は 2 mg から本剤の投与を開始した。その後, 1 ~ 6 mg/日の範囲内で 1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量又は減量し, 1 日 1 回 51 週間経口投与した。</p> <p>なお, 増量は 1 週間以上の間隔をあけ, 上限用量は, 6 mg 又は 0.12 mg/kg のいずれか少ない用量とした。また, 体重換算用量に用いる体重は各観察時の体重とした。</p> <p>漸減期では, 治療期の最終用量から 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量し, 2 週間投与した。なお, 治療期の最終用量が体重 50 kg 未満の患者で 1 mg, 体重 50 kg 以上の患者で 2 mg の場合は, 同一用量を 2 週間継続した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">(週)</th> <th colspan="15">治療期</th> <th colspan="2">漸減期</th> <th rowspan="2">54</th> </tr> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6~7</th><th>8~11</th><th>...</th><th>44~47</th><th>48~51</th><th>52</th><th>53</th><th colspan="2"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visit 1</td> <td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>...</td><td>...</td><td>17</td><td>18</td><td></td><td>19</td><td colspan="2"></td><td>20</td> </tr> <tr> <td>体重50 kg 未満</td> <td>1mg →</td><td>2mg →</td><td>3mg →</td><td>4mg →</td><td>5mg →</td><td colspan="5">5mg →</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>(mg)</td> </tr> <tr> <td>体重50 kg 以上</td> <td>2mg →</td><td>3mg →</td><td>4mg →</td><td>5mg →</td><td>6mg →</td><td colspan="5">6mg →</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>(mg)</td> </tr> </tbody> </table>	(週)	治療期															漸減期		54	1	2	3	4	5	6~7	8~11	...	44~47	48~51	52	53			Visit 1	2	3	4	5	6	7	17	18		19			20	体重50 kg 未満	1mg →	2mg →	3mg →	4mg →	5mg →	5mg →					4	3	2	1	(mg)	体重50 kg 以上	2mg →	3mg →	4mg →	5mg →	6mg →	6mg →					5	4	3	2	(mg)
(週)	治療期															漸減期		54																																																																
	1	2	3	4	5	6~7	8~11	...	44~47	48~51	52	53																																																																						
Visit 1	2	3	4	5	6	7	17	18		19			20																																																																			
体重50 kg 未満	1mg →	2mg →	3mg →	4mg →	5mg →	5mg →					4	3	2	1	(mg)																																																																			
体重50 kg 以上	2mg →	3mg →	4mg →	5mg →	6mg →	6mg →					5	4	3	2	(mg)																																																																			
評価項目	<p>安全性: 副作用, 臨床検査値, バイタルサイン, 体重 等</p> <p>有効性: ADHD-RS-IV, Conners 3 日本語版 (保護者用), QCD 等</p>																																																																																	

安全性

(1) 副作用

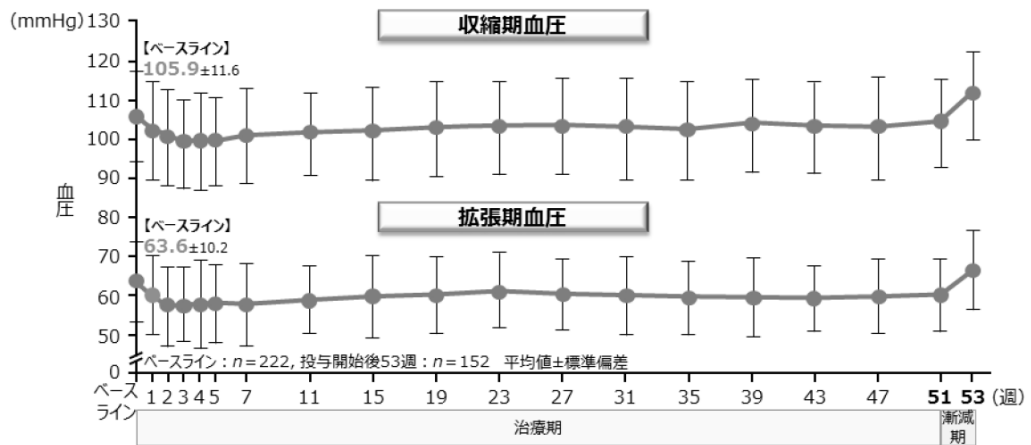
副作用(臨床検査値異常変動含む)は,安全性評価対象症例222例中156例(70.3%)に363件認められ,主なものは傾眠120例(54.1%),頭痛21例(9.5%),血圧低下18例(8.1%),倦怠感13例(5.9%)であった。発現時用量(体重換算用量)別の副作用は,0.04 mg/kg群で199例中21例(10.6%)に26件認められ,主なものは傾眠12例(6.0%)であった。0.08 mg/kg群では219例中72例(32.9%)に122件認められ,主なものは傾眠41例(18.7%),血圧低下12例(5.5%)であった。0.12 mg/kg群では188例中92例(48.9%)に177件認められ,主なものは傾眠60例(31.9%),頭痛11例(5.9%),倦怠感,血圧低下が各10例(5.3%)であった。

また,死亡・重篤な副作用は認められなかった。

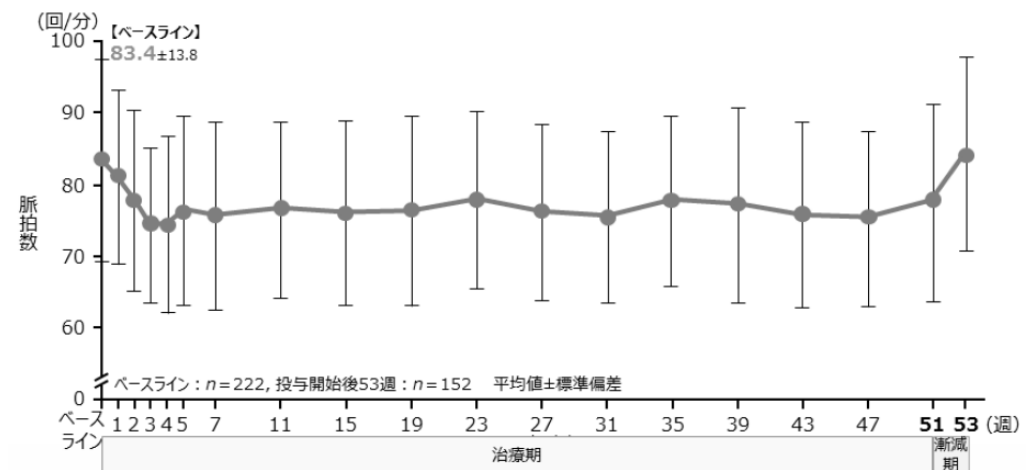
(2) バイタルサイン(血圧, 脈拍数)

投与中の収縮期血圧, 拡張期血圧及び脈拍数の平均値は, 治療期を通じてベースラインと比べて低下し, 漸減期終了時には, 治療期終了時と比べて上昇した。

結果



図V-1 本剤投与中の収縮期血圧, 拡張期血圧の経時推移



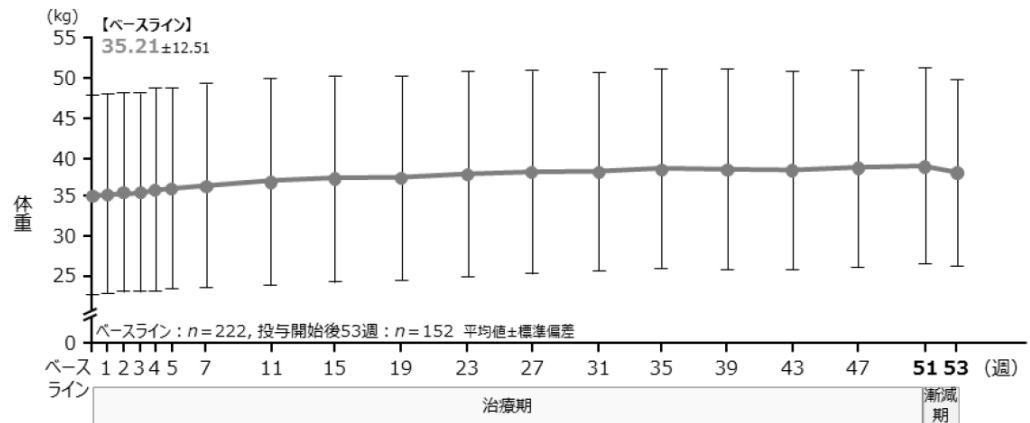
図V-2 本剤投与中の脈拍数の経時推移

表V-28 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	ベースライン		最終評価時 (51 週)			漸減期終了時 (53 週)		
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値	例数	平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値
収縮期血圧 (mmHg)	222	105.9 (11.6)	159	104.2 (11.3)	-1.8	152	111.3 (11.4)	5.6
拡張期血圧 (mmHg)	222	63.6 (10.2)	159	60.2 (9.2)	-3.6	152	66.6 (10.2)	3.0
脈拍数 (回/分)	222	83.4 (13.8)	159	77.6 (13.7)	-5.6	152	84.2 (13.5)	1.0

(3) 体重

投与中の体重の平均値は投与期間を通じてベースラインと比べて高値を示した。



図V-3 本剤投与中の体重の経時推移

表V-29 体重の実測値

検査項目	ベースライン		最終評価時 (51 週)		漸減期終了時 (53 週)	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
体重 (kg)	222	35.21 (12.51)	159	38.82 (12.38)	152	38.08 (11.74)

結果

有効性

(1) ADHD-RS-IV 合計スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は、投与 1 週後以降すべての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから、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スコアが減少したと考えられた。

ADHD-RS-IV 合計スコアは投与 11 週後まで経時的に減少した後、スコアの減少が維持され、投与 51 週後におけるベースラインからの平均変化量は-9.1 であった。

表 V-30 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

期間	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]*
0 週	222	27.3 (12.0)	—	—
1 週	222	25.4 (12.1)	-1.9 (6.4)	[-2.8, -1.1]
2 週	219	23.5 (12.2)	-3.9 (7.4)	[-4.9, -2.9]
3 週	217	21.6 (11.4)	-5.6 (7.8)	[-6.7, -4.6]
4 週	213	20.3 (11.3)	-6.9 (8.4)	[-8.1, -5.8]
5 週	213	19.5 (11.5)	-7.7 (8.8)	[-8.9, -6.5]
7 週	207	18.8 (11.2)	-8.1 (9.3)	[-9.4, -6.9]
11 週	201	18.3 (10.4)	-8.6 (8.8)	[-9.8, -7.4]
15 週	198	19.3 (11.0)	-7.5 (8.3)	[-8.7, -6.3]
27 週	179	18.1 (10.1)	-8.0 (9.1)	[-9.4, -6.7]
39 週	168	16.9 (9.9)	-9.2 (8.7)	[-10.5, -7.9]
51 週	159	16.8 (10.7)	-9.1 (9.2)	[-10.6, -7.7]

* : t 分布による信頼区間

小児の AD/HD 患者対象プラセボ対照二重盲検群間比較試験における投与群別の ADHD-RS-IV 合計スコアの推移は表 V-31 のとおりであった。

表 V-31 ADHD-RS-IV 合計スコアの推移

	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
二重盲検試験開始時	67	36.6 ± 8.6	197	36.3 ± 8.2
長期投与試験開始時	57	31.4 ± 12.6	165	25.9 ± 11.4
1 週	57	27.7 ± 11.8	165	24.6 ± 12.1
2 週	56	26.4 ± 11.9	163	22.5 ± 12.2
3 週	54	23.2 ± 10.5	163	21.1 ± 11.6
4 週	54	22.1 ± 10.8	159	19.6 ± 11.5
5 週	53	21.6 ± 11.3	160	18.8 ± 11.6
7 週	52	20.0 ± 10.1	155	18.4 ± 11.5
11 週	49	19.7 ± 9.9	152	17.9 ± 10.6
15 週	46	20.4 ± 9.6	152	18.9 ± 11.4
27 週	41	19.0 ± 8.4	138	17.9 ± 10.6
39 週	38	19.3 ± 10.1	130	16.2 ± 9.8
51 週	34	19.1 ± 10.9	125	16.2 ± 10.6
最終評価時	57	22.2 ± 12.0	165	18.8 ± 11.4

平均値 ± 標準偏差

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

注 2 : 二重盲検試験で本剤 0.04 mg/kg 群、0.08 mg/kg 群又は 0.12 mg/kg 群に割付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

結果

結果

(2) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV の不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性のサブスケールスコアのベースラインからの変化量は、いずれも投与 1 週後以降すべての評価時点で 95% 信頼区間の上限が 0 を下回っていることから、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スコアが減少したと考えられた。

投与 51 週後における 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平均変化量は-4.4、多動性-衝動性のサブスケールスコアでは-4.7であった。

表 V-32 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

サブスケール	期間	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]*
不注意	0 週	222	16.3 (6.4)	—	—
	1 週	222	15.4 (6.4)	-0.9 (3.7)	[-1.3, -0.4]
	2 週	219	14.6 (6.7)	-1.7 (4.2)	[-2.3, -1.2]
	3 週	217	13.6 (6.4)	-2.6 (4.6)	[-3.2, -2.0]
	4 週	213	12.8 (6.3)	-3.4 (4.9)	[-4.1, -2.7]
	5 週	213	12.5 (6.5)	-3.8 (5.0)	[-4.4, -3.1]
	7 週	207	12.0 (6.4)	-4.1 (5.2)	[-4.8, -3.4]
	11 週	201	11.7 (6.1)	-4.4 (5.3)	[-5.1, -3.6]
	15 週	198	12.3 (6.3)	-3.8 (5.1)	[-4.5, -3.1]
	27 週	179	11.7 (6.0)	-4.0 (5.7)	[-4.9, -3.2]
	39 週	168	11.2 (5.9)	-4.4 (5.6)	[-5.2, -3.5]
	51 週	159	11.1 (6.2)	-4.4 (5.8)	[-5.3, -3.5]
	多動性-衝動性	0 週	222	11.0 (7.3)	—
1 週		222	10.0 (7.1)	-1.1 (3.5)	[-1.5, -0.6]
2 週		219	8.9 (6.8)	-2.2 (4.2)	[-2.7, -1.6]
3 週		217	8.0 (6.3)	-3.0 (4.4)	[-3.6, -2.5]
4 週		213	7.4 (6.4)	-3.5 (4.7)	[-4.2, -2.9]
5 週		213	7.1 (6.4)	-3.9 (4.9)	[-4.6, -3.3]
7 週		207	6.8 (6.1)	-4.1 (5.1)	[-4.8, -3.4]
11 週		201	6.6 (5.6)	-4.2 (4.8)	[-4.9, -3.5]
15 週		198	6.9 (6.0)	-3.7 (4.4)	[-4.3, -3.1]
27 週		179	6.4 (5.5)	-4.0 (4.5)	[-4.6, -3.3]
39 週		168	5.6 (5.3)	-4.8 (4.4)	[-5.5, -4.1]
51 週		159	5.7 (5.5)	-4.7 (4.8)	[-5.4, -3.9]

* : t 分布による信頼区間

結果

(3) Conners 3 の各サブスケールスコア

Conners 3 サブスケールスコアのうち、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不注意+多動性-衝動性サブスケールの合計スコアのベースラインからの変化量は投与 15 週後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。

投与 51 週後での不注意、多動性-衝動性及び不注意+多動性-衝動性サブスケールの合計スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ-2.5、-4.0、-6.5であった。

表 V-33 Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量

サブスケール	期間	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]*
不注意	0 週	222	17.6 (6.6)	—	—
	15 週	198	15.5 (6.2)	-1.9 (5.2)	[-2.6, -1.2]
	27 週	179	15.2 (5.9)	-2.0 (5.7)	[-2.8, -1.2]
	39 週	168	14.7 (6.1)	-2.2 (5.6)	[-3.0, -1.3]
	51 週	159	14.3 (6.0)	-2.5 (5.4)	[-3.4, -1.7]
多動性-衝動性	0 週	222	14.2 (8.5)	—	—
	15 週	198	11.1 (7.6)	-2.6 (5.1)	[-3.3, -1.9]
	27 週	179	10.2 (7.3)	-3.6 (5.1)	[-4.3, -2.8]
	39 週	168	10.0 (7.1)	-3.7 (5.3)	[-4.5, -2.8]
	51 週	159	9.7 (7.3)	-4.0 (5.2)	[-4.8, -3.2]
不注意 + 多動性-衝動性	0 週	222	31.8 (13.1)	—	—
	15 週	198	26.6 (12.0)	-4.5 (9.0)	[-5.8, -3.3]
	27 週	179	25.4 (11.2)	-5.6 (9.5)	[-7.0, -4.2]
	39 週	168	24.7 (11.3)	-5.8 (9.7)	[-7.3, -4.3]
	51 週	159	24.0 (11.4)	-6.5 (9.5)	[-8.0, -5.0]

* : t 分布による信頼区間

(4) QCD 合計スコア

QCD 合計スコアのベースラインからの変化量は、投与 1 週後以降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増加したと考えられた。

投与 51 週後での QCD 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は 3.1 であった。

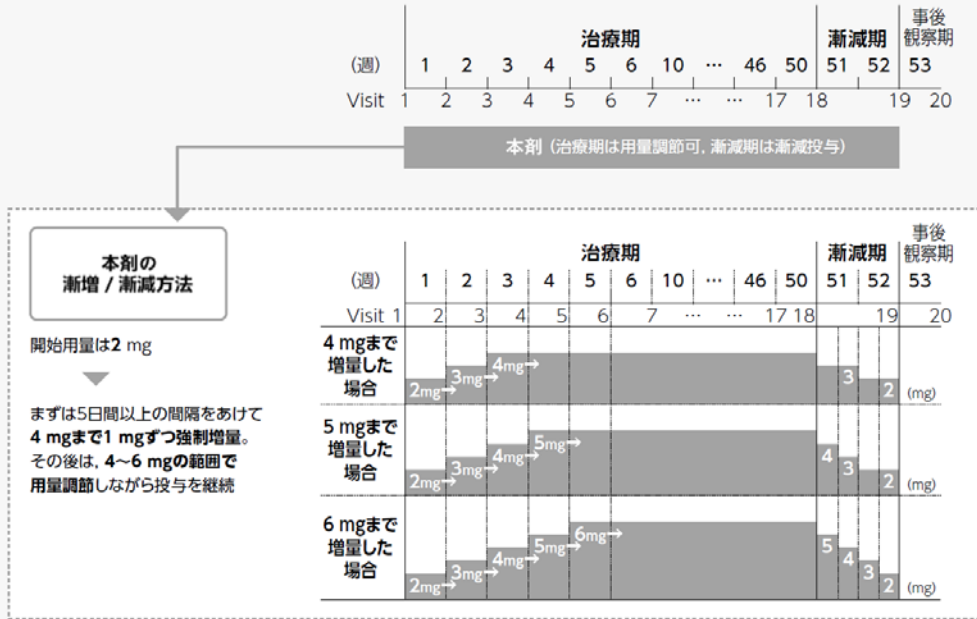
表 V-34 QCD 合計スコアのベースラインからの変化量

期間	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]*
0 週	222	32.0 (10.3)	—	—
1 週	222	32.7 (10.3)	0.7 (4.7)	[0.1, 1.3]
2 週	219	34.0 (10.7)	2.0 (5.1)	[1.3, 2.6]
3 週	217	34.8 (10.3)	2.7 (5.6)	[1.9, 3.4]
4 週	213	35.1 (10.6)	2.9 (5.9)	[2.1, 3.7]
5 週	213	35.3 (10.8)	3.1 (6.2)	[2.2, 3.9]
7 週	207	35.9 (10.5)	3.4 (6.6)	[2.5, 4.3]
11 週	201	35.9 (10.4)	3.2 (6.5)	[2.3, 4.1]
15 週	198	35.3 (10.4)	2.7 (6.8)	[1.7, 3.6]
27 週	179	36.1 (10.9)	3.1 (8.1)	[1.9, 4.3]
39 週	168	36.3 (10.7)	3.0 (7.6)	[1.8, 4.1]
51 週	159	36.7 (10.7)	3.1 (7.8)	[1.8, 4.3]

* : t 分布による信頼区間

② 日本人成人 AD/HD 患者における第 3 相継続投与試験 (A3133) 17)

目的	本剤の長期投与時の安全性及び有効性の評価
試験デザイン	多施設共同用量調節 (可変用量) 非盲検非対照長期投与試験
対象	18 歳以上の日本人 AD/HD 患者の第 3 相試験 (A3132) (以下, 先行試験) の投与を完了した患者 (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 191 例 (継続患者 150 例, 新規患者 41 例)
主な登録基準	<p><継続患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 先行試験 (A3132) で 12 週間の投与を完了した患者 2) 先行試験から継続して本剤の投与を希望している患者 <p><新規患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に 18 歳以上の患者 2) スクリーニング時に CAADID 日本語版を用いて面接を行い, 現在及び小児期の両方で DSM-5 による主診断が AD/HD である患者 3) ベースラインの ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版による評価で, 不注意サブスケールスコア又は多動性・衝動性サブスケールスコアのうち, 2 点以上が 5 項目以上であること, かつ合計スコアが 24 点以上である患者 4) ベースラインの CGI-S スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者
主な除外基準	<p><継続患者></p> <p>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に対する回答が「はい」に該当する患者。ただし, 自殺行動に関する質問のうち, 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, それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る <p><新規患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者 2) パーソナリティ障害, 知的能力障害がある患者 3) その他, 中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者 4) ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A) の総スコアが 17 点以上を示す患者 5) ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の総スコアが 12 点以上を示す患者 6) 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トゥレット障害を含む) の合併又は既往がある患者, あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者 7) QTc (Fridericia 補正) が 450 msec 超の患者 8) 起立性低血圧の患者 9) 持続性徐脈の患者 10) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中, あるいは治験参加後に服用が必要となる患者 11) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者, 又はその既往がある患者 ・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5, 若しくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者。ただし, 自殺行動に関する質問のうち, 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, それが過去 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（50 週間），漸減期（2 週間），事後観察期（1 週間）の 3 期（計 53 週間）で構成した。 治療期では本剤 2 mg から投与を開始し，4 mg まで 1 mg ずつ強制増量した後は，4 ~ 6 mg の範囲で用量調節しながら 1 日 1 回 50 週間経口投与した。 治療期終了後又は治療期中止後の漸減期では，3 日間以上の間隔をあけて 2 mg まで 1 mg ずつ漸減し，2 週間で漸減投与を終了した。</p>  <p>本剤の漸増 / 漸減方法</p> <p>開始用量は 2 mg</p> <p>まずは 5 日間以上の間隔をあけて 4 mg まで 1 mg ずつ強制増量。その後は，4~6 mg の範囲で用量調節しながら投与を継続</p>						
<p>評価項目</p>	<p>安全性：主要目的；有害事象・副作用の有無及び発現頻度，臨床検査値，体重，血圧及び脈拍数，心電図 等</p> <p>有効性：副次目的；</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の合計スコア，奇数項目の合計スコア（不注意サブスケールスコア），偶数項目の合計スコア（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 • CAARS 日本語版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 • CGI-I 及び PGI-I の各評価時点の改善率 • AAQoL の合計スコア及び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 • BRIEF-A の各サブスケールの Raw スコア及び T スコアに対する各評価時点におけるベースラインからの変化量 等 						
<p>結果</p>	<p>安全性（主要目的）</p> <p>(1) 副作用（臨床検査値異常変動含む）</p> <p>安全性評価対象症例 191 例中 160 例（83.8%）に 434 件認められ，主なものは傾眠 77 例（40.3%），口渇 58 例（30.4%），血圧低下 38 例（19.9%），体位性めまい 34 例（17.8%），徐脈 33 例（17.3%），倦怠感 29 例（15.2%），便秘 18 例（9.4%），浮動性めまい 17 例（8.9%）であった。</p> <p>死亡例は認められなかった。重篤な副作用は上室性頻脈が 1 例認められた。重篤な副作用の症例について下記に示した。</p> <table border="1" data-bbox="422 1792 1364 1937"> <thead> <tr> <th>発現時用量</th> <th>重篤な副作用</th> <th>詳細</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 mg</td> <td>上室性頻脈</td> <td>30 歳男性 投与開始後 255 日目の 6 mg 投与時に発現し，本剤の投与中止及びその他の処置により回復した。</td> </tr> </tbody> </table>	発現時用量	重篤な副作用	詳細	6 mg	上室性頻脈	30 歳男性 投与開始後 255 日目の 6 mg 投与時に発現し，本剤の投与中止及びその他の処置により回復した。
発現時用量	重篤な副作用	詳細					
6 mg	上室性頻脈	30 歳男性 投与開始後 255 日目の 6 mg 投与時に発現し，本剤の投与中止及びその他の処置により回復した。					

結果

(2) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

治療期における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は、治療期を通じてベースラインと比べて低下し、漸減期終了時には、治療期終了時と比べて上昇した。

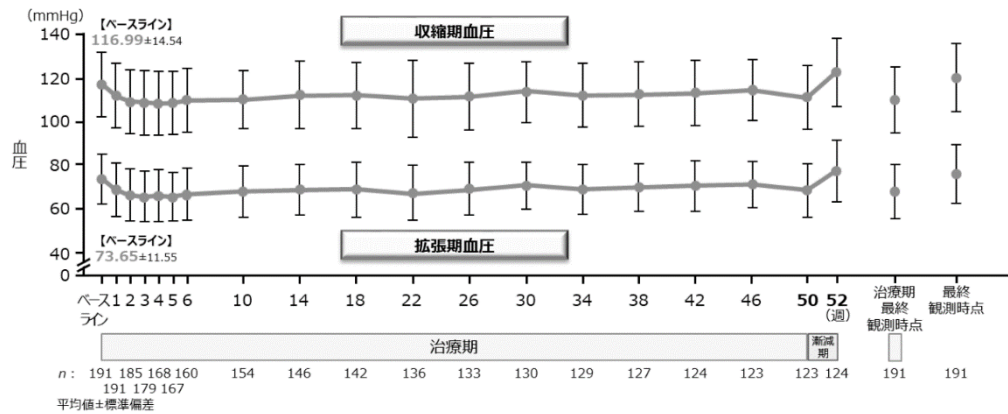


図 V-4 本剤投与中の収縮期血圧、拡張期血圧の経時推移

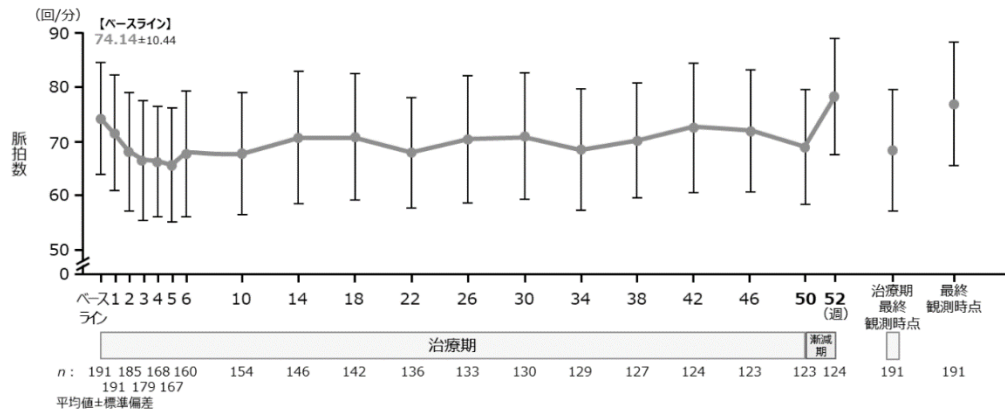


図 V-5 本剤投与中の脈拍数の経時推移

表 V-35 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	ベースライン		最終評価時（50週）			漸減期終了時（52週）		
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	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)	例数	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)	191	116.99 (14.54)	123	111.27 (14.71)	-6.99 (12.71)	124	122.67 (15.59)	4.40 (12.01)
拡張期血圧 (mmHg)		73.65 (11.55)		68.79 (12.23)	-5.36 (10.61)		77.54 (13.75)	3.35 (9.77)
脈拍数 (回/分)		74.14 (10.44)		68.99 (10.55)	-5.46 (11.31)		78.22 (10.76)	3.76 (10.20)

(3) 体重

治療期の体重とそのベースラインからの変化量の平均値は投与期間を通じて変化は認められなかった。

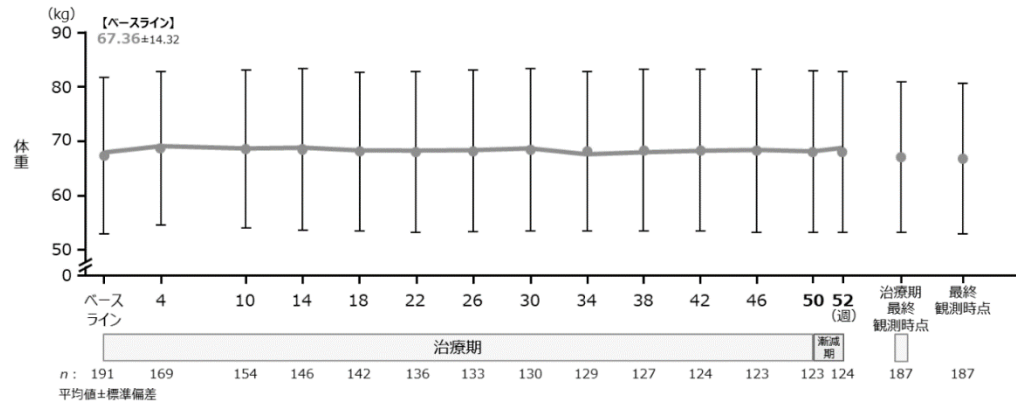


図 V-6 本剤投与中の体重の経時推移

表 V-36 体重の実測値

検査項目	ベースライン		最終評価時 (50 週)			漸減期終了時 (52 週)		
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	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)	例数	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)	191	67.36 (14.32)	123	68.18 (14.77)	-0.04 (3.97)	124	68.08 (14.81)	-0.27 (4.02)

結果

有効性 (副次目的)

(1) ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコア

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアのベースラインからの変化量は、投与開始後 1 週以降すべての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比べて有意に減少 (改善) した。

表 V-37 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

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)	[95%信頼区間] ^{注1}	p 値 ^{注2}
ベースライン	191	25.69 (10.42)	—	—	—
1 週	191	24.14 (9.99)	-1.55 (3.02)	[-1.99, -1.12]	< 0.0001
2 週	185	22.60 (9.89)	-3.06 (4.53)	[-3.72, -2.40]	< 0.0001
3 週	179	21.48 (10.30)	-4.07 (4.71)	[-4.77, -3.38]	< 0.0001
4 週	168	20.48 (10.22)	-5.26 (5.56)	[-6.10, -4.41]	< 0.0001
5 週	167	18.93 (9.86)	-6.50 (6.26)	[-7.45, -5.54]	< 0.0001
6 週	160	18.19 (9.62)	-7.13 (6.72)	[-8.17, -6.08]	< 0.0001
14 週	146	17.23 (9.63)	-8.40 (7.76)	[-9.67, -7.13]	< 0.0001
26 週	133	15.56 (9.85)	-9.77 (8.52)	[-11.24, -8.31]	< 0.0001
38 週	127	14.53 (9.77)	-10.51 (8.79)	[-12.06, -8.97]	< 0.0001
50 週	123	13.90 (9.64)	-11.28 (9.41)	[-12.96, -9.61]	< 0.0001
最終観測時点	191	16.85 (10.35)	-8.84 (9.00)	[-10.13, -7.56]	< 0.0001

注 1: t 分布に基づく 95% 信頼区間

注 2: ベースライン値に対する対応のある t 検定

18歳以上の日本人AD/HD患者対象プラセボ対照二重盲検群間比較試験における投与群別のADHD-RS-IV with adult prompts日本語版合計スコアの推移は表V-38のとおりであった。

表V-38 ADHD-RS-IV with adult prompts日本語版合計スコアの推移

	継続例				新規例 ^{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		
二重盲検試験開始時	100	31.70 ± 6.83	100	31.45 ± 5.92	—	—
長期投与試験開始時	88	24.76 ± 10.54	62	22.31 ± 10.47	41	32.80 ± 5.94
1週	88	23.43 ± 10.50	62	20.82 ± 9.36	41	30.66 ± 6.25
2週	83	22.33 ± 10.64	61	19.64 ± 8.98	41	27.56 ± 7.62
3週	80	21.18 ± 11.23	61	18.82 ± 9.62	38	26.39 ± 7.35
4週	73	20.33 ± 11.56	58	18.14 ± 9.22	37	24.46 ± 7.58
5週	72	19.14 ± 11.21	58	16.83 ± 8.88	37	21.81 ± 7.78
6週	68	18.54 ± 10.95	55	16.07 ± 9.08	37	20.68 ± 6.94
14週	59	17.95 ± 11.15	53	15.58 ± 9.41	34	18.53 ± 6.50
26週	53	17.17 ± 11.57	48	13.17 ± 8.22	32	16.53 ± 8.52
38週	49	16.55 ± 12.19	47	12.13 ± 7.32	31	14.97 ± 8.06
50週	49	15.82 ± 11.69	45	11.80 ± 7.43	29	13.93 ± 8.42
最終評価時	88	18.82 ± 11.06	62	14.44 ± 9.26	41	16.27 ± 9.68

平均値±標準偏差

注1：二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2：二重盲検試験で本剤群に割り付けられ、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に登録され本剤を投与された集団

結果

結果

(2) ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 サブスケールスコア
 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 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は, いずれも投与 1 週後以降のすべての評価時点及び最終観測時点で, ベースラインと比べて有意に減少 (改善) した。

表 V-39 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

サブスケール	評価時点	例数	観測値			
			観測値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	[95%信頼区間] 注1	p 値注2
不注意	ベースライン	191	17.64 (6.67)	—	—	—
	1 週	191	16.60 (6.54)	-1.05 (2.49)	[-1.40, -0.69]	< 0.0001
	2 週	185	15.70 (6.38)	-1.85 (3.17)	[-2.31, -1.39]	< 0.0001
	3 週	179	14.81 (6.56)	-2.61 (3.38)	[-3.11, -2.11]	< 0.0001
	4 週	168	14.02 (6.52)	-3.39 (4.01)	[-4.00, -2.78]	< 0.0001
	5 週	167	13.25 (6.42)	-4.01 (4.44)	[-4.69, -3.33]	< 0.0001
	6 週	160	12.71 (6.25)	-4.47 (4.75)	[-5.21, -3.73]	< 0.0001
	14 週	146	11.99 (6.14)	-5.32 (5.29)	[-6.18, -4.45]	< 0.0001
	26 週	133	10.98 (6.31)	-6.18 (5.65)	[-7.15, -5.21]	< 0.0001
	38 週	127	10.29 (6.19)	-6.78 (5.79)	[-7.80, -5.76]	< 0.0001
	50 週	123	9.94 (6.31)	-7.18 (6.23)	[-8.29, -6.07]	< 0.0001
	最終観測時点	191	12.12 (6.82)	-5.53 (6.04)	[-6.39, -4.67]	< 0.0001
多動性-衝動性	ベースライン	191	8.05 (5.80)	—	—	—
	1 週	191	7.54 (5.58)	-0.51 (1.53)	[-0.73, -0.29]	< 0.0001
	2 週	185	6.90 (5.44)	-1.21 (2.07)	[-1.51, -0.90]	< 0.0001
	3 週	179	6.67 (5.50)	-1.46 (2.36)	[-1.81, -1.12]	< 0.0001
	4 週	168	6.46 (5.38)	-1.87 (2.76)	[-2.29, -1.45]	< 0.0001
	5 週	167	5.68 (5.01)	-2.49 (3.11)	[-2.96, -2.01]	< 0.0001
	6 週	160	5.48 (4.96)	-2.66 (3.32)	[-3.17, -2.14]	< 0.0001
	14 週	146	5.24 (4.89)	-3.09 (3.92)	[-3.73, -2.45]	< 0.0001
	26 週	133	4.58 (4.65)	-3.59 (4.41)	[-4.35, -2.84]	< 0.0001
	38 週	127	4.24 (4.62)	-3.73 (4.65)	[-4.55, -2.92]	< 0.0001
	50 週	123	3.96 (4.37)	-4.11 (4.85)	[-4.97, -3.24]	< 0.0001
	最終観測時点	191	4.73 (4.64)	-3.31 (4.39)	[-3.94, -2.69]	< 0.0001

注1: t 分布に基づく 95%信頼区間

注2: ベースライン値に対する対応のある t 検定

結果

(3) 性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコア
 患者全体における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 合計スコアの最終評価時 (50 週後) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量は、いずれの時点も男性・女性共にベースラインと比べて有意に減少 (改善) した。

表 V-40 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

性別	評価時点	例数	観測値			
			観測値	ベースラインからの変化量		
			観測値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	[95%信頼区間] 注1	p 値注2
男性	ベースライン	130	26.15 (10.61)	—	—	—
	50 週	88	14.31 (10.03)	-11.01 (9.45)	[-13.01, -9.01]	< 0.0001
	最終観測時点	130	16.80 (10.44)	-9.35 (9.04)	[-10.92, -7.79]	< 0.0001
女性	ベースライン	61	24.70 (10.00)	—	—	—
	50 週	35	12.89 (8.66)	-11.97 (9.39)	[-15.20, -8.75]	< 0.0001
	最終観測時点	61	16.95 (10.23)	-7.75 (8.91)	[-10.04, -5.47]	< 0.0001

注 1 : t 分布に基づく 95%信頼区間

注 2 : ベースライン値に対する対応のある t 検定

(4) CAARS 日本語版の各サブスケールスコア

AD/HD 症状の評価指標である CAARS 日本語版のサブスケールスコア (不注意/記憶の問題, 多動性/落ち着きのなさ, 衝動性/情緒不安定, 自己概念の問題, DSM-IV 不注意型症状, DSM-IV 多動性-衝動性型症状, DSM-IV 総合 AD/HD 症状, AD/HD 指標) の各評価時点におけるベースラインからの変化量は、いずれのサブスケールスコアも、本剤の投与開始後 50 週及び最終観測時点で、ベースラインと比べて有意に減少 (改善) した。

表 V-41 CAARS 日本語版サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

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		
			観測値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	[95%信頼区間] 注1	p 値注2
不注意/記憶の問題	ベースライン	191	23.29 (7.94)	—	—	—
	50 週	123	16.36 (7.94)	-6.53 (7.60)	[-7.89, -5.17]	< 0.0001
	最終観測時点	185	18.46 (8.31)	-4.86 (7.15)	[-5.90, -3.82]	< 0.0001
多動性/落ち着きのなさ	ベースライン	191	14.66 (7.91)	—	—	—
	50 週	123	10.06 (6.08)	-4.76 (6.20)	[-5.87, -3.66]	< 0.0001
	最終観測時点	185	10.77 (6.60)	-4.12 (6.16)	[-5.01, -3.23]	< 0.0001
衝動性/情緒不安定	ベースライン	191	13.98 (7.74)	—	—	—
	50 週	123	9.67 (6.78)	-3.94 (5.85)	[-4.99, -2.90]	< 0.0001
	最終観測時点	185	11.01 (7.64)	-3.04 (5.64)	[-3.86, -2.22]	< 0.0001
自己概念の問題	ベースライン	191	10.15 (4.91)	—	—	—
	50 週	123	8.16 (4.66)	-1.83 (4.01)	[-2.55, -1.11]	< 0.0001
	最終観測時点	185	8.81 (4.79)	-1.37 (3.83)	[-1.93, -0.82]	< 0.0001

注 1 : t 分布に基づく 95%信頼区間

注 2 : ベースライン値に対する対応のある t 検定

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1	p 値注2
DSM-IV 不注意型症状	ベースライン	191	17.44 (6.35)	—	—	—
	50 週	123	11.13 (6.25)	-6.15 (6.41)	[-7.29, -5.00]	< 0.0001
	最終観測時点	185	12.76 (6.67)	-4.78 (6.19)	[-5.68, -3.89]	< 0.0001
DSM-IV 多動性・衝動性型症状	ベースライン	191	8.22 (5.86)	—	—	—
	50 週	123	4.62 (4.14)	-3.50 (4.74)	[-4.34, -2.65]	< 0.0001
	最終観測時点	185	5.36 (4.65)	-2.97 (4.50)	[-3.62, -2.31]	< 0.0001
DSM-IV 総合 AD/HD 症状	ベースライン	191	25.66 (10.38)	—	—	—
	50 週	123	15.75 (9.36)	-9.64 (9.58)	[-11.35, -7.93]	< 0.0001
	最終観測時点	185	18.12 (10.22)	-7.75 (9.39)	[-9.11, -6.39]	< 0.0001
AD/HD 指標	ベースライン	191	18.45 (6.65)	—	—	—
	50 週	123	12.88 (6.41)	-5.18 (6.01)	[-6.25, -4.11]	< 0.0001
	最終観測時点	185	14.59 (6.97)	-3.94 (5.87)	[-4.79, -3.09]	< 0.0001

注1: t 分布に基づく 95%信頼区間

注2: ベースライン値に対する対応のある t 検定

(5) CGI-I 改善率

CGI-I 改善率*は、本剤の投与開始後 1 週から 50 週まで経時的に増加する傾向が認められた。

結果

表 V-42 CGI-I 改善率 (FAS)

評価時点	例数	観測値	
		改善例数 (改善率, %)	[95%信頼区間]注
1 週	191	6 (3.1)	[1.2, 6.7]
2 週	185	14 (7.6)	[4.2, 12.4]
3 週	179	23 (12.8)	[8.3, 18.7]
4 週	168	33 (19.6)	[13.9, 26.5]
5 週	167	48 (28.7)	[22.0, 36.2]
6 週	160	56 (35.0)	[27.6, 42.9]
10 週	154	65 (42.2)	[34.3, 50.4]
14 週	146	71 (48.6)	[40.3, 57.0]
18 週	142	76 (53.5)	[45.0, 61.9]
22 週	136	75 (55.1)	[46.4, 63.7]
26 週	133	74 (55.6)	[46.8, 64.2]
30 週	130	69 (53.1)	[44.1, 61.9]
34 週	129	78 (60.5)	[51.5, 69.0]
38 週	127	79 (62.2)	[53.2, 70.7]
42 週	124	78 (62.9)	[53.8, 71.4]
46 週	123	75 (61.0)	[51.8, 69.6]
50 週	123	77 (62.6)	[53.4, 71.2]
最終観測時点	191	91 (47.6)	[40.4, 55.0]

注: Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

*改善率: 「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合

(6) PGI-I 改善率

患者評価に基づく PGI-I 改善率*は、本剤の投与開始後 14 週（30.1%）まで経時的に増加した後は改善率が維持される傾向が認められた。

表 V-43 PGI-I 改善率 (FAS)

評価時点	例数	観測値	
		改善例数 (改善率, %)	[95%信頼区間]注
1 週	191	17 (8.9)	[5.3, 13.9]
2 週	185	23 (12.4)	[8.0, 18.1]
3 週	179	25 (14.0)	[9.2, 19.9]
4 週	168	31 (18.5)	[12.9, 25.2]
5 週	167	33 (19.8)	[14.0, 26.6]
6 週	160	33 (20.6)	[14.6, 27.7]
10 週	154	42 (27.3)	[20.4, 35.0]
14 週	146	44 (30.1)	[22.8, 38.3]
18 週	142	37 (26.1)	[19.1, 34.1]
22 週	136	39 (28.7)	[21.3, 37.1]
26 週	133	47 (35.3)	[27.3, 44.1]
30 週	130	42 (32.3)	[24.4, 41.1]
34 週	129	43 (33.3)	[25.3, 42.2]
38 週	127	40 (31.5)	[23.5, 40.3]
42 週	124	43 (34.7)	[26.4, 43.7]
46 週	123	41 (33.3)	[25.1, 42.4]
50 週	123	44 (35.8)	[27.3, 44.9]
最終観測時点	191	51 (26.7)	[20.6, 33.6]

結果

注：Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

*改善率：「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合

(7) AAQoL 合計スコア, サブスケールスコア

成人 AD/HD における QOL の評価指標である AAQoL 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は、すべての評価時点及び最終観測時点で、ベースラインと比べて有意な増加が認められた。

また、AAQoL の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、生活上の生産性サブスケールスコア及び対人関係サブスケールスコアがすべての評価時点及び最終観測時点で、心の健康サブスケールスコアが投与開始後 22 週、50 週及び最終観測時点で、ベースラインと比べて有意な増加が認められた。

表 V-44 AAQoL 合計スコア, サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

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1	p 値注2
合計	ベースライン	191	48.30 (16.59)	—	—	—
	10 週	154	54.11 (16.43)	3.93 (11.94)	[2.02, 5.83]	< 0.0001
	22 週	136	54.45 (15.87)	4.12 (12.82)	[1.95, 6.30]	0.0003
	34 週	128	53.72 (16.61)	3.63 (13.29)	[1.30, 5.95]	0.0025
	50 週	123	56.36 (17.30)	6.22 (14.01)	[3.72, 8.72]	< 0.0001
	最終観測時点	186	52.82 (18.30)	4.59 (13.06)	[2.70, 6.48]	< 0.0001

注1：t 分布に基づく 95%信頼区間

注2：ベースライン値に対する対応のある t 検定

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1	p 値注2
生活上の生産性	ベースライン	191	50.43 (21.02)	—	—	—
	10 週	154	58.78 (20.33)	5.65 (17.31)	[2.90, 8.41]	< 0.0001
	22 週	136	58.10 (19.20)	4.66 (17.48)	[1.70, 7.63]	0.0023
	34 週	128	58.10 (20.15)	4.94 (17.54)	[1.87, 8.00]	0.0018
	50 週	123	61.77 (21.80)	8.28 (19.17)	[4.86, 11.70]	< 0.0001
	最終観測時点	186	57.61 (21.98)	7.06 (17.56)	[4.52, 9.60]	< 0.0001
心の健康	ベースライン	191	48.80 (22.92)	—	—	—
	10 週	154	53.19 (21.79)	2.73 (18.28)	[-0.18, 5.64]	0.0655
	22 週	136	54.81 (22.27)	4.11 (17.41)	[1.15, 7.06]	0.0068
	34 週	128	53.22 (22.34)	2.77 (16.40)	[-0.10, 5.64]	0.0586
	50 週	123	56.06 (23.16)	5.79 (17.74)	[2.63, 8.96]	0.0004
	最終観測時点	186	51.48 (24.08)	2.91 (17.70)	[0.35, 5.47]	0.0260
生活面の見直し	ベースライン	191	42.91 (17.33)	—	—	—
	10 週	154	45.80 (18.12)	1.88 (14.03)	[-0.35, 4.12]	0.0980
	22 週	136	45.43 (18.25)	1.90 (14.78)	[-0.61, 4.40]	0.1372
	34 週	128	44.91 (19.21)	1.56 (19.28)	[-1.82, 4.93]	0.3625
	50 週	123	45.68 (18.07)	2.27 (16.54)	[-0.68, 5.23]	0.1298
	最終観測時点	186	44.59 (19.09)	1.81 (15.14)	[-0.38, 4.00]	0.1038
対人関係	ベースライン	191	50.55 (22.26)	—	—	—
	10 週	154	56.56 (21.39)	4.42 (16.16)	[1.84, 6.99]	0.0009
	22 週	136	58.60 (20.61)	6.07 (18.51)	[2.93, 9.21]	0.0002
	34 週	128	57.03 (21.20)	4.69 (18.71)	[1.42, 7.96]	0.0053
	50 週	123	59.76 (22.12)	7.72 (19.93)	[4.17, 11.28]	< 0.0001
	最終観測時点	186	55.40 (23.12)	5.05 (18.92)	[2.32, 7.79]	0.0003

注1: t 分布に基づく 95%信頼区間
注2: ベースライン値に対する対応のある t 検定

(8) BRIEF-A

1) BRIEF-A Raw スコア

成人における実行機能の行動評価尺度である BRIEF-A の Raw 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、全サブスケールの合計スコア及びそれを構成する各サブスケールスコアのいずれも、すべての評価時点及び最終観測時点で、ベースラインと比べて有意な減少が認められた。

表V-45 BRIEF-A Raw スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

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1	p 値注2
Inhibit	ベースライン	191	13.50 (3.25)	—	—	—
	10 週	154	12.51 (3.04)	-0.82 (2.20)	[-1.18, -0.47]	< 0.0001
	22 週	136	12.16 (3.04)	-1.07 (2.23)	[-1.44, -0.69]	< 0.0001
	34 週	129	12.20 (3.02)	-1.04 (2.39)	[-1.46, -0.62]	< 0.0001
	50 週	123	12.02 (3.02)	-1.19 (2.66)	[-1.66, -0.71]	< 0.0001
	最終観測時点	186	12.47 (3.22)	-1.09 (2.54)	[-1.45, -0.72]	< 0.0001
Shift	ベースライン	191	12.57 (3.12)	—	—	—
	10 週	154	11.91 (3.01)	-0.50 (2.14)	[-0.84, -0.16]	0.0042
	22 週	136	11.41 (3.07)	-0.92 (2.04)	[-1.27, -0.57]	< 0.0001
	34 週	129	11.38 (3.00)	-0.98 (2.23)	[-1.36, -0.59]	< 0.0001
	50 週	123	10.99 (3.12)	-1.40 (2.50)	[-1.84, -0.95]	< 0.0001
	最終観測時点	186	11.59 (3.24)	-1.05 (2.36)	[-1.39, -0.71]	< 0.0001
Emotional control	ベースライン	191	17.88 (4.59)	—	—	—
	10 週	154	16.79 (4.39)	-0.87 (3.20)	[-1.38, -0.36]	0.0009
	22 週	136	15.86 (4.36)	-1.66 (3.15)	[-2.20, -1.13]	< 0.0001
	34 週	129	16.29 (4.77)	-1.19 (3.50)	[-1.80, -0.58]	0.0002
	50 週	123	15.86 (4.80)	-1.66 (3.99)	[-2.37, -0.95]	< 0.0001
	最終観測時点	186	16.60 (4.90)	-1.28 (3.73)	[-1.82, -0.74]	< 0.0001
Self-monitor	ベースライン	191	11.14 (3.27)	—	—	—
	10 週	154	10.20 (3.32)	-0.88 (2.17)	[-1.23, -0.54]	< 0.0001
	22 週	136	9.81 (3.13)	-1.26 (2.28)	[-1.64, -0.87]	< 0.0001
	34 週	129	10.02 (3.20)	-1.05 (2.32)	[-1.46, -0.65]	< 0.0001
	50 週	123	9.67 (3.09)	-1.42 (2.26)	[-1.83, -1.02]	< 0.0001
	最終観測時点	186	10.08 (3.21)	-1.09 (2.32)	[-1.43, -0.76]	< 0.0001
Behavioral regulation index	ベースライン	191	55.09 (12.03)	—	—	—
	10 週	154	51.42 (11.93)	-3.08 (7.74)	[-4.31, -1.85]	< 0.0001
	22 週	136	49.24 (11.81)	-4.90 (7.49)	[-6.17, -3.63]	< 0.0001
	34 週	129	49.89 (12.24)	-4.26 (8.24)	[-5.69, -2.82]	< 0.0001
	50 週	123	48.54 (12.27)	-5.67 (9.32)	[-7.33, -4.00]	< 0.0001
	最終観測時点	186	50.73 (12.66)	-4.51 (8.81)	[-5.79, -3.24]	< 0.0001

注1: t 分布に基づく 95%信頼区間

注2: ベースライン値に対する対応のある t 検定

結果

サブスケール	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1	p 値注2
Initiate	ベースライン	191	16.52 (4.10)	—	—	—
	10週	154	15.36 (3.89)	-0.83 (2.66)	[-1.25, -0.41]	0.0002
	22週	136	14.83 (3.89)	-1.36 (2.64)	[-1.81, -0.91]	< 0.0001
	34週	129	14.78 (4.00)	-1.49 (3.10)	[-2.03, -0.95]	< 0.0001
	50週	123	14.50 (3.81)	-1.78 (3.23)	[-2.36, -1.20]	< 0.0001
	最終観測時点	186	15.26 (4.16)	-1.32 (3.12)	[-1.77, -0.87]	< 0.0001
Working memory	ベースライン	191	17.27 (4.03)	—	—	—
	10週	154	15.87 (3.83)	-1.02 (2.77)	[-1.46, -0.58]	< 0.0001
	22週	136	15.32 (3.95)	-1.40 (2.78)	[-1.87, -0.92]	< 0.0001
	34週	129	15.49 (4.02)	-1.32 (3.02)	[-1.84, -0.79]	< 0.0001
	50週	123	15.06 (3.97)	-1.81 (3.48)	[-2.43, -1.19]	< 0.0001
	最終観測時点	186	15.84 (4.17)	-1.44 (3.26)	[-1.91, -0.96]	< 0.0001
Plan/organize	ベースライン	191	20.70 (4.96)	—	—	—
	10週	154	19.19 (4.91)	-1.07 (3.38)	[-1.61, -0.53]	0.0001
	22週	136	18.98 (5.00)	-1.14 (3.45)	[-1.72, -0.55]	0.0002
	34週	129	18.73 (5.15)	-1.50 (3.72)	[-2.14, -0.85]	< 0.0001
	50週	123	18.36 (4.94)	-1.82 (3.95)	[-2.53, -1.12]	< 0.0001
	最終観測時点	186	19.31 (5.26)	-1.43 (3.80)	[-1.98, -0.88]	< 0.0001
Task monitor	ベースライン	191	13.05 (3.22)	—	—	—
	10週	154	12.01 (3.00)	-0.80 (2.07)	[-1.13, -0.47]	< 0.0001
	22週	136	11.73 (3.16)	-1.03 (2.33)	[-1.42, -0.63]	< 0.0001
	34週	129	11.49 (3.07)	-1.35 (2.57)	[-1.80, -0.90]	< 0.0001
	50週	123	11.24 (3.09)	-1.59 (2.60)	[-2.06, -1.13]	< 0.0001
	最終観測時点	186	11.93 (3.23)	-1.13 (2.59)	[-1.51, -0.76]	< 0.0001
Organization of materials	ベースライン	191	17.31 (3.75)	—	—	—
	10週	154	15.72 (3.81)	-1.24 (2.41)	[-1.62, -0.86]	< 0.0001
	22週	136	15.65 (3.94)	-1.26 (2.60)	[-1.70, -0.82]	< 0.0001
	34週	129	15.67 (3.92)	-1.28 (2.62)	[-1.73, -0.82]	< 0.0001
	50週	123	15.11 (3.83)	-1.81 (3.12)	[-2.37, -1.26]	< 0.0001
	最終観測時点	186	15.88 (4.03)	-1.43 (3.03)	[-1.87, -0.99]	< 0.0001
Metacognition index	ベースライン	191	84.85 (18.31)	—	—	—
	10週	154	78.14 (17.76)	-4.96 (10.34)	[-6.61, -3.31]	< 0.0001
	22週	136	76.51 (18.10)	-6.18 (11.13)	[-8.07, -4.30]	< 0.0001
	34週	129	76.16 (18.44)	-6.93 (12.61)	[-9.13, -4.73]	< 0.0001
	50週	123	74.27 (17.99)	-8.82 (14.20)	[-11.36, -6.29]	< 0.0001
	最終観測時点	186	78.23 (19.24)	-6.75 (13.46)	[-8.69, -4.80]	< 0.0001
GEC index	ベースライン	191	139.94 (28.73)	—	—	—
	10週	154	129.56 (28.36)	-8.04 (16.97)	[-10.74, -5.34]	< 0.0001
	22週	136	125.75 (28.54)	-11.09 (17.63)	[-14.08, -8.10]	< 0.0001
	34週	129	126.05 (29.21)	-11.19 (19.36)	[-14.56, -7.81]	< 0.0001
	50週	123	122.81 (28.98)	-14.49 (22.26)	[-18.46, -10.51]	< 0.0001
	最終観測時点	186	128.96 (30.44)	-11.26 (21.10)	[-14.31, -8.21]	< 0.0001

注1 : t 分布に基づく 95%信頼区間
注2 : ベースライン値に対する対応のある t 検定
GEC index : Behavioral regulation index, Metacognition index の合計
▪ Behavioral regulation index : Inhibit, Shift, Emotional control, Self-monitor の合計
▪ Metacognition index : Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials の合計

結果

2) BRIEF-A T スコア

成人における実行機能の行動評価尺度である BRIEF-A の T 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、全サブスケールの合計スコア及びそれを構成する各サブスケールスコアのいずれも、すべての評価時点及び最終観測時点で、ベースラインと比べて有意な減少が認められた。

表V-46 BRIEF-A T スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

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1	p 値注2
Inhibit	ベースライン	191	55.96 (11.04)	—	—	—
	10 週	154	52.55 (10.27)	-2.84 (7.47)	[-4.03, -1.66]	< 0.0001
	22 週	136	51.35 (10.19)	-3.65 (7.58)	[-4.94, -2.37]	< 0.0001
	34 週	129	51.47 (10.32)	-3.56 (8.11)	[-4.97, -2.14]	< 0.0001
	50 週	123	50.88 (10.25)	-4.05 (9.02)	[-5.66, -2.44]	< 0.0001
	最終観測時点	186	52.41 (10.84)	-3.74 (8.62)	[-4.98, -2.49]	< 0.0001
Shift	ベースライン	191	67.45 (13.54)	—	—	—
	10 週	154	64.57 (13.04)	-2.20 (9.39)	[-3.70, -0.71]	0.0041
	22 週	136	62.43 (13.26)	-3.99 (8.90)	[-5.49, -2.48]	< 0.0001
	34 週	129	62.29 (13.10)	-4.24 (9.66)	[-5.92, -2.56]	< 0.0001
	50 週	123	60.58 (13.55)	-6.10 (10.90)	[-8.04, -4.15]	< 0.0001
	最終観測時点	186	63.20 (14.09)	-4.58 (10.31)	[-6.07, -3.08]	< 0.0001
Emotional control	ベースライン	191	56.81 (10.72)	—	—	—
	10 週	154	54.32 (10.17)	-2.00 (7.50)	[-3.19, -0.81]	0.0012
	22 週	136	52.10 (10.14)	-3.89 (7.46)	[-5.15, -2.62]	< 0.0001
	34 週	129	53.08 (11.12)	-2.81 (8.09)	[-4.22, -1.40]	0.0001
	50 週	123	52.16 (11.29)	-3.84 (9.33)	[-5.50, -2.17]	< 0.0001
	最終観測時点	186	53.86 (11.45)	-2.96 (8.77)	[-4.23, -1.69]	< 0.0001
Self-monitor	ベースライン	191	59.82 (14.30)	—	—	—
	10 週	154	55.67 (14.48)	-3.92 (9.47)	[-5.42, -2.41]	< 0.0001
	22 週	136	53.88 (13.70)	-5.60 (9.94)	[-7.29, -3.92]	< 0.0001
	34 週	129	54.87 (13.98)	-4.61 (10.10)	[-6.37, -2.85]	< 0.0001
	50 週	123	53.36 (13.54)	-6.20 (9.89)	[-7.97, -4.44]	< 0.0001
	最終観測時点	186	55.18 (14.10)	-4.77 (10.15)	[-6.24, -3.31]	< 0.0001
Behavioral regulation index	ベースライン	191	61.27 (12.33)	—	—	—
	10 週	154	57.49 (12.22)	-3.17 (8.04)	[-4.45, -1.89]	< 0.0001
	22 週	136	55.21 (12.01)	-5.08 (7.74)	[-6.39, -3.77]	< 0.0001
	34 週	129	55.93 (12.60)	-4.35 (8.49)	[-5.83, -2.87]	< 0.0001
	50 週	123	54.54 (12.58)	-5.81 (9.59)	[-7.52, -4.10]	< 0.0001
	最終観測時点	186	56.80 (12.95)	-4.64 (9.08)	[-5.95, -3.33]	< 0.0001

注1: t 分布に基づく 95%信頼区間

注2: ベースライン値に対する対応のある t 検定

結果

サブスケール	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1	p 値注2
Initiate	ベースライン	191	65.78 (13.65)	—	—	—
	10週	154	61.86 (12.91)	-2.76 (8.88)	[-4.17, -1.35]	0.0002
	22週	136	60.07 (12.90)	-4.53 (8.82)	[-6.03, -3.03]	< 0.0001
	34週	129	59.97 (13.43)	-4.89 (10.33)	[-6.69, -3.09]	< 0.0001
	50週	123	59.07 (12.75)	-5.85 (10.76)	[-7.77, -3.92]	< 0.0001
	最終観測時点	186	61.62 (13.92)	-4.36 (10.42)	[-5.87, -2.85]	< 0.0001
Working memory	ベースライン	191	71.44 (13.82)	—	—	—
	10週	154	66.53 (13.10)	-3.59 (9.58)	[-5.12, -2.07]	< 0.0001
	22週	136	64.60 (13.49)	-4.88 (9.55)	[-6.50, -3.26]	< 0.0001
	34週	129	65.22 (13.88)	-4.58 (10.38)	[-6.39, -2.77]	< 0.0001
	50週	123	63.80 (13.67)	-6.24 (12.01)	[-8.38, -4.09]	< 0.0001
	最終観測時点	186	66.50 (14.39)	-4.98 (11.28)	[-6.61, -3.35]	< 0.0001
Plan/organize	ベースライン	191	68.08 (13.57)	—	—	—
	10週	154	63.91 (13.49)	-2.95 (9.32)	[-4.44, -1.47]	0.0001
	22週	136	63.30 (13.59)	-3.16 (9.50)	[-4.77, -1.55]	0.0002
	34週	129	62.65 (14.19)	-4.11 (10.20)	[-5.89, -2.33]	< 0.0001
	50週	123	61.66 (13.59)	-4.98 (10.87)	[-6.92, -3.04]	< 0.0001
	最終観測時点	186	64.29 (14.38)	-3.92 (10.46)	[-5.44, -2.41]	< 0.0001
Task monitor	ベースライン	191	69.37 (14.90)	—	—	—
	10週	154	64.53 (13.80)	-3.70 (9.60)	[-5.23, -2.17]	< 0.0001
	22週	136	63.15 (14.37)	-4.83 (10.80)	[-6.66, -3.00]	< 0.0001
	34週	129	62.09 (14.12)	-6.25 (11.85)	[-8.31, -4.18]	< 0.0001
	50週	123	60.98 (14.28)	-7.37 (11.95)	[-9.50, -5.23]	< 0.0001
	最終観測時点	186	64.20 (14.92)	-5.26 (11.91)	[-6.98, -3.53]	< 0.0001
Organization of materials	ベースライン	191	63.53 (10.78)	—	—	—
	10週	154	58.96 (11.03)	-3.55 (6.94)	[-4.66, -2.45]	< 0.0001
	22週	136	58.70 (11.26)	-3.64 (7.44)	[-4.90, -2.38]	< 0.0001
	34週	129	58.77 (11.48)	-3.66 (7.61)	[-4.98, -2.33]	< 0.0001
	50週	123	57.15 (11.15)	-5.19 (8.99)	[-6.79, -3.58]	< 0.0001
	最終観測時点	186	59.43 (11.72)	-4.11 (8.81)	[-5.39, -2.84]	< 0.0001
Metacognition index	ベースライン	191	70.35 (14.00)	—	—	—
	10週	154	65.17 (13.59)	-3.82 (7.93)	[-5.09, -2.56]	< 0.0001
	22週	136	63.86 (13.75)	-4.79 (8.59)	[-6.24, -3.33]	< 0.0001
	34週	129	63.62 (14.26)	-5.33 (9.68)	[-7.01, -3.64]	< 0.0001
	50週	123	62.19 (13.89)	-6.77 (10.96)	[-8.73, -4.82]	< 0.0001
	最終観測時点	186	65.27 (14.84)	-5.19 (10.38)	[-6.69, -3.69]	< 0.0001
GEC index	ベースライン	191	67.79 (13.59)	—	—	—
	10週	154	62.78 (13.43)	-3.90 (8.11)	[-5.19, -2.61]	< 0.0001
	22週	136	60.98 (13.42)	-5.30 (8.39)	[-6.72, -3.88]	< 0.0001
	34週	129	61.15 (13.94)	-5.32 (9.21)	[-6.92, -3.71]	< 0.0001
	50週	123	59.61 (13.78)	-6.89 (10.55)	[-8.77, -5.00]	< 0.0001
	最終観測時点	186	62.57 (14.45)	-5.37 (10.03)	[-6.82, -3.92]	< 0.0001

注1：t分布に基づく95%信頼区間

注2：ベースライン値に対する対応のあるt検定

GEC index：Behavioral regulation index, Metacognition index の合計

▪ Behavioral regulation index：Inhibit, Shift, Emotional control, Self-monitor の合計

▪ Metacognition index：Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials の合計

(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試験の概要

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。

① 特定使用成績調査 1（小児）

【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。

【実施計画】

実施期間：市販直後調査終了から 4 年間（登録期間：2 年間）

目標症例数：1300 例

実施方法：中央登録方式

観察期間：本剤の投与開始から 2 年間

② 特定使用成績調査 2（小児）

【目的】

使用実態下における本剤の有効性〔注意欠陥／多動性障害評価尺度（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。

【実施計画】

実施期間：4 年（登録期間：3 年 5 ヶ月）

目標症例数：75 例（有効性評価対象症例として）

実施方法：中央登録方式

観察期間：本剤の投与開始から 24 週間

③ 特定使用成績調査 3（成人）

【目的】

使用実態下における心血管系事象の発現状況を確認する。

【実施計画】

実施期間：3 年（登録期間：2 年間）

目標症例数：750 例〔心血管系の合併症を有する患者 35 例，心血管系に影響を及ぼす薬剤を併用している患者 25 例〕（安全性評価対象症例として）

実施方法：中央登録方式

観察期間：本剤の投与開始から 1 年間

(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

α_2 アドレナリン受容体作動薬（クロニジン塩酸塩等）

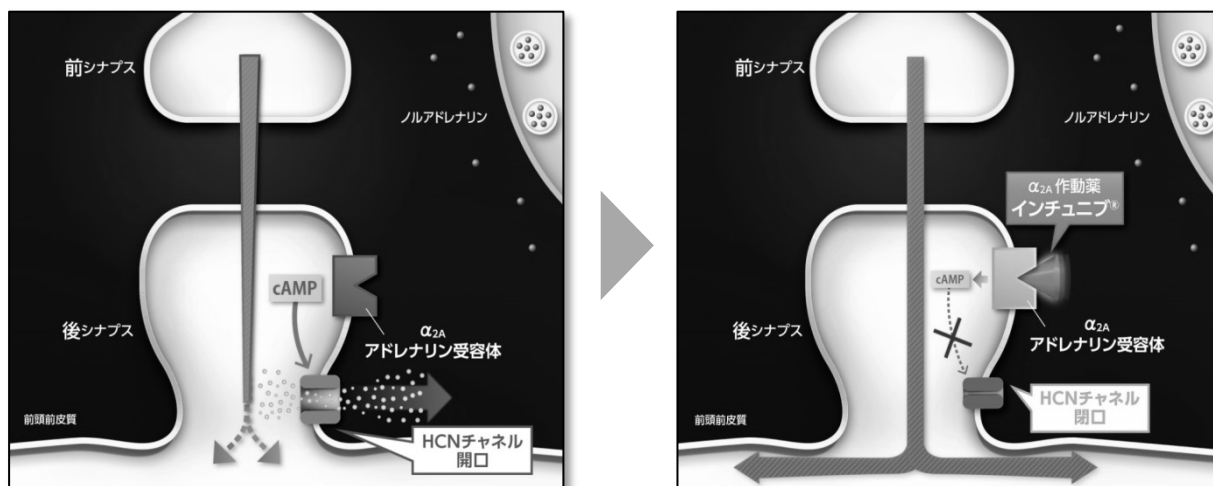
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

グアンファシンは選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬である^{18),19)}。AD/HD の前頭前皮質では、ノルアドレナリン作動性神経伝達の調節異常が生じている可能性が考えられている²⁰⁾。AD/HD に対するグアンファシンの作用機序はまだ明確ではないが、前頭前皮質の錐体細胞の後シナプスに存在し、ノルアドレナリンの受容体である α_{2A} 受容体を選択的に刺激することで、シグナル伝達を増強させることが非臨床研究から示唆されている（ラット）^{21),22)}。なお、グアンファシンは非中枢刺激薬であり、前シナプスからのドパミンとノルアドレナリンの遊離促進あるいは再取り込みを阻害する作用はない。

グアンファシンは、前頭前皮質におけるシグナル伝達を増強させると考えられる



後シナプスの α_{2A} 受容体の活性化レベルが低い条や件下では、cAMP の産生量が高く、HCN チャネルが開くことにより、前頭前皮質におけるシグナル伝達が減弱する。

グアンファシンは、後シナプスの α_{2A} 受容体を選択的に刺激することで、cAMP の産生が阻害されて HCN チャネルが閉じ、前頭前皮質のシグナル伝達が増強されると考えられる。

図VI-1 作用機序（仮説）²²⁾

cAMP : cyclic AMP

HCN チャネル : Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels

上記の AD/HD におけるグアンファシンの作用機序は、まだ完全には解明されていない

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト α_2 アドレナリン受容体親和性及び選択性 (*in vitro*)

3種の既知 α_2 アドレナリン受容体サブタイプ (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) に対するグアンファシンの相対的な親和性を明らかにするため、それぞれのヒト遺伝子組み換え型 α_2 アドレナリン受容体サブタイプに対するグアンファシンの阻害定数 (K_i) 及びトリチウム標識リガンドの置換曲線における Hill 係数を算出し、グアンファシンの各ヒト α_2 アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性について検討した。

その結果、グアンファシン塩酸塩は、ヒト型 α_2 アドレナリン受容体に対する選択的リガンドであり、 α_{2A} サブタイプに対して α_{2B} 及び α_{2C} サブタイプよりそれぞれ約 20 倍及び約 15 倍選択的であった¹⁸⁾。

表VI-1 グアンファシンの各ヒト α_2 アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性

サブタイプ	ヒト α_2 アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性 ^注 ($K_i = \text{nmol/L}$)			選択性比	
	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}	α_{2A}/α_{2B}	α_{2A}/α_{2C}
グアンファシン	13.3 ± 0.9 (0.8)	255 ± 49 (0.9)	201 ± 64 (0.8)	20	15

注： K_i 値は平均値 ± 標準誤差 ($n = 4$) で示し、Hill 係数はそれぞれ括弧内に表記

2) 受容体, イオンチャネル, 酵素, トランスポーターに対する作用 (*in vitro*)

グアンファシン塩酸塩 (濃度: 10^{-9} , 10^{-7} 及び 10^{-5} mol/L) を用いて、グアンファシンと α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} アドレナリン受容体以外の各種受容体, イオンチャネル, トランスポーター及び酵素との結合親和性について放射標識リガンド結合試験法により検討した結果, 下記の受容体, イオンチャネル, 酵素及びトランスポーターとの親和性は低いことが示された¹⁹⁾。

<ul style="list-style-type: none"> ・ アデノシン [A_1, A_2, A_{2A} (ヒト), $A_{\text{non-selective}}$] ・ アドレナリン [α_{1A}, α_{1B}, β_1 (ヒト), β_2 (ヒト), β_3 (ヒト)] ・ ベンゾジアゼピン [$BDZ_{\text{peripheral}}$ (ヒト)] ・ カンナビノイド [CB_1 (ヒト)] ・ ドパミン [D_1 (ヒト), D_2 (ヒト), $D_{4.2}$ (ヒト), $D_{4.4}$ (ヒト)] ・ γ-アミノ酪酸 ($GABA_A$, $GABA_B$) ・ $GABA_A$ ベンゾジアゼピンサブユニット (α_1, α_5, α_6) ・ グルタミン酸 (AMPA, Cl^-, kainate, MK 801, NMDA, NMDA_{phencyclidine}, NMDA_{glycine}) ・ グリシン ・ ヒスタミン (H_1, H_2, H_3) ・ イミダズリン (I_2) ・ メラトニン ・ ムスカリン [M_1 (ヒト), M_2 (ヒト), M_3 (ヒト), M_4 (ヒト), M_5 (ヒト)] ・ ニコチン性 ・ オピオイド (δ_1, δ_2, κ, μ) ・ プリン作動性 (P2Y) ・ セロトニン [$5-HT_1$, $5-HT_{1B}$, $5-HT_{1D}$ (ヒト), $5-HT_4$, $5-HT_{5A}$ (ヒト), $5-HT_6$ (ヒト)] ・ シグマ (σ_1, σ_2) ・ $GABA Cl^-$ イオンチャネル ・ 脳 MAO_A ・ 脳及び末梢 MAO_B ・ トランスポーター [セロトニン (ヒト), アデノシン (ヒト), コリン, GABA, グルタミン酸]
--

更に, 下記の受容体, 酵素及びトランスポーターに対しては, 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の K_i 値 (Hill 係数: 0.8 ~ 1.2) を示した¹⁹⁾。

<ul style="list-style-type: none"> ・ α_1 non-selective ・ D3 ・ $5-HT_{\text{non-selective}}$, $5-HT_{1A}$ (ヒト), $5-HT_{2A}$ (ヒト), $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$ ・ 末梢 MAO_A ・ ノルアドレナリントランスポーター ・ ドパミントランスポーター (DAT)
--

3) 自然発症高血圧ラットの多動性／衝動性及び持続的注意に対するguanfacinの効果²³⁾

雄性自然発症高血圧 (SH) ラット*及び対照群として雄性 Wistar/Kyoto (WKY) ラット各 16 例を用いた二選択レバー押し課題によって、guanfacin塩酸塩(投与量:0.075, 0.15, 0.3 及び 0.6 mg/kg) を腹腔内投与したときの、多動性、衝動性及び注意持続時間の低下に対する効果を検討した。評価はクロスオーバー法、測定時間 90 分で行い、各指標は、多動性：評価中レバーを押した回数、衝動性：短い間隔 (< 0.67 秒) で正解レバーを連続して押した回数、持続的注意：正解レバーを選択した割合とした。

その結果、guanfacin塩酸塩は用量依存的に SH ラットの多動性及び衝動性を抑制した。SH ラットの衝動性は 0.3 及び 0.6 mg/kg の guanfacin塩酸塩投与により、また、SH ラットの多動性は 0.6 mg/kg の guanfacin塩酸塩投与により、対照群の生理食塩液投与 WKY ラットの衝動性及び多動性と同程度にまで改善された。

guanfacin塩酸塩は SH ラットの注意持続時間の低下を改善し、その最大作用は 0.3 mg/kg 投与時に認められ、guanfacin塩酸塩が AD/HD の中核症状である行動及び認知に関する多動性、衝動性及び注意持続時間を改善することが示唆された。

*：AD/HD モデル動物として確立、検証されており、多動性、衝動性、注意持続時間の低下などこの疾患に特徴的な認知及び行動の異常のいくつかを示すことが知られている。

(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) 日本人健康成人における反復経口投与⁹⁾

健康成人男性 8 例に本剤 2 mg, 4 mg, 6 mg, 7 mg^{※1}, 8 mg^{※1} を漸増法^{※2} でそれぞれ 1 日 1 回空腹時 5 日間, 計 25 日間反復経口投与したときの各投与量における投与 5 日目の血漿中濃度推移を図 VII-1 に, 薬物動態パラメータを表 VII-1 に示す。投与後 5 ~ 8 時間 (中央値) で C_{max} に達し, C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。また, 反復投与開始後約 5 日以内で定常状態に達した。

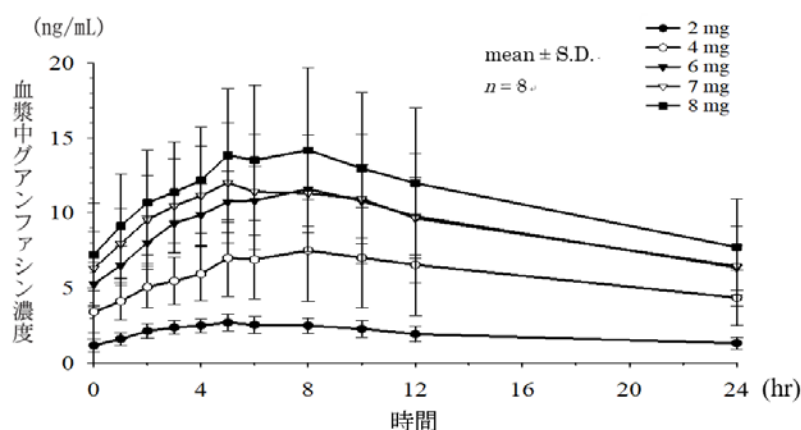


図 VII-1 反復経口投与時の各投与量における投与 5 日目の血漿中 Guanfacin 濃度推移 (健康成人)

※1: 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

※2: 承認外用法 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

表 VII-1 反復経口投与時の各投与量における投与 5 日目の Guanfacin 薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng · hr/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr)
2	8	2.70 (0.552)	46.08 (10.47)	5.00 (5.00, 8.00)	45.6 (11.4)
4		7.71 (3.30)	139.4 (58.16)	6.50 (5.00, 12.00)	34.3 (16.5)
6		11.7 (2.44)	213.0 (45.79)	8.00 (5.00, 8.00)	29.8 (9.15)
7		12.2 (4.13)	220.6 (83.44)	5.00 (5.00, 8.00)	35.6 (12.1)
8		14.6 (5.25)	263.4 (98.31)	6.50 (5.00, 8.00)	35.4 (16.5)

算術平均値 (標準偏差)

ただし, T_{max} のみ中央値 (最小値, 最大値)

2) 小児 AD/HD 患者における反復経口投与²⁴⁾

日本人児童患者 160 例 (6 ~ 12 歳) 及び青少年患者 31 例 (13 ~ 17 歳) に、本剤 0.04^{*} mg/kg, 0.08 mg/kg 及び 0.12 mg/kg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与したときの母集団薬物動態解析結果に基づき推定した薬物動態パラメータを表VII-2 に示す。

表VII-2 小児患者におけるグアンファシンの推定薬物動態パラメータ^注 (定常状態)

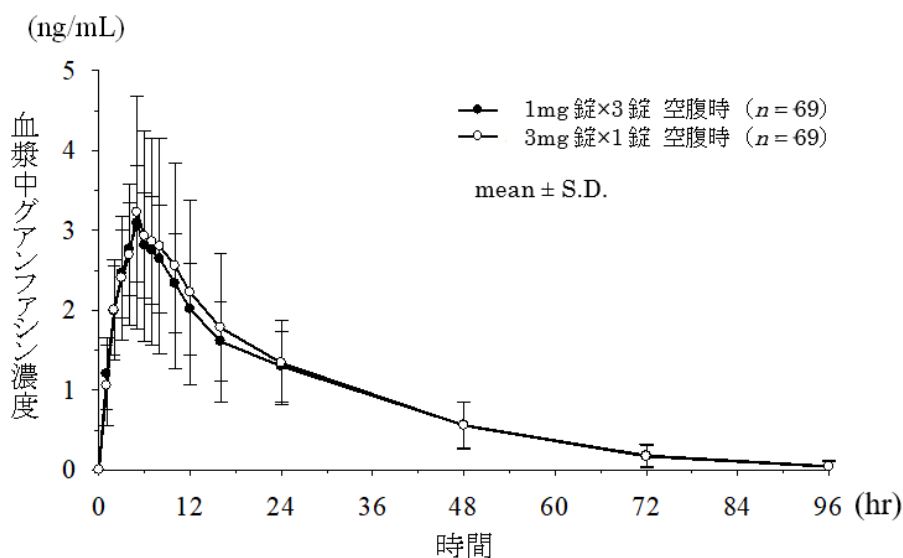
投与群	児童 (6 ~ 12 歳)			青少年 (13 ~ 17 歳)		
	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng · hr/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng · hr/mL)
0.04 mg/kg	54	2.47 (1.51-3.92)	45.59 (26.86-76.07)	11	2.92 (2.06-4.23)	54.32 (29.73-88.48)
0.08 mg/kg	52	5.00 (2.31-7.48)	90.40 (31.44-152.9)	10	6.57 (5.11-9.08)	129.1 (91.42-197.7)
0.12 mg/kg	54	7.49 (5.02-11.3)	132.1 (90.82-232.2)	10	10.0 (6.56-12.9)	200.5 (120.8-272.6)

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

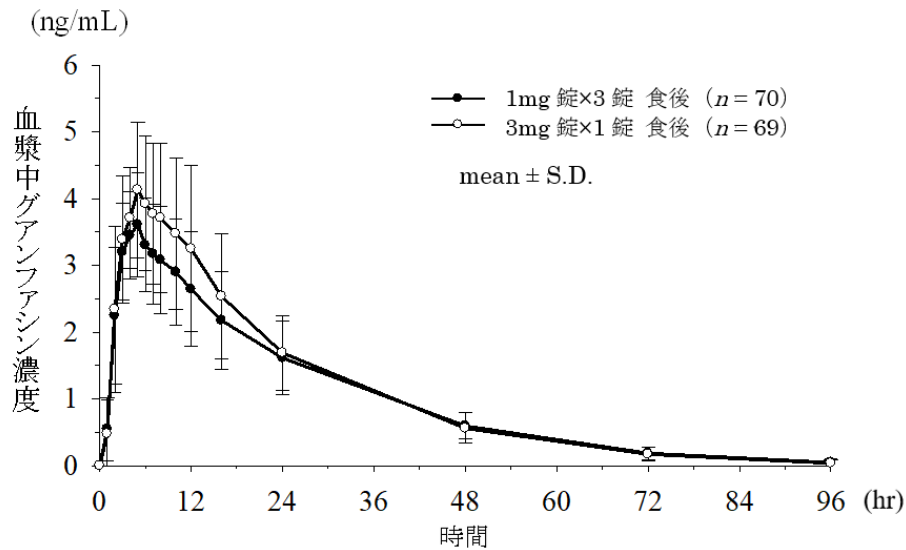
※：承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

3) 生物学的同等性試験²⁵⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤 1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠の生物学的同等性を空腹時及び食後投与 (高脂肪食) にて検討した。食事条件ごとにそれぞれ 70 例を対象とした。空腹時及び食後投与別に、1 mg 錠×3 錠, 3 mg 錠×1 錠の 2 群 2 期クロスオーバー法で 3 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図VII-2 及び図VII-3 に、薬物動態パラメータを表VII-3 に示す。1 mg 錠×3 錠に対する 3 mg 錠×1 錠の C_{max} 及び AUC₀₋₉₆ の幾何最小二乗平均の比の 90% 信頼区間は、空腹時及び食後投与のいずれにおいても、生物学的同等性の判定基準 (0.80 ~ 1.25) を満たし、1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠は、生物学的に同等であることが示された。



図VII-2 1 mg 錠×3 錠及び 3 mg 錠×1 錠空腹時単回経口投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移 (健康成人)



図VII-3 1 mg錠×3錠及び3 mg錠×1錠食後単回経口投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移（健康成人）

表VII-3 1 mg錠×3錠及び3 mg錠×1錠の空腹時及び食後単回経口投与時のグアンファシン薬物動態パラメータ（健康成人）

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	T _{max} ^{注1} (hr)	T _{1/2,Z} (hr)
1 mg錠×3錠 空腹時	69	3.11 (22.5)	76.99 (31.3)	78.65 (31.8)	5 (2, 8)	14.5 (21.8)
3 mg錠×1錠 空腹時	69	3.14 (43.9)	77.32 (41.2)	79.26 ^{注2} (41.3)	5 (1, 24)	14.1 ^{注2} (19.6)
1 mg錠×3錠 食後	70	3.84 (18.3)	93.36 (24.3)	94.84 (24.3)	5 (2, 12)	14.6 (16.4)
3 mg錠×1錠 食後	69	4.48 (20.5)	100.7 (27.2)	102.1 (26.9)	5 (2, 12)	13.8 (17.8)

幾何平均値（%変動係数）

注1：中央値（最小値，最大値）

注2：67例

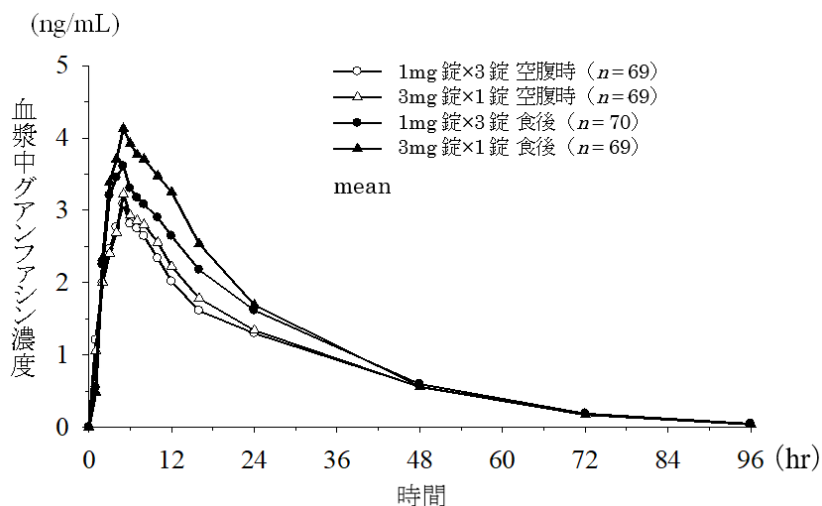
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁵⁾

日本人健康成人男性 140 例を対象に，本剤 3 mg（1 mg錠×3錠又は 3 mg錠×1錠）を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき（各食事条件 70 例）の平均血漿中グアンファシン濃度推移を図VII-4に，薬物動態パラメータを表VII-3に示した。単回投与時の食事の影響を検討したところ，空腹時投与に比べて食後投与では C_{max} 及び AUC_{0-inf} は，1 mg錠×3錠投与ではそれぞれ約 1.2 倍，3 mg錠×1錠投与ではそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.3 倍であった。



図VII-4 3 mg 単回経口投与(1 mg 錠×3 錠又は 3 mg 錠×1 錠)における空腹時及び食後投与後の平均血漿中グアンファシン濃度推移 (健康成人)

2) 併用薬の影響 (外国人データ)

① CYP3A4/5 阻害剤

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

② CYP3A4/5 誘導剤

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

③ メチルフェニデート塩酸塩との併用

外国人健康成人 38 例に、本剤 4 mg とメチルフェニデート塩酸塩 36 mg を単回併用投与したとき、グアンファシンと *d*-メチルフェニデートの C_{max} 及び AUC_{0-inf} に併用の影響は認められなかった²⁶⁾。

血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータを表VII-4、血漿中 *d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータを表VII-5 に示す。

表VII-4 本剤単独投与及び本剤とメチルフェニデート塩酸塩併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^{注1} (hr)	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)	$T_{1/2,z}$ (hr)
本剤単独投与	37	2.6 (0.9)	6 (2 - 48)	96.5 ^{注2} (37.3)	20.4 ^{注2} (7.9)
メチルフェニデート塩酸塩併用投与	36	2.7 (0.9)	6 (3 - 30)	106.7 ^{注3} (39.9)	22.7 ^{注3} (10.6)

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: 34 例

表Ⅶ-5 メチルフェニデート塩酸塩単独投与及び本剤併用投与における
メチルフェニデートの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注1} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} (hr)
メチルフェニデート塩酸塩単独投与	38	9.9 (2.8)	6 (6 - 8.1)	102.8 ^{注2} (34.6)	3.9 ^{注2} (0.7)
本剤併用投与	37	9.5 (2.9)	8 (6 - 12)	100.5 ^{注2} (33)	4.1 ^{注2} (0.6)

算術平均値（標準偏差）

注1：中央値（最小値－最大値）

注2：32例

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人及び外国人小児AD/HD患者[日本人小児AD/HD患者を対象とした第2/3相試験(A3122)及びその継続投与試験(A3131)、外国人小児AD/HD患者における薬物動態試験(SPD503-107)、外国人小児AD/HD患者を対象とした第2相試験(SPD503-203及びSPD503-206)]の392例(日本人小児患者232例、外国人小児患者160例)から得られた3231点(日本人小児患者851点、外国人小児患者2380点)の血漿中グアンファシン濃度データに基づく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)²⁴⁾

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数(K_a)は0.410 (hr⁻¹)と推定された²⁴⁾。

(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、見かけの全身クリアランス(CL/F)は24.5×(体重/35.6)^{0.739} L/hrと推定された²⁴⁾。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積(V/F)は609×(体重/35.6)^{0.900} Lと推定された²⁴⁾。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

日本人小児AD/HD患者を対象とした第2/3相試験(A3122)及びその継続投与試験(A3131)の日本人小児AD/HD患者232例、外国人小児AD/HD患者における薬物動態1試験(SPD503-107)28例及び第2相試験2試験(SPD503-203及びSPD503-206)132例で得られた3231点(日本人小児患者851点、外国人小児患者2380点)の血漿中グアンファシン濃度に基づき母集団薬物動態解析を行った²⁴⁾。

(2) パラメータ変動要因

グアンファシンの血漿中濃度推移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

トモデルで説明することが可能であり、体重が CL/F 及び V/F の薬物動態変動要因であった。また、民族（日本人と日本人以外）は有意な変動要因ではなかった²⁴⁾。

4. 吸収

外国人健康成人を対象に、放射能標識した本薬（¹⁴C]-グアンファシン、液剤）を 2.3 mg 単回静脈内投与あるいは 3 mg 単回経口投与（各群 7 例）した時の薬物動態が、Kiechel らにより報告されている²⁷⁾。¹⁴C]-グアンファシン単回投与後のグアンファシンの血漿中濃度推移及び累積尿中排泄率は、静脈内投与と経口投与でほぼ同様であった。両投与経路でのグアンファシンの AUC_{0-inf} 及び累積尿中排泄率から推定した絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ 102% 及び 106% であった。

ラットにおける¹⁴C]-グアンファシン塩酸塩の経口吸収率は約 86%（投与後 72 時間までの尿約 20% 及び胆汁約 66% の放射能排泄率の和）であり、腸肝循環率は投与量の 25 ~ 30% であった。イヌ及びサルでは、投与後 72 時間までの尿中放射能排泄率から、¹⁴C]-グアンファシン塩酸塩の経口吸収率は少なくともそれぞれ 77% 以上及び 61% 以上と推定され、経口吸収性は良好であることが示唆された²⁸⁾。

5. 分布

雄性 Wistar ラットに¹⁴C]-グアンファシン塩酸塩を 2 mg/kg/日 で単回及び反復（1 及び 2 週間）経口投与し、単回投与後及び反復投与の最終回投与後 2, 8, 24 及び 48 時間の時点で、組織中放射能濃度を測定した。

放射能はさまざまな組織に広く分布し、ほとんどの組織中放射能は、投与後 2 時間（T_{max}）で C_{max} に達した。単回投与後 2 時間で、高い放射能濃度を示したのは、腎臓（2.165 µg eq./g）及び肝臓（2.048 µg eq./g）であった。その他の組織濃度は 0.035 µg eq./g（脳）から 0.307 µg eq./g（肺）の間であったが、脳（0.035 µg eq./g）、白色脂肪（0.063 µg eq./g）、睪丸（0.065 µg eq./g）及び筋肉（0.084 µg eq./g）は特に低濃度であった。単回投与後 48 時間では、すべての組織中放射能濃度は、0.001 ~ 0.064 µg eq./g まで低下していた。反復投与による放射能濃度の上昇が認められたが、多くの組織において 1 週間投与と 2 週間投与の間に顕著な差は認められなかった。また、2 週間反復投与後 48 時間では、腎臓及び肝臓中放射能濃度は、それぞれ 0.180 及び 0.165 µg eq./g まで、その他の組織中放射能濃度は、0.002 ~ 0.069 µg eq./g まで低下していた。以上の結果から、いずれの組織においても放射能の長期的な残留はなく、組織特異的な蓄積も認められないことが示唆された²⁹⁾。

(1) 血液—脳関門通過性

「VII. 5. 分布」の項参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠 Wistar ラット（妊娠 17 日）に¹⁴C]-グアンファシン塩酸塩を 2 mg/kg 単回経口投与後 0.5, 1, 2, 8, 24 及び 48 時間の測定時点で、放射能の胎盤通過性を検討した。

その結果、胎盤、胎児の組織中放射能は、投与後 0.5 ~ 1 時間（T_{max}）で C_{max} に達したことから、放射能は速やかに胎盤を通過することが示された。胎児中の放射能濃度比は、母動物の血液中放射能濃度に対していずれの測定時点でも 0.09 ~ 0.18 の範囲であった。採取した組織中放射能の消失は、母動物の血液中放射能の消失と同様であった。

以上の結果から、放射能は投与後速やかに胎盤を通過し、胎児への移行が認められるものの、胎児組織中放射能濃度は低く、蓄積性も認められないことが示された³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳ラットに¹⁴C-グアンファシン塩酸塩を 5 mg/kg 単回経口投与し、放射能の乳汁中への移行性について検討した。

投与後すぐに乳汁と血漿中に放射能が認められ、投与後 1 時間 (T_{max}) で C_{max} に達し、投与後 8 時間では C_{max} の 1/3 にまで低下した。乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 75% であり、肝臓や腎臓などの排泄器官と比べると非常に低い値であった。

以上の結果から、放射能は投与後速やかに乳汁中へ移行するものの、放射能濃度としては血漿よりも低く、蓄積性も認められないことが示された³¹⁾。

(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

「VII. 5. 分布」の項参照

(6) 血漿蛋白結合率

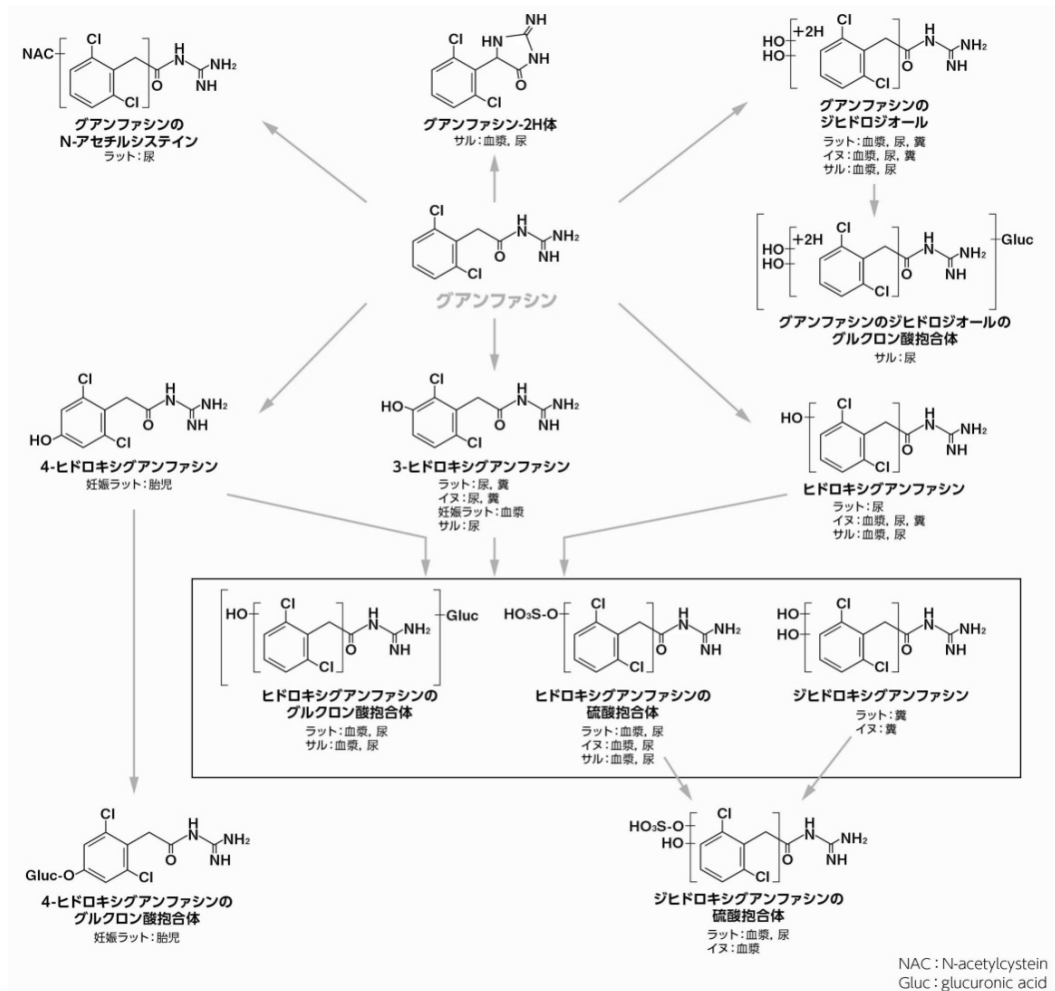
外国人健康成人にグアンファシン 3 mg を経口投与及び静脈内投与^{*}したとき、グアンファシンのヒト血漿蛋白結合率は約 70% であった³²⁾。

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

グアンファシンの主要な代謝経路は、芳香環における水酸化、それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であると推定された。日本人健康成人男性 11 例に本剤 4 mg を反復経口投与したとき、ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が血漿中の代謝物として検出された^{8),33)}。



図Ⅶ-5 グアンファシンの推定代謝経路³⁴⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) グアンファシン代謝に関与する CYP 酵素 (*in vitro*)

グアンファシンの酸化代謝に関する主な代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された³⁵⁾。

2) CYP 及び UGT 酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)

グアンファシンの CYP 阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果、グアンファシンは検討したすべての分子種 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対して、可逆的及び不可逆的な阻害作用を示さないことが示唆された。

また、グアンファシン及び 3-ヒドロキシグアンファシンのウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果、両化合物共にいずれの分子種 (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 及び UGT 1A6/1A9/2B7) に対しても、可逆的阻害作用は認められなかった³⁶⁾。

3) CYP 酵素に対する誘導作用 (*in vitro*)

ヒト肝細胞を用いて、グアンファシンの CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用を検討した。その結果、グアンファシンは CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対して誘導作用を示さなかった。CYP2C9, CYP2C19 に対しては、最大濃度 (4 $\mu\text{mol/L}$) の 1 ドナーでわずかに活性が上昇するのみであり、国内小児 AD/HD 患者における推定血漿中 C_{max} (0.05 $\mu\text{mol/L}$) 付近ではいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった³⁷⁾。

(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

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して消失する³²⁾。

(2) 排泄率

日本人健康成人男性 11 例に本剤 1 mg を単回経口投与したときの $T_{1/2,Z}$ の算術平均値 (標準偏差) は、18.4 時間 (7.52) であった。また、1 mg 単回 (投与後 72 時間まで) 及び 4 mg 反復 (5 日目投与後 24 時間まで) 投与時のグアンファシンの累積尿中排泄率は、投与量の 40.9% 及び 36.0% であった⁸⁾。

表 VII-6 単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータ (健康成人)

	投与量	例数	$T_{1/2,Z}$ (hr)	累積尿中排泄率 (%)
単回	1 mg	12	18.4 (7.52) ^{注1}	40.9 (9.9) ^{注2}
反復	4 mg/日	11	—	36.0 (12.1) ^{注3}

算術平均値 (標準偏差)

注 1 : 11 例

注 2 : 投与後 0 ~ 72 時間

注 3 : 投与後 0 ~ 24 時間

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、グアンファシンは有機カチオントランスポーター1 (OCT1) 及び有機カチオントランスポーター2 (OCT2) の基質であることが示された。また、グアンファシンの multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) に対する阻害作用 (IC₅₀ 値 : 0.168 µmol/L) が認められた³⁸⁾。

9. 透析等による除去率

血液透析 : 成人高度腎機能障害者 [糸球体ろ過量 (GFR) < 5 mL/min] 8 例に、5 時間の透析中に、即放性製剤を経口投与した結果、投与量の 2.4% のグアンファシンが透析により除去され、透析クリアランスは約 53 mL/min であり、腎機能正常時の総クリアランスの約 15% であった³⁹⁾。(外国人データ)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害者^{40),41)} (外国人データ)

成人における腎機能正常者 (GFR > 90 mL/min) 及び腎機能障害者 (GFR 10 mL/min 以上 30 mL/min 以下, GFR < 10 mL/min) 各群 6 例を対象に、グアンファシンをそれぞれ 3 mg 単回静脈内投与^{*}したときの、腎機能別の尿中排泄率 (Feu), 腎クリアランス (CL_R) 及び全身クリアランス (CL) を表 VII-7 に示す。

腎機能正常者と比較して、GFR 10 mL/min 以上 30 mL/min 以下及び GFR 10 mL/min 未満の腎機能障害者におけるグアンファシンの Feu は、それぞれ約 75% 及び約 87% の低下、CL_R は約 85% 及び約 92% の低下であったものの、CL は約 14% 及び約 29% の低下であった。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

表 VII-7 静脈内投与後の腎機能別の尿中排泄率, 腎クリアランス及び全身クリアランス

対象	GFR (mL/min)	Feu (%Dose)	CL _R (mL/min)	CL (mL/min)
腎機能正常者	>90	57.0 (32.0)	233 (245)	360 (262)
腎機能障害者	10-30	14.0 (9.0)	34 (22)	308 (274)
	<10	7.5 (2.4)	18 (15)	257 (187)

算術平均値 (標準偏差)
各群 4 ~ 6 例

※ : 承認外用法 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

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

設定されていない

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、「本剤の成分に対し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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

動物実験（マウス）において大量投与により催奇形作用（外脳症，脊椎破裂症）が報告されているので、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への本剤の投与は避ける必要がある。

（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

2.3 房室ブロック（第二度、第三度）のある患者 [本剤の中枢性の徐脈作用により症状が悪化するおそれがある。] [11. 1. 3 参照]

（解説）

本剤投与による房室ブロックの悪化を示唆する報告は入手していないが、本剤の中枢性の徐脈作用により症状が悪化するおそれがあるので、「房室ブロック（第二度，第三度）のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

〈飲み忘れ〉

飲み忘れのないよう十分な服薬指導を行い、飲み忘れがあった場合は、必要に応じて用量調節を考慮すること。

なお、海外の INTUNIV 製品添付文書には、飲み忘れがあった場合の投与再開方法についての記載がある。（「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照）

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（小児の場合には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及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。

(解説)

本剤の投与前に、患者や保護者等に本剤に関する十分な情報を提供し、適切な使用法を指導することは、リスク軽減及び適正使用の上で重要であることから注意喚起した。本剤投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に「インチュニブ適正使用ガイド」の内容を説明すること。

- 8.2 本剤を長期間投与する場合には、定期的に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。

(解説)

AD/HD は、患者自身の問題行動への対処方法の取得により薬物治療が不要となる場合がある。また、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、薬物療法からの離脱を含めて、必要に応じて休薬期間を設定するなどして定期的に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。

なお、既存の AD/HD 治療薬、特に中枢刺激薬では、副作用である睡眠障害、食欲減退及び成長抑制を軽減することや、投与継続の必要性を検討することを目的に、週末の休日及び余暇の時期に「短期的な休薬」が推奨されてきたが、本剤では急に減量又は投与を中止した場合に、反跳現象として血圧及び脈拍数が一過性に上昇する可能性があることから、本剤の短期的な休薬は行わないこと。

- 8.3 高度な血圧低下及び脈拍数減少が認められ、失神に至る場合があるので、本剤の投与開始前及び用量変更の1～2週間後には、血圧及び脈拍数を測定すること。至適用量の決定後にも4週に1回を目途に血圧及び脈拍数を測定すること。また、本剤の投与による脱水に十分注意し、脱水の症状があらわれた場合には、補液等適切な措置を講じること。

[11.1.1 参照]

(解説)

6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした国内プラセボ対照試験治療期において、0～10.6%の患者に血圧低下^{注1}、0～4.5%の患者に脈拍数減少^{注2}が認められた。また、18歳以上のAD/HD患者を対象とした国内プラセボ対照試験治療期において、26.7～46.5%の患者に血圧低下^{注1}、32.7%の患者に脈拍数減少^{注2}が認められた。

本剤投与中には、20 mmHg を超える血圧低下及び20回/分を超える脈拍数減少が認められ、失神に至る場合があるので、本剤の投与開始前及び用量変更の1～2週間後には、血圧及び脈拍数を測定すること。至適用量の決定後にも4週に1回を目途に血圧及び脈拍数を測定すること。

また、本剤の投与により脱水があらわれる可能性がある。したがって、脱水に十分注意し、脱水の症状があらわれた場合には、補液等適切な措置を講じること。

注1：収縮期血圧低下；6歳以上9歳以下の患者で82 mmHg未満，10歳以上17歳以下の患者で90 mmHg未満への低下であり，かつ，ベースラインからの低下量が20 mmHg以上，18歳以上の患者でベースラインからの低下が20 mmHg超

拡張期血圧低下；6歳以上17歳以下の患者で55 mmHg未満への低下であり，かつ，ベースラインからの低下量が20 mmHg以上，18歳以上の患者でベースラインからの低下が20 mmHg超

注2：脈拍数減少；6歳以上8歳以下の患者で60回/分未満，9歳以上15歳以下の患者で50回/分未満，16歳以上17歳以下の患者で40回/分未満への減少であり，かつ，ベースラインからの減少量が20回/分以上，18歳以上の患者でベースラインからの減少量が20回/分超

8.4 心血管系への影響（高度な徐脈、低血圧、QT延長等）があらわれる可能性があるので、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。[11.1.1-11.1.3、17.3.1参照]

- ・ 本剤投与開始前には心電図異常の有無について確認すること。心電図異常が認められた場合は、投与の可否を慎重に判断すること。
- ・ 心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。[9.1.1、9.1.3参照]
- ・ 本剤投与中は心血管系の状態に注意し、心血管系への影響を示唆する症状（徐脈、失神、ふらつき、動悸等）があらわれた場合には心電図検査等を行い、適切な処置を行うこと。

（解説）

6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例254例中、血圧低下が26例（10.2%）、低血圧が13例（5.1%）、起立性低血圧が6例（2.4%）、徐脈が15例（5.9%）、洞性徐脈が6例（2.4%）、心拍数減少が4例（1.6%）、心電図QT延長が5例（2.0%）、房室ブロック、ほてり及び血圧上昇が各1例（0.4%）発現している。また、18歳以上のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例230例中、血圧低下が55例（23.9%）、低血圧が6例（2.6%）、起立性低血圧が10例（4.3%）、徐脈が38例（16.5%）、洞性徐脈が5例（2.2%）、心拍数減少が5例（2.2%）、心電図QT延長が1例（0.4%）発現している。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

高度な徐脈、低血圧、QT延長等の心血管系への影響があらわれる可能性があるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。

- 1) 6歳以上18歳未満の小児AD/HD患者の場合、本剤投与開始前には、最近の心電図測定の有無及びその結果を確認すること。心電図を測定していない場合には、自施設又は連携先で心電図を測定し、異常の有無を確認すること。18歳以上のAD/HD患者の場合、本剤投与開始前には、過去の検診等により心電図異常を指摘されたかどうかを確認すること。異常が認められた場合は、投与の可否を慎重に判断すること。

- 2) 心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。
- 3) 徐脈、失神、ふらつき、動悸等の心血管系への影響を示唆する症状があらわれた場合には、心電図検査等を行い、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

8.5 本剤の投与開始時及び用量調節時に副作用（傾眠、血圧低下等）により投与中止に至った症例が認められていることから、本剤の投与中（特に投与開始時及び用量調節時）においては、患者の状態を慎重に観察し、用量の調節を行うこと。

(解説)

18歳以上のAD/HD患者を対象とした国内臨床試験において、血圧低下や傾眠など本剤の薬理作用に起因すると考えられる有害事象が、小児患者に比べ多く認められた。また、高度又は重篤な有害事象は認められなかったものの、これらの有害事象により投与中止に至った症例が用量調節期（投与開始時及び用量調節時）に比較的多く認められた。これは、18歳以上のAD/HD患者を対象とした臨床試験の投与開始時に、1週間に1mg/日ずつ4mg/日まで強制的に増量を行ったことが影響していると考えられる。

以上のことを踏まえ、投与初期の有害事象を軽減又は回避するためには、本剤を慎重に用量調節する必要があると考えられる。投与開始時及び用量調節時に有害事象が発現した場合は、増量せずに経過観察を行う、あるいは減量するなどの適切な対応を検討すること。

8.6 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（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。

(解説)

AD/HD患者では概ね、自殺関連有害事象（自殺完遂、自殺企図、自殺念慮、自傷行為等）の報告率がいずれも非AD/HD者より高いと報告されている^{42),43)}。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（小児の場合には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。

8.7 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、敵意の発現が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。

(解説)

6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例254例中、易刺激性が3例(1.2%)、感情不安定が2例(0.8%)、激越及び怒りが各1例(0.4%)発現している。また、18歳以上のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例230例中、易刺激性及び攻撃性が各1例(0.4%)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. 8 眠気、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

（解説）

6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例 254 例中，傾眠が 146 例（57.5%），浮動性めまいが 8 例（3.1%），体位性めまいが 5 例（2.0%），意識レベルの低下及び鎮静が各 1 例（0.4%）発現している。また，18 歳以上の AD/HD 患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例 230 例中，傾眠が 95 例（41.3%），体位性めまいが 45 例（19.6%），倦怠感が 30 例（13.0%），浮動性めまいが 23 例（10.0%），疲労及び無力症が各 2 例（0.9%）発現している。

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させないように患者に指導すること。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

8. 9 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、定期的に体重を測定し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。

（解説）

6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例 254 例中，体重増加が 4 例（1.6%）発現している。また，18 歳以上の AD/HD 患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例 230 例中，体重増加が 2 例（0.9%）発現している。本剤投与により体重増加を来すことがあるので，本剤投与中は定期的に体重を測定すること。また，肥満の徴候があらわれた場合は，食事療法，運動療法等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

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 低血圧、起立性低血圧、徐脈、心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者、血圧を低下又は脈拍数を減少させる作用を有する薬剤を投与中の患者
血圧及び心拍数を低下させることがある。 [8.4 参照]

（解説）

本剤の降圧作用及び徐脈作用により，血圧及び心拍数が低下することがある。したがって，低血圧，起立性低血圧，徐脈，心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者，血圧を低下又は脈拍数を減少させる作用を有する薬剤を投与中の患者には慎重に投与すること。

9.1.2 高血圧のある患者又はその既往歴のある患者

本剤を急に中止した場合、血圧上昇があらわれることがある。 [7.2 参照]

(解 説)

本剤の急な中止により、反跳現象として一過性の血圧上昇があらわれることがあり、海外において高血圧性脳症に至った例の報告がある。したがって、高血圧のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。

9.1.3 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがある。 [8.4、17.3.1 参照]

(解 説)

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがある。したがって、不整脈又はその既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者には慎重に投与すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

9.1.4 狭心症及び心筋梗塞等の虚血性心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

急激な血圧低下があらわれた場合、冠血流量が減少し虚血性心疾患が悪化するおそれがある。

(解 説)

本剤は降圧作用を有するため、狭心症及び心筋梗塞等の虚血性心疾患のある患者又はその既往歴のある患者では、過度の降圧により冠血流量の低下を引き起こし、虚血性心疾患を悪化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。

9.1.5 脳梗塞等の脳血管障害のある患者

急激な血圧低下があらわれた場合、脳血流量が減少し症状が悪化するおそれがある。

(解 説)

本剤は降圧作用を有するため、脳血管障害のある患者では、過度の降圧により脳血流量の低下を引き起こし、脳血管障害の症状を悪化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。

9.1.6 抑うつ状態の患者

本剤の鎮静作用により、症状が悪化するおそれがある。

(解 説)

抑うつ状態の患者では、本剤の鎮静作用により、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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 [7.1、16.6.1 参照]

(解 説)

小児での本剤の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は、評価されていない。

外国人成人における腎機能正常者〔糸球体ろ過量 (GFR) 90 mL/min 超〕, GFR 10 mL/min 以上～ 30 mL/min 以下の腎機能障害者及び GFR 10 mL/min 未満の腎機能障害者 (6 例/群) を対象に、グアンファシンをそれぞれ 3 mg 単回静脈内投与したときの、グアンファシンの尿中排泄率 (Feu) , 腎クリアランス (CLR) 及び全身クリアランス (CL) を算出した。その結果、GFR 10 mL/min 以上～ 30 mL/min 以下の腎機能障害者及び GFR 10 mL/min 未満の腎機能障害者におけるグアンファシンの Feu は、腎機能正常者と比較して、それぞれ約 75%及び約 87%の低下、CLR はそれぞれ約 85%及び約 92%の低下であったものの、CL は約 14%及び約 29%の低下であった^{40,41)} (「表VII-7 静脈内投与後の腎機能別の尿中排泄率、腎クリアランス及び全身クリアランス」参照)。また、本剤は肝臓と腎臓の両方を介して消失する³²⁾。しかし、重度の腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、これらの患者に本剤を投与する場合は、体重にかかわらず 1 mg より投与を開始するなど、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 [7.1 参照]

(解 説)

小児及び成人の肝機能障害のある患者での本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤は、主に肝薬物代謝酵素である CYP3A4/5 によって代謝される。海外における薬物相互作用試験において、CYP3A4/5 の強力な阻害剤であるケトコナゾール (経口剤、国内未発売) 存在下でグアンファシンの C_{max} は約 1.75 倍に、AUC は約 2.79 ～ 3.13 倍に増加した⁴⁴⁾。本剤は肝臓と腎臓の両方を介して消失する³²⁾ことから、特に重度の肝機能障害のある患者では、CYP3A4/5 の活性低下により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。そのため、これらの患者に本剤を投与する場合は、体重にかかわらず 1 mg より投与を開始するなど、慎重に投与すること。

(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投与しないこと。動物実験（マウス）において大量投与により催奇形作用（外脳症、脊椎破裂症）が報告されている。[2.2 参照]

(解説)

妊娠中の患者に対する国内の臨床試験は実施されていない。

一方、動物試験（マウス）において、大量投与により外脳、二分脊椎が認められた。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投与しないこと。（「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

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

授乳中の女性への投与に関するデータはなくヒト母乳中への移行は不明だが、動物試験（ラット）において、乳汁中への移行が認められたことから、本剤投与中は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

6歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

6歳未満の患者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

10 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。[16.4.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

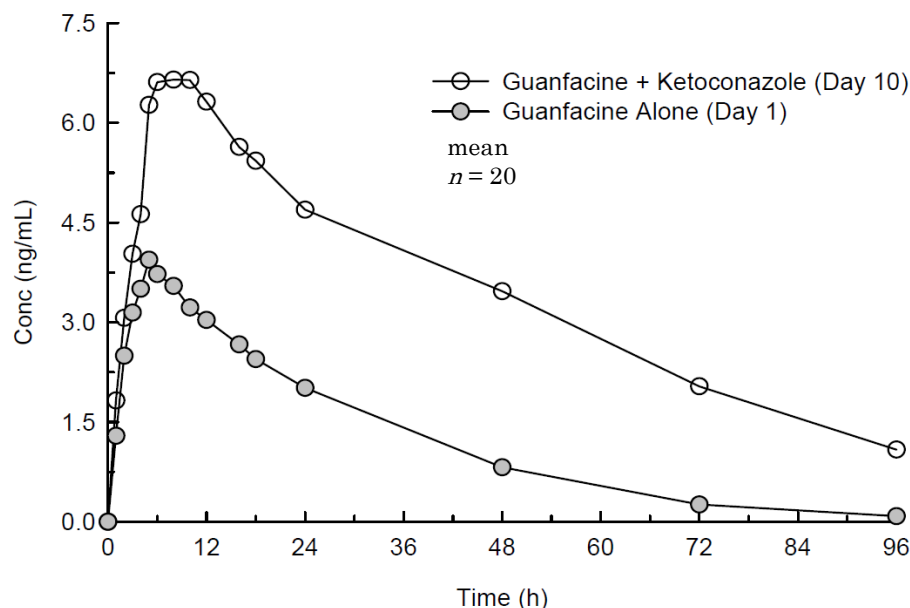
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4/5 阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [7.1、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤により、本剤の代謝が阻害される可能性がある。ケトコナゾール（経口剤、国内未発売）との併用により、本剤の AUC が 3 倍増加した。

(解説)

海外における薬物相互作用試験において、健康成人 20 例に、CYP3A4/5 の強力な阻害剤であるケトコナゾール（経口剤、国内未発売）400 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与での投与 3 日目に本剤 4 mg 単回投与を併用した結果、ケトコナゾール存在下でグアンファシンの C_{max} は約 1.75 倍に、AUC は約 2.79 ~ 3.13 倍に増加した⁴⁾ため、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。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。（外国人データ）

以下に、本剤とケトコナゾールとの薬物相互作用試験結果の概要を示す。



図Ⅷ-1 本剤単独投与及びケトコナゾールとの併用投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移

表Ⅷ-1 本剤単独投与及びケトコナゾール併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^{注1} (hr)	AUC_{0-last} (ng · hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng · hr/mL)	$T_{1/2,Z}$ (hr)	CL/F (mL/min)
本剤単独投与	20	4.14 (1.58)	5.00 (3.00 - 12.0)	117 (43.3)	120 (44.9)	14.2 (3.31)	654 (251)
ケトコナゾール併用投与		7.29 (2.90)	7.00 (5.00 - 18.0)	330 (134)	367 ^{注2} (158)	26.7 ^{注2} (5.72)	242 ^{注2} (112)

算術平均値（標準偏差）

注1：中央値（最小値 - 最大値）

注2：18 例

表Ⅷ-2 本剤単独投与及びケトコナゾール併用投与における
グアンファシンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均の比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)	
			下限	上限
ケトコナゾール 併用投与 /本剤単独投与	C _{max}	174.54	145.65	209.17
	AUC _{0-last}	278.59	227.53	341.11
	AUC _{0-inf}	313.13	251.69	389.56

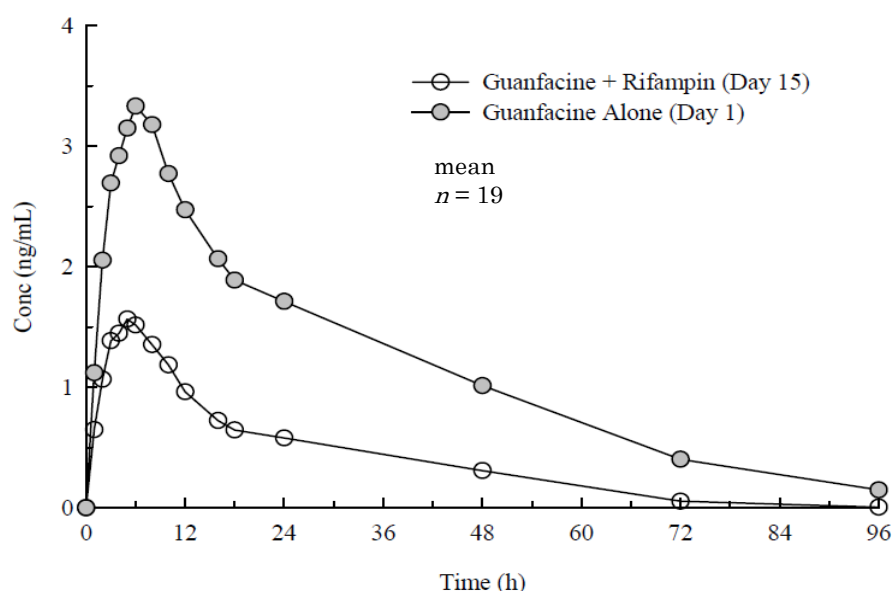
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4/5 誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピ ン、フェノバルビタール、フェ ニトイン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減 弱するおそれがある。	これらの薬剤により、本剤の代謝が促 進される可能性がある。リファンピシ ンとの併用により、本剤の AUC が約 70% 減少した。

（解 説）

海外における薬物相互作用試験において、健康成人 19 例に、CYP3A4/5 の強力な誘導剤であるリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 11 日間反復投与での投与 8 日目にグアンファシン 4 mg 単回投与を併用した結果、リファンピシン存在下でグアンファシンの C_{max} は約 54%，AUC は約 63 ～ 69%減少した⁴⁵⁾ため、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の代謝が誘導され本剤の血中濃度が減少する可能性がある。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。（外国人データ）

次に、本剤とリファンピシンとの薬物相互作用試験結果の概要を示す。



図Ⅷ-2 本剤単独投与及びリファンピシンとの併用投与における
平均血漿中グアンファシン濃度推移

表Ⅷ-3 本剤単独投与及びリファンピシン併用投与における
グアンファシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} 注1 (hr)	AUC _{0-last} (ng・ hr/mL)	AUC _{0-inf} (ng・ hr/mL)	T _{1/2,Z} (hr)
本剤単独投与	19	3.46 (0.91)	6.00 (3.00, 8.00)	112 (34.6)	119 注2 (39.5)	16.5 注2 (5.23)
リファンピシン 併用投与		1.64 (0.59)	5.00 (3.00, 6.01)	36.5 (14.5)	39.9 注3 (16.0)	12.7 注3 (5.80)

算術平均値 (標準偏差)

注1：中央値 (最小値, 最大値)

注2：18例

注3：7例

表Ⅷ-4 本剤単独投与及びリファンピシン併用投与における
グアンファシンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均の比 (%)	比の90%信頼区間 (%)	
			下限	上限
リファンピシン 併用投与 /本剤単独投与	C _{max}	45.64	38.75	53.75
	AUC _{0-last}	30.92	25.22	37.92
	AUC _{0-inf}	37.19	23.84	58.03

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
中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、抗精神病薬、 フェノチアジン誘導体、バルビ ツール酸誘導体、ベンゾジアゼ ピン誘導体等 アルコール	相互に作用を増強することがある。	これらの薬剤により、本剤の鎮静作用 が増強される可能性がある。

(解説)

中枢神経抑制剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有することから、これらの薬剤により、本剤の鎮静作用が増強される可能性が考えられるため、本剤との併用には注意が必要である。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。	機序は不明である

(解説)

本剤とバルプロ酸との併用により、機序は不明だが、バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告⁴⁰⁾があるため、本剤との併用には注意が必要である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 β遮断剤、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、降圧利尿剤等	相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。	これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性がある。
心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等		

（解説）

これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性が考えられるため、本剤との併用には注意が必要である。

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 低血圧（20.5%^注）、徐脈（14.9%^注）

高度な低血圧、徐脈があらわれ、失神に至る場合がある。〔8.3、8.4参照〕

注）18歳未満の患者より18歳以上の患者で特に高頻度に発現が認められた副作用

（解説）

6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例254例中、血圧低下が26例（10.2%）、低血圧が13例（5.1%）、起立性低血圧が6例（2.4%）、徐脈が15例（5.9%）、洞性徐脈が6例（2.4%）及び心拍数減少が4例（1.6%）発現している。また、18歳以上のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例230例中、血圧低下が55例（23.9%）、低血圧が6例（2.6%）、起立性低血圧が10例（4.3%）、徐脈が38例（16.5%）、洞性徐脈が5例（2.2%）、心拍数減少が5例（2.2%）発現している。

（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

高度な低血圧、徐脈があらわれ、失神に至る場合があるため、本剤投与中は血圧及び脈拍数を定期的に測定するとともに、患者の状態を注意深く観察し、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、これらの副作用は、18歳未満の患者に比べて18歳以上の患者で特に高頻度に認められている。

11.1.2 失神（頻度不明）

[8.4 参照]

（解説）

失神は国内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。

低血圧、徐脈に伴う失神や原因不明の失神があらわれる可能性があるため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 房室ブロック（0.5%未満）

[2.3、8.4 参照]

（解説）

6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における安全性評価対象症例254例中、房室ブロック（第二度）が1例（0.4%）発現している。当該症例は軽度・非重篤であり、投与中に回復し、再発も認められていない。しかしながら、房室ブロックは発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから注意喚起した。

房室ブロックがあらわれることがあるため、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症				過敏症、発疹、そう痒
循環器		起立性低血圧	血圧上昇、頻脈、洞性不整脈	蒼白、高血圧性脳症、QT延長
精神神経系	傾眠（49.8%）、頭痛、不眠、めまい ^注		易刺激性、悪夢、感情不安定、激越、鎮静、無力症	不安、うつ病、嗜眠、痙攣、過眠症
消化器	口渇 ^注 、便秘	腹痛、食欲減退、悪心、下痢	腹部不快感、嘔吐、消化不良	
その他	倦怠感	遺尿、体重増加	頻尿、胸痛、ALT上昇	喘息、脱水、勃起不全

注) 18歳未満の患者より18歳以上の患者で特に高頻度に発現が認められた副作用

（解説）

国内の臨床試験における副作用及び臨床検査値の異常変動の発現状況に基づき注意喚起している。また、海外において報告されている副作用については、頻度不明として記載している。

「勃起不全」については、海外市販後において、本剤との因果関係が否定できない「勃起不全」の報告が集積されたことから、2017年10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。

「QT延長」については、国内市販後調査において、本剤との因果関係が否定できない「QT延長」の報告が集積されたことから、2019年5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（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

1) 6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における副作用の発現状況

6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は、以下のとおりである。

表Ⅷ-5 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況（6歳以上18歳未満）

安全性評価対象症例	254例
副作用発現例数（発現率）	190例（74.8%）

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症		心臓障害	
胃腸炎	1 (0.4)	房室ブロック	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害		徐脈	15 (5.9)
貧血	1 (0.4)	洞性徐脈	6 (2.4)
代謝および栄養障害		血管障害	
食欲亢進	2 (0.8)	低血圧	13 (5.1)
食欲減退	7 (2.8)	起立性低血圧	6 (2.4)
精神障害		ほてり	1 (0.4)
激越	1 (0.4)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
怒り	1 (0.4)	咳嗽	1 (0.4)
不快気分	1 (0.4)	鼻出血	3 (1.2)
初期不眠症	2 (0.8)	口腔咽頭不快感	1 (0.4)
不眠症	3 (1.2)	胃腸障害	
易刺激性	3 (1.2)	腹痛	14 (5.5)
気力低下	2 (0.8)	呼気臭	1 (0.4)
中期不眠症	12 (4.7)	便秘	5 (2.0)
悪夢	2 (0.8)	下痢	5 (2.0)
睡眠障害	1 (0.4)	口内乾燥	1 (0.4)
無為	3 (1.2)	過敏性腸症候群	1 (0.4)
感情不安定	2 (0.8)	悪心	6 (2.4)
適応障害	1 (0.4)	口内炎	1 (0.4)
自傷行動	1 (0.4)	嘔吐	3 (1.2)
神経系障害		皮膚および皮下組織障害	
自律神経失調	1 (0.4)	皮膚乾燥	1 (0.4)
意識レベルの低下	1 (0.4)	腎および尿路障害	
浮動性めまい	8 (3.1)	遺尿	8 (3.1)
体位性めまい	5 (2.0)	頻尿	2 (0.8)
頭痛	31 (12.2)	一般・全身障害および投与部位の状態	
感覚鈍麻	2 (0.8)	無力症	1 (0.4)
鎮静	1 (0.4)	疲労	3 (1.2)
傾眠	146 (57.5)	異常感	1 (0.4)
起立不耐性	1 (0.4)	熱感	3 (1.2)
刺激反応低下	1 (0.4)	倦怠感	20 (7.9)
耳および迷路障害		発熱	2 (0.8)
乗物酔い	1 (0.4)	口渇	4 (1.6)
回転性めまい	1 (0.4)		

副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
血圧低下	26 (10.2)
血圧上昇	1 (0.4)
心電図 QT 延長	5 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)
尿中血陽性	1 (0.4)
心拍数減少	4 (1.6)
好中球数増加	1 (0.4)
血小板数減少	1 (0.4)
体重増加	4 (1.6)
リンパ球百分率減少	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)

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。

2) 18歳以上のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における副作用の発現状況

18歳以上のAD/HD患者を対象とした国内の臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は、以下のとおりである。

表Ⅷ-6 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況（18歳以上）

安全性評価対象症例	230例
副作用発現例数（発現率）	195例（84.8%）

副作用の種類	発現例数（%）
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	1 (0.4)
代謝および栄養障害	
食欲減退	2 (0.9)
精神障害	
攻撃性	1 (0.4)
初期不眠症	1 (0.4)
不眠症	6 (2.6)
易刺激性	1 (0.4)
中期不眠症	4 (1.7)
睡眠障害	4 (1.7)
早朝覚醒型不眠症	2 (0.9)
神経系障害	
浮動性めまい	23 (10.0)
体位性めまい	45 (19.6)
味覚異常	1 (0.4)
頭部不快感	1 (0.4)
頭痛	9 (3.9)
感覚鈍麻	2 (0.9)
傾眠	95 (41.3)
振戦	1 (0.4)
睡眠の質低下	2 (0.9)
起立不耐性	1 (0.4)
眼障害	
眼乾燥	1 (0.4)
耳および迷路障害	
耳鳴	1 (0.4)
回転性めまい	3 (1.3)
心臓障害	
徐脈	38 (16.5)
動悸	3 (1.3)
洞性不整脈	1 (0.4)
洞性徐脈	5 (2.2)

副作用の種類	発現例数（%）
上室性頻脈	1 (0.4)
頻脈	2 (0.9)
血管障害	
低血圧	6 (2.6)
起立性低血圧	10 (4.3)
末梢冷感	1 (0.4)
ほてり	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	1 (0.4)
鼻閉	1 (0.4)
胃腸障害	
腹部不快感	3 (1.3)
腹痛	3 (1.3)
上腹部痛	1 (0.4)
便秘	23 (10.0)
下痢	3 (1.3)
口内乾燥	6 (2.6)
消化不良	1 (0.4)
悪心	11 (4.8)
軟便	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	
四肢不快感	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	
不規則月経	1 (0.4)
月経前症候群	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	2 (0.9)
胸痛	1 (0.4)
悪寒	1 (0.4)
薬剤離脱症候群	2 (0.9)
疲労	2 (0.9)
冷感	1 (0.4)
倦怠感	30 (13.0)
末梢性浮腫	2 (0.9)
口渇	71 (30.9)
臨床検査	
血中ビリルビン増加	1 (0.4)
血圧低下	55 (23.9)
血圧上昇	2 (0.9)
心電図異常	1 (0.4)
心電図 QT 延長	1 (0.4)
心拍数減少	5 (2.2)
体重増加	2 (0.9)
肝機能検査値上昇	1 (0.4)

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.19.0) で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13 過量投与

13.1 症状

低血圧、徐脈、投与初期の一過性高血圧、嗜眠、呼吸抑制等があらわれることがある。

13.2 処置

本剤は透析により除去されない。嗜眠が発現した場合は、昏睡、徐脈及び低血圧等のより重篤な毒性が遅れて発現する可能性があるため、処置を行った上で少なくとも 24 時間観察すること。

(解説)

本剤を過量投与した場合、低血圧、徐脈、投与初期の一過性高血圧、嗜眠、呼吸抑制等があらわれることがある。投与直後であれば胃洗浄を行うこと。また、活性炭が吸収抑制に有効な場合がある。なお、本剤は透析により除去されない。嗜眠が発現した場合は、昏睡、徐脈及び低血圧等のより重篤な毒性が遅れて発現する可能性があるため、処置を行った上で少なくとも 24 時間観察すること。

11. 適用上の注意

14 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

患者がPTPシートから薬剤を取り出さずにそのまま服用し、緊急な処置を必要とする誤飲事例が増加していることから、それに対応するための業界の申し合わせ事項に基づき注意喚起した。

14.1.2 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指導すること。

(解説)

本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指導すること。

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

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表IX-1 安全性薬理試験

試験項目	動物/細胞種(系統)性, 例数/群	投与(適用)経路	投与量又は処置濃度 ^注	特記すべき所見	引用文献
hERG チャンネルに及ぼす影響	HEK293 細胞 5 細胞/群	<i>in vitro</i>	1 µg/mL	IC ₅₀ : ≥ 1 µg/mL	
心血管系 心拍数, 血圧及び心電図に及ぼす影響	イヌ (ビーグル) 雄, 4/群 (5.0 mg/kg 群 : 雄, 2/群)	経口, 単回	0.5, 1.5, 5.0 mg/kg	0.5 及び 1.5 mg/kg : 持続的な徐脈 [投与 1.5 ~ 6 時間後にかけて心拍数減少 (最大で投与 2 時間後にそれぞれ 36 及び 62bpm の減少)] に伴い, RR 及び PR 間隔増大 徐脈性律動不整を有する 2 例では, 洞性徐脈及び房室結節での伝導時間遅延による徐脈性律動不整の悪化がみられた。 5.0 mg/kg : 嘔吐, 運動失調, 立毛, 末梢循環不全 血清中グアンファシン濃度 (投与 2 時間後) 0.5 mg/kg : 9.1 ng/mL 1.5 mg/kg : 36.1 ng/mL	47)

注 : グアンファシン換算投与量

なお, グアンファシンの中枢神経系に及ぼす影響については, 表IX-6 の新生児/幼若ラット反復投与毒性試験において, 一般症状及び神経行動学的機能の評価を行った。

(3) その他の薬理試験

1) 脳内局所作用 (ラット)

小動物用の機能的磁気共鳴画像法を用いてグアンファシンの脳内局所作用を評価した。麻酔下の雄性 SD ラット (9 例/群) に生理食塩水又はグアンファシン塩酸塩 (0.3 mg/kg) を腹腔内投与した。

その結果, 観測された信号強度の主な変化は, 前頭葉部位における正の blood oxygenation level dependent (BOLD) 効果及び大脳基底核を構成する尾状核被殻における負の BOLD 効果であり, グアンファシン塩酸塩は, 前頭葉の活動を活性化するのに対して, 尾状核の活動を減弱させた。

AD/HD で障害が生じていることが知られている前頭葉部位及び大脳基底核において, ラットでも神経活動の変化が認められていることから, ヒトに対するグアンファシンの治療効果を説明し得る可能性がある²¹⁾。

2) 薬力学的薬物相互作用

表Ⅸ-2 薬力学的薬物相互作用試験

試験項目	動物種(系統)性, 例数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見	引用文献
多動性, 注意欠如及び衝動性への影響	ラット (SH) 雄, 16/群	腹腔内, 単回	単独投与 G : 0.25, 0.5 D : 0.65, 1.3 併用投与 G/D : 0.125/0.325, 0.25/0.65	G : 全運動量及び運動速度, 衝動性及び突発的活動の減少, 注意欠如改善 D : 多動性, 衝動性及び突発的活動の減少, 全運動量及び運動速度の増加 G/D : 多動性, 衝動性及び突発的活動の減少, 全運動量及び運動速度の増加 G と D の有効量以下の併用投与において, AD/HD 関連行動の改善作用なし	48)

G : グアンファシン塩酸塩, D : d-アンフェタミン硫酸塩

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験

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)	特記すべき所見	引用文献
心臓弁膜症誘発リスク評価	ラット (SD系) 雄, 各 10/群	94 日間	Fe/Ph : 強制経口 G : 混餌	Fe/Ph : 10/5, 30/15 G : 3, 10	Fe/Ph : 体重増加抑制, 流涎, 半眼, 口腔周囲の赤/褐色汚染, 立毛, 口擦り, 低頻度の背部/頭部/鼻の汚染及び色素涙 10/5 mg/kg/日 ; 2 例に円背 30/15 mg/kg/日 ; 4 例に円背 G : 影響なし 心臓の病理学的検査において, 顕著な影響は認められなかった。 なお, Fe/Ph (30/15 mg/kg/日) 群では 1 例で体重増加抑制がみられたため, この群のすべての動物について休薬 (投与 3 ~ 7 日目) 後, 8 日目から投与を再開した。	49)

Fe : フェンフルラミン, Ph : フェンテルミン, G : グアンファシン塩酸塩

(3) 遺伝毒性試験

表Ⅸ-4 遺伝毒性試験

試験項目	動物種等	処置方法		処置濃度 ^注	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	プレート法		1.6 ~ 5000 µg/プレート	陰性		
		プレインキュベーション法		20.48 ~ 5000 µg/プレート			
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	初代ヒトリンパ球	不純物含有	3時間処理後 17時間回復	代謝活性化系有	100 ~ 225 µg/mL	陰性	50)
				代謝活性化系無	175 ~ 225 µg/mL		
			20時間連続	代謝活性化系無	10 ~ 30 µg/mL		
		不純物非含有	3時間処理後 17時間回復	代謝活性化系有	100 ~ 240 µg/mL		
				代謝活性化系無	150 ~ 275 µg/mL		
			20時間連続	代謝活性化系無	10 ~ 40 µg/mL		

注：グアンファシン換算用量

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-5 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種（系統） 性，例数/群	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	引用文献
マウス胚・胎児発生に関する試験	マウス (ICR) 雌，31 ~ 34/群	10日間 (妊娠 6 ~ 15 日)	強制 経口	0.5, 1, 2	妊娠末期解剖群：投与量依存的な頸椎体骨化数及び尾椎骨数の低値 1 mg/kg/日：外脳 ≥1 mg/kg/日：胎児体重の軽度な低値，二分脊椎 生後観察群：影響なし 無毒性量：0.5 mg/kg/日	51)
	マウス (ICR) 雌，12 ~ 13/群				妊娠末期解剖群： ≥1 mg/kg/日：母動物の体重増加抑制，胚・胎児死亡率の高値及び胎児体重の低値，外脳 2 mg/kg/日：摂水・摂餌抑制，心房中隔欠損，心房中隔欠損・動脈の狭窄及び内臓逆位等を伴う複合異常，腎臓の異常 生後観察群：出生児は影響なし 2 mg/kg/日：母動物の体重増加抑制 無毒性量：0.5 mg/kg/日	

2) 幼若動物毒性試験

表Ⅸ-6 幼若動物毒性試験

試験項目	動物種 (系統) 性, 例数/群	投与 期間	投与 経路	投与量 ^{注1} (mg/kg/日)	特記すべき所見	引用 文献		
反復投与 毒性試験	ラット (CD(SD)) 0.3, 1 mg/kg/日 : 雌雄, 各 18/群 2 mg/kg/日 : 雄, 18/群 3 mg/kg/日 : 雌, 19/群	53 日間 (7 ~ 59 日齢)	強制 経口	0.3, 1, 2, 3	≥1 mg/kg/日 : 流涎 (投与 4 又は 5 週目以降), 一時的な体重増加抑制 2 mg/kg/日 : 性成熟・行動発達の遅延, 血小板数の低値 3 mg/kg/日 : 性成熟・行動発達の遅延, Ht 値, Hb 濃度, 赤血球数及び Cr の低値, K 及び A/G 比の高値 無毒性量 : 1 mg/kg/日	52)		
					トキシコキネティクス成績 (53 日齢)			
					投与量 (1 mg/kg/日)		C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
					雄		4.55	19.00
					雌		4.80	21.35
反復投与 (28 日間 休薬) 毒性試験	ラット (CD(SD)) 0.3, 1 mg/kg/日 : 雌雄, 各 12/群 3 mg/kg/日 : 雌雄, 各 18/群 ^{注2}	94 日間 又は 91 日間 (7 ~ 100 又は 97 日齢)	強制 経口	0.3, 1, 3	≥1 mg/kg/日 : 体重増加抑制, 異常行動, 頻回排尿及び軽度の摂餌量減少等 (1 mg/kg/日群では, 異常行動は休薬開始までに消失し, 休薬期間中にその他の影響, 体重増加量は回復したが, 最終体重は対照群より低値) 無毒性量 : 0.3 mg/kg/日	52)		
					トキシコキネティクス成績 (96 日齢)			
					投与量 (0.3 mg/kg/ 日)		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)
					雄		1.41	4.70
					雌		1.86	5.55

A/G : アルブミン/グロブリン比, Cr : クレアチニン, Hb : ヘモグロビン, Ht : ヘマトクリット

AUC₀₋₂₄ : 台形法により算出した投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

注 1 : グアンファシン換算投与量

試験項目	動物種(系統) 性, 例数/群	投与 期間	投与 経路	投与量 ^{注1} (mg/kg/日)	特記すべき所見	引用 文献
反復投与 毒性試験 (MPH 併用)	ラット (CD(SD)) 雌雄, 各 32/群 ^{注3}	53 日間 (7 ~ 59 日 齢)	強制 経口	G : 1, G/MPH : 0.3/16, 1/50	G : 体重増加抑制 G/MPH (0.3/16 mg/kg/日) : 低頻度の活 動性亢進及び常同行動, 体重増加抑制 G/MPH (1/50 mg/kg/日) : 高頻度の活動 性亢進及び常同行動, 体重増加抑制, 摂餌量減少, Cr, Alb, 総蛋白質, A/G 比, 尿素, Na 及び Ca の低値, グルコ ース, K の高値 雌; リンパ球, 好酸球, 好塩基球数の 高値 休薬(約 42 日間)により G/MPH (1/50 mg/kg/日) 群の雌雄の体重増加抑制, 雌 の血液学的検査のパラメータ(リンパ球, 好酸球, 好塩基球数の高値), 血液化学 的検査のパラメータ(G/MPH の 1/50 mg/kg/日群の雄の Cr, Tp 及びグルコー ス, 雌の A/G 比, 雌雄の Alb, G/MPH 両 群の雄の K を除く)は回復した 無毒性量 : G ; 1 mg/kg/日	52)

G : グアンファシン塩酸塩, MPH : メチルフェニデート

A/G : アルブミン/グロブリン比, Alb : アルブミン, Cr : クレアチニン, Tp : 総蛋白

注 1 : グアンファシン換算投与量

注 2 : 18/群のうち回復性評価 : 雌雄各 6 例

注 3 : 32/群のうち, 一般毒性 : 雌雄各 12 例, 回復性/生殖機能評価 : 雌雄各 20 例

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

表IX-7 その他の毒性試験

試験項目	動物種（系統） 性，例数/群	投与 期間	投与 経路	投与量 ^注 (mg/kg/日)	特記すべき所見	引用 文献
不純物の 反復投与 毒性試験	ラット (SD系) 雌雄，各 16/群 (各 6 例/群休 薬)	4 週間	混餌	10	雌雄：体重増加量抑制，摂餌量及び摂餌効率の減少，口吻部黒染，総白血球数・白血球分画中の各白血球数及び血小板数の高値，AST の高値，Cr，グルコース及び総蛋白質の低値，尿比重・尿中 Na，K 及び塩素の高値，尿の色調の変化（淡黄色から中等度の黄色），心臓及び肝臓の重量の低値 雄：尿素及び K の高値，TG の低値，尿量，尿 pH 及び尿中蛋白の低値，前立腺及び精嚢の重量の低値，顎下腺の相対重量の高値 雌：PT 時間の延長，リンの低値，尿中蛋白の高値，副腎・卵巣・下垂体及び甲状腺の重量の低値，顎下腺の相対重量の低値 病理組織学的検査において，雄に心臓の多巣性又は局在性の炎症性細胞浸潤，雌に顎下腺及び耳下腺の腺房細胞萎縮が認められた。休薬（2 週間）により，心臓及び脾臓に認められた変化は十分な回復性を，腸間膜リンパ節・顎下腺及び耳下腺に認められた変化はある程度回復性を示した。	53)

注：グアンファシン換算用量

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，Cr：クレアチニン，PT：プロトロンビン，TG：トリグリセライド

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : インチュニブ錠 1 mg 劇薬, 処方箋医薬品^{注)}

インチュニブ錠 3 mg 劇薬, 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：グアンファシン塩酸塩 該当しない

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

該当しない

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）

- 中学生以上のみなさま, 保護者のみなさま インチュニブを飲んでいるみなさまへ —正しく飲んでいただくために—
- 18歳以上の患者のみなさま インチュニブを飲んでいるみなさまへ —正しく飲んでいただくために—
- 中学生以上の方, 保護者の方向け指導用資材のご案内 インチュニブを飲んでいるみなさまへ
- 18歳以上の患者さま向け指導用資材のご案内 インチュニブを飲んでいるみなさまへ
- インチュニブを飲んでいるお子さまの保護者の方へ ぼくとわたしの治療日記

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アトモキセチン塩酸塩, メチルフェニデート塩酸塩, リスデキサンプエタミンメシル酸塩

7. 国際誕生年月日

2009年9月2日：アメリカで最初に承認

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

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

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
インチュニブ錠 1mg	2017年3月30日	22900AMX00511000	2017年5月24日	2017年5月26日
インチュニブ錠3mg	2017年3月30日	22900AMX00512000	2017年5月24日	2017年5月26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

一部変更承認年月日：2019年6月18日

追加承認された内容

18歳以上のAD/HD患者に対する効能又は効果追加，用法及び用量追加
「V. 1. 効能又は効果」，「V. 3. 用法及び用量」の項参照

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

(1) 承認時

2017年3月30日～2025年3月29日（8年）

(2) 18歳以上のAD/HD患者に対する効能又は効果追加，用法及び用量追加

2019年6月18日～2025年3月29日（承認時の再審査期間の残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤の投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
インチュニブ錠1mg	1179057G1021	1179057G1021	125467901	622546701
インチュニブ錠3mg	1179057G2028	1179057G2028	125468601	622546801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	(文献請求番号)	(PMID)
1) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の用法・用量の設定根拠) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 1.8.2.2)	202000249	
2) 社内資料 (成人 AD/HD 患者の用法・用量の設定根拠) (2019/6/18 承認, 申請資料概要 1.8.2.2)	202000250	
3) 山田桂吾ほか: 臨床精神薬理, 2012, 15, 1821	202000251	-
4) 山田桂吾ほか: 精神科, 2013, 23, 13	202000252	-
5) Kessler R. C. et al. : Arch. Gen. Psychiatry., 2010, 67, 1168	202000253	21041618
6) Hallelund H. B. et al. : J. Int. Neuropsychological Soc., 2012, 18, 728	202000254	22613368
7) Rubia K. et al. : J. Child. Psychol. Psy., 2009, 50, 669	202000255	19236528
8) 社内資料 (健康成人における薬物動態試験) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.6.2)	201600366	
9) 社内資料 (健康成人における高用量薬物動態試験) (2019/6/18 承認, 申請資料概要 2.7.6.1)	201900257	
10) 社内資料 (QT/QTc 評価試験) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.6.8)	201600375	
11) 市川宏伸ほか: 臨床精神薬理, 2018, 21, 1093	201800281	-
12) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の第 2/3 相試験) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.6.10)	201600376	
13) 社内資料 (外国人小児 AD/HD 患者の第 3 相試験) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.6.12)	201700004	
14) Hervas, A., et al. : Eur. Neuropsychopharmacol., 2014, 24 (12), 1861	201600323	25453486
15) 社内資料 (成人 AD/HD 患者の第 3 相試験) (2019/6/18 承認, 申請資料概要 2.7.6.2)	201900250	
16) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の第 2/3 相長期投与試験) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.6.20)	201600377	
17) 社内資料 (成人 AD/HD 患者の第 3 相長期投与試験) (2019/6/18 承認, 申請資料概要 2.7.6.3)	201900251	
18) 社内資料 (グアンファシンのヒト $\alpha 2$ アドレナリン受容体親和性及び選択性) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.2.2)	201600378	
19) 社内資料 (グアンファシンの受容体, イオンチャネル, トランスポーター及び酵素に対する作用) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.2.3)	201600379	
20) Biederman, J., Spencer, T. : Biol. Psychiatry., 1999, 46 (9), 1234	201700173	10560028
21) 社内資料 (グアンファシン塩酸塩の副次的薬理試験 (脳内局所作用)) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.2.3)	201700077	
22) Arnsten, A.F., et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 2011, 99 (2), 211	201700093	21295057
23) 社内資料 (グアンファシン塩酸塩の in vivo 薬理試験) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.2.2)	201600380	
24) 社内資料 (小児 AD/HD 患者における母集団薬物動態解析) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.2.3)	201600367	
25) 社内資料 (健康成人における生物学的同等性試験) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.6.25)	201600368	
26) 社内資料 (薬物相互作用試験-メチルフェニデート-) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.6.6)	201600374	
27) Kiechel JR : Br. J. Clin. Pharmacol., 1980, 10, 25S	202000256	6994775
28) 社内資料 (グアンファシン塩酸塩の吸収) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.4.6)	201700008	
29) 社内資料 ($[^{14}C]$ -グアンファシン塩酸塩単回及び反復経口投与後の組織中放射能濃度) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.4.4)	201700009	
30) 社内資料 (グアンファシン塩酸塩の妊娠ラットにおける組織移行性及び胎盤通過性) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.4.4)	201700010	
31) 社内資料 (グアンファシン塩酸塩の授乳ラットにおける乳汁移行性) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.4.4)	201700011	
32) Carchman, S. H. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1987, 27, 762	201600369	3323255
33) 社内資料 (健康成人における反復経口投与後の代謝物検索) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.2.3)	201600370	
34) 社内資料 (グアンファシンの推定代謝経路) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.4.5)	201600381	
35) 社内資料 (責任代謝酵素同定試験 (CYP 酵素)) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.7.2.2)	201600371	
36) 社内資料 (ヒト肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.4.7)	201600382	
37) 社内資料 (ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導作用) (2017/3/30 承認, 申請資料概要 2.6.4.7)	201600383	

38)	社内資料（グアンファシン塩酸塩のヒトトランスポーターに対する基質／阻害評価） （2017/3/30 承認，申請資料概要 2.6.4.7）	201900309	
39)	Kirch, W. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1982, 7 (4), 277	201700101	6762301
40)	Kirch, W. et al. : Clin. Pharmacokinet., 1980, 5, 476	201700076	6996890
41)	Kirch, W. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1980, 10 (S-1), 33S	201700092	6994776
42)	Impey M & Heun R. : Acta Psychiatr Scand., 2012, 125, 93	201700095	22118301
43)	Mayes S. D. et al. : Crisis., 2015, 36, 55	201700096	25410255
44)	社内資料（薬物相互作用試験－ケトコナゾール－）（2017/3/30 承認，申請資料概要 2.7.6.4）	201600372	
45)	社内資料（薬物相互作用試験－リファンピシン－）（2017/3/30 承認，申請資料概要 2.7.6.5）	201600373	
46)	Ambrosini, P. J. et al. : J Child Adolesc Psychopharmacol., 1998, 8, 143	201700097	9730080
47)	社内資料（グアンファシン塩酸塩の安全性薬理試験（心血管系に及ぼす影響）） （2017/3/30 承認，申請資料概要 2.6.2.4）	201700006	
48)	社内資料（グアンファシン塩酸塩のその他の薬理試験）（2017/3/30 承認，申請資料概 要 2.6.2.5）	201700007	
49)	社内資料（グアンファシン塩酸塩の反復経口投与毒性試験（心臓弁膜症誘発リスク評価 試験））（2017/3/30 承認，申請資料概要 2.6.6.3）	201700012	
50)	社内資料（グアンファシン塩酸塩の遺伝毒性試験）（2017/3/30 承認，申請資料概要 2.6.6.4）	201700017	
51)	社内資料（グアンファシン塩酸塩の生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）） （2017/3/30 承認，申請資料概要 2.6.6.6）	201700094	
52)	社内資料（グアンファシン塩酸塩の生殖発生毒性試験（新生児／幼若ラット反復投与毒 性試験））（2017/3/30 承認，申請資料概要 2.6.6.6）	201700014	
53)	社内資料（グアンファシン塩酸塩の反復経口投与毒性試験（ラットにおける 4 週間混餌 投与毒性試験））（2017/3/30 承認，申請資料概要 2.6.6.8）	201700013	

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

4. 効能・効果

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6歳未満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]
- 5.2 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

〈18歳未満の患者〉

通常、体重 50kg 未満の場合はグアンファシンとして 1 日 1mg、体重 50kg 以上の場合はグアンファシンとして 1 日 2mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、下表の最高用量を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17kg 以上 25kg 未満	1mg	1mg	2mg
25kg 以上 34kg 未満	1mg	2mg	3mg
34kg 以上 38kg 未満	1mg	2mg	4mg
38kg 以上 42kg 未満	1mg	3mg	4mg
42kg 以上 50kg 未満	1mg	3mg	5mg
50kg 以上 63kg 未満	2mg	4mg	6mg
63kg 以上 75kg 未満	2mg	5mg	6mg
75kg 以上	2mg	6mg	6mg

〈18歳以上の患者〉

通常、グアンファシンとして 1 日 2mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1mg ずつ、1 日 4～6mg の維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、1 日用量は 6mg を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 CYP3A4/5 阻害剤を投与中の患者、重度の肝機能障害のある患者又は重度の腎機能障害のある患者に投与する場合には、1 日 1mg より投与を開始すること。[9.2.1、9.3.1、10.2、16.6.1、16.7.1 参照]

7.2 本剤の投与を中止する場合は、原則として3日間以上の間隔をあけて1mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。本剤の急な中止により、血圧上昇及び頻脈があらわれることがある。[9.1.2 参照]

表XII-1 外国での承認状況

国名	アメリカ（改訂年月：2019年4月）														
会社名	Shire US Inc.														
販売名	INTUNIV®														
剤形・規格	徐放錠：1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg														
承認年月日	2009年9月2日														
効能・効果	INTUNIV®は、単剤療法及び中枢刺激薬による薬物療法の補助療法として、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の治療に適応となる。														
用法・用量 一般的な使用上の注意	錠剤を丸ごと飲む。グアンファシンの放出速度が増加するため、錠剤を砕いたり、嚙んだり、割ったりしてはならない。高脂肪食は曝露量を増加させるため、薬剤と共に摂取することは避ける。														
用量設定	<p>1日1回、朝又は晩のほぼ決まった時間にINTUNIV®を経口摂取する。1mg/日の用量から開始し、1週間に1mgずつを超えないように増量する。</p> <p>単剤療法の臨床試験では、臨床的な症状の改善と同時に、臨床的に重大な複数の副作用（低血圧、徐脈、鎮静による事象）のリスクが、用量及び曝露量依存的に認められた。曝露量依存性の潜在的ベネフィットとリスクのバランスをとるため、推奨目標用量範囲は、臨床反応及びINTUNIV®への忍容性に応じて、0.05～0.12 mg/kg/日（1日の総用量は1～7 mg）とする（表1参照）。</p> <table border="1"> <caption>表1：Recommended Target Dose Range for Therapy with INTUNIV®</caption> <thead> <tr> <th>Weight</th> <th>Target dose range(0.05 - 0.12 mg/kg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25 - 33.9 kg</td> <td>2 - 3 mg/day</td> </tr> <tr> <td>34 - 41.4 kg</td> <td>2 - 4 mg/day</td> </tr> <tr> <td>41.5 - 49.4 kg</td> <td>3 - 5 mg/day</td> </tr> <tr> <td>49.5 - 58.4 kg</td> <td>3 - 6 mg/day</td> </tr> <tr> <td>58.5 - 91 kg</td> <td>4 - 7 mg/day</td> </tr> <tr> <td>>91 kg</td> <td>5 - 7 mg/day</td> </tr> </tbody> </table> <p>Doses above 4 mg/day have not been evaluated in children (ages 6 - 12 years) and doses above 7 mg/day have not been evaluated in adolescents (ages 13 - 17 years)</p> <p>中枢刺激薬とINTUNIV®を併用投与した試験では、患者の大多数が0.05～0.12 mg/kg/日の範囲で至適用量に達した。併用療法に関する試験では、4 mg/日を超える用量は検討されていない。</p>	Weight	Target dose range(0.05 - 0.12 mg/kg/day)	25 - 33.9 kg	2 - 3 mg/day	34 - 41.4 kg	2 - 4 mg/day	41.5 - 49.4 kg	3 - 5 mg/day	49.5 - 58.4 kg	3 - 6 mg/day	58.5 - 91 kg	4 - 7 mg/day	>91 kg	5 - 7 mg/day
Weight	Target dose range(0.05 - 0.12 mg/kg/day)														
25 - 33.9 kg	2 - 3 mg/day														
34 - 41.4 kg	2 - 4 mg/day														
41.5 - 49.4 kg	3 - 5 mg/day														
49.5 - 58.4 kg	3 - 6 mg/day														
58.5 - 91 kg	4 - 7 mg/day														
>91 kg	5 - 7 mg/day														
即放性グアンファシンからINTUNIV®への切替え	<p>即放性グアンファシンから切り替える場合、投与を中止し、上記の推奨スケジュールに従ってINTUNIV®の用量を漸増する。</p> <p>即放性グアンファシンの錠剤とINTUNIV®は薬物動態プロファイルが異なるため、mg/mgベースで置換してはならない。INTUNIV®は同用量の即放性グアンファシンと比較して、最高血中濃度（C_{max}）及びバイオアベイラビリティがそれぞれ60%及び43%低く、最高血中濃度到達時間（T_{max}）が長い（3時間遅延）。</p>														

維持療法	AD/HD の薬理的治療は長期間必要となる場合がある。医療提供者は INTUNIV® の長期使用に関して定期的に再評価し、必要に応じて体重に基づく用量を調整する。小児及び青年の大多数が、至適用量である 0.05 ～ 0.12 mg/kg/日の範囲に達する。小児（6 ～ 12 歳）では 4 mg/日を超える用量は評価されておらず、青年（13 ～ 17 歳）では 7 mg/日を超える用量は検討されていない。																		
投与中止	INTUNIV®の投与中止後、患者に血圧及び心拍数の上昇が認められる場合がある。患者／介護者には、医療提供者への相談なく INTUNIV®の投与を中止しないよう指導する必要がある。薬剤の用量の減量又は投与中止の際には、血圧及び脈拍をモニターする。リバウンド高血圧のリスクを最小限にするため、3 ～ 7 日ごとに 1 mg ずつを超えないように 1 日の投与量を漸減する。																		
飲み忘れ	2 回以上連続して飲み忘れた後に、患者がそれまでの維持用量を再開する場合、患者の忍容性に応じて漸増を検討する。																		
強力又は中度な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用時の用量調整	<p>強力又は中度な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾールなど）又は CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピンなど）を併用する際には、INTUNIV®の用量調整が推奨される（表 2）。</p> <p>表 2：CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用している患者に対する INTUNIV®の用量調整</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">臨床シナリオ</th> </tr> <tr> <th></th> <th>CYP3A4 相互作用薬を現在投与している場合の INTUNIV®の投与開始</th> <th>CYP3A4 相互作用薬を追加投与する場合の INTUNIV®の投与継続</th> <th>CYP3A4 相互作用薬の投与を中止する場合の INTUNIV®の投与継続</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 の強力又は中度な阻害剤</td> <td>INTUNIV®の用量を推奨レベルの半分まで減量。 （表 1 参照）</td> <td>INTUNIV®の用量を推奨レベルの半分まで減量。 （表 1 参照）</td> <td>INTUNIV®の用量を推奨レベルまで増量。 （表 1 参照）</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 の強力又は中度な誘導剤</td> <td>INTUNIV®の用量を推奨レベルの倍量まで増量することを検討。 （表 1 参照）</td> <td>INTUNIV®の用量を 1 ～ 2 週間かけて推奨レベルの倍量まで増量することを検討。 （表 1 参照）</td> <td>INTUNIV®の用量を 1 ～ 2 週間かけて推奨レベルまで減量。 （表 1 参照）</td> </tr> </tbody> </table>				臨床シナリオ				CYP3A4 相互作用薬を現在投与している場合の INTUNIV®の投与開始	CYP3A4 相互作用薬を追加投与する場合の INTUNIV®の投与継続	CYP3A4 相互作用薬の投与を中止する場合の INTUNIV®の投与継続	CYP3A4 の強力又は中度な阻害剤	INTUNIV®の用量を推奨レベルの半分まで 減量 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を推奨レベルの半分まで 減量 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を推奨レベルまで 増量 。 （表 1 参照）	CYP3A4 の強力又は中度な誘導剤	INTUNIV®の用量を推奨レベルの倍量まで 増量 することを 検討 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を 1 ～ 2 週間かけて推奨レベルの倍量まで 増量 することを 検討 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を 1 ～ 2 週間かけて推奨レベルまで 減量 。 （表 1 参照）
	臨床シナリオ																		
	CYP3A4 相互作用薬を現在投与している場合の INTUNIV®の投与開始	CYP3A4 相互作用薬を追加投与する場合の INTUNIV®の投与継続	CYP3A4 相互作用薬の投与を中止する場合の INTUNIV®の投与継続																
CYP3A4 の強力又は中度な阻害剤	INTUNIV®の用量を推奨レベルの半分まで 減量 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を推奨レベルの半分まで 減量 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を推奨レベルまで 増量 。 （表 1 参照）																
CYP3A4 の強力又は中度な誘導剤	INTUNIV®の用量を推奨レベルの倍量まで 増量 することを 検討 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を 1 ～ 2 週間かけて推奨レベルの倍量まで 増量 することを 検討 。 （表 1 参照）	INTUNIV®の用量を 1 ～ 2 週間かけて推奨レベルまで 減量 。 （表 1 参照）																

（2020 年 6 月現在）

表XII-2 外国での承認状況

国名	欧州（改訂年月：2019年6月）
会社名	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
販売名	INTUNIV®
剤形・規格	徐放錠：1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
承認年月日	2015年9月17日
効能・効果	<p>INTUNIV®は、中枢刺激薬に適さない、忍容性がない、又は効果が得られないことが示された6～17歳の小児及び青年における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の治療に適応となる。</p> <p>INTUNIV®は、心理学的、教育的及び社会的対策などの包括的なAD/HD治療プログラムの一環として使用しなければならない。</p>
用法・用量 投与量	<p>臨床的改善及び臨床的に重大な複数の副作用（失神、低血圧、徐脈、傾眠及び鎮静）のリスクが用量また曝露量依存的であるため、INTUNIV®の投与を開始するには慎重な用量設定及びモニタリングが必要である。患者には、特に投与の初期又は用量増量の際に傾眠及び鎮静が発現する可能性があることを助言する必要がある。傾眠及び鎮静が臨床的に重要又は持続的なものであると判断される場合、用量減量又は投与の中止を検討すること。</p> <p>すべての患者に対して、推奨開始用量はグアンファシン1 mgであり、1日1回経口投与する。</p> <p>用量は、1週間に1 mg ずつを超えないように増量して調整する。用量は、各患者の反応及び忍容性に応じて個別に決定する必要がある。</p> <p>INTUNIV®に対する患者の反応び忍容性に応じて、推奨維持用量範囲は0.05～0.12 mg/kg/日とする。小児及び青年の推奨用量設定を以下に記載する（表1及び表2参照）。反応及び忍容性の臨床的判断に基づいた推奨至適体重調整用量範囲内での最大耐量への用量調整（増量又は減量）を、初回投与後1週間間隔で行う場合がある。</p> <p><i>用量漸増中のモニタリング</i></p> <p>用量漸増中は、傾眠及び鎮静、低血圧及び徐脈の徴候及び症状のモニタリングを毎週行う必要がある。</p> <p><i>投与中のモニタリング</i></p> <p>投与期間の最初の1年間、患者を以下の項目に関して少なくとも3ヵ月ごとに評価すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 以下の徴候及び症状： <ul style="list-style-type: none"> ・ 傾眠及び鎮静 ・ 低血圧 ・ 徐脈 ● 体重増加／肥満のリスク

この期間中、臨床的判断を行うことが推奨される。その後は6ヵ月ごとにモニタリングを行うが、用量調整を実施した場合はより高頻度でモニタリングを行うこと。

表 1

Dose Titration Schedule for Children Aged 6 – 12 years				
Weight Group	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
25 kg and up Max Dose = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

表 2

Dose Titration Schedule for Adolescents(Aged 13 – 17 Years)							
Weight Group ^a	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7
34 – 41.4 kg Max Dose = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41.5 – 49.4 kg Max Dose = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49.5 – 58.4 kg Max Dose = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58.5 and above Max Dose = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

a Adolescent subjects must weigh at least 34 kg.

b Adolescents weighing 58.5 kg and above may be titrated to a 7mg/day dose after the subject has completed a minimum of 1 week of therapy on a 6mg/day dose and the physician has performed a thorough review of the subject's tolerability and efficacy.

グアンファシンを長期間（12ヵ月以上）使用することを選択した医師は、最初の1年間は3ヵ月ごと、その後は少なくとも毎年、臨床的判断に基づいてグアンファシンの有用性を再評価し、薬物療法を受けていない状態での患者の機能を評価するための投薬中止期間を考慮すること。投薬中止期間は学校の休暇中が望ましい。

用量漸減及び投与中止

患者／保護者には、医師への相談なくグアンファシンの投与を中止しないよう指導する必要がある。

グアンファシンの投与中止後、血圧及び心拍数が上昇する場合がある。INTUNIV®の投与中止時に、収縮期及び拡張期血圧の平均値が元のベースライン時の値からそれぞれ約3 mmHg 及び1 mmHg 上昇していることが認められた。

それぞれの患者の値は、平均変化量に反映される値よりも大幅に上昇する可能性がある。そのため、グアンファシンの用量の漸減期間（3～7日ごとに1 mg ずつを超えないように漸減）及びその後の投与中止期間は、すべての患者で血圧及び心拍数をモニターすることが推奨される。

これらの潜在的な離脱効果を抑えるため、脱薬する際には、INTUNIV®の用量漸減期間を設けることが推奨される。

飲み忘れ

飲み忘れがあった場合、INTUNIV®の投与を翌日に再開してもよい。2回以上連続して飲み忘れがあった場合、患者のグアンファシンに対する忍容性に応じて再漸増が推奨される。

グアンファシンの他の剤形からの切替え

即放性グアンファシンの錠剤と INTUNIV®では薬物動態プロファイルが異なるため、mg/mg ベースで置換してはならない。

(2020年6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 (FDA)

本邦の添付文書「9.5 妊婦」, 「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり, FDA (米国添付文書) とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験 (マウス) において大量投与により催奇形作用 (外脳症、脊椎破裂症) が報告されている。 [2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。

[米国添付文書の記載]

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ADHD medications, including INTUNIV, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for ADHD Medications at 1-866-961-2388.

Risk Summary

Available data with guanfacine over decades of use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. However, use of guanfacine in pregnant women over this time has been infrequent. In animal reproduction studies, rabbits and rats exposed to 3 and 4 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, showed no adverse outcomes. However, higher doses were associated with reduced fetal survival and maternal toxicity (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the

U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Reproduction studies conducted in rats have shown that guanfacine crosses the placenta. However, administration of guanfacine to rabbits and rats during organogenesis at 3 (rabbit) and 4 (rat) times the MRHD of 0.12 mg/kg/day on a mg/m² basis resulted in no evidence of harm to the fetus. Higher doses

(13.5 times the MRHD in both rabbits and rats) were associated with reduced fetal survival and maternal toxicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of guanfacine in human milk or the effects on the breastfed infant. The effects on milk production are also unknown. Guanfacine is present in the milk of lactating rats (*see Data*). If a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. If an infant is exposed to guanfacine through breastmilk, monitor for symptoms of hypotension and bradycardia such as sedation, lethargy and poor feeding (*see Clinical Considerations*). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for INTUNIV and any potential adverse effects on the breastfed child from INTUNIV or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Monitor breastfeeding infants exposed to guanfacine through breastmilk for sedation, lethargy, and poor feeding.

Data

Guanfacine was excreted in breast milk of lactating rats at a concentration comparable to that observed in blood, but slightly less than the concentration in plasma when administered following a single oral dose of 5 mg/kg. The concentration of drug in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

(2020年6月現在)

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び EU の SmPC とは異なる。

9.7 小児等

6 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [5.1、17.1.1、17.1.2 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 12 月)	6 歳未満の小児患者における INTUNIV®の安全性及び有効性は確立されていない。AD/HD の DSM-IV®基準を満たした 6 ～ 17 歳の小児及び青年を対象とした、5 件の単剤療法比較対照臨床試験（試験期間は 15 週まで）、1 件の無作為化治療中止試験及び 1 件の中枢刺激薬との併用比較対照試験（試験期間は 8 週）において、AD/HD の治療に関する INTUNIV®の有効性を検討した。
EU の SmPC (2019 年 6 月)	6 歳未満の小児の患者集団では INTUNIV®の有効性及び安全性が検討されていないため、これらの患者には使用しないこと。

XIII. 備考

その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

塩野義製薬株式会社

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

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町3丁目1番8号

プロモーション提携

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号