

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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 3mg**

intuniv® 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 1mg：1錠中 グアンファシン塩酸塩 1.14mg (グアンファシンとして 1mg に相当) インチュニブ®錠 3mg：1錠中 グアンファシン塩酸塩 3.42mg (グアンファシンとして 3mg 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 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/



本IFは2025年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	7
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(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	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床薬理試験	16
(3) 用量反応探索試験	16
(4) 検証的試験	17
(5) 患者・病態別試験	76
(6) 治療的使用	76
(7) その他	79
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	80
2. 薬理作用	80
(1) 作用部位・作用機序	80
(2) 薬効を裏付ける試験成績	81
(3) 作用発現時間・持続時間	82
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	83
(1) 治療上有効な血中濃度	83
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	83
(3) 中毒域	86
(4) 食事・併用薬の影響	86
2. 薬物速度論的パラメータ	88
(1) 解析方法	88
(2) 吸収速度定数	88
(3) 消失速度定数	88
(4) クリアランス	88

(5) 分布容積.....	88
(6) その他.....	88
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	88
(1) 解析方法.....	88
(2) パラメータ変動要因.....	89
4. 吸収.....	89
5. 分布.....	89
(1) 血液－脳関門通過性.....	89
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	89
(3) 乳汁への移行性.....	90
(4) 髄液への移行性.....	90
(5) その他の組織への移行性.....	90
(6) 血漿蛋白結合率.....	90
6. 代謝.....	91
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	91
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	92
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	92
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	92
7. 排泄.....	92
8. トランスポーターに関する情報.....	93
9. 透析等による除去率.....	93
10. 特定の背景を有する患者.....	93
11. その他.....	93

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.....	94
2. 禁忌内容とその理由.....	94
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	94
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	94
5. 重要な基本的注意とその理由.....	95
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	98
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	98
(2) 腎機能障害患者.....	98
(3) 肝機能障害患者.....	99
(4) 生殖能を有する者.....	99
(5) 妊婦.....	99
(6) 授乳婦.....	99
(7) 小児等.....	100
(8) 高齢者.....	100
7. 相互作用.....	100
(1) 併用禁忌とその理由.....	100
(2) 併用注意とその理由.....	101
8. 副作用.....	104
(1) 重大な副作用と初期症状.....	104
(2) その他の副作用.....	105
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	109
10. 過量投与.....	109
11. 適用上の注意.....	109

12. その他の注意.....	109
(1) 臨床使用に基づく情報.....	109
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	109
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	110
(1) 薬効薬理試験.....	110
(2) 安全性薬理試験.....	110
(3) その他の薬理試験.....	111
2. 毒性試験.....	112
(1) 単回投与毒性試験.....	112
(2) 反復投与毒性試験.....	112
(3) 遺伝毒性試験.....	113
(4) がん原性試験.....	113
(5) 生殖発生毒性試験.....	113
(6) 局所刺激性試験.....	115
(7) その他の特殊毒性.....	115
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	116
2. 有効期間.....	116
3. 包装状態での貯法.....	116
4. 取扱い上の注意.....	116
5. 患者向け資材.....	116
6. 同一成分・同効薬.....	116
7. 国際誕生年月日.....	116
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.....	117
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.....	117
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	117
11. 再審査期間.....	117
12. 投薬期間制限に関する情報.....	117
13. 各種コード.....	117
14. 保険給付上の注意.....	117
X I . 文献	
1. 引用文献.....	118
2. その他の参考文献.....	119
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	120
2. 海外における臨床支援情報.....	127
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	129
(1) 粉砕.....	129
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	129
2. その他の関連資料.....	129

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	環状アデノシン一リン酸 (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)
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)
CTRS-R	Conners 評価スケール教師用 (Conners' teacher rating scale-revised)
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)
K _i	阻害定数 (inhibition constant)
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)

略語	略語内容
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（現 Takeda）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「エスタリック錠 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。

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

2. 製品の治療学的特性

(1) ADHD 治療薬として、日本初の「選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬」である。

（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 1日1回投与の非中枢刺激薬である。

（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

(3) 小児患者（6歳以上18歳未満）のみならず、成人患者（18歳以上）に対しても、AD/HD に対する適応を有している。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(4) ADHD の中核症状である多動性/衝動性、不注意のいずれの症状も改善した。

<6歳以上18歳未満>

●ADHD-RS-IV合計スコアの最終評価時（7週後）におけるベースラインからの変化量について、インチュニブ 0.08mg/kg/日群、0.12mg/kg/日群ともに、プラセボ群と比べて有意な低下*が認められた。

* : $p < 0.0001$ MMRM 解析（検証的解析結果）

〔日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 II/III 相試験 主要評価項目〕

●ADHD-RS-IV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について、
・多動性/衝動性サブスケールスコアでは、0.08mg/kg/日群、0.12mg/kg/日群ともに、投与開始後 1 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。

* : $p < 0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

・不注意サブスケールスコアでは、0.12mg/kg/日群は投与開始後 1 週以降、0.08mg/kg/日群は投与開始後 2 週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比べて有意な低下*が認められた。

* : $p < 0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

〔日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 II/III 相試験 副次評価項目〕

<18歳以上>

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について、インチュニブ群はプラセボ群と比べて、有意な低下*が認められた。

* : $p=0.0005$ MMRM 解析（検証的解析結果）

〔日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相試験 主要評価項目〕

●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について、インチュニブ群は投与開始後 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。

* : $p<0.01$ MMRM 解析（名目上の p 値）

〔日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相試験 副次評価項目〕

●ADHD-RS-IV with adult prompts 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について、

・不注意サブスケールスコアでは、インチュニブ群は投与開始後 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。

* : $p<0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

・多動性/衝動性サブスケールスコアでは、インチュニブ群は投与開始後 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。

* : $p<0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

〔日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相試験 副次評価項目〕

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(6) 6 歳以上 18 歳未満の小児 ADHD 患者に対し、投与開始後 1 週もしくは 2 週から、ADHD 症状を改善した。

●6 歳以上 18 歳未満の日本人 ADHD 患者に対し、ADHD-RS-IV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について、

・多動性/衝動性サブスケールスコアでは、0.08mg/kg/日群、0.12mg/kg/日群ともに、投与開始後 1 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。

* : $p<0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

・不注意サブスケールスコアでは、0.12mg/kg/日群は投与開始後 1 週以降、0.08mg/kg/日群は投与開始後 2 週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比べて有意な低下*が認められた。

* : $p<0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

〔日本人小児 ADHD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 副次評価項目〕

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(6) 18 歳以上の成人 ADHD 患者に対し、午前投与・午後投与の服薬時間帯にかかわらず、ADHD の中核症状を改善した。

●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（調整平均値±標準誤差）を服薬時間帯別に評価したところ、午前投与・午後投与において、インチュニブ群ではプラセボ群と比べて、いずれも有意な低下*が認められた。

* : $p<0.05$ MMRM 解析（名目上の p 値）

〔日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相試験 主要評価項目サブグループ解析〕

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(7) 重大な副作用として、低血圧 (20.5%^注)、徐脈 (14.9%^注)、失神 (頻度不明)、房室ブロック (0.5%未満) があらわれることがある。

主な副作用として、傾眠 (49.8%) 及び頭痛、不眠、めまい^注、口渇^注、便秘、倦怠感 (各々5%以上) が報告されている。

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

(「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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP (「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・ 適正使用ガイド ・ 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 ・ 中学生以上のおみなさま、保護者のおみなさま インチュニブを飲んでいるおみなさまへ ー正しく飲んでいただくためにー ・ 18歳以上の患者のおみなさま インチュニブを飲んでいるおみなさまへ ー正しく飲んでいただくためにー ・ 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おみなさまへ ・ 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おみなさまへ ・ 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 (「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・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"> ・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

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 3（成人）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド、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すること。

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）

グアンファシン塩酸塩（JAN）

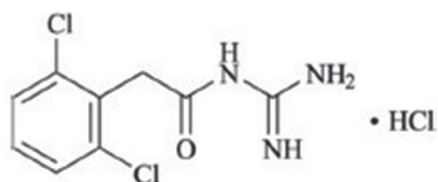
(2) 洋名（命名法）

Guanfacine Hydrochloride（JAN）、Guanfacine（INN）

(3) ステム（stem）

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：C₉H₉Cl₂N₃O · 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

pKa=7.64±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

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、200W・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

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

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

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 7.1mm 厚さ 約 4mm	直径 約 7.9mm 厚さ 約 4mm
質量	約 0.15g	約 0.20g

(3) 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 : 1MG	503 : 3MG
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

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 1.14mg (グアンファシンとして 1mg に相当)	1 錠中 グアンファシン塩酸塩 3.42mg (グアンファシンとして 3mg 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

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	1mg錠	36ヵ月	規格内
					3mg錠		
加速試験	40°C	75%RH	遮光	PTP (ポリプロピレン) +アルミニウム袋	1mg錠	6ヵ月	規格内
					3mg錠		
苛酷試験 (曝光)	25°C	60%RH	D65 ランプ (4000lx)	シャーレ +ポリ塩化ビニリ デンフィルム	1mg錠	120万lx・hr*	規格内
					3mg錠		

*：総近紫外放射エネルギーとして、200W・hr/m²以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、製剤均一性（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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：緩衝液

回転数：75rpm

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：100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]

インチュニブ錠 3mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]、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

4. 効能・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>

5.1 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。

5.2 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

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。

(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「0.05～0.12mg/kg (1日投与量は1～7mg)」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 50kg 以上の被験者では 1日 2mg 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 50kg 未満の被験者の開始用量は 1日 1mg、体重 50kg 以上の被験者の開始用量は 1日 2mg 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 1mg 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 1mg 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 1mg 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「0.05～0.12mg/kg (1日投与量は1～7mg)」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 (0.01mg/kg/日以上～0.04mg/kg/日以下)、0.08mg/kg 群 (0.04mg/kg/日超～0.08mg/kg/日以下)、0.12mg/kg 群 (0.08mg/kg/日超～0.12mg/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、0.12mg/kg/日又は 6mg/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Ⅲ相試験-1 (SPD503-301) において、0.04mg/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 0.05～0.12mg/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 0.08mg/kg 群 (0.04mg/kg/日超～0.08mg/kg/日以下) 及び 0.12mg/kg 群 (0.08mg/kg/日超～0.12mg/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 0.12mg/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、0.12mg/kg 群に相当する実用量は本剤の維持用量とせず、0.08mg/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、0.12mg/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、0.12mg/kg 群では 0.08mg/kg 群よりも高い有効性が確認できていることから、0.12mg/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「0.05～0.12mg/kg (1 日投与量は 1～7mg)」である。しかしながら、海外で実施された臨床試験では 7mg 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 75kg 以下であり、体重 75kg の患者の場合 6mg の投与で体重換算用量として 0.08mg/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 6mg とした。なお、体重が軽い場合は 6mg 投与で体重換算用量 0.12mg/kg を超える場合があるため、体重 50kg 未満の被験者では 1 日量は 0.12mg/kg 又は 5mg 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 50kg 未満の患者では 0.12mg/kg 又は 5mg のいずれか少ない量、体重 50kg 以上の患者では 1 日 6mg 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、50kg 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 I 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 2mg、維持用量 4～6mg、増量は 5 日以上の間隔をあけて 1mg 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 III 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 週後から 10 週後 (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、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 III 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。

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>

- 7.1 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1mgより投与を開始すること。
- 7.2 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20mmHg以上又は拡張期20mmHg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20mmHg超又は拡張期20mmHg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。

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

試験区分	試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第 I 相試験	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 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-113)	外国人 青少年 ADHD 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 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107)	外国人 小児 ADHD 患者 28 例	米国	—	○	○	非盲検
第 II 相試験	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 II 相試験 (SPD503-206)	外国人 小児 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 II 相試験 (SPD503-205)	外国人 小児 ADHD 患者 75 例	米国	○	○	—	非盲検、用量調節、中枢刺激薬併用
第 II/III 相試験	日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 II/III 相試験 (A3122)	日本人 小児 ADHD 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Ⅲ相 試験	日本人小児 ADHD 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 ADHD 患者 222 例	日本	◎	◎	—	非盲検、用量調節、A3122 から継続
	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験-1 (SPD503-301)	外国人 小児 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験-2 (SPD503-304)	外国人 小児 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (SPD503-312)	外国人 青少年 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (SPD503-307)	外国人 児童反抗性症状を伴う ADHD 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 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第Ⅲ相試験 (SPD503-313)	外国人 小児 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314)	外国人 児童 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相治療中止試験 (SPD503-315)	外国人 小児 ADHD 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 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (アトモキシセチン塩酸塩・プラセボ対照) (SPD503-316)	外国人 小児 ADHD 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 ADHD 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 ADHD 患者 240 例	米国	○	○	—	非盲検、用量調節
	外国人小児 ADHD 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 ADHD 患者 262 例	米国	○	○	○	非盲検、用量調節
	外国人小児 ADHD 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 ADHD 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

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第I相試験	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III相試験	日本人成人ADHD患者における第III相試験（A3132）	日本人成人ADHD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ADHD患者における第III相継続投与試験（A3133）	日本人成人ADHD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 1mg を投与 1日目に空腹時単回経口投与後、1mg、2mg、3mg、4mg 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、本剤投与群の日本人 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 2mg、4mg、6mg、7**mg、8**mg を 1日1回 5日間ずつ漸増投与した後、7**mg、6mg、4mg、2mg 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 2mg）、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*4mg 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、4mg 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⁾。

*：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 ADHD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (A3122) ^{11)、12)}

目的	日本人小児注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。ADHD-RS-IV日本語版の医師による評価を指標として、本剤の各用量群 (0.04mg/kg/日、0.08mg/kg/日、0.12mg/kg/日) のプラセボ群に対する優越性を検証し、小児 ADHD 患者における本剤の有効性を評価する (主要目的)。
試験デザイン	多施設共同・ランダム化二重盲検・プラセボ対照・固定用量 (強制漸増) 試験。スクリーニング期 (1~4 週間)、治療期 (7 週間)、漸減期 (2 週間)、事後観察期 (1 週間) の 4 期 (計 11~14 週間) で構成。
対象	DSM-IV-TR で診断された日本人小児 ADHD 患者 266 例 (本剤 0.04mg/kg/日群 66 例、0.08mg/kg/日群 66 例、0.12mg/kg/日群 67 例、プラセボ群 67 例) [年齢: 6~17 歳、ADHD-RS-IV合計スコア [スクリーニング期] ≥24 点]
主な選択基準	1) 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満の患者 2) DSM-IV-TR による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 ・注意欠陥/多動性障害、混合型 ・注意欠陥/多動性障害、不注意優勢型 ・注意欠陥/多動性障害、多動性-衝動性優勢型 3) 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 17kg 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 430msec 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 (ADHD の治療目的で投与された場合を除く)
試験方法	スクリーニングによって適格性が確認された被験者を本剤の各用量群 (0.04、0.08、0.12mg/kg/日) 又はプラセボ群の計 4 群のいずれかに割り付け、治療期では 1 日 1 回 7 週間投与、漸減期では 1 日 1 回 2 週間投与した。 なお、体重が 17kg 以上 25kg 未満の被験者は 0.04mg/kg/日群に、75kg 以上の被験者は 0.12mg/kg/日群に割り付けないこととした。 ・治療期 [*] (7 週間): 体重 50kg 未満は本剤 1mg から、50kg 以上は 2mg から投与を開始し、目標用量に到達するまで 1 週毎に 1mg ずつ強制増量した。目標用量は、割り付けられた投与群と体重に基づき、1~6mg のいずれかに決定した。目標用量到達後は用量を固定して投与した。 ※: 治療期に登録された 266 例のうち、238 例が治療期を完了し、28 例が治療期に治験を中止した。 ・漸減期 (2 週間): 本剤の各用量群で、2 週間かけて開始用量と同じ用量まで 1mg ずつ漸減した。

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>The diagram illustrates the study design across 10 visits. It is divided into four phases: Screening (Weeks -4 to -1), Treatment (Weeks 1-7), Tapering (Weeks 8-9), and Post-observation (Week 10). The active group (本剤群) is further divided into three dosage levels: 0.04 mg/kg/day, 0.08 mg/kg/day, and 0.12 mg/kg/day. A detailed sub-diagram for the active group shows the weight-based titration and tapering schedule. For subjects weighing 50 kg or less, the starting dose is 1 mg, increasing to 2 mg by Week 2, 3 mg by Week 3, 4 mg by Week 4, and 5 mg by Week 5. For subjects weighing 50 kg or more, the starting dose is 2 mg, increasing to 3 mg by Week 2, 4 mg by Week 3, 5 mg by Week 4, and 6 mg by Week 5. Tapering begins at Week 8, with doses decreasing to 4 mg, 3 mg, 2 mg, and 1 mg by Week 10.</p>
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目（有効性）： ADHD-RS-IV合計スコアの最終評価時（7 週後）におけるベースラインからの変化量（検証項目） ・副次評価項目（有効性）： -ADHD-RS-IV多動性/衝動性サブスケールスコア、不注意サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量 -Conners 3 日本語版（保護者用）の反抗挑戦性障害サブスケールの各評価時点のベースラインからの変化量 -QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量 -CGI-I の各評価時点における改善率〔改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合〕 -PGA の各評価時点における改善率〔改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合〕など *改善：「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること。 ・安全性の評価項目： 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
<p>解析計画</p>	<p>ランダム化(治療期に登録)された 266 例のうち、未投与例 2 例を除いた 264 例(0.04mg/kg/日群 66 例、0.08mg/kg/日群 65 例、0.12mg/kg/日群 66 例、プラセボ群 67 例)を最大の解析対象集団 (m-ITT) とし、有効性及び安全性の解析対象集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目： 混合効果モデル反復測定 (MMRM) を用い、最終評価時 (7 週後) における ADHD-RS-IV合計スコアのベースラインからの変化量を、本剤各用量群とプラセボ群とで群間比較した。対比較には固定順序法を用い、0.12mg/kg/日群とプラセボ群との比較から開始し、有意差が認められれば 0.08mg/kg/日とプラセボ群との比較を行った。 ・副次評価項目： ADHD-RS-IVの上記以外の解析や Conners 3 日本語版（保護者用）については、MMRM を用いて各評価時点で群間比較した。QCD については要約統計量の算出のみとした。CGI-I や PGA の改善率は Fisher's exact test を用いて各評価時点で群間比較した。

■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> (検証的解析結果)

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0.08mg/kg/日群で-14.60、0.12mg/kg/日群で-16.89であり、固定順序法によって多重性を調整した結果、両用量群ともにプラセボ群の-6.70と比べて有意な低下が認められ、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

●ADHD-RS-IV合計スコアの最終評価時（7週後）におけるベースラインからの変化量^{注1} (m-ITT)

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)	—	—
0.08mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89 [-11.14, -4.65]	<0.0001
0.12mg/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：MMRM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0.12mg/kg/日群を設定し、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17kg以上25kg未満の被験者は本剤0.04mg/kg/日群に、75kg以上の被験者は本剤0.12mg/kg/日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

0.12mg/kg/日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0.08mg/kg/日群とプラセボ群との比較（有意水準0.05）を行う。

なお、下表に示すとおり、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。

●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	0.08mg/kg	24	36.00 (7.71)	21	19.52 (10.05)	-17.14 (2.02)
		0.12mg/kg	37	35.08 (7.96)	30	15.33 (8.90)	-19.79 (1.68)
	なし	0.08mg/kg	41	37.51 (8.46)	40	23.93 (11.20)	-13.43 (1.49)
		0.12mg/kg	29	37.14 (9.58)	24	22.04 (13.98)	-13.47 (1.84)
不注意	あり	0.08mg/kg	24	22.17 (3.19)	21	12.05 (5.59)	-10.26 (1.26)
		0.12mg/kg	37	20.51 (3.47)	30	10.40 (6.22)	-10.22 (1.04)
	なし	0.08mg/kg	41	21.27 (3.71)	40	14.58 (6.74)	-6.71 (0.93)
		0.12mg/kg	29	21.48 (3.64)	24	13.96 (7.24)	-6.97 (1.15)
衝動性	あり	0.08mg/kg	24	13.83 (6.72)	21	7.48 (5.54)	-6.91 (1.04)
		0.12mg/kg	37	14.57 (6.49)	30	4.93 (4.32)	-9.60 (0.87)
	なし	0.08mg/kg	41	16.24 (6.76)	40	9.35 (6.95)	-6.75 (0.77)
		0.12mg/kg	29	15.66 (7.10)	24	8.08 (7.82)	-6.46 (0.95)

注：MMRM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。

<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、下表に示すとおり、0.12mg/kg/日群は投与開始後1週以降のすべての評価時点で、0.08mg/kg/日群では投与開始後2週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

●ADHD-RS-IV不注意サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量^{注1}
(m-ITT)

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 ^{注2}
1 週	プラセボ	—	—	67	19.72 (4.98)	-2.09 (0.56)	—	—
	0.08mg/kg	—	—	64	18.67 (4.82)	-3.01 (0.57)	-0.92 [-2.36, 0.53]	0.2118
	0.12mg/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)	—	—
	0.08mg/kg	—	—	64	16.59 (5.27)	-5.15 (0.67)	-2.10 [-3.82, -0.38]	0.0169
	0.12mg/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)	—	—
	0.08mg/kg	—	—	64	15.55 (5.67)	-6.20 (0.70)	-2.48 [-4.31, -0.65]	0.0082
	0.12mg/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)	—	—
	0.08mg/kg	—	—	63	14.48 (6.16)	-7.20 (0.72)	-3.31 [-5.19, -1.44]	0.0006
	0.12mg/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)	—	—
	0.08mg/kg	—	—	63	14.19 (6.70)	-7.47 (0.77)	-3.64 [-5.68, -1.61]	0.0005
	0.12mg/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)	—	—
	0.08mg/kg	65	21.60 (3.53)	61	13.70 (6.44)	-7.87 (0.76)	-3.77 [-5.78, -1.76]	0.0003
	0.12mg/kg	66	20.94 (3.55)	54	11.98 (6.87)	-8.85 (0.78)	-4.75 [-6.79, -2.70]	<0.0001

注1：MMRM 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。

注2：名目上のp値

ADHD-RS-IV多動性/衝動性サブスケールスコアは下表に示すとおり、0.08mg/kg 日群及び0.12mg/kg 日群では投与開始後 1 週以降のすべての評価時点でプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

●ADHD-RS-IV多動性/衝動性サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量^{注1} (m-ITT)

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 ^{注2}
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1：MMRM 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。

注2：名目上の p 値

(2) Conners 3 日本語版（保護者用）反抗挑戦性障害サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量（参考情報）

Conners 3 日本語版（保護者用）反抗挑戦性障害サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は、0.12mg/kg/日群で投与開始後 5 週及び 7 週ともに、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。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、0.08mg/kg/日群及び 0.12mg/kg/日群で投与開始後 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、0.08mg/kg/日群では投与開始後 5 週及び 7 週で、0.12mg/kg/日群では投与開始後 5 週で、プラセボ群と比較して有意に減少した。

●Conners 3 日本語版（保護者用）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^{注1}（m-ITT）（参考情報）

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 ^{注2}
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

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 ^{注2}
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1：MMRM 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。

注2：名目上の p 値

(3) QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量の要約統計量〔保護者評価〕(参考情報)

保護者からみた ADHD 患児の生活の困難さを評価する QCD 合計スコアの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、0.08mg/kg/日群が 6.03、0.12mg/kg/日群が 6.85 であった。

●QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量の要約統計量〔保護者評価〕(m-ITT) (参考情報)

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
	0.08g/kg	64	2.30 (6.26)	-14.0	2.0	21.0
	0.12g/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
	0.08g/kg	64	4.14 (7.20)	-9.0	3.0	23.0
	0.12g/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
	0.08g/kg	64	4.56 (7.54)	-15.0	3.0	29.0
	0.12g/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
	0.08g/kg	63	5.19 (7.78)	-19.0	4.0	21.0
	0.12g/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
	0.08g/kg	63	5.84 (8.26)	-18.0	7.0	22.0
	0.12g/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
	0.08g/kg	61	6.03 (8.64)	-11.0	4.0	32.0
	0.12g/kg	54	6.85 (9.03)	-18.0	6.0	30.0

(4) CGI-I の各評価時点における改善を示した患者の割合

CGI-I の各評価時点における改善*を示した患者の割合は、0.08mg/kg/日群及び0.12mg/kg/日群で、投与開始後2週以降のすべての評価時点でプラセボ群と比較して有意に高かった。

●CGI-I の各評価時点における改善*を示した患者の割合 (m-ITT)

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2,3
1 週	プラセボ	67	4 (6.0)	—	—
	0.08mg/kg	64	7 (10.9)	4.97 [-5.09, 15.57]	0.3578
	0.12mg/kg	66	7 (10.6)	4.64 [-5.33, 15.00]	0.3649
2 週	プラセボ	66	6 (9.1)	—	—
	0.08mg/kg	64	16 (25.0)	15.91 [2.94, 28.68]	0.0194
	0.12mg/kg	63	16 (25.4)	16.31 [3.24, 29.20]	0.0186
3 週	プラセボ	65	9 (13.8)	—	—
	0.08mg/kg	64	22 (34.4)	20.53 [5.77, 34.32]	0.0075
	0.12mg/kg	60	24 (40.0)	26.15 [10.69, 40.31]	0.0011
4 週	プラセボ	64	9 (14.1)	—	—
	0.08mg/kg	63	26 (41.3)	27.21 [11.74, 41.12]	0.0007
	0.12mg/kg	55	30 (54.5)	40.48 [23.72, 54.50]	<0.0001

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2,3
5 週	プラセボ	64	8 (12.5)	—	—
	0.08mg/kg	63	24 (38.1)	25.60 [10.56, 39.33]	0.0010
	0.12mg/kg	56	32 (57.1)	44.64 [28.07, 58.15]	<0.0001
7 週	プラセボ	61	9 (14.8)	—	—
	0.08mg/kg	61	26 (42.6)	27.87 [11.90, 42.08]	0.0012
	0.12mg/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

注 3 : 名目上の p 値

* : 「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること

(5) PGA 改善率の各評価時点における改善を示した患者の割合

PGA の各評価時点における改善*を示した患者の割合は、0.08mg/kg/日群及び 0.12mg/kg/日群では投与開始後 2 週以降のすべての評価時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった。

●PGA の各評価時点における改善*を示した患者の割合 (m-ITT)

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2,3
1 週	プラセボ	67	5 (7.5)	—	—
	0.08mg/kg	64	8 (12.5)	5.04 [-5.67, 16.15]	0.3908
	0.12mg/kg	66	7 (10.6)	3.14 [-7.21, 13.73]	0.5610
2 週	プラセボ	66	5 (7.6)	—	—
	0.08mg/kg	64	16 (25.0)	17.42 [4.73, 30.00]	0.0085
	0.12mg/kg	63	20 (31.7)	24.17 [10.62, 37.16]	0.0007
3 週	プラセボ	65	8 (12.3)	—	—
	0.08mg/kg	64	19 (29.7)	17.38 [3.29, 30.84]	0.0179
	0.12mg/kg	60	23 (38.3)	26.03 [10.88, 40.00]	0.0009
4 週	プラセボ	64	8 (12.5)	—	—
	0.08mg/kg	63	23 (36.5)	24.01 [9.11, 37.74]	0.0019
	0.12mg/kg	55	29 (52.7)	40.23 [23.71, 54.18]	<0.0001
5 週	プラセボ	64	9 (14.1)	—	—
	0.08mg/kg	63	23 (36.5)	22.45 [7.35, 36.39]	0.0042
	0.12mg/kg	56	33 (58.9)	44.87 [28.08, 58.42]	<0.0001
7 週	プラセボ	62	8 (12.9)	—	—
	0.08mg/kg	61	25 (41.0)	28.08 [12.51, 42.06]	0.0005
	0.12mg/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

注 3 : 名目上の p 値

* : 「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること

■安全性

(1) 有害事象・副作用の有無及び発現頻度

本試験における副作用の発現率は、本剤 0.04mg/kg/日群では 45.5% (30/66 例)、0.08mg/kg/日群では 44.6% (29/65 例)、0.12mg/kg/日群では 68.2% (45/66 例)、プラセボ群では 17.9% (12/67 例) であった。主な副作用 (発現率 5%以上) は、0.04mg/kg/日群では傾眠 30.3% (20 例)、頭痛 6.1% (4 例)、0.08mg/kg/日群では傾眠 30.8% (20 例)、頭痛 9.2% (6 例)、0.12mg/kg/日群では傾眠 50.0% (33 例)、血圧低下 12.1% (8 例)、頭痛 10.6% (7 例)、徐脈 10.6% (7 例)、低血圧 9.1% (6 例)、倦怠感 7.6% (5 例)、プラセボ群では傾眠 6.0% (4 例) であった。

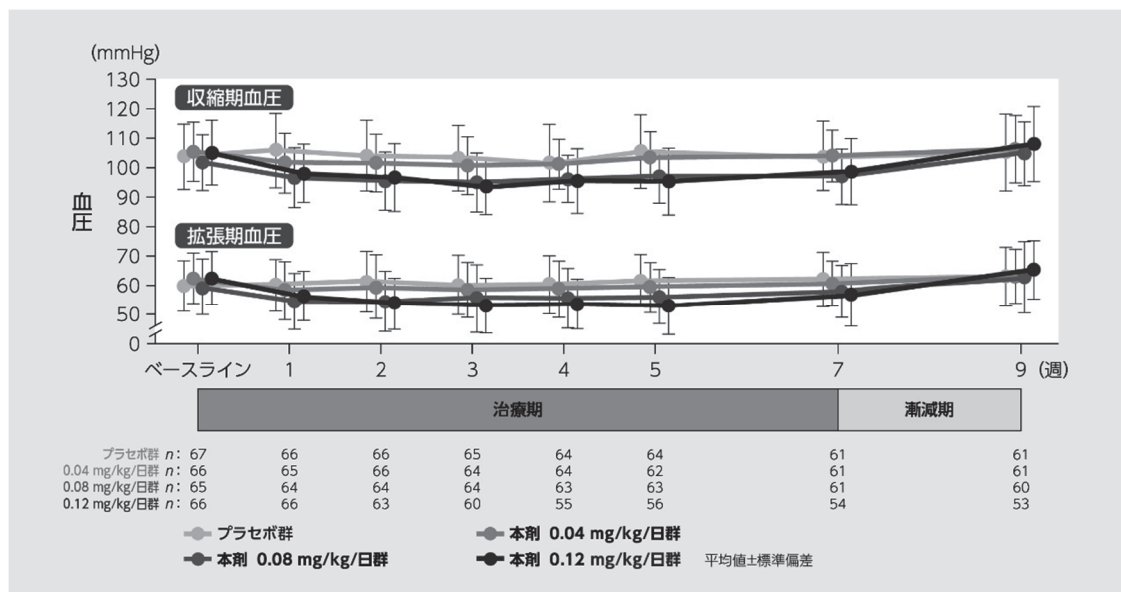
投与中止に至った有害事象は 264 例中 14 例 (5.3%) 20 件であり、0.04mg/kg/日群 1 例 (1.5%) 1 件 (心電図 QT 延長 1 件)、0.08 mg/kg/日群 1 例 (1.5%) 2 件 (傾眠 1 件、倦怠感 1 件)、0.12mg/kg/日群 10 例 (15.2%) 15 件 (傾眠 5 件、血圧低下 2 件、徐脈 2 件、倦怠感 1 件、洞性徐脈 1 件、低血圧 1 件、嘔吐 1 件、頭痛 1 件、腹痛 1 件)、プラセボ群 2 例 (3.0%) 2 件 (徐脈 1 件、薬疹 1 件) であった。これらのうち、徐脈及び薬疹の各 1 件以外は本剤群であり、すべてが治験薬との因果関係があると判定された。

本試験において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

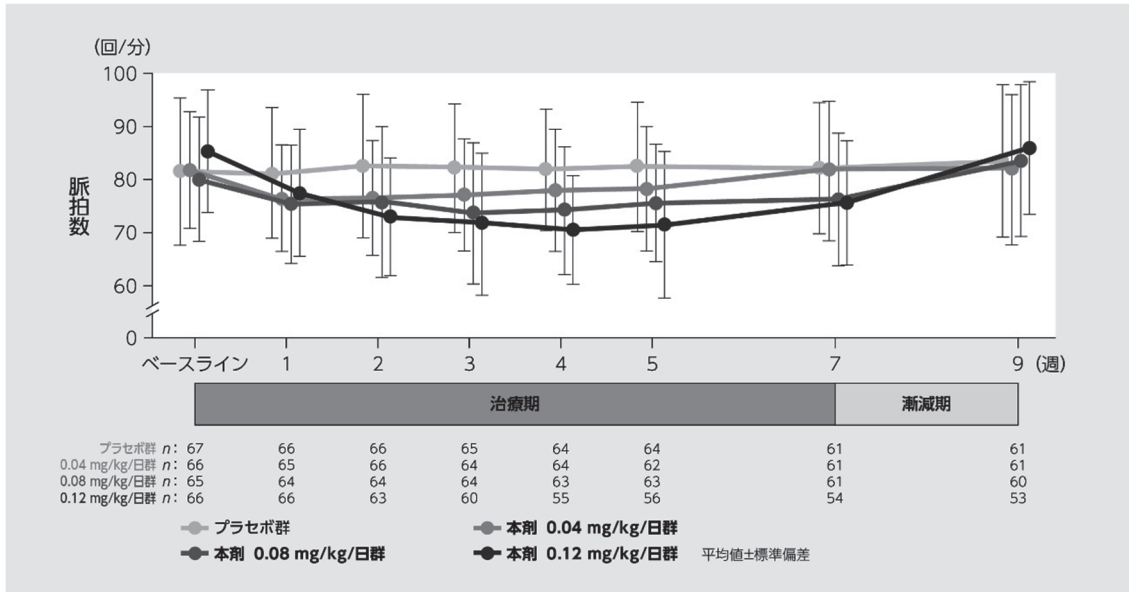
(2) バイタルサイン (血圧、脈拍数) の経時推移

本剤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。

●本剤投与中の収縮期血圧、拡張期血圧の経時推移 (治療期 7 週間、漸減期 2 週間)



●本剤投与中の脈拍数の経時推移（治療期7週間、漸減期2週間）



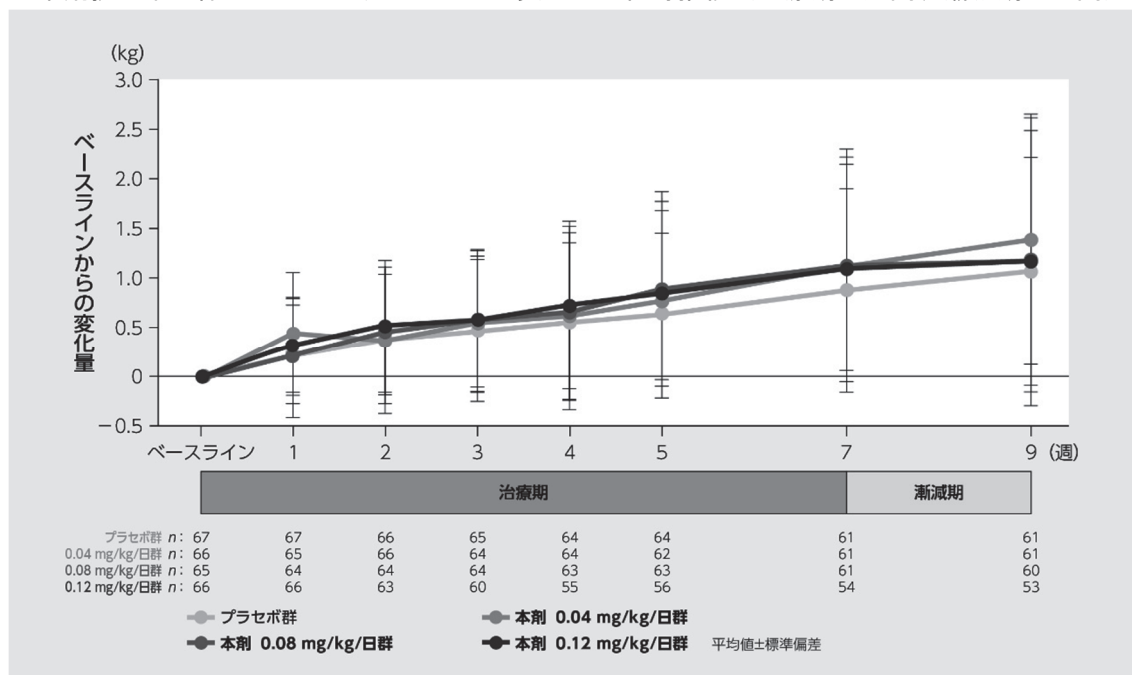
●本剤投与前後、漸減2週間における血圧及び脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（治療期7週間、漸減期2週間）

	検査項目	ベースライン		最終評価時 (7週)			漸減期終了時 (9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
プラセボ (n=67)	収縮期血圧 (mmHg)	67	104.1 ±11.1	61	104.5 ±11.7	-0.3	61	105.8 ±12.9	1.4
	拡張期血圧 (mmHg)	67	59.7 ±8.6	61	62.0 ±9.2	2.2	61	62.9 ±10.0	3.1
	脈拍数 (回/分)	67	81.3 ±13.8	61	82.0 ±12.2	0.1	61	83.2 ±14.3	1.2
0.04mg/kg (n=66)	収縮期血圧 (mmHg)	66	105.7 ±10.1	61	104.1 ±8.8	-1.4	61	106.6 ±11.3	1.0
	拡張期血圧 (mmHg)	66	62.2 ±8.6	61	60.5 ±7.6	-2.3	61	63.1 ±9.0	0.3
	脈拍数 (回/分)	66	81.8 ±10.8	61	81.6 ±13.0	-0.6	61	81.9 ±14.1	-0.3
0.08mg/kg (n=65)	収縮期血圧 (mmHg)	65	101.8 ±9.3	61	97.1 ±9.4	-4.7	60	104.9 ±10.7	3.1
	拡張期血圧 (mmHg)	65	59.4 ±9.2	61	58.0 ±8.7	-1.4	60	62.8 ±12.4	3.6
	脈拍数 (回/分)	65	79.9 ±11.7	61	76.0 ±12.4	-3.3	60	83.3 ±14.2	4.2
0.12mg/kg (n=66)	収縮期血圧 (mmHg)	66	105.3 ±11.0	54	98.7 ±11.0	-7.5	53	108.2 ±12.6	2.2
	拡張期血圧 (mmHg)	66	62.4 ±8.9	54	57.1 ±10.5	-5.4	53	65.5 ±9.9	3.2
	脈拍数 (回/分)	66	85.1 ±11.5	54	75.5 ±11.8	-9.3	53	85.7 ±12.5	1.4

(3) 体重のベースラインからの変化量の経時推移

本剤投与中のベースラインからの体重の平均変化量は、投与期間を通じて増加した。

●本剤投与中の体重のベースラインからの変化量の経時推移（治療期7週間、漸減期2週間）



●本剤投与後、漸減2週間における体重のベースラインからの変化量（治療期7週間、漸減期2週間）

	検査項目	最終評価時（7週）		漸減期終了時（9週）	
		例数	ベースラインからの 変化量の平均値 ±標準偏差	例数	ベースラインからの 変化量の平均値 ±標準偏差
プラセボ群 (n=67)	体重 (kg)	61	0.86±1.04	61	1.06±1.15
0.04mg/kg (n=66)	体重 (kg)	61	1.11±1.04	61	1.38±1.24
0.08mg/kg (n=65)	体重 (kg)	61	1.12±1.18	60	1.17±1.48
0.12mg/kg (n=66)	体重 (kg)	54	1.07±1.13	53	1.15±1.32

② 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験-1 (SPD503-301) ^{13), 14)}

目的	米国人小児 ADHD 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を、プラセボを対照として比較検討する。
試験デザイン	多施設共同・ランダム化二重盲検・プラセボ対照・固定用量（強制漸増）試験 二重盲検投与期〔強制漸増期（5 週間）、漸減期（3 週間）*〕は最大 8 週間で構成
対象	DSM-IV-TR で診断された米国人小児 ADHD 患者 345 例 （本剤 2mg/日群 87 例、3mg/日群 86 例、4mg/日群 86 例、プラセボ群 86 例）〔年齢：6～17 歳〕
主な選択基準	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 ADHD 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	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 25kg 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 ADHD 治療薬を除く）を投与中の患者
試験方法	<p>対象患者を本剤の各用量群（2、3、4mg/日）又はプラセボ群の計 4 群のいずれかに割り付け、強制漸増期及び漸減期を通して 1 日 1 回約 8 週間投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 強制漸増期（5 週間）：本剤 1mg/日から投与を開始して、1 週毎に各用量まで 1mg ずつ漸増し、投与開始 4 週目及び 5 週目までには規定の用量に達することとした。 漸減期（3 週間）：投与開始 6 週目に本剤の漸減を開始し、2mg/日*となるまで 1 週毎に 1mg ずつ漸減した。 <p>*：投与開始 7 週目（2mg/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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 1mg/日又はプラセボが投与され、その後投与を終了
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目（有効性）：ADHD-RS-IV合計スコア（検証項目） 副次評価項目（有効性）：CPRS-R、CTRS-R など 安全性の評価項目： 早期中止、有害事象、バイタルサイン、診察、身長、体重、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、併用薬

解析計画	<p>有効性の解析対象集団は、ITT (Intention-To-Treat) 集団とした。ランダム化された 345 例のうち、325 例を ITT 集団とした。安全性の解析対象集団は、ランダム化された 345 例とした。</p> <p>・有効性の評価項目：ADHD-RS-IV合計スコア、CPRS-R、CTRS-R については、エンドポイントにおけるベースラインからの変化量を、共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した後 Dunnett の調整を適用して、3 つの実薬群とプラセボ群を群間比較した。CPRS-R の時間別評価については、保護者が午前 6 時 (朝)、午後 6 時 (日中)、午後 8 時 (夜) に行った。なお、「エンドポイント」とは、ベースライン後 (かつ用量漸減前) の測定データのある最終時点とした。</p>
------	---

■有効性

<主要評価項目> (検証的解析結果)

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、下表に示すとおり、2mg/日群で-15.40、3mg/日群で-15.79、4mg/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な低下が認められ、本剤各用量群の有効性が検証された。

●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^{注1} (ITT)

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}
プラセボ	78	29.28 (14.94)	-8.86 (12.90)	—	—
2mg/日	84	20.69 (13.45)	-15.40 (12.82)	-7.42 [-12.07, -2.77]	0.0006
3mg/日	82	20.98 (13.87)	-15.79 (13.00)	-7.52 [-12.19, -2.85]	0.0005
4mg/日	81	19.43 (11.91)	-18.96 (13.71)	-9.99 [-14.67, -5.32]	<0.0001

注1：ANCOVA (投与群を効果、ベースラインにおけるスコアを共変量) の結果を Dunnett で調整

注2：エンドポイント [ベースライン後 (かつ用量漸減前) の測定データのある最終時点] 時

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 合計スコアのエンドポイントにおけるベースラインからの変化量 [教師評価]

教師が評価する、CTRS-R 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量は、下表に示すとおり、2mg/日群で-12.37、3mg/日群で-13.66、4mg/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な低下が認められた。

●CTRS-R 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^{注1} (ITT)

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3,4}	
平均1日合計スコア	プラセボ	62	32.15 (19.83)	-1.96 (13.05)	—	—
	2mg/日	63	20.81 (15.27)	-12.37 (14.86)	-10.84 [-16.51, -5.18]	<0.0001
	3mg/日	56	18.28 (16.24)	-13.66 (19.04)	-12.71 [-18.55, -6.86]	<0.0001
	4mg/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)	—	—
	2mg/日	63	19.56 (14.56)	-12.69 (17.52)	-10.35 [-16.79, -3.91]	0.0005
	3mg/日	53	18.73 (18.03)	-11.27 (21.26)	-10.01 [-16.79, -3.23]	0.0017
	4mg/日	53	22.39 (16.73)	-18.41 (17.13)	-11.47 [-18.33, -4.61]	0.0003

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3,4}
平均午後合 計スコア	プラセボ	61	33.42 (20.78)	-1.46 (13.27)	—	—
	2mg/日	62	23.12 (19.36)	-12.64 (14.92)	-10.90 [-17.02, -4.72]	0.0001
	3mg/日	52	19.42 (16.97)	-14.99 (19.63)	-13.84 [-20.22, -7.46]	<0.0001
	4mg/日	56	20.63 (13.39)	-18.28 (18.59)	-15.25 [-21.58, -8.92]	<0.0001

注1：ANCOVA（投与群を効果、ベースラインにおけるスコアを共変量）の結果をDunnnettで調整

注2：エンドポイント〔ベースライン後（かつ用量漸減前）の測定データのある最終時点〕時

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

注4：名目上のp値

(2) CPRS-R 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〔保護者評価〕

保護者が評価する、1日におけるCPRS-R合計スコア（朝、日中、夜合計スコアの平均値）のエンドポイントでのベースラインからの変化量は、下表に示すとおり、2mg/日群で-15.08、3mg/日群で-14.70、4mg/日群で-22.21であり、いずれの群でもプラセボ群に比し有意な低下が認められた。また、評価時点ごとの合計スコアについては、本剤2mg/日群と4mg/日群では朝・日中・夜のすべてにおいて、3mg/日群では日中において、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた。

●CPRS-R 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^{注1} (ITT)

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3,4}
平均1日合 計スコア	プラセボ	65	35.01 (21.10)	-9.22 (16.12)	—	—
	2mg/日	66	25.68 (19.09)	-15.08 (14.60)	-6.94 [-13.18, -0.69]	0.0250
	3mg/日	61	25.13 (19.95)	-14.70 (16.25)	-6.78 [-13.18, -0.37]	0.0350
	4mg/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)	—	—
	2mg/日	66	22.76 (19.09)	-12.25 (18.98)	-7.22 [-14.36, -0.08]	0.0466
	3mg/日	61	25.08 (20.53)	-14.32 (19.55)	-7.22 [-14.45, 0.01]	0.0504
	4mg/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)	—	—
	2mg/日	66	28.00 (20.10)	-16.85 (15.95)	-8.15 [-14.84, -1.45]	0.0122
	3mg/日	61	26.25 (21.04)	-17.62 (17.90)	-9.23 [-16.09, -2.37]	0.0047
	4mg/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)	—	—
	2mg/日	66	26.26 (21.74)	-15.77 (15.68)	-8.05 [-15.15, -0.95]	0.0215
	3mg/日	61	24.05 (20.66)	-12.10 (20.80)	-6.56 [-13.90, 0.78]	0.0914
	4mg/日	57	22.74 (17.09)	-22.09 (20.58)	-13.04 [-20.47, -5.60]	0.0001

注1：ANCOVA（投与群を効果、ベースラインにおけるスコアを共変量）の結果をDunnnettで調整

注2：エンドポイント〔ベースライン後（かつ用量漸減前）の測定データのある最終時点〕時

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

注4：名目上のp値

■安全性

当試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤群では 76.8% (199/259 例)、プラセボ群では 39.5% (34/86 例) であり、本剤群の内訳は 2mg/日群 66.7% (58/87 例)、3mg/日群 84.9% (73/86 例)、4mg/日群 79.1% (68/86 例) であった。主な有害事象 (発現率 5%以上) は、本剤群では傾眠 31.7% (82 例)、頭痛 20.8% (54 例)、疲労 17.4% (45 例)、鎮静 12.7% (33 例)、上腹部痛 10.8% (28 例)、嗜眠 7.3% (19 例)、食欲減退 NOS 6.6% (17 例)、不眠症 6.2% (16 例)、口内乾燥 5.8% (15 例)、浮動性めまい 5.8% (15 例)、易刺激性 5.8% (15 例)、プラセボ群では頭痛 17.4% (15 例) であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群では 16.2% (42 例)、プラセボ群では 1.2% (1 例) であり、本剤群の内訳は 2mg/日群 10.3% (9 例)、3mg/日群 15.1% (13 例)、4mg/日群 23.3% (20 例) であった。本剤群の投与中止に至った主な有害事象 (発現率 1.5%以上) は、傾眠 4.2% (11 例)、鎮静 3.5% (9 例)、頭痛 1.5% (4 例) であった。

本試験において、死亡例及び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 ADHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (SPD503-316) ¹⁵⁾

目的	外国人小児 ADHD 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を、プラセボを対照として比較検討する。
試験デザイン	多施設共同・ランダム化二重盲検・プラセボ対照・用量調節試験 スクリーニング期 (3~35 日)、二重盲検評価期 [10 又は 13 週間：用量調節期 (6~12 歳：4 週間、13~17 歳：7 週間) 及び用量維持期 (6 週間)]、漸減期 (2 週間)、事後観察期 (1 週間) で構成 なお、非中枢刺激薬アトモキセチンについては、プラセボに対する参照データ [参照群] とする
対象	外国人小児 ADHD 患者 338 例 [本剤群 115 例、プラセボ群 111 例、参照群 (アトモキセチン群) 112 例] [年齢：6~17 歳、ベースラインにおける ADHD-RS-IV 合計スコア ≥ 32 点かつ CGI-S スコア ≥ 4 点]
主な選択基準	1) K-SADS-PL を用いた詳細な精神学的評価に基づき、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で ADHD (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	対象患者を本剤群、プラセボ群又は参照群 (アトモキセチン群) の計 3 群のいずれかに割り付けた。二重盲検評価期のうち、用量調節期では 1 日 1 回 4 又は 7 週間、用量維持期では 1 日 1 回 6 週間投与し、続く漸減期では 1 日 1 回 2 週間投与した。 ・用量調節期 (4 又は 7 週間) : 【本剤群】 1mg から投与を開始し、至適用量*まで 1 週間以上の間隔をあけて 1mg ずつ漸増した。6~12 歳の患者では 4 週間で、13~17 歳の患者では 7 週間で至適用量*を決定した。なお、最高用量は患者の体重に基づき、6~12 歳の患者では 4mg/日、13~17 歳の患者では 7mg/日とした。 * : 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 が 1 又は 2 と評価された場合の投与量を「至適用量」と判断した。 【参照群 (アトモキセチン群)】 体重 70kg 未満の患者では 0.5mg/kg/日から投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1.2mg/kg/日に増量した。なお、その 1 週間以降に忍容性があれば、最高 1.4mg/kg/日まで増量可能とした。体重 70kg 以上の患者では 40mg/日から投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 80mg/日に増量した。なお、必要があればその 1 週間以降に最高 100mg/日まで増量可能とした。 ・用量維持期 (6 週間) : 至適用量を 6 週間投与した。 ・漸減期 (2 週間) : 2 週間かけて漸減した。

	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		

参照群：アトモキセチン

評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有効性の評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目：ADHD-RS-IV合計スコアの最終評価時（10 又は 13 週後）におけるベースラインからの変化量（検証項目） 副次評価項目：CGI-I、WFIRS-P など 安全性の評価項目：治療中に出現した有害事象、臨床検査値、身体検査、バイタルサイン、心電図など
解析計画	<p>有効性の解析対象集団は、FAS（Full Analysis Set）とした。ランダム化された 338 例のうち、337 例 [本剤群 114 例、プラセボ群 111 例、参照群（アトモキセチン群）112 例] を FAS とした。安全性の解析対象集団は FAS と同様、337 例とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の主要評価項目：プラセボ群との群間差比較を、共分散分析（ANCOVA）を用いて行った。ANCOVA モデルは、投与群、年齢区分及び実施国を固定効果、ベースラインにおける ADHD-RS-IV合計スコアを共変量とした。

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

WFIRS-P：Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report

■有効性*

*：本結果は、参照群と本剤群との比較を示したものではない。

<主要評価項目>（検証的解析結果）

最終評価時（10 又は 13 週後）における ADHD-RS-IV合計スコアのベースラインからの変化量を、本剤群とプラセボ群とで群間比較したところ、本剤群は-23.9 であり、プラセボ群の-15.0 に比べ有意な低下が認められ、本剤群の有効性が検証された。

●ADHD-RS-IV合計スコアの最終評価時（10 又は 13 週後）におけるベースラインからの変化量（FAS）

投与群	ベースライン		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4}

参照群：アトモキセチン

注1：LOCF で補完した値

注2：ANCOVA [投与群、年齢区分及び実施国を固定効果、ベースラインにおける ADHD-RS-IV合計スコアを共変量]

注3：ベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差（プラセボ調整後最小二乗平均値）の比較

■安全性

本試験における治療中に出現した有害事象の発現率は、本剤群では 77.2%（88/114 例）、プラセボ群では 65.8%（73/111 例）、参照群（アトモキセチン群）では 67.9%（76/112 例）であった。治療中に出現した主な有害事象（発現率 20%以上）は、本剤群では傾眠 43.9%（50 例）、頭痛 26.3%（30 例）、疲労 25.4%（29 例）、プラセボ群では頭痛 24.3%（27 例）、参照群（アトモキセチン群）では食欲減退 27.7%（31 例）、悪心 26.8%（30 例）、疲労 21.4%（24 例）であった。

重篤な有害事象は3例に認められ、うち本剤群が2例(1.8%)〔失神1例、虫垂炎1例(ランダム化前に発現)〕、プラセボ群が1例(0.9%) (失神1例)であった。失神の2例は、治験薬との因果関係があると判定された。

治療中に出現した投与中止に至った有害事象は、本剤群が9例(7.9%)に19件〔傾眠(3件)、不眠症、易刺激性(各2件)、感情不安定、攻撃性、不安、強迫観念、被害妄想、早朝覚醒型不眠症、頭痛、失神、疲労、腹痛、悪心、食欲減退(各1件)〕、プラセボ群が1例(0.9%)に1件(低血圧)、参照群(アトモセチン群)が5例(4.5%)に5件〔傾眠(2件)、抑うつ気分、疲労、嘔吐(各1件)〕認められた。

本試験において、死亡例は認められなかった。

④ 日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相試験 (A3132) ^{16)、17)}

目的	18 歳以上の日本人 ADHD 患者を対象に、ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版を指標として、本剤群のプラセボ群に対する「優越性」を検証し、18 歳以上の ADHD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同・ランダム化二重盲検・プラセボ対照・固定用量試験・並行群間比較試験 スクリーニング期 (1~4 週間)、治療期 (用量調節期：5 週間、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) で構成
対象	18 歳以上の日本人 ADHD 患者 201 例 (本剤群 101 例、プラセボ群 100 例)
主な選択基準	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 ADHD 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、5 項目以上が 2 点以上であり、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	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 450msec 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	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計 2 群に割り付け、治療期では 1 日 1 回 10 週間投与、漸減期では 1 日 1 回 2 週間投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ・治療期*1 (10 週間)：用量調節期 (5 週間) では本剤 2mg から投与を開始し、5 日間以上の間隔をあけて 4mg まで 1mg ずつ強制増量し、4~6mg の範囲で被験者の維持用量を決定した。用量固定期 (5 週間) では維持用量を投与した。 *1：治療期に登録された 201 例のうち、172 例が治療期を完了し、29 例が治験を中止した。 <ul style="list-style-type: none"> ・漸減期 (2 週間)：本剤群の維持用量に応じたスケジュールで 2 週間かけて、3 日間以上の間隔をあけて 2mg まで 1mg ずつ漸減した。

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>スクリーニング期 (週) -4~-1</p> <p>用量調節期 治療期 用量固定期 漸減期 事後観察期</p> <p>(週) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13</p> <p>Visit 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</p> <p>プラセボ群 本剤群</p> <p>同意取得・割付 アセント (投与開始)</p> <p>本剤群の漸増/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の範囲で維持用量を決定</p> <p>決定した維持用量を投与</p> <p>4 mgまで増量した場合 2mg → 3mg → 4mg → (mg)</p> <p>5 mgまで増量した場合 2mg → 3mg → 4mg → 5mg → (mg)</p> <p>6 mgまで増量した場合 2mg → 3mg → 4mg → 5mg → 6mg → (mg)</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目 (有効性) :</p> <p>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 (検証項目)</p> <p>副次評価項目 (有効性) :</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 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 [改善*2 と判断された被験者の解析対象集団に占める割合] 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 の各評価時点における改善率 [改善*3 と判断された被験者の解析対象集団に占める割合] PGI-I の各評価時点における改善率 [改善*3 と判断された被験者の解析対象集団に占める割合] AAQoL 合計スコア、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など <p>*2 改善 : ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの評価で、ベースライン値に比べて25%以上改善すること。</p> <p>*3 改善 : 「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること。</p> <p>安全性 :</p> <p>有害事象・副作用の有無及び発現頻度、臨床検査値、体重、血圧及び脈拍数、心電図 等</p>
<p>解析計画</p>	<p>治療期に登録された 201 例のうち、有効性情報未観測例 1 例を除いた 200 例 (本剤群 100 例、プラセボ群 100 例) を最大の解析対象集団 (FAS) とし、FAS を有効性解析対象集団とした。また、201 例全例 (本剤群 101 例、プラセボ群 100 例) を安全性解析対象集団とした。</p> <p>主要評価項目 (有効性) :</p> <p>反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) を用いて、最終評価時 (10 週後) における 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を、本剤群とプラセボ群とで群間比較した。なお、MMRM によるサブグループ解析 (性別・服薬時間帯別) も行った。</p>

解析計画 (つづき)	副次評価項目（有効性）： ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア、CGI-I 及び PGI-I の改善率については Fisher's exact test を用いて各評価時点で群間比較した。ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の上記以外の解析、AAQoL 及び BRIEF-A の変化量については、MMRM を用いて各評価時点で群間比較した。 CAARS 日本語版サブスケールスコアの変化量については、LOCF を用いた共分散分析モデルを用いて、最終評価時（10 週後）におけるベースラインからの変化量を、本剤群とプラセボ群とで群間比較した。
---------------	---

■有効性

<主要評価項目>（検証的解析結果）

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（MMRM モデルに基づく）本剤群とプラセボ群とで群間比較したところ、本剤群では-11.55 であり、プラセボ群の-7.27 に対する優越性が検証された。したがって、本剤の投与により、ADHD 症状が改善することが確認された（プラセボ群に対する効果サイズ*：0.52）。

*：10 週後での標準偏差は 8.26

●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）

投与群	ベースライン		投与 10 週後		変化量注 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 ^注	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
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：MMRM 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 ADHD 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。

<副次評価項目>

(1) 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

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 (MMRM モデルに基づく) を本剤群とプラセボ群とで群間比較したところ、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較して有意な低下が認められた。

●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 (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1}	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
1 週	プラセボ	—	—	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 1 : MMRM 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 ADHD 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。

注 2 : 名目上の p 値

(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〔調整平均値 (MMRM モデルに基づく) ±標準誤差〕を本剤群とプラセボ群とで群間比較したところ、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。

●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1}	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
1 週	プラセボ	—	—	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 1 : MMRM 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 ADHD 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。

注 2 : 名目上の p 値

●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1}	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
1 週	プラセボ	—	—	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1：MMRM 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 ADHD 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。

注2：名目上の p 値

(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*率を本剤群とプラセボ群とで群間比較したところ、本剤群の投与開始後 4 週～10 週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。

●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 (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2,3}
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

注 3 : 名目上の p 値

*改善 : ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの評価で、ベースライン値に比べて 25%以上改善すること

(4) 患者背景別にみた 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

1) 性別（主要評価項目サブグループ解析）

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（MMRM モデルに基づく）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。

●性別の 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）

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1}	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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1：MMRM 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 ADHD 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。

注2：名目上の p 値

2) 服薬時間帯（午前投与、午後投与）別（主要評価項目サブグループ解析）

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（MMRM モデルに基づく）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。

●服薬時間帯別の 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）

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1}	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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1：MMRM 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 ADHD 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。

注2：名目上の p 値

(5) CAARS 日本語版サブスケール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

ADHD 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 ADHD 症状、ADHD 指標）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 ADHD 症状、ADHD 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。

●CAARS 日本語版サブスケール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）

サブスケール	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1}	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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 ADHD 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
ADHD 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1：LOCF を用いた共分散分析

投与群を固定効果、ベースラインにおける各 CAARS 日本語版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 ADHD 症状、ADHD 指標）及び ADHD サブタイプ（混合して存在、不注意優勢に存在、多動・衝動優勢に存在）を共変量とした。

注2：名目上の p 値

(6) CGI-I の各評価時点における改善を示した患者の割合

CGI-I の各評価時点における改善*を示した患者の割合を本剤群とプラセボ群とで群間比較したところ、投与開始後 10 週において本剤群では 48.1%であり、プラセボ群の 22.6%と比べて有意差が認められた。また、投与開始後 4~10 週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。

●CGI-I の各評価時点における改善*を示した患者の割合 (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2,3
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

注 3 : 名目上の p 値

*改善 : 「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること。

(7) PGI-I の各評価時点における改善を示した患者の割合

患者評価に基づく PGI-I の各評価時点における改善*を示した患者の割合を本剤群とプラセボ群とで群間比較したところ、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。

●PGI-I の各評価時点における改善*を示した患者の割合 (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2,3
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

注 3 : 名目上の p 値

*改善 : 「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること。

(8) AAQoL 合計スコア、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
成人 ADHD 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。なお、AAQoL 合計スコアについては、本剤群とプラセボ群とで有意差は認められなかった。

●AAQoL 合計スコア、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 (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1}	プラセボとの比較 ^{注1}	
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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
見通し 生活面の	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 1：MMRM 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 AAQoL 合計スコア又は各サブスケールスコア及び ADHD 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。

注 2：名目上の p 値

(9) BRIEF-A

1) BRIEF-A 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

成人における実行機能の行動評価尺度である BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、本剤群では、Metacognition index を構成するサブスケールの 1 つである Plan/organize のサブスケールスコアが投与開始後 5 週及び 10 週で、また、Behavioral regulation index を構成するサブスケールの 1 つである Inhibit と、Metacognition index を構成するサブスケールの 1 つである Initiate のサブスケールスコアが投与開始後 10 週で、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた。なお、全サブスケールスコアの合計である GEC index については、本剤群とプラセボ群とで有意差は認められなかった。

●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 (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1}	プラセボとの比較 ^{注1}	
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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

サブスケール	期間	投与群	ベースライン		観測値		変化量 ^{注1}	プラセボとの比較 ^{注1}	
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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
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1：MMRM 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 ADHD 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。

注2：名目上の p 値

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

2) 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

成人における実行機能の行動評価尺度である BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、本剤群では、全サブスケールスコアの合計である GEC index と、Behavioral regulation index を構成するサブスケールの1つである Inhibit、及び Metacognition index を構成するサブスケールの1つである Plan/organize のサブスケールスコアが投与開始後5週及び10週で、また、Metacognition index を構成するサブスケールの1つである Initiate のサブスケールスコアが投与開始後10週で、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた。

●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（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1}	プラセボとの比較 ^{注1}	
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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

サブ スケール	期 間	投与群	ベースライン		観測値		変化量 ^{注1}	プラセボとの比較 ^{注1}	
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{注2}
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
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1：MMRM 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 ADHD 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。

注2：名目上の p 値

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

■安全性

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

本試験における副作用の発現率は、本剤群では 71.3% (72/101 例)、プラセボ群では 19.0% (19/100 例) であった。

主な副作用（発現率 5%以上）は、本剤群では傾眠 32.7% (33 例)、血圧低下 20.8% (21 例)、口渇 19.8% (20 例)、体位性めまい 14.9% (15 例)、便秘 8.9% (9 例)、徐脈 7.9% (8 例)、浮動性めまい 7.9% (8 例)、起立性低血圧 5.0% (5 例)、プラセボ群では傾眠 7.0% (7 例) であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群では 20 例 (19.8%) に 24 件（傾眠及び血圧低下が各 5 件、徐脈及び口渇が各 2 件、洞性徐脈、起立性低血圧、自殺企図、体位性めまい、浮動性めまい、不安、睡眠の質低下、不眠症、上腹部痛及び動悸が各 1 件）、プラセボ群では 3 例 (3.0%) に 3 件（傾眠、洞性徐脈及び倦怠感が各 1 件）発現した。これらのうち、本剤群でみられた自殺企図及び不安各 1 件以外のすべての有害事象（両投与群）は、治験薬との因果関係があると判定された。重篤な有害事象は、本剤群の 1 例 (1.0%) に 1 件（自殺企図）発現したが、治験薬との因果関係はないと判定された。

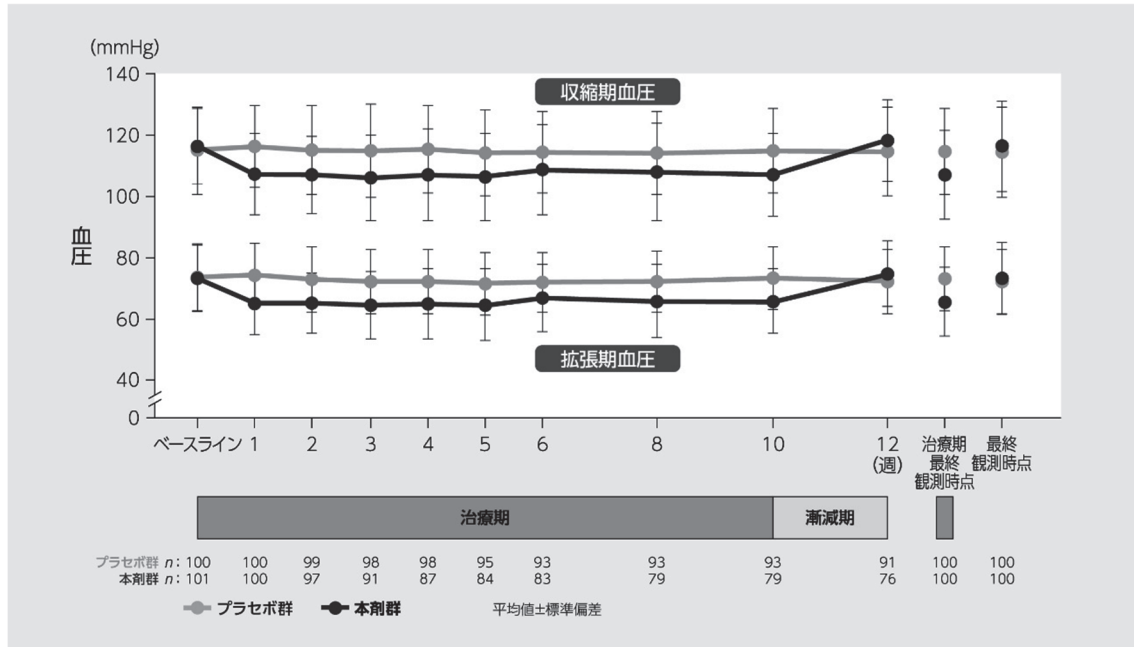
本試験において、死亡例は認められなかった。

(2) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

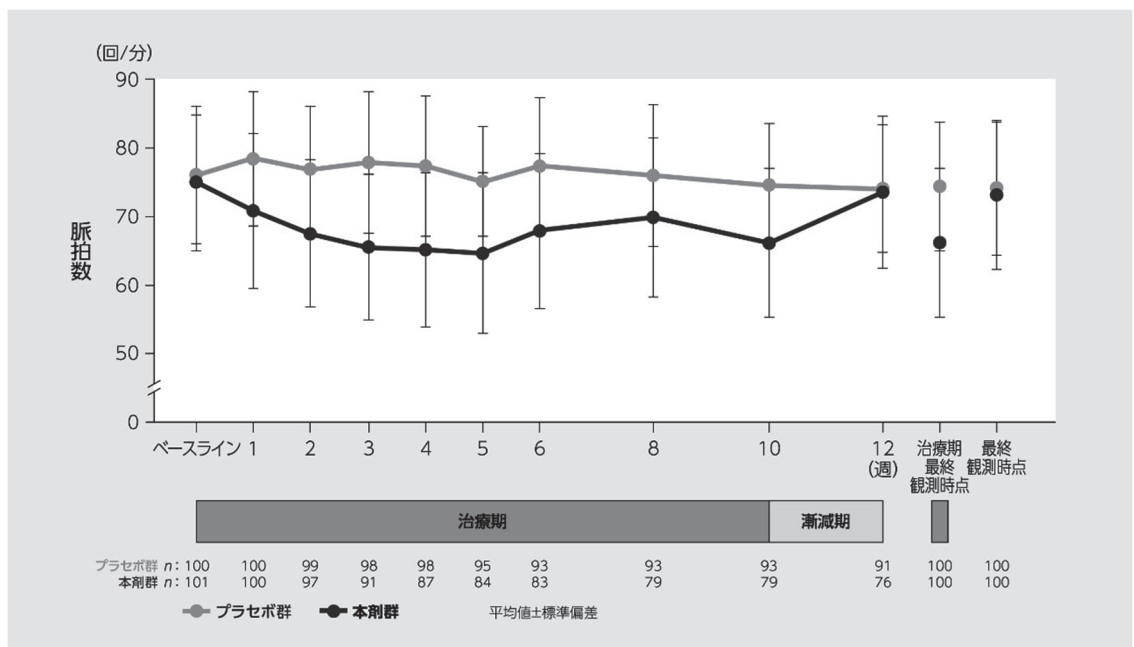
1) 血圧、脈拍数の経時推移

本剤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。

●本剤投与中の収縮期血圧、拡張期血圧の経時推移（治療期 10 週間、漸減期 2 週間）



●本剤投与中の脈拍数の経時推移（治療期 10 週間、漸減期 2 週間）



●本剤投与前後、漸減 2 週後における血圧及び脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量
(治療期 10 週間、漸減期 2 週間)

	検査項目	ベースライン		治療期終了時 (10 週)			漸減期終了時 (12 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
プラセボ (n=100)	収縮期血圧 (mmHg)	100	114.67 ±14.30	93	114.78 ±13.65	-0.21 ±7.61	91	114.43 ±14.33	-0.41 ±10.59
	拡張期血圧 (mmHg)	100	73.44 ±11.07	93	73.35 ±10.36	-0.48 ±7.02	91	72.03 ±10.43	-1.67 ±7.85
	脈拍数 (回/分)	100	76.06 ±10.00	93	74.51 ±8.88	-1.81 ±9.71	91	74.05 ±9.29	-2.12 ±9.63
本剤 (n=101)	収縮期血圧 (mmHg)	101	116.21 ±12.13	79	107.07 ±13.51	-10.31 ±11.69	76	117.98 ±13.39	0.76 ±11.48
	拡張期血圧 (mmHg)	101	73.24 ±10.74	79	65.79 ±10.51	-8.21 ±10.30	76	74.71 ±10.69	0.72 ±9.00
	脈拍数 (回/分)	101	74.86 ±9.80	79	66.18 ±10.70	-8.64 ±12.22	76	73.48 ±10.96	-1.32 ±9.73

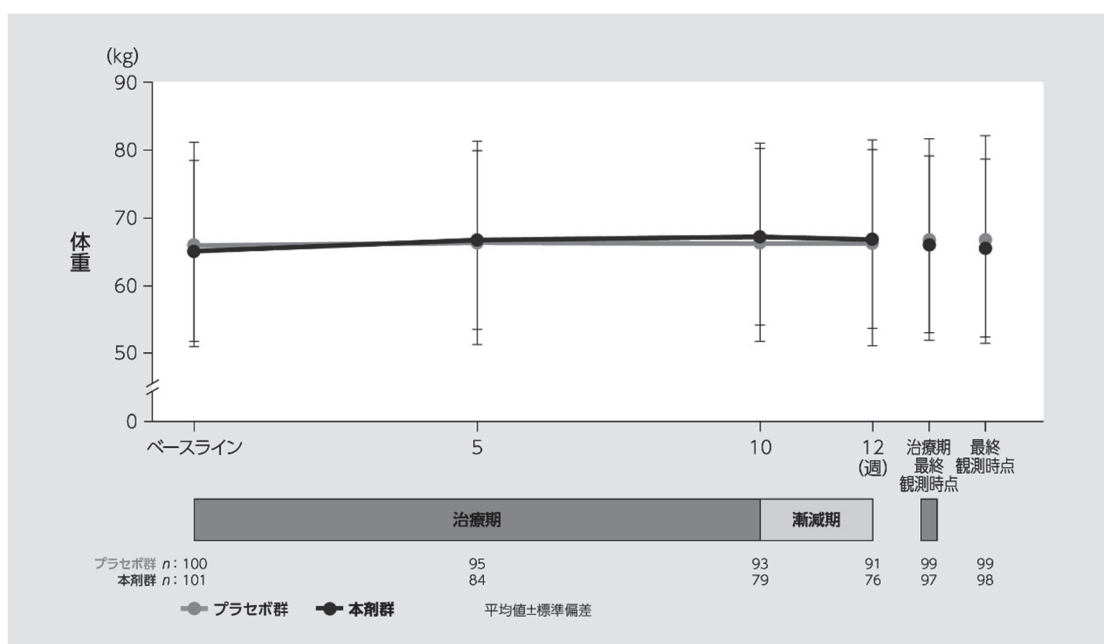
2) 血圧、脈拍数関連の副作用発現率

本試験における血圧及び脈拍数関連の副作用発現率は、血圧低下が本剤群 20.8% (21/101 例) 及びプラセボ群 2.0% (2/100 例)、徐脈が各群 7.9% (8/101 例) 及び 0%、起立性低血圧が各群 5.0% (5/101 例) 及び 0%、洞性徐脈が各群 4.0% (4/101 例) 及び 1.0% (1/100 例)、低血圧が各群 4.0% (4/101 例) 及び 0%、心拍数減少が各群 3.0% (3/101 例) 及び 0%であった。

(3) 体重の経時推移

本剤投与中の体重の経時推移は下記のとおりであった。

●本剤投与中の体重の経時推移 (治療期 10 週間、漸減期 2 週間)



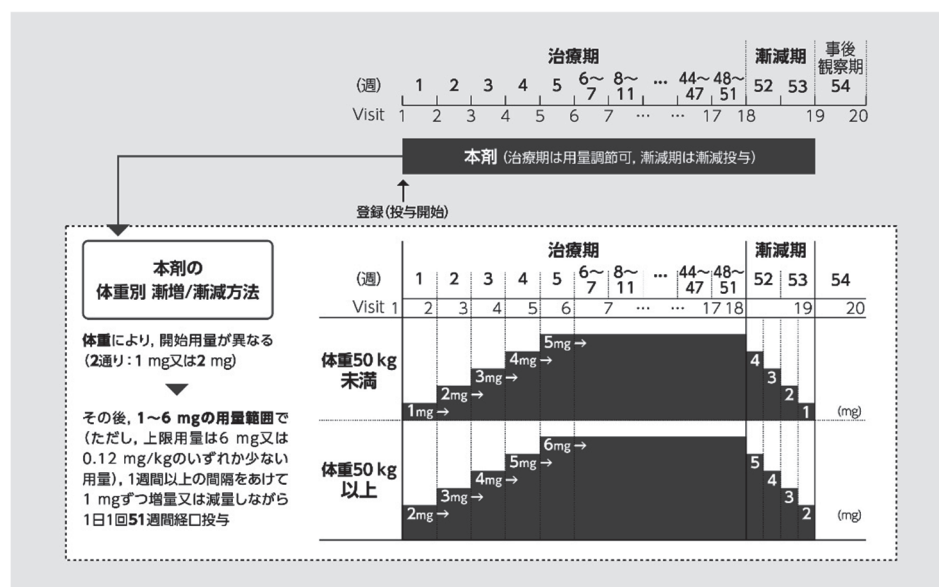
●本剤投与前後、漸減2週後における体重の実測値及びベースラインからの変化量（治療期10週間、漸減期2週間）

	検査項目	ベースライン		治療期終了時（10週）			漸減期終了時（12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
プラセボ (n=100)	体重 (kg)	100	66.05 ±15.06	93	66.43 ±14.62	0.97 ±1.64	91	66.30 ±15.22	0.94 ±1.70
本剤 (n=101)	体重 (kg)	101	65.10 ±13.37	79	67.24 ±13.00	0.59 ±1.81	76	66.99 ±13.14	0.19 ±1.99

2) 安全性試験

①日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3131) ^{18), 19)}

目的	日本人の小児 ADHD 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・用量調節試験 治療期 (51 週間)、漸減期 (2 週間)、事後観察期 (1 週間) の 3 期 (計 54 週間) で構成
対象	先行の日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 II/III 相試験 (A3122) の観察終了時まで 本試験の参加への同意を得た日本人小児 ADHD 患者 222 例 【参考】日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 II/III 相試験 (A3122) 同意取得時の対象 DSM-IV-TR で診断された日本人小児 ADHD 患者 [年齢: 6~17 歳、ADHD-RS-IV 合計スコア [スクリーニング期] ≥ 24 点]
主な登録基準	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 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。
主な除外基準	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 ・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): 体重 50kg 未満の被験者は本剤 1mg から、50kg 以上は 2mg から投与を開始し、その後は 1~6mg の用量範囲で (ただし、上限用量は 6mg 又は 0.12mg/kg のいずれか少ない用量とした)、1 週間以上の間隔をあけて 1mg ずつ増量又は減量し、1 日 1 回 51 週間経口投与した。</p> <p>・漸減期 (2 週間): 3 日間以上の間隔をあけて 1mg ずつ減量し、2 週間で漸減投与を終了した。なお、治療期の最終用量が、体重 50kg 未満の被験者で 1mg、体重 50kg 以上の被験者で 2mg の場合は、漸減期では同一用量を 2 週間継続した。</p>



評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性の評価項目（主要目的）： 有害事象・副作用の有無及び発現頻度、臨床検査値、身長・体重、バイタルサイン、心電図 ・有効性の評価項目（副次目的）： ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）、Conners 3 日本語版（保護者用）、QCD など
解析計画	<p>安全性の解析対象集団は、少なくとも1回本剤が投与された222例全例とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性の評価項目： 本試験開始以降に認められた有害事象等の発現例数及び発現率を要約した。臨床検査値、身長・体重、バイタルサイン、心電図は、登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量を要約した。 <p>有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（m-ITT）とした。m-ITTは、すべての被験者から、重大なGCP不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団222例とした。m-ITTから除外された症例は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の評価項目： ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）、Conners 3 日本語版（保護者用）、QCDなどの観測値とベースラインからの変化量の要約統計量を、評価時点ごとに算出し、また、それぞれの値の平均値の95%信頼区間をt分布に基づき算出した。

■安全性（主要目的）

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

本試験における本剤の副作用発現率は70.3%（156/222例）であり、主な副作用（発現率5%以上）は傾眠54.1%（120例）、頭痛9.5%（21例）、血圧低下8.1%（18例）、倦怠感5.9%（13例）であった。

投与中止に至った副作用は222例中13例（5.9%）に13件発現し、傾眠が7例（3.2%）、睡眠障害、適応障害、心電図QT延長、倦怠感、中期不眠症、遺尿が各1例（0.5%）であった。

治験薬投与下での重篤な有害事象は222例中6例（2.7%）に8件（便秘が2件、アデノイド肥大、脱水、異常感、虫垂炎、残存乳歯、齲歯が各1件）発現したが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

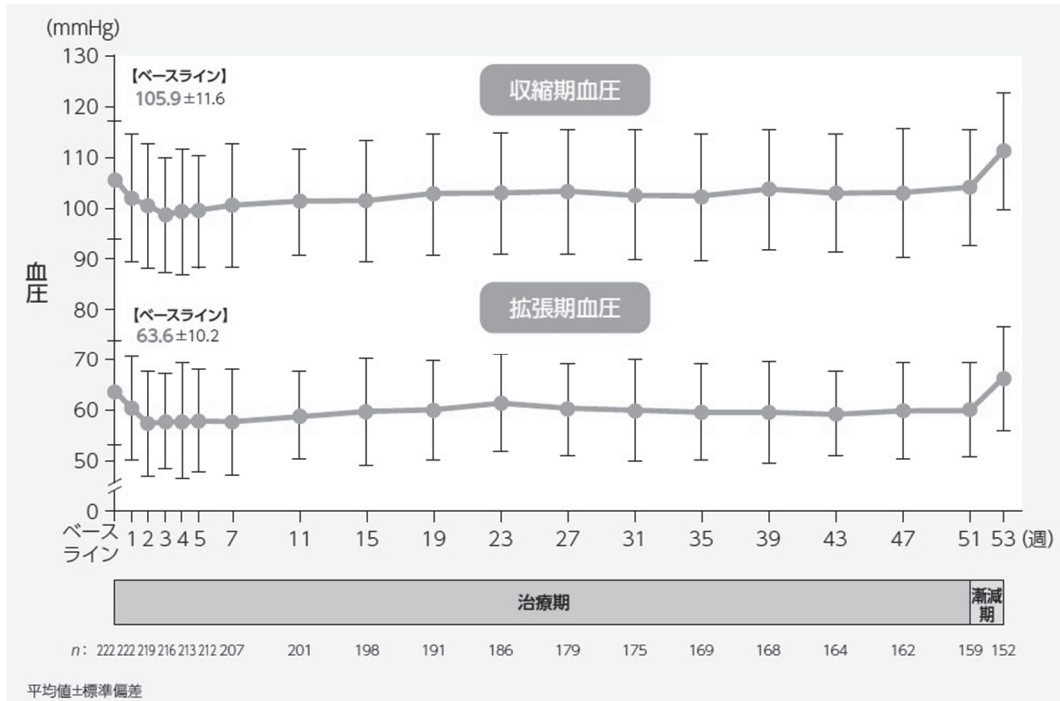
本試験において、死亡例は認められなかった。

(2) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

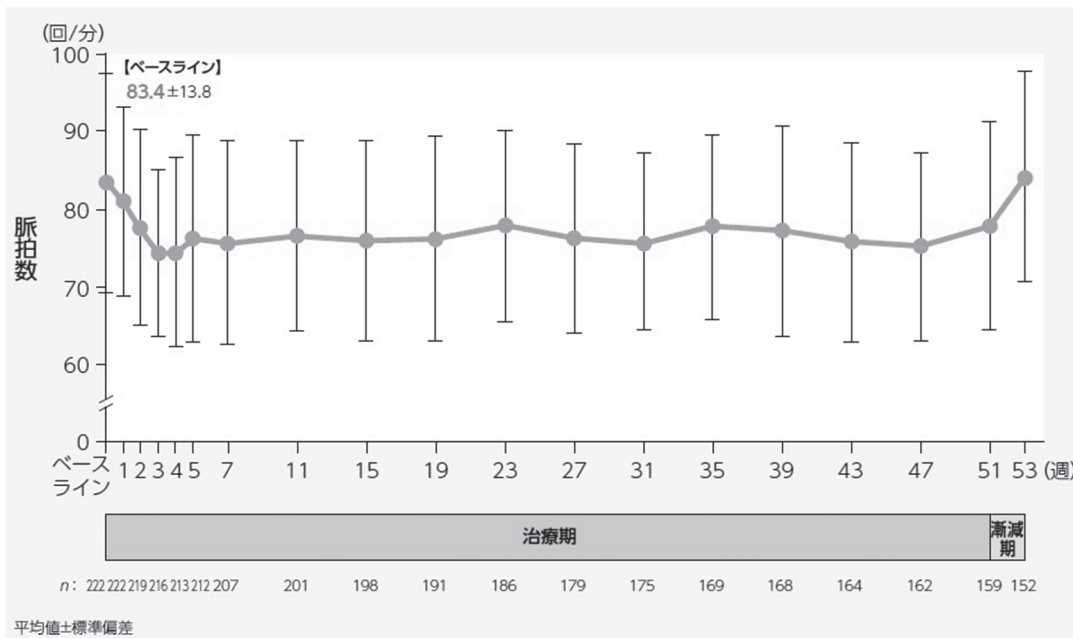
1) 血圧、脈拍数の経時推移

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。

●本剤投与中の収縮期血圧、拡張期血圧の経時推移（治療期 51 週間、漸減期 2 週間）



●本剤投与中の脈拍数の経時推移（治療期 51 週間、漸減期 2 週間）



●本剤投与前後、漸減2週後における血圧及び脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量
(治療期51週間、漸減期2週間)

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

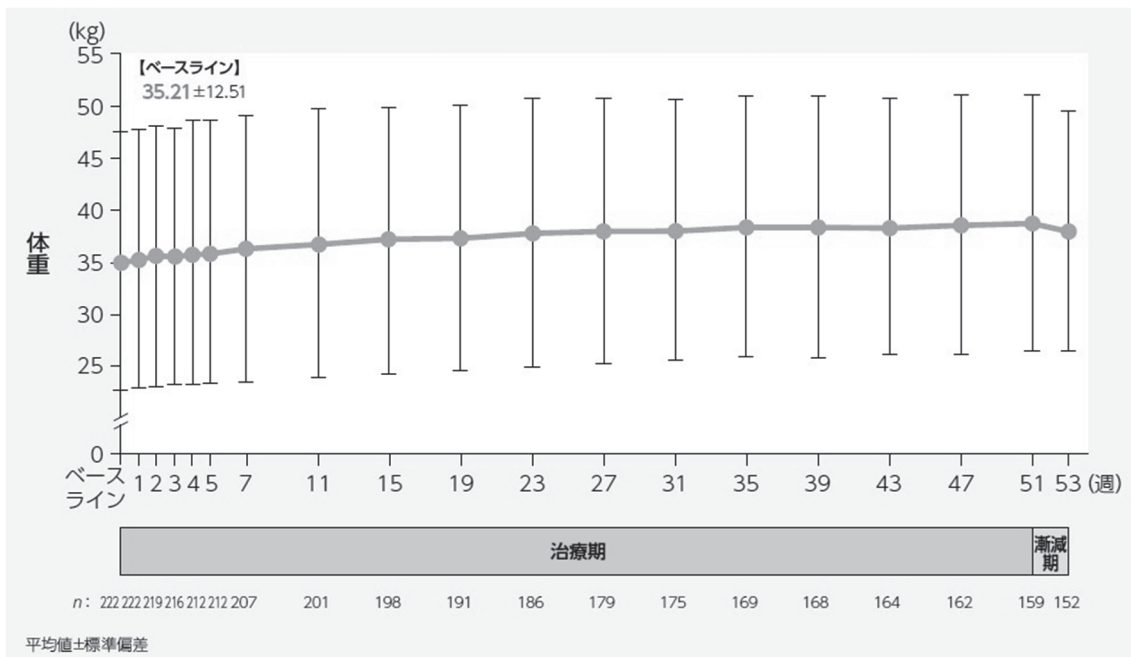
2) 血圧、脈拍数関連の副作用発現率

本剤投与中にみられた血圧及び脈拍数関連の副作用発現率は、血圧低下 8.1% (18/222 例)、低血圧 3.6% (8/222 例)、起立性低血圧 2.7% (6/222 例)、徐脈 2.7% (6/222 例)、洞性徐脈 0.9% (2/222 例)、血圧上昇 0.5% (1/222 例) であった。

(3) 体重の経時推移

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。

●本剤投与中の体重の経時推移 (治療期51週間、漸減期2週間)



●本剤投与前後、漸減2週後における体重の実測値 (治療期51週間、漸減期2週間)

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)

■有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）

1) ADHD-RS-IV合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量

ADHD-RS-IV合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は、投与開始後1週以降すべての評価時点で95%信頼区間の上限が「0」を下回っていることから、両側有意水準0.05のもと、ベースラインと比較して統計学的に有意にスコアが低下したと考えられた（t分布による信頼区間、探索的結果）。

ADHD-RS-IV合計スコアは、投与開始後11週まで経時的に低下した後、スコアの低下が維持され、投与開始後51週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。

●ADHD-RS-IV合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量（m-ITT）

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、探索的結果

小児のADHD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下表のとおりであった。

●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0.04mg/kg群、0.08mg/kg群又は0.12mg/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

2) ADHD-RS-IVの多動性/衝動性、不注意サブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量

ADHD-RS-IVの不注意、多動性/衝動性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、いずれも投与開始後 1 週以降すべての評価時点で 95%信頼区間の上限が「0」を下回っていることから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインと比較して統計学的に有意にスコアが低下したと考えられた (t 分布による信頼区間、探索的結果)。

投与開始後 51 週における 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。

●ADHD-RS-IVサブスケールスコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量 (m-ITT)

サブスケール	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、探索的結果

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

保護者が評価する Conners 3 日本語版 (保護者用) の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各評価時点におけるベースラインからの変化量は投与開始後 15 週以降すべての評価時点で 95%信頼区間の上限が「0」を下回っていることから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインと比べて統計学的に有意にスコアが低下したと考えられた (t 分布による信頼区間、探索的結果)。

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。

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

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	
			観測値	ベースラインからの変化量	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、探索的結果

(3) QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量〔保護者評価〕（参考情報）
保護者からみた ADHD 患児の生活の困難さを評価する QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は、投与開始後 1 週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、ベースラインと比べて統計学的に有意に上昇したと考えられた（t 分布による信頼区間、探索的結果）。

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。

●QCD 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量（m-ITT）（参考情報）

期間	例数	観測値		
		観測値	ベースラインからの変化量	
		観測値	ベースラインからの変化量	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、探索的結果

②日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相継続投与試験 (A3133) ²⁰⁾

目的	18 歳以上の日本人 ADHD 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・用量調節（可変用量）・長期投与試験 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
対象	18 歳以上の日本人 ADHD 患者 191 例 〔うち、本試験に先行する日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相試験（A3132）の治療薬投与を完了し、継続投与を希望した患者 150 例（以下、継続患者と称する）、及び新規登録された 18 歳以上の日本人 ADHD 患者 41 例（以下、新規患者と称する）〕 ◎継続患者の主な選択基準 ・日本人成人 ADHD 患者における第Ⅲ相試験（A3132）で 12 週間の投与を完了した患者 ・先行試験から継続して本剤の投与を希望している患者 ◎新規患者の主な選択基準 ・年齢：18 歳以上 ・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 ADHD である患者 ・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、5 項目以上が 2 点以上であり、かつ合計スコアが 24 点以上である患者 ・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
主な登録基準	<継続患者> 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 <新規患者> 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 ADHD 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	<継続患者> 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 ・自殺企図の既往がある患者 ・自殺念慮のある患者、又はその既往がある患者 ・C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5、若しくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「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 <新規患者> 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 450msec 超の患者

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>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</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>試験方法</p>	<p>適格性が確認された被験者に対し、治療期では本剤を 1 日 1 回 50 週間投与、漸減期では本剤を 1 日 1 回 2 週間投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期 (50 週間) : 本剤 2mg から投与を開始し、5 日間以上の間隔をあけて 4mg まで 1mg ずつ強制増量した後は、4~6mg の範囲で用量調節しながら投与を継続した。 ・漸減期 (2 週間) : 3 日間以上の間隔をあけて 2mg まで 1mg ずつ漸減し、2 週間で漸減投与を終了した。 <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> <table border="1"> <thead> <tr> <th>(週)</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>10</th> <th>...</th> <th>46</th> <th>50</th> <th>漸減期</th> <th>事後観察期</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>...</th> <th>17</th> <th>18</th> <th>19</th> <th>20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 mg まで増量した場合</td> <td>2mg</td> <td>3mg</td> <td>4mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td>2 (mg)</td> </tr> <tr> <td>5 mg まで増量した場合</td> <td>2mg</td> <td>3mg</td> <td>4mg</td> <td>5mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2 (mg)</td> </tr> <tr> <td>6 mg まで増量した場合</td> <td>2mg</td> <td>3mg</td> <td>4mg</td> <td>5mg</td> <td>6mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2 (mg)</td> </tr> </tbody> </table>	(週)	1	2	3	4	5	6	10	...	46	50	漸減期	事後観察期	Visit	1	2	3	4	5	6	7	...	17	18	19	20	4 mg まで増量した場合	2mg	3mg	4mg								3	2 (mg)	5 mg まで増量した場合	2mg	3mg	4mg	5mg							4	3	2 (mg)	6 mg まで増量した場合	2mg	3mg	4mg	5mg	6mg						5	4	3	2 (mg)
(週)	1	2	3	4	5	6	10	...	46	50	漸減期	事後観察期																																																									
Visit	1	2	3	4	5	6	7	...	17	18	19	20																																																									
4 mg まで増量した場合	2mg	3mg	4mg								3	2 (mg)																																																									
5 mg まで増量した場合	2mg	3mg	4mg	5mg							4	3	2 (mg)																																																								
6 mg まで増量した場合	2mg	3mg	4mg	5mg	6mg						5	4	3	2 (mg)																																																							
<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 など</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 の各評価時点における改善率〔改善[*]と判断された被験者の解析対象集団に占める割合〕 ・PGI-I の各評価時点における改善率〔改善[*]と判断された被験者の解析対象集団に占める割合〕 ・AAQoL の合計スコア、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 など <p>※改善：「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること。</p>																																																																				

解析計画	<p>安全性解析対象集団は、少なくとも1回本剤が投与された191例全例（継続患者150例、新規患者41例）とした。</p> <p>・安全性の評価項目： 先行試験の本剤投与後に発現し本試験においても継続している有害事象（継続患者のみ）、及び本試験での規定された本剤投与開始日以降に発現した有害事象などの発現例数と発現件数を計数し、発現率を算出した。</p> <p>有効性解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。FASは、登録例から重大なGCP不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団191例（継続患者150例、新規患者41例）とした。FASから除外された症例は認められなかった。</p> <p>・有効性の評価項目： ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版、CAARS 日本語版、AAQoL 及び BRIEF-A の変化量については、各評価時点で要約統計量及び平均値の95%信頼区間を算出し、ベースラインからの変化量について対応のあるt検定を実施した。なお、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についてのサブグループ解析（性別）も行った。CGI-I 及び PGI-I については、各評価時点で改善率を算出するとともに、各被験者の最終観測時点（中止時を含む）の改善率も算出した。</p>
------	--

■安全性（主要目的）

(1) 有害事象・副作用の発現頻度

本試験における本剤の副作用発現率は83.8%（160/191例）であり、主な副作用（発現率5%以上）は、傾眠40.3%（77例）、口渇30.4%（58例）、血圧低下19.9%（38例）、体位性めまい17.8%（34例）、徐脈17.3%（33例）、倦怠感15.2%（29例）、便秘9.4%（18例）、浮動性めまい8.9%（17例）であった。

投与中止に至った有害事象は191例中38例（19.9%）に52件発現し、傾眠が9件、血圧低下が8件、倦怠感が6件、徐脈が4件、体位性めまい及び浮動性めまいが各3件、中期不眠症及び口渇が各2件、便秘、インフルエンザ、頭痛、上室性頻脈、腹痛、下痢、心拍数減少、鼻咽頭炎、心電図異常、白血球数減少、好中球百分率減少、抑うつ気分、悪心、起立不耐性及び末梢腫脹が各1件であった。これらのうち、インフルエンザ、白血球数減少、好中球百分率減少、抑うつ気分、倦怠感及び末梢腫脹の各1件は本剤との因果関係はないと判定されたが、その他はすべて因果関係があると判定された。

重篤な有害事象は2例（0.1%）に各1件（急性骨髄性白血病、上室性頻脈）発現し、急性骨髄性白血病については本剤との因果関係はないと判定されたが、上室性頻脈については本剤との因果関係は否定できないと考えられた。

本試験において、死亡例は認められなかった。

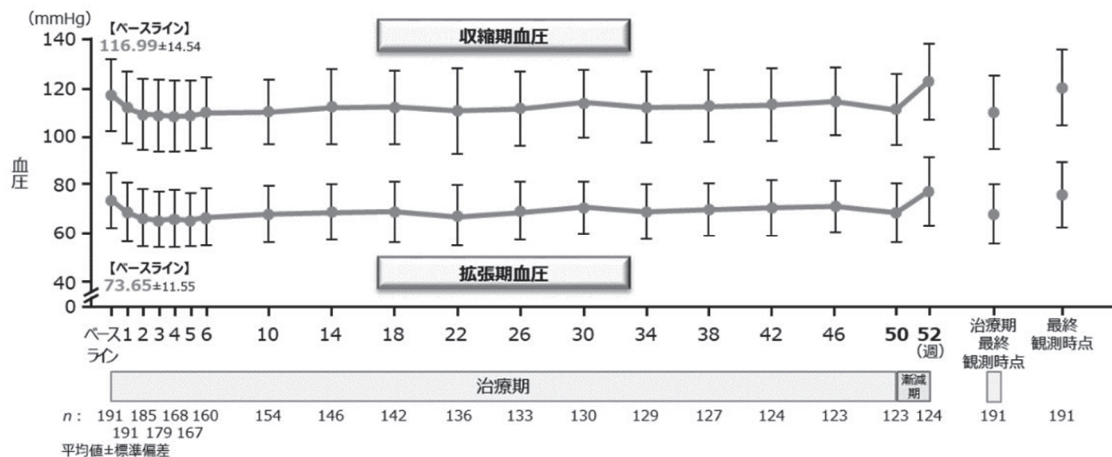
発現時用量	重篤な副作用	詳細
6mg	上室性頻脈	30歳男性 投与開始後255日目の6mg投与時に発現し、本剤の投与中止及びその他の処置により回復した。

(2) バイタルサイン（血压、脈拍数）

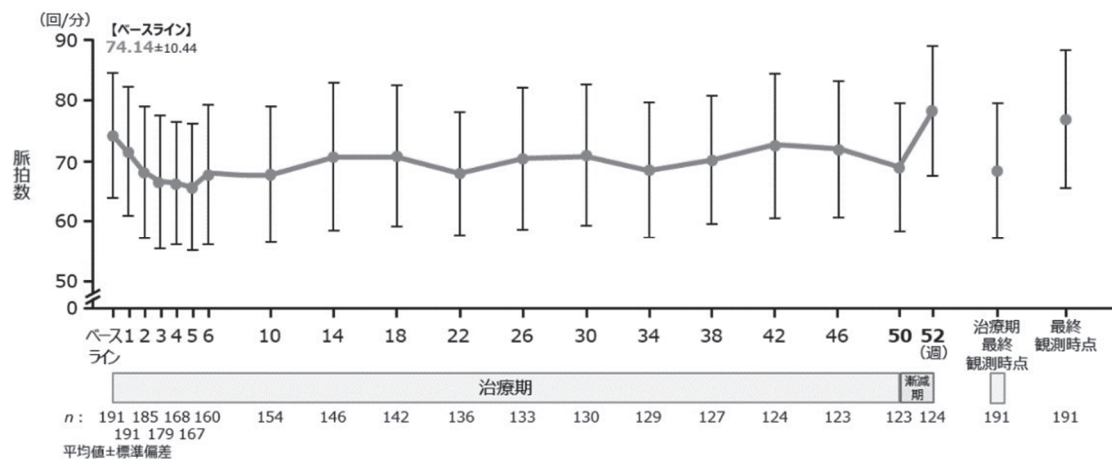
1) 血压、脈拍数の経時推移

治療期における収縮期血压、拡張期血压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。

●本剤投与中の収縮期血压、拡張期血压の経時推移（治療期 50 週間、漸減期 2 週間）



●本剤投与中の脈拍数の経時推移（治療期 50 週間、漸減期 2 週間）



●本剤投与前後、漸減 2 週間における血压及び脈拍数の実測値及びベースラインからの変化量（治療期 50 週間、漸減期 2 週間）

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)
収縮期血压 (mmHg)	191	116.99 (14.54)	123	111.27 (14.71)	-6.99 (12.71)	124	122.67 (15.59)	4.40 (12.01)
拡張期血压 (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)

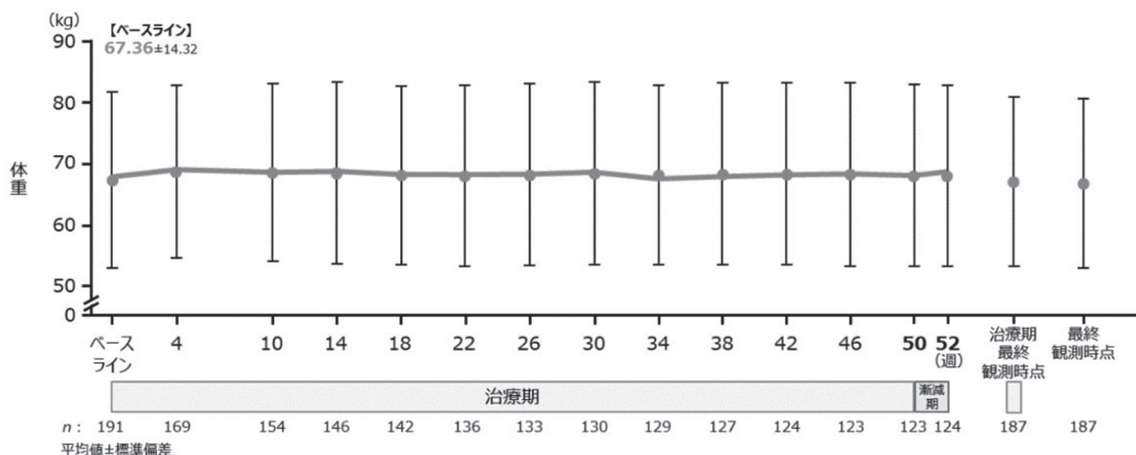
2) 血圧、脈拍数関連の副作用発現率

本剤投与中にみられた血圧及び脈拍数関連の副作用発現率は、血圧低下 19.9% (38/191 例)、徐脈 17.3% (33/191 例)、起立性低血圧 4.2% (8/191 例)、洞性徐脈、低血圧及び心拍数減少が各々 1.0% (2/191 例) であった。

(3) 体重の経時推移

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

●本剤投与中の体重の経時推移（治療期 50 週間、漸減期 2 週間）



●本剤投与前後、漸減 2 週後における体重の実測値及びベースラインからの変化量（治療期 50 週間、漸減期 2 週間）

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)

■有効性（副次目的）

(1) ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版

1) 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

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な低下が認められた。

●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 (FAS)

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2,3
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

注3：名目上の p 値

18 歳以上の日本人 ADHD 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下表のとおりであった。

●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

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、いずれも投与開始後1週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な低下が認められた。

●ADHD-RS-IV with adult prompts 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 (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2,3
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

注3：名目上の p 値

3) 患者背景別に見た 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

性別 (サブグループ解析)

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な低下が認められた。

●性別の 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（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		
			平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）	[95%信頼区間] 注1	p 値注2,3
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

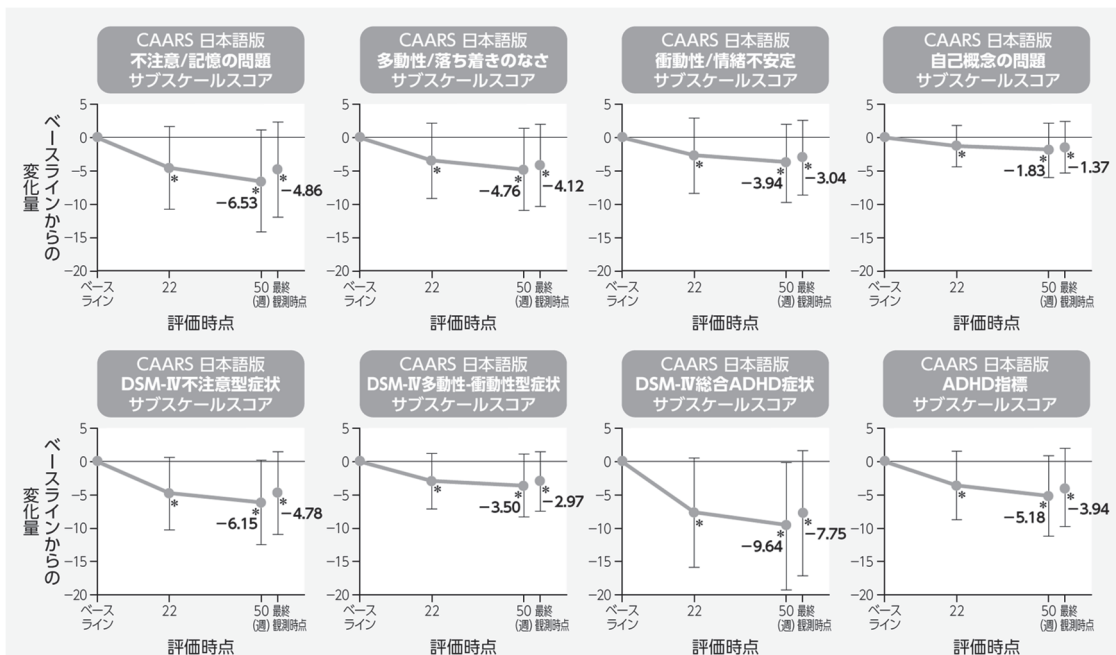
注2：ベースライン値に対する対応のある t 検定

注3：名目上の p 値

(2) 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

ADHD 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 ADHD 症状、ADHD 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 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低下が認められた。

●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（FAS）



すべて、ベースライン：n=191、22 週：n=136、50 週：n=123、最終観測時点：n=185

平均値±標準偏差

*：p<0.0001（対応のある t 検定、名目上の p 値）（ベースラインとの差）

(3) CGI-I の各評価時点における改善を示した患者の割合

CGI-I の改善*を示した患者の割合は、本剤の投与開始後 26 週（55.6%）まで経時的に増加した後は改善*を示した患者の割合が維持され、投与開始後 50 週及び最終観測時点では各々 62.6%及び 47.6%であった。

●CGI-I の各評価時点における改善*を示した患者の割合 (FAS)

評価時点	例数	観測値	
		改善例数 (改善を示した患者の割合、%)	[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：「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること。

(4) PGI-I の各評価時点における改善を示した患者の割合

患者評価に基づく PGI-I の改善*を示した患者の割合は、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*を示した患者の割合が維持される傾向が認められた。

●PGI-I 改善率 (FAS)

評価時点	例数	観測値	
		改善例数 (改善を示した患者の割合、%)	[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]

注：Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

*改善：「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されること。

(5) AAQoL 合計スコア、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
成人 ADHD 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、投与開始後 10 週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投与開始後 10 週以降の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。

●AAQoL 合計スコア、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 (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2,3
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
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

注3：名目上の p 値

(6) BRIEF-A

1) BRIEF-A 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

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、投与開始後 10 週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な低下が認められた。

●BRIEF-A 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 (FAS)

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2,3
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
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

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2,3
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

注3：名目上の p 値

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

2) BRIEF-A 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

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、投与開始後 10 週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な低下が認められた。

●BRIEF-A 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 (FAS)

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2,3
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
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

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2,3
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

注3：名目上の p 値

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

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

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

① 特定使用成績調査 1（小児）（終了）

【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

【試験結果の要約】

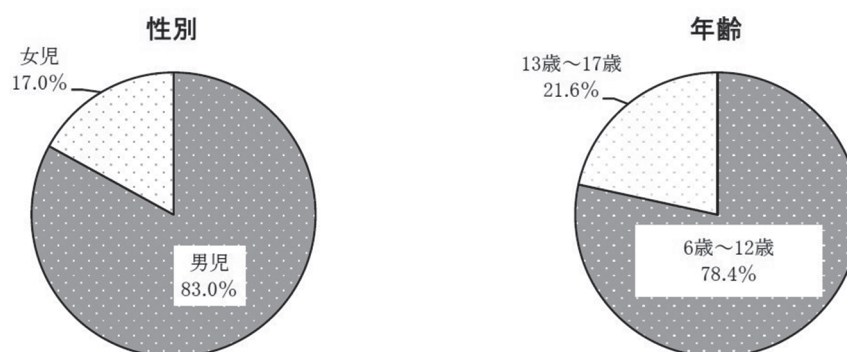
対象症例：

本剤の使用経験がない、6 歳以上 18 歳未満（投与開始時点）における ADHD の患者に対する本剤の長期使用（最大 2 年）実態下における安全性及び有効性について検討するため、特定使用成績調査を実施し、1,366 例の調査票を収集した。安全性解析対象症例は 1,327 例、有効性解析対象症例は 1,087 例だった。

当該調査では本剤の国内承認外の用法及び用量にて使用された一部の症例データを含むが、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

a) 患者背景

安全性解析対象症例 1,327 例において、男児 1,102 例（83.0%）、女児 225 例（17.0%）、6 歳以上 13 歳未満 1,040 例（78.4%）、13 歳以上 18 歳未満 287 例（21.6%）、平均 10.1 歳（中央値 10.0 歳）であった。



b) 本剤の投与状況

安全性解析対象症例は 1,327 例のうち、本剤投与開始後 24 ヶ月の時点で本剤の投与を継続していた症例は 656 例、中止・終了した症例は 655 例、投与状況が不明の症例は 16 例であった。中止・終了した理由として最も多いものは有害事象発現の 198 例であった。

安全性：

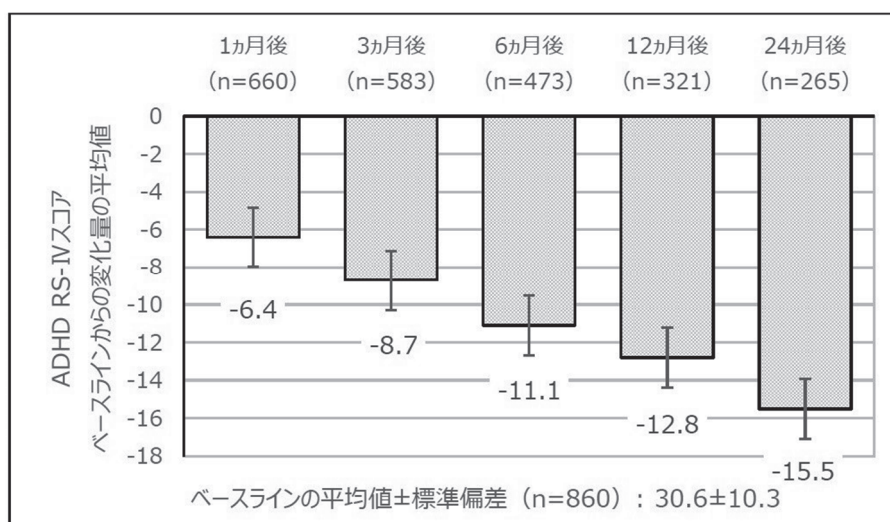
安全性解析対象症例 1,327 例において、副作用は 504 例（766 件）に認められ、副作用発現割合は 37.98%であった。また、このうち重篤な副作用は 37 件（「低血圧」13 件、「血圧低下」8 件、「心電図 QT 延長」4 件、「浮動性めまい」2 件、「攻撃性」、「うつ病」、「自殺念慮」、「自殺企図」、「体位性めまい」、「頭痛」、「痙攣発作」、「徐脈」、「QT 延長症候群」及び「腹痛」各 1 件）であった。

主な副作用は、「傾眠」329 例、「頭痛」44 例、「浮動性めまい」29 例であった。

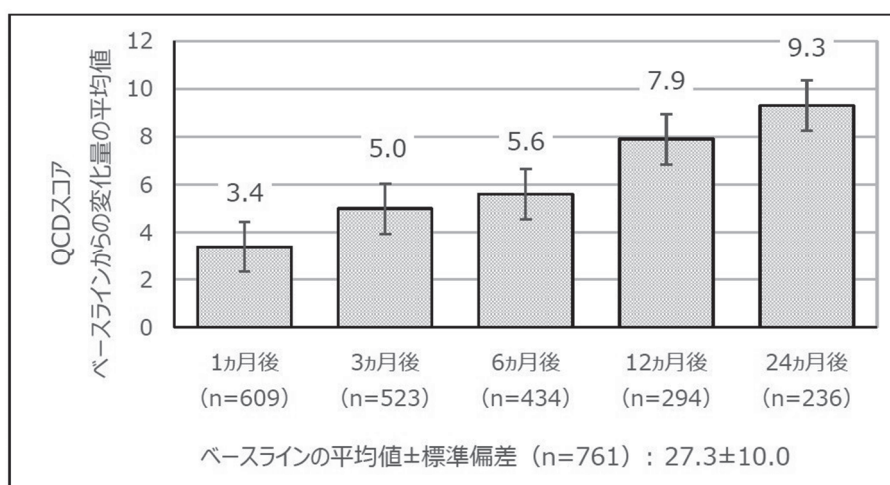
有効性：

有効性解析対象症例 1,087 例における投与開始前及び各評価時の ADHD RS-IVスコア並びに投与開始前及び各評価時の子どもの日常生活チェックリスト（QCD）スコアの変化量が得られている症例において、各評価時における投与開始前（ベースライン）からの変化量の平均値を算出した。また、各評価時の臨床全般改善度（CGI-I）及び Parent's Global Assessment（PGA）の改善度の推移を示した。

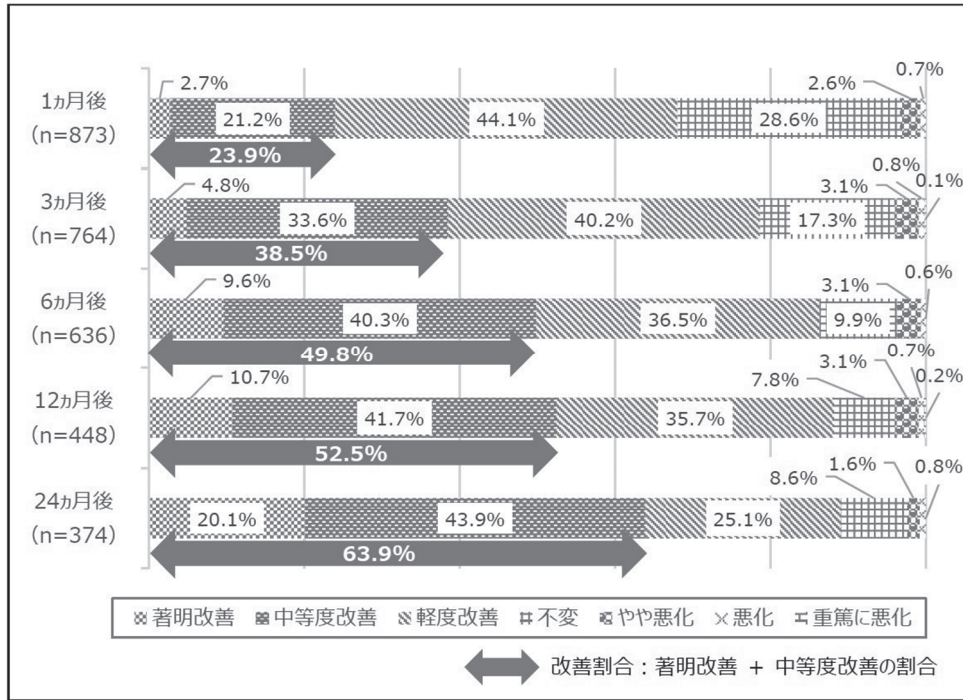
a) ADHD RS-IVスコアの変化量



b) 子どもの日常生活チェックリスト（QCD）スコアの変化量

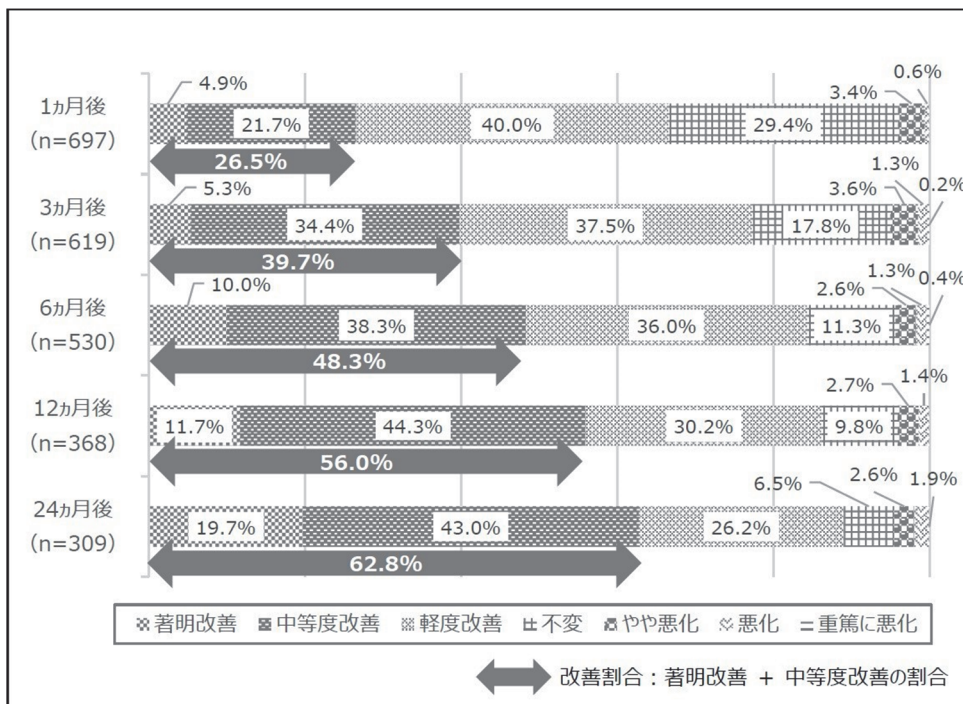


c) 臨床全般改善度 (CGI-I) の構成割合



各評価時の CGI-I の評価が得られている症例を対象とした。

d) Parent's Global Assessment (PGA) の構成割合



各評価時の PGA の評価が得られている症例を対象とした。

② 特定使用成績調査 2 (小児) (終了)

【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) (実施中)

【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・効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

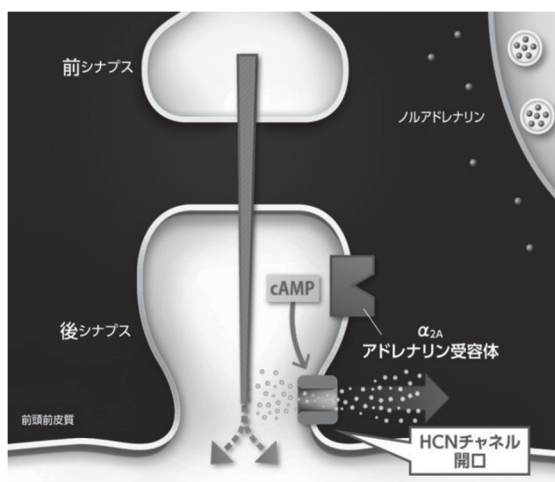
(1) 作用部位・作用機序

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^{21),22)}。ADHD 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²³⁾。ADHD 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）^{24), 25)}。

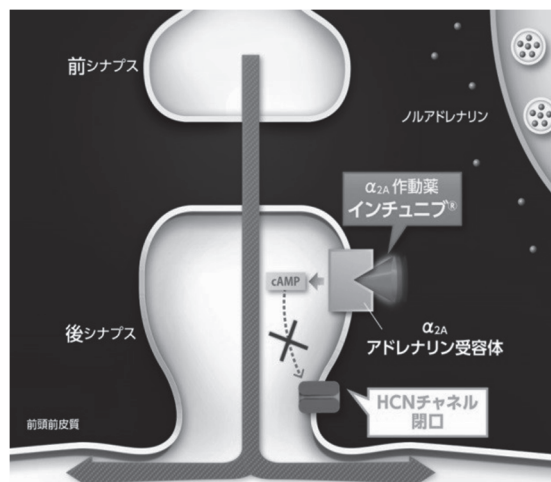
なお、グアンファシンは非中枢刺激薬であり、前シナプスからのドパミンとノルアドレナリンの遊離促進あるいは再取り込みを阻害する作用はない。

●作用機序（仮説）²⁵⁾

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。

cAMP : cyclic AMP

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

上記の ADHD 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²¹⁾。

●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 =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²²⁾。

- ・アデノシン [A_1 、 A_2 、 A_{2A} (ヒト)、 $A_{non-selective}$]
- ・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 [$BDZ_{peripheral}$ (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) ・イミダゾリン (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： $0.8\sim 1.2$) を示した²²⁾。

- ・ α_1 non-selective ・D3
- ・ $5-HT_{non-selective}$ 、 $5-HT_{1A}$ (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²⁶⁾

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 0.6mg/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 0.6mg/kg の guanfacin塩酸塩投与により、また、SH ラットの多動性は 0.6mg/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 0.3mg/kg 投与時に認められ、guanfacin塩酸塩が ADHD 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。

*: ADHD 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) 健康成人における単回及び反復経口投与（健康成人）^{8)、27)}

日本人健康成人*男性 12 例を対象に、本剤 1mg を投与 1 日目に空腹時単回経口投与し、続いて 11 例に 1、2、3、4mg 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、単回経口投与時の血漿中グアンファシン濃度の $t_{1/2, z}$ は 18.4 時間（算術平均値）であり、反復経口投与時は各投与量でいずれも投与後 5 時間（中央値）で C_{max} に達し、 C_{max} 及び AUC は 1～4mg/日の用量範囲で用量に比例して増加した。また、反復経口投与開始後約 5 日で定常状態に達した。

●単回及び反復経口投与後のグアンファシンの薬物動態パラメータ（健康成人）

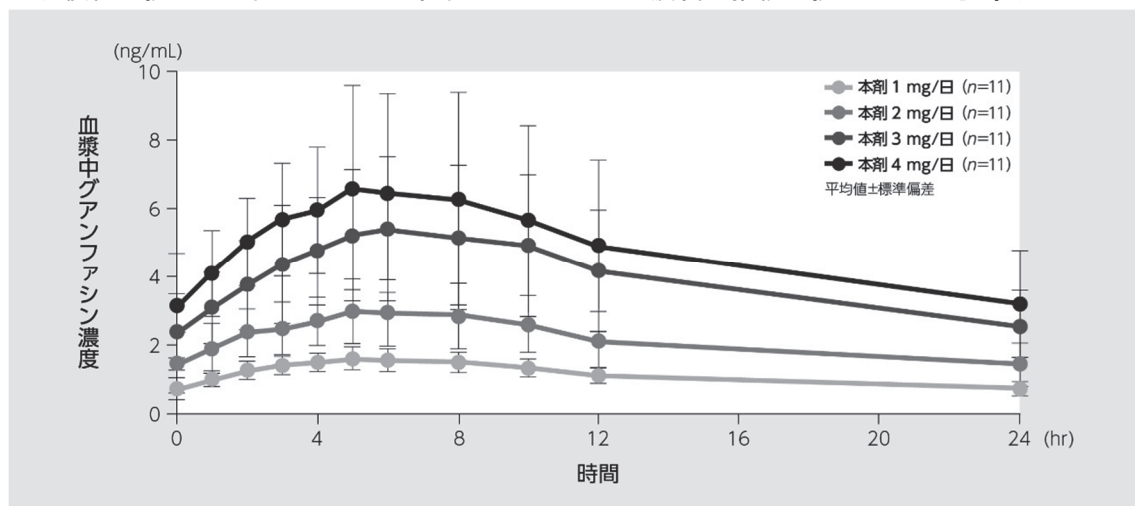
	本剤	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC ^{注1} (ng・hr/mL)	T_{max} ^{注2} (hr)	$t_{1/2, z}$ (hr)
単回投与	1mg	12	0.915±0.182	25.90±6.377 ^{注3}	5.0 [3.0～8.0]	18.4±7.52 ^{注4}
反復投与	2mg/日	11	1.66±0.355	27.61±5.802	5.0 [4.0～10.0]	—
	3mg/日	11	3.05±0.948	52.11±18.25	5.0 [4.0～8.0]	—
	4mg/日	11	5.60±2.13	94.24±36.61	5.0 [4.0～10.0]	—
	5mg/日	11	7.06±2.98	114.7±50.45	5.0 [3.0～8.0]	—

算術平均値±標準偏差

注1：単回投与時は AUC_{0-inf} 、反復投与時は $AUC_{0-\tau}$ を表示 注2：中央値 [最小値～最大値]

注3：n=10 注4：n=11

●反復経口投与 5 日目における血漿中グアンファシン濃度の推移（投与量別）（健康成人）

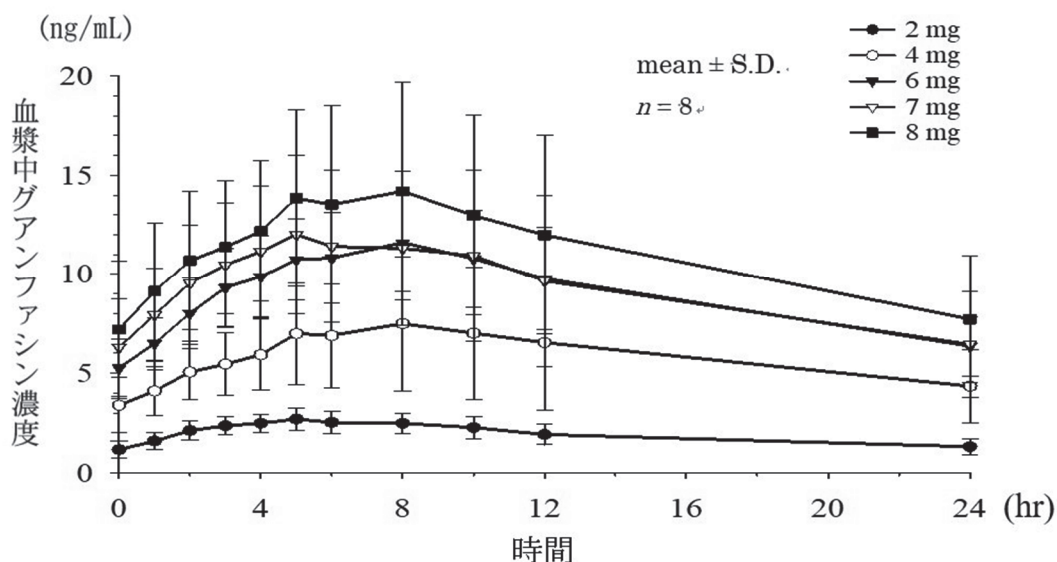


※注意：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項及び「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項を参照すること。

2) 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 2mg、4mg、6mg、7mg^{*}、8mg^{*}を漸増法^{*}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下図に、薬物動態パラメータを下表に示す。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。

●反復経口投与時の各投与量における投与 5 日目の血漿中グアンファシン濃度推移（健康成人）



※注意：本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

●反復経口投与時の各投与量における投与 5 日目のグアンファシン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-τ} (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）

3) 小児 ADHD 患者における反復経口投与^{28)、29)}

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 0.12mg/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下表に示す。

●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)

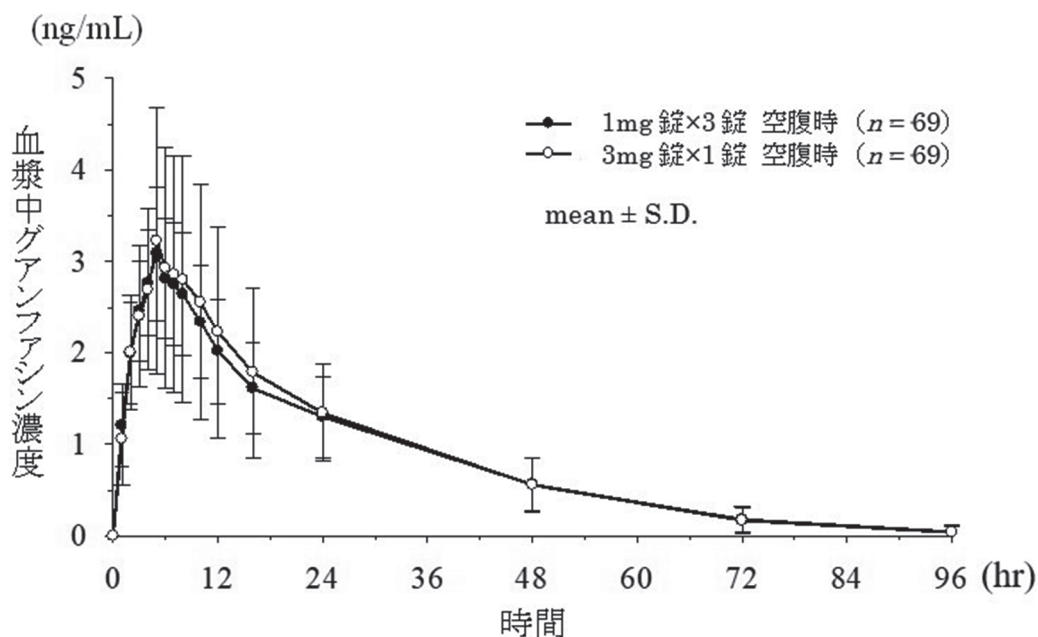
注：中央値 (最小値-最大値)、母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたバイジアン推定値

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

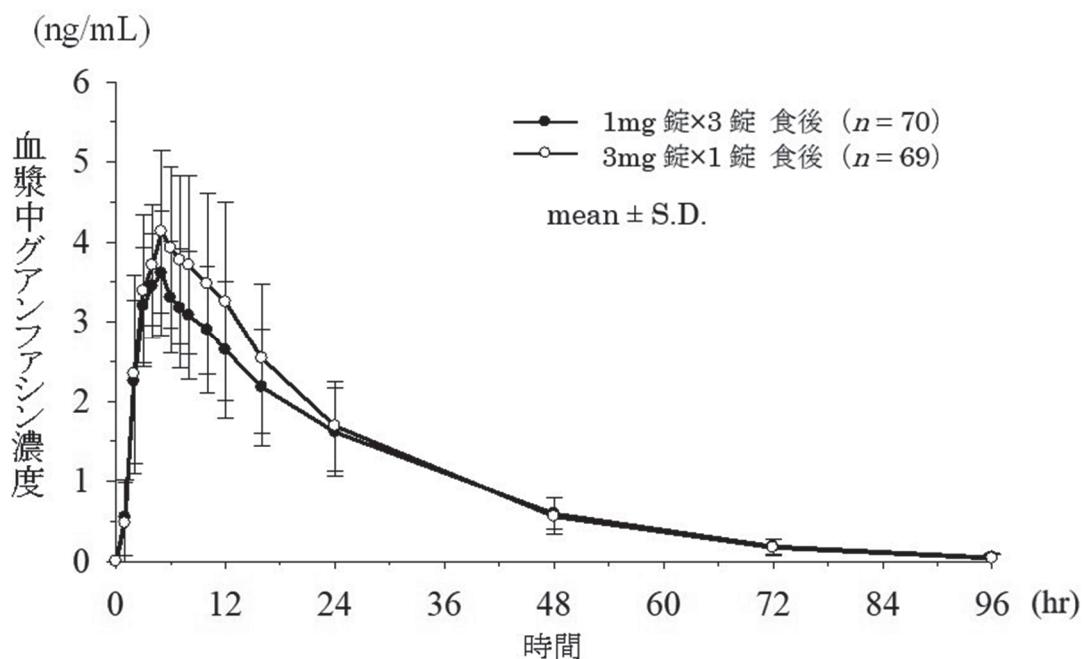
4) 生物学的同等性試験³⁰⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤 1mg 錠×3 錠と 3mg 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、1mg 錠×3 錠、3mg 錠×1 錠の 2 群 2 期クロスオーバー法で 3mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移を下図に、薬物動態パラメータを次表に示す。1mg 錠×3 錠に対する 3mg 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、1mg 錠×3 錠と 3mg 錠×1 錠は、生物学的に同等であることが示された。

●1mg 錠×3 錠及び 3mg 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)



●1mg錠×3錠及び3mg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)



●1mg錠×3錠及び3mg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)
1mg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)
3mg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)
1mg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)
3mg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

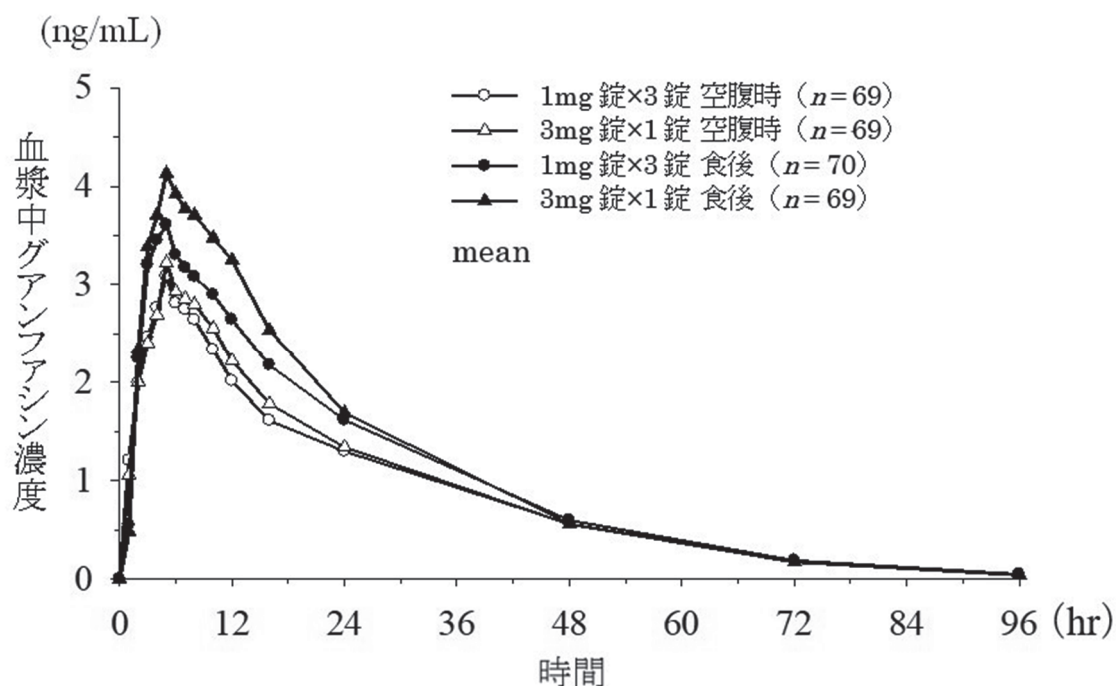
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁰⁾

日本人健康成人男性 140 例を対象に、本剤 3mg (1mg錠×3錠又は 3mg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次図に、薬物動態パラメータを次表に示した。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、1mg錠×3錠投与ではそれぞれ約 1.2 倍、3mg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。

- 3mg 単回経口投与 (1mg 錠×3 錠又は 3mg 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 4mg とメチルフェニデート塩酸塩 36mg 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³¹⁾。血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ、血漿中 *d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータを次表にそれぞれ示す。

● 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

●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 *d*-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併用投与	38	9.9 (2.8)	6 (6-8.1)	102.8 ^{注2} (34.6)	3.9 ^{注2} (0.7)
本剤単独投与	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 ADHD 患者[日本人小児 ADHD 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 ADHD 患者における薬物動態試験(SPD503-107)、外国人小児 ADHD 患者を対象とした第II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)²⁸⁾

(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²⁸⁾。

(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²⁸⁾。

(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²⁸⁾。

(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 ADHD 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 ADHD 患者232例、外国人小児 ADHD 患者における薬物動態1試験(SPD503-107)28例及び第II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²⁸⁾。

(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²⁸⁾。

4. 吸収

外国人健康成人を対象に、放射能標識した本薬（ ^{14}C -グアンファシン、液剤）を 2.3mg 単回静脈内投与*あるいは 3mg 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³²⁾。 ^{14}C -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 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 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 ^{14}C -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、 ^{14}C -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³³⁾。

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

5. 分布

雄性 Wistar ラットに ^{14}C -グアンファシン塩酸塩を 2mg/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 $\mu\text{g eq./g}$) 及び肝臓 (2.048 $\mu\text{g eq./g}$) であった。その他の組織濃度は 0.035 $\mu\text{g eq./g}$ (脳) から 0.307 $\mu\text{g eq./g}$ (肺) の間であったが、脳 (0.035 $\mu\text{g eq./g}$)、白色脂肪 (0.063 $\mu\text{g eq./g}$)、睾丸 (0.065 $\mu\text{g eq./g}$) 及び筋肉 (0.084 $\mu\text{g eq./g}$) 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 $\mu\text{g eq./g}$ 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 $\mu\text{g eq./g}$ まで、その他の組織中放射能濃度は、0.002~0.069 $\mu\text{g eq./g}$ 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³⁴⁾。

(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 ^{14}C -グアンファシン塩酸塩を 2mg/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³⁵⁾。

(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 5mg/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³⁶⁾。

(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 3mg 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³⁷⁾。

※注意：本剤の承認された用法及び用量は「Ⅴ. 3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

(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的代謝に関する主な代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された⁴⁰⁾。

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 UGT1A6/1A9/2B7）に対しても、可逆的阻害作用は認められなかった⁴¹⁾。

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 μ 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 ADHD 患者における推定血漿中 C_{max}（0.05 μ 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⁴²⁾。

(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³⁷⁾。

(2) 排泄率

日本人健康成人男性 11 例に本剤 1mg 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、1mg 単回（投与後 72 時間まで）及び 4mg 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⁾。

●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	1mg	12	18.4 (7.52) 注1	40.9 (9.9) 注2
反復	4mg/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 μ mol/L) が認められた⁴³⁾。

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) < 5mL/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 53mL/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⁴⁴⁾。(外国人データ)

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害者^{45)、46)} (外国人データ)

成人における腎機能正常者 (GFR > 90mL/min) 及び腎機能障害者 (GFR 10mL/min 以上 30mL/min 以下、GFR < 10mL/min) 各群 6 例を対象に、グアンファシンをそれぞれ 3mg 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) を下表に示す。

腎機能正常者と比較して、GFR 10mL/min 以上 30mL/min 以下及び GFR 10mL/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)

● 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

※注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項を参照すること。

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

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 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>

2.1 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 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 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ため、「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. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

<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。（「X II. 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。
- 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。
- 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]
- 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。[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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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注意すること。
- 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>

- 8.1 本剤の投与前に、患者や保護者等に本剤に関する十分な情報を提供し、適切な使用法を指導することは、リスク軽減及び適正使用の上で重要であることから注意喚起した。本剤投与前に患者（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 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 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、20mmHg 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 82mmHg 未満、10 歳以上 17 歳以下の患者で 90mmHg 未満への低下であり、かつ、ベースラインからの低下量が 20mmHg 以上、18 歳以上の患者でベースラインからの低下が 20mmHg 超

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

- 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 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 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^{47)、48)}。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 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 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患者に指導すること。〔Ⅷ. 8. 副作用〕の項参照)

8.9 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

9.1 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]

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]

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]

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。

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。

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>

9.1.1 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 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 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 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 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）90mL/min 超〕、GFR 10mL/min 以上～30mL/min 以下の腎機能障害者及び GFR 10mL/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 3mg 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（CL_R）及び全身クリアランス（CL）を算出した。その結果、GFR 10mL/min 以上～30mL/min 以下の腎機能障害者及び GFR 10mL/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、CL_R 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^{45),46)}（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。また、本剤は肝臓と腎臓の両方を介して消失する³⁷⁾。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 1mg 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⁴⁹⁾。本剤は肝臓と腎臓の両方を介して消失する³⁷⁾ 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 1mg 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」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。
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。
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。
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
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		

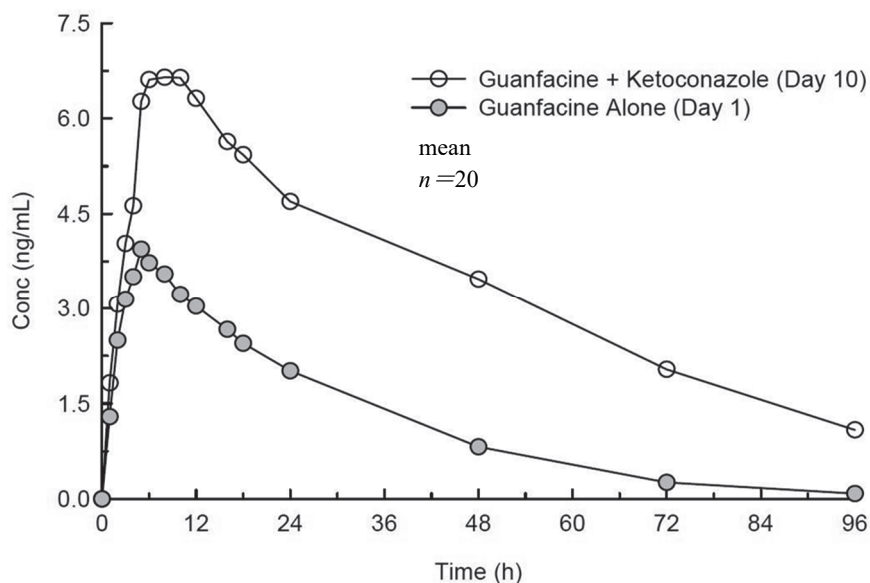
<解説>

CYP3A4/5 阻害剤

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）400mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与での投与 3 日目に本剤 4mg 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⁴⁹⁾ 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）

次に、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。

●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



●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

●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

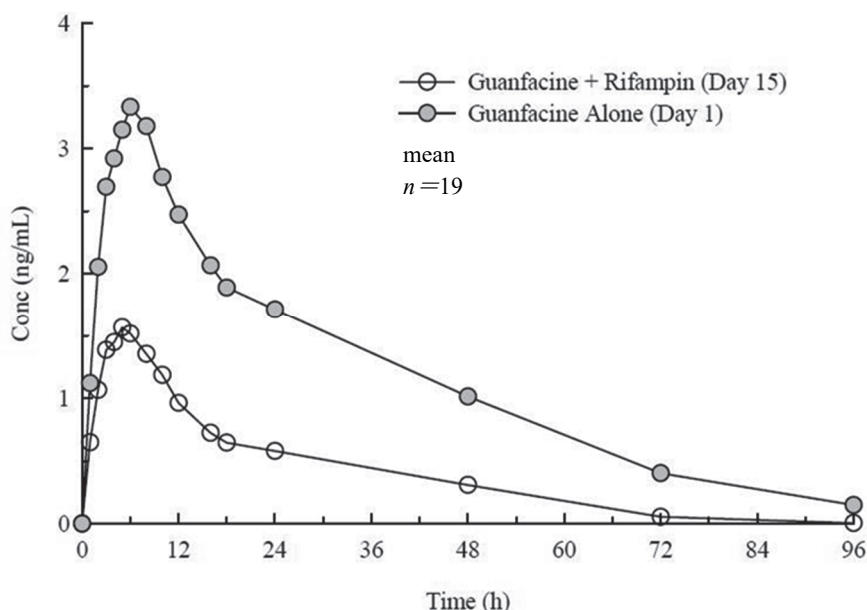
	パラメータ	幾何平均の比 (%)	比の90%信頼区間 (%)	
			下限	上限
ケトコナゾール 併用投与 /本剤単独投与	C _{max}	174.54	145.65	209.17
	AUC _{0-last}	278.59	227.53	341.11
	AUC _{0-inf}	313.13	251.69	389.56

CYP3A4/5 誘導剤

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 600mg 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 4mg 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⁵⁰⁾ 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。

●本剤単独投与及びリファンピシン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



●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	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

●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	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

中枢神経抑制剤

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。

バルプロ酸

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⁵¹⁾があるため、本剤との併用には注意が必要である。

降圧作用を有する薬剤

心拍数減少作用を有する薬剤

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

11.1.2 失神 (頻度不明)

[8.4 参照]

11.1.3 房室ブロック (0.5%未満)

[2.3、8.4 参照]

<解説>

11.1.1 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ので、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 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				
	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、幻覚
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。

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

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

1) 6歳以上18歳未満のADHD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ADHD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。

●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 (%)
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (0.4)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	2 (0.8)
食欲減退	7 (2.8)
精神障害	
激越	1 (0.4)
怒り	1 (0.4)
不快気分	1 (0.4)
初期不眠症	2 (0.8)
不眠症	3 (1.2)
易刺激性	3 (1.2)
気力低下	2 (0.8)
中期不眠症	12 (4.7)
悪夢	2 (0.8)
睡眠障害	1 (0.4)
無為	3 (1.2)
感情不安定	2 (0.8)
適応障害	1 (0.4)
自傷行動	1 (0.4)
神経系障害	
自律神経失調	1 (0.4)
意識レベルの低下	1 (0.4)
浮動性めまい	8 (3.1)
体位性めまい	5 (2.0)
頭痛	31 (12.2)
感覚鈍麻	2 (0.8)
鎮静	1 (0.4)
傾眠	146 (57.5)
起立不耐性	1 (0.4)
刺激反応低下	1 (0.4)
耳および迷路障害	
乗物酔い	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
心臓障害	
房室ブロック	1 (0.4)
徐脈	15 (5.9)
洞性徐脈	6 (2.4)
血管障害	
低血圧	13 (5.1)
起立性低血圧	6 (2.4)
ほてり	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1 (0.4)
鼻出血	3 (1.2)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)
胃腸障害	
腹痛	14 (5.5)
呼気臭	1 (0.4)
便秘	5 (2.0)
下痢	5 (2.0)
口内乾燥	1 (0.4)
過敏性腸症候群	1 (0.4)
悪心	6 (2.4)
口内炎	1 (0.4)
嘔吐	3 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚乾燥	1 (0.4)
腎および尿路障害	
遺尿	8 (3.1)
頻尿	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	1 (0.4)
疲労	3 (1.2)
異常感	1 (0.4)
熱感	3 (1.2)
倦怠感	20 (7.9)
発熱	2 (0.8)
口渇	4 (1.6)

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ADHD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ADHD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。

●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）
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）

副作用の種類	発現例数（%）
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）
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、QT 延長、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、QT 延長、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。

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>

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

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

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>	1µg/mL	IC ₅₀ : ≥ 1µg/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 (5.0mg/kg 群 : 雄、2/群)	経口、 単回	0.5、1.5、 5.0mg/kg	0.5 及び 1.5mg/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。 1.5mg/kg : 嘔吐 (4 例中 2 例) 5.0mg/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) 0.5mg/kg : 9.1ng/mL 1.5mg/kg : 36.1ng/mL	52)

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、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（0.3mg/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。ADHD 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²⁴⁾。

2) 薬力学的薬物相互作用

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、ADHD 関連行動の改善作用なし	53)

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

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
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 10/5mg/kg/日；2例に円背 30/15mg/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 (30/15mg/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。	54)
4週間反復混餌投与毒性試験	ラット (SD系) 雌雄、各16/群 (各6例/群休薬)	4週間	混餌	10	【不純物含有及び非含有群】 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、 顎下腺の総重量の低値 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。	55)

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、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

注：グアンファシン換算投与量

(3) 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		代謝活性化系 有・無	1.6～5000μg/ プレート	陰性
		プレインキュベーション 法			20.48～5000μg /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	100～225μg/mL	陰性
				代謝活性化系 無	175～225μg/mL	
			20 時間連続	代謝活性化系 無	10～30μg/mL	
		不純物 含有	3 時間処理後 17 時間回復	代謝活性化系 有	100～240μg/mL	
				代謝活性化系 無	150～275μg/mL	
			20 時間連続	代謝活性化系 無	10～40μg/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

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 1mg/kg/日：外脳 ≥1mg/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：0.5mg/kg/日	57)
	マウス (ICR) 雌、12～13/群				妊娠末期解剖群： ≥1mg/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 2mg/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 2mg/kg/日：母動物の体重増加抑制 無毒性量：0.5mg/kg/日	

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

2) 幼若動物毒性試験

試験項目	動物種 (系統) 性、例数/群	投与期間	投与経路	投与量 ^{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、1mg/kg/日 : 雌雄、各 18/群 2mg/kg/日 : 雄、18/群 3mg/kg/日 : 雌、19/群	53 日間 (7~59日 齢)	強制経口	0.3、1、2、3	≥1mg/kg/日 : 流涎 (投与 4 又は 5 週目以降)、一時的な体重増加抑制 2mg/kg/日 : 性成熟・行動発達の遅延、血小板数の低値 3mg/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 : 1mg/kg/日	58)		
					トキシコキネティクス成績 (53 日齢)			
					投与量 (1mg/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、1mg/kg/日 : 雌雄、各 12/群 3mg/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	≥1mg/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 (1mg/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 : 0.3mg/kg/日	58)		
					トキシコキネティクス成績 (96 日齢)			
					投与量 (0.3mg/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 (0.3/16mg/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 (1/50mg/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 (1/50mg/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 1/50mg/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；1mg/kg/日	58)

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

該当資料なし

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 1mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

インチュニブ錠 3mg 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

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）

- ・中学生以上のおみなさま、保護者のおみなさま インチュニブを飲んでいるおみなさまへ —正しく飲んでいただくために—
- ・18歳以上の患者のおみなさま インチュニブを飲んでいるおみなさまへ —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おみなさまへ
- ・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おみなさまへ
- ・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
(最新情報は <https://www.takedamed.com/medicine/intuniv/> 参照)

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

インチュニブ錠 1mg

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
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2023年11月30日

インチュニブ錠 3mg

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 3mg	2017年3月30日	22900AMX00512000	2017年5月24日	2017年5月26日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2023年11月30日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

8年：2017年3月30日～2025年3月29日（終了）

(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

承認時の再審査期間の残余期間：2019年6月18日～2025年3月29日（終了）

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

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	125467902	622546701
インチュニブ錠 3mg	1179057G2028	1179057G2028	125468602	622546801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (小児 ADHD 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)
- 2) 社内資料 (成人 ADHD 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)
- 3) 山田桂吾ほか：臨床精神薬理. 2012 ; 15 (11) : 1821-1829
- 4) 山田桂吾ほか：精神科. 2013 ; 23 (1) : 13-18
- 5) Kessler RC, et al. : Arch Gen Psychiatry. 2010 ; 67 (11) : 1168-1178 (PMID : 21041618)
- 6) Halleland HB, et al. : J Int Neuropsychological Soc. 2012 ; 18 (4) : 728-737 (PMID : 22613368)
- 7) Rubia K, et al. : J Child Psychol Psy. 2009 ; 50 (6) : 669-678 (PMID : 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)
- 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)
- 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)
- 11) 市川宏伸ほか：臨床精神薬理. 2018 ; 21 (8) : 1093-1117
- 12) 社内資料 (小児 ADHD 患者の第 2/3 相試験) (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.10)
- 13) 社内資料 (外国人小児 ADHD 患者の第 III 相試験) (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.12)
- 14) Biederman J, et al. : Pediatrics. 2008 ; 121 (1) : e73-84 (PMID : 18166547)
- 15) Hervas A, et al. : Eur Neuropsychopharmacol. 2014 ; 24 (12) : 1861-1872 (PMID : 25453486)
- 16) 社内資料 (成人 ADHD 患者の第 III 相試験) (2019/6/18 承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 17) Iwanami A, et al. : J Clin Psychiatry. 2020 ; 81 (3) : 19m12979 (PMID : 32297719)
- 18) 社内資料 (小児 ADHD 患者の第 II/III 相長期投与試験) (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.20)
- 19) 市川宏伸ほか：臨床精神薬理. 2018 ; 21 (12) : 1645-1661
- 20) 社内資料 (成人 ADHD 患者の第 III 相長期投与試験) (2019/6/18 承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) Biederman J, Spencer T. : Biol Psychiatry. 1999 ; 46 (9) : 1234-1242 (PMID : 10560028)
- 24) 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)
- 25) Arnsten AF, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 2011 ; 99 (2) : 211-216 (PMID : 21295057)
- 26) 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)
- 27) Matsuo Y, et al. : Clin Drug Investig. 2017 ; 37 (8) : 745-753 (PMID : 28421383)
- 28) 社内資料 (小児 ADHD 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)
- 29) Tsuda Y, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2019 ; 34 (6) : 365-371 (PMID : 31563330)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) Kiechel JR. : Br J Clin Pharmacol. 1980 ; 10 (Suppl 1) : 25S-32S (PMID : 6994775)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)

- 36) 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)
- 37) Carchman SH, et al. : J Clin Pharmacol. 1987 ; 27 (10) : 762-767 (PMID : 3323255)
- 38) 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)
- 39) 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)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) Kirch W, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1982 ; 7 (4) : 277-280 (PMID : 6762301)
- 45) Kirch W, et al. : Clin Pharmacokinet. 1980 ; 5 (5) : 476-483 (PMID : 6996890)
- 46) Kirch W, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1980 ; 10 (Suppl 1) : 33S-35S (PMID : 6994776)
- 47) Impey M. & Heun R. : Acta Psychiatr Scand. 2012 ; 125 (2) : 93-102 (PMID : 22118301)
- 48) Mayes SD, et al. : Crisis. 2015 ; 36 (1) : 55-60 (PMID : 25410255)
- 49) 社内資料 (薬物相互作用試験ーケトコナゾールー) (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 50) 社内資料 (薬物相互作用試験ーリファンピシンー) (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.5)
- 51) Ambrosini PJ, et al. : J Child Adolesc Psychopharmacol. 1998 ; 8 (2) : 143-147 (PMID : 9730080)
- 52) 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)
- 53) 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)
- 54) 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)
- 55) 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)
- 56) 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)
- 57) 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)
- 58) 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)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

4. 効能・効果

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]

(2025年11月現在)

外国での承認状況

国名	アメリカ (改訂年月: 2019年12月)														
会社名	Takeda Pharmaceutical Company Limited.														
販売名	INTUNIV®														
剤形・規格	徐放錠: 1mg、2mg、3mg、4mg														
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、噛んだり、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、0.05~0.12mg/kg/日 (1日の総用量は1~7mg) 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- 0.12mg/kg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25-33.9kg</td> <td>2-3mg/day</td> </tr> <tr> <td>34-41.4kg</td> <td>2-4mg/day</td> </tr> <tr> <td>41.5-49.4kg</td> <td>3-5mg/day</td> </tr> <tr> <td>49.5-58.4kg</td> <td>3-6mg/day</td> </tr> <tr> <td>58.5-91kg</td> <td>4-7mg/day</td> </tr> <tr> <td>>91kg</td> <td>5-7mg/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 0.05~0.12mg/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、4mg/日を超える用量は検討されていない。</p>	Weight	Target dose range(0.05- 0.12mg/kg/day)	25-33.9kg	2-3mg/day	34-41.4kg	2-4mg/day	41.5-49.4kg	3-5mg/day	49.5-58.4kg	3-6mg/day	58.5-91kg	4-7mg/day	>91kg	5-7mg/day
Weight	Target dose range(0.05- 0.12mg/kg/day)														
25-33.9kg	2-3mg/day														
34-41.4kg	2-4mg/day														
41.5-49.4kg	3-5mg/day														
49.5-58.4kg	3-6mg/day														
58.5-91kg	4-7mg/day														
>91kg	5-7mg/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	ADHD 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 0.05~0.12mg/kg/日の範囲に達する。小児 (6~12歳) では 4mg/日を超える用量は評価されておらず、青年 (13~17歳) では 7mg/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 1mg 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	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）。			
	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			
		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)	

(2025年11月現在)

外国での承認状況

国名	欧州（改訂年月：2024年6月）
会社名	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
販売名	INTUNIV®
剤形・規格	徐放錠：1mg、2mg、3mg、4mg
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ADHD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®の投与を開始する際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 1mg であり、1日1回経口投与する。</p> <p>用量は、1週間に1mg 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及び忍容性に応じて、推奨維持用量範囲は0.05～0.12mg/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。

投与を中止する場合は、3～7日ごとに1mgずつを超えないように漸減する。その際、投与中止の影響を最小限にするため、血圧と脈拍数、特に血圧と心拍数の上昇について観察すること。

有効性維持試験において、グアンファシンからプラセボに切り替えた際、7/158例（4.4%）の被験者に、5mmHgを超える血圧上昇、及び年齢、性別、身長別の血圧基準値の95パーセンタイルを超える血圧上昇が認められた。

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。

(2025年11月現在)

外国での承認状況

国名	オーストラリア（改訂年月：2025年7月）																
会社名	Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd																
販売名	INTUNIV®																
剤形・規格	徐放錠：1mg、2mg、3mg、4mg																
承認年月日	2017年8月22日																
効能・効果	<p>INTUNIV is indicated for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents 6-17 years old, as monotherapy (when stimulants or atomoxetine are not suitable, not tolerated or have been shown to be ineffective) or as adjunctive therapy to psychostimulants (where there has been a sub-optimal response to psychostimulants).</p> <p>INTUNIV must be used as part of a comprehensive ADHD management programme, typically including psychological, educational and social measures.</p>																
用法・用量 投与量	<p>Method of administration</p> <p>INTUNIV is a modified-release tablet and is taken once daily either morning or evening. INTUNIV should not be crushed, chewed, or broken before swallowing because this increases the rate of guanfacine release. INTUNIV should not be administered with high fat meals, due to increased exposure, as it has been shown that high fat meals have a significant effect on the absorption of guanfacine. INTUNIV should not be administered together with grapefruit juice.</p> <p>Dosage in paediatric patients (children and adolescents)</p> <p>The recommended starting dose for INTUNIV is 1 mg, taken orally once a day, for both monotherapy and when co-administered with psychostimulants.</p> <p>The dose is adjusted in increments of no more than 1 mg/week for both monotherapy and when co-administered with psychostimulants.</p> <p>In monotherapy clinical trials, there was dose- and exposure-related clinical improvement as well as risks for several clinically significant adverse reactions (hypotension, bradycardia, sedative events). To balance the exposure-related potential benefits and risks, the recommended maintenance dose range depending on clinical response and tolerability for INTUNIV is 0.05-0.12 mg/kg/day (total daily dose between 1-7 mg. See Table 1).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Table 1: Recommended Target Dose Range for Maintenance Therapy with INTUNIV</th> </tr> <tr> <th>Weight</th> <th>Target dose range(0.05- 0.12mg/kg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25.0–33.9kg</td> <td>2–3mg/day</td> </tr> <tr> <td>34.0–41.4kg</td> <td>2–4mg/day</td> </tr> <tr> <td>41.5–49.4kg</td> <td>3–5mg/day</td> </tr> <tr> <td>49.5–58.4kg</td> <td>3–6mg/day</td> </tr> <tr> <td>58.5–91.0kg</td> <td>4–7mg/day</td> </tr> <tr> <td>≥91.0kg</td> <td>5–7mg/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>In the co-administration trial which evaluated INTUNIV treatment with psychostimulants, the majority of subjects reached optimal doses in the 0.05-0.12 mg/kg/day range. Doses above 4 mg/day have not been studied in co-administration trials and therefore are not recommended.</p> <p>Long-term use</p> <p>Pharmacological treatment of ADHD may be needed for extended periods. The benefit of maintaining children and adolescent patients (6-17 years) with ADHD on INTUNIV was demonstrated in a controlled randomised withdrawal trial (see Section 5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES/CLINICAL TRIALS). The majority of children and adolescents reached optimal doses in the 0.05-0.12 mg/kg/day range. Doses above 4 mg/day have</p>	Table 1: Recommended Target Dose Range for Maintenance Therapy with INTUNIV		Weight	Target dose range(0.05- 0.12mg/kg/day)	25.0–33.9kg	2–3mg/day	34.0–41.4kg	2–4mg/day	41.5–49.4kg	3–5mg/day	49.5–58.4kg	3–6mg/day	58.5–91.0kg	4–7mg/day	≥91.0kg	5–7mg/day
Table 1: Recommended Target Dose Range for Maintenance Therapy with INTUNIV																	
Weight	Target dose range(0.05- 0.12mg/kg/day)																
25.0–33.9kg	2–3mg/day																
34.0–41.4kg	2–4mg/day																
41.5–49.4kg	3–5mg/day																
49.5–58.4kg	3–6mg/day																
58.5–91.0kg	4–7mg/day																
≥91.0kg	5–7mg/day																

not been evaluated in children (ages 6-12 years) and above 7 mg/day have not been evaluated in adolescents (ages 13-17 years).

The clinician who elects to use INTUNIV for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

Missed doses

In the event of a missed dose, INTUNIV dosing can resume the next day. If two or more consecutive doses are missed, re-titration is recommended based on the patient's tolerability to INTUNIV.

Downward titration and discontinuation

Patients/caregivers should be instructed not to discontinue INTUNIV without consulting their physician. The total daily dose should be tapered in decrements of no more than 1 mg every 3 to 7 days to minimize the risk of an increase in blood pressure upon discontinuation. Blood pressure and pulse should be monitored when reducing the dose or discontinuing INTUNIV (See Sections 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE and 4.8 ADVERSE EFFECTS). Tapering INTUNIV dosing during withdrawal is recommended to minimize these potential withdrawal effects.

Sub-optimal responders to psychostimulants

INTUNIV may be co-administered with psychostimulants in patients in whom psychostimulants alone have not provided an adequate response (see Section 5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES/CLINICAL TRIALS). Dosing should follow the recommended doses as described above.

The recommended maintenance dose for INTUNIV when co-administered with psychostimulants is within the range of 1-4 mg/day, depending on clinical response and tolerability. Doses above 4 mg/day have not been evaluated in co-administration trials (see Section 5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES/CLINICAL TRIALS).

(2025年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦の電子添文「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及びオーストラリア分類とは異なる。

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 _{max}imum 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.

(2025 年 11 月現在)

	分類
オーストラリアの分類: The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3 (2025 年 7 月)

[分類の概要]

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

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

(2025 年 11 月現在)

(2) 小児等に関する記載

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

<p>9.7 小児等</p> <p>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]</p>
--

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。ADHD 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、ADHD の治療に関する INTUNIV®の有効性を検討した。
EU の SmPC (2024 年 6 月)	6 歳未満の小児の患者集団ではグアンファシンの有効性及び安全性が検討されていない。利用できるデータは存在しない。

(2025 年 11 月現在)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

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

（最新情報は <https://www.takedamed.com/medicine/intuniv/> 参照）

