

インチュニブ[®]錠 1mg /
インチュニブ[®]錠 3mg に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に関する権利及び内容についての責任は、塩野義製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

塩野義製薬株式会社

® : Shire plc 登録商標

インチュニブ®錠 1mg / インチュニブ®錠 3mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	インチュニブ錠1mg インチュニブ錠3mg	有効成分	グアンファシン塩酸塩
製造販売業者	塩野義製薬株式会社	薬効分類	871179
提出年月	令和2年9月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低血圧及び徐脈	3	QT 延長	7	該当なし	11
失神	4	脱水	7		
投与中止時の血圧上昇	4	心弁膜症	8		
鎮静	5	自殺行動/自殺念慮	9		
		敵意/攻撃性	9		
		糖代謝異常(低血糖、血中ブドウ糖増加)	10		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性 (小児)					12頁
学校生活での AD/HD 症状に対する有効性 (小児)					12頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動			通常のリスク最小化活動		
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行		13	添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		17
追加の医薬品安全性監視活動			追加のリスク最小化活動		
特定使用成績調査1 (小児)		13	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)		17
特定使用成績調査2 (小児)		14	患者/保護者向け資材 [インチュニブ®を飲んでみるみなさまへ (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		17
特定使用成績調査3 (成人)		14			
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁			
特定使用成績調査1		16			
特定使用成績調査2		16			

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和2年 9月 25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区道修町3丁目1番8号

氏名：塩野義製薬株式会社

代表取締役社長 手代木功

標記について次のとおり提出します。

品目の概要																																							
承認年月日	2017年3月30日	薬効分類	871179																																				
再審査期間	小児：8年 成人：令和元年6月18日 ～令和7年3月29日	承認番号	① 22900AMX00511000 ② 22900AMX00512000																																				
国際誕生日	2009年9月2日																																						
販売名	① インチュニブ錠 1mg ② インチュニブ錠 3mg																																						
有効成分	グアンファシン塩酸塩																																						
含量及び剤型	① 1錠中、グアンファシン塩酸塩 1.14 mg (グアンファシンとして 1 mg) を含有する白色の円形の錠剤 (徐放錠) ② 1錠中、グアンファシン塩酸塩 3.42 mg (グアンファシンとして 3 mg) を含有する淡緑白色の円形の錠剤 (徐放錠)																																						
用法及び用量	<p>18歳未満の患者：</p> <p>通常、18歳未満の患者には、体重 50 kg 未満の場合はグアンファシンとして 1日 1 mg、体重 50 kg 以上の場合はグアンファシンとして 1日 2 mg より投与を開始し、1週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。</p> <p>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。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>開始用量</th> <th>維持用量</th> <th>最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17 kg 以上 25 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>25 kg 以上 34 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>34 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>38 kg 以上 42 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>3 mg</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>42 kg 以上 50 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>3 mg</td> <td>5 mg</td> </tr> <tr> <td>50 kg 以上 63 kg 未満</td> <td>2 mg</td> <td>4 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>63 kg 以上 75 kg 未満</td> <td>2 mg</td> <td>5 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>75 kg 以上</td> <td>2 mg</td> <td>6 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>18歳以上の患者：</p>			体重	開始用量	維持用量	最高用量	17 kg 以上 25 kg 未満	1 mg	1 mg	2 mg	25 kg 以上 34 kg 未満	1 mg	2 mg	3 mg	34 kg 以上 38 kg 未満	1 mg	2 mg	4 mg	38 kg 以上 42 kg 未満	1 mg	3 mg	4 mg	42 kg 以上 50 kg 未満	1 mg	3 mg	5 mg	50 kg 以上 63 kg 未満	2 mg	4 mg	6 mg	63 kg 以上 75 kg 未満	2 mg	5 mg	6 mg	75 kg 以上	2 mg	6 mg	6 mg
体重	開始用量	維持用量	最高用量																																				
17 kg 以上 25 kg 未満	1 mg	1 mg	2 mg																																				
25 kg 以上 34 kg 未満	1 mg	2 mg	3 mg																																				
34 kg 以上 38 kg 未満	1 mg	2 mg	4 mg																																				
38 kg 以上 42 kg 未満	1 mg	3 mg	4 mg																																				
42 kg 以上 50 kg 未満	1 mg	3 mg	5 mg																																				
50 kg 以上 63 kg 未満	2 mg	4 mg	6 mg																																				
63 kg 以上 75 kg 未満	2 mg	5 mg	6 mg																																				
75 kg 以上	2 mg	6 mg	6 mg																																				

	<p>通常、18歳以上の患者には、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、1日4～6mgの維持用量まで増量する。</p> <p>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。</p>
効能又は効果	注意欠陥／多動性障害（AD/HD）
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。
備考	令和元年6月18日 成人適応に係わる一部変更承認

変更の履歴	
前回提出日：	<u>2020年7月8日</u>
変更内容の概要：	<u>1. 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）の改訂（軽微変更）</u>
変更理由：	<u>1. 添付文書の新記載要領（※）による様式変更に伴う記載整備</u> <u>（※）「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付け薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（同日付け薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血圧及び徐脈	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の薬理作用から末梢血管抵抗が低下し、低血圧、徐脈の発現が予測され、失神が生じうる。小児期（6歳以上18歳未満、以下同様）における注意欠陥/多動性障害（以下、AD/HDと略す。）を対象とした国内臨床試験において、徐脈5.9%（15/254例）、洞性徐脈2.4%（6/254例）、心拍数減少1.6%（4/254例）、血圧低下10.2%（26/254例）、低血圧5.1%（13/254例）及び起立性低血圧2.4%（6/254例）の副作用が認められた。成人期（18歳以上、以下同様）におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験において、徐脈16.5%（高度1例を含む38/230例）、洞性徐脈2.2%（5/230例）、心拍数減少2.2%（5/230例）、血圧低下23.9%（55/230例）、低血圧2.6%（6/230例）及び起立性低血圧4.3%（10/230例）の副作用が認められた。海外臨床試験（小児のみ、以下同様）においても、これらの副作用が認められた。</p> <p>小児期におけるAD/HDを対象とした国内プラセボ対照試験の治療期における各投与群の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は、それぞれ、0.04 mg/kg群で-1.4 mmHg、-2.3 mmHg、-0.6回/分、0.08 mg/kg群で-4.7 mmHg、-1.4 mmHg、-3.3回/分、0.12 mg/kg群で-7.5 mmHg、-5.4 mmHg、-9.3回/分、各投与群の20 mmHgを超える収縮期血圧低下、拡張期血圧低下、20回/分を超える脈拍数減少（ベースラインからの変動）が認められた被験者の割合は、それぞれ、0.04 mg/kg群で13.6%、16.7%、25.8%、0.08 mg/kg群で21.5%、12.3%、29.2%、0.12 mg/kg群で43.9%、30.3%、50.0%であった。</p> <p>成人期におけるAD/HDを対象とした国内プラセボ対照試験の治療期における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は、それぞれ、-10.3 mmHg、-8.2 mmHg、-8.6回/分、20 mmHgを超える収縮期血圧低下、拡張期血圧低下、20回/分を超える脈拍数減少（ベースラインからの変動）が認められた被験者の割合は、それぞれ、46.5%、26.7%、32.7%であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1) 特定使用成績調査 12) 特定使用成績調査 23) 特定使用成績調査 3 <p>【選択理由】</p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、低血圧及び徐脈の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 低血圧及び徐脈に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
失神	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の薬理作用から末梢血管抵抗が低下し、低血圧、徐脈の発現が予測され、失神が生じうる。小児期又は成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験においては失神の副作用は認められていないが、海外臨床試験において、これらの副作用が認められた。海外臨床試験で重篤症例が認められており、失神が発現した場合、事故や外傷といった重篤な転帰を辿る可能性が考えられる。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 2) 特定使用成績調査 2 3) 特定使用成績調査 3 <p>【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、失神の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 失神に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
投与中止時の血圧上昇	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の薬理作用から投与中止時における高血圧の発現が予測される。小児期におけるAD/HD</p>

	<p>を対象とした国内プラセボ対照試験の漸減期終了時における各投与群の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は、それぞれ、0.04 mg/kg群で1.0 mmHg、0.3 mmHg、-0.3回/分、0.08 mg/kg群で3.1 mmHg、3.6 mmHg、4.2回/分、0.12 mg/kg群で2.2 mmHg、3.2 mmHg、1.4回/分、各投与群の20 mmHgを超える収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇、20回/分を超える脈拍数増加（ベースラインからの変動）が認められた被験者の割合は、それぞれ、0.04 mg/kg群で3.2%、0%、4.8%、0.08 mg/kg群で6.6%、8.2%、4.9%、0.12 mg/kg群で8.5%、5.1%、8.5%であった。</p> <p>成人期におけるAD/HDを対象とした国内プラセボ対照試験の漸減期終了時における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は、それぞれ、0.76 mmHg、0.72 mmHg、-1.32回/分、20 mmHgを超える収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇、20回/分を超える脈拍数増加（ベースラインからの変動）が認められた被験者の割合は、それぞれ、3.4%、1.1%、2.3%であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 2) 特定使用成績調査 2 3) 特定使用成績調査 3 <p>【選択理由】</p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、投与中止時の高血圧の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する注意」の項で注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>投与中止時における高血圧に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
鎮静	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の薬理作用から交感神経活動が減弱し、鎮静の発現が予測される。小児期におけるAD/HDを対象とした国内臨床試験において、傾眠57.5%（146/254例）、疲労1.2%（3/254例）及び倦怠感7.9%（20/254例）の副作用が高頻度に認められた。成人期におけるAD/HDを対</p>

	<p>象とした国内臨床試験において、傾眠41.3% (95/230例)、疲労0.9% (2/230例)、倦怠感13.0% (30/230例) 及び無力症0.9% (2/230例) の副作用が高頻度に認められた。海外臨床試験においても、これらの副作用が高頻度に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 2) 特定使用成績調査 2 <p>【選択理由】</p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、鎮静の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>鎮静に関する情報を医療関係者及び患者/保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
QT 延長	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>健康成人を対象に、グアンファシン即放性製剤 4 mg 単回投与時及び 4～8 mg 漸増反復投与での 8 mg 投与時の QT 間隔に対する影響を検討した海外 QT/QTc 評価試験においては、ベースラインからの変化量 (QTcF 間隔) におけるプラセボ投与時との差の最大平均値 (片側 95%信頼区間上限値) は、4 mg 投与では 4.55 (6.52) msec、8 mg 投与では 7.61 (10.34) msec であり (それぞれ Day1、Day6 の投与 12 時間後に観測)、QTc 間隔の延長が認められた。小児期における AD/HD を対象とした国内臨床試験において、心電図 QT 延長 2.0% (5/254 例) の副作用が認められ、そのうち、1 例は QTcF が 500 msec 超延長したが、本剤漸減中に回復した。成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験において、心電図 QT 延長 0.4% (1/230 例) の副作用が認められたが、QTcF が 500 msec 超延長した症例は認められなかった。海外臨床試験においても、これらの副作用が認められたが、QTcF が 500 msec 超延長した症例は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 2) 特定使用成績調査 2 3) 特定使用成績調査 3 <p>【選択理由】</p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、QT 延長の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>QT 延長に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
脱水	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤が腎臓の α_2 受容体に作用することにより、脱水を生じる可能性が考えられる。小児期又は成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験においては脱水の副作用は認められ</p>

	<p>ていないが、海外臨床試験においてこれらの副作用が 0.1% (1/713 例) 認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 2) 特定使用成績調査 2 <p>【選択理由】</p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、脱水の発現状況を詳細に把握するため。</p>
心弁膜症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は <i>in vitro</i> で、ヒトの心弁膜症の理論上のリスクとされている 5-HT_{2B} 受容体への中程度の親和性が確認されている。小児期又は成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において、心弁膜症は認められなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>小児期又は成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において、心弁膜症は認められなかったことから、通常の安全性監視活動により心弁膜症の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による心弁膜症の発現リスクについては明確ではないため、添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後の心弁膜症の発現状況に応じて、注意喚起の必要</p>

	性を検討する。
自殺行動/自殺念慮	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤との関連性は明確ではないが、AD/HD 患者では、自殺行動/自殺念慮が認められることがある。なお、小児期又は成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験において、自殺行動/自殺念慮の副作用は認められていないが、海外短期投与試験において本剤群で 0.2% (3/1798 例)、プラセボ群で 0%、海外継続投与試験において 0.3% (2/713 例) の副作用が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 2) 特定使用成績調査 2 <p>【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、自殺行動/自殺念慮の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 自殺行動/自殺念慮に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
敵意/攻撃性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤との関連性は明確ではないが、AD/HD 患者では、敵意/攻撃性が認められることがある。なお、小児期における AD/HD を対象とした国内臨床試験において、易刺激性 1.2% (3/254 例)、感情不安定 0.8% (2/254 例)、激越 0.4% (1/254 例)、怒り 0.4% (1/254 例) の副作用が認められた。成人期の AD/HD を対象とした国内臨床試験において、易刺激性 0.4% (1/230 例) 及び攻撃性 0.4% (1/230 例) の副作用が認められた。 また、海外短期投与試験において本剤群で 7.1% (128/1798 例)、プラセボ群で 4.2% (41/976 例)、海外継続投与試験において 8.6% (61/713 例) の副作用が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動

	<p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 1 2) 特定使用成績調査 2 <p>【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、敵意/攻撃性の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、配布 2) 患者/保護者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 敵意/攻撃性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>糖代謝異常（低血糖、血中ブドウ糖増加）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤が α_{2A} 受容体に作用することにより、インシュリン分泌に影響を与える可能性が考えられる。小児期又は成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において、糖代謝異常の副作用は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 小児期又は成人期における AD/HD を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において、糖代謝異常の副作用は認められなかったことから、通常 of 安全性監視活動により糖代謝異常（低血糖、血中ブドウ糖増加）の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of リスク最小化活動：なし <p>【選択理由】 現時点において、本剤投与による糖代謝異常の発現リスクについては明確ではないため、添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後の糖代謝異常の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性（小児）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後の使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 1 ・ 特定使用成績調査 2
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 1 製造販売後の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。 ・ 特定使用成績調査 2 製造販売後の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（AD/HD RS-IV）教師評価、医師評価〕及び安全性に関する情報を収集する。
学校生活での AD/HD 症状に対する有効性（小児）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後の使用実態下における、学校生活での AD/HD 症状に対する有効性を確認する必要があると判断したため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 2
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 2 製造販売後の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（AD/HD RS-IV）教師評価、医師評価〕及び安全性に関する情報を収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 1 (小児)	
	<p>【安全性検討事項】</p> <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 ・QT 延長 ・脱水 ・自殺行動/自殺念慮 ・敵意/攻撃性 <p>【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ことを目的とする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2017 年 8 月～2021 年 7 月 (4 年間) 登録期間：2017 年 8 月～2019 年 7 月 (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</p> <p>【目標症例数の設定根拠】 発現した場合に事故や外傷といった重篤な転帰を辿る可能性が考えられる失神の、国内臨床試験における有害事象発現率は 0.8% (2 例/254 例) と低頻度であった。両側有意水準 5%のもと、失神の閾値発現率を 0.8%とすると、仮に真の発現率が閾値の 2 倍とした場合の閾値 0.8%に対する検出力 80%以上を担保するためには、1227 例の安全性解析対象症例が必要となる。更に、解析除外等の脱落例が生じることを考慮し、本調査の目標症例数を 1300 例に設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時 (最終解析)：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行

	<p>う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査 2 (小児)</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <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 ・QT 延長 ・脱水 ・自殺行動/自殺念慮 ・敵意/攻撃性 <p>【目的】</p> <p>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 (AD/HD RS-IV) 教師評価、医師評価〕及び安全性に関する情報を収集することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2018 年 5 月～2022 年 4 月 (4 年間)</p> <p>登録期間：2018 年 5 月～2021 年 10 月 (3 年 5 ヶ月間)</p> <p>目標症例数：75 例 (有効性評価対象症例として)</p> <p>実施方法：中央登録方式</p> <p>観察期間：本剤の投与開始から 24 週間</p> <p>【目標症例数の設定根拠】</p> <p>国内臨床試験、類薬の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、投与 24 週時点における AD/HD RS-IV 教師評価スコアの本剤投与開始時からの変化量を-6 (閾値-2.2)、標準偏差を10と見積もった。片側有意水準2.5%とし、1 標本t検定による95%信頼区間の上限値が閾値-2.2を下回る確率が90%以上となることを確保するためには、75例が必要となることから、本調査の目標症例数を75例 (有効性評価対象症例として)と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：収集した情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時 (最終解析)：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査 3 (成人)</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <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
- ・QT 延長

【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ことを目的とする。

【実施計画】

実施期間：2020年6月～2023年5月（3年間）

登録期間：2020年6月～2022年5月（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例を目標とする〕（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

【目標症例数の設定根拠】

成人期におけるAD/HD患者を対象とした国内臨床試験において、発現した場合に事故や外傷といった重篤な転帰を辿る失神が生じうる、高度な徐脈の発現率は0.4%（1/230例）、その95%信頼性区間の上限は1.2%であった。両側有意水準5%のもと、高度な徐脈の発現率を0.4%とすると、仮に真の発現率が国内臨床試験の95%信頼区間上限（1.2%）とした場合の0.4%に対する検出力80%以上を担保するためには、750例が必要となることから、目標症例数を750例に設定した。

なお、他のAD/HD治療薬の処方状況を参考に、本剤の成人患者における心血管系の合併症を有する患者割合及び心血管系に影響を及ぼす薬剤の併用割合を5%程度及び3%程度と仮定すると、本調査において心血管系の合併症を有する患者及び心血管系に影響を及ぼす薬剤を併用している患者は35例及び25例程度含まれると推定される。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・調査終了時（最終解析）：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査 1	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「特定使用成績調査 1」参照
特定使用成績調査 2	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「特定使用成績調査 2」参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
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）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <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 ・QT 延長 ・脱水 ・自殺行動/自殺念慮 ・敵意/攻撃性 <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な治療のための情報を提供することを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業ホームページに掲載する。 ・納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】</p> <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 ・QT 延長 ・脱水 ・自殺行動/自殺念慮 ・敵意/攻撃性 <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な治療のための情報を提供すること</p>

<p>とを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・企業ホームページに掲載する。・納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に対する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（小児）	該当せず	販売開始より6ヵ月後	終了	作成済み (2018年1月提出)
市販直後調査（成人）	該当せず	承認取得後より6ヵ月後	終了	作成済み (2020年2月提出)
特定使用成績調査1	1300例/1300例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	調査開始7年後の安全性定期報告書作成時
特定使用成績調査2	75例/75例（有効性評価対象症例として）	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	調査開始7年後の安全性定期報告書作成時
特定使用成績調査3	750例/750例（安全性評価対象症例として）	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	調査開始4年後の安全性定期報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査1	1300例/1300例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	調査開始7年後の安全性定期報告書作成時
特定使用成績調査2	75例/75例（有効性評価対象症例として）	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	調査開始7年後の安全性定期報告

有効性に関する調査 ・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
				書作成時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（小児）	販売開始より6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供（成人）	承認取得後より6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
患者/保護者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中