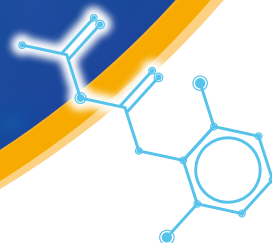


インチュニブ®を適正にご使用いただくために

インチュニブ®適正使用ガイド



薬価基準収載

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)

インチュニブ錠[®] 1mg 3mg

グアンファシン塩酸塩徐放錠

劇薬, 処方箋医薬品^{注)}

intuniv[®] Tablets 1, 3mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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]

インチュニブ[®]に関する留意点

- 1 本剤の成分であるグアンファシン塩酸塩は、日本において過去に「エスタリック[®]錠0.5 mg」という商品名で、本態性高血圧症を【効能・効果】として販売されていました（2005年5月販売中止）。また、「エスタリック[®]錠0.5 mg」の用量は0.5～1.5 mg/日のため、インチュニブ[®]投与時では「エスタリック[®]錠0.5 mg」と比べてグアンファシンの曝露量は高くなります。

(※P3, 26, 31をご参照ください)

- 2 インチュニブ[®]投与時には、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ります。したがって、血圧及び脈拍数の定期的な測定が必要です。

(※P32～33, 64をご参照ください)

3 6歳以上18歳未満の小児ADHD患者の場合

- (1) インチュニブ[®]の投与開始前には、心電図異常の有無について確認してください。
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してください。
- 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、本剤投与前には、最近、心電図を測定したかを確認すること。
 - 2) 1)において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、異常の有無について確認すること。
 - 3) 1)において心電図を測定している場合には、異常の有無と内容について詳細に確認すること。
 - 4) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも留意し、心電図異常の有無を慎重に確認すること。
- (2) 心血管疾患も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してください。
- (3) 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、適切な処置を行ってください。

(※P27～29, 32, 34～35, 51～52をご参照ください)

18歳以上のADHD患者の場合

- (1) インチュニブ[®]の投与開始前には、心電図異常の「既往」の有無について確認してください。
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してください。
- 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、本剤投与前には、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。
 - 2) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも留意し、心電図異常の有無を慎重に確認すること。
- (2) 心血管疾患もしくはその既往歴がある場合は、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してください。
- (3) 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、適切な処置を行ってください。

(※P27～28, 30, 32, 36, 51～52をご参照ください)

- 4 インチュニブ[®]の急な減量又は中止により、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ります。そのため、本剤中止時には漸減が必要です。

(※P27～30, 53, 75～76をご参照ください)

- 5 インチュニブ[®]は漸減に1～3週間程度を要するため、既存のADHD治療薬で推奨されているような、“短期的な休薬”は行わないでください。

(※P23, 75～76をご参照ください)

目次

インチュニブ [®] に関する留意点	1	2. 用法・用量	26
Ⅰ はじめに	3	(1) 用法・用量	26
Ⅱ ADHDの診断	4	(2) 用法・用量に関連する注意	27
1. 定義と基本症状	4	■投与法チャート	27
(1) 定義	4	3. インチュニブ [®] の注意事項等情報	31
(2) ADHDの主症状(基本症状)について	4	(1) 禁忌	31
(3) 疫学	6	(2) 重要な基本的注意	32
2. ADHDの診断基準	6	(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	38
(1) ADHD医学的診断・評価のプロセス	8	(4) 相互作用	41
(2) 鑑別が必要な疾患と併存症	13	(5) 副作用	43
Ⅲ ADHDの治療指針	15	(6) 临床上重要な副作用とその対応	51
1. ADHD治療・支援の流れと目標	15	①バイタルサイン(血圧、脈拍数)	51
2. 重症度に応じた治療・支援のスケジュール	17	②眠気及び鎮静	65
3. 心理社会的治療	18	③体重	71
A. 小児ADHDにおける心理社会的治療	18	(7) 過量投与時の注意とその対応	74
(1) 環境調整	18	①過量投与時の注意事項	74
(2) 親への心理社会的治療	18	②過量投与例の転帰	74
(3) ケース本人への心理社会的治療	18	4. 治療の継続に関する注意	75
(4) 学校及び他の専門機関との連携	18	(1) インチュニブ [®] の投与中断・中止	75
B. 成人ADHDにおける心理社会的治療	19	(2) 長期使用時における注意	76
(1) 認知行動療法	19	5. 患者本人、保護者等に説明すべき事項	77
(2) 行動療法的介入	19	(1) インチュニブ [®] を服用してはいけない患者	77
(3) 環境調整	20	(2) インチュニブ [®] を慎重に服用する必要がある患者	77
(4) 自己コントロール	20	(3) インチュニブ [®] の服用方法について	78
4. 薬物療法	21	(4) インチュニブ [®] の服用中に	
(1) 薬物療法導入の判断	21	気を付けなければいけないこと	79
(2) 評価尺度	22	(5) インチュニブ [®] の服用中に	
(3) 薬物療法からの離脱の考え方	23	起こり得る副作用について	81
Ⅳ インチュニブ [®] によるADHD治療	25	■ 関連資料	83
1. 効能・効果	25	資料A ADHDの診断基準(DSM-5)	84
(1) 効能・効果	25	資料B 機能の全体的評価(GAF)尺度	86
(2) 効能・効果に関連する注意	25	資料C 小児ADHDの併存症あるいは	
		鑑別すべき精神疾患と身体疾患	87
		資料D 成人ADHDの併存症あるいは	
		鑑別すべき精神疾患と身体疾患	92

インチュニブ®錠 1 mg・3 mg (グアンファシン塩酸塩徐放錠) は、選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬として日本で初めて注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) の承認を取得した、「1日1回」経口投与の非中枢刺激薬です。

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ます。ADHDに対するインチュニブ®の作用機序はまだ明確ではありませんが、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ます(ラット)。なお、インチュニブ®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ありません。

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ADHD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「ADHD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ADHD患者を対象として2001年12月より開始しました。そして、2009年9月に初めてADHD治療薬INTUNIV®が米国で承認されました。

なお、過去にわが国では、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、「本態性高血圧症治療薬」エスタリック® 0.5 mgが販売されていましたが、既に2005年5月に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ません。

わが国では2011年11月に、塩野義製薬株式会社とShire plc (現 Takeda) が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契約を締結して、2012年より小児ADHD患者を対象に臨床試験を開始し、2017年3月に「小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)」を適応症としてインチュニブ®錠 1 mg・3 mgの製造販売承認を取得しました。

また国内では、18歳以上のADHD患者を対象に、2015年6月より臨床試験が開始され、2019年6月に世界で初めて18歳以上の患者への適応拡大が行われました。

なお、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ました。

本冊子は、インチュニブ®を適切に使用していただくために、ADHDの治療指針や、インチュニブ®でのADHD治療、インチュニブ®投与時の注意事項、発現のおそれのある注意すべき有害事象などについて解説しています。電子添文とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容を十分にご理解いただいた上で、インチュニブ®をご処方ください。本冊子が先生方のADHD診療の一助となれば幸いです。

1. 定義と基本症状

(1) 定義

文部科学省によれば、「Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) とは、年齢あるいは発達に釣り合いのない注意力、及び/又は衝動性、多動性を特徴とする行動の障害で、社会的な活動や学業の機能に支障を来すものである」と定義付けられ、発達障害者支援法第二条でADHDを発達障害と位置付けています。

本邦の『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』によれば、「ADHDの疾患概念は不注意、多動性、衝動性の三種の主症状によって定義され、基本的には生来的・体質的な脳機能障害を背景とした精神疾患を意味している」とされています¹⁾。

米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5) では、「不注意、まとまりのなさ、および/または多動性・衝動性が障害レベルに達することにより特徴づけられる神経発達症」と定義付けられています²⁾。

- 1) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(5)
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P32

(2) ADHDの主症状(基本症状)について

小児 ADHD

小児ADHDの主症状(基本症状)は、「不注意」、「多動性」、「衝動性」の3つからなり、これらの症状は発達の水準に不相应で、社会的及び学業的/職業的活動に直接、悪影響を及ぼすほどになります¹⁾。不注意は、課題から気がそれること、忍耐の欠如、集中し続けることの困難(例えば、授業や会話に集中し続けることが難しい、忘れ物が多い、宿題をしていない など²⁾)¹⁾、多動性は、不適切な場面での過剰な運動活動性、過剰にそわそわすること、過剰にトントン叩くこと、又はしゃべり過ぎること、衝動性は、事前に見通しを立てることがなく即座に行われる、及び自分に害となる可能性の高い性急な行動(例えば、注意せず道に飛び出す、順番を待てない³⁾ など)を指します¹⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P60
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P58
3) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P59

成人 ADHD

以前は、ADHDは子どもだけの疾患であるという考えが一般的でしたが、ADHDの中長期経過の研究により、ADHDが成人期まで継続する疾患であることが示されています¹⁾。

成人ADHDにおいても、主症状(基本症状)は「不注意」、「多動性」、「衝動性」の3つからなります。不注意症状は、ケアレスミスが多い、仕事や勉強でいいかげん、締め切りに間に合わない、話しかけてもうわの空、身の回りを散らかす、遅刻が多い、課題や活動に必要な物を失くす、集中できない、忘れっぽいなど、多動性は、しばしば手足をそわそわ動かしたり、トントン叩いたり、打ち鳴らしたり、椅子の上でもじもじする、目立つほど頻回にオフィスの席を立ち部屋を出る、騒々しい、おしゃべりなど、衝動性は、会話場面で必要以上に他者の発言に割り込む、一列になって待っている場面(例えば遊園地で人気の高いアトラクションを待つ列に並ぶこと)を不適切なほど回避する、他者の活動に割って入りその主導権を奪ってしまうなどを指します²⁾。

青年期及び成人期には、運動性多動の症状は明らかでなくなりますが、落ち着きのなさ、不注意、計画性のなさ、衝動性に伴う困難は持続しています³⁾。

- 1) 根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P392より抜粋
2) 齊藤 万比古 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P6-11より抜粋
3) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P61より抜粋

Ⅱ ADHDの診断

ADHDの主症状は個々により異なりますが、年代とともに大きく変わる傾向があります。『第5版 注意欠如・多動症—ADHD—の診断・治療ガイドライン』では、幼児期、小学生年代、中高生年代あるいは思春期、青年期後半段階とそれ以降の成人期での主症状の現れ方と、「その他の症状」（各年代に生じやすい二次障害的な精神疾患や問題）が記載されています（下表）。

■ 年代によるADHD症状の現れ方

	不注意	多動性	衝動性	その他
幼児期	この年代で不注意が目立つことはほとんどない。物事への関心という点ではむしろ好奇心の旺盛な活発な幼児という印象を大人に与えるかもしれない。	じっとしていることが苦手なで、動き回る傾向が強いが、この年代では周囲の子どもも活動性が高い傾向にあり、多動性が目立つことはまだあまり多くない。	いきなり母親の手を振り切って駆け出す、遊具や遊びの順番を待てない、邪魔な他児を突き飛ばす、他児の所有物をいきなり取り上げるなどの行動が目立つと、問題として注目される可能性が高い。	人なつこさが目立つ。衝動性や多動性は養育者の虐待的対応を誘発するかもしれない。すでに、かんしゃくや反抗を中心とする外在化障害や分離不安を中心とする内在化障害が現れるかもしれない。
小学生年代	連絡帳やノートをとれない、忘れ物が多い、作業が雑、よそ見が多い、ケアレスミスが多い、宿題をしない、提出物を出さないなどの特徴が目立つことがある。	授業中に立ち歩いたり、他児に大声で話しかけたりする。いつも多弁で騒々しい。いつも体をもじもじと、あるいはそわそわと動かし続けている。むやみに走り回り、興味のおもむくままに乱暴に物を取り扱う。	軽はずみで唐突な行動が多い。ルールの逸脱が多い。順番を待てない。教師の質問へ指される前に答えてしまう。他児にちょっかいを出し、トラブルが多い。道路へ突然飛び出したりする。	激しい反抗や他者への攻撃行動などの外在化障害、あるいは分離不安や抑うつなどの内在化障害が前景に出た学校不適応や、受動攻撃的な不従順さを伴う不登校が現れる。
中高生年代	ケアレスミスが多い。忘れ物・失くし物が多い。約束を忘れる。整理整頓が苦手。授業中や会話の際にうわの空にみえる。作業に集中せず脱線が多い。時間管理が苦手な大切な課題も後回しにする。	授業中の離席は減っても、体をもじもじと、あるいはそわそわと動かし落ち着きがない。じっとしていることを求められる場が苦手なで避けようとする。	軽はずみな行動やルールの逸脱が生じやすい。相手の話を最後まで聞けず、途中で発言してしまう。感情的になってキレやすい。順番を待たねばならない環境を避ける（例えば長い列に並ぶこと）。	反抗的になりやすい。非行集団への接近が生じうる。自信がなく、気分の落ち込みが生じやすい。受動攻撃性が高まり不登校・ひきこもりが生じやすい。ネット依存・ゲーム依存のリスクが高い。
青年期後半段階以降	基本的に中高生年代の現れ方と同じであるが、そうした自分の特性に違和感をもっていることが多い。	体をもじもじと、あるいはそわそわと動かし落ち着きがない。会議のようなじっとしていることを求められる場を避けたり、必要以上に席を立ったりする。会議などで落ち着かない気持ちを強く感じる。	軽はずみな行動やルールの逸脱が生じやすい。順番を待たねばならない環境を避ける（長い列に並ぶなど）。相手の話を最後まで聞けず、途中で発言してしまう。感情的になりやすくとトラブルが多い。	自信がなく、批判に弱く、抑うつ的になりやすい。ネット依存、ギャンブル依存のリスクが高く、ひきこもりに発展しやすい。反社会性が強まるケースもある。パーソナリティ障害の特性が強まるケースもある。

齊藤 万比古 著『第5版 注意欠如・多動症—ADHD—の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P9

(3) 疫学

小児 ADHD

Polanczykらによるシステマティックレビューによると、ADHDの世界的な有病率は5.29%であることが報告されています（海外データ）。

Polanczyk, G., et al.: Am. J. Psychiatry., 2007, **164** (6), 942
本論文の著者には、Shire Laboratories社（現 Takeda）より研究支援及び講演料等を受領している者が含まれています。

成人 ADHD

日本人成人10,000名を対象にわが国で初めて実施された成人ADHDの疫学調査の結果、ADHDの全体の有病率の推定値は1.65% [95%信頼区間: 1.25-2.05] であり、性別ごとに有病率の推定値を算出したところ、男性では1.67%、女性では1.53%でした。

中村 和彦., ほか: 精神科治療学., 2013, **28** (2), 155

2. ADHDの診断基準

本邦では、精神疾患の診断基準として米国精神医学会による「DSM-5」が汎用されていますので、本『インチュニブ®適正使用ガイド』では、DSM-5に準拠した診断フロー図を提示します（次頁図）。

小児 ADHD

まず、小児ADHDの診断は、ADHDの症状基準を満たしているかどうかを確認することから始まります。DSM-5では、ADHDの主症状を「不注意」と「多動性及び衝動性」の2領域に分け、それぞれ9項目の症状を例示しています。さらにそれぞれの領域の一方、あるいは両方で6項目以上（17歳以上では5項目以上）の症状が6ヵ月以上持続し、それらの症状の程度が発達の水準に不相応で、社会的及び学業的/職業的活動に直接、悪影響を及ぼしていないかを診断の基準としています¹⁾。状態により、「不注意優勢に存在」、「多動・衝動優勢に存在」、「混合して存在」のいずれかに評価されます²⁾。

【※詳細は「関連資料」の章 P84～85（資料A）をご参照ください】

- 1) 齊藤 万比古 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古, 飯田 順三 編）じほう 2022 P16より抜粋
- 2) 太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古, 飯田 順三 編）じほう 2022 P44より抜粋

成人 ADHD

ADHDの診断は、成人であっても、標準的には「DSM-5に準拠したADHDの診断フロー図」に従って行います。

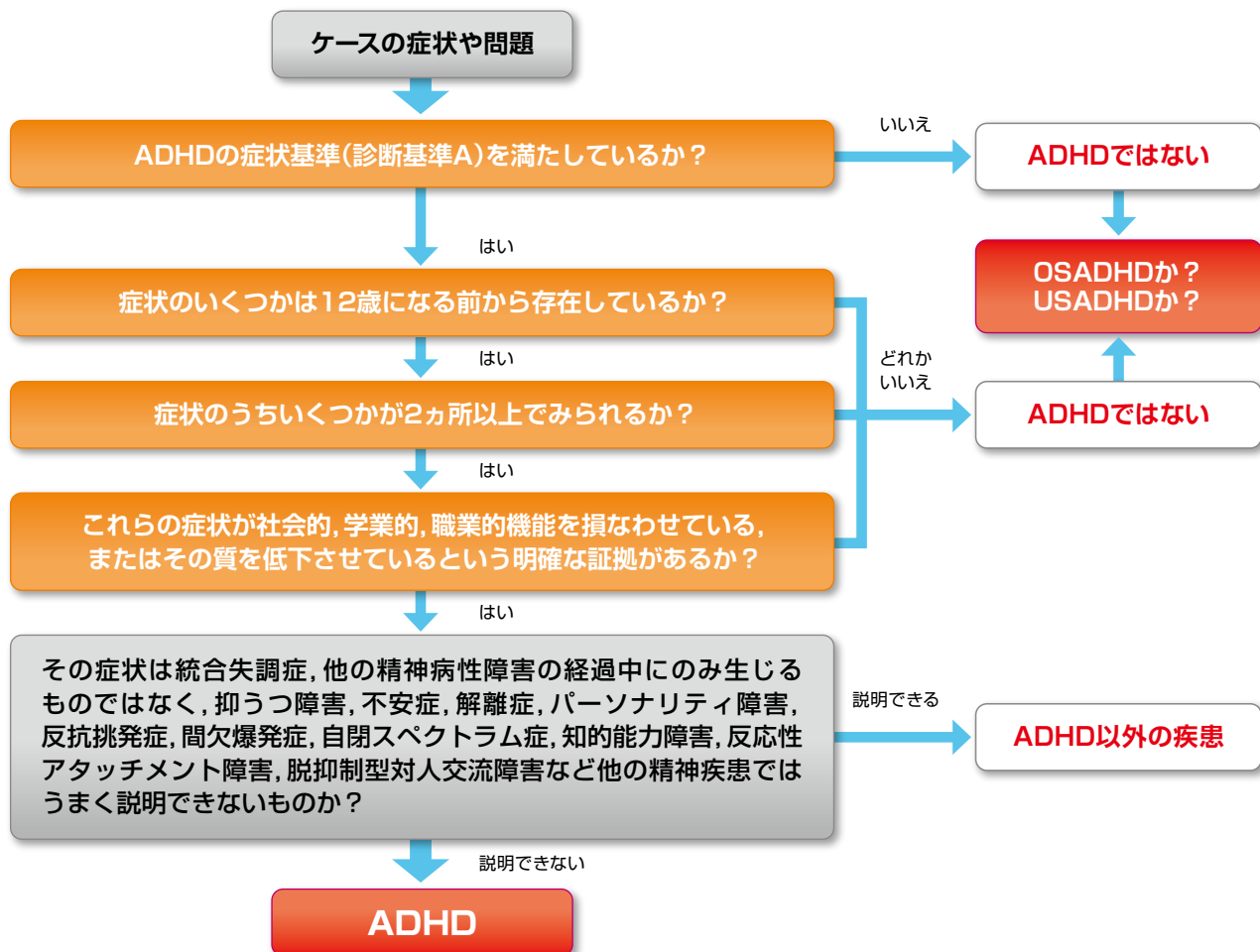
ADHDの症状基準では、主症状である「不注意」と「多動性及び衝動性」のそれぞれ9項目の症状のうち、成人（17歳以上）では、5項目以上満たせばよいことになっています（次頁図）。

【※詳細は「関連資料」の章 P84～85（資料A）をご参照ください】

根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古, 飯田 順三 編）じほう 2022 P393より抜粋

Ⅱ ADHDの診断

■ DSM-5に準拠したADHDの診断フロー図



OSADHD: 他の特定される注意欠如・多動症
USADHD: 特定不能の注意欠如・多動症

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(7)

(1) ADHD医学的診断・評価のプロセス

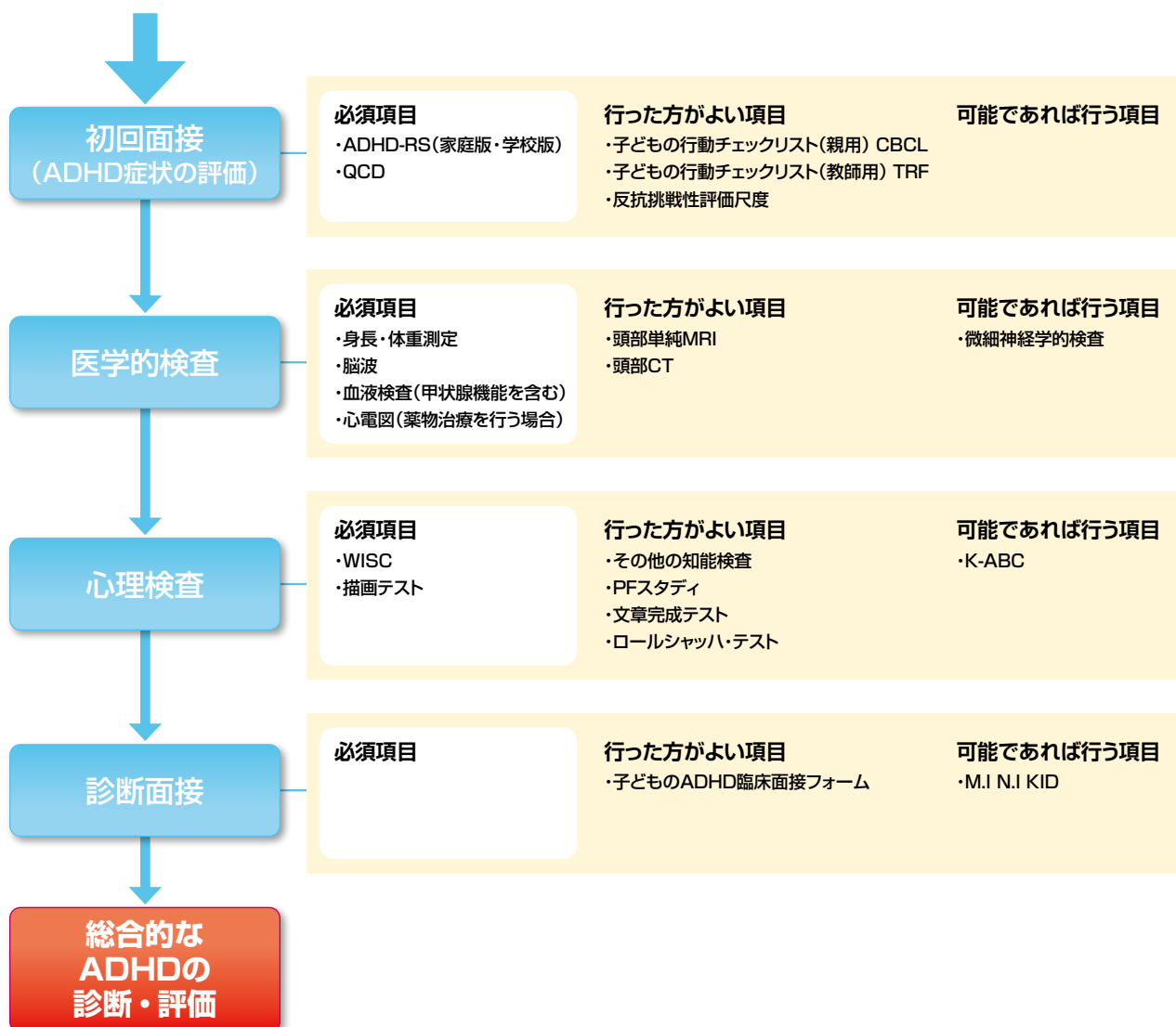
小児 ADHD

『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』にて推奨されている小児ADHDの医学的診断・評価のプロセスを以下に示します。

ADHDの診断は、問診や評価尺度などを用いたADHD症状の評価、医学的検査、心理検査、診断面接というプロセスを経て総合的に判断することが求められます。このプロセスを経ることで客観性をもった適切な診断・評価となります¹⁾。

1) 太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P44より抜粋

■ 小児ADHDの医学的診断・評価フローチャート (例)



ADHD-RS : Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Rating Scale

QCD : Questionnaire for Children with Difficulties (子どもの日常生活チェックリスト)

WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children

PFスタディ : Picture Frustration Study

K-ABC : Kaufman Assessment Battery for Children

M.I N.I KID : Mini-International Neuropsychiatry Interview for Children and Adolescent

太田 豊作., ほか : 児童青年精神医学とその近接領域., 2013, 54 (2), 119より改変

太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P40

①初回面接 (ADHD症状の評価) について

小児 ADHD

i) 問診・行動観察

ADHDの診断においては、ADHDを疑わせる行動について、それが発達段階に不相応な程度であるのか、また、具体的な状況や本人の思いを丁寧に聴取して、ADHDの症状・特性によるものであるかを判断する必要があります。さらに、その行動の成り立ちについて検討しますが、特に、思春期の子どもの場合、いくつかのADHD症状が12歳以前に認められたことを確認することが必要です。診察室で待っている間の行動、診察室での行動も、ADHDの症状の評価において参考になります。ただし、ADHDと診断される子どもでも、診察室では普段とは異なり落ち着いている場合もあるため、診察室での行動観察は限定的な情報であることを念頭におく必要があります。

太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P40-41より抜粋

ii) 評価尺度

ADHDの症状評価には、「ADHD評価スケール (ADHD-RS)」が汎用されています。ADHD-RSには「家庭版」と「学校版」があり、家族と教師に評価してもらうことで、診断基準にも組み込まれている2つ以上の状況での子どもの行動を評価できます。また、最近では、子どもが日常生活においてどのような困難を有しているのかが定量的に把握できる「子どもの日常生活チェックリスト (QCD)」なども使用されます。ADHDの診断においては、さまざまな評価尺度を用いた評価を積極的に実施すべきですが、評価尺度の結果のみを診断の根拠とすることがないようにご注意ください。

太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P41より抜粋

iii) 学校などの関係者からの情報

学童期及び思春期において、特に学校からの情報は、現在、過去を含めて重要です。本人及び家族の同意のもと、学校と連携する必要があります。前述のADHD-RSの学校版の記入や学習時間の様子、友人関係、生活態度などの情報を収集します。学校との連携が困難な場合でも、過去の連絡帳、学習ノート、通知表、テストの結果など、家庭に残されているものを参考に、学校においての子どもの様子を評価します。特に思春期においては、12歳以前からADHD症状が認められたかを確認する手段の1つとして有効です。

太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P41より抜粋

②医学的検査について

小児 ADHD

ADHDと身体疾患（てんかん、進行の緩徐な脳腫瘍、部分的な脳奇形、副腎白質変性症、甲状腺機能亢進症など）とを鑑別するためには、脳波、脳画像検査、血液検査（内分泌）などの医学的検査を用いて鑑別診断することが必要です。また、薬物療法を行う場合は、血圧、脈拍、心電図などへの影響の確認、及び、成長障害の有無や食欲低下の程度の検討に、身長、体重の測定も必要です。

太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P41-42より抜粋

③心理検査について

小児 ADHD

心理検査においては、「ウェクスラー児童用知能検査 (WISC)」に代表される知能検査をできる限り行い、知的能力障害の有無や認知能力の長所と弱点を把握します。また、描画テストなどの心理検査を用いて情緒的側面を評価しておくことも重要です。

太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P42-43より抜粋

④診断面接について

小児 ADHD

『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』では、「不注意だからADHD」、「衝動的だからADHD」などといった短絡的な診断の危険性を一貫して警告しています。診断・評価にあたる臨床家がそのような誤りを回避し、ADHDの診断とそれに付随する、あるいはそこから派生した特性について適切に評価することを支援するため、「子どものADHD臨床面接フォーム」を用いた診断・評価が勧められます。

齊藤 万比古 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P45より抜粋

成人 ADHD

成人ADHDの診断プロセスの例を以下に示します。

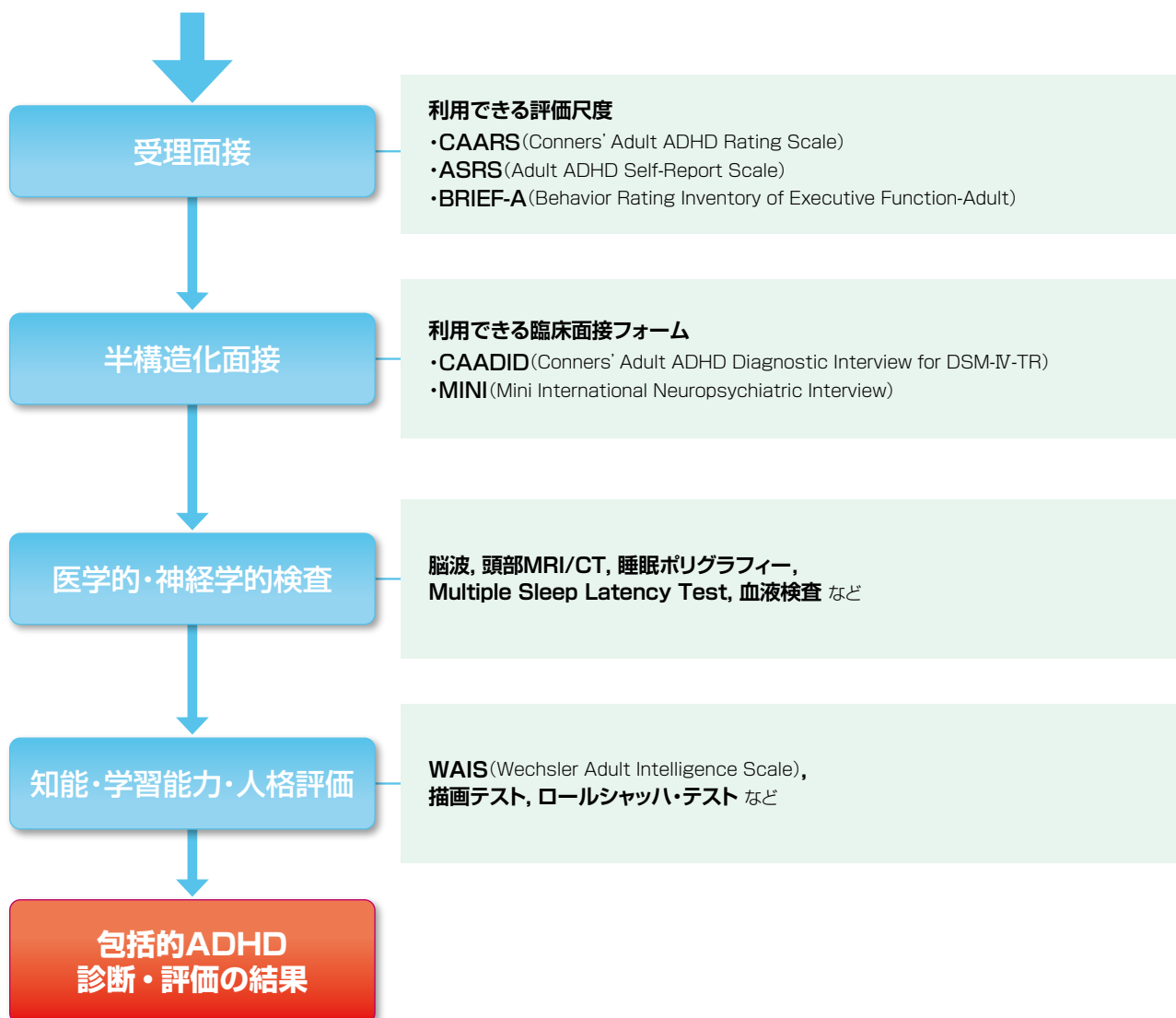
成人になって初めて精神科や心療内科を受診するADHD患者の診断は、難しいと考えられています。その理由の1つ目は、年齢が上がれば上がるほど発達歴を聴取しにくいこと、2つ目は併存症が多いため、たとえADHDがベースにあっても、必ずしもADHD症状を主訴としないこと、3つ目は幼少期からずっとADHD症状があるため、患者本人がその異常に気が付いていないことが挙げられます。しかし、3つ目については、子どものときより、患者に期待する社会の要求水準は当然上がっており、そのために苦しんでいる場合もあります¹⁾。

成人ADHDを適切に診断、評価していくためには、児童期から現在に至るまでの生育歴（すなわち、生活歴、行動歴、発達歴）を観察し、ADHD症状の連続性や他疾患との鑑別、併存症を丁寧に確認する必要があります²⁾。

1) 根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P395より抜粋

2) 三上 克央、松本 英夫 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P54より抜粋

■ 成人ADHDの医学的診断・評価フローチャート（例）



小野 和哉.: 臨床精神医学., 2017, **46** (10), 1225より一部改変
 (ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第3版 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古 ほか 編）じほう 2008 P12を参考に小野が作図）

① 受理面接について

成人 ADHD

i) 初回面接における問診

成人の場合、仕事の場面では実行機能に関わる事務処理能力が中心となるため、不注意症状が顕著であると業務に優先順位を付けて効率よく処理することが滞り、そのことが受診につながる理由の1つとして考えられます。そのため、成人ADHDでは不注意症状が中心となることに配慮することは重要です。また、ADHDの中核症状である不注意や多動性・衝動性といった症状は、必ずしもADHDに特異的な症状ではなく、その他の疾患による二次的な症状である場合があり、原疾患による影響を受ける場合が少なくないため注意が必要です。

成人ADHDでは、不注意や多動性・衝動性の症状が形を変えながらも、児童期から成人期まで連続して確認できることが診断の前提となりますので、生育歴の問診は必須です。生育歴の問診は、気分障害や自閉スペクトラム症との鑑別、併存症の問題などの判断にも役立ちます。

三上 克央, 松本 英夫 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P51-52より抜粋

ii) 評価尺度

ADHDの中核症状を評価する際には、「CAARS」(Conners' Adult ADHD Rating Scale)が有用です¹⁾。CAARSは、目的に応じてlong version (66質問)、short version (26質問)、screening version (30質問)の3種類があり²⁾、long versionが日本語版として使用可能です³⁾。

また、小児ADHDの症状評価で世界的に汎用されている尺度としてADHD-RS-IVがありますが、海外では成人ADHDに対応する質問(prompts)と組み合わせ、成人向けに開発された「ADHD-RS-IV with adult prompts」があります。当尺度はDSM-IVに準拠しており、18の評価項目が設定されています。また、当尺度の日本語版である「ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版」は、日本人成人ADHD患者及び非ADHD成人を対象として信頼性・妥当性が検証されており、成人ADHDの症状評価の手段として有用と考えられています³⁾。

一方、臨床試験では使用されていませんが、Kesslerらによって作成されたWHOの評価尺度として18項目からなる「ASRS」(Adult ADHD Self-Report Scale)も、スクリーニングツールとして使用可能です¹⁾。これらに加え、「BRIEF-A」(Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult)が、実行機能や自己管理能力の自己評価尺度として用いられています。しかし、この日本語版は治験時の使用に限定されており、現時点で日本語版は未公開です¹⁾。

1) 根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P393-394より抜粋一部改変

2) 木本 啓太郎, 三上 克央, 松本 英夫 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P64より抜粋

3) 市川 宏伸, ほか:精神医学, 2018, 60(4), 399

iii) 職場などの関係者からの情報

ADHDを診断する際に、子どもであればほとんどの場合、保護者が一緒に受診するので、本人以外からの客観的な情報を得ることができですが、成人の場合、初診時には1人で受診することが多いので、客観的な情報を得ることが難しいといえます¹⁾。さらに、患者自身がADHDではないかと思ひ込み²⁾、ADHDという診断名を求めて来院するケースが多く、受診までにADHDに関する様々な情報を入手していることから¹⁾、患者の述べる症状は主観的に「ADHDではないか?」という患者の認識に誘導されやすいという特徴があります²⁾。したがって、配偶者や保護者のほか、職場の同僚や上司などにも早い段階で来院してもらい、客観的な情報を得ることが重要です。子ども時代の症状の確認には、保護者が難しい場合は同胞でも構いません¹⁾。

1) 根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P393より抜粋

2) 小野 和哉.:臨床精神医学, 2017, 46(10), 1225より抜粋

②半構造化面接について

成人 ADHD

半構造化面接による成人ADHDの診断尺度としては、「CAADID」(Conners成人ADHD診断面接: Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV-TR)の日本語版が日常臨床で使用可能です。CAADIDは、パートIとパートIIの2部構成となっており、パートIでは家族歴、既往歴、生活歴、現病歴を詳細に面接します。パートIIでは、過去(児童期)と現在とに分けて面接を行います。そして、過去と現在の両方でADHDの診断を満たす場合に、成人ADHDと診断します¹⁾。

その他、「MINI」(精神疾患簡易構造化面接法: Mini International Neuropsychiatric Interview)も使用可能です。MINIは、DSM-IVとICD-10で定義された精神疾患のうち、特に気分障害圏、不安障害圏、薬物・アルコールの依存・乱用などの有無をスクリーニング的に判別する目的で開発された構造化面接であり、ADHDなどに特化した版も開発されています²⁾。

1) 三上 克央, 松本 英夫 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P50より抜粋
2) 稲田 俊也, 岩本 邦弘, 山本 暢朋 著『OPRS-IV 客観的精神科評価尺度ガイド 観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド 第4版』じほう 2016 P106より抜粋

③医学的・神経学的検査について

成人 ADHD

成人期のADHDの診断には、小児期からの症状の連続性を問診により確認する必要がありますが、現在では、種々の検査の進歩により、成人ADHDの「補助診断」となりうる検査が散見されつつあります¹⁾。一方で、成人ADHDでは、肥満、高血圧が成人期初期より非ADHD群と比べて出現しやすいことが報告されており、食事管理などの問題が生活習慣病のリスクを高くしている可能性があることが示唆されています。そのため、神経学的検査のほか、血液検査などの医学的検査による評価も不可欠です²⁾。

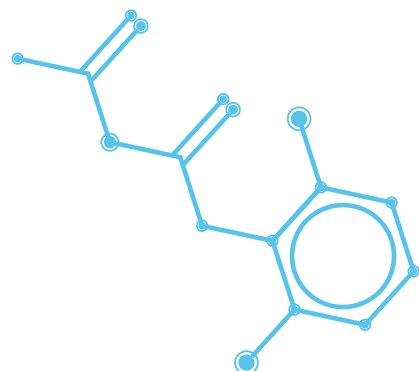
1) 木本 啓太郎, 三上 克央, 松本 英夫 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P56より抜粋
2) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P75より抜粋

④知能・学習能力・人格評価

成人 ADHD

成人用のウェクスラー式知能検査としては、「WAIS-IV」があります¹⁾。その他、情緒的側面を評価できる描画テスト、ロールシャッハ・テストなども実施されることがあります²⁾。

1) 岡田 智, 中田 洋二郎 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P105より抜粋
2) 太田 豊作 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P43より抜粋



(2) 鑑別が必要な疾患と併存症

ADHDの主症状である不注意、多動性、衝動性は、いずれもADHD固有とはいえない一般的な症状であり、多くの精神疾患や背景要因からはADHD様症状があらわれることはよく知られています。ADHDの診断に際しては、多くの精神疾患との鑑別診断にとりわけ注意を払う必要があります。一方、さまざまな精神疾患に隠れている併存症としてのADHDを見逃さないよう留意する必要があります¹⁾。

特に、**成人ADHD**では、ADHDそのものの症状ではなく併存症の症状を訴えて来院するケースが多く、そのような患者はADHDとしても重症である可能性が高いので、併存症の背景にあるADHDを見逃さず、診断することが重要です²⁾。

【※詳細は「関連資料」の章 P87～93 (資料C, D) をご参照ください】

1) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(14)より抜粋
2) 根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P394より抜粋

① 併存症

小児 ADHD

『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』では、併存症を少しでもとらえやすくすることを目的に、以下の8疾患群に分けて整理することを提案しています。

- 行動障害群：反抗挑発症、間欠爆発症、素行症、少年犯罪 など
- 情緒障害群：不安症群、強迫症及び関連症群、重篤気分調節症を含む抑うつ障害群、双極性障害及び関連障害群 など
- 神経性習癖群：排泄症群
- 神経発達症群：自閉スペクトラム症 (ASD)、知的能力障害 (ID)、コミュニケーション症群、限局性学習症 (SLD)、発達性協調運動症 (DCD)、常同運動症、チック症群 (トゥレット症など) など
- 反応性アタッチメント障害 (RAD) と脱抑制型対人交流障害 (DSED)
- 睡眠-覚醒障害群：睡眠時無呼吸症候群、むずむず足症候群、ナルコレプシー、二次的なものとして抗ADHD薬による睡眠の問題 など
- パーソナリティ障害群：境界性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害、回避性パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、強迫性パーソナリティ障害、反社会性パーソナリティ障害 など
- ゲーム・インターネット嗜癖

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(17)-(18)より抜粋

成人 ADHD

成人ADHDの併存症の中核となる疾患を以下に示します¹⁾。

- 不安症
- 気分障害
- 睡眠障害
- 薬物関連障害
- 学習障害
- 自閉スペクトラム症
- 衝動制御・パーソナリティ障害

Fayyadらによる面談調査²⁾では、成人ADHD患者は併存症を有する割合が高く、49.5%と約半数がなんらかの併存症を経験していたことが報告されています。併存症を複数有している割合も高く、成人ADHD患者の12.9%が2つ、16.2%が3つ以上の併存症を経験していました。また、成人ADHD患者の38.1%に不安障害、24.8%に気分障害、11.1%に物質乱用が認められました。一方、不安障害を有する患者の9.9%、気分障害を有する患者の11.1%、物質乱用を認める患者の12.5%に、成人ADHDが認められました²⁾。ADHDが重症であれば重症であるほど、併存症を有する割合も増えることが指摘されています³⁾。

1) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P68より抜粋

2) Fayyad, J., et al.: Br. J. Psychiatry., 2007, 190, 402

3) 根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P394より抜粋

【併存症を伴う成人ADHDの診断のポイント】

併存症を伴う成人ADHDの診断で大切なことは、以下のとおりです。

- ① 一般精神科を受診する場合、ADHD患者はADHD症状を訴えて来院するのではなく、併存症の症状を主訴に来院する場合が多い。
- ② 併存症の症状の背景にあるADHDは、一見みえにくい場合が多いが、ADHD症状を正しく評価し治療することが大切である。
- ③ 現在、患者が困っていると訴える症状（例えば、うつ病や不安症に伴うもの）を消失させたとしても、ADHDの中核症状がそのままの形で残存していれば、再び同様の症状に陥る可能性は高いため、背景にあるADHDの治療は非常に重要である。
- ④ 併存症について、例えば不注意や実行機能障害などはうつ病、多動性/衝動性は躁病でもみられるが、それぞれの気分障害のエピソードが改善してもADHD症状が残存する場合や、気分障害発症前から症状が存在する場合はADHDも考慮する。
- ⑤ 逆に、気分障害のエピソードと一致する症状は、気分障害から生じている症状である可能性が高く、この点はADHDとの鑑別になりえる。

根来 秀樹 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P200-201より抜粋

②鑑別すべき疾患

小児 ADHD

●精神疾患

自閉スペクトラム症(ASD), 反応性アタッチメント障害(RAD), 脱抑制型対人交流障害(DSED) など

●身体疾患(中枢神経疾患を含む)

甲状腺機能亢進症, アトピー性皮膚炎, 軽度聴覚障害, てんかん, 脳腫瘍, もやもや病 など

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古, 飯田 順三 編）じほう 2022 P(14)-(17)より抜粋

成人 ADHD

●精神疾患¹⁾

反抗挑発症, 不安症, 抑うつ障害, 双極性障害, 自閉スペクトラム症, 知的能力障害, 限局性学習症, パーソナリティ障害, 物質使用障害 など

●身体疾患²⁾

- ・内 科 疾 患：慢性疾患, 睡眠障害, 聴力障害
- ・薬 物 の 影 響：抗てんかん薬, ステロイド, 抗ヒスタミン薬, カフェイン, ニコチン
- ・神経学的疾患：脳外傷, てんかん
- ・内分泌, 代謝, 遺伝的疾患：肥満, 甲状腺疾患
- ・耳鼻科疾患
- ・発達上の障害
- ・他の精神疾患

1) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P83より抜粋

2) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P89より抜粋

1. ADHD治療・支援の流れと目標

小児 ADHD

『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』では、小児ADHDに対する治療と支援について、「ADHDの治療・支援は環境調整に始まる多様な心理社会的治療から開始すべきであり、まず薬物療法ありきの治療姿勢を推奨しない。あくまで薬物療法は心理社会的治療の効果不十分であることを確認したうえで、併せて実施すべき選択肢である」と記載されています¹⁾。

また、小児ADHDの治療目標については、決してADHDの3主症状が完全に消失することに置くのではなく、それらの症状の改善に伴い、学校や家庭における悪循環的な不適応状態が好転し、ADHD症状を自己のパーソナリティ特性（「自分らしさ」と呼んでもよい）として折り合えるようになることに置くべきです。さらにいえば、ADHD治療の最終的な目標は、第一に障害受容を通じた適度の自尊心の形成、第二にADHD特性を踏まえた適応性の高いパーソナリティの形成の2点となります²⁾。

- 1) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P(23)より抜粋
2) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P(42)より抜粋

成人 ADHD

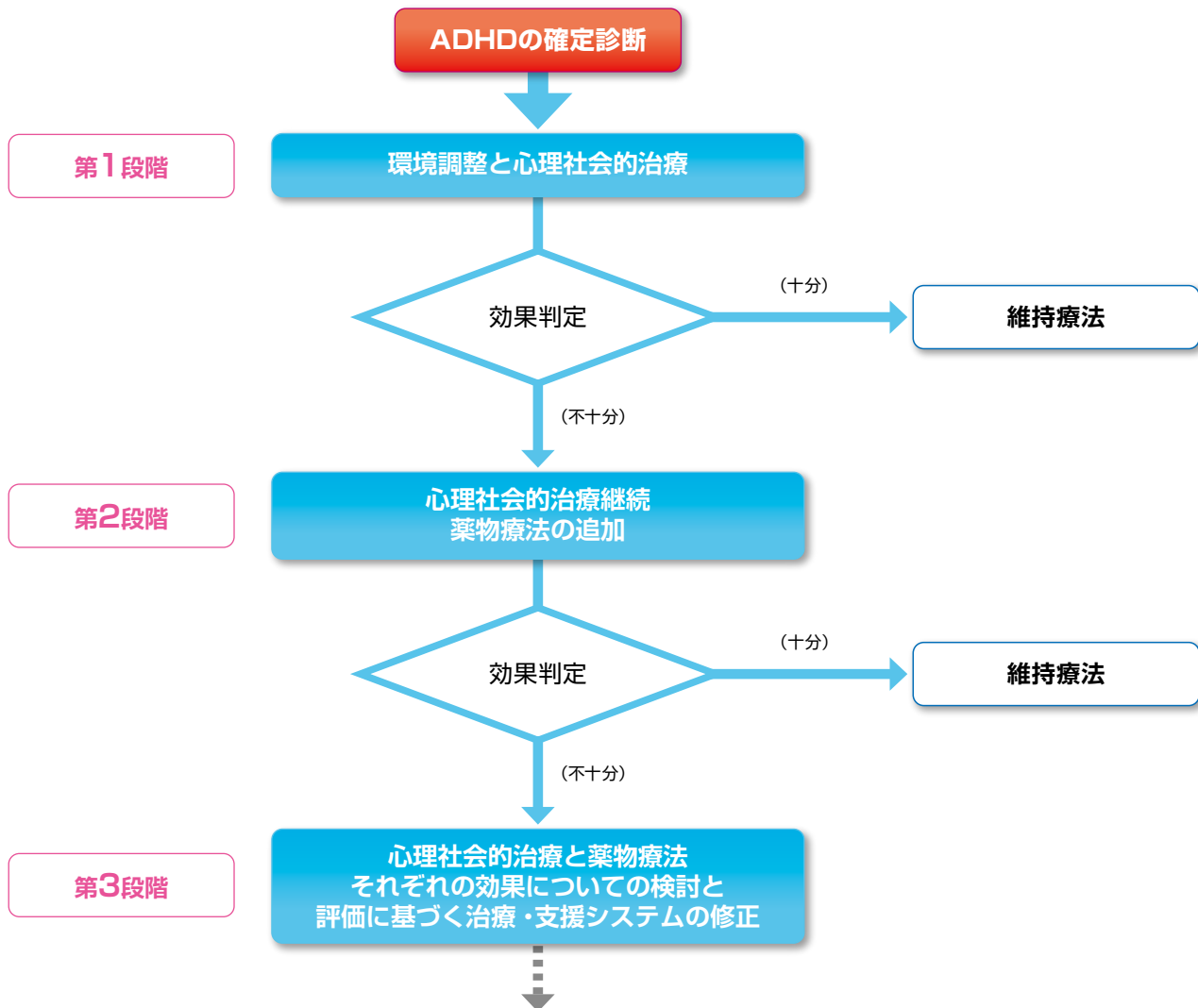
成人ADHDの治療においても、まずは環境調整や心理社会的治療が優先されます。しかし、成人の場合、長い年月にわたり、その特性を周囲から理解されず、自尊感情が低下している場合が多く、心理社会的治療の導入が困難であったり、導入できたとしても途中で治療から脱落することになります。このような症例は薬物療法を同時に考慮すべきでしょう。薬物療法により環境調整や心理社会的治療への導入がスムーズになったり、取り組みがスムーズに進むことが多く、相乗効果が期待できる場合が多いといえます¹⁾。

さらに、成人ADHDの治療・支援は、それぞれのライフサイクルに応じてなされるべきであり、発達障害者支援センターやハローワークなどの公的機関や社会的なシステムも積極的に活用すべきです。成人の場合、行動範囲や社会的な役割が比較的小さい子どもよりも、より広範囲な、かつ総合的な治療・支援プログラムが必要であると考えられます¹⁾。

ただし、包括的な治療・支援プログラムを行っても、現時点ではADHDの症状を完全に消失させる方法はありませんので、治療目標は小児ADHDと同様です²⁾。

- 1) 根来 秀樹 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P395より抜粋
2) 根来 秀樹 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P129-130より抜粋

■ ADHD治療・支援の基本的な流れ



ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P (24)

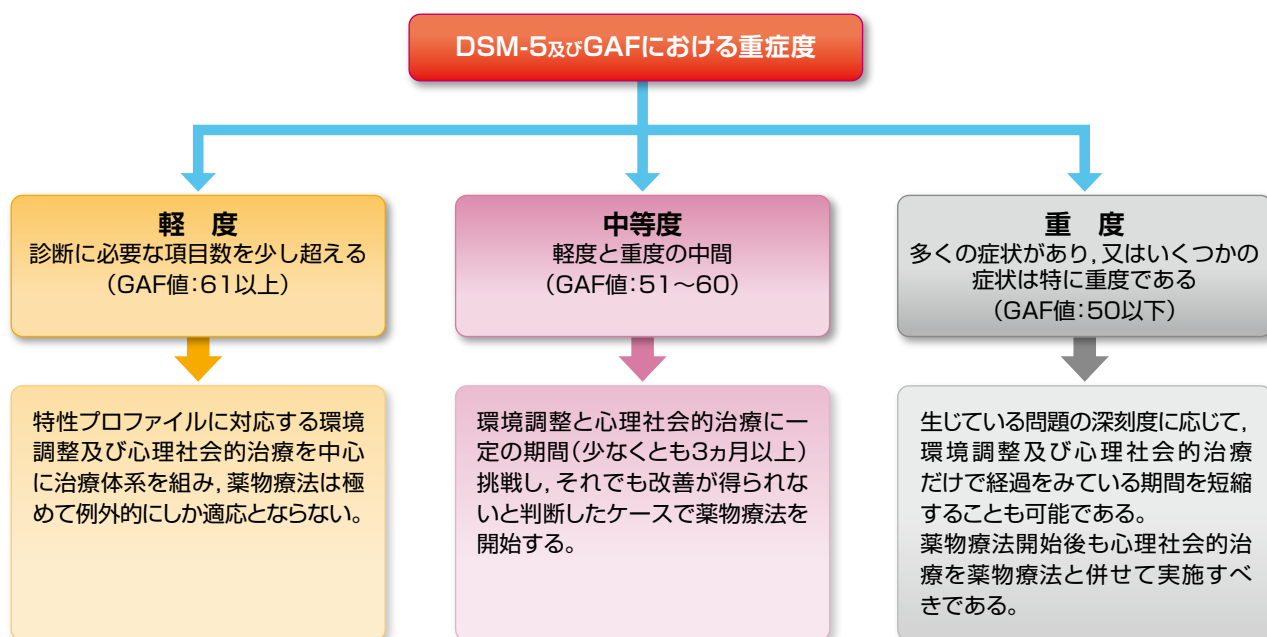
2. 重症度に応じた治療・支援のスケジュール

小児 ADHD

小児ADHDの重症度の判定は、治療・支援内容を検討する上で重要です。以下に、DSM-5の重症度分類とDSM-IV-TRで採用されていた「機能の全体的評価（GAF）尺度」での重症度ごとの治療・支援内容を示します。

子どもの機能水準（Children's Global Assessment Scale: CGAS）を加味した「GAF尺度」と、GAF値を判断材料とした「重症度判定基準表」は、P86（※「関連資料」の章 資料B）をご参照ください。

■ 重症度による治療・支援



ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症—ADHD—の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P(10)、(24)を改変し作図

成人 ADHD

上記の基準は、小児における薬物療法の適応ですが、現時点では、成人でもこれに準じて適応を検討すればよいと考えられます。ただし、成人の場合、併存症を認めることが多いため、不注意、多動性、衝動性の中核症状だけではなく、併存症に起因する機能不全もあわせた全体像を評価することが小児以上に重要なポイントになります。

● 成人ADHDにおける「重度」（GAF値：50以下）の目安

重度に関しては、ADHDの中核症状である不注意から仕事にミスが多かったり、衝動性から職場や取引先でのトラブルが多い、また実行機能の問題から仕事の管理に問題があったりして、それら問題行動を繰り返す、そのために仕事が長続きせず頻繁に転職している、次の職場が見つからないなどの人が当てはまります。このような状況が長く続いていると、適応障害やうつ病、不安障害などを併存している症例も多くなり、ADHDの症状に加え、さらに併存症の症状により意欲が低下してきたり、不安が著明になり、ますます仕事や家庭での生活に問題が出てくるという悪循環に陥ります。

● 成人ADHDにおける「中等度」（GAF値：51～60）の目安

中等度に関しては、細かいミスなどが多く、不適切な発言などのため、周囲からは本来の実力よりかなり低めに評価されている場合があり、その結果、何とか仕事を継続していても、職場内で居場所がないと感じていたり、小さなトラブルが絶えません。このような場合には、まず環境調整を行い、数ヵ月間、環境調整や心理社会的治療を継続し、改善点がいくつかみられ、本人のモチベーションが維持されているのであれば、そのまま治療を継続します。しかし、数ヵ月経っても改善がみられない場合や悪化する場合、また本人のモチベーションが低下しているような場合には、薬物療法を同時に行うことを考慮すべきです。

根来 秀樹 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P128-129より抜粋

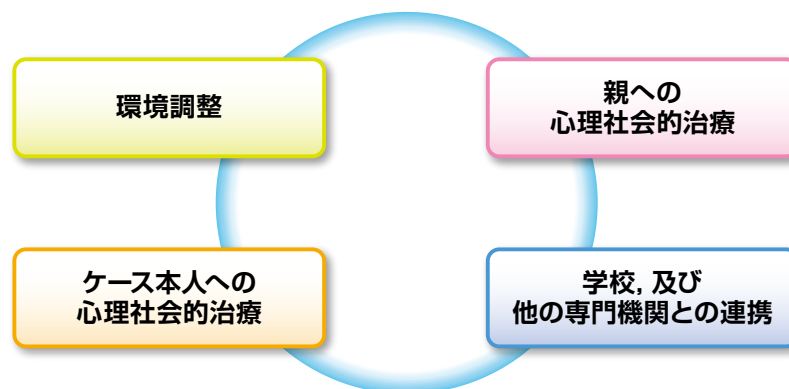
3. 心理社会的治療

A. 小児ADHDにおける心理社会的治療

小児ADHD

『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』によると、小児ADHDの心理社会的治療は、環境調整、親への心理社会的治療、ケース本人への心理社会的治療、学校など関連専門機関との連携という4領域をバランスよく組み合わせて実施すべきとされています。

■ ADHDの心理社会的治療の組み立て



ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P (25)

(1) 環境調整

環境調整

ADHDの心理社会的治療は、ADHDケースが暮らす場の環境調整から始めるべきです。環境調整は適応上の問題が生じている場（主に家庭と学校）の環境としての諸側面を調査し、その特徴をよく知ることから始め、個々のケースの特性プロファイルに応じた適応を手助けできる環境へと修正することです。その修正の対象となるのは場としての家庭や教室の環境設定であり、そこで展開する人間関係（親、教師、友人など）の様態です。

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P (25)

(2) 親への心理社会的治療

親への心理社会的治療

環境調整と同時に取り組みを始めなければならない心理社会的治療は親あるいはそれに代わる保護者への治療・支援です。わが子の対応に日々悩んでいる親の思いの傾聴を通じて、親をねぎらい支えたとともに、わが子の困った行動についての対処法を話し合うことがその主な内容です。ADHDケースが示す対応の難しい行動をより合理的に管理し、ケース本人の傷ついた自尊心を改善し、前向きな姿勢を引き出すための介入技術を学ぶ「ペアレント・トレーニング」という方法があります。

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P (26) より抜粋

(3) ケース本人への心理社会的治療

ケース本人への心理社会的治療

通常の診療や相談の毎セッションで、支持的精神療法を実施する必要があります。より専門的な心理社会的治療が必要な場合には、「認知行動療法 (CBT)」や「行動療法 (BT)」の実施を検討する必要があります。加えて、CBTやBTの応用として実施される「ソーシャルスキル・トレーニング (SST)」も推奨されます。

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P (28) より抜粋

(4) 学校及び他の専門機関との連携

学校、及び他の専門機関との連携

学校との連携は、ADHDケースを取り巻く環境の整備という点からも必須です。可能な限り、医療・相談機関と学校との間で、子どもの状態像や適応状況に関する情報を共有していきます。また、学校以外の専門機関と連携することがあります。例えば、児童虐待が疑われるケースでは、親の承認を得ることができなくても、児童相談所、あるいはそれに準ずる児童虐待対応機能をもつ専門機関への通報と連携を行う必要があります。

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P (30) より抜粋

B. 成人ADHDにおける心理社会的治療

成人ADHD

成人ADHDに対する治療法としては、薬物療法によってADHD症状に改善がみられたとしても、それが直接的に日常生活上の問題の改善につながるわけではないため、日常生活を支える対処法の習得や、併存する抑うつ、不安を自己管理する目的で、認知行動療法などの精神療法を付加することが推奨されています¹⁾。実際に、心理教育や精神療法的な介入を加えたほうが、薬物療法のみよりも効果が高いと報告されています²⁾。

1) 金澤 潤一郎 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P102より抜粋
2) 堀越 勝 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P112より抜粋

(1) 認知行動療法

成人ADHDでは、生活マネージメントスキル（プランニング、金銭管理、計画の遂行 など）に対する介入が必要不可欠であり、自尊心の向上も重要な問題です。こうした問題を認知面、行動面、さらに社会面から総合的に扱えるという点で認知行動療法は非常に効果的な介入法であるといえます¹⁾。

認知行動療法は、問題解決型の精神療法であり、具体的な目標設定とその遂行を患者との共同的な関係の中で実施する方法です。1クールは通常10セッションで、1セッションは約45～60分です。成人ADHD患者はプログラムで身に付けたことを日常生活に応用することが難しいため、個人による認知行動療法だけでなく集団認知行動療法も推奨されます。最終ゴールは患者がADHDの症状にコントロールされるのではなく、症状をコントロールできるようになることであり、自己訓練やスキル訓練を系統的に実施することが重要です²⁾。

また、子どものADHDとは異なり、職場での対応などについても具体的に扱う必要があり、相手のニーズをよく知った上で介入計画を作る必要があります。認知行動療法は、薬物療法との併用も考えられ、精神科医の介入、行動療法などに精通した専門家の協力が必要になる場合もあるため、チームによる介入が望ましいといえます³⁾。

1) 堀越 勝 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P112より抜粋
2) 堀越 勝 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P113より抜粋
3) 堀越 勝 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P116より抜粋

(2) 行動療法的介入

行動療法的介入は、薬物療法と並んでADHD治療の重要な位置付けとなっています。行動療法では、テクニックを用いて問題となる行動を減らし、適応行動（目標行動）を増やしていきます。

子どもの場合は、このような行動療法のテクニックを親や担任教師が用いることになりますが、成人の場合は、患者自身が生活での困難、問題行動などを自覚し、それを修正していくための計画を立てて、実行していきます。患者の目標行動を設定するときには、患者のモチベーションを落とさない程度に「達成しやすい課題」として、スモールステップで達成を繰り返していくことが大切です。

岩坂 英巳 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P117-118より抜粋

■ ADHDに対する効果的な行動療法

- ・治療ゴール：目標行動を修正することにより、患者の日常的な社会的環境を整えていく。
- ・薬物療法との併用により、その効果を一層高めていく。
- ・構造化、すなわちテクニックを、一貫性をもって行い、家庭などでのルールを明確化すること。

テクニック	テクニックの具体的内容
正の強化	望ましい行動の結果としての報酬・特権
タイムアウト	望ましくない・問題行動の結果としてのペナルティ
レスポンスコスト	望ましくない・問題行動の結果としての報酬・特権の取りあげ
トークンエコノミー (家庭・職場にて)	正の強化とレスポンスコストの組み合わせ： 行動の結果による報酬・特権の獲得又は喪失

岩坂 英巳 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P118より抜粋

(3) 環境調整

成人ADHDへの治療的対応として、生活環境を工夫することは有効です。職場においては、患者の周囲の職員が配慮してくれることで患者の作業能力は大きく向上します。すなわち、成人の場合は、自分の特性を知ってもらい、周囲に配慮をお願いすると同時に、自分自身はどのような工夫をしているかも明確にしていくことが大切です。

例えば、過集中から疲れやすい成人の場合、長時間のデスクワークの合間に席を離れて休憩すること、落ち着ける自分だけのスペースや時間を確保することなどのオンとオフの切りかえも重要です。また、パソコン画面での作業中に気が散ってインターネットやメールチェックをしてしまいがちな場合は、タイマーで決めた時間まではパソコン作業に専念するなどの自分のルールを作って実践することも有効です。

岩坂 英巳 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P122-123より抜粋

■ 日々の暮らしの中でできる9つの工夫

1. 優先順位の高い順にやるべきことをする（一覧表での順序立て）
2. 自分だけの時間と場所を作る（クールダウンの確保）
3. 便利なものは何でも活用する（ハイテク機器の活用）
4. 社交の場での振るまい方を工夫する（苦手をテクニックでカバー）
5. 職場の人間関係の改善（対人スキルの獲得）
6. 感情や衝動性のセルフコントロール（障害の自覚）
7. 働き過ぎに注意（依存症に注意）
8. 家族団らんの時間をもつ（オンとオフの切りかえ）
9. 自分にあった仕事を選ぶ（キャリア・ガイダンスの重要性）

岩坂 英巳 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P123より抜粋

(4) 自己コントロール

自己コントロールは、衝動コントロールの苦手な成人ADHD患者にとって、最も克服すべき課題であり、怒りのコントロールなどがその代表的なものです。成人では、ストレスが重なってくると怒りの制御が弱くなってしまうこともあるため、ストレスマネジメントと怒りのコントロールをあわせて行うことが有効です。

自己コントロールに関わる行動として、「状況に応じて自分の感情を抑え、対応できる」、「仕事の途中で別の仕事を依頼されても混乱せず、有効な優先順位で達成できる」、「気が動転している自分に気付き、冷静になることができる」などが挙げられますが、その解決方法として、タイムアウト（深呼吸や数を数えたり、その場を離れるなど「間を置く」）、アンダーログ（不安や怒りを記録し、事前の対処を試みる）、そしてストレスに早めに気付いて解消する方法を実践する（リラクゼーションや自分の安定する環境を知る）などが考えられます。

岩坂 英巳 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P123-124より抜粋

4. 薬物療法

(1) 薬物療法導入の判断

『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』によると、薬物療法の導入は、心理社会的治療が効果不十分であることを確認した上で、検討すべきとされています¹⁾。また、患者の状態を、血液検査や脳波検査などの結果等を含めて総合的に評価し、薬物導入を判断していきます²⁾。

薬物導入の目安として、重症度を指標としますが、『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』ではDSM-5の重症度判定基準(軽度, 中等度, 重度)に基づき重症度の評価を行うこととしています。また、重症度の判定に際しては「GAF尺度」を補助的な尺度として用いることを推奨しています³⁾。臨床的重症度が「軽度」の場合には、特性プロファイルに対応する環境調整及び心理社会的治療を中心に治療体系を組み、薬物療法は極めて例外的にしか適応となりません。「中等度」の場合には、環境調整と心理社会的治療に一定の期間(少なくとも3ヵ月以上)挑戦し、それでも改善が得られないと判断したケースで薬物療法を開始します。「重度」の場合には、心理社会的治療開始後の早い段階で薬物療法の開始を決断しなければならないことが多くなります。生じている問題の深刻度に応じて、環境調整及び心理社会的治療だけで経過をみている期間を短縮することも可能ですが、薬物療法開始後も心理社会的治療を薬物療法と併せて実施すべきです⁴⁾。

薬物療法の導入時には、患者(小児の場合は、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者)に処方しようとしている薬剤の期待される効果とその根拠を説明するとともに、選択した薬剤による有害反応についても具体的に十分説明し、インフォームド・コンセントを実施します²⁾。

また、**成人ADHD**の場合、薬物療法を行うことで、環境調整や心理社会的治療を行うことへの患者のモチベーションが上がり、さらにそれらの治療や支援の効果が高まる相乗効果も期待でき、治療目標に到達しやすくなります。薬物療法導入の最大の目的はこの点にあり、この点を患者や家族に十分説明することが重要です⁵⁾。

【※詳細は「2. 重症度に応じた治療・支援のスケジュール」P17をご参照ください。GAF値については「関連資料」の章 P86(資料B)をご参照ください】

1) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(23)より抜粋

2) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(30)-(31)より抜粋

3) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(9)より抜粋

4) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(24)-(25)より抜粋

5) 根来 秀樹 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P130より抜粋

(2) 評価尺度

小児 ADHD

ADHD症状の重症度や適応上の障害度の変化を追跡するための評価尺度としてADHD-RS-IV日本語版やConners 3日本語版などを補助ツールとして利用することは有益です。ただし、これらの数値を直ちに診断の根拠とするような誤った利用法に陥らないように留意すべきです¹⁾。

効果判定において、「十分に効果がある」と判断する基準はADHD症状が完全になくなることではなく、その症状によって日常生活を著しく妨げられることなく概ね社会的に適応できるようになり、そのことにケース本人が希望を感じているかどうかにあります²⁾。

なお、小児ADHD患者を対象としたインチュニブ®の国内臨床試験（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験³⁾、日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験⁴⁾）において、インチュニブ®による薬物療法の効果判定は、ADHD-RS-IV日本語版（医師による評価）やConners 3日本語版（保護者用）、QCDなどの評価尺度を用いました^{3), 4)}。

1) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P(11)より抜粋

2) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古、飯田 順三 編）じほう 2022 P(33)より抜粋

3) 社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）

4) 社内資料（小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験）（承認時評価資料）

成人 ADHD

成人ADHDでは、効果判定にあたって、治療目標を常に確認することが大切であり、中核症状の改善の有無やその程度に加え、社会や家庭での適応状況を含むQOLの改善も考慮しなければなりません。これらを判定するには、診察において、初診時や薬物療法前の症状、適応状態を確認しながら、どのように変化しているのか聴取する必要があります。しかし、実際には、ADHD症状は非常に広範囲にわたっているため、医療者側も聞きもれが出てくる可能性が高いといえます。このような点から、評価尺度を用いた効果判定が有用であると考えられます¹⁾。

評価尺度に関しては、それのみではADHDの有無を診断することは不可能ですが、ADHD患者に対して同一人物が経時的に評価すると、ADHDの症状や適応の変化を知ることが可能ですので、薬物療法の効果判定にはよい指標となります¹⁾。

なお、18歳以上のADHD患者を対象としたインチュニブ®の国内臨床試験（日本人成人ADHD患者における第3相試験²⁾、日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験³⁾）において、インチュニブ®による薬物療法の効果判定は、ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版やCAARS 日本語版、CGI-I, PGI-I, AAQoL, BRIEF-Aなどの評価尺度を用いました^{2), 3)}。

CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement

PGI-I: Patient Global Impression of Improvement

AAQoL: Adult ADHD Quality of Life Questionnaire

1) 根来 秀樹 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦、齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P189より抜粋

2) 社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）

3) 社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

(3) 薬物療法からの離脱の考え方

① 終結できる場合

小児ADHDの場合、年単位にわたる薬物療法を行うなかで少なくとも年に1回は本人や家族と薬物療法の継続の必要性についての話し合いを行い、安定した状態が1年以上にわたって維持されていることが確認された段階で薬物療法の終結を考慮することが推奨されます¹⁾。

成人ADHDにおいても、患者が社会の中で適応していくコツを会得すれば、治療を続ける必要はありません。まず、薬物療法を終結して、認知行動療法や支持的精神療法のみの治療を続け、それでも問題がなく、患者の希望があれば治療をいったん終了してもよいと考えられます²⁾。

1) 辻井 農垂 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古, 飯田 順三 編）じほう 2022 P371より抜粋

2) 飯田 順三, 太田 豊作 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P222より抜粋

② 終結のタイミングの検討

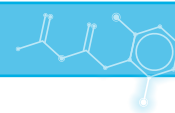
小児ADHDの場合、長期休暇といったストレスが少ないと考えられる時期は、薬物療法の終結には良い時期ですが、家庭において本を読んだり宿題をしたりといった作業に取り組ませることで、症状が寛解しているのかを確認することも必要です。新しい学年の始まりは終結を行うには良い時期ではありませんが、学校でのルーチンが確立されると、薬物療法の終結について教師の意見を求めることも可能です¹⁾。

なお、ADHDは発達障害ですので、**成人**になって治癒するような疾患ではありません。ストレスが高まる時期には、またADHD症状が増強する可能性があります。いったん改善したと思った症状が、再発する可能性もあります。しかし、再び症状が出現した場合は治療を再開すればよいので、成人の場合は、いつ薬物療法を終結すべきかという点にあまりとらわれずに、患者を支え続けるという考え方が重要です²⁾。

1) 辻井 農垂 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古, 飯田 順三 編）じほう 2022 P373より抜粋

2) 飯田 順三, 太田 豊作 著『成人期ADHD診療ガイドブック』（樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修）じほう 2013 P222より抜粋

1. 効能・効果



(1) 効能・効果

4. 効能・効果

注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

- インチュニブ[®]は、6歳以上のADHD患者が適応となります。6歳未満の患者におけるADHD治療薬としては承認されていません。

(2) 効能・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

5.1 国内の承認時までのインチュニブ[®]の臨床試験において、6歳未満の患者における有効性・安全性は確立していないので、投与しないでください。

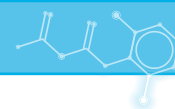
5.2 ADHDの診断は、DSMやICD^{注)}のようなマニュアル、ガイドラインにおいて定められている診断基準に基づいて慎重に実施します。そして、基準を満たす場合にのみインチュニブ[®]を投与することができます。

なお、国内では主に、DSM-5^{注)}を用いたADHDの診断が行われています。

[※「関連資料」の章 P84～85 (資料A) をご参照ください]

注) ICD: International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (疾病及び関連保健問題の国際統計分類)
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition

2. 用法・用量



(1) 用法・用量

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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
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

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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。

- インチュニブ®は、「1日1回」投与するADHD治療薬です。朝、夕どちらに服用しても構いませんが、おおよそ決まった時間に服用するようご指導ください。

なお、米国における本剤の製品添付文書では、「1日1回、朝、夕のいずれかのおおよそ同じ時間に服用すること」と記載されています。

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

(2) 用法・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1 mg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1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。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]

7.1 インチュニブ®は、患者の状態を観察しながら、増量の必要がある場合に至適用量まで漸増する薬剤ですが、「ケトコナゾール（本邦では経口薬としては販売されていません）、イトラコナゾール等の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し、投与開始時の血中濃度としては国内の承認時までの臨床試験において経験のない濃度に上昇する可能性があります。そのため、これらの患者に本剤を投与する場合は、体重にかかわらず「1 mg」より投与を開始してください。

7.2 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験）漸減期終了時において、血圧上昇（ベースラインより収縮期血圧20 mmHg以上又は拡張期血圧20 mmHg以上）や脈拍数増加（ベースラインより20回/分以上）が認められました。

【※】「臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動」の詳細は、P64をご参照ください

【※】国内臨床試験の試験概要については、P43をご参照ください

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）

本剤は薬理学的に降圧作用及び徐脈作用を有することから、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中止例の報告があります。

そのため、本剤の投与を中止する場合は、原則として3日間以上の間隔をあけて1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量して中止してください。

投与法チャート — インチュニブ®の投与方法（1日1回投与）—

- ☒ 患者の症状によって、適宜増減してください。
- ☒ インチュニブ®の投与開始前、用量変更時、維持期間は、**血圧及び脈拍数を定期的に測定**してください。
 - 投与開始前に測定 ●用量変更の1～2週間後に測定 ●至適用量決定後は4週に1回を目途に測定
- ☒ **6歳以上18歳未満のADHD患者**
 - (1) インチュニブ®の投与開始前には、心電図異常の有無について確認してください。
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してください。
 - 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、本剤投与前には、最近、心電図を測定したかを確認すること。
 - 2) 1) において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、異常の有無について確認すること。
 - 3) 1) において心電図を測定している場合には、異常の有無と内容について詳細に確認すること。
 - 4) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも留意し、心電図異常の有無を慎重に確認すること。
 - (2) 心血管疾患も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してください。
 - (3) 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、適切な処置を行ってください。



18歳以上のADHD患者

- (1) インチュニブ®の投与開始前には、心電図異常の「既往」の有無について確認してください。
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してください。
- 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、
本剤投与前には、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。
 - 2) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも
留意し、心電図異常の有無を慎重に確認すること。
- (2) 心血管疾患もしくはその既往歴がある場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重
に観察してください。
- (3) 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、適切な処置を行ってください。



- インチュニブ®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、用量の調節を行ってください。
また、増量時には血圧低下関連の有害事象の発現に注意し、必要に応じて増量間隔を1週間より長くして
ください。有害事象が発現した場合には、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
対応を検討してください。



18歳以上のADHD患者

18歳以上のADHD患者に対する国内臨床試験では、下記の報告が認められています。

- ・インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に、傾眠や血圧低下関連の有害事象が発現しやすい
傾向がみられたことが報告されています。
- ・体重が軽い女性患者や、インチュニブ®投与前の血圧が低い患者、又は合併症を有している患者では、
中止に至った有害事象の発現が多く認められたことが報告されています。



- インチュニブ®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ため、本剤の投与を中止する場合は、原則として
3日間以上の間隔をあけて1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら
徐々に減量してください。

【※「長期使用時における注意」については、P23、76をご参照ください】



- 服薬し忘れたり、勝手に休薬したりしないよう、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）にご指導ください。

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

6歳以上18歳未満のADHD患者

【体重50 kg未満】1 mgより開始（1日1回投与）

	増量方法 (1週間以上の間隔をあけて実施) 1 mgずつ増量				減量・中止方法 (3日間以上の間隔をあけて実施) 1 mgずつ減量			
	開始用量 1週間以上	維持用量 1週間以上		最高用量 1週間以上	3日間以上	3日間以上	3日間以上	3日間以上
17 kg以上 25 kg未満	1mg			2mg	1mg			
25 kg以上 34 kg未満	1mg	2mg		3mg	2mg	1mg		
34 kg以上 38 kg未満	1mg	2mg		3mg 4mg	3mg	2mg	1mg	
38 kg以上 42 kg未満	1mg	2mg	3mg	4mg	3mg	2mg	1mg	
42 kg以上 50 kg未満	1mg	2mg	3mg	4mg 5mg	4mg	3mg	2mg	1mg

●血圧・脈拍数測定
(目安)

投与開始前に測定

用量変更の1～2週間後に測定
至適用量決定後は4週に1回測定

用量変更の1～2週間後に測定
至適用量決定後は4週に1回測定

適宜測定し
患者の状態を十分に観察

●症状により適宜増減できるが、最高用量は超えないこと。

【体重50 kg以上】2 mgより開始^{注)}（1日1回投与）

	増量方法 (1週間以上の間隔をあけて実施) 1 mgずつ増量				減量・中止方法 (3日間以上の間隔をあけて実施) 1 mgずつ減量			
	開始用量 1週間以上	維持用量 1週間以上		最高用量 1週間以上	3日間以上	3日間以上	3日間以上	3日間以上
50 kg以上 63 kg未満	2mg	3mg	4mg	5mg 6mg	5mg	4mg	3mg	2mg 1mg
63 kg以上 75 kg未満	2mg	3mg	4mg	5mg 6mg	5mg	4mg	3mg	2mg 1mg
75 kg以上	2mg	3mg	4mg	5mg 6mg	5mg	4mg	3mg	2mg 1mg

●血圧・脈拍数測定
(目安)

投与開始前に測定

用量変更の1～2週間後に測定
至適用量決定後は4週に1回測定

用量変更の1～2週間後に測定
至適用量決定後は4週に1回測定

適宜測定し
患者の状態を十分に観察

●症状により適宜増減できるが、最高用量は超えないこと。

注) 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、重度の腎機能障害のある患者に投与する際は、1日「1 mg」より投与を開始すること。

18歳以上のADHD患者

【18歳以上の患者における投与方法】

2 mgより開始^注し、維持用量4～6 mgまで増量（1日1回投与）

	増量方法 (1週間以上の間隔をあけて実施)					減量・中止方法 (3日間以上の間隔をあけて実施)				
	開始用量	維持用量				1 mgずつ減量				
	1週間以上	1週間以上	1週間以上	1週間以上		3日間以上	3日間以上	3日間以上	3日間以上	3日間以上
4 mgまで増量		2mg	3mg	4mg		3mg	2mg	1mg		
5 mgまで増量		2mg	3mg	4mg	5mg	4mg	3mg	2mg	1mg	
6 mgまで増量		2mg	3mg	4mg	5mg	6mg	5mg	4mg	3mg	2mg

●血圧・脈拍数測定
(目安)

投与開始前に測定

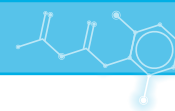
用量変更の1～2週間後に測定
至適用量決定後は4週に1回測定

適宜測定し
患者の状態を十分に観察

●症状により適宜増減できるが、1日用量は6 mgを超えないこと。

注) 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、重度の腎機能障害のある患者に投与する際は、1日「1 mg」より投与を開始すること。

3. インチュニブ[®]の注意事項等情報



(1) 禁忌

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]

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者には、インチュニブ[®]を投与しないでください。

なお、本剤の成分であるグアンファシン塩酸塩は、過去に日本で「エスタリック[®]錠0.5 mg」（適応症：本態性高血圧症）として投与されていました（2005年5月販売中止）。「エスタリック[®]錠0.5 mg」に対し過敏症の既往歴のある患者にも本剤を投与しないでください。

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）が報告されています。

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 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でください。
また、妊娠可能な女児については、適切に避妊等を行うようご指導ください。

18歳以上のADHD患者

- 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でください。
また、妊娠可能な女性については、適切に避妊等を行うようご指導ください。
- なお、日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験において、女性被験者本人及び男性被験者のパートナーの妊娠が3例に認められました。
 - ・3例中2例（いずれも男性被験者のパートナー）では、出生児、母体ともに、有害事象の発現は認められませんでした。
 - ・1例（女性被験者本人）では、漸減期終了後に妊娠が確認されたものの、その後被験者と連絡が取れなくなったため、経過は不明でした。

3例中2例（いずれも男性被験者のパートナー）の妊娠では、インチュニブ[®]による影響は認められなかったものの、妊娠及び授乳時における安全性が確立したとはいえないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと、又、本剤投与中は授乳を避けさせることを、電子添文で引き続き注意喚起することとしました。

（※ 国内臨床試験の試験概要については、P46をご参照ください）

社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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。

(2) 重要な基本的注意

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。

- 8.1 インチュニブ®の投与前に患者（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す。

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、本『インチュニブ®適正使用ガイド』に記載されている副作用発現等のリスクに関する情報や使用方法に関する情報を、弊社で作成した患者及び保護者向けの指導箋をご活用いただきながらご説明ください。

- 8.2 ADHDは、患者自身（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）が困っている患者の行動への対処方法の取得により薬物療法が不要になったり、発達の程度、加齢、環境の変化等に応じて症状や様相が変化したりします。

インチュニブ®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ご注意ください。また、既存のADHD治療薬で推奨されていた、“短期的な休薬”はしないでください。

【※】「投与中断・中止」「長期使用時における注意」については、P23, 75～76をご参照ください

（続く）

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

8.3 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®のプラセボ対照試験の治療期において、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)}が認められました。

18歳以上のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®のプラセボ対照試験の治療期において、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)}が認められました。

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

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

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

〔※「臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動」の詳細は、P64をご参照ください〕

本剤投与中は、ベースラインより20 mmHgを超える血圧低下や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りますので、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してください。

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してください。

〔※「投与法チャート」はP27～30をご参照ください〕

インチュニブ®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、用量の調節を行ってください。

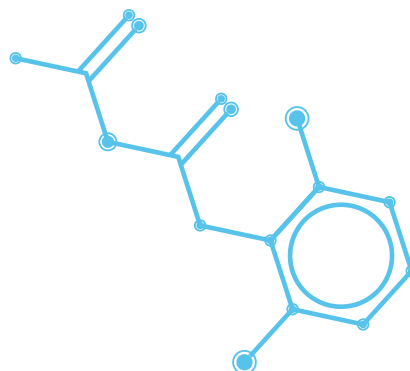
また、増量時には血圧低下関連の有害事象の発現に注意し、必要に応じて増量間隔を1週間より長くしてください。有害事象が発現した場合には、増量せずに経過観察を行う、あるいは減量するなどの適切な対応を検討してください。

なお、18歳以上のADHD患者に対する国内臨床試験では、体重が軽い女性患者や、インチュニブ®投与前の血圧が低い患者、又は合併症を有している患者では、中止に至った有害事象の発現が多く認められました。

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、経口補水液などで水分と電解質を補給させるなど適切な措置を講じてください。

〔※ 国内臨床試験の試験概要については、P43、45～46をご参照ください〕

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）



8.4 6歳以上18歳未満のADHD患者

投与前 インチュニブ®の投与開始前には、以下の点に注意して、心電図異常の有無を確認してください。

- 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、**本剤投与前には、最近、心電図を測定したか確認**すること。
- 2) 1)において**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、異常の有無について確認**すること。
- 3) 1)において**心電図を測定している**場合には、**異常の有無と内容について詳細に確認**すること。
- 4) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも留意し、心電図異常の有無を慎重に確認すること。

投与後 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象としたインチュニブ®の国内臨床試験における心電図測定は、以下のとおりでした。

【国内臨床試験における心電図の測定頻度】

- ・日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験（治療期7週間、漸減期2週間）では、ベースライン、投与開始後5及び7週（治療期）、投与開始後9週（漸減期）に、対象患者の心電図を測定しました。
- ・日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験（治療期51週間、漸減期2週間）では、ベースライン、投与開始後5週、15週、以降は3ヵ月に1度のペースで51週まで、そして投与開始後53週（漸減期）に、対象患者の心電図を測定しました。

【国内臨床試験における心電図関連有害事象と心電図の正異判定】

- ・日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験において、心電図に関連する有害事象は、心電図QT延長（0.04 mg/kg/日群：66例中1例）及び脈拍数減少（0.12 mg/kg/日群：66例中1例）でした。いずれも軽度であり、投与を継続したまま処置を要することなく回復しました。
- ・日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験において、心電図QT延長が222例中4例に発現しました。

（続く）

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

■ 心電図正異判定の結果 [6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内臨床試験]

	日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験			日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験
	プラセボ群 (n=67)	インチュニブ®群		インチュニブ® (n=222)
		0.08 mg/kg/日群 (n=65)	0.12 mg/kg/日群 (n=66)	
ベースライン				
正常	67(100)	65(100)	66(100)	219(98.6)
異常	0	0	0	2(0.9)
未観測	0	0	0	1(0.5)
全体	67(100)	65(100)	66(100)	222(100)
最終評価時*1				
正常	60(96.8)	61(100)	51(94.4)	154(96.3)
異常	1(1.6)	0	3(5.6)	5(3.1)
未観測	1(1.6)	0	0	1(0.6)
全体	62(100)	61(100)	54(100)	160(100)
漸減期終了時*2				
正常	59(95.2)	60(100)	53(98.1)	151(99.3)
異常	1(1.6)	0	0	1(0.7)
未観測	2(3.2)	0	1(1.9)	0
全体	62(100)	60(100)	54(100)	152(100)

発現例数(発現率%) ★1:【第2/3相試験】7週時 【継続投与試験】51週時

★2:【第2/3相試験】9週時 【継続投与試験】53週時

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています
日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では、一部、国内承認用量外の成績が含まれています

(※国内臨床試験の試験概要については、P43～44をご参照ください)

社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相試験] (承認時評価資料)
社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験] (承認時評価資料)

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

8.4 18歳以上のADHD患者

投与前 インチュニブ®の投与開始前には、心電図異常の「既往」の有無について確認してください。
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してください。

- 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、
本剤投与前には、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。
- 2) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも留意し、
心電図異常の有無を慎重に確認すること。

投与後 18歳以上のADHD患者を対象としたインチュニブ®の国内臨床試験における心電図測定は、
以下のとおりでした。

【国内臨床試験における心電図の測定頻度】

- ・日本人成人ADHD患者における第3相試験（治療期10週間、漸減期2週間）では、ベースライン、投与開始後5
及び10週（治療期）、投与開始後12週（漸減期）に、対象患者の心電図を測定しました。
- ・日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験（治療期50週間、漸減期2週間）では、ベースライン、投与
開始後10週、22週、34週、50週（治療期）、投与開始後52週（漸減期）に、対象患者の心電図を測定しました。

【国内臨床試験における心電図関連有害事象と心電図の正異判定】

- ・日本人成人ADHD患者における第3相試験において、心電図の正異判定の結果、ベースラインでは全症例
（プラセボ群99例、インチュニブ®群98例）が正常であり、最終観測時点ではインチュニブ®群の2例が異常、
残り（プラセボ群99例、インチュニブ®群96例）はすべて正常でした。異常と判定された2例はすべて、治験
薬投与下の有害事象（洞性徐脈、心電図QT延長）として報告されました。洞性徐脈は中等度であり、治験薬
との因果関係があると判定され、治験薬投与は中止となり、その後回復しました。心電図QT延長は軽度で
あり、治験薬との因果関係は否定され、用量を変更することなく治験を継続しました。
- ・日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験において、心電図の正異判定の結果、最終観測時点
ではインチュニブ®投与例5例が異常、残り181例はすべて正常でした。異常と判定された5例はすべて、治
験薬投与下の有害事象（徐脈）として報告されました。いずれも治験薬との因果関係があると判定され、1例
が治験薬投与を中止しました。5例の重症度は軽度4例及び高度1例、5例の転帰は回復4例及び軽快1例で
した。

■ 心電図正異判定の結果（18歳以上のADHD患者を対象とした国内臨床試験）

	日本人成人ADHD患者における 第3相試験		日本人成人 ADHD患者に おける 第3相継続投与試験
	プラセボ群	インチュニブ®群	インチュニブ®
ベースライン			
正常	99例	98例	—
異常	0例	0例	—
全体	99例	98例	—
最終観測時点			
正常	99例	96例	181例
異常	0例	2例	5例
全体	99例	98例	186例

発現例数

（※国内臨床試験の試験概要については、P45～46をご参照ください）

社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

（続く）

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

8.5 18歳以上のADHD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ました。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ました。18歳以上のADHD患者を対象とした国内臨床試験の投与開始時に、1週間に1 mg/日ずつ4 mg/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ました。

以上のことを踏まえ、投与開始時及び用量調節時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ます。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してください。

8.6 薬剤投与の影響が否定できませんが、ADHD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 など）の報告率がいずれも非ADHD者より高いと報告されています^{1), 2)}。自殺念慮や自殺行為があらわれることがありますので、患者の状態を注意深く観察してください。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してください。

1) Impey, M., et al.: Acta. Psychiatr. Scand., 2012, 125 (2), 93
2) Dickerson Mayes, S., et al.: Crisis., 2015, 36 (1), 55

8.7 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®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%）発現しています。

18歳以上のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®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%）発現しています。

ADHD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ります。攻撃的行動、敵意の発現又は悪化の徴候がないか、注意深く観察してください。

8.8 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®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%）、意識レベルの低下が1例（0.4%）、鎮静が1例（0.4%）発現しています。

18歳以上のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®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%）発現しています。

したがって本剤投与中は、自動車や二輪車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないようご指導ください。特に、6歳以上18歳未満の小児患者では、高い所に登る・組体操・倒立などの遊びや行動にご注意いただくとともに、危険を伴う組体操は実施させないでください。

8.9 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®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%）発現しています。

18歳以上のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®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%）発現しています。

本剤投与により体重増加を来すことがありますので、本剤投与中は定期的に体重を測定してください。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ってください。

（※国内臨床試験の試験概要については、P43～46をご参照ください）

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧、起立性低血圧、徐脈、心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者、血圧を低下又は脈拍数を減少させる作用を有する薬剤を投与中の患者

血圧及び心拍数を低下させることがある。[8.4 参照]

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。

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]

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]

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。

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]

9.1.1 インチュニブ®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ります。

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してください。

参考 18歳以上のADHD患者に対する国内臨床試験では、下記の報告が認められています。

- ・インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に、傾眠や血圧低下関連の有害事象が発現しやすい傾向がみられたことが報告されています。
- ・体重が軽い女性患者や、インチュニブ®投与前の血圧が低い患者、又は合併症を有している患者では、中止に至った有害事象の発現が多く認められたことが報告されています。

【※「血圧、脈拍数に関する注意事項」については、P51～64をご参照ください】

【※国内臨床試験の試験概要については、P45～46をご参照ください】

社内資料(成人ADHD患者の第3相試験)(承認時評価資料)
社内資料(成人ADHD患者の第3相長期投与試験)(承認時評価資料)

9.1.2 インチュニブ®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ります。

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してください。

(続く)

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

- 9.1.3 インチュニブ®の投与により、QT延長があらわれるおそれがあります。
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してください。
- 9.1.4 インチュニブ®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ります。
したがって、これらの患者には慎重に投与してください。
- 9.1.5 インチュニブ®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ります。
したがって、これらの患者には慎重に投与してください。
- 9.1.6 抑うつ状態の患者では、インチュニブ®の鎮静作用により、症状が悪化するおそれがあります。
したがって、これらの患者には慎重に投与してください。
- 9.2.1 小児でのインチュニブ®の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は、評価されていません。
外国人成人²⁾における腎機能正常者(糸球体ろ過量 [GFR] 90 mL/min超)、GFR 10 mL/min以上30 mL/min以下の腎機能障害者及びGFR 10 mL/min未満の腎機能障害者(6例/群)を対象に、グアンファシンをそれぞれ3 mg単回静脈内投与³⁾した時の、グアンファシンの尿中排泄率(Feu)、腎クリアランス(CLR)及び全身クリアランス(CL)を算出しました。その結果、GFR 10 mL/min以上30 mL/min以下の腎機能障害者及びGFR 10 mL/min未満の腎機能障害者におけるグアンファシンのFeuは、腎機能正常者と比較して、それぞれ約75%及び約87%の低下、CLRはそれぞれ約85%及び約92%の低下、CLは約14%及び約29%の低下でした。なお本剤は、肝臓と腎臓の両方を介して消失します。
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りますので、これらの患者に本剤を投与する場合は、体重が50 kg以上であっても1 mgより投与を開始するなど、慎重に投与してください。

■ グアンファシン3 mg静脈内投与³⁾後の腎機能別の薬物動態パラメータ 外国人成人データ

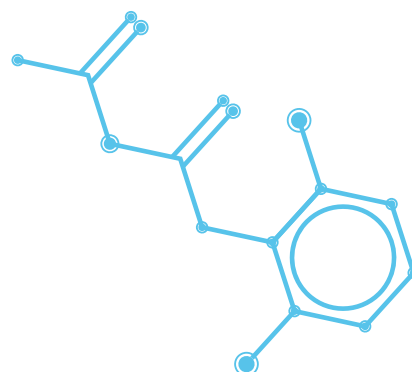
対象	糸球体ろ過量(GFR) (mL/min)	尿中排泄率(Feu) (%Dose)	腎クリアランス(CLR) (mL/min)	全身クリアランス(CL) (mL/min)
腎機能正常者	90超	57.0 ± 32.0	233 ± 245	360 ± 262
腎機能障害者	10以上30以下	14.0 ± 9.0	34 ± 22	308 ± 274
	10未満	7.5 ± 2.4	18 ± 15	257 ± 187

算術平均値±標準偏差 各群 n=4~6

Kirch, W., et al.: Clin. Pharmacokinet., 1980, 5(5), 476
Kirch, W., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 1980, 10 Suppl1, 335
Carchman, S.H., et al.: J. Clin. Pharmacol., 1987, 27(10), 762

- 9.3.1 小児及び成人の肝機能障害のある患者でのインチュニブ®の薬物動態は検討されていません。
本剤は、主に肝代謝酵素であるCYP3A4/5によって代謝されます。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(本邦では経口薬としては販売されていません)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倍に増加しました。本剤は肝臓と腎臓の両方を介して消失することから、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ります。
そのため、これらの患者に本剤を投与する場合は、体重が50 kg以上であっても1 mgより投与を開始するなど、慎重に投与してください。

社内資料(薬物相互作用試験-ケトコナゾール-)
Carchman, S.H., et al.: J. Clin. Pharmacol., 1987, 27(10), 762



注) 本剤の承認された【効能・効果】、【用法・用量】は下記のとおりです。

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 (抜粋)

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]

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)

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1 mg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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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]

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

(4) 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]

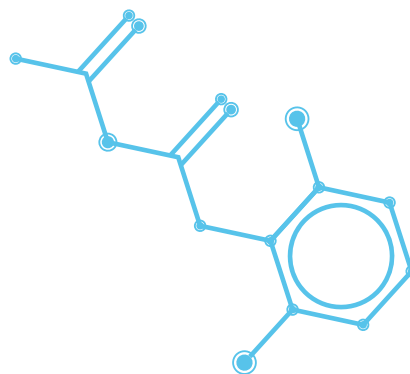
10.2 併用注意（併用に注意すること）

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		

- インチュニブ®は、主に肝代謝酵素CYP3A4又はCYP3A5で代謝されます。

そのため、特にCYP3A4/5阻害剤を投与中の患者においては、本剤の血中濃度が上昇する可能性がありますので、定期的に血圧及び脈拍数を測定するなど、患者の状態を注意深く観察してください。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）に対しては、なんらかの異常が認められた場合は速やかに医療機関に連絡するようご指導ください。

特に、50 kg未満の小児については、投与開始時の血中濃度としては、国内の承認時までの臨床試験において経験のない濃度上昇する可能性があります。そのため、これらの患者に本剤を投与する場合は、より注意してください。



Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

(5) 副作用 —日本人ADHD患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現率—

6歳以上18歳未満のADHD患者

日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験 (A3122) 試験概要 検証試験

【目的】 日本人小児ADHD患者を対象に、グアンファシン塩酸塩の徐放性製剤（以下、インチュニブ®）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、インチュニブ®の各用量群（0.04 mg/kg/日、0.08 mg/kg/日、0.12 mg/kg/日）のプラセボ群に対する優越性を検証し、小児ADHD患者におけるインチュニブ®の有効性を評価する（主要目的）。

【対象】 DSM-IV-TRで診断された日本人小児ADHD患者266例
（インチュニブ® 0.04 mg/kg/日群66例、0.08 mg/kg/日群66例、0.12 mg/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〕

【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。

【投与方法】 スクリーニングによって適格性が確認された被験者をインチュニブ®の各用量群（0.04、0.08、0.12 mg/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17 kg以上25 kg未満の被験者は0.04 mg/kg/日群に、75 kg以上の被験者は0.12 mg/kg/日群に割り付けなかったこととした。

・治療期（7週間）：体重50 kg未満はインチュニブ® 1 mgから、50 kg以上は2 mgから投与を開始し、目標用量に到達するまで1週毎に1 mg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、1～6 mg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）：インチュニブ®の各用量群で、2週間かけて開始用量と同じ用量まで1 mgずつ漸減した。

【評価項目】 ・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 など
・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

【解析計画】 ランダム化（治療期に登録）された266例のうち、未投与2例を除いた264例（0.04 mg/kg/日群66例、0.08 mg/kg/日群65例、0.12 mg/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。

・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、インチュニブ®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、0.12 mg/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0.08 mg/kg/日とプラセボ群との比較を行った。

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）

市川 宏伸、ほか：臨床精神薬理、2018、21(8)、1093

本研究は、Shire Development LLC（現 Takeda）の資金提供により行われました。

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験 (A3131) 試験概要

- 【目的】 日本人の小児ADHD患者を対象に、インチュニブ®長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
- 【対象】 先行の日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験 (A3122) の観察終了時までに本試験の参加への同意を得た日本人小児ADHD患者222例
- 【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。
- 【投与方法】 ・治療期 (51週間): 体重50 kg未満の患者はインチュニブ® 1 mgから、50 kg以上は2 mgから投与を開始し、その後は1~6 mgの用量範囲で (ただし、上限用量は6 mg又は0.12 mg/kgのいずれか少ない用量とした)、1週間以上の間隔をあけて1 mgずつ増量又は減量し、1日1回51週間経口投与した。
・漸減期 (2週間): 3日間以上の間隔をあけて1 mg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50 kg未満の被験者で1 mg、体重50 kg以上の被験者で2 mgの場合は、漸減期では同一用量を2週間継続した。
- 【評価項目】 ・安全性の評価項目 (主要目的):
有害事象・副作用の有無及び発現頻度、臨床検査値、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】 安全性の解析対象集団は、少なくとも1回インチュニブ®が投与された222例全例とした。
・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。
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。
・有効性の評価項目:
ADHD-RS-IV日本語版 (医師による評価)、Conners 3 日本語版 (保護者用)、QCDなどの結果を用いて、評価時点ごとに要約した。

社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験) (承認時評価資料)

市川 宏伸., ほか.: 臨床精神薬理., 2018, 21(12), 1645

本研究は、Shire Development LLC (現 Takeda) の資金提供により行われました。

18歳以上のADHD患者

日本人成人ADHD患者における第3相試験 (A3132) 試験概要 検証試験

- 【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、インチュニブ®群のプラセボ群に対する「優越性」を検証し、18歳以上のADHD患者におけるインチュニブ®の有効性及び安全性を評価する。
- 【対象】 18歳以上の日本人ADHD患者201例（インチュニブ®群101例、プラセボ群100例）
 ◎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
- 【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。
 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。
- 【投与方法】 スクリーニングによって適格性が確認された被験者をインチュニブ®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。
 ・治療期^{※1}（10週間）：用量調節期（5週間）ではインチュニブ® 2 mgから投与を開始し、5日間以上の間隔をあけて4 mgまで1 mgずつ強制増量し、4～6 mgの範囲で被験者の維持用量を決定した。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。
 ・漸減期（2週間）：インチュニブ®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2 mgまで1 mgずつ漸減した。
- 【評価項目】 ・主要評価項目（有効性）：
 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）
 ・副次評価項目（有効性）：
 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 など
 ・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 など
- 【解析計画】 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（インチュニブ®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（インチュニブ®群101例、プラセボ群100例）を安全性解析対象集団とした。
 ・主要評価項目（有効性）：
 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、インチュニブ®群とプラセボ群とで群間比較した。

社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）

Iwanami, A., et al.: J. Clin. Psychiatry., 2020, 81(3), 19m12979
 本研究は、Shire International GmbH（現 Takeda）の資金提供により行われました。

日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験 (A3133) 試験概要

- 【目的】 18歳以上の日本人ADHD患者を対象に、インチュニブ®長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
- 【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3相試験 (A3132) の治験薬投与を完了し、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3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インチュニブ®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
- 【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。
- 【投与方法】 適格性が確認された被験者に対し、治療期ではインチュニブ®を1日1回50週間投与、漸減期ではインチュニブ®を1日1回2週間投与した。
- ・治療期 (50週間)：インチュニブ® 2 mgから投与を開始し、5日間以上の間隔をあけて4 mgまで1 mgずつ強制増量した後は、4～6 mgの範囲で用量調節しながら投与を継続した。
 - ・漸減期 (2週間)：3日間以上の間隔をあけて2 mgまで1 mgずつ漸減し、2週間で漸減投与を終了した。
- 【評価項目】 ・安全性の評価項目 (主要目的)：
 有害事象・副作用の有無及び発現頻度、臨床検査値、体重、血圧及び脈拍数、心電図 など
- ・有効性の評価項目 (副次目的)：
 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 など
- 【解析計画】 安全性解析対象集団は、少なくとも1回インチュニブ®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。
- ・安全性の評価項目：
 先行試験のインチュニブ®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インチュニブ®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。
- 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。

社内資料 (成人ADHD患者の第3相長期投与試験) (承認時評価資料)

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 日本人小児ADHD患者を対象とした国内臨床試験2試験併合におけるインチュニブ®の副作用発現率は、安全性評価対象症例254例中、74.8% (190例) でした。

(※国内臨床試験の試験概要については、P43～44をご参照ください)

- 6歳以上18歳未満のADHD患者におけるインチュニブ®の主な副作用は、傾眠57.5% (146例)、頭痛12.2% (31例)、血圧低下10.2% (26例)、倦怠感7.9% (20例)、徐脈5.9% (15例)、腹痛5.5% (14例)、低血圧5.1% (13例) でした (下表)。

- 副作用を認めた場合には、その症状や程度により、減量もしくは投与を一時中断して様子を見る必要がないかをご検討ください。

社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相試験) (承認時評価資料)
社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験) (承認時評価資料)

■ インチュニブ®投与群における副作用一覧 (6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内臨床試験2試験併合, n=254)

	例数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)
貧血	1 (0.4)
代謝および栄養障害	9 (3.5)
食欲減退	7 (2.8)
食欲亢進	2 (0.8)
精神障害	27 (10.6)
中期不眠症	12 (4.7)
不眠症	3 (1.2)
初期不眠症	2 (0.8)
易刺激性	3 (1.2)
無為	3 (1.2)
激越	1 (0.4)
気力低下	2 (0.8)
悪夢	2 (0.8)
感情不安定	2 (0.8)
怒り	1 (0.4)
不快気分	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)
適応障害	1 (0.4)
自傷行動	1 (0.4)

	例数 (%)
神経系障害	156 (61.4)
傾眠	146 (57.5)
頭痛	31 (12.2)
浮動性めまい	8 (3.1)
体位性めまい	5 (2.0)
自律神経失調	1 (0.4)
感覚鈍麻	2 (0.8)
意識レベルの低下	1 (0.4)
鎮静	1 (0.4)
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	2 (0.8)
乗物酔い	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)
心臓障害	21 (8.3)
徐脈	15 (5.9)
洞性徐脈	6 (2.4)
房室ブロック	1 (0.4)
血管障害	18 (7.1)
低血圧	13 (5.1)
起立性低血圧	6 (2.4)
ほてり	1 (0.4)

MedDRA Version 17.1 基本語

	例数 (%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	5 (2.0)
鼻出血	3 (1.2)
咳嗽	1 (0.4)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)
胃腸障害	28 (11.0)
腹痛	14 (5.5)
下痢	5 (2.0)
便秘	5 (2.0)
嘔吐	3 (1.2)
悪心	6 (2.4)
口内炎	1 (0.4)
過敏性腸症候群	1 (0.4)
呼気臭	1 (0.4)
口内乾燥	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
皮膚乾燥	1 (0.4)
腎および尿路障害	9 (3.5)
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	29 (11.4)
倦怠感	20 (7.9)
発熱	2 (0.8)
口渇	4 (1.6)
疲労	3 (1.2)
熱感	3 (1.2)
異常感	1 (0.4)
無力症	1 (0.4)

	例数 (%)
臨床検査	41 (16.1)
血圧低下	26 (10.2)
心電図QT延長	5 (2.0)
体重増加	4 (1.6)
心拍数減少	4 (1.6)
血圧上昇	1 (0.4)
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)
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)
好中球数増加	1 (0.4)
血小板数減少	1 (0.4)
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)

(承認時)

(続く)

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

18歳以上のADHD患者

- 日本人成人ADHD患者を対象とした国内臨床試験2試験併合におけるインチュニブ®の副作用発現率は、安全性評価対象症例230例中、84.8% (195例) でした。
(※国内臨床試験の試験概要については、P45～46をご参照ください)
- 18歳以上のADHD患者におけるインチュニブ®の主な副作用は、傾眠41.3% (95例)、口渇30.9% (71例)、血圧低下23.9% (55例) でした (下表)。
- 副作用を認めた場合には、その症状や程度により、減量もしくは投与を一時中断して様子を見る必要がないかをご検討ください。

社内資料 (成人ADHD患者の第3相試験) (承認時評価資料)
社内資料 (成人ADHD患者の第3相長期投与試験) (承認時評価資料)

■ インチュニブ®投与群における副作用一覧 [18歳以上のADHD患者を対象とした国内臨床試験2試験併合, n=230]

	例数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
鼻咽頭炎	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (0.9)
食欲減退	2 (0.9)
精神障害	17 (7.4)
不眠症	6 (2.6)
初期不眠症	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)
攻撃性	1 (0.4)
易刺激性	1 (0.4)
神経系障害	134 (58.3)
傾眠	95 (41.3)

	例数 (%)
体位性めまい	45 (19.6)
浮動性めまい	23 (10.0)
頭痛	9 (3.9)
感覚鈍麻	2 (0.9)
睡眠の質低下	2 (0.9)
味覚異常	1 (0.4)
頭部不快感	1 (0.4)
振戦	1 (0.4)
起立不耐性	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
眼乾燥	1 (0.4)
耳および迷路障害	4 (1.7)
回転性めまい	3 (1.3)
耳鳴	1 (0.4)

MedDRA Version19.0 基本語

	例数 (%)
心臓障害	49 (21.3)
徐脈	38 (16.5)
動悸	3 (1.3)
洞性徐脈	5 (2.2)
頻脈	2 (0.9)
洞性不整脈	1 (0.4)
上室性頻脈	1 (0.4)
血管障害	17 (7.4)
起立性低血圧	10 (4.3)
低血圧	6 (2.6)
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	2 (0.9)
鼻出血	1 (0.4)
鼻閉	1 (0.4)
胃腸障害	43 (18.7)
便秘	23 (10.0)
悪心	11 (4.8)
下痢	3 (1.3)
腹痛	3 (1.3)
口内乾燥	6 (2.6)
腹部不快感	3 (1.3)
上腹部痛	1 (0.4)
消化不良	1 (0.4)
軟便	1 (0.4)

	例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)
四肢不快感	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	2 (0.9)
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	89 (38.7)
口渇	71 (30.9)
倦怠感	30 (13.0)
疲労	2 (0.9)
無力症	2 (0.9)
悪寒	1 (0.4)
薬剤離脱症候群	2 (0.9)
冷感	1 (0.4)
末梢性浮腫	2 (0.9)
胸痛	1 (0.4)
臨床検査	64 (27.8)
血圧低下	55 (23.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)
心拍数減少	5 (2.2)
肝機能検査値上昇	1 (0.4)
体重増加	2 (0.9)
血圧上昇	2 (0.9)
心電図QT延長	1 (0.4)
心電図異常	1 (0.4)

(効能効果の一部変更承認時)

(6) 临床上重要な副作用とその対応

① バイタルサイン (血圧, 脈拍数)

i) 血圧, 脈拍数に関する注意事項 —電子添文より—

7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)

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1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。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]

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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。

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

- インチュニブ®は薬理的に降圧作用及び徐脈作用を有することから、本剤の投与により、「血圧低下／低血圧」、「徐脈」、「失神」を引き起こす可能性があります。
- インチュニブ®の投与開始前、用量変更時、維持期間は、**血圧及び脈拍数を定期的に測定**してください。

- ☒ 投与開始前に測定
- ☒ 用量変更の1～2週間後に測定
- ☒ 至適用量決定後は4週に1回を目途に測定

● 6歳以上18歳未満のADHD患者

インチュニブ®の投与開始前には、以下の点に注意して、心電図異常の有無を確認してください。

- 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、**本剤投与前には、最近、心電図を測定したか確認**すること。
- 2) 1)において**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、異常の有無について確認**すること。
- 3) 1)において**心電図を測定している**場合には、**異常の有無と内容について詳細に確認**すること。
- 4) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも留意し、心電図異常の有無を慎重に確認すること。

● 18歳以上のADHD患者

インチュニブ®の投与開始前には、心電図異常の「既往」の有無について確認してください。
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してください。

- 1) 本剤の投与により心拍数減少、血圧低下、QT延長があらわれる可能性があるため、**本剤投与前には、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。
- 2) 本剤では、「房室ブロック（第二度、第三度）のある患者」が【禁忌】に設定されていることにも留意し、心電図異常の有無を慎重に確認すること。

- インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に副作用（傾眠や血圧低下等）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、用量の調節を行ってください。
また、増量時には血圧低下関連の有害事象の発現に注意し、必要に応じて増量間隔を1週間より長くしてください。
有害事象が発現した場合には、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してください。

● 18歳以上のADHD患者

18歳以上のADHD患者に対する国内臨床試験では、下記の報告が認められています。

- ・インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に、傾眠や血圧低下関連の有害事象が発現しやすい傾向がみられたことが報告されています。
- ・体重が軽い女性患者や、インチュニブ®投与前の血圧が低い患者、又は合併症を有している患者では、中止に至った有害事象の発現が多く認められたことが報告されています。

（※国内臨床試験の試験概要については、P45～46をご参照ください）

社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

（続く）

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

- インチュニブ®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本剤中止例の報告があります。そのため、本剤の投与を中止する場合は、原則として3日間以上の間隔をあけて1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量して中止してください。

・なお、6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験）漸減期終了時において、血圧上昇（ベースラインより収縮期血圧20 mmHg以上又は拡張期血圧20 mmHg以上）や脈拍数増加（ベースラインより20回/分以上）が認められました。

【※】「臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動」の詳細は、P64をご参照ください

（※）国内臨床試験の試験概要については、P43をご参照ください

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）

ii) 血圧、脈拍数関連の副作用発現率 — 国内臨床試験の結果から —

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験、日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験）において、インチュニブ®の投与中に認められた血圧、脈拍数関連の主な副作用は、「血圧低下」、「低血圧」、「起立性低血圧」、「血圧上昇」、「徐脈」、「洞性徐脈」であり、その発現率は下表のとおりです。

■ 血圧、脈拍数関連の副作用の発現状況（6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内臨床試験）

	日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験			日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験
	プラセボ群 (n=67)	インチュニブ®群		インチュニブ® (n=222)
		0.08 mg/kg/日群 (n=65)	0.12 mg/kg/日群 (n=66)	
血圧低下	0	2 (3.1)	8 (12.1)	18 (8.1)
低血圧	0	2 (3.1)	6 (9.1)	8 (3.6)
起立性低血圧	0	0	1 (1.5)	6 (2.7)
血圧上昇	0	0	0	1 (0.5)
徐脈	1 (1.5)	2 (3.1)	7 (10.6)	6 (2.7)
洞性徐脈	0	0	3 (4.5)	2 (0.9)

発現例数（発現率%）

MedDRA Version17.1 基本語

注）日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています
日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では、一部、国内承認用量外の成績が含まれています

（※）国内臨床試験の試験概要については、P43～44をご参照ください

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験）（承認時評価資料）

- 漸減期終了時における血圧上昇及び脈拍数増加に関連する有害事象は、日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験で高血圧及び血圧上昇が1例でした。

（※）国内臨床試験の試験概要については、P44をご参照ください

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験）（承認時評価資料）

18歳以上のADHD患者

- 18歳以上のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人成人ADHD患者における第3相試験，日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験）において，インチュニブ®の投与中に認められた血圧，脈拍数関連の主な副作用は，「血圧低下」，「低血圧」，「起立性低血圧」，「徐脈」，「洞性徐脈」，「心拍数減少」，及び「血圧上昇」であり，その発現率は下表のとおりです。

■ 血圧，脈拍数関連の副作用の発現状況（18歳以上のADHD患者を対象とした国内臨床試験）

	日本人成人ADHD患者における 第3相試験		日本人成人 ADHD患者に おける 第3相継続投与試験
	プラセボ群 (n=100)	インチュニブ®群 (n=101)	インチュニブ® (n=191)
血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)	38 (19.9)
低血圧	0	4 (4.0)	2 (1.0)
起立性低血圧	0	5 (5.0)	8 (4.2)
血圧上昇	0	0	2 (1.0)
徐脈	0	8 (7.9)	33 (17.3)
洞性徐脈	1 (1.0)	4 (4.0)	2 (1.0)
心拍数減少	0	3 (3.0)	2 (1.0)

発現例数（発現率%）

MedDRA Version19.0 基本語

（※ 国内臨床試験の試験概要については，P45～46をご参照ください）

社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

- 漸減期終了時における血圧上昇及び脈拍数増加に関連する有害事象は，日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験で血圧上昇が1例でした。

（※ 国内臨床試験の試験概要については，P46をご参照ください）

社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

- 18歳以上のADHD患者に対する国内臨床試験では，下記の報告が認められています。

- ・インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に，傾眠や血圧低下関連の有害事象が発現しやすい傾向がみられたことが報告されています。
- ・体重が軽い女性患者や，インチュニブ®投与前の血圧が低い患者，又は合併症を有している患者では，中止に至った有害事象の発現が多く認められたことが報告されています。

（※ 国内臨床試験の試験概要については，P45～46をご参照ください）

社内資料（成人ADHD患者の第3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（成人ADHD患者の第3相長期投与試験）（承認時評価資料）

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常，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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常，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，1日4～6 mg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6 mg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
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

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

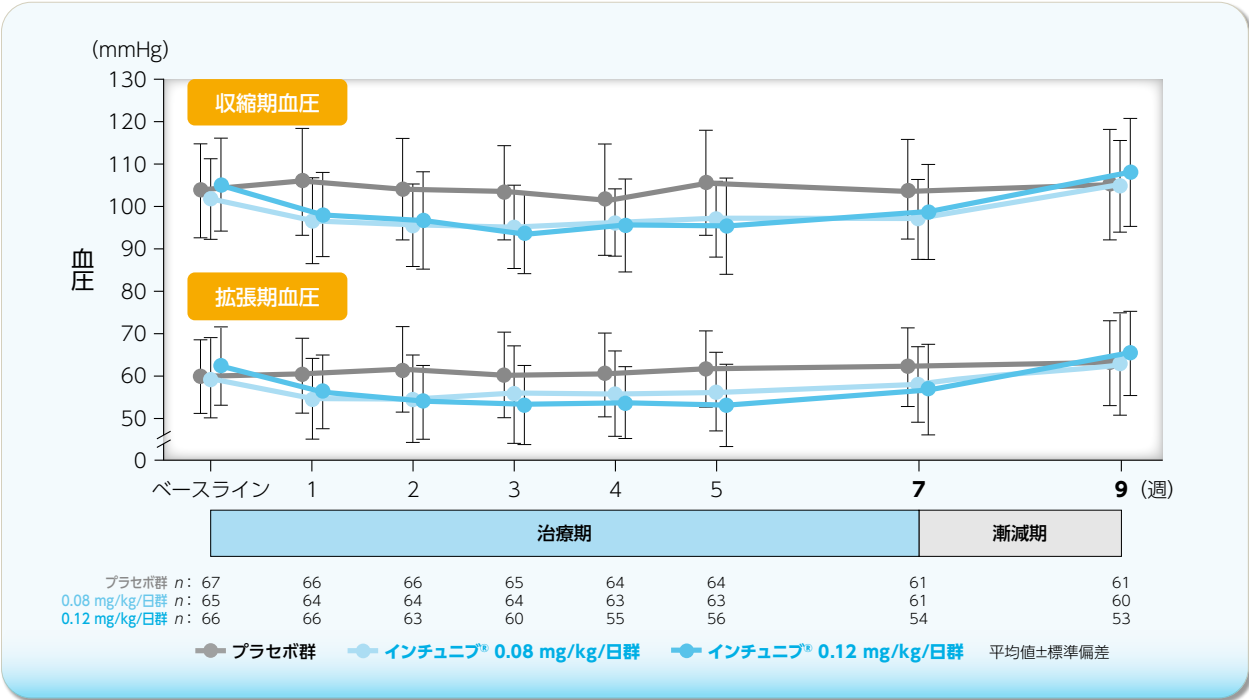
iii) 血圧の変化量 — 国内臨床試験の結果から —

6歳以上18歳未満のADHD患者

●日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験の治療期において、インチュニブ®群の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、ベースラインと比べて低下しました。

■ インチュニブ®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) (日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験)



■ インチュニブ®投与前後、漸減2週後における収縮期血圧、拡張期血圧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) (日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験)

		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
プラセボ群 (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
インチュニブ® 群	0.08 mg/kg/日群 (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
	0.12 mg/kg/日群 (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

【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。

注）日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています

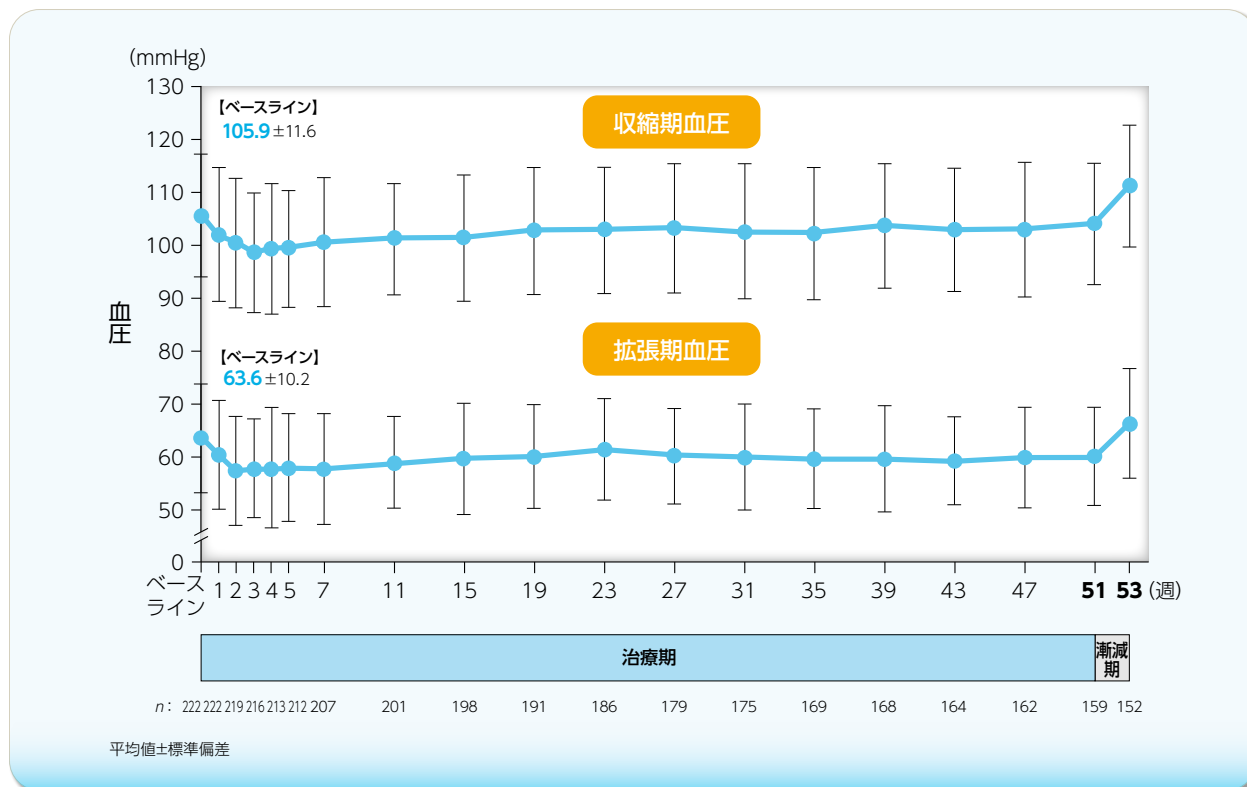
（※国内臨床試験の試験概要については、P43をご参照ください）

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）

- 日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験の治療期において、インチュニブ®投与中の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、ベースラインと比べて低下しました。

■ インチュニブ®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) (日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験)



■ インチュニブ®投与前後、漸減2週後における収縮期血圧、拡張期血圧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) (日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験)

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

【試験デザイン】

多施設共同・非盲検・非対照・用量調節試験。

通常、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。

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。

(※国内臨床試験の試験概要については、P44をご参照ください)

社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験) (承認時評価資料)

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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。

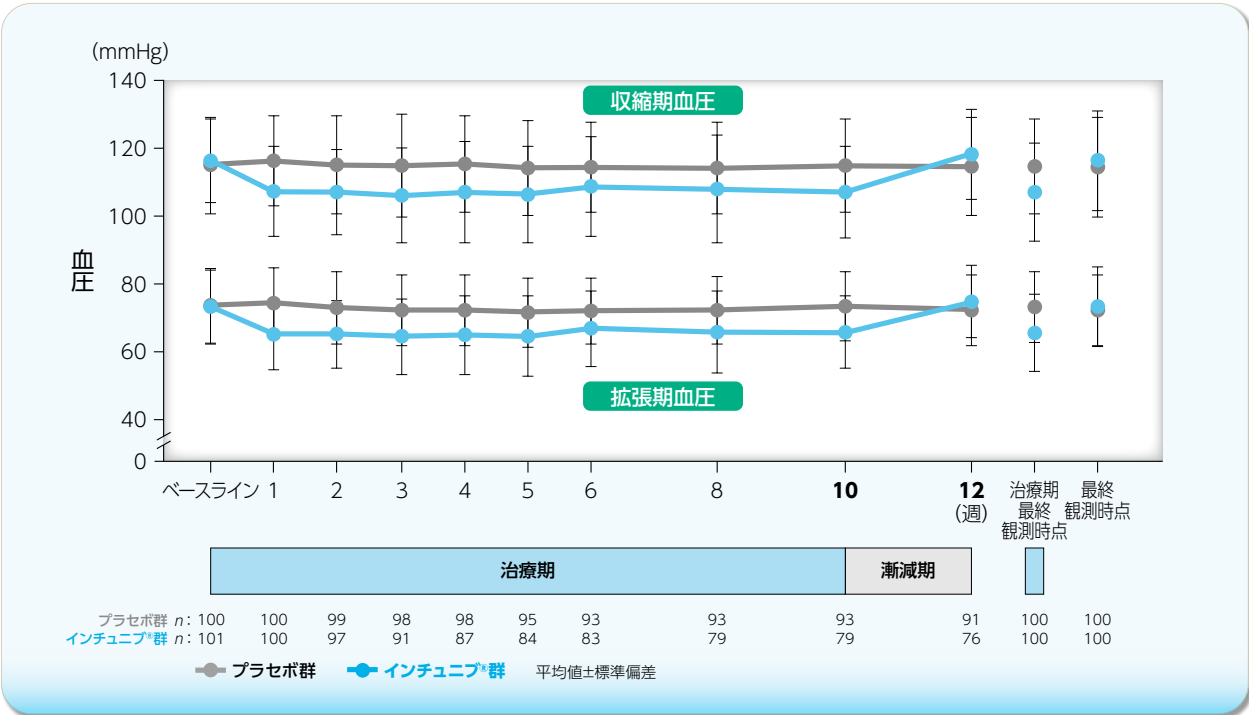
体重	開始用量	維持用量	最高用量
17 kg以上 25 kg未満	1 mg	1 mg	2 mg
25 kg以上 34 kg未満	1 mg	2 mg	3 mg
34 kg以上 38 kg未満	1 mg	2 mg	4 mg
38 kg以上 42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg
42 kg以上 50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg
50 kg以上 63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg
63 kg以上 75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg
75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

18歳以上のADHD患者

●日本人成人ADHD患者における第3相試験において、インチュニブ®投与中の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、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ました。

■ インチュニブ®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) (日本人成人ADHD患者における第3相試験)



■ インチュニブ®投与前後、漸減2週後における収縮期血圧、拡張期血圧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) (日本人成人ADHD患者における第3相試験)

	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
プラセボ群 (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
インチュニブ®群 (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

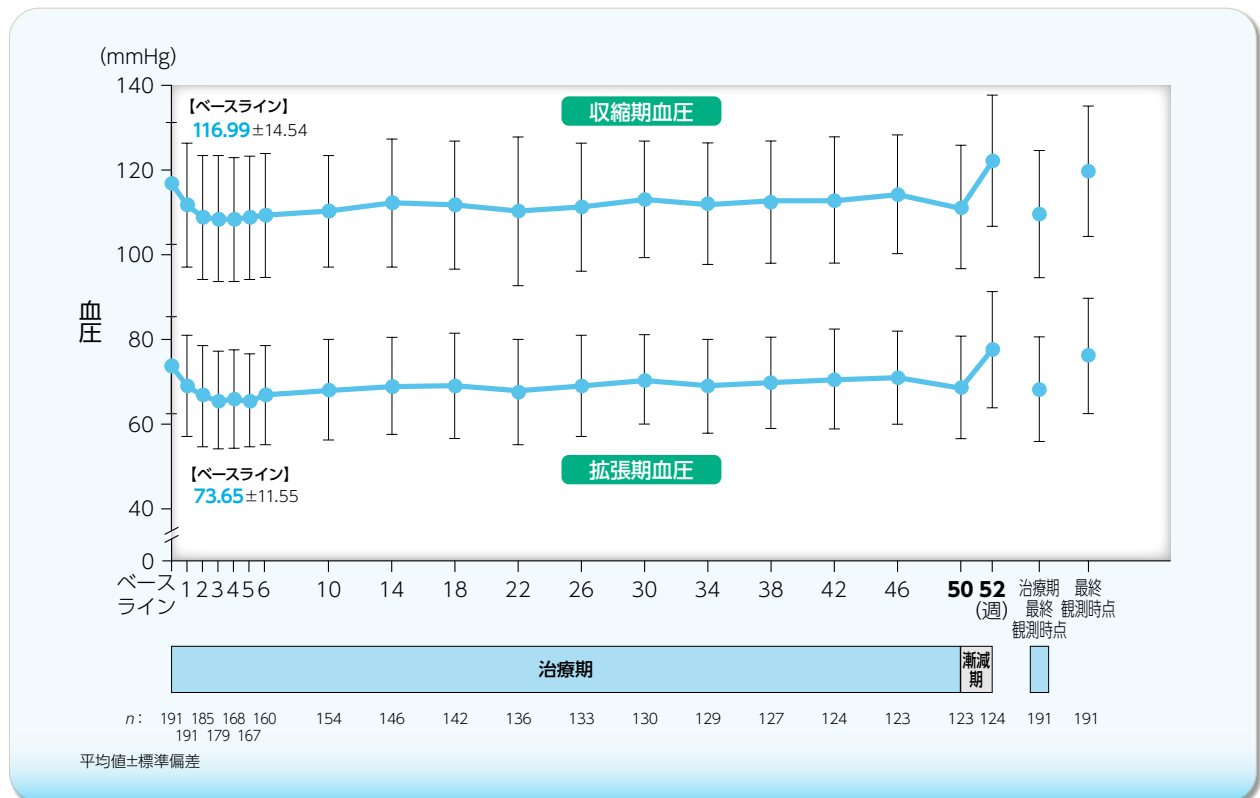
【試験デザイン】
多施設共同・ランダム化二重盲検・プラセボ対照・固定用量試験。
スクリーニング期 (1～4週間), 治療期 (用量調節期:5週間, 用量固定期:5週間), 漸減期 (2週間), 事後観察期 (1週間) の5期 (計14～17週間) で構成。
(※国内臨床試験の試験概要については、P45をご参照ください)

社内資料 (成人ADHD患者の第3相試験) (承認時評価資料)

- 日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験において、インチュニブ®投与中の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、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ました。

■ インチュニブ® 投与中の収縮期血圧、拡張期血圧の経時推移

(治療期50週間、漸減期2週間) (日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験)



■ インチュニブ® 投与前後、漸減2週後における収縮期血圧、拡張期血圧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) (日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験)

検査項目	ベースライン		治療期終了時 (50週)			漸減期終了時 (52週)		
	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	ベースラインからの 変化量の平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	ベースラインからの 変化量の平均値 ±標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)	191	116.99 ±14.54	123	111.27 ±14.71	-6.99 ±12.71	124	122.67 ±15.59	4.40 ±12.01
拡張期血圧 (mmHg)	191	73.65 ±11.55	123	68.79 ±12.23	-5.36 ±10.61	124	77.54 ±13.75	3.35 ±9.77

【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。

(※国内臨床試験の試験概要については、P46をご参照ください)

社内資料 (成人ADHD患者の第3相長期投与試験) (承認時評価資料)

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

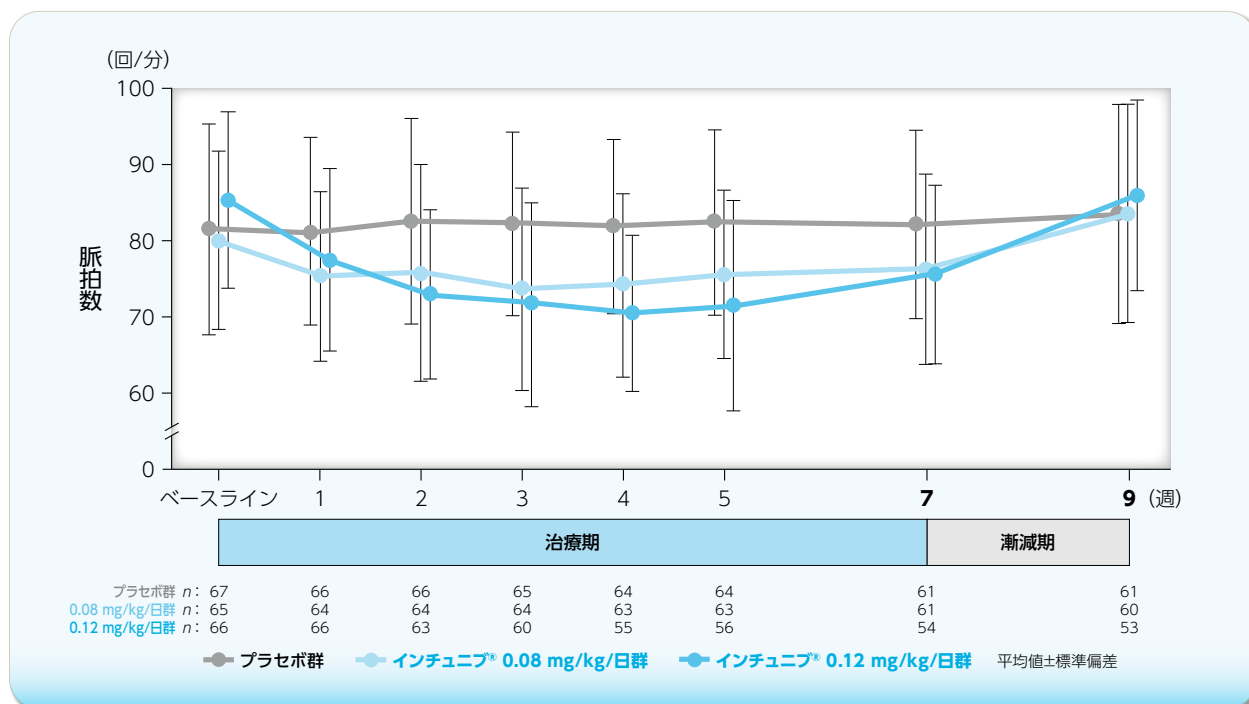
iv) 脈拍数の変化量 — 国内臨床試験の結果から —

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験の治療期において、インチュニブ®群の脈拍数の平均値は、ベースラインと比べて減少しました。

■ インチュニブ®投与中の脈拍数の推移

(治療期7週間、漸減期2週間) (日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験)



■ インチュニブ®投与前後、漸減2週後における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) (日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験)

	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
プラセボ群 (n=67)	脈拍数(回/分)	67	81.3 ±13.8	61	82.0 ±12.2	0.1	61	83.2 ±14.3	1.2
インチュニブ® 0.08 mg/kg/日群 (n=65)	脈拍数(回/分)	65	79.9 ±11.7	61	76.0 ±12.4	-3.3	60	83.3 ±14.2	4.2
インチュニブ® 0.12 mg/kg/日群 (n=66)	脈拍数(回/分)	66	85.1 ±11.5	54	75.5 ±11.8	-9.3	53	85.7 ±12.5	1.4

【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。

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています

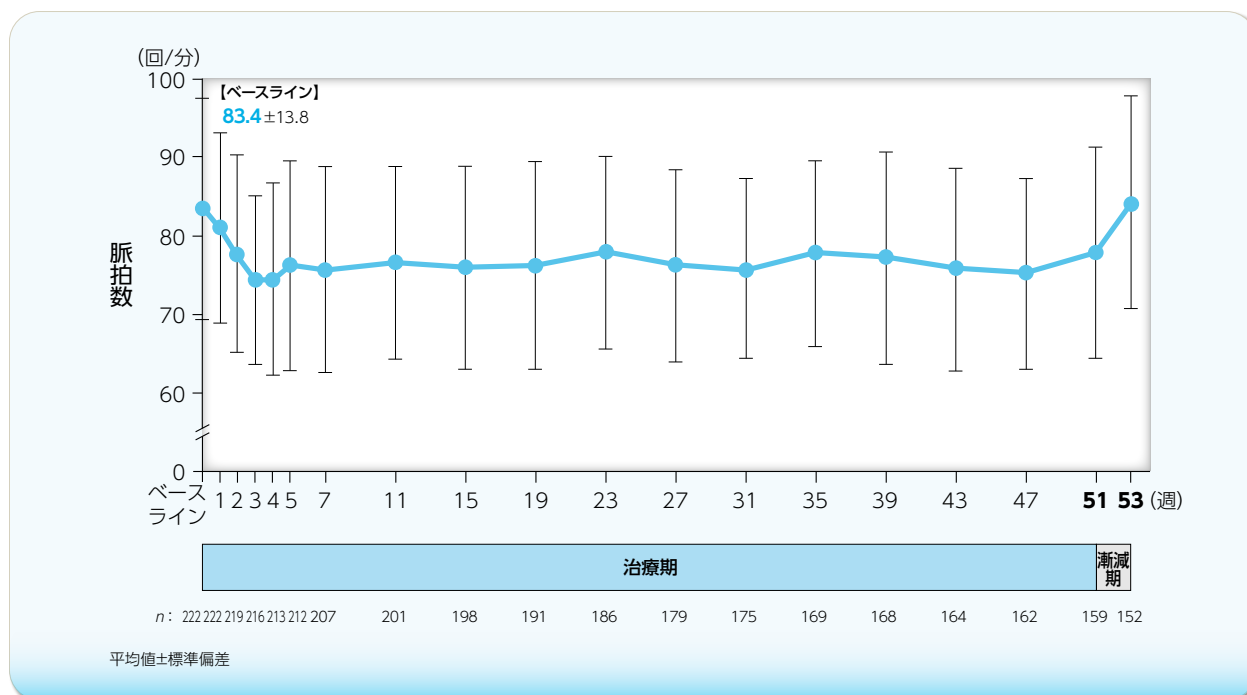
(※国内臨床試験の試験概要については、P43をご参照ください)

社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相試験] (承認時評価資料)

- 日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験の治療期において、インチュニブ®投与中の脈拍数の平均値は、ベースラインと比べて減少しました。

■ インチュニブ®投与中の脈拍数の推移

(治療期51週間、漸減期2週間) (日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験)



■ インチュニブ®投与前後、漸減2週後における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) (日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験)

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
脈拍数 (回/分)	222	83.4 ± 13.8	159	77.6 ± 13.7	-5.6	152	84.2 ± 13.5	1.0

【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。

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では、一部、国内承認用量外の成績が含まれています

(※国内臨床試験の試験概要については、P44をご参照ください)

社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験) (承認時評価資料)

(続く)

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

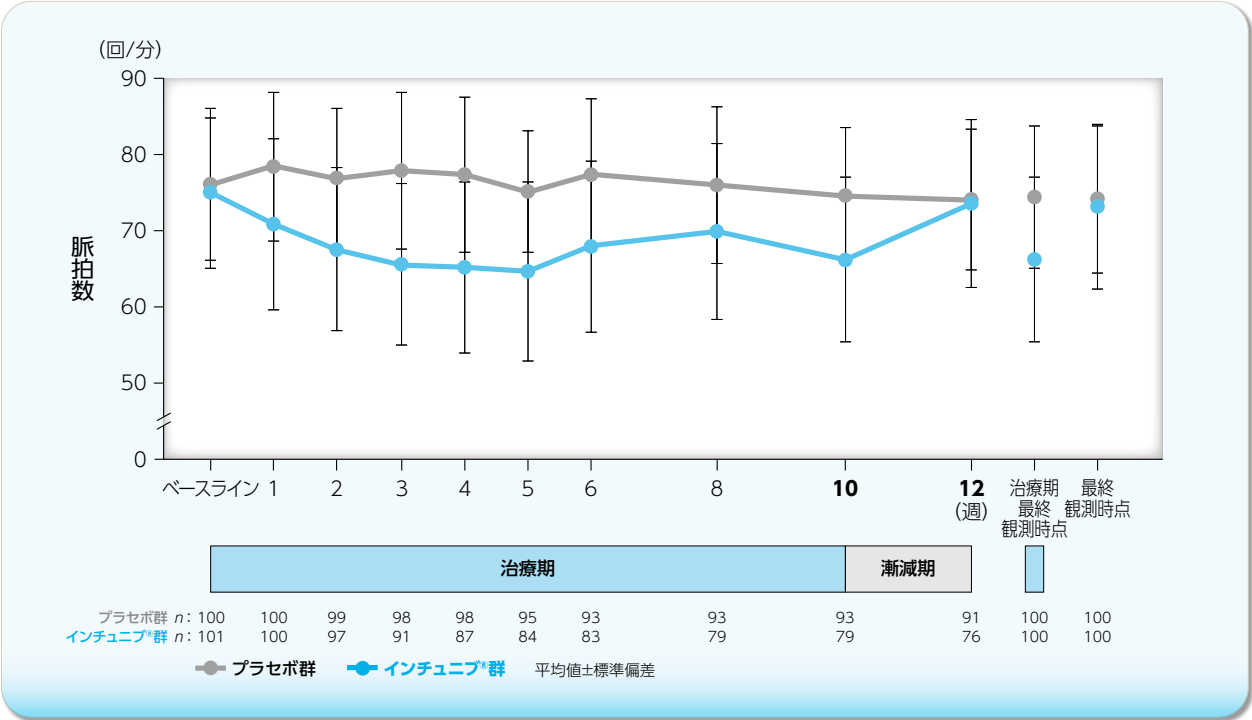
Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

18歳以上のADHD患者

- 日本人成人ADHD患者における第3相試験において、インチュニブ®投与中の脈拍数の平均値は、治療期を通じてベースラインと比べて減少し、漸減期終了時には治療期終了時と比べて増加しました。

■ インチュニブ®投与中の脈拍数の経時推移

(治療期10週間、漸減期2週間) (日本人成人ADHD患者における第3相試験)



■ インチュニブ®投与前後、漸減2週後における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) (日本人成人ADHD患者における第3相試験)

	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
プラセボ群 (n=100)	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
インチュニブ®群 (n=101)	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

【試験デザイン】

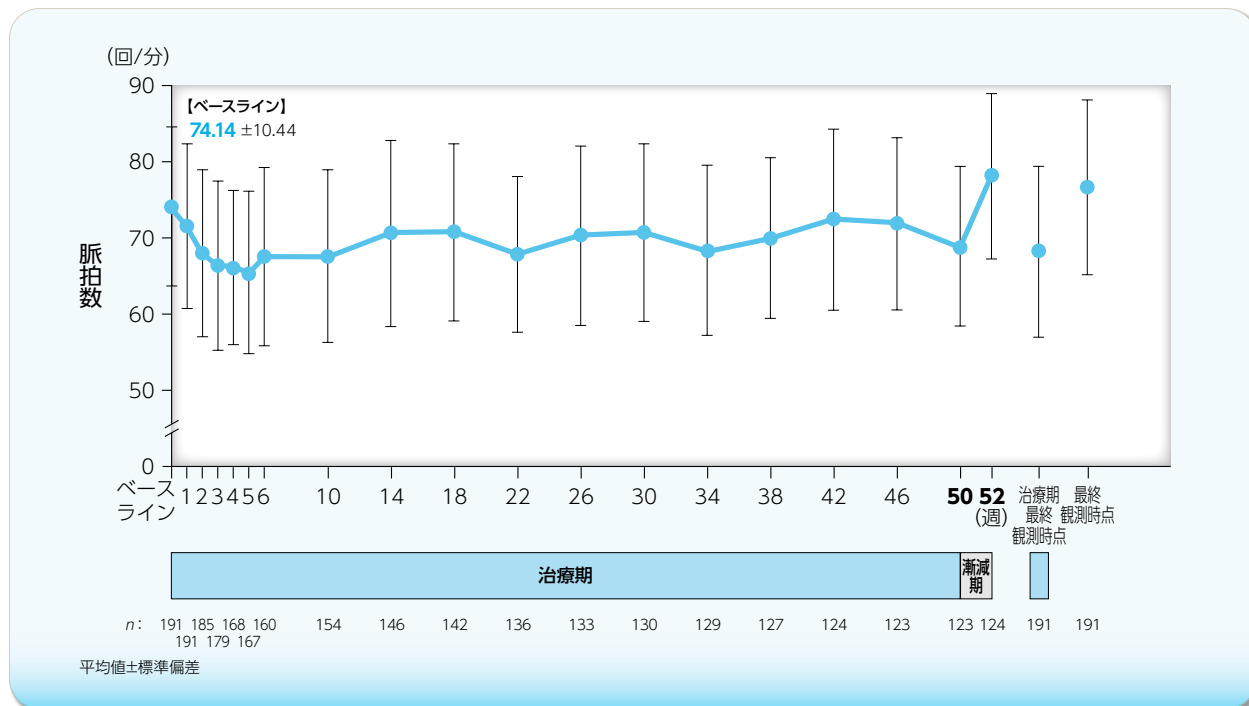
多施設共同・ランダム化二重盲検・プラセボ対照・固定用量試験。
スクリーニング期(1~4週間)、治療期(用量調節期:5週間、用量固定期:5週間)、漸減期(2週間)、事後観察期(1週間)の5期(計14~17週間)で構成。
(※国内臨床試験の試験概要については、P45をご参照ください)

社内資料(成人ADHD患者の第3相試験)(承認時評価資料)

- 日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験において、インチュニブ®投与中の脈拍数の平均値は、治療期を通じてベースラインと比べて減少し、漸減期終了時には治療期終了時と比べて増加しました。

■ インチュニブ®投与中の脈拍数の経時推移

(治療期50週間、漸減期2週間) (日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験)



■ インチュニブ®投与前後、漸減2週後における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) (日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験)

検査項目	ベースライン		治療期終了時(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
脈拍数(回/分)	191	74.14 ±10.44	123	68.99 ±10.55	-5.46 ±11.31	124	78.22 ±10.76	3.76 ±10.20

【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。

(※国内臨床試験の試験概要については、P46をご参照ください)

社内資料(成人ADHD患者の第3相長期投与試験)(承認時評価資料)

v) 脈拍数に関するその他の事項

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験において、インチュニブ®投与中の13～17歳の患者で、徐脈関連の有害事象の発現率が高くなりました。

■ 年齢区分別にみた徐脈関連の有害事象の発現状況（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験）

	6～12歳			13～17歳		
	プラセボ群 (n=56)	インチュニブ®群		プラセボ群 (n=11)	インチュニブ®群	
		0.08 mg/kg/日群 (n=55)	0.12 mg/kg/日群 (n=56)		0.08 mg/kg/日群 (n=10)	0.12 mg/kg/日群 (n=10)
徐脈関連の有害事象	1 (1.8)	1 (1.8)	6 (10.7)	0	1 (10.0)	5 (50.0)
心臓障害	1 (1.8)	1 (1.8)	6 (10.7)	0	1 (10.0)	4 (40.0)
徐脈	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (7.1)	0	1 (10.0)	3 (30.0)
洞性徐脈	0	0	2 (3.6)	0	0	1 (10.0)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (10.0)
心拍数減少	0	0	0	0	0	1 (10.0)

発現例数 (発現率%)

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています

(※国内臨床試験の試験概要については、P43をご参照ください)

社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相試験) (承認時評価資料)

18歳以上のADHD患者

- 18歳以上のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験 (日本人成人ADHD患者における第3相試験, 日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験) において、18歳以上の患者では、徐脈関連の有害事象の発現状況に、年齢区分による違いは認められませんでした。

(※国内臨床試験の試験概要については、P45～46をご参照ください)

社内資料 (成人ADHD患者の第3相試験) (承認時評価資料)

社内資料 (成人ADHD患者の第3相長期投与試験) (承認時評価資料)

6. 用法・用量

＜18歳未満の患者＞
通常、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。
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。

＜18歳以上の患者＞
通常、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、1日4～6 mg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6 mg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 (抜粋)
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1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。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]

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
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。

11. 副作用 (抜粋)
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]

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

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

vi) 臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験、日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験）において、インチュニブ®の投与中に認められた「臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動」の発現率は、下表のとおりです。

（※「臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動」の定義は、以下に示します）

■ 臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動の発現状況 [6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内臨床試験]

	日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験			日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験
	プラセボ群	インチュニブ®群		インチュニブ®
		0.08 mg/kg/日群	0.12 mg/kg/日群	
治療期終了時	(n=67)	(n=65)	(n=66)	(n=222)
収縮期血圧低下	0	1 (1.5)	4 (6.1)	4 (1.8)
拡張期血圧低下	1 (1.5)	1 (1.5)	7 (10.6)	13 (5.9)
脈拍数減少	0	0	3 (4.5)	2 (0.9)
漸減期終了時	(n=63)	(n=61)	(n=59)	(n=190)
収縮期血圧上昇	5 (7.9)	4 (6.6)	7 (11.9)	25 (13.2)
拡張期血圧上昇	4 (6.3)	6 (9.8)	4 (6.8)	26 (13.7)
脈拍数増加	7 (11.1)	4 (6.6)	8 (13.6)	21 (11.1)

発現例数 (発現率%)

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています
日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では、一部、国内承認用量外の成績が含まれています

参考 「臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動」は、以下のように定義しました

		測定値	ベースライン値からの変動値
収縮期血圧	上昇	【6～8歳】130 mmHg以上	+20 mmHg以上
		【9～14歳】135 mmHg以上	
		【15～17歳】140 mmHg以上	
	低下	【6～9歳】82 mmHg未満 【10～17歳】90 mmHg未満	-20 mmHg以上
拡張期血圧	上昇	【6～14歳】80 mmHg以上 【15～17歳】85 mmHg以上	+20 mmHg以上
		55 mmHg以下	-20 mmHg以上
	増加	100回/分以上	+20回/分以上
		【6～8歳】60回/分未満 【9～15歳】50回/分未満 【16～17歳】40回/分未満	-20回/分以上

（※国内臨床試験の試験概要については、P43～44をご参照ください）

社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相試験] (承認時評価資料)
社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験] (承認時評価資料)

②眠気及び鎮静

i) 眠気及び鎮静に関する注意事項 —電子添文より—

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
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。
8.8 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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)
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。

- インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に副作用 (傾眠や血圧低下等) 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, 用量の調節を行ってください。
また, 増量時には血圧低下関連の有害事象の発現に注意し, 必要に応じて増量間隔を1週間より長くしてください。
有害事象が発現した場合には, 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してください。
- インチュニブ®の投与中は, 眠気や鎮静等が起こることがあるので, 自動車や二輪車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないようご指導ください。特に, 6歳以上18歳未満の小児患者では, 高い所に登る・組体操・倒立などの遊びや行動にご注意いただくとともに, 危険を伴う組体操は実施させないでください。

6. 用法・用量
〈18歳未満の患者〉
通常, 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。
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。
〈18歳以上の患者〉
通常, 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, 1日4～6 mg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6 mg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
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

ii) 副作用発現率 — 国内臨床試験の結果から —

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験，日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験）において，インチュニブ®の投与中に認められた眠気及び鎮静関連の主な副作用は，「眠気」，「鎮静」であり，その発現率は下表のとおりです。

■ 眠気，鎮静関連の副作用の発現状況 [6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内臨床試験]

	日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験			日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験
	プラセボ群 (n=67)	インチュニブ®群		インチュニブ® (n=222)
		0.08mg/kg/日群 (n=65)	0.12mg/kg/日群 (n=66)	
眠気	4 (6.0)	20 (30.8)	33 (50.0)	120 (54.1)
鎮静	0	0	0	1 (0.5)

発現例数 (発現率%)

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では，国内承認用量での成績のみを記載しています
日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では，一部，国内承認用量外の成績が含まれています

(※ 国内臨床試験の試験概要については，P43～44をご参照ください)

社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相試験] (承認時評価資料)
社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験] (承認時評価資料)

18歳以上のADHD患者

- 18歳以上のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人成人ADHD患者における第3相試験，日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験）において，インチュニブ®の投与中に認められた眠気及び鎮静関連の主な副作用は，「傾眠」，「倦怠感」，「疲労」，「無力症」であり，その発現率は下表のとおりです。

■ 傾眠，鎮静関連の副作用の発現状況 [18歳以上のADHD患者を対象とした国内臨床試験]

	日本人成人ADHD患者における第3相試験		日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験
	プラセボ群 (n=100)	インチュニブ®群 (n=101)	インチュニブ® (n=191)
傾眠	7 (7.0)	33 (32.7)	77 (40.3)
倦怠感	3 (3.0)	1 (1.0)	29 (15.2)
疲労	0	1 (1.0)	1 (0.5)
無力症	0	0	2 (1.0)

発現例数 (発現率%)

MedDRA Version19.0 基本語

(※ 国内臨床試験の試験概要については，P45～46をご参照ください)

社内資料 [成人ADHD患者の第3相試験] (承認時評価資料)
社内資料 [成人ADHD患者の第3相長期投与試験] (承認時評価資料)

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

iii) 眠気及び鎮静関連の有害事象の重症度、転帰、因果関係 — 国内臨床試験の結果から —

6歳以上18歳未満のADHD患者 — 眠気、過眠症、鎮静について —

【日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験】(次頁表)

- 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験(治療期7週間, 漸減期2週間)では, 安全性評価対象症例264例(インチュニブ®群197例, プラセボ群67例)中, 鎮静に関連する有害事象として「眠気」が86例〔インチュニブ®群82例(41.6%: 82/197例), プラセボ群4例(6.0%: 4/67例)〕に認められました。
- 眠気の重症度については, インチュニブ®投与による眠気発現82例中, 0.08 mg/kg/日群では軽度は23例(35.4%: 23/65例), 中等度は1例(1.5%: 1/65例), 高度は0例, 0.12 mg/kg/日群では軽度は31例(47.0%: 31/66例), 中等度は5例(7.6%: 5/66例), 高度は0例, プラセボ群では軽度は4例(6.0%: 4/67例), 中等度及び高度は0例でした。
- 眠気の転帰については, インチュニブ®投与による眠気発現82例中62例(31.5%: 62/197例)が回復し, 回復に至らなかった20例(10.2%: 20/197例)はすべて, 国内継続投与試験で引き続き経過観察しました。
- 眠気の因果関係については, インチュニブ®投与による眠気発現82例中73例(37.1%: 73/197例)で「関連あり」と判断されました。

注) 次頁の表中では, 国内承認用量での成績のみを記載しています
(※国内臨床試験の試験概要については, P43をご参照ください)

社内資料(小児ADHD患者の第2/3相試験)(承認時評価資料)

【日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験】(次頁表)

- 日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験(治療期51週間, 漸減期2週間)では, 安全性評価対象症例222例中, インチュニブ®の投与により, 「眠気」が127例(57.2%)(国内第2/3相試験からの継続観察を含む)発現し, 「過眠症」が2例(0.9%), 「鎮静」が1例(0.5%)に認められました。
- 重症度については, 眠気発現127例中, 軽度は111例(50.0%: 111/222例), 中等度は16例(7.2%: 16/222例), 高度は0例, 過眠症発現2例中, 軽度2例(0.9%: 2/222例), 中等度及び高度は0例, 鎮静発現1例中, 軽度1例(0.5%: 1/222例), 中等度及び高度は0例でした。
- 転帰については, 眠気発現127例中122例(55.0%: 122/222例)が回復, 4例(1.8%: 4/222例)が軽快, 1例(0.5%: 1/222例)が未回復, 過眠症発現2例中2例(0.9%: 2/222例)が回復, 鎮静発現1例中1例(0.5%: 1/222例)が回復しました。
- 因果関係については, 眠気発現127例中120例(54.1%: 120/222例), 鎮静発現1例中1例(0.5%: 1/222例)で「関連あり」と判断されました。

注) 一部, 国内承認用量外の成績が含まれています
(※国内臨床試験の試験概要については, P44をご参照ください)

社内資料(小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験)(承認時評価資料)

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常, 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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常, 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, 1日4~6 mg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6 mg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
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

■ 眠気、過眠症、鎮静の有害事象発現状況（6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内臨床試験）

	日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験			日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験		
	眠 気			眠 気	過眠症	鎮 静
	プラセボ群 (n=67)	インチュニブ®群		インチュニブ® (n=222)		
		0.08 mg/kg/日群 (n=65)	0.12 mg/kg/日群 (n=66)			
発現頻度	4 (6.0)	24 (36.9)	36 (54.5)	127 (57.2)	2 (0.9)	1 (0.5)
重症度						
軽度	4 (6.0)	23 (35.4)	31 (47.0)	111 (50.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
中等度	0	1 (1.5)	5 (7.6)	16 (7.2)	0	0
高度	0	0	0	0	0	0
治験薬の処置						
投与中止	0	1 (1.5)	5 (7.6)	7 (3.2)	0	0
減量	0	0	0	59 (26.6)	0	1 (0.5)
投与量変更せず	4 (6.0)	23 (35.4)	31 (47.0)	61 (27.5)	2 (0.9)	0
転帰						
回復	3 (4.5)	19 (29.2)	29 (43.9)	122 (55.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
軽快	0	0	0	4 (1.8)	0	0
未回復	0	0	0	1 (0.5)	0	0
未定 [§]	1 (1.5)	5 (7.7)	7 (10.6)	—	—	—
因果関係						
関連あり	4 (6.0)	20 (30.8)	33 (50.0)	120 (54.1)	0	1 (0.5)
関連なし	0	4 (6.2)	3 (4.5)	7 (3.2)	2 (0.9)	0

発現例数（発現率％）

§ 未定：先行試験である日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験で発現し、症状が継続したまま日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験に移行した症例における有害事象

【有害事象の重症度】 以下の定義に従い、治験責任（分担）医師が判定する

- ・「軽 度」：一過性で最小限の治療を必要とする有害事象。日常生活の妨げにはならないもの
- ・「中等度」：治療により軽快する有害事象。日常生活の活動の妨げとなり、不快感を与えるが、被験者に重大又は永続的な障害とならないもの
- ・「高 度」：日常生活の活動が不能となる、又は临床上重大な影響を及ぼす、もしくは集中的な治療を必要とする有害事象

【治験薬との因果関係】 以下の基準に従い、治験責任（分担）医師が判定する

- ・「関連あり」：事象と治験薬投与との間の時間的関連性に説得力のある、もしくは治験薬に対する反応が既知又は疑われる場合で、その事象は被験者の病状やその他の治療又は事故によって説明不可能である
- ・「関連なし」：事象は、被験者の基礎疾患、併用治療又は事故など、その他の因子によって容易に説明可能であり、治験薬と事象との間に説得力のある時間的又は生物学的関連性が存在しない。「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とする

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています
日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では、一部、国内承認用量外の成績が含まれています

（※※ 国内臨床試験の試験概要については、P43～44をご参照ください）

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）
社内資料（小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験）（承認時評価資料）

* 傾眠・鎮静等の中枢神経系有害事象と血圧低下・脈拍数減少との関連性は不明です

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

18歳以上のADHD患者 — 傾眠について —

【日本人成人ADHD患者における第3相試験】(次頁表)

- 日本人成人ADHD患者における第3相試験(治療期10週間, 漸減期2週間)では, 安全性評価対象症例201例(インチュニブ®群101例, プラセボ群100例)中, 鎮静に関連する有害事象として「傾眠」が43例[インチュニブ®群35例(34.7%: 35/101例), プラセボ群8例(8.0%: 8/100例)]に認められました。
- 重症度については, インチュニブ®投与による傾眠発現35例中, 軽度は28例(27.7%: 28/101例), 中等度は7例(6.9%: 7/101例), 高度は0例, プラセボ群では傾眠発現8例中, 軽度は7例(7.0%: 7/100例), 中等度は1例(1.0%: 1/100例), 高度は0例でした。
- 転帰については, インチュニブ®投与による傾眠発現35例中27例(26.7%: 27/101例)が回復, 1例(1.0%: 1/101例)が軽快しましたが, 7例(6.9%: 7/101例)は未定, プラセボ群では傾眠発現8例中7例(7.0%: 7/100例)が回復し, 1例(1.0%: 1/100例)は未定でした。
- 因果関係については, インチュニブ®投与による傾眠発現35例中33例(32.7%: 33/101例)で「関連あり」と判断されました。

(※国内臨床試験の試験概要については, P45をご参照ください)

社内資料(成人ADHD患者の第3相試験)(承認時評価資料)

【日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験】(次頁表)

- 日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験(治療期50週間, 漸減期2週間)では, 安全性評価対象症例191例中, インチュニブ®の投与により「傾眠」の有害事象が80例(41.9%: 80/191例)に認められました。
- 重症度については, 傾眠発現80例中, 軽度は64例(33.5%: 64/191例), 中等度は16例(8.4%: 16/191例), 高度は0例でした。
- 転帰については, 傾眠発現80例中76例(39.8%: 76/191例)が回復し, 3例(1.6%: 3/191例)が軽快しましたが, 1例(0.5%: 1/191例)は未回復でした。
- 因果関係については, 傾眠発現80例中77例(40.3%: 77/191例)で「関連あり」と判断されました。

(※国内臨床試験の試験概要については, P46をご参照ください)

社内資料(成人ADHD患者の第3相長期投与試験)(承認時評価資料)

■ 傾眠の有害事象発現状況 (18歳以上のADHD患者を対象とした国内臨床試験)

	日本人成人ADHD患者における 第3相試験		日本人成人 ADHD患者に おける 第3相継続投与試験
	プラセボ群 (n=100)	インチュニブ®群 (n=101)	インチュニブ® (n=191)
発現頻度	8 (8.0)	35 (34.7)	80 (41.9)
重症度			
軽度	7 (7.0)	28 (27.7)	64 (33.5)
中等度	1 (1.0)	7 (6.9)	16 (8.4)
高度	0	0	0
治験薬の処置			
投与中止	1 (1.0)	5 (5.0)	9 (4.7)
減量	0	4 (4.0)	17 (8.9)
投与量変更せず	7 (7.0)	26 (25.7)	54 (28.3)
転帰			
回復	7 (7.0)	27 (26.7)	76 (39.8)
軽快	0	1 (1.0)	3 (1.6)
未回復	0	0	1 (0.5)
未定 [§]	1 (1.0)	7 (6.9)	0
因果関係			
関連あり	7 (7.0)	33 (32.7)	77 (40.3)
関連なし	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.6)

発現例数 (発現率%)

§ 未定：先行試験である日本人成人ADHD患者における第3相試験で発現し、症状が継続したまま日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験に移行した症例における有害事象

【有害事象の重症度】

- ・「軽度」：徴候又は症状が認められるが、日常活動が妨げられないもの
- ・「中等度」：不快感のため日常活動が妨げられる、又は臨床的に異常が認められるもの
- ・「高度」：日常活動が不能となる、又は临床上重大な影響が認められるもの

【治験薬との因果関係】

- ・「関連あり」：有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの
(例えば、治験薬以外の要因から説明ができない場合、類似の有害事象の報告があるなど治験薬の薬理作用から説明できる場合、あるいは投与量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合 など)
- ・「関連なし」：有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの

(※ 国内臨床試験の試験概要については、P45～46をご参照ください)

社内資料 (成人ADHD患者の第3相試験) (承認時評価資料)
社内資料 (成人ADHD患者の第3相長期投与試験) (承認時評価資料)

③体重

i) 体重に関する注意事項 —電子添文より—

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
- 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。

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験 (日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験, 日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験) における安全性評価対象症例254例中、副作用として体重増加が4例 (1.6%) 発現しています。
(※国内臨床試験の試験概要については、P43～44をご参照ください)

社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相試験) (承認時評価資料)
社内資料 (小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験) (承認時評価資料)

- 本剤投与中は定期的に体重を測定してください。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ってください。
- 6歳以上18歳未満のADHD患者における本剤の投与量は、患者の「体重」によって、「開始用量」、「維持用量」、「最高用量」が変わりますので、体重は定期的に確認する必要があります。

18歳以上のADHD患者

- 体重に関連する有害事象としては、「体重増加」が、日本人成人ADHD患者における第3相試験ではインチュニブ®群で101例中1例 (1.0%)、プラセボ群で100例中0例、日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験ではインチュニブ®投与例で191例中3例 (1.6%) に認められました。なお、「体重減少」については、2試験ともに認められませんでした。
(※国内臨床試験の試験概要については、P45～46をご参照ください)

社内資料 (成人ADHD患者の第3相試験) (承認時評価資料)
社内資料 (成人ADHD患者の第3相長期投与試験) (承認時評価資料)

- 本剤投与中は定期的に体重を測定してください。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ってください。

6. 用法・用量

〈18歳未満の患者〉

通常、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。

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。

〈18歳以上の患者〉

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

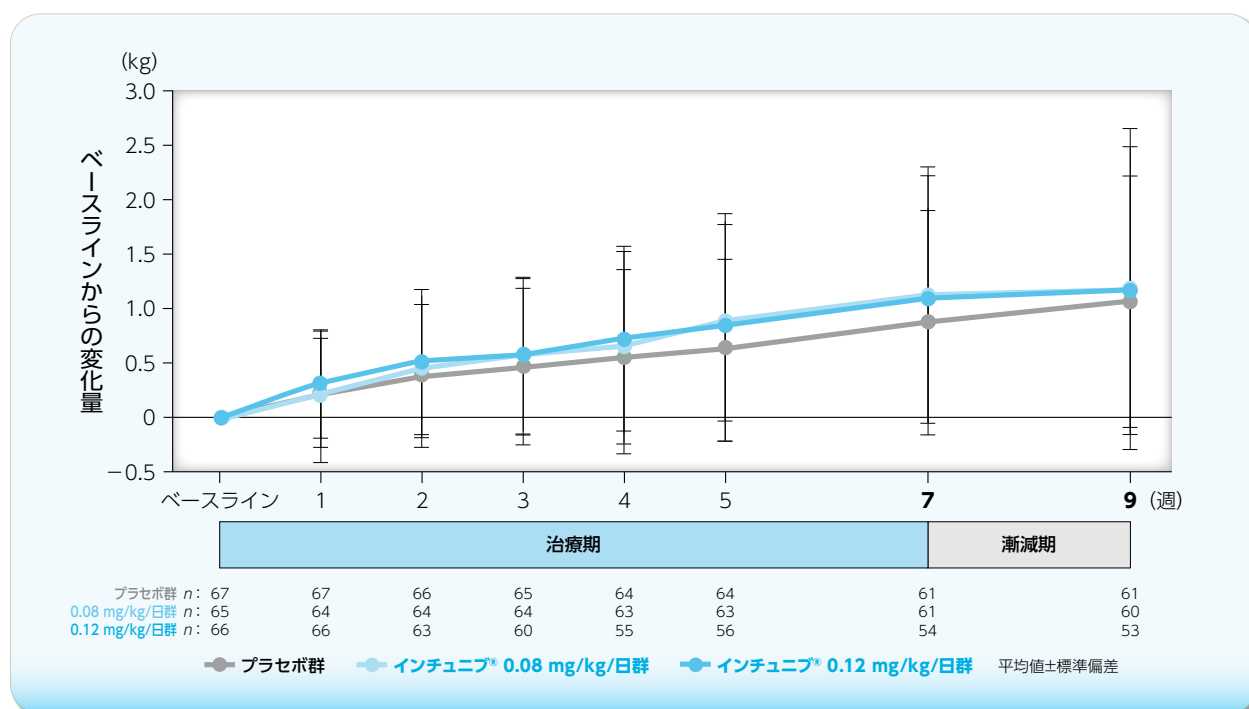
ii) 体重の変化量 — 6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内臨床試験の結果から —

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験（治療期7週間、漸減期2週間）において、インチュニブ®群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ていました。

■ インチュニブ®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）〔日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験〕



■ インチュニブ®投与後、漸減2週後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）〔日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験〕

	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
インチュニブ®群	0.08 mg/kg/日群 (n=65)	61	1.12±1.18	60	1.17±1.48
	0.12 mg/kg/日群 (n=66)	54	1.07±1.13	53	1.15±1.32

【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。

注）日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では、国内承認用量での成績のみを記載しています

（※国内臨床試験の試験概要については、P43をご参照ください）

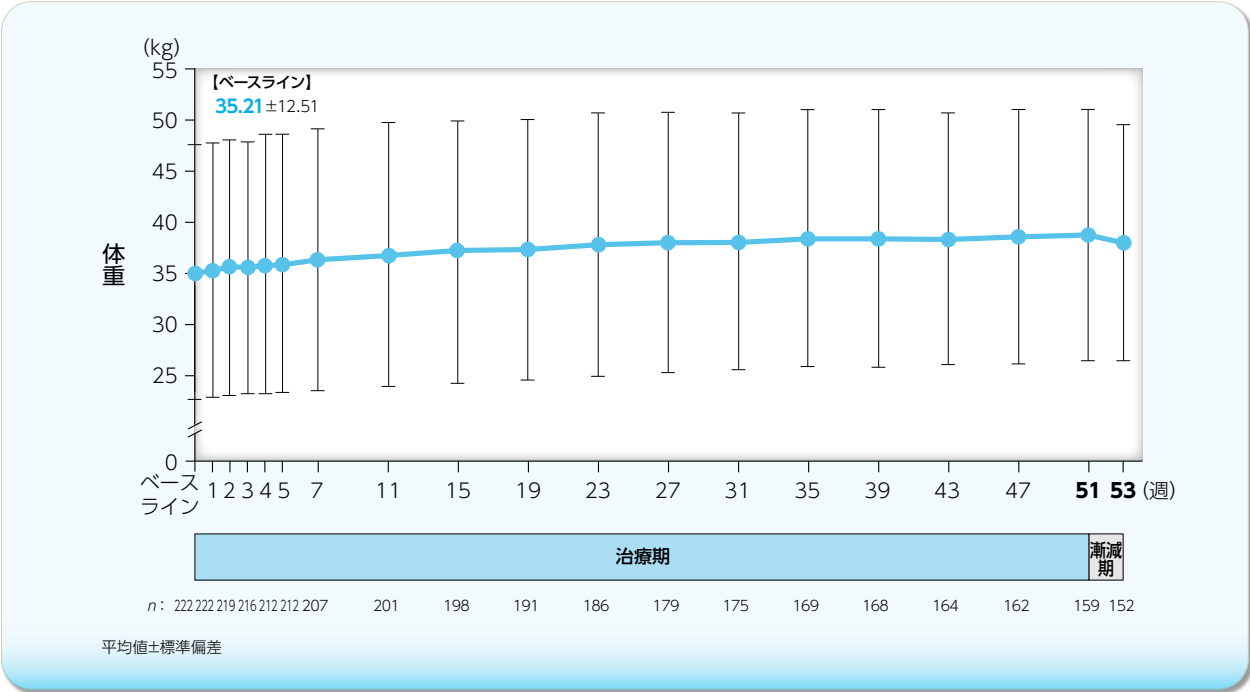
社内資料〔小児ADHD患者の第2/3相試験〕（承認時評価資料）

（続く）

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

●日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験（治療期51週間、漸減期2週間）において、インチュニブ®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増加していました。

■ インチュニブ®投与中の体重の経時推移
（治療期51週間、漸減期2週間）（日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験）



■ インチュニブ®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）（日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験）

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

【試験デザイン】
多施設共同・非盲検・非対照・用量調節試験。
通常、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。
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。

注) 日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では、一部、国内承認用量外の成績が含まれています
（※国内臨床試験の試験概要については、P44をご参照ください）

社内資料（小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験）（承認時評価資料）

6. 用法・用量

＜18歳未満の患者＞

通常、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。
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。

＜18歳以上の患者＞

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

(7) 過量投与時の注意とその対応

① 過量投与時の注意事項 —電子添文より—

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。

② 過量投与例の転帰 —国内外の臨床試験の結果から—

6歳以上18歳未満のADHD患者

- 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験では, 過量投与の症例はありませんでした。

社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相試験] (承認時評価資料)

- 日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験では, 承認用量を超える過量投与の症例が6例ありました。
 - ・そのうち1例では, 過量投与翌日 (投与は前日の夜) に血圧低下が認められましたが, 処置を要することなく発現当日中に回復しました。
 - ・他の4例では, 過量投与による有害事象は報告されませんでした。

社内資料 [小児ADHD患者の第2/3相長期投与試験] (承認時評価資料)

- 海外の市販後調査において, 過量投与後に観察された症状は, 低血圧, 投与直後の高血圧, 傾眠状態, 嗜眠, 徐脈であったと報告されています。

18歳以上のADHD患者

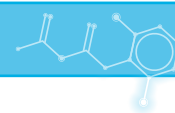
- 日本人成人ADHD患者における第3相試験では, 承認用量を超える過量投与の症例はありませんでした。

社内資料 [成人ADHD患者の第3相試験] (承認時評価資料)

- 日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験では, 承認用量を超える過量投与の症例が1例ありました。
 - ・過量投与 (1日に12 mg服薬) 後に, 徐脈, 回転性めまい及び頭痛が発現しましたが, いずれも軽度であり, 治験薬の投与中止や減量, 及びその他の処置を要することなく回復しました。

社内資料 [成人ADHD患者の第3相長期投与試験] (承認時評価資料)

4. 治療の継続に関する注意



(1) インチュニブ[®]の投与中断・中止

- 以下のケースに該当する場合は、有益性と危険性を考慮し、インチュニブ[®]の投与を中断・中止することをご検討ください。

■投与中断・中止を検討すべき主な状況

- ・ADHD症状の悪化が認められた場合
- ・最高用量まで増量し、十分な観察期間を設けたが、ADHD症状の改善が認められない場合
- ・重篤又は臨床上重要な副作用が発現し、減量できない又は減量が適切でないと考えられる場合
- ・その他の理由により、薬物療法からの離脱を検討する場合

[※薬物療法の終結の判断については、P23, 76をご参照ください]

- ただし、インチュニブ[®]の投与を急に中止すると、反跳現象として血圧及び脈拍数が投与前値より一過性に上昇する可能性があり、海外においては高血圧性脳症に至った中止例の報告もありますので、投与中止の際は、その影響を最小限に抑えるためにも、原則として3日間以上の間隔をあけて1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量して中止してください。
- インチュニブ[®]の投与中断・中止に関しては、電子添文の「7. 用法・用量に関連する注意」で規定しています。

7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)

- 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1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。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]

(2) 長期使用時における注意

- インチュニブ®の長期使用に関しては、電子添文の「8. 重要な基本的注意」で規定しています。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

- ADHDは、患者自身（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）が困っている患者の行動への対処方法の取得により薬物療法が不要となる場合や、発達の程度、加齢、環境の変化等に応じて症状や様相が変化します。インチュニブ®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ご注意ください。
- 既存のADHD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”が推奨されてきましたが、インチュニブ®は急に減量又は中止した場合に、反跳現象として血圧及び脈拍数が投与前値より一過性に上昇する可能性がありますので、**本剤の“短期的な休薬”は行わないでください。**
- 休薬期間を設けるにあたり、インチュニブ®の投与を急に中止して休薬すると、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ります。そのため、休薬する際は、その影響を最小限に抑えるためにも、原則として3日間以上の間隔をあけて1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量して休薬してください。
 - ・なお、6歳以上18歳未満のADHD患者を対象とした国内の承認時までのインチュニブ®の臨床試験（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験）漸減期終了時において、血圧上昇（ベースラインより収縮期血圧20 mmHg以上又は拡張期血圧20 mmHg以上）や脈拍数増加（ベースラインより20回/分以上）が認められました。

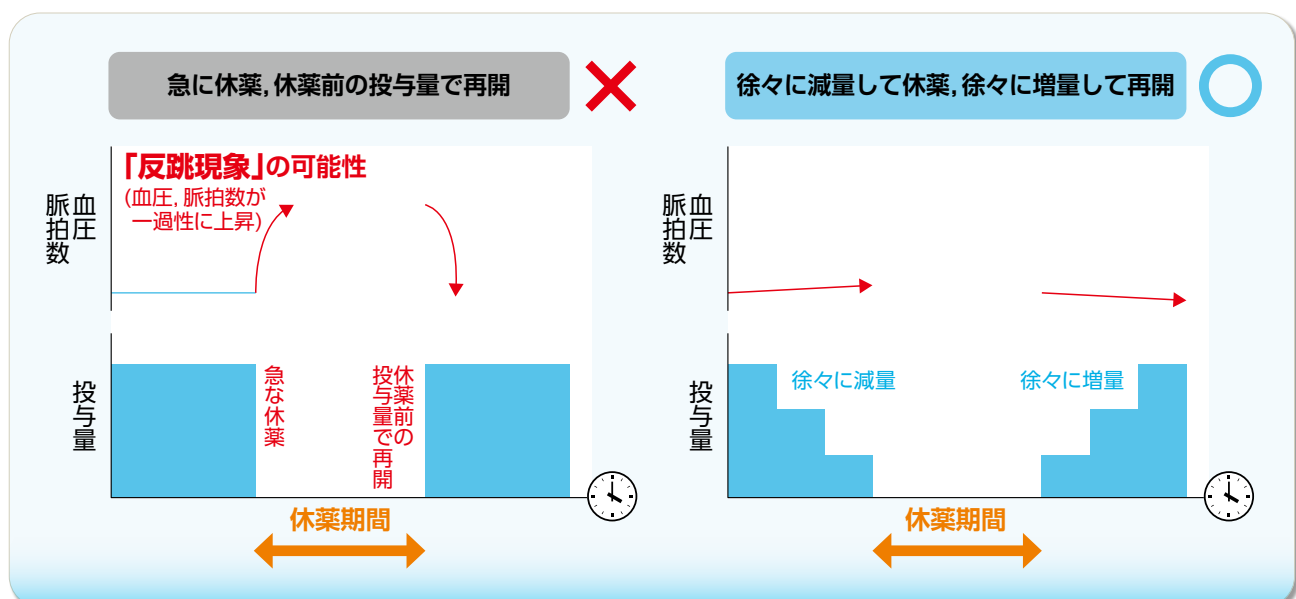
【※「臨床的に意義のある血圧及び脈拍数の変動」の詳細は、P64をご参照ください】

【※国内臨床試験の試験概要については、P43をご参照ください】

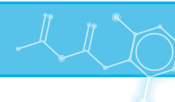
社内資料（小児ADHD患者の第2/3相試験）（承認時評価資料）

- また、投与を再開する際も、休薬前の投与量で急に再開すると血圧低下及びそれに付随する副作用が発現する可能性がありますので、**初回投与時と同様、低用量から開始し徐々に増量して投与を再開してください。**

■ 休薬期間を設ける際の投与パターンと、血圧・脈拍数への影響 イメージ図



5. 患者本人、保護者等に説明すべき事項



電子添文の「8. 重要な基本的注意」でも規定しているように、医師・医療従事者がインチュニブ®の処方前に、患者本人（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）に対してインチュニブ®服用時のリスクに関する情報を提供し、適切な服用方法を指導することは、リスクの軽減や本剤の適正使用を進める上で重要です。

つきましては、インチュニブ®の処方前は、以下（1）～（5）の内容を必ず患者本人（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）にご説明くださいますようお願い致します。

また、患者・保護者向け資料も数種ご用意しておりますので、患者本人（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）へのご説明時にお役立てください。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

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。

（1）インチュニブ®を服用してはいけない患者

以下（禁忌）に該当する場合は、インチュニブ®を服用できないことをご説明ください。また心あたりがある場合には、主治医又は薬剤師に相談するようご説明ください。

特に、【2. 禁忌】2.2で規定されているように、妊娠可能な女性・女児には適切に避妊等を行うようご指導ください。

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】

（2）インチュニブ®を慎重に服用する必要がある患者

以下（慎重投与）のいずれかに該当する場合は、その症状や程度によって、インチュニブ®の服用に適していない可能性があることをご説明ください。

また心あたりがある場合には、服用してもよいかを主治医又は薬剤師に相談するようご説明ください。

- 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。】
- 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。】
- 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。】
- 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。】
- 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。】
- 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。】
- ⑦ 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。】
- ⑧ 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。】

(3) インチュニブ®の服用方法について

インチュニブ®の服用方法について、患者本人（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）に以下の内容をご説明ください。

- ① インチュニブ®はPTPシートに包装されているため、PTPシートから取り出して服用すること。

☞ PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、
更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されています。

- ② インチュニブ®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、そのままかまずに服用すること。

- ③ インチュニブ®を飲み忘れないよう十分注意すること。また、自己判断で服薬を再開せず、主治医に相談すること。

参考 飲み忘れ後の「投与再開方法」について、海外におけるINTUNIV®の製品添付文書では以下の記載があります

【米国】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は、
患者の忍容性に応じて漸増を検討する。

【欧州】飲み忘れがあった場合、本剤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は、患者の本剤に対する忍容性に応じて再漸増が推奨される。

参考 インチュニブ®の消失半減期（健康成人）

日本人健康成人[※]男性12例における、インチュニブ® 1 mg単回経口投与時の血漿中グアンファシン濃度の消失半減期は、
18.4時間（算術平均値）でした。

社内資料（健康成人の薬物動態試験）（承認時評価資料）

- ④ 主治医は、患者にとって最適な用量となるようにインチュニブ®の用量を調節して処方しているため、主治医が処方した用量（錠数）を守ること。

- ⑤ インチュニブ®は「1日1回」飲む薬剤であり、
主治医の指示どおり、できる限り毎日おおよそ決まった時間に服用すること。

☞ インチュニブ®は、「1日1回」投与のADHD治療薬であり、朝・晩どちらに服用しても構いません。

- ⑥ 現在、他に服用している薬剤がある場合は、主治医や薬剤師に相談すること。

☞ CYP3A4/5阻害剤、CYP3A4/5誘導剤、中枢神経抑制剤、アルコール、バルプロ酸、降圧作用を有する薬剤、心拍数減少作用を有する薬剤をインチュニブ®と一緒に服用すると、インチュニブ®の効果が変化したり、副作用が発現する可能性があります。

注）本剤の承認された【効能・効果】、【用法・用量】は下記のとおりです。

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（抜粋）

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]

6. 用法・用量

＜18歳未満の患者＞

通常、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。

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。

＜18歳以上の患者＞

通常、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、1日4～6 mg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6 mg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
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

(4) インチュニブ®の服用中に気を付けなければならないこと

インチュニブ®の服用中は、以下の項目にご注意ください。

6歳以上18歳未満のADHD患者

- ① インチュニブ®を長期間投与する場合は、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、インチュニブ®の有用性の再評価を行ってください。
- ② 眠気、鎮静等が起こることがあるので、インチュニブ®の投与中は、高い所に登る・組体操・倒立などの遊びや行動には注意させてください。ただし、危険を伴う組体操などはさせないでください。
また、自動車や二輪車などの運転等危険を伴う機械の操作には従事させないでください。
なお、眠気、鎮静に伴う自覚症状としては、頭がボーっとする、眠くなる、注意力が低下するなどがあります。
- ③ 血圧低下／低血圧、徐脈及び失神が起こることがあるので、心血管系に対する影響を観察するため、インチュニブ®の投与開始前及び用量変更の1～2週後には血圧及び脈拍数を測定してください。
また、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してください。
なお、血圧低下／低血圧に伴う自覚症状としては、疲労感やめまい、四肢冷感、頭重感、肩こり、動悸、失神等、徐脈に伴う自覚症状としては息切れや倦怠感、又は突然の失神やめまい等がありますので、このような症状が認められた場合にはすぐに医療機関に連絡させてください。
- ④ 心血管系への影響があらわれる可能性があるため、インチュニブ®の投与開始前には最近、心電図検査を実施したかどうか、心電図異常があるかどうかを確認してください。
なお、心血管疾患も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ってください。
また、本剤の投与中に、徐脈、失神、ふらつき、動悸等があらわれた場合には、主治医に伝えるようご指導ください。
（【8. 重要な基本的注意】の項参照）
- ⑤ 脱水状態にならないようにするためにも、水分を十分に摂取させるようにしてください。
脱水の症状があらわれた場合には、経口補水液で水分と電解質を補給する等の適切な処置をとらせてください。
なお、脱水に伴う自覚症状としては、渇き、嗜眠、粘膜の乾燥、尿排出量の減少、及び、脱水の程度が進行するにつれて頻脈、低血圧、ショックなどがあらわれます。
- ⑥ 妊娠可能な女兒には、適切な避妊をするようご指導ください。
- ⑦ インチュニブ®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、用量の調節を行ってください。
また、増量時には血圧低下関連の有害事象の発現に注意し、必要に応じて増量間隔を1週間より長くしてください。有害事象が発現した場合には、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してください。
- ⑧ インチュニブ®の投与を勝手にやめないよう指示してください。急な中止により、反跳現象として血圧及び脈拍数が投与前値より一過性に上昇する可能性があり、海外においては高血圧性脳症に至った例の報告もあります。そのため、投与を中止する際は、その影響を最小限に抑えるためにも、原則として3日間以上の間隔をあけて1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量して中止してください。
- ⑨ 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察してください。
また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するようご指導ください。

18歳以上のADHD患者

- ① インチュニブ®を長期間投与する場合は、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、インチュニブ®の有用性の再評価を行ってください。
- ② 眠気、鎮静等が起こることがあるので、インチュニブ®の投与中は、自動車や二輪車などの運転等危険を伴う機械の操作には従事させないでください。
なお、眠気、鎮静に伴う自覚症状としては、頭がボーっとする、眠くなる、注意力が低下するなどがあります。
- ③ 血圧低下／低血圧、徐脈及び失神が起こることがあるので、心血管系に対する影響を観察するため、インチュニブ®の投与開始前及び用量変更の1～2週後には血圧及び脈拍数を測定してください。
また、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してください。
なお、血圧低下／低血圧に伴う自覚症状としては、疲労感やめまい、四肢冷感、頭重感、肩こり、動悸、失神等、徐脈に伴う自覚症状としては息切れや倦怠感、又は突然の失神やめまい等がありますので、このような症状が認められた場合にはすぐに医療機関に連絡させてください。
- ④ 18歳以上のADHD患者では、インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に、傾眠や血圧低下関連の有害事象（多くは軽度又は中等度）が発現しやすい可能性があるものの、投与を継続する中で軽減あるいは消失する場合があります。
このような症状が発現した場合でも自己判断で服薬を中止せず主治医に相談すること、そして、主治医の判断により、増量せずにしばらく様子をみたり減量したりするなどの対応を行うことがあることをご指導ください。
- ⑤ 心血管系への影響があらわれる可能性があるため、インチュニブ®の投与開始前には、過去の検診等により心電図異常が指摘されたことがあるかどうかなど、心電図異常の「既往」の有無についてご確認ください。
なお、心血管疾患もしくはその既往歴がある場合は、定期的に心電図検査を行ってください。
また、本剤の投与中に、徐脈、失神、ふらつき、動悸等があらわれた場合には、主治医に伝えるようご指導ください。
（【8. 重要な基本的注意】の項参照）
- ⑥ 脱水状態にならないようにするためにも、水分を十分に摂取させるようにしてください。
脱水の症状があらわれた場合には、経口補水液で水分と電解質を補給する等の適切な処置をとらせてください。
なお、脱水に伴う自覚症状としては、渇き、嗜眠、粘膜の乾燥、尿排出量の減少、及び、脱水の程度が進行するにつれて頻脈、低血圧、ショックなどがあらわれます。
- ⑦ 妊娠可能な女性には、適切な避妊をするようご指導ください。
- ⑧ インチュニブ®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、用量の調節を行ってください。
また、増量時には血圧低下関連の有害事象の発現に注意し、必要に応じて増量間隔を1週間より長くしてください。有害事象が発現した場合には、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してください。
- ⑨ 18歳以上のADHD患者を対象とした国内臨床試験において、体重が軽い女性患者や、インチュニブ®投与前の血圧が低い患者、又は合併症を有している患者では、中止に至った有害事象の発現が多く認められました。
- ⑩ インチュニブ®の投与を勝手にやめないよう指示してください。急な中止により、反跳現象として血圧及び脈拍数が投与前値より一過性に上昇する可能性があり、海外においては高血圧性脳症に至った例の報告もあります。そのため、投与を中止する際は、その影響を最小限に抑えるためにも、原則として3日間以上の間隔をあけて1 mgずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量して中止してください。
- ⑪ 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してください。
また、患者に対し、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ご指導ください。

Ⅳ インチュニブ®によるADHD治療

(5) インチュニブ®の服用中に起こり得る副作用について

インチュニブ®の服用中に起こり得る副作用について、患者本人（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）に以下の内容をご説明ください。

6歳以上18歳未満のADHD患者

- ① 6歳以上18歳未満のADHD患者におけるインチュニブ®の副作用は、承認時において74.8%（190/254例）に認められており、主な副作用は傾眠（57.5%）、血圧低下（15.4%）、頭痛（12.2%）であったこと。
- ② インチュニブ®の重大な副作用として、低血圧（20.5%[※]）、徐脈（14.9%[※]）、失神（頻度不明）、房室ブロック（0.5%未満）が報告されていること。他にも、次頁表のような副作用が報告されていること。
- ③ 服用中に何か異常が認められたり、様子がいつもと違うと感じた場合には、速やかに主治医や薬剤師に連絡すること。

18歳以上のADHD患者

- ① 18歳以上のADHD患者におけるインチュニブ®の副作用は、承認時において84.8%（195/230例）に認められており、主な副作用は傾眠（41.3%）、口渇（33.5%）、めまい（28.7%）、血圧低下（26.1%）であったこと。
- ② 18歳以上のADHD患者では、18歳未満のADHD患者と比べて、「低血圧」、「徐脈」、「口渇」、「めまい」の発現が高頻度に認められたこと[※]。
- ③ 18歳以上のADHD患者に対する国内臨床試験では、インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に、傾眠や血圧低下関連の有害事象が発現しやすい傾向がみられたこと。
- ④ 18歳以上のADHD患者では、インチュニブ®の投与開始時及び用量調節時に、傾眠や血圧低下関連の有害事象（多くは軽度又は中等度）が発現しやすい可能性があるものの、投与を継続する中で軽減あるいは消失する場合もあること。
このような症状が発現した場合でも自己判断で服薬を中止せず主治医に相談すること、そして、主治医の判断により、増量せずにしばらく様子をみたり減量したりするなどの対応を行うことがあること。
- ⑤ インチュニブ®の重大な副作用として、低血圧（20.5%[※]）、徐脈（14.9%[※]）、失神（頻度不明）、房室ブロック（0.5%未満）が報告されていること。他にも、次頁表のような副作用が報告されていること。
- ⑥ 服用中に何か異常が認められたり、様子がいつもと違うと感じた場合には、速やかに主治医や薬剤師に連絡すること。

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.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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧 (20.5%[※])、徐脈 (14.9%[※])

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]

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]

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症				過敏症、発疹、そう痒
循環器		起立性低血圧	血圧上昇、頻脈、洞性不整脈	蒼白、高血圧性脳症、QT延長
精神神経系	傾眠 (49.8%)、頭痛、不眠、めまい [※]		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 [※] 、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

- 資料A ADHDの診断基準 (DSM-5)
- 資料B 機能の全体的評価 (GAF) 尺度
- 資料C 小児ADHDの併存症あるいは鑑別すべき精神疾患と身体疾患
- 資料D 成人ADHDの併存症あるいは鑑別すべき精神疾患と身体疾患

資料A

ADHDの診断基準 (DSM-5)

注意欠如・多動症/注意欠如・多動性障害
 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

A. (1) および/または(2)によって特徴づけられる、不注意および/または多動性-衝動性の持続的な様式で、機能または発達の妨げとなっているもの：

(1) 不注意：

以下の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヵ月持続したことがあり、その程度は発達の水準に不相応で、社会的および学業的/職業的活動に直接、悪影響を及ぼすほどである：

注：それらの症状は、単なる反抗的行動、挑戦、敵意の表れではなく、課題や指示を理解できないことでもない。青年期後期および成人(17歳以上)では、少なくとも5つ以上の症状が必要である。

- (a) 学業、仕事、または他の活動中に、しばしば綿密に注意することができない、または不注意な間違いをする(例：細部を見過ごしたり、見逃してしまう、作業が不正確である)。
- (b) 課題または遊びの活動中に、しばしば注意を持続することが困難である(例：講義、会話、または長時間の読書に集中し続けることが難しい)。
- (c) 直接話しかけられたときに、しばしば聞いていないように見える(例：明らかな注意を逸らすものがない状況でさえ、心がどこか他所にあるように見える)。
- (d) しばしば指示に従えず、学業、用事、職場での義務をやり遂げることができない(例：課題を始めるがすぐに集中できなくなる、また容易に脱線する)。
- (e) 課題や活動を順序立てることがしばしば困難である(例：一連の課題を遂行することが難しい、資料や持ち物を整理しておくことが難しい、作業が乱雑でまとまりがない、時間の管理が苦手、締め切りを守れない)。
- (f) 精神的努力の持続を要する課題(例：学業や宿題、青年期後期および成人では報告書の作成、書類に漏れなく記入すること、長い文書を見直すこと)に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う。
- (g) 課題や活動に必要なもの(例：学校教材、鉛筆、本、道具、財布、鍵、書類、眼鏡、携帯電話)をしばしばなくしてしまう。
- (h) しばしば外的な刺激(青年期後期および成人では無関係な考えも含まれる)によってすぐ気が散ってしまう。
- (i) しばしば日々の活動(例：用事を足すこと、お使いをすること、青年期後期および成人では、電話を折り返しかけること、お金の支払い、会合の約束を守ること)で忘れっぽい。

(2) 多動性および衝動性：

以下の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヵ月持続したことがあり、その程度は発達の水準に不相応で、社会的および学業的/職業的活動に直接、悪影響を及ぼすほどである：

注：それらの症状は、単なる反抗的態度、挑戦、敵意などの表れではなく、課題や指示を理解できないことでもない。青年期後期および成人(17歳以上)では、少なくとも5つ以上の症状が必要である。

- (a) しばしば手足をそわそわ動かしたりトントン叩いたりする、またはいすの上でもじもじする。
- (b) 席についていることが求められる場面でしばしば席を離れる(例：教室、職場、その他の作業場所で、またはそこにとどまることを要求される他の場面で、自分の場所を離れる)。
- (c) 不適切な状況でしばしば走り回ったり高い所へ登ったりする(注：青年または成人では、落ち着かない感じのみに限られるかもしれない)。
- (d) 静かに遊んだり余暇活動につくことがしばしばできない。
- (e) しばしば“じっとしていない”、またはまるで“エンジンで動かされているように”行動する(例：レストランや会議に長時間とどまることができないかまたは不快に感じる；他の人達には、落ち着かないとか、一緒にいることが困難と感じられるかもしれない)。
- (f) しばしばしゃべりすぎる。
- (g) しばしば質問が終わる前に出し抜いて答え始めてしまう(例：他の人達の言葉の続きを言うってしまう；会話で自分の番を待つことができない)。
- (h) しばしば自分の順番を待つことが困難である(例：列に並んでいるとき)。

(i)しばしば他人を妨害し、邪魔する(例：会話、ゲーム、または活動に干渉する；相手に聞かずにまたは許可を得ずに他人の物を使い始めるかもしれない；青年または成人では、他人のしていることに口出ししたり、横取りすることがあるかもしれない)。

B. 不注意または多動性・衝動性の症状のうちいくつかは12歳になる前から存在していた。

C. 不注意または多動性・衝動性の症状のうちいくつかは2つ以上の状況(例：家庭、学校、職場；友人や親戚といるとき；その他の活動中)において存在する。

D. これらの症状が、社会的、学業的、または職業的機能を損なわせているまたはその質を低下させているという明確な証拠がある。

E. その症状は、統合失調症、または他の精神病性障害の経過中にのみ起こるものではなく、他の精神疾患(例：気分障害、不安症、解離症、パーソナリティ障害、物質中毒または離脱)ではうまく説明されない。

●いずれかを特定せよ

混合して存在：過去6ヵ月間、基準A1(不注意)と基準A2(多動性・衝動性)をともに満たしている場合

不注意優勢に存在：過去6ヵ月間、基準A1(不注意)を満たすが基準A2(多動性・衝動性)を満たさない場合

多動・衝動優勢に存在：過去6ヵ月間、基準A2(多動性・衝動性)を満たすが基準A1(不注意)を満たさない場合

●該当すれば特定せよ

部分寛解：以前はすべての基準を満たしていたが、過去6ヵ月間はより少ない基準数を満たしており、かつその症状が、社会的、学業的、または職業的機能に現在も障害を及ぼしている場合

●現在の重症度を特定せよ

軽 度：診断を下すのに必要な項目数以上の症状はあったとしても少なく、症状がもたらす社会的または職業的機能への障害はわずかでしかない。

中等度：症状または機能障害は、「軽度」と「重度」の間にある。

重 度：診断を下すのに必要な項目数以上に多くの症状がある、またはいくつかの症状が特に重度である、または症状が社会的または職業的機能に著しい障害をもたらしている。

日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P58-59

他の特定される注意欠如・多動症/他の特定される注意欠如・多動性障害

Other Specified Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

このカテゴリーは、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こす注意欠如・多動症に特徴的な症状が優勢であるが、注意欠如・多動症または神経発達症の診断分類におけるなんらかの障害の基準を完全には満たさない場合に適用される。他の特定される注意欠如・多動症のカテゴリーは、臨床家が、その症状が注意欠如・多動症またはなんらかの特定の神経発達症の基準を満たさないという特定の理由を伝える選択をする場合に使用される。これは、「他の特定される注意欠如・多動症」の後に特定の理由(例：「不十分な不注意症状」)を記録することによって行われる。

日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P64-65

特定不能の注意欠如・多動症/特定不能の注意欠如・多動性障害

Unspecified Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

このカテゴリーは、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こす注意欠如・多動症に特徴的な症状が優勢であるが、注意欠如・多動症または神経発達症の診断分類におけるなんらかの障害の基準を完全には満たさない場合に適用される。特定不能の注意欠如・多動症のカテゴリーは、臨床家が、注意欠如・多動症またはなんらかの特定の神経発達症の基準を満たさないとする理由を特定しないことを選択する場合、およびより特定の診断を下すのに十分な情報がない状況において使用される。

日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P65

資料B

機能の全体的評定 (GAF[※]) 尺度

※ : Global Assessment of Functioning

GAF尺度は、単一の測定値を用いて、その人の臨床的改善を全般的な意味で追跡するのに特に役立ち、心理的、社会的、及び職業的機能のみについて点数が付けられています(0～100で評価し、得点が高いほど高機能であることを意味します)。その説明には、“身体的(または環境的)制約による機能の障害を含めないこと”と指定されています¹⁾。

GAF尺度は、10の機能範囲に分割されています。GAF評価をするということは、その人の全般的機能レベルを最もよく反映する1つの値を取り上げるということを意味します。GAF尺度における10点ごとの各範囲の記述は、2つの部分からなっています。第1の部分は症状の重症度に関するもので、第2の部分は機能に関するものです。GAF得点は、症状の重症度又は機能レベルのどちらかがその範囲の10点の中で当てはまる点数を表しています¹⁾。その人の症状の重症度と機能レベルが不一致の場合は、最終的なGAF評価は、常に両者のうち悪い方を反映する、ということに注意が必要です²⁾。

GAF得点は、評価時点までの一定期間(例えば数ヵ月間)で最も低い機能水準であったときに該当する得点を「GAF尺度による子どもの機能水準 (CGASを加味)」から算出したものです³⁾。

1) 高橋 三郎・大野 裕・染矢 俊幸 訳『DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2002 P44

2) 高橋 三郎・大野 裕・染矢 俊幸 訳『DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2002 P45

3) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(9)-(10)

■ GAF尺度による子どもの機能水準 (CGASを加味している)

91～100	問題なく適度に活動的な生活を送ることができているレベルである。
81～90	ときに心配し過ぎたり、かんしゃくを起こしたり、激しい兄弟げんかをすることもあるが、おおむね問題のない活動的な生活を送ることができている水準。
71～80	症状があっても強いストレスに対する了解可能な反応で、機能の軽度の障害があっても、あくまで一過性のものであるといった水準。
61～70	ちょっとした盗みなどの散発的でマイルドな反社会的行為、多少の学業不振、回避的とならない程度の不安・恐怖など限られた領域での若干の問題はあるものの、対人関係などに大きな問題は生じていないため、周囲のほとんどの人は問題を感じないが、親などのごく身近な人間は問題に気づいて心配しているといった水準。
51～60	変動しやすい中等度の症状が存在し、そのためすべてではないが一部の社会的機能に問題がはっきりと出現するときがあり(友達からひどく孤立するなど)、そのタイミングで子どもに出会った人はその問題に気づくが、別の場面で出会った人にはまったく問題は感じられないような水準。
41～50	希死念慮に耽る、強度の強迫症状、不登校、頻繁するかんしゃくや恐怖状態、頻発する攻撃行動、その他の反社会的行動などの重大な症状が現れている、あるいは友達が一人もいないなど、社会活動のいくつかの領域で適応上深刻な問題が生じているような水準。しかし、保護的な場や構造の明瞭な場などでは有意義な社会的活動は十分に可能である。
31～40	家庭、学校、仲間との関係など社会生活全般にわたって重大な障害が生じており、論理的な会話が成立しないほど混乱していたり、きっかけなしにしつこく攻撃したり、精神症状に基づいて孤立しひきこもった生活を送っていたり、死を明確に意識した自殺企図などの症状があるような水準。
21～30	例えば妄想や幻覚に相当程度の影響を受けていたり、強迫症状に家族を巻き込んで一日中それに没頭したり、あるいはコミュニケーションや合理的な判断がほとんど不可能になっているなどの重大な症状があるためにほとんどのすべての領域で社会的に機能できない水準。一日中家に引きこもっている、周囲の人では行動の統制をできないなどのために入院治療などの保護と管理が必要となるような状態を意味している。
11～20	例えば、頻繁に深刻な自殺行動を行う、あるいは暴力行為をふるうといった自傷・他害の恐れがあることへの予防のために、あるいは身の回りの清潔を保つために、あるいは滅裂や無言などの著明なコミュニケーション障害があるために、より強力な保護と管理が必要な水準。
0～10	自傷・他害の恐れが強度に続いていたり、最低限の身の回りの清潔維持さえできなかったりといった状態が続いているため、24時間にわたる持続的かつ強力な保護と管理が必要な水準。

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(10)

■ 重症度判定基準表

重症度	症状一覧の該当する項目数	GAF値
軽度	診断に必要な項目数を少し超える	61以上
中等度	軽度と重度の中間	51～60
重度	多くの症状があり、またはいくつかの症状は特に重度である	50以下

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(10)

資料C

小児ADHDの併存症あるいは鑑別すべき精神疾患と身体疾患

1. 小児ADHDと鑑別を要する精神疾患

(1) 行動障害群

●反抗挑発症 (Oppositional Defiant Disorder : ODD)

反抗挑発症(ODD)は、怒りっぽく/易怒的な気分、口論好き/挑発的な行動、又は執念深さなどがしばしば持続するという特徴があります¹⁾。

ADHDは、ODDとしばしば併存します。ODDの追加診断をするためには、その人が他者の要求に従えないことが、単に努力や注意の持続を求められたり、じっと座っていることを求められるような状況だけに限らなかったりすることを確認することが重要です²⁾。

1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P454
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P457

●素行症 (Conduct Disorder : CD)

素行症(CD)は、他者の基本的人権又は年齢相応の主要な社会的規範又は規則を侵害することが反復し持続する行動様式であることを特徴としています¹⁾。

ADHDをもつ子どもは、しばしば多動で衝動的行動を示し、それが秩序破壊的であることがありますが、その行動自体は社会的規範に反したり、他者の権利を侵害するようなものではないため、通常はCDの診断を満たすことはありません²⁾。

1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P461
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P466

(2) 情緒障害群

●不安症群 (Anxiety Disorders)

不安症群は、共通して、過剰な恐怖及び不安と、関連する行動の障害を特徴にもつ障害群です。不安症群は、恐怖又は不安が過剰であったり、発達の適切な期間を超えて持続していることによって、発達の正常な恐怖又は不安と区別されます¹⁾。

ADHDと不安症群では、それぞれや集中困難が共通してみられますが、ADHDでは外からの刺激に対して気が散り不注意になるのに対し、不安症群では心配や考え過ぎ等の問題で不注意になるといわれています²⁾。

1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P187
2) 渡部 京太 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P157より抜粋

●強迫症及び関連症群 (Obsessive-Compulsive and Related Disorders : OCRD)

強迫症は、強迫観念及び/又は強迫行為の存在で特徴付けられる障害群です。強迫観念は、繰り返し生じ持続する思考、衝動、イメージであり、侵入的で望ましくないものとして体験されます。一方、強迫行為は、繰り返しされる行動又は心の中の行為であり、本人はそれを強迫観念に対応して、あるいは厳密に守らなければならないある決まりに従って行わなければならないように感じています。

日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P233

●抑うつ障害群 (Depressive Disorders)

抑うつ障害群は、悲しく、虚ろな、あるいは易怒的な気分が存在し、身体的及び認知的な変化も伴って、個人が機能する上での資質に重大な影響を及ぼすことを特徴としています¹⁾。

注意散漫と欲求不満耐性の低さは、抑うつ障害群の1つであるうつ病とADHDの両方で起こりえます。両方の基準を満たす場合は、気分障害に加えて、ADHDが診断されることもあります²⁾。

1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P155
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P167

●双極性障害 (Bipolar Disorder)

双極性障害は、患者の気分と活動性の水準が著しく乱されるエピソードを繰り返すこと(少なくとも2回)が特徴であり、気分の高揚、エネルギーと活動性の増大を示す場合(躁病又は軽躁病)と、気分の低下、エネルギーと活動性の減少を示す場合(うつ病)があります¹⁾。

ADHDと双極性障害は、高頻度に併存することもある一方²⁾、その症状に類似点があり、また特に小児期の双極性障害の場合、気分変動よりも不機嫌さや易刺激性等の情動症状やそれに伴う破壊的行動が目立つことから、その鑑別が難しいといわれています。双極性障害との鑑別において、双極性障害をもつ人は活動の増加、集中力不足、衝動性の増加を認めるかもしれませんが、これらは挿話性であり、高揚気分、誇大性といった双極性障害に特異的な特徴を伴っています³⁾。

1) 融 道男, 中根 允文, 小見山 実, 岡崎 祐士, 大久保 善朗 監訳『ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン 新訂版』医学書院 2005 P125

2) 齊藤 卓弥 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P185

3) 渡部 京太 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P156

(3) 神経性習癖群

●排泄障害

排泄障害は、不適切な排便と排尿に関するすべてのものを含んでいます¹⁾。

ADHDの子どもでは、夜尿や昼間遺尿の合併が多いことが知られています。また、夜尿症の中でみた場合でも、ADHDを併存している子どもは多いとされています²⁾。

1) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P349

2) 小枝 達也 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P191

(4) 神経発達症群

●自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder : ASD)

自閉スペクトラム症(ASD)は、対人的相互関係、対人的相互反応で用いられる非言語的コミュニケーション行動、及び人間関係を発展・維持、及び理解する能力などの欠陥を含み、様々な状況における社会的コミュニケーション及び対人的相互反応の持続的な欠陥によって特徴付けられます¹⁾。

注意の異常(集中し過ぎ又は注意散漫)及び多動性は、ASDを有する人によくみられます。ADHDの診断は、注意の困難又は多動性が、同等の精神年齢の人に通常みられる程度を超える場合に考慮されるべきです²⁾。

1) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P31

2) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P57

●知的能力障害 (Intellectual Disability : ID)

知的能力障害(ID)とは、論理的思考、問題解決、計画、抽象的思考、判断、学校での学習、経験からの学習のような全般的精神機能の欠陥によって特徴付けられる障害です¹⁾。

IDでは、環境への不適応の表現として、落ち着きのなさがあらわれることがあり、これをADHDのサインと誤ってしてしまうことがあります。ADHDとの鑑別の際は、歴年齢ではなく、精神年齢を考慮した行動評価が重要になります²⁾。

以下に、DSM-5のADHD診断基準で示される各症状が、ID児でどのようにみられるのかについて説明します。

1) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P31

2) 稲垣 真澄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P147

▶不注意

不注意という症候は、ADHD児では嫌な活動や精神的努力を要する活動において目立ちますが、ID児では好き嫌いににかかわらず、様々な活動場面において目立ちます。興味が移ろう点は、ADHD児にもID児にも観察されます。また、ADHD児では指示に対する応答において、やり始めてもすぐに集中できなくなって、途中で投げ出してしまいう行動が示される一方、ID児では理解できた行動はむしろ集中してやり続けられるという行動特性がみられることがあります。

稲垣 真澄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P148-149

▶多動性

学校の教室で席から離れてしまうことや、広い範囲で走り回ったり駆け上がったりの行動はADHDに特徴的であり、IDでは行動範囲が比較的狭く、その場に立ち止まる、身体が固まってしまうという行動様式のほうが目立つこともあります。遊びや余暇活動において、静かに遊べない、じっとしていない行動は、ADHD児の場合、本人はじっとしたいのにじっとできない、あるいは何かに動かされているように行動してしまうタイプである一方、ID児の場合は周囲の様子、環境が理解しにくいために落ち着かない行動をとっている場合があります。

稲垣 真澄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P149

▶衝動性

順番を待てない行動は、ADHD児にもID児にもみられます。しかし、ID児の場合、衝動性はADHD児と異なり常時みられるものではなく、本人を取り巻く環境に対する理解の乏しさが背景に生じている様子がうかがえます。

稲垣 真澄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古，飯田 順三 編）じほう 2022 P149

●限局性学習症 (Specific Learning Disorder : SLD)

限局性学習症(SLD)は、効率的かつ正確に情報を理解し処理する能力に特異的な欠陥を認める場合に診断されます。読字、書字、算数の基礎的な学習技能を身に付けることの困難さが持続的で支障を来すほどであることによって特徴付けられる疾患です¹⁾。

ADHDでは、問題が学業的技能を習得することにおける特異的な困難さを必ずしも反映しておらず、むしろ技能を実行することの困難さを反映しているかもしれないことから、ADHDに関連する学業成績不良とSLDとは区別されます。しかし、ADHDとSLDとの併発は高頻度に見られますので、もし、両方の障害の基準を満たす場合は、両方の診断を下すことができます²⁾。

1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修)，高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P32

2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修)，高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P72

●発達性協調運動症 (Developmental Coordination Disorder : DCD)

発達性協調運動症 (DCD) は神経発達運動症群の1つで、協調運動技能の獲得や遂行に欠陥があり、日常生活の活動に支障を来すほどの不器用及び運動技能の緩慢さ又は不正確さとして現れます¹⁾。

ADHDの場合は、転ぶ、物にぶつかる、又は物をひっくり返すことがあります。運動能力の欠如がDCDによるものか、注意散漫や衝動性によるものかを注意深く観察することが必要です²⁾。

ADHDにDCDを併発する場合を、特にDAMP (Deficits in Attention, Motor control and Perception) 症候群といふことがあります。学習面、言語面、実行機能等、様々な精神神経学的な問題を呈する可能性があるため、ADHDの心理・社会的予後を考える上で十分理解しておく必要があります³⁾。

1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修)，高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P32

2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修)，高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P75

3) 稲垣 真澄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古，飯田 順三 編）じほう 2022 P213

●チック症群 (トゥレット症等) (Tic Disorders)

チック症群は神経発達運動症群の1つで、運動性又は音声チックの存在により特徴付けられ、突発的、急速、反復性、非律動性、常同的な運動性の動き又は発声です。持続期間、想定される病因、及び臨床所見により、診断される特定のチック症が定義されます¹⁾。18歳以前に発症したチック症は、チックの持続期間と種類によって、暫定的チック症、持続性 (慢性) 又は音声チック症、トゥレット症に分類されます。トゥレット症はしばしばトゥレット症候群とも呼ばれ、多彩な運動チックと1つ以上の音声チックが1年以上持続するとされています²⁾。

チック症、特にトゥレット症は、様々な精神疾患を併発するのが特徴的です。代表的な併発症として、強迫症と並んでADHDが挙げられます。チック症にADHDを併発すると、チック症のみの場合よりも衝動性・攻撃性をはじめとする情緒や行動の問題を生じやすく、生活に支障を来す傾向があることが示唆されています²⁾。

1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修)，高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P32

2) 金生 由紀子 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』（齊藤 万比古，飯田 順三 編）じほう 2022 P214

(5) 反応性アタッチメント障害(RAD), 脱抑制型対人交流障害(DSED)

反応性アタッチメント障害(RAD)や脱抑制型対人交流障害(DSED)は、児童虐待、あるいはそれに準ずる逆境的養育環境で育った成育歴と関係の深い諸疾患であり¹⁾、社会的ネグレクト、すなわち、小児期の適切な養育の欠如はRADやDSEDの診断要件です。この2つの障害は共通の病因を共有しますが、RADは抑うつ症状や引きこもり行動を伴う内在化障害として表現され、DSEDは脱抑制と外在化行動によって特徴付けられます²⁾。

これらの疾患の子どもにおいては、ADHD様の症状がみられた場合、それがADHDの症状か、虐待に由来する反応性の状態像かの鑑別診断を慎重に行う必要があります。その際、ADHDをもつこと自体が親の虐待的養育姿勢を誘導するリスク因子であり、ADHDと虐待関連疾患(RAD, DSED等)の併存も少なくないことを心得ておくことが重要です¹⁾。

- 1) ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(15)より抜粋
2) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P263

●反応性アタッチメント障害(Reactive Attachment Disorder : RAD)

反応性アタッチメント障害(RAD)とは、養育者に対する情緒的な関わりが著しく少ない、又は欠如する行動様式をもつ障害のことであり、ネグレクト、養育者の頻回な交代、養育者の極端に少ない施設での養育など、アタッチメントを形成する機会が極端に制限された養育が行動障害の原因とみなされています¹⁾。

RADでは、虐待やトラウマが原因となり、衝動性や不注意等の症状を認めることがあり、両者が混在している場合は鑑別が難しいと考えられています。しかし、成り立ちが異なれば対応も自ずと異なるため、丁寧な成育歴の聴取により、養育者との関係、特に虐待の有無の十分な評価が必要です²⁾。その際、ADHD児も養育者から虐待を受ける場合が少なくなく、養育者とのアタッチメント形成に問題を認めるリスクが高いことも念頭に置いておく必要があります¹⁾。

- 1) 細金 奈奈 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P217より抜粋
2) 細金 奈奈 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P219より抜粋

●脱抑制型対人交流障害(Disinhibited Social Engagement Disorder : DSED)

脱抑制型対人交流障害(DSED)とは、見慣れない初対面の大人との積極的な交流へのためらいの減少や欠如、年齢不相応のなれなれしい身体行動、養育者の後追い行動の欠如等の特徴とした行動様式をもつ交流の障害のことであり、行動障害の原因として、安定したアタッチメント形成の機会の極端な制限やネグレクトが背景にあることが診断要件です。ADHDの子どもでは、衝動性のために他者に対してなれなれしくて図々しく、社会的に脱抑制的に振る舞うことがあり、興味を惹かれるものがあれば、不慣れた状況であっても養育者を振り返らずに遠く離れてしまうことがあります。これらの症状は、DSEDにおける行動障害の一部と重複するため注意が必要です。

ただし、丁寧な成育歴の聴取により、頻回の養育者の交代、著しいネグレクト、養育者が極端に少ない施設での養育等、アタッチメントを形成する機会が極端に制限された養育環境が認められなければ、DSEDは除外されます。

- 細金 奈奈 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P150-151より抜粋

(6) 睡眠-覚醒障害群

睡眠-覚醒障害群には、不眠障害、過眠障害、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害群(閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸、中枢性睡眠時無呼吸、睡眠関連低換気、概日リズム睡眠-覚醒障害群)、睡眠時随伴症群(ノンレム睡眠からの覚醒障害、悪夢障害、レム睡眠行動障害、むずむず脚症候群、物質・医薬品誘発性睡眠障害)等が含まれます¹⁾。

ADHDと睡眠の問題、睡眠障害は相互に関連があり、①ADHD生来性の睡眠の量(睡眠時間)・質(睡眠の深さ)・規則性(睡眠相)の低下、②ADHDの薬物治療に伴う睡眠障害、③睡眠の問題がADHD様症状を引き起こす場合などが挙げられます。また、概日リズム睡眠-覚醒障害群は、ADHDの併存症としてのみならず、鑑別疾患としても重要です²⁾。

- 1) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P355
2) 堀内 史枝 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P221より抜粋

(7) パーソナリティ障害群

● パーソナリティ障害 (Personality Disorder: PD)

パーソナリティ障害(PD)は、その人が属する文化より期待されるものから著しく偏り、広範でかつ柔軟性がなく、青年期又は成人期早期に始まり、長期にわたり変わることなく、苦痛又は障害を引き起こす内的体験及び行動の持続的様式です¹⁾。

不注意や多動性・衝動性の有無といった現症だけでADHDとPDを鑑別診断することは困難な場合が多い一方、鑑別点としては、現症として不注意あるいは多動性・衝動性等が認められる場合、幼少時期(12歳まで)に存在していたかどうかという点が重要です²⁾。

1) 日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋 三郎・大野 裕(監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P635
2) 松田 文雄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P227より抜粋

2. 小児ADHDと鑑別を要する身体疾患(中枢神経疾患を含む)

ADHDでは、精神疾患のほかに、身体疾患との鑑別も重要です。その理由として、ADHD様症状は、てんかん、脳腫瘍等の中枢神経疾患や甲状腺機能亢進症、アトピー性皮膚炎等の身体疾患においても認められ、これらの疾患との鑑別が遅れると、当該身体疾患の治療のタイミングを逃すといった重大な結果を招く可能性が高いためです。

身体疾患の疑いをもったら、鑑別診断のために適切な医学的・神経学的検査を実施するとともに、積極的に専門領域(小児科、小児神経科、脳神経内科、脳神経外科、耳鼻科等)と連携することが求められます。

ADHDの診断・治療指針に関する研究会 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P(16)-(17)より抜粋

資料D

成人ADHDの併存症あるいは鑑別すべき精神疾患と身体疾患

1. 成人ADHDの併存症, 成人ADHDと鑑別を要する精神疾患

● 反抗挑発症 (Oppositional Defiant Disorder : ODD)

反抗挑発症(ODD)は、怒りっぽく/易怒的な気分、口論好き/挑発的な行動、又は執念深さなどがしばしば持続するという特徴があります¹⁾。

ADHDは、ODDとしばしば併存します。ODDの追加診断をするためには、その人が他者の要求に従えないことが、単に努力や注意の持続を求められたり、じっと座っていることを求められるような状況だけに限らなかったりすることを確認することが重要です²⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P454
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P457

● 不安症 (Anxiety Disorder)

不安症は、共通して、過剰な恐怖及び不安と、関連する行動の障害を特徴にもつ障害です。不安症は、恐怖又は不安が過剰であったり、発達の適切な期間を超えて持続していることによって、発達の正常な恐怖又は不安と区別されます¹⁾。ADHDと不安症では、それぞれや集中困難が共通してみられますが、ADHDでは外からの刺激に対して気が散り不注意になるのに対し、不安症では心配や考え過ぎ等の問題で不注意になるといわれています²⁾。ADHDの症状は、心配や考え過ぎとは無関係です³⁾。また、不安症では衝動性は認められません³⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P187
2) 渡部 京太 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P157より抜粋
3) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P85

● 抑うつ障害 (Depressive Disorder)

抑うつ障害は、悲しく、虚ろな、あるいは易怒的な気分が存在し、身体的及び認知的な変化も伴って、個人が機能する上での資質に重大な影響を及ぼすことを特徴としています¹⁾。

注意散漫と欲求不満耐性の低さは、抑うつ障害の1つであるうつ病とADHDの両方で起こりえます。両方の基準を満たす場合は、気分障害に加えて、ADHDが診断されることもあります²⁾。抑うつ障害でも集中困難を訴えますが、うつ病エピソードの間に限定されています³⁾。抑うつ障害のエピソードは数週～数ヵ月持続しますが、ADHDのうつ病エピソードは数時間～長くても数日です³⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P155
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P167
3) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P85

● 双極性障害 (Bipolar Disorder)

双極性障害は、患者の気分と活動性の水準が著しく乱されるエピソードを繰り返すこと (少なくとも2回) が特徴であり、気分の高揚、エネルギーと活動性の増大を示す場合 (躁病又は軽躁病) と、気分の低下、エネルギーと活動性の減少を示す場合 (うつ病) があります¹⁾。

ADHDと双極性障害は、高頻度に併存することもある一方²⁾、その症状に類似点があり、また特に小児期の双極性障害の場合、気分変動よりも不機嫌さや易刺激性等の情動症状やそれに伴う破壊的行動が目立つことから、その鑑別が難しいといわれています³⁾。双極性障害との鑑別において、双極性障害をもつ人は活動の増加、集中力不足、衝動性の増加を認めるかもしれませんが、これらは挿話性であり、高揚気分、誇大性といった双極性障害に特異的な特徴を伴っています³⁾。また、ADHDにおいても、1日のうちに気分の変動がみられることはありますが、双極性障害の診断を満たす4日以上のお気分の変動が持続することはありません⁴⁾。

- 1) 融 道男, 中根 允文, 小見山 実, 岡崎 祐士, 大久保 善朗 監訳 『ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン 新訂版』医学書院 2005 P125
2) 齊藤 卓弥 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P185
3) 渡部 京太 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P156
4) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P85

● 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder : ASD)

自閉スペクトラム症(ASD)は、対人的相互関係、対人的相互反応で用いられる非言語的コミュニケーション行動、及び人間関係を発展・維持、及び理解する能力などの欠陥を含み、様々な状況における社会的コミュニケーション及び対人的相互反応の持続的な欠陥によって特徴付けられます¹⁾。

注意の異常 (集中し過ぎ又は注意散漫) 及び多動性は、ASDを有する人によくみられます。ADHDの診断は、注意の困難又は多動性が、同等の精神年齢の人に通常みられる程度を超える場合に考慮されるべきです²⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P31
2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳) 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P57

●知的能力障害 (Intellectual Disability : ID)

知的能力障害 (ID)とは、論理的思考、問題解決、計画、抽象的思考、判断、学校での学習、経験からの学習のような全般的
精神機能の欠陥によって特徴付けられる障害です¹⁾。

IDでは、環境への不適応の表現として、落ち着きのなさがあらわれることがあり、これをADHDのサインと誤ってしまう
ことがあります。ADHDとの鑑別の際は、歴年齢ではなく、精神年齢を考慮した行動評価が重要になります²⁾。知的能
力障害の人をADHDと診断するには、不注意又は多動性が精神年齢に比して過剰であることが必要となります³⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P31
- 2) 稲垣 真澄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P147
- 3) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P63

●限局性学習症 (Specific Learning Disorder : SLD)

限局性学習症 (SLD)は、発達期に始まり「基本となる学業的技能」を学習することの困難さを示す発達障害で、その
ために学業、仕事や日常生活に著しい支障がもたらされている状態であり¹⁾、効率のかつ正確に情報を理解し処理する
能力に特異的な欠陥を認める場合に診断されます²⁾。

ADHDでは、問題が学業的技能を習得することにおける特異的な困難さを必ずしも反映しておらず、むしろ技能を実
行することの困難さを反映しているかもしれないことから、ADHDに関連する学業成績不良とSLDとは区別されます。
しかし、ADHDとSLDとの併発は高頻度に見られますので、もし、両方の障害の基準を満たす場合は、両方の診断を下す
ことができます³⁾。

- 1) 稲垣 真澄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P207
- 2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P32
- 3) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P72

●パーソナリティ障害 (Personality Disorder : PD)

パーソナリティ障害 (PD)は、その人が属する文化より期待されるものから著しく偏り、広範でかつ柔軟性がなく、青年期
又は成人期早期に始まり、長期にわたり変わることなく、苦痛又は障害を引き起こす内的体験及び行動の持続的様式
です¹⁾。

不注意や多動性・衝動性の有無といった現症だけでADHDとPDを鑑別診断することは困難な場合が多い一方、鑑
別点としては、現症として不注意あるいは多動性・衝動性等が認められる場合、幼少時期 (12歳まで)に存在していたかど
うかという点が重要です²⁾。思春期以降、成人期では、ADHDと境界性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障
害との鑑別が困難な場合があります³⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P635
- 2) 松田 文雄 著『第5版 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン』(齊藤 万比古, 飯田 順三 編) じほう 2022 P227より抜粋
- 3) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P86-87

●物質使用障害 (Substance Use Disorder)

物質使用障害とは、物質に関連した重大な問題が生じているにもかかわらず、その人が物質を使用し続けることを示し
ます¹⁾。

ADHDの初発症状が物質乱用又は頻繁な使用の始まりに続いていた場合²⁾、すなわち、物質の頻回の使用がADHD症
状に先行する場合は、鑑別が困難なことがあります³⁾。情報提供者あるいは以前の記録によって、物質誤用前の
ADHDの確かな証拠が鑑別診断に必須となる場合があります²⁾。

- 1) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P475
- 2) 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋 三郎・大野 裕 (監訳)『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院 2014 P63
- 3) 齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P86

2. 成人ADHDと鑑別を要する身体疾患

多くの身体疾患や生物学的な要因が注意力に影響を与えることから、多くの身体疾患がADHDとの鑑別を要します。
成人のADHDでは、内科疾患 (慢性疾患、睡眠障害、聴力障害)、内分泌/代謝/遺伝的疾患 (肥満、甲状腺疾患) など広
範な鑑別診断を要します。

齊藤 卓弥 著『成人期ADHD診療ガイドブック』(樋口 輝彦, 齊藤 万比古 監修) じほう 2013 P88-89

インチュニブ[®] 錠1mg・3mgの概要

注)注意－医師等の処方箋により使用すること
〔詳細は電子添文等をご確認ください。禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。〕

	1mg	3mg
承認番号	22900AMX00511000	22900AMX00512000
薬価収載	2017年5月	2017年5月
販売開始	2017年5月	2017年5月

販売名	和名	インチュニブ [®] 錠1mg・3mg	洋名	intuniv [®] Tablets
一般名	和名	グアンファシン塩酸塩	洋名	Guanfacine Hydrochloride〔JAN〕
日本標準商品分類番号	871179	薬効分類名	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)	
貯法	室温保存	有効期間	3年	

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〕

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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		
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
識別コード		503：1MG	503：3MG

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

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〕

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ため、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に指導すること。
- 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ため、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

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]
- 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。クトコナゾール(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		

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。
- 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]
- 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]
- 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

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。

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、そのままかまずに服用するよう指導すること。

21. 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。

*22. 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]

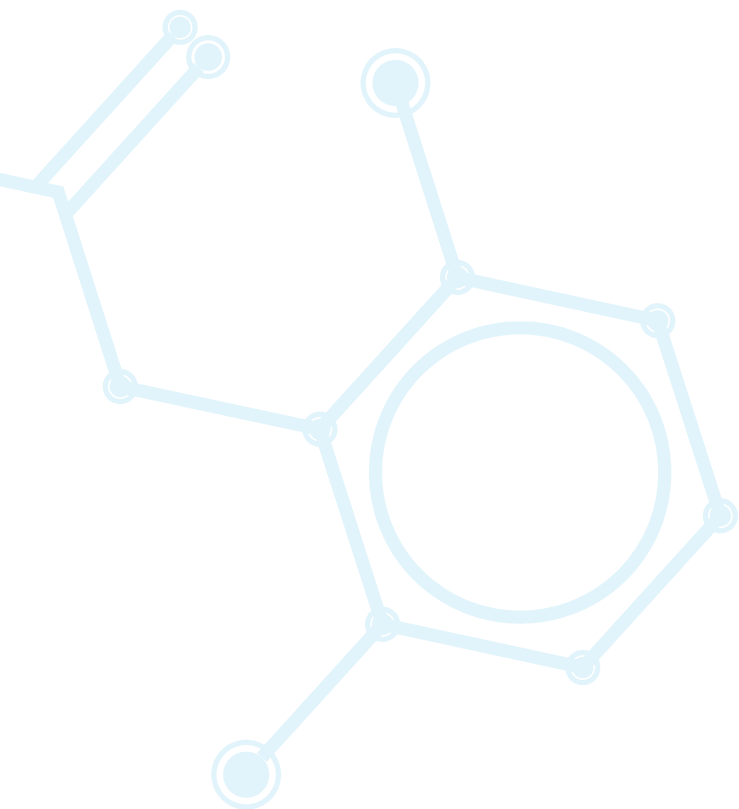
24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 <すり相談室>
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
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)

26. 製造販売業者等

- 26.1 製造販売元
- 武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
- <すり相談チャットボット「DI-bot」はこちら>





intuniv®

【監修】(五十音順)

小児ADHD適応の内容については、下記の先生方にご監修いただきました。

一般社団法人 日本発達障害ネットワーク	市川 宏伸 先生
奈良県立医科大学 精神医学講座	岡田 俊 先生
恩賜財団母子愛育会 愛育研究所	齊藤 万比古 先生
北海道大学病院 子どものころと発達センター	齊藤 卓弥 先生
大阪医科薬科大学	玉井 浩 先生
丹沢病院	松本 英夫 先生
東京家政大学大学院 人間生活学総合研究科	宮島 祐 先生
社会福祉法人 高邦福祉会 柳川療育センター	山下 裕史朗 先生



製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目1番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】

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)