

インチュニブ錠 1mg  
インチュニブ錠 3mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、塩野義製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

塩野義製薬株式会社

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第 1 部

### (5) 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

塩野義製薬株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 非臨床開発の経緯.....	3
1.5.2.1.1 副次的薬理試験.....	3
1.5.2.1.2 安全性薬理試験.....	3
1.5.2.1.3 薬力学的薬物相互作用試験.....	3
1.5.2.1.4 薬物動態試験.....	4
1.5.2.1.5 毒性試験.....	4
1.5.2.2 臨床開発の経緯.....	4
1.5.2.2.1 国内における臨床開発の経緯.....	4
1.5.2.2.2 海外における臨床開発の経緯.....	6
1.5.3 本剤の特徴及び有用性.....	6
1.5.4 参考文献.....	7

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

グアンファシン塩酸塩は選択的  $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体作動薬である。グアンファシン塩酸塩を有効成分とする徐放性製剤（以下、本剤）は、塩野義製薬が Shire AG（以下、Shire 社）から注意欠陥／多動性障害（ADHD）治療薬として導入した 1 日 1 回経口投与の薬剤である。

グアンファシン塩酸塩は、他のアドレナリン  $\alpha_2$  受容体アゴニストと比較してアドレナリン  $\alpha_{2B}$  及び  $\alpha_{2C}$  受容体よりも  $\alpha_{2A}$  受容体に対して高い選択性を有している。また、アドレナリン  $\alpha_{2A}$  受容体の活性化を介した多動性、衝動性及び注意欠如の改善効果が示唆されたため、本剤が開発品候補として選択された。

本邦では、グアンファシン塩酸塩を有効成分とする薬剤として、即放性製剤である「エストリック<sup>®</sup>0.5 mg」が本態性高血圧症治療薬として販売されていたが、2005 年 5 月に販売が中止され、2007 年 3 月に薬価基準から削除されており、これ以降グアンファシン塩酸塩を有効成分とする製剤は製造販売されていない。なお、日本でグアンファシン塩酸塩を有効成分とする薬剤であるエストリックの販売が中止となった経緯については不明であるが、回収等の処置ではなく、経過措置品目に移行した後に薬価削除されているため安全性の問題で販売を中止したものではないと考えられる。また、米国ではグアンファシン塩酸塩を有効成分とする薬剤である Tenex<sup>®</sup> (guanfacine hydrochloride) の販売が高血圧症治療薬として継続されていることから、安全性の問題で販売を中止したものではないと考えられる。

### 1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

#### 1.5.2.1 非臨床開発の経緯

20 年 月 から 20 年 月 の間に、ヒト  $\alpha_2$  アドレナリン受容体親和性及び選択性に関する試験及び高血圧自然発症ラットを用いた認知機能に対する作用の評価を実施した。

##### 1.5.2.1.1 副次的薬理試験

20 年 月 から 20 年 月 の間に、セロトニン受容体に対する作用及びラットを用いた脳内局所作用の評価を実施した。

##### 1.5.2.1.2 安全性薬理試験

20 年 月 から 20 年 月 の間に、心血管系に及ぼす影響を検討した。

##### 1.5.2.1.3 薬力学的薬物相互作用試験

20 年 月 から 20 年 月 の間に、グアンファシン塩酸塩又は *d*-アンフェタミン硫酸塩の各単独投与及び両薬物の併用投与のラット ADHD モデルにおける多動性、注意欠陥及び衝動性への影響を検討した。

#### 1.5.2.1.4 薬物動態試験

20 年 月 から 20 年 月 の間に分析法・バリデーションの試験, 20 年 月 から 20 年 月 の間に代謝及びトキシコキネティクス評価の試験, 20 年 月 から 20 年 月 の間に吸収の試験を実施した。

#### 1.5.2.1.5 毒性試験

19 年 月 から 20 年 月 の間に, ラットを用いた最大耐量試験, セロトニン<sub>2B</sub>受容体作動性の薬理作用と関連する可能性のある心臓弁膜症誘発リスクを評価する試験, 及び小児患者集団への使用に際してのリスク評価としての幼若毒性試験を実施した。また, グアンファシンに含まれる不純物 (不純物A\*, 不純物B\* 及び不純物C\*) の毒性を評価するために, *in vitro* 遺伝毒性試験及びラット 4 週間反復投与毒性試験を実施した。

### 1.5.2.2 臨床開発の経緯

#### 1.5.2.2.1 国内における臨床開発の経緯

塩野義製薬株式会社は, Shire 社より国内でのグアンファシン塩酸塩の ADHD 治療薬としての開発の権利を取得し, 20 年 月 に 相談を実施後, 20 年 月 より健康成人における薬物動態試験 (A3111) を開始した。その後, 20 年 月 に医薬品 相談を実施し, 20 年 月 より日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122), 20 年 月 より日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3131) を実施した。

#### (1) 医薬品 相談

健康成人を対象とした国内臨床試験の開始に先立ち, 20 年 月 に 相談 (受付番号 P2454) を実施し, 主に以下の 2 点について助言を得た。

##### (A) について

治験 について, , , 及び ごとに提示した結果, 機構より ことに異論はない旨の助言を得た。また, についても, 今後実施する において, 特に懸念となる事象が発生しなければ, ことに異論はない旨の助言を得た。

##### (B) について

本剤の に該当する旨の助言を得た。

#### (2) 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111)

日本人及び白人健康成人を対象に, 本剤の単回及び反復投与時のグアンファシンの薬物動態を評価した。日本人 15 例及び非ヒスパニック系白人 15 例を対象に, 単回投与期には本剤 1 mg (プラセボ群はプラセボ) を投与し, 単回投与 72 時間後までの忍容性及び薬物動態を評価した。反復投与期には, 本剤 1, 2, 3, 4 mg/日 (プラセボ群はプラセボ) を各 5 日間反復投与し, 各



合計スコアの改善が長期にわたり維持された。

#### (6) 日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113)

本剤の承認審査の段階で、医薬品医療機器総合機構から本剤 1 mg 錠 × 3 錠と本剤 3 mg 錠 × 1 錠の生物学的同等性を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号) に基づき確認することが要求されたため、本剤 1 mg 錠 × 3 錠と本剤 3 mg 錠 × 1 錠の生物学的同等性試験 (A3113) を実施した。

その結果、本剤 1 mg 錠 × 3 錠と本剤 3 mg 錠 × 1 錠は生物学的に同等であると判断された。また、本剤 1 mg 錠 × 3 錠又は本剤 3 mg 錠 × 1 錠を空腹時又は食後に単回投与した時の安全性に問題は認められなかった。

#### 1.5.2.2.2 海外における臨床開発の経緯

海外では、Shire 社によって、20 年 月から臨床試験が実施された。その結果、本剤の有効性及び安全性が示され、米国食品医薬品局 (FDA) により、2009 年 9 月に小児 ADHD 患者に対する 1 日 1 回単独療法として承認され、2011 年 2 月には中枢刺激薬の補助療法としても承認された。その後、用法・用量を 1 日 1 回 1~4 mg から 1~7 mg に変更する承認事項一部変更承認申請を行い、2014 年 11 月に承認を取得した。

欧州では、2015 年 9 月に欧州医薬品庁 (EMA) により、小児 ADHD の適応症、1 日 1 回 1~7 mg の用法・用量で承認された。

現在、米国をはじめとする 33 カ国で小児 ADHD を適応として承認されている (2016 年 11 月現在)。

#### 1.5.3 本剤の特徴及び有用性

ADHD の治療には、海外では第一選択薬として主に中枢刺激薬 (メチルフェニデート、アンフェタミンなど) が使用される。また、中枢刺激薬、非中枢刺激薬ともに複数の薬剤が承認されており、それぞれ作用時間の異なる即放性製剤及び徐放性製剤が存在し、治療の選択肢は多い。一方、本邦で ADHD に対する適応が承認されているのは、中枢刺激薬であるメチルフェニデート徐放性製剤のコンサータと、非中枢刺激薬であるアトモキセチン製剤のストラテラとの 2 剤のみである。国内ガイドライン [1] でも第一選択薬としてこの 2 剤が位置づけられているが、海外と比較して使用できる治療薬が少ないため、ADHD に対する新たな治療薬が望まれている。

コンサータは投与開始後、効果発現が比較的速やかであるが、ストラテラは低用量で投与を開始し漸増する投与方法であり効果発現に 4~6 週を要するとの報告もあることから、即効性を期待するような不利益を生じている子供への治療としてはコンサータが選択されやすいと考えられている [2]。一方で、コンサータの有効成分であるメチルフェニデートは、その薬理学的特性から薬物依存の可能性が指摘されている。本剤は非中枢刺激薬であり、依存・乱用のリスクがないこと、効果発現が早いことを特徴としており、本剤の臨床的な意義は大きいと考える。

医療上の問題点として、本邦で承認されているストラテラ及びコンサータでは、体重増加の

抑制及び成長遅延が報告されており、小児期の患者をかかえる保護者にとって大きな問題となっている。本剤は、既存の薬剤で懸念されている体重増加抑制及び成長遅延のない治療薬として大きな利点を有している。

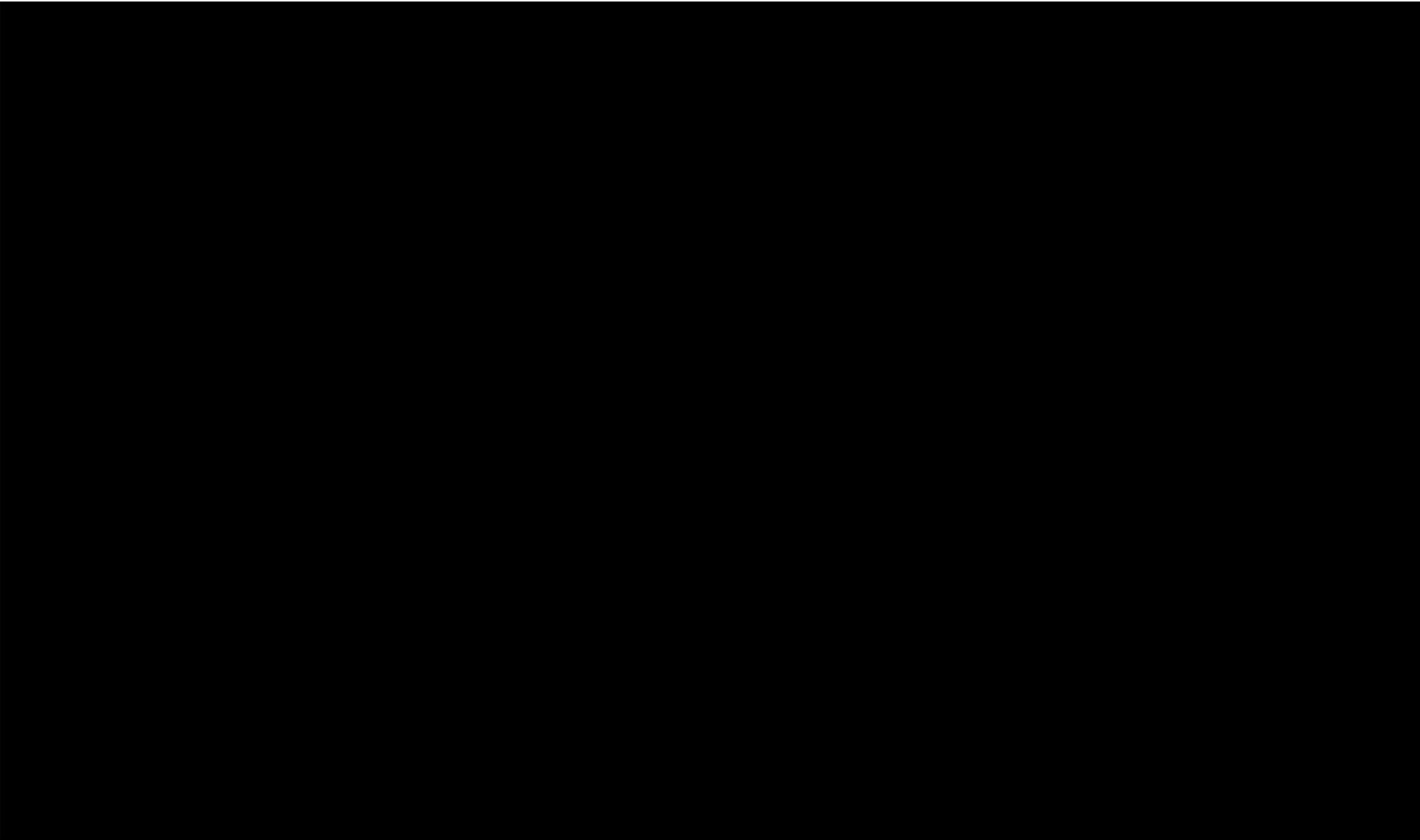
また、本邦で承認されているコンサータはドパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ストラテラは選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、両者は作用機序に重なりがあるため互いに併用注意となっている。一方、本剤は、グアンファシンが後シナプス  $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体に結合することによりノルアドレナリン神経系シグナルを増強し、ADHD 患者の症状を緩和すると考えられており、既承認の薬剤と作用機序が異なる。したがって、既承認の薬剤による治療が禁忌である患者や、既承認の薬剤により十分な症状改善が得られない患者に対しても、本剤は単独療法あるいは中枢刺激薬との併用療法が可能である。

以上のように、本剤は、既承認の薬剤のアンメットニーズを満たす新規の ADHD 治療薬として期待される。

#### 1.5.4 参考文献

- 1) ADHD の診断・治療指針に関する研究会. 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第3版. じほう 2008 ; 1-27.
- 2) 宮島祐, 石田悠. ADHD の薬物療法. Pharma Medica 2010 ; 28 (11), 29-32.

図 1.5-1 開発の経緯図

資料 区分	
品質に関する試験	
薬理試験	
薬物動態試験	
毒性試験	

資料 区分	
臨床 試験	

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

## 1.6 外国における使用状況

## 1.6.1 外国での承認状況

グアンファシン塩酸塩を有効成分とする徐放性製剤 (以下, 本剤) は, 米国をはじめとする 33 カ国で小児 ADHD を適応として承認されている (2016 年 11 月現在). 外国における承認状況を表 1.6-1 に示す.

表 1.6-1 外国における承認状況

国名	承認日
United States	2009 年 9 月 2 日
Canada	2013 年 7 月 5 日
Austria	2015 年 9 月 17 日
Belgium	2015 年 9 月 17 日
Bulgaria	2015 年 9 月 17 日
Croatia	2015 年 9 月 17 日
Cyprus	2015 年 9 月 17 日
Czech Republic	2015 年 9 月 17 日
Denmark	2015 年 9 月 17 日
Estonia	2015 年 9 月 17 日
Finland	2015 年 9 月 17 日
France	2015 年 9 月 17 日
Germany	2015 年 9 月 17 日
Greece	2015 年 9 月 17 日
Hungary	2015 年 9 月 17 日
Iceland	2015 年 9 月 17 日
Ireland	2015 年 9 月 17 日
Italy	2015 年 9 月 17 日
Latvia	2015 年 9 月 17 日
Liechtenstein	2015 年 9 月 17 日
Lithuania	2015 年 9 月 17 日
Luxembourg	2015 年 9 月 17 日
Malta	2015 年 9 月 17 日
Netherlands	2015 年 9 月 17 日
Norway	2015 年 9 月 17 日
Poland	2015 年 9 月 17 日
Portugal	2015 年 9 月 17 日
Romania	2015 年 9 月 17 日

国名	承認日
Slovakia	2015年9月17日
Slovenia	2015年9月17日
Spain	2015年9月17日
Sweden	2015年9月17日
United Kingdom	2015年9月17日

1.6.2 外国の添付文書

本剤の代表的な使用例として、米国の最新の添付文書 (2016年7月改訂) の概要を表 1.6-2 に、欧州の最新の添付文書 (2016年12月改訂) の概要を表 1.6-3 に示す。また、添付資料として、添付文書の原文を添付した。

表 1.6-2 米国の添付文書の概要 (抜粋)

国名	米国 (改訂日: 2016年7月)														
会社名	Shire US Inc.														
販売名	Intuniv														
1. 適応	INTUNIV <sup>®</sup> は、単剤療法及び中枢刺激薬による薬物療法の補助療法として、注意欠陥/多動性障害 (ADHD)の治療に適応となる [臨床試験 (14)参照]。														
2. 用量及び投与 2.1 一般的な使用上の注意	錠剤を丸ごと飲む。グアンファシンの放出速度が増加するため、錠剤を砕いたり、嚙んだり、割ったりしてはならない。高脂肪食は曝露量を増加させるため、薬剤と共に摂取することは避ける。														
2.2 用量設定	<p>1日1回、朝又は晩のほぼ決まった時間にINTUNIV<sup>®</sup>を経口摂取する。1 mg/日の用量から開始し、1週間に1 mgずつを超えないように増量する。</p> <p>単剤療法の臨床試験では、臨床的な症状の改善と同時に、臨床的に重大な複数の副作用 (低血圧、徐脈、鎮静による事象)のリスクが、用量及び曝露量依存的に認められた。曝露量依存性の潜在的ベネフィットとリスクのバランスをとるため、推奨目標用量範囲は、臨床反応及び INTUNIV<sup>®</sup>への忍容性に応じて、0.05~0.12 mg/kg/日 (1日の総用量は1~7 mg)とする (表1参照)。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <caption>表 1: Recommended Target Dose Range for Therapy with INTUNIV<sup>®</sup></caption> <thead> <tr> <th>Weight</th> <th>Target dose range (0.05 - 0.12 mg/kg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25-33.9 kg</td> <td>2-3 mg/day</td> </tr> <tr> <td>34-41.4 kg</td> <td>2-4 mg/day</td> </tr> <tr> <td>41.5-49.4 kg</td> <td>3-5 mg/day</td> </tr> <tr> <td>49.5-58.4 kg</td> <td>3-6 mg/day</td> </tr> <tr> <td>58.5-91 kg</td> <td>4-7 mg/day</td> </tr> <tr> <td>&gt;91 kg</td> <td>5-7 mg/day</td> </tr> </tbody> </table> <p>Doses above 4 mg/day have not been evaluated in children (ages 6-12 years) and doses above 7 mg/day have not been evaluated in adolescents (ages 13-17 years)</p> <p>中枢刺激薬と INTUNIV<sup>®</sup>を併用投与した試験では、患者の大多数が 0.05~0.12 mg/kg/日の範囲で至適用量に達した。併用療法に関する試験では、4 mg/日を超える用量は検討されていない。</p>	Weight	Target dose range (0.05 - 0.12 mg/kg/day)	25-33.9 kg	2-3 mg/day	34-41.4 kg	2-4 mg/day	41.5-49.4 kg	3-5 mg/day	49.5-58.4 kg	3-6 mg/day	58.5-91 kg	4-7 mg/day	>91 kg	5-7 mg/day
Weight	Target dose range (0.05 - 0.12 mg/kg/day)														
25-33.9 kg	2-3 mg/day														
34-41.4 kg	2-4 mg/day														
41.5-49.4 kg	3-5 mg/day														
49.5-58.4 kg	3-6 mg/day														
58.5-91 kg	4-7 mg/day														
>91 kg	5-7 mg/day														
2.3 速放性グアンファシンから INTUNIV <sup>®</sup> への切	速放性グアンファシンから切り替える場合、投与を中止し、上記の推奨スケジュールに従ってINTUNIV <sup>®</sup> の用量を漸増する。														

替え	速放性グアンファシンの錠剤と INTUNIV <sup>®</sup> は薬物動態プロファイルが異なるため、mg/mg ベースで置換してはならない。INTUNIV <sup>®</sup> は同用量の速放性グアンファシンと比較して、最高血中濃度 (C <sub>max</sub> ) 及びバイオアベイラビリティがそれぞれ 60%及び 43%低く、最高血中濃度到達時間(T <sub>max</sub> )が長い (3 時間遅延) [臨床薬理 (12.3) 参照]。																
2.4 維持療法	ADHD の薬理的治療は長期間必要となる場合がある。医療提供者は INTUNIV <sup>®</sup> の長期使用に関して定期的に再評価し、必要に応じて体重に基づく用量を調整する。小児及び青年の大多数が、至適用量である 0.05~0.12 mg/kg/日の範囲に達する。小児 (6~12 歳)では 4 mg/日を超える用量は評価されておらず、青年 (13~17 歳)では 7 mg/日を超える用量は検討されていない [臨床試験 (14) 参照]。																
2.5 投与中止	INTUNIV <sup>®</sup> の投与中止後、患者に血圧及び心拍数の上昇が認められる場合がある [警告及び使用上の注意(5.4), 副作用 (6) 参照]。患者/介護者には、医療提供者への相談なく INTUNIV <sup>®</sup> の投与を中止しないよう指導する必要がある。薬剤の用量の減量又は投与中止の際には、血圧及び脈拍をモニターする。リバウンド高血圧を避けるため、3~7 日ごとに 1 mg ずつを超えないように 1 日の投与量を漸減する。																
2.6 飲み忘れ	2 回以上連続して飲み忘れた後に、患者がそれまでの維持用量を再開する場合、患者の忍容性に応じて漸増を検討する。																
2.7 強力又は中度な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用時の用量調整	<p>強力又は中度な CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾールなど)又は CYP3A4 誘導剤 (カルバマゼピンなど)を併用する際には、INTUNIV<sup>®</sup>の用量調整が推奨される (表 2) [薬物相互作用 (7)]。</p> <p><b>表 2: CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用している患者に対する INTUNIV<sup>®</sup>の用量調整</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">臨床シナリオ</th> </tr> <tr> <th></th> <th>CYP3A4 相互作用薬を現在投与している場合の INTUNIV<sup>®</sup>の投与開始</th> <th>CYP3A4 相互作用薬を追加投与する場合の INTUNIV<sup>®</sup>の投与継続</th> <th>CYP3A4 相互作用薬の投与を中止する場合の INTUNIV<sup>®</sup>の投与継続</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 の強力又は中度な阻害剤</td> <td>INTUNIV<sup>®</sup>の用量を推奨レベルの半分まで減量。(表 1 参照)</td> <td>INTUNIV<sup>®</sup>の用量を推奨レベルの半分まで減量。(表 1 参照)</td> <td>INTUNIV<sup>®</sup>の用量を推奨レベルまで増量。(表 1 参照)</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 の強力又は中度な誘導剤</td> <td>INTUNIV<sup>®</sup>の用量を推奨レベルの倍量まで増量することを検討。(表 1 参照)</td> <td>INTUNIV<sup>®</sup>の用量を 1~2 週間かけて推奨レベルの倍量まで増量することを検討。(表 1 参照)</td> <td>INTUNIV<sup>®</sup>の用量を 1~2 週間かけて推奨レベルまで減量。(表 1 参照)</td> </tr> </tbody> </table>		臨床シナリオ				CYP3A4 相互作用薬を現在投与している場合の INTUNIV <sup>®</sup> の投与開始	CYP3A4 相互作用薬を追加投与する場合の INTUNIV <sup>®</sup> の投与継続	CYP3A4 相互作用薬の投与を中止する場合の INTUNIV <sup>®</sup> の投与継続	CYP3A4 の強力又は中度な阻害剤	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルの半分まで減量。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルの半分まで減量。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルまで増量。(表 1 参照)	CYP3A4 の強力又は中度な誘導剤	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルの倍量まで増量することを検討。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を 1~2 週間かけて推奨レベルの倍量まで増量することを検討。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を 1~2 週間かけて推奨レベルまで減量。(表 1 参照)
	臨床シナリオ																
	CYP3A4 相互作用薬を現在投与している場合の INTUNIV <sup>®</sup> の投与開始	CYP3A4 相互作用薬を追加投与する場合の INTUNIV <sup>®</sup> の投与継続	CYP3A4 相互作用薬の投与を中止する場合の INTUNIV <sup>®</sup> の投与継続														
CYP3A4 の強力又は中度な阻害剤	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルの半分まで減量。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルの半分まで減量。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルまで増量。(表 1 参照)														
CYP3A4 の強力又は中度な誘導剤	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を推奨レベルの倍量まで増量することを検討。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を 1~2 週間かけて推奨レベルの倍量まで増量することを検討。(表 1 参照)	INTUNIV <sup>®</sup> の用量を 1~2 週間かけて推奨レベルまで減量。(表 1 参照)														
4. 禁忌	INTUNIV <sup>®</sup> は INTUNIV <sup>®</sup> 若しくはその不活性成分、又はグアンファシンを含有する他の製剤に対する過敏症反応の既往を有する患者には禁忌である。発疹及びそう痒症が報告されている。																
5. 警告及び使用上の注意 5.1 低血圧、徐脈及び失神	<p>INTUNIV<sup>®</sup>の投与は、用量依存性の血圧及び心拍数の低下を引き起こす可能性があるが、治療期間が経過するに従って、低下はそれほど顕著ではなくなった。起立性低血圧及び失神が報告されている [副作用 (6.1) 参照]。</p> <p>治療の開始前に心拍数及び血圧を測定し、治療中は用量増量後及び定期的に測定する。低血圧の既往歴及び低血圧及び徐脈により悪化すると思われる、心ブロック、徐脈、心血管疾患、血管疾患、脳血管疾患又は慢性腎不全などの基礎疾患を有する患者では INTUNIV<sup>®</sup>の用量をゆっくりと漸増する。失神の既往歴又は、低血圧、起立性低血圧、徐脈若しくは脱水など失神の素因となる状態を有すると思われる患者では、脱水又は暖めすぎを避けるよう忠告する。降圧薬又は、血圧若しくは心拍数の減少又は失神リスクの上昇を引き起こす可能性のある他の薬剤を併用している患者では、血圧及び心拍数をモニターし、用量を調整する。</p>																
5.2 鎮静及び傾眠	臨床試験では、傾眠及び鎮静はよくみられた副作用であった [副作用 (6.1) 参照]。INTUNIV <sup>®</sup> と他の中枢作用性抑制薬との併用前に、相加的な鎮静作用の可能性について検討する必要がある。INTUNIV <sup>®</sup> の投与に対する反応を把握するまでは、重機の操作又は運転に対する注意を患者に促す。アルコールの使用を避けるよう患者に忠告する。																

5.3 心臓伝導障害	INTUNIV <sup>®</sup> の交感神経遮断作用は、特に他の交感神経遮断薬を投与中の患者において、洞結節機能不全及び房室ブロックを悪化させる場合がある。心臓伝導障害を有する患者又は他の交感神経遮断薬の併用投与を受けている患者では、INTUNIV <sup>®</sup> の用量をゆっくりと漸増し、バイタルサインを頻繁にモニターする。
8 特定の患者集団への投与 8.1 妊娠	<p><u>胎児危険度分類B</u></p> <p>リスクの概要</p> <p>妊婦を対象としたINTUNIV<sup>®</sup>に関する適切で十分な比較対照をおいた試験はない。グアンファシンを、最高臨床推奨用量のそれぞれ4及び2.7倍量投与されたラット及びウサギでは胎児への悪影響は認められなかった。動物試験が必ずしもヒトへの反応を予測するものではないため、本薬の妊娠中の使用は明らかに必要とされる場合のみとすること。</p> <p>動物データ</p> <p>ラットを用いて実施した生殖発生毒性試験では、グアンファシンが胎盤を通過することが示されている。ただし、グアンファシンを、最高臨床推奨用量である0.12 mg/kg/日のそれぞれ4及び2.7倍量 (mg/m<sup>2</sup>ベース)投与されたラット及びウサギでは、胎児への悪影響の証拠は認められなかった。高用量 (ウサギ及びラット共に最高臨床推奨用量の13.5倍)の投与は、胎児の生存率の低下及び母体毒性に関連していた。</p>
8.3 授乳婦	グアンファシンがヒト母乳中へと移行するかどうかは不明であるが、グアンファシンはラットの乳汁に移行する。ヒト母乳に移行する薬剤は多数存在するため、INTUNIV <sup>®</sup> を授乳婦に投与する場合は注意が必要である。母乳を与えられた乳児は、鎮静及び傾眠に関して観察する。
8.4 小児への投与	<p>6歳未満の小児患者におけるINTUNIV<sup>®</sup>の安全性及び有効性は確立されていない。ADHDのDSM-IV<sup>®</sup>基準を満たした6～17歳の小児及び青年を対象とした、5件の単剤療法比較対照臨床試験 (試験期間は15週まで)、1件の無作為化治療中止試験及び1件の中枢刺激薬との併用比較対照試験 (試験期間は8週)において、ADHDの治療に関するINTUNIV<sup>®</sup>の有効性を検討した [副作用 (6)及び臨床試験 (14)参照]。</p> <p>動物データ</p> <p>幼若ラットを用いた試験では、最高臨床推奨用量 (MRHD)の2～3倍量のグアンファシンは、単独で雌雄ラットにおける性成熟のわずかな遅延をもたらした。グアンファシンをメチルフェニデートと併用した場合、MRHD相当量のグアンファシン及びMRHDの約4倍量のメチルフェニデートの投与により、雄マウスに性成熟のわずかな遅延及び骨長の減少により測定される成長低下がもたらされた。</p> <p>幼若ラットにグアンファシンのみを生後7～59日の期間投与した試験では、性成熟のわずかな遅延及び体重増加抑制で示される発達の遅れが、雄マウスでは2 mg/kg/日及び雌マウスでは3 mg/kg/日の投与で認められた。性成熟の遅延に関する無毒性用量 (NOAEL)は1 mg/kg/日であり、これはmg/m<sup>2</sup>ベースで4 mg/日のMRHDに相当する。受胎能への作用については、同試験では評価していない。</p> <p>幼若ラットにグアンファシンとメチルフェニデートを生後7～59日の期間併用投与した試験では、尺骨長の減少及び性成熟のわずかな遅延が、雄マウスで1 mg/kg/日のグアンファシンと50 mg/kg/日のメチルフェニデートの併用投与で認められた。これらの所見に関するNOAELは、併用用量時でグアンファシンが0.3 mg/kg及びメチルフェニデートが16 mg/kg/日であり、グアンファシンで4 mg/日及びメチルフェニデートで54 mg/日のMRHDのそれぞれ0.3及び1.4倍 (mg/m<sup>2</sup>ベース)に相当する。これらの所見は、グアンファシンのみを1 mg/kg/日又はメチルフェニデートのみを50 mg/kg/日で投与した場合には認められなかった。</p>
8.5 高齢者への投与	高齢患者におけるINTUNIV <sup>®</sup> の安全性及び有効性は確立されていない。
8.6 腎障害	重大な腎障害を有する患者では、用量減量が必要な場合がある [臨床薬理 (12.3)参照]。
8.7 肝障害	重大な肝障害を有する患者では、用量減量が必要な場合がある [臨床薬理 (12.3)参照]。
9 薬物乱用及び薬物依存	INTUNIV <sup>®</sup> は規制薬物ではなく、既知の薬物乱用及び薬物依存の誘因作用はない。

9.1 規制薬物	
10. 過量投与	<p><u>症状</u></p> <p>グアンファシンの過量投与に関する市販後の報告では、過量投与後の低血圧、傾眠、嗜眠及び徐脈が示されている。初期には高血圧が発現し、その後低血圧となる場合がある。米国中毒情報センター協会の米国毒物データシステムへの自発的な報告には、同様の症状が記載されている。診察では、瞳孔収縮が認められる場合がある。公表論文では、グアンファシンの致死的な過量投与は報告されていない。</p> <p><u>治療</u></p> <p>最新のガイダンス及び勧告については、認定中毒事故管理センター (1-800-222-1222)に電話で問い合わせる。</p> <p>INTUNIV®の過量投与を管理するために、初期の高血圧 (発現した場合)のほか、低血圧、徐脈、嗜眠及び呼吸抑制のモニター及び治療などを行うこと。嗜眠を発現した小児及び青年では、低血圧が遅れて発現する可能性があるため、昏睡、徐脈及び低血圧などのより重篤な毒性に関して 24 時間観察する必要がある。</p>
<p>13. 非臨床毒性検査</p> <p>13.1 発がん性, 変異原性, 生殖機能障害</p>	<p><u>発がん性</u></p> <p>マウスを用いた78週の試験及びラットを用いた102週の試験において、最高臨床推奨用量である0.12 mg/kg/日の6.8倍 (mg/m<sup>2</sup>ベース)までの用量では、グアンファシンの発がん作用は認められなかった。</p> <p><u>変異原性</u></p> <p>グアンファシンは、Ames試験及び<i>in vitro</i>での染色体異常試験など様々な試験モデルにおいて遺伝毒性が認められなかった。ただし、数的異常 (倍数性)のわずかな増加が後者の試験で認められた。</p> <p><u>生殖機能障害</u></p> <p>雌雄ラットに最高臨床推奨用量の 22 倍 (mg/m<sup>2</sup> ベース)までの用量を投与した生殖能試験では、有害作用は認められなかった。</p>

表 1.6-3 欧州の添付文書の概要 (抜粋)

国名	欧州 (改訂日: 2016 年 12 月)
会社名	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
販売名	Intuniv
4.1 適応症	<p>INTUNIV®は、中枢刺激薬に適さない、忍容性がない、又は効果が得られないことが示された 6 ~17 歳の小児及び青年における注意欠陥/多動性障害 (ADHD)の治療に適応となる。</p> <p>INTUNIV®は、心理学的、教育的及び社会的対策などの包括的な ADHD 治療プログラムの一環として使用しなければならない。</p>
4.2 投与量及び投与方法	<p>小児若しくは青年、又はその両方の行動障害に関する適切な専門家の監督下で投与を開始しなければならない。</p> <p><u>投与前のスクリーニング:</u></p> <p>傾眠及び鎮静、低血圧及び徐脈、QT 延長不整脈及び体重増加/肥満リスクの増加を有する患者を同定するため、処方前にベースライン時の評価を行う必要がある。この評価は血圧及び心拍数など患者の心血管系の状態、併用薬、過去と現在に合併している内科的及び精神的障害又は症状の包括的な治療歴、心突然死/原因不明の突然死の家族歴及び治療前の成長曲線上の身長及び体重の正確な記録に関して行うこと (4.4 項参照)。</p> <p><u>投与量</u></p>

臨床的改善及び臨床的に重大な複数の副作用 (失神, 低血圧, 徐脈, 傾眠及び鎮静)のリスクが用量また曝露量依存的であるため, INTUNIV®の投与を開始する際には慎重な用量設定及びモニタリングが必要である. 患者には, 特に投与の初期又は用量増量の際に傾眠及び鎮静が発現する可能性があることを助言する必要がある. 傾眠及び鎮静が臨床的に重要又は持続的なものであると判断される場合, 用量減量又は投与の中止を検討すること.

すべての患者に対して, 推奨開始用量はグアンファシン 1 mg であり, 1 日 1 回経口投与する.

用量は, 1 週間に 1 mg ずつを超えないように増量して調整する. 用量は, 各患者の反応及び忍容性に応じて個別に決定する必要がある.

INTUNIV®に対する患者の反応及び忍容性に応じて, 推奨維持用量範囲は 0.05~0.12 mg/kg/日とする. 小児及び青年の推奨用量設定を以下に記載する (表 1 及び 2 参照). 反応及び忍容性の臨床的判断に基づいた推奨至適体重調整用量範囲内での最大耐量への用量調整 (増量又は減量)を, 初回投与後 1 週間間隔で行う場合がある.

*用量漸増中のモニタリング*

用量漸増中は, 傾眠及び鎮静, 低血圧及び徐脈の徴候及び症状のモニタリングを毎週行う必要がある.

*投与中のモニタリング*

投与期間の最初の 1 年間, 患者を以下の項目に関して少なくとも 3 ヶ月ごとに評価すること.

- 以下の徴候及び症状 :
  - 傾眠及び鎮静
  - 低血圧
  - 徐脈
- 体重増加/肥満のリスク

この期間中, 臨床的判断を行うことが推奨される. その後は 6 ヶ月ごとにモニタリングを行うが, 用量調整を実施した場合はより高頻度でモニタリングを行うこと (4.4 項参照).

表 1

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

表 2

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

a Adolescent subjects must weigh at least 34kg.

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

	<p>グアンファシンを長期間 (12 ヶ月以上)使用することを選択した医師は、最初の 1 年間は 3 ヶ月ごと、その後は少なくとも毎年、臨床的判断に基づいてグアンファシンの有用性を再評価し (4.4 項参照)、薬物療法を受けていない状態での患者の機能を評価するための投薬中止期間を考慮すること。投薬中止期間は学校の休暇中が望ましい。</p> <p><i>用量漸減及び投与中止</i> 患者／保護者には、医師への相談なくグアンファシンの投与を中止しないよう指導する必要がある。</p> <p>グアンファシンの投与中止後、血圧及び心拍数が上昇する場合がある。INTUNIV®の投与中止時に、収縮期及び拡張期血圧の平均値が元のベースライン時の値からそれぞれ約 3 mmHg 及び 1 mmHg 上昇していることが認められた。</p> <p>それぞれの患者の値は、平均変化量に反映される値よりも大幅に上昇する可能性がある。そのため、グアンファシンの用量の漸減期間 (3～7 日ごとに 1 mg ずつを超えないように漸減)及びその後の投与中止期間は、すべての患者で血圧及び心拍数をモニターすることが推奨される。</p> <p>これらの潜在的な離脱効果を抑えるため、脱薬する際には、INTUNIV®の用量漸減期間を設けることが推奨される。</p> <p><i>飲み忘れ</i> 飲み忘れがあった場合、INTUNIV®の投与を翌日に再開してもよい。2 回以上連続して飲み忘れがあった場合、患者のグアンファシンに対する忍容性に応じて再漸増が推奨される。</p> <p><i>グアンファシンの他の剤形からの切替え</i> 速放性グアンファシンの錠剤と INTUNIV®では薬物動態プロファイルが異なるため、mg/mg ベースで置換してはならない。</p> <p><u>特定の患者集団</u></p> <p><i>成人及び高齢者</i> 成人及び高齢の ADHD 患者におけるグアンファシンの安全性及び有効性は確立されていないため、この患者集団に対して使用しないこと。</p> <p><i>肝障害</i> グアンファシンは肝臓及び腎臓の両方により除去されるが、グアンファシンのクリアランスの少なくとも 50%は肝臓によるものである。様々な重症度の肝障害患者で、用量減量が必要な場合がある。 小児患者 (6～17 歳の小児及び青年)では、グアンファシンの薬物動態に対する肝障害の影響についての評価が行われていない。</p> <p><i>腎障害</i> グアンファシンは肝臓及び腎臓の両方により除去されるが、約 30%は未変化体として尿中に排泄される。重度の腎障害 (GFR が 29～15 mL/min)及び末期腎疾患 (GFR&lt;15 mL/min)又は透析を必要とする患者では、用量減量が必要な場合がある。小児患者 (6～17 歳の小児及び青年)では、グアンファシンの薬物動態に対する腎障害の影響についての評価が行われていない。</p> <p><i>6 歳未満の小児</i> 6 歳未満の小児の患者集団では INTUNIV®の有効性及び安全性が検討されていないため、これらの患者には使用しないこと。</p> <p><i>CYP3A4 及び CYP3A5 阻害剤／誘導剤の投与を受けている患者</i> CYP3A4/5 阻害剤を併用すると、グアンファシンの薬物動態に重大な影響を与えることが示されている。中等度／強力な CYP3A4/5 阻害剤 (ケトコナゾール、グレープフルーツジュースなど)又は強力な CYP3A4 誘導剤 (カルバマゼピンなど)を併用する際には、用量調整が推奨される (4.5 項参照)。強力及び中等度の CYP3A 阻害剤を併用する場合、グアンファシンの用量を 50%減量することが推奨される。相互作用の程度にはばらつきがあるため、さらに用量漸増が必要な場合がある (上述参照)。グアンファシンと強力な酵素誘導剤とを併用する場合、必要に応じて、1 日最</p>
--	--

	<p>大投与量の7mgまで増量するための再漸増を検討する(4.2項参照)。誘導剤による治療が終了した場合、グアンファシンを減量するため、再漸減が推奨される(4.5項参照)。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>経口使用。</p> <p>INTUNIV®は、1日1回、朝又は晩に服用する。INTUNIV®の放出速度が増加するため、飲む前に砕いたり、噛んだり、割ったりしてはならない。</p> <p>投与が推奨されるのは、錠剤を丸ごと問題なく飲み込むことができる小児のみである。</p> <p>INTUNIV®は食事と共に又は食事なしで服用可能であるが、高脂肪食は曝露量を増加させるため、共に摂取することは避ける必要がある(5.2項参照)。</p> <p>INTUNIV®はグレープフルーツジュースと共に服用しないこと(4.5項参照)。</p>
<p>4.3 禁忌</p>	<p>有効成分又は6.1項に記載したいずれかの賦形剤に対する過敏症反応。</p>
<p>4.4 特別な警告及び使用上の注意</p>	<p><u>低血圧、徐脈及び失神</u></p> <p>INTUNIV®は失神、低血圧及び徐脈を引き起こす可能性がある。失神は転落又は事故のリスクを伴い、重大な障害に至る可能性がある(4.8及び4.7項参照)。</p> <p>投与開始前に、患者の心拍数及び血圧パラメータなどの心血管系の状態、心突然死/原因不明の突然死の家族歴を評価し、低血圧、徐脈及びQT延長のリスクが上昇している患者/不整脈のリスクを有する患者を同定する必要がある。心拍数及び血圧パラメータのモニタリングは、用量設定及び用量安定化期間には毎週継続し、臨床的判断を考慮して、最初の1年間は3ヵ月ごとに実施する。その後は6ヵ月ごとにモニタリングを行うが、用量調整を実施した場合はより高頻度でモニタリングを行うこと。</p> <p>低血圧、心ブロック、徐脈又は心血管疾患などの既往歴、又は失神若しくは低血圧、起立性低血圧、徐脈又は脱水など失神の素因となる状態の既往歴を有する患者にINTUNIV®を投与する場合、注意するよう助言する。降圧薬又は、血圧若しくは心拍数の減少又は失神リスクの上昇を引き起こす可能性のある他の医薬品を併用している患者にINTUNIV®を投与する場合にも、注意するよう助言する。患者には水分を十分に摂取するよう助言する必要がある。</p> <p><u>中止時における血圧、脈拍の上昇</u></p> <p>INTUNIV®の中止時に血圧、脈拍の上昇が起こるかもしれない。製造販売後において、高血圧性脳症が、INTUNIV®の急激な中止によりごくまれに報告された(4.8項参照)。投与中止による血圧上昇のリスクを最小限に抑えるために、INTUNIV®の1日投与量は3-7日ごとに1mgずつ減量されなければならない(4.2項参照)。血圧と脈拍は、INTUNIV®の減量時や中止時にモニターすべきである。</p> <p><u>QTc 間隔</u></p> <p>単剤療法の第II-III相無作為化二重盲検試験では、ベースライン時からの変化が60ミリ秒を超えるQTc間隔延長は、Fridericiaの補正方法及びBazettの補正方法を用いた場合にそれぞれ、プラセボ群では0(0.0%)及び2(0.3%)、INTUNIV®群では1(0.1%)及び1(0.1%)であった。この所見の臨床的意義については不明である。</p> <p>QT延長の既往歴を有する患者、トルサド・ド・ポアンの危険因子(心ブロック、徐脈、低カリウム血症など)を有する患者又はQT間隔を延長することが知られている医薬品の投与を受けている患者では、グアンファシンの処方慎重に行うこと。これらの患者は、臨床的判断に基づき、心機能評価をさらに受ける必要がある(4.8項参照)。</p> <p><u>鎮静及び傾眠</u></p> <p>INTUNIV®は、主に投与開始時に鎮静及び傾眠を引き起こす場合があり、通常は2~3週間持続し、長期間認められる場合もある。そのため、用量漸増及び用量調整期間には患者を毎週厳密にモニターし(4.2項参照)、臨床的判断を考慮して、最初の1年間は3ヵ月ごとにモニターすることが推奨される。INTUNIV®を他の中枢作用性の抑制剤(アルコール、鎮静薬、フェノチアジン、バル</p>

	<p>ビツレート又はベンゾジアゼピンなど)と併用する前に、鎮静の相加作用の可能性を検討する必要がある。INTUNIV<sup>®</sup>の投与中、患者はアルコールを摂取しないこと。INTUNIV<sup>®</sup>の投与に対する反応の程度を把握するまでは、重機の操作、車や自転車の運転を行わないよう患者に指導する (4.7 項参照)。</p> <p><u>自殺念慮</u></p> <p>ADHD の治療中に緊急の自殺念慮又は自殺行為が認められた患者は、直ちに医師による評価を受ける必要がある。基礎にある精神疾患の治療が必要となる場合があり、ADHD 治療プログラムの変更の可能性を検討する必要がある。</p> <p><u>身長、体重及びボディ・マス・インデックス (BMI)に対する影響</u></p> <p>INTUNIV<sup>®</sup>の投与を受けた小児及び青年では、BMI の上昇が認められる場合がある。そのため、身長、体重及び BMI のモニタリングを治療開始前から行い、臨床的判断を考慮して、最初の1年間は3ヵ月ごとに実施する。その後は6ヵ月ごとにモニタリングを行うが、用量調整を実施した場合はより高頻度でモニタリングを行うこと。</p> <p><u>賦形剤</u></p> <p>INTUNIV<sup>®</sup>にはラクトースが含まれている。まれにみられる遺伝性のガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の障害を有する患者は、この医薬品を服用しないこと。</p>
<p>4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用</p>	<p>INTUNIV<sup>®</sup>を CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤と併用すると、グアンファシンの血漿中濃度が上昇又は低下する場合があります。INTUNIV<sup>®</sup>の有効性及び安全性に影響を与える可能性がある。INTUNIV<sup>®</sup>は、CYP3A4/5 により代謝される併用医薬品の血漿中濃度を上昇させる可能性がある (4.2, 4.4 及び 5.2 項参照)。</p> <p>鎮静、低血圧又は QT 延長を引き起こすことが知られている他の製品と併用すると、INTUNIV<sup>®</sup>の薬力学的作用に相加作用がもたらされる可能性がある (4.4 項参照)。</p> <p>薬物-薬物相互作用に関する試験はすべて成人を対象として行われたものであったが、適応とされる小児の年齢範囲でも同様の結果が予測される。</p> <p><u>QT を延長する医薬品</u></p> <p>INTUNIV<sup>®</sup>は心拍数の減少を引き起こす。心拍数に対する INTUNIV<sup>®</sup>の影響を考慮すると、INTUNIV<sup>®</sup>と QT を延長する医薬品との併用は、通常推奨されない (4.4 項参照)。</p> <p><u>CYP3A4 及び CYP3A5 阻害剤</u></p> <p>ケトコナゾール、並びに他の中等度及び強力な CYP3A4/5 阻害剤の投与を受けている患者に INTUNIV<sup>®</sup>を投与する場合は注意が必要である。INTUNIV<sup>®</sup>の用量の推奨用量範囲内での減量が提唱される (4.2 項参照)。INTUNIV<sup>®</sup>と中等度及び強力な CYP3A4/5 阻害剤との併用により、グアンファシンの血漿中濃度が上昇し、低血圧、徐脈及び鎮静などの副作用のリスクが増加する。ケトコナゾールと併用した場合、グアンファシン曝露の速度及び程度には大幅な増加が認められており、グアンファシンの最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>)及び曝露量 (AUC)がそれぞれ2及び3倍増加した。他の CYP3A4/5 阻害剤にも同等の作用があると考えられ、表3に中等度及び強力な CYP3A4/5 阻害剤の例を示したが、このリストは確立されたものではない。</p> <p><u>CYP3A4 誘導剤</u></p> <p>INTUNIV<sup>®</sup>と CYP3A4 誘導剤との併用投与を受けている患者では、INTUNIV<sup>®</sup>の用量の推奨用量範囲内での増量が提唱される (4.2 項参照)。CYP3A4 誘導剤であるリファンピンとの併用時に、グアンファシン曝露の速度及び程度に大幅な減少が認められた。グアンファシンの最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>)及び曝露量 (AUC)がそれぞれ54%及び70%減少した。他の CYP3A4 誘導剤にも同等の作用があると考えられ、表3に CYP3A4/5 誘導剤の例を示したが、このリストは確立されたものではない。</p>

表 3

Moderate CYP3A4/5 inhibitors	Strong CYP3A4/5 inhibitors	CYP3A4 inducers
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chloramphenicol	Carbamazepine
Ciprofloxacin	Clarithromycin	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirine
Diltiazem	Itraconazole	Modafinil
Erythromycin	Ketoconazole	Nevirapine
Fluconazole	Posaconazole	Oxcarbazepine
Fosamprenavir	Ritonavir	Phenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Phenytoin
Verapamil	Suboxone	Primidone
Grapefruit juice	Telaprevir	Rifabutin
	Telithromycin	Rifampicin
		St. John's Wort

*See section 4.2 for further dosing recommendations*

バルプロ酸

INTUNIV<sup>®</sup>とバルプロ酸との併用は、バルプロ酸濃度の上昇をもたらす可能性がある。この相互作用の機序は不明であるが、グアンファシン及びバルプロ酸ともにグルクロン酸抱合により代謝されるため、競合的阻害である可能性がある。INTUNIV<sup>®</sup>をバルプロ酸と併用する場合、中枢神経系 (CNS)への相加作用の可能性に関して患者をモニターし、血清バルプロ酸濃度のモニタリングを考慮する必要がある。併用時にはバルプロ酸及び INTUNIV<sup>®</sup>の用量調整が必要となる場合がある。

降圧薬

INTUNIV<sup>®</sup>を降圧薬と併用する場合は、低血圧及び失神などの相加的な薬力学的効果の可能性があるので、注意が必要である。

CNS 抑制剤

INTUNIV<sup>®</sup>を CNS 抑制剤 (アルコール、鎮静薬、催眠剤、ベンゾジアゼピン、バルビツレート及び抗精神病薬など)と併用する場合は、鎮静及び傾眠などの相加的な薬力学的効果の可能性があるので、注意が必要である。

経ロメチルフェニデート

薬物間相互作用試験では、INTUNIV<sup>®</sup>も浸透性徐放効果経口送出システム (OROS: Osmotic Release Oral System)メチルフェニデート塩酸塩徐放剤も、併用時に他方の医薬品の薬物動態に影響を与えないことが示された。

リスデキサンフェタミンメシル酸塩

薬物間相互作用試験では、INTUNIV<sup>®</sup>とリスデキサンフェタミンメシル酸塩との併用により、グアンファシンの最高血漿中濃度は19%上昇し、グアンファシンの曝露量 (AUC)は7%上昇した。このようなわずかな変化に臨床的に意義があるとは考えられない。同試験では、INTUNIV<sup>®</sup>とリスデキサンフェタミンメシル酸塩との併用による *d*-アンフェタミンの曝露量への影響は認められなかった。

食物との相互作用

高脂肪食はグアンファシンの吸収に重大な影響を与えることが示されており、INTUNIV<sup>®</sup>の曝露量を増加させるため、INTUNIV<sup>®</sup>を高脂肪食と共に服用することは避けること。

4.6 受胎能、  
妊娠及び授乳  
時の使用

妊娠

妊婦を対象としたグアンファシンの使用に関するデータは存在しないか、あっても十分な量では

	<p>ない。 動物を用いた試験では生殖毒性が認められている (5.3項参照)。 INTUNIV®は、妊婦及び避妊法を使用していない妊娠する可能性のある女性には推奨されない。</p> <p><u>授乳</u></p> <p>グアンファシン及びその代謝物が母乳へと移行するかどうかは不明である。</p> <p>動物を用いた薬力学及び毒性に関する入手可能なデータでは、グアンファシン及びその代謝物の母乳への移行が示されている (5.3 項参照)。そのため、授乳中の乳児へのリスクは除外できない。</p> <p>授乳を中止するかINTUNIV®の治療を中止若しくは用量を減量するか判断は、小児への授乳の利益と授乳婦への治療の利益を考慮して行わなければならない。</p> <p><u>受胎能</u></p> <p>ヒトを対象としたグアンファシンの使用から得られた受胎能への影響に関するデータは存在しないか、あっても十分な量ではない。</p> <p>動物を用いた試験では、雄の生殖機能への影響が示されている (5.3 項参照)。</p>
<p>4.7 運転及び機械操作能力への影響</p>	<p>INTUNIV®はめまい及び傾眠を引き起こす可能性がある。これらの作用は主に治療開始時に認められ、治療継続とともに発現頻度が少なくなる場合がある。失神も認められている。失神は車の運転、機械の使用又は自転車の運転能力に中等度から重度の影響を与える可能性がある。患者にはこのような作用の可能性について警告し、影響が現れた場合、患者はこれらの活動を避ける必要がある (4.4 項参照)。</p>
<p>4.9 過量投与</p>	<p>過量投与の徴候及び症状には、低血圧、初期の高血圧、徐脈、嗜眠及び呼吸抑制などがある。また、血行動態不安定が、推奨 1 日量の 3 倍のグアンファシンの過量投与に関連している。INTUNIV®の過量投与を管理するには、これらの徴候及び症状のモニタリング及び治療を行う。</p> <p>嗜眠を発現した小児患者 (6~17 歳の小児及び青年を含む)では、これらの症状が遅れて発現する可能性があるため、昏睡、徐脈及び低血圧などのより重篤な毒性に関して 24 時間観察する必要がある。</p> <p>服用直後であれば、過量投与の治療のために胃洗浄を行ってもよい。吸収の抑制には、活性炭が有用な場合がある。臨床的に意味のある量のグアンファシンの透析による除去は不可能である (2.4%)。</p>
<p>5.3 前臨床安全性データ</p>	<p>マウスを用いた78週の試験において、10 mg/kg/日までの用量では、グアンファシンの発がん作用は認められなかった。102週間にわたりグアンファシン5 mg/kg/日を投与した雄ラットでは睪島の腺腫の発生率が顕著に増加したが、雌ラットでは同様の現象は認められなかった。この所見の臨床上の意義については不明である。</p> <p>グアンファシンは、Ames試験及び<i>in vitro</i>での染色体異常試験など様々な試験モデルにおいて遺伝毒性が認められなかった。</p> <p>グアンファシンの投与後に動物 (ラット、イヌ)で認められた一般毒性には、非補正QT間隔延長 (心臓)、脾臓の萎縮及び白血球減少、肝臓への影響ービリルビン及びALT値の増加、刺激を受け炎症を起こした腸、クレアチニン及び血中尿素窒素値の増加 (腎臓)、角膜 (眼)薄濁 (ラット及びマウスのみ)、肺泡マクロファージの浸潤及び肺臓炎、並びに精子形成減少などがあった。</p> <p>雌ラットに最高臨床推奨用量の 22 倍 (mg/m<sup>2</sup> ベース)までの用量を投与した受胎能試験では、有害作用は認められなかった。</p> <p>雄の受胎能は 8 mg/kg/日で影響を受けた。この用量は試験用量の中で最も低用量であり、最高臨床推奨用量である 0.12 mg/kg の 10.8 倍 (mg/m<sup>2</sup> ベース)に相当する量である。適切なトキシコキネティクスのデータが不十分なため、臨床での曝露との比較は不可能であった。</p> <p>グアンファシンによる母体への毒性が存在する場合、マウス及びラット (NOAEL は 0.5 mg/kg/日)、並びにウサギ (NOAEL は 3.0 mg/kg/日)の胎児に致死的な発生毒性が認められた。適切なトキシコキネティクスのデータが不十分なため、臨床での曝露との比較は不可能であった。</p>

### 1.6.3 企業中核データシート

2016年3月3日改訂の企業中核データシート (CCDS) を添付した。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use INTUNIV<sup>®</sup> safely and effectively. See full prescribing information for INTUNIV<sup>®</sup>.

INTUNIV<sup>®</sup> (guanfacine) extended-release tablets, for oral use  
Initial U.S. Approval: 1986

### RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.5)	3/2016
Dosage and Administration (2.7)	7/2016
Warnings and Precautions (5.4)	3/2016

### INDICATIONS AND USAGE

INTUNIV<sup>®</sup> is a central alpha<sub>2A</sub>-adrenergic receptor agonist indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) as monotherapy and as adjunctive therapy to stimulant medications (1, 14).

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dose: 1 mg to 7 mg (0.05-0.12 mg/kg target weight based dose range) once daily in the morning or evening based on clinical response and tolerability (2.2).
- Begin at a dose of 1 mg once daily and adjust in increments of no more than 1 mg/week (2.2).
- Do not crush, chew or break tablets before swallowing (2.1).
- Do not administer with high-fat meals, because of increased exposure (2.1).
- Do not substitute for immediate-release guanfacine tablets on a mg-per-mg basis, because of differing pharmacokinetic profiles (2.3).
- If switching from immediate-release guanfacine, discontinue that treatment and titrate with INTUNIV<sup>®</sup> as directed (2.3).
- When discontinuing, taper the dose in decrements of no more than 1 mg every 3 to 7 days to avoid rebound hypertension (2.5).

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg (3)

### CONTRAINDICATIONS

History of hypersensitivity to INTUNIV<sup>®</sup>, its inactive ingredients, or other products containing guanfacine (4).

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypotension, bradycardia, syncope: Titrate slowly and monitor vital signs frequently in patients at risk for hypotension, heart block, bradycardia, syncope, cardiovascular disease, vascular disease, cerebrovascular disease or chronic renal failure. Measure heart rate and blood pressure prior to initiation of therapy,

following dose increases, and periodically while on therapy. Avoid concomitant use of drugs with additive effects unless clinically indicated. Advise patients to avoid becoming dehydrated or overheated (5.1).

- Sedation and somnolence: Occur commonly with INTUNIV<sup>®</sup>. Consider the potential for additive sedative effects with CNS depressant drugs. Caution patients against operating heavy equipment or driving until they know how they respond to INTUNIV<sup>®</sup> (5.2).
- Cardiac Conduction Abnormalities: May worsen sinus node dysfunction and atrioventricular (AV) block, especially in patients taking other sympatholytic drugs. Titrate slowly and monitor vital signs frequently (5.3).
- Blood Pressure and Heart Rate Increase upon Discontinuation: Hypertensive encephalopathy has been very rarely reported upon abrupt discontinuation. To minimize the risk of an increase in blood pressure upon discontinuation, the total daily dose of INTUNIV<sup>®</sup> should be tapered in decrements of no more than 1 mg every 3 to 7 days (5.4).

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥5% and at least twice placebo rate) in fixed-dose monotherapy ADHD trials in children and adolescents (6 to 17 years): hypotension, somnolence, fatigue, nausea, and lethargy (6.1)

Flexible dose-optimization ADHD trials in children (6 to 12 years) and adolescents (13 to 17 years): somnolence, hypotension, abdominal pain, insomnia, fatigue, dizziness, dry mouth, irritability, nausea, vomiting, and bradycardia (6.1).

Adjunctive treatment to psychostimulant ADHD trial in children and adolescents (6 to 17 years): somnolence, fatigue, insomnia, dizziness, and abdominal pain (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Shire US Inc. at 1-800-828-2088 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Strong and moderate CYP3A4 inhibitors increase guanfacine exposure. Decrease INTUNIV<sup>®</sup> to 50% of target dosage when coadministered with strong and moderate CYP3A4 inhibitors (2.7).
- Strong and moderate CYP3A4 inducers decrease guanfacine exposure. Based on patient response, consider titrating INTUNIV<sup>®</sup> dosage up to double the target dosage over 1 to 2 weeks (2.7).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2016

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

<b>1</b>	<b>INDICATIONS AND USAGE</b>
<b>2</b>	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>
2.1	General Instruction for Use
2.2	Dose Selection
2.3	Switching from Immediate-Release Guanfacine to INTUNIV <sup>®</sup>
2.4	Maintenance Treatment
2.5	Discontinuation of Treatment
2.6	Missed Doses
2.7	Dosage Adjustment with Concomitant Use of Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors or Inducers
<b>3</b>	<b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b>
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICATIONS</b>
<b>5</b>	<b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b>
5.1	Hypotension, Bradycardia, and Syncope
5.2	Sedation and Somnolence
5.3	Cardiac Conduction Abnormalities
5.4	Blood Pressure and Heart Rate Increase upon Discontinuation
<b>6</b>	<b>ADVERSE REACTIONS</b>
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Postmarketing Experience
<b>7</b>	<b>DRUG INTERACTIONS</b>

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

## 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance

## 10 OVERDOSAGE

## 11 DESCRIPTION

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

## 14 CLINICAL STUDIES

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

INTUNIV<sup>®</sup> is indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) as monotherapy and as adjunctive therapy to stimulant medications [see *Clinical Studies (14)*].

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 General Instruction for Use

Swallow tablets whole. Do not crush, chew, or break tablets because this will increase the rate of guanfacine release. Do not administer with high fat meals, due to increased exposure.

#### 2.2 Dose Selection

Take INTUNIV orally once daily, either in the morning or evening, at approximately the same time each day. Begin at a dose of 1 mg/day, and adjust in increments of no more than 1 mg/week.

In monotherapy clinical trials, there was dose- and exposure-related clinical improvement as well as risks for several clinically significant adverse reactions (hypotension, bradycardia, sedative events). To balance the exposure-related potential benefits and risks, the recommended target dose range depending on clinical response and tolerability for INTUNIV<sup>®</sup> is 0.05-0.12 mg/kg/day (total daily dose between 1-7 mg) (See Table 1).

<b>Weight</b>	<b>Target dose range (0.05 - 0.12 mg/kg/day)</b>
25-33.9 kg	2-3 mg/day
34-41.4 kg	2-4 mg/day
41.5-49.4 kg	3-5 mg/day
49.5-58.4 kg	3-6 mg/day
58.5-91 kg	4-7 mg/day
>91 kg	5-7 mg/day

Doses above 4 mg/day have not been evaluated in children (ages 6-12 years) and doses above 7 mg/day have not been evaluated in adolescents (ages 13-17 years)

In the adjunctive trial which evaluated INTUNIV<sup>®</sup> treatment with psychostimulants, the majority of patients reached optimal doses in the 0.05-0.12 mg/kg/day range. Doses above 4 mg/day have not been studied in adjunctive trials.

#### 2.3 Switching from Immediate-Release Guanfacine to INTUNIV<sup>®</sup>

If switching from immediate-release guanfacine, discontinue that treatment, and titrate with INTUNIV<sup>®</sup> following above recommended schedule.

Do not substitute for immediate-release guanfacine tablets on a milligram-per-milligram basis, because of differing pharmacokinetic profiles. INTUNIV<sup>®</sup> has significantly reduced  $C_{max}$  (60% lower), bioavailability (43% lower), and a delayed  $T_{max}$  (3 hours later) compared to those of the same dose of immediate-release guanfacine [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 2.4 Maintenance Treatment

Pharmacological treatment of ADHD may be needed for extended periods. Healthcare providers should periodically re-evaluate the long-term use of INTUNIV<sup>®</sup>, and adjust weight-based dosage as needed. The majority of children and adolescents reach optimal doses in the 0.05-0.12 mg/kg/day range. Doses above 4 mg/day have not been evaluated in children (ages 6-12 years) and above 7 mg/day have not been evaluated in adolescents (ages 13-17 years) [see *Clinical Studies (14)*].

## 2.5 Discontinuation of Treatment

Following discontinuation of INTUNIV<sup>®</sup>, patients may experience increases in blood pressure and heart rate [see *Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6)*]. Patients/caregivers should be instructed not to discontinue INTUNIV<sup>®</sup> without consulting their health care provider. Monitor blood pressure and pulse when reducing the dose or discontinuing the drug. Taper the daily dose in decrements of no more than 1 mg every 3 to 7 days to avoid rebound hypertension.

## 2.6 Missed Doses

When reinitiating patients to the previous maintenance dose after two or more missed consecutive doses, consider titration based on patient tolerability.

## 2.7 Dosage Adjustment with Concomitant Use of Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors or Inducers

Dosage adjustments for INTUNIV<sup>®</sup> are recommended with concomitant use of strong and moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole) or CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine) (Table 2) [see *Drug Interactions (7)*].

**Table 2: INTUNIV<sup>®</sup> Dosage Adjustments for Patients Taking Concomitant CYP3A4 Inhibitors or Inducers**

	Clinical Scenarios		
	Starting INTUNIV <sup>®</sup> while currently on a CYP3A4 modulator	Continuing INTUNIV <sup>®</sup> while adding a CYP3A4 modulator	Continuing INTUNIV <sup>®</sup> while stopping a CYP3A4 modulator
CYP3A4 Strong and moderate Inhibitors	Decrease INTUNIV <sup>®</sup> dosage to half the recommended level. (see Table 1)	Decrease INTUNIV <sup>®</sup> dosage to half the recommended level. (see Table 1)	Increase INTUNIV <sup>®</sup> dosage to recommended level. (see Table 1)
CYP3A4 Strong and moderate Inducers	Consider increasing INTUNIV <sup>®</sup> dosage up to double the recommended level. (see Table 1)	Consider increasing INTUNIV <sup>®</sup> dosage up to double the recommended level over 1 to 2 weeks. (see Table 1)	Decrease INTUNIV <sup>®</sup> dosage to recommended level over 1 to 2 weeks. (see Table 1)

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg extended-release tablets

## 4 CONTRAINDICATIONS

INTUNIV is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to INTUNIV or its inactive ingredients, or other products containing guanfacine. Rash and pruritus have been reported.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Hypotension, Bradycardia, and Syncope

Treatment with INTUNIV<sup>®</sup> can cause dose-dependent decreases in blood pressure and heart rate. Decreases were less pronounced over time of treatment. Orthostatic hypotension and syncope have been reported [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Measure heart rate and blood pressure prior to initiation of therapy, following dose increases, and periodically while on therapy. Titrate INTUNIV slowly in patients with a history of hypotension, and those with underlying conditions that may be worsened by hypotension and bradycardia; e.g., heart block, bradycardia, cardiovascular disease, vascular disease, cerebrovascular disease, or chronic renal failure. In patients who have a history of syncope or may have a condition that predisposes them to syncope, such as hypotension, orthostatic hypotension, bradycardia, or dehydration, advise patients to avoid becoming dehydrated or overheated. Monitor blood pressure and heart rate, and adjust dosages accordingly in patients treated concomitantly with antihypertensives or other drugs that can reduce blood pressure or heart rate or increase the risk of syncope.

### 5.2 Sedation and Somnolence

Somnolence and sedation were commonly reported adverse reactions in clinical studies [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Before using INTUNIV<sup>®</sup> with other centrally active depressants, consider the potential for additive sedative effects. Caution patients against operating heavy equipment or driving until they know how they respond to treatment with INTUNIV<sup>®</sup>. Advise patients to avoid use with alcohol.

### 5.3 Cardiac Conduction Abnormalities

The sympatholytic action of INTUNIV<sup>®</sup> may worsen sinus node dysfunction and atrioventricular (AV) block, especially in patients taking other sympatholytic drugs. Titrate INTUNIV slowly and monitor vital signs frequently in patients with cardiac conduction abnormalities or patients concomitantly treated with other sympatholytic drugs.

### 5.4 Blood Pressure and Heart Rate Increase upon Discontinuation

Blood pressure and pulse may increase following discontinuation of INTUNIV<sup>®</sup>. In postmarketing experience, hypertensive encephalopathy has been very rarely reported upon abrupt discontinuation of INTUNIV<sup>®</sup> [see *Adverse Reactions (6.2)*]. To minimize the risk of an increase in blood pressure upon discontinuation, the total daily dose of INTUNIV<sup>®</sup> should be tapered in decrements of no more than 1 mg every 3 to 7 days [see *Dosage and Administration (2.5)*]. Blood pressure and pulse should be monitored when reducing the dose or discontinuing INTUNIV<sup>®</sup>.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypotension, bradycardia, and syncope [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Sedation and somnolence [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Cardiac conduction abnormalities [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Blood Pressure and Heart Rate Increase upon Discontinuation [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

## 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect clinical trial exposure to INTUNIV<sup>®</sup> in 2,825 patients. This includes 2,330 patients from completed studies in children and adolescents, ages 6 to 17 years and 495 patients in completed studies in adult healthy volunteers.

The mean duration of exposure of 446 patients that previously participated in two 2-year, open-label long-term studies was approximately 10 months.

### Fixed Dose Trials

<b>Table 3: Percentage of Patients Experiencing Most Common (≥5% and at least twice the rate for placebo) Adverse Reactions in Fixed Dose Studies 1 and 2</b>						
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=149)</b>	<b>INTUNIV<sup>®</sup> (mg)</b>				<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=513)</b>
		<b>1mg* (N=61)</b>	<b>2mg (N=150)</b>	<b>3mg (N=151)</b>	<b>4mg (N=151)</b>	
Somnolence <sup>a</sup>	11%	28%	30%	38%	51%	38%
Fatigue	3%	10%	13%	17%	15%	14%
Hypotension <sup>b</sup>	3%	8%	5%	7%	8%	7%
Dizziness	4%	5%	3%	7%	10%	6%
Lethargy	3%	2%	3%	8%	7%	6%
Nausea	2%	7%	5%	5%	6%	6%
Dry mouth	1%	0%	1%	6%	7%	4%

\*The lowest dose of 1 mg used in Study 2 was not randomized to patients weighing more than 50 kg.  
a: The somnolence term includes somnolence, sedation, and hypersomnia.  
b: The hypotension term includes hypotension, diastolic hypotension, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure systolic decreased).

<b>Table 4: Adverse Reactions Leading to Discontinuation (<math>\geq 2\%</math> for all doses of INTUNIV and <math>&gt;</math>rate than in placebo) in Fixed Dose Studies 1 and 2</b>						
		<b>INTUNIV<sup>®</sup> (mg)</b>				
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=149)</b>	<b>1mg* (N=61)</b>	<b>2mg (N=150)</b>	<b>3mg (N=151)</b>	<b>4mg (N=151)</b>	<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=513)</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total patients	4 (3%)	2 (3%)	10 (7%)	15 (10%)	27 (18%)	54 (11%)
Somnolence <sup>a</sup>	1 (1%)	2 (3%)	5 (3%)	6 (4%)	17 (11%)	30 (6%)
Fatigue	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	8 (2%)

Adverse reactions leading to discontinuation in  $\geq 2\%$  in any dose group but did not meet this criteria in all doses combined: hypotension (hypotension, diastolic hypotension, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure systolic decreased), headache, and dizziness.

\* The lowest dose of 1 mg used in Study 2 was not randomized to patients weighing more than 50 kg.

a: The somnolence term includes somnolence, sedation, and hypersomnia.

<b>Table 5: Other Common Adverse Reactions (<math>\geq 2\%</math> for all doses of INTUNIV and <math>&gt;</math>rate than in placebo) in Fixed Dose Studies 1 and 2</b>						
		<b>INTUNIV<sup>®</sup> (mg)</b>				
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=149)</b>	<b>1mg* (N=61)</b>	<b>2mg (N=150)</b>	<b>3mg (N=151)</b>	<b>4mg (N=151)</b>	<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=513)</b>
Headache	19%	26%	25%	16%	28%	23%
Abdominal Pain <sup>a</sup>	9%	10%	7%	11%	15%	11%
Decreased Appetite	4%	5%	4%	9%	6%	6%
Irritability	4%	5%	8%	3%	7%	6%
Constipation	1%	2%	2%	3%	4%	3%
Nightmare <sup>b</sup>	0%	0%	0%	3%	4%	2%
Enuresis <sup>c</sup>	1%	0%	1%	3%	2%	2%
Affect Lability <sup>d</sup>	1%	2%	1%	3%	1%	2%

Adverse reactions  $\geq 2\%$  for all doses of INTUNIV and  $>$ rate in placebo in any dose group but did not meet this criteria in all doses combined: insomnia (insomnia, initial insomnia, middle insomnia, terminal insomnia, sleep disorder), vomiting, diarrhea, abdominal/stomach discomfort (abdominal discomfort, epigastric discomfort, stomach discomfort), rash (rash, rash generalized, rash papular), dyspepsia, increased weight, bradycardia (bradycardia, sinus bradycardia), asthma (asthma, bronchospasm, wheezing), agitation, anxiety (anxiety, nervousness), sinus arrhythmia, blood pressure increased (blood pressure increased, blood pressure diastolic increased), and first degree atrioventricular block.

\* The lowest dose of 1 mg used in Study 2 was not randomized to patients weighing more than 50 kg.

a: The abdominal pain term includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal tenderness.

b: The nightmare term includes abnormal dreams, nightmare, and sleep terror.

c: The enuresis term includes enuresis, nocturia, and urinary incontinence.

d: The affect lability term includes affect lability and mood swings.

Monotherapy Flexible Dose Trials

<b>Table 6: Percentage of Patients Experiencing Most Common (<math>\geq 5\%</math> and at least twice the rate for placebo) Adverse Reactions in the Monotherapy Flexible Dose Study 4</b>				
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=112)</b>	<b>INTUNIV<sup>®</sup></b>		
		<b>AM (N=107)</b>	<b>PM (N=114)</b>	<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=221)</b>
Somnolence <sup>a</sup>	15%	57%	54%	56%
Abdominal Pain <sup>b</sup>	7%	8%	19%	14%
Fatigue	3%	10%	11%	11%
Irritability	3%	7%	7%	7%
Nausea	1%	6%	5%	5%
Dizziness	3%	6%	4%	5%
Vomiting	2%	7%	4%	5%
Hypotension <sup>c</sup>	0%	6%	4%	5%
Decreased Appetite	3%	6%	3%	4%
Enuresis <sup>d</sup>	1%	2%	5%	4%

a: The somnolence term includes somnolence, sedation, and hypersomnia.  
b: The abdominal pain term includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal tenderness  
c: The hypotension term includes hypotension, diastolic hypotension, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure systolic decreased).  
d: The enuresis term includes enuresis, nocturia, and urinary incontinence.

<b>Table 7: Adverse Reactions Leading to Discontinuation (<math>\geq 2\%</math> for all doses of INTUNIV and <math>&gt;</math>rate than in placebo) in Monotherapy Flexible Dose Study 4</b>				
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=112)</b>	<b>INTUNIV<sup>®</sup></b>		
		<b>AM (N=107)</b>	<b>PM (N=114)</b>	<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=221)</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total patients	0 (0%)	8 (7%)	7 (6%)	15 (7%)
Somnolence <sup>a</sup>	0 (0%)	4 (4%)	3 (3%)	7 (3%)

Adverse reactions leading to discontinuation in  $\geq 2\%$  in any dose group but did not meet this criteria in all doses combined: fatigue  
a: The somnolence term includes somnolence, sedation, and hypersomnia.

<b>Table 8: Other Common Adverse Reactions (<math>\geq 2\%</math> for all doses of INTUNIV and <math>&gt;</math>rate than in placebo) in the Monotherapy Flexible Dose Study 4</b>				
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=112)</b>	<b>INTUNIV<sup>®</sup></b>		
		<b>AM (N=107)</b>	<b>PM (N=114)</b>	<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=221)</b>
Headache	11%	18%	16%	17%
Insomnia <sup>a</sup>	6%	8%	6%	7%
Diarrhea	4%	4%	6%	5%
Lethargy	0%	4%	3%	3%
Constipation	2%	2%	4%	3%
Dry Mouth	1%	3%	3%	3%

Adverse reactions  $\geq 2\%$  for all doses of INTUNIV and  $>$ rate in placebo in any dose group but did not meet this criteria in all doses combined: affect lability (affect lability, mood swings), increased weight, syncope/loss of consciousness (loss of consciousness, presyncope, syncope), dyspepsia, tachycardia (tachycardia, sinus tachycardia), and bradycardia (bradycardia, sinus bradycardia).

a: The insomnia term includes insomnia, initial insomnia, middle insomnia, terminal insomnia, and sleep disorder.

<b>Table 9: Percentage of Patients Experiencing Most Common (<math>\geq 5\%</math> and at least twice the rate for placebo) Adverse Reactions in the Monotherapy Flexible Dose Study 5</b>		
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=155)</b>	<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=157)</b>
Somnolence <sup>a</sup>	23%	54%
Insomnia <sup>b</sup>	6%	13%
Hypotension <sup>c</sup>	3%	9%
Dry Mouth	0%	8%
Postural Dizziness	2%	5%
Bradycardia <sup>d</sup>	0%	5%

a: The somnolence term includes somnolence, sedation, and hypersomnia.

b: The insomnia term includes insomnia, initial insomnia, middle insomnia, terminal insomnia, and sleep disorder.

c: The hypotension term includes hypotension, diastolic hypotension, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure systolic decreased).

d: The bradycardia term includes bradycardia and sinus bradycardia.

There were no specific adverse reactions  $\geq 2\%$  in any treatment group that led to discontinuation in the monotherapy flexible dose study (Study 5).

<b>Table 10: Other Common Adverse Reactions (<math>\geq 2\%</math> for all doses of INTUNIV and <math>&gt;</math>rate than in placebo) in the Monotherapy Flexible Dose Study 5</b>		
		<b>INTUNIV<sup>®</sup></b>
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo (N=155)</b>	<b>All Doses of INTUNIV<sup>®</sup> (N=157)</b>
Headache	18%	27%
Fatigue	12%	22%
Dizziness	10%	16%
Decreased Appetite	14%	15%
Abdominal Pain <sup>a</sup>	8%	12%
Irritability	4%	7%
Anxiety <sup>b</sup>	3%	5%
Rash <sup>c</sup>	1%	3%
Constipation	0%	3%
Increased Weight	2%	3%
Abdominal/Stomach Discomfort <sup>d</sup>	1%	2%
Pruritus	1%	2%

Adverse reactions  $\geq 2\%$  for all doses of INTUNIV and  $>$ rate in placebo in any dose group but did not meet this criteria in all doses combined: nausea, diarrhea, vomiting, and depression (depressed mood, depression, depressive symptom).

a: The abdominal pain term includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal tenderness.

b: The anxiety term includes anxiety and nervousness.

c: The rash term includes rash, rash generalized, and rash papular.

d: The abdominal/stomach discomfort term includes abdominal discomfort, epigastric discomfort, and stomach discomfort.

#### Adjunctive Trial

<b>Table 11: Percentage of Patients Experiencing Most Common (<math>\geq 5\%</math> and at least twice the rate for placebo) Adverse Reactions in the Short-Term Adjunctive Study 3</b>				
		<b>INTUNIV<sup>®</sup> + stimulant</b>		
<b>Adverse Reaction Term</b>	<b>Placebo+ stimulant (N=153)</b>	<b>AM (N=150)</b>	<b>PM (N=152)</b>	<b>All Doses (N=302)</b>
Somnolence <sup>a</sup>	7%	18%	18%	18%
Insomnia <sup>b</sup>	6%	10%	14%	12%
Abdominal Pain <sup>c</sup>	3%	8%	12%	10%

Fatigue	3%	12%	7%	10%
Dizziness	4%	10%	5%	8%
Decreased Appetite	4%	7%	8%	7%
Nausea	3%	3%	7%	5%

a: The somnolence term includes somnolence, sedation, and hypersomnia.

b: The insomnia term includes insomnia, initial insomnia, middle insomnia, terminal insomnia, and sleep disorder.

c: The abdominal pain term includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal tenderness.

There were no specific adverse reactions  $\geq 2\%$  in any treatment group that led to discontinuation in the short-term adjunctive study (Study 3).

**Table 12: Other Common Adverse Reactions ( $\geq 2\%$  for all doses of INTUNIV and  $>$ rate than in placebo) in the Short-Term Adjunctive Study 3**

Adverse Reaction Term	Placebo (N=153)	INTUNIV <sup>®</sup> + stimulant		
		AM (N=150)	PM (N=152)	All Doses of INTUNIV <sup>®</sup> (N=302)
Headache	13%	21%	21%	21%
Diarrhea	1%	4%	3%	4%
Hypotension <sup>a</sup>	0%	4%	2%	3%
Constipation	0%	2%	3%	2%
Affect Lability <sup>b</sup>	1%	3%	2%	2%
Dry Mouth	0%	1%	3%	2%
Bradycardia <sup>c</sup>	0%	1%	3%	2%
Postural Dizziness	0%	1%	3%	2%
Rash <sup>d</sup>	1%	1%	2%	2%
Nightmare <sup>e</sup>	1%	2%	1%	2%
Tachycardia <sup>f</sup>	1%	2%	1%	2%

Adverse reactions  $\geq 2\%$  for all doses of INTUNIV and  $>$ rate in placebo in any dose group but did not meet this criteria in all doses combined: irritability, vomiting, asthma (asthma, bronchospasm, wheezing), and enuresis (enuresis, nocturia, urinary incontinence).

a: The hypotension term includes hypotension, diastolic hypotension, orthostatic hypotension, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure systolic decreased.

b: The affect lability term includes affect lability and mood swings.

c: The bradycardia term includes bradycardia and sinus bradycardia.

d: The rash term includes rash, rash generalized, and rash papular.

e: The nightmare term includes abnormal dreams, nightmare, and sleep terror.

f: The tachycardia term includes tachycardia and sinus tachycardia.

### Effects on Blood Pressure and Heart Rate

In the monotherapy pediatric, short-term, controlled trials (Studies 1 and 2), the maximum mean changes from baseline in seated systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse were  $-5.4$  mmHg,  $-3.4$  mmHg, and  $-5.5$  bpm, respectively, for all doses combined (generally one week after reaching target doses). For the respective fixed doses 1 mg/day, 2 mg/day, 3 mg/day or 4 mg/day the maximum mean changes in seated systolic blood pressure were  $-4.3$  mmHg,  $-5.5$  mmHg,  $-5.4$  mmHg and  $-8.2$  mmHg. For these respective fixed doses the maximum mean changes in seated diastolic blood pressure were

-3.4 mmHg, -3.3 mmHg, -4.4 mmHg and -5.4 mmHg. For these respective fixed doses the maximum mean changes in seated pulse were -4.8 bpm, -3.1 bpm, -6.5 bpm and -8.6 bpm. Decreases in blood pressure and heart rate were usually modest and asymptomatic; however, hypotension and bradycardia can occur. Hypotension was reported as an adverse reaction for 7% of the INTUNIV<sup>®</sup> group and 3% of the placebo group. This includes orthostatic hypotension, which was reported for 1% of the INTUNIV<sup>®</sup> group and none in the placebo group. These findings were generally similar in the monotherapy flexible dose trials (Studies 4 and 5). In the adjunctive trial, hypotension (3%) and bradycardia (2%) were observed in patients treated with INTUNIV<sup>®</sup> as compared to none in the placebo group. In long-term, open-label studies, (mean exposure of approximately 10 months), maximum decreases in systolic and diastolic blood pressure occurred in the first month of therapy. Decreases were less pronounced over time. Syncope occurred in 1% of pediatric patients in the clinical program. The majority of these cases occurred in the long-term, open-label studies.

#### Discontinuation of Treatment

Blood pressure and pulse may increase following discontinuation of INTUNIV<sup>®</sup>. In postmarketing experience, hypertensive encephalopathy has been very rarely reported upon abrupt discontinuation of INTUNIV<sup>®</sup> [see *Adverse Reactions (6.2)*]. In a maintenance of efficacy study in children and adolescents [see *Clinical Studies (14)*], increases in mean systolic and diastolic blood pressure, of approximately 3 mmHg and 1 mmHg respectively, above original baseline were observed upon discontinuation of INTUNIV<sup>®</sup>. The increases in blood pressure were observed in some individuals at the end of the follow up period which ranged between 3 and 26 weeks post final dose. Mean increases in pulse of approximately 1.5 bpm were observed at approximately 2 weeks after the last dose of INTUNIV<sup>®</sup> and then decreased to baseline 4 weeks later. In this study, the increases in blood pressure and pulse were not considered serious or associated with adverse events. However, individuals may have larger increases than reflected by the mean changes.

#### Effects on Height, Weight, and Body Mass Index (BMI)

Patients taking INTUNIV<sup>®</sup> demonstrated similar growth compared to normative data. Patients taking INTUNIV<sup>®</sup> had a mean increase in weight of 0.5 kg compared to those receiving placebo over a comparable treatment period. Patients receiving INTUNIV<sup>®</sup> for at least 12 months in open-label studies gained an average of 8 kg in weight and 8 cm (3 in) in height. The height, weight, and BMI percentile remained stable in patients at 12 months in the long-term studies compared to when they began receiving INTUNIV<sup>®</sup>.

#### Other Adverse Reactions Observed in Clinical Studies

Table 13 includes additional adverse reactions observed in short-term, placebo-controlled and long-term, open-label clinical studies not included elsewhere in section 6.1, listed by organ system.

<b>Table 13: Other adverse reactions observed in clinical studies</b>	
<b>Body System</b>	<b>Adverse Reaction</b>
Cardiac	Atrioventricular block
General	Asthenia, chest pain
Immune System Disorders	Hypersensitivity
Investigations	Increased alanine amino transferase
Nervous system	Convulsion
Renal	Increased urinary frequency
Vascular	Hypertension, pallor

## 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of guanfacine. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Less frequent, possibly guanfacine-related events observed in the post-marketing study and/or reported spontaneously, not included in section 6.1, include:

**General:** edema, malaise, tremor

**Cardiovascular:** palpitations, tachycardia, hypertensive encephalopathy

**Central Nervous System:** paresthesias, vertigo

**Eye Disorders:** blurred vision

**Musculo-Skeletal System:** arthralgia, leg cramps, leg pain, myalgia

**Psychiatric:** confusion, hallucinations

**Reproductive System, Male:** impotence

**Respiratory System:** dyspnea

**Skin and Appendages:** alopecia, dermatitis, exfoliative dermatitis, pruritus, rash

**Special Senses:** alterations in taste

## 7 DRUG INTERACTIONS

Table 14 contains clinically important drug interactions with INTUNIV® [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

**Table 14: Clinically Important Drug Interactions: Effect of other Drugs on INTUNIV®**

Concomitant Drug Name or Drug Class	Clinical Rationale and Magnitude of Drug Interaction	Clinical Recommendation
Strong and moderate CYP3A4 inhibitors, e.g., ketoconazole, fluconazole	Guanfacine is primarily metabolized by CYP3A4 and its plasma concentrations can be significantly affected resulting in an increase in exposure	Consider dose reduction [see <i>Dosage and administration (2.7)</i> ]
Strong and moderate CYP3A4	Guanfacine is primarily	Consider dose increase [see

inducers, e.g., rifampin, efavirenz	metabolized by CYP3A4 and its plasma concentrations can be significantly affected resulting in a decrease in exposure	<i>Dosage and administration (2.7)]</i>
-------------------------------------	---	---

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Category B

##### *Risk Summary*

There are no adequate and well-controlled studies of INTUNIV in pregnant women. No fetal harm was observed in rats and rabbits with administration of guanfacine at 4 and 2.7 times, respectively, the maximum recommended human dose. Because animal studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

##### *Animal data*

Reproduction studies conducted in rats have shown that guanfacine crosses the placenta. However, administration of guanfacine to rats and rabbits at 4 and 2.7 times, respectively, the maximum recommended human dose of 0.12 mg/kg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis resulted in no evidence of harm to the fetus. Higher doses (13.5 times the maximum recommended human dose in both rabbits and rats) were associated with reduced fetal survival and maternal toxicity.

### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether guanfacine is excreted in human milk; however, guanfacine is excreted in rat milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when INTUNIV<sup>®</sup> is administered to a nursing woman. Observe human milk-fed infants for sedation and somnolence.

### 8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of INTUNIV<sup>®</sup> in pediatric patients less than 6 years of age have not been established. The efficacy of INTUNIV<sup>®</sup> was studied for the treatment of ADHD in five controlled monotherapy clinical trials (up to 15 weeks in duration), one randomized withdrawal study and one controlled adjunctive trial with psychostimulants (8 weeks in duration) in children and adolescents ages 6-17 who met DSM-IV<sup>®</sup> criteria for ADHD [see *Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14)*].

##### *Animal Data*

In studies in juvenile rats, guanfacine alone produced a slight delay in sexual maturation in males and females at 2 to 3 times the maximum recommended human dose (MRHD). Guanfacine in combination with methylphenidate produced a slight delay in sexual maturation and decreased growth as measured by a decrease in bone length in males at a dose of guanfacine comparable to the MRHD and a dose of methylphenidate approximately 4 times the MRHD.

In a study where juvenile rats were treated with guanfacine alone from 7 to 59 days of age, development was delayed as indicated by a slight delay in sexual maturation and decreased body weight gain in males at 2 mg/kg/day and in females at 3 mg/kg/day. The No Adverse Effect Level (NOAEL) for delayed sexual maturation was 1 mg/kg/day, which is equivalent to the MRHD of 4 mg/day, on a mg/m<sup>2</sup> basis. The effects on fertility were not evaluated in this study.

In a study where juvenile rats were treated with guanfacine in combination with methylphenidate from 7 to 59 days of age, a decrease in ulna bone length and a slight delay in sexual maturation were observed in males given 1 mg/kg/day of guanfacine in combination with 50 mg/kg/day of methylphenidate. The NOAELs for these findings were 0.3 mg/kg of guanfacine in combination with 16 mg/kg/day of methylphenidate, which are equivalent to 0.3 and 1.4 times the MRHD of 4 mg/day and 54 mg/day for

guanfacine and methylphenidate, respectively, on a mg/m<sup>2</sup> basis. These findings were not observed with guanfacine alone at 1 mg/kg/day or methylphenidate alone at 50 mg/kg/day.

### 8.5 Geriatric Use

The safety and efficacy of INTUNIV<sup>®</sup> in geriatric patients have not been established.

### 8.6 Renal Impairment

It may be necessary to reduce the dosage in patients with significant impairment of renal function [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 8.7 Hepatic Impairment

It may be necessary to reduce the dosage in patients with significant impairment of hepatic function [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

### 9.1 Controlled Substance

INTUNIV<sup>®</sup> is not a controlled substance and has no known potential for abuse or dependence.

## 10 OVERDOSAGE

### Symptoms

Postmarketing reports of guanfacine overdose indicate that hypotension, drowsiness, lethargy, and bradycardia have been observed following overdose. Initial hypertension may develop early and may be followed by hypotension. Similar symptoms have been described in voluntary reports to the American Association of Poison Control Center's National Poison Data System. Miosis of the pupils may be noted on examination. No fatal overdoses of guanfacine have been reported in published literature.

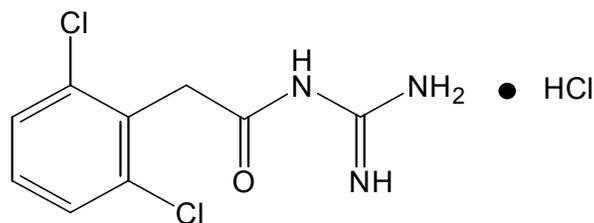
### Treatment

Consult a Certified Poison Control Center by calling 1-800-222-1222 for up-to-date guidance and advice.

Management of INTUNIV<sup>®</sup> overdose should include monitoring for and the treatment of initial hypertension, if that occurs, as well as hypotension, bradycardia, lethargy and respiratory depression. Children and adolescents who develop lethargy should be observed for the development of more serious toxicity including coma, bradycardia and hypotension for up to 24 hours, due to the possibility of delayed onset hypotension.

## 11 DESCRIPTION

INTUNIV<sup>®</sup> is a once-daily, extended-release formulation of guanfacine hydrochloride (HCl) in a matrix tablet formulation for oral administration only. The chemical designation is N-amidino-2-(2,6-dichlorophenyl) acetamide monohydrochloride. The molecular formula is C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub> N<sub>3</sub>O·HCl corresponding to a molecular weight of 282.55. The chemical structure is:



Guanfacine HCl is a white to off-white crystalline powder, sparingly soluble in water (approximately 1 mg/mL) and alcohol and slightly soluble in acetone. The only organic solvent in which it has relatively high solubility is methanol (>30 mg/mL). Each tablet contains guanfacine HCl equivalent to 1 mg, 2 mg, 3 mg, or 4 mg of guanfacine base. The tablets also contain hypromellose, methacrylic acid copolymer,

lactose, povidone, crospovidone, microcrystalline cellulose, fumaric acid, and glyceryl behenate. In addition, the 3-mg and 4-mg tablets also contain green pigment blend PB-1763.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Guanfacine is a central  $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptor agonist. Guanfacine is not a central nervous system (CNS) stimulant. The mechanism of action of guanfacine in ADHD is not known.

### 12.2 Pharmacodynamics

Guanfacine is a selective central  $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptor agonist in that it has a 15-20 times higher affinity for this receptor subtype than for the  $\alpha_{2B}$  or  $\alpha_{2C}$  subtypes.

Guanfacine is a known antihypertensive agent. By stimulating central  $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptors, guanfacine reduces sympathetic nerve impulses from the vasomotor center to the heart and blood vessels. This results in a decrease in peripheral vascular resistance and a reduction in heart rate.

In a thorough QT study, the administration of two dose levels of immediate-release guanfacine (4 mg and 8 mg) produced concentrations approximately 2 to 4 times the concentrations observed with the maximum recommended dose of INTUNIV<sup>®</sup> of 0.12 mg/kg. Guanfacine was not shown to prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Absorption and Distribution

Guanfacine is readily absorbed and approximately 70% bound to plasma proteins independent of drug concentration. After oral administration of INTUNIV<sup>®</sup> the time to peak plasma concentration is approximately 5 hours in children and adolescents with ADHD.

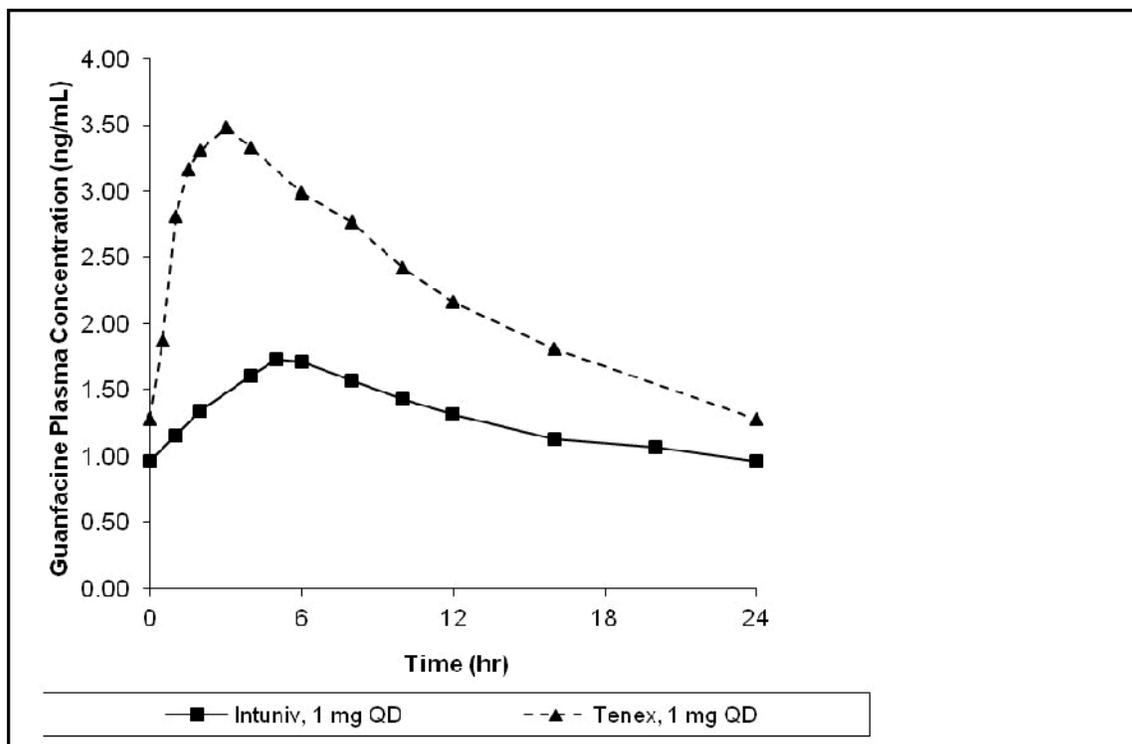
Immediate-release guanfacine and INTUNIV<sup>®</sup> have different pharmacokinetic characteristics; dose substitution on a milligram per milligram basis will result in differences in exposure.

A comparison across studies suggests that the  $C_{max}$  is 60% lower and  $AUC_{0-\infty}$  43% lower, respectively, for INTUNIV<sup>®</sup> compared to immediate-release guanfacine. Therefore, the relative bioavailability of INTUNIV<sup>®</sup> to immediate-release guanfacine is 58%. The mean pharmacokinetic parameters in adults following the administration of INTUNIV<sup>®</sup> 1 mg once daily and immediate-release guanfacine 1mg once daily are summarized in Table 15.

<b>Table 15: Comparison of Pharmacokinetics: INTUNIV<sup>®</sup> vs. Immediate release Guanfacine in Adults</b>		
<b>Parameter</b>	<b>INTUNIV<sup>®</sup> 1 mg once daily (n=52)</b>	<b>Immediate-release guanfacine 1 mg once daily (n=12)</b>
$C_{max}$ (ng/mL)	1.0 ± 0.3	2.5 ± 0.6
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	32 ± 9	56 ± 15
$t_{max}$ (h)	6.0 (4.0 – 8.0)	3.0 (1.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	18 ± 4	16 ± 3

Note: Values are mean +/- SD, except for  $t_{max}$  which is median (range)

**Figure 1: Comparison of Pharmacokinetics: INTUNIV® vs. Immediate-release guanfacine in Adults**



Exposure to guanfacine was higher in children (ages 6-12) compared to adolescents (ages 13-17) and adults. After oral administration of multiple doses of INTUNIV® 4 mg, the  $C_{max}$  was 10 ng/mL compared to 7 ng/mL and the AUC was 162 ng·h/mL compared to 116 ng·h/mL in children (ages 6-12) and adolescents (ages 13-17), respectively. These differences are probably attributable to the lower body weight of children compared to adolescents and adults.

The pharmacokinetics were affected by intake of food when a single dose of INTUNIV® 4 mg was administered with a high-fat breakfast. The mean exposure increased ( $C_{max}$  ~75% and AUC ~40%) compared to dosing in a fasted state.

#### Dose Proportionality

Following administration of INTUNIV® in single doses of 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg to adults,  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of guanfacine were proportional to dose.

#### Metabolism and Elimination

In vitro studies with human liver microsomes and recombinant CYP's demonstrated that guanfacine was primarily metabolized by CYP3A4. In pooled human hepatic microsomes, guanfacine did not inhibit the activities of the major cytochrome P450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4/5). Guanfacine is a substrate of CYP3A4/5 and exposure is affected by CYP3A4/5 inducers/inhibitors.

#### **Studies in Specific Populations**

##### Renal Impairment

The impact of renal impairment on the pharmacokinetics of guanfacine in children was not assessed. In adult patients with impaired renal function, the cumulative urinary excretion of guanfacine and the renal clearance diminished as renal function decreased. In patients on hemodialysis, the dialysis clearance was

about 15% of the total clearance. The low dialysis clearance suggests that the hepatic elimination (metabolism) increases as renal function decreases.

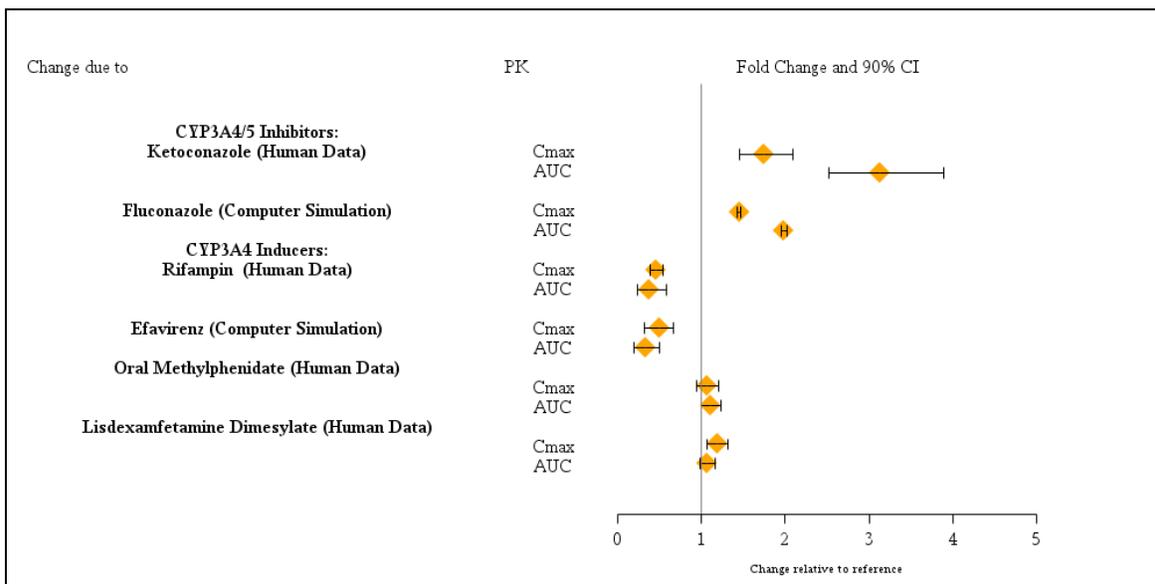
### Hepatic Impairment

The impact of hepatic impairment on PK of guanfacine in children was not assessed. Guanfacine in adults is cleared both by the liver and the kidney, and approximately 50% of the clearance of guanfacine is hepatic [see *Hepatic Impairment (8.7)*].

### Drug Interaction Studies

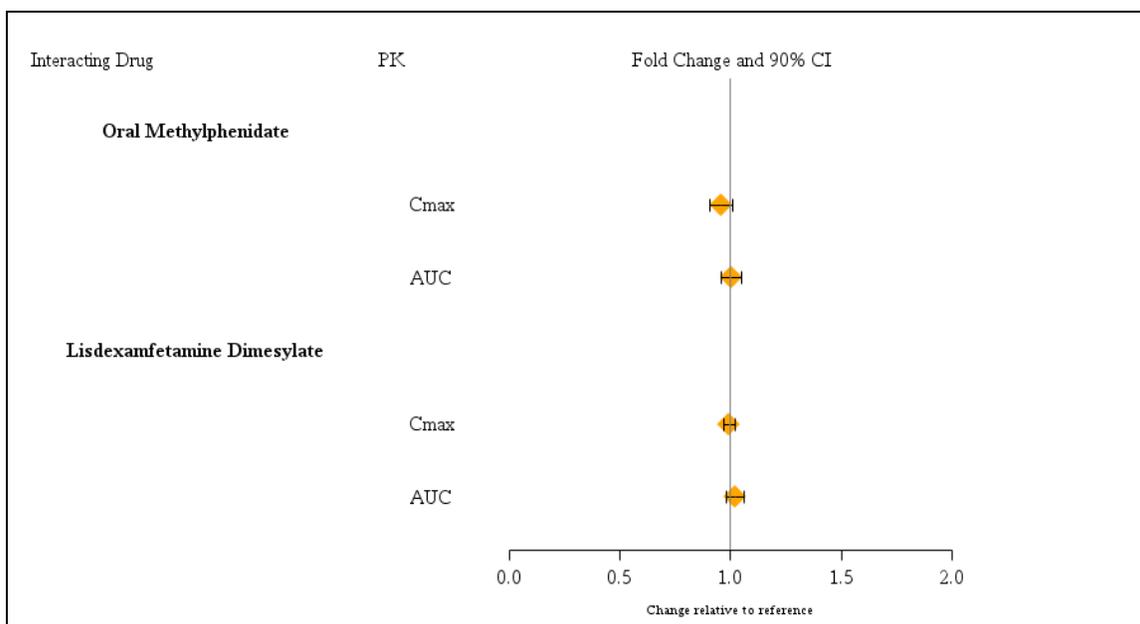
Guanfacine is primarily metabolized by CYP3A4 and its plasma concentrations can be affected significantly by CYP3A4 inhibitors or inducers (Figure 2).

**Figure 2: Effect of Other Drugs on the Pharmacokinetics (PK) of INTUNIV®**



Guanfacine does not significantly affect exposures of methylphenidate and lisdexamfetamine when coadministered (Figure 3).

**Figure 3: Effect of INTUNIV<sup>®</sup> on the Pharmacokinetics (PK) of Other Drugs**



### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

##### *Carcinogenesis*

No carcinogenic effect of guanfacine was observed in studies of 78 weeks in mice or 102 weeks in rats at doses up to 6.8 times the maximum recommended human dose of 0.12 mg/kg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis.

##### *Mutagenesis*

Guanfacine was not genotoxic in a variety of test models, including the Ames test and an *in vitro* chromosomal aberration test; however, a marginal increase in numerical aberrations (polyploidy) was observed in the latter study.

##### *Impairment of Fertility*

No adverse effects were observed in fertility studies in male and female rats at doses up to 22 times the maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis.

### 14 CLINICAL STUDIES

Efficacy of INTUNIV<sup>®</sup> in the treatment of ADHD was established in children and adolescents (6 to 17 years) in:

- Five short-term, placebo-controlled monotherapy trials (Studies 1, 2, 4, 5, and 6).
- One short-term, placebo-controlled adjunctive trial with psychostimulants (Study 3).
- One long-term, placebo-controlled monotherapy maintenance trial (Study 7).

#### Studies 1 and 2: Fixed-dose INTUNIV<sup>®</sup> Monotherapy

Study 1 (301 study) was a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, fixed-dose study, in which efficacy of once daily dosing with INTUNIV<sup>®</sup> (2 mg, 3 mg and 4 mg) was evaluated for 5 weeks (n=345) in children and adolescents aged 6-17 years. Study 2 (304 study) was a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, fixed-dose study, in which efficacy of once daily dosing with INTUNIV<sup>®</sup> (1 mg, 2 mg, 3 mg

and 4 mg) was evaluated for 6 weeks (n=324) in children and adolescents aged 6-17 years. In both studies, randomized patients in 2 mg, 3 mg and 4 mg dose groups were titrated to their target fixed dose, and continued on the same dose until a dose tapering phase started. The lowest dose of 1 mg used in Study 2 was not randomized to patients weighing more than 50 kg. Patients who weighed less than 25 kg were not included in either study.

Signs and symptoms of ADHD were evaluated on a once weekly basis using the clinician administered and scored ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV), which includes both hyperactive/impulsive and inattentive subscales. The primary efficacy outcome was the change from baseline to endpoint in ADHD-RS-IV total scores. Endpoint was defined as the last post-randomization treatment week for which a valid score was obtained prior to dose tapering (up to Week 5 in Study 1 and up to Week 6 in Study 2).

The mean reductions in ADHD-RS-IV total scores at endpoint were statistically significantly greater for INTUNIV<sup>®</sup> compared to placebo for Studies 1 and 2. Placebo-adjusted changes from baseline were statistically significant for each of the 2 mg, 3 mg, and 4 mg INTUNIV<sup>®</sup> randomized treatment groups in both studies, as well as the 1 mg INTUNIV<sup>®</sup> treatment group that was included only in Study 2 (see Table 16).

Dose-responsive efficacy was evident, particularly when data were examined on a weight-adjusted (mg/kg) basis. When evaluated over the dose range of 0.01-0.17 mg/kg/day, clinically relevant improvements were observed beginning at doses in the range 0.05-0.08 mg/kg/day. Doses up to 0.12 mg/kg/day were shown to provide additional benefit.

In the monotherapy trials (Studies 1 and 2), subgroup analyses were performed to identify any differences in response based on gender or age (6-12 vs. 13-17). Analyses of the primary outcome did not suggest any differential responsiveness on the basis of gender. Analyses by age revealed a statistically significant treatment effect only in the 6-12 age subgroup. Due to the relatively small proportion of adolescent patients (ages 13-17) enrolled into these studies (approximately 25%), these data may not have been sufficient to demonstrate efficacy in the adolescent patients. In these studies, patients were randomized to a fixed dose of INTUNIV<sup>®</sup> rather than optimized by body weight. Therefore, some adolescent patients were randomized to a dose that might have resulted in relatively lower plasma guanfacine concentrations compared to the younger patients. Over half (55%) of the adolescent patients received doses of 0.01-0.04 mg/kg. In studies in which systematic pharmacokinetic data were obtained, there was a strong inverse correlation between body weight and plasma guanfacine concentrations.

**Table 16: Fixed dose Studies**

Study Number (Age Range)	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: ADHD-RS-IV Total Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference <sup>a</sup> (95% CI)
Study 1 (6—17 years)	INTUNIV <sup>®</sup> 2 mg*	36.1 (9.99)	-15.9 (1.37)	-7.4 (-11.3, -3.5)
	INTUNIV <sup>®</sup> 3 mg*	36.8 (8.72)	-16.0 (1.38)	-7.5 (-11.4, -3.6)
	INTUNIV <sup>®</sup> 4 mg*	38.4 (9.21)	-18.5 (1.39)	-10.0 (-13.9, -6.1)
	Placebo	38.1 (9.34)	-8.5 (1.42)	--
Study 2 (6—17 years)	INTUNIV <sup>®</sup> 1 mg <sup>^</sup>	41.7 (7.81)	-19.4 (1.69)	-6.8 (-11.3, -2.2)
	INTUNIV <sup>®</sup> 2 mg*	39.9 (8.74)	-18.1 (1.60)	-5.4 (-9.9, -0.9)
	INTUNIV <sup>®</sup> 3 mg*	39.1 (9.22)	-20.0 (1.64)	-7.3 (-11.8, -2.8)
	INTUNIV <sup>®</sup> 4 mg*	40.6 (8.57)	-20.6 (1.60)	-7.9 (-12.3, -3.4)
	Placebo	39.3 (8.85)	-12.7 (1.60)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

<sup>a</sup> Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

\* Doses statistically significantly superior to placebo.

<sup>^</sup> The lowest dose of 1 mg used in Study 2 was not randomized to patients weighing more than 50 kg.

### Study 3: Flexible-dose INTUNIV<sup>®</sup> as Adjunctive Therapy to Psychostimulants

Study 3 (313 study) was a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-optimization study, in which efficacy of once daily optimized dosing (morning or evening) with INTUNIV<sup>®</sup> (1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg), when co-administered with psychostimulants, was evaluated for 8 weeks, in children and adolescents aged 6-17 years with a diagnosis of ADHD, with a sub-optimal response to stimulants (n=455). Patients were started at the 1 mg INTUNIV<sup>®</sup> dose level and were titrated weekly over a 5-week dose-optimization period to an optimal INTUNIV<sup>®</sup> dose not to exceed 4 mg/day based on tolerability and clinical response. The dose was then maintained for a 3-week dose maintenance period before entry to 1 week of dose tapering. Patients took INTUNIV<sup>®</sup> either in the morning or the evening while maintaining their current dose of psychostimulant treatment given each morning. Allowable psychostimulants in the study were ADDERALL XR<sup>®</sup>, VYVANSE<sup>®</sup>, CONCERTA<sup>®</sup>, FOCALIN XR<sup>®</sup>, RITALIN LA<sup>®</sup>, METADATE CD<sup>®</sup> or FDA-approved generic equivalents.

Symptoms of ADHD were evaluated on a weekly basis by clinicians using the ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV), which includes both hyperactive/impulsive and inattentive subscales. The primary efficacy outcome was the change from baseline to endpoint in ADHD-RS-IV total scores. Endpoint was defined as the last post-randomization treatment week prior to dose tapering for which a valid score was obtained (up to Week 8).

Mean reductions in ADHD-RS-IV total scores at endpoint were statistically significantly greater for INTUNIV<sup>®</sup> given in combination with a psychostimulant compared to placebo given with a psychostimulant for Study 3, for both morning and evening INTUNIV<sup>®</sup> dosing (see Table 17). Nearly two-thirds (64.2%) of patients reached optimal doses in the 0.05-0.12 mg/kg/day range.

### Studies 4, 5 and 6: Flexible-dose INTUNIV<sup>®</sup> Monotherapy

Study 4 (314 study) was a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-optimization study, in which efficacy of once daily dosing (morning or evening) with INTUNIV<sup>®</sup> (1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg) was evaluated for 8 weeks in children aged 6-12 years (n=340).

Signs and symptoms of ADHD were evaluated on a once weekly basis using the clinician administered and scored ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV), which includes both hyperactive/impulsive and inattentive subscales. The primary efficacy outcome was the change from baseline score at endpoint on the ADHD-RS-IV total scores. Endpoint was defined as the last post-randomization treatment week for which a valid score was obtained prior to dose tapering (up to Week 8).

Mean reductions in ADHD-RS-IV total scores at endpoint were statistically significantly greater for INTUNIV<sup>®</sup> compared to placebo in both AM and PM dosing groups of INTUNIV<sup>®</sup> (see Table 17).

Study 5 (312 study) was a 15-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-optimization study conducted in adolescents aged 13-17 years (n=314) to evaluate the efficacy and safety of INTUNIV<sup>®</sup> (1-7 mg/day; optimized dose range of 0.05-0.12 mg/kg/day) in the treatment of ADHD as measured by the ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV). Patients receiving INTUNIV<sup>®</sup> showed statistically significantly greater improvement on the ADHD-RS-IV total score compared with patients receiving placebo (see Table 17).

Study 6 (316 study) was a 12-week (for children aged 6-12) or 15-week (for adolescents aged 13-17), randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-reference, dose-optimization study conducted in pediatric patients (children and adolescents aged 6-17 years old inclusive) (n=337) to assess the efficacy and safety of once-daily dosing (children: 1-4 mg/day, adolescents: 1-7 mg/day; optimized dose range of 0.05 to 0.12 mg/kg/day) in the treatment of ADHD. INTUNIV<sup>®</sup> was statistically superior to placebo on symptoms of ADHD in patients 6-17 years as measured by change from baseline in ADHD-RS-IV total scores (see Table 17).

**Table 17: Flexible-Dose studies**

Study Number  (Age Range)	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: ADHD-RS-IV Total Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference <sup>b</sup> (95% CI)
Study 3 <sup>a</sup> (6—17 years)	INTUNIV® 1—4 mg AM*	37.6 (8.13)	-20.3 (0.97)	-4.5 (-7.5, -1.4)
	INTUNIV® 1—4 mg PM*	37.0 (7.65)	-21.2 (0.97)	-5.3 (-8.3, -2.3)
	Placebo	37.7 (7.75)	-15.9 (0.96)	--
Study 4 (6—12 years)	INTUNIV® 1—4 mg AM*	41.7 (6.39)	-20.0 (1.23)	-9.4 (-12.8, -6.0)
	INTUNIV® 1—4 mg PM*	41.6 (6.66)	-20.4 (1.19)	-9.8 (-13.1, -6.4)
	Placebo	42.9 (6.29)	-10.6 (1.20)	--
Study 5 (13—17 years)	INTUNIV® 1—7 mg*	39.9 (5.57)	-24.6 (1.06)	-6.03 (-8.87, -3.19)
	Placebo	40.0 (6.11)	-18.5 (1.08)	--
Study 6 (6—17 years)	INTUNIV® 1—7 mg*	43.1 (5.47)	-23.89 (1.15)	-8.88 (-11.94, -
	Placebo	43.2 (5.60)	-15.01 (1.16)	5.81)

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

<sup>a</sup> Treatment was given in combination with a psychostimulant.

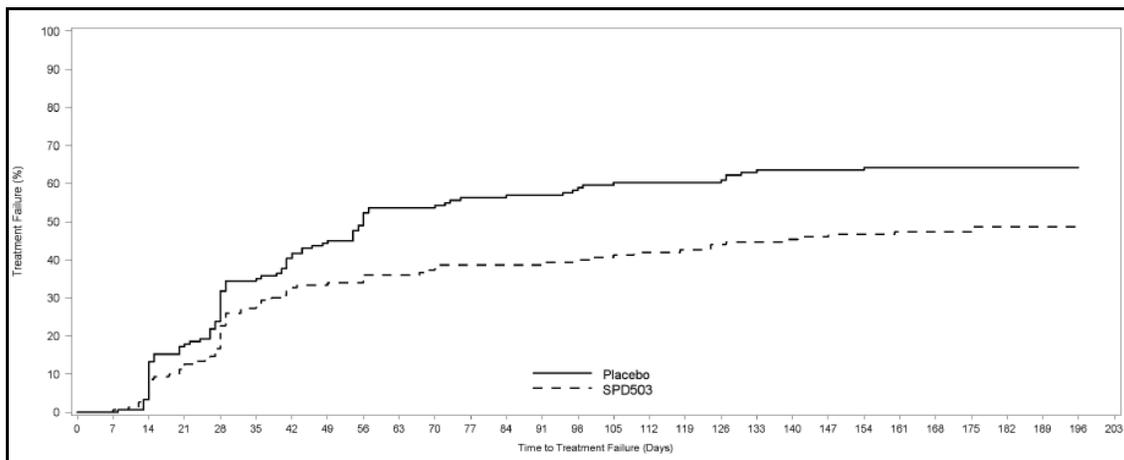
<sup>b</sup> Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

\* Doses statistically significantly superior to placebo.

**Study 7: Long-Term Maintenance of INTUNIV® Efficacy**

Study 7 (315 study) was a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal trial in pediatric patients aged 6 to 17 years with DSM-IV-TR diagnosis of ADHD. The study consisted of an open-label phase, including a 7-week dose optimization period to titrate patients to an optimal dose (maximum 4 mg/day for children and 7 mg/day for adolescents; optimized dose range: 0.05 to 0.12 mg/kg/day) and a 6-week dose maintenance period. There were 526 patients included in the open-label phase. Among those, 315 patients who met response criteria in the open-label phase were then randomized (1:1, INTUNIV:placebo) in a 26-week, double-blind, randomized withdrawal phase. The response criteria were defined by  $\geq 30\%$  reduction in ADHD-RS-IV total score and a Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) score of 1 or 2 during the open-label phase. A statistically significantly lower proportion of treatment failures occurred among INTUNIV patients compared to placebo at the end of the randomized withdrawal period (Figure 4). Treatment failure was defined as a  $\geq 50\%$  increase (worsening) in ADHD-RS-IV total score and a  $\geq 2$ -point increase in Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) score. Patients who met the treatment failure criteria on two consecutive visits or discontinued for any reason were classified as treatment failure.

**Figure 4. Kaplan-Meier Estimation of Proportion of Patients with Treatment Failure for Children and Adolescents Ages 6-17 (Study 7)**



## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INTUNIV<sup>®</sup> is supplied in 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg strength extended-release tablets in 100 count bottles.

	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
<b>Color</b>	White/off-white	White/off-white	Green	Green
<b>Shape</b>	Round	Caplet	Round	Caplet
<b>Debossment (top/bottom)</b>	503 / 1 mg	503 / 2 mg	503 / 3 mg	503 / 4 mg
<b>NDC number</b>	54092-513-02	54092-515-02	54092-517-02	54092-519-02

*Storage* - Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F). See USP Controlled Room Temperature.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

### Dosing and Administration

Instruct patients to swallow INTUNIV<sup>®</sup> whole with water, milk or other liquid. Tablets should not be crushed, chewed or broken prior to administration because this may increase the rate of release of the active drug. Patients should not take INTUNIV<sup>®</sup> together with a high-fat meal, since this can raise blood levels of INTUNIV<sup>®</sup>. Instruct the parent or caregiver to supervise the child or adolescent taking INTUNIV<sup>®</sup> and to keep the bottle of tablets out of reach of children.

Advise patients not to abruptly discontinue INTUNIV<sup>®</sup>. Instruct patients on how to properly taper the dose because clinically significant blood pressure increases can occur [see *Dosage and Administration* (2.5) and *Warnings and Precautions* (5.4)].

### Adverse Reactions

Advise patients that sedation can occur, particularly early in treatment or with dose increases. Caution against operating heavy equipment or driving until they know how they respond to treatment with

INTUNIV® [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Headache and abdominal pain can also occur. If any of these symptoms persist, or other symptoms occur, the patient should be advised to discuss the symptoms with the health care provider.

Advise patients to avoid becoming dehydrated or overheated, which may potentially increase the risks of hypotension and syncope [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Advise patients to avoid use with alcohol.

**Patient Information**  
**INTUNIV<sup>®</sup> (in-TOO-niv)**  
**(guanfacine)**  
**Extended-Release Tablets**

Read the Patient Information that comes with INTUNIV<sup>®</sup> before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

**What is INTUNIV<sup>®</sup>?**

INTUNIV<sup>®</sup> is a prescription medicine used to treat the symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). INTUNIV may be used alone or with ADHD stimulant medicines.

INTUNIV<sup>®</sup> is not a central nervous system (CNS) stimulant.

It is not known if INTUNIV is safe and effective in children younger than 6 years of age.

**Who should not take INTUNIV<sup>®</sup>?**

Do not take INTUNIV if you are allergic to guanfacine or any of the ingredients in INTUNIV. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in INTUNIV.

**What should I tell my doctor before taking INTUNIV<sup>®</sup>?**

**Before you take INTUNIV<sup>®</sup>, tell your doctor if you:**

- have heart problems or a low heart rate
- have fainted
- have low or high blood pressure
- have liver or kidney problems
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if INTUNIV<sup>®</sup> will harm your unborn baby. Talk to your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if INTUNIV<sup>®</sup> passes into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby while taking INTUNIV<sup>®</sup>.

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

INTUNIV<sup>®</sup> may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how INTUNIV<sup>®</sup> works.

Especially tell your doctor if you take:

- ketoconazole
- medicines that can affect enzyme metabolism
- high blood pressure medicine
- sedatives
- benzodiazepines
- barbiturates
- antipsychotics

Ask your doctor or pharmacist for a list of these medicines, if you are not sure.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

### **How should I take INTUNIV<sup>®</sup>?**

- Take INTUNIV<sup>®</sup> exactly as your doctor tells you.
- Your doctor may change your dose. Do not change your dose of INTUNIV<sup>®</sup> without talking to your doctor.
- Do not stop taking INTUNIV<sup>®</sup> without talking to your doctor.
- Try not to miss your dose of INTUNIV<sup>®</sup>. If you miss a dose of INTUNIV<sup>®</sup>, take the next dose at your regular time. If you miss 2 or more doses, talk to your doctor, as you may need to restart INTUNIV<sup>®</sup> with a lower dose.
- Do not take a double dose to make up for a missed dose.
- INTUNIV<sup>®</sup> should be taken 1 time a day in the morning or in the evening, either alone or in combination with an ADHD stimulant medicine that your doctor may prescribe. Your doctor will tell you when to take INTUNIV<sup>®</sup> and when to take your ADHD stimulant medication.
- INTUNIV<sup>®</sup> should be swallowed whole with a small amount of water, milk, or other liquid.
- Do not crush, chew, or break INTUNIV<sup>®</sup>. Tell your doctor if you cannot swallow INTUNIV<sup>®</sup> whole.
- Do not take INTUNIV<sup>®</sup> with a high-fat meal.
- Your doctor will check your blood pressure and heart rate while you take INTUNIV<sup>®</sup>.

- If you take too much INTUNIV<sup>®</sup>, call your local Poison Control Center at 1-800-222-1222 or go to the nearest emergency room right away.

**What should I avoid while taking INTUNIV<sup>®</sup>?**

- Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how INTUNIV<sup>®</sup> affects you. INTUNIV<sup>®</sup> can slow your thinking and motor skills.
- Do not drink alcohol or take other medicines that make you sleepy or dizzy while taking INTUNIV<sup>®</sup> until you talk with your doctor. INTUNIV<sup>®</sup> taken with alcohol or medicines that cause sleepiness or dizziness may make your sleepiness or dizziness worse.
- Do not become dehydrated or overheated. This may increase your chance of having low blood pressure or fainting while taking INTUNIV.

**What are the possible side effects of INTUNIV<sup>®</sup>?**

**INTUNIV<sup>®</sup> may cause serious side effects including:**

- low blood pressure
- low heart rate
- fainting
- sleepiness
- withdrawal symptoms of increased heart rate and high blood pressure after suddenly stopping INTUNIV<sup>®</sup> (which may be accompanied by headaches, feeling confused, nervousness, agitation, and tremors).

Get medical help right away, if you have any of the symptoms listed above.

**The most common side effects of INTUNIV<sup>®</sup> include:**

- sleepiness
- tiredness
- trouble sleeping
- low blood pressure
- nausea
- stomach pain
- dizziness
- dry mouth
- irritability
- vomiting
- slow heart rate

Tell the doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of INTUNIV<sup>®</sup>. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**How should I store INTUNIV<sup>®</sup>?**

- Store INTUNIV<sup>®</sup> between 68°F to 77°F (20°C to 25°C)

**Keep INTUNIV<sup>®</sup> and all medicines out of the reach of children.**

**General Information about the safe and effective use INTUNIV<sup>®</sup>**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. Do not use INTUNIV<sup>®</sup> for a condition for which it was not prescribed. Do not give INTUNIV<sup>®</sup> to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about INTUNIV<sup>®</sup>. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about INTUNIV<sup>®</sup> that is written for health professionals.

For more information, go to [www.INTUNIV.com](http://www.INTUNIV.com) or call **1-800-828-2088**.

**What are the ingredients in INTUNIV<sup>®</sup>?**

**Active ingredient:** guanfacine hydrochloride

**Inactive ingredients:** hypromellose, methacrylic acid copolymer, lactose, povidone, crospovidone, microcrystalline cellulose, fumaric acid, and glycerol behenate. In addition, the 3 mg and 4 mg tablets also contain green pigment blend PB-1763.

**This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.**

Manufactured for Shire US Inc., 300 Shire Way, Lexington, MA 02421.

INTUNIV<sup>®</sup> is a registered trademark of Shire LLC.

Revised: 7/2016

© 2016 Shire US Inc.

This product is covered by US patents including 6,287,599; 6,811,794.

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Intuniv 1 mg prolonged-release tablets  
Intuniv 2 mg prolonged-release tablets  
Intuniv 3 mg prolonged-release tablets  
Intuniv 4 mg prolonged-release tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### Intuniv 1 mg tablet

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 1 mg of guanfacine.

### Intuniv 2 mg tablet

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 2 mg of guanfacine.

### Intuniv 3 mg tablet

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 3 mg of guanfacine.

### Intuniv 4 mg tablet

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 4 mg of guanfacine.

### Excipient(s) with known effect

Each 1 mg tablet contains 22.41 mg of lactose (as monohydrate).  
Each 2 mg tablet contains 44.82 mg of lactose (as monohydrate).  
Each 3 mg tablet contains 37.81 mg of lactose (as monohydrate).  
Each 4 mg tablet contains 50.42 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

### Intuniv 1 mg tablet

7.14mm round, white to off-white tablets debossed with '1MG' on one side and '503' on the other side.

### Intuniv 2 mg tablet

12.34mm x 6.10mm oblong shaped, white to off-white tablets debossed with '2MG' on one side and "503" on the other side.

### Intuniv 3 mg tablet

7.94mm round, green tablets debossed with '3MG' on one side and '503' on the other side.

### Intuniv 4 mg tablet

12.34mm x 6.10mm oblong shaped, green tablets debossed with '4MG' on one side and '503' on the other side.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Intuniv is indicated for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents 6-17 years old for whom stimulants are not suitable, not tolerated or have been shown to be ineffective.

Intuniv must be used as a part of a comprehensive ADHD treatment programme, typically including psychological, educational and social measures.

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated under the supervision of an appropriate specialist in childhood and/or adolescent behavioural disorders.

#### Pre-treatment screening:

Prior to prescribing, it is necessary to conduct a baseline evaluation to identify patients at increased risk of somnolence and sedation, hypotension and bradycardia, QT-prolongation arrhythmia and weight increase/risk of obesity. This evaluation should address a patient's cardiovascular status including blood pressure and heart rate, documenting comprehensive history of concomitant medications, past and present co-morbid medical and psychiatric disorders or symptoms, family history of sudden cardiac/unexplained death and accurate recording of pre-treatment height and weight on a growth chart (see section 4.4).

#### Posology

Careful dose titration and monitoring is necessary at the start of treatment with Intuniv since clinical improvement and risks for several clinically significant adverse reactions (syncope, hypotension, bradycardia, somnolence and sedation) are dose- and exposure-related. Patients should be advised that somnolence and sedation can occur, particularly early in treatment or with dose increases. If somnolence and sedation are judged to be clinically concerning or persistent, a dose decrease or discontinuation should be considered.

For all patients, the recommended starting dose is 1 mg of guanfacine, taken orally once a day.

The dose may be adjusted in increments of not more than 1 mg per week. Dose should be individualised according to the patient's response and tolerability.

Depending on the patient's response and tolerability for Intuniv the recommended maintenance dose range is 0.05-0.12 mg/kg/day. The recommended dose titration for children and adolescents is provided below (see tables 1 and 2). Dose adjustments (increase or decrease) to a maximum tolerated dose within the recommended optimal weight-adjusted dose range based upon clinical judgement of response and tolerability may occur at any weekly interval after the initial dose.

#### *Monitoring during titration*

During dose titration, weekly monitoring for signs and symptoms of somnolence and sedation, hypotension and bradycardia should be performed.

#### *Ongoing monitoring*

During the first year of treatment, the patient should be assessed at least every 3 months for:

- Signs and symptoms of:
  - somnolence and sedation
  - hypotension
  - bradycardia
- weight increase/risk of obesity

It is recommended clinical judgement be exercised during this period. 6 monthly monitoring should follow thereafter, with more frequent monitoring following any dose adjustments (see section 4.4).

Table 1

<b>Dose Titration Schedule for Children Aged 6-12 years</b>				
Weight Group	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
25 kg and up Max Dose= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Table 2

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

<sup>a</sup> Adolescent subjects must weigh at least 34 kg.

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

The physician who elects to use guanfacine for extended periods (over 12 months) should re-evaluate the usefulness of guanfacine every 3 months for the first year and then at least yearly based on clinical judgement (see section 4.4), and consider trial periods off medication to assess the patient's functioning without pharmacotherapy, preferably during times of school holidays.

*Downward titration and discontinuation*

Patients/caregivers should be instructed not to discontinue guanfacine without consulting their physician.

When stopping Intuniv, the dose must be tapered with decrements of no more than 1 mg every 3 to 7 days, and blood pressure and pulse should be monitored in order to minimise potential withdrawal effects, in particular increases in blood pressure and heart rate (see section 4.4).

In a maintenance of efficacy study, upon switching from guanfacine to placebo, 7/158 (4.4%) subjects experienced increases in blood pressure to values above 5 mmHg and also above the 95<sup>th</sup> percentile for age, sex and stature (see sections 4.8 and 5.1).

### *Missed dose*

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

### *Switching from other formulations of guanfacine*

Immediate-release guanfacine tablets should not be substituted on a mg/mg basis, because of differing pharmacokinetic profiles.

### Special populations

#### *Adults and elderly*

The safety and efficacy of guanfacine in adult and the elderly with ADHD has not been established and therefore should not be used in this group.

#### *Hepatic impairment*

Guanfacine is cleared both by the liver and the kidneys, and at least 50% of the clearance of guanfacine is hepatic. Dose reduction may be required in patients with different degrees of hepatic impairment.

The impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of guanfacine in paediatric patients (children and adolescents 6-17 years old) was not assessed.

#### *Renal impairment*

Guanfacine is cleared both by the liver and the kidneys, with approximately 30% of an intact medicinal product excreted with urine. Dose reduction may be required in patients with severe renal impairment (GFR 29-15 ml/min) and an end stage renal disease (GFR<15 ml/min) or requiring dialysis. The impact of renal impairment on the pharmacokinetics of guanfacine in paediatric patients (children and adolescents 6-17 years old) was not assessed.

#### *Children under 6 years*

Intuniv should not be used in children under the age of 6 years because efficacy and safety in this patient population has not been studied.

#### *Patients treated with CYP3A4 and CYP3A5 inhibitors/inducers*

CYP3A4/5 inhibitors have been shown to have a significant effect on the pharmacokinetics of guanfacine when co-administered. Dose adjustment is recommended with concomitant use of moderate/strong CYP3A4/5 inhibitors (e.g., ketoconazole, grapefruit juice), or strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine) (see section 4.5). In case of concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors, a 50% reduction of the guanfacine dose is recommended. Due to variability in interaction effect, further dose titration may be needed (see above). If guanfacine is combined with strong enzyme inducers, a retitration to increase the dose up to a maximum daily dose 7 mg (see section 4.2), may be considered if needed. If the inducing treatment is ended, retitration to reduce the guanfacine dose is recommended during the following weeks (see section 4.5).

### Method of administration

Oral use.

Intuniv is taken once daily either morning or evening. Intuniv should not be crushed, chewed or broken before swallowing because this increases the rate of guanfacine release.

Treatment is recommended only for children who are able to swallow the tablet whole without problems.

Intuniv can be administered with or without food but should not be administered with high fat meals, due to increased exposure (see section 5.2).

Intuniv should not be administered together with grapefruit juice (see section 4.5).

### 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### Hypotension, bradycardia and syncope

Intuniv can cause syncope, hypotension and bradycardia. Syncope may involve risks of falls or accidents, which could result in serious harm (see sections 4.8 and 4.7).

Prior to initiation of treatment, patient's cardiovascular status including heart rate and blood pressure parameters, family history of sudden cardiac death /unexplained death, should be assessed to identify patients at increased risk of hypotension, bradycardia, and QT-prolongation/risk of arrhythmia. Monitoring of heart rate and blood pressure parameters should continue on a weekly basis during dose titration and stabilisation and at least every 3 months for the first year, taking into consideration clinical judgement. 6 monthly monitoring should follow thereafter, with more frequent monitoring following any dose adjustment.

Caution is advised when treating patients with Intuniv who have a history of hypotension, heart block, bradycardia, or cardiovascular disease, or who have a history of syncope or a condition that may predispose them to syncope, such as hypotension, orthostatic hypotension, bradycardia, or dehydration. Caution is also advised when treating patients with Intuniv who are being treated concomitantly with antihypertensives or other medicinal products that can reduce blood pressure or heart rate or increase the risk of syncope. Patients should be advised to drink plenty of fluid.

#### Blood pressure and heart rate increase upon discontinuation

Blood pressure and pulse may increase following discontinuation of Intuniv. In post-marketing experience, hypertensive encephalopathy has been very rarely reported upon abrupt discontinuation of Intuniv (see section 4.8). To minimise the risk of an increase in blood pressure upon discontinuation, the total daily dose of Intuniv should be tapered in decrements of no more than 1 mg every 3 to 7 days (see section 4.2). Blood pressure and pulse should be monitored when reducing the dose or discontinuing Intuniv.

#### QTc interval

In phase II-III randomised double-blind monotherapy studies respective increases in QT<sub>c</sub> interval prolongation that exceeded change from baseline greater than >60 ms Fridericia-correction and Bazett-correction were 0 (0.0%) and 2 (0.3%) among placebo and 1 (0.1%) and 1 (0.1%) among Intuniv patients. The clinical relevance of this finding is uncertain.

Guanfacine should be prescribed with caution in patients with a known history of QT prolongation, risk factors for torsade de pointes (e.g., heart block, bradycardia, hypokalaemia) or patients who are taking medicinal products known to prolong the QT interval. These patients should receive further cardiac evaluation based on clinical judgement (see section 4.8).

#### Sedation and somnolence

Intuniv may cause somnolence and sedation predominantly at the start of treatment and could typically last for 2-3 weeks and longer in some cases. It is therefore recommended that patients will be closely monitored weekly during dose titration and stabilisation (see section 4.2), and every 3 months during the first year, taking into consideration clinical judgement. Before Intuniv is used with any other centrally active depressants (such as alcohol, sedatives, phenothiazines, barbiturates, or benzodiazepines) the potential for additive sedative effects should be considered. Patients should not drink alcohol whilst taking Intuniv. Patients are advised against operating heavy equipment, driving or cycling until they know how they respond to treatment with Intuniv (see section 4.7).

### Suicidal ideation

Patients with emergent suicidal ideation or behaviour during treatment for ADHD should be evaluated immediately by their physician. Treatment of an underlying psychiatric condition may be necessary and consideration should be given to a possible change in the ADHD treatment programme.

### Effects on height, weight and Body Mass index (BMI)

Children and adolescents treated with Intuniv may show an increase in their BMI. Therefore, monitoring of height, weight and BMI should be done prior to initiation of therapy and then every 3 months for the first year, taking into consideration clinical judgement. 6 monthly monitoring should follow thereafter, with more frequent monitoring following any dose adjustment.

### Excipients

Intuniv contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

When Intuniv is used concomitantly with CYP3A4/5 inhibitors or inducers, plasma concentrations of guanfacine may be elevated or lowered, potentially affecting the efficacy and safety of Intuniv. Intuniv can increase plasma concentrations of concomitantly administered medicinal products that are metabolised via CYP3A4/5 (see sections 4.2, 4.4 and 5.2).

Guanfacine is an *in vitro* substrate of OCT1. Potential drug interactions with drugs that inhibit OCT1 cannot be excluded.

Guanfacine is an *in vitro* inhibitor of MATE1 and the clinical relevance of MATE1 inhibition cannot be excluded. Concomitant administration of guanfacine with MATE1 substrates may result in increases in the plasma concentrations of these medicinal products. Furthermore, based on *in vitro* studies, guanfacine may be an inhibitor of OCT1 at maximal portal vein concentrations. Concomitant administration of guanfacine with OCT1 substrates with a similar  $T_{max}$  (e.g., metformin) may result in increases in  $C_{max}$  of these medicinal products.

The pharmacodynamic effect of Intuniv can have an additive effect when taken with other products known to cause sedation, hypotension or QT prolongation (see section 4.4).

All drug-drug interaction studies have been performed in adults, however, the outcome is expected to be similar in the indicated paediatric age range.

### QT Prolonging medicinal products

Intuniv causes a decrease in heart rate. Given the effect of Intuniv on heart rate, the concomitant use of Intuniv with QT prolonging medicinal products is generally not recommended (see section 4.4).

### CYP3A4 and CYP3A5 inhibitors

Caution should be used when Intuniv is administered to patients taking ketoconazole and other moderate and strong CYP3A4/5 inhibitors, a decrease in the dose of Intuniv within the recommended dose range is proposed (see section 4.2). Co-administration of Intuniv with moderate and strong CYP3A4/5 inhibitors elevates plasma guanfacine concentrations and increases the risk of adverse reactions such as hypotension, bradycardia, and sedation. There was a substantial increase in the rate and extent of guanfacine exposure when administered with ketoconazole; the guanfacine peak plasma concentrations ( $C_{max}$ ) and exposure (AUC) increased 2- and 3-fold, respectively. Other CYP3A4/5 inhibitors may have a comparable effect, see table 3 for a list of examples of moderate and strong CYP3A4/5 inhibitors, this list is not definitive.

### CYP3A4 inducers

When patients are taking Intuniv concomitantly with a CYP3A4 inducer, an increase in the dose of Intuniv within the recommended dose range is proposed (see section 4.2). There was a significant decrease in the rate and extent of guanfacine exposure when co-administered with rifampin, a

CYP3A4 inducer. The peak plasma concentrations ( $C_{max}$ ) and exposure (AUC) of guanfacine decreased by 54% and 70% respectively. Other CYP3A4 inducers may have a comparable effect, see table 3 for a list of examples of CYP3A4/5 inducers, this list is not definitive.

Table 3

Moderate CYP3A4/5 inhibitors	Strong CYP3A4/5 inhibitors	CYP3A4 inducers
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chloramphenicol	Carbamazepine
Ciprofloxacin	Clarithromycin	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirine
Diltiazem	Itraconazole	Modafinil
Erythromycin	Ketoconazole	Nevirapine
Fluconazole	Posaconazole	Oxcarbazepine
Fosamprenavir	Ritonavir	Phenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Phenytoin
Verapamil	Suboxone	Primidone
Grapefruit juice	Telaprevir	Rifabutin
	Telithromycin	Rifampicin
		St. John's Wort
<i>See section 4.2 for further dosing recommendations</i>		

#### Valproic acid

Co-administration of Intuniv and valproic acid can result in increased concentrations of valproic acid. The mechanism of this interaction is unknown, although both guanfacine and valproic acid are metabolised by glucuronidation, possibly resulting in competitive inhibition. When Intuniv is co-administered with valproic acid, patients should be monitored for potential additive central nervous system (CNS) effects and consideration should be given to the monitoring of serum valproic acid concentrations. Adjustments in the dose of valproic acid and Intuniv may be indicated when co-administered.

#### Antihypertensive medicinal products

Caution should be used when Intuniv is administered concomitantly with antihypertensive medicinal products, due to the potential for additive pharmacodynamic effects such as hypotension and syncope.

#### CNS depressant medicinal products

Caution should be used when Intuniv is administered concomitantly with CNS depressant medicinal products (e.g., alcohol, sedatives, hypnotics, benzodiazepines, barbiturates, and antipsychotics) due to the potential for additive pharmacodynamic effects such as sedation and somnolence.

#### Oral Methylphenidate

In a drug interaction study, neither Intuniv nor Osmotic Release Oral System (OROS)-methylphenidate HCl extended-release were found to affect the pharmacokinetics of the other medicinal products when taken in combination.

#### Lisdexamfetamine dimesylate

In a drug interaction study, administration of Intuniv in combination with lisdexamfetamine dimesylate induced a 19% increase in guanfacine maximum plasma concentrations, whereas exposure (AUC) was increased by 7%. These small changes are not expected to be clinically meaningful. In this study, no effect on d-amphetamine exposure was observed following combination of Intuniv and lisdexamfetamine dimesylate.

## Food interactions

Intuniv should not be administered with high fat meals due to increased exposure, as it has been shown that high fat meals have a significant effect on the absorption of guanfacine.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of guanfacine in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Intuniv is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

### Breast-feeding

It is unknown whether guanfacine and its metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacodynamic and toxicological data in animals have shown excretion of guanfacine and its metabolites in milk (see section 5.3). Therefore, a risk on the breast-fed infant cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue and/or abstain from Intuniv therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

### Fertility

There are no or limited amount of data regarding effect on fertility from the use of guanfacine in humans.

Animal studies indicate an effect on male fertility (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Intuniv can cause dizziness and somnolence. These effects occur predominantly at the start of treatment and may occur less frequently as treatment continues. Syncope has also been observed. It may have a moderate to severe influence on the ability to drive, use machines or cycling. Patients should be warned of these possible effects and be advised that if affected, they should avoid these activities (see section 4.4).

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

In the data set from controlled, doubled blinded and open-label clinical studies with Intuniv the most frequently reported adverse reactions (very common) include somnolence (40.6%), headache (27.4%), fatigue (18.1%), abdominal pain upper (12.0%), and sedation (10.2%). Serious adverse reactions commonly reported include hypotension (3.2%), weight increase (2.9%), bradycardia (1.5%) and syncope (uncommon) (0.7%). The adverse reactions somnolence and sedation occurred predominantly at the start of treatment and may typically last for 2-3 weeks and longer in some cases.

### Tabulated list of adverse reactions

The following table presents all adverse reactions based on clinical trials and spontaneous reporting. All adverse reactions from post-marketing experience are *italicised*.

The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter:

Very common ( $\geq 1/10$ )

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Very rare (<1/10,000)

Not known (cannot be estimated from the available data).

<b>Table 4. Adverse Drug Reactions Reported with Intuniv</b>	
<b>System/Organ Class</b> Adverse Drug Reaction	<b>Incidence Category</b>
<b>Immune system disorders</b>	
Hypersensitivity	Uncommon
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Decreased appetite	Common
<b>Psychiatric disorders</b>	
Depression	Common
Anxiety	Common
Affect lability	Common
Insomnia	Common
Middle insomnia	Common
Nightmare	Common
Agitation	Uncommon
Hallucination	Uncommon
<b>Nervous system disorders</b>	
Somnolence	Very common
Headache	Very common
Sedation	Common
Dizziness	Common
Lethargy	Common
Convulsion	Uncommon
Syncope/loss of consciousness	Uncommon
Dizziness postural	Uncommon
Hypersomnia	Rare
<b>Cardiac disorders</b>	
Bradycardia	Common
Atrioventricular block first degree	Uncommon
<i>Tachycardia</i>	<i>Uncommon</i>
Sinus arrhythmia	Uncommon
<b>Vascular disorders</b>	
Hypotension	Common
Orthostatic hypotension	Common
Pallor	Uncommon
Hypertension	Rare
<i>Hypertensive encephalopathy</i>	<i>Very rare</i>
<b>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</b>	
Asthma	Uncommon
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Abdominal pain	Very common
Vomiting	Common
Diarrhoea	Common
Nausea	Common
Constipation	Common

<b>Table 4. Adverse Drug Reactions Reported with Intuniv</b>	
<b>System/Organ Class</b>	<b>Incidence Category</b>
Adverse Drug Reaction	
Abdominal/stomach discomfort	Common
Dry mouth	Common
Dyspepsia	Uncommon
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
<i>Rash</i>	<i>Common</i>
<i>Pruritus</i>	<i>Uncommon</i>
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Enuresis	Common
Pollakiuria	Uncommon
<b>General disorders</b>	
Fatigue	Very common
Irritability	Common
Asthenia	Uncommon
Chest pain	Uncommon
Malaise	Rare
<b>Investigations</b>	
Blood pressure decreased	Common
Weight increased	Common
Blood pressure increased	Uncommon
Heart rate decreased	Uncommon
Alanine aminotransferase increased	Uncommon

#### Description of selected adverse reactions

##### *Somnolence/sedation, hypotension, bradycardia and syncope*

In the overall pool of guanfacine-treated patients, somnolence occurred in 40.6% and sedation in 10.2% of guanfacine-treated patients. Bradycardia occurred in 1.5%, hypotension in 3.2% and syncope occurred in 0.7% of all guanfacine-treated patients. The occurrence of somnolence/sedation and hypotension was most prominent in the first few weeks of treatment and diminished gradually thereafter.

##### *Effects on height, weight and body Mass index (BMI)*

Careful follow-up for weight suggests that children and adolescents who took Intuniv in the study (i.e., treatment for 7 days per week throughout the year) have demonstrated by an age- and sex-normalised mean change from baseline in BMI percentile, 4.3 over 1 year (average percentiles at baseline and 12 months were 68.3 and 73.1, respectively). Consequently, as part of routine monitoring height, weight and BMI should be monitored at the start of treatment and every 3 months during the first year, then 6 monthly taking in to consideration clinical judgement with maintenance of a growth chart.

##### *Thorough QT/QTc study*

The effect of 2 dose levels of immediate-release guanfacine (4 mg and 8 mg) on QT interval was evaluated in a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, cross-over study in healthy adults. An apparent increase in mean QTc was observed for both doses. This finding has no known clinical relevance.

In phase II-III randomised double-blind monotherapy studies respective increases in QTc interval prolongation that exceeded change from baseline greater than 60 ms Fridericia-correction and Bazett-correction were 0 (0.0%) and 2 (0.3%) among placebo and 1 (0.1%) and 1 (0.1%) among Intuniv patients. The clinical relevance of this finding is uncertain.

#### *Blood pressure and heart rate increase upon discontinuation of Intuniv*

Blood pressure and pulse may increase following discontinuation of Intuniv. In post-marketing experience, hypertensive encephalopathy has been very rarely reported upon abrupt discontinuation of Intuniv (see section 4.4).

In a maintenance of efficacy study in children and adolescents, increases in mean systolic and diastolic blood pressure of approximately 3 mmHg and 1 mmHg, respectively, above original baseline were observed upon discontinuation of Intuniv. However, individuals may have larger increases than reflected by the mean changes. The increases in blood pressure were observed in some individuals at the end of the follow up period which ranged between 3 and 26 weeks post final dose (see sections 4.2 and 5.1).

#### Adult patients

Intuniv has not been studied in adults with ADHD.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

### **4.9 Overdose**

Signs and symptoms of overdose may include hypotension, initial hypertension, bradycardia, lethargy, and respiratory depression. Haemodynamic instability has also been associated with a guanfacine overdose 3 times the recommended daily dose. Management of Intuniv overdose should include monitoring for and treatment of these signs and symptoms.

Paediatric patients (children and adolescents 6-17 years old inclusive) who develop lethargy should be observed for the development of more serious toxicity including coma, bradycardia, and hypotension for up to 24 hours, due to the possibility of delayed onset of these symptoms.

Treatment of overdose may include gastric lavage if it is performed soon after ingestion. Activated charcoal may be useful in limiting the absorption. Guanfacine is not dialysable in clinically significant amounts (2.4%).

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antihypertensives, antiadrenergic agents, centrally acting ATC code: C02AC02.

#### Mechanism of action

Guanfacine is a selective  $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptor agonist in that it has 15-20 times higher affinity for this receptor subtype than for the  $\alpha_{2B}$  or  $\alpha_{2C}$  subtypes. Guanfacine is a non-stimulant. The mode of action of guanfacine in ADHD is not fully established. Preclinical research suggests guanfacine modulates signalling in the prefrontal cortex and basal ganglia through direct modification of synaptic noradrenalin transmission at the  $\alpha_2$ -adrenergic receptors.

#### Pharmacodynamic effects

Guanfacine is a known antihypertensive agent. By stimulating  $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptors, guanfacine reduces sympathetic nerve impulses from the vasomotor centre to the heart and blood vessels. This results in a decrease in peripheral vascular resistance and blood pressure, and a reduction in heart rate.

### Clinical efficacy and safety

The effects of guanfacine in the treatment of ADHD has been examined in 5 controlled studies in children and adolescents (6 to 17 years), 3 short-term controlled trials in children and adolescents aged 6 to 17 years, 1 short-term controlled study in adolescents aged 13 to 17 years, and 1 randomised withdrawal trial in children and adolescents aged 6-17 years, all of whom met the DSM-IV-TR criteria for ADHD. The majority of patients achieved an optimised dose between 0.05-0.12mg/kg/day.

Three hundred and thirty-seven patients aged 6-17 years were evaluated in the pivotal Phase 3 Study SPD503-316, to assess safety and efficacy of once-daily dosing (children: 1-4mg/day, adolescents: 1-7 mg/day). In this 12-week (6-12 years) or 15-week (13-17 years), randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-reference (atomoxetine), dose-titration study, guanfacine showed significantly greater efficacy than placebo on symptoms of ADHD based upon investigator ratings on the ADHD Rating Scale (ADHD-RS). The ADHD Rating Scale is a measure of the core symptoms of ADHD. The results with respect to the primary endpoint study are presented in Table 5.

Table 5. Summary of primary efficacy for study SPD503-316: ADHD-RS-IV

Treatment groups	N	Baseline ADHD-RS-IV (SD)	Change from baseline (SD)	Difference from placebo (95%CI) <i>Effect size</i>	Response	Difference from placebo (95%CI)
Guanfacine	114	43.1 (5.5)	-23.9 (12.4)	-8.9 (-11.9, -5.8)	64.3%	21.9% (9.2 ; 34.7)
Atomoxetine	112	43.7 (5.9)	-18.6 (11.9)	-3.8 (-6.8, -0.7)	55.4%	13.0% (0.0 ; 26.0)
Placebo	111	43.2 (5.6)	-15.0 (13.1)	NA	42.3%	NA

Results of the secondary endpoints were consistent with that of the primary endpoint. The percentages of subjects who met response criteria ( $\geq 30\%$  reduction from baseline in ADHD-RS-IV Total Score and a CGI-I value of 1 or 2) was 64.3% for guanfacine, 55.4% for atomoxetine and 42.3% for placebo. Guanfacine also showed significant improvement in learning, school and family functioning as measured with the (WFIRS-P score).

In addition a 15-week, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-optimisation study (SPD503-312) conducted in adolescents aged 13-17 years (n=314) to confirm the efficacy, safety, and tolerability of guanfacine (1-7 mg/day) in the treatment of ADHD. Guanfacine showed a significantly greater improvement in the ADHD-RS-IV total score compared with subjects receiving placebo. Guanfacine-treated patients were in statistically significantly better conditions on the functional outcome as measured by the clinical global impression of severity (CGI-S) at endpoint compared to placebo-treated patients. Superiority (statistical significance) over placebo on the family and school, and learning domains of the WFIRS-P score was not established in this study.

Study (SPD503-315) was a 41 week long term maintenance of efficacy study which included an open-label phase (up to 13 weeks) followed by double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal phase (up to 26 weeks), conducted in paediatric patients (children and adolescents aged 6-17 years old inclusive) (n=526 in the open-label phase and n=315 in the double-blind randomised-withdrawal phase) to assess the efficacy, safety, and tolerability of once-daily dosing with guanfacine (children: 1-4 mg/day, adolescents: 1-7 mg/day) in the treatment of ADHD. Guanfacine was superior to placebo in the long-term maintenance of treatment in children and adolescents with ADHD as measured by cumulative treatment failures (49.3% for Intuniv, and 64.9% for placebo, p=0.006). Treatment failure was defined as a  $\geq 50\%$  increase in ADHD-RS-IV total score and a  $\geq 2$  point increase in CGI-S score compared to the respective scores at the double-blind baseline

visit. At the end of their double-blind treatment, a significantly larger proportion of subjects in the guanfacine compared with placebo group were normal or borderline mentally ill as measured by the clinical global impression of severity (CGI-S) that includes assessment of functioning. Superiority (statistical significance) over placebo on the family and school, and learning domains of the WFIRS-P score was not consistently established in this study.

Similar results for the efficacy of guanfacine in the treatment of ADHD were established in 2 randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose (range of 1-4 mg/day) monotherapy trials in paediatric patients (children and adolescents 6-17 years old inclusive). Studies SPD503-301 and SPD503-304 were 8 and 9 weeks in duration, respectively, both conducted in the United States. Guanfacine showed significantly greater improvement compared to placebo on the change from baseline to final on treatment assessment in the ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV) score in both studies (placebo-adjusted reduction in LS mean range from 5.4 to 10.0,  $p < 0.02$ ).

Study SPD503-314 was conducted in children aged 6-12 years to assess the efficacy of once daily dosing with guanfacine (1-4 mg) administered either in the morning or the evening. This was a double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-optimisation study, 9-weeks in duration conducted in the United States and Canada. Symptoms of ADHD were evaluated as the change from baseline to week 8 (final on treatment assessment) in the ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV) total scores. Guanfacine showed significantly greater improvement compared to placebo regardless of time (AM or PM) of administration (placebo-adjusted LS mean difference of -9.4 and -9.8 for AM and PM dosing, respectively,  $p < 0.001$ ).

#### *Co-administration with Psychostimulants*

The effect of co-administration with psychostimulants was examined in an add-on study in partial responders to psychostimulants. The study was double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre, dose-optimisation 9-weeks study. It was designed to evaluate the efficacy and safety of guanfacine (1, 2, 3, and 4 mg/day) when co-administered with long-acting psychostimulants (amphetamine, lisdexamphetamine, methylphenidate, dexamethylphenidate) in children and adolescents aged 6-17 years with a diagnosis of ADHD and a suboptimal, partial response to psychostimulants. Suboptimal response was defined as an ADHD-RS-IV total score of  $\geq 24$  and a CGI-S score  $\geq 3$  at screening and baseline. The primary efficacy assessment was the ADHD-RS-IV total score. The results showed that patients treated with add-on guanfacine improved more on the ADHD-RS-IV compared to those treated with add-on placebo (20.7 (12.6) points vs. 15.9 (11.8); difference: 4.9 95% CI 2.6, 7.2). No age differences were observed with respect to response to the ADHD-RS-IV.

#### *ADHD with Oppositional Symptoms Study*

Study SPD503-307 was a 9-week, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-optimisation study with guanfacine (1-4 mg/day) conducted in children aged 6-12 years with ADHD and oppositional symptoms ( $n=217$ ). Oppositional symptoms were evaluated as the change from baseline to endpoint in the Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form (CPRS-R:L) score. Results show statistically significantly ( $p \leq 0.05$ ) greater mean reductions at endpoint from Baseline (indicating improvement) in oppositional subscale of CPRS-R:L scores in the guanfacine group compared to placebo (10.9 points vs. 6.8 for guanfacine vs. placebo, respectively) and the effect size was 0.6 ( $p < 0.001$ ). These reductions represent a percentage reduction of 56% vs. 33% for guanfacine vs. placebo, respectively.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

Guanfacine is readily absorbed, with peak plasma concentrations reached approximately 5 hours after oral administration in paediatric patients (children and adolescents 6-17 years old inclusive). In adults, the mean exposure of guanfacine increased ( $C_{\max}$  ~75% and AUC ~40%) when Intuniv was taken together with a high fat meal, compared to intake in the fasted state (see section 4.2).

### Distribution

Guanfacine is moderately bound to plasma proteins (approximately 70%), independent of drug concentration.

### Biotransformation

Guanfacine is metabolised via CYP3A4/5-mediated oxidation, with subsequent phase II reactions of sulphation and glucuronidation. The major circulating metabolite is 3-OH-guanfacine sulphate which lacks pharmacological activity.

Guanfacine is a substrate of CYP3A4 and CYP3A5, and exposure is affected by CYP3A4 and CYP3A5 inducers and inhibitors. In human hepatic microsomes, guanfacine did not inhibit the activities of the other major cytochrome P450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 or CYP3A5); guanfacine is also not expected to be an inducer of CYP3A, CYP1A2 and CYP2B6.

### Transporters

Based on *in vitro* studies, guanfacine is a substrate of OCT1 and OCT2, but not BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2. Guanfacine is not an inhibitor of BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 or MATE2K, but it is an inhibitor of MATE1 and may be an inhibitor of OCT1 at maximal portal vein concentrations.

### Elimination

Guanfacine is cleared by the kidneys via filtration and active secretion and the liver. Active renal secretion is mediated via OCT2 transporter. Renal excretion is the major elimination pathway (80%) with parent drug accounting for 30% of the urinary radioactivity. The major urinary metabolites were 3-hydroxy guanfacine glucuronide, guanfacine dihydrodiol, 3-hydroxy guanfacine sulphate. The elimination half-life of guanfacine is approximately 18 hours.

The pharmacokinetics of guanfacine is similar in children (aged 6 to 12) and adolescents (aged 13 to 17) ADHD patients, and healthy adult volunteers.

### Special populations

There have been no studies performed in children with ADHD under the age of 6 years with Intuniv.

Systemic exposure to guanfacine is similar for men and women given the same mg/kg dose.

Formal pharmacokinetic studies for race have not been conducted. There is no evidence of any impact of ethnicity on the pharmacokinetics of Intuniv.

## **5.3 Preclinical safety data**

No carcinogenic effect of guanfacine was observed in studies of 78 weeks in mice at doses up to 10 mg/kg/day. A significant increase in incidence of adenomas of the pancreatic islet was observed in male rats treated with 5 mg/kg/day guanfacine for 102 weeks but not in female rats. The clinical relevance is unknown.

Guanfacine was not genotoxic in a variety of test models, including the Ames test and an *in vitro* chromosomal aberration test.

General toxicity observed in animals (rat, dog) upon treatment with guanfacine included prolongation of uncorrected QT interval (heart), atrophic spleen and decreased white blood cells, affected liver – increased bilirubin and ALT levels included, irritated and inflamed intestines, increased creatinine and blood urea nitrogen levels (kidney), corneal clouding (eye) in rat and mouse only, alveolar macrophage infiltration & pneumonitis and reduced spermatogenesis.

No adverse effects were observed in a fertility study in female rats at doses up to 22 times the maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis.

Male fertility was affected at 8 mg/kg/day, the lowest dose tested, equivalent of 10.8 times the maximum recommended human dose of 0.12 mg/kg on a mg/m<sup>2</sup> basis. Due to lack of proper toxicokinetic data, comparison to human clinical exposure was not possible.

Guanfacine showed embryo foetal developmental toxicity in mice and rats (NOAEL 0.5 mg/kg/day) and in rabbits (NOAEL 3.0 mg/kg/day) in the presence of maternal toxicity. Due to a lack of proper toxicokinetic data, comparison to human clinical exposure was not possible.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Hypromellose 2208  
Methacrylic acid-Ethyl acrylate copolymer  
Lactose monohydrate  
Povidone  
Crospovidone Type A  
Microcrystalline cellulose  
Silica, colloidal anhydrous  
Sodium laurilsulphate  
Polysorbate 80  
Fumaric acid  
Glycerol dibehenate

In addition 3 mg and 4 mg tablets include

Indigo carmine aluminium lake E 132  
Iron oxide yellow E 172

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

4 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

### **6.5 Nature and contents of container**

The blister strips comprise of 2 layers, a clear thermoformable rigid film which is laminated with PCTFE to a PVC backing to which a push-through aluminium foil is adhered. The blisters are contained in cardboard cartons.

Intuniv 1 mg pack sizes: 7 or 28 tablets.  
Intuniv 2 mg pack sizes: 7, 28 or 84 tablets.  
Intuniv 3 mg pack sizes: 28 or 84 tablets.  
Intuniv 4 mg pack sizes: 28 or 84 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
5 Riverwalk,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
IRELAND

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

Intuniv 1 mg tablet  
EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg tablet  
EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg tablet  
EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg tablet  
EU/1/15/1040/008-009

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 17/09/2015

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

12/2016

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

## **A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

SHIRE PHARMACEUTICALS LIMITED  
Hampshire International Business Park  
Chineham  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 8EP  
UNITED KINGDOM

## **B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

## **C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

## **D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

1. Prior to launch of Intuniv in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media,

distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

2. The MAH shall ensure that, following discussions and agreement with the National Competent Authorities in each Member State where Intuniv is launched all healthcare professionals who are expected to prescribe Intuniv are informed through an information letter on having access to / are provided with the following items:

- Summary of Product Characteristics (SmPC) and Package Leaflet
- Educational material (including prescriber checklist) for the healthcare professionals

**The Educational material and Prescriber checklist** shall contain the following key messages:

- Information on the risks associated with Intuniv: Bradycardia, Syncope, Hypotension/decreased blood pressure, withdrawal blood pressure increase, sedative events and weight increase
  - Checklist prior to initiating treatment with Intuniv to identify patients at risk for serious undesirable effects
  - Checklist for ongoing monitoring and safety management of patients including titration phase during treatment with Intuniv
  - Chart for ongoing monitoring (vital signs, height, weight) of patients during treatment with Intuniv.
  - Checklist for discontinuation of guanfacine including monitoring blood pressure and pulse of patients during downward titration.
- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

<b>Description</b>	<b>Due date</b>
SHP503-401: In order to investigate the long term safety (especially effects on neurocognitive function) of Intuniv in Children and Adolescents Aged 6-17 Years with ADHD, the MAH should conduct and submit the results of a comparative safety study according to an agreed protocol.	Submission of final study Report: 31-January-2022

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**Carton**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 1 mg prolonged-release tablets  
Guanfacine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 1 mg of guanfacine.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains lactose. See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

7 prolonged-release tablets  
28 prolonged-release tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Oral use.  
Swallow the tablet whole. Do not chew, divide or crush.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1040/001 7 prolonged-release tablets  
EU/1/15/1040/002 28 prolonged-release tablets

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Intuniv 1 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**Blisters**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 1 mg prolonged-release tablets

Guanfacine

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (as MA Logo)

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**Carton**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 2 mg prolonged-release tablets  
Guanfacine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 2 mg of guanfacine.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains lactose. See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

7 prolonged-release tablets  
28 prolonged-release tablets  
84 prolonged-release tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Oral use.  
Swallow the tablet whole. Do not chew, divide or crush.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1040/003 7 prolonged-release tablets  
EU/1/15/1040/004 28 prolonged-release tablets  
EU/1/15/1040/005 84 prolonged-release tablets

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Intuniv 2 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**Blisters**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 2 mg prolonged-release tablets

Guanfacine

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (as MA Logo)

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**Carton**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 3 mg prolonged-release tablets  
Guanfacine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 3 mg of guanfacine.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains lactose. See leaflet for further information

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

28 prolonged-release tablets  
84 prolonged-release tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Oral use.  
Swallow the tablet whole. Do not chew, divide or crush.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1040/006 28 prolonged-release tablets  
EU/1/15/1040/007 84 prolonged-release tablets

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Intuniv 3 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**Blisters**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 3 mg prolonged-release tablets

Guanfacine

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (as MA Logo)

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**Carton**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 4 mg prolonged-release tablets  
Guanfacine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 4 mg of guanfacine.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains lactose, See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

28 prolonged-release tablets  
84 prolonged-release tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Oral use.  
Swallow the tablet whole. Do not chew, divide or crush.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1040/008 24 prolonged-release tablets  
EU/1/15/1040/009 84 prolonged-release tablets

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Intuniv 4 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**Blisters**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Intuniv 4 mg prolonged-release tablets

Guanfacine

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (as MA Logo)

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**B. PACKAGE LEAFLET**

## Package leaflet: Information for the patient

**Intuniv 1mg prolonged-release tablets**

**Intuniv 2mg prolonged-release tablets**

**Intuniv 3mg prolonged-release tablets**

**Intuniv 4mg prolonged-release tablets**

Guanfacine

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- This leaflet has been written as though the person taking the medicine is reading it. If you are giving this medicine to your child, please replace “you” with “your child” throughout.

### What is in this leaflet:

1. What Intuniv is and what it is used for
2. What you need to know before you take Intuniv
3. How to take Intuniv
4. Possible side effects
5. How to store Intuniv
6. Contents of the pack and other information

### 1. What Intuniv is and what it is used for

#### What Intuniv is

Intuniv contains the active substance guanfacine. This medicine belongs to a group of medicines which affects brain activity. This medicine can help improve your attention, concentration and make you less impulsive and hyperactive.

#### What Intuniv is used for

This medicine is used to treat ‘attention deficit hyperactivity disorder’ (ADHD) in children and adolescents 6-17 years old for whom current stimulant medication is not appropriate and/or current medication does not adequately control ADHD symptoms.

The medicine is given as part of a treatment programme, which usually includes the following:

- psychological therapy
- educational therapy
- social therapy

You should talk to your doctor if you do not feel better or if you feel worse and very sleepy or drowsy after taking this medicine for around 6 weeks. Your doctor may want to review your treatment.

## **About ADHD**

People with ADHD find it hard to:

- sit still
- concentrate.

ADHD can cause problems with everyday life. Children and young people with ADHD may have difficulty learning and doing homework. They can find it hard to behave well at home, at school or in other places.

ADHD does not affect the intelligence of a child or young person.

## **2. What you need to know before you take Intuniv**

### **Do not take Intuniv if:**

- you are allergic to guanfacine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine if:

- you have low or high blood pressure, heart problems or have a family history of heart problems
- you have fainted recently
- you have thoughts or feelings of suicide
- you suffer from any other psychiatric conditions

Intuniv may affect your weight and height if taking for long periods, your doctor will therefore monitor your growth.

Do not stop taking Intuniv without talking to your doctor. If you suddenly stop taking Intuniv, you may develop withdrawal symptoms of increased heart rate and high blood pressure (see section 4).

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine. This is because this medicine can make these problems worse. Your doctor will routinely monitor you to see how this medicine affects you.

### **Children (under 6 years old) and adults (18 years and over)**

This medicine should not be used in children under 6 years of age and adults 18 years and over because it is not known if it works or is safe.

### **Checks your doctor will do when you take Intuniv**

Before you start taking this medicine your doctor will check to make sure this medicine is safe for you and that it will help you. While you are taking this medicine your doctor will repeat these checks weekly during initial dosing, after dose adjustments, at least every 3 months for the first year and then at least twice a year. These checks may include:

- your blood pressure and heart rate and other checks on your heart if appropriate
- your response to treatment, in particular if it makes you sleepy or drowsy
- your height and weight

### **Other medicines and Intuniv**

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because Intuniv and some other medicines can affect each other.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following types of medicines:

- medicines that lower your blood pressure (antihypertensives)
- medicines for epilepsy such as valproic acid
- medicines that make you sleepy (sedatives)
- medicines for mental health problems (benzodiazepines, barbiturates and antipsychotics)
- medicines that can affect the way Intuniv is eliminated by the liver (please see table below)

<b>Medicines</b>	<b>Used to treat</b>
Aprepitant	Nausea and vertigo.
Atazanavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir	HIV infection.
Ciprofloxacin, chloramphenicol, clarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin, telithromycin	Bacterial infections.
Fluconazole, itraconazole, posaconazole	Fungal infections.
Crizotinib, imatinib	Cancer.
Diltiazem, verapamil	Cardiovascular conditions.
Boceprevir, telaprevir	Viral hepatitis.
Suboxone	Substance dependence.
Bosentan	Cardiovascular conditions (e.g. constriction of blood vessels in the lung).
Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone	Used to control epilepsy.
Modafinil	Is a medicine that promotes alertness and is used to treat sleep disorders.
St. John's Wort	Is a herbal preparation that is used to treat depression.

If any of the above apply to you or you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

### **Intuniv with food, drinks and alcohol**

- Do not take this medicine with fatty foods (e.g., high fat breakfast), as it may affect the way this medicine works.
- Do not take grapefruit juice with this medicine as it can have an effect on the way this medicine works.
- Do not drink alcohol when taking this medicine as it may make you sleepy or drowsy.

### **Pregnancy and breast-feeding**

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

- Do not take this medicine if you are pregnant or you are not using contraception. It is not known if Intuniv will affect your unborn baby.
- Do not breast-feed while taking Intuniv unless told to do so by your doctor.

### **Driving and using machines**

You may feel dizzy and drowsy when taking this medicine, especially at the start of treatment and this may last for 2 to 3 weeks possibly longer. If this happens do not drive, cycle, use any tools or machines or participate in activities that could cause injury until you know how this medicine affects you. Fainting has also been reported but is not a common effect.

### **Intuniv contains lactose:**

Lactose is a type of sugar. If you have been told by your doctor that you cannot tolerate or digest some sugars, talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

### **3. How to take Intuniv**

Your treatment will start under the supervision of an appropriate specialist in childhood and/or adolescent behavioural disorders.

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

As part of your treatment your doctor will closely monitor how Intuniv is affecting you during initial dosing and/or dose adjustments.

#### **How much to take**

- Your doctor will start you on 1 mg per day. Your doctor may increase your dose based on your body weight and how Intuniv is working for you but not by more than 1 mg per week. Depending on how you respond to treatment your doctor may increase your dose more slowly. The recommended dose is between 0.05 up to 0.12 mg per kg of bodyweight per day.
- You may not notice an immediate effect upon starting treatment, some patients may notice an improvement after the first week but it could take longer.
- Your daily dose will be between 1 and 7 mg depending on your age and how you respond to Intuniv, but not more than 7 mg.

#### **How to take Intuniv**

- This medicine should be taken once a day either in the morning or evening.
- It can be taken with or without food, but do not take it with fatty foods (e.g., high fat breakfast).
- Swallow the tablet whole with a drink of water or other liquid (but not grapefruit juice).
- Do not break, crush or chew the tablet; this will affect how the tablet works. Tell your doctor if you cannot swallow the tablet whole.

#### **Length of treatment**

If you need to take Intuniv for more than a year your doctor will monitor your response to treatment and your doctor may stop the medicine for a short time; this may happen during a school holiday. This will show if you still need to take the medicine.

#### **If you take more Intuniv than you should**

If you take more Intuniv than you should, talk to a doctor or go to a hospital straight away. Take the medicine pack with you and tell them how much you have taken.

The following effects may happen: low or high blood pressure, slow heart rate, slow breathing rate, feeling tired or exhausted.

#### **If you forget to take Intuniv**

If you forget a dose, wait until the next day and take your usual dose.

- If you have missed two or more doses talk to your doctor as you may need to restart Intuniv with a lower dose.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

## **If you stop taking Intuniv**

Do not stop taking this medicine without first talking to your doctor.

- If you stop taking this medicine your blood pressure and heart rate may increase (see section 4 below).
- To stop the medicine, your doctor will slowly reduce your Intuniv dose to minimise any side effects.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. If you are worried, speak to your doctor.

**If you feel unwell in any way while you are taking your medicine please tell an adult straight away.**

### **Serious side effects**

The following serious side effects have been reported. Common: feeling drowsy (sedation), feeling dizzy (hypotension), slow heart beat (bradycardia). Uncommon: feeling faint or loss of consciousness (syncope). Very rare: a serious withdrawal side effect of high blood pressure after suddenly stopping Intuniv; symptoms may include headaches, feeling confused, nervousness, agitation, and tremors (hypertensive encephalopathy).

Some of these side effects are more likely to occur at the start of treatment and may disappear as you continue with your treatment, if you experience any of these side effects contact your doctor straight away.

### **Very common: may affect more than 1 in 10 people**

- feeling sleepy (somnolence)
- feeling tired (fatigue)
- headache
- tummy pain (abdominal pain).

### **Common: may affect up to 1 in 10 people**

- feeling restless or irritable
- trouble sleeping (insomnia) or broken sleep (middle insomnia) or nightmares
- feeling depressed, worried (anxiety) or having mood swings (affect lability)
- lack of energy (lethargy)
- weight gain
- loss of appetite
- have a dry mouth
- wetting yourself (enuresis)
- feeling (nausea) or being sick (vomiting)
- diarrhoea, abdominal discomfort or constipation
- low blood pressure when standing up (orthostatic hypotension)
- rash.

**Uncommon: may affect up to 1 in 100 people**

- allergic reaction (hypersensitivity)
- chest pain
- indigestion (dyspepsia)
- trouble breathing (asthma)
- feeling weak (asthenia)
- pale skin colour (pallor)
- fits or convulsions
- need to urinate frequently (pollakiuria)
- feeling agitated
- changes in liver blood test results (increased alanine aminotransferase)
- increase in blood pressure
- unusual heart rhythm (sinus arrhythmia and first-degree arterioventricular block)
- fast heart beat (tachycardia)
- reduced heart rate
- feeling dizzy when standing up (postural dizziness)
- itchy skin (pruritus)
- seeing or hearing things that are not there (hallucination).

**Rare: may affect up to 1 in 1,000 people**

- sleeping more than normal (hypersomnia)
- high blood pressure (hypertension)
- feeling unwell (malaise)

**Very rare: may affect up to 1 in 10,000 people**

- a serious withdrawal side effect of high blood pressure after suddenly stopping Intuniv; symptoms may include headaches, feeling confused, nervousness, agitation, and tremors (hypertensive encephalopathy).

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

**5. How to store Intuniv**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister pack after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicinal product does not require any special storage conditions.

Do not use this medicine if the tablets or blister pack look damaged.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## **6. Contents of the pack and other information**

### **What Intuniv contains**

- Each 1 mg tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 1 mg of guanfacine
- Each 2 mg tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 2 mg of guanfacine
- Each 3 mg tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 3 mg of guanfacine
- Each 4 mg tablet contains guanfacine hydrochloride equivalent to 4 mg of guanfacine
- The other ingredients are hypromellose, methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, lactose monohydrate, povidone, crospovidone (Type A), microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, sodium laurilsulphate, polysorbate 80, fumaric acid, glyceryl dibehenate.
- The 3 mg and 4 mg tablets also contain indigo carmine E 132 and yellow iron oxide E 172

### **What Intuniv looks like and contents of the pack**

Intuniv is a prolonged-release tablet which means that the active substance is released from the tablet over a period of time. The tablets come in pack sizes of 7, 28 or 84 but not all pack sizes may be available.

- The 1 mg prolonged-release tablets are round and white, hard tablets, debossed with 1MG on one side and 503 on the other side.
- The 2 mg prolonged-release tablets are oval and white, hard tablets, debossed with 2MG on one side and 503 on the other side.
- The 3 mg prolonged-release tablets are round and green, hard tablets, debossed with 3MG on one side and 503 on the other side.
- The 4 mg prolonged-release tablets are oval and green, hard tablets, debossed with 4MG on one side and 503 on the other side.

### **Marketing Authorisation Holder**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
5 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ireland  
Tel + 44 (0) 800 055 6614  
e-mail [medinfouk@shire.com](mailto:medinfouk@shire.com)

### **Manufacturer**

Shire Pharmaceuticals Limited  
Hampshire International Business Park  
Basingstoke  
Hampshire RG24 8EP  
UK  
Tel +44 (0)800-055 6614  
e-mail [medinfouk@shire.com](mailto:medinfouk@shire.com)

**This leaflet was last revised in 12/2016.**

### **Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Company Core Data Sheet (CCDS)	
CCDS Version Number:	[REDACTED]
Supersedes CCDS:	[REDACTED]
Approval Date:	[REDACTED]



**Guanfacine Hydrochloride**

**COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

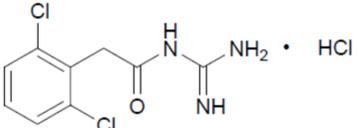
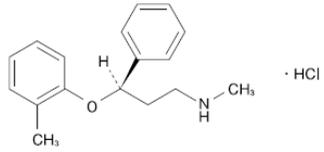
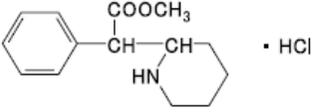
インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第 1 部

### (7) 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

塩野義製薬株式会社

一般的な名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride
販売名	インチュニブ <sup>®</sup> 錠	ストラテラ <sup>®</sup> カプセル	コンサータ <sup>®</sup> 錠
会社名	塩野義製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月	—	2009年4月	2007年10月
再審査年月	—	—	2013年6月
再評価年月	—	—	—
規制区分	処方箋医薬品	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 向精神薬, 処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	錠剤・1 mg, 3 mg	カプセル剤・5 mg, 10 mg, 25 mg, 40 mg	錠剤・18 mg, 27 mg, 36 mg
効能・効果	小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)	注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)	注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>1. 6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>2. 18歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。</p> <p>3. 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<sup>®</sup>) 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。</p> <p>※: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>	<p>1. 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。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>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<sup>®</sup>) 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。</p> <p>*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>	<p>1) 6歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>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<sup>®</sup>) 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。</p> <p>*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>

一般的名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride																																				
用法・用量	<p>通常、体重 50 kg 未満の小児では guanfacine として 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の小児では guanfacine 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。</p> <table border="1" data-bbox="367 464 840 695"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>開始用量</th> <th>維持用量</th> <th>最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17 kg 以上 25 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>25 kg 以上 34 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>34 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>38 kg 以上 42 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>3 mg</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>42 kg 以上 50 kg 未満</td> <td>1 mg</td> <td>3 mg</td> <td>5 mg</td> </tr> <tr> <td>50 kg 以上 63 kg 未満</td> <td>2 mg</td> <td>4 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>63 kg 以上 75 kg 未満</td> <td>2 mg</td> <td>5 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>75 kg 以上</td> <td>2 mg</td> <td>6 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	開始用量	維持用量	最高用量	17 kg 以上 25 kg 未満	1 mg	1 mg	2 mg	25 kg 以上 34 kg 未満	1 mg	2 mg	3 mg	34 kg 以上 38 kg 未満	1 mg	2 mg	4 mg	38 kg 以上 42 kg 未満	1 mg	3 mg	4 mg	42 kg 以上 50 kg 未満	1 mg	3 mg	5 mg	50 kg 以上 63 kg 未満	2 mg	4 mg	6 mg	63 kg 以上 75 kg 未満	2 mg	5 mg	6 mg	75 kg 以上	2 mg	6 mg	6 mg	<p>1. 18 歳未満の患者 通常、18 歳未満の患者には、atomoxetine として 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2 ~ 1.8 mg/kg で維持する。 ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。</p> <p>2. 18 歳以上の患者 通常、18 歳以上の患者には、atomoxetine として 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80 ~ 120 mg で維持する。 ただし、1 日 80 mg までの増量は 1 週間以上、その後の増量は 2 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg を超えないこと。</p>	<p>18 歳未満の患者： 通常、18 歳未満の患者には methylphenidate 塩酸塩として 18 mg を初回用量、18 ~ 45 mg を維持用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 54 mg を超えないこと。</p> <p>18 歳以上の患者： 通常、18 歳以上の患者には methylphenidate 塩酸塩として 18 mg を初回用量として、1 日 1 回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日用量は 72 mg を超えないこと。</p>
体重	開始用量	維持用量	最高用量																																				
17 kg 以上 25 kg 未満	1 mg	1 mg	2 mg																																				
25 kg 以上 34 kg 未満	1 mg	2 mg	3 mg																																				
34 kg 以上 38 kg 未満	1 mg	2 mg	4 mg																																				
38 kg 以上 42 kg 未満	1 mg	3 mg	4 mg																																				
42 kg 以上 50 kg 未満	1 mg	3 mg	5 mg																																				
50 kg 以上 63 kg 未満	2 mg	4 mg	6 mg																																				
63 kg 以上 75 kg 未満	2 mg	5 mg	6 mg																																				
75 kg 以上	2 mg	6 mg	6 mg																																				
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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。[本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。] (「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>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。]</p>	<p>1. CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場合のみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>2. 中等度 (Child-Pugh Class B) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 50% に減量すること。また、重度 (Child-Pugh Class C) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 25% に減量すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p>	<p>1) 本剤は中枢神経刺激作用を有し、その作用は服用後 12 時間持続するため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。</p> <p>2) 初回用量 本剤投与前に他の methylphenidate 塩酸塩製剤を服用している場合には、その用法・用量を考慮し、本剤の初回用量を 18 歳未満の患者では 18 ~ 45 mg、18 歳以上の患者では 18 ~ 72 mg の範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他の methylphenidate 塩酸塩製剤の服用を 1 ヶ月以上休薬した後に本剤を服用する場合は、18 mg を初回用量とすること。</p> <p>3) 本剤は徐放性製剤であるため分割して投与することは適切でなく、本剤は 18 mg 錠、27 mg 錠及び 36 mg 錠の 3 種類のみで 18 mg が最小単位であるため、9 mg 単位の増減量が必要な場合には錠剤の種類を変更して投与すること。</p>																																				

一般的名称	guanfacine hydrochloride (Guanfacine hydrochloride)	atomoxetine hydrochloride (Atomoxetine hydrochloride)	methylphenidate hydrochloride (Methylphenidate hydrochloride)
警告	—	—	本剤の投与は、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</li> <li>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.]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [「相互作用」の項参照]</li> <li>3. 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」「その他の注意」の項参照]</li> <li>4. 褐色細胞腫又はその既往歴のある患者 [急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある.]</li> <li>5. 閉塞隅角緑内障の患者 [散瞳があらわれることがある.]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 過度の不安, 緊張, 興奮性のある患者 [中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある.]</li> <li>2) 緑内障のある患者 [眼圧を上昇させるおそれがある.]</li> <li>3) 甲状腺機能亢進のある患者 [循環器系に影響を及ぼすことがある.]</li> <li>4) 不整頻拍, 狭心症のある患者 [症状を悪化させるおそれがある.]</li> <li>5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>6) 運動性チックのある患者, Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者 [症状を悪化又は誘発させることがある.]</li> <li>7) 重症うつ病の患者 [抑うつ症状が悪化するおそれがある.]</li> <li>8) 褐色細胞腫のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある.]</li> <li>9) モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤を投与中又は投与中止後 14 日以内の患者 [「相互作用」の項参照]</li> </ol>

一般的名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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. ]</p> <p>(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. (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]</p> <p>(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. (「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(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. ]</p> <p>(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. ]</p> <p>(6) 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. (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]</p> <p>(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. (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(8) 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. ]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある. (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある. (「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者 [痙攣をおこすことがある. ]</p> <p>(4) 心疾患 (QT 延長を含む) 又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある. ]</p> <p>(5) 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長の家族歴のある患者 [QT 延長を起こすおそれがある. ]</p> <p>(6) 高血圧又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある. ]</p> <p>(7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある. ]</p> <p>(8) 起立性低血圧の既往歴のある患者 [本剤の投与による起立性低血圧の報告がある. ]</p> <p>(9) 下記の精神系疾患のある患者 [行動障害, 思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある. ] 精神病的障害, 双極性障害</p> <p>(10) 排尿困難のある患者 [症状を悪化させるおそれがある. ]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>1) てんかん又はその既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させ, 発作を誘発させるおそれがある. ]</p> <p>2) 高血圧, 心不全, 心筋梗塞を起こしたことのある患者 [血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある. ]</p> <p>3) 脳血管障害 (脳動脈瘤, 血管炎, 脳卒中等) のある患者又はその既往歴のある患者 [これらの症状を悪化又は再発させることがある. ]</p> <p>4) 下記の精神系疾患のある患者 [行動障害, 思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある. ] 統合失調症, 精神病的障害, 双極性障害</p> <p>5) 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者 [慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある. ]</p> <p>6) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者 [因果関係は確立していないが, 中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある. ]</p> <p>7) 高度な消化管狭窄のある患者 [本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり, 本剤の服用により, まれに閉塞症状が報告されている. (「使用上の注意」の項参照)]</p>

一般的な名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>1) 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。</p> <p>2) 心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。</p> <p>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、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休業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すること。</p> <p>(3) 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(4) 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、敵意の発現や悪化が報告されている。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。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(5) 通常量の本剤を服用していた精神障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神障害又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。</p> <p>(6) 眠気、めまい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従事させないよう注意すること。</p> <p>(7) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照]</p> <p>(8) 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではない異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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、依存性等を含む本剤のリスクについて、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。</p> <p>2) 小児に中枢神経刺激剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。[「小児等への投与」の項参照]</p> <p>また、成人においても体重減少が報告されているので、観察を十分に行い、体重減少が著しい場合には投与を中断するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休業期間を設定して有用性の再評価を実施すること。また、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。</p> <p>4) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではない異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。</p> <p>5) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。</p> <p>6) まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。</p> <p>7) めまい、眠気、視覚障害等が発現するおそれがあるので、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。</p> <p>8) 攻撃性は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の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動の発現又は悪化について観察すること。</p>

一般的名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride											
使用上の注意	<p>(7) 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。</p> <p>(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。</p>	<p>(9) 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。[「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>9) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。</p>											
	<p>3. 相互作用 本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="904 552 1431 786"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー)</td> <td>両薬剤の作用が増強される可能性がある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。</td> <td>脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー)	両薬剤の作用が増強される可能性がある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。	<p>3. 相互作用</p> <p>1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1458 547 1984 635"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)</td> <td>MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。</td> <td>本剤は交感神経刺激作用を有するため。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー)	両薬剤の作用が増強される可能性がある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。												

一般的名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride																														
使用上の注意	(2) 併用注意 (併用に注意すること)																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4/5 阻害剤 イトラコナゾール、 リトナビル、クラリス スロマイシン等</td> <td>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。[「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照]</td> <td>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。[「薬物動態」の項参照]</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある。</td> <td>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。[「薬物動態」の項参照]</td> </tr> </tbody> </table>	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 スロマイシン等	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。[「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照]	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。[「薬物動態」の項参照]	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	本剤の血中濃度が減少し、作用が减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。[「薬物動態」の項参照]	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サルブタモール硫酸塩 (静脈内投与等の全身性投与、吸入投与を除く)</td> <td>心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。</td> <td>心血管系への作用を増強する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]</td> </tr> <tr> <td>β-受容体刺激剤 (サルブタモール硫酸塩を除く)</td> <td>これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。</td> <td>これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	サルブタモール硫酸塩 (静脈内投与等の全身性投与、吸入投与を除く)	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]	β-受容体刺激剤 (サルブタモール硫酸塩を除く)	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>昇圧剤</td> <td>昇圧作用を増強することがある。</td> <td>本剤は交感神経刺激作用を有するため。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム</td> <td>クマリン系抗凝固剤の作用を増強することがある。</td> <td>クマリン系抗凝固剤の半減期を延長させる。</td> </tr> <tr> <td>抗痙攣剤 フェノバルビタール フェニトイン プリミドン</td> <td>抗痙攣剤の作用を増強することがある。</td> <td>本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	昇圧剤	昇圧作用を増強することがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。	クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強することがある。	クマリン系抗凝固剤の半減期を延長させる。	抗痙攣剤 フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	抗痙攣剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
	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 スロマイシン等	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。[「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照]	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。[「薬物動態」の項参照]																														
	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	本剤の血中濃度が減少し、作用が减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。[「薬物動態」の項参照]																														
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
	サルブタモール硫酸塩 (静脈内投与等の全身性投与、吸入投与を除く)	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]																														
	β-受容体刺激剤 (サルブタモール硫酸塩を除く)	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。																														
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
	昇圧剤	昇圧作用を増強することがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。																														
クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強することがある。	クマリン系抗凝固剤の半減期を延長させる。																															
抗痙攣剤 フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	抗痙攣剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、抗精神病薬、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン誘導体等 アルコール	相互に作用を増強することがある。	これらの薬剤により、本剤の鎮静作用が増強される可能性がある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2D6 阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。</td> <td>これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[「用法・用量」に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]</td> </tr> <tr> <td>昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等</td> <td>これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。</td> <td>これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP2D6 阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[「用法・用量」に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]	昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン</td> <td>三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用を増強することがある。</td> <td>本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、抗精神病薬、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン誘導体等 アルコール	相互に作用を増強することがある。	これらの薬剤により、本剤の鎮静作用が増強される可能性がある。																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
CYP2D6 阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[「用法・用量」に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]																															
昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。	機序不明	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤 (イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等</td> <td>これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。</td> <td>これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を増強する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤 (イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を増強する可能性がある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン</td> <td>本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。</td> <td>ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>クロニジン</td> <td>メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある。[「その他の注意」の項参照]</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン	本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。	クロニジン	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある。[「その他の注意」の項参照]	機序不明										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。	機序不明																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤 (イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を増強する可能性がある。																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン	本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。																															
クロニジン	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある。[「その他の注意」の項参照]	機序不明																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧作用を有する薬剤 β遮断剤、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、降圧利尿剤等	相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。	これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性がある。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
降圧作用を有する薬剤 β遮断剤、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、降圧利尿剤等	相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。	これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性がある。																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等				<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルコール</td> <td>精神神経系の副作用を増強することがある。</td> <td>アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アルコール	精神神経系の副作用を増強することがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
アルコール	精神神経系の副作用を増強することがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。																															

一般的名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride
使用上の注意	<p>4. 副作用 承認時における安全性評価対象症例 254 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)は 190 例 (74.8%) に認められた。主なものは、傾眠 146 例 (57.5%)、血圧低下 39 例 (15.4%)、頭痛 31 例 (12.2%) であった。</p>	<p>4. 副作用 小児を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 209 例 (75.2%) に副作用が報告され、主なものは頭痛 (22.3%)、食欲減退 (18.3%)、傾眠 (14.0%)、腹痛 (12.2%)、悪心 (9.7%) であった。日本人及びアジア人の成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 392 例 (日本人患者 278 例を含む) 中 315 例 (80.4%) に副作用が報告され、主なものは悪心 (46.9%)、食欲減退 (20.9%)、傾眠 (16.6%)、口渇 (13.8%)、頭痛 (10.5%) であった。(成人適応追加時)</p>	<p>4. 副作用 ＜小児 AD/HD 承認時＞ AD/HD 患児を対象として国内で実施した第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験の総症例 216 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 174 例 (80.6%) に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例 (42.1%)、不眠症 40 例 (18.5%)、体重減少 26 例 (12.0%)、頭痛 18 例 (8.3%)、腹痛 12 例 (5.6%)、悪心 12 例 (5.6%)、チック 11 例 (5.1%)、発熱 11 例 (5.1%) であった。 ＜成人 AD/HD 承認時＞ 成人 AD/HD 患者を対象として国内で実施した第 III 相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 209 例 (76.8%) に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例 (39.7%)、動悸 59 例 (21.7%)、体重減少 54 例 (19.9%)、不眠症 49 例 (18.0%)、悪心 45 例 (16.5%)、口渇 40 例 (14.7%)、頭痛 29 例 (10.7%) であった。 ＜小児 AD/HD 再審査終了時＞ AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用(臨床検査値異常を含む)は、1385 例中 529 例 (38.2%) に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例 (27.9%)、不眠症 69 例 (5.0%)、体重減少 69 例 (5.0%)、チック 47 例 (3.4%)、睡眠障害 42 例 (3.0%)、頭痛 37 例 (2.7%)、腹痛 25 例 (1.8%)、悪心 23 例 (1.7%) であった。</p>
	<p>(1) 重大な副作用 1) 低血圧 (5%以上)、徐脈 (5%以上): 高度な低血圧、徐脈があらわれ、失神に至る場合があるので、血圧及び脈拍数を定期的に測定するとともに、患者の状態を注意深く観察し、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 失神 (頻度不明<sup>注1)</sup>): 失神が起こることがあるので、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。 3) 房室ブロック (0.5%未満): 房室ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合は減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用 1) 肝機能障害、黄疸、肝不全 (頻度不明): 肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全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。 2) アナフィラキシー (頻度不明): 血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>1) 重大な副作用 (1) 剥脱性皮膚炎 (0.1%): 広範囲の皮膚の潮紅、浸潤、強いそう痒等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 狭心症 (頻度不明): 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明): 発熱、高度の筋硬直、CK (CPK) 上昇があらわれることがあるので、このような場合には体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。 (4) 脳血管障害 (血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中) (頻度不明): 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 肝不全、肝機能障害 (頻度不明): 肝不全 (急性肝不全等)、肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。</p>

一般的な名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride																																																																																																																														
使用上の注意	<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="360 359 869 678"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>過敏症、発疹、そう痒</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>起立性低血圧</td> <td>血圧上昇</td> <td>頻脈、洞性不整脈、蒼白、高血圧性脳症</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>傾眠、頭痛、不眠、めまい</td> <td>易刺激性</td> <td>悪夢、感情不安定、激越、鎮静、無力症</td> <td>不安、うつ病、嗜眠、痙攣、過眠症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛</td> <td>食欲減退、悪心、便秘、下痢、口渇、嘔吐</td> <td></td> <td>腹部不快感、消化不良</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>倦怠感</td> <td>遺尿、体重増加</td> <td>頻尿、ALT (GPT) 上昇</td> <td>喘息、胸痛、脱水</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明</p>	種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>	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	精神神経系	傾眠、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	消化器	腹痛	食欲減退、悪心、便秘、下痢、口渇、嘔吐		腹部不快感、消化不良	その他	倦怠感	遺尿、体重増加	頻尿、ALT (GPT) 上昇	喘息、胸痛、脱水	<p>(2) その他の副作用</p> <p>副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="907 327 1429 949"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘、口渇</td> <td>下痢、消化不良、口内乾燥</td> <td></td> <td>鼓腸</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、傾眠、浮動性めまい</td> <td>体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分、不眠症</td> <td>早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ</td> <td>びくびく感</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>そう痒症</td> <td>発疹、蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>動悸</td> <td>頻脈、血圧上昇、心拍数増加</td> <td>心電図QT延長、失神</td> <td>レイノー現象、潮紅</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>多汗症</td> <td>皮膚炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿・生殖器</td> <td></td> <td>排尿困難、勃起不全</td> <td>生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿</td> <td>持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巢痛、オルガズム異常、尿意切迫</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>体重減少</td> <td>胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常</td> <td>結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣</td> <td>散瞳</td> </tr> </tbody> </table>	副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	消化器	悪心、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸	精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分、不眠症	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感	過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹		循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅	皮膚		多汗症	皮膚炎		泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巢痛、オルガズム異常、尿意切迫	その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣	散瞳	<p>2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1460 272 1982 1353"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>鼻咽頭炎、胃腸炎、鼻炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、麦粒腫、中耳炎、咽頭炎</td> <td>上気道感染、副鼻腔炎</td> </tr> <tr> <td>血液障害</td> <td></td> <td>血小板減少症</td> <td>白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病</td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td>季節性アレルギー</td> <td>アナフィラキシー反応、過敏症反応、耳介腫脹、水疱形成、表皮剥脱</td> </tr> <tr> <td>代謝障害</td> <td>食欲減退 (31.2%)</td> <td>体重増加不良、食欲亢進</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>不眠症、チック、睡眠障害</td> <td>不安、抑うつ気分、攻撃性、激越、うつ病、抜毛、幻聴、気分変動、過覚醒、感情不安定、精神病的障害、妄想、神経過敏、落ち着きのなさ、緊張、怒り、無感情、歯ざしり、幻視、リビドー減退、多弁、気分動揺</td> <td>涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、躁病、パニック発作、リビドー亢進</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td>振戦、鎮静、傾眠、体位性めまい、ジスキネジー、痙攣、自律神経失調、錯覚、緊張性頭痛</td> <td>精神運動亢進、大発作痙攣、嗜眠</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>ドライアイ、アレルギー性結膜炎、結膜充血、近視、眼そう痒症</td> <td>霧視、複視、散瞳、視覚障害</td> </tr> <tr> <td>耳障害</td> <td></td> <td>難聴、耳痛、回転性めまい</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>動悸、頻脈</td> <td>徐脈、上室性期外収縮</td> <td>期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>ほてり、高血圧、血圧変動</td> <td>レイノー現象</td> </tr> <tr> <td>呼吸器障害</td> <td></td> <td>呼吸困難、上気道の炎症、喘息、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑</td> <td>咽喉頭疼痛</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、腹痛、口渇、嘔吐、下痢</td> <td>腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛、消化不良、腹部膨満、異常便、歯肉腫脹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚障害</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹、湿疹、脱毛症、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、多汗症、そう痒症、接触性皮膚炎</td> <td>斑状皮疹、紅斑</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	1%未満	頻度不明	感染症		鼻咽頭炎、胃腸炎、鼻炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、麦粒腫、中耳炎、咽頭炎	上気道感染、副鼻腔炎	血液障害		血小板減少症	白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病	免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症反応、耳介腫脹、水疱形成、表皮剥脱	代謝障害	食欲減退 (31.2%)	体重増加不良、食欲亢進		精神障害	不眠症、チック、睡眠障害	不安、抑うつ気分、攻撃性、激越、うつ病、抜毛、幻聴、気分変動、過覚醒、感情不安定、精神病的障害、妄想、神経過敏、落ち着きのなさ、緊張、怒り、無感情、歯ざしり、幻視、リビドー減退、多弁、気分動揺	涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、躁病、パニック発作、リビドー亢進	神経系障害	頭痛、浮動性めまい	振戦、鎮静、傾眠、体位性めまい、ジスキネジー、痙攣、自律神経失調、錯覚、緊張性頭痛	精神運動亢進、大発作痙攣、嗜眠	眼障害		ドライアイ、アレルギー性結膜炎、結膜充血、近視、眼そう痒症	霧視、複視、散瞳、視覚障害	耳障害		難聴、耳痛、回転性めまい		心臓障害	動悸、頻脈	徐脈、上室性期外収縮	期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮	血管障害		ほてり、高血圧、血圧変動	レイノー現象	呼吸器障害		呼吸困難、上気道の炎症、喘息、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑	咽喉頭疼痛	胃腸障害	悪心、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛、消化不良、腹部膨満、異常便、歯肉腫脹		皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、脱毛症、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、多汗症、そう痒症、接触性皮膚炎	斑状皮疹、紅斑
	種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>																																																																																																																												
	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																																																																																																																												
	精神神経系	傾眠、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																																																																																																																												
	消化器	腹痛	食欲減退、悪心、便秘、下痢、口渇、嘔吐		腹部不快感、消化不良																																																																																																																												
	その他	倦怠感	遺尿、体重増加	頻尿、ALT (GPT) 上昇	喘息、胸痛、脱水																																																																																																																												
	副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																																																																																																												
	消化器	悪心、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸																																																																																																																												
	精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分、不眠症	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感																																																																																																																												
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹																																																																																																																														
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅																																																																																																																													
皮膚		多汗症	皮膚炎																																																																																																																														
泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巢痛、オルガズム異常、尿意切迫																																																																																																																													
その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣	散瞳																																																																																																																													
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																																																																																														
感染症		鼻咽頭炎、胃腸炎、鼻炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、麦粒腫、中耳炎、咽頭炎	上気道感染、副鼻腔炎																																																																																																																														
血液障害		血小板減少症	白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病																																																																																																																														
免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症反応、耳介腫脹、水疱形成、表皮剥脱																																																																																																																														
代謝障害	食欲減退 (31.2%)	体重増加不良、食欲亢進																																																																																																																															
精神障害	不眠症、チック、睡眠障害	不安、抑うつ気分、攻撃性、激越、うつ病、抜毛、幻聴、気分変動、過覚醒、感情不安定、精神病的障害、妄想、神経過敏、落ち着きのなさ、緊張、怒り、無感情、歯ざしり、幻視、リビドー減退、多弁、気分動揺	涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、躁病、パニック発作、リビドー亢進																																																																																																																														
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	振戦、鎮静、傾眠、体位性めまい、ジスキネジー、痙攣、自律神経失調、錯覚、緊張性頭痛	精神運動亢進、大発作痙攣、嗜眠																																																																																																																														
眼障害		ドライアイ、アレルギー性結膜炎、結膜充血、近視、眼そう痒症	霧視、複視、散瞳、視覚障害																																																																																																																														
耳障害		難聴、耳痛、回転性めまい																																																																																																																															
心臓障害	動悸、頻脈	徐脈、上室性期外収縮	期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮																																																																																																																														
血管障害		ほてり、高血圧、血圧変動	レイノー現象																																																																																																																														
呼吸器障害		呼吸困難、上気道の炎症、喘息、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑	咽喉頭疼痛																																																																																																																														
胃腸障害	悪心、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛、消化不良、腹部膨満、異常便、歯肉腫脹																																																																																																																															
皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、脱毛症、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、多汗症、そう痒症、接触性皮膚炎	斑状皮疹、紅斑																																																																																																																														

一般的名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride																								
使用上の注意			<table border="1"> <tr> <td>筋骨格系障害</td> <td></td> <td>筋緊張、関節痛、筋痙縮、筋痛、四肢痛</td> <td>筋攣縮</td> </tr> <tr> <td>泌尿器系障害</td> <td></td> <td>頻尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖系障害</td> <td></td> <td>精巣上体炎、陰茎癒着、勃起不全</td> <td>持続勃起症</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td>発熱、倦怠感</td> <td>易刺激性、胸部不快感、無力症、悪寒、疲労、胸痛</td> <td>異常高熱</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>体重減少</td> <td>血圧上昇、拡張期血圧上昇、脈拍異常、QT延長、異常Q波、白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血中アミラーゼ増加、CK (CPK) 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、肝機能異常、血中ビリルビン増加、トリグリセリド増加、血糖増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、尿潜血</td> <td>心雑音、ALP 増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒</td> <td></td> <td>足骨折、手骨折</td> <td></td> </tr> </table>	筋骨格系障害		筋緊張、関節痛、筋痙縮、筋痛、四肢痛	筋攣縮	泌尿器系障害		頻尿		生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着、勃起不全	持続勃起症	全身障害	発熱、倦怠感	易刺激性、胸部不快感、無力症、悪寒、疲労、胸痛	異常高熱	臨床検査	体重減少	血圧上昇、拡張期血圧上昇、脈拍異常、QT延長、異常Q波、白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血中アミラーゼ増加、CK (CPK) 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、肝機能異常、血中ビリルビン増加、トリグリセリド増加、血糖増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、尿潜血	心雑音、ALP 増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常	傷害、中毒		足骨折、手骨折	
	筋骨格系障害		筋緊張、関節痛、筋痙縮、筋痛、四肢痛	筋攣縮																							
泌尿器系障害		頻尿																									
生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着、勃起不全	持続勃起症																								
全身障害	発熱、倦怠感	易刺激性、胸部不快感、無力症、悪寒、疲労、胸痛	異常高熱																								
臨床検査	体重減少	血圧上昇、拡張期血圧上昇、脈拍異常、QT延長、異常Q波、白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血中アミラーゼ増加、CK (CPK) 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、肝機能異常、血中ビリルビン増加、トリグリセリド増加、血糖増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、尿潜血	心雑音、ALP 増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常																								
傷害、中毒		足骨折、手骨折																									
—	5. 高齢者への投与 高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与する場合には注意すること。[高齢者を対象とした試験は実施されていない。]																									
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験 (ラット) において胎盤通過性が認められている。] (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) において乳汁中への移行が認められている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験 (ウサギ) において、最大推奨用量の約 100 倍に相当する 200 mg/kg/日の投与により催奇形性が報告されている。] 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトでメチルフェニデートが、乳汁中に移行するとの報告がある。]																									

一般的名称	guanfacine hydrochloride (Guanfacine hydrochloride)	atomoxetine hydrochloride (Atomoxetine hydrochloride)	methylphenidate hydrochloride (Methylphenidate hydrochloride)
使用上の注意	<p>6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>	<p>7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない。[6歳未満の小児等を対象とした試験は，実施されていない。] (2) 投与初期に体重増加の抑制，成長遅延が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]</p>	<p>7. 小児等への投与 1) 低出生体重児，新生児，乳児，6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[6歳未満の患者を対象とした試験は，実施されていない。] 2) 長期投与時に体重増加の抑制，成長遅延が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]</p>
	<p>7. 過量投与 徴候，症状：低血圧，徐脈，投与初期の一過性高血圧，嗜眠，呼吸抑制等があらわれることがある。 処置：胃洗浄（投与直後），活性炭が有効な場合がある。なお，本剤は透析により除去されない。嗜眠が発現した場合は，昏睡，徐脈及び低血圧等のより重篤な毒性が遅れて発現する可能性があるため，処置を行った上で少なくとも24時間観察すること。</p>	<p>8. 過量投与 徴候，症状：過量投与時には，痙攣，QT延長，傾眠，興奮，運動亢進，異常行動，消化器症状，散瞳，頻脈，口渴，浮動性めまい，振戦及び血圧上昇等が認められている。また，本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には，死亡例も報告されている。 処置：気道を確保し，心機能やバイタルサインのモニターを行い，適切な対症療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄又は活性炭の投与を行うこと。なお，本剤は蛋白結合率が高いため，透析は有効ではない。</p>	<p>8. 過量投与 徴候，症状： 主として中枢神経系の過刺激及び過度の交感神経作用に起因する以下の徴候及び症状があらわれることがある。 嘔吐，激越，振戦，反射亢進，筋攣縮，痙攣（昏睡を続発することがある），多幸感，錯乱，幻覚，せん妄，発汗，潮紅，頭痛，高熱，頻脈，動悸，不整脈，高血圧，散瞳，粘膜乾燥 処置： 症状に応じた適切な支持療法を行うこと。自傷行為及び過刺激症状を悪化させる外部刺激を排除するように留意すること。必要に応じて胃洗浄によって胃内容物を除去する，又は活性炭や下剤の投与を行うこと。激越や発作がある場合には，胃洗浄の前にコントロールを行い，気道を確保すること。十分な血液循環及び呼吸を維持するために集中治療を行うこと。高熱に対しては物理的な解熱処置をとること。過量投与に対する腹膜透析又は血液透析の有効性は確立していない。過量投与患者の治療に際しては，メチルフェニデートが長時間かけて放出されることを考慮すべきである。</p>

一般的な名称	guanfacine hydrochloride (Guanfacine hydrochloride)	atomoxetine hydrochloride (Atomoxetine hydrochloride)	methylphenidate hydrochloride (Methylphenidate hydrochloride)
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>(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る。)</p> <p>(2) 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指導すること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時 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る。]</p> <p>(2) 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>1) 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報告されている。]</p> <p>2) 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。</p> <p>3) 本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。</p> <p>薬剤服用時</p> <p>本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタル X 線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。</p>
<p>使用上の注意</p> <p>—</p>		<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 11 試験及び遺尿症患者における 1 試験の計 12 試験) の併合解析において、プラセボ投与群に対して本剤投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある (本剤投与群 5/1357 (0.37%), プラセボ投与群 0/851 (0%))。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HD に併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。</p> <p>(2) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 11 試験) の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤投与群 21/1308 (1.6%), プラセボ投与群 9/806 (1.1%) であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 9 試験) の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤投与群 6/1697 (0.35%), プラセボ投与群 4/1560 (0.26%) であった。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>1) 因果関係は確立していないが、メチルフェニデート塩酸塩製剤とクロニジンとの併用により、突然死が報告されている。</p> <p>2) メチルフェニデート塩酸塩の長期発癌性試験の結果、F344/N ラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、約 60mg/kg/日投与群の雄で肝芽腫の発現がみられている。</p> <p>3) メチルフェニデート塩酸塩は、<i>Salmonella typhimurium</i> を用いた Ames 試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。</p>

一般的名称	guanfacine hydrochloride	atomoxetine hydrochloride	methylphenidate hydrochloride
使用上の注意		<p>(3) 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の 5.9～11.6%に血圧上昇（収縮期 20 mmHg 以上、拡張期 15 mmHg 以上）又は心拍数増加（20 bpm 以上）が認められたとの報告がある。[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4) 幼若ラットにアトモキセチン 1, 10 及び 50 mg/kg を約 75 日間反復投与したところ、1 mg/kg 以上で性成熟のわずかな遅延、10 mg/kg 以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度 (AUC) を臨床最大用量投与時 (1.8 mg/kg) の AUC と比較すると 1 mg/kg では最大で 0.2 倍 (CYP2D6 通常活性, EM) 又は 0.02 倍 (CYP2D6 活性欠損, PM), 10 mg/kg では最大で 1.9 倍 (EM) 又は 0.2 倍 (PM) であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。</p> <p>(5) 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキセチンを経口投与した 3 試験のうち 1 試験において、最高用量の 100 mg/kg で生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときの AUC は臨床最大用量投与時 (1.8 mg/kg) の AUC と比較すると 2.6 倍 (EM) 又は 0.3 倍 (PM) であった。なお、これらの所見が認められたのは 3 試験のうち 1 試験であり、アトモキセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。</p>	
添付文書作成年月	—	2013 年 11 月改訂 (第 9 版)	2016 年 2 月改訂 (第 8 版)

●●●●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
871179

貯 法：気密容器・室温保存  
使用期限：外箱等に表示

注意欠陥／多動性障害治療剤  
(選択的  $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体作動薬)  
規制区分名称，処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

**インチュニブ錠 1mg**  
**インチュニブ錠 3mg**

グアンファシン塩酸塩徐放錠  
Intuniv®

	1mg	3mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

シオノギ製薬

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦，産婦，授乳婦等への投与〕の項参照〕
3. 房室ブロック（第二度，第三度）のある患者〔本剤の中核性の徐脈作用により症状が悪化するおそれがある。〕

い場合には，投与中止を考慮し，漫然と投与しないこと。  
3. 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<sup>®</sup>）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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	インチュニブ錠 1mg	インチュニブ錠 3mg
成分・含量 (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)	グアンファシン塩酸塩 3.42mg (グアンファシンとして 3mg)
添加物	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，黄色三酸化鉄

2. 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 (503) 裏面 (1MG) 側面	表面 (503) 裏面 (3MG) 側面
大きさ	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4mm	直径 約 7.9mm 厚さ 約 4mm
重量	約 0.15g	約 0.20g
識別コード	503 : 1MG	503 : 3MG

【効能・効果】

小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕
2. 18歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において，18歳以降も継続して本剤を投与する場合には，治療上の有益性及び危険性を考慮して慎重に投与するとともに，定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し，有用性が認められな

【用法・用量】

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

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

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）
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。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (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

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

止した場合、血圧上昇があらわれることがある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

- (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。(「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)]
- (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) 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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]
- (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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]
- (8) 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。]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に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。
- (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。
- (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。
- (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。
  - 1) 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。
  - 2) 心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。
  - 3) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 眠気、鎮静等が起こることがあるため、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。

## 3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。

## 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	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるため、本剤を減量するなど注意すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]	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。[「薬物動態」の項参照]
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	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。[「薬物動態」の項参照]
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。	機序不明
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		

## 4. 副作用

承認時における安全性評価対象症例 254 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 190 例 (74.8%) に認められた。主なものは、傾眠 146 例 (57.5%)、血圧低下 39 例 (15.4%)、頭痛 31 例 (12.2%) であった。

### (1) 重大な副作用

- 1) 低血圧 (5%以上)、徐脈 (5%以上) : 高度な低血圧、徐脈があらわれ、失神に至る場合があるので、血圧及び脈拍数を定期的に測定するとともに、患者の状態を注意深く観察し、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 失神 (頻度不明<sup>注1</sup>) : 失神が起こることがあるため、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。
- 3) 房室ブロック (0.5%未満) : 房室ブロックがあらわれることがあるため、異常が認められた場合は減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>
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
精神神経系	傾眠、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
消化器	腹痛	食欲減退、悪心、便秘、下痢、口渇、嘔吐		腹部不快感、消化不良
その他	倦怠感	遺尿、体重増加	頻尿、ALT (GPT) 上昇	喘息、胸痛、脱水

注 1 : 海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

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

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人<sup>注1)</sup> 男性11例に1mg、2mg、3mg及び4mgを漸増法でそれぞれ1日1回空腹時5日間、計20日間反復経口投与したときの各投与量における投与5日目の血漿中濃度を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。投与後5時間（中央値）でCmaxに達し、Cmax及びAUCは用量に比例して増加した。また、反復投与開始後約5日で定常状態に達した<sup>1)</sup>。

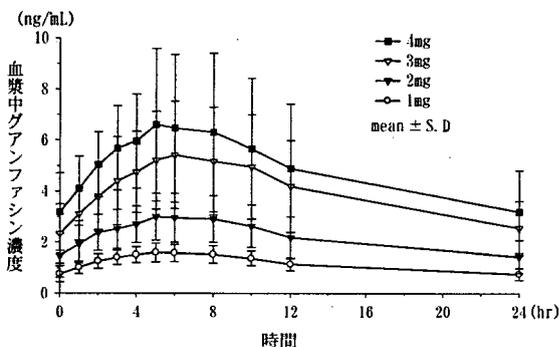


図1 健康成人における血漿中濃度（反復投与：各投与量における投与5日目）

表1 健康成人における薬物動態パラメータ（反復投与：各投与量における投与5日目）

投与量 (mg)	例数	Cmax <sup>※1)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>※1)</sup> (ng·hr/mL)	Tmax <sup>※2)</sup> (hr)
1	11	1.66 (0.355)	27.61 (5.802)	5 (4-10)
2		3.05 (0.948)	52.11 (18.25)	5 (4-8)
3		5.60 (2.13)	94.24 (36.61)	5 (4-10)
4		7.06 (2.98)	114.7 (50.45)	5 (3-8)

※1：算術平均値（標準偏差）

※2：中央値（最小値-最大値）

(2) 小児患者

日本人小児及び外国人小児AD/HD患者（392例）から得られた血漿中グアンファシン濃度データ（3231ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積に対して体重が統計学的に有意な共変量であった。また、日本人児童患者160例（6～12歳）及び青少年患者31例（13～17歳）にそれぞれ0.04mg/kg<sup>注1)</sup>、0.08mg/kg及び0.12mg/kgを1日1回経口投与したとき、母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態パラメータは表2のとおりである<sup>2)</sup>。

表2 小児における推定薬物動態パラメータ\*（定常状態）

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

※：中央値（最小値-最大値）、母集団薬物動態解析ソフトNONMEM<sup>®</sup>に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

2. 食事の影響

健康成人<sup>注1)</sup> 140例を対象に、3mg（1mg錠3錠あるいは3mg錠1錠）単回投与時の食事の影響を検討したところ、空腹時投与に比べて食後投与（高脂肪食）ではCmaxは約1.2～1.4倍高く、AUCは約1.2～1.3倍高かった<sup>3)</sup>。

3. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、約70%である<sup>4)</sup>。

4. 代謝

- (1) グアンファシンの主要な代謝経路は、芳香環における水酸化、それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であると推定された<sup>5)</sup>。健康成人<sup>注1)</sup> 男性11例に4mgを反復経口投与したとき、ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が血漿中の代謝物として検出された<sup>1)</sup>。
- (2) *In vitro*試験の結果、グアンファシンの酸化的代謝に関する主な代謝酵素はCYP3A4/5と推定された<sup>6)</sup>。

5. 排泄

グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して消失する<sup>4)</sup>。健康成人<sup>注1)</sup> 男性11例に1mgを単回経口投与したときのT<sub>1/2</sub>の算術平均値（標準偏差）は、18.4時間（7.52）であった。また、1mg単回（投与後72時間まで）及び4mg反復（5日目投与後24時間まで）投与時のグアンファシンの累積尿中排泄率は、投与量の40.9%及び36.0%であった<sup>1)</sup>。

*In vitro*試験において、グアンファシンはOCT2（有機カチオントランスポーター2）の基質であることが示された。

6. 腎機能障害患者

腎機能障害者<sup>注1)</sup>（被験者群：10mL/min≤糸球体ろ過量≤30mL/min、糸球体ろ過量<10mL/min、各群4～5例）にグアンファシン3mgを単回静脈内投与<sup>注1)</sup>したとき、腎機能正常者<sup>注1)</sup>（6例）と比較して、グアンファシンの尿中排泄率は各群でそれぞれ約75%及び約87%の低下、腎クリアランスは約85%及び約92%の低下であったものの、全身クリアランスは約14%及び約29%の低下であった<sup>7)</sup>。（外国人によるデータ）

7. 薬物相互作用

(1) CYP3A4/5阻害剤との併用

健康成人<sup>注1)</sup> 20例に、ケトコナゾール400mgを1日1回6日間反復投与での投与3日目にグアンファシン4mg単回投与を併用したとき、ケトコナゾール存在下でグアンファシンのCmaxは約1.75倍に増加し、AUCは約2.79～3.13倍に増加した<sup>8)</sup>。（外国人によるデータ）

(2) CYP3A4/5 誘導剤との併用

健康成人<sup>注1)</sup> 19 例に、リファンピシム 600mg を 1 日 1 回 11 日間反復投与との投与 8 日目にグアンファシン 4mg の単回投与を併用したとき、リファンピシムの存在下でグアンファシンの C<sub>max</sub> は約 54% 減少し、AUC は約 63~69% 減少した<sup>9)</sup>。(外国人によるデータ)

(3) メチルフェニデート塩酸塩との併用

健康成人<sup>注1)</sup> 38 例に、グアンファシン 4mg とメチルフェニデート塩酸塩 36mg を単回投与したとき、グアンファシンとメチルフェニデートの C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった<sup>10)</sup>。(外国人によるデータ)

8. QT 間隔に対する影響

健康成人<sup>注1)</sup> 83 例 (試験完了例 61 例) を対象に、グアンファシン即放性製剤 4mg 単回投与時及び 4~8mg 漸増反復投与での 8mg<sup>注1)</sup> 投与時の QT 間隔に対する影響を検討した。ベースラインからの変化量 [QTcF (Fridericia 補正) 間隔] におけるプラセボ投与時との差の最大平均値 (片側 95% 信頼区間上限値) は、4mg 投与では 4.55 (6.52) msec, 8mg 投与では 7.61 (10.34) msec であり、QTc 間隔の延長が認められた<sup>11)</sup>。(外国人によるデータ)

注 1) 本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照

【臨床成績】

1. 二重盲検試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV 合計スコアの投与 7 週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであった<sup>12)</sup>。

表 3 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量<sup>※1)</sup>

投与群 <sup>※2)</sup>	ベースライン		投与 7 週後		変化量		プラセボとの比較	
	例数	平均 (標準偏差)	例数	平均 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95% 信頼区間]	p 値 <sup>※3)</sup>	
プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.70 (1.24)	-	-	
0.08mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89 [-11.14, -4.65]	<.0001	
0.12mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.89 (1.29)	-10.19 [-13.48, -6.89]	<.0001	

- ※1: 混合効果モデルに基づく解析  
投与群、評価時点、投与群×評価時点交互作用を固定効果、ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上) 及び年齢区分 (13 歳未満, 13 歳以上) を共変量、分散共分散構造は無構造とした。
- ※2: プラセボ群並びに本剤 0.04, 0.08 及び 0.12mg/kg 群を設定し、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア (40 点未満/40 点以上) 及び年齢 (13 歳未満/13 歳以上) を因子とした確率最小化法を用いて割付を行った。ただし、体重が 17kg 以上 25kg 未満の被験者は本剤 0.04mg/kg 群に、75kg 以上の被験者は本剤 0.12mg/kg 群に割付けないこととした。
- ※3: 多重比較、固定順序法により投与 7 週後の p 値を算出  
0.12mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) により有意差が認められた場合のみ 0.08mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行う。

2. 長期投与試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV 合計スコアの推移は下表のとおりであった<sup>13)</sup>。

表 4 ADHD-RS-IV 合計スコアの推移

	プラセボ/本剤集団 <sup>※1)</sup>		本剤/本剤集団 <sup>※2)</sup>	
	例数	合計スコア	例数	合計スコア
二重盲検試験開始時	67	36.6±8.6	197	36.3±8.2
長期投与試験開始時	57	31.4±12.6	165	25.9±11.4
1 週	57	27.7±11.8	165	24.6±12.1
2 週	56	26.4±11.9	163	22.5±12.2
3 週	54	23.2±10.5	163	21.1±11.6
4 週	54	22.1±10.8	159	19.6±11.5

	プラセボ/本剤集団 <sup>※1)</sup>		本剤/本剤集団 <sup>※2)</sup>	
	例数	合計スコア	例数	合計スコア
5 週	53	21.6±11.3	160	18.8±11.6
7 週	52	20.0±10.1	155	18.4±11.5
11 週	49	19.7±9.9	152	17.9±10.6
15 週	46	20.4±9.6	152	18.9±11.4
27 週	41	19.0±8.4	138	17.9±10.6
39 週	38	19.3±10.1	130	16.2±9.8
51 週	34	19.1±10.9	125	16.2±10.6
最終評価時	57	22.2±12.0	165	18.8±11.4

平均値±標準偏差

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

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

【薬効薬理】

1. 薬理作用

AD/HD モデル動物である自然発症高血圧ラットにおいて、多動性及び衝動性のいずれの指標に対しても改善効果が認められた<sup>14)</sup>。

2. 作用機序

グアンファシンはアドレナリン受容体 ( $\alpha_{2A}$ ) に対して親和性を示し<sup>15)</sup>,  $\alpha_2$  アドレナリン受容体を介した直接的なノルアドレナリンのシナプス伝達調整により、前頭皮質及び大脳基底核におけるシグナルを調整している可能性が示唆されている<sup>16)</sup>が、AD/HD の治療効果における詳細な作用機序は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: グアンファシン塩酸塩 (JAN)

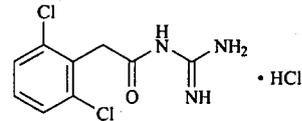
Guanfacine Hydrochloride

化学名: N-Amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide monohydrochloride

分子式: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O·HCl

分子量: 282.56

化学構造式:



性状: 白色～淡灰白色の粉末である。

融点: 216°C

【包装】

インチュニブ錠 1mg: PTP140 錠 (14 錠×10)

インチュニブ錠 3mg: PTP140 錠 (14 錠×10)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 社内資料 (健康成人における薬物動態試験) [xxxxxxxxx]
- 社内資料 (小児 AD/HD 患者における母集団薬物動態解析) [xxxxxxxxx]
- 社内資料 (健康成人における生物学的同等性試験) [xxxxxxxxx]
- Carchman, S. H. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1987, 27, 762 [xxxxxxxxx]
- 社内資料 (健康成人における反復経口投与後の代謝物検索) [xxxxxxxxx]
- 社内資料 (責任代謝酵素同定試験) [xxxxxxxxx]
- Kirch, W. et al. : Clin. Pharmacokinet., 1980, 5, 476 [xxxxxxxxx]
- 社内資料 (薬物相互作用試験-ケトコナゾール-) [xxxxxxxxx]
- 社内資料 (薬物相互作用試験-リファンピシム-) [xxxxxxxxx]
- 社内資料 (薬物相互作用試験-メチルフェニデート-) [xxxxxxxxx]

[xxxxxxxxx]

- 11) 社内資料 (QT/QTc 評価試験) [xxxxxxxxx]
- 12) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の第 2/3 相試験) [xxxxxxxxx]
- 13) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の第 2/3 相長期投与試験)  
[xxxxxxxxx]
- 14) 社内資料 (*in vivo* 薬理試験) [xxxxxxxxx]
- 15) 社内資料 (ヒト  $\alpha_2$  アドレナリン受容体親和性及び選択性)  
[xxxxxxxxx]
- 16) 社内資料 (脳内局所作用) [xxxxxxxxx]

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

⊙: 登録商標

INT 1

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第 1 部

### (8) 添付文書（案）の設定根拠

塩野義製薬株式会社

## 目次

1.8 添付文書(案)の設定根拠	3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果(案)	3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠	3
1.8.1.2.1 注意欠陥/多動性障害(ADHD)の診断	3
1.8.1.2.2 臨床試験成績(有効性)	3
1.8.1.2.3 臨床試験成績(安全性)	5
1.8.1.2.4 結論	6
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠	7
1.8.2.1 用法・用量(案)	7
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠	7
1.8.2.2.1 用量設定の経緯	7
1.8.2.2.2 開始用量	7
1.8.2.2.3 増量規定	8
1.8.2.2.4 維持用量	8
1.8.2.2.5 最高用量	8
1.8.2.2.6 減量規定	9
1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠	10

## 1.8 添付文書(案)の設定根拠

### 1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

#### 1.8.1.1 効能・効果(案)

小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

#### 1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

##### 1.8.1.2.1 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の診断

小児の注意欠陥／多動性障害 (ADHD) は、同年齢の子どもと比較して、頻繁で激しい不注意、多動性、衝動性の3主症状によって定義される精神障害である。米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版 (DSM-IV-TR) では、以下を満たす場合に ADHD と診断される。なお、DSM-IV-TR は2013年に改訂され、現在は精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (DSM-5) が精神科診療に用いられているが、小児期の ADHD の診断基準に大きな変更は行われていない。

- 不注意症状9項目、多動性・衝動性症状9項目のどちらか、あるいは両方で6項目以上が存在する
- 症状のいくつかは7歳以前から存在している
- 症状による障害が2つ以上の状況で存在する
- 社会的、学業的、職業的機能において、著しい障害が存在する明確な証拠がある
- 広汎性発達障害、統合失調症、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 (気分障害あるいはパーソナリティ障害) ではうまく説明できない

さらに、不注意、多動性-衝動性の症状の組み合わせにより、混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型の3つの病型に分類される。本邦の ADHD の診断・治療ガイドラインでも、DSM-IV-TR に準拠した診断アルゴリズムを採用している。

##### 1.8.1.2.2 臨床試験成績 (有効性)

日本人小児 ADHD 患者 (6~17歳) を対象とした第2/3相試験 (以降、国内プラセボ対照試験と称する) (A3122) 及び日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (以降、国内継続長期試験と称する) (A3131) を評価資料とした。また、外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312) (以降、海外プラセボ対照試験と称する) についても評価資料とした。これら5試験の有効性評価結果を以下に示す。

#### (1) 国内プラセボ対照試験 (A3122)

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、主要評価指標である最終評価時 (Week 7) の結果を表 1.8.1.2-1 に示す。

最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は、0.04 mg/kg 群で-10.73 (1.24), 0.08 mg/kg 群で-14.60 (1.25), 0.12 mg/kg 群で-16.89 (1.29) であり、固定順序法によって多重性を調整した結果、いずれの投与群でも、プラセボ群 [-6.70 (1.24)] と比較して

統計的に有意な改善が認められた (0.04 mg/kg 群 : P=0.0148, 0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群 : P<0.0001) [2.5.4.2.1 項参照].

表 1.8.1.2-1 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

評価 時点 (Week)	投与群	ベースライン		観測値		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
		n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値 [a]
7	プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.70 (1.24)		
	0.04 mg/kg	66	36.08 (7.86)	61	24.92 (11.77)	-10.73 (1.24)	-4.03 [-7.26, -0.79]	0.0148
	0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89 [-11.14, -4.65]	<.0001
	0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.89 (1.29)	-10.19 [-13.48, -6.89]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上), 年齢区分 (13 歳未満, 13 歳以上)

分散共分散構造：無構造

[a] 多重比較，固定順序法により Week 7 での P 値を算出

0.12 mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) により有意差が認められた場合のみ 0.08 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行い，この比較で有意差が認められた場合のみ 0.04 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行う。

## (2) 国内継続長期試験 (A3131)

ADHD-RS-IV 合計スコアは，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点でベースラインと比較して有意にスコアが改善したと考えられた。ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値は Week 11 まで経時的に改善した後，改善が維持された [2.5.4.2.2 項参照].

## (3) 海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

エンドポイントでのベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，0.04 mg/kg 投与で-11.84 (2.06)，0.08 mg/kg 投与で-15.43 (1.14)，0.12 mg/kg 投与で-18.51 (1.50)，0.12 mg/kg を超える投与で-24.22 (2.25) であり，0.04 mg/kg 以外の全ての用量でプラセボ投与 [-8.55 (1.38)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (0.04 mg/kg : P=0.1872, 0.08 mg/kg : P=0.0002, 0.12 mg/kg 及び 0.12 mg/kg 超 : P<0.0001) [2.5.4.2.3 項参照].

## (4) 海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

エンドポイントでのベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，0.04 mg/kg 投与で-19.35 (1.35)，0.08 mg/kg 投与で-18.05 (1.30)，0.12 mg/kg 投与で-20.38 (1.96)，0.12 mg/kg を超える投与で-25.41 (2.83) であり，全ての用量でプラセボ投与 [-12.67 (1.59)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (0.04 mg/kg : P=0.0015, 0.08 mg/kg : P=0.0092, 0.12 mg/kg : P=0.0025, 0.12 mg/kg 超 : P=0.0001) [2.5.4.2.4 項参照].

### (5) 海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

エンドポイントでのベースラインからの変化量の調整平均値は、本剤群で-18.527、プラセボ群で-18.527 であり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた ( $P<0.001$ ) [2.5.4.2.5 項参照].

#### 1.8.1.2.3 臨床試験成績 (安全性)

有効性と同様に、評価資料とした国内プラセボ対照試験 (A3122)、国内継続長期試験 (A3131) 及び海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312) の安全性評価結果を以下に示す.

#### (1) 国内プラセボ対照試験 (A3122)

死亡を含む重篤な有害事象、高度の有害事象の発現はなかった.

有害事象の発現頻度は、0.04 mg/kg 群で 75.8% (66 例中 50 例)、0.08 mg/kg 群で 81.5% (65 例中 53 例)、0.12 mg/kg 群で 92.4% (66 例中 61 例)、プラセボ群で 61.2% (67 例中 41 例) であった.

本剤群での発現頻度が比較的高かった有害事象のうち、本剤群でプラセボ群より発現頻度が高かった有害事象 (本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度) は、傾眠 (41.6%, 6.0%), 頭痛 (11.2%, 6.0%), 徐脈 (4.6%, 1.5%), 低血圧 (4.6%, 0%), 腹痛 (6.1%, 1.5%), 下痢 (5.1%, 4.5%), 血圧低下 (5.6%, 0%) であった.

本剤群の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して高かったものの、発現頻度 2%以上の有害事象 (いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象) の多く (197 例中 134 例) が軽度であり、多く (197 例中 136 例) が治験実施中に回復した.

以上のことから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた.

なお、国内プラセボ対照試験 (A3122) で発現した主な有害事象は、海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312) でみられたものと類似しており、日本人特有の有害事象の発現はなかった [2.5.5.3.1.1 項参照].

#### (2) 国内継続長期試験 (A3131)

死亡例はなかった. 重篤な有害事象は 222 例中 6 例に 8 件 (便秘 2 件, アデノイド肥大, 脱水, 異常感, 虫垂炎, 残存乳歯, 齲歯が各 1 件) 発現した. 投与中止後に重篤と判断されたアデノイド肥大を除く 7 件はいずれも治験薬の投与量を変更することなく投与継続中に回復した. また、全て治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

有害事象の発現頻度は 96.8% (222 例中 215 例) であった. 主な有害事象は、傾眠 (57.2%), 頭痛 (13.5%), 腹痛 (10.8%) であり、国内プラセボ対照試験 (A3122)、海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312) 及び海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305, SPD503-318) でみられたものと同様であった. 発現頻度 2%以上の有害事象の多く (222 例中 167 例) が軽度であり、多く (222 例中 184 例) が治験実施中に回復した. また、長期投与による有害事象の発現頻度増加や新たな有害事象の発現は認められなかった.

以上のことから、本剤の長期投与時の安全性に大きな問題はないと考えられた [2.5.5.3.1.2 項

参照].

### (3) 海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312)

いずれの試験でも死亡例はなかった。重篤な有害事象は、SPD503-301 試験で本剤群 259 例中 2 例に 2 件 (気胸, 喘息増悪), SPD503-304 試験で本剤群 256 例中 1 例に 2 件 (脳震盪, 痙攣) 発現したが, いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。SPD503-312 試験では本剤群 157 例中 4 例に 7 件 (殺人念慮, 意識消失, 脳震盪, 嘔吐, 断薬性高血圧, 慢性胆嚢炎, 腹痛) の重篤な有害事象が発現したが, 嘔吐及び断薬性高血圧以外は全て治験薬との因果関係は関連なしと判断された。嘔吐及び断薬性高血圧は同一被験者で同時に発現したものであり, 治験薬との因果関係は否定されなかったものの, ウイルス感染も疑われ, 発現 9 日後に回復した。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) における有害事象 (全体) の発現頻度は, 本剤全体で 79.1% (513 例中 406 例), プラセボ群で 70.5% (149 例中 105 例) であった。本剤群での発現頻度が比較的高かった有害事象のうち, 本剤群でプラセボ群より発現頻度が高かった有害事象 (本剤群の発現頻度, プラセボ群の発現頻度) は, 傾眠 (29.2%, 6.7%), 頭痛 (23.8%, 19.5%), 疲労 (14.0%, 3.4%), 鎮静 (9.9%, 4.7%), 上腹部痛 (9.9%, 7.4%) であった。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) における有害事象 (全体) の発現頻度は, 本剤群で 93.6% (157 例中 147 例), プラセボ群で 77.4% (155 例中 120 例) であった。本剤群での発現頻度が比較的高かった有害事象のうち, 本剤群でプラセボ群より発現頻度が高かった有害事象 (本剤群の発現頻度, プラセボ群の発現頻度) は, 傾眠 (43.9%, 21.3%), 頭痛 (26.8%, 18.1%), 疲労 (22.3%, 12.3%), 浮動性めまい (15.9%, 10.3%), 食欲減退 (14.6%, 13.5%), 鼻咽頭炎 (11.5%, 5.8%), 鎮静 (11.5%, 1.9%) であった。

海外プラセボ対照試験で発現した有害事象は互いに類似しており, 青少年を対象とした SPD503-312 試験に特徴的な傾向も認められなかった。また, 上記の有害事象発現状況は海外で実施された他の臨床試験と同様であった。以上のことから, 本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた [2.5.5.3.1.4 項参照]。

#### 1.8.1.2.4 結論

以上のように, 日本人小児 ADHD 患者, 海外小児 ADHD 患者及び海外青少年 ADHD 患者に対する本剤の有効性が認められ, 安全性にも特筆すべき問題は認められていないことから, 本剤は臨床上有用な薬剤であると考えられる。また, 欧米では小児 ADHD を適応症として承認されており, 日本で実施した臨床試験成績は, 海外で実施された臨床試験成績と有効性及び安全性において同様の結果であった。このことから, 本剤の効能・効果を「小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)」と設定した。

## 1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

### 1.8.2.1 用法・用量 (案)

通常、体重 50 kg 未満の小児では、グアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の小児で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

### 1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

#### 1.8.2.2.1 用量設定の経緯

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

一方、市販後には、体重換算用量ではなく実際に投与される用量で情報提供を行うことが妥当と考えた。そのため、国内の臨床試験で実際に投与された用量を、1.8.2.1 項の通り体重ごとに記載した。

#### 1.8.2.2.2 開始用量

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

このことから、国内で実施した日本人小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験では、体重 50 kg

未満の被験者の開始用量は1日1mg、体重50kg以上の被験者の開始用量は1日2mgとし、有効性及び安全性を確認した。その結果、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

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

#### 1.8.2.2.3 増量規定

海外の承認用法・用量では「1週間以上の間隔をあけて1mgずつ増量する」ことが規定されている。そのため、国内で実施した日本人小児ADHD患者を対象とした臨床試験でも「増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1mgずつ増量」することとした。その結果、安全性に特筆すべき問題は認められなかった [2.5.5.3.1.1項, 2.5.5.3.1.2項参照]。

以上のことから、上記の増量規定を設けることが妥当と判断した。

#### 1.8.2.2.4 維持用量

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

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

#### 1.8.2.2.5 最高用量

海外で承認されている用量は「0.05～0.12 mg/kg (1日投与量は1～7mg)」である。しかしながら、海外で実施された臨床試験では7mgまで増量された症例が少なかったこと、また、日本

人小児では男児の 97.6%、女児の 99.5%が体重 75 kg 以下であり、体重 75 kg の患者の場合 6 mg の投与で体重換算用量として 0.08 mg/kg であることから十分と考え、国内の ADHD 患者対象試験では最高用量を 6 mg とした。なお、体重が軽い場合は 6 mg 投与で体重換算用量 0.12 mg/kg を超える場合があるため、体重 50 kg 未満の被験者では 1 日量は 0.12 mg/kg 又は 5 mg のいずれか少ない量を超えないこととした。その結果、本剤の有効性が認められ、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

以上のことから、最高用量 (1 日量) として、体重 50 kg 未満の患者では 0.12 mg/kg 又は 5 mg のいずれか少ない量、体重 50 kg 以上の患者では 1 日 0.12 mg/kg に相当する実用量を設定した。

#### 1.8.2.2.6 減量規定

本剤の投与を突然中止することにより、血圧が投与前値より一過性に上昇すること (反跳現象) が報告されている。その影響を最小限に抑えるため、本剤の投与を終了する際には用量を漸減するデザインで開発が進められてきた。

海外の承認用法・用量では「3~7 日ごとに 1 mg ずつ減量する」ことが規定されている。そのため、国内で実施した日本人小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験は「3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量」する減量規定を設けて実施した。その結果、漸減中の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

以上のことから、用法・用量に関連する使用上の注意として、本剤の投与を中止する際には原則として 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量する旨を記載した。

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し, 本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき, 他の注意欠陥/多動性障害治療薬の国内における使用上の注意の記載等を参考に設定した。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p><b>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</b></p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>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.]</p>	<p>1. 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。</p> <p>2. 3. 同一成分即放錠の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p><b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>1. 6 歳未満及び 18 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。 [「臨床成績」の項参照]</p> <p>2. 18 歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において, 18 歳以降も継続して本剤を投与する場合には, 治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに, 定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し, 有用性が認められない場合には, 投与中止を考慮し, 漫然と投与しないこと。</p> <p>3. 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<sup>※</sup>) 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。</p> <p>※: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>	<p>1. 国内臨床試験の結果に基づき, 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>2. 3. 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>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．[本剤の血中濃度が上昇する可能性がある．（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）]</p> <p>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．]</p>	<p>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経験のない濃度に上昇する可能性があることから設定した．</p> <p>2. 本剤の企業中核データシートに基づき設定した．</p>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(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.]</p> <p>(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. (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]</p> <p>(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. (「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(6) 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. (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]</p> <p>(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. (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(8) 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.]</p>	<p>(1) 本剤の企業中核データシートに基づき設定した.</p> <p>(2) 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ことから設定した.</p> <p>(3) QT 延長があらわれるおそれがあることから設定した.</p> <p>(4), (5) 同一成分即放錠の使用上の注意を参考に設定した.</p> <p>(6), (7) 本剤は肝及び腎の両方を介して同程度消失するため, 肝及び腎機能の低下が薬物動態に与える影響は限定的であると考えられるが, 重度の肝又は腎機能障害のある患者では薬物曝露が増大する可能性があることから設定した.</p> <p>(8) 同一成分即放錠の使用上の注意を参考に設定した.</p>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>1) 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。</p> <p>2) 心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。</p> <p>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、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 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。</p>	<p>(1), (2) 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(3) 国内外臨床試験において低血圧、徐脈が認められ、また海外臨床試験において失神が認められていることから、本剤の企業中核データシート及びSmPCの記載を参考に設定した。</p> <p>(4) 心血管系への影響があらわれる可能性があることから設定した。</p> <p>(5) SmPCの記載を参考に設定した。</p>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>(6) 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．</p> <p>(7) 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．</p> <p>(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．</p>	<p>(6) 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した．</p> <p>(7) 国内外臨床試験において，体重増加が認められていることから設定した．</p> <p>(8) 国内外臨床試験において，眠気等の鎮静関連事象が認められていることから，本剤の企業中核データシートを参考に設定した．</p>

使用上の注意 (案) の記載内容		設定根拠																					
<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。</p> <p><b>併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</td> <td>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。[「薬物動態」の項参照]</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある。</td> <td>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。[「薬物動態」の項参照]</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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	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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]	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。[「薬物動態」の項参照]	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	本剤の血中濃度が減少し、作用が减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。[「薬物動態」の項参照]	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。	機序不明	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			<p>本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p>
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	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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]	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。[「薬物動態」の項参照]																					
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	本剤の血中濃度が減少し、作用が减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。[「薬物動態」の項参照]																					
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。	機序不明																					
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																							

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>承認時における安全性評価対象症例 254 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 190 例 (74.8%) に認められた。主なものは、傾眠 146 例 (57.5%), 血圧低下 39 例 (15.4%), 頭痛 31 例 (12.2%) であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>低血圧 (5%以上), 徐脈 (5%以上)</b> : 高度な低血圧, 徐脈があらわれ, 失神に至る場合があるので, 血圧及び脈拍数を定期的に測定するとともに, 患者の状態を注意深く観察し, このような症状があらわれた場合には減量, 休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) <b>失神 (頻度不明<sup>※1</sup>)</b> : 失神が起こることがあるので, 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。</p> <p>3) <b>房室ブロック (0.5%未満)</b> : 房室ブロックがあらわれることがあるので, 異常が認められた場合は減量, 休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した。</p> <p>(1)</p> <p>1) 国内外臨床試験において低血圧, 徐脈が認められていることから, 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>2) 海外臨床試験において失神が認められていることから, 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>3) 国内外臨床試験において房室ブロックが認められていることから設定した。</p>

使用上の注意 (案) の記載内容					設定根拠																														
<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>5%以上</th> <th>1~5% 未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>過敏症、発疹、そう痒</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>起立性低 血圧</td> <td>血圧上昇</td> <td>頻脈、洞性 不整脈、蒼 白、高血圧 性脳症</td> </tr> <tr> <td>精神神経 系</td> <td>傾眠、頭 痛、不眠、 めまい</td> <td>易刺激性</td> <td>悪夢、感 情不安 定、激越、 鎮静、無 力症</td> <td>不安、うつ 病、嗜眠、 痙攣、過眠 症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛</td> <td>食欲減退、 悪心、便 秘、下痢、 口渇、嘔吐</td> <td></td> <td>腹部不快 感、消化不 良</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>倦怠感</td> <td>遺尿、体重 増加</td> <td>頻尿、 ALT (GPT) 上 昇</td> <td>喘息、胸痛、 脱水</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明</p>					頻度 種類	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>	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	精神神経 系	傾眠、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	消化器	腹痛	食欲減退、 悪心、便 秘、下痢、 口渇、嘔吐		腹部不快 感、消化不 良	その他	倦怠感	遺尿、体重 増加	頻尿、 ALT (GPT) 上 昇	喘息、胸痛、 脱水	<p>(2) 国内臨床試験で認められた副作用につき報告件数、因果関係等を評価し、外国で認められた副作用については、企業中核データシートに基づき記載した。</p>
頻度 種類	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>																															
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																															
精神神経 系	傾眠、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																															
消化器	腹痛	食欲減退、 悪心、便 秘、下痢、 口渇、嘔吐		腹部不快 感、消化不 良																															
その他	倦怠感	遺尿、体重 増加	頻尿、 ALT (GPT) 上 昇	喘息、胸痛、 脱水																															
<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p>					<p>(1) 同一成分即放錠の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p>																														
<p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>					<p>本剤の低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する使用経験がないため記載した。</p>																														

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p><b>7. 過量投与</b></p> <p><b>徴候, 症状:</b> 低血圧, 徐脈, 投与初期の一過性高血圧, 嗜眠, 呼吸抑制等があらわれることがある.</p> <p><b>処置:</b> 胃洗浄 (投与直後), 活性炭が有効な場合がある. なお, 本剤は透析により除去されない. 嗜眠が発現した場合は, 昏睡, 徐脈及び低血圧等のより重篤な毒性が遅れて発現する可能性があるため, 処置を行った上で少なくとも 24 時間観察すること.</p>	<p>本剤の企業中核データシートに基づき設定した.</p>
<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p><b>薬剤交付時:</b></p> <p>(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る.)</p> <p>(2) 本剤は徐放性製剤であるため, 割ったり, 砕いたり, すりつぶしたりしないで, そのままかまわずに服用するよう指導すること.</p>	<p>(1) 「PTP の誤飲対策について」(日薬連発第 240 号, 平成 8 年 3 月 27 日付) に基づき設定した.</p> <p>(2) 本剤の製剤特性に基づき, 適切な服用方法として設定した.</p>

薬食審査発第 0806001 号  
平成 19 年 8 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）

第 15 改正日本薬局方（平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 285 号）（以下「15 局」という。）において、従来の医薬品の日本名命名法を変更したところであり、これに伴い、15 局に収載されていない医薬品に係る我が国における一般的名称（以下「JAN」という。）についても、平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」において、新命名法（別添 1 参照）に従い変更することとしたところである。

今般、15 局に収載されていない医薬品の JAN 変更に関し検討を行い、下記のとおり通知しますので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

## 記

### 1. JAN の変更について

15 局に収載されていない医薬品の JAN について、新命名法に基づくほか、現在の知見に基づき検討した結果、変更した JAN（日本名及び英名）は別紙 1～3 のとおりであること。

〔別紙 1〕 JAN 日本名英名を変更するものの新旧対照表

〔別紙 2〕 JAN 日本名のみ変更するものの新旧対照表

〔別紙 3〕 JAN 英名のみ変更するものの新旧対照表

なお、JAN については今後とも検討を行い、検討を終えたものから順次公表するものとする。

また、参考として本通知により定めた新 JAN の一覧表を付したこと。

## 2. JAN 変更に伴う取扱いについて

JAN 変更に伴う取扱いについては、平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331016 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」と同様に取り扱うものであること（別添 2 参照）。また、当該通知に付随する事務連絡についても参考とすること。

なお、旧名称については当分の間、JAN 別名として使用して差し支えないこととし、その廃止については別途通知するものとする。

( 別添 1 )

【第 15 改正日本薬局方における日本名命名法】

i) アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○\*\*\*塩」と命名する。

<例>アクリルピシリン塩酸塩 (塩酸アクリルピシリン)  
クロミフェンクエン酸塩 (クエン酸クロミフェン)

ii) 医薬品の活性本体が四級アンモニウムであり、その無機塩が医薬品の場合は、「○○○\*\*\*化物」と命名する。

<例>アンベノニウム塩化物 (塩化アンベノニウム)  
エコチオパートヨウ化物 (ヨウ化エコチオパート)

iii) 活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○\*\*\*エステル」と命名する。

<例>ヒドロコルチゾン酪酸エステル (酪酸ヒドロコルチゾン)  
エストラジオール安息香酸エステル (安息香酸エストラジオール)

iv) 活性本体がカルボン酸誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬でありかつエステル置換基の短縮名が INN で定められている場合は、カルボン酸誘導体の名称「○○○」と、エステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

<例>セフロキシム アキシチル (セフロキシムアキシチル)  
セフテラム ピボキシル (セフテラムピボキシル)

v) 水和物の場合は、「○○○水和物」と表記する。ただし、一水和物でない場合であっても水和物の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。なお、複数の水和物が存在する場合において、水和物の数の表記は個別に検討する。

<例>アンピシリン水和物 (アンピシリン)  
ピペミド酸水和物 (ピペミド酸三水和物)

vi) 活性本体の包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

<例>アルプロスタジル アルファデクス (アルプロスタジルアルファデクス)  
リマプロスト アルファデクス (リマプロストアルファデクス)

※<例>に掲げた医薬品名の ( ) 内の名称は、第十四改正日本薬局方の日本名を表す。

( 別添 2 )

1. JAN 変更に伴う承認申請等の取扱いについては、平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331016 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請書等の取扱いについて」7.(1) に準ずることとする。

①既承認の医薬品及び医薬部外品であって、旧 JAN 日本名を用いた成分を含有する医薬品及び医薬部外品については、「成分及び分量又は本質」欄、「用法及び用量」欄及び「規格及び試験方法」欄の成分名を改めるのみの一変申請又は軽微変更届出を行う必要はなく、記載整備届出又は、他の理由により、一変申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに併せて変更することで差し支えないこと。また、旧 JAN 日本名を用いた販売名の医薬品及び医薬部外品については、新 JAN の日本名を用いた販売名に改める場合には平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名変更及び医薬品の一般的名称(JAN)の変更により販売名のみを変更するものの取扱いについて」に基づく代替新規申請を行うこと。

②新規に承認申請を行う医薬品及び医薬部外品については、「成分及び分量又は本質」欄等の成分名の名称は、新 JAN で定める日本名を使用すること。また、販売名については、平成 17 年 9 月 22 日付け薬食審査発第 0922001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」1.(1)イに基づき、新 JAN における日本名を用いること。

③なお、当分の間、名称変更により医療現場での混乱が生じるおそれが有ると考えられる場合は、添付文書等において旧 JAN における日本名を併記する等の情報提供を適宜行うこと。

【別紙1】 JAN日本名英名変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名	旧JAN英名		新JAN日本名	新JAN英名
1	L-アスパラギン酸カルシウム	Calcium L-Aspartate	→	L-アスパラギン酸カルシウム水和物	Calcium L-Aspartate Hydrate
2	アデノシン三リン酸二ナトリウム	Adenosine 5'-Triphosphate Disodium	→	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物	Adenosine Triphosphate Disodium Hydrate
3	アルガトロバン	Argatroban	→	アルガトロバン水和物	Argatroban Hydrate
4	アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート	Aluminum Chlorohydroxy Allantoinate	→	アルクロキサ	Alcloxa
5	アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム	Aluminoparaaminosalicylate Calcium	→	アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物	Aluminoparaaminosalicylate Calcium Hydrate
6	安息香酸酢酸エステル	Estriol Benzoate Diacetate	→	エストリオール酢酸エステル安息香酸エステル	Estriol Diacetate Benzoate
7	アンフェナクナトリウム	Amfenac Sodium	→	アンフェナクナトリウム水和物	Amfenac Sodium Hydrate
8	イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム	Isoniazid Sodium Methanesulfonate	→	イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物	Isoniazid Sodium Methanesulfonate Hydrate
9	インカドロン酸二ナトリウム	Incadronate Disodium	→	インカドロン酸二ナトリウム水和物	Incadronate Disodium Hydrate
10	エカベトナトリウム	Ecabet Sodium	→	エカベトナトリウム水和物	Ecabet Sodium Hydrate
11	エグアレンナトリウム	Egualen Sodium	→	エグアレンナトリウム水和物	Egualen Sodium Hydrate
12	エデト酸カルシウム二ナトリウム	Calcium Disodium Edetate	→	エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物	Calcium Disodium Edetate Hydrate
13	塩化セチルピリジニウム	Cetylpyridinium Chloride	→	セチルピリジニウム塩化物水和物	Cetylpyridinium Chloride Hydrate
14	塩酸アルギニン	Arginine Hydrochloride	→	L-アルギニン塩酸塩	L-Arginine Hydrochloride
15	塩酸イリノテカン	Irinotecan Hydrochloride	→	イリノテカン塩酸塩水和物	Irinotecan Hydrochloride Hydrate
16	塩酸エホニジピン	Efonidipine Hydrochloride	→	エホニジピン塩酸塩エタノール付加物	Efonidipine Hydrochloride Ethanolate
17	塩酸オザグレール	Ozagrel Hydrochloride	→	オザグレール塩酸塩水和物	Ozagrel Hydrochloride Hydrate
18	塩酸オルプリノン	Olprinone Hydrochloride	→	オルプリノン塩酸塩水和物	Olprinone Hydrochloride Hydrate
19	塩酸オンダンセトロン	Ondansetron Hydrochloride	→	オンダンセトロン塩酸塩水和物	Ondansetron Hydrochloride Hydrate
20	塩酸カルピプラミン	Carpipramine Hydrochloride	→	カルピプラミン塩酸塩水和物	Carpipramine Hydrochloride Hydrate
21	塩酸セトチアミン 塩酸ジセチアミン	Cetotiamine Hydrochloride Dicethiamine Hydrochloride	→	セトチアミン塩酸塩水和物 (別名:ジセチアミン塩酸塩水和物)	Cetotiamine Hydrochloride Hydrate (Dicethiamine Hydrochloride Hydrate)
22	塩酸テラゾシン	Terazosin Hydrochloride	→	テラゾシン塩酸塩水和物	Terazosin Hydrochloride Hydrate
23	塩酸トリプロリジン	Tripolidine Hydrochloride	→	トリプロリジン塩酸塩水和物	Tripolidine Hydrochloride Hydrate
24	塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル	p-Butylaminobenzoylethylaminoethyl Hydrochloride	→	パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩	Diethylaminoethyl p-Butylaminobenzoate Hydrochloride

【別紙1】 JAN日本名英名変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名	旧JAN英名		新JAN日本名	新JAN英名
25	塩酸ピルシカイニド 塩酸ピルシカイニド	Pilsicainide Hydrochloride	→	ピルシカイニド塩酸塩水和物	Pilsicainide Hydrochloride Hydrate
26	塩酸ピルメノール	Pirmenol Hydrochloride	→	ピルメノール塩酸塩水和物	Pirmenol Hydrochloride Hydrate
27	塩酸ブピバカイン	Bupivacaine Hydrochloride	→	ブピバカイン塩酸塩水和物	Bupivacaine Hydrochloride Hydrate
28	塩酸ベプリジル	Bepridil Hydrochloride	→	ベプリジル塩酸塩水和物	Bepridil Hydrochloride Hydrate
29	塩酸マザチコール	Mazaticol Hydrochloride	→	マザチコール塩酸塩水和物	Mazaticol Hydrochloride Hydrate
30	L-塩酸メチルシステイン	L-Methylcysteine Hydrochloride	→	L-メチルシステイン塩酸塩	Methyl L-Cysteine Hydrochloride
31	塩酸リルマザホン	Rilmazafone Hydrochloride	→	リルマザホン塩酸塩水和物	Rilmazafone Hydrochloride Hydrate
32	グアイアズレンスルホン酸ナトリウム	Sodium Guaiazulene Sulfonate	→	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	Sodium Gualenate Hydrate
33	クエン酸モサプリド	Mosapride Citrate	→	モサプリドクエン酸塩水和物	Mosapride Citrate Hydrate
34	グルクロン酸ナトリウム	Sodium Glucuronate	→	グルクロン酸ナトリウム水和物	Sodium Glucuronate Hydrate
35	L-グルタミン酸L-アルギニン	L-Arginine L-Glutamate	→	L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物	L-Arginine L-Glutamate Hydrate
36	L-グルタミン酸ナトリウム	Monosodium L-Glutamate Monohydrate	→	L-グルタミン酸ナトリウム水和物	Sodium L-Glutamate Hydrate
37	酢酸デスマプレシン	Desmopressin Acetate	→	デスマプレシン酢酸塩水和物	Desmopressin Acetate Hydrate
38	シタラビンオクホスファート	Cytarabine Ocfosphate	→	シタラビン オクホスファート水和物	Cytarabine Ocfosphate Hydrate
39	シラザプリル	Cilazapril	→	シラザプリル水和物	Cilazapril Hydrate
40	タカルシトール	Tacalcitol	→	タカルシトール水和物	Tacalcitol Hydrate
41	トシル酸トスフロキサシン	Tosufloxacin Tosilate	→	トスフロキサシントシル酸塩水和物	Tosufloxacin Tosilate Hydrate
42	ニトロプルシドナトリウム	Sodium Nitroprusside	→	ニトロプルシドナトリウム水和物	Sodium Nitroprusside Hydrate
43	パミドロン酸二ナトリウム	Pamidronate Disodium	→	パミドロン酸二ナトリウム水和物	Pamidronate Disodium Hydrate
44	ホパンテン酸カルシウム	Calcium Hopantenate	→	ホパンテン酸カルシウム水和物	Calcium Hopantenate Hydrate
45	メシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジン	Adrenochrome Monoaminoguanidine Mesilate	→	アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物	Adrenochrome Monoaminoguanidine Mesilate Hydrate
46	硫酸ベルベリン	Berberine Sulfate	→	ベルベリン硫酸塩水和物	Berberine Sulfate Hydrate
47	硫酸モルヒネ	Morphine Sulfate	→	モルヒネ硫酸塩水和物	Morphine Sulfate Hydrate
48	リン酸エストラムスチンナトリウム	Estramustine Phosphate Sodium	→	エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物	Estramustine Phosphate Sodium Hydrate

[別紙1] JAN日本名英名変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名	旧JAN英名		新JAN日本名	新JAN英名
49	リン酸ピリドキサル	Pyridoxal Phosphate	→	ピリドキサルリン酸エステル水和物	Pyridoxal Phosphate Hydrate
50	ルチン	Rutin	→	ルチン水和物	Rutin Hydrate
51	レボフロキサシン	Levofloxacin	→	レボフロキサシン水和物	Levofloxacin Hydrate

[別紙2] JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
1	アシタザノラスト 水和物	→	アシタザノラスト水和物
2	アデホビルピボキシル	→	アデホビル ピボキシル
3	アレンドロン酸ナトリウム 水和物	→	アレンドロン酸ナトリウム水和物
4	安息香酸リザトリブタン	→	リザトリブタン安息香酸塩
5	イセチオン酸ペンタミジン	→	ペンタミジンイセチオン酸塩
6	イノシトールヘキサニコチネート	→	イノシトールヘキサニコチン酸エステル
7	インドメタシンファルネシル	→	インドメタシン ファルネシル
8	塩化カルニチン	→	カルニチン塩化物
9	塩化カルプロニウム	→	カルプロニウム塩化物
10	塩化デカリニウム	→	デカリニウム塩化物
11	塩化トロスピウム	→	トロスピウム塩化物
12	塩化レボカルニチン	→	レボカルニチン塩化物
13	塩酸アザセロン	→	アザセロン塩酸塩
14	塩酸アゼラスチン	→	アゼラスチン塩酸塩
15	塩酸アプラクロニジン	→	アプラクロニジン塩酸塩
16	塩酸アプリンジン	→	アプリンジン塩酸塩
17	塩酸アミオダロン	→	アミオダロン塩酸塩
18	塩酸アムルビシン	→	アムルビシン塩酸塩
19	塩酸アモスラロール	→	アモスラロール塩酸塩
20	塩酸アモロルフィン	→	アモロルフィン塩酸塩
21	塩酸アルキルジアミノエチルグリシン	→	アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩
22	塩酸アルキルポリアミノエチルグリシン	→	アルキルポリアミノエチルグリシン塩酸塩
23	塩酸アンブロキソール	→	アンブロキソール塩酸塩
24	塩酸イソクスプリン	→	イソクスプリン塩酸塩
25	dl-塩酸イソブレナリン	→	dl-イソブレナリン塩酸塩
26	塩酸イトプリド	→	イトプリド塩酸塩
27	塩酸イミダプリル	→	イミダプリル塩酸塩
28	塩酸インジセロン	→	インジセロン塩酸塩
29	塩酸エスモロール	→	エスモロール塩酸塩
30	塩酸エピナスチン	→	エピナスチン塩酸塩
31	塩酸エブラジノン	→	エブラジノン塩酸塩
32	塩酸オキシブチニン	→	オキシブチニン塩酸塩
33	塩酸オキシメタゾリン	→	オキシメタゾリン塩酸塩
34	塩酸オロパタジン	→	オロパタジン塩酸塩
35	塩酸キナプリル	→	キナプリル塩酸塩
36	塩酸グアンファシン	→	グアンファシン塩酸塩

[別紙2] JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
37	塩酸グスペリムス	→	グスペリムス塩酸塩
38	塩酸グラニセトロン	→	グラニセトロン塩酸塩
39	塩酸クレンブテロール	→	クレンブテロール塩酸塩
40	塩酸ゲムシタビン	→	ゲムシタビン塩酸塩
41	塩酸コルホルシン ダロパート	→	コルホルシンダロパート塩酸塩
42	塩酸サプロプテリン	→	サプロプテリン塩酸塩
43	塩酸サルボグレラート	→	サルボグレラート塩酸塩
44	塩酸ジサイクロミン	→	ジサイクロミン塩酸塩
45	塩酸ジピペフリン	→	ジピペフリン塩酸塩
46	塩酸ジフェニルピラリン	→	ジフェニルピラリン塩酸塩
47	塩酸スルトプリド	→	スルトプリド塩酸塩
48	塩酸セチリジン	→	セチリジン塩酸塩
49	塩酸セビメリン水和物	→	セビメリン塩酸塩水和物
50	塩酸セフェタメト ピボキシル	→	セフェタメト ピボキシル塩酸塩
51	塩酸セベラマー	→	セベラマー塩酸塩
52	塩酸セリプロロール	→	セリプロロール塩酸塩
53	塩酸セレギリン	→	セレギリン塩酸塩
54	塩酸ソタロール	→	ソタロール塩酸塩
55	塩酸タリペキソール	→	タリペキソール塩酸塩
56	塩酸チアプリド	→	チアプリド塩酸塩
57	塩酸チリソロール	→	チリソロール塩酸塩
58	塩酸デクスメデトミジン	→	デクスメデトミジン塩酸塩
59	塩酸テモカプリル	→	テモカプリル塩酸塩
60	塩酸デラプリル	→	デラプリル塩酸塩
61	塩酸テルビナフィン	→	テルビナフィン塩酸塩
62	塩酸ドスレピン	→	ドスレピン塩酸塩
63	塩酸ドネペジル	→	ドネペジル塩酸塩
64	塩酸トラゾドン	→	トラゾドン塩酸塩
65	塩酸トラゾリン	→	トラゾリン塩酸塩
66	塩酸トラマゾリン	→	トラマゾリン塩酸塩
67	塩酸トラマドール	→	トラマドール塩酸塩
68	塩酸ドルゾラミド	→	ドルゾラミド塩酸塩
69	塩酸トロピセトロン	→	トロピセトロン塩酸塩
70	塩酸ニフェカラント	→	ニフェカラント塩酸塩
71	塩酸ニムスチン	→	ニムスチン塩酸塩
72	塩酸ネチコナゾール	→	ネチコナゾール塩酸塩

[別紙2] JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
73	塩酸ノギテカン	→	ノギテカン塩酸塩
74	塩酸バラシクロビル	→	バラシクロビル塩酸塩
75	塩酸バルデナフィル水和物	→	バルデナフィル塩酸塩水和物
76	塩酸バルニジピン	→	バルニジピン塩酸塩
77	塩酸パロキセチン水和物	→	パロキセチン塩酸塩水和物
78	塩酸ピオグリタゾン	→	ピオグリタゾン塩酸塩
79	塩酸ピバンペロン 塩酸フロロピバミド	→	ピバンペロン塩酸塩
80	塩酸ピペタナート	→	ピペタナート塩酸塩
81	塩酸ピペリドレート	→	ピペリドレート塩酸塩
82	塩酸ピロヘプチン	→	ピロヘプチン塩酸塩
83	塩酸ファスジル水和物	→	ファスジル塩酸塩水和物
84	塩酸ファドロゾール水和物	→	ファドロゾール塩酸塩水和物
85	塩酸フェキシソフェナジン	→	フェキシソフェナジン塩酸塩
86	塩酸ブテナフィン	→	ブテナフィン塩酸塩
87	塩酸ブニトロロール	→	ブニトロロール塩酸塩
88	塩酸ブプレノルフィン	→	ブプレノルフィン塩酸塩
89	塩酸ブホルミン	→	ブホルミン塩酸塩
90	塩酸ブラゾシン	→	ブラゾシン塩酸塩
91	塩酸ブラミペキソール水和物	→	ブラミペキソール塩酸塩水和物
92	塩酸プラルモレリン	→	プラルモレリン塩酸塩
93	塩酸プロパフェノン	→	プロパフェノン塩酸塩
94	塩酸プロピトカイン	→	プロピトカイン塩酸塩
95	塩酸プロピペリン	→	プロピペリン塩酸塩
96	塩酸プロフェナミン	→	プロフェナミン塩酸塩
97	塩酸ベタキソロール	→	ベタキソロール塩酸塩
98	塩酸ベナゼプリル	→	ベナゼプリル塩酸塩
99	塩酸ベネキサートベータデクス	→	ベネキサート塩酸塩 ベータデクス
100	塩酸ベバントロール	→	ベバントロール塩酸塩
101	塩酸ベロスピロン 水和物	→	ベロスピロン塩酸塩水和物
102	塩酸ホミノベン	→	ホミノベン塩酸塩
103	塩酸マニジピン	→	マニジピン塩酸塩
104	塩酸マブテロール	→	マブテロール塩酸塩
105	塩酸ミアンセリン	→	ミアンセリン塩酸塩
106	塩酸ミトキサントロン	→	ミトキサントロン塩酸塩
107	塩酸ミドドリン	→	ミドドリン塩酸塩
108	塩酸ミルナシبران	→	ミルナシبران塩酸塩

[別紙2] JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
109	塩酸メチキセン	→	メチキセン塩酸塩
110	塩酸メチルフェニデート	→	メチルフェニデート塩酸塩
111	塩酸メトキサミン	→	メトキサミン塩酸塩
112	塩酸メキシフェナミン	→	メキシフェナミン塩酸塩
113	塩酸モキシフロキサシン	→	モキシフロキサシン塩酸塩
114	塩酸モサプラミン	→	モサプラミン塩酸塩
115	塩酸モペロン	→	モペロン塩酸塩
116	塩酸ラベタロール	→	ラベタロール塩酸塩
117	塩酸ラモセトロン	→	ラモセトロン塩酸塩
118	塩酸ラロキシフェン	→	ラロキシフェン塩酸塩
119	塩酸ランジオロール	→	ランジオロール塩酸塩
120	塩酸レボカバステチン	→	レボカバステチン塩酸塩
121	塩酸レボブノロール	→	レボブノロール塩酸塩
122	塩酸レボメプロマジン	→	レボメプロマジン塩酸塩
123	塩酸ロピバカイン水和物	→	ロピバカイン塩酸塩水和物
124	塩酸ロフェブラミン	→	ロフェブラミン塩酸塩
125	オレイン酸モノエタノールアミン	→	モノエタノールアミノオレイン酸塩
126	カプロン酸ゲストロン	→	ゲストロンカプロン酸エステル
127	カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン	→	ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル
128	キシナホ酸サルメテロール	→	サルメテロールキシナホ酸塩
129	吉草酸エストラジオール	→	エストラジオール吉草酸エステル
130	吉草酸ジフルコルトロン	→	ジフルコルトロン吉草酸エステル
131	吉草酸デキサメタゾン	→	デキサメタゾン吉草酸エステル
132	吉草酸酢酸ブレドニゾロン	→	ブレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル
133	クエン酸シルденаフィル	→	シルденаフィルクエン酸塩
134	クエン酸タモキシフェン	→	タモキシフェルクエン酸塩
135	クエン酸タンドスピロン	→	タンドスピロルクエン酸塩
136	クエン酸トレミフェン	→	トレミフェルクエン酸塩
137	グリチルリチン酸モノアンモニウム	→	グリチルリチン酸一アンモニウム
138	グルコン酸クロルヘキシジン	→	クロルヘキシジングルコン酸塩
139	コハク酸シベンゾリン	→	シベンゾリンコハク酸塩
140	コハク酸スマトリプタン	→	スマトリプタンコハク酸塩
141	コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム	→	メチルブレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
142	コンドロイチン硫酸ナトリウム	→	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム
143	酢酸エチノジオール	→	エチノジオール酢酸エステル
144	酢酸オクトレオチド	→	オクトレオチド酢酸塩

【別紙2】 JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
145	酢酸ゴセレリン	→	ゴセレリン酢酸塩
146	酢酸ジフロラゾン	→	ジフロラゾン酢酸エステル
147	酢酸ソマトレリン	→	ソマトレリン酢酸塩
148	酢酸デキサメタゾン	→	デキサメタゾン酢酸エステル
149	酢酸テトラコサクチド	→	テトラコサクチド酢酸塩
150	酢酸テリパラチド	→	テリパラチド酢酸塩
151	酢酸パラメタゾン	→	パラメタゾン酢酸エステル
152	酢酸ハロプレドン	→	ハロプレドン酢酸エステル
153	酢酸ブセレリン	→	ブセレリン酢酸塩
154	酢酸フルドロコルチゾン	→	フルドロコルチゾン酢酸エステル
155	酢酸フレカイニド	→	フレカイニド酢酸塩
156	酢酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾン酢酸エステル
157	酢酸メチルプレドニゾン	→	メチルプレドニゾン酢酸エステル
158	酢酸メドロキシprogテストロン	→	メドロキシprogテストロン酢酸エステル
159	酢酸リュープロレリン	→	リュープロレリン酢酸塩
160	サリチル酸ジフェンヒドラミン	→	ジフェンヒドラミンサリチル酸塩
161	シクロピロクスオラミン	→	シクロピロクス オラミン
162	シクロヘキシルプロピオン酸ナンドロロン	→	ナンドロロンシクロヘキシルプロピオン酸エステル
163	臭化エチルピペタナート	→	ピペタナート エトブロミド
164	臭化オキシトロピウム	→	オキシトロピウム臭化物
165	臭化チオトロピウム水和物	→	チオトロピウム臭化物水和物
166	臭化チキジウム	→	チキジウム臭化物
167	臭化ドミフェン	→	ドミフェン臭化物
168	臭化ネオスチグミン	→	ネオスチグミン臭化物
169	臭化バレタメート	→	バレタメート臭化物
170	臭化プリフィニウム	→	プリフィニウム臭化物
171	臭化ベクロニウム	→	ベクロニウム臭化物
172	臭化メチルオクタロピン	→	メチルオクタロピン臭化物
173	臭化水素酸エプタゾシン	→	エプタゾシン臭化水素酸塩
174	臭化水素酸エレクトリプタン	→	エレクトリプタン臭化水素酸塩
175	臭化水素酸フェノテロール	→	フェノテロール臭化水素酸塩
176	酒石酸ゾルピデム	→	ゾルピデム酒石酸塩
177	酒石酸ビノレルビン	→	ビノレルビン酒石酸塩
178	硝酸イソコナゾール	→	イソコナゾール硝酸塩
179	硝酸エコナゾール	→	エコナゾール硝酸塩
180	硝酸オキシコナゾール	→	オキシコナゾール硝酸塩

[別紙2] JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
181	硝酸スルコナゾール	→	スルコナゾール硝酸塩
182	硝酸チアミンジスルフィド	→	チアミンジスルフィド硝化物
183	チトクロムC	→	チトクロム C
184	テオクル酸ジフェニルピラリン	→	ジフェニルピラリンテオクル酸塩
185	デカン酸ナンドロロン	→	ナンドロロンデカン酸エステル
186	デカン酸ハロペリドール	→	ハロペリドールデカン酸エステル
187	デカン酸フルフェナジン	→	フルフェナジンデカン酸エステル
188	トシル酸スプラタスト	→	スプラタストシル酸塩
189	トリプロピオン酸エストリオール	→	エストリオールプロピオン酸エステル
190	ナパジシル酸アクラトニウム	→	アクラトニウムナパジシル酸塩
191	パルミチン酸デキサメタゾン	→	デキサメタゾンパルミチン酸エステル
192	ピバル酸フルメタゾン	→	フルメタゾンピバル酸エステル
193	ヒベンズ酸クロルプロマジン	→	クロルプロマジンヒベンズ酸塩
194	ヒベンズ酸プロフェナミン	→	プロフェナミンヒベンズ酸塩
195	ファルネシル酸プレドニゾロン	→	プレドニゾロンファルネシル酸エステル
196	フェノールフタリン酸クロルプロマジン	→	クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩
197	フェンジゾ酸クロペラスチン	→	クロペラスチンフェンジゾ酸塩
198	フェンジゾ酸ペルフェナジン	→	ペルフェナジンフェンジゾ酸塩
199	フマル酸エメダスチン	→	エメダスチンフマル酸塩
200	フマル酸クエチアピン	→	クエチアピンフマル酸塩
201	フマル酸テノホビル ジソプロキシル	→	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
202	フマル酸ニゾフェノン	→	ニゾフェノンフマル酸塩
203	フマル酸ビスプロロール	→	ビスプロロールフマル酸塩
204	フランカルボン酸モメタゾン	→	モメタゾンフランカルボン酸エステル
205	フランカルボン酸モメタゾン 水和物	→	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
206	プロピオン酸アルクロメタゾン	→	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル
207	プロピオン酸エストラジオール	→	エストラジオールプロピオン酸エステル
208	プロピオン酸クロベタゾール	→	クロベタゾールプロピオン酸エステル
209	プロピオン酸デキサメタゾン	→	デキサメタゾンプロピオン酸エステル
210	プロピオン酸デプロドン	→	デプロドンプロピオン酸エステル
211	プロピオン酸ドロスタノロン	→	ドロスタノロンプロピオン酸エステル
212	プロピオン酸フルチカゾン	→	フルチカゾンプロピオン酸エステル
213	ブロムフェナクナトリウム 水和物	→	ブロムフェナクナトリウム水和物
214	ベシル酸アムロジピン	→	アムロジピンベシル酸塩
215	ベシル酸ベポタスチン	→	ベポタスチンベシル酸塩
216	ホスカルネットナトリウム 水和物	→	ホスカルネットナトリウム水和物

[別紙2] JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
217	マレイン酸イルソグラジン	→	イルソグラジンマレイン酸塩
218	マレイン酸エナラプリル	→	エナラプリルマレイン酸塩
219	マレイン酸カルピブラミン	→	カルピブラミンマレイン酸塩
220	マレイン酸セチプチリン	→	セチプチリンマレイン酸塩
221	マレイン酸トリフロペラジン	→	トリフロペラジンマレイン酸塩
222	マレイン酸トリミブラミン	→	トリミブラミンマレイン酸塩
223	マレイン酸フルフェナジン	→	フルフェナジンマレイン酸塩
224	マレイン酸フルボキサミン	→	フルボキサミンマレイン酸塩
225	マレイン酸プログルメタシン	→	プログルメタシンマレイン酸塩
226	マロン酸ポピンドロール	→	ポピンドロールマロン酸塩
227	ミコフェノール酸モフェチル	→	ミコフェノール酸 モフェチル
228	メシル酸パズフロキサシン	→	パズフロキサシンメシル酸塩
229	メシル酸イマチニブ	→	イマチニブメシル酸塩
230	メシル酸サキナビル	→	サキナビルメシル酸塩
231	メシル酸ジメチアジン	→	ジメチアジンメシル酸塩
232	メシル酸デラビルジン	→	デラビルジンメシル酸塩
233	メシル酸ドキサゾシン	→	ドキサゾシンメシル酸塩
234	メシル酸ナファモスタット	→	ナファモスタットメシル酸塩
235	メシル酸ネルフィナビル	→	ネルフィナビルメシル酸塩
236	メシル酸フェントラミン	→	フェントラミンメシル酸塩
237	メシル酸プリジノール	→	プリジノールメシル酸塩
238	メシル酸プロクロルペラジン	→	プロクロルペラジンメシル酸塩
239	メシル酸ベルゴリド	→	ベルゴリドメシル酸塩
240	メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム	→	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム
241	メタリン酸テトラサイクリン	→	テトラサイクリンメタリン酸塩
242	メチル硫酸N-メチルスコポラミン	→	N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩
243	メチル硫酸アメジニウム	→	アメジニウムメチル硫酸塩
244	メチレンジサリチル酸プロメタジン	→	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
245	ヨウ化チエモニウム	→	チエモニウムヨウ化物
246	ヨウ化ブラリドキシム	→	ブラリドキシムヨウ化物
247	ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン	→	ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩
248	酪酸クロベタゾン	→	クロベタゾン酪酸エステル
249	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
250	ラクチール 水和物	→	ラクチール水和物
251	硫酸アタザナビル	→	アタザナビル硫酸塩
252	硫酸アバカビル	→	アバカビル硫酸塩

[別紙2] JAN日本名のみ変更 新旧対照表

No	旧JAN日本名		新JAN日本名
253	硫酸インジナビル エタノール付加物	→	インジナビル硫酸塩エタノール付加物
254	硫酸セフォセリス	→	セフォセリス硫酸塩
255	硫酸ビンデシン	→	ビンデシン硫酸塩
256	リンゴ酸クレボプリド	→	クレボプリドリンゴ酸塩
257	リン酸オセルタミビル	→	オセルタミビルリン酸塩
258	リン酸デキサメタゾンナトリウム	→	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
259	リン酸フルダラビン	→	フルダラビンリン酸エステル
260	リン酸プレドニゾロンナトリウム	→	プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム
261	リン酸ベンプロペリン	→	ベンプロペリンリン酸塩

[別紙3] JAN英名のみ変更 新旧対照表

No	JAN日本名	旧JAN英名		新JAN英名
1	L-アスパラギン酸カリウム	L-Aspartate Potassium	→	Potassium L-Aspartate
2	イオタラム酸ナトリウム	Sodium Iotalamic Acid	→	Sodium Iotalamate
3	グリチルリチン酸二カリウム	Glycyrrhizinate Dipotassium	→	Dipotassium Glycyrrhizinate
4	結合型エストロゲン	Estrogens, Conjugated	→	Conjugated Estrogens
5	精製下垂体性腺刺激ホルモン	Human Menopausal Gonadotrophin, Purified	→	Purified Human Menopausal Gonadotrophin
6	ニコチン酸1-(4-メチルフェニル)エチル	1-(4-Methylphenyl)ethylnicotinate	→	1-(4-Methylphenyl)ethyl Nicotinate
7	パラアミノ馬尿酸ナトリウム	p-Aminohippurate Sodium	→	Sodium p-Aminohippurate
8	フルフェナム酸アルミニウム	Flufenamic Acid Aluminum	→	Flufenamate Aluminum
9	無水エタノール	Ethanol, Dehydrated	→	Anhydrous Ethanol

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
1	アクラトニウムナパジシル酸塩	Aclatonium Napadisilate
2	アザセトロン塩酸塩	Azasetron Hydrochloride
3	アシタザノラスト水和物	Acitazanolest Hydrate
4	L-アスパラギン酸カリウム	Potassium L-Aspartate
5	L-アスパラギン酸カルシウム水和物	Calcium L-Aspartate Hydrate
6	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	Sodium Gualenate Hydrate
7	アゼラスチン塩酸塩	Azelastine Hydrochloride
8	アタザナビル硫酸塩	Atazanavir Sulfate
9	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物	Adenosine Triphosphate Disodium Hydrate
10	アデホビル ピボキシル	Adefovir Pivoxil
11	アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物	Adrenochrome Monoaminoguanidine Mesilate Hydrate
12	アバカビル硫酸塩	Abacavir Sulfate
13	アブラクロニジン塩酸塩	Apraclonidine Hydrochloride
14	アプリンジン塩酸塩	Aprindine Hydrochloride
15	アミオダロン塩酸塩	Amiodarone Hydrochloride
16	アムルビシン塩酸塩	Amrubicin Hydrochloride
17	アムロジピンベシル酸塩	Amlodipine Besilate
18	アメジニウムメチル硫酸塩	Amezinium Metilsulfate
19	アモスラロール塩酸塩	Amosulalol Hydrochloride
20	アモロフィン塩酸塩	Amorolfine Hydrochloride
21	アルガトロバン水和物	Argatroban Hydrate
22	L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物	L-Arginine L-Glutamate Hydrate
23	L-アルギニン塩酸塩	L-Arginine Hydrochloride
24	アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩	Alkyldiaminoethylglycine Hydrochloride
25	アルキルポリアミノエチルグリシン塩酸塩	Alkylpolyaminoethylglycine Hydrochloride
26	アルクロキサ	Alcloxa
27	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル	Alclometasone Dipropionate
28	アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物	Aluminoparaaminosalicylate Calcium Hydrate
29	アレンドロン酸ナトリウム水和物	Alendronate Sodium Hydrate
30	アンフェナクナトリウム水和物	Ampfenac Sodium Hydrate
31	アンブロキソール塩酸塩	Ambroxol Hydrochloride
32	イオタラム酸ナトリウム	Sodium Iotalamate
33	イソクスプリン塩酸塩	Isoxsuprine Hydrochloride
34	イソコナゾール硝酸塩	Isoconazole Nitrate
35	イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物	Isoniazid Sodium Methanesulfonate Hydrate
36	dl-イソプレナリン塩酸塩	dl-Isoprenaline Hydrochloride

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
37	イトプリド塩酸塩	Itopride Hydrochloride
38	イノシトールヘキサニコチン酸エステル	Inositol Hexanicotinate
39	イマチニブメシル酸塩	Imatinib Mesilate
40	イミダプリル塩酸塩	Imidapril Hydrochloride
41	イリノテカン塩酸塩水和物	Irinotecan Hydrochloride Hydrate
42	イルソグラジンマレイン酸塩	Irsogladine Maleate
43	インカドロン酸二ナトリウム水和物	Incadronate Disodium Hydrate
44	インジセトロン塩酸塩	Indisetrone Hydrochloride
45	インジナビル硫酸塩エタノール付加物	Indinavir Sulfate Ethanolate
46	インドメタシン ファルネシル	Indometacin Farnesil
47	エカベトナトリウム水和物	Ecabet Sodium Hydrate
48	エグアレンナトリウム水和物	Egualen Sodium Hydrate
49	エコナゾール硝酸塩	Econazole Nitrate
50	エストラジオールプロピオン酸エステル	Estradiol Dipropionate
51	エストラジオール吉草酸エステル	Estradiol Valerate
52	エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物	Estramustine Phosphate Sodium Hydrate
53	エストリオールプロピオン酸エステル	Estriol Tripropionate
54	エストリオール酢酸エステル安息香酸エステル	Estriol Diacetate Benzoate
55	エスモロール塩酸塩	Esmolol Hydrochloride
56	エチノジオール酢酸エステル	Ethinodiol Diacetate
57	エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物	Calcium Disodium Edetate Hydrate
58	エナラプリルマレイン酸塩	Enalapril Maleate
59	エピナスチン塩酸塩	Epinastine Hydrochloride
60	エプタゾシン臭化水素酸塩	Eptazocine Hydrobromide
61	エブラジノン塩酸塩	Eprazinone Hydrochloride
62	エホニジピン塩酸塩エタノール付加物	Efonidipine Hydrochloride Ethanolate
63	エメダスチンフマル酸塩	Emedastine Difumarate
64	エレトリプタン臭化水素酸塩	Eletriptan Hydrobromide
65	オキシコナゾール硝酸塩	Oxiconazole Nitrate
66	オキシトロピウム臭化物	Oxitropium Bromide
67	オキシブチニン塩酸塩	Oxybutynin Hydrochloride
68	オキシメタゾリン塩酸塩	Oxymetazoline Hydrochloride
69	オクトレオチド酢酸塩	Octreotide Acetate
70	オザグレール塩酸塩水和物	Ozagrel Hydrochloride Hydrate
71	オセルタミビルリン酸塩	Oseltamivir Phosphate
72	オルプリノン塩酸塩水和物	Olprinone Hydrochloride Hydrate

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
73	オロパタジン塩酸塩	Olopatadine Hydrochloride
74	オンダンセトロン塩酸塩水和物	Ondansetron Hydrochloride Hydrate
75	カルニチン塩化物	Carnitine Chloride
76	カルピプラミンマレイン酸塩	Carpipramine Maleate
77	カルピプラミン塩酸塩水和物	Carpipramine Hydrochloride Hydrate
78	カルプロニウム塩化物	Carpronium Chloride
79	キナプリル塩酸塩	Quinapril Hydrochloride
80	グアンファシン塩酸塩	Guanfacine Hydrochloride
81	クエチアピンフマル酸塩	Quetiapine Fumarate
82	グスペリムス塩酸塩	Gusperimus Hydrochloride
83	グラニセトロン塩酸塩	Granisetron Hydrochloride
84	グリチルリチン酸一アンモニウム	Monoammonium Glycyrrhizinate
85	グリチルリチン酸二カリウム	Dipotassium Glycyrrhizinate
86	グルクロン酸ナトリウム水和物	Sodium Glucuronate Hydrate
87	L-グルタミン酸ナトリウム水和物	Sodium L-Glutamate Hydrate
88	クレボプリドリngo酸塩	Clebopride Malate
89	クレンブテロール塩酸塩	Clenbuterol Hydrochloride
90	クロベタゾールプロピオン酸エステル	Clobetasol Propionate
91	クロベタゾン酪酸エステル	Clobetasone Butyrate
92	クロペラスチンフェンジソ酸塩	Cloperastine Fendizoate
93	クロルプロマジンヒベンズ酸塩	Chlorpromazine Hibenzate
94	クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩	Chlorpromazine Phenolphthalinate
95	クロルヘキシジングルコン酸塩	Chlorhexidine Gluconate
96	ゲストノロンカプロン酸エステル	Gestonorone Caproate
97	結合型エストロゲン	Conjugated Estrogens
98	ゲムシタビン塩酸塩	Gemcitabine Hydrochloride
99	ゴセレリン酢酸塩	Goserelin Acetate
100	コルホルシンダロパート塩酸塩	Colforsin Daropate Hydrochloride
101	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	Chondroitin Sulfate Sodium
102	サキナビルメシル酸塩	Saquinavir Mesilate
103	サプロプテリン塩酸塩	Sapropterin Hydrochloride
104	サルボグレラート塩酸塩	Sarpogrelate Hydrochloride
105	サルメテロールキシナホ酸塩	Salmeterol Xinafoate
106	シクロピロクス オラミン	Ciclopirox Olamine
107	ジサイクロミン塩酸塩	Dicyclomine Hydrochloride
108	シタラビン オクホスファート水和物	Cytarabine Ocfosphate Hydrate

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
109	ジピペフリン塩酸塩	Dipivefrin Hydrochloride
110	ジフェニルピラリン塩酸塩	Diphenylpyraline Hydrochloride
111	ジフェニルピラリンテオクル酸塩	Diphenylpyraline Teoclate
112	ジフェンヒドラミンサリチル酸塩	Diphenhydramine Salicylate
113	ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩	Diphenhydramine Laurylsulfate
114	ジフルコルトロン吉草酸エステル	Diflucortolone Valerate
115	ジフロラゾン酢酸エステル	Diflorasone Diacetate
116	シベンゾリンコハク酸塩	Cibenzoline Succinate
117	ジメチアジンメシル酸塩	Dimetotiazine Mesilate
118	シラザプリル水和物	Cilazapril Hydrate
119	シルデナフィルクエン酸塩	Sildenafil Citrate
120	スプラタストシル酸塩	Suplatast Tosilate
121	スマトリプタンコハク酸塩	Sumatriptan Succinate
122	スルコナゾール硝酸塩	Sulconazole Nitrate
123	スルトプリド塩酸塩	Sultopride Hydrochloride
124	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	Purified Human Menopausal Gonadotrophin
125	セチプチリンマレイン酸塩	Setiptiline Maleate
126	セチリジン塩酸塩	Cetirizine Hydrochloride
127	セチルピリジニウム塩化物水和物	Cetylpyridinium Chloride Hydrate
128	セトチアミン塩酸塩水和物 (別名:ジセチアミン塩酸塩水和物)	Cetotiamine Hydrochloride Hydrate (Dicethiamine Hydrochloride Hydrate)
129	セビメリン塩酸塩水和物	Cevimeline Hydrochloride Hydrate
130	セフェタメト ピボキシル塩酸塩	Cefetamet Pivoxil Hydrochloride
131	セフォセリス硫酸塩	Cefoselis Sulfate
132	セベラマー塩酸塩	Sevelamer Hydrochloride
133	セリプロロール塩酸塩	Celiprolol Hydrochloride
134	セレギリン塩酸塩	Selegiline Hydrochloride
135	ソタロール塩酸塩	Sotalol Hydrochloride
136	ソマトレリン酢酸塩	Somatorelin Acetate
137	ゾルピデム酒石酸塩	Zolpidem Tartrate
138	タカルシトール水和物	Tacalcitol Hydrate
139	タモキシフェンクエン酸塩	Tamoxifen Citrate
140	タリベキソール塩酸塩	Talipexole Hydrochloride
141	タンドスピロンクエン酸塩	Tandospirone Citrate
142	チアプリド塩酸塩	Tiapride Hydrochloride
143	チアミンジスルフィド硝化物	Thiamine Disulfide Nitrate

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
144	チエモニウムヨウ化物	Tiemonium Iodide
145	チオトロピウム臭化物水和物	Tiotropium Bromide Hydrate
146	チキジウム臭化物	Tiquizium Bromide
147	チトクロム C	Cytochrome C
148	チリソロール塩酸塩	Tilisolol Hydrochloride
149	デカリニウム塩化物	Dequalinium Chloride
150	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	Dexamethasone Palmitate
151	デキサメタゾンプロピオン酸エステル	Dexamethasone Propionate
152	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム	Dexamethasone Metasulfobenzoate Sodium
153	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	Dexamethasone Sodium Phosphate
154	デキサメタゾン吉草酸エステル	Dexamethasone Valerate
155	デキサメタゾン酢酸エステル	Dexamethasone Acetate
156	デクスメデトミジン塩酸塩	Dexmedetomidine Hydrochloride
157	デスマプレシン酢酸塩水和物	Desmopressin Acetate Hydrate
158	テトラコサクチド酢酸塩	Tetracosactide Acetate
159	テトラサイクリンメタリン酸塩	Tetracycline Metaphosphate
160	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	Tenofovir Disoproxil Fumarate
161	デプロドンプロピオン酸エステル	Deprodone Propionate
162	テモカプリル塩酸塩	Temocapril Hydrochloride
163	テラゾシン塩酸塩水和物	Terazosin Hydrochloride Hydrate
164	デラビルジンメシル酸塩	Delavirdine Mesilate
165	デラプリル塩酸塩	Delapril Hydrochloride
166	テリパラチド酢酸塩	Teriparatide Acetate
167	テルビナフィン塩酸塩	Terbinafine Hydrochloride
168	ドキサゾシンメシル酸塩	Doxazosin Mesilate
169	トスフロキサシントシル酸塩水和物	Tosufloxacin Tosilate Hydrate
170	ドスレピン塩酸塩	Dosulepin Hydrochloride
171	ドネペジル塩酸塩	Donepezil Hydrochloride
172	ドミフェン臭化物	Domiphen Bromide
173	トラゾドン塩酸塩	Trazodone Hydrochloride
174	トラゾリン塩酸塩	Tolazoline Hydrochloride
175	トラマゾリン塩酸塩	Tramazoline Hydrochloride
176	トラマドール塩酸塩	Tramadol Hydrochloride
177	トリフロペラジンマレイン酸塩	Trifluoperazine Maleate
178	トリプロリジン塩酸塩水和物	Tripolidine Hydrochloride Hydrate
179	トリミプラミンマレイン酸塩	Trimipramine Maleate

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
180	ドルゾラミド塩酸塩	Dorzolamide Hydrochloride
181	トレミフェンクエン酸塩	Toremifene Citrate
182	ドロスタノロンプロピオン酸エステル	Drostanolone Propionate
183	トロスピウム塩化物	Trospium Chloride
184	トロピセトロン塩酸塩	Tropisetron Hydrochloride
185	ナファモスタットメシル酸塩	Nafamostat Mesilate
186	ナンドロロンシクロヘキシルプロピオン酸エステル	Nandrolone Cyclohexylpropionate
187	ナンドロロンデカン酸エステル	Nandrolone Decanoate
188	ニコチン酸1-(4-メチルフェニル)エチル	1-(4-Methylphenyl)ethyl Nicotinate
189	ニゾフェノンフマル酸塩	Nizofenone Fumarate
190	ニトロプルシドナトリウム水和物	Sodium Nitroprusside Hydrate
191	ニフェカラン塩酸塩	Nifekalant Hydrochloride
192	ニムスチン塩酸塩	Nimustine Hydrochloride
193	ネオスチグミン臭化物	Neostigmine Bromide
194	ネチコナゾール塩酸塩	Neticonazole Hydrochloride
195	ネルフィナビルメシル酸塩	Nelfinavir Mesilate
196	ノギテカン塩酸塩	Nogitecan Hydrochloride
197	パズフロキサシンメシル酸塩	Pazufloxacin Mesilate
198	パミドロン酸二ナトリウム水和物	Pamidronate Disodium Hydrate
199	パラアミノ馬尿酸ナトリウム	Sodium p-Aminohippurate
200	バラシクロビル塩酸塩	Valaciclovir Hydrochloride
201	パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩	Diethylaminoethyl p-Butylaminobenzoate Hydrochloride
202	パラメタゾン酢酸エステル	Paramethasone Acetate
203	バルデナフィル塩酸塩水和物	Vardenafil Hydrochloride Hydrate
204	バルニジピン塩酸塩	Barnidipine Hydrochloride
205	バレタメート臭化物	Valethamate Bromide
206	パロキセチン塩酸塩水和物	Paramethasone Acetate
207	ハロプレドン酢酸エステル	Halopredone Acetate
208	ハロペリドールデカン酸エステル	Haloperidol Decanoate
209	ピオグリタゾン塩酸塩	Pioglitazone Hydrochloride
210	ビスプロロールフマル酸塩	Bisoprolol Fumarate
211	ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル	Hydroxyprogesterone Caproate
212	ビノレルビン酒石酸塩	Vinorelbine Ditartrate
213	ピバンペロン塩酸塩	Pipamperone Hydrochloride
214	ピベタナート エトブロミド	Pipethanate Ethobromide
215	ピベタナート塩酸塩	Pipethanate Hydrochloride

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
216	ピペリドレート塩酸塩	Piperidolate Hydrochloride
217	ピリドキサルリン酸エステル水和物	Pyridoxal Phosphate Hydrate
218	ピルシカイニド塩酸塩水和物	Pilsicainide Hydrochloride Hydrate
219	ピルメノール塩酸塩水和物	Pirmenol Hydrochloride Hydrate
220	ピロヘプチン塩酸塩	Piroheptine Hydrochloride
221	ビンデシン硫酸塩	Vindesine Sulfate
222	ファスジル塩酸塩水和物	Fasudil Hydrochloride Hydrate
223	ファドロゾール塩酸塩水和物	Fadrozole Hydrochloride Hydrate
224	フェキソフェナジン塩酸塩	Fexofenadine Hydrochloride
225	フェノテロール臭化水素酸塩	Fenoterol Hydrobromide
226	フェントラミンメシル酸塩	Phentolamine Mesilate
227	ブセレリン酢酸塩	Buserelin Acetate
228	ブテナフィン塩酸塩	Butenafine Hydrochloride
229	ブニトロロール塩酸塩	Bunitrolol Hydrochloride
230	ブピバカイン塩酸塩水和物	Bupivacaine Hydrochloride Hydrate
231	ブプレノルフィン塩酸塩	Buprenorphine Hydrochloride
232	ブホルミン塩酸塩	Buformin Hydrochloride
233	ブラゾシン塩酸塩	Prazosin Hydrochloride
234	ブラミペキソール塩酸塩水和物	Pramipexole Hydrochloride Hydrate
235	ブラリドキシムヨウ化物	Pralidoxime Iodide
236	ブラルモレリン塩酸塩	Pralmorelin Hydrochloride
237	ブリジノールメシル酸塩	Pridinol Mesilate
238	プリフィニウム臭化物	Prifinium Bromide
239	フルダラビンリン酸エステル	Fludarabine Phosphate
240	フルチカゾンプロピオン酸エステル	Fluticasone Propionate
241	フルドロコルチゾン酢酸エステル	Fludrocortisone Acetate
242	フルフェナジンデカン酸エステル	Fluphenazine Decanoate
243	フルフェナジンマレイン酸塩	Fluphenazine Maleate
244	フルフェナム酸アルミニウム	Flufenamate Aluminum
245	フルボキサミンマレイン酸塩	Fluvoxamine Maleate
246	フルメタゾンピバル酸エステル	Flumetasone Pivalate
247	フレカイニド酢酸塩	Flecainide Acetate
248	プレドニゾンファルネシル酸エステル	Prednisolone Farnesylate
249	プレドニゾンリン酸エステルナトリウム	Prednisolone Sodium Phosphate
250	プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル	Prednisolone Valerate Acetate
251	プログルメタシンマレイン酸塩	Proglumetacin Maleate

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

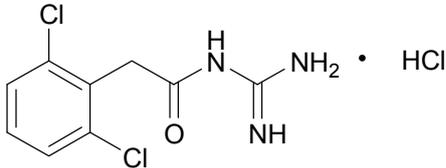
No	JAN日本名	JAN英名
252	プロクロルペラジンメシル酸塩	Prochlorperazine Mesilate
253	プロパフェノン塩酸塩	Propafenone Hydrochloride
254	プロピトカイン塩酸塩	Propitocaine Hydrochloride
255	プロピペリン塩酸塩	Propiverine Hydrochloride
256	プロフェナミンヒベンズ酸塩	Profenamine Hibenzate
257	プロフェナミン塩酸塩	Profenamine Hydrochloride
258	ブロムフェナクナトリウム水和物	Bromfenac Sodium Hydrate
259	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	Promethazine Methylenedisalicylate
260	ベクロニウム臭化物	Vecuronium Bromide
261	ベタキソロール塩酸塩	Betaxolol Hydrochloride
262	ベタメタゾン酢酸エステル	Betamethasone Acetate
263	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	Betamethasone Butyrate Propionate
264	ベナゼプリル塩酸塩	Benazepril Hydrochloride
265	ベネキサート塩酸塩 ベータデクス	Benexate Hydrochloride Betadex
266	ベバントロール塩酸塩	Bevantolol Hydrochloride
267	ベプリジル塩酸塩水和物	Bepridil Hydrochloride Hydrate
268	ベポタスチンベシル酸塩	Bepotastine Besilate
269	ベルゴリドメシル酸塩	Pergolide Mesilate
270	ベルフェナジンフェンジゾ酸塩	Perphenazine Fendizoate
271	ベルベリン硫酸塩水和物	Berberine Sulfate Hydrate
272	ペロスピロン塩酸塩水和物	Perospirone Hydrochloride Hydrate
273	ペンタミジンイセチオン酸塩	Pentamidine Isetionate
274	ベンプロペリンリン酸塩	Benproperine Phosphate
275	ホスカルネットナトリウム水和物	Foscarnet Sodium Hydrate
276	ホパンテン酸カルシウム水和物	Calcium Hopantenate Hydrate
277	ボピンドロールマロン酸塩	Bopindolol Malonate
278	ホミノベン塩酸塩	Fominoben Hydrochloride
279	マザチコール塩酸塩水和物	Mazaticol Hydrochloride Hydrate
280	マニジピン塩酸塩	Manidipine Hydrochloride
281	マブテロール塩酸塩	Mabuterol Hydrochloride
282	ミアンセリン塩酸塩	Mianserin Hydrochloride
283	ミコフェノール酸 モフェチル	Mycophenolate Mofetil
284	ミトキサントロン塩酸塩	Mitoxantrone Hydrochloride
285	ミドドリン塩酸塩	Midodrine Hydrochloride
286	ミルナシبران塩酸塩	Milnacipran Hydrochloride
287	無水エタノール	Anhydrous Ethanol

[参考:新JAN(日本名・英名)一覧表]

No	JAN日本名	JAN英名
288	メチキセン塩酸塩	Metixene Hydrochloride
289	メチルオクタロピン臭化物	Methyloctatropine Bromide
290	L-メチルシステイン塩酸塩	Methyl L-Cysteine Hydrochloride
291	N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩	N-Methylscopolamine Methylsulfate
292	メチルフェニデート塩酸塩	Methylphenidate Hydrochloride
293	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	Methylprednisolone Sodium Succinate
294	メチルプレドニゾロン酢酸エステル	Methylprednisolone Acetate
295	メトキサミン塩酸塩	Methoxamine Hydrochloride
296	メトキシフェナミン塩酸塩	Methoxyphenamine Hydrochloride
297	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	Medroxyprogesterone Acetate
298	モキシフロキサシン塩酸塩	Moxifloxacin Hydrochloride
299	モサプラミン塩酸塩	Mosapramine Hydrochloride
300	モサプリドクエン酸塩水和物	Mosapride Citrate Hydrate
301	モノエタノールアミノオレイン酸塩	Monoethanolamine Oleate
302	モペロン塩酸塩	Moperone Hydrochloride
303	モメタゾンフランカルボン酸エステル	Mometasone Furoate
304	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物	Mometasone Furoate Hydrate
305	モルヒネ硫酸塩水和物	Morphine Sulfate Hydrate
306	ラクチトール水和物	Lactitol Hydrate
307	ラベタロール塩酸塩	Labetalol Hydrochloride
308	ラモセトロン塩酸塩	Ramosetron Hydrochloride
309	ラロキシフェン塩酸塩	Raloxifene Hydrochloride
310	ランジオロール塩酸塩	Landiolol Hydrochloride
311	リザトリプタン安息香酸塩	Rizatriptan Benzoate
312	リュープロレリン酢酸塩	Leuprorelin Acetate
313	リルマザホン塩酸塩水和物	Rilmazafone Hydrochloride Hydrate
314	ルチン水和物	Rutin Hydrate
315	レボカバスチン塩酸塩	Levocabastine Hydrochloride
316	レボカルニチン塩化物	Levocarnitine Chloride
317	レボブノロール塩酸塩	Levobunolol Hydrochloride
318	レボフロキサシン水和物	Levofloxacin Hydrate
319	レボメプロマジン塩酸塩	Levomepromazine Hydrochloride
320	ロピバカイン塩酸塩水和物	Ropivacaine Hydrochloride Hydrate
321	ロフェプラミン塩酸塩	Lofepamine Hydrochloride

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	N-アミジノ-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド モノヒドロクロライド
構造式	
効能・効果	
用法・用量	
劇薬等の指定	(毒薬) N-アミジノ-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド(別名グアンファシン), その塩類及びそれらの製剤. ただし, 1個中N-アミジノ-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミドとして0.5mg以下を含有する内用剤を除く.  (劇薬) N-アミジノ-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド(別名グアンファシン)又はその塩類の製剤であって, 1個中N-アミジノ-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミドとして0.5mg以下を含有する内用剤.
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	
会社	

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(追加)

化学名・別名					
構造式					
効能・効果	小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)				
用法・用量	通常、体重 50 kg 未満の小児では、グアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の小児で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	
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：グアンファシン塩酸塩 製剤：インチュニブ錠 1 mg (1 錠中グアンファシン塩酸塩 1.14 mg (グアンファシンとして 1 mg) 含有) インチュニブ錠 3 mg (1 錠中グアンファシン塩酸塩 3.42 mg (グアンファシンとして 3 mg) 含有)				
毒性	<b>【急性毒性】</b>				
	動物種	投与経路		LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	マウス	経口 / 静脈内 / 皮下		15.3 / 24.5 / 46	
	ラット	経口 / 静脈内 / 皮下		142 / 5.8 / 114	
	ウサギ	経口 / 静脈内		19.0 / 3.1	
	<b>【亜急性及び慢性毒性】</b>				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス	5 週	経口	0.1, 0.2, 0.4	0.2	死亡、立毛、下痢、摂水量の増加、尿糖、尿潜血、好中球比の増加、リンパ球比の減少、リンパ系組織の障害

	ラット	5 週	経口	0.3, 1, 3, 10, 30	1	死亡, 立毛, 流涎, 眼球突出, 散瞳, 呼吸抑制, 体重増加抑制
		13 週	経口(混餌)	1, 3, 10	1	立毛, 体重増加量抑制, 摂餌量減少, 血糖の低値
		26 週	経口	0.1, 0.3, 1, 3, 10	1	自発運動減少, 立毛, 眼球突出, 散瞳, 体重増加抑制, 尿素窒素の高値, 総たん白の低値, 腎皮質凝固壊死巣, 尿細管上皮再生
	イヌ	13 週	経口	1, 3, 5 (8日目を降は10 mg/kg/日)	1	流涎, 嗜眠, 運動失調, 体重増加量抑制, 摂餌量減少, 血糖の変動 (高値又は低値)
		52 週	経口	0.3, 1, 3	0.3	鎮静, 立毛, 嘔吐, 流涎, 歩行失調, T波のノッチ, QT延長, RBC・Hb及びHCTの低値, 血小板の高値, 脾臓萎縮
副作用	副作用発現率 74.8% (190例 / 254例)					
	副作用の種類		例数		副作用の種類 例数	
	眠気		146		倦怠感 20	
	血圧低下		39		徐脈 15	
	頭痛		31		腹痛 14 等	
会社	塩野義製薬株式会社					

インチュニブ錠		1 mg	3 mg
錠剤重量 (mg)		150.0	200.0
グアンファシ	mg	1.14	3.42
ン塩酸塩含量	%	0.76	1.71

現行の規定では、グアンファシン塩酸塩原薬は毒薬に指定されているが、グアンファシン塩酸塩 3.42 mg を含有する [redacted] [redacted] 下記のように計算される。

$$[redacted] [redacted] = [\text{グアンファシン塩酸塩原薬の最小の LD}_{50}\text{値}] [redacted] [redacted]$$

経口投与： 15.3 [redacted] = [redacted] mg/kg  
 静脈内投与： 3.1 [redacted] = [redacted] mg/kg

上記の値は毒薬指定基準以上の値を示す。同様の計算により、グアンファシン塩酸塩 1.14 mg を含有する [redacted] [redacted] 毒薬指定基準以上の値を示す。

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第 1 部

### (12) 添付資料一覧

塩野義製薬株式会社

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（グアンファシン塩酸塩）

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Manufacturing Process and Process Controls	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月	塩野義製薬株式会社,	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	塩野義製薬株式会社	19 年 月 月～ 20 年 月 月		国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	■■■■ 塩野義製薬 株式会社	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	■■■■ 塩野義製薬 株式会社	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusion	■■■■ 塩野義製薬 株式会社	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■ 塩野義製薬 株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data	■■■■ 塩野義製薬 株式会社	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤 (インチュニブ錠)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.2.2.1	S-877503錠1mg, 2mg, 3mg及び4mgの生物学的同等性試験における標準製剤及び試験製剤の選定	塩野義製薬株式会社	20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2.2	S-877503錠の試験液の選定及び比較試験		20年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.2.2.3	S-877503錠の含量が異なる経口徐放性製剤の生物学的同等性試験(溶出試験)		20年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	塩野義製薬株式会社	20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.3.5.1	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.3.5.2	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation (Results of Batches)	塩野義製薬株式会社	19年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.4.1.1	3.2.P.4.1 Specifications, Compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1.2	3.2.P.4.1 Specifications, Non-compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2.1	3.2.P.4.2 Analytical Procedures, Compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2.2	3.2.P.4.2 Analytical Procedures, Non-compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3.1	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures, Compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3.2	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures, Non-compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4.1	3.2.P.4.4 Justification of Specifications, Compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4.2	3.2.P.4.4 Justification of Specifications, Non-compendial	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specification(s)	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Description	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Identification	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.3	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Related Substances and Assay	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.4	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Uniformity of Dosage Units	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.5	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Dissolution	塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.5.3.1	Validation of Analytical Procedures Identification, Related Substances and Assay, and Uniformity of Dosage Units	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3.2	Validation of Analytical Procedures Identification	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3.3	Validation of Analytical Procedures Dissolution	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6.1	3.2.P.5.6 Justification and Specification(s)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6.2	S-877503錠1mg, 2mg, 3mg及び4mgの規格実測値	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 Stability Data	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.1	S-877503錠1mg, 2mg, 3mg及び4mgの安定性試験(長期保存試験-1)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.2	S-877503錠1mg, 2mg, 3mg及び4mgの安定性試験(加速試験-1)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.3	S-877503錠1mg, 2mg, 3mg及び4mgの安定性試験(光安定性試験-1)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
該当資料なし							

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
3.3-01	[Redacted Title]	[Redacted Author]	国内	-	2.3.P-1
3.3-02	[Redacted Title]	[Redacted Author]	海外	-	2.3.P-2
3.3-03	The Dictionary of Pharmaceutical Excipients 2007, p. [Redacted], [Redacted] (医薬品添加物事典 2007, P. [Redacted], [Redacted])	日本医薬品添加剤 協会 編集	国内	医薬品添加物事典 2007 ; p. [Redacted]	-

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	Customized Screening Program Prepared for Shire Pharmaceuticals Development, Ltd. Task Order 02-9282 (V00662-SPD482-IIIF)	(現・ )	20 年 月 月 ~ 20 年 月 月	USA (現・ )	海外	—	参考資料
4.2.1.1-02	Determination of the affinity of guanfacine Hydrochloride for human recombinant $\alpha$ 2-adrenoceptor subtypes (V00965-SPD503, # RS170, # 9242)	(現・ Eurofins Cerep-Panlabs)	20 年 月 月 ~ 20 年 月 月	, UK / , France (現・ )	海外	—	参考資料
4.2.1.1-03	Behavioural Study of Effects of Guanfacine in a Rat Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder ADHD (R00837-SPD503)		20 年 月 月 ~ 20 年 月 月	, Norway	海外	—	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	In Vitro Binding to alpha 2A Adrenergic and 5-HT2B Receptors (V2167-SSP-1024A, 821908)	(現・ )	20 年 月 月	France, (現・ )	海外	—	参考資料
4.2.1.2-02	Testing of SSP-1024A (guanfacine hydrochloride), SSP-1433A and clonidine for selectivity profile on recombinant human alpha2 adrenergic receptors and on human serotonin 5-HT2B receptor (V2987M-EP015, -005c)		20 年 月 月 ~ 20 年 月 月	, Belgium	海外	—	参考資料
4.2.1.2-03	Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared to striatum: assessed by phMRI BOLD contrast (R00998-SPD503)		20 年 月 月 ~ 20 年 月 月	, UK	海外	—	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.1.3-01	Effect of Guanfacine Hydrochloride on HERG Currents Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells (V00168-SLI503-IIIF, 01045)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	評価資料
4.2.1.3-02	Guanfacine Hydrochloride: Cardiovascular Effects in Conscious Telemetered Dogs (D00023-SLI503-IIIF, 01000)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	評価資料
4.2.1.3-03	Guanfacine Hydrochloride - Determination of Guanfacine Concentrations in Dog Serum Samples from a Dog Cardiovascular Study Using a LC-MS/MS Bioanalytical Method (A00381-SPD503-IIIF, 087/022110)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] (現・ [Redacted])	海外	—	評価資料

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.1.4-01	The pharmacodynamic interaction of guanfacine and d-amphetamine in the Spontaneously Hypertensive Rat model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (R01744M-SPD503)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], ノル ウェー	海外	—	参考資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-01	Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Guanfacine in Rat Plasma (A00276-SPD503-IIIG, 073)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	評価資料
4.2.2.1-02	Partial Validation of a Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) Method for Measurement of Guanfacine in Mouse Plasma (A00829-SPD503, 112)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ [Redacted]月	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	評価資料
4.2.2.1-03	Partial Validation of a Guanfacine in Dog Serum (A00275-SPD503-IIIG, 071)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	評価資料
4.2.2.1-04	Partial Validation of a Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) Method for Measurement of Guanfacine in Dog Plasma (A00830-SPD503, 113)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ [Redacted]月	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	SPD-547: Single Oral Absorption, Metabolism, and Excretion Study of <sup>14</sup> C-Guanfacine in the Rat (R3323M-SPD547, 8236758)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] USA	海外	—	評価資料
4.2.2.2-02	SPD-547: Single Oral Absorption, Metabolism, and Excretion Study of <sup>14</sup> C-Guanfacine in the Dog (D3324M-SPD547, 8236757)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] USA	海外	—	評価資料
4.2.2.2-03	SPD554: Single Oral Pharmacokinetics, Excretion and Metabolism Study of [ <sup>14</sup> C]SSP-1024A in the Male Cynomolgus Monkey (P3414M-SPD554, 8237165)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] UK	海外	—	評価資料

4.2.2.3 分布

該当資料なし							
--------	--	--	--	--	--	--	--

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-01	Identification of Human Cytochrome P450 Isoenzymes Involved in the In Vitro Metabolism of Guanfacine (V00652-SPD503-IIIG, 7345-105)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ [Redacted]月	[Redacted] UK	海外	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-01	In Vitro Evaluation of Substrate and Inhibitor Potential of Intuniv® (Guanfacine Hydrochloride) for Efflux and Uptake Transporters (V7089M-SPD503, 15SHIRUSP4)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], USA	海外	—	参考資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.7-01	The Toxicokinetics of Guanfacine in Mouse Following Dietary Administration (M00832-SPD503, 178503)	[Redacted] (現・[Redacted])	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK (現・[Redacted])	海外	—	評価資料
4.2.2.7-02	The Toxicokinetics of Guanfacine in Rat Following Dietary Administration (R00831-SPD503, 178482)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	評価資料
4.2.2.7-03	The Toxicokinetics of Guanfacine in the Dog Following Single and Multiple Oral Administration (D00833-SPD503, 178498)	[Redacted] (現・[Redacted])	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK (現・[Redacted])	海外	—	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-01	SPD503: Study to Investigate Cardiac Valvulopathy Induced by up to 94 Days Administration of Fenfluramine/Phentermine and Guanfacine in the Rat (R3343M-SPD503, 8237098)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	評価資料
4.2.3.2-02	SPD503: Maximum Tolerated Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat with SSP-1024A (R3666M-SPD503, 8242873)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ [Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	参考資料
4.2.3.2-03	SPD503: 8 Day Study to Investigate Cardiac Valvulopathy Induced by Serotonin and Pergolide in the Rat (R2315M-SPD503, 8218575)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	参考資料
4.2.3.2-04	SPD503: Study to Investigate Cardiac Valvulopathy Induced by up to 94 days administration of Serotonin and Pergolide in the Rat (R2890M-SPD503, 8225937)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	参考資料
4.2.3.2-05	Fenfluramine and Phentermine: Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 14 Day Fixed Dose Toxicity Study in the Rat (R3255M-SPD503, 8233516)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	参考資料
4.2.3.2-06	Review of cardiac valve pathology in rats following treatment with serotonin, pergolide, fenfluramine/ phentermine or guanfacine. Covance studies 8225937 (Shire reference number R2890M-SPD503) and 8237098 (Shire reference number R3343M-SPD503) (C3702M-SPD503)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3-01	SPD503 (pure) and SPD503 (impure): reverse mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium (V01018-SPD503, 2082/24)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ [Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	評価資料
4.2.3.3-02	SPD503 (pure) and SPD503 (impure): Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes (V01019-SPD503, 2082/25)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ [Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-01	Guanfacine Hydrochloride Toxicity Study in the Neonatal/Juvenile Rat by Oral Gavage Administration (R00242-SPD503-IIIc, 066/022319)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	評価資料
4.2.3.5-02	SPD503: Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study with SSP-1024A in the Rat with a 28 Day Treatment-Free Period (R3799M-SPD503, SPD0358)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], UK	海外	—	評価資料
4.2.3.5-03	Guanfacine (SPD503): Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of Guanfacine and/or Methylphenidate in the Neonatal/Juvenile Rat (R01587M-SPD503, 0174)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	評価資料
4.2.3.5-04	Oral (Gavage) Repeated-Dose Toxicity Study of Guanfacine HCl in Neonatal Rats (R00697-SPD503-IIIa, 3619-001)	[Redacted]	19[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted], USA	海外	—	参考資料
4.2.3.5-05	Guanfacine (Spd503): Preliminary Oral Toxicity Study of Guanfacine and/or Methylphenidate in the Neonatal/Juvenile Rat (R01525M-SPD503, 0160)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	参考資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-01	SPD503 (Guanfacine Hydrochloride) a Comparative Toxicity Study of Pure and Impure Material by Dietary Administration to OFA Rats for 4 Weeks Followed by a 2 Week Recovery Period (R01020-SPD503, 0129/062160)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ [Redacted]月	[Redacted] (現・[Redacted])	海外	—	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-001	エスタリック®0.5mg		国内	1984年	2.4-001, 2.6.2-01 2.6.4-01 2.6.6-01
4.3-002	Modulation of Prefrontal Cortical-striatal Circuits: Relevance to Therapeutic Treatments for Tourette Syndrome and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.	Arnsten AFT.	海外	Cohen DJ, Goetz CG, Jankovic J. ed. "Tourette Syndrome". 2001 pp333-41.	2.4-002
4.3-003	Neuroscience New Attention to ADHD genes.	Brown K.	海外	Science 2003; 301(5630):160-1.	2.4-003
4.3-004	Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviours.	Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP.	海外	J Pediatr 2003; 143(1): 104-10.	2.4-004
4.3-005	Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis.	Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS.	海外	JAMA 2002; 288(6):728-37.	2.4-005
4.3-006	Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder.	Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ.	海外	Expert Opin Pharmacother 2003; 4(7): 1165-74.	2.4-006
4.3-007	Alternative (Nonstimulant) Medications in the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children.	Silver LB.	海外	Pediatr Clin North Am 1999; 46(5): 965-75.	2.4-007
4.3-008	Guanfacine for Treatment of Attention-deficit Hyperactivity Disorder in Boys.	Horrigan JP, Barnhill LJ.	海外	J Child and Adoles Psychopharmacol 1995; 5(3): 215-23.	2.4-008
4.3-009	An Open Trial of Guanfacine in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.	Hunt RD, Arnsten AFT, Asbell MD.	海外	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34(1): 50-4.	2.4-009
4.3-010	A Placebo-controlled Study of Guanfacine in the Treatment of Children with Tic Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder.	Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et al.	海外	Am J Psychiatry 2001; 158: 1067-74.	2.4-010
4.3-011	Comparing Guanfacine and Dextroamphetamine for the Treatment of Adult ADHD.	Taylor FB, Russi J.	海外	J Clin Psychopharmacol 2001; 21(2): 223-8.	2.4-011
4.3-012	Further characterization of human $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes: [ $^3$ H]RX821002 binding and definition of additional selective drugs.	Devedjian J-C, Esclapez F, Denis-Pouxviel C, Paris H.	海外	Eur J Pharmacol 1994; 252: 43-9.	2.4-012 2.6.2-06
4.3-013	Characterization of $\alpha_2$ -adrenoceptors mediating contraction of dog saphenous vein: identity with the human $\alpha_{2A}$ subtype.	MacLennan SJ, Luong LA, Jasper JR, To ZP, Eglen RM.	海外	Br J Pharmacol 1997; 121: 1721-9.	2.4-013 2.6.2-07
4.3-014	Actions of $\alpha_2$ -adrenoceptor ligands at $\alpha_{2A}$ and 5-HT $_{1A}$ receptors: the antagonist, atipamezole, and the agonist, dexmedetomidine, are highly selective for $\alpha_{2A}$ -adrenoceptors.	Newman-Tancredi A, Nicolas JP, Audinot V, et al.	海外	Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1998; 358: 197-206.	2.4-014 2.6.2-04

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-015	Multiple $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes. 1. Comparison of [ $^3$ H]RX821002-labeled rat $\alpha_2A$ -adrenergic receptors in cerebral cortex to human $\alpha_2A$ -adrenergic receptor and other populations of $\alpha_2$ -adrenergic subtypes.	Renouard A, Widdowson PS, Millan MJ.	海外	J Pharmacol Exp Ther 1994; 270:946-57.	2.4-015 2.6.2-03
4.3-016	Delineation of three pharmacological subtypes of $\alpha_2$ -adrenoreceptor in the rat kidney.	Uhlén S, Wikberg JES.	海外	Brit J Pharmacol 1991; 104: 657-64.	2.4-016 2.6.2-08
4.3-017	Delineation of Rat Kidney $\alpha_{2A}$ - and $\alpha_{2B}$ -Adrenoceptors with [ $^3$ H]RX821002 Radioligand Binding: Computer Modelling Reveals that Guanfacine is an $\alpha_{2A}$ -Selective Compound.	Uhlén S, Wikberg JES.	海外	Eur J Pharmacol 1991; 202: 235-45.	2.4-017 2.6.2-09
4.3-018	[ $^3$ H]-MK912 Binding Delineates Two $\alpha_2$ -Adrenoceptor Subtypes in Rat CNS one of which is Identical with the Cloned pA2d $\alpha_2$ -Adrenoceptor.	Uhlén S, Xia Y, Chhajlani V, Feider CC, Wikberg JES.	海外	Br J Pharmacol 1992; 106: 968-95.	2.4-018 2.6.2-10
4.3-019	The Novel Alpha-2 Adrenergic Radioligand [ $^3$ H]-MK912 is Alpha-2C Selective among Human Alpha-2A, Alpha-2B and Alpha-2C Adrenoceptors.	Uhlén S, Porter AC, Neubig RR.	海外	J Pharmacol Exp Ther 1994; 271: 1558-65.	2.4-019 2.6.2-05
4.3-020	Comparison of the Binding Activities of Some Drugs on $\alpha_{2A}$ , $\alpha_{2B}$ and $\alpha_{2C}$ -Adrenoceptors and Non-Adrenergic Imidazoline Sites in the Guinea Pig.	Uhlén S, Muceniec R, Rangel N, Tiger G, Wikberg JES.	海外	Pharmacol Toxicol 1995; 76: 353-64.	2.4-020 2.6.2-11
4.3-021	Further evidence for the existence of two forms of $\alpha_{2B}$ -adrenoceptors in rat.	Xia Y, Uhlén S, Chhajlani V, Lien EJ, Wikberg JES.	海外	Pharmacol Toxicol 1993; 72: 40-9.	2.4-021 2.6.2-12
4.3-022	Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD).	Sagvolden T.	海外	Neurosci Biobehav Rev 2000; 24: 31-9.	2.4-022 2.6.2-15
4.3-023	Parallel functional activity profiling reveals valvulopathogens are potent 5-hydroxytryptamine $_{2B}$ receptor agonists: implications for drug safety assessment.	Huang XP, Setola V, Yadav PN, et al.	海外	Molecular Pharmacology 2009; 76: 710-22.	2.4-023 2.6.2-13
4.3-024	5-Hydroxytryptamine (5HT)-induced valvulopathy: Compositional valvular alterations are associated with 5HT $_{2B}$ receptor and 5HT transporter transcript changes in Sprague-Dawley rats.	Elangbam CS, Job LE, Zadrozny LM, et al.	海外	Exp Toxicologic Pathol 2008; 60: 253-62.	2.4-024 2.6.6-04
4.3-025	In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology.	Droogmans S, Franken PR, Garbar C, et al.	海外	Eur Heart J 2007; 28: 2156-62.	2.4-025 2.6.6-05
4.3-026	Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine.	Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al.	海外	N Engl J Med 1997; 337: 581-8.	2.4-026 2.6.2-32 2.6.6-06
4.3-027	Drug-induced valvulopathy: an update.	Elangbam CS.	海外	Toxicol Pathol 2010; 38: 837-48.	2.4-027 2.6.2-33 2.6.6-07
4.3-028	$\alpha_2$ -Adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interaction with morphine.	Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH.	海外	Eur J Pharmacol 1987; 138:169-77.	2.4-028 2.6.2-42

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-029	Mutual potentiation of antinociceptive effects of morphine and clonidine in rat spinal cord.	Wilcox GL, Carlsson KH, Jochim A, Jurna I.	海外	Brain Res 1987; 405:84-93.	2.4-029 2.6.2-43
4.3-030	Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing.	Yaksh TL.	海外	Pharmacol Biochem Behav 1985; 22: 845-58.	2.4-030 2.6.2-44
4.3-031	Modulatory effect of $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists on Ro 5-4864-induced convulsions in rats and mice.	Kunchandy J, Kulkarni SK.	海外	Psychopharmacol 1987; 93: 113-7.	2.4-031 2.6.2-22
4.3-032	Hypoxic stress-induced convulsion and death: protective effect of $\alpha_2$ -adrenoceptor and benzodiazepine receptor agonists and Ro 5-4864.	Kunchandy J, Kulkarni SK.	海外	Arch Int Pharmacodyn 1988; 292: 35-44.	2.4-032 2.6.2-23
4.3-033	The relationship between $\alpha_2$ -adrenoceptor selectivity and anticonvulsant effect in a series of clonidine-like drugs.	Papanicolaou J, Summers RJ, Vajda FJE, Louis WJ.	海外	Brain Res 1982; 241:393-7.	2.4-033 2.6.2-38
4.3-034	The anticonvulsant and proconvulsant effects of $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonists are mediated by distinct populations of $\alpha_{2A}$ -adrenoreceptors.	Szot P, Lester M, Laughlin ML, Palmiter RD, Liles LC, Weinschenker D.	海外	Neurosci 2004; 126: 795-803.	2.4-034 2.6.2-24
4.3-035	Anti-inflammatory actions of clonidine, guanfacine and B-HT 920 against various inflammagen-induced acute paw oedema in rats.	Kulkarni SK, Mehta AK, Kunchandy J.	海外	Arch Int Pharmacodyn 1986; 279: 324-34.	2.4-035 2.6.2-46
4.3-036	Antinociceptive effects and spinal cord tissue concentrations after intrathecal injection of guanfacine or clonidine into rats.	Post C, Gordh T, Minor BG, Archer T, Freedman J.	海外	Anesth Analg 1987; 66: 317-24.	2.4-036 2.6.2-27
4.3-037	Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists.	Yaksh TL, Pogrel JW, Lee YW, Chaplan SR.	海外	J Pharmacol Exp Ther 1995; 272: 207-14.	2.4-037 2.6.2-26
4.3-038	Profiles of interaction of R(+)/S(-)-zacopride and anxiolytic agents in a mouse model.	Barnes NM, Cheng CHK, Costall B, Ge J, Kelly ME, Naylor RJ.	海外	Eur J Pharmacol 1992; 218:91-100.	2.4-038 2.6.2-39
4.3-039	Noradrenergic $\alpha_2$ agonists have anxiolytic-like actions on stress-related behavior and mesoprefrontal dopamine biochemistry.	Morrow BA, George TP, Roth RH.	海外	Brain Res 2004; 1027: 173-8.	2.4-039 2.6.2-40
4.3-040	The $\alpha_2$ antagonists, idazoxan and rauwolscine, but not yohimbine or piperoxan, are anxiolytic in the Vogel lick-shock conflict paradigm following intravenous administration.	La Marca S, Dunn RW.	海外	Life Sci 1994; 54: 179-84.	2.4-040 2.6.2-41
4.3-041	$\alpha$ -Adrenoceptor-mediated antinociception and sedation in the rat and dog.	Hayes AG, Skingle M, Tyers MB.	海外	Neuropharmacol 1986; 25: 391-6.	2.4-041 2.6.2-25
4.3-042	Evidence that behavioural and electrocortical sleep induced by guanfacine is due to stimulation of $\alpha_2$ -adrenoceptors.	Rotiroti D, Silvestri R, De Sarro GB, Bagetta G, Nisticò G.	海外	J Psychiat Res 1982/83; 17: 231-9.	2.4-042 2.6.2-34

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-043	The $\alpha_2$ -adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side-effects: evidence for $\alpha_2$ receptor subtypes.	Arnsten AFT, Cai JX, Goldman-Rakic PS.	海外	J Neurosci 1988; 8: 4287-98.	2.4-043 2.6.2-14
4.3-044	Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting.	Witte EA, Marrocco RT.	海外	Psychopharmacol 1997; 132: 315-23.	2.4-044 2.6.2-35
4.3-045	The $\alpha_{2A}$ -noradrenergic agonist, guanfacine, improves delayed response performance in young adult rhesus monkeys.	Franowicz JS, Arnsten AFT.	海外	Psychopharmacol 1998; 136: 8-14.	2.4-045 2.6.2-36
4.3-046	Differences in psychic performance with guanfacine and clonidine in normotensive subjects.	Kugler J, Seus R, Krauskopf R, Brecht HM, Raschig A.	海外	Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 71S-80S.	2.4-046 2.6.2-37
4.3-047	Subtypes of functional $\alpha_1$ - and $\alpha_2$ -adrenoceptors.	Docherty JR.	海外	Eur J of Pharmacol 1998; 361: 1-15.	2.4-047 2.6.2-48
4.3-048	Studies on the pre- and post-junctional activities of $\alpha$ -adrenoceptor agonists and their cardiovascular effects in the anaesthetized rat.	Doxey JC, Frank LW, Hersom AS.	海外	J Autonom Pharmacol 1981; 1: 157-69.	2.4-048 2.6.2-02
4.3-049	The effects of treatment and of withdrawal of treatment with guanfacine and clonidine on blood pressure and heart rate in normotensive and renal hypertensive rats.	Salzmann R.	海外	J Pharm Pharmacol 1979; 31: 212-6.	2.4-049 2.6.2-16
4.3-050	Effects of the vasodilator endralazine given with the antihypertensive agent guanfacine on heart rate and blood pressure of spontaneously hypertensive rats and normotensive dogs.	Salzmann R, Gerber W, Pally CH, Scholtysik G.	海外	J Pharm Pharmacol 1983; 35: 293-8.	2.4-050 2.6.2-17
4.3-051	Effects of central $\alpha_2$ -adrenergic agonists on systemic haemodynamics and on baroreceptor reflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats.	Fischetti F, Fabris B, Calci M et al.	海外	Boll Soc Ital Biol Sper 1994; 70: 279-86.	2.4-051 2.6.2-18
4.3-052	Effects of abrupt cessation of treatment with clonidine and guanfacine on blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive rats.	Koike Y, Togashi H, Shimamura K, Yomaida I, Saito H.	海外	Clin Exp Hypertens 1981; 3: 103-20.	2.4-052 2.6.2-19
4.3-053	Precipitation by yohimbine of the withdrawal syndromes of clonidine, guanfacine, and methyl dopa in the spontaneously hypertensive rat.	Thoolen MJMC, Hendriks JCA, Timmermans PB, van Zwieten PA.	海外	J Cardio Pharmacol 1983; 5: 224-8.	2.4-053 2.6.2-20
4.3-054	Comparative haemodynamic effects of clonidine and guanfacine.	Oates HF, Stoker LM, MacCarthy EP, Monaghan JC, Stokes GS.	海外	Arch Int Pharmacodyn 1978; 231:148-56.	2.4-054 2.6.2-52
4.3-055	Central hypotensive effects of the $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptor subtype.	MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE.	海外	Science 1996; 273: 801-3.	2.4-055 2.6.2-53
4.3-056	Cardiovascular regulation in mice lacking $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes b and c.	Link RE, Desai K, Hein L, et al.	海外	Science 1996; 273:803-5.	2.4-056 2.6.2-54

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-057	8-OH-DPAT, flesinoxan and guanfacine: systemic and regional haemodynamic effects of centrally acting antihypertensive agents in anaesthetized rabbits.	Hof RP, Fozard JR.	海外	Br J Pharmacol 1989; 96: 864-71.	2.4-057 2.6.2-57
4.3-058	Differential effects of antihypertensive drugs on nutritive and nonnutritive blood flow in anaesthetized rabbits.	Hof RP, Hof A.	海外	J Cardio Pharmacol 1989a; 13: 565-71.	2.4-058 2.6.2-56
4.3-059	Antagonism of hypotensive and bradycardic effects of centrally administered guanfacine by metiamide in anesthetized rabbits.	Otorii T, Ohkubo K, Suzuki K.	国内	Jpn Heart J 1985; 26: 557-84.	2.4-059 2.6.2-55
4.3-060	Actions of $\alpha_2$ noradrenergic agonists on spatial working memory and blood pressure in rhesus monkeys appear to be mediated by the same receptor subtype.	Franowicz JS, Arnsten AFT.	海外	Psychopharmacol 2002; 162: 304-12.	2.4-060 2.6.2-21
4.3-061	Localization of messenger RNA for three distinct $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes in human tissues. Evidence for species heterogeneity and implications for human pharmacology.	Berkowitz DE, Price DT, Bello EA, Page SO, Schwinn DA.	海外	Anesthesiol 1994; 81:1235-44.	2.4-061 2.6.2-61
4.3-062	Regional distribution of $\alpha_{2A}$ - and $\alpha_{2B}$ -adrenoceptor subtypes in postmortem human brain.	De Vos H, Vauquelin G, De Keyser J, De Backer J-P, Van Liefde I.	海外	J Neurochem 1992; 58: 1555-60.	2.4-062 2.6.2-58
4.3-063	Differential expression of two $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtype mRNAs in human tissues.	Perälä M, Hirvonen H, Kalimo H, et al.	海外	Mol Brain Res 1992; 16: 57-63.	2.4-063 2.6.2-59
4.3-064	$\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes identified by [ $^3$ H]RX821002 binding in the human brain: the agonist guanoxabenz does not discriminate different forms of the predominant $\alpha_{2A}$ subtype.	Sastre M, Garcia-Sevilla JA.	海外	J Neurochem 1994; 63: 1077-85.	2.4-064 2.6.2-60
4.3-065	Subtype determination of presynaptic $\alpha_2$ -autoreceptors in the rabbit pulmonary artery and human saphenous vein.	Molderings GJ, Gothert M.	海外	Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1995; 352: 483-90.	2.4-065 2.6.2-62
4.3-066	$\alpha_2$ -Adrenoceptor-mediated effects on resting energy expenditure.	Gazzola C.	海外	Int J Obes 1993; 17: 637-41.	2.4-066 2.6.2-64
4.3-067	The effect of the $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, guanfacine, on energy expenditure, intake and deposition in rats.	Gazzola C.	海外	Comp Biochem Physiol 1995; 112: 29-34.	2.4-067 2.6.2-65
4.3-068	Effects of the $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist guanfacine on growth and thermogenesis in mice.	Sillence MN, Tudor GD, Matthews ML, Lindsay DB.	海外	J Anim Sci 1992; 70: 3429-34.	2.4-068 2.6.2-63
4.3-069	Stimulation of interleukin-12 production in mouse macrophages via activation of p38 mitogen-activated protein kinase by $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists.	Kang BY, Lee SW, Kim TS.	海外	Eur J Pharmacol 2003; 467: 223-31.	2.4-069 2.6.2-66

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-070	Effects of $\alpha_2$ -adrenergic agonists on lipopolysaccharide-induced aqueous flare elevation in pigmented rabbits.	Watanabe K, Hayasaka S, Hiraki S, Matsumoto M, Kadoi C, Nagaki Y.	国内	Jpn J Ophthalmol 2001; 45: 221-6.	2.4-070 2.6.2-67
4.3-071	Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research.	Solanto MV.	海外	Behav Brain Res 2002; 130: 65-71.	2.4-071 2.6.2-68
4.3-072	Cholinergic and adrenergic control of enzyme secretion in isolated rat pancreas.	Varga G, Papp M, Vizi ES.	海外	Dig Dis Sci 1990; 35: 501-7.	2.4-072 2.6.2-69
4.3-073	Effects of $\alpha_2$ -adrenergic agonists on carbacholstimulated catecholamine synthesis in cultured bovine adrenal medullary cells.	Yanagihara N, Wada A, Izumi F.	海外	Biochem Pharmacol 1987; 36: 3823-8.	2.4-073 2.6.2-70
4.3-074	Guanfacine and clonidine: the effects on adrenal medullary function in spontaneously hypertensive rats.	Togashi H, Minami M, Saito I, Sano M.	海外	Arch Int Pharmacodyn Ther 1984; 272: 79-87.	2.4-074 2.6.2-71
4.3-075	BS 100-141の急性および亜急性毒性試験.	中島敏夫, 北川行夫, 石川浩, 他.	国内	基礎と臨床 1980; 14 (14): 4511-29.	2.4-075 2.6.2-72 2.6.6-02
4.3-076	BS 100-141のラットにおける慢性毒性試験.	中島敏夫, 北川行夫, 石川浩, 他.	国内	基礎と臨床 1980; 14 (14): 4531-50.	2.4-076 2.6.2-73 2.6.6-03
4.3-077	Respiratory pattern and hypoxic ventilatory response in mice functionally lacking $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptors.	Bissonnette JM, Knopp SJ, Wright DM, MacMillan LB.	海外	Poon & Kazeni ed. "Frontiers in Modeling and Control of Breathing." 2001 pp201-8.	2.4-077 2.6.2-74
4.3-078	A comparison of two epidural $\alpha_2$ -agonists, guanfacine and clonidine, in regard to duration of antinociception, and ventilatory and hemodynamic effects in goats.	Smith BD, Baudendistel LJ, Gibbons JJ, Schweiss JF.	海外	Anesth Analg 1992; 74: 712-8.	2.4-078 2.6.2-76
4.3-079	$\alpha_{2A}$ -Adrenoceptor mediated tachypnea in awake goats.	O'Halloran KD, Herman JK, Bisgard GE.	海外	Res Physiol 2001; 125: 169-79.	2.4-079 2.6.2-75
4.3-080	Expression of three $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes in rat tissues: implications for $\alpha_2$ receptor classification.	Lorenz W, Lomasney JW, Collins S, Regan JW, Caron MG, Lefkowitz RJ.	海外	Mol Pharm 1990; 38: 559-603.	2.4-080 2.6.2-77
4.3-081	Effects of $\alpha_{2A}$ -adrenoceptor agonists on induced diuresis in rats.	Shockley DC, Wade LH, Williams-Johnson MM.	海外	Life Sci 1993; 53: 251-9.	2.4-081 2.6.2-78
4.3-082	$\alpha_2$ -Adrenoceptor stimulation in the periventricular nucleus increases urine flow rate with minimal effects on blood pressure.	Penner SB, Mueller HA, Smyth DD.	海外	Proc West Pharmacol Soc 2002; 45: 13-4.	2.4-082 2.6.2-79
4.3-083	$\alpha_{2A/D}$ -Adrenoceptor subtype stimulation by guanfacine increases osmolar clearance.	Intengan HD, Smyth DD.	海外	J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 48-53.	2.4-083 2.6.2-80
4.3-084	Enteric alpha-2-adrenoceptors: pathophysiological implications in functional and inflammatory bowel disorders.	Blandizzi C.	海外	Neurochem Int 2007; 51: 282-8.	2.4-084 2.6.2-81

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-085	Characterisation of pre- and post-synaptic $\alpha_2$ -adrenoceptors in modulation of the rat ileum longitudinal and circular muscle activities.	Liu L, Coupar IM.	海外	Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1997; 356: 248-56.	2.4-085 2.6.2-82
4.3-086	Effects of clonidine, guanfacine and three imidazolidine derivatives related to clonidine on blood pressure, heart rate and gastric acid secretion in the anaesthetized rat.	Medgett IC, McCulloch MW.	海外	Arch Int Pharmacodyn Ther 1979; 240:158-68.	2.4-086 2.6.2-83
4.3-087	Effect of $\alpha_2$ agonists clonidine, guanfacine and B-HT 920 on gastric acid secretion and ulcers in rats.	Kunchandy J, Khanna S, Kulkarni SK.	海外	Arch Int Pharmacodyn 1985; 275: 123-38.	2.4-087 2.6.2-84
4.3-088	Metabolic studies on <i>N</i> -amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)-acetamide hydrochloride (guanfacine), a new antihypertensive agent (1) absorption, distribution and excretion in rats after single and repeated oral administration.	Kamimura S, Okuda M, Kitahara N, et al.	国内	Ôyô Yakuri 1980; 20 (5): 741-4.	2.4-088 2.6.4-02
4.3-089	Metabolic studies on <i>N</i> -amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)-acetamide hydrochloride (guanfacine), a new antihypertensive agent (3) placental transfer and metabolites in fetus of rats.	Kamimura S, Okuda M, Totori T, et al.	国内	Ôyô Yakuri 1980; 20 (5): 753-5.	2.4-089 2.6.4-03
4.3-090	The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers.	Carchman SH, Crowe JT, and Wright GJ.	海外	J Clin Pharmacol 1987; 27: 762-7.	2.4-090 2.6.4-04
4.3-091	Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: a review.	Kiechel JR.	海外	Br J Clin. Pharmac 1980; 10: 25S-32S.	2.4-091 2.6.4-08
4.3-092	Differential selectivity of cytochrome P450 inhibitors against probe substrates in human and rat liver microsomes.	Eagling VA, Tjia JF, Back DJ.	海外	Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 107-14.	2.4-092 2.6.4-05
4.3-093	Microsomal catalysed <i>N</i> -hydroxylation of guanfacine and reduction of <i>N</i> -hydroxyguanfacine.	Clement B, Demesmaeker M.	海外	Arch Pharm Pharm Med Chem 1997; 330: 303-6.	2.4-093 2.6.4-06
4.3-094	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）.	厚生労働省医薬食品局審査管理課.	国内	平成26年7月8日.	2.4-094 2.6.4-07
4.3-095	BS 100-141の経口投与がマウスの生殖に及ぼす影響. I. 妊娠前および妊娠初期投与試験.	江崎孝三郎, 平山三船.	国内	実中研・前臨床 1979; 5 (2): 107-15.	2.4-095 2.6.6-08
4.3-096	BS 100-141の経口投与がマウスの生殖に及ぼす影響. II. 器官形成期投与試験.	江崎孝三郎, 平山三船.	国内	実中研・前臨床 1979; 5 (2): 117-23.	2.4-096 2.6.6-09
4.3-097	BS 100-141の経口投与がマウスの生殖に及ぼす影響. III. 周産期および授乳期投与試験.	江崎孝三郎, 平山三船.	国内	実中研・前臨床 1979; 5 (2): 125-8.	2.4-097 2.6.6-12
4.3-098	BS 100-141の経口投与がウサギの胎仔に及ぼす影響.	江崎孝三郎, 中山太郎.	国内	実中研・前臨床 1979; 5 (2): 129-36.	2.4-098 2.6.6-11
4.3-099	BS 100-141の経口投与がマウスの生殖に及ぼす影響. IV. 胎仔の器官形成期投与試験における胎仔の内臓および次世代の行動観察.	江崎孝三郎, 大塩恵子, 山口和子.	国内	実中研・前臨床 研究報1980; 6 (2): 105-16.	2.4-099 2.6.6-10
4.3-100	BS 100-141の経口投与がマウスの生殖に及ぼす影響. V. 周産期および授乳期投与試験における次世代の行動観察.	江崎孝三郎, 大塩恵子, 山口和子.	国内	実中研・前臨床 研究報1980; 6 (2): 117-22.	2.4-100 2.6.6-13

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-101	Multiple forms of human P450 expressed in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : Systematic characterization and comparison with those of the rat.	Imaoka S, Yamada T, Hiroi T et al.	海外	Biochem Pharmacol. 1996; 51: 1041-50.	2.4-101 2.6.4-09
4.3-102	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス	厚生労働省医薬食品局審査管理課	国内	平成22年2月19日	2.4-102 2.6.4-10
4.3-103	「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 (Q&A)	厚生労働省医薬食品局審査管理課	国内	平成22年8月16日	2.4-103 2.6.4-12
4.3-104	Induction of hepatic cytochrome P450 enzymes: methods, mechanisms, recommendations, and in vitro-in vivo correlations.	Hewitt NJ, Lecluyse EL, Ferguson SS.	海外	Xenobiotica 2007; 37 (10-11): 1196-224.	2.4-104 2.6.4-11
4.3-105	クロニジンおよび塩酸クロニジンのラットにおける13週間反復皮下投与毒性試験ならびに4週間回復性試験.	上山真史, 小林一郎, 丸尾浩樹, 他.	国内	基礎と臨床 1992; 26 (13): 4843-75.	2.4-105 2.6.6-19
4.3-106	Nutritional Deficiencies and Excesses.	Hurley LS.	海外	Wilson JG, Franser FC, editors. Handbook of Teratology, 1st ed. 1977. p. 261-308.	2.4-106 2.6.6-14
4.3-107	Teratogenic effects of hypoglycemic treatments in inbred strains of mice.	Smithberg M, Runner MN.	海外	Am J Anat 1963; 113: 479-89.	2.4-107 2.6.6-15
4.3-108	The pinna reflex and its inhibition by clonidine: relationship to sedation and quantitation of central $\alpha_2$ -antagonist potency.	Handley SL.	海外	J Pharm Pharmacol 1984; 36: 478-81.	2.6.2-28
4.3-109	Multiple alpha-2 adrenergic receptor subtypes. II. Evidence for a role of rat Ralpha-2A adrenergic receptors in the control of nociception, motor behaviour and hippocampal synthesis of noradrenaline.	Millan MJ, Bervoets K, Rivet K-M, et al.	海外	J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 958-72.	2.6.2-29
4.3-110	Adaptive changes in $\alpha_2$ -adrenoceptor mediated responses: analgesia, hypothermia and hypoactivity.	Minor BG, Danysz W, Jonsson G, Mohammed AK, Post C, Archer T.	海外	Pharmacol Toxicol 1989; 65: 143-51.	2.6.2-30
4.3-111	Subtypes of $\alpha_1$ - and $\alpha_2$ -adrenergic receptors.	Bylund DB.	海外	FASEB J 1992; 6:832-9.	2.6.2-31
4.3-112	Antinociceptive actions of $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in the rat spinal cord: evidence for antinociceptive $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes and dissociation of antinociceptive $\alpha_2$ -adrenoceptors from cyclic AMP.	Uhlén S, Persson M-L, Alari L, Post C, Axelsson KL, Wikberg JES.	海外	J Neurochem 1990; 55: 1905-14.	2.6.2-45
4.3-113	The spinal analgesic role of $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes in rats after peripheral nerve section.	Puke MJC, Luo L, Xu X-J.	海外	Eur J Pharmacol 1994; 260:227-32.	2.6.2-47
4.3-114	In vitro cardiac effects and antiarrhythmic properties of guanfacine.	Scholtysik G, Brugger P.	海外	Drug Res 1989; 39: 450-4.	2.6.2-49

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-115	Mechanism of the antihypertensive effect of $\alpha_2$ -agonists.	Gillis RA, Gatti PJ, Quest JA.	海外	J Cardio Pharmacol 1985; 7: S38-S44.	2.6.2-50
4.3-116	Role of medullary $I_1$ -imidazoline and $\alpha_2$ -adrenergic receptors in the antihypertensive responses evoked by central administration of clonidine analogs in conscious spontaneously hypertensive rats.	Buccafusco JJ, Lapp CA, Westbrooks KL, Ernsberger P.	海外	J Pharmacol Exp Ther 1995; 273:1162-71.	2.6.2-51
4.3-117	Evaluation of certain food additives.	Joint FAO/WHO expert committee on food additives	海外	Eighteenth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives; 1974. p.1-40.	2.6.6-16
4.3-118	Scientific opinion on the re-evaluation of Indigo Carmine (E 132) as a food additive.	EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food	海外	EFSA Journal 2014; 12 (7): 3768-818.	2.6.6-17
4.3-119	Tolerable or acceptable daily intakes, other toxicological information and information on specifications.	Joint FAO/WHO expert committee on food additives	海外	Summary report of the seventy- fourth meeting of JECFA; 2011. p. 3-16.	2.6.6-18

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.1-01	A Phase 1 Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of SPD503 in Healthy Volunteers	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.2-01	健康成人を対象としたS-877503の第1相試験—1 mg錠及び3 mg錠の食事条件別の生物学的同等性試験—	■■■■■ 塩野義製薬 株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
	該当無し						

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.4-01	SPD503 : Method Validation for the Quantitation of SPD503 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.4-02	SPD503: METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF SPD503 IN HUMAN PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS: LONG-TERM FROZEN SAMPLE STABILITY OF GUANFACINE IN HUMAN PLASMA (A01084-SPD503)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-03	SPD503: PARTIAL VALIDATION OF AN LC/MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATION OF GUANFACINE IN HUMAN PLASMA USING A STABLE ISOTOPE LABELED INTERNAL STANDARD (A02316M-SPD503)	██████████ ██████████, Inc.	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-04	SPD503: VALIDATION OF AN LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATION OF GUANFACINE CONCENTRATIONS IN HUMAN PLASMA FROM JAPANESE DESCENT	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-05	SPD503: VALIDATION OF AN LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATION OF GUANFACINE CONCENTRATIONS IN HUMAN URINE	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████	海外	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
	該当無し						

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.2.2-01	Metabolite Profiling of S-877503 after Repeated Oral Administration in Humans (S-877503-CF-001-N)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.2.2-02	Inhibitory Potential of Guanfacine Towards Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Isoenzymes (V00651-SPD503-III G)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (USA)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-03	An In Vitro Study to Examine the Effect of Guanfacine on Human Hepatic CYP2C8 Activity (V00976-SPD503)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (UK)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-04	AN IN VITRO STUDY TO EXAMINE THE EFFECT OF GUANFACINE AND ITS 3-HYDROXY METABOLITE ON HUMAN HEPATIC UGT ACTIVITY (V01017-SPD503)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (UK)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-05	SPD503: Evaluation of the potential to affect CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 in human hepatocytes in vitro (V00975-SPD503)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (UK)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-06	DETERMINATION OF THE APPARENT PERMEABILITY COEFFICIENTS FOR GUANFACINE AND ITS INTERACTION WITH P-GLYCOPROTEIN IN CACO-2 MONOLAYERS (V00977-SPD503)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (Canada)	海外	—	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
	該当無し						

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.1-01	A Phase 1 Pharmacokinetics Study of Single- and Multiple-Doses of S-877503 in Japanese and Caucasian Subjects	塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.2-01	A Study of the Safety, Tolerability and Steady-State Pharmacokinetics of SPD503 in Adolescents Ages 13-17 Years with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ (米国)	海外	—	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
	該当無し						

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.4-01	A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Crossover Study to Evaluate the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of SPD503 in Healthy Adult Subjects	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.3.4-02	A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Crossover Study to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of SPD503 in Healthy Adult Subjects	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.3.4-03	A Phase 1, Open-label, Randomized, Three-period Crossover, Drug Interaction Study Evaluating the Pharmacokinetic Profiles of SPD503 and CONCERTA®, Administered Alone and in Combination in Healthy Adult Volunteers	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	2009年5月～ 2009年7月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.3.4-04	A Phase 1, Open-label, Randomized, Three-period Crossover Drug Interaction Study Evaluating the Pharmacokinetic Profiles of SPD503 and VYVANSE®, Administered Alone and in Combination in Healthy Adult Volunteers	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	2009年■月～ 2009年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.5-01	Population Pharmacokinetics of S-877503 following Oral Administration of S-877503 in Pediatric Patients with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder	塩野義製薬株式会社	20██年█月～ 20██年█月	██████████ ██████████	国内	—	評価資料

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.4.1-01	A Phase I, Randomized, Gender Stratified, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Three Period Crossover Trial to Assess the Effect of Guanfacine Hydrochloride on QT/QTc Interval in Healthy Men and Women	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	2008年4月～ 2008年8月	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ (米国)	海外	—	評価資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.4.2-01	A Phase I Study to Assess the Pharmacokinetics of SPD503 administered to Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	20██年█月～ 20██年█月	██████████ ██████████ ██████████ (米国)	海外	—	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.1-01	S-877503の小児注意欠陥・多動性障害患者を対象とした第2/3相臨床試験	■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5.1-02	A Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of SPD503 Administered to Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	2005年5月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-03	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of SPD503 in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	■■■■ ■■■■ ■■■■	2003年1月～ 20■■年■月	Massachusetts General Hospital 他 計48医療機関 (米国)	海外	—	評価資料
5.3.5.1-04	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel-Group, Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of SPD503 in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	2004年■月～ 20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ (米国)	海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.1-05	A Double-Blind, Randomized, Multi-Center, Flexible Dose Study Evaluating the Efficacy and Safety of SPD503 in Children Aged 6-12 with Symptoms of Oppositionality and a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	2006年■■月～ 2008年1月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-06	A Phase 3, Double-blind, Randomized, Multi-center, Placebo-controlled, Dose-optimization Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Tolerability of Once-daily Dosing with Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Adolescents Aged 13-17 Years Diagnosed With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	2011年9月～ 2013年5月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
5.3.5.1-07	A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-optimization Study Evaluating the Efficacy and Safety of SPD503 in Combination With Psychostimulants in Children and Adolescents Aged 6-17 Years With a Diagnosis of Attention deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	2008年9月～ 2009年12月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.1-08	A Phase 3, Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Dose Optimization Study Evaluating the Tolerability and Efficacy of AM and PM Once Daily Dosing with Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children Aged 6-12 with a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	[Redacted]	2009年11月～ 2010年■月	[Redacted] (米国, Canada)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-09	A Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre, Randomized-withdrawal, Long-term Maintenance of Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children and Adolescents Aged 6-17 With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder	[Redacted]	2010年5月～ 2013年6月	[Redacted] (米国, Canada, Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain, Sweden, and United Kingdom)	海外	—	参考資料
5.3.5.1-10	A Phase 3, Randomised, Double-blind, Multicentre, Parallel-group, Placebo- and Active-reference, Dose-optimisation Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children and Adolescents Aged 6-17 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	[Redacted]	2011年1月～ 2013年5月	[Redacted] (米国, Canada, Austria, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Romania, Spain, Sweden, Ukraine, and United Kingdom)	海外	—	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.2-01	S-877503の小児注意欠陥・多動性障害患者を対象とした第2/3相臨床試験（継続長期投与試験）	塩野義製薬株式会社	20██年██月～██年██月	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料
5.3.5.2-02	A Phase II, Open-Label Co-Administration Study of SPD503 and Psychostimulants in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	2004年8月～20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.2-03	A Phase III, Open-Label Study of SPD503 in Children and Adolescents (aged 6-17) with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.2-04	A Phase III, Open-Label Study of SPD503 in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ (米国)	海外	—	参考資料
5.3.5.2-05	A Phase 3, Open-label, Multicentre Study to Provide Access to Guanfacine Hydrochloride Extended-release for European Subjects with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) who Participated in Study SPD503-315 or SPD503-316	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	2012年3月～██年██月	██████████ ██████████ ██████████ (Austria, Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Romania, Spain, Ukraine and United Kingdom)	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.2-06	S-877503の小児注意欠陥・多動性障害患者を対象とした第2/3相臨床試験（継続長期投与試験）	塩野義製薬株式会社	20██年█月～ 20██年█月	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.3-01	EUにおけるADHDを対象としたCTD (Module 2.5, 2.7.3, 2.7.4)	—	—	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3-02	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of guanfacine in pediatric patients with attention deficit hyperactivity disorder	██████████ ██████████ ██████████	—	██████████ ██████████ ██████████	海外	—	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
	該当無し						

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.6-01	Periodic Safety Update Report No:008	—	2013年9月2日～ 20██年█月█日	—	海外	—	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験, A3122）</li> <li>・ 有害事象症例一覧表（日本人健康成人における薬物動態試験, A3111）</li> <li>・ 有害事象症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験, A3122）</li> <li>・ 有害事象症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験, A3131）</li> <li>・ 有害事象症例一覧表（日本人健康成人における生物学的同等性試験, A3113）</li> <li>・ 重篤有害事象症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験, A3122）</li> <li>・ 重篤有害事象症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験, A3131）</li> <li>・ 臨床検査値症例一覧表（日本人健康成人における薬物動態試験, A3111）</li> <li>・ 臨床検査値症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験, A3122）</li> <li>・ 臨床検査値症例一覧表（日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験, A3131）</li> <li>・ 臨床検査値症例一覧表（日本人健康成人における生物学的同等性試験, A3113）</li> <li>・ 臨床検査値変動図（日本人健康成人における薬物動態試験, A3111）</li> <li>・ 臨床検査値変動図（日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験, A3122）</li> <li>・ 臨床検査値変動図（日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験, A3131）</li> </ul>
--

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
5.4-01	注意欠如・多動性障害-ADHDの診断・治療ガイドライン 第3版.	ADHDの診断・治療指針に関する研究会	国内	注意欠如・多動性障害-ADHDの診断・治療ガイドライン 第3版. じほう 2008 ; 1-27.	2.5-01
5.4-02	注意欠如・多動性障害-ADHDの診断・治療ガイドライン 第3版.	ADHDの診断・治療指針に関する研究会	国内	注意欠如・多動性障害-ADHDの診断・治療ガイドライン 第3版. じほう 2008 ; 33-4.	2.5-02
5.4-03	注意欠如・多動性障害-ADHDの診断・治療ガイドライン 第3版.	ADHDの診断・治療指針に関する研究会	国内	注意欠如・多動性障害-ADHDの診断・治療ガイドライン 第3版. じほう 2008 ; 36-8.	2.5-03
5.4-04	子ども虐待と注意欠陥/多動性障害.	遠藤太郎, 杉山登志郎	国内	臨床精神薬理 2005 ; 8 : 905-10.	2.5-04
5.4-05	通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について. 2012.	文部科学省	国内	通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について. 2012.	2.5-05 2.7.3-04
5.4-06	ADHD-related behavior among non-referred children: parents' ratings of DSM-III-R symptoms.	Kanbayashi Y, Nakata Y, Fujii K, Kita M, Wada K.	海外	Child Psychiatry Hum Dev 1994; 25 (1): 13-29.	2.5-06 2.7.3-05
5.4-07	The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.	Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA.	海外	Am J Psychiatry 2007; 164 (6): 942-8.	2.5-07 2.7.3-06
5.4-08	ライフサイクルを視野に入れたADHD (注意欠陥多動性障害) 治療の展開.	田中康雄	国内	臨床精神薬理 2005 ; 8 : 863-70.	2.5-08
5.4-09	ADHD in adults.	Okie S.	海外	N Engl J Med 2006; 354 (25): 2637-41.	2.5-09
5.4-10	大人のADHDの診断.	中村和彦	国内	治療2012; 94 (8): 1382-6.	2.5-10
5.4-11	わが国における注意欠陥多動性障害 (AD/HD) 児に対する薬物療法実態調査.	宮地泰士	国内	小児の精神と神経2010; 50 (4): 419-27.	2.5-11 2.7.3-01
5.4-12	ADHDの薬物療法	宮島祐, 石田悠	国内	Pharma Medica 2010 ; 28 (11),29-32.	2.5-13
5.4-13	ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.	Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder, steering committee on quality improvement and management.	海外	Pediatrics 2011; 128 (5): 1007-22. Accompanied by: supplemental information at <a href="http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2011/10/11/peds.2011-2654.DC1/zpe611117822p.pdf">http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2011/10/11/peds.2011-2654.DC1/zpe611117822p.pdf</a>	2.5-14
5.4-14	The texas children's Medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder.	Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al.	海外	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45 (6): 642-57.	2.5-15

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
5.4-15	European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade.	Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al.	海外	Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl 1): 17-30.	2.5-16
5.4-16	Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man:A review.	Kiechel JR.	海外	Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 25S-32S.	2.5-22 2.7.1-02 2.7.2-01
5.4-17	The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers.	Carchman SH, Crowe JT Jr, Wright GJ.	海外	J Clin Pharmacol 1987; 27: 762-7.	2.5-23 2.7.1-01 2.7.2-06
5.4-18	Elimination of guanfacine in patients with normal and impaired renal function.	Kirch W, Kohler H, Braun W.	海外	Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 33S-35S.	2.5-24 2.7.2-02
5.4-19	The influence of renal function on plasma concentration, urinary excretion and antihypertensive effect of guanfacine.	Kirch W, Kohler H, Braun W, von Gizycki C.	海外	Clin Pharmacokinet 1980; 5: 476-83.	2.5-25 2.7.2-03
5.4-20	Pharmacokinetics of guanfacine in patients undergoing haemodialysis.	Kirch W, Kohler H, Axthelm T.	海外	Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1982; 7: 277-80.	2.5-26 2.7.2-04
5.4-21	Increased plasma valproate concentrations when coadministered with guanfacine.	Ambrosini PJ, Sheikh RM.	海外	J Child Adolesc Psychopharmacol 1998; 8: 143-7.	2.5-27
5.4-22	平成25年度国民健康・栄養調査報告 (厚生労働省ホームページ内)	—	国内	<a href="http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h25-houkoku.html">http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h25-houkoku.html</a>	2.5-28 2.7.4-01
5.4-23	Pharmacokinetics of guanfacine in patients with impaired renal function and in some elderly patients.	Kiechel JR	海外	Am. J. Cardiol. 1986; 57: 18E-21E.	2.7.2-05
5.4-24	エスタリック®0.5mg	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	1984年	2.7.2-07
5.4-25	Differential selectivity of cytochrome P450 inhibitors against probe substrates in human and rat liver	Eagling VA, Tjia JF, Back DJ.	海外	Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 107-14.	2.7.2-08
5.4-26	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス. 平成22年2月19日.	—	国内	厚生労働省医薬食品局 審査管理課	2.7.2-09
5.4-27	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)	—	国内	厚生労働省医薬食品局 審査管理課事務連絡 平成26年7月8日	2.7.2-10
5.4-28	子どものADHDの診断・治療に関するエキスパート・コンセンサス—薬物療法編—	牧野和紀, 齊藤万比古, 青島真由 他	国内	児童青年精神医学とその近接領域 2015; 56: 822-55.	2.5-12
5.4-29	Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology.	Blanca BA, David JN, Marios A, et al.	海外	J Psychopharmacol. 2014; 28 (3): 179-203.	2.5-17
5.4-30	薬理遺伝学からみたADHD治療の最適化	杉本篤言, 遠藤太郎, 染矢俊幸.	国内	臨床精神薬理 2012; 15: 935-44.	2.5-18 2.7.3-02
5.4-31	文部科学省 学校保健統計調査 平成23年度 全国表 体重の年齢別分布 (独立行政法人統計センター e-Statホームページ内)	—	国内	<a href="http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001038310&amp;cycode=0">http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001038310&amp;cycode=0</a>	2.5-19 2.7.3-03
5.4-32	注意欠陥/多動性障害に伴う併存障害の診断・病態・治療に関する研究	齋藤万比古, 笠原麻里, 佐藤至子, 他	国内	厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究報告書2002 平成11-13年度. 51-7.	2.5-20 2.7.3-07
5.4-33	注意欠陥多動性障害の疫学, 治療と予防	吉益光一, 山下洋, 清原千香子, 他	国内	日本公衛誌 2006; 53: 398-409.	2.5-21 2.7.3-08
5.4-34	厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 (Q&A). 平成24年8月16日.	—	国内	厚生労働省医薬食品局 審査管理課	2.7.2-11
5.4-35	文部科学省 学校保健統計調査 平成25年度 全国表 体重の年齢別分布 (独立行政法人統計センター e-Statホームページ内)	—	国内	<a href="http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001052598&amp;cycode=0">http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001052598&amp;cycode=0</a>	2.7.4-02