

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表	5
2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の病態及び診断	6
2.5.1.2 疫学	7
2.5.1.3 ADHD に対する薬物療法	7
2.5.1.4 グアンファシンの薬理学的分類及び作用機序	9
2.5.1.5 臨床開発計画	9
2.5.1.5.1 国内における開発の経緯	9
2.5.1.5.2 海外における開発の経緯	11
2.5.1.6 国内及び海外試験データの取り扱い	12
2.5.1.6.1 生物薬剤学及び臨床薬理に関する臨床データ、有効性及び安全性に関する臨床データの利用	12
2.5.1.6.2 国内プラセボ対照試験における割付方法の適切性及び群間の比較可能性	15
2.5.1.6.3 海外試験を評価資料として利用可能と判断した根拠	17
2.5.1.7 本剤の臨床的な位置付け	18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.2.1 有効性及び安全性を評価した試験での使用製剤	19
2.5.2.2 製剤間のバイオアベイラビリティ	19
2.5.2.3 食事の影響	20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	20
2.5.3.1 薬物動態 (吸収, 分布, 代謝及び排泄)	20
2.5.3.2 内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響	21
2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析	21
2.5.3.2.2 年齢, 体重及び性差	21
2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能	22
2.5.3.2.4 民族差	22
2.5.3.3 薬物相互作用	22
2.5.3.3.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響	22
2.5.3.3.2 他剤がグアンファシンの薬物動態に及ぼす影響	23
2.5.3.4 QT/QTc への影響	23
2.5.3.5 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係	24
2.5.4 有効性の概括評価	24
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験の概要	24
2.5.4.2 有効性に関する成績	29
2.5.4.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3122)	29
2.5.4.2.2 国内継続長期試験 (A3131)	32

2.5.4.2.3	海外プラセボ対照試験 (SPD503-301).....	33
2.5.4.2.4	海外プラセボ対照試験 (SPD503-304).....	35
2.5.4.2.5	海外プラセボ対照試験 (SPD503-312).....	36
2.5.4.3	部分集団解析.....	37
2.5.4.4	用量-反応関係.....	39
2.5.4.5	効果の持続.....	39
2.5.4.6	その他 (国内試験では検討していないが海外試験から得られた成績等).....	40
2.5.4.7	有効性評価のまとめ.....	41
2.5.5	安全性の概括評価.....	41
2.5.5.1	安全性評価に用いた臨床試験の概略.....	41
2.5.5.2	患者集団及び曝露状況の要約.....	41
2.5.5.3	有害事象.....	42
2.5.5.3.1	比較的良好にみられる有害事象.....	42
2.5.5.3.1.1	国内プラセボ対照試験 (A3122).....	42
2.5.5.3.1.2	国内継続長期試験 (A3131).....	44
2.5.5.3.1.3	国内プラセボ対照試験 (A3122), 継続長期試験 (A3131) 併合.....	45
2.5.5.3.1.4	海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312).....	47
2.5.5.3.1.5	外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112).....	49
2.5.5.3.2	死亡.....	49
2.5.5.3.3	その他の重篤な有害事象.....	50
2.5.5.3.4	その他の重要な有害事象.....	53
2.5.5.3.5	特記すべき有害事象.....	54
2.5.5.3.5.1	鎮静に関連する有害事象.....	54
2.5.5.3.5.2	心血管系に関する有害事象.....	55
2.5.5.3.6	部分集団別の有害事象.....	55
2.5.5.4	有害事象の予防, 軽減, 管理方法.....	56
2.5.5.4.1	肝障害患者, 腎障害患者.....	56
2.5.5.4.2	薬物相互作用.....	56
2.5.5.4.3	妊娠及び授乳時の使用.....	56
2.5.5.4.4	過量投与.....	57
2.5.5.4.5	薬物乱用.....	57
2.5.5.4.6	離脱症状及び反跳現象.....	57
2.5.5.4.7	高所作業等危険を伴う作業に対する影響又は精神機能の障害.....	57
2.5.5.5	市販後データ.....	57
2.5.5.6	安全性評価のまとめ.....	58
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	58
2.5.6.1	ベネフィット.....	58
2.5.6.2	リスク.....	62

2.5.6.3 用法・用量.....	64
2.5.6.3.1 設定根拠.....	64
2.5.6.4 小児 ADHD 患者の成人期への継続使用について.....	65
2.5.7 参考文献.....	68

略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
ADHD	注意欠陥／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder)
ADHD-RS-IV	注意欠陥／多動性障害評価尺度 (attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV)
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the curve)
AUC _{0-inf}	台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	台形法により算出した投与間隔 τ における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CCDS	企業中核データシート (company core data sheet)
CGI-I	臨床全般改善度 (clinical global impression of improvement)
CGI-S	臨床全般重症度 (clinical global impression of severity)
CL/F	みかけの全身クリアランス (apparent total clearance)
C _{max}	最高血漿中薬物濃度 (maximum plasma concentration)
CPRS-R	Conners 評価スケール教師用 (Conners' teacher rating scale-revised)
CPRS-R:L	Conners 評価スケール保護者用ロングフォーム (Conners' parent rating scale-revised long form)
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール (Columbia suicide severity rating scale)
CTRS-R	Conners 評価スケール教師用 (Conners' teacher rating scale-revised)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
DSM-IV-TR	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition – text revision)
DSM-5	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
FAS	Full analysis set
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
ITT	Intention-To-Treat
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (medical dictionary for regulatory activities)
m-ITT	最大の解析対象集団 (modified Intention-To-Treat)
MMRM	混合効果モデル反復測定 (mixed-effects model repeated measures)
PGA	Parent's Global Assessment
QCD	子どもの日常生活チェックリスト (questionnaire for children with difficulties)
V/F	みかけの分布容積 (apparent volume of distribution)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の病態及び診断

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 [1]。米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第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]。

ADHD の患者は、多動で注意がそれやすく、周りの状況を良く観察することが困難なため、保育園や幼稚園などではトラブルになりやすく、幼児期の成長過程における集団での生活を行う上で十分な精神的な発達が得られない場合がある。学童期になると、認知、学業、社会性、情緒、行動など影響が広範囲に及ぶため、学校生活を送るために必要とされること (先生の話を聞く、着席している、与えられた課題をやり終える、時には仲間と協力して活動するなど) は、ADHD の3つの基本症状とは相容れず、とりわけ、ADHD の症状を抑制しコントロールすることや行動を制御することは ADHD の子どもにとって困難である [2]。

ADHD は、成長に伴い症状が軽減する場合が多い。しかし、ADHD の子どもは多動性や衝動性のために大人をいらだたせ、叱責を受けることが多いため、否定的な自己像を持つ傾向がある。さらに学校でのいじめ、転居・転校、家族の病気、両親の別居・離婚などのライフイベントに影響を受けて、一部の患者では反抗挑戦性障害、素行障害などの行動障害や、不安障害、気分障害、適応障害などの情緒障害の二次障害に進行する場合もある [1, 3]。また、大人をいらだたせることによる ADHD と虐待との関連について多数の報告がされており、被虐待児の中には一般人口に比べて高い割合で ADHD の患者が存在していることが示されている [4]。

上記のように、ADHD は患者本人、家族の生活への負担が大きいことから、早期の診断及び医療介入が重要である。

2.5.1.2 疫学

本邦での ADHD の有病率は、文部科学省の調査研究会が 2012 年に行った全国小中学校児童の調査では 3.1% [5]、千葉県市川市での DSM-III-R 診断基準を使用した調査では 7.7% [6] であり、文献により差はあるが本邦での有病率は約 3%～7%と推定される。一方、全世界の 18 歳以下の人口に占める ADHD の有病率は、方法論の差を補正したメタ解析では 5.3%であると推定されており、北米、欧州、その他の地域間に有意な差は認められていない [7]。男女比は 2～9 : 1 と男児優位とされている [7, 8]。

また、児童期の ADHD の約 50%が成人期にも移行するとされており [9]、本邦での成人の ADHD 有病率は 1.65%との報告がある [10]。

2.5.1.3 ADHD に対する薬物療法

国内外の主なガイドラインにおける薬物療法の選択薬を表 2.5.1.3-1 に示す。

国内の「注意欠如・多動性障害 (ADHD) 診断・治療ガイドライン」(第 3 版) では、「薬物療法」、「親ガイダンス」、「学校との連携」、「子どもとの面接」の 4 種類を「ADHD 治療の基本キット」と位置づけており、中でも薬物療法は最も多く用いられている治療法である [1]。また、ADHD に対する薬物療法に関する実態調査では、ほとんどの医師が薬物療法の必要性を支持しており、薬物療法の果たす役割は大きい [11]。ADHD の薬物療法は、大きく中枢刺激薬と非中枢刺激薬に分けられるが、国内で 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塩酸塩 (コンサータ[®]錠、以下コンサータと称する) と非中枢刺激薬であるアトモキセチン (ストラテラ[®]カプセル・内用液、以下ストラテラと称する) との 2 剤のみであり、薬物治療の選択肢が少なく、国内ガイドラインでも、第一選択薬としてこの 2 剤が位置付けられている。なお、本邦における ADHD 治療薬の位置付けは、2015 年に発出された最新の公表文献 [12] を踏まえても変更はない。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、即効性を期待する場合はコンサータが選択されやすいと考えられている [13]。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。また、これらの薬剤では体重増加の抑制及び成長遅延が報告されている。コンサータの作用機序はドパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害、ストラテラの作用機序は選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害であり、両薬剤の作用機序に重複があることからこれらは互いに併用注意となっている。そのため、これら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有効性が認められない患者、あるいは新規に治療を開始する患者に対して、薬物治療の選択肢の幅を広げるとともに既存の治療薬のアンメットニーズを満たすような新たな治療薬が望まれている。

一方、海外では、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、それぞれについて作用時間の異なる即放性製剤及び徐放性製剤が存在する。治療法としては、メチルフェニデート等の中枢刺激薬を第 1 選択薬とし、その他を第 2 選択薬又は第 3 選択薬とする治療が主流である。

国内の既承認薬であるストラテラ及びコンサータについて、その概要を表 2.5.1.3-2 に示す。

両剤の特徴として、ストラテラは選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つ非中枢刺激薬であり、1日2回の服用が必要である。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作用を持つ中枢刺激薬であり、その中枢神経刺激作用から、1日1回朝の投与とし、午後の服用は避けることとされている。

表 2.5.1.3-1 国内外のガイドラインにおける薬物療法の選択薬

	ガイドライン及び提唱元	第1選択薬	第2選択薬	第3選択薬
日本	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, 2008 [1]	以下2剤のどちらか ・メチルフェニデート ・アトモキセチン	第1選択薬のうち選択しなかった薬剤	・気分安定薬 (カルバマゼピンなど) ・抗精神病薬 (リスペリドンなど) ・抗うつ薬 (SSRI など)
米国	米国小児科学会 (American Academy of Pediatrics ; AAP) [14] ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents, 2011	4～5歳: メチルフェニデート 6～18歳: FDA承認薬 FDA承認薬 ・中枢刺激薬 (メチルフェニデート, デキストロアンフェタミン, リスデキサンプエタミン, 混合アンフェタミン塩) ・選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン) ・選択的 α_2 アドレナリン受容体刺激薬 (徐放性グアンファシン, 徐放性クロニジン)	—	—
	Pliszka ら テキサス子どもの薬物療法アルゴリズム 2006 [15] (併存障害がない場合)	中枢刺激薬 (メチルフェニデート, アンフェタミン)	第1選択薬のうち選択しなかった中枢刺激薬	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン)
欧州	European Society for Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP) [16] European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade, 2004	・中枢刺激薬 (メチルフェニデート, デキストロアンフェタミン, ペモリン)	・選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン) ・三環系抗うつ薬 (イミプラミン, デシプラミン) ・選択的 α_2 アドレナリン刺激薬 (クロニジン, グアンファシン) ・神経遮断薬 (リスペリドン) ・抗精神病薬 (ハロペリドール, チオリダジン)	—
	Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology (BAP) [17] Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder, 2014	・中枢刺激薬 (メチルフェニデート, デキストロアンフェタミン, リスデキサンプエタミン*) *: メチルフェニデートの効果が不十分な場合	・アトモキセチン	

表 2.5.1.3-2 国内の既承認薬の概要

商標名	ストラテラ	コンサータ
販売名	ストラテラカプセル 5 mg ストラテラカプセル 10 mg ストラテラカプセル 25 mg ストラテラカプセル 40 mg ストラテラ内用液 0.4 %	コンサータ錠 18 mg コンサータ錠 27 mg コンサータ錠 36 mg
一般名	アトモキシチン塩酸塩	メチルフェニデート塩酸塩
製剤	カプセル, 内用液	徐放錠
分類	非中枢刺激薬	中枢刺激薬
作用機序	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害	ドパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害
効能・効果	注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)	注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)
用法	1 日 2 回, 経口投与	1 日 1 回 (朝), 経口投与
他剤との併用	メチルフェニデート塩酸塩とは併用注意	アトモキシチン塩酸塩とは併用注意
承認年月	2009 年 4 月 (小児) 2012 年 8 月 (成人への適応拡大)	2007 年 10 月 (小児) 2013 年 12 月 (成人への適応拡大)

2.5.1.4 グアンファシンの薬理学的分類及び作用機序

グアンファシンは選択的 α_2A アドレナリン受容体作動薬である。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 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。

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「エスタリック®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。

選択的 α_2A アドレナリン受容体作動薬であるグアンファシンは非中枢刺激薬であり, 前シナプスからのドパミンとノルアドレナリンの遊離促進あるいは再取り込みを阻害する作用はもたない。グアンファシンの ADHD に対する作用機序は明らかではないが, α_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, 前頭前皮質及び大脳基底核におけるシグナルを調整していることが非臨床研究から示唆されている [2.6.2 項参照]。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 国内における開発の経緯

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。

なお, 本剤の承認審査の段階で, 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。

まえ、██████ ████████ ████████ ████████ ████████ における有効性について██████
██████ができるよう、████████████████████ よう十分に配慮する旨の助言を得た。

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

6～17 歳の日本人小児 ADHD 患者を対象に、本剤を体重換算用量で 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 又は 0.12 mg/kg 投与した時の有効性及び安全性を、プラセボを対照に比較検討した。

その結果、主要評価指標である、最終評価時 (Week 7) の注意欠陥／多動性障害評価尺度 (ADHD-RS-IV) 合計スコアは、いずれの本剤群でも、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善し、有効性には用量依存性があると考えられた (2.5.4.2.1 項参照)。死亡例、その他の重篤な有害事象及び高度の有害事象の発現はなかった。本剤の安全性プロファイルは国内試験と海外試験とで同様であり、日本人特有の傾向はみられず、安全性に大きな懸念はないと考えられた (2.5.5.3.1.1 項参照)。

(5) 日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3131)

ICH E1 ガイドラインに基づき、日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) を完了した被験者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性評価を目的とした継続投与試験 (A3131) を実施した。

その結果、長期投与時の安全性に特筆すべき問題は認められず (2.5.5.3.1.2 項参照)、有効性では、ADHD-RS-IV 合計スコアの改善が長期にわたり維持された (2.5.4.2.2 項参照)。

(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。

2.5.1.5.2 海外における開発の経緯

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、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 を適応症として承認されている (2016 年 11 月現在)。

2.5.1.6 国内及び海外試験データの取り扱い

2.5.1.6.1 生物薬剤学及び臨床薬理に関する臨床データ、有効性及び安全性に関する臨床データの利用

本剤の承認申請における臨床データパッケージを、評価資料について表 2.5.1.6-1 に、参考資料について表 2.5.1.6-2 に示す。

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 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、日本人の小児 ADHD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価した。しかしながら、2.5.1.6.2 項に示した通り、国内プラセボ対照試験の割付方法は群間の比較可能性が担保できる計画ではなかったことから、国内試験の結果をサポートする海外試験 [外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-301, SPD503-304) 及び外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (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、国内外の試験結果を総合的に評価することにより、本剤の日本人小児 ADHD 患者に対する有効性を説明することとした。さらに、日本人及び白人健康成人を対象とした薬物動態試験 (A3111)、日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (A3113)、海外で実施された外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) についても評価資料とした。なお、2.5.1.6.3 項において、海外試験を利用可能と判断した根拠を、内因性及び外因性の民族的要因の観点並びに海外臨床試験成績を含めた有効性及び安全性評価の観点から説明する。

海外で実施された臨床試験のうち、17 試験を参考資料とした。

表 2.5.1.6-1 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧 (評価資料)

試験番号 [添付資料番号] 試験の略称	開発相	試験デザイン	治験薬、用量	被験者数	対象 年齢 (歳)	投与 期間
国内試験						
A3122 [5.3.5.1-01] 日本人小児 ADHD 患者 を対象とした第 2/3 相 試験	2/3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	本剤：0.04, 0.08, 0.12 mg/kg/日 (1, 2, 3, 4, 5, 6 mg/日) プラセボ	本剤：199 例 プラセボ：67 例	6～17	9 週
A3131 [5.3.5.2-01, 5.3.5.2-06] 日本人小児 ADHD 患者 を対象とした継続投与 試験 (A3122 から継続)	2/3	非盲検 用量調節 A3122 から継続	本剤：1, 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (最大用量：0.12 mg/kg/日)	222 例	6～17	53 週
A3111 [5.3.3.1-01] 日本人健康成人におけ る薬物動態試験	1	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	本剤：24 例 プラセボ：6 例	20～55 健康人	—

試験番号 [添付資料番号] 試験の略称	開発相	試験デザイン	治験薬, 用量	被験者数	対象 年齢 (歳)	投与 期間
A3113 [5.3.1.2-01] 日本人健康成人における 生物学的同等性試験-	1	非盲検 2期 Crossover	第1期 A: 本剤: 3×1 mg 空腹時 B: 本剤: 1×3 mg 空腹時 C: 本剤: 3×1 mg 食後 D: 本剤: 1×3 mg 食後 第2期 A: 本剤: 1×3 mg 空腹時 B: 本剤: 3×1 mg 空腹時 C: 本剤: 1×3 mg 食後 D: 本剤: 3×1 mg 食後	本剤: 140 例	20～39 健康人	—
海外試験						
SPD503-301 [5.3.5.1-03] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした第3相試験-1	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	本剤: 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	本剤: 259 例 プラセボ: 86 例	6～17	8 週
SPD503-304 [5.3.5.1-04] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした第3相試験-2	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	本剤: 1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	本剤: 258 例 プラセボ: 66 例	6～17	9 週
SPD503-312 [5.3.5.1-06] 外国人青少年 ADHD 患者 を対象とした第3相試験	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日 プラセボ	本剤: 157 例 プラセボ: 157 例	13～17	15 週
SPD503-112 [5.3.4.1-01] 外国人 QT/QTc 評価試験	1	プラセボ対照 二重盲検 3期 Crossover	グアンファシン塩酸塩即放性 製剤: 8 mg モキシフロキサシン: 400 mg プラセボ	83 例	18～45 健康人	—

表 2.5.1.6-2 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧 (参考資料)

試験番号 [添付資料番号] 試験の略称	開発相	試験デザイン	治験薬, 用量	被験者数	対象 年齢 (歳)	投与 期間
海外試験						
SPD503-104 [5.3.1.1-01] 外国人食事の影響試験	1	非盲検 3期 Crossover	1期 本剤: 4×1 mg 空腹時 2期 本剤: 1×4 mg 食後 3期 本剤: 1×4 mg 空腹時	48 例	18～55 健康人	—
SPD503-113 [5.3.3.2-01] 外国人青少年 ADHD 患者 における薬物動態試験	1	非盲検	本剤: 0.03, 0.05, 0.08, 0.12 mg/kg/日 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 mg/日)	31 例	13～17	—
SPD503-106 [5.3.3.4-01] 外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール)	1	非盲検 2期 Crossover	本剤: 4 mg/日 ケトコナゾール: 400 mg/日	20 例	18～55 健康人	—

試験番号 [添付資料番号] 試験の略称	開発相	試験デザイン	治験薬, 用量	被験者数	対象 年齢 (歳)	投与 期間
SPD503-108 [5.3.3.4-02] 外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン)	1	非盲検 2期 Crossover	本剤: 4 mg/日 リファンピシン: 600 mg/日	20 例	18~55 健康人	—
SPD503-114 [5.3.3.4-03] 外国人薬物相互作用試験 (コンサータ)	1	非盲検 3期 Crossover	本剤: 4 mg/日 コンサータ: 36 mg	38 例	18~45 健康人	—
SPD503-115 [5.3.3.4-04] 外国人薬物相互作用試験 (Vyvanse)	1	非盲検 3期 Crossover	本剤: 4 mg/日 Vyvanse: 50 mg	42 例	18~45 健康人	—
SPD503-107 [5.3.4.2-01] 外国人小児 ADHD 患者 における薬物動態試験	1	非盲検	本剤: 2, 3, 4 mg/日	28 例	6~17	—
SPD503-206 [5.3.5.1-02] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした第2相試験	2	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤: 1, 2, 3 mg/日 プラセボ	本剤: 121 例 プラセボ: 57 例	6~17	6.5 週
SPD503-307 [5.3.5.1-05] 外国人児童反抗性症状 を伴う ADHD 患者を対 象とした第3相試験	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤: 1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	本剤: 138 例 プラセボ: 79 例	6~12	7 週
SPD503-313 [5.3.5.1-07] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした中枢刺激 薬併用第3相試験	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節 中枢刺激薬併用	本剤: 1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	本剤: 307 例 プラセボ: 154 例	6~17	9 週
SPD503-314 [5.3.5.1-08] 外国人児童 ADHD 患者 を対象とした第3相試験 (朝又は夜投与)	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤: 1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	本剤 AM: 113 例 PM: 114 例 プラセボ: 113 例	6~12	9 週
SPD503-315 [5.3.5.1-09] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした第3相治 療中止試験	3	プラセボ対照 二重盲検 用量調節 withdrawal	本剤 6~12 歳: 1, 2, 3, 4 mg/日 13~17 歳: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日 プラセボ	非盲検期: 528 例 二重盲検無作為 化治療中止期: 本剤: 157 例 プラセボ: 159 例	6~17	41 週
SPD503-316 [5.3.5.1-10] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした第3相試験 (ストラテラ・プラセ ボ対照)	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤 6~12 歳: 1, 2, 3, 4 mg/日 13~17 歳: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日 ストラテラ: 10~100 mg/日 プラセボ	本剤: 115 例 プラセボ: 111 例 ストラテラ: 112 例	6~17	12 週, 15 週
SPD503-205 [5.3.5.2-02] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした中枢刺激 薬併用第2相試験	2	非盲検 用量調節 中枢刺激薬併用	本剤: 1, 2, 3, 4 mg/日	75 例	6~17	9 週

試験番号 [添付資料番号] 試験の略称	開発相	試験デザイン	治験薬, 用量	被験者数	対象 年齢 (歳)	投与 期間
SPD503-303 [5.3.5.2-03] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした継続投与 試験 (SPD503-301 から 継続)	3	非盲検 用量調節	本剤 : 2, 3, 4 mg/日	240 例	6~17	24 カ 月
SPD503-305 [5.3.5.2-04] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした継続投与 試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続)	3	非盲検 用量調節	本剤 : 1, 2, 3, 4 mg/日	262 例	6~17	24 カ 月
SPD503-318 [5.3.5.2-05] 外国人小児 ADHD 患者 を対象とした継続投与 試験 (SPD503-315, SPD503-316 から継続)	3	非盲検 用量調節	本剤 6~12 歳 : 1, 2, 3, 4 mg/日 13~17 歳 : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日	201 例	6~17	104 週 (実施 中)

2.5.1.6.2 国内プラセボ対照試験における割付方法の適切性及び群間の比較可能性

(1) 割付方法の適切性及び群間の比較可能性

国内プラセボ対照試験での体重別の目標用量は表 2.5.1.6-3 の通りであり, 体重 25 kg 未満の被験者は 0.04 mg/kg 群に割付けられず, 体重 75 kg 以上の被験者は 0.12 mg/kg 群に割付けられなかった. このように, 被験者の体重により割付け可能な投与群が制限されていたために, 体重等の背景因子に投与群間で偏りが認められたと考えられる [2.7.6.10.2 (3) 項参照]. そのため, 当該試験の割付方法は群間の比較可能性が担保できる計画ではなかったと考えられ, 当該試験の結果のみに基づいて本剤の有効性が示されたと判断することは困難と考えるが, 体重区分を調整因子に加えたモデルによる追加解析では主要解析と同様の結果が得られた (表 2.7.3.1-4 参照) ことから, 本剤の有効性を国内プラセボ対照試験に基づいて考察することは可能と考えた.

表 2.5.1.6-3 体重別の目標用量

用量群 (最小-最大)	体重 (kg) 別の目標用量
0.04 mg/kg 群 (0.01 mg/kg 以上～0.04 mg/kg 以下)	• 体重 25 kg 以上 50 kg 未満：1 mg • 体重 50 kg 以上 75 kg 未満：2 mg • 体重 75 kg 以上：3 mg
0.08 mg/kg 群 (0.04 mg/kg 超～0.08 mg/kg 以下)	• 体重 17 kg 以上 25 kg 未満：1 mg • 体重 25 kg 以上 38 kg 未満：2 mg • 体重 38 kg 以上 50 kg 未満：3 mg • 体重 50 kg 以上 63 kg 未満：4 mg • 体重 63 kg 以上 75 kg 未満：5 mg • 体重 75 kg 以上：6 mg
0.12 mg/kg 群 (0.08 mg/kg 超～0.12 mg/kg 以下)	• 体重 17 kg 以上 25 kg 未満：2 mg • 体重 25 kg 以上 34 kg 未満：3 mg • 体重 34 kg 以上 42 kg 未満：4 mg • 体重 42 kg 以上 50 kg 未満：5 mg • 体重 50 kg 以上 75 kg 未満：6 mg
プラセボ群	• 0 mg

(2) 割付方法の背景

国内プラセボ対照試験における割付方法を上記のように制限した理由を以下に説明する。

- 体重が 25 kg 未満の被験者を本剤 0.04 mg/kg 群に割付けた場合、本剤 1 mg 未満の製剤が必要となるが、製剤開発には長期間を要すると想定され、本剤の国内導入が諸外国に比べて大きく遅れることとなる。国内では既存の ADHD 治療薬の選択肢は限られており、既存薬では十分な効果が得られない又は副作用により継続が困難な場合があることを踏まえると [11, 18]、新たに長期間かけて 1 mg 未満の製剤開発を行うことは適切ではないと判断した。一方で、日本人では、6 歳児で 85%以上、7 歳児で 60%以上が体重 25 kg 未満であることから [19]、日本人小児 ADHD 患者層全体に占める体重 25 kg 未満の患者の割合は無視できないと考え、国内プラセボ対照試験では体重 25 kg 未満の患者を除外しないこととした。このため、体重 25 kg 未満の被験者はプラセボ群、本剤 0.08 mg/kg 群、又は 0.12 mg/kg 群のいずれかに割付けることとなった。
- 体重が 75 kg 以上の被験者を本剤 0.12 mg/kg 群に割付けた場合、投与経験の限られる本剤 7 mg 以上の投与が必要となる。国内で体重が 75 kg 以上の小児 ADHD 患者が患者全体に占める割合は小さいと考えられたが、国内プラセボ対照試験は検証的試験であり、実臨床において治療対象となりうる患者層を除外することは適切ではないと考え、体重 75 kg 以上の被験者を除外しないこととした。このため、体重 75 kg 以上の被験者はプラセボ群、本剤 0.04 mg/kg 群、又は 0.08 mg/kg 群のいずれかに割付けることとなった。

(3) 本剤の各用量群とプラセボ群との比較により本剤の有効性を考察することの適切性

国内プラセボ対照試験における本剤の各用量群とプラセボ群との比較により本剤の有効性を考察することの適切性について、以下のように考える。

- 0.04 mg/kg 群とプラセボ群について、0.04 mg/kg 群には体重 25 kg 未満の被験者が割付けられない設定となっていたことに起因して、体重、身長及び年齢の分布に群間で偏りが

認められていたことを踏まえると、群間で比較することは困難と考える。

- 0.08 mg/kg 群とプラセボ群について、両群とも割り付けられない被験者集団は設定されていなかったため、群間で比較することは可能と考える。
- 0.12 mg/kg 群とプラセボ群について、0.12 mg/kg 群には体重 75 kg 以上の被験者が割り付けられない設定となっていたが、本治験の被験者集団全体で体重 75 kg 以上の被験者は 264 例中 2 例と極めて少なかったため、群間で比較することは可能と考える。

(4) 体重の偏りを考慮した追加解析による検討

主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア) について、一部の投与群に割付が行われなかった被験者集団 (体重 17 kg 未満, 体重 75 kg 以上) を除いた集団における追加解析の結果、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 -10.67 (1.19), 0.08 mg/kg 群で -15.43 (1.38), 0.12 mg/kg 群で -15.65 (1.46) であり、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で、プラセボ群 [-7.19 (1.44)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (いずれも: $P < 0.0001$)。0.04 mg/kg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかったものの、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では、全被験者を対象に行った解析結果と同様、有意差が認められた [表 2.7.3.1-3 参照]。

さらに、主要解析モデルに体重区分を調整因子に加えたモデルによる追加解析を行ったところ、主要解析と同様の結果が得られた [表 2.7.3.1-4 参照]。

2.5.1.6.3 海外試験を評価資料として利用可能と判断した根拠

海外試験を評価資料として利用可能と判断した根拠を、内因性及び外因性の民族的要因の観点並びに海外臨床試験成績を含めた有効性及び安全性評価の観点から検討した。

以下に説明する通り、本剤の有効性及び安全性に対する内因性及び外因性の民族的要因の影響に大きな差異はないこと及び国内外の臨床試験における有効性及び安全性に大きな差異はないことが認められたことから、海外試験成績に基づき日本人 ADHD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

(1) 内因性及び外因性の民族的要因

(A) 内因性の民族的要因

ADHD の有病率は、日本では 3%～7% [5, 6], 全世界では 5.1% [7] と報告されており、大きな差異は認められない。小児 ADHD 患者の男女比について、日本では男児 82%, 女児 18% とする研究報告が [20], 海外では女児に対する男児のオッズ比が 2.25 との報告が [21] あり、男児の割合が女児より高い傾向にあることも国内外で同様である。

また、本剤の薬物動態の観点から比較した場合でも、以下の点から、民族的要因の影響は小さいと考えられる。

- 本剤の有効成分であるグアンファシンの主要代謝酵素はチトクローム P450 (CYP) 3A4 であり、本酵素については明確な人種差は確認されていない。
- 国内で実施した薬物動態試験 (A3111) の結果から、本剤服薬後の日本人と白人の間で薬

物動態に明らかな差が認められていない。

- 国内及び海外の併合データにおける小児薬物動態解析の結果、小児 ADHD 患者での薬物動態に民族差はないと判断される [2.7.2.3.4.6 項参照]。

(B) 外因性の民族的要因

ADHD 症状に対する有効性が確立されている薬剤が世界的に少ないため、国内試験及び海外試験ともに、組み入れ対象となる ADHD 患者に前治療薬がある場合の薬剤の種類は中枢刺激薬 [メチルフェニデート、アンフェタミン系薬剤 (海外のみ)]、非中枢刺激薬 (アトモキセチン) 及びそれらの併用にほぼ限られており、国内外で大きな違いはない。

ADHD の診断には、国内外ともに DSM に基づくことが普及しており、本剤の有効性評価に用いた試験でも ADHD の診断には DSM-IV-TR を用いた。DSM-IV-TR における疾患定義「年齢や発達に不釣り合いな不注意、多動性・衝動性を特徴とする発達障害もしくは行動障害で、日常活動や学習に支障をきたす状態」を満たす病態を有する患者であるとの観点からは、患者の病態に国内外の差はないと考える。

(2) 国内外の臨床試験における有効性及び安全性

国内プラセボ対照試験及び SPD503-301 試験 (本剤 1~4 mg/日) における体重換算用量別の最終評価時の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-12 のとおりであり、試験間で有効性及び用量・反応関係に大きな違いは認められなかった。また、SPD503-312 試験 (本剤 1~7 mg/日) における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (表 2.7.3.3-15) も上記 2 試験と大きな違いはなかった。さらに、いずれの試験でも一貫して本剤の用量に依存してプラセボ群との変化量の差が大きくなる傾向が認められた。

国内プラセボ対照試験及び海外 2 試験併合 (SPD503-301 及び SPD503-304) における体重換算用量別の主な有害事象の発現頻度は表 2.7.3.1-5 のとおりであり、国内プラセボ対照試験では倦怠感、腹痛、海外 2 試験併合 (SPD503-301 及び SPD503-304) では疲労、鎮静、上腹部痛等が多い傾向が認められたものの、鎮静関連の有害事象 (傾眠、過眠症、鎮静)、腹痛に関連した有害事象の発現状況に国内外で大きな差異は認められなかった。さらに、鼻咽頭炎、血圧低下、徐脈、低血圧等が国内プラセボ対照試験で多く認められたことについて、試験の実施時期や評価期間の違いが影響した可能性を否定できず、海外 2 試験併合 (SPD503-301 及び SPD503-304) でも認められていることを踏まえると、国内臨床試験と海外臨床試験とで安全性プロファイルが大きく異なる可能性は示唆されていないと考える。

2.5.1.7 本剤の臨床的な位置付け

海外では、ADHD 治療の第一選択薬は主に中枢刺激薬 (メチルフェニデート、アンフェタミンなど) とされている。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 [13]。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、米国では schedule II に指定され、日本では中枢神経興奮剤として第1種向精神薬に指定されており、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 α_{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。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 有効性及び安全性を評価した試験での使用製剤

小児ADHD患者を対象として、有効性及び安全性を評価した国内臨床試験で使用した製剤の処方一覧及び製剤のロット一覧は製剤設計 [2.3.P.2.2.1 項参照] の項に示した。

2.5.2.2 製剤間のバイオアベイラビリティ

国内で実施した臨床試験 [日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111), 日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験 (A3122) 及びその継続投与試験である日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験 (A3131)] では、1 mg錠及び3 mg錠 (以上、申請予定製剤) 並びに2 mg錠及び4 mg錠を使用した。

1 mg錠と2 mg錠、及び3 mg錠と4 mg錠は、全ての成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり、各用量における溶出プロファイルは類似していた [2.3.P.2.2.1 項参照]。日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113) で、1 mg錠及び3 mg錠 (申請予定製剤) の生物学的同等性を確認している [2.7.1.2.4 項参照]。

なお、海外剤形比較及び食事の影響検討試験 (SPD503-104) において、1 mg 錠 × 4 錠と 4 mg 錠 × 1 錠の生物学的同等性を確認している [2.7.1.2.2 項参照]。

また、日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において、1 mg 錠、2 mg 錠、3 mg 錠及び 4 mg 錠を漸増反復経口投与した時のグアンファシンの $C_{\max}$ 及び台形法により算出した投与間隔 τ における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) が、1~4 mg の用量範囲で線形であることを確認した [2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.3.4 項参照]。さらに、1~3 mg 錠投与時の $C_{\max}$ あるいは $AUC_{0-\tau}$ を投与量 4 mg に比例換算し、分散分析により錠剤間でのバイオアベイラビリティの比較を行った。その結果、4 mg 錠に対する 1~3 mg 錠投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ 幾何平均の比の 90%信頼区間は、2 mg 錠投与時の $C_{\max}$ 及び 3 mg 錠投与時の $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間の下限及び上限がそれぞれ 0.80~1.25 の範囲を超えたものの近い値であり、それ以外は 0.80~1.25 の範囲に含まれた。また、幾何平均の比はいずれの比較についても 0.90~1.11 の範囲に含まれた [2.7.1.3.1 項参照]。各用量の製剤の溶出プロファイルは類似していた [2.3.P.2.2.1 項参照]。

これらの結果から、各錠剤のバイオアベイラビリティは同等とみなせると判断した。

2.5.2.3 食事の影響

日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113) において、空腹時投与に対する高脂肪食後投与での $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は、それぞれ約 1.2~1.4 倍及び 1.2~1.3 倍であった [2.7.1.2.4 及び 2.7.1.3.2 項参照]。

外国人食事の影響試験 (SPD503-104) において、4 mg 錠を高脂肪食摂取後に単回投与した時、食事の影響が認められ、グアンファシンの $C_{\max}$ が約 1.75 倍、AUC が約 1.37~1.39 倍に増大した [2.7.1.2.2 項参照]。外国人小児 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107) 及び外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 (SPD503-206) での定常状態での薬物動態を比較した結果、2 mg 錠の反復投与時 (SPD503-107 : 空腹時投与, SPD503-206 : 朝食後 30 分以内投与) の薬物曝露は、通常食摂取後での投与と空腹時投与で、大きな差は認められなかった [2.7.1.3.2 項参照]。国内での適応となる小児患者での有効性及び安全性を評価した試験 [日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) 及び日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3131)] は、高脂肪食以外の食事の制限をせずに実施されており、添付文書に日本人健康成人における生物学的同等性試験での空腹時投与時と高脂肪食後投与時での $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較を食事の影響として記載することとした。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態 (吸収, 分布, 代謝及び排泄)

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) で日本人及び白人の健康成人に 1 mg 空腹時単回経口投与及び 1~4 mg 空腹時反復経口投与した時の薬物動態を検討した。グアンファシンの血漿中濃度は 5 時間で最高濃度に達した。反復投与時のグアンファシンの $C_{\max}$ 及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は用量に比例して増大した。また、反復投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、投与開始 5 日目に初回投与時の約 1.8 及び

1.9 倍となり、定常状態に達することが確認された [2.7.2.2.2.1 項参照].

日本人及び外国人小児 ADHD 患者の併合データでの母集団薬物動態解析により得られた母集団薬物動態パラメータを用い、日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) における 6~17 歳の日本人小児 ADHD 患者でのグアンファシンの C_{max} 及び AUC をベジアン法によって推定した. 児童 (6~12 歳) 及び青少年 (13~17 歳) の ADHD 患者に、本剤を反復経口投与したときの 0.12 mg/kg 群での推定 C_{max} の中央値は、それぞれ 7.49 ng/mL 及び 10.0 ng/mL, 推定 $AUC_{0-\tau}$ の中央値はそれぞれ 132.1 ng·hr/mL 及び 200.5 ng·hr/mL であった [2.7.2.3.3.1 項参照].

グアンファシンのヒト血漿たん白結合率は約 70% であり、主要な結合たん白はアルブミンであった [2.7.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.1.2 項参照].

グアンファシンの主要な代謝経路は、日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の代謝物検索の結果及び *in vitro* での責任代謝酵素の検討結果 [2.6.4.5.6 項参照] から、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考えられ、酸化代謝に関する責任代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された. 血漿中の約 94% (質量分析における未変化体及び検出された代謝物のピーク面積の総和に対する比率) 以上が未変化体として検出され、代謝物として、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主に検出された (いずれも 5% 以下) [2.7.2.2.1.5 項参照].

グアンファシンは肝臓と腎臓の両経路で消失する. 放射能標識した本薬を外国人健康成人に単回経口及び静脈内投与した時、両投与経路ともに投与後 4 日以内に、投与した総放射能量の約 80% 以上が尿中に排泄された [22]. また、本薬を外国人健康成人に単回静脈内投与した時の未変化体の尿中排泄率は 50.0% であった [23]. 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において、日本人健康成人での投与量に対するグアンファシンの尿中排泄率は 36.0%~40.9% であり、単回投与時の消失半減期は 18.4 時間であった [2.7.2.2.2.1 項参照].

2.5.3.2 内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響

2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人小児 ADHD 患者 [日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) 及びその継続投与試験 (A3131), 外国人小児 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107), 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 (SPD503-203, SPD503-206)] の 392 例 (日本人小児患者 232 例, 外国人小児患者 160 例) から得られた 3231 点 (日本人小児患者 851 点, 外国人小児患者 2380 点) の血漿中グアンファシン濃度データを用いた母集団薬物動態解析を行い、薬物動態の共変量を探索した結果、体重がみかけの全身クリアランス (CL/F) 及びみかけの分布容積 (V/F) の共変量であることが確認された [2.7.2.3.1 項参照].

2.5.3.2.2 年齢、体重及び性差

日本人及び外国人小児 ADHD 患者での併合母集団薬物動態解析の結果、体重がグアンファシンの薬物動態 (CL/F 及び V/F) への影響因子であることが示唆された. ベジアン法により推定した患者個々の体重あたりのクリアランス及び分布容積 (CL/F/kg 及び V/F/kg) は、CL/F/kg は体重の増加にともない低くなる傾向がみられたものの体重間での差は大きなものではなく、

V/F/kg は体重に関わらずほぼ一定であった。したがって、体重あたりの用量を設定することが妥当であると考えられる。体重の影響を考慮すると、年齢及び性別はグアンファシンの CL/F 及び V/F に対して統計学的に有意な変動要因ではなかった [2.7.2.3.4.1, 2.7.2.3.4.2 及び 2.7.2.3.4.3 項参照]。

2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能

グアンファシンは肝臓と腎臓の両経路で消失する [22]。

小児及び成人肝機能障害者での本薬の薬物動態は検討されていない。グアンファシンの酸化的代謝には主に CYP3A4/5 が関与し、主要な代謝経路にその酸化的代謝過程が必要となるため、肝機能障害者では、CYP3A4/5 の活性低下によりグアンファシンの薬物動態が影響を受けることが予想される。グアンファシンは肝臓と腎臓の両経路から同程度消失することから、肝機能の低下のみ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、特に重篤な肝機能障害者では薬物曝露が増大する可能性があるため、慎重に投与する必要がある [2.7.2.3.4.4 項参照]。

小児での本薬の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は、評価されていない。成人腎機能障害者では、グアンファシンの累積尿中排泄量及び腎クリアランスは腎機能の低下に伴い減少したが、血漿中濃度推移への影響は小さく [24, 25]、腎機能低下時には肝排泄（代謝）が増加していることが示唆される。しかし、重篤な腎機能障害者では薬物曝露が増大する可能性があるため、慎重に投与する必要がある。血液透析を受けている腎機能障害者では、透析クリアランスは総クリアランスの約 15%であった [26] [2.7.2.3.4.5 項参照]。

2.5.3.2.4 民族差

日本人及び外国人小児 ADHD 患者での併合母集団薬物動態解析の結果、体重の影響を考慮すると、民族の違い（日本人及び日本人以外）はグアンファシンの CL/F 及び V/F に対して統計学的に有意な変動要因ではなく、小児 ADHD 患者でのグアンファシンの薬物動態に民族差はないと判断した [2.7.2.3.1 項参照]。日本人健康成人における薬物動態試験（A3111）において、男性を対象に本剤 1 mg の単回投与及び本剤 1～4 mg の反復投与を行い、日本人及び白人における薬物動態を比較したところ、3 mg までの用量では、日本人と白人の血漿中濃度推移に大きな差は認められなかったが、4 mg 投与時に、日本人に比べ白人で高い血漿中濃度推移を示した。白人では 3 mg 以上の用量で、曝露に用量比以上の増大傾向がみられており、この原因は不明であるが、バラツキも考慮すると、日本人と外国人成人でみられた血漿中濃度推移の差は、臨床上意味のある差ではないと考える [2.7.2.3.4.6 項参照]。

2.5.3.3 薬物相互作用

2.5.3.3.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代謝に対するグアンファシンの阻害作用は認められなかった。また、CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対して誘導能を示さず、CYP2C9 及び CYP2C19 に対しては、わずかに活性が上昇するのみであり、CYP を介した他剤に対する相互作用の懸念は低いと考えられた。ま

た、P-糖たん白質 (P-gp) に対する阻害作用は弱く、P-gp を介した相互作用の懸念も低いと考えられた [2.6.4.7 項参照].

外国人健康成人に本剤 4 mg とコンサータ (メチルフェニデート塩酸塩) 36 mg を併用したとき、メチルフェニデートの薬物動態は変化しなかった [2.7.2.2.5.3 項参照]. また本剤 4 mg と Vyvanse (リスデキサンフェタミンメシル酸塩) 50 mg を併用した時、*d*-アンフェタミンの薬物動態は変化しなかった [2.7.2.2.5.4 項参照]. グアンファシンとバルプロ酸との併用投与時に、バルプロ酸の血漿中濃度の上昇が報告されている [27]. 2 例の小児患者 (8 歳及び 9 歳) で、グアンファシンとバルプロ酸が併用された. 1 例では、グアンファシンを漸減及び中止した時、バルプロ酸の血漿中濃度が 128 µg/mL から 76 µg/mL へと 41%減少した. もう 1 例では、グアンファシン併用時に、バルプロ酸濃度の急激な上昇がみられた. グアンファシンがバルプロ酸の薬物動態に影響し、バルプロ酸濃度が上昇する可能性があること、またこの相互作用の機序は、両薬剤の排泄経路に関与するグルクロン酸抱合での競合であることが示唆されているが、機序については明確には実証されていない.

2.5.3.3.2 他剤がグアンファシンの薬物動態に及ぼす影響

グアンファシンの代謝には、主に CYP3A4/5 が関与することが示された [2.6.4.5.6 項参照]. CYP3A4/5 の強力な阻害薬ケトコナゾールとの併用により、グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC は、単独投与時に比べそれぞれ約 1.75 倍及び約 2.79～3.13 倍に増大した [2.7.2.2.5.1 項参照]. CYP3A4/5 阻害薬を服用している患者に本剤を投与する場合は、グアンファシンの血漿中濃度が高くなり、低血圧、徐脈、鎮静などの有害事象の発現リスクが高くなるため、慎重に投与することが必要である. CYP3A4/5 の強力な誘導薬であるリファンピシンとの併用で、グアンファシンの $C_{\max}$ 及び AUC は、単独投与時に比べそれぞれ約 54%及び約 63%～69%減少した [2.7.2.2.5.2 項参照]. CYP3A4/5 誘導薬を服用している患者に本剤を投与する場合は、グアンファシンの血漿中濃度が低くなり、その結果、薬力学的作用が失われる可能性があるため、慎重に投与することが必要である.

In vitro 試験の結果、本剤は P-gp の基質ではないことが示された [2.6.4.7.3 項参照].

外国人健康成人に、本剤 4 mg とコンサータ (メチルフェニデート塩酸塩) 36 mg を併用した時、グアンファシンの薬物動態は変化しなかった [2.7.2.2.5.3 項参照]. また本剤 4 mg と Vyvanse (リスデキサンフェタミンメシル酸塩) 50 mg を併用した時、グアンファシンの $C_{\max}$ は約 19%上昇したが、AUC には変化がなく、併用によるグアンファシンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められないことが示された [2.7.2.2.5.4 項参照].

2.5.3.4 QT/QTc への影響

外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) で、外国人健康成人を対象に、即放性グアンファシン塩酸塩 4 mg を単回投与及び 4～8 mg で漸増反復投与した時の QT 間隔に対する影響について検討した. その結果、グアンファシン濃度が最大となる投与後 12 時間までに、用量依存的な心拍数の減少が認められた. 4 mg (治療用量) 投与時及び 8 mg (高用量) 投与時のいずれでも、投与 12 時間後の QTcF の平均変化量に増加が認められたが、被験者ごとに補正した QT 間隔 (QTcNi)

の平均変化量に増加は認められず、QTcF の平均変化量の増加は、心拍数の低下に伴うものと推測された。QTc 延長とグアンファシンの最高血漿中濃度には相関が認められなかった [2.7.2.2.6.1 項参照]。

2.5.3.5 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) で得られた最終評価時 (Week 7) の薬効指標と、被験者個々の AUC 推定値との相関を検討した。AUC は、小児 ADHD 患者での母集団薬物動態パラメータ [2.7.2.3.1 項参照] を用いてベイズ法により推定した被験者個々の薬物動態パラメータから推定した。その結果、ADHD-RS-IV の合計スコア、多動性-衝動性及び不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、バラツキは大きいものの AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられた。Conners 3 日本語版保護者用のベースラインからの変化量については、不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性サブスケールスコア及びその合計スコア (不注意 + 多動性-衝動性サブスケールスコアの合計) について、バラツキは大きいものの AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられたが、素行障害及び反抗挑戦性障害サブスケールスコアに関しては、AUC との相関はみられなかった。子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 合計スコアのベースラインからの変化量と AUC には明らかな相関はみられなかった [2.7.2.3.2 項参照]。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験の概要

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 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) 及び外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (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。海外試験を評価資料とした経緯を 2.7.3.1.1 項に、海外試験を評価資料として利用可能と判断した根拠を 2.7.3.1.7 項に記載した。

有効性を裏付ける評価試験の概要を、国内試験について表 2.5.4.1-1 に、海外試験について表 2.5.4.1-2 に示す。

国内試験

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、DSM-IV-TR により診断された ADHD 患者 (混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型) を対象とし、症状の程度の基準として、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコアが 24 点以上である患者を組み入れた。国内継続長期試験 (A3131) には、国内プラセボ対照試験 (A3122) を完了し、選択・除外基準を満たす患者を組み入れた。対象年齢は、国内プラセボ対照試験 (A3122) の同意取得時に 6～17 歳であった患者とした。

国内プラセボ対照試験 (A3122) は固定用量 (強制漸増) とし、全ての被験者が、割付けられた投与群 (0.04 mg/kg 群, 0.08 mg/kg 群, 0.12 mg/kg 群, プラセボ群) に応じた規定の用量 (1～

6 mg) を投与された。国内継続長期試験 (A3131) に移行する被験者は、国内プラセボ対照試験 (A3122) で9週間の治験薬の投与 (7週間の治療期及び2週間の漸減期) 及び最終観察を完了した後、国内継続長期試験 (A3131) の治験薬の投与を開始した。国内継続長期試験 (A3131) は固定用量とはせず、治験実施計画書に定めた増量・減量規定に従って被験者ごとの用量調節を可能とした。

有効性の評価項目は、ADHD-RS-IV の合計スコア及び各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、Conners 3 日本語版保護者用の各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性、不注意 + 多動性-衝動性の合計、素行障害、反抗挑戦性障害)、臨床全般改善度 (CGI-I)、臨床全般重症度 (CGI-S)、Parent's Global Assessment (PGA) 及び QCD とし、両試験間でほぼ同様であった。

解析方法は、ADHD-RS-IV や Conners 3 日本語版のような主な評価項目について、国内プラセボ対照試験 (A3122) ではプラセボ群と本剤の各用量群を比較するため主に混合効果モデル反復測定 (MMRM) を用いて検討した。国内継続長期試験 (A3131) では、ベースラインからの変化量に対して 95%信頼区間を算出することで長期投与時のスコアの推移を検討した。

海外試験

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312) ではいずれも国内プラセボ対照試験と同様に DSM-IV-TR により診断された ADHD 患者 (混合型, 不注意優勢型, 多動性-衝動性優勢型) を対象とした。SPD503-304 試験では症状の程度の基準としてベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコアが 24 点以上である患者を、SPD503-312 試験では同様にベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコアが 32 点以上かつ CGI-S スコアが 4 以上である患者を組み入れた。対象とした患者の年齢は、SPD503-301 試験及び SPD503-304 では 6~17 歳、SPD503-312 試験では 13~17 歳とした。

SPD503-301 試験及び SPD503-304 は固定用量 (強制漸増) とし、全ての被験者が、割付けられた投与群 (1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群, プラセボ群) に応じた用量を投与された。SPD503-312 試験は固定用量とはせず、被験者ごとの用量調節を可能とした。

有効性の評価項目は、ADHD-RS-IV の合計スコア及び各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R)、Conners 評価スケール教師用 (CTRS-R)、CGI-I、CGI-S 及び PGA であり、試験間で異なる点もあるが概ね同様であった。

解析方法は、ADHD-RS-IV や CPRS-R のような主な評価項目について、SPD503-301 試験及び SPD503-304 では共分散分析を、SPD503-312 試験では MMRM を用いて検討した。

表 2.5.4.1-1 有効性の評価試験の概要 (国内試験)

	国内プラセボ対照試験 (A3122) [2.7.6.10 項参照]	国内継続長期試験 (A3131) [2.7.6.20 項参照]
試験名 (略称)	日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験	日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験
対象	6～17 歳の ADHD 患者	6～17 歳 (国内プラセボ対照試験同意取得時) の ADHD 患者
目標症例数	260 例 (65 例×4 群)	100 例以上
デザイン	多施設共同, プラセボ対照, 無作為化二重盲検並行群間比較, 固定用量 (強制漸増)	多施設共同, 非対照, 非盲検, 用量調節
用法・用量, 投与期間	本剤 1～6 mg/日 (0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg) 又はプラセボ 1 日 1 回, 9 週間 (治療期 7 週間, 漸減期 2 週間)	本剤 1～6 mg/日 1 日 1 回, 53 週間 (治療期 51 週間, 漸減期 2 週間)
主な選択基準	・ DSM-IV-TR による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 混合型 - 314.00 注意欠陥/多動性障害, 不注意優勢型 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 多動性-衝動性優勢型 ・ Visit 2 (ベースライン) の ADHD-RS-IV 合計スコアが 24 点以上である患者 ・ 年齢に応じた知能レベルを有する患者	・ 国内プラセボ対照試験で 9 週間の投与及び最終観察を完了した患者 ・ 国内プラセボ対照試験試験から継続して本剤の投与を希望している患者
主な除外基準	・ 統合失調症, 双極性障害や広汎性発達障害などの精神疾患を有する患者 ・ パーソナリティ障害 (人格障害), 精神遅滞がある患者 ・ 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重症なチック障害 (トゥレット障害を含む) の既往がある患者, あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者 ・ 起立性低血圧又は高血圧症の患者 ・ QTcF が 430 msec 超の患者 ・ 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 - 自殺企図の既往がある患者 - 自殺念慮のある患者, 又はその既往がある患者 - コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問が「はい」に該当し, それが過去 6 ヶ月以内の事象であった患者	・ 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 - 自殺企図の既往がある患者 - 自殺念慮のある患者, 又はその既往がある患者 - コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問が「はい」に該当し, それが過去 6 ヶ月以内の事象であった患者

	国内プラセボ対照試験 (A3122) [2.7.6.10 項参照]	国内継続長期試験 (A3131) [2.7.6.20 項参照]
有効性の評価項目	[主要評価項目] 最終評価時 (Week 7) の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 [主な副次評価項目] ・年齢区分別の、最終評価時 (Week 7) の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 ・ADHD-RS-IV 合計スコア、各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性) の、各評価時点のベースラインからの変化量 ・Conners 3 日本語版保護者用のサブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性、不注意 + 多動性-衝動性の合計、素行障害、反抗挑戦性障害) の、各評価時点のベースラインからの変化量 ・CGI-I の各評価時点の改善率 ・CGI-S の各評価時点の Normal/borderline mentally ill の割合 ・PGA の各評価時点の改善率 ・QCD 合計スコアの、各評価時点のベースラインからの変化量	[主な評価項目] ・年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの、各評価時点のベースラインからの変化量 ・ADHD-RS-IV 合計スコア、各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性) の、各評価時点のベースラインからの変化量 ・各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 ・Conners 3 日本語版保護者用のサブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性、不注意 + 多動性-衝動性の合計、素行障害、反抗挑戦性障害) の、各評価時点のベースラインからの変化量 ・CGI-I の各評価時点の改善率 ・CGI-S の各評価時点の Normal/borderline mentally ill の割合 ・PGA の各評価時点の改善率 ・QCD 合計スコアの、各評価時点のベースラインからの変化量
有効性評価項目の解析方法の概略	有効性の解析対象集団：最大の解析対象集団 (m-ITT) 及び治験実施計画書適合集団 (PPS) [主要評価項目の解析] 混合効果モデル反復測定 (MMRM) を用い、最終評価時 (Week 7) の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を、各本剤群とプラセボ群との間で比較した。対比較には固定順序法を用い、0.12 mg/kg 群とプラセボ群との比較から開始し、有意差が認められれば 0.08 mg/kg 群とプラセボ群との比較、同様に 0.04 mg/kg 群とプラセボ群との比較を順次行った。 [副次評価項目の解析] ADHD-RS-IV 合計スコアのその他の解析及び ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、並びに Conners 3 日本語版保護者用の各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性、不注意 + 多動性-衝動性の合計、素行障害、反抗挑戦性障害) について、各評価時点のベースラインからの変化量の要約統計量を算出するとともに MMRM を用いて群間比較した。 CGI-I、CGI-S 及び PGA について、各評価時点の判定結果、及び改善率又は Normal/borderline mentally ill の割合の要約統計量を算出するとともに、Fisher's exact test を用いて改善率又は Normal/borderline mentally ill の割合を群間比較した。CGI-I では Wilcoxon 順位和検定を用いた解析も行った。 QCD については要約統計量の算出のみとした。	有効性の解析対象集団：最大の解析対象集団 (m-ITT) ADHD-RS-IV 合計スコア及び各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、並びに Conners 3 日本語版保護者用の各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性、不注意 + 多動性-衝動性の合計、素行障害、反抗挑戦性障害) 及び QCD について、各評価時点のベースラインからの変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。 CGI-I 及び PGA について、各評価時点の判定結果及び改善率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。 CGI-S については、各評価時点の判定結果の要約統計量を算出するとともにベースライン及び最終評価時のシフトテーブルを作成した。

表 2.5.4.1-2 有効性の評価試験の概要 (海外試験)

	海外プラセボ対照試験 (SPD503-301) [2.7.6.12 項参照]	海外プラセボ対照試験 (SPD503-304) [2.7.6.13 項参照]	海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) [2.7.6.15 項参照]
試験名 (略称)	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-2	外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験
対象	6～17 歳の ADHD 患者	6～17 歳の ADHD 患者	13～17 歳の ADHD 患者
目標症例数	280 例 (70 例×4 群)	300 例 (60 例×5 群)	280 例 (140 例×2 群)
デザイン	多施設共同, プラセボ対照, 無作為化二重盲検並行群間比較, 固定用量 (強制漸増)	多施設共同, プラセボ対照, 無作為化二重盲検並行群間比較, 固定用量 (強制漸増)	多施設共同, プラセボ対照, 無作為化二重盲検並行群間比較, 用量調節
用法・用量, 投与期間	本剤 1～4 mg/日又はプラセボ 1 日 1 回, 8 週間 (漸増期 5 週間, 漸減期 3 週間)	本剤 1～4 mg/日又はプラセボ 1 日 1 回, 9 週間 (漸増期 3 週間, 用量維持期 3 週間, 漸減期 3 週間)	本剤 1～6 mg/日 1 日 1 回, 15 週間 (用量調節期 7 週間, 用量維持期 6 週間, 漸減期 2 週間)
主な選択基準	・DSM-IV-TR による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 混合型 - 314.00 注意欠陥/多動性障害, 不注意優勢型 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 多動性-衝動性優勢型 ・年齢に応じた知能レベルを有する患者	・DSM-IV-TR による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 混合型 - 314.00 注意欠陥/多動性障害, 不注意優勢型 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 多動性-衝動性優勢型 ・ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアが 24 点以上である患者 ・年齢に応じた知能レベルを有する患者	・DSM-IV-TR による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 混合型 - 314.00 注意欠陥/多動性障害, 不注意優勢型 - 314.01 注意欠陥/多動性障害, 多動性-衝動性優勢型 ・ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアが 32 点以上, CGI-S スコアが 4 以上である患者
主な除外基準	・高度の合併性 2 軸障害又は高度の 1 軸障害などの症状を伴う, コントロール不良の合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く), あるいは本剤投与が禁忌又は有効性・安全性を適切に評価できない可能性のある他の徴候がある患者 ・体重 55 ポンド (25 kg) 未満の患者 ・高血圧の患者 ・血圧又は心拍数に影響する薬剤 (ADHD 治療薬を除く) を服用中の患者	・高度の合併性 2 軸障害又は高度の 1 軸障害などの症状を伴う, コントロール不良の合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く), あるいは本剤投与が禁忌又は有効性・安全性を適切に評価できない可能性のある他の徴候がある患者 ・体重 55 ポンド (25 kg) 未満の患者 ・起立性低血圧又は高血圧の患者 ・血圧又は心拍数に影響する薬剤 (ADHD 治療薬を除く) を服用中の患者	・現在コントロール下・非コントロール下に関わらず, 高度の合併性 2 軸障害又は高度の 1 軸障害などの合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) と診断されている, あるいは本剤投与が禁忌又は有効性・安全性を適切に評価できない可能性のある他の徴候がある患者 ・心臓の異常又は心疾患の病歴のある患者
有効性の評価項目	[主要評価項目] ADHD-RS-IV 合計スコア [主な副次評価項目] ・ CPRS-R ・ CTRS-R ・ CGI-S ・ CGI-I ・ PGA	[主要評価項目] ADHD-RS-IV 合計スコア [主な副次評価項目] ・ CPRS-R ・ CGI-I ・ PGA	[主要評価項目] ADHD-RS-IV 合計スコア [主な副次評価項目] ・ CGI-S ・ CGI-I

	海外プラセボ対照試験 (SPD503-301) [2.7.6.12 項参照]	海外プラセボ対照試験 (SPD503-304) [2.7.6.13 項参照]	海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) [2.7.6.15 項参照]
有効性評価項目の解析方法の概略	有効性の解析対象集団：Intention-To-Treat (ITT) 及び Per-protocol (PP) [主要評価項目の解析] エンドポイントにおける ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を共分散分析により解析した。共分散分析では、投与群を効果、ベースラインスコアを共変量とした。多重性の調整には Dunnett 法を適用した。 [副次評価項目の解析] ・ ADHD-RS-IV 合計スコアのその他の解析及び ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、並びに CPRS-R、CTRS-R の解析には主要評価項目と同じモデルを適用した。 ・ CGI-I 及び PGA の解析にはノンパラメトリック Cochran-Mantel-Haenzel (CMH) 検定を用いた。	有効性の解析対象集団：Intention-To-Treat (ITT) 及び Per-protocol (PP) [主要評価項目の解析] 投与週別の ADHD-RS-IV 合計スコアについて、ベースラインからの変化量を共分散分析により解析した。共分散分析では、投与群を効果、ベースラインスコアを共変量とした。多重性の調整には Dunnett 法を適用した。 [副次評価項目の解析] ・ ADHD-RS-IV 合計スコアのその他の解析及び ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、並びに CPRS-R の解析には主要評価項目と同じモデルを適用した。 ・ CGI-I 及び PGA の解析にはノンパラメトリック Cochran-Mantel-Haenzel (CMH) 検定を用いた。	有効性の解析対象集団：Full analysis set (FAS) [主要評価項目の解析] MMRM を用い、Week 13 での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を解析した。 [副次評価項目の解析] ・ ADHD-RS-IV 合計スコアのその他の解析及び ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性) には主要評価項目と同じモデルを適用した。 ・ CGI-S スコアは Normal/borderline mentally ill を含むカテゴリとその他のカテゴリに分類し、要約した。また、体重区別に Cochran-Mantel-Haenzel (CMH) 検定を用いて投与量効果を検討した。

2.5.4.2 有効性に関する成績

2.5.4.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3122)

(1) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア)

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、主要評価指標である、最終評価時 (Week 7) の結果を表 2.5.4.2-1 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 : $P<0.0001$) [2.7.3.3.2.1 項参照]。また、本剤の有効性には用量反応性が示唆された (2.5.4.4 項参照)。

表 2.5.4.2-1 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

投与群	ベースライン		観測値		ベースラインから の変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値 [a]
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) 副次評価項目

(A) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意，多動性-衝動性) の，最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量について，本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった。

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアは，0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアは全ての本剤群で，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (1)(A) 項参照]。

(B) Conners 3 日本語版保護者用

Conners 3 各サブスケールスコア (不注意，多動性-衝動性，不注意 + 多動性-衝動性の合計，反抗挑戦性障害，素行障害) の，最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量について，本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった。

Conners 3 不注意サブスケールスコアは 0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で，Conners 3 多動性-衝動性サブスケールスコアは全ての本剤群で，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。これらのサブスケールスコアを合計した Conners 3 不注意 + 多動性-衝動性サブスケール合計スコアは，全ての本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコアは 0.12 mg/kg 群で，Conners 3 素行障害サブスケールスコアは 0.08 mg/kg 群で，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (2)(A) 項参照]。

(C) CGI-I

最終評価時 (Week 7) の CGI-I の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解

析対象集団に占める割合) を比較した結果, 0.08 mg/kg 群 (改善率 42.6%) 及び 0.12 mg/kg 群 (59.3%) で, プラセボ群 (14.8%) と比較して統計的に有意に CGI-I 改善率が高かった [2.7.3.3.2.2 (3)(A) 項参照].

(D) CGI-S

CGI-S で正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の解析対象集団に占める割合について比較した結果, ベースラインでは, 正常又はほとんど異常なしと判定された被験者はみられなかったが, Week 7 では, プラセボ群で 61 例中 2 例 (3.3%), 0.04 mg/kg 群で 61 例中 1 例 (1.6%), 0.08 mg/kg 群で 61 例中 3 例 (4.9%), 0.12 mg/kg 群で 54 例中 12 例 (22.2%) の被験者が正常又はほとんど異常なしと判定された. 0.12 mg/kg 群では, 正常又はほとんど異常なしと判定された被験者数がプラセボ群と比較して統計的に有意に多かった [2.7.3.3.2.2 (4)(A) 項参照].

(E) PGA

最終評価時 (Week 7) の PGA の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を比較した結果, 全ての本剤群 (改善率: 0.04 mg/kg 群 31.1%, 0.08 mg/kg 群 41.0%, 0.12 mg/kg 群 55.6%) で, プラセボ群 (12.9%) と比較して統計的に有意に PGA 改善率が高かった [2.7.3.3.2.2 (5)(A) 項参照].

(F) QCD

評価時点ごとの QCD 合計スコアのベースラインからの変化量について本剤群とプラセボ群とを比較した結果, 0.12 mg/kg 群では Week 2~Week 7 で, 0.08 mg/kg 群では Week 2, Week 3 及び Week 7 で, プラセボ群と比較して統計的に有意に日常生活の機能的改善が認められた. 最終評価時 (Week 7) の QCD 合計スコアのベースラインからの変化量を時間帯別 (早朝/登校前, 学校, 放課後, 夕方, 夜) に評価した結果, 0.12 mg/kg 群では早朝/登校前, 学校, 放課後及び夕方, 0.08 mg/kg 群では早朝/登校前で, プラセボ群と比較して有意に日常生活の機能的改善が認められた [2.7.3.3.2.2 (6) 項参照].

(3) 効果発現時期

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, 評価時点別にみると, 0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 1 以降の全ての時点で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. また, 0.04 mg/kg 群については, Week 3 以降の全ての時点で同様に改善した [2.7.3.3.2.1 項参照].

(4) 効果サイズ

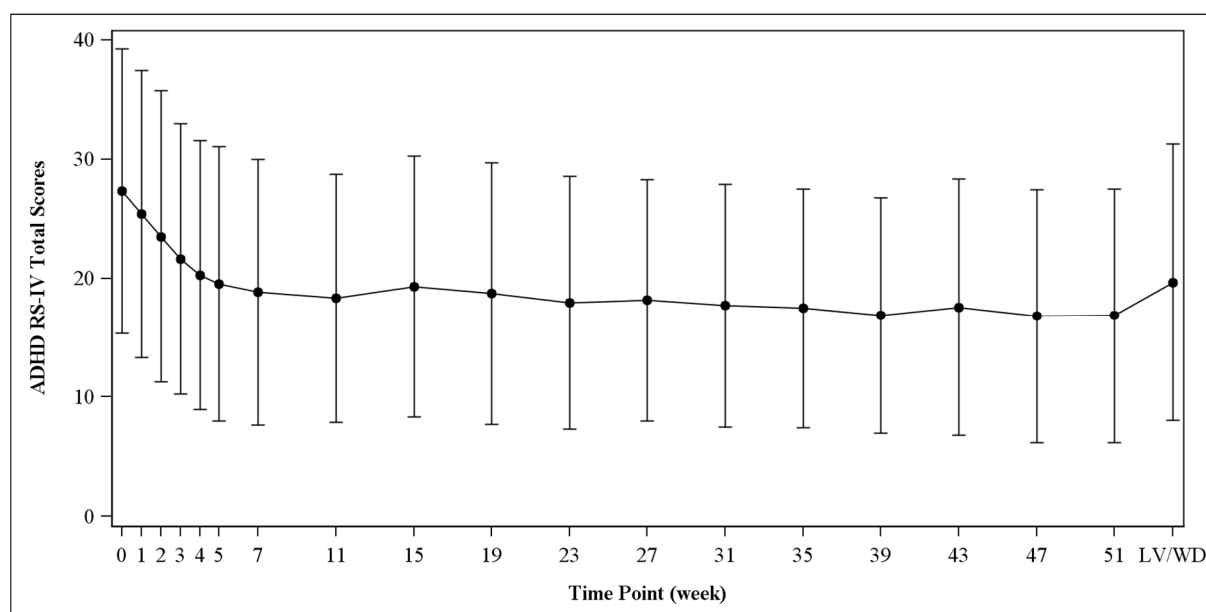
ADHD-RS-IV 合計スコアのプラセボ群との差に基づいて算出した効果サイズは, 0.04 mg/kg 群で 0.43, 0.08 mg/kg 群で 0.85, 0.12 mg/kg 群で 1.09, 本剤群全体で 0.76 であった [2.7.3.3.2.1 項参照].

2.5.4.2.2 国内継続長期試験 (A3131)

(1) ADHD-RS-IV 合計スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.2-1 に示す。ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は、Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインと比較して有意にスコアが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 [2.7.3.5.2.1 (1) 項参照]。

図 2.5.4.2-1 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (m-ITT) –国内継続長期試験



LV/WD = Last Visit/Withdrawal

(2) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) はいずれも、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改善したと考えられた [2.7.3.5.2.2 (1) 項参照]。

(3) Conners 3 日本語版保護者用

Conners 3 各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性, 不注意 + 多動性-衝動性の合計, 反抗挑戦性障害, 素行障害) のうち, 不注意サブスケールスコア, 多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコアは、Week 15 以降の全ての評価時点でベースラインから有意に改善したと考えられた。反抗挑戦性サブスケールスコアは Week 51 でベースラインから有意に改善したと考えられた。一方, 素行障害サブスケールスコアは, 改善する傾向にあるものの, 有意な改善は認められなかった。この要因として, 素行障害サブ

ケールスコアが素点の最大値 (不注意 : 30, 多動性-衝動性 : 33, 素行障害 : 45, 反抗挑戦性障害 : 24) と比較してベースライン時点から低値であったことが考えられた [2.7.3.5.2.3 項参照].

(4) CGI-I

検定は行わなかったが, Week 1 から Week 51 にかけて徐々に CGI-I 改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) が上昇した. Week 51 の CGI-I 改善率は 64.2%であった [2.7.3.5.2.4 項参照].

(5) CGI-S

ベースラインと比較して最終観察時に CGI-S が悪化した症例は 222 例中 5 例 (2 段階悪化 : 1 例, 1 段階悪化 : 4 例) であった. 改善した症例は 121 例 (6 段階改善 : 1 例, 4 段階改善 : 1 例, 3 段階改善 : 14 例, 2 段階改善 : 35 例, 1 段階改善 : 70 例), 変化なしが 96 例であった [2.7.3.5.2.5 項参照].

(6) PGA

検定は行わなかったが, Week 1 から Week 51 にかけて徐々に PGA 改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) が高くなる傾向が認められた. Week 51 の PGA 改善率は 64.2%であった [2.7.3.5.2.6 (1) 項参照].

(7) QCD

QCD 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から有意に改善したと考えられた [2.7.3.5.2.7 項参照].

2.5.4.2.3 海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

(1) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア)

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について, エンドポイントでの結果を表 2.5.4.2-2 に示す.

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 : $P<0.0001$) [2.7.3.3.2.1 (2) 項参照].

表 2.5.4.2-2 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

用量	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	78	38.1 (9.34)	78	29.3 (14.94)	-8.55 (1.38)		
0.04 mg/kg	36	33.2 (11.08)	36	22.9 (14.42)	-11.84 (2.06)	-3.29 [-8.18, -1.61]	0.1872
0.08 mg/kg	115	36.8 (9.03)	115	21.6 (13.50)	-15.43 (1.14)	-6.88 [-10.41, -3.35]	0.0002
0.12 mg/kg	66	37.8 (8.04)	66	19.1 (12.26)	-18.51 (1.50)	-9.96 [-13.97, -5.94]	<0.001
>0.12 mg/kg	30	41.2 (9.48)	30	15.5 (10.17)	-24.22 (2.25)	-15.66 [-20.84, -10.49]	<0.001
本剤全体	247	37.1 (9.34)	247	20.4 (13.07)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：体重換算用量区分

共変量：ベースラインスコア

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の ADHD-RS-IV 合計スコアが得られた時点とした。

(2) 副次評価項目

(A) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) の, エンドポイントでのベースラインからの変化量について, 本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった。

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアともに, 全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (1)(B) 項参照]。

(B) CPRS-R

CPRS-R の各合計スコア (Mean Day Total, Mean Morning Total, Mean Afternoon Total, Mean Evening Total) の, エンドポイントでのベースラインからの変化量について, 本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった。

CPRS-R 合計スコアは, 3 mg 群の Mean Morning Total 及び Mean Evening Total を除く全ての項目について, 本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (2)(B) 項参照]。

(C) CTRS-R

CTRS-R 合計スコア (Mean Day Total, Mean Morning Total, Mean Afternoon Total) の, エンドポイントでのベースラインからの変化量について, 本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった。

CPRS-R 合計スコアはいずれも, 全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (2)(C) 項参照]。

(D) CGI-I

エンドポイントでの CGI-I の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を比較した結果, 全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった [2.7.3.3.2.2 (3)(B) 項参照].

(E) PGA

エンドポイントでの PGA の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を比較した結果, 全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった [2.7.3.3.2.2 (5)(B) 項参照].

2.5.4.2.4 海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

(1) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア)

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について, エンドポイントでの結果を表 2.5.4.2-3 に示す.

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) [2.7.3.3.2.1 (2) 項参照].

表 2.5.4.2-3 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT)-海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

用量	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	63	39.3 (8.85)	63	27.1 (15.02)	-12.67 (1.59)		
0.04 mg/kg	87	39.9 (8.05)	87	20.7 (12.00)	-19.35 (1.35)	-6.67 [-10.78, -2.57]	0.0015
0.08 mg/kg	94	39.3 (9.14)	94	21.7 (13.52)	-18.05 (1.30)	-5.38 [-9.42, -1.34]	0.0092
0.12 mg/kg	42	42.3 (8.40)	42	20.6 (12.91)	-20.38 (1.96)	-7.71 [-12.68, -2.74]	0.0025
>0.12 mg/kg	20	42.4 (8.41)	20	15.7 (8.97)	-25.41 (2.83)	-12.74 [-19.13, -6.35]	0.0001
本剤全体	243	40.3 (8.61)	243	20.7 (12.59)	---	---	---

共分散分析

応答: ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果: 体重換算用量区分

共変量: ベースラインスコア

エンドポイントは, ベースライン後かつ漸減前の最終の ADHD-RS-IV 合計スコアが得られた時点とした.

(2) 副次評価項目

(A) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) の, エンドポイントでのベースラインからの変化量について, 本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった.

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアともに、全ての用量群 (1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (1)(B) 項参照].

(B) CPRS-R

CPRS-R の各合計スコア (Mean Day Total, 24 Hours from Previous Day's Dose, 4 Hours After Dosing, 8 Hours After Dosing) の、エンドポイントでのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった.

CPRS-R 合計スコアは、2 mg 群の 24 Hours from Previous Day's Dose, 4 Hours After Dosing, 12 Hours After Dosing 及び 14 Hours After Dosing, 3 mg 群の 24 Hours from Previous Day's Dose, 4 mg の 14 Hours After Dosing を除く全ての項目について、本剤群 (1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (2)(B) 項参照].

(C) CGI-I

エンドポイントでの CGI-I の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を比較した結果, 2 mg 群を除く全ての本剤群 (1 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった [2.7.3.3.2.2 (3)(B) 項参照].

(D) PGA

エンドポイントでの PGA の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を比較した結果, 2 mg 群を除く全ての本剤群 (1 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった [2.7.3.3.2.2 (5)(B) 項参照].

2.5.4.2.5 海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

(1) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア)

エンドポイントでのベースラインからの変化量の調整平均値は、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 ($P<0.001$) [2.7.3.3.2.1 (2) 項参照].

表 2.5.4.2-4 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

用量	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	155	40.0 (6.11)	106	20.3 (13.35)	-18.527		
本剤	157	39.9 (5.57)	109	14.1 (9.38)	-24.552	-6.026 [-8.865, -3.187]	<0.001

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, 体重区分

変量効果：被験者

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア, ベースライン×評価時点交互作用

共分散構造：無構造

(2) 副次評価項目

(A) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) の, エンドポイントでのベースラインからの変化量について, 本剤群とプラセボ群とを比較した結果は以下の通りであった.

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアともに, 本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.3.3.2.2 (1)(B) 項参照].

(B) CGI-I

エンドポイントでの CGI-I の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を比較した結果, 本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった [2.7.3.3.2.2 (3)(B) 項参照].

(C) CGI-S

CGI-S で正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の解析対象集団に占める割合について比較した結果, 最終評価時点で CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合は, 本剤群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった [2.7.3.3.2.2 (4)(B) 項参照].

2.5.4.3 部分集団解析

(1) 年齢区分別

国内プラセボ対照試験 (A3122), 国内継続長期試験 (A3131), 海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304) のそれぞれについて, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を年齢区分別 (6~12 歳, 13~17 歳) に検討した.

国内プラセボ対照試験 (A3122) において, 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を本剤群とプラセボ群とで比較した結果, 年齢区分によって統計的有意差の有無に違いがあったものの, 変化量に年齢区分による大きな差はなく, 年齢区分別の各患者集団で本剤は同様の有効性を示したと考えられた.

国内継続長期試験 (A3131) では, ADHD-RS-IV 合計スコアは, いずれの年齢区分 (6~12 歳, 13 歳以上) でも 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改善したと考えられ, 年齢区分による結果の違いは認められなかった.

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304) において, ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果, 年齢区分によって統計的有意差の有無に違いがあったものの, 変化量に年齢区分による大きな差はなく, 年齢区分別の各患者集団で本剤は同様の有効性を示したと考えられた [2.7.3.3.3.1 項参照].

なお, 海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) は対象が 13~17 歳であるため年齢区分別の検討は行わなかったが, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の結果から, 青少年

(13～17 歳) の ADHD 症状に対して、本剤はプラセボよりも効果が優れていることが確認されている [2.7.6.15 項参照].

(2) 性別

国内プラセボ対照試験 (A3122), 国内継続長期試験 (A3131), 海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) のそれぞれについて, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を性別に検討した.

国内プラセボ対照試験 (A3122) において, 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を本剤群とプラセボ群とで比較した結果, 性別によって統計的有意差の有無に違いがあったものの, 変化量に性別による大きな差はなく, 男女ともに同様の有効性を示したと考えられた.

国内継続長期試験 (A3131) では, ADHD-RS-IV 合計スコアは, 男性, 女性ともに 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改善したと考えられた.

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) において, ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果, 性別によって統計的有意差の有無に違いがあったものの, 変化量に性別による大きな差はなく, 男女ともに同様の有効性を示したと考えられた [2.7.3.3.3.2 項参照].

(3) ADHD サブタイプ別

国内プラセボ対照試験 (A3122), 国内継続長期試験 (A3131), 海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) のそれぞれについて, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を ADHD サブタイプ別に検討した.

国内プラセボ対照試験 (A3122) では, 混合型及び不注意優勢型で, 0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群に, プラセボ群と比較して統計的に有意なスコアの改善が認められた. 多動性-衝動性優勢型は例数が少なかったため結果の解釈に限界があるが, 本剤群ではプラセボ群と比較して改善傾向にあると考えられた.

国内継続長期試験 (A3131) でも, 混合型及び不注意優勢型では, 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. 多動性-衝動性優勢型は例数が少なかったため適切な解釈は難しかった.

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) において, ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果, 混合型及び不注意優勢型では全ての投与群においてエンドポイントでベースラインと比較して改善が認められた. ベースラインからの変化量についてプラセボ群と本剤群の比較を行ったのは不注意優勢型のみであるが, 不注意優勢型では 2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に ADHD-RS-IV 合計スコアが改善した. 多動性-衝動性優勢型は例数が少なかったため結果の解釈に限界があるが, 本剤群ではプラセボ群と比較して改善傾向にあると考えられた [2.7.3.3.3.3 項参照].

(4) 投与時間 (午前, 午後) 別

国内プラセボ対照試験 (A3122) について, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を投与時間 (午前, 午後) 別に検討した.

国内プラセボ対照試験 (A3122) において, 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を本剤群とプラセボ群とで比較した結果, 投与時間によって統計的有意差の有無に違いがあったものの, 変化量に投与時間による大きな差はなく, 午前投与, 午後投与ともに同様の有効性を示したと考えられた.

なお, 海外で実施された外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) では, ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 8) のベースラインからの変化量は, 午前投与, 午後投与ともにプラセボ群と比較して有意に改善した [2.7.3.3.3.4 項参照].

(5) 前治療の有無別

国内プラセボ対照試験 (A3122) について, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を前治療 (ストラテラ又はコンサータ) の有無別に検討した.

国内プラセボ対照試験 (A3122) において, 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を本剤群とプラセボ群とで比較した結果, 前治療あり, 前治療なしのいずれも, 0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で, 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 [2.7.3.3.3.5 項参照].

2.5.4.4 用量-反応関係

国内プラセボ対照試験 (A3122) の主要評価指標である 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について, 本剤群間で比較した. その結果, 0.04 mg/kg 群と 0.12 mg/kg 群との間で統計的有意差が認められた ($P=0.0014$). 0.04 mg/kg 群と 0.08 mg/kg 群, 0.08 mg/kg 群と 0.12 mg/kg 群の間には統計的有意差は認められなかったものの, ベースラインからの変化量の結果から, 本剤の有効性には用量反応性が示唆された [2.7.3.3.2.1 項参照].

2.5.4.5 効果の持続

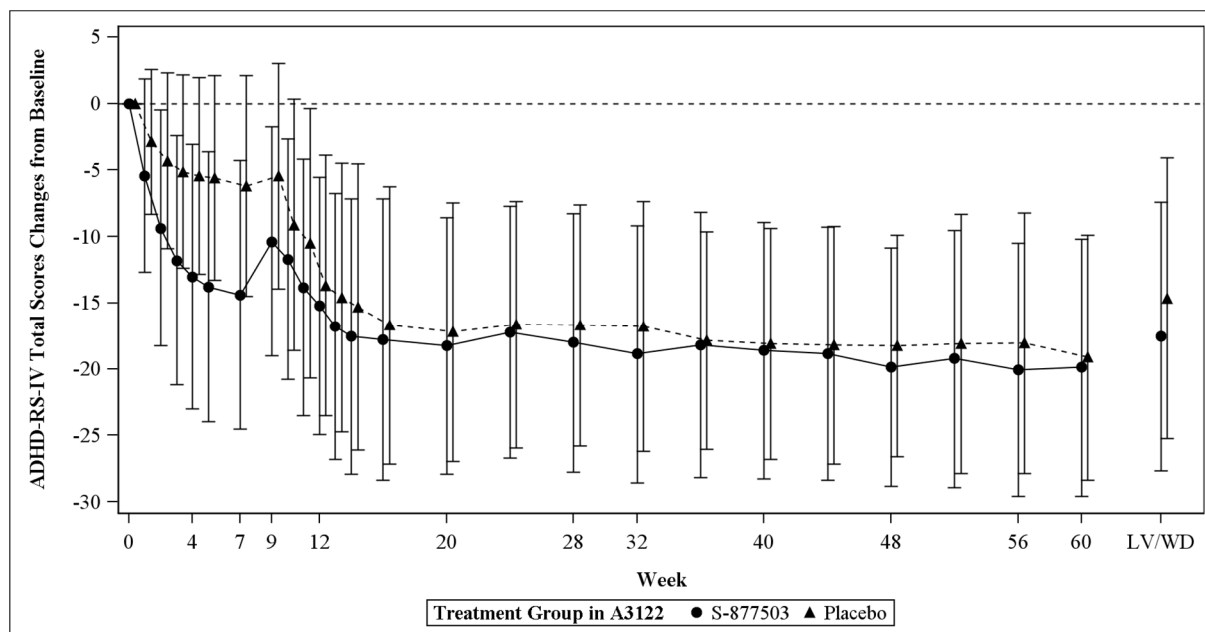
国内継続長期試験 (A3131) の結果, 本剤の長期投与時にも効果が持続すると考えられた (2.5.4.2.2 項参照).

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (国内プラセボ対照試験と国内継続長期試験とを連続して図示) を図 2.5.4.5-1 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアについて, 国内プラセボ対照試験 (A3122) と国内継続長期試験 (A3131) との連続した全体の推移を検討した結果, 本剤の長期投与による効果の減弱は認められず, 耐薬性はないと考えられた [2.7.3.5.2.1 (2) 項参照].

なお, 海外で実施された外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相治療中止試験 (SPD503-315 試験) でも, 本剤の長期投与 (41 週) により有効性が維持されることが示されている [2.7.6.18 項参照].

図 2.5.4.5-1 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (±標準偏差) 推移
図 (m-ITT) -国内プラセボ対照試験, 国内継続長期試験



LV/WD = Last Visit/Withdrawal, S-877503 = 本剤

Week 9 は, 国内プラセボ対照試験の漸減後 (漸減開始は Week 7) から国内継続長期試験の開始時.

2.5.4.6 その他 (国内試験では検討していないが海外試験から得られた成績等)

(1) 他剤との併用時の有効性 (SPD503-313 試験)

外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 3 相試験 (SPD503-313) では, 中枢刺激薬に対する反応が不十分であった児童 (6~12 歳) 及び青少年 (13~17 歳) ADHD 患者を対象とし, 患者ごとの至適用量に用量調節した本剤 (1, 2, 3 及び 4 mg/日) と中枢刺激薬とを朝又は夕に併用投与した時の有効性を評価した. ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインから最終観察時点までの変化量を比較した結果, 本剤と中枢刺激薬との併用投与群で, プラセボと中枢刺激薬との併用投与群と比較してスコアが有意に改善した [2.7.6.16 項参照].

(2) ストラテラとの比較 (SPD503-316 試験)

外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (ストラテラ・プラセボ対照) (SPD503-316) では, 6~17 歳の ADHD 患者を対象とし, 本剤の至適用量 (体重に基づき 1~7 mg) の有効性を評価するために, プラセボ及び実対照薬 (ストラテラ) と比較した. その結果, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は, プラセボ群と比較し本剤群で有意に改善した. ストラテラ群でもプラセボ群と比較して有意な改善が認められたが, プラセボ群との差は, ストラテラ群より本剤群の方が大きかった. Visit 15 時点 (6~12 歳では Week 10, 13~17 歳では Week 13) での ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量の調整平均値のプラセボ群との差は, 本剤群で-8.9 (95%信頼区間: -11.9, -5.8), ストラテラ群で-3.8 (95%信頼区間: -6.8, -0.7)であった [2.7.6.19 項参照].

(3) 反抗性症状を伴う ADHD 患者に対する有効性 (SPD503-307 試験)

外国人児童反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-307) では、反抗性症状を伴う 6～12 歳の ADHD 患者を対象とし、本剤 (1, 2, 3 及び 4 mg/日) の有効性を評価した。Conners 評価スケール保護者用ロングフォーム (CPRS-R:L) 反抗性サブスケールスコアのベースラインから最終観察時点までの変化量を比較した結果、本剤群でプラセボ群と比較してスコアが有意に改善した [2.7.6.14 項参照]。

2.5.4.7 有効性評価のまとめ

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、主要評価項目である 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において、本剤のいずれの用量 (0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg) でも、プラセボに対する優越性が示された。また、本剤の有効性には用量反応性が示唆された。さらに、副次評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各サブスケールスコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD, 及び各種部分集団解析) の多くで、本剤のプラセボ群に対する優越性が示された。

国内継続長期試験 (A3131) では、有効性評価項目である ADHD-RS-IV 合計スコア, ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各サブスケールスコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD, 及び各種部分集団解析の多くで、本剤投与期間中 (Week 1～Week 51) を通して有効性が認められた。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312) では、主要評価項目である ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントにおけるベースラインからの変化量について、国内試験と同様の体重換算用量区分別に本剤投与とプラセボ投与とを比較した結果、SPD503-301 試験の 0.04 mg/kg 投与を除いた全ての用量で、プラセボ投与と比較して統計的に有意にスコアが改善した。

以上のことから、本剤の投与により、小児 ADHD の症状が改善するとともに、日常生活の機能も改善することが示された。また、本剤の長期投与時には有効性が持続することが示され、効果の減弱は認められなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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) を評価資料とした。また、健康成人を対象とした試験であるが、海外で実施された外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) も評価資料とした。海外試験を評価資料とした経緯を 2.7.4.1.1.1 項に、海外試験を評価資料として利用可能と判断した根拠を 2.7.3.1.6 項に記載した。

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約

国内プラセボ対照試験 (A3122) 及び国内継続長期試験 (A3131) の対象患者は表 2.5.4.1-1 に示した通りであり、DSM-IV-TR に基づいて診断された ADHD 患者 (混合型, 不注意優勢型, 多

動性-衝動性優勢型)とした。また、ADHDの重症度として、ベースラインでのADHD-RS-IV合計スコアが24点以上であることを条件とした。海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-312)の対象患者は表 2.5.4.1-2 に示した通りであり、国内試験と同様、DSM-IV-TRに基づいて診断されたADHD患者(混合型, 不注意優勢型, 多動性-衝動性優勢型)とした。ADHDの重症度として、SPD503-304試験ではベースラインでのADHD-RS-IV合計スコアが24点以上であることを、SPD503-312試験では同様にベースラインのADHD-RS-IV合計スコアが32点以上かつCGI-Sスコアが4以上であることを条件とした。

国内プラセボ対照試験 (A3122)の投与日数の平均値は、0.04 mg/kg群で59.7日、0.08 mg/kg群で59.9日、0.12 mg/kg群で55.2日、プラセボ群で60.0日であり、ほとんどの被験者が7週間以上治験薬を投与された。本剤総投与量の平均値は、0.04 mg/kg群で68.9 mg、0.08 mg/kg群で105.4 mg、0.12 mg/kg群で133.4 mgであった。

国内継続長期試験 (A3131)では、投与日数の平均値は305.2日であり、50週を超えて本剤が投与された症例は、222例中159例(71.6%)であった。

海外プラセボ対照試験2試験併合 (SPD503-301, SPD503-304)の投与期間(平均値)は、本剤群で6.61週、プラセボ群で6.44週であり、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)の投与期間(平均値)は、本剤群で89.9日、プラセボ群で87.9日であった [2.7.4.1.2 項参照]。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好とみられる有害事象

2.5.5.3.1.1 国内プラセボ対照試験 (A3122)

国内プラセボ対照試験 (A3122)における全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-2 に、いずれかの投与群で発現頻度が2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.5.5.3-1 に示す。

国内プラセボ対照試験 (A3122)における有害事象(全体)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 [表 2.7.4.7-2 参照]。

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%)、腹痛(6.1%, 1.5%)、血圧低下(5.6%, 0%)、下痢(5.1%, 4.5%)、徐脈(4.6%, 1.5%)、及び低血圧(4.6%, 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 [2.7.4.2.1.1.2 項参照]。

表 2.5.5.3-1 有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 (安全性解析対象集団) –国内プラセボ対照試験

器官別大分類	プラセボ N=67	0.04 mg/kg N=66	0.08 mg/kg N=65	0.12 mg/kg N=66	本剤全体 N=197
- 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	32 (47.8)	46 (69.7)	47 (72.3)	59 (89.4)	152 (77.2)
感染症および寄生虫症	18 (26.9)	25 (37.9)	21 (32.3)	14 (21.2)	60 (30.5)
- 鼻咽頭炎	16 (23.9)	19 (28.8)	15 (23.1)	9 (13.6)	43 (21.8)
- 胃腸炎	0	2 (3.0)	3 (4.6)	3 (4.5)	8 (4.1)
- インフルエンザ	2 (3.0)	4 (6.1)	3 (4.6)	1 (1.5)	8 (4.1)
- 咽頭炎	0	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	5 (2.5)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	8 (4.1)
- 食欲減退	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	8 (4.1)
精神障害	0	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	8 (4.1)
- 中期不眠症	0	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	6 (3.0)
- 初期不眠症	0	0	0	2 (3.0)	2 (1.0)
神経系障害	7 (10.4)	25 (37.9)	28 (43.1)	37 (56.1)	90 (45.7)
- 傾眠	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)	82 (41.6)
- 頭痛	4 (6.0)	5 (7.6)	8 (12.3)	9 (13.6)	22 (11.2)
心臓障害	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.1)	10 (15.2)	14 (7.1)
- 徐脈	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)	9 (4.6)
- 洞性徐脈	0	2 (3.0)	0	3 (4.5)	5 (2.5)
血管障害	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)	9 (4.6)
- 低血圧	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)	9 (4.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.2)	3 (4.5)	8 (4.1)
- 鼻出血	3 (4.5)	1 (1.5)	0	3 (4.5)	4 (2.0)
- 喘息	0	0	2 (3.1)	0	2 (1.0)
- 上気道の炎症	0	0	2 (3.1)	0	2 (1.0)
胃腸障害	6 (9.0)	9 (13.6)	11 (16.9)	16 (24.2)	36 (18.3)
- 腹痛	1 (1.5)	6 (9.1)	2 (3.1)	4 (6.1)	12 (6.1)
- 下痢	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.1)	10 (5.1)
- 便秘	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)	6 (3.0)
- 嘔吐	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	6 (3.0)
- 悪心	2 (3.0)	0	3 (4.6)	2 (3.0)	5 (2.5)
- 齲歯	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)	4 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	2 (3.0)	4 (6.2)	4 (6.1)	10 (5.1)
- 湿疹	0	2 (3.0)	2 (3.1)	2 (3.0)	6 (3.0)
- 蕁麻疹	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)	3 (1.5)
- 発疹	0	0	2 (3.1)	0	2 (1.0)
腎および尿路障害	1 (1.5)	3 (4.5)	2 (3.1)	5 (7.6)	10 (5.1)
- 遺尿	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	8 (4.1)
- 頻尿	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)	3 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	8 (4.1)
- 倦怠感	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	8 (4.1)
臨床検査	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)	11 (5.6)
- 血圧低下	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)	11 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.0)	7 (10.6)	3 (4.6)	3 (4.5)	13 (6.6)
- 挫傷	2 (3.0)	4 (6.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	6 (3.0)
- 擦過傷	0	1 (1.5)	2 (3.1)	2 (3.0)	5 (2.5)
- 創傷	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	2 (1.0)

MedDRA Version 17.1

0.04 mg/kg 群, 0.08 mg/kg 群又は 0.12 mg/kg 群のいずれかで発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した。有害事象発現例 (発現頻度 2%以上) 及び器官別大分類の例数及び発現頻度は、上記の基本語の発現例数に基づいて算出した。

2.5.5.3.1.2 国内継続長期試験 (A3131)

国内継続長期試験 (A3131) での全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-3 に、発現頻度 2%以上の有害事象の発現状況を表 2.5.5.3-2 に示す。

有害事象 (全体) の発現頻度は 96.8% (222 例中 215 例) であった [表 2.7.4.7-3 参照]。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 [2.7.4.2.1.1.3 項参照]。

表 2.5.5.3-2 有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 (安全性解析対象集団) –国内継続長期試験

器官別大分類	本剤
- 基本語	N=222
	n (%)
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	209 (94.1)
感染症および寄生虫症	143 (64.4)
- 鼻咽頭炎	84 (37.8)
- インフルエンザ	48 (21.6)
- 胃腸炎	31 (14.0)
- 上気道感染	19 (8.6)
- 咽頭炎	14 (6.3)
- 気管支炎	12 (5.4)
- 中耳炎	7 (3.2)
- 膿痂疹	5 (2.3)
- 副鼻腔炎	5 (2.3)
免疫系障害	7 (3.2)
- 季節性アレルギー	7 (3.2)
代謝および栄養障害	9 (4.1)
- 食欲減退	9 (4.1)
精神障害	18 (8.1)
- 中期不眠症	13 (5.9)
- 不眠症	5 (2.3)
神経系障害	136 (61.3)
- 傾眠	127 (57.2)
- 頭痛	30 (13.5)
- 浮動性めまい	6 (2.7)
- 体位性めまい	5 (2.3)
眼障害	6 (2.7)
- アレルギー性結膜炎	6 (2.7)
心臓障害	6 (2.7)
- 徐脈	6 (2.7)
血管障害	12 (5.4)
- 低血圧	8 (3.6)
- 起立性低血圧	6 (2.7)

器官別大分類	本剤
- 基本語	N=222
	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (11.7)
- アレルギー性鼻炎	11 (5.0)
- 喘息	7 (3.2)
- 鼻出血	6 (2.7)
- 咳嗽	5 (2.3)
胃腸障害	82 (36.9)
- 腹痛	24 (10.8)
- 下痢	21 (9.5)
- 齲歯	19 (8.6)
- 便秘	15 (6.8)
- 嘔吐	11 (5.0)
- 口内炎	9 (4.1)
- 悪心	8 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	20 (9.0)
- 湿疹	8 (3.6)
- 蕁麻疹	8 (3.6)
- 汗疹	5 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	12 (5.4)
- 関節痛	6 (2.7)
- 筋肉痛	6 (2.7)
腎および尿路障害	9 (4.1)
- 遺尿	9 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (9.9)
- 倦怠感	15 (6.8)
- 発熱	9 (4.1)
臨床検査	18 (8.1)
- 血圧低下	18 (8.1)
傷害、中毒および処置合併症	31 (14.0)
- 擦過傷	14 (6.3)
- 節足動物刺傷	9 (4.1)
- 挫傷	8 (3.6)
- 靱帯捻挫	7 (3.2)

MedDRA Version 17.1

発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した。

有害事象発現例 (発現頻度 2%以上) 及び器官別大分類の例数及び発現頻度は、上記の基本語の発現例数に基づいて算出した。

2.5.5.3.1.3 国内プラセボ対照試験 (A3122)、継続長期試験 (A3131) 併合

国内プラセボ対照試験 (A3122) 及び国内継続長期試験 (A3131) の成績を併合し (以降、国内 2 試験併合と称する)、有害事象及び副作用 (治験薬との因果関係がありと判断された有害事象を副作用と称する) の発現頻度を集計した。国内プラセボ対照試験及び国内継続長期試験で、本剤が投与された 254 例全例を評価対象とした。

国内 2 試験併合の全ての有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-1 に、本剤投与例 (国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる症例 + 国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群) で発現頻度が 2%以上であった有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.3-3 に示す。

有害事象 (全体) の発現頻度は、本剤投与例で 96.5% (254 例中 245 例)、プラセボ投与例 (国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団におけるプラセボ群) で 55.2% (67 例中 37 例) で

あった [表 2.7.4.7-1 参照]. 主なもの (本剤投与例での発現頻度) は, 傾眠 (61.4%), 頭痛 (16.9%), 腹痛 (12.6%), 下痢 (11.4%), 血圧低下 (10.2%), 倦怠感 (8.3%) であった. また, 副作用 (全体) の発現頻度は本剤投与例で 74.8% (254 例中 190 例), プラセボ投与例で 17.9% (67 例中 12 例) であり [表 2.7.4.7-1 参照], 主なもの (本剤投与例での発現頻度) は, 傾眠 (57.5%), 頭痛 (12.2%), 血圧低下 (10.2%), 倦怠感 (7.9%), 徐脈 (5.9%), 腹痛 (5.5%), 低血圧 (5.1%) であった [2.7.4.2.1.1.1 項参照].

表 2.5.5.3-3 有害事象 (発現頻度 2%以上)・副作用の発現状況 –国内 2 試験併合

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
	N=67 n (%)	N=254 n (%)	N=67 n (%)	N=254 n (%)
有害事象 (発現頻度 2%以上)・副作用発現例	32 (47.8)	241 (94.9)	10 (14.9)	179 (70.5)
感染症および寄生虫症	17 (25.4)	165 (65.0)	0	1 (0.4)
- 鼻咽喉炎	14 (20.9)	108 (42.5)	0	0
- インフルエンザ	2 (3.0)	55 (21.7)	0	0
- 胃腸炎	0	38 (15.0)	0	1 (0.4)
- 上気道感染	1 (1.5)	21 (8.3)	0	0
- 咽頭炎	0	17 (6.7)	0	0
- 気管支炎	0	13 (5.1)	0	0
- 中耳炎	0	7 (2.8)	0	0
免疫系障害	0	8 (3.1)	0	0
- 季節性アレルギー	0	8 (3.1)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	16 (6.3)	0	7 (2.8)
- 食欲減退	1 (1.5)	16 (6.3)	0	7 (2.8)
精神障害	0	21 (8.3)	0	15 (5.9)
- 中期不眠症	0	15 (5.9)	0	12 (4.7)
- 不眠症	0	6 (2.4)	0	3 (1.2)
神経系障害	5 (7.5)	169 (66.5)	4 (6.0)	155 (61.0)
- 傾眠	3 (4.5)	156 (61.4)	3 (4.5)	146 (57.5)
- 頭痛	3 (4.5)	43 (16.9)	2 (3.0)	31 (12.2)
- 浮動性めまい	0	9 (3.5)	0	8 (3.1)
- 体位性めまい	0	6 (2.4)	0	5 (2.0)
眼障害	0	6 (2.4)	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	6 (2.4)	0	0
心臓障害	1 (1.5)	20 (7.9)	1 (1.5)	20 (7.9)
- 徐脈	1 (1.5)	15 (5.9)	1 (1.5)	15 (5.9)
- 洞性徐脈	0	6 (2.4)	0	6 (2.4)
血管障害	0	17 (6.7)	0	17 (6.7)
- 低血圧	0	13 (5.1)	0	13 (5.1)
- 起立性低血圧	0	6 (2.4)	0	6 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.5)	27 (10.6)	1 (1.5)	3 (1.2)
- アレルギー性鼻炎	0	12 (4.7)	0	0
- 鼻出血	3 (4.5)	10 (3.9)	1 (1.5)	3 (1.2)
- 喘息	0	8 (3.1)	0	0
胃腸障害	7 (10.4)	98 (38.6)	1 (1.5)	27 (10.6)
- 腹痛	1 (1.5)	32 (12.6)	0	14 (5.5)
- 下痢	3 (4.5)	29 (11.4)	0	5 (2.0)
- 齲歯	0	20 (7.9)	0	0
- 便秘	0	19 (7.5)	0	5 (2.0)
- 嘔吐	1 (1.5)	17 (6.7)	0	3 (1.2)
- 悪心	2 (3.0)	12 (4.7)	0	6 (2.4)

器官別大分類	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
- 基本語				
- 口内炎	2 (3.0)	10 (3.9)	1 (1.5)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	22 (8.7)	0	0
- 湿疹	0	12 (4.7)	0	0
- 蕁麻疹	1 (1.5)	11 (4.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	13 (5.1)	0	0
- 筋肉痛	0	7 (2.8)	0	0
- 関節痛	0	6 (2.4)	0	0
腎および尿路障害	1 (1.5)	12 (4.7)	1 (1.5)	8 (3.1)
- 遺尿	1 (1.5)	12 (4.7)	1 (1.5)	8 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.5)	29 (11.4)	2 (3.0)	21 (8.3)
- 倦怠感	2 (3.0)	21 (8.3)	2 (3.0)	20 (7.9)
- 発熱	1 (1.5)	10 (3.9)	0	2 (0.8)
臨床検査	0	26 (10.2)	0	26 (10.2)
- 血圧低下	0	26 (10.2)	0	26 (10.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.0)	41 (16.1)	0	0
- 擦過傷	0	17 (6.7)	0	0
- 挫傷	2 (3.0)	13 (5.1)	0	0
- 節足動物刺傷	0	10 (3.9)	0	0
- 靱帯捻挫	0	8 (3.1)	0	0

MedDRA Version 17.1

本剤群で発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した。

有害事象 (発現頻度 2%以上)・副作用発現例及び器官別大分類の例数及び発現頻度は、上記の基本語の発現例数に基づいて算出した。

プラセボ群の「N=**」には、国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団におけるプラセボ群の例数を表示した
本剤群の「N=**」には、国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる例数、及び国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群の例数の合計を表示した
プラセボ群には、国内プラセボ対照試験期間にプラセボ群で発現し、国内プラセボ対照試験期間に転帰が確定され観察を終了した事象について集計した

本剤群には、国内プラセボ対照試験期間に本剤群で発現した事象、国内継続長期試験期間に発現した事象、及び国内プラセボ対照試験のプラセボ群で発現し国内継続長期試験で継続して観察した事象について集計した

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

海外プラセボ対照試験における全ての有害事象の発現状況を、SPD503-301 試験について表 2.7.6.12-18 に、SPD503-304 試験について表 2.7.6.13-15 に、SPD503-312 試験については表 2.7.6.15-13 に示す。また、海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) における、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現状況 (国内試験と同様の体重換算区分別) を表 2.5.5.3-4 に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) における、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現状況を表 2.5.5.3-5 に示す。

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 [表 2.7.4.2-3 参照]。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 [表 2.7.4.2-4 参照]. 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.

表 2.5.5.3-4 有害事象 (発現頻度 5%以上) の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

基本語	プラセボ (N=149)	本剤 (N=513)
有害事象発現例 (全体)	105 (70.5) 276	406 (79.1) 1441
傾眠	10 (6.7) 10	150 (29.2) 193
頭痛	29 (19.5) 38	122 (23.8) 179
疲労	5 (3.4) 5	72 (14.0) 94
鎮静	7 (4.7) 8	51 (9.9) 61
上腹部痛	11 (7.4) 12	51 (9.9) 61
浮動性めまい	6 (4.0) 6	33 (6.4) 38
易刺激性	6 (4.0) 6	30 (5.8) 32
嗜眠	4 (2.7) 4	29 (5.7) 35
悪心	3 (2.0) 5	29 (5.7) 32
食欲減退	6 (4.0) 6	31 (6.0) 32
鼻咽頭炎	9 (6.0) 9	15 (2.9) 15
嘔吐	7 (4.7) 8	15 (2.9) 17
サンバーン	1 (0.7) 1	8 (1.6) 8
例数 (%) 件数.		

[出典: 添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.4.1.4.3, 1.4.1.5.3]

表 2.5.5.3-5 有害事象 (発現頻度 5%以上) の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

基本語	プラセボ (N = 155) n (%)	本剤 (N = 157) n (%)
有害事象発現例 (全体)	120 (77.4)	147 (93.6)
傾眠	33 (21.3)	69 (43.9)
頭痛	28 (18.1)	42 (26.8)
疲労	19 (12.3)	35 (22.3)
浮動性めまい	16 (10.3)	25 (15.9)
食欲減退	21 (13.5)	23 (14.6)
悪心	21 (13.5)	19 (12.1)
鼻咽頭炎	9 (5.8)	18 (11.5)
鎮静	3 (1.9)	18 (11.5)
食欲亢進	13 (8.4)	14 (8.9)
不眠症	6 (3.9)	14 (8.9)
上気道感染	12 (7.7)	14 (8.9)
下痢	13 (8.4)	12 (7.6)
口内乾燥	0	12 (7.6)
易刺激性	6 (3.9)	11 (7.0)
上腹部痛	7 (4.5)	10 (6.4)
腹痛	6 (3.9)	9 (5.7)
嘔吐	10 (6.5)	9 (5.7)
体位性めまい	3 (1.9)	8 (5.1)
咳嗽	8 (5.2)	3 (1.9)

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 30]

2.5.5.3.1.5 外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112)

外国人健康成人を対象に、即放性グアンファシン塩酸塩 (Day 1 に 4 mg を 1 回, Day 2～3 に 4 mg を 1 日 2 回, Day 4～5 に 6 mg を 1 日 2 回, Day 6 に 8 mg を 1 回, Day 7 に 6 mg を 2 回, Day 8 に 4 mg を 2 回, Day 9 に 2 mg を 1 回), モキシフロキサシン塩酸塩 (Day 1 及び Day 6 に 400 mg を 1 日 1 回) 又はプラセボ (Day 1～Day 9 にプラセボ 1 日 1 回又は 2 回) を投与した。

グアンファシン塩酸塩の投与期間には 76 例中 76 例全例 (100%) に、モキシフロキサシン塩酸塩の投与期間には 72 例中 46 例 (63.9%) に、プラセボの投与期間には 68 例中 39 例 (57.4%) に有害事象が発現した。グアンファシン塩酸塩の投与期間に報告された主な有害事象 (発現頻度 10%以上) は、口内乾燥 (65.8%), 浮動性めまい (61.8%), 無力症 (56.6%), 便秘 (42.1%), 頭痛 (30.3%), 悪心 (17.1%), 耳鳴 (15.8%), 霧視 (13.2%), 腹痛 (10.5%), 眼乾燥 (10.5%), 粘膜乾燥 (10.5%) であった。Day 6 (治療用量を上回る用量のグアンファシン塩酸塩を投与) の投与後に、Day 1 (治療用量を投与) と比較して発現頻度が著しく高かった有害事象は嘔吐のみであった (Day 6 : 6.0%, Day1 : 1.3%)。

グアンファシン塩酸塩の投与期間に発現した有害事象は、グアンファシン塩酸塩の既知の薬理作用と一致していた [2.7.4.2.1.1.6 項参照]。

2.5.5.3.2 死亡

国内外で実施した臨床試験で死亡例は認められなかった [2.7.4.2.1.2 項参照]。

2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、重篤な有害事象は発現しなかった。国内継続長期試験 (A3131) で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5.3-6 に、海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) については表 2.5.5.3-7 に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) については表 2.5.5.3-8 に、外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) については表 2.5.5.3-9 に示す。

国内継続長期試験 (A3131) では、重篤な有害事象が 222 例中 6 例に 8 件 (便秘が 2 件、アデノイド肥大、脱水、異常感、虫垂炎、残存乳歯、齲歯が各 1 件) 発現したが、全て治験薬との因果関係は否定された。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) では、重篤な有害事象は本剤群で 513 例中 3 例に 4 件、プラセボ群で 149 例中 1 例に 1 件発現した。全て高度であったが、治験薬との因果関係は否定された。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) では、重篤な有害事象は本剤群で 157 例中 4 例に 7 件、プラセボ群で 155 例中 2 例に 3 件発現した。いずれも高度であり、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否定された。プラセボ群の 1 例に発現した骨盤骨折及び鎖骨骨折はいずれも後遺症を伴って回復したが、それ以外の事象はいずれも回復した。

外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) (健康成人を対象に即放性グアンファシン塩酸塩を投与) では、重篤な有害事象は 5 例に 6 件発現した。全てがグアンファシン塩酸塩の投与期間に発現した。2 例 2 件で治験薬投与中止に至ったが、その他は治験を継続した。また、全てが発現から 3 日以内に回復した [2.7.4.2.1.3 項参照]。

表 2.5.5.3-6 重篤な有害事象の一覧 –国内継続長期試験

被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 [a] (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [b]/ 持 続日数 [c]	重症度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
8CB201	男 / 11 アジア人 140	アデノイド肥大 (アデノイド増殖 症)	2 mg	146 4	中等度 関連なし	非該当 有 回復
8DM211	女 / 9 アジア人 373	脱水 (脱水)	2 mg	272 4	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8EC101	男 / 8 アジア人 371	異常感 (気分不良)	5 mg	258 15	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8FQ201	女 / 12 アジア人 370	便秘 (便秘の悪化)	2 mg	42 61	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
		便秘 (便秘の悪化)	2 mg	346 4	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8GB203	男 / 7 アジア人 332	虫垂炎 (急性虫垂炎)	2 mg	15 7	高度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8GK205	男 / 12 アジア人 269	残存乳歯 (残存乳歯)	---	-34 154	軽度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
		齲歯 (う歯)	1 mg	7 114	軽度 関連なし	投与量変更せず 有 回復

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 発現日-治療期治験薬の投与開始日+1

[c] 転帰確認日-発現日

表 2.5.5.3-7 重篤な有害事象の一覧 –海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301,
SPD503-304)

試験番号 被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 [a] (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [b]/ 持 続日数 [c]	重症度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
SPD503-301 119-003	男 / 6 白人 45	喘息 (Exacerbation of asthma)	4 mg	26 1	高度 関連なし	中止せず 回復
SPD503-301 148-001	男 / 16 白人 20	気胸 (Pneumothorax)	3 mg	20 8	高度 関連なし	中止 回復
SPD503-304 216-005	男 / 13 白人 21	下肢骨折 (Closed tibia and fibula fracture)	0 mg (プラセボ)	23 8	高度 関連なし	中止せず 回復したが後 遺症あり
SPD503-304 274-003	男 / 12 白人 19	脳振盪 (Concussion)	2 mg	20 2	高度 関連なし	中止せず 回復
		痙攣 (Seizure)	2 mg	20 1	高度 関連なし	中止せず 回復

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 発現日-治療期治験薬の投与開始日+1

[c] 転帰確認日-発現日+1

表 2.5.5.3-8 重篤な有害事象の一覧 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

試験番号 被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 [a] (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [b]/ 持 続日数 [c]	重症度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
042-0010	女 / 14 白人 106	卵巣嚢胞破裂 (Ruptured right ovarian cyst)	0 mg (プラセボ)	77 2	高度 関連なし	変更せず 回復
044-0002	女 / 17 白人 98	鎖骨骨折 (Fractured collar bone)	0 mg (プラセボ)	100 11	高度 関連なし	変更せず 回復したが後 遺症あり
		骨盤骨折 (Fractured pelvis)	0 mg (プラセボ)	100 11	高度 関連なし	中止 回復したが後 遺症あり
004-0006	男 / 13 白人 1	殺人念慮 (He was homicidal requiring hospitalization)	1 mg	1 28	高度 関連なし	中止 回復
004-0009	男 / 14 その他 106	意識消失 [Loss of consciousness]	3 mg	37 1	高度 関連なし	変更せず 回復
		脳振盪 [Concussion]	3 mg	37 52	高度 関連なし	変更せず 回復
016-0016	男 / 14 黒人 107	嘔吐 [Excessive vomiting]	2 mg	106 9	高度 関連あり	変更せず 回復
		断薬性高血圧 [Withdrawal from guanfacine]	2 mg	106 9	高度 関連あり	変更せず 回復
031-0017	女 / 13 白人 74	慢性胆嚢炎 [Chronic cholecystitis]	7 mg	55 6	高度 関連なし	変更せず 回復
		腹痛 [Abdominal pain]	3 mg	67 8	高度 関連なし	変更せず 回復

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 発現日-治療期治験薬の投与開始日+1

[c] 転帰確認日-発現日+1

表 2.5.5.3-9 重篤な有害事象の一覧 -外国人 QT/QTc 評価試験

被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/曝露期間 (日)/投与順序 [a]/ 投与期間 [a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発 現 時 投 与 薬 剤 (用 量)	発 現 ま で の 日 数 [c]/ 持 続 日 数 [d]	重症度/ 治 験 薬 と の 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
001-045	8/男/白人 G+P+M/1+0+0	失神 (Micturation syncope)	G (4 mg)	1 1	中等度/ 関連あり	中止 有 回復
001-090	38/女/白人 P+M+G/9+9+6	イレウス (Ileus)	G (8 mg)	7 2	中等度/ 関連あり	中止 有 回復
		起立性低血圧 (Orthostatic hypotension)	G (8 mg)	7 3	中等度/ 関連あり	投与量変更せず 無 回復
001-103	44/男/白人 G+P+M/9+9+9	失神 (Vasovagal episode)	G (8 mg)	6 1	中等度/ 関連なし	投与量変更せず 有 回復
001-228	35/男/白人 P+M+G/9+9+9	便秘 (Severe constipation)	G (8 mg)	6 2	高度 関連あり	投与量変更せず 有 回復
001-254	24/女/黒人 M+G+P/9+9+9	失神 (Syncope)	G (4 mg)	1 1	高度 関連あり	中断 有 回復

G : グアンファシン塩酸塩, M : モキシフロキサシン塩酸塩, P : プラセボ

[a] 投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3 の順

[b] MedDRA Version 17.1 基本語

[c] 発現日-各投与期治験薬服薬開始日+1

[d] 転帰確認日-発現日+1

失神は、程度や臨床的な重要度に関わらず重篤な有害事象として報告された。

2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象

国内プラセボ対照試験 (A3122) で投与中止に至った有害事象の発現頻度は、0.04 mg/kg 群で 1.5% (66 例中 1 例), 0.08 mg/kg 群で 1.5% (65 例中 1 例), 0.12 mg/kg 群で 15.2% (66 例中 10 例), プラセボ群で 3.0% (67 例中 2 例) であった。内訳は、傾眠が 6 例、徐脈が 3 例、倦怠感及び血圧低下が各 2 例、低血圧、洞性徐脈、心電図 QT 延長、嘔吐、頭痛、腹痛、及び薬疹が各 1 例であった。これらのうち徐脈及び薬疹の各 1 例はプラセボ群であった。洞性徐脈及び血圧低下の 1 例 (いずれも 0.12 mg/kg 群の同一被験者)、並びに徐脈の 1 例 (0.12 mg/kg 群) は 3 mg 投与時に発現し、その他は 1 mg 又は 2 mg 投与時に発現した。また、全てが治験薬との因果関係があると判定されたが、治験薬の投与中止は要したものの、薬疹以外はいずれもその他の処置を要することなく回復した。

国内継続長期試験 (A3131) で投与中止に至った有害事象の発現頻度は 5.9% (222 例中 13 例) であった。内訳は、傾眠が 7 例、睡眠障害、適応障害、心電図 QT 延長、倦怠感、中期不眠症、及び遺尿が各 1 例であった。全てが治験薬との因果関係があると判定されたが、これらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止は要したものの、いずれも処置を要することなく回復した。

以上のように、国内臨床試験では、本剤を長期投与した場合でも投与中止に至った有害事象

の発現頻度の増加は認められなかった。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) で投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤群で 11.9% (513 例中 61 例), プラセボ群で 4.0% (149 例中 6 例) であった。投与中止に至った有害事象のうち、疲労、鎮静、傾眠及び低血圧の発現頻度は 4 mg 群で最も高かった。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) で投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤群で 5.7% (157 例中 9 例), プラセボ群で 1.9% (155 例中 3 例) であった。本剤群に発現した投与中止に至った有害事象は、疲労が 2 例、殺人念慮、徐脈、低血圧、浮動性めまい、易刺激性、便秘、体位性めまい、起立性低血圧、傾眠、下痢、頭痛、悪心、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が各 1 例であった。

外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) で投与中止に至った有害事象の発現頻度は、グアンファシン塩酸塩投与期間で 6.6% (76 例中 5 例), モキシフロキサシン塩酸塩投与期間で 0% (72 例中 0 例), プラセボ投与期間で 1.5% (68 例中 1 例) であった。プラセボ投与期間に 1 例に 1 件発現した事象を除いて、全てグアンファシン塩酸塩の投与期間中に発現した (4 mg 投与時が 4 例に 10 件, 8 mg 投与時が 1 例に 1 件)。投与中止に至った有害事象のうち、2 例以上に認められたものは浮動性めまいであった [2.7.4.2.1.4 項参照]。

2.5.5.3.5 特記すべき有害事象

2.5.5.3.5.1 鎮静に関連する有害事象

傾眠、過眠症、及び鎮静 [ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 基本語] を、鎮静に関連する有害事象と定義した。鎮静に関連する有害事象について、国内プラセボ対照試験 (A3122) 及び国内継続長期試験 (A3131) の結果を以下に示す [2.7.4.2.1.6 (1) 項参照]。

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、過眠症及び鎮静の発現はなく、鎮静に関連する有害事象として該当するのは傾眠のみであった。傾眠は、0.04 mg/kg 群で 66 例中 22 例 (33.3%), 0.08 mg/kg 群で 65 例中 24 例 (36.9%), 0.12 mg/kg 群で 66 例中 36 例 (54.5%), プラセボ群で 67 例中 4 例 (6.0%) に発現した。ほとんどが軽度であり、中等度であったのは 0.04 mg/kg 群及び 0.08 mg/kg 群で各 1 例 (1.5%), 0.12 mg/kg 群で 5 例 (7.6%) であった。また、多く (86 例中 65 例) が回復し、回復に至らなかった症例 (21 例) は全て継続投与試験で引き続き経過観察した。因果関係は、ほとんどの症例 (86 例中 77 例) で関連ありと判断された。

国内継続長期試験 (A3131) では、傾眠が 222 例中 127 例 [57.2%, 国内プラセボ対照試験 (A3122) からの継続観察を含む], 過眠症が 222 例中 2 例 (0.9%), 鎮静が 222 例中 1 例 (0.5%) に発現した。ほとんどが軽度であり、中等度であったのは傾眠の 16 例 (7.2%) のみであった。全てが回復又は軽快した。傾眠のほとんど (127 例中 121 例) 及び鎮静の 1 例が、治験薬と関連ありと判断されたが、過眠症の 2 例は治験薬との因果関係が否定された。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) では、鎮静に関連する有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合はプラセボ投与例 (12.1%) より本剤投与例 (38.4%) で多く、高用量ほど発現頻度が高かった。鎮静に関連する有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、高度の事象は本剤投与例の 5.9% (255 件中 15 件), プラセボ投与例の 5.3% (19 件中 1 件) で

あった。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) では、鎮静に関連する有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合はプラセボ投与例 (22.6%) より本剤投与例 (54.1%) で多かった。鎮静に関連する有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、高度の事象は本剤投与例の 2.4% (123 件中 3 件)、プラセボ投与例の 2.4% (42 件中 1 件) であった。

2.5.5.3.5.2 心血管系に関する有害事象

(1) 心電図

国内プラセボ対照試験で発現した心電図に関連する有害事象は、心電図 QT 延長 (0.04 mg/kg 群で 66 例中 1 例) 及び心拍数減少 (0.12 mg/kg 群で 66 例中 1 例) であった。いずれも軽度であり、投与を継続したまま、処置を要することなく回復した。

国内継続長期試験で発現した心電図に関連する有害事象は、心電図 QT 延長、心拍数減少 (222 例中各 3 例)、房室ブロック及び心室性期外収縮 (222 例中各 1 例) であった。これらは全て軽度であった。心電図 QT 延長の 1 例が治験薬投与を中止したが、その他はいずれも投与を継続し、転帰が未判定の心室性期外収縮を除いて全て回復した [2.7.4.2.1.6 (2) (A) 項参照]。

(2) 血圧及び脈拍数

国内プラセボ対照試験で発現した血圧及び脈拍数に関連する有害事象は、血圧低下 (0.04 mg/kg 群で 66 例中 1 例, 0.08 mg/kg 群で 65 例中 2 例, 0.12 mg/kg 群で 66 例中 8 例), 徐脈 (0.08 mg/kg 群で 65 例中 2 例, 0.12 mg/kg 群で 66 例中 7 例, プラセボ群で 67 例中 1 例), 低血圧 (0.04 mg/kg 群で 66 例中 1 例, 0.08 mg/kg 群で 65 例中 2 例, 0.12 mg/kg 群で 66 例中 6 例), 洞性徐脈 (0.04 mg/kg 群で 66 例中 2 例, 0.12 mg/kg 群で 66 例中 3 例), 及び起立性低血圧 (0.12 mg/kg 群で 66 例中 1 例) であった。

国内継続長期試験で発現した血圧及び脈拍数に関連する有害事象は、血圧低下 (222 例中 18 例), 低血圧 (同 8 例), 起立性低血圧 (同 6 例), 徐脈 (同 5 例), 血圧上昇 (同 3 例) 及び洞性徐脈 (同 2 例) であった [2.7.4.2.1.6 (2) (B) 項参照]。

2.5.5.3.6 部分集団別の有害事象

(1) 年齢区分別

国内プラセボ対照試験 (A3122) 及び国内継続長期試験 (A3131) では、児童 (6～12 歳) と青少年 (13～17 歳) との間で、本剤投与例の有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 (1) 項参照]。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) においても、児童 (6～12 歳) と青少年 (13～17 歳) との間で、本剤投与例の有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった [2.7.4.5.1.1 項参照]。

(2) 性別

国内プラセボ対照試験 (A3122) 及び国内継続長期試験 (A3131) では、男性と女性との間で、

本剤投与例の有害事象の発現頻度に大きな差は認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 (2) 項参照].

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) においても, 男性と女性との間で, 本剤投与例の有害事象の発現頻度に大きな差は認められなかった [2.7.4.5.1.2 項参照].

2.5.5.4 有害事象の予防, 軽減, 管理方法

2.5.5.4.1 肝障害患者, 腎障害患者

グアンファシンは, 肝臓と腎臓の両経路で消失し, 肝臓での責任代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された (2.5.3.1 項参照). 肝機能の低下のみあるいは腎機能の低下のみが, 薬物動態に与える影響は限定的であると考えられるが, 重篤な肝機能障害患者や重篤な腎機能障害患者では, グアンファシンの血漿中濃度が上昇し, 有害事象の発現リスクが高くなる可能性があると考えられる (2.5.3.2.3 項参照). そのため, 重篤な肝機能障害患者や重篤な腎機能障害患者に対しては慎重に投与するよう, 添付文書で規定することとした.

2.5.5.4.2 薬物相互作用

国内試験では, 薬物相互作用は検討していない.

海外で実施された外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (SPD503-106) では, CYP3A4/5 の強力な阻害薬ケトコナゾールとの併用により, グアンファシンの C_{max} 及び AUC は単独投与時に比べそれぞれ約 1.75 及び約 2.79~3.13 倍に増大した. また, 外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン) (SPD503-108) では, CYP3A4/5 の強力な誘導薬であるリファンピシンとの併用により, グアンファシンの C_{max} 及び AUC は単独投与時に比べそれぞれ約 54% 及び約 63%~69% 減少した (2.5.3.3.2 項参照). これらの試験では本剤の安全性に問題はなく, 忍容性も概ね良好であったが, CYP3A4/5 阻害薬又は誘導薬を服用している患者に本剤を投与する場合は, グアンファシンの血漿中濃度が影響を受け, 有害事象の発現リスクが高くなったり本剤の薬力学的効果が低下したりする可能性がある [2.7.4.5.3 項参照].

以上のことから, CYP3A4/5 阻害薬及び誘導薬は, 添付文書において併用注意として注意喚起することとした.

2.5.5.4.3 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験, 海外臨床試験ともに, 妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない.

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で, 催奇形性は認められていないが, 高用量 (最高臨床推奨用量の 20 倍) では胎児生存率の低下及び母体毒性が認められた. また, ラットを用いた非臨床試験でグアンファシンが乳汁中へ移行することが報告されている [2.7.4.5.4 項参照].

以上のことから, 添付文書の妊婦及び授乳婦に関する記載については, 企業中核データシート (CCDS) と同様とした.

2.5.5.4.4 過量投与

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、過量投与の症例はなかった。

国内継続長期試験 (A3131) では、6 例で申請予定用量を超える過量投与があった。そのうち 1 例では過量投与翌日 (投与は前日の夜) に血圧低下が認められたが、処置を要することなく発現当日中に回復した。他の 4 例では過量投与による有害事象は報告されなかった。

海外の市販後調査において過量投与後に観察された症状は、低血圧、投与直後の高血圧、傾眠状態、嗜眠、徐脈であったと報告されている [2.7.4.5.5 項参照]。

以上のことから、添付文書の過量投与に関する記載については、CCDS と同様とした。

2.5.5.4.5 薬物乱用

薬物依存に関する非臨床試験は実施していない。また、国内臨床試験では、薬物乱用及び薬物依存に関する事象は報告されていない。海外臨床試験では、外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) 及び外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-315, SPD503-316 から継続) (SPD503-318) で各 1 件、計 2 件の薬物乱用及び誤用が報告されたが、いずれも保護者の判断によるもの (規定に反した治験薬の保管が 1 件、投与量の増量が 1 件) であり、薬物乱用及び誤用に関する事象ではなかった [2.7.4.5.6 項参照]。

2.5.5.4.6 離脱症状及び反跳現象

国内では、離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。しかしながら、本薬は降圧作用を有することから、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、用量を漸減することとした [2.7.4.5.7 項参照]。

以上のことから、本剤の投与を中止する際は、漸減して潜在的な離脱症状を最小限に抑えることができるよう添付文書に規定することとした。

2.5.5.4.7 高所作業等危険を伴う作業に対する影響又は精神機能の障害

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、器官別大分類「神経系障害」の有害事象 (本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度) として、傾眠 (41.6%, 6.0%), 頭痛 (11.2%, 6.0%) 等が認められた。また、国内継続長期試験 (A3131) では、傾眠 (57.2%), 頭痛 (13.5%), 浮動性めまい (2.7%) 等が認められた。なお、海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304) でも、国内臨床試験と同様に傾眠、鎮静、浮遊性めまい等の神経系障害の有害事象が比較的多くみられている。

上記のことから、本剤投与中は高所作業等危険を伴う作業を行う際には注意が必要と考える [2.7.4.5.8 項参照]。

2.5.5.5 市販後データ

本剤は小児 ADHD を適応症として、現在米国をはじめとする 33 カ国で承認され、販売されている (2016 年 11 月現在)。

2009年9月2日(本剤の国際誕生日)から2014年9月までの間に、累積で約838,242人年に投与されたと推定される。本剤の市販後の副作用は、臨床試験の結果と同様であり、多く報告されている副作用は傾眠、疲労、頭痛である。市販後の副作用は、いずれも非重篤であり、新たな重篤な副作用は認められていない [2.7.4.6 項参照]。

2.5.5.6 安全性評価のまとめ

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、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。本剤群で発現した主な有害事象は、傾眠、頭痛、血圧低下、及び徐脈であった。発現した有害事象のほとんどが軽度であり、多くが回復した。

国内継続長期試験 (A3131) では重篤な有害事象が6例に8件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現した主な有害事象は国内プラセボ対照試験 (A3122) と類似しており、本剤の長期投与時にも、新たな有害事象の発現、有害事象の発現頻度や中止率の増加は認められなかった。

なお、外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) (健康成人に対し即報性グアンファシン塩酸塩を投与) では、重篤な有害事象が5例に6件発現したが、いずれも発現から3日以内に回復した。発現した有害事象はグアンファシン塩酸塩の既知の薬理作用と一致しており、用量漸増せず治療用量を上回る用量を投与したことと関連していると考えられた。

以上のように、小児 ADHD 患者に対する本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた。また、長期投与による安全性への懸念も認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 日本人小児 ADHD の症状が改善するとともに、日常生活の機能も改善する

国内プラセボ対照試験 (A3122) において、主要評価指標である最終評価時 (Week 7) における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の結果から、いずれの本剤群 (0.04 mg/kg 群, 0.08 mg/kg 群, 0.12 mg/kg 群) でも、プラセボ群と比較して統計的に有意にスコアが改善したことが示された。また、スコアの改善には用量反応性が示唆された。本剤の効果サイズは全体で 0.76 であった (2.5.4.2.1 項参照)。また、他の評価指標 (Conners 3, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD) でも本剤のプラセボに対する優越性が示された。

なお、海外で実施された外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相試験 (ストラテラ・プラセボ対照) (SPD503-316) (用量: 1~7 mg) における効果サイズは、本剤は 0.76, ストラテラは 0.32 であり本剤投与によりストラテラを上回る効果が認められた [2.7.6.19 項参照]。国内臨床試験における本剤の効果サイズは海外試験と同等であったことから、国内においてもストラテラと同等あるいはそれ以上の本剤の効果が期待される。

以上のように、小児 ADHD の症状が改善するとともに、日常生活の機能も改善することが示されたことから、本剤は小児 ADHD 治療の新たな選択肢になり得ると考える。

(2) ADHD の不注意症状及び多動の症状のいずれにも直接的な効果を有する

国内プラセボ対照試験 (A3122) において、ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、0.12 mg/kg 群では全ての評価時点で、0.08 mg/kg 群では Week 2～Week 7 で、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。Week 5 には 0.04 mg/kg 群でも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。

また、ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では、全ての評価時点で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。0.04 mg/kg 群では、Week 3～Week 7 で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 (2.5.4.2.1 項参照)。

以上のことから、本剤の ADHD に対する治療効果は、不注意の症状に対する直接的な作用によるものであり、多動の症状を抑える鎮静作用による間接的なものだけではないことが示唆された。

(3) ADHD 混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型のいずれにも有効である

国内プラセボ対照試験 (A3122) において、ADHD サブタイプ別の 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を解析した結果、混合型及び不注意優勢型では、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で、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。多動性-衝動性優勢型は例数が少なかったため結果の解釈に限界があるが、本剤群ではプラセボ群と比較して改善傾向にあると考えられた (2.5.4.3 項参照)。

以上のことから、本剤は、混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型のいずれの患者に対しても有効であると考えられる。

(4) 効果の発現時期が早い

国内プラセボ対照試験 (A3122) において、評価時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 1 以降に、0.04 mg/kg 群では Week 3 以降に、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 (2.5.4.2.1 項参照)。

なお、海外で実施された外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相試験 (ストラテラ・プラセボ対照) (SPD503-316) では、本剤は投与1週目から、ストラテラは投与3週目からプラセボに対して有意差が認められた。国内臨床試験における本剤の効果発現時期は海外試験と同様であった [2.7.6.19 項参照]。

以上のことから、本剤の効果は概ね投与1週後からみられ、投与後早い時期から効果が期待できると考える。

(5) 1日1回の服用で1日中効果が持続する

国内プラセボ対照試験 (A3122) において、時間帯別の QCD スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量を解析した結果、0.12 mg/kg 群では早朝/登校前、学校、放課後及び夕方、0.08 mg/kg 群では早朝/登校前で、プラセボ群と比較して有意に日常生活の機能的改善

が認められた (2.5.4.2.1 (2) (F) 項参照).

このことから, 本剤は, 1 日 1 回の服用で, 1 日を通して日常生活の困難を改善すると考える.

- (6) 1 日 1 回午前/午後投与で有効性, 安全性に差はなく, ライフスタイルに合わせた服用が可能
国内プラセボ対照試験 (A3122) において, 投与時期別 (午前, 午後) の 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に大きな差はなく, 投与時間 (朝, 夕) 別の各患者集団において同様の有効性を示したと考えられた (2.5.4.3 (4) 項参照).

また, 安全性については, 投与時間帯 (午前/午後) の違いによる特定の傾向は認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 (3) 項参照].

なお, 海外で実施された外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) において, 本剤はプラセボと比較して, 午前/午後投与に関わらず ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は有意な改善を示した. また, 本剤の安全性プロファイルは, 既知のプロファイルと一致しており, 午前/午後のいずれの投与においても, 新規あるいは特徴のある徴候は認められなかった [2.7.6.17 項参照].

以上のことから, 本剤は 1 日 1 回午前/午後投与で有効性, 安全性は変わらず, ライフスタイルに合わせた服用が可能であり, 長期間にわたる ADHD 治療の継続をより容易にすると考える.

(7) 新たな作用機序の薬剤である

本剤は α_{2A} アドレナリン受容体作動薬であり, 本邦で既承認の非中枢刺激薬である選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤のストラテラ, 及び中枢刺激薬であるドパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤のコンサータとは異なる新たな作用機序の薬剤である (2.5.1.4 参照). また, ストラテラは, 選択的ノルアドレナリンの再取り込み阻害である作用機序がコンサータの作用機序と重複しており, ストラテラとコンサータは互いに併用注意となっている.

このことから, 本剤は, 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, 小児 ADHD 治療において新たな選択肢になり, 患者にとって治療の幅が広がる点でも有益であると考ええる.

表 2.5.6.1-1 本剤と他剤との作用機序の比較

	本剤	ストラテラ	コンサータ
作用機序	グアンファシンは選択的 α_2A アドレナリン受容体作動薬である。グアンファシンは非中枢刺激薬であり、前シナプスからのドパミンとノルアドレナリンの遊離促進あるいは再取り込みを阻害する作用はもたない。グアンファシンの ADHD における明確な作用機序は不明であるが、 α_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、前頭前皮質及び大脳基底核におけるシグナルを調整していることが非臨床研究から示唆されている。	臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である。 [出典：ストラテラカプセル添付文書]	メチルフェニデートは、ドパミン及びノルアドレナリントランスポーターに結合し再取り込みを抑制することにより、シナプス間隙に存在するドパミン及びノルアドレナリンを増加させて神経系の機能を亢進するものと考えられているが、AD/HD の治療効果における詳細な作用機序は十分に解明されていない。 [出典：コンサータ錠添付文書]

(8) 中枢刺激薬との併用が可能

海外で実施された外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 3 相試験 (SPD503-313) において、中枢刺激薬 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) と本剤の併用投与は、中枢刺激薬とプラセボの併用投与と比較して、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を有意に改善した (2.5.4.6 (1) 項参照)。また、中枢刺激薬と本剤の併用投与の忍容性は良好であった。本剤又は中枢刺激薬の単独投与と比較して、本剤と中枢刺激薬との併用投与による新規あるいは特徴のある兆候は認められなかった。

このことから、本剤は、他の ADHD 治療薬との併用が可能であることが示され、既存の治療薬で効果が不十分な患者に対しても有益であると考ええる。

(9) 反抗挑戦性障害を伴う ADHD 患者に対しても有効性が確認された

海外で実施された外国人児童反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-307) において、反抗性症状を伴う 6～12 歳の ADHD 患者を対象として本剤の有効性を評価した結果、本剤は、Conners 評価スケール保護者用ロングフォーム (CPRS-R:L) 反抗性サブスケールスコアのベースラインから最終観察時点までの変化量を有意に改善した (2.5.4.6 (3) 項参照)。

なお、ストラテラ及びコンサータでは、反抗挑戦性障害を伴う ADHD 患者に対する有効性は立証されていない。

このことから、本剤は、反抗挑戦性障害を伴う ADHD 患者に対しても有益である国内初の薬剤になりうると考える。

(10) 成長 (体重増加抑制) への影響はない

国内外の試験において、本剤による体重増加抑制及び成長遅延は報告されなかった。ベースラインからの体重の平均変化量は、国内プラセボ対照試験 (A3122) では 1.07～1.12 kg (投与期

間：約7週間)、国内継続長期試験 (A3131) では4.46 kg (投与期間：約51週間) であった。平成25年国民健康・栄養調査報告 [28] によると、6～17歳で年齢ごとの体重の平均値から算出した、1歳下との体重の差 (最小値～最大値) は、男性で0.3～8.7 kg、女性で-1.2～6 kg であった。当該データは同一症例における1年間での変化量を示したものではないこと、また、国内継続長期試験 (A3131) での体重の平均変化量は男性と女性のデータを含むこと等から、これらの数値を直接比較することはできないものの、国内継続長期試験 (A3131) での結果は、平均的な体重増加幅の範囲内と考えられた。

現在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いるが、本剤はこのような成長 (体重増加抑制) への影響がない新規治療薬として大きな利点を有すると考える。

2.5.6.2 リスク

(1) 全般的な安全性

国内プラセボ対照試験 (A3122) での有害事象 (全体) 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) であり、本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と比較して高かった。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。発現頻度 2%以上の有害事象の多く (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 (2.5.5.3.1.1 項参照)。

国内継続長期試験 (A3131) での有害事象 (全体) 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%) であった。本剤の長期投与時にも有害事象の発現頻度増加や新規の有害事象発現、中止率の増加は認められなかった (2.5.5.3.1.2 項参照)。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) での有害事象 (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) であり、本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と比較してやや高かった。海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) での有害事象 (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) であり、本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と比較して高かった (2.5.5.3.1.4 項参照)。

国内外で小児 ADHD 患者を対象に実施した臨床試験で、死亡例は認められなかった。

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、重篤な有害事象は発現しなかった。国内継続長期試験 (A3131) では、重篤な有害事象が 6 例に 8 件 (便秘が 2 件、アデノイド肥大、脱水、異常感、虫垂炎、残存乳歯、齲歯が各 1 件) 発現したが、全て治験薬との因果関係は否定された。海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) では、重篤な有害事象は本剤群で 513 例中 3 例に 4 件、プラセボ群で 149 例中 1 例に 1 件発現した。全て高度であったが、治験薬と

の因果関係は否定された。海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) では、重篤な有害事象は本剤群で 157 例中 4 例に 7 件、プラセボ群で 155 例中 2 例に 3 件発現した。いずれも高度であり、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否定された (2.5.5.3.3 項参照)。

(2) 鎮静のリスク

鎮静に関連する有害事象 (傾眠、過眠症及び鎮静) として、国内プラセボ対照試験 (A3122) では傾眠が発現した。その発現頻度は、0.04 mg/kg 群で 33.3%、0.08 mg/kg 群で 36.9%、0.12 mg/kg 群で 54.5%、プラセボ群で 6.0%であり、本剤群かつ高用量ほど発現頻度が高かった。これらはほとんどが軽度であり、多くが治験薬投与中に回復した。因果関係は、ほとんどの症例に関連ありと判断された。

国内継続長期試験 (A3131) では、傾眠、過眠症、鎮静が発現し、それぞれの発現頻度は、57.2%、0.9%、0.5%であった。これらはほとんどが軽度であり、多くの症例で投与を中止することなく回復した。本剤の長期投与時にはこれらの有害事象の発現頻度増加や中止率の増加は認められなかった (2.5.5.3.5.1 項参照)。

上記のように、鎮静に関連する有害事象については発現が予想されることから、添付文書において注意喚起を行うこととした。

(3) 心血管系のリスク

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、治験薬投与期間中に拡張期血圧及び収縮期血圧の低下、並びに脈拍数の減少が認められた。本薬は薬理学的に降圧作用を有することから、本剤の投与により低血圧/血圧低下、徐脈、及び失神を引き起こす可能性があると考えられる。また、本剤の投与を突然中止することにより一過的に血圧上昇 (反跳現象) を引き起こす可能性があると考えられる。

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、心電図 QT 延長が 1 例で報告された。本有害事象は、本剤 1 mg 投与時に発現したが、軽度であり、1 mg の投与を継続したまま 2 週間後に回復した。また、外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) では、健康成人を対象とし、グアンファシン塩酸塩の即放性製剤を用いて QT/QTc 間隔への影響を検討した。その結果、グアンファシン塩酸塩により QTcF の延長が認められたが、グアンファシン塩酸塩は心拍数に影響を及ぼすことから、QTcF の延長は心拍数の減少が影響していると考えられた。被験者ごとの心拍数で適切に補正した QTcNi では、グアンファシン塩酸塩による影響は認められなかった [2.7.6.8 項参照]。

上記のように、本剤の投与は血圧及び脈拍数へ影響を及ぼすことが明らかであることから、添付文書で注意喚起を行うこととした。

以上のリスクとベネフィットのバランスに関する観点から、本剤がもたらすベネフィットは、懸念されるリスクを上回るものとする。

2.5.6.3 用法・用量

効能・効果及び用法・用量は以下の通りとした。

表 2.5.6.3-1 効能・効果及び用法・用量

項目	内容																																				
申請区分	新有効成分含有医薬品																																				
効能又は効果	小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）																																				
用法及び用量	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。 <table><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
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																																		

2.5.6.3.1 設定根拠

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。

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

国内プラセボ対照試験 (A3122) では、主要評価指標である、最終評価時 (Week 7) における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値 (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、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 : $P<0.0001$)。また、本剤の有効性には用量反応性が示唆された。副次評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各サブスケールスコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD, 及び各種部分集団解析) の多数の項目で、本剤の各用量群は、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。安全性の評価では、有害事象の発現傾向は海外で実施された試験と同様であり、日本人特有の有害事象はみられず、特筆すべき問題は認められなかった。

国内継続長期試験 (A3131) では、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平

均値は、Week 11 まで経時的に減少 (改善) し、Week 11 以降も改善が維持され、本剤の長期投与時の有効性が示唆された。変化量の平均値 (標準偏差) は、Week 51 では-9.1 (9.2) であり、その 95%信頼区間は-10.6~-7.7 であった。その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア、Conners 3 の各サブスケールスコア、CGI-I, CGI-S, PGA, QCD) の多数の項目で、本剤の長期投与時の有効性が示された。安全性評価では、国内プラセボ対照試験 (A3122) と類似した有害事象が発現し、長期投与による有害事象の発現頻度増加や臨床上問題となるような有害事象の新たな発現は認められなかった。

以上のとおり、国内臨床試験の結果から、本剤の小児 ADHD 患者に対する有効性が 0.04~0.12 mg/kg の用量で認められ、安全性に大きな問題はないことが確認された。一方で、2.5.1.6.2 項に示した通り、国内プラセボ対照試験の割付方法は群間の比較可能性が担保できる計画ではなかったこと、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 群でプラセボ群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プラセボ対照試験 (A3122) 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最高用量とし、症状に応じて適宜増減できることとし、表 2.5.6.3-1 に示した用法及び用量を設定した。

2.5.6.4 小児 ADHD 患者の成人期への継続使用について

今回、小児 ADHD を適応症として承認申請を行うが、2016 年 11 月現在、本剤の成人 ADHD 患者に対する適応を取得する目的で、第 3 相臨床試験及び第 3 相継続長期試験を実施中である。

本剤の成人 ADHD 患者に対する適応を取得するまでの間、18 歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者に対し、18 歳以降も継続して本剤を投与可能と考える理由を以下に述べる。

(1) 国内におけるグアンファシン塩酸塩の使用状況

国内では、グアンファシン塩酸塩を有効成分とする薬剤として、1984 年に即放性製剤である「エスタリック®0.5 mg」(承認用量: 0.5~1.5 mg/日) が本態性高血圧症治療薬として販売されたが、2005 年 5 月に製造販売が中止され、2007 年 3 月に薬価基準から削除された。なお、1992 年 6 月に再審査結果が通知されたが、「再審査が終了した新医薬品等の取扱いについて (昭和 61 年 1 月 29 日薬発第 82 号薬務局通知) の別記 1 の 3 に該当する医薬品 (薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとされたもの)」に該当し問題はなかった。

エスタリック®の臨床試験では、47 例の長期投与例を含む 496 例の成人被験者において、安全性が検討されている。主な副作用は、口渇、眠気、倦怠感、めまい・ふらつきであり、本剤

投与時に小児 ADHD 患者でみられた安全性プロファイルと大きな差はなかった。

(2) 国内臨床試験における継続投与例での安全性及び有効性

国内継続長期試験 (A3131) において、20 年 月 時点で 18 歳以上となる被験者については、治療期完了後に追加治療期へ移行し投与を継続できることとした。20 年 月 日時点で、3 例が追加治療期を実施中であり、安全性及び有効性については現在検討中である。

国内継続長期試験 (A3131) 期間中に 18 歳以上となった被験者は 4 例であり、18 歳以降に発現した有害事象は、頭痛が 2 件、体位性めまい、倦怠感、挫傷、鼻咽頭炎が各 1 件であった。これらの事象は既に実施された他の臨床試験及び国内継続長期試験 (A3131) の治療期にもみられる事象であり、18 歳以上の被験者に特有の有害事象は認められなかった。また、有効性について、18 歳以降に本剤の効果が減弱する傾向は認められず、18 歳以降に本剤を継続した場合にも有効性が持続することが示唆された。

(3) 国内における成人の開発状況

国内における成人適応取得のための開発状況を以下に示す (2016 年 11 月現在)。

- 20 年 月～20 年 月：日本人健康成人を対象として、本剤を 8 mg まで反復経口投与した際の安全性、忍容性を確認することを目的とした PhI 試験を実施
- 20 年 月： 相談を実施
- 20 年 月：医薬品 相談を実施
- 20 年：成人 ADHD 患者を対象とした第 3 相臨床試験実施中
- 20 年：成人 ADHD 患者を対象とした第 3 相継続長期試験実施中

(4) 欧米における成人 ADHD に対する適応について

欧米では、ADHD に臨床使用できる薬剤の種類が多いことに加え、経済的な諸事情により、成人適応の開発は実施されておらず、本剤の成人適応は取得されていない。

(5) 米国における継続使用の実態

本剤が継続使用された市販後データについて、シャイアグローバル安全性システム (Shire Global Safety System, MedDRA 18.0) により調査を行った。

調査の結果、2015 年 7 月 15 日時点で、成人患者 (18 歳以上) を含む症例報告として 187 報の報告があった。そのうち、継続使用された症例としては、8 例 (20 件) の非重篤有害事象報告例があった。この 8 例が有害事象を発現した年齢は 18 歳から 19 歳であり、有害事象の発生前に 5 ヶ月～5 年間本剤を服薬していた。8 例のうち、適応外使用の 2 例については、有害事象は報告されていなかった。

これらの患者で発生した 65%の有害事象 (20 件中 13 件) は、本剤の既知の副作用、又は併用薬、合併症及び原疾患に起因すると考えられる有害事象であった。

この調査によって、18 歳以上の患者での本剤の安全性プロファイルにおいて、新たな安全性情報や傾向は認められなかった。

なお、米国における小児 ADHD 適応の審査過程において、規制当局 (FDA) から小児 ADHD 患者の成人期への継続使用についての照会等はなかった。

表 2.5.6.4-1 海外の市販後に発生した継続投与における有害事象

基本語	本剤 継続投与
有害事象発現件数	20
不眠症*	3
頭痛*	2
ジスキネジア*	1
感情の平板化*	1
気分変化*	1
易刺激性*	1
疲労*	1
認知障害*	1
食欲亢進*	1
体重増加*	1
絶叫	1
筋力低下	1
筋肉痛	1
異常感	1
治療中断	1
ざ瘡	1
薬効欠如	1

MedDRA Version 18.0

* 既知の副作用、又は併用薬、合併症及び原疾患に起因すると考えられる有害事象

以上のように、本剤の投与を 18 歳未満で開始し、有効性が認められ、臨床的に投与の継続が必要と考えられる症例については、18 歳以降に本剤を継続投与した場合でも、本剤投与時のリスクが小児期と比較して増大する可能性は低く、定期的に有効性及び安全性を確認しながら投与することで、本剤投与時のベネフィットはリスクを上回るものと考えられる。

なお、以下の内容について添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行う。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

2.5.7 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) 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 ; 33-5.
- 3) 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 ; 36-8.
- 4) 遠藤太郎, 杉山登志郎. 子ども虐待と注意欠陥/多動性障害. 臨床精神薬理 2005;8:905-10.
- 5) 文部科学省：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.
- 6) Kanbayashi Y, Nakata Y, Fujii K, Kita M, Wada K. ADHD-related behavior among non-referred children: parents' ratings of DSM-III-R symptoms. Child Psychiatry Hum Dev 1994; 25 (1): 13-29.
- 7) Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164 (6): 942-8.
- 8) 田中康雄. 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. 臨床精神薬理 2005 ; 8 : 863-70.
- 9) Okie S. ADHD in adults. N Engl J Med 2006; 354 (25): 2637-41.
- 10) 中村和彦. 大人の ADHD の診断. 治療 2012 ; 94 (8) : 1382-6.
- 11) 宮地泰士. 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. 小児の精神と神経 2010 ; 50 (4) : 419-27.
- 12) 牧野和紀, 齊藤万比古, 青島真由 他. 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—薬物療法編一, 児童青年精神医学とその近接領域 2015; 56: 822-55.
- 13) 宮島祐, 石田悠. ADHD の薬物療法. Pharma Medica 2010; 28 (11): 29-32.
- 14) Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder, steering committee on quality improvement and management. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Pediatrics 2011; 128 (5): 1007-22. Accompanied by: supplemental information at <http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2011/10/11/peds.2011-2654.DC1/zpe611117822p.pdf>
- 15) Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The Texas children's medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45 (6): 642-57.
- 16) Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl 1): I7-30.
- 17) Blanca BA, David JN, Marios A, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2014; 28 (3): 179-203.

- 18) 杉本篤言, 遠藤太郎, 染矢俊幸. 薬理遺伝学からみた ADHD 治療の最適化. 臨床精神薬理 2012; 15: 935-44.
- 19) 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)
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001038310&cycode=0>
- 20) 齋藤万比古, 笠原麻里, 佐藤至子, 他. 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. 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.
- 21) 吉益光一, 山下洋, 清原千香子, 他. 注意欠陥多動性障害の疫学, 治療と予防. 日本公衛誌 2006; 53: 398-409.
- 22) Kiechel JR. Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: A review. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 25S-32S.
- 23) Carchman SH, Crowe JT Jr, Wright GJ. The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1987; 27: 762-7.
- 24) Kirch W, Kohler H, Braun W. Elimination of guanfacine in patients with normal and impaired renal function. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 33S-35S.
- 25) Kirch W, Kohler H, Braun W, von Gizychi C. The influence of renal function on plasma concentration, urinary excretion and antihypertensive effect of guanfacine. Clin Pharmacokinet 1980; 5: 476-83.
- 26) Kirch W, Kohler H, Axthelm T. Pharmacokinetics of guanfacine in patients undergoing haemodialysis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1982; 7: 277-80.
- 27) Ambrosini PJ, Sheikh RM. Increased plasma valproate concentrations when coadministered with guanfacine. J Child Adolesc Psychopharmacol 1998; 8: 143-7.
- 28) 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)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoku/h25-houkoku.html>