

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.....	6
2.5 臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の病態及び診断.....	7
2.5.1.2 疫学.....	7
2.5.1.3 成人 ADHD 患者に対する薬物療法.....	8
2.5.1.4 グアンファシンの薬理学的分類及び作用機序.....	10
2.5.1.5 製品開発の経緯.....	10
2.5.1.6 臨床試験データの取扱い.....	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	14
2.5.3.1 患者集団における薬物動態.....	14
2.5.3.2 特殊集団における薬物動態.....	14
2.5.3.3 薬物相互作用試験.....	14
2.5.3.4 薬力学を検討した試験.....	15
2.5.4 有効性の概括評価.....	15
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験の概略.....	15
2.5.4.2 有効性成績.....	18
2.5.4.2.1 プラセボ対照試験 (A3132).....	18
2.5.4.2.1.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア.....	18
2.5.4.2.1.1.1 ベースラインからの変化量及び効果サイズ.....	18
2.5.4.2.1.1.2 改善率.....	18
2.5.4.2.1.1.3 体重換算用量区分別のベースラインからの変化量.....	19
2.5.4.2.1.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア.....	19
2.5.4.2.1.3 CAARS 日本語版サブスケールスコア.....	19
2.5.4.2.1.4 CGI-I 改善率.....	20
2.5.4.2.1.5 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.....	20
2.5.4.2.1.6 PGI-I 改善率.....	20
2.5.4.2.1.7 AAQoL.....	20
2.5.4.2.1.8 EQ-5D-5L.....	20
2.5.4.2.1.9 WPAI:GH.....	21
2.5.4.2.1.10 BRIEF-A.....	21
2.5.4.2.2 継続長期試験 (A3133).....	21
2.5.4.2.2.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア.....	21
2.5.4.2.2.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア.....	23
2.5.4.2.2.3 CAARS 日本語版サブスケールスコア.....	23

2.5.4.2.2.4 CGI-I 改善率	23
2.5.4.2.2.5 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	23
2.5.4.2.2.6 PGI-I 改善率	23
2.5.4.2.2.7 AAQoL	24
2.5.4.2.2.8 EQ-5D-5L	24
2.5.4.2.2.9 WPAI:GH	24
2.5.4.2.2.10 BRIEF-A	24
2.5.4.2.3 部分集団解析	24
2.5.4.2.3.1 性別	24
2.5.4.2.3.2 服薬時間帯 (午前/午後) 別	25
2.5.4.2.3.3 ADHD サブタイプ別	25
2.5.4.2.3.4 前治療の有無別	25
2.5.4.3 効果の持続, 耐薬性	25
2.5.4.4 有効性評価のまとめ	26
2.5.5 安全性の概括評価	27
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験の概略	27
2.5.5.2 安全性成績	27
2.5.5.2.1 曝露状況の要約	27
2.5.5.2.2 有害事象発現状況の要約	27
2.5.5.2.3 比較的良好とみられる有害事象	27
2.5.5.2.3.1 プラセボ対照試験 (A3132), 継続長期試験 (A3133) 併合	27
2.5.5.2.3.2 プラセボ対照試験 (A3132)	29
2.5.5.2.3.3 継続長期試験 (A3133)	30
2.5.5.2.4 部分集団解析	32
2.5.5.2.4.1 服薬時間帯 (午前/午後) 別	32
2.5.5.2.4.2 発現時期別	32
2.5.5.2.5 死亡	32
2.5.5.2.6 その他の重篤な有害事象	32
2.5.5.2.7 その他の重要な有害事象	33
2.5.5.2.7.1 治験薬投与中止の原因となった有害事象	33
2.5.5.2.7.2 考慮すべき有害事象	33
2.5.5.2.8 臨床検査値の評価	36
2.5.5.2.9 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	36
2.5.5.2.9.1 血圧及び脈拍数	36
2.5.5.2.9.2 体重	36
2.5.5.2.9.3 心電図	36
2.5.5.3 有害事象の予防, 軽減, 管理方法	37
2.5.5.3.1 低血圧及び徐脈	37

2.5.5.3.2 失神	37
2.5.5.3.3 投与中止時の血圧上昇	37
2.5.5.3.4 鎮静	37
2.5.5.3.5 肝機能障害患者，腎機能障害患者	38
2.5.5.3.6 薬物相互作用	38
2.5.5.3.7 妊娠及び授乳時の使用	38
2.5.5.3.8 過量投与	38
2.5.5.3.9 薬物依存及び薬物乱用	38
2.5.5.3.10 離脱症状及び反跳現象	38
2.5.5.4 市販後データ	39
2.5.5.5 安全性評価のまとめ	39
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	40
2.5.6.1 治療の背景	40
2.5.6.1.1 疾患又は症状	40
2.5.6.1.2 現行の治療	40
2.5.6.2 ベネフィット	41
2.5.6.2.1 新たな作用機序の成人 ADHD 治療薬である	41
2.5.6.2.2 依存や乱用の心配がない	41
2.5.6.2.3 ADHD 症状をプラセボと比較して有意に改善する	41
2.5.6.2.4 服薬時間帯 (午前/午後) によって有効性，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である	42
2.5.6.2.5 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	42
2.5.6.2.6 ADHD のいずれのサブタイプにも有効である	42
2.5.6.2.7 QOL を改善する	42
2.5.6.2.8 日常生活の実行機能を改善する	42
2.5.6.3 リスク	43
2.5.6.3.1 心血管系への影響 (低血圧，徐脈，失神，投与中止時の血圧上昇)	43
2.5.6.3.2 鎮静に関連する有害事象	43
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	44
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価結果を良好にするために重要となる，添付文書及び リスク管理活動の主要な内容	44
2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する結論	45
2.5.7 参考文献	45

表

表 2.5.1.3-1 国内外のガイドラインにおける成人 ADHD 患者に対する薬物療法の記載	8
表 2.5.1.3-2 国内の成人 ADHD に対する既承認薬の概要	10

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)	14
表 2.5.4.1-1	有効性の評価試験の概略	15
表 2.5.4.2-1	ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量及び効果サイズ (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験]	18
表 2.5.4.2-2	ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]	22
表 2.5.5.2-1	有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験, 継続長期試験併合]	28
表 2.5.5.2-2	有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験]	29
表 2.5.5.2-3	有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験]	30
表 2.5.5.2-4	副作用の発現状況 [継続長期試験]	31
表 2.5.5.2-5	考慮すべき有害事象として集計した基本語の一覧	34



図 2.5.4.3-1	ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの, ベースラインからの変化量の平均値 (±標準偏差) 推移図 (FAS) [プラセボ対照試験と継続長期試験とを連続して図示]	26
-------------	--	----

略号及び用語定義一覧表

略号/用語	英語	日本語
AAQoL	adult ADHD quality of life questionnaire TM	成人期 ADHD における生活の質の評価指標
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ADHD-RS	attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale	注意欠陥／多動性障害評価尺度
AUC _{0-τ}	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間τまでの血漿中濃度-時間曲線下面積
BRIEF-A	behavior rating inventory of executive function-adult version TM	実行機能行動評価尺度－成人版
CAADID	Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV TM	コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害診断面接
CAARS	Conners' adult ADHD rating scale TM	(ADHD 症状の評価指標)
CGI-I	clinical global impression of improvement	臨床全般改善度
CGI-S	clinical global impression of severity	臨床全般重症度
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
D-2-A	dependency 2-A	(薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価)
D-2-B	dependency 2-B	(離脱症状評価)
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
DSM-IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
EQ-5D-5L	EuroQol - 5 dimension - 5 level	(疾患非特異的な生活の質の指標)
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GEC	global executive composite	(BRIEF-A の全サブスケールスコアの合計)
HAM-A	Hamilton anxiety rating scale	ハミルトン不安評価尺度
HAM-D	Hamilton depression rating scale	ハミルトンうつ病評価尺度
MMRM	mixed-effects model repeated measures	反復測定値に対する混合効果モデル
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PGI-I	patient global impression of improvement	患者による改善に関する包括印象度
PPS	per protocol set	治験実施計画書適合集団
QOL	quality of life	生活の質
T _{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
WPAI:GH	work productivity and activity impairment questionnaire: general health	(健康上の問題が仕事及び日常の諸活動に及ぼす影響についての指標)

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

注意欠陥／多動性障害 (ADHD) は、頻繁で激しい不注意、多動性及び衝動性の 3 主症状によって定義される精神疾患である [1]。児童期の障害とされてきたが、1970 年代以降、症状が成人期になっても持続することが認められてきた。2014 年に米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM) が改訂され、最新の第 5 版 (DSM-5) では、青年や成人での診断が以前の版よりも容易となった。

小児及び成人のいずれも、以下を満たす場合に ADHD と診断される。

- 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 (17 歳以上では 5 項目) 以上が少なくとも 6 ヶ月持続する。
- 不注意又は多動性-衝動性の症状のいくつかは 12 歳になる前から存在している。
- 不注意又は多動性-衝動性の症状のいくつかは 2 つ以上の状況で存在する。
- 不注意又は多動性-衝動性の症状が、社会的、学業的、職業的機能を損なわせている又はその質を低下させているという明確な証拠がある。
- 不注意又は多動性-衝動性の症状は、統合失調症や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、パーソナリティ障害等) 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、「混合して存在」、「不注意優勢に存在」、「多動・衝動優勢に存在」の 3 つの病型に分類される。

児童期の ADHD の 50%～80%は青年期まで、30%～50%は成人期に至るまで持続すると報告されている [2]。多動は思春期以降に目立たなくなるが、不注意は成人になっても続くことが多く、小児期には見逃されていた ADHD が、家庭生活や仕事の場面で困難を感じるにより成人後に初めて診断される場合もある [3, 4]。

成人 ADHD の特徴の一つとして、二次障害や合併症の併存が多いことを挙げることができる。その主な理由として、ADHD の子供は成功体験が少なく、自己評価や自尊心が低いことから思春期以降に併存症状が発現しやすいことが挙げられている [3]。Biederman らが行った ADHD の子供と、非 ADHD の子供の 10 年間追跡調査によると、ADHD 群は非 ADHD 群と比較して、気分障害、不安障害、物質乱用及び反社会性障害 (素行障害、反抗挑戦性障害、反社会性パーソナリティ障害) を成人になってから有意に高く発症した。しかし統合失調症などの精神病性障害の発症率には有意差を認めなかった [4, 5]。

2.5.1.2 疫学

日本における成人 ADHD の推定患者有病率は、浜松医科大学の疫学調査 [6] では成人人口の少なくとも 1.65%と推定されており、性別ごとの推定患者有病率に大きな差はない (男性 1.67%, 女性 1.53%)。このように、成人 ADHD の有病患者総数は多いと推定されているにも関わらず、成人 ADHD 推定有病患者のうち、ADHD と診断されている患者の割合は推定で 8.3% (2017 年、

JAMMNET データ) と極めて低い状況であり、多くの潜在患者が存在していると考えられる。一方、全世界の成人 ADHD の推定患者有病率は、文献を利用したメタアナリシス研究では 2.5%、その他の研究で 1.2%～5.2%との報告がある [6]。

2.5.1.3 成人 ADHD 患者に対する薬物療法

ADHD は、遺伝的要因、胎内及び周産期における環境要因が関与し、そのために生じる神経生物学的な機能障害が関与するとされる。また、臨床症状の背後には、抑制機能、遅延報酬及びタイミングに関して神経心理学的機能の障害があることが明らかにされた [7]。Halleland ら及び Rubia ら等の報告から、成人 ADHD が小児と同様の神経生物学的病態であることが示唆されている [7, 8, 9, 10, 11]。

国内外の主なガイドラインにおける ADHD 患者に対する薬物療法を表 2.5.1.3-1 に示す。成人 ADHD に特化したガイドラインは公表されていないが、アトモキシセチンやメチルフェニデートが成人 ADHD の適応を取得していることから、成人 ADHD においても小児と同様にこれらの治療薬による薬物療法が可能なが示されている。

成人 ADHD の薬物療法は、小児 ADHD 患者と同様に、中枢刺激薬と非中枢刺激薬に分類される薬剤により行われる。海外では、第 1 選択薬は主に中枢刺激薬 (メチルフェニデート、アンフェタミン等) とされており、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。また、中枢刺激薬と非中枢刺激薬ともに複数の薬剤が承認され、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し、選択肢は多い。一方、国内で成人 ADHD に対する適応を有する治療薬は、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) と非中枢刺激薬であるアトモキシセチン塩酸塩 (ストラテラ®カプセル・内用液, 以下ストラテラ) の 2 剤のみである。

表 2.5.1.3-1 国内外のガイドラインにおける成人 ADHD 患者に対する薬物療法の記載

	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・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第 4 版, 2016 [1]	以下 2 剤のどちらか ・メチルフェニデート ・アトモキシセチン	第 1 選択薬のうち選択しなかった薬剤	・左記 2 剤の併用 ・左記 2 剤のうちどちらか一方と感情調整薬との併用 ・左記 2 剤のうちどちらか一方と抗精神病薬との併用 ・抗精神病薬 (13 歳以上)
米国	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, 1997	・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, pemoline)	・Tricyclic Antidepressants (desipramine) ・他の Antidepressants (pargyline, bupropion, venlafaxine) ・他の薬 (buspirone, propranolol)	

	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
カナダ	Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance Canadian ADHD Practice guidelines, Fourth Edition, 2018	・長時間作用型中枢刺激薬 (混合アンフェタミン塩, メチルフェニデート, リスデキサンフェタミン)	・中・短時間作用型中枢刺激薬 (デキストロアンフェタミン, メチルフェニデート) ・長時間作用型非中枢刺激薬 (アトモキセチン)	
イギリス	National Collaborating Centre for Mental Health The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults, 2018	・中枢刺激薬 (リスデキサンフェタミン, メチルフェニデート)	第1選択薬のうち選択しなかった薬剤	・中枢刺激薬 (デキサンフェタミン) ・選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン)
イギリス	British Association for Psychopharmacology Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology, 2014	・中枢刺激薬 (メチルフェニデート, <i>d</i> -アンフェタミン, リスデキサンフェタミン)	・選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン)	・選択的 α_2 アドレナリンアゴニスト (クロニジン, グアンファシン) ・三環系抗うつ薬 ・ブプロピオン, モダフィニル

国内での成人 ADHD に対する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。

コンサータは、投与開始後の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 週間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 [12]。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。また、コンサータは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 (ストラテラは1日1回又は2回の服用が必要)。さらに、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。また、2.5.1.1 項及び 2.5.6.1.1 項に記載したように、成人 ADHD では二次障害 (不安症群や抑うつ障害群、物質関連障害群) や合併症 (気分障害、不安障害、物質乱用及び反社会性障害) の併存が多く、それらに対する治療薬の服用が必要な場合も考えられるが、コンサータ及びストラテラは、三環系抗うつ剤等とも併用注意となっている。

以上のような背景から、既存の薬剤による治療が禁忌である患者やこれら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。

表 2.5.1.3-2 国内の成人 ADHD に対する既承認薬の概要

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 1 回又は 2 回, 経口投与	1 日 1 回 (朝), 経口投与
併用禁忌	モノアミンオキシダーゼ阻害剤	モノアミンオキシダーゼ阻害剤
併用注意 (抜粋)	メチルフェニデート塩酸塩 三環系抗うつ剤 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	アトモキシチン塩酸塩 三環系抗うつ剤 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
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, 塩野義製薬株式会社 (以下, 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。

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 [1.13.1-2.6.2 項参照]。

2.5.1.5 製品開発の経緯

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, 即放性製剤である「エスタリック®錠 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かった。その後, 塩野義製薬が 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, 国内において小児 ADHD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) に対する治療薬として開発を進め, 2017 年 3 月にインチュニブ®の商品名で 1~6 mg/日の用量で承認を取得し, 販売している。

国内における成人 ADHD 患者 (18 歳以上) への適応拡大に際しては, 20 年 月に薬物動態

試験 (A3112) を実施した後、20 年 月 に医薬品 相談を実施し、20 年 月より日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (A3132), 20 年 月より日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験 (A3133) を実施した。

海外では、2009 年 9 月に米国で小児 (6~17 歳) ADHD 患者に対する治療薬 INTUNIV®として 1~4 mg/日の用量で承認され、現在は 2014 年 11 月に承認された 7 mg/日までの用量で販売されている。また、2011 年には ADHD 治療のための中枢刺激薬に対する補助療法薬として適応追加された。カナダでは 2013 年 7 月に児童 (6~12 歳) ADHD の適応で、2015 年 9 月に青少年 (13~17 歳) ADHD の適応で承認された。欧州では 2015 年 9 月に、オーストラリアでは 2017 年 8 月に、スイスでは 2017 年 9 月に、小児 ADHD の適応で承認された。

このように、本剤は国内外 36 カ国で小児 ADHD を適応症として承認されており、そのうち 14 カ国で販売されている (2018 年 3 月現在) が、海外では本剤の成人患者への適応拡大を目指した開発は行われていない。

(1) 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3112)

小児適応での開発を始めるに際し、日本人健康成人を対象とした本剤の薬物動態試験 (A3111) [1.13.1-5.3.3.1-01 項参照] を 1~4 mg の用量範囲で実施した。しかしながら、成人適応での取得を目指した開発を計画するに際し、成人では至適用量及び最高用量が小児よりも高くなる可能性が考えられ、さらなる高用量における評価が必要と考えられた。そこで、本剤を最高用量 8 mg まで反復投与した時の安全性、忍容性、及びグアンファシンの薬物動態を評価することとした。

日本人健康成人被験者 12 例を組み入れ、9 例を本剤群に、3 例をプラセボ群に無作為に割付けた。本剤群の被験者には、本剤 2 mg, 4 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg を 1 日 1 回 5 日間ずつ漸増投与した後、7 mg, 6 mg, 4 mg, 2 mg の順に 3 日間ずつ漸減投与した。

その結果、安全性面では、重篤な有害事象が本剤群の 1 例に 1 件 (急性精神病) 発現した (発現時用量 2 mg) ものの治験薬との因果関係は否定され (被験者の内因性及び心因性によるものと考えられたため)、その他の重要な有害事象や治験薬投与中止の原因となった有害事象はなかった。特に注目すべき有害事象である起立性低血圧 [3 例に 3 件、中等度 1 件 (発現時用量 2 mg)、軽度 2 件 (発現時用量 6 及び 7 mg)] 及び傾眠 (1 例に 3 件、全て軽度、発現時用量 6~8 mg) が本剤群で発現したが、いずれも投与量を変更することなく治験薬投与を継続し、回復した。これらのことから、健康成人に対し本剤を 8 mg までの用量で投与しても安全性上の大きな問題はないと考えられた。

薬物動態については、グアンファシンの最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) 及び台形法により算出した投与時から投与間隔時間 τ までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) は、本剤 2~8 mg の範囲で用量にほぼ比例して増大すると考えられた。最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は 5.00~8.00 時間であり、用量と T_{max} との間に明らかな相関は認められなかった。血漿中グアンファシン濃度は、投与開始後 5 日以内に定常状態に達すると考えられた。

(2) 医薬品 ■■■■■ 相談

成人 ADHD 患者を対象とした臨床試験の開始に先立ち、医薬品 ■■■■■ 相談（受付番号 P3704）を実施し、主に以下の点について助言を得た。

- ■■■■■ の妥当性について
 - ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ を ■■■■■ に用いることは可能と考えるが、■■■■■ としての ■■■■■ ■■■■■ が ■■■■■ されていないため、■■■■■ ■■■■■ の ■■■■■ に、■■■■■ の ■■■■■ を ■■■■■ する、又は ■■■■■ に基づき ■■■■■ が ■■■■■ に ■■■■■ されていることを説明すること。また、■■■■■ の ■■■■■ は ■■■■■ ため、■■■■■ ■■■■■ の ■■■■■ としての妥当性を確認すること。
 - ■■■■■ の ■■■■■ を ■■■■■ とすることを否定はしないが、■■■■■ を超える ■■■■■ の安全性は国内外の臨床試験で十分に検討されていない。また、■■■■■ ■■■■■ を ■■■■■ とした ■■■■■ と異なる ■■■■■ とする必要性が明確ではないため、■■■■■ と同様に ■■■■■ を ■■■■■ とすることがより適切と考える。
 - ■■■■■ の ■■■■■ を ■■■■■ とすることの必要性が明確ではなく、■■■■■ を ■■■■■ とすることは適切ではないため、■■■■■ を再考すること。
 - 上記の治験デザイン変更に伴い、■■■■■ を再考すること。
- ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ について
 - 上記のように、■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ を ■■■■■ として用いるのであれば、■■■■■ としての ■■■■■ 及び妥当性を確認するため、■■■■■ に関する ■■■■■ 又は ■■■■■ の ■■■■■ 及び ■■■■■ を ■■■■■ に ■■■■■ した ■■■■■ を提出すること。
 - 日本人の小児 ADHD 患者において本剤の有効性及び安全性が確認され、承認が取得されていること。また、■■■■■ ■■■■■ に対して ■■■■■ の ■■■■■ が ■■■■■ において検証され、■■■■■ についても ■■■■■ した ■■■■■ が示されること。
 - ■■■■■ を ■■■■■ とした ■■■■■ を実施しないことに異論はないが、■■■■■ には肝機能障害患者に対する本薬の ■■■■■ 及び安全性について説明した上で、添付文書における肝機能障害患者に対する注意喚起の適切性について議論すること。
- ■■■■■ ■■■■■ の妥当性について
 - ■■■■■ ■■■■■ を踏まえ、■■■■■ の ■■■■■ として ■■■■■ ■■■■■ の ■■■■■ を収集すること。

上記の助言を受け、以下の対応を行った。

- ■■■■■ ■■■■■ を ■■■■■ する前に、■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ の ■■■■■ としての ■■■■■ 及び ■■■■■ を ■■■■■ するための ■■■■■ を行った。その結果、■■■■■

の[]及び[]が示されたため、[]の[]として[]することとした。なお、[]については[]として[]されている [13]。

- [] []における[]の[]は[]、[]は[]とした。
- [] [] ([]) の[]を[] ([]) から[] ([]) に変更した。
- [] [] ([]) の[]を「[]として[]」から「[]として[]」に変更した。
- 肝機能障害患者に対する本薬の安全性については、「小児期における ADHD」を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載済みであり [] []参照]、重度の肝機能障害のある患者には慎重に投与するよう、添付文書において既に注意喚起を行っている。その後、[]や[]での新しい[]は得られていない。そのため、[]において上記の[]を[]することとした。

(3) 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (A3132)

18 歳以上の ADHD 患者を対象に、本剤を開始用量 2 mg、維持用量 4～6 mg で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 10) における ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の合計スコアは本剤群でプラセボ群と比較して有意に改善した ($P=0.0005$)。また、副次評価項目の多く [ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア全て、Conners' adult ADHD rating scale™ (CAARS) 日本語版サブスケールスコアの一部、臨床全般改善度 (CGI-I) 改善率、患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I) 改善率、成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (AAQoL) サブスケールスコアの一部、実行機能行動評価尺度-成人版 (BRIEF-A) サブスケールスコアの一部] で本剤群のプラセボ群に対する優越性が確認された。安全性プロファイルは、これまでに実施された小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験と概ね同様であり、成人特有の有害事象の発現はみられず、小児と同様、安全性に大きな懸念はないと考えられた。

(4) 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験 (A3133)

日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (A3132) を完了した被験者、及び新規に登録された 18 歳以上の ADHD 患者を対象に、本剤の長期投与時 (開始用量 2 mg、維持用量 4～6 mg) の安全性及び有効性を評価した。

その結果、本剤の長期投与時の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。有効性では、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の合計スコア及びサブスケールスコア、並びに CAARS 日本語版サブスケールスコアが全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善し (全て $P<0.0001$)、CGI-I、CGI-S、及び PGI-I による評価では、徐々に改善する傾向がみられた。また、BRIEF-A の全ての実行機能がベースラインと比較して有意に改善し ($P\leq 0.0042$)、AAQoL 合計スコア及び一部のサブスケールスコアがベースラインと比較して有意に改善した (それぞれ $P\leq 0.0025$ 及び $P\leq 0.0053$)。

2.5.1.6 臨床試験データの取扱い

本剤の投与対象年齢に関わる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示す。

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
A3112 [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	本剤 2, 4, 6, 7, 8 mg/日 プラセボ	本剤：9 例 プラセボ：3 例	健康成 人 20～55	37 日
A3132 [5.3.5.1-01] 日本人成人 ADHD 患者にお ける第 3 相試験	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	本剤 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (維持用量：4, 5, 6 mg/日) プラセボ	本剤：101 例 プラセボ：100 例	ADHD 患者 18 以上	12 週
A3133 [5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] 日本人成人 ADHD 患者にお ける第 3 相継続投与試験	3	非盲検 用量調節	本剤 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (維持用量：4, 5, 6 mg/日)	191 例	ADHD 患者 18 以上	52 週

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.5.2 項参照].

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康成人を対象とした薬物動態試験 (A3111* 及び A3112) において, 本剤 1～8 mg (A3111 では 1～4 mg, A3112 では 2～8 mg) を空腹時漸増反復経口投与した時, 血漿中グアンファシン濃度は 5～8 時間で C_{max} に達し, C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大した. また, 血漿中グアンファシン濃度は反復投与開始後 5 日以内に定常状態に達することが確認された [2.7.2.2.1.1 項参照].

* 当該試験については, 「小児期における ADHD」を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載した [1.13.1-2.7.2.2.2.1 項参照].

2.5.3.1 患者集団における薬物動態

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.3 項参照].

2.5.3.2 特殊集団における薬物動態

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.4 項参照].

2.5.3.3 薬物相互作用試験

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.5 項参照].

2.5.3.4 薬力学を検討した試験

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.6 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略

日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (以降, プラセボ対照試験) (A3132) 及び日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験 (以降, 継続長期試験) (A3133) を有効性の評価資料とし, 日本人成人 ADHD 患者における本剤の有効性を評価した。

有効性の評価試験の概略を表 2.5.4.1-1 に示す。

表 2.5.4.1-1 有効性の評価試験の概略

	プラセボ対照試験 (A3132) [2.7.6.2 項参照]	継続長期試験 (A3133) [2.7.6.3 項参照]
試験名 (略称)	日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験	日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験
対象	18 歳以上の ADHD 患者	18 歳以上の ADHD 患者
目標症例数	190 例 (95 例×2 群)	190 例 (1 年間投与完了例として 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	多施設共同, 非対照, 非盲検
用法・用量, 投与期間	本剤群 用量調節期 (5 週間) に本剤 2 mg を開始用量として投与を開始。5 日間以上の間隔をあけて 4 mg まで 1 mg ずつ増量し, 4 mg～6 mg の範囲で被験者の維持用量を決定。用量固定期 (5 週間) には維持用量を投与。漸減期 (2 週間) には維持用量に応じたスケジュールで 3 日間以上の間隔をあけて 2 mg まで 1 mg ずつ減量。いずれも 1 日 1 回経口投与。 プラセボ群 プラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与。	治療期 (50 週間) に本剤 2 mg を開始用量として投与を開始。5 日間以上の間隔をあけて 4 mg まで 1 mg ずつ増量し, 4 mg～6 mg の範囲で用量調節しながら投与を継続。漸減期 (2 週間) には治療期の最終用量に応じたスケジュールで 3 日間以上の間隔をあけて 2 mg まで 1 mg ずつ減量。いずれも 1 日 1 回経口投与。
主な選択基準	- スクリーニング時の Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview For DSM-IV™ (CAADID) 日本語版を用いた面接で, 現在及び小児期の両方で DSM-5 による主診断が ADHD である患者。 - ベースラインの ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版による評価で, 不注意症状サブスケール又は多動性-衝動性症状サブスケールのうち, 5 項目以上が 2 点以上であり, かつ合計スコアが 24 点以上である患者。 - ベースラインの臨床全般重症度 (CGI-S) スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者。	【継続患者】 - プラセボ対照試験 (A3132) で 12 週間の投与を完了した患者。 - プラセボ対照試験から継続して本剤の投与を希望している患者。 【新規患者】 - スクリーニング時の CAADID 日本語版を用いた面接で, 現在及び小児期の両方で DSM-5 による主診断が ADHD である患者。 - ベースラインの ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版による評価で, 不注意症状サブスケール又は多動性-衝動性症状サブスケールのうち, 5 項目以上が 2 点以上であり, かつ合計スコアが 24 点以上である患者。 - ベースラインの CGI-S スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者。

	プラセボ対照試験 (A3132) [2.7.6.2 項参照]	継続長期試験 (A3133) [2.7.6.3 項参照]
主な除外基準	・統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者。 ・パーソナリティ障害、知的能力障害がある患者。 ・その他、中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者。 ・ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A) の総スコアが 17 点以上の患者。 ・ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の総スコアが 12 点以上の患者。 ・痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トゥレット障害を含む) の合併又は既往がある患者、あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者。 ・QTcF が 450 msec 超の患者。 ・起立性低血圧の患者。 ・持続性徐脈の患者。 ・血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中、あるいは治験参加後に服用が必要となる患者。 ・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。 - 自殺念慮がある、又はその既往がある。 - 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 1 から 5、もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する。ただし、自殺行動に関する質問のうち自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は、それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る。	【継続患者】 ・以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者。 - 自殺企図の既往がある。 - 自殺念慮がある、又はその既往がある。 - 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 1 から 5、もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する。ただし、自殺行動に関する質問のうち自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は、それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る。 【新規患者】 ・統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者。 ・パーソナリティ障害、知的能力障害がある患者。 ・その他、中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者。 ・HAM-A の総スコアが 17 点以上の患者。 ・HAM-D の総スコアが 12 点以上の患者。 ・痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トゥレット障害を含む) の合併又は既往がある患者、あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者。 ・QTcF が 450 msec 超の患者。 ・起立性低血圧の患者。 ・持続性徐脈の患者。 ・血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中、あるいは治験参加後に服用が必要となる患者。 ・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。 - 自殺念慮がある、又はその既往がある。 - C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5、もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する。ただし、自殺行動に関する質問のうち自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は、それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る。
有効性の評価項目	[主要評価項目] ・ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 [副次評価項目] ADHD 症状の評価指標 ・CAARS 日本語版 全般的な状態の評価指標 ・CGI-I	ADHD 症状の評価指標 ・ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 ・CAARS 日本語版 全般的な状態の評価指標 ・CGI-I ・CGI-S ・PGI-I 成人期 ADHD における生活の質の評価指標

	プラセボ対照試験 (A3132) [2.7.6.2 項参照]	継続長期試験 (A3133) [2.7.6.3 項参照]
	• CGI-S • PGI-I 成人期 ADHD における生活の質の評価指標 • AAQoL 疾患非特異的な生活の質の評価指標 • EuroQol-5 dimension-5 level (EQ-5D-5L) 健康上の問題が仕事及び日常の諸活動に及ぼす影響についての評価指標 • Work productivity and activity impairment questionnaire: general health (WPAI:GH) 成人の実行機能行動の評価指標 • BRIEF-A	• AAQoL 疾患非特異的な生活の質の評価指標 • EQ-5D-5L 健康上の問題が仕事及び日常の諸活動に及ぼす影響についての評価指標 • WPAI:GH 成人の実行機能行動の評価指標 • BRIEF-A
有効性評価項目の解析方法の概略	解析対象集団：最大の解析対象集団 (FAS) 及び治験実施計画書適合集団 (PPS) [主要評価項目の解析] 反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) の下で、最終評価時 (Week 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群間で比較した (有意水準：両側 0.05). [副次評価項目の解析] 男女別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア、及び ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性) について、主要評価項目の解析と同様に MMRM を用いて群間比較した。また、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの改善例数及び改善率を評価時点ごとに求めた。 CAARS 日本語版の各サブスケールスコア [不注意/記憶の問題、多動性/落ち着きのなさ、衝動性/情緒不安定、自己概念の問題、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) 不注意型症状、DSM-IV 多動性-衝動性型症状、DSM-IV 総合 ADHD 症状、ADHD 指標] について、共分散分析を用いて最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量を群間比較した。 CGI-I, CGI-S 及び PGI-I 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 の割合を Fisher の正確検定により群間比較した。 AAQoL の合計スコア及び各サブスケールスコア (生活面の見通し、生活上の生産性、心の健康、対人関係)、EQ-5D-5L の効用値及び EQ VAS スコア、WPAI:GH の各スコア、並びに BRIEF-A の各サブスケールスコアについて、主要評価項目の解析と同様に MMRM を用いて群間比較した。	解析対象集団：最大の解析対象集団 (FAS) ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版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)、CAARS 日本語版の各サブスケールスコア (不注意/記憶の問題、多動性/落ち着きのなさ、衝動性/情緒不安定、自己概念の問題、DSM-IV 不注意型症状、DSM-IV 多動性-衝動性型症状、DSM-IV 総合 ADHD 症状、ADHD 指標)、AAQoL の合計スコア及び各サブスケールスコア (生活面の見通し、生活上の生産性、心の健康、対人関係)、EQ-5D-5L の効用値及び EQ VAS スコア、WPAI:GH の各スコア、並びに BRIEF-A の各サブスケールスコアについて、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%信頼区間を算出するとともに、ベースラインからの変化量に対して対応のある t 検定を実施し、P 値及び 95%信頼区間を求めた。 CGI-I 及び PGI-I について、各評価時点の判定結果、改善例数、及び改善率の 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した。 CGI-S について、各評価時点の判定結果、Normal/borderline mentally ill の例数と割合、及び割合に対する 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により求めた。

	プラセボ対照試験 (A3132) [2.7.6.2 項参照]	継続長期試験 (A3133) [2.7.6.3 項参照]
安全性の評価項目	・有害事象・副作用の有無及び発現頻度 ・臨床検査値 ・体重 ・血圧及び脈拍数 ・心電図 ・依存性調査 (D-2-A, D-2-B) ・C-SSRS	・有害事象・副作用の有無及び発現頻度 ・臨床検査値 ・体重 ・血圧及び脈拍数 ・心電図 ・依存性調査 (D-2-A, D-2-B) ・C-SSRS

2.5.4.2 有効性成績

2.5.4.2.1 プラセボ対照試験 (A3132)

2.5.4.2.1.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア

2.5.4.2.1.1.1 ベースラインからの変化量及び効果サイズ

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量について、主要評価指標である最終評価時 (Week 10) の結果を表 2.5.4.2-1 に示す。

最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は、本剤群で -11.55 (1.10) であり、プラセボ群 [-7.27 (1.07)] と比較して有意な改善が認められた (P=0.0005)。また、MMRM のもとで、Week 10 でのプラセボに対する効果サイズは 0.52 であった [2.7.3.3.2.1.1 (1) 項参照]。

表 2.5.4.2-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量及び効果サイズ (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験]

投与群	ベースライン		Week 10		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	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	-7.27 (1.07)		
本剤	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	-11.55 (1.10)	-4.28 [-6.67, -1.88]	0.0005
プラセボに対する効果サイズ					MMRM による Week 10 での標準偏差		
本剤					0.52	8.26	

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)

共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-1]

2.5.4.2.1.1.2 改善率

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアがベースライン時と比較して 25%以上改善した被験者の解析対象集団に占める割合を「改善率」と定義した。ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの改善率は、Week 4～Week 10 及び最終観測時点で、プラセボ群と比較して本剤群の方が有意に高かった (Week 10 での改善率:本剤群 69.6%，プラセボ群 48.4%，P=0.0055) [2.7.3.3.2.1.1 (2) 項参照]。

2.5.4.2.1.1.3 体重換算用量区分別のベースラインからの変化量

FAS のうち用量固定期に移行した被験者集団を対象とした、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの、最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を体重換算用量区分別 [体重換算用量 (mg/kg) は、用量固定期に服薬した用量 (mg) をベースライン時の体重 (kg) で除することにより算出した] に評価した結果、用量固定期の「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」の集団では、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた ($P=0.0019$)。 「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団では、改善する傾向はみられたものの、プラセボ群との間に有意差は認められなかった。なお、用量固定期では「0.04 mg/kg 以下」又は「0.12 mg/kg 超」の被験者はいなかった。

「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」の集団及び「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団の Week 10 における ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアには大きな差がなかった (前者 : 19.64, 後者 : 19.38) のに対し、ベースライン値は「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」の集団の方が「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団よりも高かった (前者 : 32.64, 後者 : 30.70)。「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団でプラセボ群との間に有意差が認められなかった要因として、上記のようにベースライン値が「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団で比較的低かったこと、また、「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団の症例数が少なかった (「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」 50 例に対し「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」 33 例) ことが考えられる。Week 10 では両集団ともに同程度のスコアにまで改善していることから、体重換算用量に関わらず本剤の投与により ADHD 症状が同程度にまで改善したと考えられる [2.7.3.3.2.1.1 (3) 項参照]。

2.5.4.2.1.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の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 10) におけるベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果、両サブスケールスコアともに、本剤群では有意な改善が認められた (不注意 : $P=0.0032$, 多動性-衝動性 : $P=0.0021$) [2.7.3.3.2.2.1 項参照]。

2.5.4.2.1.3 CAARS 日本語版サブスケールスコア

CAARS 日本語版の各サブスケールスコア (不注意/記憶の問題, 多動性/落ち着きのなさ, 衝動性/情緒不安定, 自己概念の問題, DSM-IV 不注意型症状, DSM-IV 多動性-衝動性型症状, DSM-IV 総合 ADHD 症状, ADHD 指標) の、最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果、全てのサブスケールスコアについて、プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し、そのうち多動性/落ち着きのなさ, DSM-IV 不注意型症状, DSM-IV 多動性-衝動性型症状, DSM-IV 総合 ADHD 症状, ADHD 指標の各サブスケールスコアについては、投与群間に有意差が認められた (多動性/落ち着きのなさ : $P=0.0184$, DSM-IV 不注意型症状 : $P=0.0092$, DSM-IV 多動性-衝動性型症状 : $P=0.0118$, DSM-IV 総合 ADHD 症状 : $P=0.0029$, ADHD 指標 : $P=0.0008$)。不注意/記憶の問題, 衝動性/情緒不安定, 自己概念の問題の各サブスケールスコアについては、投与群間に有意差は認められなかった。

[2.7.3.3.2.3.1 項参照].

2.5.4.2.1.4 CGI-I 改善率

最終評価時 (Week 10) の 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数の解析対象集団に占める割合) は、本剤群で 48.1%であり、プラセボ群 (22.6%) と比較して有意に高かった ($P=0.0007$). また、Week 2～Week 10 の全ての評価時点で、改善率はプラセボ群と比較して本剤群で高く、Week 4～Week 10 の全ての評価時点及び最終観測時点で、投与群間に有意差が認められた ($P\leq 0.0103$) [2.7.3.3.2.4.1 項参照].

2.5.4.2.1.5 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

ベースライン及び Week 1 では、CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者は両投与群ともに 0 例であった。Week 2～Week 10 の全ての評価時点で、CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者及びその割合は、投与群間で同程度であり、特定の傾向はみられなかった。しかしながら、「軽度の疾患」と判定された被験者数 (割合) は、ベースラインでは両投与群ともに 0 例であったのに対し、最終観測時点では本剤群が 34 例 (34.0%), プラセボ群が 17 例 (17.0%) であり、本剤群の方がプラセボ群と比較して改善傾向にあったと考えられる [2.7.3.3.2.5.1 項参照].

2.5.4.2.1.6 PGI-I 改善率

最終評価時 (Week 10) の PGI-I 改善率 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者数の解析対象集団に占める割合) は、本剤群で 25.3%であり、プラセボ群 (11.8%) と比較して有意に高かった ($P=0.0283$). また、Week 4～Week 10 の全ての評価時点で、改善率はプラセボ群と比較して本剤群で高く、Week 6, Week 10 及び最終観測時点で、投与群間に有意差が認められた ($P\leq 0.0411$) [2.7.3.3.2.6.1 項参照].

2.5.4.2.1.7 AAQoL

AAQoL の評価を行った Week 5 及び Week 10 で、AAQoL 合計スコア及び全てのサブスケールスコアについて、ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して本剤群で高く、そのうち生活上の生産性サブスケールは Week 5 及び Week 10 で、対人関係サブスケールは Week 5 で、投与群間に有意差が認められた (生活上の生産性: $P\leq 0.0485$, 対人関係: $P=0.0154$) [2.7.3.3.2.7.1 項参照].

2.5.4.2.1.8 EQ-5D-5L

EQ-5D-5L の評価を行った Week 5 及び Week 10 における EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、両投与群ともに、いずれも負の値又は 0.00 であり、改善はみられなかった [2.7.3.3.2.8.1 項参照].

2.5.4.2.1.9 WPAI:GH

WPAI:GH (低い値ほど症状が軽いことを示す) の評価を行った Week 5 及び Week 10 における worker の WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は全て正の値であり、改善はみられなかった。Non-worker の Activity impairment due to health については、Week 5 の本剤群のみ、ベースラインからの変化量の調整平均値が負の値 (-1.19) であったが、プラセボ群 (3.80) との間に有意差は認められなかった。また、worker 移行率の投与群間差 (本剤群 - プラセボ群) は 0.76%, non-worker 移行率の投与群間差 (本剤群 - プラセボ群) は -1.42% であり、本剤群ではプラセボ群と比較して worker 移行率が高く、non-worker 移行率が低い傾向がみられたが、いずれも投与群間に有意差は認められなかった [2.7.3.3.2.9.1 項参照]。

2.5.4.2.1.10 BRIEF-A

- Raw スコア

BRIEF-A の評価を行った Week 5 及び Week 10 とともに全てのサブスケールについて、プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し、そのうち Week 5 の Plan/organize, Organization of materials 及び Metacognition index, 並びに Week 10 の Inhibit, Initiate 及び Plan/organize では、投与群間に有意差が認められた ($P \leq 0.0496$)。

- T スコア

全サブスケールの合計である global executive composite (GEC) index で、Week 5, Week 10 とともに本剤群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。また、Week 5, Week 10 とともに全てのサブスケールについて、プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し、そのうち Week 5 の Inhibit, Plan/organize, Organization of materials 及び Metacognition index, 並びに Week 10 の Inhibit, Initiate 及び Plan/organize では、投与群間に有意差が認められた ($P \leq 0.0497$) [2.7.3.3.2.10.1 項参照]。

2.5.4.2.2 継続長期試験 (A3133)

2.5.4.2.2.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量を表 2.5.4.2-2 に示す。

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアは、全ての評価時点 (Week 1~Week 50) 及び最終観測時点で、ベースラインと比較して有意に改善した (全て $P < 0.0001$)。Week 50 での ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は -11.28 (9.41), 最終観測時点では -8.84 (9.00) であった [2.7.3.3.2.1.2 項参照]。

表 2.5.4.2-2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価 時点 (週)		観測値			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a]	新規患者 [b]	全体	継続患者 [a]	新規患者 [b]	全体
ベース ライン	例数	150	41	191			
	平均値±標準偏差	23.75±10.54	32.80±5.94	25.69±10.42			
	95%信頼区間 [c]	(22.05, 25.45)	(30.93, 34.68)	(24.20, 27.18)			
	P値 [d]	---	---	---			
1	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値±標準偏差	22.35±10.09	30.66±6.25	24.14±9.99	-1.39±3.10	-2.15±2.66	-1.55±3.02
	95%信頼区間 [c]	(20.73, 23.98)	(28.69, 32.63)	(22.71, 25.56)	(-1.89, -0.89)	(-2.99, -1.31)	(-1.99, -1.12)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
2	例数	144	41	185	144	41	185
	平均値±標準偏差	21.19±10.03	27.56±7.62	22.60±9.89	-2.44±4.08	-5.24±5.34	-3.06±4.53
	95%信頼区間 [c]	(19.54, 22.84)	(25.16, 29.97)	(21.17, 24.03)	(-3.11, -1.77)	(-6.93, -3.56)	(-3.72, -2.40)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	例数	141	38	179	141	38	179
	平均値±標準偏差	20.16±10.59	26.39±7.35	21.48±10.30	-3.36±4.21	-6.71±5.54	-4.07±4.71
	95%信頼区間 [c]	(18.39, 21.92)	(23.98, 28.81)	(19.96, 23.00)	(-4.06, -2.66)	(-8.53, -4.89)	(-4.77, -3.38)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	例数	131	37	168	131	37	168
	平均値±標準偏差	19.36±10.60	24.46±7.58	20.48±10.22	-4.30±4.87	-8.65±6.55	-5.26±5.56
	95%信頼区間 [c]	(17.53, 21.19)	(21.93, 26.99)	(18.93, 22.04)	(-5.14, -3.46)	(-10.83, -6.46)	(-6.10, -4.41)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	例数	130	37	167	130	37	167
	平均値±標準偏差	18.11±10.26	21.81±7.78	18.93±9.86	-5.13±5.33	-11.30±6.98	-6.50±6.26
	95%信頼区間 [c]	(16.33, 19.89)	(19.22, 24.41)	(17.42, 20.44)	(-6.06, -4.21)	(-13.62, -8.97)	(-7.45, -5.54)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	例数	123	37	160	123	37	160
	平均値±標準偏差	17.44±10.19	20.68±6.94	18.19±9.62	-5.46±5.70	-12.65±6.99	-7.13±6.72
	95%信頼区間 [c]	(15.62, 19.26)	(18.36, 22.99)	(16.69, 19.69)	(-6.48, -4.45)	(-14.98, -10.32)	(-8.17, -6.08)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	例数	118	36	154	118	36	154
	平均値±標準偏差	16.70±10.21	19.22±6.91	17.29±9.58	-6.18±6.33	-13.89±7.97	-7.98±7.48
	95%信頼区間 [c]	(14.84, 18.57)	(16.88, 21.56)	(15.77, 18.82)	(-7.33, -5.02)	(-16.59, -11.19)	(-9.17, -6.79)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	例数	103	33	136	103	33	136
	平均値±標準偏差	15.80±10.09	16.70±8.33	16.01±9.67	-7.08±6.77	-16.73±9.52	-9.42±8.57
	95%信頼区間 [c]	(13.82, 17.77)	(13.74, 19.65)	(14.37, 17.65)	(-8.40, -5.75)	(-20.10, -13.35)	(-10.87, -7.97)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	例数	97	32	129	97	32	129
	平均値±標準偏差	14.63±10.44	15.72±8.43	14.90±9.95	-7.92±7.05	-17.75±9.53	-10.36±8.80
	95%信頼区間 [c]	(12.53, 16.73)	(12.68, 18.76)	(13.17, 16.63)	(-9.34, -6.50)	(-21.19, -14.31)	(-11.89, -8.82)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値±標準偏差	13.89±10.03	13.93±8.42	13.90±9.64	-8.69±7.70	-19.69±9.63	-11.28±9.41
	95%信頼区間 [c]	(11.84, 15.95)	(10.73, 17.13)	(12.18, 15.62)	(-10.27, -7.11)	(-23.35, -16.03)	(-12.96, -9.61)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

評価 時点 (週)		観測値			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a]	新規患者 [b]	全体	継続患者 [a]	新規患者 [b]	全体
最終 観測 時点	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値±標準偏差	17.01±10.55	16.27±9.68	16.85±10.35	-6.74±7.38	-16.54±10.23	-8.84±9.00
	95%信頼区間 [c]	(15.30, 18.71)	(13.21, 19.32)	(15.37, 18.33)	(-7.93, -5.55)	(-19.77, -13.31)	(-10.13, -7.56)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し、継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[c] t分布に基づく 95%信頼区間

[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-1]

2.5.4.2.2.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) はいずれも、全ての評価時点 (Week 1～Week 50) 及び最終観測時点で、ベースラインと比較して有意に改善した (全て $P<0.0001$) [2.7.3.3.2.2.2 項参照].

2.5.4.2.2.3 CAARS 日本語版サブスケールスコア

CAARS 日本語版の各サブスケールスコア (不注意/記憶の問題, 多動性/落ち着きのなさ, 衝動性/情緒不安定, 自己概念の問題, DSM-IV 不注意型症状, DSM-IV 多動性-衝動性型症状, DSM-IV 総合 ADHD 症状, ADHD 指標) は、全ての評価時点 (Week 22, Week 50) 及び最終観測時点で、ベースラインと比較して有意に改善した (全て $P<0.0001$) [2.7.3.3.2.3.2 項参照].

2.5.4.2.2.4 CGI-I 改善率

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数の解析対象集団に占める割合) は、Week 1 (3.1%) から Week 50 (62.6%) まで増加する傾向がみられた. Week 50 での CGI-I 改善率は 62.6%, 最終観測時点では 47.6%であった [2.7.3.3.2.4.2 項参照].

2.5.4.2.2.5 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

検定は行わなかったが、「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、Week 2 (1.6%) から Week 50 (20.3%) にかけて、多少増減しながら徐々に高くなる傾向がみられた. 最終観測時点での割合は 14.7%であった.

ベースラインと最終観測時点での CGI-S を比較した結果、改善がみられたのは 109 例、変化がなかったのが 81 例、悪化したのが 1 例であった [2.7.3.3.2.5.2 項参照].

2.5.4.2.2.6 PGI-I 改善率

PGI-I 改善率は、Week 1 (8.9%) から Week 14 (30.1%) にかけて徐々に高くなり、それ以降は改善が維持される傾向がみられた. Week 50 での PGI-I 改善率は 35.8%, 最終観測時点では 26.7%であった [2.7.3.3.2.6.2 項参照].

2.5.4.2.2.7 AAQoL

AAQoL 合計スコアは、全ての評価時点及び最終観測時点で、ベースラインと比較して有意に改善した ($P \leq 0.0025$)。サブスケールのうち、生活上の生産性及び対人関係は、全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した (生活上の生産性: $P \leq 0.0023$, 対人関係: $P \leq 0.0053$)。心の健康サブスケールスコアは Week 22, Week 50 及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した ($P \leq 0.0260$)。生活面の見通しサブスケールスコアは、有意な改善は認められなかったが、やや改善傾向がみられた [2.7.3.3.2.7.2 項参照]。

2.5.4.2.2.8 EQ-5D-5L

EQ-5D-5L の効用値は、全ての評価時点でベースラインと同程度であり、有意な改善は認められなかった。EQ VAS スコアも、全ての評価時点及び最終観測時点で有意な改善は認められなかった [2.7.3.3.2.8.2 項参照]。

2.5.4.2.2.9 WPAI:GH

WPAI:GH スコアは、いずれのサブスケールスコアでも、全ての評価時点及び最終観測時点で有意な改善は認められなかった [2.7.3.3.2.9.2 項参照]。

2.5.4.2.2.10 BRIEF-A

• Raw スコア

全てのサブスケール及び合計スコア (Inhibit, Shift, Emotional control, Self-monitor 及びこれらの合計である Behavioral regulation index, また, Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials 及びこれらの合計である Metacognition index, 並びに全サブスケールの合計である GEC index) が、全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した ($P \leq 0.0042$)。

• T スコア

全てのサブスケール及び合計スコアが、全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した ($P \leq 0.0041$) [2.7.3.3.2.10.2 項参照]。

2.5.4.2.3 部分集団解析

2.5.4.2.3.1 性別

プラセボ対照試験において、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を男女別に比較した結果、男性・女性ともに、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (男性: $P=0.0070$, 女性: $P=0.0280$)。

継続長期試験において、同様に最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量を比較した結果、男性・女性ともに、ベースラインと比較して有意な改善が認められた (全て $P < 0.0001$) [2.7.3.3.3.1 項参照]。

2.5.4.2.3.2 服薬時間帯 (午前/午後) 別

プラセボ対照試験において、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を服薬時間帯 (午前/午後) 別に比較した結果、午前投与・午後投与ともに、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (午前投与 : $P=0.0094$, 午後投与 : $P=0.0330$) [2.7.3.3.3.2 項参照].

なお、継続長期試験では服薬時間データを取得していない.

2.5.4.2.3.3 ADHD サブタイプ別

プラセボ対照試験において、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を ADHD サブタイプ別に比較した結果、「混合して存在」と「不注意優勢に存在」の集団で、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (混合して存在 : $P=0.0139$, 不注意優勢に存在 : $P=0.0178$). 「多動・衝動優勢に存在」の集団は症例数が少なかったため (「混合して存在」及び「不注意優勢に存在」が両投与群ともに 36~51 例なのに対し「多動・衝動優勢に存在」は両投与群ともに 2 例のみ) 解釈に限界があるものの、改善傾向がみられた.

継続長期試験において、同様に最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量を比較した結果、「混合して存在」と「不注意優勢に存在」の集団で、ベースラインと比較して有意に改善した (いずれも $P<0.0001$). 「多動・衝動優勢に存在」の集団は症例数が少なかったため (「混合して存在」が 97 例, 「不注意優勢に存在」が 90 例なのに対し「多動・衝動優勢に存在」は 4 例のみ) 解釈に限界があるものの、改善傾向がみられた [2.7.3.3.3.3 項参照].

2.5.4.2.3.4 前治療の有無別

プラセボ対照試験において、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を前治療の有無別に比較した結果、前治療「有り」の集団、「無し」の集団ともに、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (前治療「有り」 : $P=0.0191$, 前治療「無し」 : $P=0.0115$).

継続長期試験の新規患者では、前治療「有り」の集団、「無し」の集団ともに、最終観測時点でベースラインと比較して有意な改善が認められた (いずれも $P<0.0001$) [2.7.3.3.3.4 項参照].

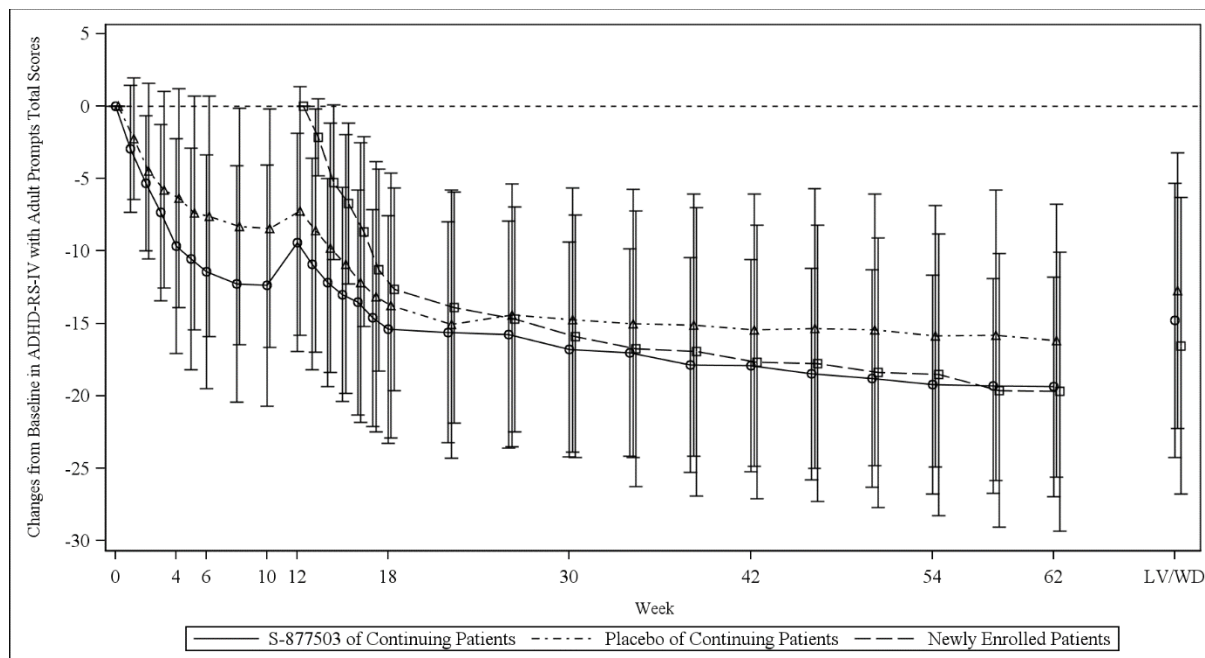
2.5.4.3 効果の持続, 耐薬性

継続長期試験の結果、本剤の長期投与時にも効果が持続することが示された (2.5.4.2.2 項参照).

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの、ベースラインからの変化量の推移 (プラセボ対照試験と継続長期試験とを連続して図示) を図 2.5.4.3-1 に示す.

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアについて、プラセボ対照試験と継続長期試験との連続した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 項参照].

図 2.5.4.3-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの、ベースラインからの変化量の平均値 ($\pm$ 標準偏差) 推移図 (FAS) [プラセボ対照試験と継続長期試験とを連続して示す]



LV/WD：最終観測時点又は中止時

S-877503 of continuing patients：プラセボ対照試験で本剤群であった継続患者

Placebo of continuing patients：プラセボ対照試験でプラセボ群であった継続患者

Newly enrolled patients：新規患者

[出典：CTD 用解析 Figure 2.7.3-01]

2.5.4.4 有効性評価のまとめ

18歳以上のADHD患者を対象としたプラセボ対照試験では、主要評価指標であるADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量において、本剤群でプラセボ群に対する優越性が示された。また、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの改善率は、Week 4以降の全ての評価時点で、プラセボ群と比較して本剤群の方が有意に高かった。さらに、副次評価項目のうち、ADHD症状の評価指標であるADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア及びCAARS 日本語版サブスケールスコア、全般的な改善を評価するCGI-I、患者が全般的な改善を評価するPGI-I、実行機能行動の評価指標であるBRIEF-AのTスコアのうちGEC Index (全てのサブスケールの合計) や一部のサブスケールで、本剤のプラセボに対する優越性が示され、成人期ADHDにおける生活の質の評価指標であるAAQoLでは全体的に改善傾向がみられたことに加え一部のサブスケールでは本剤のプラセボに対する優越性が示された。

継続長期試験では、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア及び各サブスケールスコア、並びにCAARS 日本語版サブスケールスコアが全ての評価時点でベースラインと比較して有意に改善し、CGI-I、CGI-S、及びPGI-Iは、徐々に改善する傾向がみられた。また、AAQoLでは、合計スコアや一部のサブスケールスコアでベースラインと比較して有意に改善した。さ

らに、BRIEF-A では全ての実行機能がベースラインと比較して有意に改善した。

以上のことから、本剤（開始用量 2 mg、維持用量 4～6 mg）の投与により、成人 ADHD の症状が改善するとともに、生活の質（QOL）や日常生活の実行機能が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た。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験の概略

ADHD 患者での安全性評価は、有効性評価と同様にプラセボ対照試験（A3132）及び継続長期試験（A3133）を用いて実施した。これらの試験の概略は表 2.5.4.1-1 に示した通りである

2.5.5.2 安全性成績

2.5.5.2.1 曝露状況の要約

プラセボ対照試験における投与期間の平均値は、本剤群で 59.4 日、プラセボ群で 66.4 日であった。

継続長期試験における投与期間の平均値は 254.9 日であった。最も投与期間の長かった用量は 6 mg であった [2.7.4.1.2 項参照]。

2.5.5.2.2 有害事象発現状況の要約

プラセボ対照試験では、有害事象は本剤群で 101 例中 82 例（81.2%）に 255 件、プラセボ群で 100 例中 62 例（62.0%）に 117 件発現した。治験期間中の死亡例はなかった。重篤な有害事象は、本剤群の 1 例に 1 件（自殺企図）発現した。重要な有害事象（高度な有害事象又は治験薬投与中止の原因となった有害事象のうち、重篤でないもの）は、本剤群で 101 例中 19 例（18.8%）に 23 件、プラセボ群で 100 例中 3 例（3.0%）に 3 件発現した。治験薬投与中止の原因となった有害事象は、本剤群で 101 例中 20 例（19.8%）に 24 件、プラセボ群で 100 例中 3 例（3.0%）に 3 件発現した。副作用は、本剤群で 101 例中 72 例（71.3%）に 168 件、プラセボ群で 100 例中 19 例（19.0%）に 27 件発現した。

継続長期試験では、有害事象は 191 例中 180 例（94.2%）に 830 件発現した。治験期間中の死亡例はなかった。重篤な有害事象は、2 例に 2 件（急性骨髄性白血病、上室性頻脈が各 1 件）発現した。重要な有害事象は、191 例中 38 例（19.9%）に 52 件発現した。治験薬投与中止の原因となった有害事象は、191 例中 38 例（19.9%）に 52 件発現した。副作用は、191 例中 160 例（83.8%）に 434 件発現した [2.7.4.2.1.1 項参照]。

2.5.5.2.3 比較的良好とみられる有害事象

2.5.5.2.3.1 プラセボ対照試験（A3132）、継続長期試験（A3133）併合

プラセボ対照試験及び継続長期試験の成績を併合し、有害事象及び副作用（治験薬との因果関係があると判定された有害事象を副作用とする）の発現頻度を集計した。プラセボ対照試験でプラセボ群であり、かつ継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる症例 100 例、並びに、プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれる本剤群の症例（101 例）、同プラセボ群の症

例で継続長期試験に移行した症例 (88 例), 及び継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる新規患者 (41 例) を合わせた 230 例を評価対象とした。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 2.5.5.2-1 に示す。

発現頻度が比較的高かった有害事象 (発現頻度 10%以上) (本剤での発現頻度) は、傾眠 (43.0%), 口渇 (31.7%), 鼻咽頭炎 (28.7%), 血圧低下 (23.9%), 体位性めまい (20.4%), 徐脈 (16.5%), 倦怠感 (13.5%), 便秘 (12.2%), 及び浮動性めまい (11.3%) であった。このうち鼻咽頭炎を除く全ての事象が、副作用としても発現頻度 10%以上であった [2.7.4.2.1.2.1 項参照]。

表 2.5.5.2-1 有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験, 継続長期試験併合]

基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ [a]	本剤 [b]	プラセボ [a]	本剤 [b]
	N=100 n (%)	N=230 n (%)	N=100 n (%)	N=230 n (%)
傾眠	7 (7.0)	99 (43.0)	7 (7.0)	95 (41.3)
口渇	0	73 (31.7)	0	71 (30.9)
鼻咽頭炎	24 (24.0)	66 (28.7)	0	1 (0.4)
血圧低下	1 (1.0)	55 (23.9)	1 (1.0)	55 (23.9)
体位性めまい	1 (1.0)	47 (20.4)	1 (1.0)	45 (19.6)
徐脈	0	38 (16.5)	0	38 (16.5)
倦怠感	1 (1.0)	31 (13.5)	1 (1.0)	30 (13.0)
便秘	1 (1.0)	28 (12.2)	1 (1.0)	23 (10.0)
浮動性めまい	0	26 (11.3)	0	23 (10.0)
悪心	4 (4.0)	18 (7.8)	3 (3.0)	11 (4.8)
頭痛	5 (5.0)	15 (6.5)	2 (2.0)	9 (3.9)
下痢	3 (3.0)	13 (5.7)	0	3 (1.3)
インフルエンザ	5 (5.0)	13 (5.7)	0	0
不眠症	0	13 (5.7)	0	6 (2.6)
背部痛	0	11 (4.8)	0	0
起立性低血圧	0	10 (4.3)	0	10 (4.3)
胃腸炎	1 (1.0)	9 (3.9)	0	0
腹痛	1 (1.0)	8 (3.5)	0	3 (1.3)
齲歯	0	6 (2.6)	0	0
口内乾燥	0	6 (2.6)	0	6 (2.6)
低血圧	0	6 (2.6)	0	6 (2.6)
動悸	0	6 (2.6)	0	3 (1.3)
腹部不快感	1 (1.0)	5 (2.2)	0	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	2 (2.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
心拍数減少	0	5 (2.2)	0	5 (2.2)
初期不眠症	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)
発熱	2 (2.0)	5 (2.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	5 (2.2)	0	0
洞性徐脈	1 (1.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	5 (2.2)
口内炎	1 (1.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	0
回転性めまい	0	5 (2.2)	0	3 (1.3)
挫傷	0	5 (2.2)	0	0
食欲減退	0	5 (2.2)	0	2 (0.9)
肝機能検査値上昇	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)

[a] プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれるプラセボ群の症例に対して、プラセボ対照試験期間にプラセボ群で発現し、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有害事象の発現頻度を示した。

[b] プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれる本剤群の症例 + 同プラセボ群の症例で継続長期試験に移行した症例 + 継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる新規患者に対して、プラセボ対照試験期間に本剤群で発現した有害事象、継続長期試験期間に発現した有害事象、及びプラセボ対照試験のプラセボ群で発現し継続長期試験で継続して観察された有害事象の発現頻度を示した。

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-02j]

2.5.5.2.3.2 プラセボ対照試験 (A3132)

プラセボ対照試験において、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 2.5.5.2-2 に示す。

発現頻度が比較的高かった有害事象 (発現頻度 5%以上) のうち、本剤群の発現頻度がプラセボ群より高かったもの (本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度) は、傾眠 (34.7%, 8.0%), 口渇 (21.8%, 0%), 血圧低下 (20.8%, 2.0%), 体位性めまい (14.9%, 1.0%), 便秘 (10.9%, 1.0%), 徐脈 (7.9%, 0%), 浮動性めまい (7.9%, 0%), 悪心 (5.0%, 4.0%), 不眠症 (5.0%, 0%), 及び起立性低血圧 (5.0%, 0%) であった。発現頻度が2%以上であった有害事象は、これまでに国内外で実施された 18 歳未満の小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験でも発現が認められたものであり、18 歳以上の ADHD 患者に特有の有害事象の発現はなかった。これらのことから、18 歳以上の ADHD 患者を対象とした本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた [2.7.4.2.1.2.2 項参照]。

表 2.5.5.2-2 有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
	N=100 n (%)	N=101 n (%)	N=100 n (%)	N=101 n (%)
傾眠	8 (8.0)	35 (34.7)	7 (7.0)	33 (32.7)
口渇	0	22 (21.8)	0	20 (19.8)
血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)	2 (2.0)	21 (20.8)
鼻咽頭炎	24 (24.0)	19 (18.8)	0	0
体位性めまい	1 (1.0)	15 (14.9)	1 (1.0)	15 (14.9)
便秘	1 (1.0)	11 (10.9)	1 (1.0)	9 (8.9)
徐脈	0	8 (7.9)	0	8 (7.9)
浮動性めまい	0	8 (7.9)	0	8 (7.9)
不眠症	0	5 (5.0)	0	2 (2.0)
悪心	4 (4.0)	5 (5.0)	3 (3.0)	3 (3.0)
起立性低血圧	0	5 (5.0)	0	5 (5.0)
下痢	3 (3.0)	4 (4.0)	0	0
低血圧	0	4 (4.0)	0	4 (4.0)
洞性徐脈	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (4.0)
腹痛	1 (1.0)	3 (3.0)	0	1 (1.0)
齲歯	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
胃腸炎	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
頭痛	5 (5.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
心拍数減少	0	3 (3.0)	0	3 (3.0)
食欲減退	0	3 (3.0)	0	2 (2.0)
不安	0	2 (2.0)	0	0
冷感	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
インフルエンザ	5 (5.0)	2 (2.0)	0	0
動悸	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)

基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
	N=100 n (%)	N=101 n (%)	N=100 n (%)	N=101 n (%)
回転性めまい	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
睡眠の質低下	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)

本剤群で発現頻度が2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した。

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-03j]

2.5.5.2.3.3 継続長期試験 (A3133)

継続長期試験において、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 2.5.5.2-3 及び表 2.5.5.2-4 に示す。

発現頻度が比較的高かった有害事象 (発現頻度 10%以上) (発現頻度) は、傾眠 (41.9%)、口渇 (30.9%)、鼻咽頭炎 (27.7%)、血圧低下 (19.9%)、体位性めまい (18.8%)、徐脈 (17.3%)、倦怠感 (15.7%)、便秘 (11.0%)、及び浮動性めまい (10.5%) であった。発現頻度が2%以上であった有害事象はプラセボ対照試験でみられたものと同様であり、本剤の長期投与による安全性への影響はないと考えられた [2.7.4.2.1.2.3 項参照]。

表 2.5.5.2-3 有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験]

基本語	継続患者 [a]			新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	プラセボ	本剤	全継続患者		
	N=88 n (%)	N=62 n (%)	N=150 n (%)		
傾眠	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
口渇	34 (38.6)	13 (21.0)	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
鼻咽頭炎	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
血圧低下	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
体位性めまい	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
徐脈	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
倦怠感	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
便秘	8 (9.1)	7 (11.3)	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
浮動性めまい	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
悪心	8 (9.1)	5 (8.1)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
頭痛	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
インフルエンザ	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
背部痛	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
下痢	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
不眠症	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
起立性低血圧	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
口内乾燥	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
胃腸炎	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
腹痛	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
血中ビリルビン増加	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
初期不眠症	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
腹部不快感	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
齲歯	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
湿疹	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
感覚鈍麻	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
動悸	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)

基本語	継続患者 [a]			新規患者 [b]	全体
	プラセボ	本剤	全継続患者	N=41	N=191
	N=88 n (%)	N=62 n (%)	N=150 n (%)	n (%)	n (%)
咽頭炎	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
発熱	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
睡眠障害	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
口内炎	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
嘔吐	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
挫傷	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
創傷	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
肝機能検査値上昇	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)

全体で有害事象発現頻度が2%以上であった基本語について集計した。

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し、継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-04j]

表 2.5.5.2-4 副作用の発現状況 [継続長期試験]

基本語	継続患者 [a]				新規患者 [b]	全体 N=191 n (%)
	プラセボ N=88 n (%)	本剤 N=62 n (%)	全継続患者 N=150 n (%)			
傾眠	32 (36.4)	26 (41.9)	58 (38.7)	19 (46.3)	77 (40.3)	
口渇	33 (37.5)	13 (21.0)	46 (30.7)	12 (29.3)	58 (30.4)	
鼻咽頭炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	
血圧低下	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)	
体位性めまい	16 (18.2)	8 (12.9)	24 (16.0)	10 (24.4)	34 (17.8)	
徐脈	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)	
倦怠感	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	6 (14.6)	29 (15.2)	
便秘	7 (8.0)	5 (8.1)	12 (8.0)	6 (14.6)	18 (9.4)	
浮動性めまい	11 (12.5)	4 (6.5)	15 (10.0)	2 (4.9)	17 (8.9)	
悪心	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)	
頭痛	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	0	8 (4.2)	
インフルエンザ	0	0	0	0	0	
背部痛	0	0	0	0	0	
下痢	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)	
不眠症	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)	
起立性低血圧	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)	
口内乾燥	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)	
胃腸炎	0	0	0	0	0	
腹痛	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)	
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	
初期不眠症	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)	
腹部不快感	0	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)	
齲歯	0	0	0	0	0	
湿疹	0	0	0	0	0	
感覚鈍麻	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)	
動悸	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)	
咽頭炎	0	0	0	0	0	
発熱	0	0	0	0	0	
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	
睡眠障害	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)	
口内炎	0	0	0	0	0	
嘔吐	0	0	0	0	0	
挫傷	0	0	0	0	0	

基本語	継続患者 [a]			新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	プラセボ N=88 n (%)	本剤 N=62 n (%)	全継続患者 N=150 n (%)		
創傷	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0

全体で有害事象発現頻度が2%以上であった基本語について集計した。

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し、継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-05]

2.5.5.2.4 部分集団解析

2.5.5.2.4.1 服薬時間帯（午前/午後）別

プラセボ対照試験において、服薬時間帯（午前/午後）別の本剤群の有害事象発現頻度は、午前投与が72.7%、午後投与が87.7%であり、プラセボ群では午前投与が58.1%、午後投与が64.9%であった。両投与群ともに、服薬時間帯による有害事象発現頻度に大きな差はなかった[2.7.4.2.1.2.4 項参照]。なお、継続長期試験では服薬時間データを取得していない。

2.5.5.2.4.2 発現時期別

プラセボ対照試験では、用量調節期にあたる投与後5週未満まで、両投与群ともに時期によって有害事象発現頻度が増減する傾向はなかった。用量固定期にあたる投与後5週以上10週未満の発現頻度に、投与群間で大きな差はなかった（本剤群：38.1%、プラセボ群：30.2%）。

継続長期試験では、投与開始後1週未満（2 mg 投与）、1週以上2週未満（3 mg 投与）、2週以上3週未満（4 mg 投与）と徐々に有害事象発現頻度が増加（23.6%、28.4%、34.8%）した後、長期投与（4～6 mg で用量調節）によって発現頻度が増加する傾向はなかった[2.7.4.2.1.2.5 項参照]。

2.5.5.2.5 死亡

安全性評価に用いた臨床試験で死亡例は認められなかった。

2.5.5.2.6 その他の重篤な有害事象

プラセボ対照試験では、重篤な有害事象は本剤群の1例に1件（自殺企図）発現した。本事象は投与14日目（用量調節期）に発現した。救急搬送され入院となり、そのまま治験中止となった。発現の5日後には回復し退院した。職場でのストレスがあったこと、本薬の薬理作用や既知の副作用等より合理的に説明できないことから、治験薬との因果関係はないと判定された。

継続長期試験では、重篤な有害事象は2例に各1件（急性骨髄性白血病、上室性頻脈）発現した。急性骨髄性白血病は投与開始後380日目（漸減期終了後81日目）に発現した。本薬の薬理作用から、急性骨髄性白血病を発現するとは考えにくいことから、治験薬との因果関係はないと判定された。上室性頻脈は投与開始後255日目に発現し、治験薬投与中止及びその他の処置により回復した。治験責任医師は「治験薬との因果関係は否定できないと考える」とコメントした[2.7.4.2.1.4 項参照]。

2.5.5.2.7 その他の重要な有害事象

2.5.5.2.7.1 治験薬投与中止の原因となった有害事象

プラセボ対照試験で治験薬投与中止の原因となった有害事象は、本剤群で 101 例中 20 例 (19.8%) に 24 件、プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した。その内訳は、本剤群では傾眠及び血圧低下が各 5 件、徐脈及び口渇が各 2 件、洞性徐脈、起立性低血圧、自殺企図、体位性めまい、浮動性めまい、不安、睡眠の質低下、不眠症、上腹部痛及び動悸が各 1 件であり、プラセボ群では傾眠、洞性徐脈及び倦怠感が各 1 件であった。自殺企図及び浮動性めまい (いずれも本剤群) は高度であり、このうち浮動性めまいは処置を要することなく軽快した。自殺企図については 2.5.5.2.6 項に記載した。その他 (両投与群) は全て軽度又は中等度であり、このうち傾眠及び口渇の各 1 件 (いずれも本剤群) は処置により回復、不安 1 件 (本剤群) は処置により軽快、その他 (両投与群) は全て処置を要することなく回復した。不安以外の全ての有害事象 (両投与群) は、治験薬との因果関係があると判定された。

継続長期試験で治験薬投与中止の原因となった有害事象は、191 例中 38 例 (19.9%) に 52 件発現した。その内訳は、傾眠が 9 件、血圧低下が 8 件、倦怠感が 6 件、徐脈が 4 件、体位性めまい及び浮動性めまいが各 3 件、中期不眠症及び口渇が各 2 件、便秘、インフルエンザ、頭痛、上室性頻脈、腹痛、下痢、心拍数減少、鼻咽頭炎、心電図異常、白血球数減少、好中球百分率減少、抑うつ気分、悪心、起立不耐性及び末梢腫脹が各 1 件であった。このうち徐脈 1 件は高度であったが処置を要することなく回復した。その他は全て軽度又は中等度であり、このうち便秘、インフルエンザ、鼻咽頭炎、及び上室性頻脈の各 1 件は処置により回復、中期不眠症、末梢腫脹、及び抑うつ気分の各 1 件は処置により軽快、心電図異常、白血球数減少、好中球百分率減少の各 1 件は未回復、その他は全て処置を要することなく回復又は軽快した。インフルエンザ、白血球数減少、好中球百分率減少、抑うつ気分、倦怠感、及び末梢腫脹の各 1 件は治験薬との因果関係はないと判定されたが、その他は全て因果関係があると判定された。

治験薬投与中止の原因となった有害事象発現時の用量は、プラセボ対照試験では 2 mg が 6 件、3 mg が 9 件、4 mg が 5 件、5 mg が 4 件であり、用量調節期の 3 mg への増量時に最も多く有害事象による治験薬投与中止があった。継続長期試験では 2 mg が 14 件、3 mg が 15 件、4 mg が 13 件、5 mg が 4 件、6 mg が 5 件であった。2 mg での投与開始後、3 mg への増量時、4 mg への増量時に、有害事象による治験薬投与中止が同程度の件数でみられた [2.7.4.2.1.5.1 項参照]。

2.5.5.2.7.2 考慮すべき有害事象

考慮すべき有害事象として、医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」とした以下のカテゴリーに該当する有害事象 (基本語) を表 2.5.5.2-5 の通り定義し、その発現状況を検討した。

- 低血圧及び徐脈
- 失神
- 投与中止時の血圧上昇
- 鎮静

表 2.5.5.2-5 考慮すべき有害事象として集計した基本語の一覧

分類	基本語		
低血圧及び徐脈	低血圧	血圧低下	拡張期血圧低下
	収縮期血圧低下	起立性低血圧	拡張期低血圧
	洞性徐脈	徐脈	心拍数減少
失神	失神	意識消失	失神寸前の状態
投与中止時の血圧上昇	高血圧	進行性高血圧	拡張期高血圧
	本態性高血圧症	高血圧クリーゼ	高血圧緊急症
	高血圧性心疾患	不安定高血圧	悪性高血圧
	起立性高血圧	高血圧前症	処置による高血圧
	二次性高血圧	収縮期高血圧	断薬性高血圧
	血圧上昇	静脈圧上昇	リバウンド効果
	血行力学的リバウンド	高血圧性脳症	
鎮静	傾眠	鎮静	疲労
	嗜眠	無力症	過眠症
	倦怠感		

(1) 低血圧及び徐脈

プラセボ対照試験では、「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象（本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度）として、徐脈（7.9%, 0%）、洞性徐脈（4.0%, 1.0%）、起立性低血圧（5.0%, 0%）、低血圧（4.0%, 0%）、血圧低下（20.8%, 2.0%）、及び心拍数減少（3.0%, 0%）が発現した。いずれも本剤群のみでの発現、あるいは本剤群の発現頻度がプラセボ群の4倍以上であった。本剤群で発現したこれらの事象の全てが、治験薬との因果関係がある（副作用）と判定された。また、多く（徐脈8例中6例、洞性徐脈4例中2例、起立性低血圧5例中3例、低血圧4例全例、血圧低下21例中15例、心拍数減少3例全例）が軽度であり、多く（徐脈8例全例、洞性徐脈4例全例、起立性低血圧5例中4例、低血圧4例中3例、血圧低下21例中18例、心拍数減少3例全例）が回復した。

継続長期試験では、「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象（発現頻度）として、徐脈（17.3%）、洞性徐脈（1.0%）、起立性低血圧（4.2%）、低血圧（1.0%）、血圧低下（19.9%）、及び心拍数減少（1.0%）が発現した。これらの事象の全てが、治験薬との因果関係があると判定された。また、転帰は全て回復であった。

小児における「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象の発現頻度は、プラセボ対照試験では徐脈が3.1%～10.6%、洞性徐脈が3.0%～4.5%、起立性低血圧が0%～1.5%、低血圧が1.5%～9.1%、血圧低下が1.5%～12.1%、心拍数減少が0%～1.5%であり、継続長期試験では徐脈が2.7%、洞性徐脈が0.9%、起立性低血圧が2.7%、低血圧が3.6%、血圧低下が8.1%、心拍数減少1.4%であった[1.13.1-2.7.4.7 項参照]。これらについては、小児と比較して成人で発現頻度が特に高かった旨を添付文書に記載することとした。

なお、徐脈、起立性低血圧、及び血圧低下のうち、治験薬の投与中止の原因となったものは、徐脈が8例中2例（プラセボ対照試験の本剤群）及び33例中4例（継続長期試験）、起立性低血圧が5例中1例（プラセボ対照試験の本剤群）及び8例中0例（継続長期試験）、血圧低下が21例中5例（プラセボ対照試験の本剤群）及び38例中8例（継続長期試験）であり、多くの患者が治験薬の投与を継続した[2.7.4.2.1.5.2 (1) 項参照]。

(2) 失神

プラセボ対照試験では、「失神」に該当する有害事象（本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度）として、失神（0%, 1.0%）が発現した。当該有害事象はプラセボ群のみに発現した。

継続長期試験では、「失神」に該当する有害事象（発現頻度）として、意識消失（0.5%）が発現したが、治験薬との因果関係はないと判定された。本事象（1例）は中等度であり、回復した。

なお、成人における「失神」に該当する有害事象の本剤群での発現頻度と、小児での発現頻度（プラセボ対照試験：失神 0%～1.5%, 継続長期試験：失神 0.5%）との間に大きな差はなかった [2.7.4.2.1.5.2 (2) 項参照]。

(3) 投与中止時の血圧上昇

プラセボ対照試験では、「投与中止時の血圧上昇」に該当する有害事象の発現はなかった。

継続長期試験では、「投与中止時の血圧上昇」に該当する有害事象（本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度）として、血圧上昇（1.6%）及びリバウンド効果（0.5%）が発現した。血圧上昇 3 例中 2 例は治験薬との因果関係があると判定されたが、その他は因果関係はないと判定された。これらの事象は全て（血圧上昇 3 例、リバウンド効果 1 例）軽度であり、多く（血圧上昇 3 例中 2 例、リバウンド効果 1 例）が回復した。

なお、成人における「投与中止時の血圧上昇」に該当する有害事象の本剤群での発現頻度と、小児での発現頻度（プラセボ対照試験：なし、継続長期試験：血圧上昇 1.4%）との間に大きな差はなかった [2.7.4.2.1.5.2 (3) 項参照]。

(4) 鎮静

プラセボ対照試験では、「鎮静」に該当する有害事象（本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度）として、傾眠（34.7%, 8.0%）、疲労（1.0%, 0%）、及び倦怠感（1.0%, 3.0%）が発現した。本剤群に発現した傾眠 35 例のうち 33 例、並びに疲労及び倦怠感の全て（各 1 例）が、治験薬との因果関係があると判定された。また、多く（傾眠 35 例中 28 例、疲労 1 例）が軽度であり、多く（傾眠 35 例中 27 例、疲労及び倦怠感各 1 例）が回復した。

継続長期試験では、「鎮静」に該当する有害事象（発現頻度）として、傾眠（41.9%）、倦怠感（15.7%）、無力症（1.6%）、疲労（1.6%）が発現した。これらのうち多くが、治験薬との因果関係があると判定された（傾眠 80 例中 77 例、倦怠感 30 例中 29 例、無力症 3 例中 2 例、疲労 3 例中 1 例）。また、多く（傾眠 80 例中 64 例、倦怠感 30 例中 24 例、無力症 3 例全例、疲労 3 例全例）が軽度であり、多く（傾眠 80 例中 76 例、倦怠感 30 例中 29 例、無力症 3 例全例、疲労 3 例全例）が回復した。

なお、成人における「鎮静」に該当する有害事象の本剤群での発現頻度と、小児での発現頻度（プラセボ対照試験：傾眠 33.3%～54.5%, 疲労 0%～1.5%, 倦怠感 1.5%～7.6%。継続長期試験：傾眠 57.2%, 鎮静 0.5%, 疲労 0.9%, 倦怠感 6.8%）との間に大きな差はなかった [2.7.4.2.1.5.2 (4) 項参照]。

2.5.5.2.8 臨床検査値の評価

プラセボ対照試験，継続長期試験ともに，血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査のいずれも，治験薬投与前後で大きな変動はみられなかった [2.7.4.3 項参照]。

2.5.5.2.9 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.2.9.1 血圧及び脈拍数

プラセボ対照試験では，プラセボ群の血圧及び脈拍数には治験期間を通して大きな変化がなかったのに対して，本剤群の収縮期血圧及び拡張期血圧はいずれも，治療期終了時 (Week 10) にベースラインよりも約 10 mmHg 低下し，漸減期終了時 (Week 12) にはベースラインと同程度にまで回復した。また，脈拍数は治療期終了時 (Week 10) にベースラインよりも約 9 回/分減少し，漸減期終了時 (Week 12) にはベースラインと同程度にまで回復した。

継続長期試験では，治療期 (Week 1～Week 50) の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は，それぞれ約-9.54～-3.82 mmHg 及び-8.37～-2.93 mmHg で推移し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した。治療期 (Week 1～Week 50) の脈拍数のベースラインからの変化量は，-9.04～-2.12 回/分で推移し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した [2.7.4.4.1 項参照]。

上記の傾向は，小児を対象としたプラセボ対照試験及び継続長期試験でみられたものと同様であった。

2.5.5.2.9.2 体重

プラセボ対照試験では，本剤群，プラセボ群ともに，治療期終了時 (Week 10) 及び漸減期終了時 (Week 12) のいずれもベースラインよりも高値であったが，投与期間と変化量との間に相関はなく，投与群間で変化量に大きな差はなかった。

継続長期試験では，体重の推移と投与期間との間に一定の傾向は認められなかった [2.7.4.4.2 項参照]。

2.5.5.2.9.3 心電図

プラセボ対照試験では，プラセボ群の各パラメータには治験期間を通して大きな変化がなかったのに対し，本剤群の心拍数は治療期終了時 (Week 10) に約 9 回/分減少，RR 間隔は約 140 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 12) にはプラセボ群と同程度にまで回復した。QT 間隔は治療期終了時 (Week 10) に約 20 msec 増加，QTcB 間隔は約 7 msec 減少し，漸減期終了時 (Week 12) には回復傾向が認められた。QTcF 間隔には本剤群でも治験期間を通して大きな変化は認められなかった。

継続長期試験では，心拍数は，治療期 (Week10～Week 50) にベースラインから 6.18～8.11 回/分減少，RR 間隔は 95.73～129.40 msec 増加し，いずれも漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した。PR 間隔は，治療期 (Week10～Week 50) にはベースラインから 2.39～4.60 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した。QT 間隔は治療期 (Week10～Week 50) にベースラインから 9.54～15.55 msec 増加，QTcB 間隔は

9.50～11.38 msec 減少し、いずれも漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した。QTcF 間隔には治験期間を通して大きな変化は認められなかった [2.7.4.4.3 項参照]。

上記の傾向は、小児を対象としたプラセボ対照試験でみられたものと概ね同様であった。

2.5.5.3 有害事象の予防、軽減、管理方法

2.5.5.3.1 低血圧及び徐脈

本剤の有効成分である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ため、その薬理作用から、血圧を降下させ、徐脈を引き起こすことが知られている。プラセボ対照試験及び継続長期試験でも、低血圧や徐脈に関連する有害事象が発現した (2.5.5.2.7.2 (1) 項参照)。

上記のことから、低血圧や徐脈等のある患者あるいは降圧薬や脈拍数を減少させる作用を有する薬剤を投与中の患者等には慎重に投与する旨、添付文書で引き続き注意喚起することとした。また、小児と比較して成人で発現頻度が特に高かった旨を添付文書に記載することとした。

2.5.5.3.2 失神

2.5.5.3.1 項に記載した本剤の薬理作用により、高度な血圧低下や脈拍数減少が起きた場合、失神に至る可能性が考えられる。

プラセボ対照試験では本剤投与例に失神に関連する有害事象は認められず、継続長期試験では1例に意識消失が発現したものの治験薬との因果関係は否定されたが (2.5.5.2.7.2 (2) 項参照)、上記の可能性を考慮し、本剤の投与開始前及び用量変更の1～2週間後等に血圧及び脈拍数を測定する旨、添付文書で引き続き注意喚起することとした。

2.5.5.3.3 投与中止時の血圧上昇

2.5.5.3.1 項に記載した通り、本剤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も一過性に上昇すること (反跳現象) が報告されている。プラセボ対照試験では投与中止時の血圧上昇に関連する有害事象は認められなかったが、継続長期試験では、治験薬との因果関係があると判定された血圧上昇が2例に発現した (2.5.5.2.7.2 (3) 項参照)。

上記のことから、投与終了時の血圧への影響を最小限に抑えるため、本剤の投与を中止する場合は原則として3日間以上の間隔をあけて1mgずつ、患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量する旨、添付文書で引き続き注意喚起することとした。

2.5.5.3.4 鎮静

2.5.5.3.1 項の通り、本剤はその薬理作用により鎮静効果を持ち、傾眠を引き起こすことが知られている。プラセボ対照試験及び継続長期試験でも、傾眠に関連する有害事象が発現した (2.5.5.2.7.2 (4) 項参照)。

上記のことから、本剤を投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう、添付文書で引き続き注意喚起することとした。

2.5.5.3.5 肝機能障害患者，腎機能障害患者

「小児期における ADHD」を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載した [1.13.1-2.5.5.4.1 項参照]. その後，肝機能障害患者や腎機能障害患者での新しい安全性情報は得られていない．そのため，重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者には慎重に投与するよう，添付文書で引き続き注意喚起することとした．

2.5.5.3.6 薬物相互作用

「小児期における ADHD」を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載した [1.13.1-2.5.5.4.2 項参照]. その後，薬物相互作用に関して追加で実施した試験はない．そのため，CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤を併用注意とするよう，添付文書で引き続き注意喚起することとした．

2.5.5.3.7 妊娠及び授乳時の使用

継続長期試験において，被験者本人又は被験者のパートナーの妊娠が 3 例に認められた．3 例中 2 例（いずれも男性被験者のパートナー）では，出生児，母体ともに有害事象の発現はなかった．1 例（女性被験者本人）では漸減期終了後に妊娠が確認されたものの，その後被験者と連絡が取れなくなったため，経過は不明である [2.7.4.5.4 項参照].

上記のように，3 例中 2 例の妊娠では本剤による影響は認められなかったものの，妊娠及び授乳時における安全性は確立したとは言えないため，妊婦，妊娠している可能性のある者には本剤を投与しないこと，また，本剤投与中は授乳を避けさせることを，添付文書で引き続き注意喚起することとした．

2.5.5.3.8 過量投与

プラセボ対照試験では，申請用量を上回る過量投与の症例はなかった．

継続長期試験では，1 例で申請用量を上回る過量投与があり（12 mg/日，1 日のみ服薬），過量投与後に徐脈，回転性めまい及び頭痛が発現したが，いずれも軽度であり，治験薬の投与中止や減量，及びその他の処置を要することなく回復した [2.7.4.5.5 項参照].

上記のことから，本剤の過量投与時の徴候，症状，及び処置について，引き続き添付文書に記載することとした．

2.5.5.3.9 薬物依存及び薬物乱用

薬物依存に関する非臨床試験は実施していない．

プラセボ対照試験及び継続長期試験では，D-2-A の調査の結果，薬物依存を疑う所見はなかった [2.7.4.5.6 項参照].

2.5.5.3.10 離脱症状及び反跳現象

プラセボ対照試験及び継続長期試験では，D-2-B の調査の結果，離脱症状を疑う所見はなかった [2.7.4.5.7 項参照].

一方、2.5.5.3.3 項に記載した通り、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も一過性に上昇すること（反跳現象）が報告されていることから、投与終了時の血圧への影響を最小限に抑えるため、本剤の投与を中止する場合は原則として3日間以上の間隔をあけて1mgずつ、患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量する旨、添付文書で引き続き注意喚起することとした。

2.5.5.4 市販後データ

本剤は、2009年9月に米国で小児（6～17歳）ADHD患者に対する治療薬INTUNIV®として初めて承認され、2011年にはADHD治療のための中枢刺激薬に対する補助療法薬として適応追加された。カナダでは2013年7月に児童（6～12歳）ADHD患者の適応で、2015年9月に青少年（13～17歳）ADHDの適応で承認された。欧州では2015年9月に、日本では2017年3月に、オーストラリアでは2017年8月に、スイスでは2017年9月に、小児ADHDの適応で承認された。このように、本剤は日本を含む36ヵ国で小児ADHDを適応症として承認されており、そのうち14ヵ国で販売されている（2018年3月現在）が、18歳以上の成人ADHDを適応に承認を取得した国はまだない。

本剤は、2018年1月31日までに、累積で1,058,015人年に相当する患者に投与されたと推定されている。また、2018年1月31日時点での年齢区分別の累積処方数は、0～5歳が197,960、6～12歳が7,133,309、13～17歳が3,294,927、18歳以上が836,781、不明が149,909であった。

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）14では、報告期間中（2017年9月18日～2018年3月17日）に、本剤の重大なリスクに対する新たな重要な情報はなく、本剤のベネフィット・リスクプロファイルに変更はなかった。

これらの結果から、市販後データに基づくADHD治療に対する本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断された[2.7.4.6項参照]。

2.5.5.5 安全性評価のまとめ

プラセボ対照試験（A3132）では、死亡例はなく、重篤な有害事象が本剤群で1件（自殺企図）発現したものの治験薬との因果関係はないと判定された。本剤群に発現した主な有害事象は、傾眠、口渇、血圧低下、体位性めまい、便秘、徐脈、及び浮動性めまいであった。これらは小児ADHD患者を対象とした国内臨床試験でも認められたものであった。発現した有害事象の多くが軽度であり、多くが回復した。

継続長期試験（A3133）でも死亡例はなく、重篤な有害事象が2件（急性骨髄性白血病、上室性頻脈が各1件）発現したものの、急性骨髄性白血病の1件は治験薬との因果関係はないと判定された。上室性頻脈1件は治験薬投与中止及びその他の処置により回復した。治験責任医師は「治験薬との因果関係は否定できないと考える」とコメントした。主な有害事象は、傾眠、口渇、鼻咽頭炎、血圧低下、体位性めまい、徐脈、倦怠感、便秘、及び浮動性めまいであり、プラセボ対照試験と同様の発現傾向であった。

以上のことから、成人ADHD患者に対する本剤の安全性に大きな問題はなく、小児ADHD患者を対象とした国内臨床試験で認められた安全性プロファイルと大きな違いはないと考えら

れた。また、本剤の長期投与による安全性への懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ADHD は、頻繁で激しい不注意、多動性及び衝動性といった主症状によって定義される精神疾患である [1]。以前は児童期の障害とされてきたが、近年では症状が成人期になっても持続することが認められてきた。児童期の ADHD の 50～80%は青年期まで、30～50%は成人期に至るまで持続するとされており [2]、日本における成人 ADHD の推定患者有病率は、成人人口の少なくとも 1.65%との報告がある [6]。

成人 ADHD の特徴として、思春期以降に二次障害（自尊感情の低下や自信の喪失による不安症群や抑うつ障害群、物質関連障害群）や合併症（気分障害、不安障害、物質乱用及び反社会性障害（素行障害、反抗挑戦性障害、反社会性パーソナリティ障害））の併存が多いことが挙げられる [3]。実際、ADHD と非 ADHD の小児の 10 年間追跡調査によると、ADHD 群は非 ADHD 群と比較して、気分障害、不安障害、物質乱用及び反社会性障害（素行障害、反抗挑戦性障害、反社会性パーソナリティ障害）を成人になってから有意に高く発症したことが報告されている [4, 5]。また、小児期には見逃されていた ADHD が、家庭生活や社会生活の場面で困難を感じる（不注意による仕事上の失敗やそれによる転職や失職、日常生活における順序立てた行動や整理整頓の困難さ、忘れ物が多い等）ことにより成人後に初めて診断される場合もある [3, 4]。

このように、成人後に ADHD 症状により生きにくさを感じることもある一方で、成人 ADHD 推定有病患者のうち ADHD と診断されている患者の割合は極めて低く、多くの潜在患者が存在すると考えられ、適切な診断と治療の必要性が高まってきていると考えられる。

2.5.6.1.2 現行の治療

成人 ADHD の薬物療法は、小児 ADHD と同じく中枢刺激薬と非中枢刺激薬に分類される薬剤により行われるが、国内で成人 ADHD に対する適応を有する治療薬は、中枢刺激薬であるメチルフェニデート徐放性製剤（コンサータ）と、非中枢刺激薬であるアトモキセチン製剤（ストラテラ）との 2 剤のみである。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、それぞれ作用時間の異なる即放性製剤及び徐放性製剤が存在し、選択肢は多い。このように、国内では海外と比較して使用できる治療薬が少ないのが現状である。

コンサータは、投与開始後の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 週間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 [12]。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、コンサータとストラテラは、作用機序に重複があることから互いに併用注意となっている。さらに、2.5.1.1 項及び 2.5.6.1.1 項に記載したように、成人 ADHD では二次障害（不安症群や抑うつ障害群、物質関連障害群）や合併症（気分障害、不安障害、物質乱用及び反社会性障害）の併存が多く、それらに対する治療

薬の服用が必要な場合も考えられるが、コンサータ及びストラテラは、三環系抗うつ剤等とも併用注意となっている。

以上のような背景から、既存の薬剤による治療が禁忌である患者やこれらの薬剤により十分な有効性が認められない患者等に対して、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 (2.5.1.3 項参照)。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 新たな作用機序の成人 ADHD 治療薬である

本剤は α_2A アドレナリン受容体作動薬であり、グアンファシンが後シナプス α_2 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、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 (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 (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 項参照)。したがって、ストラテラやコンサータによる治療が禁忌である患者や、これらの薬剤により十分な症状改善が得られない可能性のある患者に対して、本剤は新たな第 1 選択薬になり得ると考えられ、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。また、ストラテラは、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用がコンサータの作用機序と重複しているため、両者は互いに併用注意となっているが、本剤はこれら既存の 2 剤それぞれとの併用が可能である。さらに、成人 ADHD 患者に多いとされる二次障害 (不安症群や抑うつ障害群、物質関連障害群) や合併症 (気分障害、不安障害、物質乱用及び反社会性障害) に対して三環系抗うつ剤や選択的セロトニン再取り込み阻害剤等の、既存の 2 剤と併用注意となっている薬剤の使用が必要な場合にも、本剤は使用可能である。

2.5.6.2.2 依存や乱用の心配がない

プラセボ対照試験及び継続長期試験において、D-2-A による薬物依存の調査を行った結果、薬物依存は認められなかった (2.5.5.3.9 項参照)。また、薬物乱用に関する有害事象の報告もなかった。本剤は選択的アドレナリン α_2A 受容体アゴニストであり、アドレナリン α_2A 受容体に対して高い親和性を有する。依存や乱用に関与しているドパミントランスポーター等に対する親和性は、アドレナリン α_2A 受容体に対する親和性と比較して 100 倍以上の乖離を示すことから、臨床上これらの分子を介した薬物依存が生じる可能性は低いと考えられ [1.13.1-2.6.2.2.1 項及び 1.13.1-2.6.2.3.1 項参照]、臨床試験結果からも依存や乱用のリスクがないことが裏付けられた。

2.5.6.2.3 ADHD 症状をプラセボと比較して有意に改善する

プラセボ対照試験において、主要評価指標である最終評価時 (Week 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量を解析した結果、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な症状改善が認められた。Week 10 でのプラセボに対する効果サイズは 0.52 であった (2.5.4.2.1.1 項参照)。また、他の評価指標 (CAARS 日本語版サブスケールスコア、CGI-I 改善率、PGI-I 改善率等) からも、本剤群ではプラセボ群に対して有意に症状が改善

したことが示された (2.5.4.2.1 項参照).

2.5.6.2.4 服薬時間帯 (午前/午後) によって有効性, 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である

プラセボ対照試験において, 最終評価時 (Week 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアは, 午前に服薬した被験者集団でも午後に服薬した被験者集団でも本剤群でプラセボ群よりも有意に改善した (2.5.4.2.3.2 項参照). また, 有害事象の発現頻度は, 服薬時間帯に関わらず同程度であった (2.5.5.2.4.1 項参照). このことから, 本剤はライフスタイルに合わせた服用が可能であり, ADHD 治療の継続がより容易になると考えられる.

2.5.6.2.5 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

プラセボ対照試験において, 最終評価時 (Week 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版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はいずれもプラセボ群と比較して有意に改善した (2.5.4.2.1.2 項参照). このことから, 本剤の ADHD に対する治療効果は, 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く, 不注意症状に対する直接的な作用によるものであることが示唆された.

2.5.6.2.6 ADHD のいずれのサブタイプにも有効である

プラセボ対照試験において, 最終評価時 (Week 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアは, 「混合して存在」及び「不注意優勢に存在」のいずれの被験者でもプラセボ群と比較して本剤群で有意に改善した. 「多動・衝動優勢に存在」は例数が少ないため解釈に限界があるものの, 改善傾向がみられた (2.5.4.2.3.3 項参照). このことから, 本剤は, ADHD のいずれのサブタイプ (混合して存在, 不注意優勢に存在, 多動・衝動優勢に存在) の患者に対しても有効な治療薬であると考えられる.

2.5.6.2.7 QOL を改善する

プラセボ対照試験において, 疾患特異的な QOL の評価指標である AAQoL による評価では, 全てのサブスケールスコアが本剤群でプラセボ群よりも改善傾向にあり, 一部のサブスケールスコアでは投与群間に有意差が認められた (2.5.4.2.1.7 項参照). また, 継続長期試験では, AAQoL 合計スコアが全ての評価時点でベースラインと比較して有意に改善し, 一部のサブスケールスコアは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 (2.5.4.2.2.7 項参照). これらのことから, 本剤を投与することにより ADHD 症状が改善され, QOL の改善にもつながると考えられる.

2.5.6.2.8 日常生活の実行機能を改善する

プラセボ対照試験において, 被験者の実行機能に関する評価指標である BRIEF-A による評価では, T スコアの GEC index (全サブスケールの合計) で, Week 5, Week 10 とともに本剤群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた. また, Raw スコア及び T スコアとともに, 全ての

サブスケールスコアが本剤群でプラセボ群よりも改善傾向にあり、一部のサブスケールスコアでは投与群間に有意差が認められた (2.5.4.2.1.10 項参照)。また、継続長期試験では、Raw スコア、T スコアともに、全てのサブスケール及び合計スコアが、全ての評価時点でベースラインと比較して有意に改善した (2.5.4.2.2.10 項参照)。これらのことから、本剤を投与することによって日常生活の実行機能も改善することが示された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 心血管系への影響 (低血圧、徐脈、失神、投与中止時の血圧上昇)

プラセボ対照試験では、低血圧や徐脈に関連する有害事象 (本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度) として、血圧低下 (20.8%, 2.0%), 徐脈 (7.9%, 0%), 起立性低血圧 (5.0%, 0%), 洞性徐脈 (4.0%, 1.0%), 低血圧 (4.0%, 0%), 及び心拍数減少 (3.0%, 0%) が発現した。また、継続長期試験では、低血圧や徐脈に関連する有害事象 (発現頻度) として、血圧低下 (19.9%), 徐脈 (17.3%), 起立性低血圧 (4.2%), 低血圧 (1.0%), 洞性徐脈 (1.0%), 及び心拍数減少 (1.0%) が発現した (2.5.5.2.7.2 (1) 項参照)。これらの多くは軽度であり全て回復したが、本剤の薬理作用から、末梢血管抵抗が低下することで、低血圧及び徐脈、並びにこれらに伴って発現する可能性のある失神や、本剤の投与を突然中止することにより発現する可能性のある一過性の血圧上昇 (反跳現象) が発現することが予想される。このため、これらを重要な特定されたリスクとし、低血圧や徐脈等のある患者あるいは降圧薬や脈拍数を減少させる作用を有する薬剤を投与中の患者等には慎重に投与する旨、また、本剤の投与開始前及び用量変更の 1~2 週間後等に血圧及び脈拍数を測定する旨、添付文書において引き続き注意喚起することとした (2.5.5.3.1 項及び 2.5.5.3.2 参照)。さらに、低血圧や徐脈に関連する有害事象については、小児と比較して成人で発現頻度が特に高かった旨を添付文書に記載することとした (2.5.5.2.7.2 (1) 項参照)。

2.5.6.3.2 鎮静に関連する有害事象

プラセボ対照試験で本剤群に最も高頻度に発現した有害事象 (本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度) は傾眠 (34.7%, 8.0%) であった (2.5.5.2.3.2 項参照)。また、継続長期試験で最も高頻度に発現した有害事象 (発現頻度) もまた傾眠 (41.9%) であった (2.5.5.2.3.3 項参照)。これらはほとんどが軽度であり回復した (2.5.5.2.7.2 (4) 項参照) が、本剤の薬理作用から、交感神経活動が減弱することで、傾眠をはじめとした鎮静に関連する有害事象が発現することが予想される。このため、鎮静を重要な特定されたリスクとし、本剤を投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように、添付文書において引き続き注意喚起することとした (2.5.5.3.4 項参照)。

なお、成人における鎮静に関連する有害事象の発現頻度と、小児での発現頻度との間に大きな差はなかった (2.5.5.2.7.2 (4) 項参照)。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価結果を良好にするために重要となる、添付文書及びリスク管理活動の主要な内容

2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項に示したベネフィット及びリスクから、成人 ADHD に対する本剤のベネフィットはリスクを上回るものであった。本剤を開始用量 2 mg、増量幅 1 mg (1 週間以上の間隔をあけて増量)、維持用量 4～6 mg で投与した際の上記ベネフィット・リスク評価に基づく申請用法・用量及び効能・効果は、以下の通りとした。

- 申請する効能・効果

注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

- 申請する用法・用量

18 歳未満の患者：

通常、18 歳未満の患者には、体重 50 kg 未満の場合はグアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の場合はグアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。

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

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

18 歳以上の患者：

通常、18 歳以上の患者には、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、1 日 4～6 mg の維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、1 日用量は 6 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。

(今回下線部変更)

本剤の重要な特定されたリスクは、低血圧及び徐脈、失神、投与中止時の血圧上昇、並びに鎮静である。

低血圧及び徐脈については、通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項での注意喚起に加え、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け及び患者/保護者向け資材を作成及び配布し情報提供等を行う。

失神については、通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重

大な副作用」の項での注意喚起に加え、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け及び患者/保護者向け資材を作成及び配布し情報提供等を行う。

投与中止時の血圧上昇については、通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項での注意喚起に加え、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け及び患者/保護者向け資材を作成及び配布し情報提供等を行う。

鎮静については、通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項での注意喚起に加え、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け及び患者/保護者向け資材を作成及び配布し情報提供等を行う。

上記のように、本剤の重要な特定されたリスクは、通常のリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動によって管理することが可能と考える。

2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する結論

2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項に示した通り、本剤は既存の成人 ADHD 治療薬とは作用機序が異なる新たな薬剤であり、ADHD の不注意症状及び多動の症状を直接的に改善するだけでなく、ADHD 患者の QOL や実行機能も改善することが示された。傾眠や低血圧、徐脈等、本剤の薬理作用に起因する安全性上の課題はあるが、プラセボ対照試験及び継続長期試験では、これらに関連する重篤な有害事象は発現しておらず、18 歳以上の患者で新たなリスクが見出されなかったことから、2.5.6.4.1 項に記載した通り、市販後も注意喚起を行うことで管理可能であると考えられる。

以上のことから、成人 ADHD に対する本剤のベネフィットはリスクを上回るものであり、本剤は、既承認の ADHD 治療薬のアンメットニーズを満たす新たな第 1 選択薬になり得る薬剤として期待される。

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・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 4 版. じほう 2016; (3)-(35).
2. 阿部隆明. おとなの ADHD とパーソナリティ障害. 精神科治療学 2013; 28 (2): 199-205.
3. 星野仁彦. 成人になって初めて事例化する ADHD の臨床的特徴. 精神科治療学 2013; 28 (2): 171-7.
4. 赤間史明, 松本英夫. おとなの ADHD と統合失調症. 精神科治療学 2013; 28 (2): 191-8.
5. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. Psychol Med 2006; 36: 167-79.
6. 中村和彦, 大西将史, 内山敏, 他. おとなの ADHD の疫学調査. 精神科治療学 2013; 28 (2): 155-62.
7. 岡田俊. 成人期 ADHD の診立てと薬物療法における留意点. 精神科治療学 2013; 28 (3): 273-8.
8. Hallettland HB, Haavik J, Lundervold AJ. Set-shifting in adults with ADHD. J Int Neuropsychological Soc 2012; 18: 728-37.

9. Pazvantoglu O, Aker AA, Karabekiroglu K, et al. Neuropsychological weaknesses in adult ADHD; Cognitive functions as core deficit and roles of them in persistence to adulthood. J Int Neuropsychol Soc 2012; 18: 819-26.
10. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, et al. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [Fluorine-18]Fluorodopa positron emission tomographic study. J Neurosci 1998; 18 (15): 5901-7.
11. Rubia K, Halari R, Smith AB, et al. Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. J Child Psychol Psychiatry 2009; 50: 669-78.
12. 宮島祐, 石田悠. ADHD の薬物療法. Pharma Medica 2010; 28 (11): 29-32.
13. 市川宏伸, 齊藤万比古, 齊藤卓弥, 他. 成人用 ADHD 評価尺度 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の信頼性および妥当性の検討. 精神医学 2018; 60(4): 399-409.