

審議結果報告書

令和元年 6 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] インチュニブ錠1mg、同錠3mg
[一 般 名] グアンファシン塩酸塩
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 10 日

[審 議 結 果]

令和元年 5 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余（令和 7 年 3 月 29 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 31 年 4 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
[一 般 名] グアンファシン塩酸塩
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 10 日
[剤形・含量] 1 錠中にグアンファシン塩酸塩 1.14 又は 3.42 mg（グアンファシンとして 1 又は 3 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の成人期の注意欠陥/多動性障害（AD/HD）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

~~小児期における~~注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

（取消線部削除）

[用法及び用量]

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

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

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17 kg 以上 25 kg 未満	1 mg	1 mg	2 mg
25 kg 以上 34 kg 未満	1 mg	2 mg	3 mg
34 kg 以上 38 kg 未満	1 mg	2 mg	4 mg

38 kg以上42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg
42 kg以上50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg
50 kg以上63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg
63 kg以上75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg
75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg

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。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 31 年 3 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
 [一 般 名] グアンファシン塩酸塩
 [申 請 者] 塩野義製薬株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 8 月 10 日
 [剤形・含量] 1 錠中にグアンファシン塩酸塩 1.14 又は 3.42 mg (グアンファシンとして 1 又は 3 mg) を含有する錠剤
 [申請時の効能・効果] ~~小児期における~~注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

(取消線部削除)

[申請時の用法・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~~小児では~~グアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の場合~~小児では~~グアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。

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

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

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。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、アドレナリン α_2A 受容体に対して選択的な作用を有する 2,6-ジクロロフェニル酢酸誘導体であり、本剤は本薬を主成分とする徐放錠である。本邦において本剤は、2017 年 3 月に「小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）」の効能・効果で承認されている。なお、本邦では、本薬を有効成分とする即放性製剤であるエスタリック錠 0.5 mg が 1984 年に本態性高血圧症治療薬として承認されたが、商業上の理由から 2005 年に販売が中止され、2007 年に薬価基準から削除されている。

海外において本剤は、2018 年 3 月現在、小児期 AD/HD に対して米国、欧州等 35 カ国で承認されているが、成人期 AD/HD に対して本剤が承認されている国又は地域はない。

本邦では、2020 年 1 月から成人期 AD/HD に対する臨床試験が開始され、今般申請者は、成人期 AD/HD に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦では成人期 AD/HD を効能・効果として、メチルフェニデート塩酸塩徐放錠及びアトモキセチン塩酸塩が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中グアンファシン濃度は、LC-MS/MS（定量下限: 0.05 ng/mL）を用いて測定された。なお、本剤の主な臨床試験では、申請製剤（本剤 3 mg 錠）及び臨床試験用製剤（本剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠）が使用された。本剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠は本剤 3 mg 錠と形状が異なるが、製剤間で溶出挙動及び空腹時のバイオアベイラビリティが類似していることが確認されている。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1-01: A3112 試験）が提出された。特に記載のない限り、本薬の投与量はグアンファシンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 日本人健康成人における検討（CTD 5.3.3.1-01: A3112 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本剤 2、4、6、7 又は 8 mg を 1 日 1 回 5 日間ずつ漸増しながら反復経口投与したとき、血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。申請者は、本剤 1、2、3 及び 4 mg/日を反復経口投与した臨床薬理試験（初回承認申請時添付資料 CTD 5.3.3.1-01: A3111 試験）における C_{max} はそれぞれ 1.66 ± 0.36 、 3.05 ± 0.95 、 5.60 ± 2.13 及び 7.06 ± 2.98 ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 27.6 ± 5.80 、 52.1 ± 18.3 、 94.2 ± 36.6 及び 115 ± 50.5 ng·h/mL であったことを踏まえると、血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータは概ね用量に比例して増加することが示されたと考察している。

表 1 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中グアンファシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
2	8	2.70 ± 0.552	5.00	46.08 ± 10.47
4	8	7.71 ± 3.30	6.50	139.4 ± 58.16
6	8	11.7 ± 2.44	8.00	213.0 ± 45.79
7	8	12.2 ± 4.13	5.00	220.6 ± 83.44
8	8	14.6 ± 5.25	6.50	263.4 ± 98.31

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された検討結果に特段の問題はないものとする。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名 CTD	相	対象被験者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	A3112 試験 5.3.3.1-01	I	健康成人	12	プラセボ又は本剤 2～8 mg/日を 1 日 1 回 37 日間経口投与。	安全性 薬物動態
		A3132 試験 5.3.5.1-01	III	18 歳以上の AD/HD 患者	201	1 日 1 回経口投与。 用量調節期（5 週間）はプラセボ又は本剤 2 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 1 mg/日ずつ 4 mg/日まで増量し、その後増減量の規定に基づき 4～6 mg/日で調節。 用量固定期（5 週間）は用量調節期終了時の用量を継続。	有効性 安全性
		A3133 試験 （長期投与試験） 5.3.5.2-02	III	18 歳以上の AD/HD 患者	191	1 日 1 回 50 週間経口投与。 本剤 2 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 1 mg/日ずつ 4 mg/日まで増量し、その後増減量の規定に基づき 4～6 mg/日で調節。	有効性 安全性

7.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-01: A3112 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人健康成人（目標症例数 12 例：本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

投与期では、プラセボ又は本剤 2～8 mg/日を空腹時に 1 日 1 回 25 日間経口投与（本剤 2 mg/日から投与を開始し、5 日ごとに 4、6、7 及び 8 mg/日に増量）すると設定された。なお、投与期の後には 12 日間の漸減期（3 日ごとに 7、6、4 及び 2 mg/日に減量した後に中止）が設定された。

無作為化された 12 例（プラセボ群 3 例、本剤群 9 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象¹⁾（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 66.7%（2/3 例）、本剤群の 77.8%（7/9 例）に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は本剤群の 1 例（急性精神病）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 0%（0/3 例）、本剤群の 55.6%（5/9 例）（以下同順）に認められ、主な事象は起立性低血圧（0 例、3 例）、体位性めまい（0 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、仰臥位における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、初回投与 4 時間後ではプラセボ群で -3.3 及び -4.3 mmHg、本剤群（2 mg）で -1.3 及び -5.3 mmHg、投与 25 日目の投与 4 時間後ではプラセボ群で 1.3 及び 5.0 mmHg、本剤群（8 mg）で -3.3 及び -4.8 mmHg であった。また、仰臥位における脈拍数のベースラインからの変化量は、初回投与 4 時間後ではプラセボ群で -1.0 回/分、本剤群（2 mg）で -0.1 回/分、投与 25 日目の投与 4 時間後ではプラセボ群で -3.3 回/分、本剤群（8 mg）で -11.8 回/分であった。心電図について、臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人の健康成人に本剤 2～8 mg/日を反復経口投与したときの安全性に大きな問題は無いと考えることを説明した。

7.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験<20 年 月～20 年 月>）

DSM-5 により AD/HD と診断された²⁾18 歳以上の患者（目標症例数 190 例、各群 95 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、用量調節期（5 週間）はプラセボ又は本剤 2 mg/日から投与を開始し、1 週間ごとに 1 mg/日ずつ 4 mg/日まで増量した後、増減量の規定³⁾に基づき 4～6 mg/日で経口投与することとされた。用量固定期では用量調節期終了時の用量を継続して 5 週間経口投与することとされた。また、治療期の後には漸減期が設定され、3 日以上の間隔をあけて 1 mg/日ずつ減量し、2 mg/日まで減量した後中止することにより 2 週間で漸減投与を終了することとされた。なお、本剤の継続投与を希望する被験者は、漸減期の後、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）に移行可能とされた。

1) MedDRA/J version 19.0

2) 主な選択基準は（1）Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV™（CAADID）日本語版を用いて面接を行い、現在及び小児期の両方で DSM-5 による主診断（通院医療を受ける主な要因となる疾患）が AD/HD である患者、（2）ベースラインの ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版による評価で、不注意症状サブスコア又は多動性・衝動性症状サブスコアのうち、5 項目以上が 2 点以上であり、かつ合計スコアが 24 点以上である患者、及び（3）ベースラインの CGI-S スコアが 4 点（中等度の疾患）以上である患者であった。

3) (1) 投与開始 1 週間後及び 2 週間後に、それぞれ 3 mg/日及び 4 mg/日へ増量する。増量不可の場合、治験薬の投与を中止する。
(2) 血圧値と脈拍数が次の①～③のいずれか、かつ、④に該当する場合、増量は不可とする（①：収縮期血圧値が 90 mmHg 以下、かつベースライン値から 20 mmHg 以上の低下、②：拡張期血圧値が 50 mmHg 以下、かつベースライン値から 15 mmHg 以上の低下、③：脈拍数が 50 回/分以下、かつベースライン値から 15 回/分以上の低下、④：①～③に関連する自覚症状が被験者に新たに発現し、継続している）。
(3) 投与開始 3 週間後以降（A3132 試験では用量調節期終了まで）、被験者の安全性について特に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合（及び A3132 試験では CGI-I のスコアが 3 点（軽度改善）以上の場合）は、前回の増量から 5 日以上あけて現在の投与量から 1 mg/日増量する。
(4) 投与開始 2 週間後以降、本剤投与中、治験責任（分担）医師が被験者の安全性面を考慮して増量できないと判断した場合は、以下の①又は②の対応とする（①現在の投与量で維持が可能であれば、その投与量を継続する、②現在の投与量で維持が不可能であれば、5 mg/日以上を投与されている場合は、その投与量から（A3132 試験では 1 回に限り）1 mg/日減量する）。減量した場合、A3132 試験では再増量は不可。
(5) 2～4 mg/日投与時（又は A3132 試験では 1 回減量後）に、被験者の安全性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、投与を中止する。

無作為化症例 201 例（プラセボ群 100 例、本剤群 101 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、そのうち未観測例 1 例を除いた 200 例（100 例、100 例）が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 31 例（7 例、24 例）であり、主な中止理由は有害事象 24 例（3 例、21 例）、同意撤回 4 例（1 例、3 例）であった。

主要評価項目である、FAS における投与 10 週後の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版⁴⁾合計スコアのベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0005$ 、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアのベースライン値（30 未満／30 以上）及び AD/HD の病型（混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析）。

表 3 投与 10 週目の 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（FAS、MMRM）

	ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア		ベースライン からの変化量 ^{a)b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
	ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	31.70 ± 6.83 (100)	23.55 ± 10.29 (93)	-7.27 ± 1.07	-4.28 [-6.67, -1.88]	0.0005
本剤群	31.45 ± 5.92 (100)	19.53 ± 9.45 (79)	-11.55 ± 1.10		

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 調整平均値±標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアのベースライン値（30 点未満／30 点以上）及び AD/HD の病型（混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型）を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析

有害事象¹⁾（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 62.0%（62/100 例）、本剤群の 81.2%（82/101 例）に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は本剤群の 1 例（自殺企図）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 19.0%（19/100 例）、本剤群の 71.3%（72/101 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（7 例、33 例）、血圧低下（2 例、21 例）、口渇（0 例、20 例）、体位性めまい（1 例、15 例）、便秘（1 例、9 例）、浮動性めまい（0 例、8 例）、徐脈（0 例、8 例）、悪心（3 例、3 例）、起立性低血圧（0 例、5 例）、洞性徐脈（1 例、4 例）、頭痛（2 例、3 例）、低血圧（0 例、4 例）、倦怠感（3 例、1 例）、心拍数減少（0 例、3 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に意義のある変動⁵⁾として収縮期血圧上昇（9 例、6 例）、収縮期血圧低下（5 例、31 例）、拡張期血圧上昇（16 例、13 例）、拡張期血圧低下（6 例、41 例）、脈拍数増加（9 例、4 例）及び脈拍数減少（0 例、1 例）が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所見⁶⁾として洞性徐脈（0 例、1 例）、心電図 QT 延長（0 例、1 例）が認められた。

以上より申請者は、18 歳以上の AD/HD 患者において、本剤 4～6 mg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

4) DSM-IV における AD/HD の診断基準に準拠した 18 の評価項目（不注意症状サブスコア、多動性-衝動性症状サブスコア各 9 項目）について、それぞれ 0～3（0 は症状がない又はほとんどないことを示す）の 4 段階のスコアにより評価される。

5) バイタルサインについて、臨床的に意義のある変動として下記の事象が 1 回以上認められたことと設定された。

- ・収縮期血圧上昇：140 mmHg 以上を満たした上で、ベースラインからの上昇量が 5 mmHg 以上
- ・収縮期血圧低下：90 mmHg 未満を満たした上で、ベースラインからの低下量が 5 mmHg 以上
- ・拡張期血圧上昇：85 mmHg 以上を満たした上で、ベースラインからの上昇量が 5 mmHg 以上
- ・拡張期血圧低下：55 mmHg 以下を満たした上で、ベースラインからの低下量が 5 mmHg 以上
- ・脈拍数増加：100 回/分以上を満たした上で、ベースラインからの増加量が 5 回/分以上
- ・脈拍数減少：40 回/分未満を満たした上で、ベースラインからの減少量が 5 回/分以上

6) 最終観測時点で心電図異常と判定された所見

7.3 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験<20 年 月～20 年 月>）

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）を完了した患者及び新規登録された 18 歳以上の AD/HD 患者（目標症例数 190 例）を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、治療期は本剤 2 mg/日から投与を開始し、4 mg/日までは 1 週間ごとに 1 mg/日ずつ増量し、以降は増減量の規定³⁾に基づき 1 週間ごとに 4～6 mg/日の用量範囲で適宜増減して 1 日 1 回 50 週間経口投与すると設定され、漸減期は 2 週間（3 日以上の間隔をあけて 1 mg/日ずつ減量し、2 mg/日まで減量した後に中止）と設定された。総投与例数 191 例（継続例 150 例、新規例 41 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析集団の FAS であった。中止例は 67 例（55 例、12 例）であり、主な理由は有害事象発現 38 例（28 例、10 例）、効果不十分 15 例（14 例、1 例）、同意撤回 10 例（9 例、1 例）であった。

有効性評価項目である ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移は表 4 のとおりであった。

表 4 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移（FAS）

	継続例		新規例	全被験者
	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}		
試験開始時	24.76 ± 10.54 (88)	22.31 ± 10.47 (62)	32.80 ± 5.94 (41)	25.69 ± 10.42 (191)
1 週時	23.43 ± 10.50 (88)	20.82 ± 9.36 (62)	30.66 ± 6.25 (41)	24.14 ± 9.99 (191)
2 週時	22.33 ± 10.64 (83)	19.64 ± 8.98 (61)	27.56 ± 7.62 (41)	22.60 ± 9.89 (185)
3 週時	21.18 ± 11.23 (80)	18.82 ± 9.62 (61)	26.39 ± 7.35 (38)	21.48 ± 10.30 (179)
4 週時	20.33 ± 11.56 (73)	18.14 ± 9.22 (58)	24.46 ± 7.58 (37)	20.48 ± 10.22 (168)
5 週時	19.14 ± 11.21 (72)	16.83 ± 8.88 (58)	21.81 ± 7.78 (37)	18.93 ± 9.86 (167)
6 週時	18.54 ± 10.95 (68)	16.07 ± 9.08 (55)	20.68 ± 6.94 (37)	18.19 ± 9.62 (160)
10 週時	17.46 ± 11.21 (63)	15.84 ± 8.95 (55)	19.22 ± 6.91 (36)	17.29 ± 9.58 (154)
18 週時	17.61 ± 11.39 (57)	14.49 ± 8.24 (51)	17.35 ± 7.07 (34)	16.43 ± 9.46 (142)
26 週時	17.15 ± 11.55 (53)	13.17 ± 8.22 (48)	16.53 ± 8.52 (32)	15.56 ± 9.85 (133)
38 週時	16.55 ± 12.19 (49)	12.13 ± 7.32 (47)	14.97 ± 8.06 (31)	14.53 ± 9.77 (127)
50 週時	15.82 ± 11.69 (49)	11.80 ± 7.43 (45)	13.93 ± 8.42 (29)	13.90 ± 9.64 (123)
最終評価時	18.82 ± 11.06 (88)	14.44 ± 9.26 (62)	16.27 ± 9.68 (41)	16.85 ± 10.35 (191)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）における投与群

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁾は 94.2%（180/191 例）に認められたが、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 2 例（急性骨髄性白血病、上室性頻脈各 1 例）に認められた。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 83.8%（160/191 例）に認められ、主な事象は傾眠（77 例）、口渇（58 例）、血圧低下（38 例）、体位性めまい（34 例）、徐脈（33 例）、倦怠感（29 例）、便秘（18 例）、浮動性めまい（17 例）、悪心（9 例）、起立性低血圧（8 例）、頭痛（8 例）、口内乾燥（6 例）、不眠症（4 例）、睡眠障害（4 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に意義のある変動⁵⁾として収縮期血圧上昇（15 例、7 例）、収縮期血圧低下（42 例、7 例）、拡張期血圧上昇（31 例、14 例）、拡張期血圧低下（60 例、17 例）、脈拍数増加（13 例、5 例）及び脈拍数低下（1 例、0 例）が認められた。また心電図について、臨床的に意義のある異常所見⁶⁾として徐脈 5 例（5 例、0 例）が認められた。

以上より申請者は、18 歳以上の AD/HD 患者に本剤 4～6 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験における AD/HD 症状の評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）における有効性の主要評価項目として ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版を設定した根拠及び適切性、並びに ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版による AD/HD 症状の評価の信頼性及び妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦では成人期 AD/HD 患者に対し CAARS スクリーニング版の日本語版を有効性の主要評価項目として検証的試験が行われていたが、本剤の成人期に対する開発時には、CAARS 通常版の日本語版が使われるようになり、CAARS スクリーニング版の日本語版は臨床試験において使用できなくなったことを説明した。また申請者は、CAARS 通常版の質問項目数は 66 項目あり来院ごとの評価が実施困難であること、ADHD-RS-IV with adult prompts は DSM-IV における AD/HD の診断基準に基づく 18 項目で構成されており、被験者の来院ごとに評価が可能であることを踏まえ、A3132 試験の主要評価項目として ADHD-RS-IV with adult prompts を設定したことを説明した。その上で申請者は、海外において ADHD-RS-IV with adult prompts の妥当性が評価済みであることを踏まえ、試験開始前に日本語版を作成し、翻訳の正確性を確認したことを説明した。さらに申請者は、成人期 AD/HD 患者及び健康成人を対象とするバリデーション試験が実施され、ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の評価者内信頼性、評価者間信頼性及び妥当性が示されたことを説明した（精神医学 2018; 60: 399-409）。

また申請者は、A3132 試験を開始するにあたり、治験責任（分担）医師に対し評価尺度についてのトレーニングを行い、評価者間のばらつきを最小限にする対策を行ったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、A3132 試験における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版による評価は適切であったと考えることを説明した。

機構は、ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の信頼性及び妥当性が示され、また試験の実施にあたり評価を統一し、ばらつきを最小限にする方策が適切に取られていたことから、A3132 試験の主要評価項目を ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版としたことについて、大きな問題はないと考える。

7.R.1.2 有効性評価に対する鎮静の影響について

機構は、本剤投与時には鎮静関連の有害事象が認められること（7.R.2.3 参照）から、当該事象が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性について説明し、当該事象により見かけ上の改善がなかったかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）における投与 10 週目の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコア及び各サブスコアのベースラインからの変化量について、鎮静関連の有害事象の発現有無により検討した結果は表 5 のとおりであり、本剤群のうち鎮静関連の有害事象が認められた部分集団では当該事象が認められなかった部分集団よりもそれぞれの変化量が大きい傾向は認められたが、鎮静関連の有害事象が認められなかった部分集団においてもプラセボ群よりも大きい改善が認められたことを説明した。また申請者は、鎮静関連の有害事象により悪化すると考えられる ADHD-RS-IV with adult prompts 不注意サブスコアにおいても、本剤群で鎮静関連の有害事象が認められた部分集団で改善が認められていることから、鎮静関連の有害事象により症状がマスクされて本剤群で見かけ上改善

7) MedDRA PT で以下に該当する事象

傾眠、鎮静、疲労、嗜眠、無力症、過眠症、倦怠感、無感情、活動性低下、気力低下、不活発

が得られたものではなく、鎮静関連の有害事象の有無に関わらず本剤の有効性が示唆されていると考えることを説明した。

表 5 A3132 試験における鎮静関連の有害事象の有無別の投与 10 週時の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコア及び各サブスコアのベースラインからの平均変化量 (FAS、MMRM)

				スコア ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b)}
				ベースライン	10 週目	
合計スコア	プラセボ群			31.70 ± 6.83 (100)	23.55 ± 10.29 (93)	-7.27 ± 1.07
	本剤群	全体集団		31.45 ± 5.92 (100)	19.53 ± 9.45 (79)	-11.55 ± 1.10
		鎮静関連の 有害事象	あり	31.26 ± 6.25 (35)	15.78 ± 8.57 (27)	-15.65 ± 1.60
			なし	31.55 ± 5.78 (65)	21.48 ± 9.37 (52)	-9.45 ± 1.25
不注意 サブスコア	プラセボ群			21.88 ± 3.53 (100)	16.62 ± 6.46 (93)	-4.89 ± 0.76
	本剤群	全体集団		21.24 ± 3.42 (100)	13.82 ± 6.39 (79)	-7.39 ± 0.79
		鎮静関連の 有害事象	あり	20.89 ± 4.03 (35)	11.33 ± 5.86 (27)	-9.46 ± 1.15
			なし	21.43 ± 3.06 (65)	15.12 ± 6.32 (52)	-6.34 ± 0.90
多動性・衝動性 サブスコア	プラセボ群			9.82 ± 5.84 (100)	6.92 ± 5.84 (93)	-2.10 ± 0.52
	本剤群	全体集団		10.21 ± 5.60 (100)	5.71 ± 5.03 (79)	-3.84 ± 0.54
		鎮静関連の 有害事象	あり	10.37 ± 5.79 (35)	4.44 ± 4.39 (27)	-5.85 ± 0.75
			なし	10.12 ± 5.54 (65)	6.37 ± 5.26 (52)	-2.74 ± 0.61

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 調整平均値±標準誤差

投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアのベースライン値 (30 点未満/30 点以上) 及び AD/HD の病型 (混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型) を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

機構は、以上について了承した。

7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

7.R.1.3.1 AD/HD の病型による影響について

機構は、AD/HD の病型により本剤の有効性に差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験) における投与 10 週目の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコア及び各サブスコアのベースラインからの変化量について、AD/HD 病型別の部分集団解析結果は表 6 のとおりであり、多動性-衝動性優勢型の集団は各群 2 例と少なく結果の解釈が困難であるものの、混合型及び不注意優勢型の集団では一貫して本剤群で改善が認められていることから、AD/HD の病型が本剤の有効性に影響を与えた可能性は低いと考えることを説明した。

表 6 A3132 試験における AD/HD 病型別の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコア及び各サブスコアの
ベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

	病型	投与群	スコア ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b)}	プラセボ群との差 ^{c)} [95%信頼区間]
			ベースライン	10 週目		
合計スコア	混合型	プラセボ群	35.49 ± 7.41 (49)	26.56 ± 11.49 (48)	-8.56 ± 1.43	
		本剤群	34.73 ± 5.72 (51)	21.54 ± 9.46 (41)	-13.56 ± 1.47	-5.00 [-8.97, -1.04]
	不注意優勢型	プラセボ群	27.94 ± 3.34 (49)	20.00 ± 7.74 (43)	-7.85 ± 0.99	
		本剤群	27.83 ± 3.59 (47)	16.72 ± 8.47 (36)	-11.28 ± 1.07	-3.42 [-6.24, -0.61]
	多動性-衝動性優 勢型	プラセボ群	31.00 ± 7.07 (2)	27.50 ± 2.12 (2)	-3.50 ± 3.45	
		本剤群	33.00 ± 8.49 (2)	29.00 ± 15.56 (2)	-4.00 ± 3.45	-0.50 [-15.58, 14.58]
不注意 サブスコア	混合型	プラセボ群	22.43 ± 3.10 (49)	17.04 ± 6.56 (48)	-5.45 ± 0.84	
		本剤群	21.43 ± 3.32 (51)	14.29 ± 5.90 (41)	-7.72 ± 0.86	-2.28 [-4.66, 0.11]
	不注意優勢型	プラセボ群	21.84 ± 2.92 (49)	16.44 ± 6.32 (43)	-5.23 ± 0.83	
		本剤群	21.49 ± 2.69 (47)	13.44 ± 6.90 (36)	-8.05 ± 0.88	-2.81 [-5.22, -0.41]
	多動性-衝動性優 勢型	プラセボ群	9.50 ± 6.36 (2)	10.50 ± 7.78 (2)	1.12 ± 0.80	
		本剤群	10.50 ± 6.36 (2)	11.00 ± 9.90 (2)	0.38 ± 0.80	-0.74 [-3.15, 1.67]
多動性-衝動性 サブスコア	混合型	プラセボ群	13.06 ± 5.43 (49)	9.52 ± 6.13 (48)	-3.71 ± 0.65	
		本剤群	13.29 ± 4.39 (51)	7.24 ± 4.97 (41)	-6.46 ± 0.68	-2.75 [-4.62, -0.88]
	不注意優勢型	プラセボ群	6.10 ± 3.20 (49)	3.56 ± 2.77 (43)	-2.53 ± 0.33	
		本剤群	6.34 ± 3.75 (47)	3.28 ± 3.14 (36)	-3.16 ± 0.36	-0.63 [-1.61, 0.34]
	多動性-衝動性優 勢型	プラセボ群	21.50 ± 0.71 (2)	17.00 ± 5.66 (2)	-5.67 ± 4.57	
		本剤群	22.50 ± 2.12 (2)	18.00 ± 5.66 (2)	-3.33 ± 4.57	2.35 [-37.45, 42.15]

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 調整平均値±標準誤差

c) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV with adult prompts サブスコアのベースライン値を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured、ただし多動性-衝動性優勢型の集団における不注意サブスコアについては Compound Symmetry、多動性-衝動性サブスコアについては Heterogeneous AR(1)) による解析

7.R.1.3.2 前治療薬の影響について

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験) における投与 10 週目の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコア及び各サブスコアのベースラインからの変化量について、AD/HD の前治療薬の有無による部分集団解析結果は表 7 のとおりであり、合計スコアではいずれの集団においても本剤群でプラセボ群よりも改善が認められ、サブスコアについても前治療薬が非中枢刺激薬の場合の多動性-衝動性サブスコアを除き、一貫して本剤群でプラセボ群よりも改善が認められていることから、AD/HD に対する前治療薬の有無が本剤の有効性に影響を及ぼした可能性は低いと考えることを説明した。

表7 A3132 試験における前治療薬別の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコア及び各サブスコアの
ベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

	前治療薬	投与群	スコア ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b)}	プラセボ群との差 ^{c)} [95% 信頼区間]
			ベースライン	10 週目		
合計スコア	中枢刺激薬	プラセボ群	31.48 ± 7.03 (25)	25.39 ± 8.04 (23)	-5.45 ± 2.33	
		本剤群	31.95 ± 6.42 (22)	17.74 ± 8.96 (19)	-12.62 ± 2.27	-7.16 [-12.02, -2.31]
	非中枢刺激薬	プラセボ群	31.27 ± 6.97 (22)	21.20 ± 9.84 (20)	-8.61 ± 2.40	
		本剤群	29.52 ± 4.81 (21)	19.47 ± 10.61 (17)	-10.23 ± 2.35	-1.62 [-7.20, 3.96]
	なし	プラセボ群	31.98 ± 6.80 (53)	23.64 ± 11.32 (50)	-7.79 ± 1.49	
		本剤群	31.96 ± 6.04 (57)	20.35 ± 9.29 (43)	-12.22 ± 1.58	-4.44 [-7.85, -1.02]
不注意 サブスコア	中枢刺激薬	プラセボ群	22.24 ± 2.79 (25)	18.43 ± 5.31 (23)	-3.86 ± 1.72	
		本剤群	20.23 ± 4.10 (22)	12.47 ± 6.37 (19)	-7.27 ± 1.82	-3.41 [-6.66, -0.17]
	非中枢刺激薬	プラセボ群	21.95 ± 2.94 (22)	15.85 ± 5.98 (20)	-5.44 ± 1.72	
		本剤群	20.14 ± 3.10 (21)	12.35 ± 6.18 (17)	-8.15 ± 1.75	-2.71 [-6.79, 1.37]
	なし	プラセボ群	21.68 ± 4.06 (53)	16.10 ± 7.06 (50)	-5.34 ± 1.06	
		本剤群	22.04 ± 3.07 (57)	15.00 ± 6.39 (43)	-7.64 ± 1.12	-2.30 [-4.64, 0.04]
多動性-衝動性 サブスコア	中枢刺激薬	プラセボ群	9.24 ± 5.72 (25)	6.96 ± 5.05 (23)	-2.08 ± 1.22	
		本剤群	11.73 ± 5.39 (22)	5.26 ± 4.99 (19)	-5.27 ± 1.21	-3.19 [-5.53, -0.86]
	非中枢刺激薬	プラセボ群	9.32 ± 5.82 (22)	5.35 ± 5.13 (20)	-3.66 ± 1.12	
		本剤群	9.38 ± 5.48 (21)	7.12 ± 5.56 (17)	-3.02 ± 1.11	0.64 [-1.88, 3.16]
	なし	プラセボ群	10.30 ± 5.96 (53)	7.54 ± 6.39 (50)	-2.19 ± 0.70	
		本剤群	9.93 ± 5.71 (57)	5.35 ± 4.86 (43)	-4.27 ± 0.74	-2.08 [-3.64, -0.52]

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 調整平均値±標準誤差

c) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ADHD-RS-IV with adult prompts サブスコアのベースライン値を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

機構は、前治療薬が非中枢刺激薬の被験者において ADHD-RS-IV with adult prompts 多動性-衝動性サブスコアの改善が認められなかったものの、合計スコアでは前治療薬にかかわらず改善が認められたことを踏まえると、AD/HD に対する前治療薬の有無が本剤の有効性に臨床的な意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

7.R.2 本剤の安全性について

7.R.2.1 成人期及び小児期 AD/HD における安全性プロファイルの差異について

機構は、成人期及び小児期 AD/HD における本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験⁸⁾における主な有害事象は表 8 のとおりであり、口渇、血圧低下、体位性めまい、徐脈、浮動性めまい、不眠症、口内乾燥等の有害事象では成人期における発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、口渇及び口内乾燥については、一般的に加齢に伴って口腔内の常時乾燥状態の自覚度が増加する傾向にあること (Ann Jpn Prosthodont Soc 2015; 7:136-41)、その他の多くの有害事象も自覚的な症状であることから、小児期よりも成人期で高い割合で報告されたと考えることを説明した。さらに申請者は、中止に至った有害事象は、成人期において小児期よりも多く認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり処置を要することなく回復又は軽快したことを説明した。

8) 成人期: 短期投与試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験)、長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験)

小児期: 短期投与試験 (初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-01: A3122 試験)、長期投与試験 (初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-06: A3131 試験)

表 8 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現割合

	短期投与試験						長期投与試験	
	成人期		小児期				成人期	小児期
	A3132 試験		A3122 試験				A3133 試験	A3131 試験
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤			本剤	本剤
				0.04 mg/kg	0.08 mg/kg	0.12 mg/kg		
評価例数	100	101	67	66	65	66	191	222
すべての有害事象	62 (62.0)	82 (81.2)	41 (61.2)	50 (75.8)	53 (81.5)	61 (92.4)	180 (94.2)	215 (96.8)
重篤な有害事象	0	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.0)	6 (2.7)
中止に至った有害事象	3 (3.0)	20 (19.8)	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	10 (15.2)	38 (19.9)	13 (5.9)
主な有害事象								
口渇	0	22 (21.8)	0	0	0	1 (1.5)	59 (30.9)	3 (1.4)
血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)	38 (19.9)	18 (8.1)
体位性めまい	1 (1.0)	15 (14.9)	0	0	0	1 (1.5)	36 (18.8)	5 (2.3)
便秘	1 (1.0)	11 (10.9)	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)	21 (11.0)	15 (6.8)
浮動性めまい	0	8 (7.9)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	20 (10.5)	6 (2.7)
徐脈	0	8 (7.9)	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)	33 (17.3)	6 (2.7)
悪心	4 (4.0)	5 (5.0)	2 (3.0)	0	3 (4.6)	2 (3.0)	15 (7.9)	8 (3.6)
不眠症	0	5 (5.0)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	9 (4.7)	5 (2.3)
起立性低血圧	0	5 (5.0)	0	0	0	1 (1.5)	8 (4.2)	6 (2.7)
倦怠感	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	30 (15.7)	15 (6.8)
心拍数減少	0	3 (3.0)	0	0	0	1 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
動悸	0	2 (2.0)	0	0	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)
回転性めまい	0	2 (2.0)	0	1 (1.5)	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)
初期不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (3.0)	5 (2.6)	4 (1.8)
早期覚醒型不眠症	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)
疲労	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	3 (1.6)	2 (0.9)
上腹部痛	0	1 (1.0)	0	0	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)
鼻閉	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	6 (3.1)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	2 (2.0)	0	0	0	0	0	5 (2.6)	1 (0.5)
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.4)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	4 (2.1)	2 (0.9)
睡眠障害	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)
無力症	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)

発現例数（発現割合（％））

その上で申請者は、個別の有害事象として、本剤の安全性プロファイルも踏まえ、心血管系の有害事象、中枢神経系の有害事象、転倒及び外傷関連の有害事象、失神関連の有害事象、体重増加及び減少関連の有害事象、消化器系の有害事象、糖代謝異常関連の有害事象、脂質代謝異常関連の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

7.R.2.2 心血管系の有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）における血圧（収縮期及び拡張期）及び脈拍数の変化量は表 9 のとおりであり、本剤群において投与期間中に血圧及び脈拍数の低下が認められたこと、血圧及び脈拍数の低下は本剤の投与開始後及び増量後速やかに認められ、漸減期終了時はベースラインと同程度への回復が認められたことを説明した。

表 9 A3132 試験における血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の変化量

		Week 10 治療期終了時 (Week 10)			Week 12 漸減期終了時 (Week 12)	
		ベースライン 測定値	測定値	ベースライン からの変化量	測定値	ベースライン からの変化量
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群	114.67 ± 14.30 (100)	114.78 ± 13.65 (93)	-0.21 ± 7.61	114.43 ± 14.33 (91)	-0.41 ± 10.59
	本剤群	116.21 ± 12.13 (101)	107.07 ± 13.51 (79)	-10.31 ± 11.69	117.98 ± 13.39 (76)	0.76 ± 11.48
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群	73.44 ± 11.07 (100)	73.35 ± 10.36 (93)	-0.48 ± 7.02	72.03 ± 10.43 (91)	-1.67 ± 7.85
	本剤群	73.24 ± 10.74 (101)	65.79 ± 10.51 (79)	-8.21 ± 10.30	74.71 ± 10.69 (76)	0.72 ± 9.00
脈拍数 (回/分)	プラセボ群	76.06 ± 10.00 (100)	74.51 ± 8.88 (93)	-1.81 ± 9.71	74.05 ± 9.29 (91)	-2.12 ± 9.63
	本剤群	74.86 ± 9.80 (101)	66.18 ± 10.70 (79)	-8.64 ± 12.22	73.48 ± 10.96 (76)	-1.32 ± 9.73

平均値 ± 標準偏差（評価例数）、変化量の評価例数は各時点の測定値と同じ

また申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験⁹⁾における血圧（収縮期、拡張期）の低下及び脈拍数の減少が認められた被験者の割合は表 10 のとおりであり、収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下した被験者の割合は小児期と比較して成人期で高い傾向が認められたが、ベースラインの血圧値が高い被験者が特に 40 歳以上で多かったことが影響したと考えられることを説明した。また申請者は、拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下した被験者及び脈拍数が 20 回/分以上低下した被験者については、試験間で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 10 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における
ベースラインからの血圧（収縮期、拡張期）低下及び脈拍数減少が認められた被験者の割合

		短期投与試験				長期投与試験		
		成人期		小児期		成人期		小児期
		A3132 試験		A3122 試験		A3133 試験		A3131 試験
		プラセボ群	本剤 4～6 mg/日群	プラセボ群	本剤 1～6 mg/ 日群併合	継続例	新規例	本剤 1～6 mg/日
評価例数		100	100	67	197	150	41	222
収縮期 血圧 低下 (mmHg)	5 以上 10 未満	31 (31.0)	7 (7.0)	16 (23.9)	37 (18.8)	16 (10.7)	4 (9.8)	22 (9.9)
	10 以上 15 未満	19 (19.0)	17 (17.0)	24 (35.8)	42 (21.3)	22 (14.7)	8 (19.5)	47 (21.2)
	15 以上 20 未満	6 (6.0)	21 (21.0)	4 (6.0)	34 (17.3)	34 (22.7)	6 (14.6)	39 (17.6)
	20 以上	10 (10.0)	47 (47.0)	8 (11.9)	57 (28.9)	67 (44.7)	21 (51.2)	89 (40.1)
拡張期 血圧 低下 (mmHg)	5 以上 10 未満	31 (31.0)	10 (10.0)	16 (23.9)	42 (21.3)	27 (18.0)	7 (17.1)	34 (15.3)
	10 以上 15 未満	23 (23.0)	22 (22.0)	16 (23.9)	44 (22.3)	34 (22.7)	14 (34.1)	44 (19.8)
	15 以上 20 未満	6 (6.0)	29 (29.0)	5 (7.5)	34 (17.3)	42 (28.0)	8 (19.5)	41 (18.5)
	20 以上	5 (5.0)	30 (30.0)	6 (9.0)	45 (22.8)	35 (23.3)	12 (29.3)	73 (32.9)
脈拍数 減少 (回/分)	5 以上 10 未満	29 (29.0)	11 (11.0)	13 (19.4)	26 (13.2)	13 (8.7)	4 (9.8)	19 (8.6)
	10 以上 15 未満	25 (25.0)	27 (27.0)	11 (16.4)	35 (17.8)	41 (27.3)	7 (17.1)	42 (18.9)
	15 以上 20 未満	7 (7.0)	21 (21.0)	7 (10.4)	36 (18.3)	31 (20.7)	10 (24.4)	41 (18.5)
	20 以上	7 (7.0)	34 (34.0)	14 (20.9)	76 (38.6)	54 (36.0)	18 (43.9)	108 (48.6)

発現例数（発現割合（%））

なお申請者は、漸減期終了時にベースラインからの血圧上昇及び脈拍数増加が認められた被験者の割合は表 11 のとおりであり、A3132 試験ではプラセボ群と比較して拡張期及び収縮期血圧が 5 mmHg 以上増加した被験者の割合が本剤群で高い傾向が認められたものの、成人期 AD/HD 患者と小児期 AD/HD 患者の間では、拡張期及び収縮期血圧が 5 mmHg 以上増加した被験者の割合に大きな差異は認められず、反跳性の高血圧について臨床的に大きな問題となることはなかったことを説明した。また、脈拍数が増加した被験者の割合については A3132 試験のプラセボ群及び本剤群の間で、また成人期 AD/HD 患者と小児期 AD/HD 患者の間で大きな差異は認められず、反跳性の脈拍数増加について臨床的に大きな問題となることはなかったことを説明した。

表 11 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における
ベースラインからの血圧（収縮期、拡張期）上昇及び脈拍数増加が認められた被験者の割合

		短期投与試験				長期投与試験		
		成人期		小児期		成人期		小児期
		A3132 試験		A3122 試験		A3133 試験		A3131 試験
		プラセボ群	本剤 4～6 mg/日群	プラセボ群	本剤 1～6 mg/日群併合	継続例	新規例	本剤 1～6 mg/日
評価例数		91	76	63	183	95	29	191
収縮期 血圧 上昇 (mmHg)	5 以上 10 未満	7 (7.7)	12 (15.8)	7 (11.1)	26 (14.2)	18 (18.9)	7 (24.1)	23 (12.0)
	10 以上 15 未満	11 (12.1)	7 (9.2)	6 (9.5)	22 (12.0)	9 (9.5)	2 (6.9)	30 (15.7)
	15 以上 20 未満	8 (8.8)	4 (5.3)	5 (7.9)	9 (4.9)	6 (6.3)	5 (17.2)	26 (13.6)
	20 以上	1 (1.1)	3 (3.9)	5 (7.9)	15 (8.2)	9 (9.5)	2 (6.9)	26 (13.6)
拡張期 血圧 上昇 (mmHg)	5 以上 10 未満	10 (11.0)	15 (19.7)	8 (12.7)	28 (15.3)	16 (16.8)	9 (31.0)	27 (14.1)
	10 以上 15 未満	5 (5.5)	8 (10.5)	12 (19.0)	21 (11.5)	10 (10.5)	3 (10.3)	24 (12.6)
	15 以上 20 未満	2 (2.2)	2 (2.6)	3 (4.8)	14 (7.7)	8 (8.4)	4 (13.8)	17 (8.9)
	20 以上	0	1 (1.3)	4 (6.3)	11 (6.0)	3 (3.2)	0	29 (15.2)
脈拍数 増加 (回/分)	5 以上 10 未満	10 (11.0)	15 (19.7)	10 (15.9)	27 (14.8)	22 (23.2)	8 (27.6)	24 (12.6)
	10 以上 15 未満	7 (7.7)	3 (3.9)	4 (6.3)	20 (10.9)	7 (7.4)	2 (6.9)	19 (9.9)
	15 以上 20 未満	0	3 (3.9)	7 (11.1)	10 (5.5)	7 (7.4)	2 (6.9)	16 (8.4)
	20 以上	2 (2.2)	2 (2.6)	7 (11.1)	16 (8.7)	9 (9.5)	0	26 (13.6)

発現例数（発現割合（％））

さらに申請者は、本剤投与により血圧低下及び脈拍数の減少が認められたことを踏まえ、心血管系への影響について、以下のように説明した。

- 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験⁹⁾における心血管系の有害事象⁹⁾の発現割合は表 12 のとおりであり、A3132 試験の本剤群で血圧低下、徐脈、起立性低血圧、洞性徐脈、低血圧等の有害事象が多く認められ、有害事象により投与中止に至った被験者はプラセボ群で 1 例、本剤群で 10 例認められた。投与中止に至った有害事象はいずれも用量調節期に認められ、投与開始時に 4 mg/日まで強制的に漸増を行ったことが影響していると考えられた。

表 12 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現割合

	短期投与試験						長期投与試験	
	成人期		小児期				成人期	小児期
	A3132 試験		A3122 試験				A3133 試験	A3131 試験
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤			本剤	本剤
				0.04 mg/kg	0.08 mg/kg	0.12 mg/kg		
評価例数	100	101	67	66	65	66	191	222
心血管系の有害事象	4 (4.0)	40 (39.6)	1 (1.5)	6 (9.1)	4 (6.2)	22 (33.3)	77 (40.3)	46 (20.7)
主な有害事象								
血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)	38 (19.9)	18 (8.1)
徐脈	0	8 (7.9)	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)	33 (17.3)	6 (2.7)
起立性低血圧	0	5 (5.0)	0	0	0	1 (1.5)	8 (4.2)	6 (2.7)
洞性徐脈	1 (1.0)	4 (4.0)	0	2 (3.0)	0	3 (4.5)	2 (1.0)	2 (0.9)
低血圧	0	4 (4.0)	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)	2 (1.0)	8 (3.6)
動悸	0	2 (2.0)	0	0	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)
心拍数減少	0	3 (3.0)	0	0	0	1 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.4)

発現例数（発現割合（％））

- 成人期では小児期よりも心血管系の有害事象の発現割合が高く、血圧低下及び脈拍数の減少に関する有害事象の発現が多かった。年齢区分による発現状況や、ベースラインの血圧値及び脈拍数の違いによる発現状況について検討したものの、これらの背景因子別の有害事象の発現状況に明確な違いは認められなかったことから、成人期において有害事象の発現割合が高かった理由は明確にならなかった。なお、血圧低下及び脈拍数の減少に関する有害事象はいずれも非重篤であり、A3133 試験における徐脈 1 例（高度）を除いて軽度又は中等度であった。

9) MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」、並びに HLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象

- 心電図所見における QT 間隔について、A3132 試験では QTcF 間隔が投与 5 週目に 450 ms を超えた被験者の割合はプラセボ群で 2.0% (2/99 例)、本剤群で 1.0% (1/98 例) であったが、480 ms を超えた被験者は認められなかった。ベースラインからの QTcF 間隔の変化量が投与 5 週目に 30 ms を超えた被験者の割合はプラセボ群で 3.0% (3/99 例)、本剤群で 1.0% (1/98 例) であったが、60 ms を超えた被験者は認められなかった。A3133 試験では、最終評価時まで QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者は A3132 試験でのプラセボ投与集団で 4.7% (4/86 例)、本剤投与集団で 3.3% (2/60 例)、新規投与集団で 2.5% (1/40 例) であったが、480 ms を超えた被験者は認められなかった。ベースラインからの QTcF 間隔の変化量が最終評価時まで 30 ms を超えた被験者の割合は A3132 試験でのプラセボ投与集団で 5.8% (5/86 例)、本剤投与集団で 5.0% (3/60 例)、新規投与例で 5.0% (2/40 例) であったが、60 ms を超えた被験者は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、投与開始前及び用量変更の 1～2 週間後に、また至適用量の決定後も 4 週間に 1 回を目途に血圧及び脈拍数を測定するよう添付文書で既に注意喚起を行っていること、投与開始前には心電図異常の有無について確認し、心電図異常が認められた場合には投与の可否を慎重に検討するとともに、心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は定期的に心電図検査を行うなど患者の状態を慎重に観察するよう添付文書で既に注意喚起を行っていることから、本剤投与時におけるモニタリングについてさらなる注意喚起の必要性はないと考えることを説明した。

7.R.2.3 中枢神経系の有害事象について

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験⁹⁾における中枢神経系の有害事象¹⁰⁾及び鎮静関連の有害事象⁷⁾の発現割合は表 13 のとおりであり、傾眠が多く認められたこと、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験) の本剤群及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験) では体位性めまい、浮動性めまい等の有害事象が小児期と比較して多く認められたことを説明した。また申請者は、成人期及び小児期で認められた事象には大きな違いはなかったものの、重症度については小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験ではいずれも軽度又は中等度であったのに対し、成人期では高度の有害事象が A3132 試験で 2 例 (自殺企図、浮動性めまい各 1 例)、A3133 試験で 1 例 (依存 1 例) 認められており、重篤な有害事象は A3132 試験で 1 例 (自殺企図 1 例) 認められたものの、治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、中枢神経系の有害事象の多くは自覚症状の訴えにより報告される事象であることから、小児期と比較して成人期でより高頻度に報告されたと考えられ、小児期と成人期の間に臨床上問題となり得る安全性の差異はないと考えることを説明した。

10) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

表 13 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現割合

	短期投与試験						長期投与試験	
	成人期		小児期				成人期	小児期
	A3132 試験		A3122 試験				A3133 試験	A3131 試験
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤			本剤	本剤
				0.04 mg/kg	0.08 mg/kg	0.12 mg/kg		
評価例数	100	101	67	66	65	66	191	222
中枢神経系の有害事象	16 (16.0)	54 (53.5)	9 (13.4)	29 (43.9)	32 (49.2)	40 (60.6)	122 (63.9)	147 (66.2)
主な有害事象								
傾眠	8 (8.0)	35 (34.7)	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)	80 (41.9)	127 (57.2)
体位性めまい	1 (1.0)	15 (14.9)	0	0	0	1 (1.5)	36 (18.8)	6 (2.7)
浮動性めまい	0	8 (7.9)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	20 (10.5)	6 (2.7)
頭痛	5 (5.0)	3 (3.0)	4 (6.0)	5 (7.6)	8 (12.3)	9 (13.6)	14 (7.3)	31 (14.0)
不眠症	0	5 (5.0)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	9 (4.7)	5 (2.3)
初期不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	2 (3.0)	5 (2.6)	4 (1.8)
中期不眠症	2 (2.0)	1 (1.0)	0	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	3 (1.6)	13 (5.9)
鎮静関連の有害事象	10 (10.0)	35 (34.7)	5 (7.5)	23 (34.8)	24 (36.9)	37 (56.1)	95 (49.7)	133 (59.9)
主な有害事象								
傾眠	8 (8.0)	35 (34.7)	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)	80 (41.9)	127 (57.2)
疲労	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	3 (1.6)	2 (0.9)
倦怠感	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	30 (15.7)	15 (6.8)

発現例数（発現割合（％））

以上を踏まえ申請者は、本剤の交感神経活動の減弱作用により、傾眠等の鎮静関連の有害事象が発現すると考えられることを踏まえ、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既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.2.4 転倒・外傷関連の有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）における転倒・外傷関連の有害事象¹¹⁾の発現割合は、A3132 試験のプラセボ群で 1.0%（1/100 例；挫傷及び創傷各 1 例）、本剤群で 2.0%（2/101 例、靱帯捻挫及び挫傷各 1 例）、A3133 試験では 4.7%（9/191 例、挫傷及び創傷各 4 例、靱帯捻挫 2 例、裂傷 1 例）であったこと、小児期と比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

また申請者は、国内外製造販売後安全性情報¹²⁾における転倒・外傷関連の有害事象の報告状況は表 14 のとおりであり、小児/成人別の推定曝露人年が不明であるため、単位人年あたりの報告率に基づく比較はできないものの、転倒・外傷関連の有害事象の報告件数が成人及び小児のいずれにおいても少なく、成人で小児と異なる有害事象は認められていないと考えることを説明した。

11) MedDRA PT で以下に該当する事象

内臓損傷、分娩時外傷、創傷、創傷出血、創傷感染、創傷汚染、創傷血腫、創合併症、創壊死、外傷後疼痛、外傷後骨粗鬆症、外傷性ショック、外傷性出血、外傷性切断、外傷性潰瘍、外傷性血腫、多発性外傷、損傷、筋骨格系損傷、軟部組織損傷、転倒、骨挫傷、骨格損傷、挫傷、靱帯捻挫、裂傷、骨折

12) 国内は集計期間 2017 年 5 月 26 日～2018 年 9 月 17 日（推定曝露人年 75105 人年）、海外は集計期間 2009 年 9 月～2018 年 9 月 17 日（推定曝露人年 1126691 人年）

表 14 国内外の製造販売後安全性情報における転倒・外傷関連の有害事象

	国内			海外		
	成人	小児	年齢不明	成人	小児	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	33 (7)	4044 (158)	346 (13)	738 (40)	8272 (889)	2856 (239)
転倒・外傷関連の有害事象	0	6 (0)	0	5 (0)	10 (1)	4 (1)
主な事象						
転倒	0	6 (0)	0	3 (0)	7 (1)	3 (1)
靱帯捻挫	0	0	0	1 (0)	0	0
挫傷	0	0	0	1 (0)	2 (0)	1 (0)
創傷出血	0	0	0	0	1 (0)	0

報告件数（うち重篤な件数）

以上を踏まえ申請者は、転倒・外傷関連の有害事象については添付文書において既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.2.5 失神関連の有害事象について

申請者は、失神関連の有害事象¹³⁾の発現割合は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）のプラセボ群で 1.0%（1/100 例、失神 1 例）、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）で 0.5%（1/191 例、意識消失 1 例）認められたのみであり、小児期と比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

また申請者は、国内外製造販売後安全性情報¹²⁾における失神関連の有害事象の報告状況は表 15 のとおりであり、小児/成人別の推定曝露人年が不明であるため、単位人年あたりの報告率による比較はできないものの、成人において小児と異なる有害事象は認められていないと考えることを説明した。

表 15 国内外の製造販売後安全性情報における失神関連の有害事象

	国内			海外		
	成人	小児	年齢不明	成人	小児	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	33 (7)	4044 (158)	346 (13)	738 (40)	8272 (889)	2856 (239)
失神関連の有害事象	0	14 (2)	1 (0)	5 (5)	109 (99)	38 (34)
失神	0	11 (0)	1 (0)	4 (4)	68 (66)	28 (28)
意識消失	0	3 (2)	0	1 (1)	25 (25)	5 (5)
失神寸前の状態	0	0	0	0	12 (4)	5 (1)
意識レベルの低下	0	0	0	0	3 (3)	0
意識変動	0	0	0	0	1 (1)	0

報告件数（うち重篤な件数）

以上を踏まえ申請者は、失神関連の有害事象については添付文書において既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.2.6 体重増加又は減少関連の有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）における本剤投与後の体重の変動は表 16 のとおりであり、本剤投与後に体重が 7%以上増加又は減少した症例の割合が高くなる傾向は認められず、臨床的に意義のある体重の変動は認められなかったことを説明した。

13) MedDRA PT で以下に該当する事象

失神、意識消失、失神寸前の状態、意識レベルの低下、意識変動

表 16 成人期 AD/HD 患者対象の国内臨床試験における投与後の体重変動

評価時期 ^{a)}	プラセボ/本剤集団 ^{b)}			本剤/本剤集団		
	評価例数	7%以上減少	7%以上増加	評価例数	7%以上減少	7%以上増加
4～5 週	111	0	0	84	0	0
10 週	99	2 (2.0)	1 (1.0)	79	0	0
22 週	86	3 (3.5)	1 (1.2)	55	2 (3.6)	1 (1.8)
30 週	82	4 (4.9)	0	51	3 (5.9)	1 (2.0)
38 週	80	5 (6.3)	2 (2.5)	48	3 (6.3)	2 (4.2)
50 週	78	4 (5.1)	3 (3.8)	47	5 (10.6)	5 (10.6)
64 週/最終投与時	125	6 (4.8)	8 (6.4)	98	7 (7.1)	7 (7.1)

発現例数（発現割合（％））

a) 本剤投与開始時点（プラセボ/本剤集団: A3133 試験開始時、本剤/本剤集団: A3132 試験開始時）からの期間

b) A3133 試験の新規例を含む

また申請者は、体重増加及び体重減少関連の有害事象¹⁴⁾の発現について、A3132 試験のプラセボ群で 0%（0/100 例）、本剤群で 1.0%（1/101 例、体重増加 1 例）、A3133 試験で 1.6%（3/191 例、体重増加 3 例）であり、臨床的に意義のある影響は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、小児期 AD/HD 患者では本剤の投与により体重の増加が認められたことから添付文書において注意喚起を行っているものの、成人期では体重の増減に関する影響は認められなかったことから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.2.7 消化器系の有害事象について

申請者は、成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験⁸⁾における消化器系の有害事象¹⁵⁾の発現割合は表 17 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）の本剤群で便秘等の有害事象が多く認められたものの、いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかったこと、成人期及び小児期で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 17 成人期又は小児期 AD/HD 患者を対象とした国内臨床試験における消化器系の有害事象の発現割合

	短期投与試験						長期投与試験	
	成人期		小児期				成人期	小児期
	A3132 試験		A3122 試験				A3133 試験	A3131 試験
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤			本剤	本剤
				0.04 mg/kg	0.08 mg/kg	0.12 mg/kg		
評価例数	100	101	67	66	65	66	191	222
消化器系の有害事象	12 (12.0)	27 (26.7)	11 (16.4)	10 (15.2)	14 (21.5)	16 (24.2)	65 (34.0)	90 (40.5)
主な有害事象								
便秘	1 (1.0)	11 (10.9)	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)	21 (11.0)	15 (6.8)
悪心	4 (4.0)	5 (5.0)	2 (3.0)	0	3 (4.6)	2 (3.0)	15 (7.9)	8 (3.6)
下痢	3 (3.0)	4 (4.0)	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.1)	9 (4.7)	21 (9.5)
腹痛	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.5)	6 (9.1)	2 (3.1)	4 (6.1)	5 (2.6)	24 (10.8)
齲歯	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)	4 (2.1)	19 (8.6)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	6 (3.1)	1 (0.5)
口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	4 (2.1)	9 (4.1)
嘔吐	1 (1.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	4 (2.1)	11 (5.0)

発現例数（発現割合（％））

以上を踏まえ申請者は、消化器系の有害事象について、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

14) MedDRA PT で以下に該当する事象

異常体重増加、中心性肥満、肥満、過体重、体重増加

15) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

7.R.2.8 糖代謝異常関連の有害事象について

申請者は、本剤投与時の糖代謝異常のリスクについて、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）においては空腹時血糖の情報収集は行われておらず、尿糖のみ情報収集されていた。尿糖がベースライン時に正常で、本剤投与後に異常（基準値の範囲外）であった被験者の割合は、A3132 試験のプラセボ群で 3.0%（3/99 例）、本剤群で 4.3%（4/94 例）、A3133 試験で 6.0%（11/191 例）であった。
- A3132 試験及び A3133 試験では、糖代謝異常関連の有害事象¹⁶⁾の発現は認められなかった。国内外製造販売後安全性情報¹²⁾において、糖代謝異常関連の有害事象は国内で 1 件（13.31 件/100 万人年、うち重篤 0 件）報告され、小児 1 件（血中ブドウ糖増加 1 件）のみであった。また、海外では 17 件（15.09 件/100 万人年、うち重篤 8 件）報告され、小児 9 件（重篤 4 件）、成人 2 件（重篤 0 件）、不明 6 件（重篤 4 件）であった。主な有害事象は血中ブドウ糖増加 4 件（小児 3 件、成人 1 件、不明 0 件）、低血糖 3 件（小児 2 件、成人 0 件、不明 1 件）であった。小児/成人別の推定曝露人年が不明であるため、単位人年あたりの報告率に基づく比較はできないものの、糖代謝異常関連の有害事象の報告件数が成人及び小児のいずれにおいても少なく、成人で小児と異なる有害事象は認められていないと考える。

以上を踏まえ申請者は、糖代謝異常関連の有害事象について、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.2.9 自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.2.9.1 自殺関連の有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）における自殺関連の有害事象¹⁷⁾の発現割合は、A3132 試験の本剤群で 1.0%（1/101 例；自殺企図 1 例）、A3133 試験で 0.5%（1/191 例；故意の自傷行為 1 例）に認められたのみであったこと、小児国内第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-01 : A3122 試験）では認められず、小児国内長期投与試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-06 : A3131 試験）では 0.9%（2/222 例；自殺念慮 1 例、自傷行動 1 例）に認められたことを説明した。

また申請者は、国内外製造販売後安全性情報¹²⁾における自殺関連の有害事象の報告状況は表 18 のとおりであり、小児/成人別の推定曝露人年が不明であるため、単位人年あたりの報告率に基づく比較はできないものの、成人において小児と異なる有害事象は認められていないと考えることを説明した。

16) MedDRA HLGT「糖代謝障害（糖尿病を含む）」及び HLT「炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）」に含まれる事象

17) MedDRA SMQ「自殺／自傷（広域）」に含まれる事象

表 18 国内外の製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象

	国内			海外		
	成人	小児	年齢不明	成人	小児	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	33 (7)	4044 (158)	346 (13)	738 (40)	8272 (889)	2856 (239)
自殺関連の有害事象	1 (0)	16 (3)	2 (0)	11 (10)	73 (65)	22 (19)
主な事象						
企図的過量投与	1 (0) ^{a)}	11 (0) ^{a)}	1 (0) ^{a)}	1 (1)	12 (10)	3 (2)
故意の自傷行為	0	0	0	2 (1)	13 (8)	2 (1)
自殺念慮	0	3 (1)	1 (0)	6 (6)	32 (32)	14 (13)
自殺企図	0	2 (2)	0	0	6 (6)	1 (1)
自傷念慮	0	0	0	1 (1)	6 (5)	0
自殺行為	0	0	0	0	3 (3)	2 (2)

報告件数（うち重篤な件数）

a) 国内では企図的過量投与は重篤度の評価をしていないことから、一律に非重篤としている

以上を踏まえ申請者は、成人及び小児で自殺関連の有害事象のリスクが異なる傾向は認められなかったこと、添付文書において既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.2.9.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）における敵意・攻撃性関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合について、A3132 試験の本剤群で 1.0%（1/101 例；攻撃性 1 例）、A3133 試験で 0.5%（1/191 例；易刺激性及び裂傷 1 例）に認められたのみであったことを説明した。

また、申請者は、国内外製造販売後安全性情報¹²⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況は表 19 のとおりであり、小児/成人別の推定曝露人年が不明であるため、単位人年あたりの報告率による比較はできないものの、成人において小児と異なる有害事象は認められていないと考えることを説明した。

表 19 国内外の製造販売後安全性情報における敵意・攻撃性関連の有害事象

	国内			海外		
	成人	小児	年齢不明	成人	小児	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	33 (7)	4044 (158)	346 (13)	738 (40)	8272 (889)	2856 (239)
敵意・攻撃性関連の有害事象	1 (0)	120 (1)	19 (0)	22 (1)	830 (69)	247 (17)
主な事象						
攻撃性	0	26 (0)	32 (3)	4 (1)	176 (12)	64 (0)
易刺激性	0	43 (0)	5 (0)	5 (0)	122 (2)	39 (0)
精神運動興奮	0	0	0	4 (0)	93 (2)	28 (2)
激越	0	19 (0)	3 (0)	1 (0)	64 (9)	25 (0)
衝動行為	0	0	0	2 (0)	66 (1)	14 (2)
社会的行為障害	0	0	0	1 (0)	62 (0)	12 (1)
怒り	0	12 (1)	2 (0)	2 (2)	54 (2)	15 (0)
感情不安定	1 (0)	13 (0)	1 (0)	0	51 (2)	13 (2)
異常行動	0	1 (0)	0	1 (0)	31 (5)	9 (0)
精神病的障害	0	0	0	1 (0)	12 (8)	7 (6)

報告件数（うち重篤な件数）

以上を踏まえ申請者は、成人及び小児で敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクが異なる傾向は認められなかったこと、添付文書において既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

18) MedDRA SMQ「敵意／攻撃性（広域）」に含まれる事象

- 成人期 AD/HD 患者では血圧低下及び脈拍数減少が小児期 AD/HD 患者と比較して多く認められたこと、及び投与中止に至った心血管系の有害事象が用量調節期に認められたことを踏まえると、低血圧及び徐脈のリスクについて成人期及び小児期 AD/HD 患者における違いも含めて添付文書で注意喚起を行った上で、本剤投与時におけるモニタリングを適切に行う必要がある。
- 成人期 AD/HD 患者では心血管系の有害事象の頻度は高いものの、重度又は重篤な有害事象の割合は低かったことを踏まえると、小児期 AD/HD 患者と同様のモニタリングを行うことに大きな問題はない。
- また、成人期 AD/HD 患者では心血管系の合併症を有する患者及び心血管系に影響を及ぼす薬剤を併用している患者が本剤の投与対象に含まれると想定されること等から、本剤を長期間投与した際の心血管系の安全性について製造販売後において引き続き検討する必要がある。
- 以上の心血管系に関するリスク管理の方策及び製造販売後の検討については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。
- なお、その他の有害事象については、成人期 AD/HD 患者と小児期 AD/HD 患者で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はない。

7.R.3 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の小児期 AD/HD 患者への投与経験を踏まえた成人期 AD/HD 患者における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 成人期 AD/HD 患者の推定患者有病率は、疫学調査では成人人口の 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異はない（男性 1.67%、女性 1.53%）（Psychol Med 2006; 36: 167-79）。AD/HD は家族内集積性があるため遺伝的要因が示唆されているものの、特定の遺伝子の効果は小さいと考えられている。また胎内及び周産期における環境要因（母親の喫煙やストレス、低出生体重、栄養摂取不足、虐待等）が関与し、そのために生じる神経生物学的な機能障害（前頭葉、報酬系等の機能障害）が関与するとされる。AD/HD の神経生物学的病態については成人期と小児期で同様であることが示唆されており（J Int Neuropsychological Soc 2019; 18: 728-37、Child Psychol Psychiatry 2009; 50: 669-78）、児童期の AD/HD のうち 30～50%は成人期に至るまで持続すると報告されている。
- 成人期 AD/HD の薬物療法は、小児期と同様に中枢刺激薬と非中枢刺激薬に分類される。海外では中枢刺激薬及び非中枢刺激薬ともに複数の薬剤が承認されている。英国国立医療技術評価機構及び Canadian ADHD Resource Alliance の診療ガイドラインでは、中枢刺激薬（メチルフェニデート塩酸塩、lisdexamfetamine、amphetamine 等）が第一選択薬とされており、中枢刺激薬に忍容性がない場合又は中枢刺激薬の効果が不十分な場合等に非中枢刺激薬（アトモキセチン塩酸塩）が選択される。なお、海外においては複数の中枢刺激薬の治療の選択肢があり、成人期 AD/HD 患者への新薬のニーズが比較的低いことから本剤は海外において成人期 AD/HD 患者に対して開発されていない。
- 本邦においては成人期 AD/HD に特化した診療ガイドラインは公表されていないものの、小児期 AD/HD の診断・治療ガイドラインにおいて、本邦における薬物療法の選択肢は限られていることを踏まえ、中枢刺激薬であるメチルフェニデート塩酸塩及び非中枢神経薬であるアトモキセチン塩酸塩がともに第一選択薬と位置付けられ、患者の状態等に応じて薬剤が使い分けられていること（AD/HD 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)、成人期AD/HDに対する効能・効果を有する薬剤はメチルフェニデート塩酸塩及びアトモセチン塩酸塩のみであることから、成人期においても小児期と同様にこれらの治療薬による薬物療法が行われていると考えられる。

機構は、本剤の臨床試験成績を踏まえ、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験)において本剤の成人期AD/HD患者に対する有効性が確認され(7.2 参照)、A3132 試験の本剤群におけるADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は-11.55点であり、ベースラインから約36.7%減少した。AD/HDにおいては多くの薬物の臨床試験においてレスポnderの定義は25~30%の低下と考えられており(Clinical Therapeutics 2006; 28: 1892-1908)、ADHD-RS-IV with adult promptsを用いた試験(J Clin Psychiatry 2008; 69: 1364-73、Neuropsychopharmacology 2015; 40: 2745-52)においてもレスポnderの定義はベースラインから30%の減少と定義されていることを踏まえると、A3132 試験で認められた変化量の大きさに臨床的意義はあると考える。
- 本剤の安全性プロファイルは既承認薬剤とは異なり、脈拍及び血圧への影響、心血管系の有害事象並びに中枢神経系の有害事象等が認められる(7.R.2 参照)が、乱用・依存性については示唆されていない。
- 以上を踏まえると、本剤は成人期AD/HD患者に対し、既承認薬剤と同様に第一選択薬として使用することが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の成人期AD/HD患者を対象とした国内臨床試験においてAD/HD症状に対する有効性は示されており、既承認薬剤と同様に臨床的に意義のあるAD/HD症状の改善が認められること、小児期AD/HD患者において本剤が既承認薬剤と同様に第一選択薬に位置付けられていること、本邦における成人期AD/HDに対する治療選択肢が限られており、小児期AD/HDに対する治療を参考に薬剤の選択が行われると考えられることを踏まえると、本剤を既承認薬剤と同様に成人期AD/HD患者に対して第一選択薬として位置付けることに大きな問題はない。
- しかしながら、本剤投与時には有害事象として20 mmHgを超える血圧低下、20回/分を超える脈拍数減少が認められ、成人期AD/HD患者を対象とした臨床試験において小児期AD/HD患者よりも心血管系の有害事象の発現割合が高く(7.R.2.2 参照)、有害事象による投与初期の中止例が多いこと(7.R.5.1 参照)等の本剤の特徴的な安全性プロファイルを考慮した上で、安全性の観点から小児期AD/HDとは異なり第二選択薬と位置付けることの必要性については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果について

機構は、申請効能・効果(注意欠陥／多動性障害(AD/HD))に特段の問題はないと考えるが、臨床的位置付け(7.R.3 参照)の検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、本剤の開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児期 AD/HD 患者に対する本剤の用法・用量は体重別に設定されているものの、18 歳以上の成人患者の平均体重は男女ともに 50 kg 以上（平成 28 年 国民健康・栄養調査報告 第 2 部 身体状況の調査の結果、厚生労働省、2016、p.102）であったことから、体重 50 kg 以上の小児期 AD/HD 患者と同一の開始用量（2 mg/日）とし、小児期 AD/HD 患者での漸増方法を参考に 1 週間に 1 mg/日ずつ漸増することが適切と考えたことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験）の成績を踏まえ、開始用量及び漸増方法の適切性について以下のように説明した。

- A3132 試験及び A3133 試験において、投与中止に至った有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。A3132 試験では用量調節期に 4 mg/日までは 1 週間に 1 mg/日ずつ強制的に増量が行われており、その途中の 3 mg/日で最も多くの被験者が有害事象のために治験薬を中止した。また、投与中止に至った有害事象の内訳は、A3132 試験の本剤群で傾眠及び血圧低下（各 5 件）、徐脈及び口渇（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（各 1 件）、プラセボ群では傾眠、洞性徐脈及び倦怠感（各 1 件）、A3133 試験では傾眠（9 件）、血圧低下（8 件）、倦怠感（6 件）、徐脈（4 件）、体位性めまい及び浮動性めまい（各 3 件）、中期不眠症及び口渇（各 2 件）、上室性頻脈、インフルエンザ、頭痛、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（各 1 件）であり、本剤の薬理作用に起因する心血管系及び中枢神経系の有害事象が多く認められた。

表 20 A3132 試験及び A3133 試験における投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		A3132 試験 ^{a)}		A3133 試験 ^{a)b)}
		プラセボ群	本剤群	
評価例数		100	101	191
中止例数		3 (3.0)	20 (19.8)	38 (19.8)
発現までの期間	1 週以下	2 (2.0)	11 (10.9)	25 (13.1)
	1 週超 2 週以下	0	12 (11.8)	21 (11.0)
	2 週超 3 週以下	1 (1.0)	4 (4.0)	14 (7.3)
	3 週超 4 週以下	0	5 (5.0)	9 (4.7)
	4 週超 5 週以下	0	2 (2.0)	5 (2.6)
発現時の用量	2 mg/日	0	11 (10.9)	19 (9.9)
	3 mg/日	0	11 (10.9)	21 (11.0)
	4 mg/日	0	6 (5.9)	17 (8.9)
	5 mg/日	0	4 (4.0)	8 (4.2)
	6 mg/日	0	0	10 (5.2)
重症度	軽度	2 (2.0)	14 (13.9)	35 (18.3)
	中等度	1 (1.0)	13 (12.9)	29 (15.2)
	高度	0	2 (2.0)	2 (1.0)
治験薬との因果関係	なし	0	7 (7.0)	17 (8.9)
	あり	3 (3.0)	19 (18.8)	36 (18.8)

発現例数（発現割合（％））

a) 投与中止に至る有害事象が少なくとも 1 件認められた被験者の全ての有害事象が集計されている

b) A3132 試験から有害事象が継続している例を含む

- また、治験薬の投与中止に至った被験者の背景因子を検討したところ、A3132 試験の本剤群において、合併症のある被験者の割合は中止例で 95.0%（19/20 例）であり、本剤群全体での割合 74.3%（75/101 例）と比較して高い傾向が認められた。また女性の割合は中止例で 60.0%（12/20 例）であり、本剤群全体での割合 34.7%（35/101 例）より高く、体重 50 kg 未満の被験者の割合は中止例で 25.0%（5/20 例）であり、本剤群全体での割合 9.9%（10/101 例）より高い傾向が認められた。

- したがって、本剤の開始及び漸増に際しては、①本剤の投与開始時及び用量調節時には、患者の状態を考慮して用量調節し、用量調節においては 18 歳未満の患者に対する用法・用量も適宜考慮する、②増量間隔は 1mg ずつ、1 週間以上の間隔をあけることを用法・用量に設定した上で、上記の背景因子を有する患者では増量間隔を十分にあけることを情報提供する等の対策をとることが適切と考える。

その上で申請者は、本剤で特徴的な有害事象を患者及び医師に十分に情報提供し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg/日ずつ慎重に増減することについて注意喚起及び情報提供を行うことを前提とすれば、本剤の開始用量及び漸増方法をそれぞれ 2 mg/日及び 1 週間以上あけて 1 mg/日ずつ増量と設定することは可能と考えることを説明した。

7.R.5.2 維持用量について

機構は、本剤の維持用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児期 AD/HD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-01：A3122 試験）において、0.05～0.08 mg/kg 群及び 0.08～0.12 mg/kg 群の有効性が示されたことを説明した。その上で申請者は、A3122 試験では体重当たりの用量群のうち最大量となる用量が投与され、0.05～0.08 mg/kg 群においては体重 50 kg の患者に対して本剤 4 mg/日（0.08 mg/kg）を投与したときの本剤の有効性及び安全性が示されたこと、A3122 試験における用量は 6 mg/日を超えないと設定されていたことを踏まえ、成人期 AD/HD 患者に関する国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験）における本剤群の維持用量は 4～6 mg/日と設定することが適切と考えたことを説明した。

また申請者は、A3132 試験の用量固定期において本剤 4～6 mg/日を投与したとき、本剤の有効性が示されている（7.2 参照）ことを説明した。さらに申請者は、用量固定期における用量別の有害事象の発現割合は表 21 のとおりであり、用量固定期には重篤な有害事象、高度の有害事象及び中止に至った有害事象は認められず、用量固定期の用量が高い被験者で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、最終評価時点の用量別被験者数は、本剤 4、5 及び 6 mg/日においてそれぞれ 25、22 及び 32 例であり、低用量又は高用量に偏ることなく分布していたことを説明した。

表 21 A3132 試験の用量固定期における用量別の有害事象の発現割合

	プラセボ群	本剤群（用量固定期の用量別）		
		4 mg	5 mg	6 mg
評価例数	95	27	23	33
主な事象				
鼻咽頭炎	12(12.6)	4(14.8)	1(4.3)	2(6.1)
傾眠	0	0	0	2(6.1)
浮動性めまい	0	0	1(4.3)	1(3.0)
便秘	0	0	1(4.3)	1(3.0)
口渇	0	0	1(4.3)	1(3.0)
下痢	1(1.1)	0	2(8.7)	0
血圧低下	0	0	2(8.7)	0
初期不眠症	1(1.1)	0	1(4.3)	0
インフルエンザ	2(2.1)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

したがって申請者は、本剤 4～6 mg/日の用量範囲において有効性が認められ、かつ用量ごとに被験者数の分布に大きな偏りが認められないこと、4 mg/日以上用量において安全性に大きな問題は認められないことを踏まえると、維持用量を 4～6 mg/日とすることが適切と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の用法・用量を以下のように設定したことを説明した。

[用法・用量]

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。

機構は、以下のように考える。

- A3132 試験及び A3133 試験において、投与初期の漸増中に本剤の薬理作用に伴う有害事象により投与を中止した被験者が多かったことを踏まえると、投与初期の有害事象を軽減又は回避できるよう、十分な情報提供を行う必要がある。一方で、体重 50 kg 未満の患者において開始用量の減量を考慮するよう注意喚起を行うことが説明されているが、合併症の有無等によっても本剤の投与中止に至る被験者の割合は異なることを踏まえると、体重に関する注意喚起のみを行うことが適切という根拠は得られていないと考える。その上で、用量調節期の有害事象による投与中止が多かったものの、高度又は重篤な有害事象は認められなかったことも踏まえると、心血管系のリスク管理の方策（7.R.2.2 参照）と合わせて、投与初期における本剤の投与方法について適切な注意喚起及び情報提供等を行うことを前提とすれば、背景因子にかかわらず開始用量を 2 mg/日とし、1 週間以上あけて 1 mg/日ずつ増量すると設定することに大きな問題はない。
- 漸増時における忍容性が確認された被験者に対して本剤 4～6 mg/日を投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったことを踏まえると、維持用量を 4～6 mg/日と設定することに大きな問題はない。
- 以上の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤を成人期 AD/HD 患者に投与したときの心血管系への影響について検討するため、以下のように追加の安全性監視活動を実施する予定であることが説明している。

- 成人期 AD/HD 患者を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、目標症例数 750 例、1 例あたりの観察期間を 1 年とする特定使用成績調査を実施する。

機構は、特定使用成績調査の主な調査項目、目標症例数及び観察期間の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の成人期 AD/HD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は成人期 AD/HD の治療における治療選択肢のひとつとなるものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、心血管系に関するリスク管理の方策、臨床的位置付け、用法・用量並びに製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 4 月 24 日

申請品目

[販 売 名] インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
[一 般 名] グアンファシン塩酸塩
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 心血管系に関するリスク管理の方策について

本剤の成人期 AD/HD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3132 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-02: A3133 試験) では、小児期 AD/HD 患者と比較して血圧低下及び脈拍数減少等の心血管系の有害事象が認められた被験者の割合が高い傾向が認められ、投与中止に至った心血管系の有害事象が用量調節期に認められたことから、低血圧及び徐脈のリスクについて成人期と小児期 AD/HD 患者における違いも含めて添付文書で注意喚起を行う必要があるものの、高度又は重篤な有害事象の割合は低い傾向が認められたことを踏まえると、小児期 AD/HD 患者と同様のモニタリングを行うことに大きな問題はないとの機構の考え (審査報告書 (1) 7.R.2 参照) は専門委員に支持された。

また、成人期 AD/HD 患者では心血管系の合併症を有する患者及び心血管系に影響を及ぼす薬剤を併用している患者が本剤の投与対象に含まれると想定されること等から、本剤を長期間投与した際の心血管系の安全性について製造販売後において引き続き検討する必要があるとの機構の考え (審査報告書 (1) 7.R.2 参照) は専門委員に支持された。なお、本剤の投与対象となる患者は若年の成人が比較的多いことを踏まえると、心血管系の合併症を有する患者及び心血管系に影響を及ぼす薬剤を併用している患者は多くないと想定されることから、これらの患者が製造販売後調査に適切に組み入れられるような方策を講じるべきであるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、製造販売後調査の検討内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、成人期 AD/HD 患者 750 例を対象とした特定使用成績調査（表 24）において、類薬における投与対象患者の割合を踏まえ、心血管系の合併症を有する患者を 35 例、心血管系に影響を及ぼす薬剤を併用している患者を 25 例組入れることを予定症例数として設定することを説明した。

機構は、以上の申請者の対応について了承した。

1.2 臨床的位置付けについて

本剤を既承認薬剤と同様に成人期 AD/HD 患者に対して第一選択薬として位置付けることに大きな問題はないとの機構の考え（審査報告（1）7.R.3 参照）は専門委員に支持された。

1.3 用法・用量について

投与初期における本剤の投与方法について適切な注意喚起及び情報提供等を行うことを前提とすれば、背景因子にかかわらず開始用量を 2 mg/日とし、1 週間以上あけて 1 mg/日ずつ増量すると設定することに大きな問題はないとの機構の考え（審査報告（1）7.R.5）は専門委員に支持された。また、維持用量を 4～6 mg/日と設定することに大きな問題はないとの機構の考え（審査報告（1）7.R.5）は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において本剤の投与中（特に投与開始時及び用量調節時）の用量調節について注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血圧及び徐脈 ・失神 ・投与中止時の血圧上昇 ・鎮静	・QT 延長 ・脱水 ・心弁膜症 ・自殺行動/自殺念慮 ・敵意/攻撃性 ・糖代謝異常（低血糖，血中ブドウ糖増加）	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
・市販直後調査（成人期） ・特定使用成績調査（成人期）	・市販直後調査（成人期） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド、インチュニブ®投与法カード）の作成、配布 ・患者/保護者向け資材〔インチュニブ®を飲んでいるみなさまへ（適正使用小冊子・服薬指導用資材）〕の作成、配布

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、成人期 AD/HD 患者を調査対象として表 24 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 24 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における心血管系事象の発現状況を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する成人期 AD/HD 患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	750 例（うち、心血管系の合併症を有する患者 35 例、心血管系に影響を及ぼす薬剤を併用している患者 25 例）
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、本剤投与開始前の心電図異常の有無、診断時期、本剤投与開始時の AD/HD の状態、重症度、合併症等） ・ 本剤の投与状況（1 回投与量、1 日投与量、投与期間、中止理由等） ・ 前治療薬、併用薬、併用療法 ・ 有害事象の発現状況 ・ バイタルサイン ・ 心電図検査 ・ ADHD-RS-IV with adult prompts、CGI-I、PGI-I

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
21	5	重度	高度
21	20	(Psychol Med 2006; 36: 167-79)	(精神科治療学 2013; 28:155-62)
21	下から 7	海外においては複数の中枢刺激薬の治療の選択肢があり、	海外においては複数の治療の選択肢があり、
21	下から 3	非中枢神経薬	非中枢刺激薬
25	9	一方で、体重 50 kg 未満の患者において開始用量の減量を考慮するよう注意喚起を行うことが説明されているが、合併症の有無等によっても本剤の投与中止に至る被験者の割合は異なることを踏まえると、体重に関する注意喚起のみを行うことが適切という根拠は得られていないと考える。	一方で、18 歳未満の患者に対する用法・用量も適宜考慮するよう注意喚起を行うことが説明されているが、合併症の有無等によっても本剤の投与中止に至る被験者の割合は異なることを踏まえると、体重別に設定された 18 歳未満の患者に対する用法・用量についてのみ考慮することが適切という根拠は得られていないと考える。
25	下から 10	予定であることが説明している。	予定であることを説明した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成37年3月29日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

~~小児期における~~注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

（取消線部削除）

[用法・用量]

18歳未満の患者：

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

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

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

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2mgより投与を開始し、1週間以上の間隔をあけて1mgずつ、1日4～6mgの維持用量まで増量する。

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

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD/HD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	注意欠陥/多動性障害
ADHD-RS-IV	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV	注意欠陥/多動性障害評価尺度
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
CAARS	Conners' Adult ADHD rating Scale	
CGI-I	Clinical Global Impression-Global Improvement	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity of Illness	臨床全般重症度
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
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
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HLGT	High-Level Group Terms	高位グループ用語
HLT	High-Level Terms	高位用語
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese Version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects Models for Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
PGI-I	Patient Global Impression - Improvement	患者による改善に関する包括印象度
PT	Preferred Terms	基本語
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
SOC	System Organ Class	器官別大分類
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg
本薬		guanfacine 塩酸塩