

貯 法：室温保存
有効期間：3年

注意欠陥／多動性障害治療剤
(選択的 α_2 アドレナリン受容体作動薬)

グアンファシン塩酸塩徐放錠

グアンファシン 徐放錠 1 mg「アメル」
グアンファシン 徐放錠 3 mg「アメル」

Guanfacine Extended-Release Tablets 「AMEL」

劇薬
処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

	徐放錠1mg	徐放錠3mg
承認番号	30800AMX00233	30800AMX00234
販売開始	－	－

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
2.3 房室ブロック（第二度、第三度）のある患者〔本剤の中枢性の徐脈作用により症状が悪化するおそれがある。〕[11.1.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グアンファシン 徐放錠 1mg「アメル」	グアンファシン 徐放錠 3mg「アメル」
有効成分	1錠中、グアンファシン塩酸塩 1.14mg（グアンファシンとして 1mg）を含有する。	1錠中、グアンファシン塩酸塩 3.42mg（グアンファシンとして 3mg）を含有する。
添加剤	ヒプロメロース、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、結晶セルロース、乳糖水和物、グリセリン脂肪酸エステル、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム	ヒプロメロース、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、結晶セルロース、乳糖水和物、グリセリン脂肪酸エステル、フマル酸、黄色三酸化鉄、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
グアンファシン 徐放錠 1mg「アメル」	円形の素錠		グアンファシン 1 アメル
	白色	直径：約 7.1mm 厚さ：約 4.1mm 質量：約 150.0mg	
グアンファシン 徐放錠 3mg「アメル」	円形の素錠		グアンファシン 3 アメル
	淡緑白色	直径：約 7.9mm 厚さ：約 4.0mm 質量：約 180.0mg	

4. 効能又は効果

注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]

- 5.2 AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM*）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
※：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

6. 用法及び用量

〈18歳未満の患者〉

通常、18歳未満の患者には、体重 50kg 未満の場合はグアンファシンとして 1 日 1mg、体重 50kg 以上の場合はグアンファシンとして 1 日 2mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 CYP3A4/5 阻害剤を投与中の患者、重度の肝機能障害のある患者又は重度の腎機能障害のある患者に投与する場合には、1 日 1mg より投与を開始すること。[9.2.1、9.3.1、10.2、16.6.1、16.7.1 参照]
7.2 本剤の投与を中止する場合は、原則として 3 日間以上の間隔をあけて 1mg ずつ、血圧及び脈拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。本剤の急な中止により、血圧上昇及び頻脈があらわれることがある。[9.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- 8.2 本剤を長期間投与する場合には、定期的に有用性の再評価を実施し、漫然と投与しないよう注意すること。
- 8.3 高度な血圧低下及び脈拍数減少が認められ、失神に至る場合があるので、本剤の投与開始前及び用量変更の1～2週間後には、血圧及び脈拍数を測定すること。至適用量の決定後にも4週に1回を目途に血圧及び脈拍数を測定すること。また、本剤の投与による脱水に十分注意し、脱水の症状があらわれた場合には、補液等適切な措置を講じること。[11.1.1 参照]
- 8.4 心血管系への影響（高度な徐脈、低血圧、QT延長等）があらわれる可能性があるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。[11.1.1～11.1.3、17.3.1 参照]
- ・本剤投与開始前には心電図異常の有無について確認すること。心電図異常が認められた場合は、投与の可否を慎重に判断すること。
 - ・心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。[9.1.1、9.1.3 参照]
 - ・本剤投与中は心血管系の状態に注意し、心血管系への影響を示唆する症状（徐脈、失神、ふらつき、動悸等）があらわれた場合には心電図検査等を行い、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤の投与開始時及び用量調節時に副作用（傾眠、血圧低下等）により投与中止に至った症例が認められていることから、本剤の投与中（特に投与開始時及び用量調節時）においては、患者の状態を慎重に観察し、用量の調節を行うこと。
- 8.6 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。
- 8.7 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。
- 8.8 眠気、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
- 8.9 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、定期的に体重を測定し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

- 9.1.2 高血圧のある患者又はその既往歴のある患者
本剤を急に中止した場合、血圧上昇があらわれることがある。[7.2 参照]

- 9.1.3 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者
本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがある。[8.4、17.3.1 参照]

- 9.1.4 狭心症及び心筋梗塞等の虚血性心疾患のある患者又はその既往歴のある患者
急激な血圧低下があらわれた場合、冠血流量が減少し虚血性心疾患が悪化するおそれがある。

9.1.5 脳梗塞等の脳血管障害のある患者

- 急激な血圧低下があらわれた場合、脳血流量が減少し症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 抑うつ状態の患者

- 本剤の鎮静作用により、症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

- 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[7.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

- 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[7.1 参照]

9.5 妊婦

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス）において大量投与により催奇形作用（外脳症、脊椎破裂症）が報告されている。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

- 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

- 6歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、17.1.1、17.1.2 参照]

10. 相互作用

- 本剤は、主に肝代謝酵素CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。[16.4.2 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4/5 阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [7.1、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤により、本剤の代謝が阻害される可能性がある。ケトコナゾール（経口剤、国内未発売）との併用により、本剤のAUCが3倍増加した。
CYP3A4/5 誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤により、本剤の代謝が促進される可能性がある。リファンピシンとの併用により、本剤のAUCが約70%減少した。
中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、抗精神病薬、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン誘導体等 アルコール	相互に作用を増強することがある。	これらの薬剤により、本剤の鎮静作用が増強される可能性がある。
バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。	機序は不明である。
降圧作用を有する薬剤 β 遮断剤、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、降圧利尿剤等	相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。	これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性がある。
心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等	相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。	これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧（20.5%^{注1}）、徐脈（14.9%^{注1}）

高度な低血圧、徐脈があらわれ、失神に至る場合がある。
[8.3、8.4 参照]

11.1.2 失神（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.3 房室ブロック（0.5%未満）

[2.3、8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症				過敏症、発疹、そう痒
循環器		起立性低血圧	血圧上昇、頻脈、洞性不整脈	蒼白、高血圧性脳症、QT延長
精神神経系	傾眠（49.8%）、頭痛、不眠、めまい ^{注1}		易刺激性、悪夢、感情不安定、激越、鎮静、無力症	不安、うつ病、嗜眠、痙攣、過眠症、幻覚
消化器	口渇 ^{注1} 、便秘	腹痛、食欲減退、悪心、下痢	腹部不快感、嘔吐、消化不良	
その他	倦怠感	遺尿、体重増加	頻尿、胸痛、ALT上昇	喘息、脱水、勃起不全

注1）18歳未満の患者より18歳以上の患者で特に高頻度に発現が認められた副作用

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人男性8例に2mg、4mg及び6mgを漸増法でそれぞれ1日1回空腹時5日間、計15日間反復経口投与したときの各投与量における投与5日目の薬物動態パラメータを表16-1に示す。投与後5～8時間（中央値）でCmaxに達し、Cmax及びAUCはほぼ用量に比例して増加した。また、反復投与開始後約5日で定常状態に達した¹⁾。

表 16-1 健康成人における薬物動態パラメータ

（反復投与：各投与量における投与5日目）

投与量 (mg)	例数	Cmax ^{※1} (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{※1} (ng・hr/mL)	Tmax ^{※2} (hr)
2	8	2.70 (0.552)	46.08 (10.47)	5 (5-8)
4		7.71 (3.30)	139.4 (58.16)	6.5 (5-12)
6		11.7 (2.44)	213.0 (45.79)	8 (5-8)

※1：算術平均値（標準偏差）

※2：中央値（最小値-最大値）

16.1.2 小児患者

日本人小児及び外国人小児AD/HD患者（392例）から得られた血漿中グアンファシン濃度データ（3231ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積に対して体重が統計学的に有意な共変量であった。また、日本人児童患者160例（6～12歳）及び青少年患者31例（13～17歳）にそれぞれ0.04mg/kg^{注1}、0.08mg/kg及び0.12mg/kgを1日1回経口投与したとき、母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態パラメータは表16-2のとおりである²⁾。

注1）本剤の承認された最高用量は6mgである。

表 16-2 小児患者における推定薬物動態パラメータ※
（定常状態）

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

※：中央値（最小値-最大値）、母集団薬物動態パラメータを用いたベイズアン推定値

16.1.3 生物学的同等性試験

グアンファシン徐放錠3mg「アメル」とインチュニブ錠3mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（グアンファシンとして3mg）健康成人男子に絶食又は食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

表 16-3 薬物動態パラメータ（生物学的同等性、絶食）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→72) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
グアンファシン徐放錠3mg「アメル」	73.50 ± 19.39	2.73 ± 0.75	4.56 ± 1.93	21.21 ± 9.01
インチュニブ錠3mg	77.25 ± 28.21	3.09 ± 1.03	4.19 ± 1.88	23.08 ± 21.88

(Mean ± S. D., n=95)

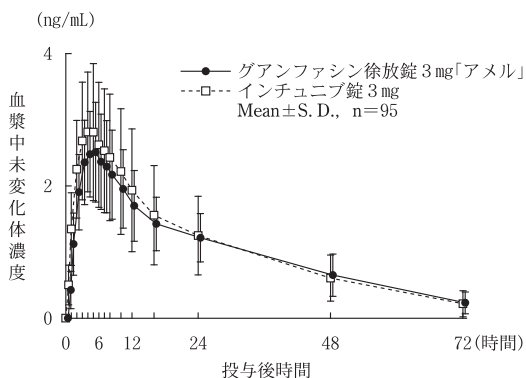


図 16-1 血漿中未変化体濃度（生物学的同等性、絶食）

表 16-4 薬物動態パラメータ（生物学的同等性、食後）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
グアンファシン徐放錠 3mg「アメル」	92.29± 26.45	4.19± 0.97	5.91± 2.40	16.24± 8.73
インチュニブ錠 3mg	99.46± 24.35	4.20± 0.68	6.43± 2.69	13.37± 2.07

(Mean±S.D., n=47)

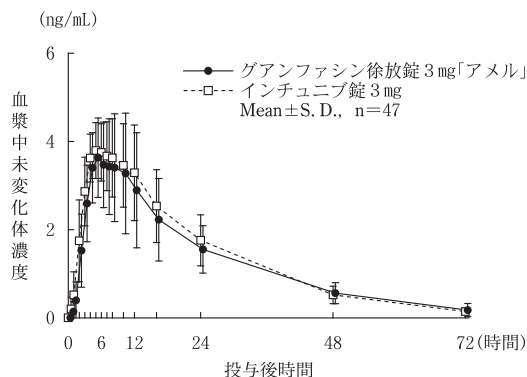


図 16-2 血漿中未変化体濃度（生物学的同等性、食後）
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 140 例を対象に、3mg（1mg 錠 3 錠あるいは 3mg 錠 1 錠）単回投与時の食事の影響を検討したところ、空腹時投与に比べて食後投与（高脂肪食）では C_{max} は約 1.2～1.4 倍高く、AUC は約 1.2～1.3 倍高かった⁴⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、約 70%である⁵⁾。

16.4 代謝

16.4.1 代謝経路

グアンファシンの主要な代謝経路は、芳香環における水酸化、それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であると推定された。健康成人男性 11 例に 4mg を反復経口投与したとき、ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が血漿中の代謝物として検出された⁶⁾。

16.4.2 代謝酵素

In vitro 試験の結果、グアンファシンの酸化的代謝に関する主な代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された⁷⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して消失する⁵⁾。健康成人男性 11 例に 1mg を単回経口投与したときの T_{1/2} の算術平均値（標準偏差）は、18.4 時間（7.52）であった。また、1mg 単回（投与後 72 時間まで）及び 4mg 反復（5 日目投与後 24 時間まで）投与時のグアンファシンの累積尿中排泄率は、投与量の 40.9%及び 36.0%であった^{1), 8)}。

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

In vitro 試験において、グアンファシンの MATE1 に対する阻害作用（IC₅₀ 値：0.168 μmol/L）が認められた⁹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害者（被験者群：10mL/min≤糸球体ろ過量≤30mL/min、糸球体ろ過量<10mL/min、各群 6 例）にグアンファシン 3mg を単回静脈内投与^{注 2)}したとき、腎機能正常者（6 例）と比較して、グアンファシンの尿中排泄率は各群でそれぞれ約 75%及び約 87%の低下、腎クリアランスは約 85%及び約 92%の低下であったものの、全身クリアランスは約 14%及び約 29%の低下であった¹⁰⁾（外国人データ）。[7.1、9.2.1 参照]

注 2) 本剤の承認された用法は経口投与である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A4/5 阻害剤との併用

健康成人 20 例に、ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与での投与 3 日目にグアンファシン 4mg 単回投与を併用したとき、ケトコナゾール存在下でグアンファシンの C_{max} は約 1.75 倍に増加し、AUC は約 2.79～3.13 倍に増加した¹¹⁾（外国人データ）。[7.1、10.2 参照]

16.7.2 CYP3A4/5 誘導剤との併用

健康成人 19 例に、リファンピシン 600mg を 1 日 1 回 11 日間反復投与での投与 8 日目にグアンファシン 4mg の単回投与を併用したとき、リファンピシンの存在下でグアンファシンの C_{max} は約 54%減少し、AUC は約 63～69%減少した¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.3 メチルフェニデート塩酸塩との併用

健康成人 38 例に、グアンファシン 4mg とメチルフェニデート塩酸塩 36mg を単回投与したとき、グアンファシンと *d*-メチルフェニデートの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった¹³⁾（外国人データ）。

16.8 その他

グアンファシン徐放錠 1mg「アメル」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に基づき、グアンファシン徐放錠 3mg「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈18 歳未満の患者〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（二重盲検試験）

小児 AD/HD 患者（6 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV 合計スコアの投与 7 週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであった^{15), 16)}。[5.1、9.7 参照]

表 17-1 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量^{*1)}

投与群 ^{*2)}	ベースライン		投与 7 週後		変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	調整平均値（標準誤差）	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値 ^{*3)}
プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.70 (1.24)	-	-
0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89 [-11.14, -4.65]	<0.0001
0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.89 (1.29)	-10.19 [-13.48, -6.89]	<0.0001

※1：混合効果モデルに基づく解析

投与群、評価時点、投与群×評価時点交互作用を固定効果、ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア（40 未満、40 以上）及び年齢区分（13 歳未満、13 歳以上）を共変量、分散共分散構造は無構造とした。

※2：プラセボ群並びにグアンファシン塩酸塩徐放錠 0.04、0.08 及び 0.12mg/kg 群を設定し、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア（40 未満、40 以上）及び年齢（13 歳未満、13 歳以上）を因子とした確率最小化法を用いて割付を行った。ただし、体重が 17kg 以上 25kg 未満の被験者はグアンファシン塩酸塩徐放錠 0.04mg/kg 群に、75kg 以上の被験者はグアンファシン塩酸塩徐放錠 0.12mg/kg 群に割付けなかったこととした。

※3：多重比較、固定順序法により投与 7 週後の p 値を算出。0.12mg/kg 群とプラセボ群との比較（有意水準 0.05）により有意差が認められた場合のみ 0.08mg/kg 群とプラセボ群との比較（有意水準 0.05）を行う。

副作用は 104/197 例（52.8%）に認められた。主なものは、傾眠 73 例（37.1%）、頭痛 17 例（8.6%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

小児 AD/HD 患者（6 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV 合計スコアの推移は下表のとおりであった^{17), 18)}。[5.1、9.7 参照]

表 17-2 ADHD-RS-IV 合計スコアの推移

	プラセボ/グアンファシン 塩酸塩徐放錠集団 ^{*1}		グアンファシン塩酸塩徐 放錠/グアンファシン塩酸 塩徐放錠集団 ^{*2}	
	例数	合計スコア	例数	合計スコア
二重盲検試験 開始時	67	36.6±8.6	197	36.3±8.2
長期投与試験 開始時	57	31.4±12.6	165	25.9±11.4
2 週	56	26.4±11.9	163	22.5±12.2
4 週	54	22.1±10.8	159	19.6±11.5
7 週	52	20.0±10.1	155	18.4±11.5
23 週	44	20.1±9.6	142	17.3±10.9
47 週	36	19.6±10.6	126	16.0±10.5
51 週	34	19.1±10.9	125	16.2±10.6
最終評価時	57	22.2±12.0	165	18.8±11.4

平均値±標準偏差

※1：二重盲検試験でプラセボ群に割り付けられ、長期投与試験ではグアンファシン塩酸塩徐放錠を投与された集団

※2：二重盲検試験でグアンファシン塩酸塩徐放錠 0.04mg/kg 群、0.08mg/kg 群又は 0.12mg/kg 群に割り付けられ、長期投与試験で引き続きグアンファシン塩酸塩徐放錠を投与された集団

副作用は 156/222 例（70.3%）に認められた。主なものは、傾眠 120 例（54.1%）、頭痛 21 例（9.5%）、血圧低下 18 例（8.1%）であった。

〈18 歳以上の患者〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（二重盲検試験）

18 歳以上の AD/HD 患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの投与 10 週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであった¹⁹⁾。

表 17-3 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^{*}

投与群	ベース ライン		投与 10 週後		変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均 (標準 偏差)	例数	平均 (標準 偏差)	調整 平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
プラ セボ	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	-7.27 (1.07)	—	—
グアン ファシ ン塩酸 塩徐放 錠	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	-11.55 (1.10)	-4.28 [-6.67,-1.88]	0.0005

※：混合効果モデルに基づく解析

投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用を固定効果、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）及び ADHD サブタイプ（混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型）を共変量、分散共分散構造は無構造とした。

副作用は 72/101 例（71.3%）に認められた。主なものは、傾眠 33 例（32.7%）、血圧低下 21 例（20.8%）、口渇 20 例（19.8%）、体位性めまい 15 例（14.9%）、便秘 9 例（8.9%）、浮動性めまい 8 例（7.9%）、徐脈 8 例（7.9%）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

18 歳以上の AD/HD 患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者及び本臨床試験に新規に登録された 18 歳以上の成人 AD/HD 患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移は下表のとおりであった^{20), 21)}。

表 17-4 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移

	継続例				新規例※3	
	プラセボ/グアンファシン塩酸塩徐放錠集団※1		グアンファシン塩酸塩徐放錠/グアンファシン塩酸塩徐放錠集団※2			
	例数	合計スコア	例数	合計スコア	例数	合計スコア
二重盲検試験開始時	100	31.70±6.83	100	31.45±5.92	—	—
長期投与試験開始時	88	24.76±10.54	62	22.31±10.47	41	32.80±5.94
1 週	88	23.43±10.50	62	20.82±9.36	41	30.66±6.25
2 週	83	22.33±10.64	61	19.64±8.98	41	27.56±7.62
3 週	80	21.18±11.23	61	18.82±9.62	38	26.39±7.35
4 週	73	20.33±11.56	58	18.14±9.22	37	24.46±7.58
5 週	72	19.14±11.21	58	16.83±8.88	37	21.81±7.78
6 週	68	18.54±10.95	55	16.07±9.08	37	20.68±6.94
18 週	57	17.61±11.39	51	14.49±8.24	34	17.35±7.07
26 週	53	17.15±11.55	48	13.17±8.22	32	16.53±8.52
38 週	49	16.55±12.19	47	12.13±7.32	31	14.97±8.06
50 週	49	15.82±11.69	45	11.80±7.43	29	13.93±8.42
最終評価時	88	18.82±11.06	62	14.44±9.26	41	16.27±9.68

平均値±標準偏差

※1：二重盲検試験でプラセボ群に割り付けられ、長期投与試験ではグアンファシン塩酸塩徐放錠を投与された集団

※2：二重盲検試験でグアンファシン塩酸塩徐放錠群に割り付けられ、長期投与試験で引き続きグアンファシン塩酸塩徐放錠を投与された集団

※3：長期投与試験で新規に登録されグアンファシン塩酸塩徐放錠を投与された集団

副作用は 160/191 例（83.8%）に認められた。主なものは、傾眠 77 例（40.3%）、口渇 58 例（30.4%）、血圧低下 38 例（19.9%）、体位性めまい 34 例（17.8%）、徐脈 33 例（17.3%）、倦怠感 29 例（15.2%）、便秘 18 例（9.4%）、浮動性めまい 17 例（8.9%）であった。

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康成人 83 例（試験完了例 61 例）を対象に、グアンファシン即放性製剤 4mg 単回投与時及び 4～8mg 漸増反復投与での 8mg^{注)}投与時の QT 間隔に対する影響を検討した。ベースラインからの変化量〔QTcF（Fridericia 補正）間隔〕におけるプラセボ投与時との差の最大平均値（片側 95%信頼区間上限値）は、4mg 投与では 4.55（6.52）msec、8mg 投与では 7.61（10.34）msec であり、QTc 間隔の延長が認められた²²⁾（外国人データ）。[8.4、9.1.3 参照]

注）本剤の承認された最高用量は 6mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グアンファシンはアドレナリン受容体（ α_{2A} ）に対して親和性を示し²³⁾、 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可能性が示唆されている^{24) 25)}が、AD/HD の治療効果における詳細な作用機序は不明である。

18.2 薬理作用

AD/HD モデル動物である自然発症高血圧ラットにおいて、多動性及び衝動性のいずれの指標に対しても改善効果が認められた²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

グアンファシン塩酸塩（Guanfacine Hydrochloride）

化学名

N-Amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide
monohydrochloride

分子式

C₉H₉Cl₂N₃O · HCl

分子量

282.55

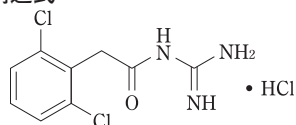
性状

白色～淡灰白色の粉末又は結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けにくい。

0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

構造式



22. 包装

〈グアンファシン徐放錠 1mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈グアンファシン徐放錠 3mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 健康成人における高用量薬物動態試験 (インチュニブ錠：2019 年 6 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 2) 小児 AD/HD 患者における母集団薬物動態解析 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験 [錠 3mg]
- 4) 健康成人における生物学的同等性試験 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.1.3)
- 5) Carchman, S. H. et al. : J Clin Pharmacol. 1987 ; 27 : 762-767
- 6) 健康成人における反復経口投与後の代謝物検索 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3)
- 7) 責任代謝酵素同定試験 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 8) 日本人健康成人における薬物動態試験 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 9) ヒトトランスポーターに対する基質評価及び阻害評価 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.6.4.7)
- 10) Kirch, W. et al. : Clin Pharmacokinet. 1980 ; 5 : 476-483
- 11) 薬物相互作用試験-ケトコナゾール- (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 12) 薬物相互作用試験-リファンピシン- (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.6.5)
- 13) 薬物相互作用試験-メチルフェニデート- (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- 15) 市川宏伸, 他：臨床精神薬理. 2018 ; 21 : 1093-1117
- 16) 日本人小児 AD/HD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.6.10)
- 17) 小児 AD/HD 患者の第 2/3 相長期投与試験 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.6.20)
- 18) 継続投与試験 (A3131 試験) (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、審査報告書)
- 19) 成人 AD/HD 患者の第 3 相試験 (インチュニブ錠：2019 年 6 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 20) 成人 AD/HD 患者の第 3 相長期投与試験 (インチュニブ錠：2019 年 6 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 21) 国内長期投与試験 (A3133 試験) (インチュニブ錠：2019 年 6 月 18 日承認、審査報告書)
- 22) QT/QTc 評価試験 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 23) ヒト α₂ アドレナリン受容体親和性及び選択性 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 24) 脳内局所作用 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.6.2.3)
- 25) 作用機序 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.6.2.6)

26) *In vivo* 薬理試験 (インチュニブ錠：2017 年 3 月 30 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島 3-2-4