注意欠如・多動症(ADHD)症状を有する成人の生活上・医療上の負担、診断および治療に関する研究

大阪府立大学大学院
総合リハビリテーション学研究科
博　士　論　文

注意欠如/多動症（ADHD）症状を有する成人の生活上・医療上の負担，診断および治療に関する研究

2022 年 3 月

納　谷　憲　幸

— 目次 —

要約

注意欠如/多動症（ADHD）は不注意症状および多動性・衝動性により特徴づけられる神経精神疾患の一つである。本邦においては，成人期 ADHD の推定有病率は海外と比べて低いことから，本来必要な支援や治療が十分に行き届いていない可能性が考えられる。しかしながら，本邦における ADHD 症状を有する未診断の成人の実態はこれまで明らかにされてこなかった。

そのため，まず我々は，成人期 ADHD のスクリーニングツールである Adult ADHD Self-Report Scale（ASRS）v1.1 に回答した ADHD 未診断の成人を対象とした疫学研究を実施した。その結果，本研究の対象者における ASRS 陽性率は 2.4 ~ 3.2%であり，これらは本邦における成人期 ADHD の推定有病率（1.65%）と比べて高いことが明らかとなった。また，ASRS 陽性では，ADHD の診断を受けていなくても，診断を受けた ADHD 患者と同様に，うつや不安，睡眠障害等の神経精神疾患だけでなくアレルギーや喘息等の身体疾患の併存率も高く，EuroQol-5D-5L スコアの低下が認められ，Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey Version 2（SF-36v2）では精神的構成要素だけでなく身体的構成要素でも要約スコアの低下が認められたことから，精神的にまた肉体的にも負担を抱えている実態が明らかとなった。さらに，Work Productivity and Activity Impairment の全ての項目で労働生産性の低下がみられ，presenteeism および absenteeism の障害は疾病負担が大きいことが知られている大うつ病性障害に関する報告と同程度であった。医療資源の利用に関しては過去 6 か月間の通院や入院が多く，医療上の負担も大きいことが示された。

以上のことから，ADHD 症状を有する成人が生活上および医療上の負担を抱えながらも，少なからず未診断となっている実態を初めて明らかにすることができたと考える。

ADHD の支援および治療にあたっては，心理社会的治療や環境調整が優先され，その後必要に応じて薬物療法が追加されるが，多様な併存疾患がみられることから ADHD 症状の管理は複雑であり，適切な治療方法を選択することが必要とされている。近年本邦において，$\alpha 2_A$アドレナリン受容体アゴニストの徐放性グアンファシン（GXR）製剤が，成人期 ADHD に対する有効性と安全性が確認されて成人期 ADHD の適応を取得し，成人期 ADHD に対する新たな治療選択肢に加わった。しかしながら，GXR の成人期 ADHD 患者に関する報告は限られており，また対象集団を細分化して有効性や安全性を評価した報告はなかった。

そこで我々は，成人期 ADHD 患者を対象として実施された GXR の国内第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験の有効性および安全性について，

ADHD 病型サブタイプ別，男女別，年齢別，体重別のサブグループ解析を実施した。その結果，有効性に関しては，いずれのサブグループでも全体集団と概ね同等であることを確認した。安全性に関しては，ADHD 病型サブタイプ別および年齢別のサブグループ間で有害事象（TEAE）の種類や発生率に大きな違いがなかった一方で，女性や体重 50kg 未満，および投与初期では TEAE の発生率が高かったことを示した。

本サブグループ解析の結果は，総体としてこれまでの知見と特に相違は無く，また ADHD 病型サブタイプや年齢，性別に関わらず成人期 ADHD 患者に対する GXR の有効性と安全性を支持するものであったが，実臨床においては全ての患者に対して，特に投与初期には有害事象を慎重にモニタリングし，必要に応じて GXR の用量最適化も考慮のうえ，適正に使用する必要があると結論付けた。

以上一連の研究により，本邦において成人期 ADHD が過少診断となっており，ADHD 症状を有し，かつ生活上および医療上の負担を抱えたまま未診断となっている成人が少なからず存在する実態を明らかにするとともに，GXR による成人期 ADHD 治療に関する臨床上有用な情報を提供できたと考える。

今後のさらなる研究と臨床への適用により，成人期 ADHD に関して適切なスクリーニングを実施し，適正な診断から支援および治療へとつなげていくことにより，本来必要な支援や治療が必要に応じて行き届くことが期待される。

キーワード：　注意欠如/多動症，健康関連 QoL，労働生産性，ADHD Self-Report Scale v1.1，徐放性グアンファシン

序論

注意欠如/多動症(ADHD) は，不注意症状および多動性・衝動性により特徴づけられる神経精神疾患の一つである [1]。ADHD は小児期から認められる疾患で，男児では多動性・衝動性が見られることが多く，女児では不注意症状が主であることが多いとされている [2]。上述の主症状の違いによって，小児期に診断を受ける性比は 2 ~ 10 で女児に比べて男児が多く，女児では過少診断となっている可能性も指摘されている [2]。小児期に ADHD の診断を受けた ADHD 患者の症状は青年期以降まで継続することもあり，ADHD 児の 30 ~ 50%は成人期までその症状が持続するとの報告がある [3]。多動性・衝動性は成長につれて軽減する一方，不注意症状は持続する傾向があり [4]，成人期での性比は小児期に比べて小さくなる [5]。成人期においてはじめて ADHD の診断を受けるケースもあるが，成人期において新規に ADHD を発症するかどうかについては，未だ議論のあるところである [6]。

海外における ADHD の有病率は，小児期で 6～10%，成人期では 2.5～6.8%であり，先進国では後進国に比べて ADHD の診断率が高いとの報告がある [7-9]。米国においては，成人期 ADHD の推定有病率は 4.4%である一方，ADHD の診断・治療を受けている成人はわずか 0.8%との報告もあり，適正な診断や治療が普及していない可能性も指摘されている [10]。一方，本邦における成人期の ADHD の推定有病率は 1.65%であり [11,12]，本邦においても，ADHD 症状を有する成人が未診断のまま見逃されている可能性が推察される。

ADHD の診断は，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition（DSM-5）に準拠して実施される [1]。以前の DSM, 4th Edition, Text Revision（DSM-IV-TR）では ADHD 病型の下位分類として，「不注意優勢型」，「多動性・衝動性優勢型」，「混合型」が規定されていたが，DSM-5 では不注意および多動性・衝動性という中核症状の状態を重視し，「不注意優勢に存在」，「多動・衝動優勢に存在」，「混合して存在」という表現に変更された [13]。ADHD 症状の評価尺度としてはいくつかが知られているが，主要なものとしては ADHD Rating Scale-IV（ADHD-RS-IV）がある [14]。ADHD-RS-IV は，DSM の診断基準に沿った 18 項目から構成される評価尺度で，臨床的に重要な最小差（MCID）も定義されており，ADHD 症状のスクリーニングや診断のほか，治療反応性の評価にも適用す

ることができる[14]。さらに ADHD-RS-IV with adult prompt により成人期への適用も可能となっている[15]。一方，成人期 ADHD の症状スクリーニングツールとしては，WHO による Adult ADHD Self-Report Scale（ASRS） v1.1 が汎用されている[16]。ASRS は，6 項目のスクリーニングバージョン（Part A）と，Part A に 12 項目（Part B）を加えた 18 項目からなる症状チェックリストがある[16]。

ADHD と診断されるには，ADHD の症状基準を満たすだけでなく，症状のうちいくつかが 2 か所以上で見られること，社会的・学業的・職業的な機能や質が損なわれていることとともに，他の精神疾患との鑑別が必要とされる[1]。特に自閉スペクトラム症（ASD）については，DSM-5 で ADHD との併存が認められたことから鑑別とともに併存の評価も必要となっている[1]。ASD 以外にも，ADHD 患者における主要な併存症として，気分障害や不安障害，物質使用障害等の神経精神疾患[8]のほか，肥満，糖尿病，高血圧，喘息や湿疹等の身体疾患も報告されている[17,18]。これらのことから ADHD の診断および症状管理は複雑であり，適正な診断に加えて適切な治療方法を選択することが重要である[19]。

小児期 ADHD の治療にあたっては，心理社会的治療や環境調整が優先され，その後必要に応じて薬物療法が検討される[19]。国内外のガイドラインにおいて，中枢刺激薬としてアンフェタミン類（AMPs）やメチルフェニデート類（MPHs）が，非中枢刺激薬としてアトモキセチン（ATX）や徐放性グアンファシン（GXR）が主に推奨されている[19]。

児童・青年期の ADHD 患者については，Cortese ら（2018）によるシステマティックレビューおよびメタ解析において，ADHD 症状に対する上記薬剤の効果量（AMPs:1.02, MPHs:0.78, GXR:0.67, ATX:0.56）の報告がある[20]。対象に精神疾患の併存例が一部含まれてはいるが，感度分析において併存例を除いた場合でも結果に影響がなかったことが併せて報告されており，併存疾患のない ADHD における効果量も同様であるとみなすことができる。一方，併存疾患を有する場合の上記薬剤の有効性および安全性に関して包括的に検討した報告はなかったことから，我々は，自閉スペクトラム症（ASD），反抗挑発症（ODD），トゥレット症またはチック症群（Tics），全般性不安障害（GAD）または大うつ病性障害（MDD）を併存する場合における上記 ADHD 治療薬の ADHD 症状に対する有効性と安全性に関するシステマティックレビューを実施し報告した[21]。その結

果，有効性に関して適格とされた ATX 計 7 報（ASD, ODD, Tics, GAD/MDD について，それぞれ 1, 2, 1, 3 報）および GXR 計 3 報（ASD, ODD, Tics 併存について各 1 報）における効果量はそれぞれ 0.46 ~ 1.0 および 0.92 ~ 2.0 であり，上記の Cortese らによる報告と比べて概ね同等もしくはそれ以上であったことから，上記併存疾患を有する場合でも，検討された範囲においては，併存疾患を有しない場合と少なくとも同等の ADHD 症状に対する効果が期待されることが示唆された。安全性に関しては，上記 4 剤で計 64 報が評価対象となったが，各薬剤で過去報告された有害事象がそれぞれ認められたものの，併存疾患ごとに特有の事象は認められなかった。様々な精神疾患の併存が多く見られる児童・青年期の ADHD 治療においては，エビデンスに基づき有効性と安全性のバランスを考慮した薬剤選択が重要であるが，質の高いエビデンスは限定的であったことから，今後のさらなる研究が必要と考えられた [21]。

成人期においても，心理社会的治療や環境調整が優先される点は同様である。必要に応じて薬物療法が検討されるが，上記 4 剤のうち，海外では GXR が，国内では AMPs がそれぞれ成人に対して適応を有しておらず，国や地域により適用可能な薬剤が異なることに留意する必要がある [22]。特に，近年本邦において成人期 ADHD 治療の新たな選択肢に加わった GXR については，現時点において本邦以外では成人期 ADHD の適応を有していないこともあり，臨床における成人期 ADHD 患者に対する有効性および安全性に関する情報は必ずしも十分ではない。

以上を踏まえ，本邦における成人期 ADHD の適正な診断および治療に資することを目的として，本研究を実施した。まず第 1 章では，本邦における成人期 ADHD の過少診断の実態を明らかにするため，ADHD の診断を受けていない成人を対象に，ADHD 症状を有する場合の併存疾患の罹患状況や生活上および医療上の負担を検討した [23]。さらに第 2 章では，成人期 ADHD 治療の新たな選択肢となった GXR について，国内第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験のサブグループ解析を実施し，成人期 ADHD 患者に対する有効性および安全性を詳細に検討した [24]。

第1章　注意欠如/多動症（ADHD)症状を有する成人の生活上・医療上の負担

Ⅰ．緒言

注意欠如/多動症(ADHD) は不注意および多動性・衝動性などの症状により特徴づけられる神経精神疾患の一つである[1]。小児期から認められる疾患であるが，成人期まで継続することもあり，有病率は小児期で約 6～10%，成人期で 2.5%～6.8%との報告がある[3, 7, 8]。先進国では後進国に比べて ADHD の診断率が高いとされ[8]，米国における成人期 ADHD の推定有病率は 4.4%である一方，診断・治療を受けている成人はわずか 0.8%との報告もある[10]。本邦においては，成人期の ADHD の推定有病率は 1.65%と上記と比べて低く，ADHD 症状を有する場合でも少なからず未診断となっており，支援や治療が十分には行き届いていない可能性が推察される[11, 12]。

ASRS v1.1 は，最も汎用されている成人期 ADHD のスクリーニングツールであり， Part-A（6 項目）と Part-B（12 項目）から構成される[16]。Part-A のスクリーナー（ASRS-A）は ASRS-v1.1 の基礎となるもので，Part-B では回答者が経験した ADHD 症状に関する追加情報を得ることができる。Part-A と Part-B を併せた ASRS-v1.1 症状チェックリスト（ASRS-A+B）は ADHD 症状のプロファイルや障害のレベルを評価するのに有用である。カットオフ値としては，ASRS-A のうち 4 項目以上とするのが感度・特異度の面で優れるが，ASRS-A+B のうち 9 項目以上とすることの妥当性も報告されている[16]。

ADHD 患者においては，大うつ病をはじめとする精神疾患やアレルギー等の身体疾患の併存率が高く，また生活の質（QoL）の低下等の疾病負担も大きいことが知られているが[11, 26, 27]，ADHD 症状を有するが未診断の成人の臨床的特徴や負担は明らかでない。

そこで本研究では，ASRS-v1.1 に回答した ADHD の診断を受けていない成人を対象とし，ASRS 陽性群の人口統計学および健康上の特性を明らかにするとともに，各種疾患の併存状況，健康関連 QoL（HRQoL），労働生産性，医療資源の利用等について ASRS 陰性群との比較検討を実施した[23]。

Ⅱ. 研究方法

1. データソースおよび調査対象者

インターネットを利用した自記式の横断的調査である 2016 年度日本版 National Health and Wellness Survey（NHWS, KANTAR 社）において，ASRS-v1.1 に回答し，かつ ADHD の診断を受けていない 9643 名（18 歳以上）を本研究の対象とした。NHWS では，回答者の人口構成が本邦の一般成人を代表するものとなるよう，年齢と性別による層別無作為抽出法が採用された。また NHWS は Pearl Institutional Review Board（Indianapolis, IN, IRB Study Number:16-KAN-124）の承認を受け，全ての回答者から参加前にインフォームド・コンセントを取得した。なお本研究は既に匿名化された情報を用いた後ろ向き研究のため特に倫理的配慮を要しない[23]。

2. 評価項目

本研究では，人口統計学的および一般的な健康上の特性として，性別，年齢，配偶者の有無，学歴，世帯収入，雇用形態，Charlson Comorbidity Index（CCI，併存疾患をスコア化した指標）[28]，ボディマス指数（BMI），喫煙歴，飲酒習慣，運動習慣を調査した[23]。

ADHD 症状は ASRS-v1.1 症状チェックリストの日本語版を用いて自己申告され，ASRS-A（6 項目）中 4 項目以上該当を ASRS-A 陽性（ASRS-A+），ASRS-A+B（18 項目）中 9 項目以上該当を ASRS-A+B 陽性（ASRS-AB+）とし，いずれでもない場合を ASRS 陰性（ASRS-Negative）とした[16,23]。

併存疾患としては，不安症，うつ病，全般性不安障害，強迫性障害，パニック障害，恐怖症，心的外傷後ストレス障害，社会不安障害，統合失調症，双極性障害，不眠症，ナルコレプシー，睡眠時無呼吸症候群，睡眠障害，アレルギー，喘息，慢性閉塞性肺疾患，高コレステロール血症，2 型糖尿病，肥満，高血圧，アルコール依存症，非アルコール性脂肪性肝炎の有無が自己申告された[23]。

HRQoL は，EuroQol-5D-5L（EQ-5D-5L）および Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey Version 2（SF-36v2）によって評価した[29, 30]。SF-36v2 は，8 つの健康領域（身体機能，身体的問題による役割制限，身体的痛み，一般的健康，活力，社会的機能，情緒的問題による役割制限，精神的健康）について

報告するように設計されており，身体的構成要素の要約スコア（PCS）および精神的構成要素の要約スコア（MCS）の 2 つの要約スコアを算出した。上記 QoL スコアはいずれも，高値ほど QOL が高いことを示す[23]。

労働生産性については，Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）質問票を使用し, absenteeism（健康上の理由で欠勤した仕事時間の割合）, presenteeism（健康上の理由で仕事に支障をきたした割合），total work productivity impairment（absenteeism と presenteeism に基づくトータルの労働生産性の損失割合）および total activity impairment（健康上の理由で日常活動に支障をきたした割合）を評価した[31]。それらのうち，total activity impairment の測定値は全回答者から，その他の測定値は仕事に従事していると回答した参加者のみから取得された。上記の WPAI 調査項目はいずれも, %値が高いほど過去 7 日間の健康問題による仕事や活動の障害が大きいことを示す[23]。

医療資源の利用については，過去 6 カ月間における医療機関（HCP）への訪問回数，救命救急室（ER）の利用回数，および入院回数と定義した[23]。

3. 統計解析

ASRS-A+群と陰性対照群，および ASRS-AB+群と陰性対照群における違いを検討するために，ベースラインの人口統計学および健康上の特性を記述的に要約した[23]。

背景因子を調整するため，ASRS-A+群と ASRS-AB+群のそれぞれについて，強欲マッチング・アルゴリズムを用いて 1:4 の傾向スコアマッチングを実施し，調整後の二変量比較により共変量のバランスを確認した。過去の研究で健康関連アウトカムとの関連性が確認されている因子を含めて，年齢，性別，配偶者の有無，学歴，雇用形態，世帯収入，CCI，BMI，飲酒習慣，喫煙歴を潜在的交絡因子とした[23, 32-35]。

併存疾患については，各疾患の併存割合とともに，既報[11,17,18,26,36]に基づき一部疾患については粗オッズ比も検討した[23]。

統計解析には IBM SPSS Statistics Version 25（IBM Corp, Armonk, NY, USA）および R Version 3.4.4（R Core Team, Vienna, Austria）を用い，カテゴリー変数および連続変数にはそれぞれカイ二乗検定および一元配置分散分析（ANOVA），多変

量解析には一般化線形モデルを適用した。群間比較のため多重ロジスティック回帰分析を実施した。統計学的有意水準は両側 $p < 0.05$ とした[23]。

Ⅲ. 結果

1. 研究対象

ASRS-v1.1 に回答しかつ ADHD の診断を受けていない計 9643 人を本研究の対象とした。そのうち，309 人（3.2%）が ASRS-A＋，227 人（2.4%）が ASRS-AB＋で，いずれでも陽性は 173 人（1.8%）であった。また 9280 人（96.2%）が ASRS-Negative と判定された。（図 1）

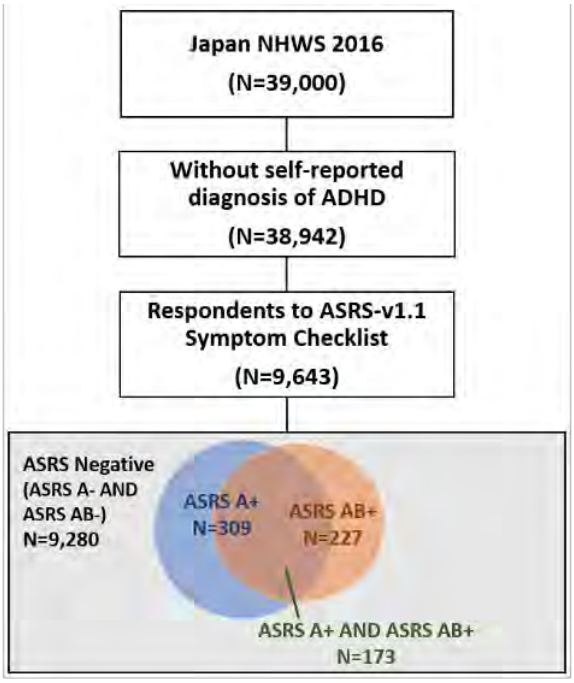

図 1. NHWS 回答者のフローチャート[23]
Part A 陽性者と Part A+B 陽性者は排他的ではなく，Part A と Part A+B の両方で陰性と判定された者を ASRS Negative とした。

2. 研究対象者の人口統計学および健康上の特性

ASRS-Negative に対して，ASRS-A+および ASRS-AB+の平均年齢はそれぞれ，50.74 歳 対 42.91 歳および 41.56 歳であった。ASRS-A+および ASRS-AB+の CCI の平均値はそれぞれ 0.26 および 0.23 であり，ASRS-Negative（0.19）に比べて高

かった。ASRS-A+および ASRS-AB+では ASRS-Negative と比べて，婚姻やパートナーとの同居が少なく（43.04% および 37.44% 対 64.44%），大学卒業以上の割合が低く（39.48% および 40.09% 対 45.04%），世帯収入が低かった。また，肥満（BMI ≧ 25）の割合が高く，運動習慣が少なかった。飲酒習慣を有する割合は低く，喫煙歴の明確な傾向は認められなかった（表 1）。

表 1　研究対象者の人口統計学的および一般的な健康上の特徴 [23]

		ASRS Negative (N=9,280)		ASRS-A+ (N=309)		ASRS-AB+ (N=227)	
Continuous Variable		**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Age		50.74	16.24	42.91	15.43	41.56	15.23
Charlson comorbidity index		0.19	0.56	0.26	0.80	0.23	0.85
ASRS score	*ASRS Part A score*	0.36	0.83	4.73	0.84	4.55	1.36
	ASRS Part B score	0.41	1.04	5.77	3.98	8.37	2.70
	ASRS Part A + B score	0.77	1.70	10.50	4.61	12.92	3.49
Categorical Variable		**Count**	**%**	**Count**	**%**	**Count**	**%**
Gender	*Male*	4,888	52.67%	164	53.07%	115	50.66%
	Female	4,392	47.33%	145	46.93%	112	49.34%
Marital status	*Married or living with partner*	5,980	64.44%	133	43.04%	85	37.44%
	Divorced/separated/widowed	3,273	35.27%	171	55.34%	137	60.35%
	Decline to answer	27	0.29%	5	1.62%	5	2.20%
Level of education	*Not completed university*	5,014	54.03%	180	58.25%	129	56.83%
	Completed university education	4,180	45.04%	122	39.48%	91	40.09%
	Decline to answer	86	0.93%	7	2.27%	7	3.08%
Household income	*<¥3,000,000*	1,509	16.26%	71	22.98%	57	25.11%
	¥3,000,000 to <¥5,000,000	2,246	24.20%	80	25.89%	50	22.03%
	¥5,000,000 to <¥8,000,000	2,259	24.34%	76	24.60%	48	21.15%
	¥8,000,000 or more	1,958	21.10%	46	14.89%	40	17.62%
	Decline to answer	1,308	14.09%	36	11.65%	32	14.10%
Employment status	*Currently not employed*	3,534	38.08%	122	39.48%	83	36.56%
	Currently employed	5,746	61.92%	187	60.52%	144	63.44%
BMI	*Underweight (BMI<18.5)*	951	10.25%	28	9.06%	25	11.01%
	Normal weight (18.5≤BMI≤22.9)	4,590	49.46%	143	46.28%	101	44.49%
	Pre-obese (23≤BMI≤24.9)	1,615	17.40%	47	15.21%	32	14.10%
	Obese (BMI>=25)	1,651	17.79%	71	22.98%	49	21.59%
	Decline to answer	473	5.10%	20	6.47%	20	8.81%
Smoking status	*Current smoker*	1,616	17.41%	51	16.50%	43	18.94%
	Former smoker	2,440	26.29%	77	24.92%	40	17.62%
	Never smoker	5,224	56.29%	181	58.58%	144	63.44%
Alcohol Use	*No use*	3,092	33.32%	119	38.51%	95	41.85%
	Currently use alcohol	6,188	66.68%	190	61.49%	132	58.15%
Currently exercise	*No exercise*	4,329	46.65%	169	54.69%	129	56.83%
	Currently exercise	4,951	53.35%	140	45.31%	98	43.17%

傾向スコアマッチングにより，ASRS-A+では合計 1236 人のマッチング後コントロール（Matched ASRS-A－）が，ASRS-AB+では 908 人のマッチング後コントロール（Matched ASRS-AB－）が同定された。全ての人口統計学的および一般的な健康上の特徴は，各群間でバランスよく調整された（表 2）。

表 2　傾向スコアマッチングによる調整後の人口統計学的および一般的な健康上の特徴 [23]

		Matched ASRS-A- vs ASRS-A+						Matched ASRS-AB- vs ASRS-AB+					
		Matched ASRS-A- (N=1,236)		ASRS-A+ (N=309)		p-value	Standardized Mean Difference	Matched ASRS-AB- (N=908)		ASRS-AB+ (N=227)		p-value	Standardized Mean Difference
Continuous Variable		**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**			**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**		
Age		41.92	16.19	42.91	15.43	0.332	0.063	41.55	15.69	41.56	15.23	0.992	0.001
Charlson comorbidity index		0.24	0.73	0.26	0.80	0.681	0.025	0.19	0.62	0.23	0.85	0.377	0.059
Categorical Variable		**Count**	**%**	**Count**	**%**			**Count**	**%**	**Count**	**%**		
Gender	*Male*	639	51.70%	164	53.07%	0.665	0.028	481	52.97%	115	50.66%	0.533	0.046
	Female	597	48.30%	145	46.93%			427	47.03%	112	49.34%		
Marital status	*Married or living with partner*	522	42.23%	133	43.04%	0.867	0.033	327	36.01%	85	37.44%	0.549	0.076
	Divorced/separated/widowed	698	56.47%	171	55.34%			569	62.67%	137	60.35%		
	Decline to answer	16	1.29%	5	1.62%			12	1.32%	5	2.20%		
Level of education	*Not completed university*	727	58.82%	180	58.25%	0.738	0.047	507	55.84%	129	56.83%	0.955	0.023
	Completed university education	489	39.56%	122	39.48%			374	41.19%	91	40.09%		
	Decline to answer	20	1.62%	7	2.27%			27	2.97%	7	3.08%		
Household income	*<¥3,000,000*	275	22.25%	71	22.98%	0.972	0.046	233	25.66%	57	25.11%	0.954	0.061
	¥3,000,000 to <¥5,000,000	308	24.92%	80	25.89%			193	21.26%	50	22.03%		
	¥5,000,000 to <¥8,000,000	320	25.89%	76	24.60%			181	19.93%	48	21.15%		
	¥8,000,000 or more	178	14.40%	46	14.89%			179	19.71%	40	17.62%		
	Decline to answer	155	12.54%	36	11.65%			122	13.44%	32	14.10%		
Employment status	*Currently not employed*	488	39.48%	122	39.48%	1.000	< .001	322	35.46%	83	36.56%	0.757	0.023
	Currently employed	748	60.52%	187	60.52%			586	64.54%	144	63.44%		
BMI	*Underweight (BMI<18.5)*	124	10.03%	28	9.06%	0.952	0.053	92	10.13%	25	11.01%	0.960	0.059
	Normal weight (18.5≤BMI≤22.9)	590	47.73%	143	46.28%			425	46.81%	101	44.49%		
	Pre-obese (23≤BMI≤24.9)	176	14.24%	47	15.21%			122	13.44%	32	14.10%		
	Obese (BMI>=25)	270	21.84%	71	22.98%			198	21.81%	49	21.59%		
	Decline to answer	76	6.15%	20	6.47%			71	7.82%	20	8.81%		
Smoking status	*Current smoker*	198	16.02%	51	16.50%	0.974	0.015	174	19.16%	43	18.94%	0.924	0.029
	Former smoker	313	25.32%	77	24.92%			150	16.52%	40	17.62%		
	Never smoker	725	58.66%	181	58.58%			584	64.32%	144	63.44%		
Alcohol Use	*No use*	466	37.70%	119	38.51%	0.793	0.017	379	41.74%	95	41.85%	0.976	0.002
	Currently use alcohol	770	62.30%	190	61.49%			529	58.26%	132	58.15%		
Currently exercise	*No exercise*	667	53.96%	169	54.69%	0.818	0.015	534	58.81%	129	56.83%	0.588	0.040
	Currently exercise	569	46.04%	140	45.31%			374	41.19%	98	43.17%		

3. 各種疾患の併存状況

傾向スコアマッチングによる背景因子の調整前後において，ASRS-A+およびASRS-AB+の両群とも，ASRS Negative や対応する調整後の対照と比べて，神経精神疾患や睡眠障害，身体疾患の併存率が高かった（表 3）。

背景因子調整後において，ASRS-A+では ASRS-A－に比べて，不安，うつ病，全般性不安障害，強迫性障害，パニック障害，恐怖症，外傷性ストレス障害，社

会不安障害，統合失調症および双極性障害などの神経精神疾患の併存率が有意に高かった。また，不眠症，ナルコレプシー，睡眠時無呼吸症候群，睡眠困難などの睡眠障害の併存も有意に多かった。さらに身体疾患として，アレルギー，喘息，肥満，アルコール依存症，非アルコール性肝障害の併存も多かった。ASRS-AB+でも併存疾患の状況は ASRS-A+と概ね同様であったが，上記のうち肥満は有意ではなかった一方，慢性閉塞性肺疾患が ASRS-AB－に比べて有意に多かった。（表 3）。

表 3　神経精神疾患，睡眠障害，および身体疾患の併存率 [23]

	Prior matching		Matched ASRS-A- vs. ASRS-A+				Matched ASRS-AB- vs. ASRS-AB+			
	ASRS Negative (N=9,280)		Matched ASRS-A- (N=1,236)		ASRS-A+ (N=309)		Matched ASRS-AB- (N=908)		ASRS-AB+ (N=227)	
Mental and neurological disorders	**Count**	**%**	**Count**	**%**	**Count**	**%**	**Count**	**%**	**Count**	**%**
Anxiety	1,328	14.31%	234	18.93%	119	38.51%[ab]	179	19.71%	80	35.24%[ac]
Depression	295	3.18%	53	4.29%	65	21.04%[ab]	38	4.19%	56	24.67%[ac]
Generalized anxiety disorder	33	0.36%	5	0.40%	15	4.85%[ab]	2	0.22%	16	7.05%[ac]
Obsessive compulsive disorder	43	0.46%	12	0.97%	10	3.24%[ab]	6	0.66%	10	4.41%[ac]
Panic disorder	99	1.07%	16	1.29%	19	6.15%[ab]	18	1.98%	16	7.05%[ac]
Phobias	51	0.55%	14	1.13%	19	6.15%[ab]	11	1.21%	16	7.05%[ac]
Post-traumatic stress disorder	45	0.48%	7	0.57%	9	2.91%[ab]	6	0.66%	6	2.64%[ac]
Social anxiety disorder	97	1.05%	25	2.02%	36	11.65%[ab]	14	1.54%	27	11.89%[ac]
Schizophrenia	75	0.81%	17	1.38%	21	6.80%[ab]	11	1.21%	18	7.93%[ac]
Bipolar disorder	45	0.48%	10	0.81%	18	5.83%[ab]	4	0.44%	16	7.05%[ac]
Sleep problems										
Insomnia	637	6.86%	96	7.77%	87	28.16%[ab]	78	8.59%	63	27.75%[ac]
Narcolepsy	21	0.23%	4	0.32%	5	1.62%[ab]	6	0.66%	5	2.20%[ac]
Sleep apnea	249	2.68%	32	2.59%	24	7.77%[ab]	18	1.98%	12	5.29%[ac]
Sleep difficulties (other than insomnia, narcolepsy or sleep apnea)	99	1.07%	19	1.54%	16	5.18%[ab]	21	2.31%	16	7.05%[ac]
Physical conditions										
Allergies	951	10.25%	144	11.65%	58	18.77%[ab]	115	12.67%	51	22.47%[ac]
Asthma	297	3.20%	41	3.32%	26	8.41%[ab]	32	3.52%	23	10.13%[ac]
Chronic obstructive pulmonary disease	32	0.34%	4	0.32%	3	0.97%	2	0.22%	4	1.76%[ac]
High cholesterol	1,114	12.00%	113	9.14%	37	11.97%	69	7.60%	26	11.45%
Type 2 diabetes	379	4.08%	55	4.45%	14	4.53%	35	3.85%	13	5.73%
Obesity	1,651	17.79%	270	21.84%	71	22.98%[a]	198	21.81%	49	21.59%
Hypertension	1,370	14.76%	140	11.33%	36	11.65%	72	7.93%	28	12.33%[c]
Alcoholism	58	0.63%	1	0.08%	9	2.91%[ab]	5	0.55%	5	2.20%[ac]
Non-alcoholic steatohepatitis	43	0.46%	4	0.32%	6	1.94%[ab]	6	0.66%	5	2.20%[ac]

[a]$p < 0.05$ comparing to ASRS-negative prior matching; [b]$p < 0.05$ comparing to matched ASRS A-; [c]$p < 0.05$ comparing to matched ASRS AB-

一部併存疾患については粗オッズ比を検討した（図 2）。その結果，ASRS Negative に比べて ASRS-A+および ASRS-AB+では，うつ病（OR [95% confidence interval: CI]: 8.11 [6.03, 10.92] および 9.97 [7.22, 13.78]），全般性不安障害 （14.30 [7.68, 26.61] および 21.25 [11.52, 39.20]），双極性障害 （12.69 [7.26, 22.20] および 15.56 [8.66, 27.98]），不眠症 （5.32 [4.10, 6.90] および 5.21 [3.86, 7.05]），アレ

ルギー （2.02 [1.51, 2.71] および 2.54 [1.85, 3.49]），喘息 （2.78 [1.83, 4.22] および 3.41 [2.18, 5.33]）を併存する割合が高かった （図 2）。

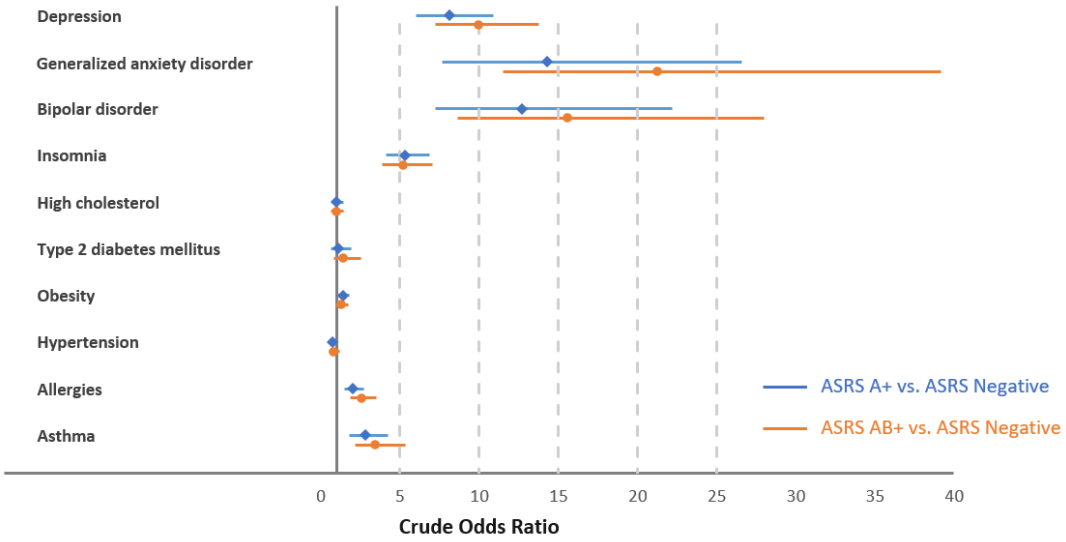

図 2. ASRS Negative と比較した，ASRS-A+および ASRS-AB+における主な併存疾患の粗オッズ比 [23]
エラーバーは 95%信頼区間を表す。

4. 健康関連アウトカム

傾向スコアマッチング後の比較において，ASRS-A+では，Matched ASRS-A－に比べて，PCS（mean [SD]: 48.02 [8.27] vs 52.72 [6.55]，$p < 0.001$），MCS（34.44 [11.69] vs 45.90 [9.66]，$p < 0.001$），EQ-5D-5L （0.68 [0.21] vs 0.84 [0.16]，$p < 0.001$）において，HRQoL が有意に低かった（表 4）。また，absenteeism（12.01% [23.32%] vs 4.10%[14.99%]，$p < 0.001$），presenteeism（46.42% [29.77%] vs 20.94% [24.85%]，$p < 0.001$），total work productivity impairment（49.82% [30.37%] vs 22.60% [26.24%]，$p < 0.001$）および 48.64% [28.88%] vs 23.34% [25.56%]，$p < 0.001$）が有意に高値で，いずれも Matched ASRS-A－と比べて 2 倍以上の悪化が認められた。HRU については，Matched ASRS-A－と比較して，ASRS-A+では，過去 6 カ月間の HCP への訪問回数（7.85 [11.83] vs 4.59 [7.40]，$p < 0.001$）が有意に多く，入院回数（2.16 [15.03] vs 0.82 [6.79]，$p = 0.020$）も多かった（表 4）。

同様に，ASRS-AB+でも，Matched ASRS-AB－に比べて，PCS （47.42 [8.22] vs 52.94[6.29]，$p < 0.001$），MCS（32.60[11.31] vs 45.82[9.66]，$p < 0.001$），EQ-5D-5L

（0.66[0.21] vs 0.85[0.16]，p < 0.001）が低値であった（表 4）。また，absenteeism（15.14% [24.37%] vs 3.57% [12.59%]，p < 0.001），presenteeism（51.25% [29.15%] vs 22.07% [24.49%]，p < 0.001），total work productivity impairment（55.84% [29.16%] vs 23.99% [25.86%]，p < 0.001）および total activity impairment（53.13% [27.56%] vs 23.99% [25.83%]，p < 0.001）が有意に高値で，いずれも Matched ASRS-AB－と比べて 2 倍以上の悪化が認められた。HRU については，Matched ASRS-AB－と比較して，ASRS-AB+では，過去 6 カ月間の HCP 受診回数（8.03 [11.52] vs 3.99 [6.90]，p < 0.001）および ER 訪問回数（0.48[5.98] vs 0.04 [0.31]，p = 0.029）が有意に多く，入院回数（2.41 [17.15] vs 0.60 [5.00]，p = 0.006）も多かった（表 4）。

表 4　健康関連 QoL，労働生産性および医療資源利用 [23]

	Matched ASRS-A- vs. ASRS-A+					Matched ASRS-AB- vs. ASRS-AB+				
	Matched ASRS A- (N=1,236)		ASRS A+ (N=309)		p-value	Matched ASRS AB- (N=908)		ASRS AB+ (N=227)		p-value
Health-Related Quality of Life	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**		**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	
Physical component summary (PCS)	52.72	6.55	48.02	8.27	< .001	52.94	6.29	47.42	8.22	< .001
Mental component summary (MCS)	45.90	9.66	34.44	11.69	< .001	45.82	9.66	32.60	11.31	< .001
EQ-5D-5L index	0.84	0.16	0.68	0.21	< .001	0.85	0.16	0.66	0.21	< .001
Work Productivity and Activity Impairment										
Absenteeism	4.10%	14.99%	12.01%	23.32%	< .001	3.57%	12.59%	15.14%	24.37%	< .001
Presenteeism	20.94%	24.85%	46.42%	29.77%	< .001	22.07%	24.49%	51.25%	29.15%	< .001
Total work productivity impairment	22.60%	26.24%	49.82%	30.37%	< .001	23.99%	25.86%	55.84%	29.16%	< .001
Total activity impairment	23.34%	25.56%	48.64%	28.88%	< .001	23.99%	25.83%	53.13%	27.56%	< .001
Healthcare Resource Utilization										
Number of HCP visits in past 6 months	4.59	7.40	7.85	11.83	< .001	3.99	6.90	8.03	11.52	< .001
Number of ER visits in past 6 months	0.08	0.62	0.37	5.13	0.056	0.04	0.31	0.48	5.98	0.029
Number of hospitalizations in past 6 months	0.82	6.79	2.16	15.03	0.020	0.60	5.00	2.41	17.15	0.006

Ⅳ．考察

本研究により，ADHD 症状を有する成人では，ADHD の診断を受けていなくても，種々の神経精神疾患や身体疾患の併存率が高く，HRQoL や労働生産性が低い一方で，医療資源の利用が多く，生活上および医療上の負担を抱えている実態が明らかとなった。

本研究の対象者における ASRS-A および ASRS-A+B の陽性率はそれぞれ 3.2%および 2.4%であり，これらは本邦における成人期 ADHD の推定有病率（1.65%）[11, 12] と比べて高く，診断を受けた ADHD 患者以外にも ADHD 症状を有する成人が少なからず存在し，未診断となっていることが示された。また，ASRS 陽性群における学歴，収入，婚姻状況等の人口統計学的背景は ADHD 患者に関する報告 [11] と同様であり，ADHD の診断を受けていなくても ADHD 症状を有している

場合には，ADHD 患者と同様の社会生活上の困りごとを抱えていると考えられた。ただし，本研究における背景因子調整前の比較については，ASRS 陽性では ASRS Negative よりも平均年齢が 10 歳近く低かったことを考慮する必要がある。

ADHD 患者では，ADHD 患者以外と比べて各種精神疾患や身体疾患の併存が多いことが知られているが [11,17,18,26,36]，本研究により ASRS 陽性の場合は ADHD 未診断であっても様々な精神疾患の併存率が高いことが明らかとなった。ADHD 患者では大うつ病性障害や双極性障害，不安関連疾患，睡眠関連疾患，物質使用障害関連疾患等の併存が多いとの報告があるが [11,18,36]，ASRS 陽性でも同様の結果であった。ADHD では種々の精神疾患が併存したり二次障害として発症したりすることがあり，またそれらは互いに一部症状が重複することや遺伝的にも関連することが報告されており [5, 36, 37]，これらのことが誤診や過少診断の原因の一つとなっている可能性も考えられた [38]。

一方，身体疾患に関しては，ADHD 患者では肥満や 2 型糖尿病，高血圧，アレルギー性疾患等の併存が多いとの報告 [17,18] がある一方，今回の検討では，BMI を含めた調整前においても，肥満は ASRS-A 陽性でのみ多く，肥満と関連する高コレステロール血症，2 型糖尿病，高血圧 [39] に関しては差が見られなかった。ADHD とアレルギー性疾患については，免疫介在性炎症の亢進とアレルギー性疾患の関連 [40] や末梢免疫活性化との関連 [26] が報告されており，今回 ASRS 陽性でもアレルギーや喘息の併存が多く認められたことから，今後，病態生理学的な検討を含めたさらなる研究が期待される。

本研究における ASRS 陽性および既報の ADHD 患者 [18] における併存率は，2 型糖尿病でそれぞれ 4.5 ~ 5.7%および 3.9%，高血圧でそれぞれ 11.7 ~ 12.3%および 8.5%であった。ASRS 陽性における上記疾患の併存率は，いずれも既報と比べて高い結果であったが，対照群との差は見られなかった。既報 [18] の対照群における併存率は 2 型糖尿病および高血圧でそれぞれ 1.6%および 4.5%であったが，本研究の ASRS Negative における併存率はそれぞれ 3.9 ~ 4.4%および 7.9 ~ 14.8%と高かったことから，調整前の比較においては ASRS 陽性と比べて ASRS Negative の平均年齢が 10 歳近く高かったことが影響した可能性が考えられた。さらに ADHD 患者と肥満との関連についてはメタ解析の報告 [20] があるが，本邦においては欧米と比べて肥満が軽度 [41] であるために肥満と関連する上記各疾患

との関連も明確でなかった可能性も考えられた。

ASRS 陽性では，alcoholism や COPD の併存率が高かった一方で，喫煙歴や飲酒習慣を有する割合はむしろ低かった。ADHD 患者では binge drinking（むちゃ飲み） など物質使用上の問題が多いとの報告[42]や，物質使用障害と ADHD が遺伝的に重複するとの報告[43]もあることから，ADHD 症状は喫煙歴や飲酒習慣の有無よりもそれらの質と関連している可能性が考えられた。

HRQoL については，ADHD 患者での報告[27]と同様に EQ-5D-5L スコアが低値（0.66～0.68）であった。精神疾患を併存する ADHD 患者ではさらに低値（0.59～0.609）を示すとの報告もあるが[44]，ASRS 陽性における併存疾患との関連については不明であり，今後の精査が必要と考えられた。SF-36v2 については，MCS のみならず PCS も低下しており，精神的負担に加えて身体的負担も大きいことが明らかとなった。PCS には身体活動性が関連するとの報告[35]があるが，運動習慣を含めた調整後でも有意であったことから PCS の低下は ADHD 症状と関連すると考えられた。また，不安や MDD では MCS は低下するが PCS は低下しない[45]との報告から，その他の神経精神疾患に加えて身体疾患の併存が多いことが ASRS 陽性の PCS 低下と一部関連している可能性も考えられた。

医療資源の利用については，今回の対象は ADHD の診断や治療は受けていないため，併存疾患に関する利用のほか，不注意や多動・衝動などの ADHD 症状に起因する事象等による利用が多かった可能性も推察された。

労働生産性については，診断を受けた ADHD 患者での報告[27]と同様に total work productivity impairment が高値（49.82～55.84%）であった。精神疾患を併存する ADHD 患者では労働生産性がさらに低下（60.8%）している[44]との報告もあるが，本研究では種々の併存疾患を有する場合も含めて上記報告の範囲内であり，また ASRS 陽性者における absenteeism や presenteeism は不安やうつ，慢性身体疾患での報告[46]と同様に高値であった。大うつ病性障害患者に関しては，海外[47]および本邦[48]における absenteeism（それぞれ 22.2%および 14.8%）および presenteeism（それぞれ 61.5%および 38.0%）の高値が報告されているが，今回，ASRS 陽性でも，absenteeism 12.0～15.1%および presenteeism 46.4～51.3%であることが示され，社会的負担が大きいとされるうつ患者と同様の実態が明らかとなった。また，ASRS スコアが高いと presenteeism が高値であるという本邦

の大学生での報告[49]とも特に相違のない結果であった。

本研究の主な限界として，インターネットを利用した自己申告に基づく調査であることが挙げられる。そのため，IT リテラシーによる選択バイアスや想起バイアスの可能性が否定できない。日本版 NHWS は国勢調査の人口構成比に合わせてデザインされたが, ASRS-v1.1 回答者はその一部であるため本研究の対象が同様の構成比であるかは不明である。また，横断研究のため因果関係は不明である。

本研究の結果から，ADHD 症状を有する成人が様々な負担を抱えながらも未診断のままとなっている実態が明らかとなった。診断や治療を受けていない ADHD 患者は ADHD 患者以外と比べて，また ADHD 患者においても無治療の場合は治療を受けた場合と比べて長期アウトカムが不良との報告[50]もあることから，ASRS 陽性者が適切な診断・治療を受けることで長期アウトカムがどのように改善するかが今後の検討課題の一つと考えられた。

Ⅴ．小括

本研究により，ADHD 症状を有する未診断の成人では，診断を受けた ADHD 患者と同様に，うつや不安，睡眠障害等の神経精神疾患のほか，アレルギーや喘息等の身体疾患の併存率が高いことが明らかとなった。また, HRQoL については, EQ-5D-5L の低下に加えて，SF-36v2 では MCS だけでなく PCS の低下も認められた。さらに，WPAI の全ての項目で労働生産性の低下がみられ， presenteeism および absenteeism は疾病負担が大きいことが知られている MDD と同程度であることが示された。医療資源の利用に関しても過去 6 か月間の通院や入院が多いことが明らかとなり，併存疾患による負担のほか，不注意や多動・衝動等の ADHD 症状に起因する事象による負担がある可能性も推察された。

以上のことから，診断を受けている ADHD 患者と同様に，ADHD 症状を有する未診断の成人が，生活上および医療上の負担を抱えている実態が明らかとなり，適切な患者に適切な診断が行き届いているかの検討が必要と考えられた。

第 2 章　成人期 ADHD の新規治療薬・徐放性グアンファシンの有効性と安全性

Ⅰ．緒言

ADHD は，児童および青年期に診断される最も一般的な発達障害の一つである[51]。ADHD は，成人になっても持続したり，新たに診断されたりすることがあり，その有病率は海外で 2.5 ~ 6.8%[7, 8]，本邦では 1.65%とされている[11, 12]。成人期 ADHD の臨床症状は小児期と異なり，明らかな多動性症状が減少し不注意症状が主となる[5, 52, 53]。このことが，成人における ADHD の診断を困難にするとともに，QoL や心理社会的機能の低下を招くことがある[54,55]。

GXR は，選択的 $\alpha 2_A$ アドレナリン受容体アゴニストであるグアンファシンの徐放製剤で, 本邦を含む各国において児童･青年期 ADHD の適応を有しており，近年, 本邦において成人期 ADHD の治療薬として承認された[56-60]。成人期 ADHD に対する GXR の有効性および安全性は，本邦で実施された第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験[59]および第 3 相非盲検長期試験[60]で確認されている。上記の第 3 相プラセボ対照比較試験では，用量を最適化した GXR（4 ~ 6 mg/日）により，10 週目の ADHD 症状および QoL がプラセボと比較して有意に改善され，かつ成人期 ADHD 患者における GXR の安全性プロファイルは児童・青年期と同様であることが報告された[59]。さらに第 3 相非盲検長期試験では，50 週間の投与後も GXR は成人期 ADHD に対して有効で，かつ安全性に関する重大な懸念は認められなかったことが報告された[60]。

前述のとおり ADHD の病態やその管理は複雑であり，ADHD 治療薬の選択と使用には患者個人のニーズや薬剤反応性等の違いを考慮する必要があると考えられるが，成人期 ADHD 患者に対する GXR の有効性および安全性を，ADHD 病型サブタイプや年齢，性別等のサブグループ別に詳細に検討した研究はない。

そこで本研究では，本邦における成人期 ADHD 患者の各サブグループにおける GXR の有効性および安全性を検討するために，第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験[59]の探索的事後解析を実施した[24]。

Ⅱ．研究方法

1．研究デザイン

本研究は，成人期 ADHD を対象として実施された国内第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験（JapicCTI-163231: https://rctportal.niph.go.jp/en/, [accessed 12 January 2022]）の事後解析である。当該試験は，本邦の 71 施設において，各施設で倫理委員会の承認を得て 2016 年 10 月から 2017 年 7 月にかけて実施された。本邦の臨床研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言に準拠し，研究参加前に全ての患者から書面によるインフォームド・コンセントが取得された[59]。

2. 研究対象者

研究対象者については，既報[59]に詳細の記載があるが，以下に概略を示す。DSM-5 の診断基準に準拠して ADHD の診断を受けた 18 歳以上の ADHD 患者（ADHD-RS-IV with adult prompt 日本語版のトータルスコアが 24 点以上, Clinical Global Impression-Severity of Illness（CGI-S）スケールでスコアが 4 点以上）が対象とされた。中等度または重度の精神疾患の診断を受けている場合や，物質使用障害または発作の既往がある場合は除外された。また，重篤なチック障害の診断を受けている患者，自殺の危険性があると考えられる患者，心血管疾患の既往歴がある患者，血圧に影響を与える薬剤を必要とする患者も除外された[59]。

3. 治療プロトコル

患者は GXR 群またはプラセボ群に 1 対 1 でランダムに割り付けられ，5 週間の用量調節期（用量最適化，強制増量），5 週間の用量維持期の後，2 週間の漸減期および 1 週間の追跡期間が設定された（図 3）。GXR またはプラセボが 1 日 1 回，午前または午後のほぼ同時刻に単回投与された。GXR については，最低維持用量と設定された 4 mg/日が 3 週目まで投与され，4 週目以降は治験責任医師の判断により毎週（または少なくとも 5 日後に）1 mg ずつ 6 mg まで増量することが認められた[59]。

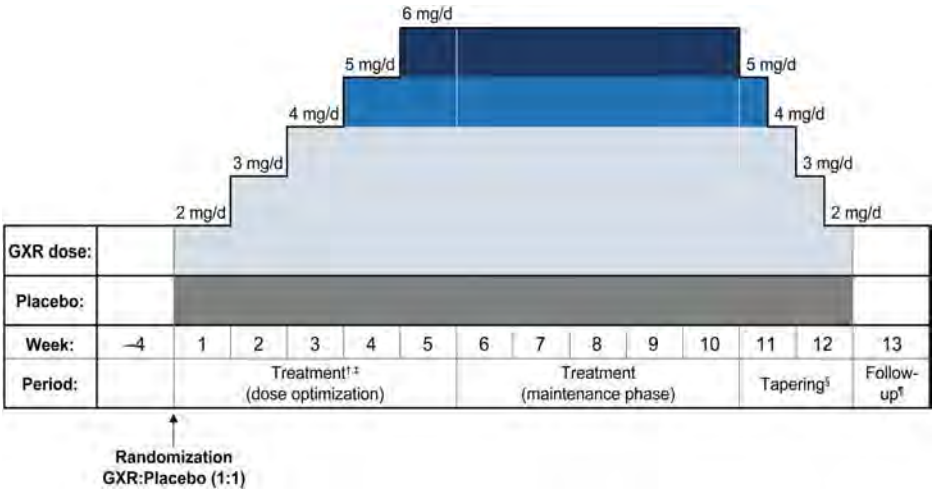

図 3. 第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験の試験デザイン [24]

4. 評価項目

主要評価項目は，10 週目の ADHD-RS-IV トータルスコアのベースラインからの最小二乗平均変化量とした。安全性の評価項目は，有害事象（TEAE）および治療関連有害事象（TRAE）の種類と発生率とした。重篤なまたは重篤ではないが試験中止に至った場合を重大な TEAE とした。バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数を含む）および心電図パラメータも測定した [59]。

5. 統計解析

サブグループ化によるサンプルサイズの減少を考慮して，統計学的有意性を目的としたサブグループ間の比較は実施しなかった。有効性については，1 回以上の治験薬投与を受け，1 回以上の ADHD-RS-IV スコアの測定を受けた全てのランダム化患者を対象とした完全解析セット（FAS）を用いて解析を実施した。安全性については，安全性解析セット（SAS）を用いて解析を行った。SAS は，試験薬を 1 回以上投与され，1 つ以上の安全性評価項目を有する全ての患者と定義した。有効性および安全性について，ADHD 病型サブタイプ（混合して存在（ADHD-C）および不注意優勢に存在（ADHD-I）），年齢（≥31 歳および< 31 歳），性別（男性および女性），体重（≥ 50kg および< 50kg）によるサブグループ解析を実施した。多動・衝動優勢に存在（ADHD-H）については，患者数が少なかったため，年齢と性別のサブグループには患者として含めたが，独立した病型サブ

グループとしては解析しなかった。

ADHD-RS-IV トータルスコア，ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア，多動性･衝動性サブスケールスコア, AAQoL のトータルスコアおよびサブスコア，BRIEF-A サブスケール T スコアの評価には，Mixed-Effects Model for Repeated Measures（MMRM）法を用いた。固定効果には，治療群，時間帯，治療群と時間帯の交互作用を含め，共変量には，各測定値と ADHD 病型サブタイプのベースライン値を含めた（ADHD 病型サブタイプのサブグループ分析を除く）。記述統計を用いて，サブグループにおける TEAE，TRAE，バイタルサイン，心電図パラメータの発生率を記述した。統計解析は，SAS v9.2（SAS Institute Inc, Cary, NC, USA）を用いて行った[24]。

Ⅲ．結果

1．人口統計学的およびベースラインの臨床的特徴

全 200 名の患者のうち，100 名（50%）が ADHD-C，96 名（48%）が ADHD-I，4 名（2%）が ADHD-H であった（表 5）。年齢の中央値は 31 歳であり，患者の 65%は男性で，179 名（90%）は体重が 50kg 以上であった。ADHD-RS-IV の合計スコアが 30 未満および 30 以上の患者の割合はそれぞれ 97 名（49%）および 103 名（52%）であり，154 名（77%）の患者が併存疾患を有しており，90 名（45%）の患者が以前に ADHD の薬物療法を受けていた。

ベースラインの特性はサブグループ間で基本的に類似していた（表 5）。しかし，ADHD-C サブグループでは男性の割合が多く，ADHD-I および女性サブグループでは他のサブグループに比べてベースラインの ADHD 症状の重症度（ADHD-RS-IV トータルスコア）が低く，女性患者の平均体重は男性患者に比べて 11～13kg 低かった。

表 5　患者背景（FAS）[24]

Subgroup/ characteristic	Total population N = 200		Subgroups											
			ADHD-C n = 100		ADHD-I n = 96		Age <31 y n = 99		Age ≥31 y n = 101		Male n = 129		Female n = 71	
	GXR n = 100	PBO n = 100	GXR n = 51	PBO n = 49	GXR n = 47	PBO n = 49	GXR n = 53	PBO n = 46	GXR n = 47	PBO n = 54	GXR n = 66	PBO n = 63	GXR n = 34	PBO n = 37
Subtypes														
ADHD-C, n (%)	51	49	51	49	0	0	25	24	26	25	37	34	14	15
	(51.0)	(49.0)	(100)	(100)	(0)	(0)	(47.2)	(52.2)	(55.3)	(46.3)	(56.1)	(54.0)	(41.2)	(40.5)
ADHD-I, n (%)	47	49	0	0	47	49	27	21	20	28	27	28	20	21
	(47.0)	(49.0)	(0)	(0)	(100)	(100)	(50.9)	(45.7)	(42.6)	(51.9)	(40.9)	(44.4)	(58.8)	(56.8)
ADHD-H, n (%)	2	2	0	0	0	0	1	1	1	1	2	1	0	1
	(2.0)	(2.0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1.9)	(2.2)	(2.1)	(1.9)	(3.0)	(1.6)	(0)	(2.7)
ADHD-RS-IV total score														
BL score, mean	31.5	31.7	34.7	35.5	27.8	27.9	30.8	32.7	32.1	30.8	31.7	32.2	30.9	30.8
BL score <30, n (%)	49	48	10	11	38	36	29	16	20	32	28	27	21	21
	(49.0)	(48.0)	(19.6)	(22.4)	(80.9)	(73.5)	(54.7)	(34.8)	(42.6)	(59.3)	(42.4)	(42.9)	(61.8)	(56.8)
BL score ≥30, n (%)	51	52	41	38	9	13	24	30	27	22	38	36	13	16
	(51.0)	(52.0)	(80.4)	(77.6)	(19.1)	(26.5)	(45.3)	(65.2)	(57.4)	(40.7)	(57.6)	(57.1)	(38.2)	(43.2)
Age														
Mean, years	31.1	33.8	31.5	33.3	30.6	34.3	24.6	25.3	38.4	41.1	31.7	31.3	29.9	38.1
Sex														
Male, n (%)	66	63	37	34	27	28	33	3	33	27	66	63	0	0
	(66.0)	(63.0)	(72.5)	(69.4)	(57.4)	(57.1)	(62.3)	6 (78.3)	(70.2)	(50.0)	(100)	(100)	(0)	(0)
Female, n (%)	34	37	14	15	20	21	20	10	14	27	0	0	34	37
	(34.0)	(37.0)	(27.5)	(30.6)	(42.6)	(42.9)	(37.7)	(21.7)	(29.8)	(50.0)	(0)	(0)	(100)	(100)
Weight														
Mean, kg	65.3	66.1	66.6	67.3	63.6	65.2	64.0	64.7	66.8	67.2	69.1	70.8	58.0	58.0
Weight <50 kg, n (%)	9	12	3	6	6	6	6	6	3	6	0	2	9	10
	(9.0)	(12.0)	(5.9)	(12.2)	(12.8)	(12.2)	(11.3)	(13.0)	(6.4)	(11.1)	(0)	(3.2)	(26.5)	(27.0)
Weight ≥50 kg, n (%)	91	88	48	43	41	43	47	40	44	48	66	61	25	27
	(91.0)	(88.0)	(94.1)	(87.8)	(87.2)	(87.8)	(88.7)	(87.0)	(93.6)	(88.9)	(100)	(96.8)	(73.5)	(73.0)
Concurrent disease														
Yes, n (%)	74	80	39	40	33	38	36	36	38	44	47	49	27	31
	(74.0)	(80.0)	(76.5)	(81.6)	(70.2)	(77.6)	(67.9)	(78.3)	(80.9)	(81.5)	(71.2)	(77.8)	(79.4)	(83.8)
Prior drug treatment														
Yes, n (%)	43	47	19	25	22	22	19	20	24	27	27	30	16	17
	(43.0)	(47.0)	(37.3)	(51.0)	(46.8)	(44.9)	(35.8)	(43.5)	(51.1)	(50.0)	(40.9)	(47.6)	(47.1)	(45.9)

ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-C, ADHD-combined subtype; ADHD-H, ADHD-predominantly hyperactive/impulsive subtype; ADHD-I, ADHD-predominantly inattentive subtype; ADHD-RS-IV, ADHD-Rating Scale-IV with adult prompts; BL, baseline; FAS, full analysis set; GXR, guanfacine extended-release; PBO, placebo; y, years.

2. ADHD 症状に対する有効性

全ての患者サブグループにおいて，GXR による 10 週間治療後の ADHD 症状のプラセボに対する有意な改善が認められ, プラセボと比較した GXR による 10 週間治療後の ADHD-RS-IV トータルスコアに対する効果は, ADHD-C と ADHD-I のサブグループ間，および年齢別および性別のサブグループ間でも一貫していた（図 4，表 6)。

ADHD-RS-IV トータルスコアに関して，プラセボと比較した GXR の効果量は，全体集団で 0.52，ADHD-C および ADHD-I のサブグループでそれぞれ 0.51 および 0.52，31 歳以上および 31 歳未満のサブグループでそれぞれ 0.61 および 0.47，男性および女性のサブグループでそれぞれ 0.50 および 0.57 であった。サブグループ間の統計学的な比較は実施しなかったが，ADHD 病型サブタイプ別，年齢別あるいは性別のサブグループ間で，ADHD-RS-IV トータルスコアのベースラインからの経時変化に大きな違いは見られなかった（図 4)。

10 週目における GXR による不注意および多動性・衝動性の ADHD-RS-IV サブスケールスコアにおける治療効果の大きさは各サブグループ（ADHD 病型サブタイプ，年齢，性別）間で類似していた（表 6)。各サブグループにおけるプラセボとの平均差は，ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアで-2.07 ~ -3.11，ADHD-RS-IV 多動性･衝動性サブスケールスコアで-0.63 ~ -2.75 の範囲であった。ADHD-RS-IV 多動性・衝動性サブスケールスコアのプラセボとの平均差は，ADHD-I サブグループで-0.63，ADHD-C サブグループで-2.75 であった。ADHD-I サブグループでは ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアにおいて，ADHD-C サブグループでは多動性・衝動性サブスケールスコアにおいて，GXR による 10 週間の治療後にプラセボと比較して有意な改善が認められた（表 6)。

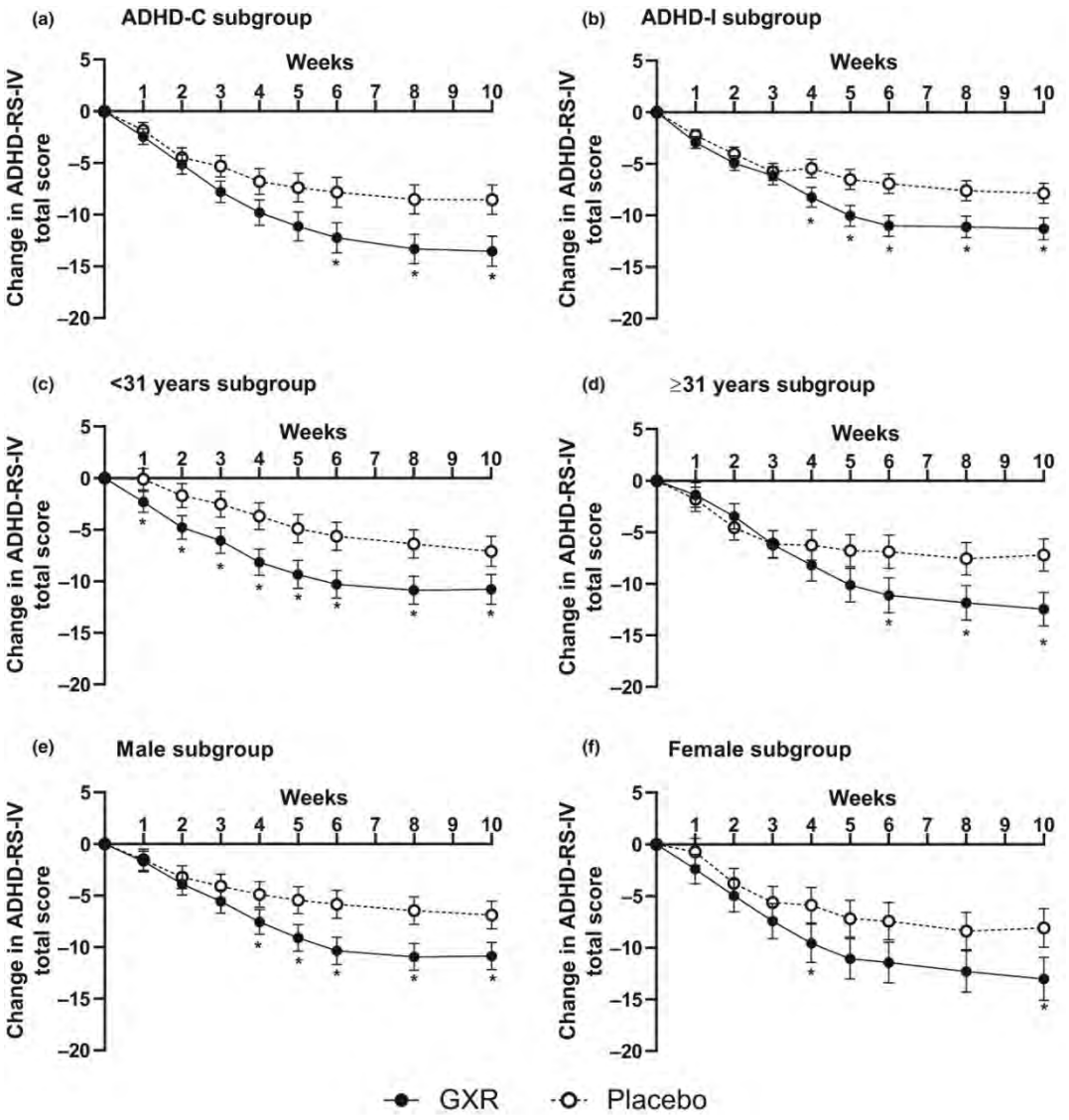

図 4. ADHD-Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV) with adult prompts トータルスコアのベースラインからの変化 [24]
プロットは最小二乗平均値，エラーバーは標準誤差を表す。*P < 0.05。

10 週目における GXR による不注意および多動性・衝動性の ADHD-RS-IV サブスケールスコアにおける治療効果の大きさは各サブグループ（ADHD 病型サブタイプ，年齢，性別）間で類似していた（表 6)。各サブグループにおけるプラセボとの平均差は，ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアで-2.07 ~ -3.11，ADHD-RS-IV 多動性･衝動性サブスケールスコアで-0.63 ~ -2.75 の範囲であった。ADHD-RS-IV 多動性・衝動性サブスケールスコアのプラセボとの平均差は，ADHD-I サブグループで-0.63，ADHD-C サブグループで-2.75 であった。ADHD-

I サブグループでは ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアにおいて，ADHD-C サブグループでは多動性・衝動性サブスケールスコアにおいて，GXR による 10 週間の治療後にプラセボと比較して有意な改善が認められた（表 6)。

表 6　10 週目における ADHD-RS-IV のトータルスコアおよびサブスケールスコアのベースラインからの変化（FAS）[24]

Variable	Total population		Subgroups											
	N = 200		ADHD-C		ADHD-I		Age <31 y		Age ≥31 y		Male		Female	
			n = 100		n = 96		n = 99		n = 101		n = 129		n = 71	
	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO
	n = 100	n = 100	n = 51	n = 49	n = 47	n = 49	n = 53	n = 46	n = 47	n = 54	n = 66	n = 63	n = 34	n = 37
ADHD-RS-IV total score														
BL score, mean	31.45	31.70	34.73	35.49	27.83	27.94	30.83	32.72	32.15	30.83	31.74	32.22	30.88	30.81
Change from BL, LS mean	−11.55	−7.27	−13.56	−8.56	−11.28	−7.85	−10.79	−7.09	−12.45	−7.20	−10.86	−6.88	−13.03	−8.10
Difference vs PBO, mean	−4.28***		−5.00*		−3.42*		−3.70*		−5.25**		−3.98**		−4.92*	
(95% CI)	(−6.67, −1.88)		(−8.97, −1.04)		(−6.24, −0.61)		(−6.99, −0.41)		(−8.77, −1.74)		(−6.86, −1.11)		(−9.30, −0.55)	
ADHD-RS-IV Inattention subscale score														
BL score, mean	21.24	21.88	21.43	22.43	21.49	21.84	21.42	22.24	21.04	21.57	21.03	22.00	21.65	21.68
Change from BL, LS mean	−7.39	−4.89	−7.72	−5.45	−8.05	−5.23	−7.49	−5.41	−7.44	−4.53	−6.41	−4.29	−8.89	−5.78
Difference vs PBO, mean	−2.51**		−2.28		−2.81*		−2.07		−2.92*		−2.12*		−3.11*	
(95% CI)	(−4.16, −0.85)		(−4.66, 0.11)		(−5.22, −0.41)		(−4.40, 0.26)		(−5.35, −0.49)		(−4.11, −0.13)		(−6.13, −0.09)	
ADHD-RS-IV Hyperactivity-Impulsivity subscale score														
BL score, mean	10.21	9.82	13.29	13.06	6.34	6.10	9.42	10.48	11.11	9.26	10.71	10.22	9.24	9.14
Change from BL, LS mean	−3.84	−2.10	−6.46	−3.71	−3.16	−2.53	−3.19	−1.84	−4.41	−2.29	−3.53	−1.78	−3.99	−2.27
Difference vs PBO, mean	−1.74**		−2.75**		−0.63		−1.35		−2.12**		−1.74**		−1.71	
(95% CI)	(−2.84, −0.64)		(−4.62, −0.88)		(−1.61, 0.34)		(−2.91, 0.21)		(−3.71, −0.53)		(−2.95, −0.53)		(−3.98, 0.56)	

Mixed model for repeated measures: * P < .05, **P < .01, ***P < .001 vs placebo.
Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-C, ADHD-combined subtype; ADHD-I, ADHD-predominantly inattentive subtype; ADHD-RS-IV, ADHD-Rating Scale-IV with adult prompts; BL, baseline; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; GXR, guanfacine extended-release; LS, least- squares; PBO, placebo; y, years.

3. 生活の質と実行機能に対する有効性

10 週間後の GXR による治療効果のベースラインからの対プラセボ変化量について，ADHD-I サブグループでは AAQoL トータルスコアで，ADHD-I，31 歳以上および男性の各サブグループでは生活生産性で有意な差が認められた（表 7)。同様に，BRIEF-A サブスケール T スコアの一部指標においても，ADHD-C および ADHD-I サブグループ，31 歳以上，男性および女性の各サブグループで，プラセボに対して有意な差が認められた。しかしながらその他多くについては 95%信頼区間内であった（表 7)。

表 7　生活の質および遂行機能のベースラインからの 10 週目の変化（FAS）[24]

Measure	Total population N = 200	Subgroup					
		ADHD-C n = 100	ADHD-I n = 96	Age <31 y n = 99	Age ≥31 y n = 101	Male n = 129	Female n = 71
AAQoL score							
Total	3.74	0.81	7.17*	3.91	3.84	3.95	3.13
	(−0.30, 7.77)	(−4.67, 6.28)	(0.99, 13.35)	(−2.12, 9.94)	(−1.83, 9.51)	(−0.91, 8.80)	(−4.63, 10.88)
Life productivity	6.78**	1.63	12.35***	5.61	8.66*	6.90*	6.49
	(1.86, 11.71)	(−5.46, 8.71)	(5.26, 19.44)	(−1.85, 13.08)	(1.92, 15.40)	(0.73, 13.06)	(−2.37, 15.35)
Psychological health	2.42	0.11	5.84	3.93	1.02	3.87	0.47
	(−3.31, 8.15)	(−7.60, 7.82)	(−3.14, 14.82)	(−4.17, 12.04)	(−7.40, 9.44)	(−3.27, 11.02)	(−9.72, 10.67)
Life outlook	0.32	−1.17	2.59	1.77	-0.83	1.16	−1.07
	(−3.57, 4.22)	(−6.28, 3.94)	(−3.71, 8.90)	(−3.51, 7.05)	(−6.81, 5.15)	(−3.43, 5.74)	(−8.86, 6.73)
Relationships	4.48	5.65	3.72	5.76	2.71	4.18	5.57
	(−0.79, 9.76)	(−2.13, 13.44)	(−3.74, 11.19)	(−2.15, 13.68)	(−4.60, 10.03)	(−2.47, 10.83)	(−3.40, 14.53)
BRIEF-A subscale T-scores							
Inhibit	−2.91*	−3.70*	−2.42	−1.89	−3.74*	−2.15	−4.66*
	(−5.30, −0.52)	(−7.35, −0.04)	(−5.61, 0.77)	(−5.72, 1.93)	(−6.82, −0.66)	(−5.04, 0.74)	(−9.23, −0.08)
Shift	−1.33	−1.68	−1.22	−2.81	−0.14	−2.57	0.87
	(−4.34, 1.68)	(−6.05, 2.69)	(−5.52, 3.08)	(−7.41, 1.79)	(−4.25, 3.96)	(−6.20, 1.06)	(−4.74, 6.47)
Emotional control	−1.57	−0.82	−2.11	−1.20	−1.85	−1.47	−1.06
	(−3.79, 0.66)	(−3.95, 2.31)	(−5.39, 1.16)	(−4.26, 1.87)	(−5.20, 1.50)	(−4.09, 1.15)	(−5.26, 3.15)
Self-monitor	−1.80	1.19	−5.03*	−0.55	−2.48	−1.85	-−2.32
	(−4.93, 1.33)	(−3.17, 5.56)	(−9.65, −0.41)	(−5.09, 4.00)	(−6.89, 1.94)	(−5.72, 2.02)	(−7.68, 3.04)
Behavioral regulation	−2.17	-−1.06	−3.32	−1.64	−2.55	−1.69	−2.30
index	(−4.72, 0.38)	(−4.65, 2.53)	(−7.08, 0.44)	(−5.40, 2.12)	(−6.13, 1.03)	(−4.91, 1.00)	(−7.20, 2.62)
Initiate	−3.32*	−2.80	−4.13	−1.72	−4.70*	−2.99	−3.62
	(−6.49, −0.14)	(−7.35, 1.74)	(−8.88, 0.63)	(−6.53, 3.09)	(−9.05, −0.36)	(−6.58, 0.61)	(−10.30, 3.06)
Working memory	−2.92	−0.70	−4.98*	−1.65	−4.42*	−4.32*	−0.23
	(−6.19, 0.34)	(−5.34, 3.95)	(−9.80, −0.15)	(−6.76, 3.46)	(−8.73, −0.12)	(−8.17, −0.47)	(−6.10, 6.55)
Plan/organize	−3.76*	−3.41	−3.92	−2.49	−5.13*	−4.35*	−2.24
	(−6.85, −0.67)	(−7.85, 1.62)	(−8.45, 0.61)	(−7.35, 2.36)	(−9.20, −1.06)	(−8.05, −0.66)	(−8.21, 3.74)
Task monitor	−2.59	−0.90	−4.38	−0.51	−4.36*	−1.89	−4.17
	(−5.92, 0.74)	(−5.31, 3.51)	(−9.73, 0.97)	(−5.91, 4.88)	(−8.57, −0.15)	(−5.85, 2.08)	(−10.65, 2.31)
Organization of	−2.38	−0.77	−3.90*	−1.99	−2.68	−2.20	−2.52
materials	(−4.88, 0.13)	(−4.46, 2.91)	(−7.33, −0.46)	(−5.71, 1.72)	(−6.18, 0.82)	(−5.30, 0.89)	(−7.07, 2.03)
Metacognition index	−3.04	−1.48	−4.64*	−1.79	−4.25*	−3.16	−2.65
	(−6.11, 0.03)	(−5.84, 2.88)	(−9.23, −0.05)	(−6.66, 3.08)	(−8.23, −0.26)	(−6.74, 0.41)	(−8.83, 3.54)
GEC index	−3.06*	−1.67	−4.51*	−2.04	−3.99*	−2.90	−3.18
	(−5.99, −0.14)	(−5.85, 2.51)	(−8.82, −0.20)	(−6.61, 2.52)	(−7.86, −0.12)	(−6.28, 0.48)	(−9.06, 2.69)

Data are the difference between guanfacine extended-release and placebo for the least-squares mean change at week 10 from baseline (95% confidence interval). Mixed model for repeated measures: *P < .05, **P < .01, ***P < .001 vs placebo.
Abbreviations: AAQoL, Adult ADHD quality of life; ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-C, ADHD-combined subtype; ADHD-I, ADHD-predominantly inattentive subtype; BRIEF-A, Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version; FAS, full analysis set; GEC, Global Executive Composite; y, years.

4. 安全性

ADHD 病型サブタイプ，年齢および性別の各サブグループ間で，投与期間中における TEAE の種類や発生率に大きな違いは認められなかった（表 8）。プラセボ投与患者では，全患者の 62.0%が少なくとも 1 つの TEAE を発症し，各サブグループ別の TEAE 発症率は 56.5%から 66.7%であった。一方，GXR 投与患者では，少なくとも 1 件の TEAE が認められた患者の割合は，全患者で 81.2%，ADHD-I および ADHD-C サブグループではそれぞれ 83.0%および 78.8%，31 歳以上および 31 歳未満サブグループではそれぞれ 91.5%および 72.2%であった。女性および男性サブグループにおける，TEAE 発生率はそれぞれ 97.1%および 72.7%であり，重篤な TEAE（それぞれ 34.3%および 10.6%）および投与中止に至った TEAE（それぞれ 34.3%および 12.1%）の割合は女性サブグループが男性サブグループに比べてそれぞれ約 3 倍高かった（表 8）。GXR 投与を受けた患者サブグループで 10%以上報告された TRAE の種類は全般的に類似していた（図 5）。しかし，ADHD-C，31 歳以上，女性サブグループでは約 40%の患者が傾眠を報告した。女性および男性サブグループにおける血圧低下（それぞれ 37.1%および 12.1%）および体位性めまい（それぞれ 25.7%および 9.1%）の割合は女性サブグループが男性サブグループよりも約 3 倍高かった。

バイタルサインおよび心電図パラメータの治療期間中のベースラインからの変化量の平均値は，GXR 投与患者とプラセボ投与患者の間で，各サブグループ間で一貫していた。また，全ての値は正常範囲内であり，認められた変化は GXR の作用機序を反映していた（表 9）。

用量調節期および用量維持期において，TEAE の発生率は用量調節期の方が用量維持期よりも高く、また GXR 投与患者およびプラセボ投与患者のいずれにおいても，体重 50kg 未満では体重 50kg 以上と比べて少なくとも 1 つの TEAE を発症した患者の割合が高かった（表 10）。

表 8　投与期間中のサブグループ別有害事象の概要（SAS）[24]

Type of event, n (%)	Total population		Subgroup											
			ADHD-C		ADHD-I		Age <31 y		Age ≥31 y		Male		Female	
	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO	GXR	PBO
	n = 101	n = 100	n = 52	n = 49	n = 47	n = 49	n = 54	n = 46	n = 47	n = 54	n = 66	n = 63	n = 35	n = 37
TEAEs	82	62	41	31	39	30	39	26	43	36	48	39	34	23
	(81.2)*	(62.0)	(78.8)	(63.3)	(83.0)*	(61.2)	(72.2)	(56.5)	(91.5)*	(66.7)	(72.7)	(61.9)	(97.1)*	(62.2)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Serious TEAEs	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	(1.0)	(0)	(0)	(0)	(2.1)	(0)	(1.9)	(0)	(0)	(0)	(1.5)	(0)	(0)	(0)
Significant TEAEs†	19	3	9	0	10	3	9	2	10	1	7	2	12	1
	(18.8)*	(3.0)	(17.3)*	(0)	(21.3)*	(6.1)	(16.7)	(4.3)	(21.3)*	(1.9)	(10.6)	(3.2)	(34.3)*	(2.7)
TEAEs leading to	20	3	9	0	11	3	10	2	10	1	8	2	12	1
study discontinuation	(19.8)*	(3.0)	(17.3)*	(0)	(23.4)*	(6.1)	(18.5)*	(4.3)	(21.3)*	(1.9)	(12.1)	(3.2)	(34.3)*	(2.7)
Treatment-related	72	19	38	8	32	10	35	10	37	9	39	12	33	7
TEAEs	(71.3)*	(19.0)	(73.1)*	(16.3)	(68.1)*	(20.4)	(64.8)*	(21.7)	(78.7)*	(16.7)	(59.1)*	(19.0)	(94.3)*	(18.9)

*P < .05, Fisher exact test for GXR compared with placebo.
† Significant TEAEs were those that were severe or resulted in study discontinuation but were not serious.
Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-C, ADHD-combined subtype; ADHD-I, ADHD-predominantly inattentive subtype; GXR, guanfacine extended-release; PBO, placebo; SAS, safety analysis set; TEAE, treatment-emergent adverse event; y, years.

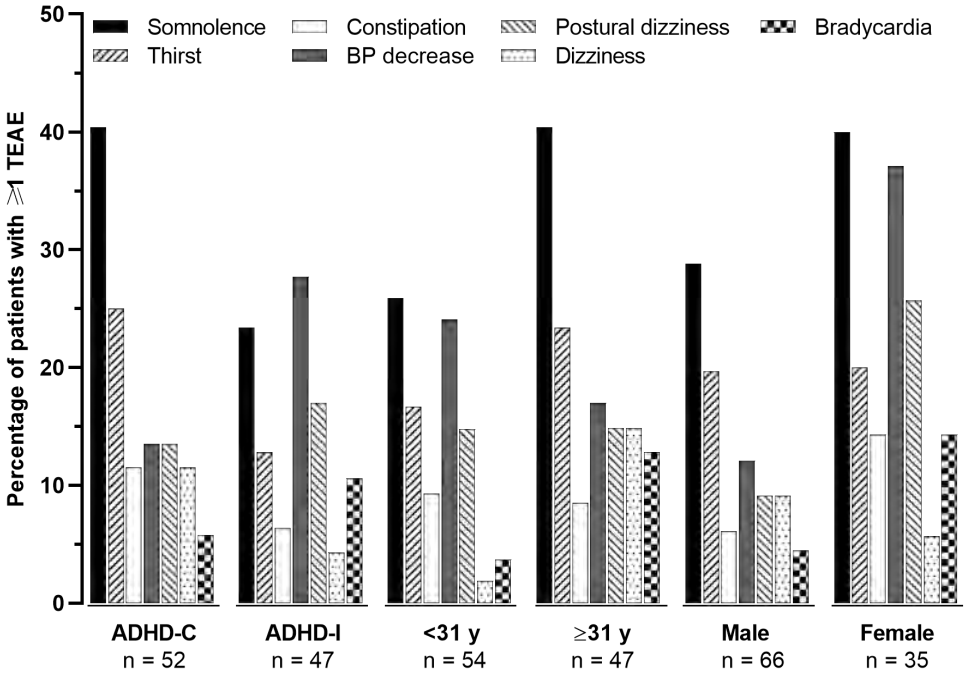

図 5. GXR 投与を受けた患者の 10%以上が報告した治療関連 TEAE [24]
略語：ADHD-C:混合して存在，ADHD-I：不注意優勢に存在，BP:血圧，y:歳

表 9　バイタルサインおよび心電図パラメータ（SAS）[24]

Parameter		Total population N = 201	Subgroup					
			ADHD-C n = 101	ADHD-I n = 96	Age <31 y n = 100	Age ≥31 y n = 101	Male n = 129	Female n = 72
SBP, mmHg								
Mean value at week 10	GXR	107.07	107.72	105.96	105.01	109.41	111.09	97.29
	PBO	114.78	115.58	114.40	111.79	117.13	117.03	111.05
Mean difference vs PBO†		−10.10	−8.57	−11.62	−10.08	−10.23	−8.58	−13.76
DBP, mmHg								
Mean value at week 10	GXR	65.79	66.08	64.94	63.44	68.46	67.76	61.01
	PBO	73.35	72.83	74.39	69.77	76.17	73.73	72.72
Mean difference vs PBO†		−7.73	−5.35	−10.59	−6.64	−8.79	−7.22	−9.27
Pulse rate, beats/min								
Mean value at week 10	GXR	66.18	67.48	64.68	65.42	67.05	66.49	65.42
	PBO	74.51	73.43	75.58	75.74	73.54	74.81	74.02
Mean difference vs PBO†		−6.83	−6.61	−6.13	−5.85	−7.57	−5.79	−8.88
Heart rate, bpm								
Mean value at week 10	GXR	58.9	59.9	57.6	57.6	60.3	58.6	59.6
	PBO	66.2	65.9	66.3	65.8	66.5	65.8	66.9
Mean difference vs PBO†		−6.4	−5.31	−6.65	−6.08	−6.26	−5.31	−8.08
RR interval, msec								
Mean value at week 10	GXR	1041.5	1020.0	1070.2	1069.8	1009.5	1046.2	1030.2
	PBO	919.5	923.6	919.8	924.8	915.4	925.2	910.3
Mean difference vs PBO†		108.47	84.24	124.49	118.25	93.19	96.12	128.16
PR interval, msec								
Mean value at week 10	GXR	153.6	157.9	148.9	148.9	159.1	155.9	148.2
	PBO	154.1	153.8	155.3	151.3	156.3	153.3	155.4
Mean difference vs PBO†		0.81	3.66	−2.07	1.36	0.80	1.24	−0.16
QRS interval, msec								
Mean value at week 10	GXR	99.7	99.4	100.0	99.5	99.9	102.8	92.1
	PBO	99.2	99.7	98.3	101.8	97.1	102.1	94.3
Mean difference vs PBO†		−1.06	−0.64	−1.72	−0.84	−1.20	−2.08	1.09
QT interval, msec								
Mean value at week 10	GXR	412.2	406.8	418.4	417.2	406.5	407.9	422.7
	PBO	395.1	392.6	398.9	387.1	401.4	388.3	406.3
Mean difference vs PBO†		17.57	16.05	17.28	17.59	16.74	15.88	20.49
QTcB interval, msec								
Mean value at week 10	GXR	405.8	404.3	406.8	405.6	406.0	400.6	418.3
	PBO	413.2	409.9	417.0	403.6	420.8	404.8	427.2
Mean difference vs PBO†		−4.11	−1.17	−6.95	−5.60	−2.34	−2.68	−6.56
QTcF interval, msec								
Mean value at week 10	GXR	407.7	405.0	410.4	409.2	406.1	402.9	419.6
	PBO	407.0	403.9	410.7	398.0	414.1	399.2	419.9
Mean difference vs PBO†		3.10	4.69	0.96	1.93	4.18	3.39	2.62

† Mean difference vs PBO for the change from baseline over the treatment period.
Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-C, ADHD-combined subtype; ADHD-I, ADHD-predominantly inattentive subtype; bpm, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; GXR, guanfacine extended-release; PBO, placebo; QTcB, QT interval corrected by Bazett's formula; QTcF, QT interval corrected by Fridericia's formula; SAS, safety analysis set; SBP, systolic blood pressure; y, years.

用量調節期においては，体重 50 kg 未満のサブグループでは GXR 投与患者の全員（100%，10 人中 10 人）とプラセボ投与患者の 66.7%（12 人中 8 人）が少なくとも 1 つの TEAE を発症し，体重 50 kg 以上のサブグループでは GXR 投与患者の 73.6%（91 人中 67 人）とプラセボ投与患者の 44.3%（88 人中 39 人）が少なくとも 1 つの TEAE を発症した（表 10）。

用量維持期においては，体重 50 kg 未満のサブグループでは GXR 投与患者の 40.0%（5 名中 2 名），プラセボ投与患者の 36.4%（11 名中 4 名）が少なくとも 1 回の TEAE を発症し，体重 50 kg 以上のサブグループでは GXR 投与患者の 24.4%（78 名中 19 名），プラセボ投与患者の 27.4%（84 名中 23 名）が少なくとも 1 回の TEAE を発症した（表 10）。

表 10　用量調節期/用量維持期に GXR 投与群で 10%以上報告された有害事象の体重別発生率 [24]

Patients, n (%)	Dose optimization period				Maintenance period			
	GXR		PBO		GXR		PBO	
	<50 kg n = 10	≥50 kg n = 91	<50 kg n = 12	≥50 kg n = 88	<50 kg n = 5	≥50 kg n = 78	<50 kg n = 11	≥50 kg n = 84
Any TEAEs	10 (100)	67 (73.6)	8 (66.7)	39 (44.3)	2 (40.0)	19 (24.4)	4 (36.4)	23 (27.4)
Dizziness postural	4 (40.0)	10 (11.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	0
Somnolence	3 (30.0)	30 (33.0)	3 (25.0)	5 (5.7)	0	2 (2.6)	0	0
Blood pressure decreased	3 (30.0)	16 (17.6)	1 (8.3)	1 (1.1)	1 (20.0)	1 (1.3)	0	0
Bradycardia	3 (30.0)	5 (5.5)	0	0	0	0	0	0
Thirst	2 (20.0)	18 (19.8)	0	0	0	2 (2.6)	0	0
Nasopharyngitis	0	10 (11.0)	2 (16.7)	10 (11.4)	1 (20.0)	6 (7.7)	3 (27.3)	9 (10.7)
Constipation	1 (10.0)	8 (8.8)	1 (8.3)	0	1 (20.0)	1 (1.3)	0	0
Dizziness	1 (10.0)	6 (6.6)	0	0	1 (20.0)	1 (1.3)	0	0
Hypotension	1 (10.0)	3 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Terminal insomnia	1 (10.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Anxiety	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
Aggression	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	1 (10.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Back pain	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: GXR, guanfacine extended-release; PBO, placebo; TEAEs, treatment-emergent adverse events.

Ⅳ．考察

成人期 ADHD を対象とした本研究の結果は，ADHD 病型サブタイプ，年齢，性別，および体重にかかわらず，GXR の有効性および安全性に関する既報 [56-60] と特に相違のないものであった。10 週間の GXR 投与後に ADHD 症状の有意な改善が認められ，安全性についても患者サブグループ間で大きな違いは認められなかった。患者評価による QoL（AAQoL）および実行機能（BRIEF-A）の一部指標で改善が認められたが，全体解析 [59] と比較して本サブグループ解析のサンプルサイズが小さかったことも踏まえ，これら指標に対する影響を精査するためにはさらなる研究が必要と考えられた。

今回検討した範囲では，各サブグループにおける GXR の有効性および安全性は，本邦の成人期 ADHD 患者における主要解析結果 [59] や，日本人および外国人の児童・青年期 ADHD における GXR の過去報告およびそれらに関するプール解析の結果とも特に相違はなかった [57, 61-66]。10 週間投与後の各サブグループにおける GXR 投与患者とプラセボ投与患者の ADHD-RS-IV トータルスコアの効果量は全体解析結果と同程度であり，ADHD-RS-IV の不注意および多動性・衝動性サブスケールスコアの変化に対する治療効果の大きさは各サブグループで同程度であった。ADHD-I サブグループでは，ADHD-RS-IV 多動性・衝動性サブスケールスコアの改善が比較的小さかったが，これは，ADHD-I サブグループのベースラインにおける多動性・衝動性サブスケールスコアが比較的低かったことによると考えられた。ADHD-RS-IV スコア変化量のプラセボとの差は，ADHD-I サブグループの不注意サブスケールスコアおよび ADHD-C サブグループの多動性・衝動性サブスケールスコアにおいて統計学的に有意であり，両 ADHD 病型サブタイプにおける GXR の有用性が裏付けられた。さらに，成人期 ADHD 患者を対象とした本試験における ADHD-RS-IV トータルスコアの効果量は ADHD-C で 0.51 および ADHD-I で 0.52 であり，児童・青年期のプール解析から算出された GXR の効果量（ADHD-C（0.64）および ADHD-I（0.50，0.52））と同様であった [67]。

成人期における GXR 投与時の TEAE 発生率は児童・青年期と比べて高く，傾眠，口渇，血圧低下，体位性めまい，および便秘が多く認められた。口渇は，本邦において成人 [59, 60] では児童・青年 [62, 63] よりも多く報告されているが，海外で

の報告[67, 68]と同様に特に臨床的な意義はないと考えられる。本試験では，GXR による TEAE の発生率はプラセボよりも高く，GXR 投与患者の用量調節期中の TEAE による中止は，強制的な用量漸増に関連している可能性が考えられた。また，児童・青年期における知見[57, 61-64]と同様に中止理由の多くは血圧低下または傾眠であったが，それらは用量調節期の最初の 1 週間に一過性に認められた[59]。今回の事後解析では，男性患者に比べて女性患者の方が血圧低下や体位性めまいなどの TEAE の発生率が高かった。これについては，まず薬物動態などにも影響することがある男女間の生理学的な違いが影響した可能性が考えられる[69]。そのほか，女性サブグループの平均体重は 58 kg で男性サブグループに比べて 11 ~ 13 kg 低かったこと，体重別のサブグループ解析では，50 kg 未満の患者では 50 kg 以上の患者よりも GXR 投与患者における TEAE の発生率が高かったことから，体重の違いが TEAE 発生率に影響した可能性も考えられた。しかしながら，事後解析であることやサブグループのサンプルサイズが必ずしも十分ではないことから，成人における GXR の安全性プロファイルが患者の性別や体重によって真に影響を受けるかどうかについて結論づけることはできない。

本研究の主な限界として，まず事後解析であることが挙げられる。また，例数はサブグループ間の統計学的比較に耐えうるには必ずしも十分ではないと考えられた。さらに，適格および除外基準による対象患者の制限によって実際の臨床現場や本邦以外における患者集団を完全には反映していない可能性にも留意する必要がある。

結論として，成人期 ADHD 患者における GXR の有効性および安全性に関する本サブグループ解析の結果は，過去報告を支持するものであり，ADHD 病型サブタイプ別（ADHD-C，ADHD-I），および性別，年齢別，体重別に分類された成人期 ADHD 患者の各サブグループにおける GXR の有効性および安全性について，臨床的に有用な情報を得ることができた。実臨床においては全ての患者に対して，特に投与初期には有害事象を慎重にモニタリングし，必要に応じて GXR の用量最適化も考慮のうえ，適正に使用する必要があると考えられた。

Ⅴ．小括

本研究では，成人期 ADHD 患者の各サブグループにおける GXR の有効性および安全性を検討するために，国内第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験の探索的事後解析を実施した。

有効性解析対象者は 200 名（GXR : 100 名，プラセボ : 100 名）であり，ADHD-RS-IV トータルスコアの効果量（GXR 対プラセボ）を指標とした有効性は，いずれのサブグループでも全体集団と同様であった（全体集団：0.52，ADHD-C：0.51，ADHD-I : 0.52，31 歳以上 : 0.61，31 歳未満 : 0.47，男性 : 0.50，女性 : 0.57）。TEAE の種類とそれらの発生率については，ADHD 病型サブタイプ別および年齢別のサブグループ間で大きな違いはなかった。一方，女性および男性における TEAE の発生率（それぞれ 34.3%および 10.6%）および治療中止に至った TEAE の発生率（それぞれ 34.3%および 12.1%）は，女性の方が男性よりも約 3 倍高かった。体重 50 kg 未満および 50 kg 以上の患者における TEAE の発生率は，用量調節期ではそれぞれ 100%および 73.6%，用量維持期ではそれぞれ 40%および 24.4%であり，女性では男性よりも体重 50 kg 未満の割合が高かったことが TEAE の発生率の高さと関連した可能性が考えられた。

以上，本研究における解析結果は，ADHD 病型サブタイプ，年齢，性別にかかわらず，GXR の有効性と安全性を支持するものであった。また，実臨床においては全ての患者に対して，特に投与初期には有害事象を慎重にモニタリングし，必要に応じて GXR の用量最適化も考慮のうえ，適正に使用する必要があると考えられた。

総括

本邦の成人における ADHD の推定有病率は海外と比べて低く，本来必要な支援や治療が十分に行き届いていない可能性が考えられた。

そのため，まず我々は，成人期 ADHD のスクリーニングツールである ASRSv1.1 に回答した ADHD 未診断の成人を対象とした疫学研究を実施した。その結果，本研究の対象者における ASRS 陽性率は 2.4～3.2%であり，これらは本邦における成人期 ADHD の推定有病率（1.65%）と比べて高いことが明らかとなった。また，ASRS 陽性では，診断を受けた ADHD 患者と同様に，うつや不安，睡眠障害等の神経精神疾患だけでなくアレルギーや喘息等の身体疾患の併存率も高く，EQ-5D-5L のほか SF-36v2 の MCS に加えて PCS でも低下が認められ，精神的にまた肉体的にも負担を抱えている実態が明らかとなった。さらに，WPAI の全ての項目で労働生産性の低下，過去 6 か月間の通院や入院が多いことも示された。以上のことから，ADHD 症状を有する成人が生活上および医療上の負担を抱えながらも，少なからず未診断となっている実態を初めて明らかにすることができたと考える。

ADHD の支援および治療にあたっては，心理社会的治療や環境調整が優先され，その後必要に応じて薬物療法が追加される。近年，本邦において徐放性グアンファシン（GXR）製剤が成人期 ADHD の新たな治療選択肢に加わったが，GXR の成人期 ADHD 患者に関する報告は限られており，また対象集団を細分化して有効性や安全性を評価した報告はなかった。

そこで我々は，成人期 ADHD 患者を対象として実施された GXR の国内第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験について，ADHD 病型サブタイプ別，男女別，年齢別の有効性および安全性に関するサブグループ解析を実施した。その結果，有効性に関しては，いずれのサブグループでも全体集団と概ね同等であり，安全性に関しては，TEAE の種類については今回検討した全てのサブグループ間で特に違いが無いことを確認した。TEAE の発生率については，ADHD 病型サブタイプ別および年齢別のサブグループ間で大きな違いはないことを確認した一方で，女性や体重 50 kg 未満，および用量調節期で高かったことを指摘した。本サブグループ解析の結果は，総体として GXR に関する既報と特に相違は無く，また ADHD 病型サブタイプや年齢，性別に関わらず GXR の成人期 ADHD

患者に対する有効性と安全性を支持するものであったが，実臨床においては全ての患者に対して，特に投与初期には有害事象を慎重にモニタリングし，必要に応じて GXR の用量最適化も考慮のうえ，適正に使用する必要があると結論付けた。

以上一連の研究により，本邦において ADHD 症状を有しかつ生活上および医療上の負担を抱えたまま未診断となっている成人が少なからず存在する実態を明らかにするとともに，GXR による成人期 ADHD 治療に関する臨床上有用な情報を提供できたと考える。

今後のさらなる研究と臨床への適用により，成人期 ADHD に関して適切なスクリーニングを実施し，適正な診断から支援および治療へとつなげていくことにより，本来必要な支援や治療が必要に応じて行き届くことが期待される。

参考文献

1. American Psychiatric Association (2013) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition,” Washington, D.C. [高橋 三郎, 大野 裕 監訳 (2014) “DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル”, 医学書院, 東京, pp.58-65.]
2. Mowlem F, Agnew-Blais J, Taylor E, et al. (2019) Do different factors influence whether girls versus boys meet ADHD diagnostic criteria? Sex differences among children with high ADHD symptoms. Psychiatry Res. 272:765-773.
3. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, et al. (2009): Childhood predictors of adult ADHD: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative. Biol Psychiatry. 65:46-54.
4. Kessler RC, Green JG, Adler LA, et al. (2010) Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. Arch Gen Psychiatry. 67(11):1168-1178.
5. Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. Psychol Med. 2006; 36:159-165.
6. Castellanos FX (2015) Is Adult-Onset ADHD a Distinct Entity? Am J Psychiatry. 172(10):929-931.
7. Simon V, Czobor P, Bálint S, et al. (2009) Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry. 194:204-211.
8. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry. 190:402-409.
9. Song P, Zha M, Yang Q, et al. (2021) The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 11:04009. <https://jogh.org/documents/2021/jogh-11-04009.pdf>. [accessed 12 January 2022]
10. Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, et al. (2007) Trends in medication treatment for ADHD. J Atten Disord. 10:335-342.

11. Kirino E, Imagawa H, Goto T, et al. (2015) Sociodemographics, Comorbidities, Healthcare Utilization and Work Productivity in Japanese Patients with Adult ADHD. PLoS One. 10:e0132233. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132233>. [accessed 12 January 2022]
12. 中村 和彦, 大西 将史, 内山 敏ほか (2013) おとなの ADHD の疫学調査. 精神科治療, 28:155-162.
13. American Psychiatric Association (2013) “Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5,” American Psychiatric Association. <https://psychiatry.msu.edu/_files/docs/Changes-From-DSM-IV-TR-to-DSM-5.pdf>. [accessed 12 January 2022]
14. Zhang S, Faries DE, Vowles M, et al. (2015) ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. Int J Methods Psychiatr Res. 14(4):186-201.
15. 市川 宏伸, 齊藤 万比古, 齊藤 卓弥ほか (2018) 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, 60(4):399-409.
16. Kessler RC, Adler L, Ames M, et al. (2005) The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. Psychol Med. 35:245-256.
17. Instanes JT, Klungsøyr K, Halmøy A, et al. (2018) Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. J Atten Disord. 22:203-228.
18. Chen Q, Hartman CA, Haavik J, et al. (2018) Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. PLoS One. 13(9):e0204516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204516 >. [accessed 12 January 2022]
19. ADHD の診断・治療指針に関する研究会 (2016) “注意欠如・多動症－ADHD－の診断・治療ガイドライン 第 4 版” (齊藤 万比古編). じほう, 東京, pp.3-35.
20. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, et al. (2016) Association Between ADHD

and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 173:34-43.

21. Tsujii N, Usami M, Naya N, et al. (2021) Efficacy and Safety of Medication for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents with Common Comorbidities: A Systematic Review. Neurol Ther. 10(2):499-522.
22. Cortese S (2020) Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. N Engl J Med. 10;383(11):1050-1056.
23. Naya N, Tsuji T, Nishigaki N, et al. (2021) The Burden of Undiagnosed Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Japan: A Cross-Sectional Study. Cureus. 13(11):e19615. <https://www.cureus.com/articles/74811-the-burden-of-undiagnosed-adults-with-attention-deficithyperactivity-disorder-symptoms-in-japan-a-cross-sectional-study>. [accessed 12 January 2022]
24. Naya N, Sakai C, Okutsu D, et al. (2021) Efficacy and safety of guanfacine extended-release in Japanese adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Exploratory post hoc subgroup analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neuropsychopharmacol Rep. 41(1):26-39.
25. Yang LL, Stiernborg M, Skott E, et al. (2020) Proinflammatory mediators and their associations with medication and comorbid traits in children and adults with ADHD. Eur Neuropsychopharmacol. 41:118-131.
26. Joseph A, Kosmas CE, Patel C, et al. (2019) Health-Related Quality of Life and Work Productivity of Adults With ADHD: A U.K. Web-Based Cross-Sectional Survey. J Atten Disord. 23:1610-1623.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 40:373-383.
28. Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, et al. (2016) Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. Qual Life Res. 25:707-719.
29. Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. (1998) Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol. 51:1037-1044.
30. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM (1993) The validity and reproducibility of a work

productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 4:353-365.

31. Rozjabek H, Fastenau J, LaPrade A, et al. (2020) Adult Obesity and Health-Related Quality of Life, Patient Activation, Work Productivity, and Weight Loss Behaviors in the United States. Diabetes Metab Syndr Obes. 13:2049–2055.
32. Suwa K, Flores NM, Yoshikawa R, et al. (2017) Examining the association of smoking with work productivity and associated costs in Japan. Journal of Medical Economics. 20:938–944.
33. Aas RW, Haveraaen L, Sagvaag H, et al. (2017) The influence of alcohol consumption on sickness presenteeism and impaired daily activities. The WIRUS screening study. PLoS One. 12(10):e0186503. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0186503>. [accessed 12 January 2022]
34. Ge Y, Xin S, Luan D, et al. (2019) Association of physical activity, sedentary time, and sleep duration on the health-related quality of life of college students in Northeast China. Health Qual Life Outcomes. 17(1):124. <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-019-1194-x>. [accessed 12 January 2022]
35. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. (1993) Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 150(12):1792-1798.
36. Asherson P (2005) Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. Expert Rev Neurother. 5(4):525-539.
37. Andersson A, Tuvblad C, Chen Q, et al. (2020) Research Review: The strength of the genetic overlap between ADHD and other psychiatric symptoms - a systematic review and meta-analysis. J Child Psychol Psychiatry. 61(11):1173-1183.
38. Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, et al. (2014) Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. Prim Care Companion CNS Disord. 16(3):PCC.13r01600. <https://www.psychiatrist.com/pcc/neurodevelopmental/adhd/underdiagnosis-attention-deficit-hyperactivity-disorder/ >. [accessed 12 January 2022]

39. Aballay LR, Eynard AR, Díaz Mdel P, et al. (2013) Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. Nutr Rev. 71(3):168-179.
40. Wang L-J, Yu Y-H, Fu M-L, et al. (2018) Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin. Sci Rep. 8:10229. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-28702-5>. [accessed 12 January 2022]
41. Murayama H, Liang J, Bennett JM, et al. (2015) Trajectories of body mass index and their associations with mortality among older Japanese: do they differ from those of Western populations? Am J Epidemiol. 182(7):597-605.
42. Moggi F, Schorno D, Soravia LM, et al. (2020) Screened Attention Deficit/Hyperactivity Disorder as a Predictor of Substance Use Initiation and Escalation in Early Adulthood and the Role of Self-Reported Conduct Disorder and Sensation Seeking: A 5-Year Longitudinal Study with Young Adult Swiss Men. Eur Addict Res. 26(4-5):233-244.
43. Vilar-Ribó L, Sánchez-Mora C, Rovira P, et al. (2021) Genetic overlap and causality between substance use disorder and attention-deficit and hyperactivity disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 186(3):140-150.
44. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, et al. (2012) Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. Value in Health. 15:708–15.
45. Lim L, Jin AZ, Ng TP (2012) Anxiety and depression, chronic physical conditions, and quality of life in an urban population sample study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 47(7):1047-1053.
46. Bokma WA, Batelaan NM, van Balkom AJ, et al. (2017) Impact of Anxiety and/or Depressive Disorders and Chronic Somatic Diseases on disability and work impairment. J Psychosom Res. 94:10-16.
47. Chokka P, Tvistholm AH, Bougie J, et al. (2020) Improvements in Workplace Productivity in Working Patients With Major Depressive Disorder: Results From the AtWoRC Study. J Occup Environ Med. 62:e94-e101.
48. Vietri J, Otsubo T, Montgomery W, et al. (2015) The incremental burden of pain in

patients with depression: results of a Japanese survey. BMC Psychiatry. 2015, 15:104. <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-015-0488-8>. [accessed 12 January 2022]

49. Suzuki T, Wada K, Muzembo BA, et al. (2020) Autistic and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Traits Are Associated with Suboptimal Performance among Japanese University Students. JMA J. 3(3):216-231.
50. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, et al. (2012) A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. BMC Med. 10:99. <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-99>. [accessed 12 January 2022]
51. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. Am J Psychiatry. 172: 967-977.
52. Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am J Psychiatry. 157: 816-818.
53. Kooij JJS, Huss M, Asherson P, et al. (2012) Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. J Atten Disord. 16:3S-19S.
54. Able SL, Johnston JA, Adler LA, et al. (2007) Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. Psychol Med. 37: 97-107.
55. Agarwal R, Goldenberg M, Perry R, et al. (2012) The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. Innov Clin Neurosci. 9: 10-21.
56. Biederman J, Melmed RD, Patel A, et al. (2008) Long-term, open-label extension study of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. CNS Spectr. 13:1047-1055.
57. Huss M, Dirks B, Gu J, et al. (2018) Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 27:1283-1294.

58. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, et al. (2009) Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 19: 215-226.
59. Iwanami A, Saito K, Fujiwara M, et al. (2020) Efficacy and safety of guanfacine extended release in treatment of attention deficit/hyperactivity disorders in adults: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 81(3):19m12979. <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurodevelopmental/adhd/guanfacine-extended-release-improves-adhd-symptoms-in-japanese-adults/ > [accessed 12 January 2022]
60. Iwanami A, Saito M, Fujiwara M, et al. (2020) Safety and efficacy of guanfacine extended release in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, long-term, phase 3 extension study. BMC Psychiatry. 20(1):485. <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02867-8>. [accessed 12 January 2022]
61. Hervas A, Huss M, Johnson M, et al. (2014) Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. Eur Neuropsychopharmacol. 24: 1861-1872.
62. 市川 宏伸, 宮島 祐, 山下 裕史朗ほか (2018) 日本人の小児 ADHD に対する guanfacine 塩酸塩徐放錠の有効性及び安全性: 第 2/3 相二重盲検プラセボ対照試験, 臨床精神薬理. 21: 1093-1117.
63. 市川 宏伸, 宮島 祐, 山下 裕史朗ほか (2018) 日本人の小児 ADHD に対する guanfacine 塩酸塩徐放錠の長期投与時の安全性及び有効性: 第 2/3 相非盲検長期継続投与試験, 臨床精神薬理. 21: 1645-1661.
64. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, et al. (2015) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 54(11):916-925.e2.
65. Huss M, McBurnett K, Cutler AJ, et al. (2019) Distinguishing the efficacy and sedative effects of guanfacine extended release in children and adolescents with

attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 29:432-443.

66. Sallee FR, Kollins SH, Wigal TL (2012) Efficacy of guanfacine extended release in the treatment of combined and inattentive only subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2: 206-214.
67. Butterfield ME, Saal J, Young B, et al. (2016) Supplementary guanfacine hydrochloride as a treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A double blind, placebo-controlled study. Psychiatry Res. 236:136-141.
68. Martin P, Satin L, Kahn RS, et al. (2015) A thorough QT study of guanfacine. Int J Clin Pharmacol Ther. 53(4):301-316.
69. Colombo D, Zagni E, Nica M, et al. (2016) Gender differences in the adverse events' profile registered in seven observational studies of a wide gender-medicine (MetaGeM) project: the MetaGeM safety analysis. Drug Des Devel Ther. 10:2917-2927.

謝辞

本論文作成においてご指導をいただきました大阪府立大学地域保健学域総合リハビリテーション学研究科 教授 神谷 重樹 先生，同教授 内藤 泰男 先生，同教授 叶内 宏明 先生，同准教授 立山 清美 先生に心より感謝申し上げます。また，各研究および論文においてご指導をいただきました昭和大学医学部精神医学教室 教授 岩波 明 先生，福井大学医学部病態制御医学講座精神医学 教授 小坂 浩隆 先生に深く感謝申し上げます。また各研究や論文に関してご助言やご協力をいただきました塩野義製薬株式会社，武田薬品工業株式会社，ならびにKANTAR Group，株式会社社会情報サービス，ProScribe 株式会社の皆様を始めとする全ての関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

利益相反

本論文の著者である納谷憲幸は 徐放性グアンファシン製剤およびリスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤を製造販売している塩野義製薬株式会社の社員であり株主である。