

# インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

### 2.7 臨床概要

#### 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

## 目次

略号及び用語定義一覧表.....	3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....	4
2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法.....	4
2.7.1.1.2.1 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法によるヒト血漿中グアンファシン濃度測定法.....	4
2.7.1.1.2.2 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法によるヒト尿中グアンファシン濃度測定法.....	5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	6
2.7.1.2.1 生物薬剤学試験の一覧.....	6
2.7.1.2.2 外国人における剤形比較及び食事の影響試験 (SPD503-104).....	7
2.7.1.2.3 外国人における薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティの検討.....	10
2.7.1.2.4 日本人健康成人における生物学的同等性試験.....	10
2.7.1.3 試験を通しての結果の比較と解析.....	13
2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性.....	13
2.7.1.3.2 食事の影響.....	14
2.7.1.4 付録.....	16

### 略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
ADHD	注意欠陥／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder)
AUC <sub>0-96</sub>	台形法により算出した最終サンプリング時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-τ</sub>	台形法により算出した投与間隔 τ における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CL	全身クリアランス (total clearance)
CL/F	みかけの全身クリアランス (apparent total clearance)
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度 (maximum plasma concentration)
NA	不適用 (not applicable)
t <sub>1/2,z</sub>	終末相消失半減期 (terminal elimination half-life)
T <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration)
V <sub>z</sub> /F	みかけの終末相分布容積 (apparent terminal phase volume of distribution)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験に使用した製剤の処方一覧及び製剤のロット一覧は 2.3.P.2.2.1 製剤設計の項に示した。

国内で実施した臨床試験 [日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111), 日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) 及びその継続投与試験 (A3131)] では, グアンファシン塩酸塩徐放性製剤 (以下, 本剤) の 1 mg 錠及び 3 mg 錠 (以上, 申請予定製剤) 並びに 2 mg 錠及び 4 mg 錠を使用した。

1 mg 錠と 2 mg 錠及び 3 mg 錠と 4 mg 錠は, 全ての成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり, 各含量違い製剤の溶出プロファイルは類似していた [2.3.P.2.2.1 項参照]。

国内で実施した日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113) において, 1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠の生物学的同等性が確認された (2.7.1.2.4 項参照)。

なお, 海外で実施された外国人食事の影響試験 (SPD503-104) において, 1 mg 錠×4 錠と 4 mg 錠×1 錠の生物学的同等性を確認している (2.7.1.2.2 項参照)。また, 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において, 1 mg 錠, 2 mg 錠, 3 mg 錠及び 4 mg 錠を反復経口投与したときのグアンファシンの薬物動態が線形であることを確認している [2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.3.4 項参照]。

2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法

2.7.1.1.2.1 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法によるヒト血漿中グアンファシン濃度測定法

血漿測定法は, ヒト血漿試料を液-液抽出により前処理し, LC/MS/MS 法でグアンファシンを定量する方法である。LC/MS/MS 測定用の内標準物質として Guanabenz もしくは安定同位体標識化合物を使用し, それぞれの測定法を欧米人の血漿を用いて評価した結果, 実験内・実験間の精度及び真度は, 定量下限濃度で 20%以下及び 100 ± 20%以内, その他の濃度で 15%以下及び 100 ± 15%以内であることを確認した (表 2.7.1.1-1, 表 2.7.1.1-2)。その後, 日本人の血漿を用いて測定法の再評価を追加実施し, 実験内の精度及び真度は 15%以下及び 100 ± 15%以内であることを確認した (表 2.7.1.1-3)。

表 2.7.1.1-1 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中グアンファシン濃度測定法の評価結果 (1)

添加濃度 (ng/mL)	精度 (%)		真度 (%)	
	実験内[a]	実験間[b]	実験内[a]	実験間[b]
0.05	4.3 to 6.9	10.5	88.6 to 110.0	100.6
0.15	2.3 to 4.7	3.8	104.7 to 109.3	106.7
7.5	1.2 to 1.8	4.5	100.0 to 110.8	105.2
20	1.3 to 7.1	5.7	90.5 to 99.5	95.5
200 [c]	1.0 to 8.1	5.1	89.0 to 93.5	91.0

[a] 添加濃度 0.05, 0.15, 7.5, 20, 200 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n=6, 測定バッチ 3 回

[b] 添加濃度 0.05, 0.15, 7.5, 20, 200 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n=18

[c] サンプルを 10 倍希釈して測定  
 \*LC/MS/MS 測定用内標準物質として Guanabenz を使用.  
 \*欧米人の血漿を使用.

[出典：添付資料 5.3.1.4-01, Table 4]

表 2.7.1.1-2 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中guanfacine濃度測定法の評価結果 (2)

添加濃度 (ng/mL)	精度 (%)		真度 (%)	
	実験内[a]	実験間[b]	実験内[a]	実験間[b]
0.05	3.3 to 8.4	6.7	105.2 to 115.2	111.2
0.15	1.9 to 3.2	2.8	97.3 to 99.3	98.0
7.5	1.5 to 2.3	1.7	102.0 to 102.1	102.0
20	1.3 to 1.5	1.5	101.5 to 99.5	101.0
25	1.3 to 1.7	1.4	102.0	102.0
200 [c]	2.0	---	107.0	---

[a] 添加濃度 0.05, 0.15, 7.5, 20, 25 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n=6, 測定バッチ 3 回  
 添加濃度 200 ng/mL について n=6, 測定バッチ 1 回

[b] 添加濃度 0.05, 0.15, 7.5, 20, 25 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n=18  
 添加濃度 200 ng/mL について n=6

[c] サンプルを 10 倍希釈して測定  
 \*LC/MS/MS 測定用内標準物質として安定同位体標識化合物を使用.  
 \*欧米人の血漿を使用.

[出典：添付資料 5.3.1.4-03, Table 5]

表 2.7.1.1-3 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中guanfacine濃度測定法の評価結果 (3)

添加濃度 (ng/mL)	実験内精度[a] (%)	実験内真度[a] (%)
0.15	2.4	100.0
7.5	0.9	100.5
20	1.3	97.5

[a] 1 濃度レベルにつき n=6, 測定バッチ 1 回  
 \*LC/MS/MS 測定用内標準物質として安定同位体標識化合物を使用.  
 \*日本人の血漿を使用

[出典：添付資料 5.3.1.4-04, Table 5]

2.7.1.1.2.2 高速液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法によるヒト尿中guanfacine濃度測定法

尿測定法は、ヒト尿試料を液-液抽出により前処理し、LC/MS/MS 法でguanfacineを定量する方法である。LC/MS/MS 測定用の内標準物質として安定同位体標識化合物を使用し、欧米人の尿を用いて測定法を評価した結果、実験内・実験間の精度及び真度は、定量下限濃度で 20% 以下及び 100 ± 20%以内、その他の濃度で 15%以下及び 100 ± 15%以内であることを確認した (表 2.7.1.1-4)。その後、日本人の尿を用いて測定法の再評価を追加実施し、実験内の精度及び真度は 15%以下及び 100 ± 15%以内であることを確認した (表 2.7.1.1-5)。

表 2.7.1.1-4 LC/MS/MS 法によるヒト尿中グアンファシン濃度測定法の評価結果 (1)

添加濃度 (ng/mL)	精度 (%)		真度 (%)	
	実験内[a]	実験間[b]	実験内[a]	実験間[b]
1	2.2 to 8.9	7.8	88.2 to 100.0	95.3
3	2.7 to 3.5	4.5	96.3 to 103.7	99.0
25	1.5 to 2.7	5.0	95.2 to 105.2	99.2
250	1.1 to 2.4	4.3	90.8 to 100.0	95.2
375	0.9 to 5.1	3.6	94.4 to 99.5	96.8
500	1.0 to 3.1	3.8	93.0 to 100.2	96.4
7500 [c]	1.2	---	90.7	---

[a] 添加濃度 1, 3, 25, 250, 375, 500 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n=6, 測定バッチ 3 回

添加濃度 7500 ng/mL について n=6, 測定バッチ 1 回

[b] 添加濃度 1, 3, 25, 250, 375, 500 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n=18

添加濃度 7500 ng/mL について n=6

[c] サンプルを 20 倍希釈して測定

\*LC/MS/MS 測定用内標準物質として安定同位体標識化合物を使用.

\*欧米人の尿を使用.

[出典 : 添付資料 5.3.1.4-05, Table 5]

表 2.7.1.1-5 LC/MS/MS 法によるヒト尿中グアンファシン濃度測定法の評価結果 (2)

添加濃度 (ng/mL)	実験内精度 (%)	実験内真度 (%)
3	4.6	89.7
250	3.8	93.6
375	4.9	94.9

[a] 1 濃度レベルにつき n=6, 測定バッチ 1 回

\*LC/MS/MS 測定用内標準物質として安定同位体標識化合物を使用.

\*日本人の尿を使用

[出典 : 添付資料 5.3.1.4-05, Table 6]

## 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.1.2.1 生物薬剤学試験の一覧

表 2.7.1.2-1 に示す 1 試験で本剤の生物薬剤学の検討を実施した. グアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.4-1 に総括する.

表 2.7.1.2-1 生物薬剤学試験一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験デザイン及び対照の種類	投与量, 投与方法及び投与経路 [ロット番号]	投与被験者数	対象被験者	投与期間	評価/参考
剤形比較及び食事の影響検討試験	SPD503-104	5.3.1.1-01	非盲検, 3期, クロスオーバー試験	1 mg 錠×4 錠 空腹時, 4 mg 錠×1 錠 空腹時, 4 mg 錠×1 錠 食後 [1 mg 錠 (FOB0001), 4 mg 錠 (FOA0001)]	48	外国人健康成人	単回	参考
絶対バイオアベイラビリティの検討	参考文献 [1]		非盲検, 2期, クロスオーバー試験	本薬: 3 mg (経口), 本薬: 3 mg (静注) [即放射性製剤]	18	外国人健康成人男性	単回	参考
生物学的同等性試験	A3113	5.3.1.2-01	多施設共同, 非盲検, 2期, クロスオーバー試験 (空腹時及び食後投与)	1 mg 錠×3 錠 空腹時, 3 mg 錠×1 錠 空腹時, 1 mg 錠×3 錠 食後, 3 mg 錠×1 錠 食後 [1 mg 錠 (AF2731), 3 mg 錠 (AF2565)]	空腹投与, 食後投与各 70 例	日本人健康成人男性	単回	評価

外国人健康成人を対象として本剤 1 mg 錠×4 錠と 4 mg 錠×1 錠の剤形間での薬物動態を比較した。また, 4 mg 錠×1 錠で単回投与したときのグアンファシンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した (SPD503-104)。さらに, 外国人健康成人男性を対象に, 本薬 (即放射性製剤) 3 mg を単回静脈内投与及び経口投与した時の薬物動態が報告されている [1]。また, 日本人健康成人男性を対象として本剤 1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠の生物学的同等性を検討した (A3113)。

2.7.1.2.2 外国人における剤形比較及び食事の影響試験 (SPD503-104)

[添付資料 5.3.1.1-01]

SPD503-104 試験では, 本剤 1 mg 錠と 4 mg 錠の空腹時経口投与での生物学的同等性及び 4 mg (4 mg 錠×1 錠) 投与での食事の影響を検討した。

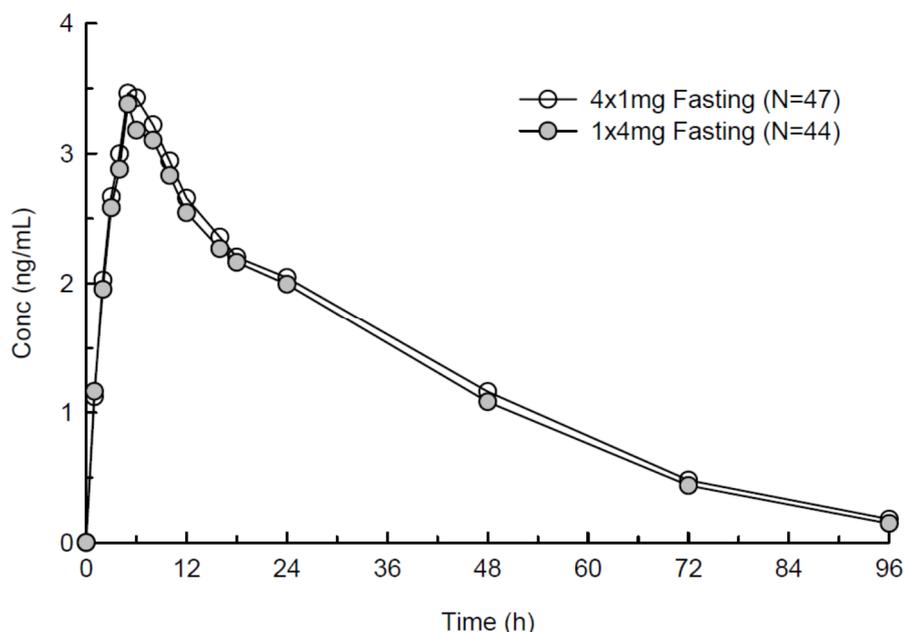
外国人健康成人 48 例を対象に, 1 mg 錠×4 錠空腹時 (10 時間以上絶食), 4 mg 錠×1 錠食後 (高脂肪食) 及び空腹時投与の 3 群での 3 期 6 シークエンスでのクロスオーバー法で, 4 mg を単回経口投与した。薬物濃度測定のための採血は投与後 96 時間まで, 各期には少なくとも 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

1 mg 錠×4 錠及び 4 mg 錠×1 錠を空腹時に経口投与した時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を図 2.7.1.2-1 に, グアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示す。また, 分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-3 に示す。

1 mg 錠×4 錠及び 4 mg 錠×1 錠を空腹時に経口投与した場合, グアンファシンの血漿中濃度はほぼ同様の推移を示した。分散分析の結果, 4 mg 錠×1 錠投与に対する 1 mg 錠×4 錠投与での最高血漿中薬物濃度 (C<sub>max</sub>), 台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-last</sub>) 及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-inf</sub>) の幾何平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ, 101.59% (94.08%~109.70%), 106.11% (98.65%~114.14%) 及び 106.97% (98.83%~115.77%) であった。また, 1 mg

錠×4 錠及び 4 mg 錠×1 錠投与の両方を完了した被験者 43 例での  $C_{max}$  及び台形法により算出した最終サンプリング時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-96}$ ) について、幾何平均の比及びその 90%信頼区間を算出したところ、それぞれ 101.59% (94.08%~109.70%) 及び 106.02% (98.64%~113.94%) であった。これらの結果より、 $C_{max}$  及び AUC の幾何平均の比の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である 80%~125%に含まれ、1 mg 錠×4 錠と 4 mg 錠×1 錠は生物学的に同等であることが示された。

図 2.7.1.2-1 1 mg 錠×4 錠及び 4 mg 錠×1 錠空腹時単回経口投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値. 47 例 / 1 mg 錠×4 錠 空腹時, 44 例 / 4 mg 錠×1 錠 空腹時.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Figure 4]

表 2.7.1.2-2 1 mg 錠×4 錠及び 4 mg 錠×1 錠空腹時単回投与でのグアンファシンの薬物動態パラメータ

投与群	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ [a] (hr)	$AUC_{0-last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
1 mg 錠×4 錠 空腹時	47	3.63 (1.15)	5.01 (3.01, 10.0)	126 (43.8)	133 (55.5) [b]	17.4 (6.26) [b]	564 (176) [b]	803 (246) [b]
4 mg 錠×1 錠 空腹時	44	3.56 (1.32)	5.01 (3.00, 48.0)	120 (47.1)	125 (51.0) [c]	16.0 (4.15) [c]	617 (234) [c]	833 (322) [c]

算術平均値 (標準偏差).  $T_{max}$ : 最高血漿中薬物濃度到達時間.  $t_{1/2,z}$ : 終末相消失半減期. CL/F: みかけの全身クリアランス. Vz/F: みかけの終末相分布容積.

[a] 中央値 (最小値, 最大値). [b] 44 例. [c] 41 例.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 10]

表 2.7.1.2-3 剤形間でのグアンファシンの薬物動態パラメータの比較

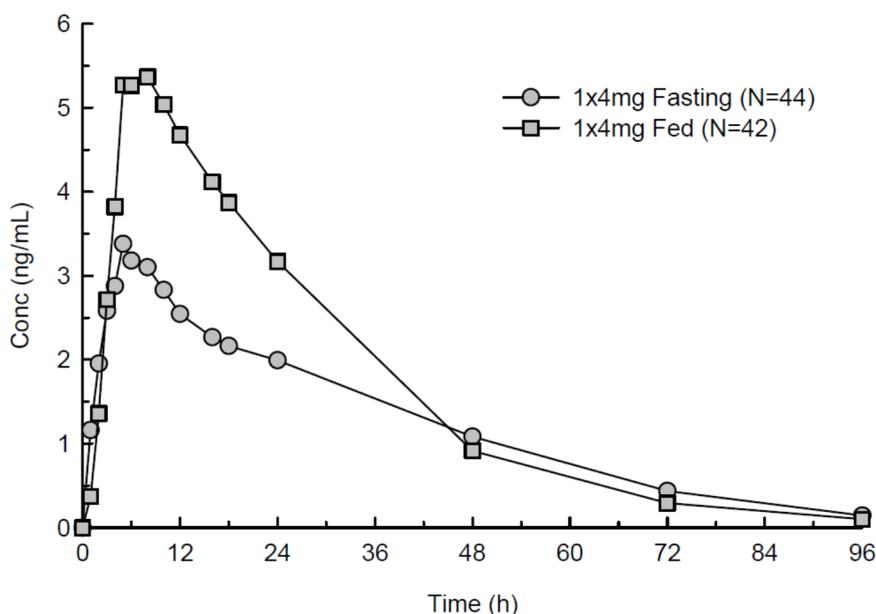
	パラメータ	幾何平均の比 (%)	比の90%信頼区間 (%)	
			下限	上限
剤形比較	$C_{max}$	101.59	94.08	109.70
(1 mg錠×4錠 /	$AUC_{0-last}$	106.11	98.65	114.14
4 mg錠×1錠, 空腹時)	$AUC_{0-inf}$	106.97	98.83	115.77

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 11]

4 mg 錠×1 錠を食後及び空腹時に経口投与した時のグアンファシンの平均血漿中濃度推移を 図 2.7.1.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に示す。また、分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-5 に示す。

4 mg 錠×1 錠を朝食 (高脂肪食) 摂取後に投与した場合、空腹時投与に比べ、血漿中濃度は増大した。分散分析の結果、空腹時に対する食後投与時の  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ、174.57% (161.56%~188.62%), 138.94% (129.09%~149.54%) 及び 137.27% (127.02%~148.34%) であり、グアンファシンの  $C_{max}$  及び AUC は高脂肪食摂取により高くなることが示された。一方、最高血漿中薬物濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は、両投与条件でほぼ同様の値であった。また、高脂肪食摂取後及び空腹時投与の両方を完了した被験者 42 例での  $C_{max}$  及びそのうち  $AUC_{0-inf}$  が適切に算出された 39 例での  $AUC_{0-inf}$  について、幾何平均の比及びその 90%信頼区間を算出したところ、それぞれ 174.25% (161.18%~188.38%) 及び 136.72% (126.22%~148.09%) であり、表 2.7.1.2-5 に示されたパラメータが推定された全例での解析とほぼ同様の結果となった。

図 2.7.1.2-2 4 mg (4 mg 錠×1 錠) 空腹時及び食後単回経口投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値. 44 例 / 4 mg×1 錠 空腹時, 42 例 / 4 mg×1 錠 食後.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Figure 3]

表 2.7.1.2-4 空腹時又は食後単回投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> [a] (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2,z</sub> (hr)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
4 mg 錠×1 錠 空腹時	44	3.56 (1.32)	5.01 (3.00, 48.0)	120 (47.1)	125 (51.0) [b]	16.0 (4.15) [b]	617 (234) [b]	833 (322) [b]
4 mg 錠×1 錠 食後	42	5.92 (1.42)	6.02 (4.00, 24.1)	161 (48.4)	164 (50.1)	14.6 (2.43)	445 (141)	557 (195)

算術平均値 (標準偏差).

[a] 中央値 (最小値, 最大値). [b] 41 例

[出典: 添付資料 5.3.1.1-01, Table 8]

表 2.7.1.2-5 グアンファシンの薬物動態パラメータへの食事の影響

	パラメータ	幾何平均の比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)	
			下限	上限
食事の影響 (食後 / 空腹時, 4 mg 錠)	C <sub>max</sub>	174.57	161.56	188.62
	AUC <sub>0-last</sub>	138.94	129.09	149.54
	AUC <sub>0-inf</sub>	137.27	127.02	148.32

[出典: 添付資料 5.3.1.1-01, Table 9]

### 2.7.1.2.3 外国人における薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティの検討

[参考文献 1]

また外国人健康成人男性 18 例に, 本薬の即放性製剤 3 mg 単回経口及び静脈内投与をクロスオーバー法で検討した時の薬物動態が, Carchman らにより報告されている [1]. 投与後 72 時間までの血漿中及び投与後 96 時間までの尿中グアンファシン濃度が測定され, モデルに依存しない方法により薬物動態パラメータが算出された. 静脈内投与後のグアンファシンの全身クリアランス (CL) の算術平均値は 414 mL/min, 分布容積は 6.3 L/kg, t<sub>1/2,z</sub> は 13.4 時間であった. また, 経口投与後のグアンファシンの C<sub>max</sub> の算術平均値は 5.5 ng/mL, T<sub>max</sub> は 2.6 時間, t<sub>1/2,z</sub> は 13.8 時間であり, 静脈内投与及び経口投与時の AUC<sub>0-inf</sub> から推定した絶対バイオアベイラビリティは, 81.1%であった. また, 静脈内及び経口投与後の未変化体の尿中排泄率は, それぞれ投与量の 50%及び 44.3%であり, 腎クリアランスは CL の約 50%であることが示された.

### 2.7.1.2.4 日本人健康成人における生物学的同等性試験

[添付資料 5.3.1.2-01]

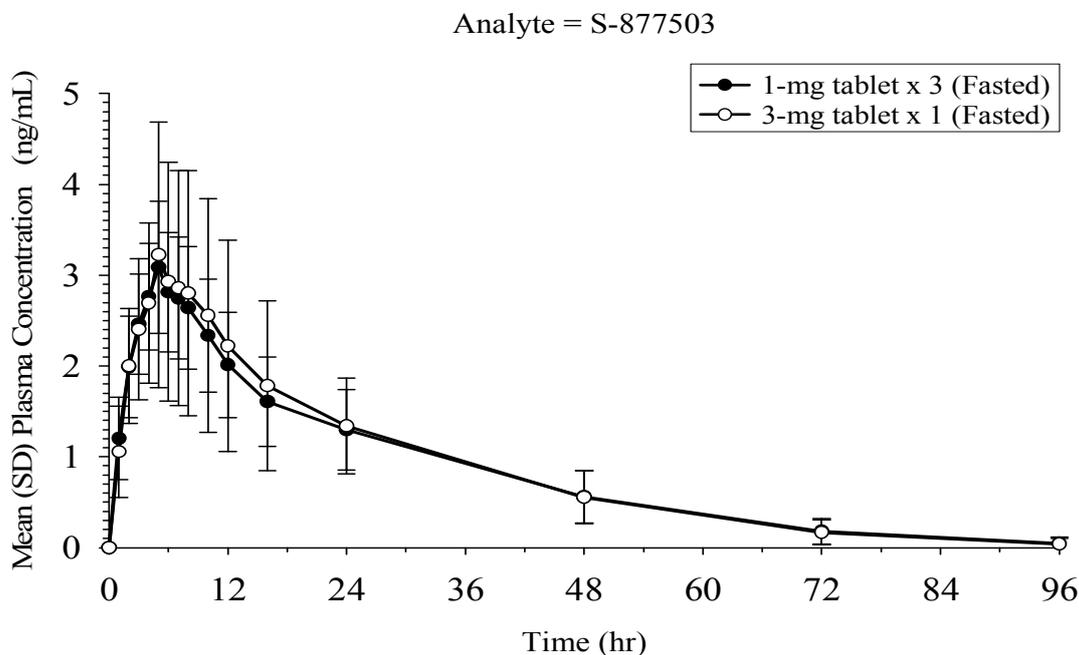
日本人健康成人男性を対象に本剤 1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠の生物学的同等性を空腹時及び食後投与 (高脂肪食) にて検討した. 食事条件ごとにそれぞれ 70 例を対象とした. 空腹時及び食後投与別に, 1 mg 錠×3 錠, 3 mg 錠×1 錠の 2 群 2 期クロスオーバー法で 3 mg を単回経口投与した. 薬物濃度測定のための採血は投与後 96 時間まで実施し, 各期には少なくとも 7 日間以上の休薬期間を設けた.

1 mg 錠×3 錠及び 3 mg 錠×1 錠を空腹時もしくは食後に経口投与した時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を図 2.7.1.2-3 及び図 2.7.1.2-4 に, グアンファシンの薬物動態パラメータを表

2.7.1.2-6 に示す。また、分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-7 に示す。1 mg 錠×3 錠及び 3 mg 錠×1 錠を空腹時に経口投与した時、グアンファシンの血漿中濃度はほぼ同様の推移を示した。1 mg 錠×3 錠及び 3 mg 錠×1 錠を食後に経口投与した時、グアンファシンの血漿中濃度は 3 mg 錠×1 錠の方が 1 mg 錠×3 錠に比べ、若干高かった。分散分析の結果、1 mg 錠×3 錠投与に対する 3 mg 錠×1 錠投与での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96}$  の幾何平均の比 (90%信頼区間) は、空腹時投与でそれぞれ 1.01 (0.93~1.10) 及び 1.00 (0.93~1.08)、食後投与でそれぞれ 1.17 (1.13~1.21) 及び 1.08 (1.03~1.12) であり、空腹時及び食後投与のどちらにおいても、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96}$  の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) を満たした。以上のことから、1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠は生物学的に同等であることが示された。

また、1 mg 錠×3 錠及び 3 mg 錠×1 錠投与の両方を完了し、かつ適切にパラメータが算出できた被験者を対象として、分散分析による薬物動態パラメータの比較を行った (表 2.7.1.2-8)。その結果、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96}$  の幾何平均の比 (90%信頼区間) は、空腹時投与でそれぞれ 1.01 (0.93~1.10) 及び 1.00 (0.93~1.08)、食後投与でそれぞれ 1.17 (1.13~1.21) 及び 1.08 (1.03~1.12) であり、同様に空腹時及び食後投与のどちらにおいても、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96}$  の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

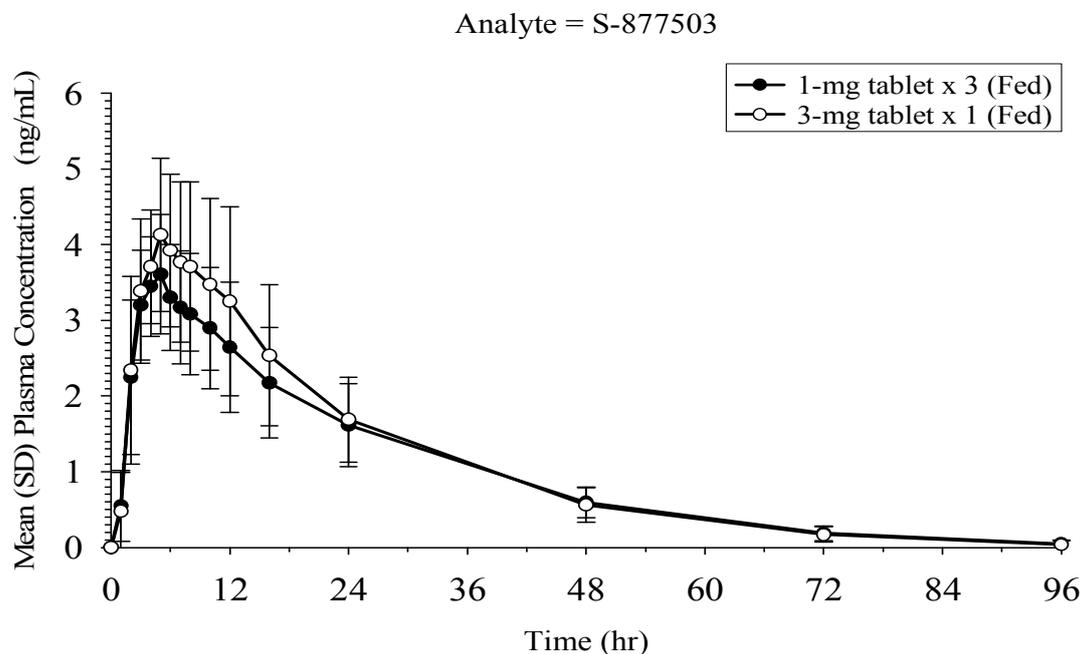
図 2.7.1.2-3 1 mg 錠×3 錠及び 3 mg 錠×1 錠空腹時単回経口投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 69 例 / 1 mg 錠×3 錠及び 3 mg 錠×1 錠 空腹時.

[出典：添付資料 5.3.1.2-01, Figure 11.4-1]

図 2.7.1.2-4 1 mg 錠×3 錠及び3 mg 錠×1 錠食後単回経口投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 70 例 / 1 mg 錠×3 錠 食後, 69 例 / 3 mg 錠×1 錠 食後.

[出典: 添付資料 5.3.1.2-01, Figure 11.4-2]

表 2.7.1.2-6 1 mg 錠×3 錠及び3 mg 錠×1 錠単回経口投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> [a] (hr)	AUC <sub>0-96</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	MRT (hr)	t <sub>1/2,z</sub> (hr)	t <sub>lag</sub> [a] (hr)
1 mg 錠×3 錠 空腹時	69	3.19 (0.706)	5.00 (2.00, 8.00)	80.37 (22.48)	79.45 (22.88)	82.21 (23.38)	24.6 (6.27)	14.9 (3.53)	0.00 (0.00, 0.00)
3 mg 錠×1 錠 空腹時	69	3.42 (1.46)	5.00 (1.00, 24.00)	83.09 (30.18)	82.16 (30.57)	85.17 [b] (30.74)	24.2 [b] (6.40)	14.4 [b] (3.29)	0.00 (0.00, 0.00)
1 mg 錠×3 錠 食後	70	3.90 (0.683)	5.00 (2.00, 12.00)	96.07 (23.50)	95.45 (23.82)	97.59 (23.89)	23.9 (3.72)	14.8 (2.59)	0.00 (0.00, 1.00)
3 mg 錠×1 錠 食後	69	4.57 (0.890)	5.00 (2.00, 12.00)	104.2 (26.72)	103.3 (27.06)	105.6 (26.95)	22.4 (4.33)	14.0 (2.81)	0.00 (0.00, 1.00)

算術平均値 (標準偏差).

[a] 中央値 (最小値, 最大値). [b] 67 例

[出典: 添付資料 5.3.1.2-01, 16.1.9 Study report (PK), Tables 3 及び 4]

表 2.7.1.2-7 1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠との薬物動態の比較

	例数	パラメータ	幾何平均の比	比の 90%信頼区間	
				下限	上限
空腹時投与 (3 mg 錠×1 錠/ 1 mg 錠×3 錠)	69	C <sub>max</sub>	1.01	0.93	1.10
		AUC <sub>0-96</sub>	1.00	0.93	1.08
食後投与 (3 mg 錠×1 錠/ 1 mg 錠×3 錠)	70 [a]	C <sub>max</sub>	1.17	1.13	1.21
		AUC <sub>0-96</sub>	1.08	1.03	1.12

[a] 3 mg 錠×1 錠は 69 例

[出典：添付資料 5.3.1.2-01, Table 11.4-2]

表 2.7.1.2-8 1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠との薬物動態の比較 (両方の投与を完了し、かつ適切にパラメータが算出できた被験者での解析)

	例数	パラメータ	幾何平均の比	比の 90%信頼区間	
				下限	上限
空腹時投与 (3 mg 錠×1 錠/ 1 mg 錠×3 錠)	68	C <sub>max</sub>	1.01	0.93	1.10
		AUC <sub>0-96</sub>	1.00	0.93	1.08
食後投与 (3 mg 錠×1 錠/ 1 mg 錠×3 錠)	69	C <sub>max</sub>	1.17	1.13	1.21
		AUC <sub>0-96</sub>	1.08	1.03	1.12

[出典：添付資料 5.3.1.2-01, Table 11.4-3]

### 2.7.1.3 試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性

適応となる小児患者での有効性及び安全性を評価した国内試験及び健康成人対象の国内第 1 相試験 (A3122, A3131 及び A3111) では、1 mg 錠、2 mg 錠及び 3 mg 錠並びに 4 mg 錠を使用した。1 mg 錠と 2 mg 錠及び 3 mg 錠と 4 mg 錠は、全ての成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり、各含量違い製剤の溶出プロファイルは類似していた [2.3.P.2.2.1 項参照]。本剤の申請予定製剤は 1 mg 錠および 3 mg 錠であり、日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113)において、1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠との生物学的同等性を確認した。

外国人健康成人を対象とした剤形比較及び食事の影響検討試験 (SPD503-104) において、1 mg 錠×4 錠と 4 mg 錠×1 錠との生物学的同等性を確認した。

また、日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において、1 mg 錠、2 mg 錠、3 mg 錠及び 4 mg 錠を漸増反復経口投与した時の C<sub>max</sub> 及び台形法により算出した投与間隔  $\tau$  における血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0- $\tau$</sub> ) の用量比例性を Power function を用いた線形回帰分析により検討し、グアンファシンの薬物動態が 1~4 mg の用量範囲で線形であることを確認した [2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.3.4 項参照]。さらに、これらのパラメータについて投与量補正し、分散分析により錠剤間でのバイオアベイラビリティの比較を行った。結果を表 2.7.1.3-1 に示す。1~3 mg 錠投与時の C<sub>max</sub> あるいは AUC<sub>0- $\tau$</sub>  を投与量 4 mg に比例換算し、4 mg 錠投与群と比較した。その結果、幾何平均の比は、いずれの比較についても 0.90~1.11 の範囲に含まれた。また、90% 信頼区間については、2 mg 錠投与時の C<sub>max</sub> 及び 3 mg 錠投与時の AUC<sub>0- $\tau$</sub>  の幾何平均の比の 90%

信頼区間の下限及び上限がそれぞれ 0.80~1.25 の範囲を超えたものの近い値であり、それ以外は 0.80~1.25 の範囲に含まれた。本試験は全 11 例の上乗せ法による薬物動態試験であり、薬物動態パラメータのばらつきが大きく 90%信頼区間の幅が広い。また、1~4 mg の用量範囲で薬物動態が線形であることも考慮に入れると、4 mg 錠に対する 1~3 mg 錠投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  幾何平均の比は、いずれも 0.90~1.11 の範囲にあり、各用量の製剤の溶出プロファイルは類似していたことから [2.3.P.2.2.1 項参照]、各錠剤のバイオアベイラビリティは同等とみなせると判断した。

表 2.7.1.3-1 1~4 mg 錠投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータの比較

	パラメータ	幾何平均の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
1 mg 錠/ 4 mg 錠	$C_{max}$	0.9989	0.8525	1.1703
	$AUC_{0-\tau}$	1.0234	0.8791	1.1914
2 mg 錠/ 4 mg 錠	$C_{max}$	0.8987	0.7670	1.0529
	$AUC_{0-\tau}$	0.9355	0.8036	1.0891
3 mg 錠/ 4 mg 錠	$C_{max}$	1.0612	0.9058	1.2434
	$AUC_{0-\tau}$	1.0970	0.9423	1.2770

各群 11 例。

[出典：添付資料 5.3.1.1-01]

グアンファシン即放性製剤投与時のグアンファシンの絶対バイオアベイラビリティは高いことが論文で報告されている [1, 2]。外国人健康成人男性 18 例に、本薬の即放性製剤 3 mg での単回経口及び静脈内投与をクロスオーバー法で検討した時の絶対バイオアベイラビリティは、81.1%と報告されている [1] (2.7.1.2.3 項参照)。また、外国人健康成人に、放射能標識した本薬 ( $^{14}C$ -グアンファシン) を 2.3 mg 単回静脈内投与あるいは 3 mg 単回経口投与した時、グアンファシンの絶対バイオアベイラビリティは約 100%と報告されている [2] [2.7.2.2.2.2 項参照]。

### 2.7.1.3.2 食事の影響

日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113) において、空腹時投与と高脂肪食後投与での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  を比較 (異なる被験者間での比較) したところ、高脂肪食後投与では空腹時投与に比べて、グアンファシンの曝露は高く、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均の比は、1 mg 錠×3 錠投与では約 1.2 倍、3 mg 錠×1 錠投与ではそれぞれ約 1.4 倍及び 1.3 倍であった。

外国人健康成人を対象とした SPD503-104 試験において、4 mg 錠を高脂肪食摂取後に単回投与した時、食事の影響が認められ、空腹時投与に比べてグアンファシンの  $C_{max}$  が約 1.75 倍、AUC が約 1.37~1.39 倍に増大した。

外国人小児 ADHD 患者対象に、1 mg 錠、2 mg 錠及び 3 mg 錠 (以上、申請予定製剤) 並びに 4 mg 錠を空腹時及び食後 (通常食) に反復投与した時の定常状態での薬物動態の比較を表 2.7.1.3-2 に示す。薬物動態評価が、空腹時投与で実施された SPD503-107 試験及び朝食後 30 分以内投与で実施された SPD503-206 試験での児童 (6~12 歳) 及び青少年 (13~17 歳) 患者での 2 mg 錠反復投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  を比較した。児童患者における、食後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  は空腹時投与の約 1.0 倍及び 1.1 倍、青少年患者ではそれぞれ約 1.4 倍及び 1.6 倍であった。こ

The difference is a comparison between trials, and in addition, the SPD503-206 trial is an evaluation in the second phase trial, and in adolescents, the variability of  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\tau}$  is also considered, and considering the usual food intake, the influence on drug dynamics is not considered to be large [2.7.2.2.3.3 and 2.7.2.2.3.5 items for reference].

Table 2.7.1.3-2 Comparison of drug dynamics parameters of guanfacine in foreign children with ADHD

Dose	Parameter	SPD503-107 (Fasting administration)		SPD503-206 (Within 30 minutes after meal)	
		Children (6~12 years)	Adolescents (13~17 years)	Children (6~12 years)	Adolescents (13~17 years)
1 mg	Number of subjects	NA	NA	3	7
	$C_{max}$ (ng/mL)			3.34 (1.04)	1.81 (0.53)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)			59.90 (24.15)	30.39 (7.79)
2 mg	Number of subjects	14	14	19	14
	$C_{max}$ (ng/mL)	4.4 (1.66)	2.9 (0.77)	4.24 (1.18)	4.20 (2.55)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	70.0 (28.33)	48.2 (16.06)	75.01 (25.21)	78.26 (57.70)
3 mg	Number of subjects	NA	NA	25	41
	$C_{max}$ (ng/mL)			7.40 (2.66)	5.41 (2.91)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)			126.3 (56.34) [a]	101.8 (65.21) [b]
4 mg	Number of subjects	14	14	NA	NA
	$C_{max}$ (ng/mL)	10.1 (7.09)	7.0 (1.53)		
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	162.1 (115.56)	116.7 (28.37)		

Arithmetic mean (standard deviation). NA = Not applicable. [a] 23 cases. [b] 34 cases.

[Source: Attachment 5.3.4.2-01 Table 8, Attachment 5.3.5.1-02 Listing 22.3]

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 生物薬剤学試験一覧表

試験番号 (試験国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 [ロット番号]	被験者数 年齢 [平均, 範囲]	投与量 投与群	グアンファシンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書 添付場所
						C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (mL/min)	
SPD503-104 (米国)	1 mg 錠と 4 mg 錠の比較及び4 mg 錠の食事の影響の検討	非盲検, 3期, クロスオーバー試験	1 mg×4 錠空腹時, 4 mg×1 錠 空腹時, 4 mg×1 錠 食後[1 mg 錠 (FOB0001), 4 mg 錠 (FOA0001)]	48 例 [35.1 歳, 19~55 歳]	4 mg	3.63	5.01	133	17.4	564	5.3.1.1-01
					1 mg×4 空腹時	(1.15)	(3.01, 10.0)	(55.5)	(6.26)	(176)	
					4 mg	3.56	5.01	125	16.0	617	
					4 mg×1 空腹時	(1.32)	(3.00, 48.0)	(51.0)	(4.15)	(234)	
A3113 (日本)	1 mg 錠×3 錠と 3 mg 錠×1 錠の生物学的同等性の検討	多施設共同, 非盲検, 2期, クロスオーバー試験 (空腹時及び食後投与)	1 mg 錠×3 錠 空腹時, 3 mg 錠×1 錠 空腹時, 1 mg 錠×3 錠 食後, 3 mg 錠×1 錠 食後 [1 mg 錠 (AF2731), 3 mg 錠 (AF2565)]	70 例 [26.8 歳, 20-39 歳]  70 例 [27.5 歳, 20-39 歳]	3 mg	3.19	5.00	82.21	14.9	-	5.3.1.2-01
					1 mg 錠×3 錠 空腹時	(0.706)	(2.00, 8.00)	(23.38)	(3.53)	-	
					3 mg	3.42	5.00	85.17	14.4	-	
					3 mg 錠×1 錠 空腹時	(1.46)	(1.00, 24.00)	(30.74)	(3.29)	-	
					3 mg	3.90	5.00	97.59	14.8	-	
					1 mg 錠×3 錠 食後	(0.683)	(2.00, 12.00)	(23.89)	(2.59)	-	
					3 mg	4.57	5.00	105.6	14.0	-	
					3 mg 錠×1 錠 食後	(0.890)	(2.00, 12.00)	(26.95)	(2.81)	-	

[a] T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値).

# インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

### 2.7 臨床概要

#### 2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表..... 4

2.7.2 臨床薬理試験..... 5

2.7.2.1 背景及び概観..... 5

    2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験..... 5

    2.7.2.1.2 臨床薬理試験..... 5

2.7.2.2 個々の試験結果の要約..... 9

    2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験..... 9

        2.7.2.2.1.1 *In vitro* たん白結合率..... 9

        2.7.2.2.1.2 *In vivo* たん白結合率..... 9

        2.7.2.2.1.3 *In vitro* 赤血球との結合..... 9

        2.7.2.2.1.4 責任代謝酵素..... 9

        2.7.2.2.1.5 *In vivo* 代謝..... 10

        2.7.2.2.1.6 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用..... 12

        2.7.2.2.1.7 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導作用..... 13

        2.7.2.2.1.8 P-gp による薬物輸送に関する試験..... 13

    2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態試験..... 14

        2.7.2.2.2.1 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111)..... 14

        2.7.2.2.2.2 放射能標識体を用いた薬物動態試験..... 17

    2.7.2.2.3 患者集団における薬物動態試験..... 17

        2.7.2.2.3.1 日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122)..... 17

        2.7.2.2.3.2 日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3131)..... 18

        2.7.2.2.3.3 外国人小児 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107)..... 18

        2.7.2.2.3.4 外国人青少年 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-113)..... 21

        2.7.2.2.3.5 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 (SPD503-206)..... 22

    2.7.2.2.4 特殊集団における薬物動態..... 23

        2.7.2.2.4.1 腎機能障害者での薬物動態の検討..... 23

    2.7.2.2.5 薬物相互作用試験..... 25

        2.7.2.2.5.1 外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (SPD503-106)..... 25

        2.7.2.2.5.2 外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン) (SPD503-108)..... 27

        2.7.2.2.5.3 外国人薬物相互作用試験 (コンサータ) (SPD503-114)..... 28

        2.7.2.2.5.4 外国人薬物相互作用試験 (Vyvanse) (SPD503-115)..... 32

    2.7.2.2.6 薬力学を検討した試験..... 35

        2.7.2.2.6.1 外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112)..... 35

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析..... 41

    2.7.2.3.1 小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析..... 41

    2.7.2.3.2 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係..... 43

    2.7.2.3.3 血漿中薬物動態..... 46

2.7.2.3.3.1	吸収.....	46
2.7.2.3.3.2	分布.....	47
2.7.2.3.3.3	代謝と排泄.....	47
2.7.2.3.3.4	用量依存性.....	48
2.7.2.3.3.5	青少年患者及び健康成人との薬物動態比較.....	48
2.7.2.3.4	薬物動態に変動を及ぼす要因の検討.....	49
2.7.2.3.4.1	体重.....	49
2.7.2.3.4.2	年齢.....	50
2.7.2.3.4.3	性差.....	50
2.7.2.3.4.4	肝機能.....	50
2.7.2.3.4.5	腎機能.....	51
2.7.2.3.4.6	民族差.....	51
2.7.2.3.5	薬物相互作用.....	53
2.7.2.3.5.1	グアンファシンが他剤の薬物動態に及ぼす影響.....	53
2.7.2.3.5.2	他剤がグアンファシンの薬物動態に及ぼす影響.....	53
2.7.2.4	特別な試験.....	53
2.7.2.5	付録.....	54

## 略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
ADHD	注意欠如／多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder)
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the curve)
AUC <sub>0-inf</sub>	台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-τ</sub>	台形法により算出した投与間隔 $\tau$ における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
ANCOVA	共分散分析 (analysis covariance)
BMI	Body mass index
CI	信頼区間 (confidence interval)
CL/F	みかけの全身クリアランス (apparent total clearance)
CL <sub>R</sub>	腎クリアランス (renal clearance)
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度 (maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
Feu	尿中排泄率 (fraction of dose excreted in urine)
Feu <sub>total</sub>	累積尿中排泄率 (cumulative fraction of dose excreted in urine)
GFR	糸球体濾過量 (glomerular filtration rate)
ka	吸収速度定数 (absorption rate constant)
lag time	ラグタイム
NA	不適用 (not applicable)
P <sub>app</sub>	みかけの膜透過係数 (apparent permeability coefficient)
P-gp	P 糖たん白質 (P-glycoprotein)
QTcF	Fridericia 補正 QTc (QT corrected for heart rate using the fridericia method)
QTcNi	個別の被験者データを用いた補正方法による QTc (QT corrected for heart rate using a subject-specific correction)
SPD503	Shire 社でのグアンファシン塩酸塩徐放性製剤の治験薬コード
t <sub>1/2,z</sub>	終末相消失半減期 (terminal elimination half-life)
T <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration)
V/F	みかけの分布容積 (apparent volume of distribution)
V <sub>z</sub> /F	みかけの終末相分布容積 (apparent terminal phase volume of distribution)
$\Delta\Delta$ QTcF	QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差
$\Delta\Delta$ QTcNi	QTcNi のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

#### 2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

ヒト生体試料を用いて、グアンファシンの血漿たん白への結合、赤血球との結合、責任代謝酵素、血漿及び尿における *in vivo* 代謝、薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用について検討した。

#### 2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に、要約を表 2.7.2.5-1 及び表 2.7.2.5-2 に示す。

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) (1 mg を単回投与及び 1~4 mg を 1 日 1 回 5 日間ずつ漸増投与) において、日本人及び白人健康成人男性でのグアンファシン塩酸塩徐放錠 (以下、本剤) 投与後のグアンファシンの薬物動態を検討した。外国人健康成人男性を対象に、放射能標識した本薬 3 mg 単回経口投与及び 2.3 mg 単回静脈内投与時のグアンファシンの代謝及び排泄について報告されている [1]。日本人小児注意欠如/多動症 (ADHD) 患者を対象とした国内第 2/3 相試験 (A3122) 及びその継続投与試験 (A3131) では、日本人小児 ADHD 患者での本剤投与後のグアンファシンの薬物動態を検討した。また、外国人小児 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107)、外国人青少年 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107 及び SPD503-113) 及び外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 (SPD503-206) では、本剤単回及び反復投与後 (2~9 mg) の薬物動態を検討した。グアンファシンの薬物動態に及ぼすチトクローム P450 (CYP) 3A4/5 活性阻害薬及び誘導薬の影響を確認することを目的に、ケトコナゾール及びリファンピシンを併用した外国人薬物相互作用試験 (SPD503-106 及び SPD503-108) を、健康成人男性を対象に実施した。また、外国人薬物相互作用試験 (コンサータ) (SPD503-114) 及び外国人薬物相互作用試験 (Vyvanse) (SPD503-115) では、本剤とコンサータ (メチルフェニデート塩酸塩) 及び Vyvanse (リスデキサメフェタミンメシル酸塩) との併用時の薬物相互作用を検討した。さらに、健康成人を対象とした外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) において、グアンファシン塩酸塩の即放性製剤を 4 mg 単回投与及び 8 mg 反復投与した時の QT 間隔に及ぼす影響について検討した。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧

検討内容	添付資料番号 (試験番号)	試験の略名	投与量 (mg) [使用製剤]	投与方法	対象被験者	資料 分類
健康成人 における 薬物動態	5.3.3.1-01 (A3111)	日本人健康成人にお ける薬物動態試験	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	単回 反復 (20 日間, 各用量 5 日間 漸増)	日本人及び白 人健康成人男 性	評価
	参考文献 [1]	外国人吸収, 代謝, 排泄の検討	本薬：3 mg (経口), 本薬：2.3 mg (静注) [放射標識体, 液剤]	単回	外国人健康成 人	参考
患者にお ける薬物 動態	5.3.5.1-01 (A3122)	日本人小児 ADHD 患 者を対象とした第 2/3 相試験	本剤：0.04, 0.08, 0.12 mg/kg/日 プラセボ	反復 (治療期 7 週間漸増)	日本人小児 ADHD 患者	評価
	5.3.5.2-01 (A3131)	日本人小児 ADHD 患 者を対象とした継続 投与試験 (A3122 か ら継続)	本剤：1~6 mg/日 (変量可能)	反復 (51 週間)	日本人小児 ADHD 患者	評価
	5.3.4.2-01 (SPD503-107)	外国人小児 ADHD 患 者における薬物動態 試験	本剤：2, 3, 4 mg/日 プラセボ	単回 反復 (各用量約 7 日間漸増)	外国人児童及 び青少年 ADHD 患者	参考
	5.3.3.2-01 (SPD503-113)	外国人青少年 ADHD 患者における薬物動 態試験	本剤：0.03, 0.05, 0.08, 0.12 mg/kg/日	反復 (28 日間,各用量 7 日間漸増)	外国人青少年 ADHD 患者	参考
	5.3.5.1-02 (SPD503-206)	外国人小児 ADHD 患 者を対象とした第 2 相試験	本剤：1~3 mg/日 (変量可能) プラセボ	反復 (6.5 週間)	外国人児童及 び青少年 ADHD 患者	参考
特殊集団	参考文献 [2-5]	外国人腎機能障害者 薬物動態の検討	グアンファシン塩酸塩 3 mg (静注) グアンファシン塩酸塩 1, 2, 4 mg (経口) [即放性製剤]	単回 [2-5], 反復 [2,3] (1 mg 経口 6 日 間,そのうち 5 日間 1 mg 1 日 3 回)	外国人健康成 人, 高血圧患 者及び腎機能 障害者	参考
相互作用	5.3.3.4-01 (SPD503-106)	外国人薬物相互作 用試験 (ケトコナ ゾール)	本剤：4 mg ケトコナゾール： 400 mg/日	本剤単回, ケトコナゾ ール反復(6 日間)	外国人 健康成人	参考
	5.3.3.4-02 (SPD503-108)	外国人薬物相互作 用試験 (リファンピ シン)	本剤：4 mg リファンピシン： 600 mg/日	本剤単回, リファンピシ ン反復(11 日間)	外国人 健康成人	参考
	5.3.3.4-03 (SPD503-114)	外国人薬物相互作 用試験 (コンサー タ)	本剤：4 mg コンサータ：36 mg	単回	外国人 健康成人	参考
	5.3.3.4-04 (SPD503-115)	外国人薬物相互作 用試験 (Vyvanse)	本剤：4 mg Vyvanse：50 mg	単回	外国人 健康成人	参考
薬力学	5.3.4.1-01 (SPD503-112)	外国人 QT/QTc 評価 試験	グアンファシン塩酸塩 [即放性製剤]: 4~8 mg モキシフロキサシン塩 酸塩: 400 mg/日 プラセボ	グアンファシ ン塩酸塩 反復 (9 日間; 4 mg 1 日 1 回, 4~6 mg 1 日 2 回及び 8 mg 1 日 1 回), モキシフロキ サシン塩酸塩 単回	外国人 健康成人	評価

本剤の臨床薬理特性に関する概括を下記に示す。

- 本剤を健康成人に単回又は反復投与した時、グアンファシンの血漿中濃度は、投与後 5 時間で最高濃度に達した。空腹時反復投与において、1~4 mg の範囲で薬物動態の線形性が認められた。
- 本剤を健康成人に単回投与した時の消失半減期は 18.4 時間であった。
- 本剤を健康成人に反復投与した時、投与開始 5 日目以降で定常状態に達し、定常状態での最高血漿中グアンファシン濃度 ( $C_{max}$ ) 及び投与間隔  $\tau$  における血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\tau}$ ) は、初回投与時の約 1.8 及び 1.9 倍であった。
- 本剤を健康成人に高脂肪食摂取後に投与した時、空腹時投与に比べ、グアンファシンの  $C_{max}$  は約 1.2~1.4 倍、 $AUC_{0-inf}$  は約 1.2~1.3 倍高かった。また、本剤を外国人成人に高脂肪食摂取後に投与した結果、空腹時投与に比べ、グアンファシンの  $C_{max}$  は約 1.75 倍、 $AUC$  は約 1.37~1.39 倍に増大した。外国人小児 ADHD 患者での定常状態の薬物動態は、通常食摂取後 30 分以内での投与と空腹時投与で、大きな差は認められなかった [2.7.1.3.2 項参照]。
- 日本人及び外国人小児 ADHD 患者の併合データでの母集団薬物動態解析により得られた母集団薬物動態パラメータを用い、日本人小児 ADHD 患者での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  をベイズ法によって推定した。日本人児童 (6~12 歳) 及び青少年 (13~17 歳) ADHD 患者に本剤を反復経口投与した時の 0.12 mg/kg 群での推定  $C_{max}$  の中央値は、それぞれ 7.49 ng/mL 及び 10.0 ng/mL、推定  $AUC_{0-\tau}$  の中央値はそれぞれ 132.1 ng·hr/mL 及び 200.5 ng·hr/mL であった。
- グアンファシンのヒト血漿蛋白結合率は約 70%であり、主要な結合蛋白はアルブミンであった。
- グアンファシンの主要な代謝経路は、日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) における日本人健康成人での反復投与時の代謝物検索及び *in vitro* での責任代謝酵素の検討結果 [2.6.4.5.6 項参照] から、芳香環における水酸化、それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であると考えられた。グアンファシンの酸化的代謝に関する責任代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された。
- 日本人健康成人において、血漿中の未変化体及び検出された代謝物の質量分析におけるピーク面積の総和に対する約 94%が未変化体として検出され、代謝物としてヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が主に検出された (5%以下)。また、グアンファシンの投与量に対する尿中排泄率は 36.0%~40.9%であった。
- グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して消失する。放射能標識した本薬を外国人健康成人に単回経口及び静脈内投与した時、両投与経路とも投与後 4 日以内に、投与した総放射エネルギーの約 80%以上が尿中に排泄された [1]。また、本薬を外国人健康成人に単回静脈内投与した時の未変化体の尿中排泄率は 50.0%であった [6]。
- *In vitro* 試験の結果、グアンファシンの CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代謝に対するグアンファシンの阻害作用は認められなかった。また、CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性に対して誘導能を示さず、CYP2C9 及び

CYP2C19 に対しては、わずかに活性が上昇するのみであり、CYP を介した他剤に対する相互作用の懸念は低いと考えられた。

- *In vitro* 試験の結果、グアンファシンは P 糖たん白質 (P-gp) の基質ではないことが示された。また P-gp に対する阻害作用は弱く、P-gp を介した相互作用の懸念も低いと考えられた。
- CYP3A4/5 の強力な阻害薬ケトコナゾールとの併用で、単独投与時に比べ、グアンファシンの  $C_{max}$  は約 1.75 倍に、AUC は約 2.79~3.13 倍に増大した。強力な CYP3A4/5 阻害薬を服用している患者に本剤を投与する場合は、グアンファシンの血漿中濃度が高くなり、低血圧、徐脈、鎮静などの有害事象の発現リスクが高くなると考えられるため、慎重に投与する必要がある。
- CYP3A4/5 の強力な誘導薬であるリファンピシンとの併用で、単独投与時に比べ、グアンファシンの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 54%及び約 63%~69%減少した。強力な CYP3A4/5 誘導薬を服用している患者に本剤を投与する場合は、グアンファシンの血漿中濃度が低くなり、その結果、薬力学的作用が減弱する可能性があるため、慎重に投与する必要がある。
- 本剤 4 mg とコンサータ (メチルフェニデート塩酸塩) 36 mg の間に薬物相互作用は認められなかった。
- 本剤 4 mg と Vyvanse (リスデキサメフェタミンメシル酸塩) 50 mg を併用した時、グアンファシンの  $C_{max}$  は約 19%上昇した。グアンファシンの AUC 及び *d*-アンフェタミンの  $C_{max}$  及び AUC には変化がなく、併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- 小児での本剤の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は、評価されていない。成人腎機能障害者では、グアンファシンの累積尿中排泄量及び腎クリアランスは腎機能の低下に伴い減少したが、血漿中濃度推移への影響は小さかった [2,3]。腎機能低下時には肝排泄 (代謝) が増加していることが示唆される。血液透析を受けている腎機能障害者での透析クリアランスは、総クリアランスの約 15%であった [4]。
- 本剤の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響は評価されていない。成人において、グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して同程度消失する [6]。
- 日本人及び外国人小児 ADHD 患者の併合データでの母集団薬物動態解析の結果、グアンファシンの薬物動態は体重による影響を受け、体重が低いほど曝露が高くなることが示され、体重あたりの用量を設定することが妥当であると考えられる。
- 日本人及び外国人小児 ADHD 患者の併合データでの母集団薬物動態解析の結果、体重の影響を考慮すると、年齢、性別及び民族は、グアンファシンの薬物動態に対する有意な変動要因ではなかった。
- 外国人健康成人を対象に、グアンファシン即放性製剤 4 mg を単回投与及び 4~8 mg で漸増反復投与した時、用量依存的な心拍数の減少が認められた。4 mg (治療用量) 投与時及び 8 mg (高用量) 投与時のいずれでも、投与 12 時間後に Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔 (QTcF) の平均変化量に増加が認められたが、被験者ごとに補正した QT 間隔 (QTcNi) の平均変化量に増加は認められず、QTcF の平均変化量の増加は、心拍数の低下に伴うも

のと推測された。QTc 延長とグアンファシンの最高血漿中濃度に相関は認められなかった。

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験

#### 2.7.2.2.1.1 *In vitro* たん白結合率

グアンファシンの4~8 ng/mL の濃度におけるヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率を37°C, pH 7.4 の条件下で平衡透析法により検討した [7]。

その結果、ヒトでの血漿たん白結合率は64%であった。また、ヒトアルブミンにおいて同様に検討した結果、たん白結合率は60%であり、ヒト血漿とはほぼ同程度であることから、アルブミンが主要な結合たん白であると考えられる。

#### 2.7.2.2.1.2 *In vivo* たん白結合率

健康成人にグアンファシンを3 mg の用量で経口投与及び静脈内投与した際の血漿試料 (投与後1及び4時間) を用いて、血漿たん白結合率を平衡透析法により検討した [6]。

その結果、ヒト血漿試料 (1.8~18.0 ng/mL) でのたん白結合率は71.6 ± 5.2%であり、濃度依存性や投与経路による差は認められなかった。

#### 2.7.2.2.1.3 *In vitro* 赤血球との結合

ヒトにおけるグアンファシンの *in vitro* 赤血球との結合率について、全血液を用いて37°C, pH 7.4 の条件下で平衡透析法により検討した [7]。その結果、ヒトでの赤血球との結合率は約60%であった。

#### 2.7.2.2.1.4 責任代謝酵素

[評価資料 4.2.2.4-01]

[概要表 2.6.5.10.1]

発現 CYP 酵素 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4) を用いた評価及びヒト肝ミクロソームを用いた典型的な CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4/5) 阻害剤による阻害評価から、グアンファシン (10 µmol/L) の酸化的代謝に関する責任代謝酵素を検討した。

発現 CYP 酵素を用いた結果、CYP3A4 発現酵素のみでグアンファシンが代謝された。また、ヒト肝ミクロソームを用いた典型的な CYP 阻害剤による阻害評価の結果、diethyldithiocarbamate (CYP2E1 阻害剤) 及びケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害剤) で阻害 (阻害率: それぞれ 125%及び 88.9%) が認められた。

以上の結果及び高濃度の diethyldithiocarbamate は CYP3A4 も阻害することが知られている [8] ことから、グアンファシンは主に CYP3A4/5 によって代謝されると考えられる。

### 2.7.2.2.1.5 *In vivo* 代謝

#### 2.7.2.2.1.5.1 血漿及び尿中代謝物検索 (非放射能標識化合物)

[評価資料 5.3.2.2-01]

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の代謝物検索 (4 mg 反復投与最終回投与後) の結果, 血漿中の約 94% [質量分析における未変化体及び検出された代謝物のピーク面積の総和 (総ピーク面積)に対する比率] が未変化体として検出され, 代謝物として, ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が検出された (総ピーク面積の 0.42%~5.23%) (表 2.7.2.2-1).

グアンファシンのプロドラッグのヒトマスバランス試験の代謝物検索の結果 (EMA の Assessment Report p.27), 3-ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体が血漿中の総曝露の 61%存在することが報告されており, 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の結果とかい離が認められた. 測定法の相違 (質量分析計と放射能測定器) が存在割合に与えた影響について, グアンファシンのプロドラッグのヒトマスバランス試験の代謝物検索で得られた質量分析クロマトグラム及びラジオクロマトグラムを比較することで検証した結果, 質量分析計において, 代謝物の測定効率 (イオン化効率) が本薬に比べて 1/50~1/40 倍であると考えられた. 測定効率を考慮すると, 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において, ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体は総曝露の 10%を超える可能性があるが, 本薬の最高投与量が 6 mg と「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」[9] 及び「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 [11] で示されている 1 日の投与量が 10 mg 未満の薬物であり, また, 一般的に抱合体は毒性学的懸念が低いと考えられることから代謝物に関する安全性の懸念は低いものと判断し, 非臨床において代謝物の安全性試験は実施していない.

尿中 (4 mg 反復投与最終回投与後 0~12 及び 12~24 時間蓄尿) の総ピーク面積の約 91%が未変化体であり, 代謝物として, ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体及び 3-ヒドロキシグアンファシンが検出された (総ピーク面積の 1.89%~4.70%) (表 2.7.2.2-2). なお, 4 mg 反復投与後の未変化体の尿中排泄率 (最終回投与後 0~24 時間) は投与量の 36.0%であった.

ヒトにおけるグアンファシンの主要な代謝経路は, 国内反復投与試験の代謝物検索の結果及び責任代謝酵素の検討結果から, 各種動物と同様に [2.6.4.5 項参照], 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ことが明らかとなった.

表 2.7.2.2-1 ヒト血漿における代謝物の存在割合

成分名	代謝物の存在割合 (%)					Mass shift (Da)
	[% Total [a]]					
	2 hr	4 hr	6 hr	10 hr	24 hr	
グアンファシンのジヒドロジオール	0.08	0.05	0.11	0.06	ND	+34
ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体	0.42	0.80	1.05	1.21	0.56	+192
ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体	4.61	5.23	4.78	4.55	4.35	+96
3-ヒドロキシグアンファシン	ND	ND	0.05	ND	ND	+16
グアンファシンのグルクロン酸抱合体[b]	ND	ND	0.05	ND	ND	+176
グアンファシンのグルクロン酸抱合体[b]	ND	0.04	0.12	0.07	0.12	+176
グアンファシンのグルクロン酸抱合体[b]	ND	ND	ND	0.07	ND	+176
グアンファシン	94.89	93.88	93.84	94.05	94.97	-

[a] グアンファシン及び検出された代謝物のピーク面積の総和に対する比率 (%) :

$$[\text{Peak area of component}] / [\text{Total peak area}] \times 100$$

[b] グルクロン酸抱合の位置がそれぞれ異なる代謝物であると推定

ND : 検出されず.

表 2.7.2.2-2 ヒト尿における代謝物の存在割合

成分名	代謝物の存在割合 (%)		Mass shift (Da)
	[% Total [a]]		
	0-12 hr	12-24 hr	
グアンファシンのジヒドロジオール	0.94	0.58	+34
ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体	4.70	4.40	+192
ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体	0.35	0.25	+96
3-ヒドロキシグアンファシン	2.09	1.89	+16
グアンファシンのグルクロン酸抱合体[b]	0.15	0.18	+176
グアンファシンのグルクロン酸抱合体[b]	0.20	0.21	+176
ヒドロキシグアンファシン	0.07	0.06	+16
グアンファシンのグルクロン酸抱合体[b]	0.22	0.34	+176
グアンファシンのグルクロン酸抱合体[b]	0.09	0.19	+176
グアンファシン	90.75	91.41	-
M9	0.44	0.48	+152

[a] グアンファシン及び検出された代謝物のピーク面積の総和に対する比率 (%) :

$$[\text{Peak area of component}] / [\text{Total peak area}] \times 100$$

[b] グルクロン酸抱合の位置がそれぞれ異なる代謝物であると推定.

2.7.2.2.1.5.2 尿中代謝物検索 (放射能標識化合物)

[参考文献 1, 7]

外国人健康成人に放射能標識した本薬 ( $^{14}\text{C}$ -グアンファシン, 液剤) を 2.3 mg で単回静脈内投与あるいは 3 mg で単回経口投与 (各群 7 例) 後に得られた尿中の代謝物検索の結果が, Kiechel らにより報告されている [1, 7]. 経口投与後 48 時間までの尿中に, 投与量の 19%が未変化体として排泄されており, 代謝物として, 3-ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体 (投与量の 26%), 3-ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体 (投与量の 5%), 3-アセチルシステイン抱合体 (投与量の 8%) 及びその他の代謝物 (各 5%未満) が検出された.

## 2.7.2.2.1.6 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用

[評価資料 5.3.2.2-02, 5.3.2.2-03 及び 5.3.2.2-04]

[概要表 2.6.5.12.1 及び 2.6.5.12.2]

グアンファシンの CYP 阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した [特異的酵素 (CYP 分子種) : phenacetin *O*-deethylase (CYP1A2), diclofenac 4'-hydroxylase (CYP2C9), *S*-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19), bufuralol 1'-hydroxylase (CYP2D6), testosterone 6 $\beta$ -hydroxylase (CYP3A4/5) 及び midazolam 1'-hydroxylase (CYP3A4/5)]. グアンファシン塩酸塩 (濃度 : 0.035~3.5  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下及び非存在下における酵素活性を比較することで、可逆的阻害の程度を評価した。

その結果、いずれの分子種の特異的酵素活性も、最大濃度 (濃度 : 3.5  $\mu\text{mol/L}$ ) で 94%以上残存しており、可逆的阻害作用は認められなかった。

また、ヒト肝ミクロソームにおける上記酵素活性に対して、グアンファシン塩酸塩 (3.5  $\mu\text{mol/L}$ ) のプレインキュベーション (15 分) の有無による影響 (時間依存的阻害) を評価した。

その結果、いずれの分子種の特異的酵素活性も、プレインキュベーション後に 84%以上残存しており、時間依存的阻害作用は認められなかった。

さらに、ヒト肝ミクロソームにおけるグアンファシンの CYP2C8 阻害作用について、特異的基質であるパクリタキセル (濃度 : 10  $\mu\text{mol/L}$ ) を用いて、可逆的阻害 (濃度 : 0.04~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び時間依存的阻害 (濃度 : 10  $\mu\text{mol/L}$ , プレインキュベーション : 15 及び 30 分) の影響を評価した。

その結果、CYP2C8 の特異的酵素活性は、最大濃度 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) でも、プレインキュベーション後も 69%以上残存しており、可逆的阻害及び時間依存的阻害作用は認められなかった。

したがって、グアンファシンは検討した全ての分子種 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対して、可逆的及び不可逆的な阻害作用を示さないと考えられる。

一方、グアンファシン及び 3-ヒドロキシグアンファシンの UGT 阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した [代表的酵素反応 (UGT 分子種) : estradiol glucuronidation (UGT1A1), trifluoperazine glucuronidation (UGT1A4), 1-naphthol glucuronidation (UGT1A6), propofol glucuronidation (UGT1A9), 3-azidothymidine glucuronidation (UGT2B7) 及び valproic acid glucuronidation (UGT 1A6/1A9/2B7)]. グアンファシン塩酸塩及び 3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩 (濃度 : 0.04~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下及び非存在下における酵素活性を比較することで、可逆的阻害の程度を評価した。

その結果、両化合物共にいずれの分子種の代表的酵素反応も、最大濃度 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) でも活性が 87%以上残存しており、可逆的阻害作用は認められなかった。

以上の結果から、臨床においてグアンファシンがこれらの CYP 及び UGT 酵素の阻害剤となる可能性は低いと考えられる。

## 2.7.2.2.1.7 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導作用

[評価資料 5.3.2.2-05]

[概要表 2.6.5.12.3]

ヒト肝細胞を用いて、グアンファシンの CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用を検討した。グアンファシン塩酸塩 (濃度 : 0.04, 0.4 及び 4  $\mu\text{mol/L}$ ) をヒト肝細胞 (3 ドナー) で 48 時間曝露させた後、7-ethoxyresorufin *O*-deethylase (CYP1A2), bupropion hydroxylase (CYP2B6), diclofenac 4'-hydroxylase (CYP2C9), *S*-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) 及び testosterone 6 $\beta$ -hydroxylase (CYP3A4/5) の活性変動について評価した。

その結果、ヒト肝細胞において、グアンファシンは CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対して誘導作用を示さず、CYP2C9 及び CYP2C19 に対しては、最大濃度 (4  $\mu\text{mol/L}$ ) の 1 ドナーでわずかに活性が上昇 (1.7~1.8 倍) するのみであった。なお、国内小児 ADHD 患者 (6~17 歳) における最大用量 (0.12 mg/kg) での最大推定血漿中  $C_{\text{max}}$  は 12.9 ng/mL (0.05  $\mu\text{mol/L}$ ) であり (2.7.2.3.3 項参照)、今回誘導作用がみられた 4  $\mu\text{mol/L}$  とは約 80 倍の乖離があり、推定血漿中  $C_{\text{max}}$  付近ではいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

したがって、臨床においてグアンファシンがこれらの CYP 酵素の誘導剤となる可能性は低いと考えられる。

## 2.7.2.2.1.8 P-gp による薬物輸送に関する試験

[評価資料 5.3.2.2-06]

[概要表 2.6.5.15.1]

Caco-2 細胞を用いた経細胞輸送実験により、グアンファシンが P-gp の基質であるか否かを検討した。グアンファシン塩酸塩 (濃度 : 4, 40 及び 400  $\mu\text{mol/L}$ ) を 37°C で 1 及び 2 時間インキュベートした。

その結果、Caco-2 細胞の基底側 (血管側) から表層側 (管腔側) へのグアンファシンのみかけの膜透過係数 ( $P_{\text{app}}$ ) は、表層側から基底側への  $P_{\text{app}}$  と同程度 ( $P_{\text{app}}$  比 : 0.9~1.5) であった。

したがって、グアンファシンは P-gp の基質ではないと考えられる。

また、Caco-2 細胞を用いた経細胞輸送実験により、グアンファシンの P-gp に対する阻害作用を検討した。グアンファシン塩酸塩 (濃度 : 4, 40 及び 400  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下、P-gp の基質である [ $^{14}\text{C}$ ]-パクリタキセル (濃度 : 4  $\mu\text{mol/L}$ ) を 37°C で 1 及び 2 時間インキュベートした。

その結果、[ $^{14}\text{C}$ ]-パクリタキセルの  $P_{\text{app}}$  比は、4 及び 40  $\mu\text{mol/L}$  において 14.1~18.7 であり、コントロール (グアンファシン非存在下、 $P_{\text{app}}$  比 : 12.9~13.9) に比べ低下はみられなかった。一方、400  $\mu\text{mol/L}$  において、 $P_{\text{app}}$  比は 6.5~7.4 であり、コントロールに比べ約 50%低下した。また、典型的な P-gp 阻害剤であるベラパミル (濃度 : 100  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下において、 $P_{\text{app}}$  比は 1.6~1.8 であった。

したがって、グアンファシンは 400  $\mu\text{mol/L}$  の濃度において、P-gp を介した輸送に対する弱い阻害作用が認められた。しかしながら、2.6.4.9 項に詳述するように、本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) [10] の基準値から判断し、小児における最大用量 (0.12 mg/kg/日) では、グアンファシンが P-gp の阻害剤として薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

### 2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態試験

#### 2.7.2.2.2.1 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111)

[添付資料 5.3.3.1-01]

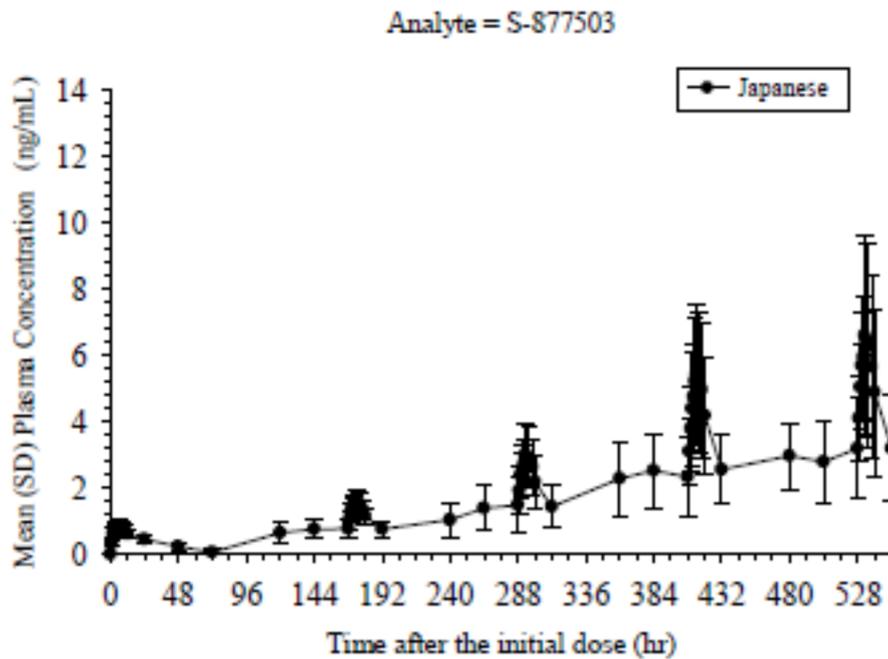
日本人及び白人健康成人男性を対象に、本剤空腹時単回及び反復投与での安全性、忍容性及び薬物動態について検討した。登録例は30例（日本人：15例、非ヒスパニック系白人：15例、各群プラセボ3例、本剤12例）であり、白人被験者及びその年齢、性別及びBody mass index (BMI) に相当する日本人被験者を組み入れた。

Day 1 に本剤 1 mg を単回投与し、その後 3 日間の休薬期間を設け、単回投与 72 時間後までの忍容性及びグアンファシンの薬物動態プロファイルを評価した。それに続いて、1, 2, 3 及び 4 mg/日を各 5 日間反復投与し、各用量の 3 及び 4 日目の投与前のトラフ濃度及び各用量の最終日 (Day 8, Day 13, Day 18 及び Day 23) の薬物動態を評価した。その後漸減期に移行し、2 日ごとに 1 mg ずつ減量し、投与開始 29 日目 (Day 29) に 1 mg で投与を終了した。1 mg 単回経口投与 (投与後 72 時間まで) 及び 4 mg 反復経口投与時 (5 日目投与後 24 時間まで) のグアンファシンの尿中排泄を評価した。

日本人健康成人男性に、本剤を 1 mg 単回及び 1~4 mg 反復経口投与した時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を [図 2.7.2.2-1](#) に、モデルに依存しない方法により算出した薬物動態パラメータを表 [2.7.2.2-3](#) に示す。グアンファシンの最高血漿中薬物濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) の中央値は 5 時間、終末相消失半減期 ( $t_{1/2,z}$ ) の算術平均値は 18.4 時間であった。グアンファシンのトラフ濃度の推移と  $t_{1/2,z}$  から、5 日間の反復投与で定常状態に到達すると推定された。1 mg 単回投与時の  $C_{max}$  及び投与後 24 時間までの AUC ( $AUC_{0-24}$ ) に対する反復投与 5 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比 (蓄積比) は、それぞれ 1.81 及び 1.88 であった。また、反復投与による薬物動態への影響を分散分析により検討したところ、1 mg 単回投与時の台形法により算出した無限大時間までの AUC ( $AUC_{0-inf}$ ) に対する 1 mg 反復投与後の  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、1.057 (0.922, 1.211) であり、反復投与による薬物動態への影響はないことが示された。また、反復投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  は、1~4 mg の用量範囲で用量に比例して増大することが示された。

1 mg 単回経口投与及び 4 mg 反復経口投与時の尿中排泄率の算術平均値は、それぞれ 40.9% 及び 36.0%、腎クリアランス ( $CL_R$ ) はそれぞれ 16.8 及び 13.1 L/hr であった。

図 2.7.2.2-1 試験期間を通じての平均血漿中グアンファシン濃度推移 (日本人健康成人)



算術平均値 (標準偏差). 初回投与後 144 時間まで 12 例, それ以降 11 例.

[出典 : 添付資料 5.3.3.1-01 Figure 11-1]

表 2.7.2.2-3 グアンファシンの薬物動態パラメータ (日本人健康成人)

投与量 (mg)	単回投与		反復投与		
	1	1	2	3	4
被験者数	12	11	11	11	11
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.915 (0.182)	1.66 (0.355)	3.05 (0.948)	5.60 (2.13)	7.06 (2.98)
T <sub>max</sub> (hr)	5.00 (3.00-8.00)	5.00 (4.00-10.00)	5.00 (4.00-8.00)	5.00 (4.00-10.00)	5.00 (3.00-8.00)
AUC <sub>0-24</sub> or AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	14.58 (2.685)	27.61 (5.802)	52.11 (18.25)	94.24 (36.61)	114.7 (50.45)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	25.90 (6.377) [a]	-	-	-	-
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	18.4 (7.52) [b]	-	-	-	-
CL/F (L/hr)	41.0 (10.9) [a]	38.1 (10.1)	42.8 (14.7)	38.0 (18.3)	41.1 (17.2)
Feu <sub>total</sub> (%)	40.9 (9.9)	-	-	-	36.0 (12.1)
CL <sub>R</sub> (L/hr)	16.8 (2.90)	-	-	-	13.1 (2.50)

T<sub>max</sub> 以外は算術平均値 (標準偏差). T<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値).

- : 未算出. Feu<sub>total</sub> : 投与量に対する累積尿中排泄率 (単回投与は 0~72 時間, 反復投与は 0~24 時間).

CL/F : みかけの全身クリアランス. [a] 10 例. [b] 11 例.

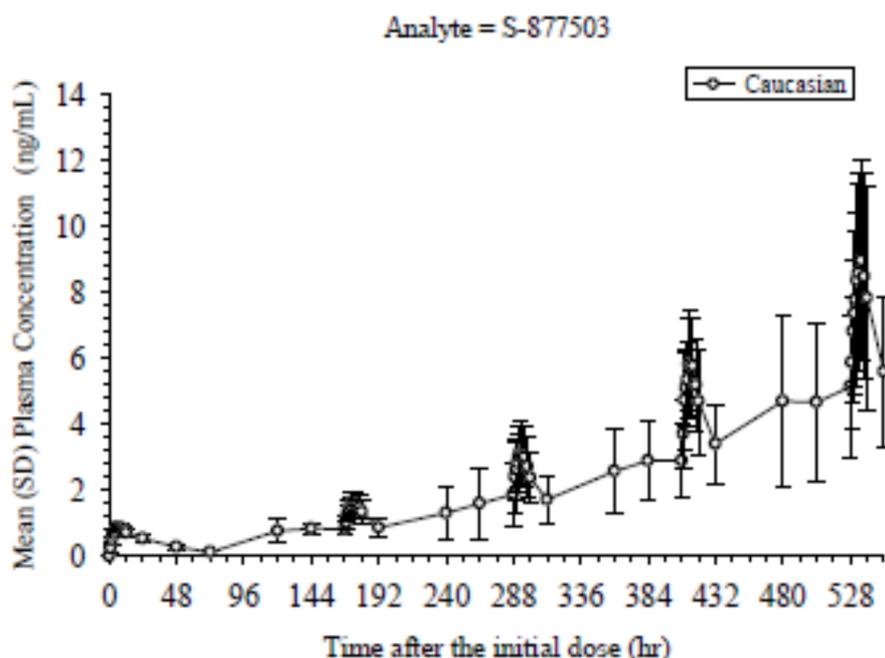
[出典 : 添付資料 5.3.3.1-01, 16.1.9.3 Study Report (PK), Tables 2, 3-1, 3-2, 3-3,及び 3-4]

白人健康成人男性に, 本剤を 1 mg 単回及び 1~4 mg 反復経口投与した時の平均血漿中グアン

ファシン濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、モデルに依存しない方法により算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。グアンファシンの  $T_{max}$  の中央値は 5~8 時間、 $t_{1/2,z}$  の算術平均値は 24.6 時間であった。グアンファシンのトラフ濃度の推移と  $t_{1/2,z}$  から、5 日間の反復投与で定常状態に到達すると推定された。1 mg 単回投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  に対する反復投与 5 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比 (蓄積比) は、それぞれ 1.83 及び 1.89 であった。また、反復投与による薬物動態への影響を分散分析により検討したところ、1 mg 単回投与時の  $AUC_{0-inf}$  に対する 1 mg 反復投与後の  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、0.925 (0.855, 1.001) であり、反復投与による薬物動態への影響はないことが示された。反復投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  は、1 mg から 2 mg は  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  共に用量に比例して増大したものの、1~4 mg の用量範囲では、用量比以上の増大が認められた。

1 mg 単回経口投与及び 4 mg 反復経口投与時の尿中排泄率の算術平均値は、それぞれ 45.9% 及び 36.7%、 $CL_R$  はそれぞれ 15.7 及び 9.33 L/hr であった。

図 2.7.2.2-2 試験期間を通じての平均血漿中グアンファシン濃度推移 (白人健康成人)



算術平均値 (標準偏差). 初回投与後 168 時間まで 12 例, それ以降 11 例.

[出典 : 添付資料 5.3.3.1-01, Figure 11-1]

表 2.7.2.2-4 グアンファシンの薬物動態パラメータ (白人健康成人)

投与量 (mg)	単回投与		反復投与		
	1	1	2	3	4
被験者数	12	11	11	11	11
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.921 (0.0881)	1.70 (0.328)	3.21 (0.953)	6.14 (1.55)	9.31 (3.39)
T <sub>max</sub> (hr)	6.00 (5.00-8.00)	5.00 (3.00-12.00)	5.00 (4.00-8.00)	6.00 (3.00-8.00)	8.00 (3.00-10.00)
AUC <sub>0-24</sub> or AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	15.72 (1.865)	30.11 (7.073)	57.59 (19.58)	109.4 (30.68)	173.6 (64.81)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	30.93 (3.733) [a]	-	-	-	-
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	24.6 (10.6)	-	-	-	-
CL/F (L/hr)	32.8 (4.18) [a]	34.6 (6.42)	37.1 (8.10)	29.2 (7.08)	26.5 (11.0)
Feu <sub>total</sub> (%)	45.9 (6.3)	-	-	-	36.7 (7.7)
CL <sub>R</sub> (L/hr)	15.7 (2.35)	-	-	-	9.33 (3.11)

T<sub>max</sub> 以外は算術平均値 (標準偏差). T<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値).

- : 未算出, Feu<sub>total</sub> : 投与量に対する累積尿中排泄率 (単回投与は 0~72 時間, 反復投与は 0~24 時間)..

[a] 10 例.

[出典 : 添付資料 5.3.3.1-01, 16.1.9.3 Study Report (PK), Tables 2, 3-1, 3-2, 3-3, 及び 3-4]

### 2.7.2.2.2.2 放射能標識体を用いた薬物動態試験

[参考文献 1]

外国人健康成人を対象に, 放射能標識した本薬 (<sup>14</sup>C)-グアンファシン, 液剤) を 2.3 mg 単回静脈内投与あるいは 3 mg 単回経口投与 (各群 7 例) した時の薬物動態が, Kiechel らにより報告されている [1].

<sup>14</sup>C]-グアンファシン単回投与後のグアンファシンの血漿中濃度推移及び尿中排泄率は, 静脈内投与と経口投与でほぼ同様であった. 両投与経路でのグアンファシンの AUC<sub>0-inf</sub> 及び累積尿中排泄率から推定した絶対バイオアベイラビリティは, それぞれ 102%及び 106%であった. 血漿中グアンファシン濃度の β 相消失半減期は, 静脈内投与で 17.7 時間, 経口投与で 21.4 時間であり, 両投与経路とも投与後 4 日までに, 投与した総放射エネルギーの約 80%以上が尿中に排泄され, 投与量に対する 23%~24%が未変化体として排泄された. 静脈内投与及び経口投与後のグアンファシンの全身クリアランス (CL) 及び CL/F は, それぞれ 11.3 及び 11.1 L/hr であり, 未変化体の尿中排泄率から CL<sub>R</sub> を算出したところ CL の約 1/3~1/4 であると考えられた.

### 2.7.2.2.3 患者集団における薬物動態試験

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

[添付資料 5.3.5.1-01]

日本人小児 ADHD 患者を対象に, 本剤の各用量群 (0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg, 1 日 1 回投与, 目標用量まで漸増) の最終評価時点 (Week 7), 漸減期 (Week 9), 治療期中止時及

び漸減期中止時の各被験者の血漿中グアンファシン濃度を測定した。7 週間の治療期では、体重 50 kg 未満の被験者は 1 mg から、体重 50 kg 以上の被験者は 2 mg から投与を開始し、目標用量に到達するまで 1 週ごとに 1 mg ずつ増量した。本剤の目標用量は、割付けられた投与群と Visit 2 時点の体重に基づき、1~6 mg のいずれかに決定され、目標用量に到達後、固定用量で投与した。0.04 mg/kg 群 65 例、0.08 mg/kg 群 63 例及び 0.12 mg/kg 群 65 例での、計 371 点の血漿中濃度データが得られた。直前投与後 0.83~152.92 時間でのグアンファシンの血漿中濃度は、定量下限未満 (<0.0500 ng/mL)~13.7 ng/mL であった。

#### 2.7.2.2.3.2 日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3131)

[添付資料 5.3.5.2-01]

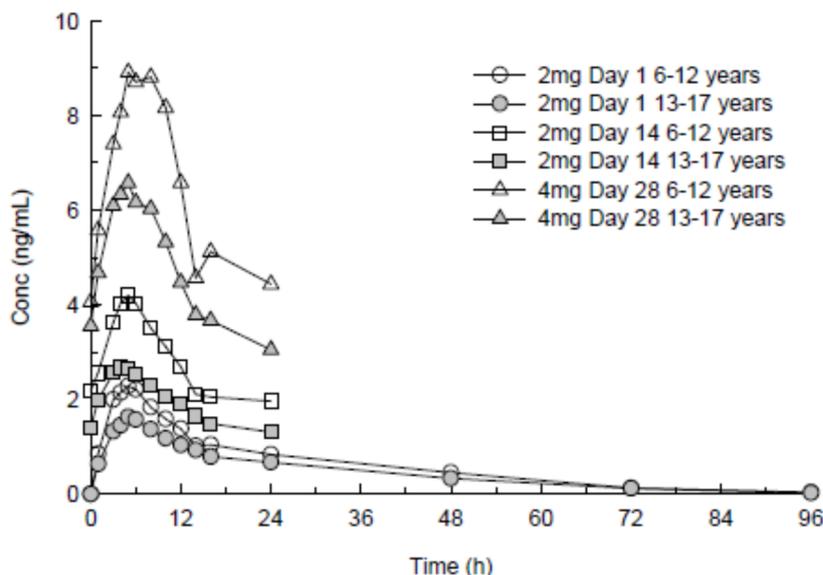
日本人小児 ADHD 患者を対象に、Week 15, Week 27, Week 39, Week 51 (最終評価時点) 及び治療期中止時の血漿中グアンファシン濃度を測定した。体重 50 kg 未満の被験者は 1 mg から、体重 50 kg 以上の被験者は 2 mg から投与を開始した。その後は、1~6 mg の用量範囲で、増量・減量規定に従って 1 mg ずつ増量又は減量し、1 日 1 回 51 週間経口投与した。なお、増量は 1 週間以上の間隔をあげ、上限用量は、6 mg 又は 0.12 mg/kg のいずれか少ない用量とした。2015 年 7 月 24 日時点で、最終採血 Visit (Week 51) 終了もしくは中止した 163 例での 520 点の血漿中濃度データが得られた。直前投与後 0.67~597.05 時間でのグアンファシンの血漿中濃度は、定量下限未満 (<0.0500 ng/mL)~21.8 ng/mL であった。

#### 2.7.2.2.3.3 外国人小児 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107)

[添付資料 5.3.4.2-01]

外国人児童 (6~12 歳) 及び青少年 (13~17 歳) ADHD 患者各 14 例を対象に、本剤 2 mg 空腹時単回投与後 (Day 1), 2 及び 4 mg 空腹時 1 日 1 回 7 日間反復投与時 (それぞれ Day 9~15 及び Day 23~29) の平均血漿中グアンファシン濃度推移を [図 2.7.2.2-3](#) に、モデルに依存しない方法により算出したグアンファシン薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-5](#) に示す。単回及び反復投与時共に、グアンファシン平均血漿中濃度推移、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の平均値は、青少年に比べ児童で高かった。児童及び青少年での 2 mg 投与時の  $C_{max}$  の蓄積係数は、約 1.7 倍であった。4 mg 反復投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、2 mg 反復投与時の約 2 倍であり、用量に比例して増大した。

図 2.7.2.2-3 外国人児童及び青少年 ADHD 患者における単回 (2 mg) 及び反復投与後 (2 及び 4 mg) の平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値. 児童 14 例, 青少年 14 例.

[出典 : 添付資料 5.3.4.2-01 Figure 2, Figure 3, Figure 4]

表 2.7.2.2-5 外国人児童及び青少年 ADHD 患者での単回及び反復投与後のグアンファシン薬物動態パラメータ

パラメータ	2 mg 単回投与	2 mg 反復投与	4 mg 反復投与
児童 (6~12 歳)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.6 (1.03)	4.4 (1.66)	10.1 (7.09)
T <sub>max</sub> (hr)	4.98 (2.93-8.43)	4.98 (3.95-7.97)	5.02 (3.97-10.3)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)[a]	56.9 (22.05)	70.0 (28.33)	162.1 (115.56)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	65.2 (23.88) [b]	NC	NC
t <sub>1/2z</sub> (hr)	14.4 (2.39) [b]	NC	NC
CL/F (mL/min)	578 (215) [b]	552 (215)	522 (212)
CL/F (mL/min/kg)	19.0 (8.08) [b]	15.3 (4.11)	14.3 (3.70)
Vz/F (L)	722 (326) [b]	NC	NC
Vz/F (L/kg)	23.7 (11.92) [b]	NC	NC
青少年 (13~17 歳)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.7 (0.43)	2.9 (0.77)	7.0 (1.53)
T <sub>max</sub> (hr)	4.96 (3.97-6.00)	4.53 (2.93-7.98)	4.97 (1.00-7.97)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)[a]	42.7 (12.85)	48.2 (16.06)	116.7 (28.37)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	47.3 (13.69) [c]	NC	NC
t <sub>1/2z</sub> (hr)	17.9 (5.77) [c]	NC	NC
CL/F (mL/min)	754 (190) [c]	826 (486)	607 (166)
CL/F (mL/min/kg)	13.3 (2.85) [c]	14.4 (8.34)	10.7 (3.11)
Vz/F (L)	1134 (343) [c]	NC	NC
Vz/F (L/kg)	19.9 (5.42) [c]	NC	NC

T<sub>max</sub> 以外は, 算術平均値 (標準偏差), T<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値), 小児 14 例, 青少年 14 例.

AUC<sub>0-last</sub>: 台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積.

Vz/F: みかけの終末相分布容積, NC: 未算出.

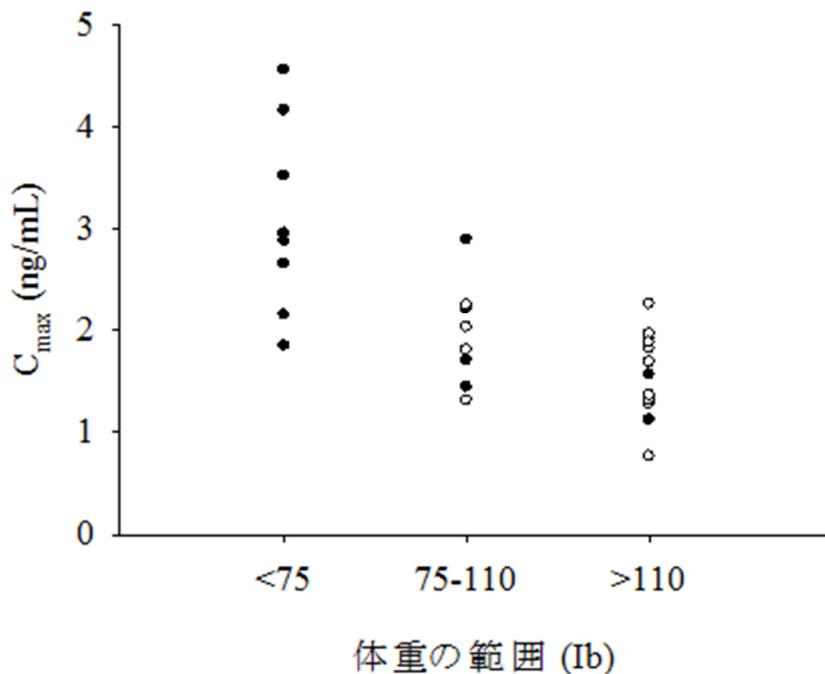
[a] 反復投与時は, AUC<sub>0-24</sub> を表示, [b] 9 例, [c] 12 例.

[出典 : 添付資料 5.3.4.2-01 Table 7, Table 8]

To evaluate the effect of body weight on drug kinetics, subjects were stratified into three groups (<75 lbs [約 34.0kg], ≥75~110 lbs [約 49.9 kg] and >110 lbs) and  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$  (single dose) and  $AUC_{0-\tau}$  (multiple dose) were compared. For the 2 mg single dose,  $C_{max}$  was lower in the heavier weight group (Figure 2.7.2.2-4).  $AUC_{0-inf}$  also showed the same trend as  $C_{max}$  (Figure 2.7.2.2-5). Additionally, 2 and 4 mg multiple doses showed similar trends. On the other hand, no significant differences in  $C_{max}$  and  $AUC_{0-inf}$  were observed between pediatric and adolescent groups.

Figure 2.7.2.2-4  $C_{max}$  of 2 mg single dose in foreign pediatric and adolescent ADHD patients by weight group

(● : pediatric, ○ : adolescent)

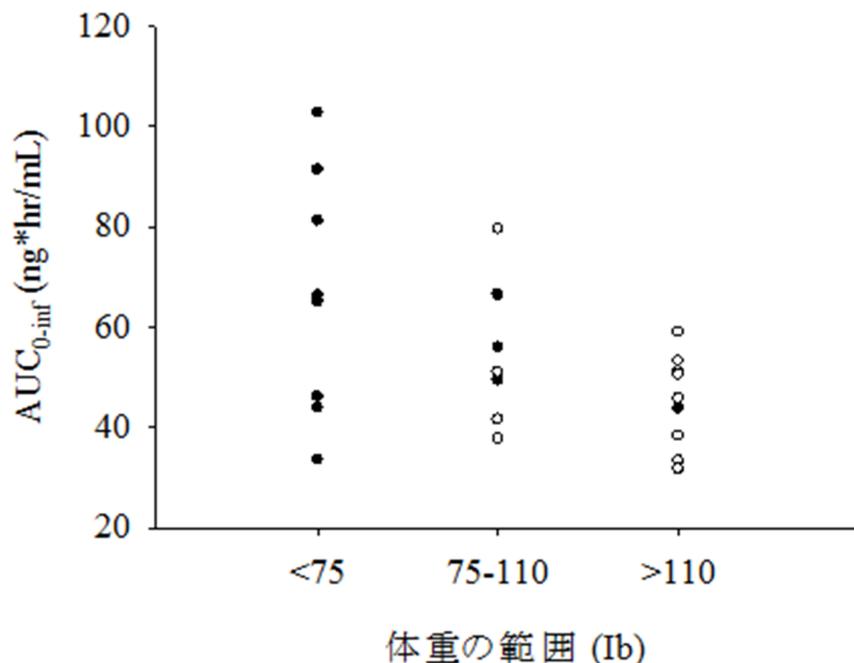


pediatric 14 cases, adolescent 14 cases.

[Source: Attachment 5.3.4.2-01 Figure 8]

図 2.7.2.2-5 外国人児童及び青少年 ADHD 患者 2 mg 単回投与時の体重群別の AUC<sub>0-inf</sub>

(● : 児童, ○ : 青少年)



児童 9 例, 青少年 12 例.

AUC<sub>0-inf</sub>: 投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積

[出典: 添付資料 5.3.4.2-01 Figure 9]

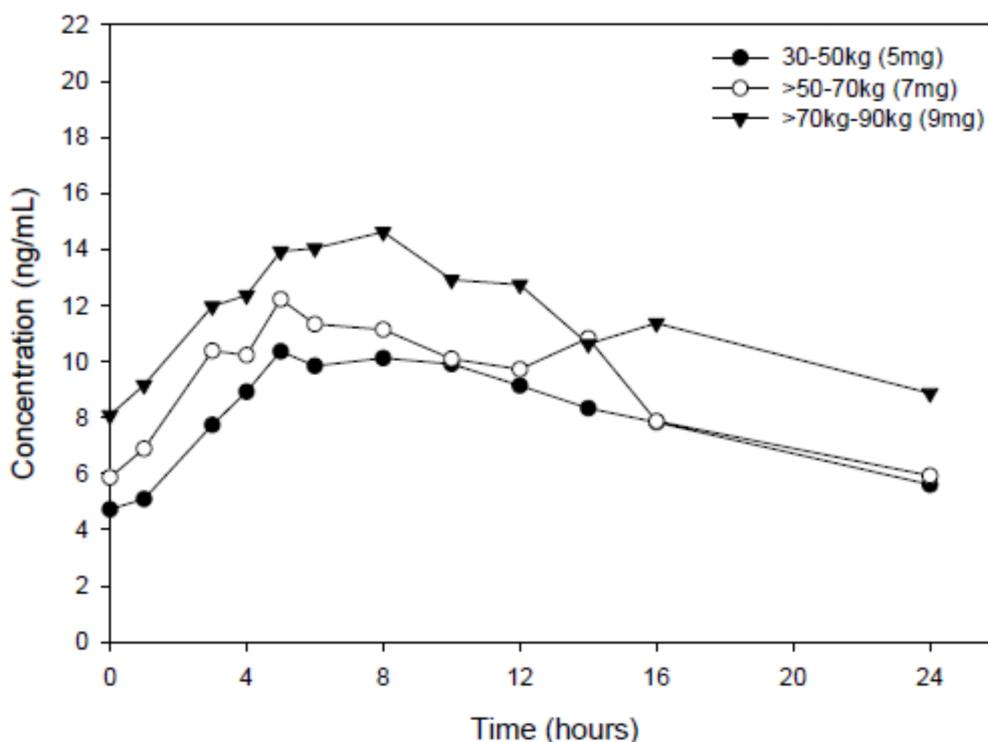
2.7.2.2.3.4 外国人青少年 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-113)

[添付資料 5.3.3.2-01]

外国人青少年 ADHD 患者 (13~17 歳) 26 例を対象に, 本剤を 1 日 1 回反復漸増投与した時の, 定常状態でのグアンファシンの薬物動態を検討した. 被験者を体重に基づいて 3 群 ( $\geq 30 \sim 50$  kg,  $>50 \sim 70$  kg 及び  $>70 \sim 90$  kg) に層別し, 約 0.03, 0.05, 0.08 及び 0.12 mg/kg の各用量を 7 日間ずつ漸増反復投与した ( $\geq 30 \sim 50$  kg 群; 1, 2, 3, 5 mg,  $>50 \sim 70$  kg 群; 2, 3, 5, 7 mg,  $>70 \sim 90$  kg; 3, 5, 7, 9 mg 投与). 朝に 1 日 1 回投与とし, 食事条件は, 被験者ごとに服薬期間中同様の条件とした.

反復投与 28 日目の 0.12 mg/kg 投与時の体重群別平均血漿中グアンファシン濃度推移を [図 2.7.2.2-6](#) に, モデルに依存しない方法により算出したグアンファシン薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-6](#) に示す. 高体重群 ( $>70 \sim 90$  kg) の平均血漿中濃度は, 最も低い体重群 ( $\geq 30 \sim 50$  kg) に比べて高い推移を示した. 高体重群 ( $>70 \sim 90$  kg) での CL/F は, 他の 2 群に比べて低く, C<sub>max</sub> 及び AUC は高い値を示した. T<sub>max</sub> は全ての群でほぼ同様であった.

図 2.7.2.2-6 外国人青少年 ADHD 患者での 0.12 mg/kg 反復投与後の体重群別の平均血漿中guanfacine濃度推移



算術平均値.  $\geq 30\sim 50$  kg 群 9 例,  $>50\sim 70$  kg 群 8 例,  $>70\sim 90$  kg 群 9 例.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Figure 2]

表 2.7.2.2-6 外国人青少年 ADHD 患者での 0.12 mg/kg 反復投与後の体重群別のguanfacine薬物動態パラメータ

体重群	$\geq 30 - 50$ kg	$>50 - 70$ kg	$>70 - 90$ kg
投与量 (被験者数)	5 mg (N=9)	7 mg (N=8)	9 mg (N=9)
$C_{max}$ (ng/mL)	11.1 (3.1)	13.9 (4.1)	15.0 (4.8)
$T_{max}$ (hr)	8 (5-16.1)	6.5 (5-14)	7.9 (5.1-12)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	191.6 (62.3)	213.8 (67.9)	276.5 (91.9)
CL/F (L/hr/kg)	0.63 (0.15)	0.59 (0.2)	0.48 (0.17)

$T_{max}$  以外は算術平均値 (標準偏差).  $T_{max}$  は中央値 (最小値-最大値).

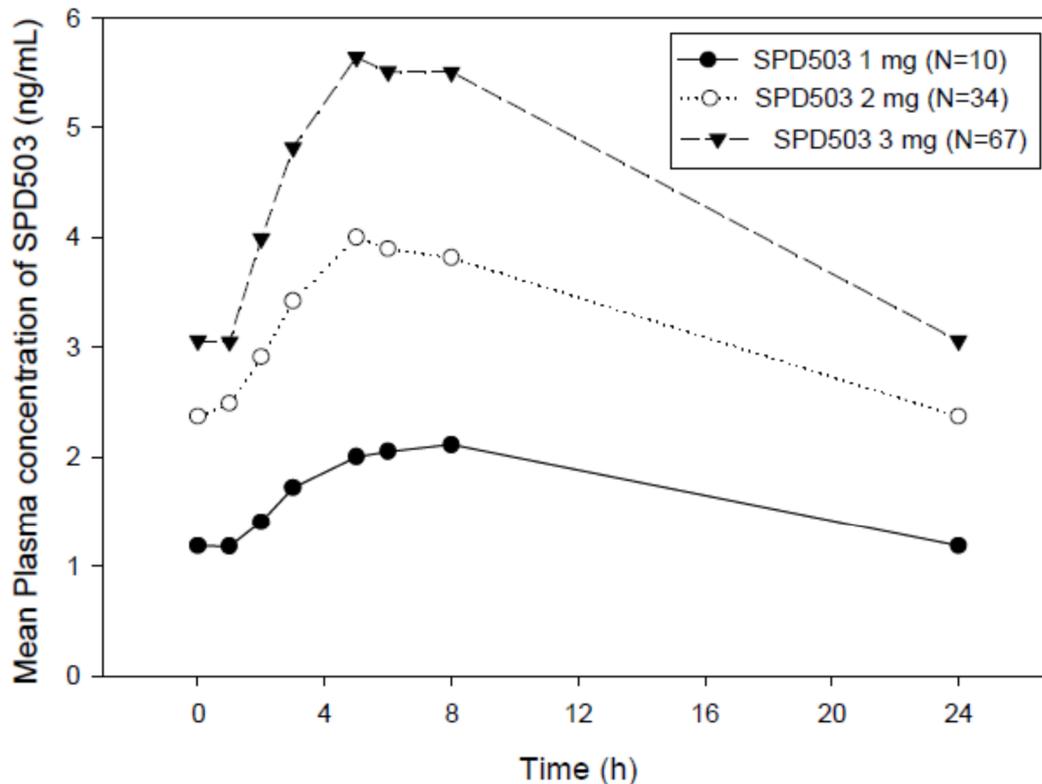
[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 5]

2.7.2.2.3.5 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 (SPD503-206)

[添付資料 5.3.5.1-02]

外国人小児 ADHD 患者 (6~17 歳) を対象に, 本薬 1, 2 及び 3 mg 1 日 1 回反復投与時 (朝食後 30 分以内投与) の定常状態での薬物動態を評価した. 平均血漿中guanfacine濃度推移を 図 2.7.2.2-7 に, 薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す. 平均血漿中guanfacine濃度は用量の増加に伴い増大した.  $T_{max}$  の中央値は 3 用量群で共に約 5 時間であり, 投与 8 時間後までほぼ一定の血漿中濃度を維持した.  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  は, 1~3 mg の範囲で用量比例的に増大した.

図 2.7.2.2-7 外国人児童及び青少年 ADHD 患者での 1, 2 及び 3 mg 反復投与後の平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値. 10 例/1 mg, 34 例/2 mg, 67 例/3 mg.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Figure 3]

表 2.7.2.2-7 外国人小児 ADHD 患者での 1, 2 及び 3 mg 反復投与後のグアンファシン薬物動態パラメータ

パラメータ	1 mg (N=10)	2 mg (N=33)	3 mg (N=66)
$C_{max}$ (ng/mL)	2.272 (0.985)	4.225 (1.853)	6.164 (2.962)
$T_{max}$ (hr)	5.75 (0.00, 8.00)	4.93 (1.82, 7.97)	4.86 (1.88, 8.00)
$AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL)	39.24 (19.32)	76.39 (41.39)	111.6 (62.5) [a]

$T_{max}$  以外は算術平均値 (標準偏差).  $T_{max}$  は中央値 (最小値, 最大値).

[a] 57 例

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 6.2]

### 2.7.2.2.4 特殊集団における薬物動態

#### 2.7.2.2.4.1 腎機能障害者での薬物動態の検討

[参考文献 2, 3, 4, 5]

外国人成人腎機能障害者でのグアンファシンの薬物動態は, Kirch らによって報告されている. [2, 3] 腎機能正常者 (glomerular filtration rate [GFR]>90 mL/min), 中等度腎機能障害者 (10≤GFR≤30 mL/min) 及び尿毒症の前段階の高度腎機能障害者 (GFR<10 mL/min), 各群 6 例に

guanfacineをそれぞれ3 mg 静脈内投与した時、guanfacineの累積尿中排泄率及びCL<sub>R</sub>は、腎機能の低下に伴い顕著に減少した(表 2.7.2.2-8)。一方、CLの低下の割合は小さかった。また、それに続き、同一被験者に、即放性製剤1 mgを1日3回5日間及び6日目の朝に反復経口投与した時、腎機能の程度と血漿中guanfacine濃度推移との間に一定の傾向は認められなかった(図 2.7.2.2-8)。これらの結果より、腎機能障害者では、腎機能低下による影響を補う形で、肝代謝の割合が増加していることが示唆された。

表 2.7.2.2-8 guanfacine静脈内投与後の腎機能別の尿中排泄率、CL及びCL<sub>R</sub>

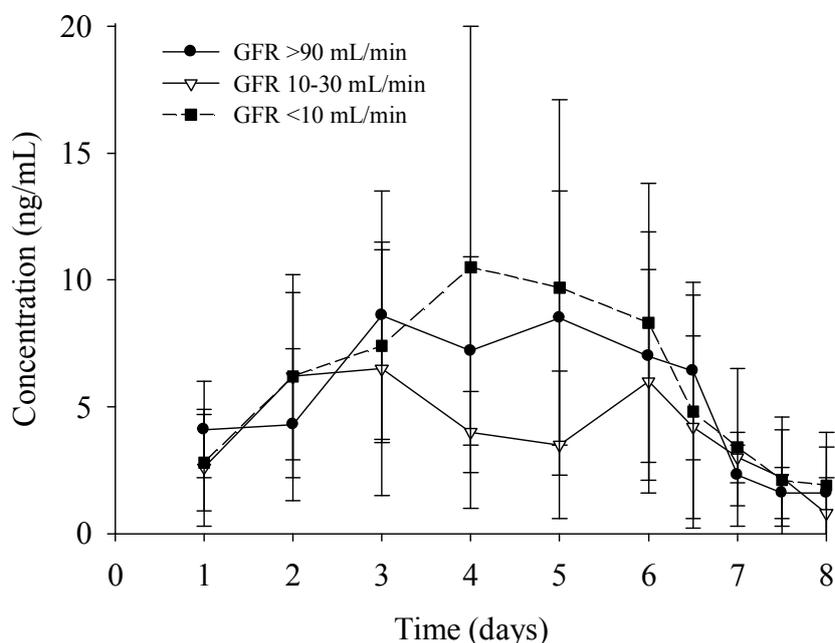
GFR (mL/min) [a]	Feu (% Dose)	CL (mL/min)	CL <sub>R</sub> (mL/min)
>90	57.0 (32.0)	360 (262)	233 (245)
10-30	14.0 (9.0)	308 (274)	34 (22)
<10	7.5 (2.4)	257 (187)	18 (15)

算術平均値(標準偏差)。GFR:糸球体濾過量。Feu:累積尿中排泄率。CL<sub>R</sub>:腎クリアランス。各群4-6例。

[a]>90:腎機能正常者。10-30:中等度腎機能障害者。<10:高度腎機能障害者。

[出典:参考文献 [2,3]]

図 2.7.2.2-8 腎機能別の即放性製剤1 mg反復経口投与後の平均血漿中guanfacine濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差。6例/群。

[出典:参考文献 [3]]

また、Kiechelらによる報告[5]では、中等度腎機能障害者(クレアチニンクリアランス<20 mL/min)5例での即放性製剤4 mg単回経口投与時のCL<sub>R</sub>(算術平均 ± 標準偏差)及び尿中排泄率は、それぞれ13.9 ± 5.2 mL/min及び5.93 ± 1.29%であり、Kirchらの報告とよく一致している[2, 3]。両報告で、t<sub>1/2,z</sub>は腎機能により変化していないことから、腎機能の低下に伴い肝

代謝が増加していることが示唆される。

グアンファシンの血漿中濃度及び薬物動態への透析の影響が、Kirch らによって報告されている [4]。血液透析を受けている高度腎機能障害者 (GFR<5 mL/min) 8 例に、5 時間の透析中に、即放性製剤での経口投与及び静脈内投与を実施した。経口投与後、投与量の 2.4% のグアンファシンが透析により除去され、透析クリアランスは約 53 mL/min であり、腎機能正常時の総クリアランス (360 mL/min) の約 15% であった。

#### 2.7.2.2.5 薬物相互作用試験

##### 2.7.2.2.5.1 外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (SPD503-106)

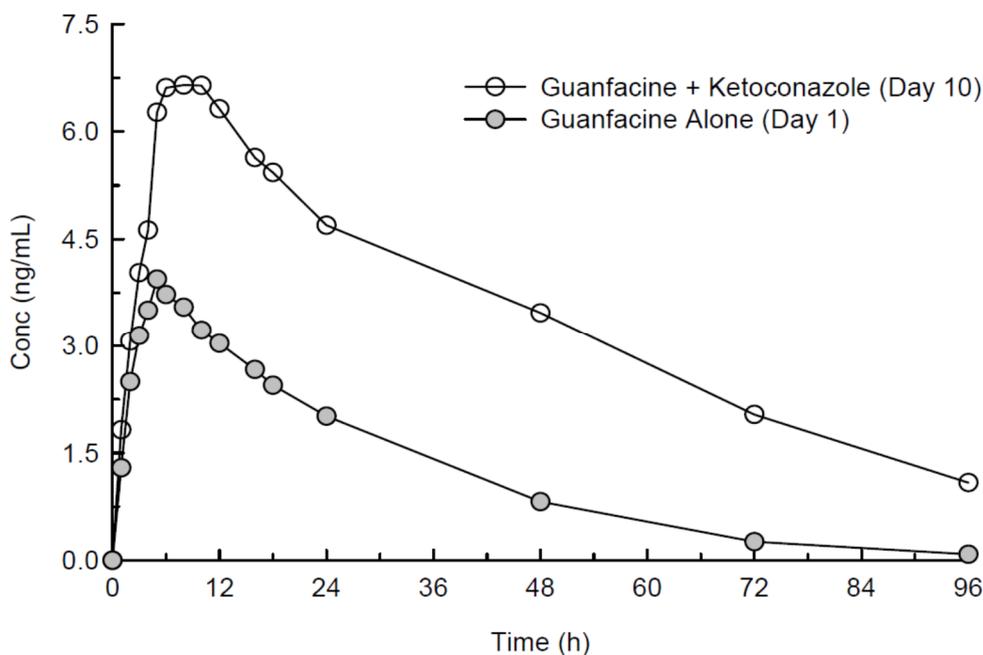
[添付資料 5.3.3.4-01]

グアンファシンの薬物動態に及ぼす CYP3A4/5 の強力な阻害薬であるケトコナゾールの併用投与の影響を評価した。外国人健康成人被験者 20 例を対象に、投与第 1 期 (Day 1~7) では、Day 1 に本剤 4 mg を空腹時単回投与し、Day 5 までグアンファシンの薬物動態を評価した。投与第 2 期 (Day 8~14) では、ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回朝に、6 日間 (Day 8~13) 反復投与した。ケトコナゾール投与 3 日目 (Day 10) に、本剤 4 mg を空腹時に併用投与し、その後 Day 14 までのグアンファシンの薬物動態を評価した。

平均血漿中グアンファシン濃度推移を図 2.7.2.2-9 に、モデルに依存しない方法により算出したグアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す。ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 2 日間投与後に本剤を併用投与した結果、単独投与時に比べ、血漿中グアンファシン濃度が増大した。分散分析によるグアンファシンの薬物動態パラメータ比較を表 2.7.2.2-10 に示す。本剤単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のグアンファシンの  $C_{max}$ 、台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの AUC ( $AUC_{0-last}$ ) 及び  $AUC_{0-inf}$  は、幾何平均の比として、それぞれ 175%、279%及び 313%に増大した。

ケトコナゾール併用による代謝の阻害により、グアンファシンの平均 CL/F は 63%減少した。CYP3A4/5 の阻害により初回通過効果が減少し、吸収率が増加した可能性があるため、実際の CL の減少はより大きい可能性がある。Vz/F が 28.5%減少したことからも、吸収率の増加が示唆される。CL/F と Vz/F の両方の関数である  $t_{1/2,z}$  の平均値は、本剤を単独投与した時の 14.2 時間と比較して、ケトコナゾール併用投与時では 26.7 時間であり、約 2 倍となった。本剤を強力な CYP3A4/5 阻害薬と併用した時、グアンファシンの曝露が増大することが示された。

図 2.7.2.2-9 本剤単独投与及びケトコナゾールとの併用投与における平均血漿中 Guanfacine 濃度推移



算術平均値. 20 例/群.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Figure 4]

表 2.7.2.2-9 本剤単独投与及びケトコナゾール併用投与における Guanfacine の薬物動態パラメータ

パラメータ (N=20)	本剤単独投与	ケトコナゾール併用投与
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.14 (1.58)	7.29 (2.90)
T <sub>max</sub> (hr)	5.00 (3.00, 12.0)	7.00 (5.00, 18.0)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	117 (43.3)	330 (134)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	120 (44.9)	367 (158) [a]
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	14.2 (3.31)	26.7 (5.72) [a]
CL/F (mL/min)	654 (251)	242 (112) [a]
Vz/F (L)	775 (249)	554 (269) [a]

T<sub>max</sub> 以外は算術平均値 (標準偏差). T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値). [a] 18 例.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 2.3, Table 2.4]

表 2.7.2.2-10 本剤単独投与及びケトコナゾール併用投与における Guanfacine の薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均の比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)	
			下限	上限
ケトコナゾール併用投与 / 本剤単独投与	C <sub>max</sub>	174.54	145.65	209.17
	AUC <sub>0-last</sub>	278.59	227.53	341.11
	AUC <sub>0-inf</sub>	313.13	251.69	389.56

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 7]

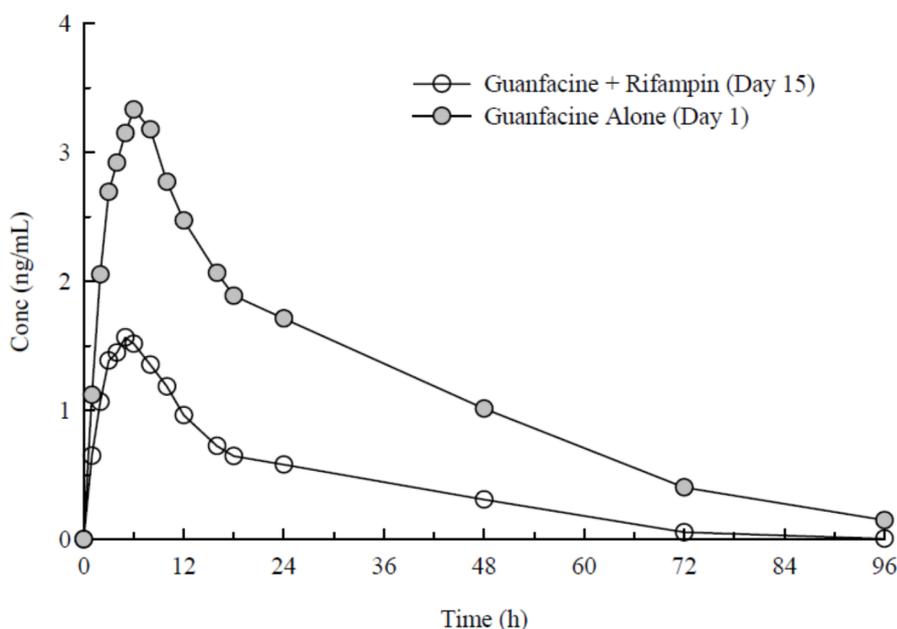
2.7.2.2.5.2 Foreign Drug Interaction Study (Rifampin) (SPD503-108)

[Attachment 5.3.3.4-02]

The effect of the potent CYP3A4/5 inducer rifampin on the pharmacokinetics of guanfacine was evaluated. The study included 20 foreign healthy adult subjects. In the first period (Day 1-7), 4 mg of guanfacine was administered as a single dose on Day 1, and its pharmacokinetics were evaluated until Day 5. In the second period (Day 8-19), 600 mg of rifampin was administered once daily for 11 days (Day 8-18). On Day 15, 4 mg of guanfacine was administered as a single dose in the presence of rifampin, and its pharmacokinetics were evaluated until Day 19.

The average plasma concentration-time profile of guanfacine is shown in Figure 2.7.2.2-10. The pharmacokinetic parameters of guanfacine are listed in Table 2.7.2.2-11. After 7 days of rifampin administration followed by a single dose of guanfacine, the plasma concentration of guanfacine was significantly lower compared to the single-dose study. The comparison of pharmacokinetic parameters is shown in Table 2.7.2.2-12. The  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-last}$ , and  $AUC_{0-inf}$  of guanfacine were reduced by approximately 54%, 69%, and 63%, respectively, when administered with rifampin. These results indicate that rifampin, a potent CYP3A4/5 inducer, reduces the exposure of guanfacine.

Figure 2.7.2.2-10 Average plasma concentration-time profile of guanfacine with and without rifampin



Arithmetic mean, 19 subjects/group.

[Source: Attachment 5.3.3.4-02 Figure 3]

表 2.7.2.2-11 本剤単独投与及びリファンピシン併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ

パラメータ (N=19)	本剤単独投与	リファンピシン併用投与
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.46 (0.91)	1.64 (0.59)
T <sub>max</sub> (hr)	6.00 (3.00, 8.00)	5.00 (3.00, 6.01)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	112 (34.6)	36.5 (14.5)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	119 (39.5)	39.9 (16.0)
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	16.5 (5.23)	12.7 (5.80)

T<sub>max</sub> 以外は算術平均値 (標準偏差). T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値).

[出典: 添付資料 5.3.3.4-02 Table 2.3, Table 2.4]

表 2.7.2.2-12 本剤単独投与及びリファンピシン併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ比較

パラメータ	幾何平均の比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)		
		下限	上限	
リファンピシン併用投与 / 本剤単独投与	C <sub>max</sub>	45.64	38.75	53.75
	AUC <sub>0-last</sub>	30.92	25.22	37.92
	AUC <sub>0-inf</sub>	37.19	23.84	58.03

[出典: 添付資料 5.3.3.4-02 Table 7]

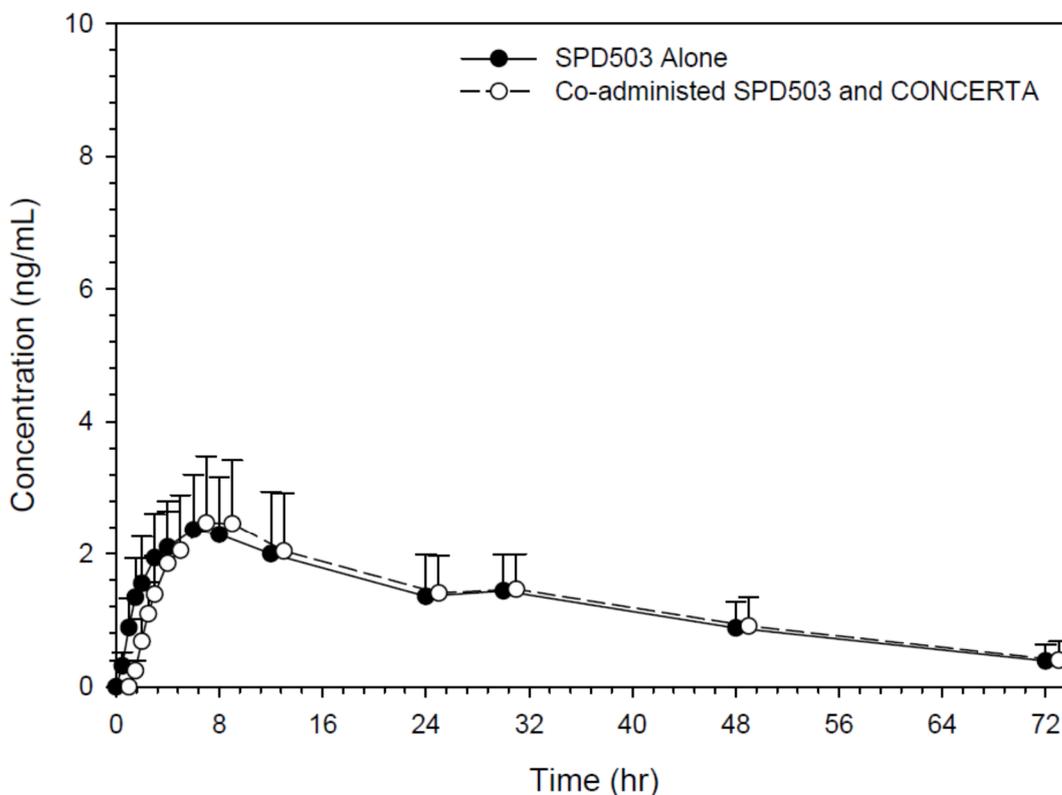
### 2.7.2.2.5.3 外国人薬物相互作用試験 (コンサータ) (SPD503-114)

[添付資料 5.3.3.4-03]

本剤とメチルフェニデート塩酸塩 (コンサータ) を併用投与した時のグアンファシン及び *d*-メチルフェニデートの薬物動態に及ぼす影響を評価した。外国人健康成人被験者を対象とし、投与第 1 期～3 期に、本剤 4 mg の単独単回経口投与、コンサータ 36 mg の単独単回経口投与及び両薬剤の併用単回経口投与を行った。

本剤の単独投与時及びコンサータとの併用投与時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を [図 2.7.2.2-11](#) に、モデルに依存しない方法により算出したグアンファシンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-13](#) に示す。本剤をコンサータと併用した時の血漿中グアンファシン濃度は、単独投与時とほぼ同様の推移を示した。分散分析によりグアンファシンの薬物動態パラメータの比較を行った ([表 2.7.2.2-14](#))。なお、本剤の単独投与及びコンサータとの併用投与の両方を完了した被験者 36 例での C<sub>max</sub> 及びそのうち AUC<sub>0-inf</sub> が適切に算出された 30 例での AUC<sub>0-inf</sub> について、幾何平均の比及びその 90%信頼区間を算出したところ、それぞれ 1.067 (0.948～1.200) 及び 1.104 (0.990～1.231) であった。これらの結果より、本剤の単独投与時とコンサータ併用投与時のグアンファシンの C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-last</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれのパラメータでも生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。

図 2.7.2.2-11 本剤単独投与及びコンサータとの併用投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差. 37 例/本剤単独投与, 36 例/コンサータ併用投与.

注: 単独と併用時のデータ比較のため, プロットの時間を左右に適宜シフトした.

[出典: 添付資料 5.3.3.4-03 Figure 3]

表 2.7.2.2-13 本剤単独投与及びコンサータ併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤単独投与 (N=37)	コンサータ併用投与 (N=36)
$C_{max}$ (ng/mL)	2.6 (0.9)	2.7 (0.9)
$T_{max}$ (hr)	6 (2, 48)	6 (3, 30)
$AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL)	96.5 (37.3) [a]	106.7 (39.9) [b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	20.4 (7.9) [a]	22.7 (10.6) [b]
CL/F (L/hr/kg)	0.6 (0.2) [a]	0.6 (0.2) [b]
Vz/F (L/kg)	16.9 (5.8) [a]	16.7 (6.2) [b]

$T_{max}$  以外は算術平均値 (標準偏差).  $T_{max}$  は中央値 (最小値, 最大値).

[a]33 例. [b]34 例.

[出典: 添付資料 5.3.3.4-03 Table 8]

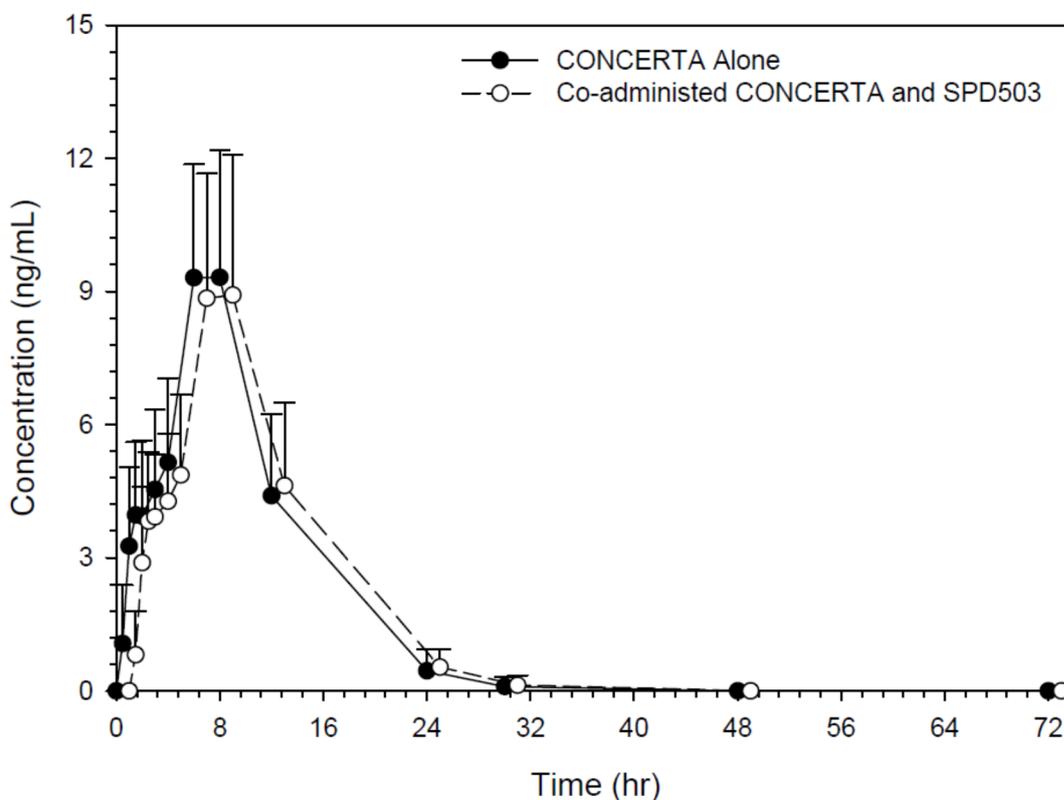
表 2.7.2.2-14 本剤単独投与及びコンサータ併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
コンサータ併用投与 / 本剤単独投与	C <sub>max</sub>	1.065	0.945	1.2
	AUC <sub>0-last</sub>	1.08	0.974	1.198
	AUC <sub>0-inf</sub>	1.109	0.997	1.235

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 2.7]

図 2.7.2.2-12 に本剤の単独投与時及びコンサータとの併用投与時の平均血漿中 *d*-メチルフェニデート濃度推移を示す。本剤をコンサータと併用した時の血漿中 *d*-メチルフェニデート濃度は、単独投与時とほぼ同様の推移を示した。また、*d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に、分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-16 に示す。なお、コンサータ単独投与及び本剤との併用投与の両方を完了した被験者 37 例での C<sub>max</sub> 及びそのうち AUC<sub>0-inf</sub> が適切に算出された 27 例での AUC<sub>0-inf</sub> について、幾何平均の比及びその 90%信頼区間を算出したところ、それぞれ 0.957 (0.907~1.010) 及び 1.002 (0.958~1.048) であった。これらの結果より、コンサータ単独投与時と本剤との併用投与時の *d*-メチルフェニデートの C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-last</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれのパラメータでも生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であった。

図 2.7.2.2-12 コンサータ単独投与及び本剤との併用投与における平均血漿中 *d*-メチルフェニデート濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差. 38 例/コンサータ単独投与, 37 例/本剤併用投与  
 注: 単独と併用時のデータ比較のため, プロットの時間を左右に適宜シフトした.

[出典: 添付資料 5.3.3.4-03 Figure 6]

表 2.7.2.2-15 コンサータ単独投与及び本剤併用投与における *d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータ

パラメータ	コンサータ単独投与 (N=38)	本剤併用投与 (N=37)
$C_{max}$ (ng/mL)	9.9 (2.8)	9.5 (2.9)
$T_{max}$ (hr)	6 (6, 8.1)	8 (6, 12)
$AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL)	102.8 (34.6) [a]	100.5 (33) [a]
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.9 (0.7) [a]	4.1 (0.6) [a]
CL/F (L/hr/kg)	5.1 (1.7) [a]	5.0 (1.4) [a]
Vz/F (L/kg)	28.8 (11.6) [a]	28.6 (7.1) [a]

$T_{max}$  以外は算術平均値 (標準偏差).  $T_{max}$  は中央値 (最小値, 最大値).  
 [a] 32 例.

[出典: 添付資料 5.3.3.4-03 Table 10]

表 2.7.2.2-16 コンサータ単独投与及び本剤併用投与における *d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
本剤併用投与	$C_{max}$	0.957	0.907	1.01
/ コンサータ単独投与	$AUC_{0-last}$	1.043	0.977	1.114
	$AUC_{0-inf}$	1.001	0.958	1.046

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 2.9]

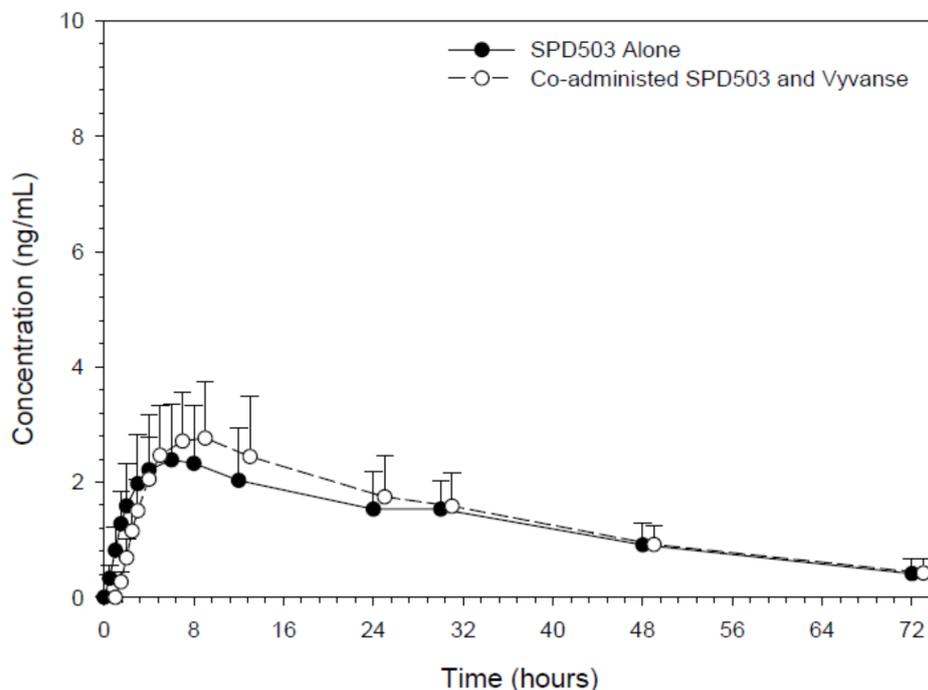
2.7.2.2.5.4 外国人薬物相互作用試験 (Vyvanse) (SPD503-115)

[添付資料 5.3.3.4-04]

本剤とリスデキサンプエタミンメシル酸塩 (Vyvanse) を併用投与した時のグアンファシン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。外国人健康成人を対象とし、投与第1期～3期に、本剤 4 mg を単回経口投与、Vyvanse 50 mg を単回経口投与及び両薬剤を併用単回経口投与の3期で実施した。各期の間には1週間の休薬期間を設けた。本試験には計42例が参加し、40例が試験を完了した。

本剤の単独投与時及び Vyvanse との併用投与時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を [図 2.7.2.2-13](#) に示す。またモデルに依存しない方法により算出したグアンファシンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-17](#) に、分散分析によるグアンファシンの薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-18](#) に示す。本剤の単独投与時に対する Vyvanse 併用投与時のグアンファシンの  $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲内であった。また、グアンファシンの  $C_{max}$  は Vyvanse の併用で約 19%増大した。なお、本剤の単独投与及び Vyvanse との併用投与の両方を完了した被験者 40 例での  $C_{max}$  及びそのうち  $AUC_{0-inf}$  が適切に算出された 35 例での  $AUC_{0-inf}$  について、幾何平均の比及びその 90%信頼区間を算出したところ、それぞれ 1.184 (1.063～1.319) 及び 1.064 (0.976～1.159) であった。これらの結果から、グアンファシンの薬物曝露は Vyvanse 併用により上昇するものの、その変化は小さく、臨床的に意味のある影響はないと考える。

図 2.7.2.2-13 本剤単独投与及び Vyvanse との併用投与における平均血漿中guanfacine濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差. 40 例/本剤単独投与, 41 例/Vyvanse 併用投与.

注: 単独と併用時のデータ比較のため, プロットの時間を左右に適宜シフトした.

[出典: 添付資料 5.3.3.4-04 Figure 3]

表 2.7.2.2-17 本剤単独投与及び Vyvanse 併用投与におけるguanfacineの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤単独投与 (N=40)	Vyvanse 併用投与 (N=41)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.55 (1.03)	2.97 (0.98)
T <sub>max</sub> (hr)	6 (1.5, 30)	6 (3, 30)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	104.9 (34.7) [a]	112.8 (35.7) [b]
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	23.5 (10.2) [a]	21.4 (8.2) [b]
CL/F (L/hr/kg)	0.54 (0.17) [a]	0.5 (0.15) [b]
Vz/F (L/kg)	17.36 (7.54) [a]	15.33 (7.35) [b]

T<sub>max</sub> 以外は算術平均値 (標準偏差). T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値).

[a] 37 例. [b] 39 例.

[出典: 添付資料 5.3.3.4-04 Table 8]

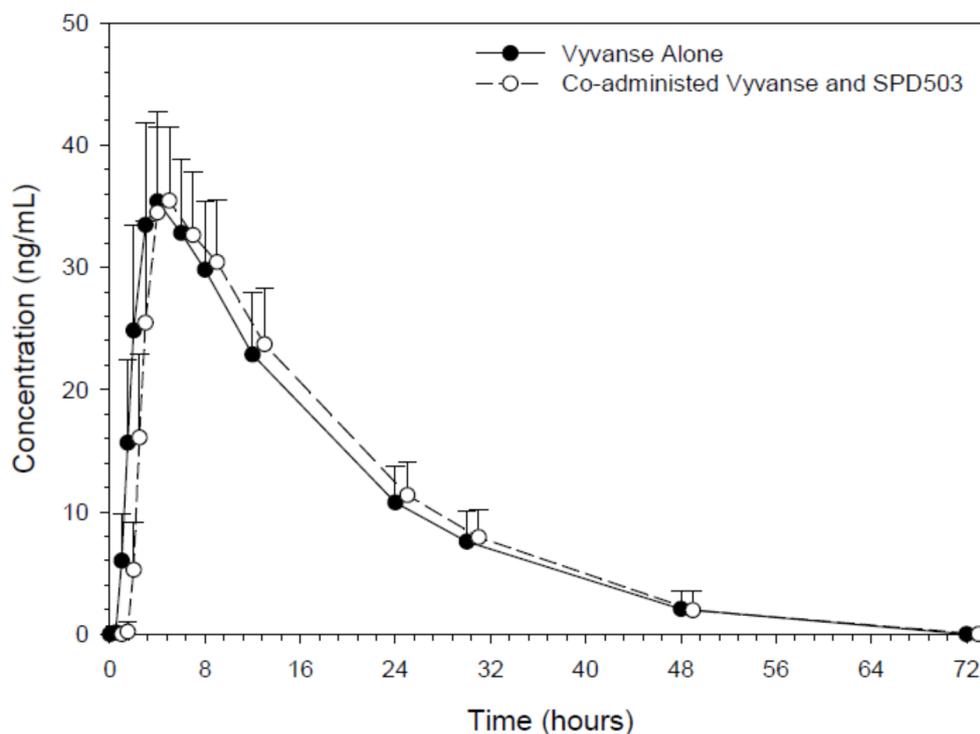
表 2.7.2.2-18 本剤単独投与及び Vyvanse 併用投与におけるguanfacineの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
Vyvanse 併用投与 / 本剤単独投与	C <sub>max</sub>	1.187	1.066	1.321
	AUC <sub>0-last</sub>	1.092	1.02	1.169
	AUC <sub>0-inf</sub>	1.068	0.981	1.162

[出典: 添付資料 5.3.3.4-04 Table 2.7]

Vyvanse alone and in combination with the active ingredient, the average plasma concentration of *d*-amphetamine over time is shown in Figure 2.7.2.2-14. In addition, the pharmacokinetic parameters of *d*-amphetamine calculated by a model-independent method are shown in Table 2.7.2.2-19, and the comparison of pharmacokinetic parameters by dispersion analysis is shown in Table 2.7.2.2-20. In addition, for the 40 subjects who completed both Vyvanse alone and in combination with the active ingredient, the  $C_{max}$  and  $AUC_{0-inf}$  were compared. The geometric mean ratio and its 90% confidence interval were calculated, resulting in 0.991 (0.966~1.017) and 1.016 (0.979~1.055), respectively. From these results, the 90% confidence interval of the geometric mean ratio of  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-last}$  and  $AUC_{0-inf}$  of *d*-amphetamine in combination with the active ingredient compared to Vyvanse alone is within the range of 0.80~1.25, indicating that the combination with the active ingredient does not affect the pharmacokinetics of *d*-amphetamine.

Figure 2.7.2.2-14 Average plasma concentration of *d*-amphetamine over time in subjects receiving Vyvanse alone and in combination with the active ingredient



Mean ± standard deviation, 41 subjects/group.

Note: For comparison of data between alone and combination, the time on the plot was shifted left and right as appropriate.

[Source: Addendum 5.3.3.4-04 Figure 6]

表 2.7.2.2-19 Vyvanse 単独投与及び本剤併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	Vyvanse 単独投与 (N=41)	本剤併用投与 (N=41)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	36.48 (7.13)	36.50 (6.00)
T <sub>max</sub> (hr)	4 (3, 6)	4 (3, 8)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	686.9 (159.8)	708.4 (137.8)
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	11.2 (1.6)	11.2 (1.5)
CL/F (L/hr/kg)	0.99 (0.23)	0.95 (0.17)
Vz/F (L/kg)	15.58 (2.52)	15.11 (2.37)

T<sub>max</sub> 以外は算術平均値 (標準偏差). T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値).

[出典: 添付資料 5.3.3.4-04 Table 10]

表 2.7.2.2-20 Vyvanse 単独投与及び本剤併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

パラメータ	幾何平均の比	比の 90%信頼区間		
		下限	上限	
本剤併用投与 / Vyvanse 単独投与	C <sub>max</sub>	0.993	0.967	1.019
	AUC <sub>0-last</sub>	1.007	0.968	1.048
	AUC <sub>0-inf</sub>	1.02	0.983	1.06

[出典: 添付資料 5.3.3.4-04 Table 2.9]

### 2.7.2.2.6 薬力学を検討した試験

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

[添付資料 5.3.4.1-01]

外国人健康成人を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシン塩酸塩を対照として、グアンファシン塩酸塩の即放性製剤を治療用量及び治療用量を上回る用量 (以下, 高用量) で投与した時の QT/QTc 間隔への影響を評価した。

本試験は 3 期からなるクロスオーバー試験であり、各期の 9 日間の投与日に、グアンファシン塩酸塩、プラセボ及びモキシフロキサシン塩酸塩のいずれかを投与した。グアンファシン塩酸塩は、Day 1 に 4 mg 1 回 (治療用量), Day 2~5 に 4~6 mg 1 日 2 回, Day 6 に 8 mg 1 日 1 回 (高用量) の用量で漸増投与し、Day 7~9 に 6 mg 1 日 2 回から 2 mg 1 日 1 回の用量で漸減投与した。モキシフロキサシン塩酸塩は、Day 1 及び Day 6 に 400 mg の用量で投与した。プラセボは、プラセボ投与期の Day 1~9 の他、盲検性を保つためにグアンファシン塩酸塩投与期の Day 1 及び 6 及びモキシフロキサシン投与期の Day 1~9 に投与した。各期の最終投与と次の投与期の来院との間には、5~18 日間の休薬期間を設けた。Day 1 には治療用量のグアンファシン塩酸塩又は 1 回目のモキシフロキサシン塩酸塩投与後の評価、Day 6 には高用量のグアンファシン塩酸塩又は 2 回目のモキシフロキサシン投与後の評価を実施した。12 誘導心電図の連続測定は、Day 1 及び Day 6 の、投与前、投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 及び 24 時間を実施し、それとほぼ同時に、グアンファシン及びモキシフロキサシン濃度測定のための採血を実施した。

グアンファシン塩酸塩高用量 (8 mg) は、本剤を高脂肪食 [SPD503-104, 2.7.1.2.2 項参照] あるいは CYP3A4/5 の強力な阻害薬と共に投与 (2.7.2.2.5.1 項参照) した時より高い血漿中濃度で

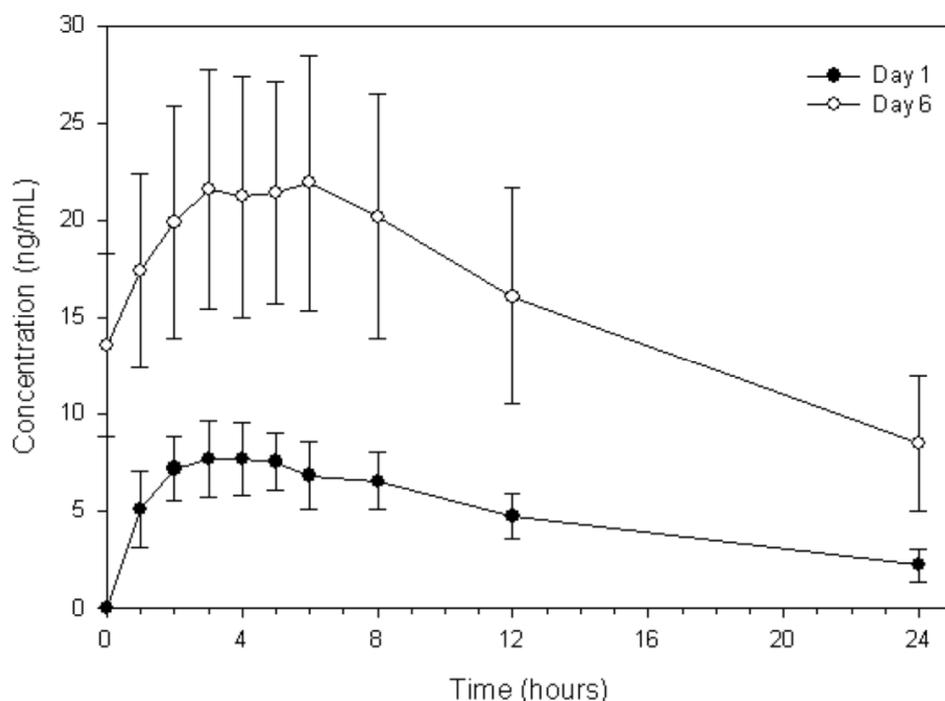
の評価を考慮して設定された。登録された 83 例の被験者のうち 61 例が完了し、安全性解析対象が 83 例、薬力学解析対象が 58 例、薬物動態解析対象が 76 例であった。

2.7.2.2.6.1.1 薬物動態解析の結果

グアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に、Day 1 (4 mg 投与) 及び Day 6 (8 mg 投与) の平均血漿中グアンファシンの濃度推移を図 2.7.2.2-15 に示す。

Day 6 のグアンファシンの C<sub>max</sub> 及び AUC は Day 1 の約 3 倍高かった。Day 1 の C<sub>max</sub> の算術平均値は 8.51 ± 1.77 ng/mL、Day 6 では 24.70 ± 6.10 ng/mL であった。

図 2.7.2.2-15 Day 1 (4 mg 投与) 及び Day 6 (8 mg 投与) における平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差. 76 例/Day 1 (4 mg). 64 例/Day 6 (8 mg).

[出典：添付資料 5.3.4.1-01 Figure 6]

表 2.7.2.2-21 Day 1 (4 mg 投与) 及び Day 6 (8 mg 投与)でのグアンファシン薬物動態パラメータ

Day	投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
1	4 mg	76	8.51 (1.77)	3.1 (1, 12)	110.8 (24.4)	113.8 (21.7) [a]
6	8 mg	64	24.70 (6.10)	5.0 (1.1, 12)	370.3 (101.3)	376.9 (102.1) [b]

T<sub>max</sub> 以外は算術平均値 (標準偏差). T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値).  
[a] 74 例. [b] 63 例.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01 Table 10]

## 2.7.2.2.6.1.2 薬力学解析

## (1) 時間一致解析の結果 (主要評価)

時間一致解析では、Day 1 及び Day 6 の投与 1~12 時間後の時間を一致させた、ベースライン値で補正した QT 間隔 (QT) における薬物とプラセボとの差 ( $\Delta\Delta QTc$ ) の最大値を評価した。期、順序、群を要因とする共分散分析 (ANCOVA) の枠組みの中で、ベースラインと性別を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、Day 1 及び Day 6 における時間を一致させた薬物群とプラセボ群の平均値の差と片側 95%信頼限界値を算出した。

時間一致解析による QTcNi (個別の被験者データを用いた補正方法による QTc) のベースラインからの平均変化量におけるグアンファシン塩酸塩とプラセボとの差 ( $\Delta\Delta QTcNi$ ) の片側 95%信頼区間 (CI) 上限及びモキシフロキサシン塩酸塩とプラセボとの差 ( $\Delta\Delta QTcNi$ ) の片側 95% CI 下限を図 2.7.2.2-16 に示す。また、時間一致解析による QTcF (Fridericia 法を用いて補正した QTc) のベースラインからの平均変化量におけるグアンファシン塩酸塩とプラセボとの差 ( $\Delta\Delta QTcF$ ) の片側 95% CI 上限及びモキシフロキサシン塩酸塩とプラセボとの差 ( $\Delta\Delta QTcF$ ) の片側 95% CI 下限及びモキシフロキサシン塩酸塩とプラセボとの差の片側 95% CI 下限を図 2.7.2.2-17 に示す。

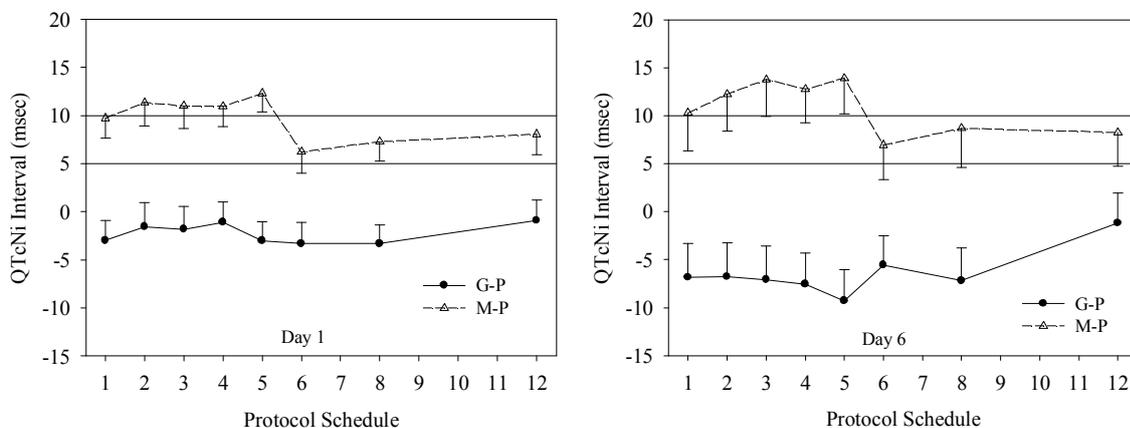
臨床用量及び高用量のグアンファシン塩酸塩即放性製剤投与時の  $\Delta\Delta QTcNi$  は、12 時間までの全ての時点で片側 95%上限が 10 msec を超えなかった (図 2.7.2.2-16)。また、 $\Delta\Delta QTcNi$  については、全ての時点で、グアンファシン塩酸塩とモキシフロキサシン塩酸塩で 95% CI の重なりはなかった。一方、 $\Delta\Delta QTcF$  は、グアンファシン 8 mg 投与 12 時間後に、片側 95% CI の上限の最高値がわずかに 10 msec を超え (10.34 msec)、平均値の最大変化 (7.61 msec) が認められた (図 2.7.2.2-17)。しかし、グアンファシンが最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) に達する期間 ( $T_{max}$ , 投与 2~8 時間後) において QTc 延長は認められなかった。QTc の延長が認められた投与後 12 時間は、グアンファシンの  $T_{max}$  の範囲を超えていた。以上のことから、QTc 延長とグアンファシンの最高血漿中濃度には相関がないことが示唆された。また、高用量 (8 mg) 投与時の  $C_{max}$  平均値 (範囲) は 24.7 ng/mL (14.1~45.8 ng/mL) であり、これは、推奨される小児での最高臨床用量 (0.12 mg/kg) 投与での定常状態における  $C_{max}$  の推定値より高い (2.7.2.3.3.1 項参照)。

モキシフロキサシン塩酸塩投与では、 $C_{max}$  を含む期間内 (投与後 1~5 時間) の大部分の時点で、 $\Delta\Delta QTcNi$  及び  $\Delta\Delta QTcF$  の片側 95% CI 下限は 5 msec より大きく、本試験の分析感度は確認された。

QTcF データの解釈を補足するために、時間一致解析による心拍数データを図 2.7.2.2-18 に示す。QTcNi は心拍数を個別化して補正している指標であるのに対し、QTcF は全被験者に対して 1 つの係数で補正した指標である。QTcF は、グアンファシン塩酸塩の心拍数及び除脈に対する効果を適切に補正するという点では制約があり、グアンファシンの QT 期間延長に対する影響を解釈する上では、QTcNi が適切な指標と考えられた。

グアンファシン塩酸塩を服用した被験者での 12 誘導心電図の結果において、臨床的に顕著な外れ値を示した被験者はいなかった。

図 2.7.2.2-16 QTcNi のベースラインからの平均変化量におけるグアンファシン塩酸塩とプラセボとの差の片側 95% CI 上限及びモキシフロキサシン塩酸塩とプラセボとの差の片側 95% CI 下限 (時間一致解析)

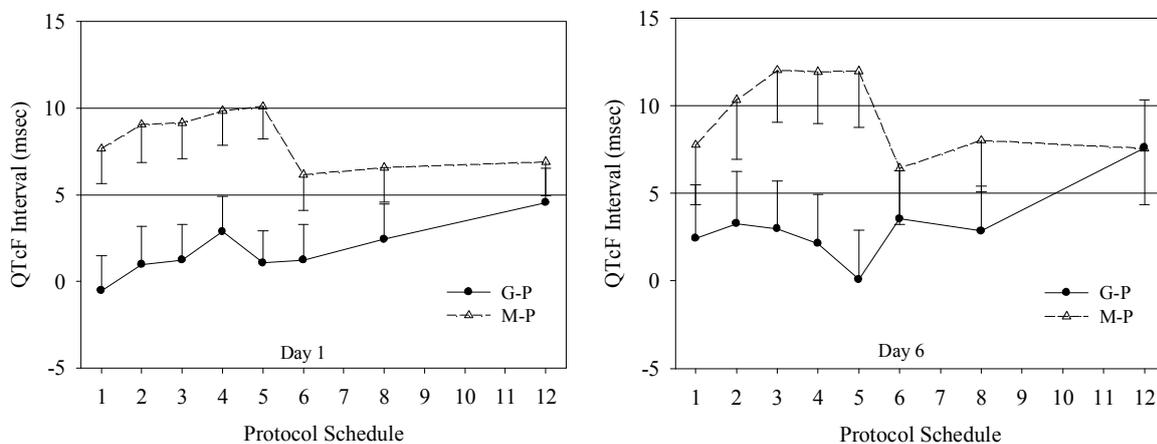


G-P: ベースラインからのグアンファシンとプラセボの差の平均変化量と片側 95% CI の上限.

M-P: ベースラインからのモキシフロキサシンとプラセボの差の平均変化量と片側 95% CI の下限.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01 Figure 3, Table 16.1.4]

図 2.7.2.2-17 QTcF のベースラインからの平均変化量におけるグアンファシン塩酸塩とプラセボとの差の片側 95% CI 上限及びモキシフロキサシン塩酸塩とプラセボとの差の片側 95% CI 下限 (時間一致解析)

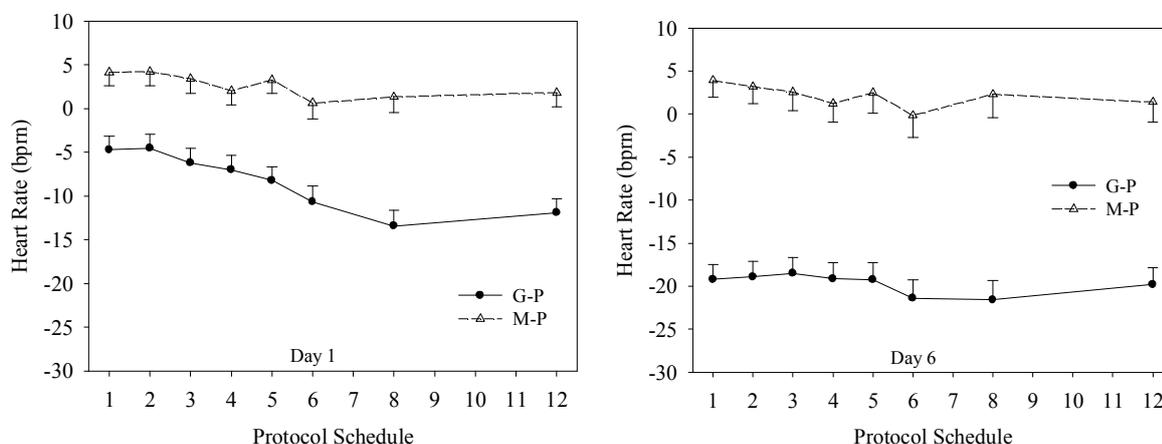


G-P: ベースラインからの本剤とプラセボの差の平均変化量と片側 95% CI の上限.

M-P: ベースラインからのモキシフロキサシンとプラセボの差の平均変化量と片側 95% CI の下限.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01 Figure 4, Table 16.1.4]

図 2.7.2.2-18 心拍数のベースラインからの平均変化量におけるグアンファシン塩酸塩とプラセボとの差の片側 95% CI 上限及びモキシフロキサシン塩酸塩とプラセボとの差の片側 95% CI 下限 (時間一致解析)



G-P: ベースラインからの本剤とプラセボの差の平均変化量と片側 95% CI の上限.

M-P: ベースラインからのモキシフロキサシンとプラセボの差の平均変化量と片側 95% CI の下限.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01 Figure 5, Table 16.1.4]

## (2) 反復測定解析

反復測定解析では、Day 1 及び Day 6 の投与 1~12 時間後の心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QTcF 及び QTcNi のベースラインからの変化量を制限付き最尤法による混合効果モデルをあてはめることにより評価し、薬物群とプラセボ群の平均値の差と片側 95%信頼限界値を算出した。

モキシフロキサシン塩酸塩投与では、QTcNi のベースラインからの平均変化量におけるプラセボとの差の片側 95% CI の下限は  $C_{max}$  に到達する時間帯 (投与 2~5 時間後) の全ての時点で、5 msec を上回った。さらに、モキシフロキサシン塩酸塩投与でのほとんどの時点の片側 95% CI の上限は 10 msec を上回り、最高値は投与 5 時間後での 17.39 msec であった。

グアンファシン塩酸塩投与時の QTcNi について解析した結果、QTcNi のベースラインからの平均変化量におけるプラセボとの差の片側 95% CI の上限の最大値は 2.79 msec、平均値の差の最大値は -0.46 msec であり、いずれも高用量 (8 mg) を投与した Day 6 の投与 12 時間後に認められた。

## (3) 事後解析

外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) の統計解析計画書では、グアンファシン塩酸塩とモキシフロキサシン塩酸塩の薬物動態に基づき、投与 12 時間後までの QTc への効果を評価することが計画されていた。そのため、12 誘導心電図は投与 24 時間後まで測定されていたが、解析は実施しなかった。データは使用可能であったため、FDA からの要求で、グアンファシン塩酸塩投与 12~24 時間後での影響を評価するために、2 つの事後解析を実施した [添付資料 5.3.4.1-01 SPD503-112 Post hoc Analysis of QT/QTc 参照]。

主要評価である時間一致解析を Day 1 (治療用量) 及び Day 6 (高用量) の投与 12~24 時間後に

ついて検討した。グアンファシン塩酸塩 8 mg 投与後の  $\Delta\Delta QTcNi$  に対する片側 95% CI の上限は、投与 24 時間後で 17.7 msec であり、それ以外の 12~24 時間の全ての時点では、10 msec 未満であった。投与 24 時間後の心拍数は急激に上昇しており、このため  $QTcNi$  値のみかけの上昇が起こったと考えられる。グアンファシンの濃度低下に基づくと予測される心拍数の観測値の上昇と、未補正の QT 値の減少が認められた。投与 24 時間後の未補正の QT の平均値は 403 msec であり、正常値の範囲内であった。

$\Delta\Delta QTcF$  に対する片側 95% CI の上限は、投与 12~24 時間の複数の時点で 10 msec を超えた。これは、 $QTcF$  が固定された心拍数補正で算出されることから予測される結果である。 $QTcF$  値は、グアンファシン塩酸塩の高用量での 6 日間反復投与の後に、グアンファシンの濃度が減少することに起因した、自律神経系の緊張の変化を反映していると考えられる。

前述のように、心拍数の変化は、補正方法による制限により、 $QTc$  に大きな影響を与える。そのため、投与 24 時間後にみられた  $QTc$  の変化を考察するために、探索的な beat-to-beat analysis を実施した。Beat-to-beat analysis は、補正方法を用いず、QT と RR 間隔の観測値を利用する方法である。方法と結果の詳細は SPD503-112 Post hoc Analysis of QT/ $QTc$  に記載されている。Beat-to-beat analysis からは、投与 12~24 時間後の追加データについて、新たな知見はなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析

[添付資料 5.3.3.5-01]

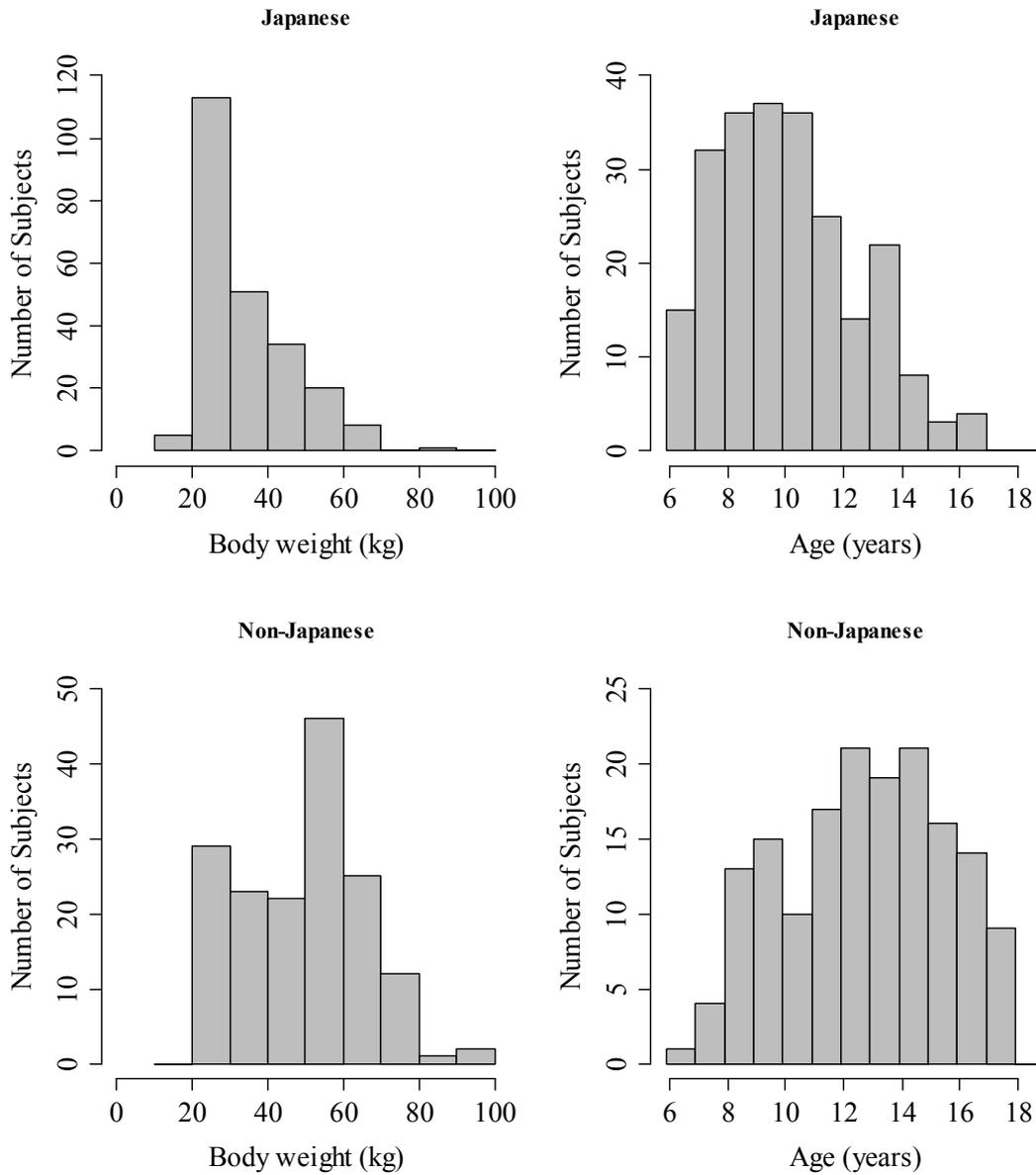
日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) 及びその継続投与試験 (A3131) の日本人小児 ADHD 患者及び外国人小児 ADHD 患者における薬物動態試験 1 試験 (SPD503-107) 及び第 2 相試験 2 試験 (SPD503-203 及び SPD503-206) で得られた血漿中guanfacin濃度に基づいて、母集団薬物動態解析により小児患者における薬物動態を評価した (「小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析」と略す)。解析に用いた試験概要を表 2.7.2.3-1 に示す。国内試験で得られた男児 192 例、女児 40 例の 851 ポイント、海外試験で得られた男児 109 例、女児 51 例の 2380 ポイントの血漿中濃度データを用いた。図 2.7.2.3-1 に日本人及び外国人小児 ADHD 患者の年齢及び体重のヒストグラムを示す。図 2.7.2.3-2 に母集団薬物動態解析に用いた日本人小児 ADHD 患者の血漿中濃度データを示す。

表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態解析に用いた試験概要

試験番号	用量 / 用法	対象被験者 (年齢)	被験者数	ポイント数
A3122 [5.3.5.1-01]	治療期: 1-6 mg / 1 日 1 回反復投与 7 週間 漸減期: 1-5 mg / 1 日 1 回反復投与 2 週間	小児 ADHD 患者 (6-17 歳)	232 (A3122: 191, A3131: 158)	356
A3131 [5.3.5.2-01]	治療期: 1-6 mg / 1 日 1 回反復投与 51 週間 漸減期: 1-5 mg / 1 日 1 回反復投与 2 週間			495
SPD503-107 [5.3.4.2-01]	2 mg / 単回投与 2, 3 及び 4 mg / 反復投与 (漸増)	小児 ADHD 患者 (6-17 歳)	28	1057
SPD503-203 [5.3.5.3-02]	1, 2, 3 及び 4 mg / 反復投与 (漸増)	小児 ADHD 患者 (6-12 歳)	20	569
SPD503-206 [5.3.5.1-02]	1, 2 及び 3 mg / 反復投与 (漸増)	小児 ADHD 患者 (6-17 歳)	112	754

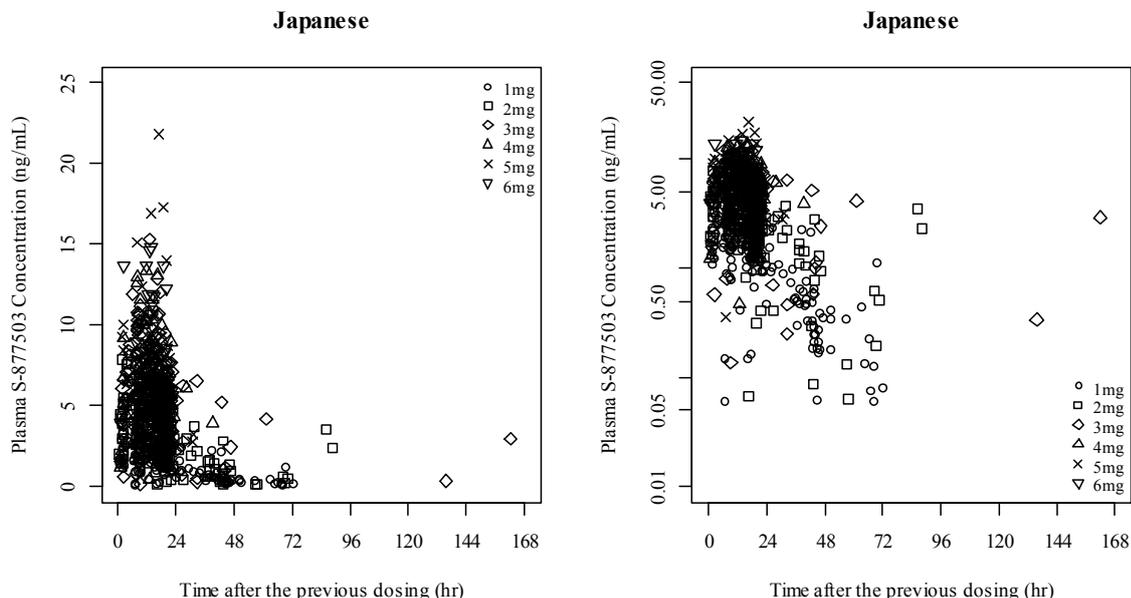
[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 1]

図 2.7.2.3-1 体重及び年齢のヒストグラム



[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Figure 1]

図 2.7.2.3-2 母集団解析に使用した日本人小児 ADHD 患者でのグアンファシン血漿中濃度



[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Figure 3]

母集団薬物動態モデルには、ラグタイムのある1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルを選択した。薬物動態の共変量の探索を、年齢、体重、性別及び民族（日本人と日本人以外）を候補とし検討した。小児の薬物動態においては体重の影響が大きいと考えられるため、まず体重の影響を検討し、その後年齢、性別及び民族の影響について検討した。その結果、体重のみがCL/F及び分布容積(V/F)の共変量となり、その他の要因は有意な共変量とならなかった。母集団薬物動態解析で構築した最終モデルのパラメータを表2.7.2.3-2に示す。

表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	推定値	%RSE	パラメータ	推定値	%RSE
CL/F (L/hr)	24.5	1.7	CL/F の個体間変動 (%)	32.4	10.1
CL/F への体重の効果	0.739	6.6	V/F の個体間変動 (%)	47.7	16.6
V/F (L)	609	5.2	ka の個体間変動 (%)	74.9	15.5
V/F への体重の効果	0.900	11.6	比例誤差の残差誤差 (%)	23.9	7.1
ka (hr <sup>-1</sup> )	0.410	9.0	絶対誤差の残差誤差 (ng/mL)	0.123	23.7
lag time (hr)	0.660	3.4			

%RSE：標準誤差との相対値 (%). CL/F：みかけの全身クリアランス. V/F：みかけの分布容積.  
 ka：吸収速度定数. lag time：ラグタイム.  $CL/F = 24.5 \times (\text{体重}/35.6)^{0.739}$ .  $V/F = 609 \times (\text{体重}/35.6)^{0.900}$

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 5]

2.7.2.3.2 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) について、個々の AUC 推定値と最終評価時 (Week 7) の薬効指標との関係を図 2.7.2.3-3～図 2.7.2.3-5 に示す。被験者個々の AUC は小児 ADHD 患者での母集団薬物動態パラメータ (2.7.2.3.1 項参照) を用いてベイジアン

法により推定した CL/F より算出した。その結果、ADHD-RS-IV の合計スコア、多動性-衝動性及び不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられた。Conners 3 日本語版保護者用のベースラインからの変化量については、不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性サブスケールスコア及びその合計スコア（不注意+多動性-衝動性サブスケールスコア）について、バラツキは大きいものの AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられた。素行障害及び反抗挑戦性障害サブスケールスコアに関しては AUC との相関はみられなかった。また、子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 合計スコアのベースラインからの変化量と AUC には明らかな相関はみられなかった。

図 2.7.2.3-3 AUC 推定値と Week 7 での ADHD-RS-IV のベースラインからの変化量の相関図

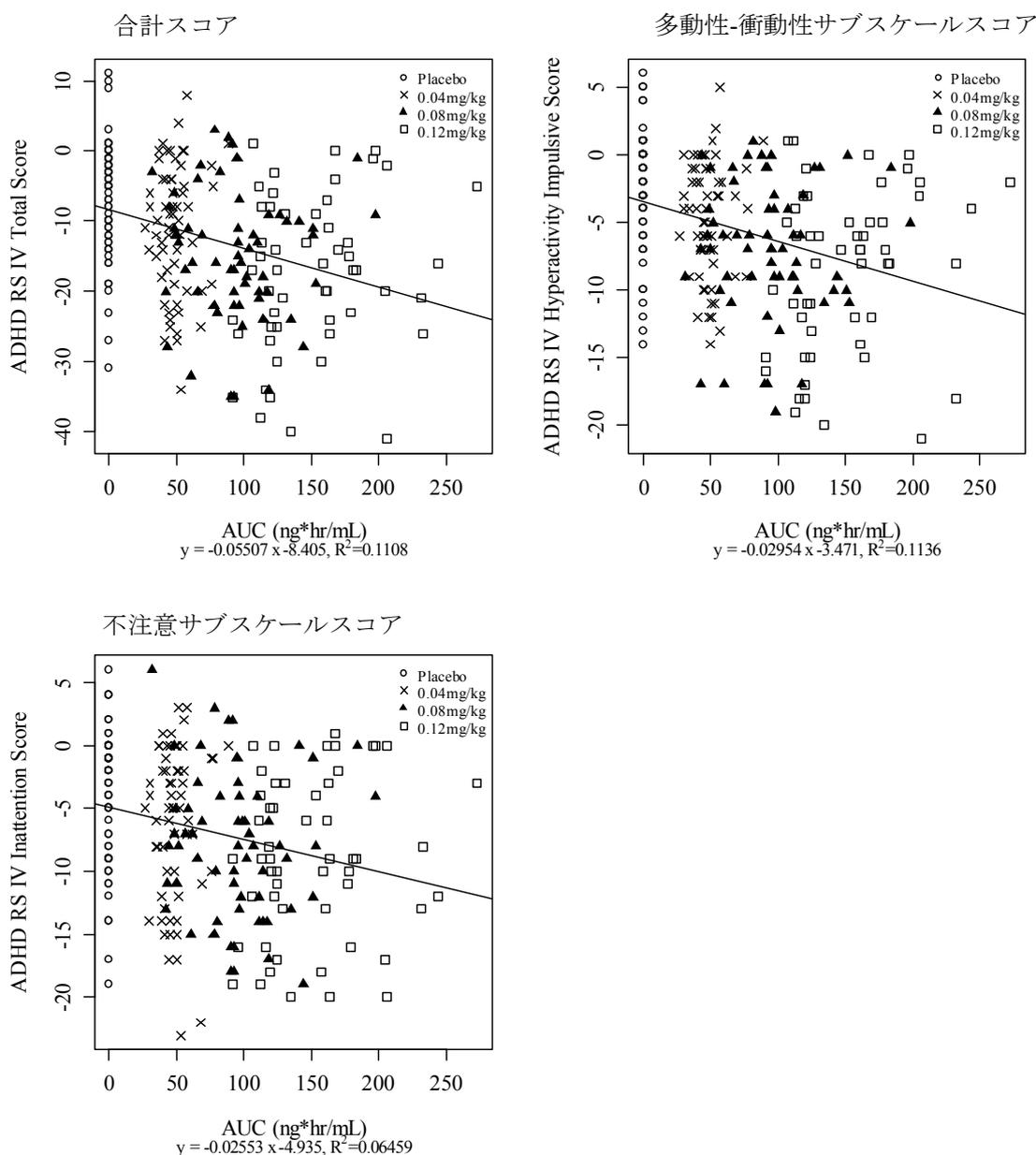
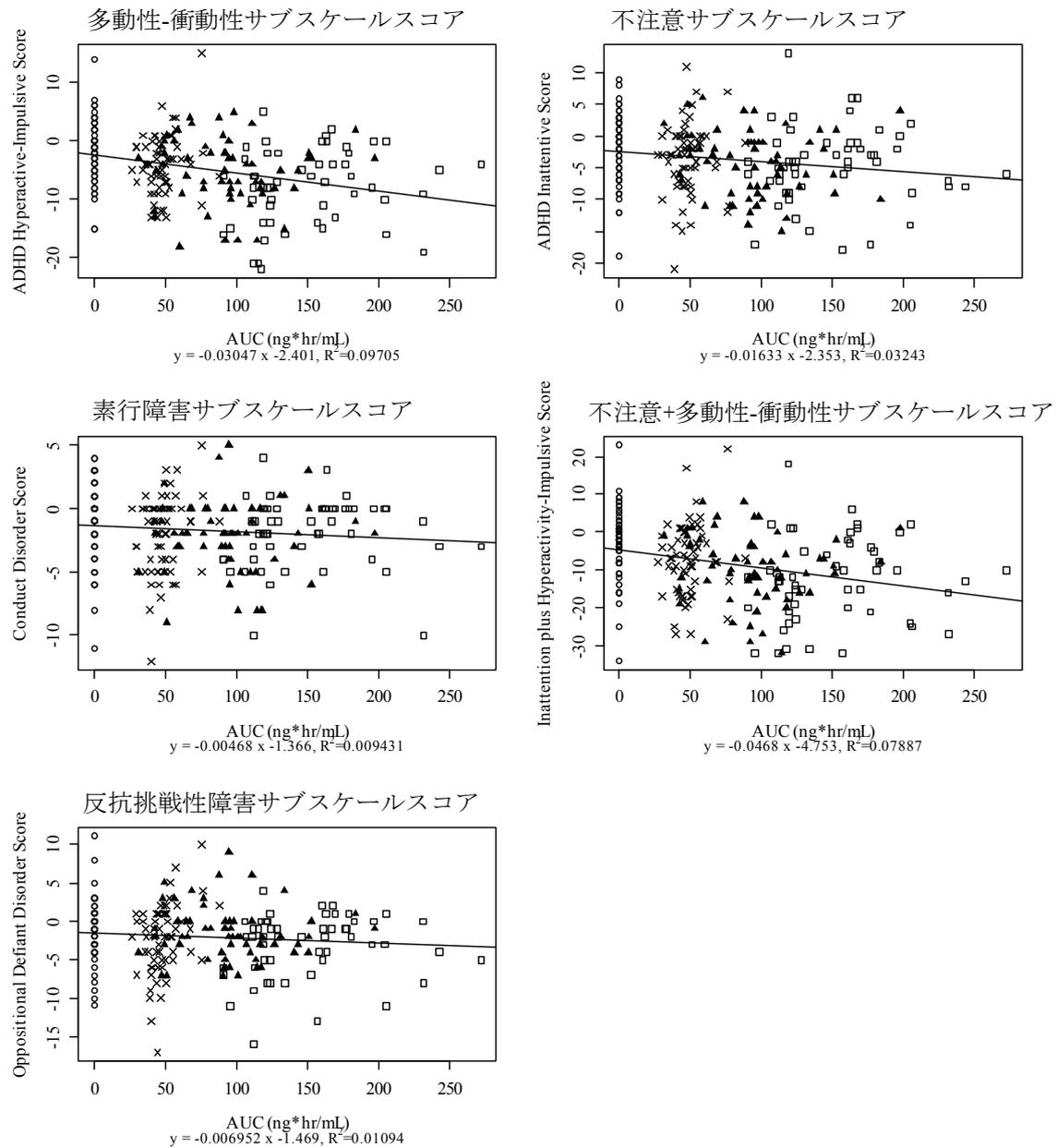
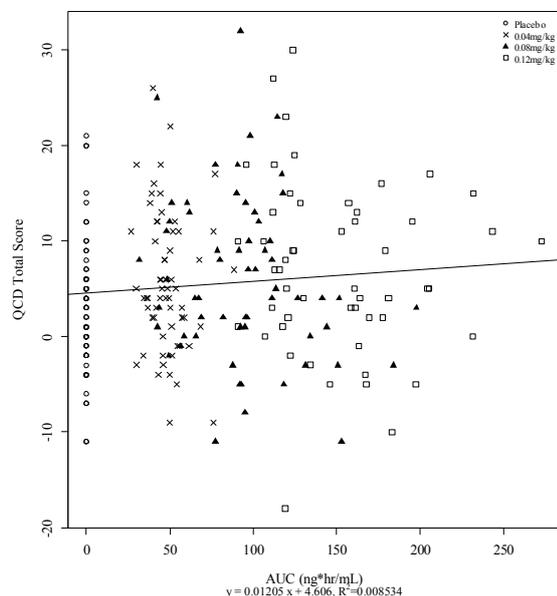


図 2.7.2.3-4 AUC 推定値と Week 7 での Conners 3 日本語版保護者用 のベースラインからの変化量の相関図



○ : プラセボ, × : 0.04 mg/kg, ▲ : 0.08 mg/kg, □ : 0.12 mg/kg.

図 2.7.2.3-5 AUC 推定値と Week 7 での子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 合計スコアのベースラインからの変化量の相関図



○ : プラセボ, × : 0.04 mg/kg, ▲ : 0.08 mg/kg, □ : 0.12 mg/kg.

### 2.7.2.3.3 血漿中薬物動態

#### 2.7.2.3.3.1 吸収

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) での日本人成人男性での単回投与 (1 mg) 及び反復投与 (1~4 mg) 後の  $T_{max}$  は 5 時間であった. グアンファシンの  $C_{max}$  及び AUC は用量の増加に比例した増大を示した (2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.3.4 項参照).

小児 ADHD 患者の母集団薬物動態パラメータ (2.7.2.3.1 項参照) を用い, ベイジアン法により日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) での日本人小児 ADHD 患者の薬物動態パラメータを推定し, 定常状態での  $AUC_{0-\tau}$  及び  $C_{max}$  を算出した. 用量群及び年齢群別 (6~12 歳及び 13~17 歳) に分類した  $AUC_{0-\tau}$  及び  $C_{max}$  の推定値を表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に示す.

表 2.7.2.3-3 用量群及び年齢群別に集計した日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) での小児 ADHD 患者におけるグアンファシン  $AUC_{0-\tau}$  の推定値 (定常状態)

用量	児童 6~12 歳 (N=160)		青少年 13~17 歳 (N=31)		小児全体 (N=191)	
	N	$AUC_{0-\tau}$ (ng-hr/mL)	N	$AUC_{0-\tau}$ (ng-hr/mL)	N	$AUC_{0-\tau}$ (ng-hr/mL)
0.04 mg/kg	54	45.59 (26.86 - 76.07)	11	54.32 (29.73 - 88.48)	65	46.05 (26.86 - 88.48)
0.08 mg/kg	52	90.40 (31.44 - 152.9)	10	129.1 (91.42 - 197.7)	62	92.50 (31.44 - 197.7)
0.12 mg/kg	54	132.1 (90.82 - 232.2)	10	200.5 (120.8 - 272.6)	64	141.8 (90.82 - 272.6)

中央値 (範囲).

[出典 : 添付資料 5.3.3.5-01 Table 6]

表 2.7.2.3-4 用量群及び年齢群別に集計した日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) での小児 ADHD 患者におけるグアンファシン C<sub>max</sub> の推定値 (定常状態)

用量	児童 6~12 歳 (N=160)		青少年 13~17 歳 (N=31)		小児全体 (N=191)	
	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)
0.04 mg/kg	54	2.47 (1.51 – 3.92)	11	2.92 (2.06 – 4.23)	65	2.59 (1.51 – 4.23)
0.08 mg/kg	52	5.00 (2.31 – 7.48)	10	6.57 (5.11 – 9.08)	62	5.11 (2.31 – 9.08)
0.12 mg/kg	54	7.49 (5.02 – 11.3)	10	10.0 (6.56 – 12.9)	64	7.72 (5.02 – 12.9)

中央値 (範囲).

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 6]

### 2.7.2.3.3.2 分布

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

### 2.7.2.3.3.3 代謝と排泄

グアンファシンは肝臓及び腎臓の両方を介して消失する [6]. グアンファシンの主要な代謝経路は、日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の代謝物検索及び *in vitro* での責任代謝酵素の検討結果 (2.7.2.2.1.4 項参照) から、芳香環における水酸化、それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であると考えられた。酸化代謝に関する責任代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された。健康成人における代謝物検索の結果、血漿中において、未変化体及び検出された代謝物の質量分析におけるピーク面積の総和に対する約 94%が未変化体として検出され、代謝物として、ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が主に検出された (5%以下) (2.7.2.2.1.5 項参照)。尿中において、未変化体及び検出された代謝物の総ピーク面積に対する 91%が未変化体として検出され、代謝物として、ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体及び3-ヒドロキシグアンファシンが主に検出された (5%以下) (2.7.2.2.1.5 項参照)。

グアンファシンの放射能標識体を用いた薬物動態試験における代謝物検索の結果 [1, 7], 投与後 48 時間までの尿中に未変化体 (投与量の 19%), 3-ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体 (26%), 3-アセチルシステイン抱合体 (8%), 3-ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体 (5%), その他の代謝物 (各 5%未満) が検出された。

グアンファシンのプロドラッグのヒトマスバランス試験の代謝物検索の結果 (EMA の Assessment Report p.27), 3-ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体が血漿中の総曝露の 61%存在することが報告されており、日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の結果とかい離が認められた。測定法の相違 (質量分析計と放射能測定器) が存在割合に与えた影響について、グアンファシンのプロドラッグのヒトマスバランス試験の代謝物検索で得られた質量分析クロマトグラム及びラジオクロマトグラムを比較することで検証した。その結果、質量分析計において、代謝物の測定効率 (イオン化効率) が本薬に比べて 1/50~1/40 倍であると考えられた。測定効率を考慮すると、日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において、ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体は総曝露の

10%を超える可能性があるが、本薬の最高投与量が 6 mg と「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」及び「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集で示されている 1 日の投与量が 10 mg 未満の薬物であり、また、一般的に抱合体は毒性学的懸念が低いと考えられることから代謝物に関する安全性の懸念は低いものと判断し、非臨床において代謝物の安全性試験は実施していない。

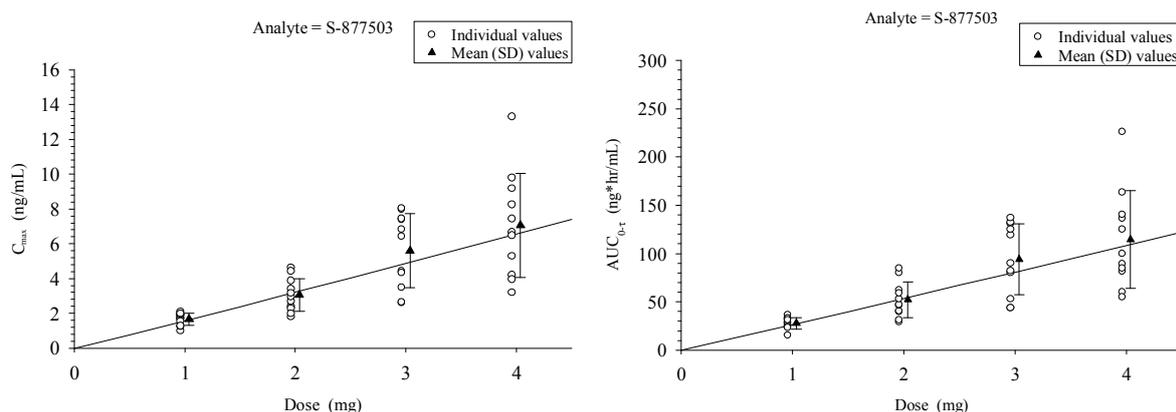
健康成人に本剤 1mg を単回投与した時の消失半減期は 18.4 時間であった。また、本剤 1 mg 単回投与及び 4 mg 反復投与時のグアンファシンの投与量に対する尿中排泄率は 36.0%~40.9% であった (2.7.2.2.1 項参照)。

外国人健康成人 7 例を対象に、 $[^{14}\text{C}]$ -グアンファシンを含む 3 mg (液剤) を単回経口投与、また別コホートとして 2.3 mg を静脈内単回投与した時、両投与経路共に投与後 4 日以内に、投与した総放射エネルギーの約 80%以上が尿中に排泄されることが報告されている [1]。また、外国人健康成人男性 18 例に本薬 3 mg を単回静脈内投与した時、グアンファシンの尿中排泄率は 50.0% であった [6]。

#### 2.7.2.3.3.4 用量依存性

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) で、日本人成人男性に反復投与した時の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  と用量との関係を図 2.7.2.3-6 に示す。1~4 mg/日 (1 日 1 回反復) 投与での定常状態の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}$  は、用量に比例した増大を示した。一方、 $t_{1/2z}$  及び  $\text{CL}/F$  は用量に依存した変動を示さなかった (2.7.2.2.1 項参照)。

図 2.7.2.3-6 日本人健康成人の単回投与後の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  と用量の関係



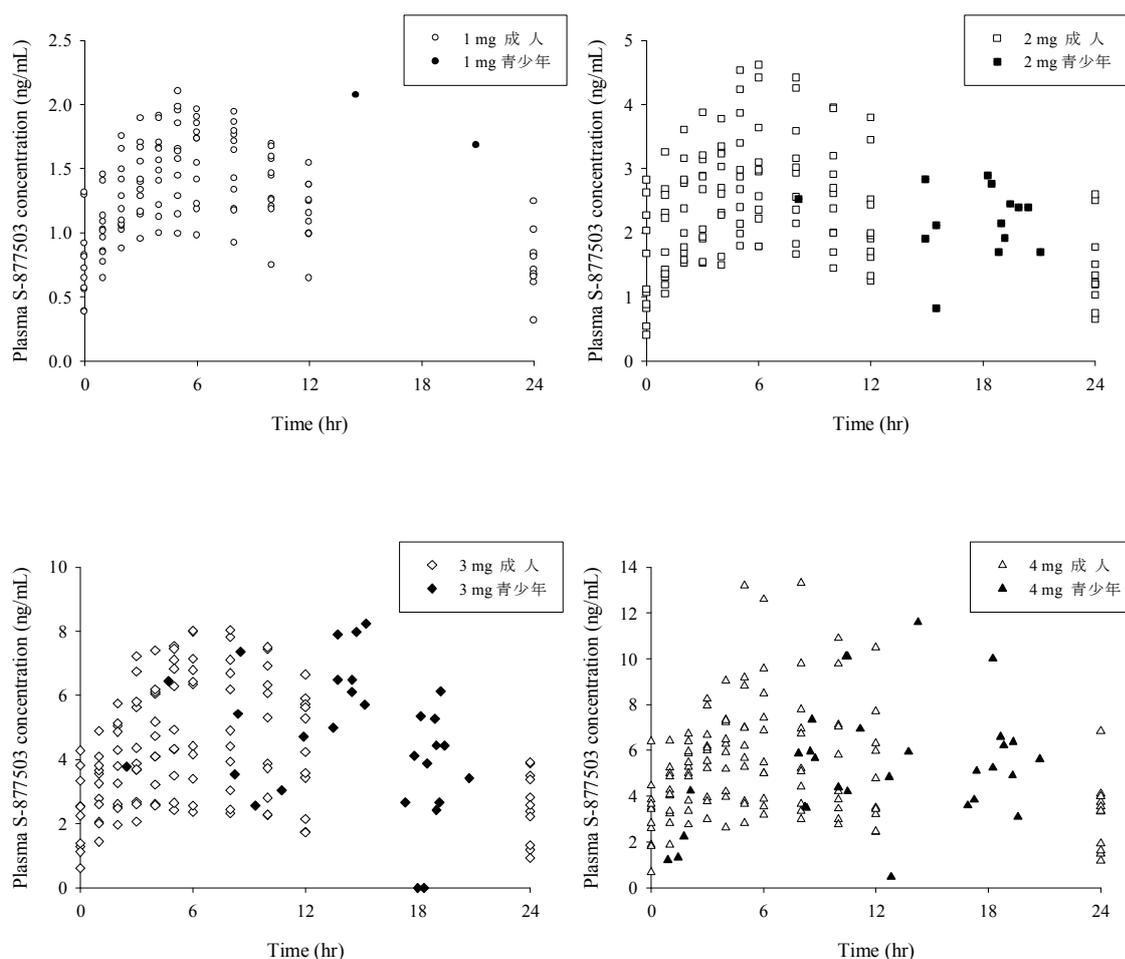
[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 11-2, Figure 11-3]

#### 2.7.2.3.3.5 青少年患者及び健康成人との薬物動態比較

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) での日本人成人男性に反復投与した時の個々の血漿中グアンファシン濃度と、日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験及びそ

の継続投与試験で得られた，青少年患者（13～17 歳）の血漿中濃度のうち定常状態の濃度を用量別に比較した（図 2.7.2.3-7）．小児臨床試験は体重換算での投与量で実施されており，また，小児患者におけるグアンファシンの薬物動態に対して，体重が変動要因となるため（2.7.2.3.1 項参照），固定用量での濃度の比較は，体重が成人に近いと考えられる青少年群に対して実施した．その結果，青少年患者と成人の血漿中濃度に大きな差はみられなかった．

図 2.7.2.3-7 日本人健康成人と青少年 ADHD 患者での血漿中濃度の比較

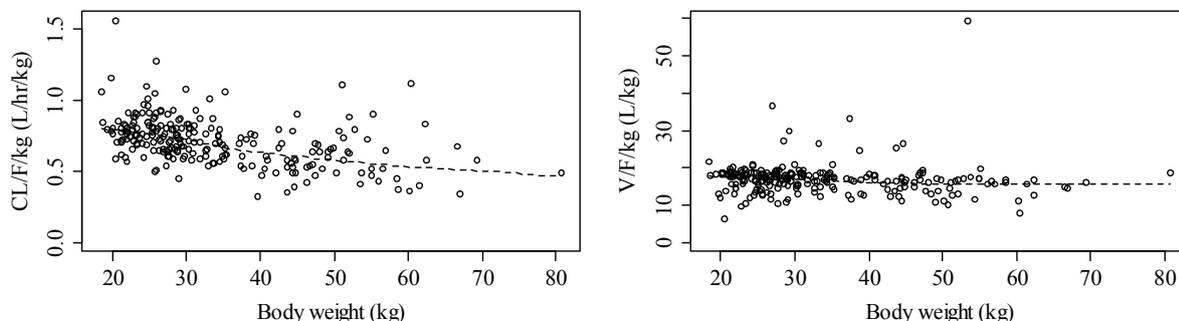


### 2.7.2.3.4 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

#### 2.7.2.3.4.1 体重

小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果，体重がグアンファシンの薬物動態（CL/F 及び V/F）への影響因子であることが示された．バイジアン法により推定した日本人小児 ADHD 患者の個々の体重あたりのクリアランス及び分布容積（CL/F/kg 及び V/F/kg）と体重との関係を図 2.7.2.3-8 に示す．CL/F/kg は体重の増加にともない低くなる傾向がみられたものの体重間での差は大きなものではなく，V/F/kg は体重に関わらずほぼ一定であった．これらの結果から，体重あたりの用量を設定することが妥当であると考えられた（2.7.2.3.1 項参照）．

図 2.7.2.3-8 日本人小児 ADHD 患者におけるグアンファシンの CL/F/kg 及び V/F/kg と体重との関係



#### 2.7.2.3.4.2 年齢

小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果、体重の影響を考慮すると、年齢はグアンファシンの CL/F 及び V/F に対して統計学的に有意な変動要因ではなかった。小児において年齢と体重には強い相関があり、体重は本剤の薬物動態に対する影響因子であることから、体重あたりの投与量を投与することで、年齢による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.4.1 項参照)。

#### 2.7.2.3.4.3 性差

小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果、体重の影響を考慮すると、性別はグアンファシンの CL/F 及び V/F に対して統計学的に有意な変動要因ではなかった。したがって、性別による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.4.1 項参照)。

#### 2.7.2.3.4.4 肝機能

小児及び成人肝機能障害者での本薬の薬物動態は検討されていない。成人において、グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して同程度に消失する [6]。グアンファシンの酸化的代謝には主に CYP3A4/5 が関与し、主要な代謝経路にその酸化的代謝過程が必要となるため (2.7.2.2.1.4 及び 2.7.2.2.1.5 項参照)、肝機能障害者では、CYP3A4/5 の活性低下によりグアンファシンの薬物動態が影響を受けることが予想される。外国人健康成人を対象に、CYP3A4/5 活性の強力な阻害薬であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (SPD503-106) を実施した。その結果、ケトコナゾールと本剤併用下での忍容性が確認された。また、ケトコナゾールはグアンファシンの薬物動態に有意な影響を示し、ケトコナゾールとの併用で、グアンファシンの  $C_{max}$  は約 1.75 倍に、AUC は約 2.79~3.13 倍に増大した (2.7.2.2.5.1 項参照)。このことから、肝機能障害者ではグアンファシンの曝露量が増大する可能性が示唆されるが、グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して同程度消失することから、肝機能の低下のみが薬物動態に与える影響は限定的であると考えられる。しかしながら、特に重篤な肝機能障害者では薬物曝露が増大し、低血圧、

徐脈、鎮静などの有害事象の発現リスクが高くなる可能性があるため、慎重に投与することが必要である。

#### 2.7.2.3.4.5 腎機能

小児での本薬の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は、評価されていない。

外国人成人腎機能障害者でのグアンファシンの薬物動態は、Kirch らによって報告されている [2, 3]。腎機能正常者、中等度腎機能障害者及び尿毒症の前段階の高度腎機能障害者 (6 例/群) にグアンファシンをそれぞれ 3 mg 静脈内投与した時、グアンファシンの累積尿中排泄率及び  $CL_R$  は、腎機能の低下に伴い顕著に減少した。一方、 $CL$  の低下の割合は小さかった。また、それに続き、同一被験者に、即放性製剤 1 mg を 1 日 3 回 5 日間及び 6 日目の朝に反復経口投与した時、腎機能の程度と血漿中グアンファシン濃度推移との間に一定の傾向は認められなかった。これらの結果より、腎機能障害者では、腎機能低下による影響を補う形で、肝代謝の割合が増加していることが示唆された。

また、Kiechel らによる報告 [5] では、中等度腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス  $<20$  mL/min) 5 例での即放性製剤 4 mg 単回経口投与時の  $CL_R$  (算術平均  $\pm$  標準偏差) 及び尿中排泄率は、それぞれ  $13.9 \pm 5.2$  mL/min 及び  $5.93 \pm 1.29\%$  であり、Kirch らの報告とよく一致している [2, 3]。両報告で、 $t_{1/2,z}$  は腎機能により変化していないことから、腎機能の低下に伴い肝代謝が増加していることが示唆される。しかし、重篤な腎機能障害者では薬物曝露が増大する可能性があるため、慎重に投与する必要がある。

グアンファシンの血漿中濃度及び薬物動態への透析の影響が、Kirch らによって報告されている [4]。血液透析を受けている高度腎機能障害者 ( $GFR < 5$  mL/min) 8 例に、5 時間の透析中に即放性製剤を経口投与した時、投与量の 2.4% のグアンファシンが透析により除去され、透析クリアランスは腎機能正常時の総クリアランスの約 15% であった (2.7.2.2.4.1 項参照)。

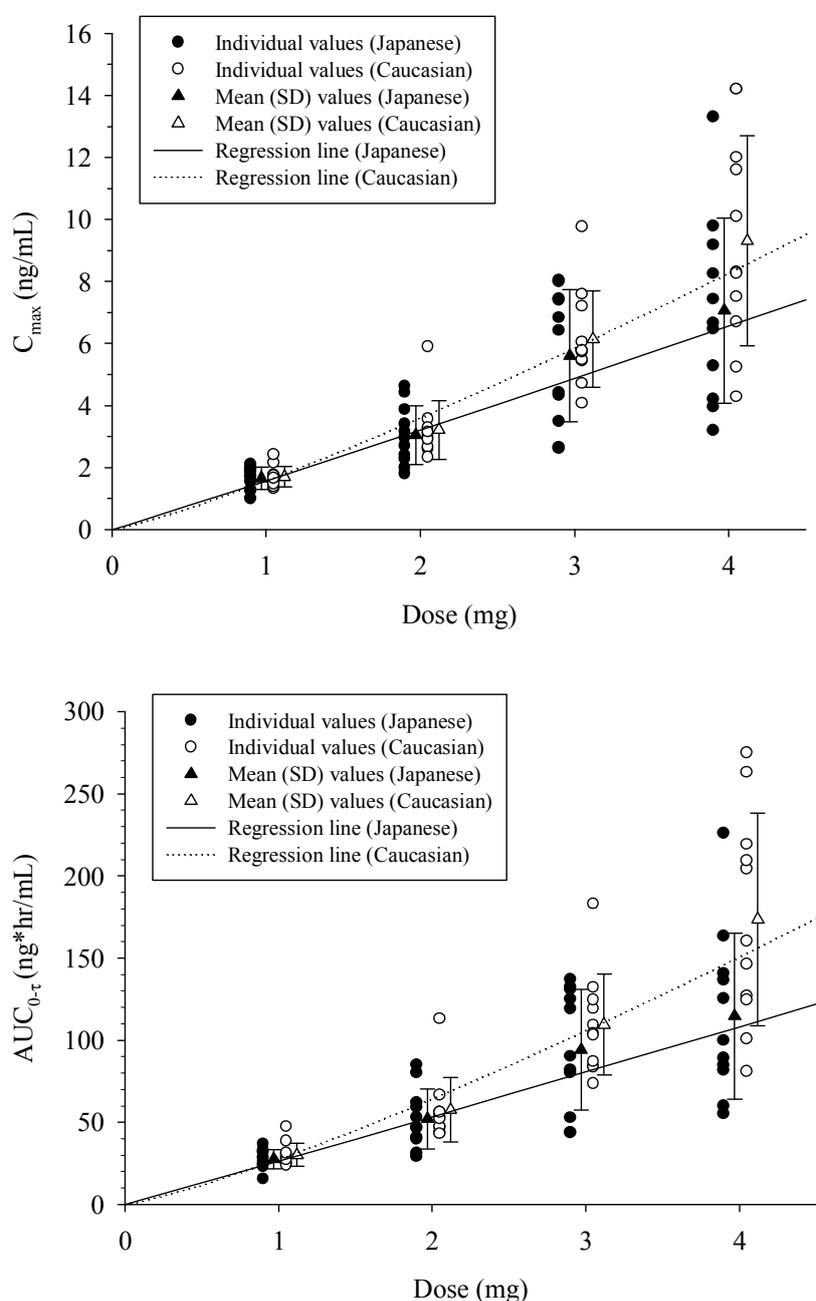
#### 2.7.2.3.4.6 民族差

小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果、体重の影響を考慮すると、民族の違い (日本人及び日本人以外) はグアンファシンの  $CL/F$  及び  $V/F$  に対して統計学的に有意な変動要因ではなかった (2.7.2.3.1 項参照)。また、ベイジアン法により推定した個々の薬物動態パラメータから、日本人青少年患者 (13~17 歳) に 0.12 mg/kg で投与した時の定常状態での  $AUC_{0-\tau}$  及び  $C_{max}$  を算出したところ、中央値 (範囲) はそれぞれ 200.5 (120.8-272.6) ng-hr/mL 及び 10.0 (6.56-12.9) ng/mL (2.7.2.3.3.1 項参照) であった。本剤 0.12 mg/kg を体重 30 kg 以上 50 kg 以下及び 50 kg 超 70 kg 以下の外国人青少年患者に反復投与した時の  $AUC_{0-\tau}$  の平均値 (標準偏差) は、191.6 (62.3) 及び 213.8 (67.9) ng-hr/mL、 $C_{max}$  の平均値 (標準偏差) は、11.1 (3.1) 及び 13.9 (4.1) ng/mL であり (2.7.2.2.3.4 項参照)、外国人青少年患者での  $C_{max}$  がやや高いものの、日本人と外国人青少年患者での薬物曝露量に大きな差はないことが示唆された。これらの結果から小児 ADHD 患者でのグアンファシンの薬物動態に民族差はないと判断した。

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) で実施された本剤 1 mg 単回及び 1~4 mg 反復投与で、日本人及び白人健康成人の薬物動態を比較した。3 mg までの用量では、日本人と白

人の血漿中濃度推移に大きな差は認められなかったが、4 mg 投与時に、日本人に比べ白人で高い血漿中濃度推移を示した。日本人及び白人でのグアンファシンの用量と反復投与後の AUC の関係を図 2.7.2.3-9 に示す。1~4 mg/日 (1 日 1 回反復) 投与での定常状態の  $C_{max}$  及び AUC は、日本人では用量に比例した増大を示したが、白人では 3 mg 以上の用量で、用量比以上に増大した。本試験で、白人で曝露に跳ね上がり傾向がみられた原因は不明であるが、バラツキも考慮すると臨床上有意味のある差ではないと考える (2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.3.4 項参照)。

図 2.7.2.3-9 日本人健康成人及び白人健康成人の本剤反復投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  と用量の関係



●：日本人健康成人の個々の値，○：白人健康成人の個々の値，▲：日本人健康成人の算術平均 ± 標準偏差，△：外国人健康成人の算術平均 ± 標準偏差，—：日本人健康成人の回帰曲線，⋯：白人健康成人の回帰曲線。11 例/用量群。

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 11-2, Figure 11-3]

### 2.7.2.3.5 薬物相互作用

#### 2.7.2.3.5.1 グアンファシンが他剤の薬物動態に及ぼす影響

*In vitro* 試験の結果，グアンファシンの CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代謝に対するグアンファシンの阻害作用は認められなかった。また，CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性に対して誘導能を示さず，CYP2C9 及び CYP2C19 に対しては，わずかに活性が上昇するのみであり，CYP を介した他剤に対する相互作用の懸念は低いと考えられた。また，P-gp に対する阻害作用は弱く，P-gp を介した相互作用の懸念も低いと考えられた [2.6.4.7 項参照]。

外国人健康成人に本剤 4 mg とコンサータ (メチルフェニデート塩酸塩) 36 mg を併用した時，メチルフェニデートの薬物動態は変化しなかった (2.7.2.2.5.3 項参照)。また本剤 4 mg と Vyvanse (リスデキサメフェタミンメシル酸塩) 50 mg を併用した時，*d*-アンフェタミンの薬物動態は変化しなかった (2.7.2.2.5.4 項参照)。

#### 2.7.2.3.5.2 他剤がグアンファシンの薬物動態に及ぼす影響

グアンファシンの代謝には，主に CYP3A4/5 が関与することが示された [2.6.4.5.6 項参照]。CYP3A4/5 の強力な阻害薬ケトコナゾールとの併用により，単独投与時に比べグアンファシンの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 1.75 倍及び約 2.79～3.13 倍に増大した (2.7.2.2.5.1 項参照)。強力な CYP3A4/5 阻害薬を併用する場合は，グアンファシンの血漿中濃度が高くなり，低血圧，徐脈，鎮静などの有害事象の発現リスクが高くなると考えられるため，慎重に投与することが必要である。

CYP3A4/5 の強力な誘導薬であるリファンピシンとの併用で，単独投与時に比べ，グアンファシンの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 54%及び約 63%～69%減少した (2.7.2.2.5.2 項参照)。強力な CYP3A4/5 誘導薬を服用している患者に本剤を投与する場合は，グアンファシンの血漿中濃度が低くなり，その結果，薬力学的作用が減弱される可能性があるため，慎重に投与する。

*In vitro* 試験の結果，グアンファシンは P-gp の基質ではないことが示された [2.6.4.7 項参照]。

外国人健康成人に，本剤 4 mg とコンサータ 36 mg を併用した時，グアンファシンの薬物動態は変化しなかった (2.7.2.2.5.3 項参照)。また本剤 4 mg と Vyvanse 50 mg を併用した時，グアンファシンの  $C_{max}$  は 19%上昇したが，AUC には変化がなく，併用によるグアンファシンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められないことが示された (2.7.2.2.5.4 項参照)。

### 2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数(男性/女性)/PK 解析対象数	被験者(平均年齢, 年齢範囲)	投与	本剤の薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
							C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	
A3111 (日本)	1 mg 錠 /A63883, 2 mg 錠 /A63546, 3 mg 錠 /A63548, 4 mg 錠 /A63550	安全性, 忍容性, 薬物動態	無作為化, 二重 盲検, プラセボ 対照単回反復投 与試験	15 (15/0) /12	日本人健康成人男性 (32.3 歳, 20-44 歳)	1 mg (単回)	0.915 (0.182)	5.00 (3.00, 8.00)	25.90 (6.377)	18.4 (7.52)	41.0(10.9)	5.3.3.1-01
						1 mg (反復)	1.66 (0.355)	5.00 (4.00, 10.00)	27.61 (5.802)[b]	-	38.1 (10.1)	
						2 mg (反復)	3.05 (0.948)	5.00 (4.00, 8.00)	52.11 (18.25)[b]	-	42.8 (14.7)	
						3 mg (反復)	5.60 (2.13)	5.00 (4.00, 10.00)	94.24 (36.61)[b]	-	38.0 (18.3)	
						4 mg (反復)	7.06 (2.98)	5.00 (3.00, 8.00)	114.7 (50.45)[b]	-	41.1 (17.2)	
				15 (15/0) /12	白人健康成人男性 (31.8 歳, 26-41 歳)	1 mg (単回)	0.921 (0.0881)	6.00 (5.00, 8.00)	30.93 (3.733)	24.6 (10.6)	32.8 (4.18)	
						1 mg (反復)	1.70 (0.328)	5.00 (3.00, 12.00)	30.11 (7.073) [b]	-	34.6 (6.42)	
						2 mg (反復)	3.21 (0.953)	5.00 (4.00, 8.00)	57.59 (19.58) [b]	-	37.1 (8.10)	
						3 mg (反復)	6.14 (1.55)	6.00 (3.00, 8.00)	109.4 (30.68) [b]	-	29.2 (7.08)	
						4 mg (反復)	9.31 (3.39)	8.00 (3.00, 10.00)	173.6 (64.81) [b]	-	26.5 (11.0)	

試験/実施計画 書番号 (国)	製品 ID/バッチ 番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録 数(男性/女 性)/PK 解析対 象数	被験者(平均年 齢, 年齢範囲)	投与	本剤の薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書 添付場所
							C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	
A3122 (日本)	1 mg錠 /AA1436, 2 mg錠 /AA1438, 3 mg錠 /AA1454, 4 mg錠 /AA1441	安全性, 有効性	無作為化, 二重 盲検, プラセボ 対照	264 (220/44) [c]/193	日本人小児 ADHD 患者 (Placebo 群: 9.5 歳, 6-17 歳, 0.04 mg/kg 群: 10.2 歳, 6-15 歳, 0.08 mg/kg 群: 9.7 歳, 6-16 歳, 0.12 mg/kg 群: 9.1 歳, 6-16 歳)	0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg	-	-	-	-	-	5.3.5.1-01
A3131 (日本)	1 mg錠 /AA1436, 2 mg錠 /AA1438, 3 mg錠 /AA1454, 4 mg錠 /AA1441	安全性	非盲検, 非対称, 長期投与試験	222 (183/39) [c]/163	日本人小児 ADHD 患者 (9.7 歳, 6-17 歳)	-	-	-	-	-	-	5.3.5.2-01
SPD503-107 (米国)	2 mg錠 /2027.002E, 3 mg錠 /2029.001B, 4 mg錠 /2030.001F	薬物動態	非盲検, 単回反 復投与試験	14 (7/7) /14	外国人児童 ADHD 患者 (9.3 歳, 7.0-12.0 歳)	2 mg (単回)	2.6 (1.03)	4.98 (2.93, 8.43)	65.2 (23.88)	14.4 (2.39)	578 (215) [d]	5.3.4.2-01
						2 mg (反復)	4.4 (1.66)	4.98 (3.95, 7.97)	70.0 (28.33) [b]	-	552 (215) [d]	
						4 mg (反復)	10.1 (7.09)	5.02 (3.97, 10.3)	162.1 (115.56) [b]	-	522 (212) [d]	
				14 (12/2) /14	外国人青少年 ADHD 患者 (14.2 歳, 13.0-16.0 歳)	2 mg (単回)	1.7 (0.43)	4.96 (3.97, 6.00)	47.3 (13.69)	17.9 (5.77)	754 (190) [d]	
						2 mg (反復)	2.9 (0.77)	4.53 (2.93, 7.98)	48.2 (16.06) [b]	-	826 (486) [d]	
						4 mg (反復)	7.0 (1.53)	4.97 (1.00, 7.97)	116.7 (28.37) [b]	-	607 (166) [d]	

試験/実施計画 書番号 (国)	製品 ID/バッチ 番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録 数(男性/女 性)/PK 解析対 象数	被験者(平均年 齢, 年齢範囲)	投与	本剤の薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書 添付場所
							C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	
SPD503-113 (米国)	1 mg 錠 /80009100, 2 mg 錠 /80009101, 3 mg 錠 /80009129, 4 mg 錠 /80009130	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検, 反復投 与試験	31(21/10)/26	体重 30-50kg, 外国人青少年 ADHD 患者 (13.6 歳, 13-16 歳)	5 mg (反復)	11.1 (3.1)	8 (5,16.1)	191.6 (62.3) [b]	-	0.63 (0.15) [e]	5.3.3.2-01
					体重 50-70kg, 外国人青少年 ADHD 患者 (15.4 歳, 13-17 歳)	7 mg (反復)	13.9 (4.1)	6.5 (5, 14)	213.8 (67.9) [b]	-	0.59 (0.2) [e]	
					体重 70-90kg, 外国人青少年 ADHD 患者 (15.1 歳, 13-17 歳)	9 mg (反復)	15.0 (4.8)	7.9 (5.1, 12)	276.5 (91.9) [b]	-	0.48 (0.17) [e]	
SPD503-206 (米国)	1 mg 錠 /ODV040125 , 2 mg 錠 /ODV030109 , 3 mg 錠 /ODV030111	安全性, 忍容性, 有効性	無作為化, 二重 盲検, プラセボ 対照	178 (124/54) [c] /112	外国人児童及 び青少年 ADHD 患者 (12.6 歳, 6-17 歳)	1 mg	2.272 (0.985)	5.75 (0.00, 8.00)	39.24 (19.32) [b]	-	-	5.3.5.1-02
						2 mg	4.225 (1.853)	4.93 (1.82, 7.97)	76.39 (41.39) [b]	-	-	
						3 mg	6.146 (2.962)	4.86 (1.88, 8.00)	111.6 (62.5) [b]	-	-	
SPD503-112 (米国)	2 mg 錠 /3001839	薬力学	二重盲検, 無作 為化, プラセボ 及び実薬陽性対 照, 3 期クロス オーバー法	83 (40/43) /76	外国人健康成 人 (29.4 歳, 19-45 歳)	4 mg (Day 1)	8.51 (1.77)	3.1 (1, 12)	113.8 (21.7) [b]	-	-	5.3.4.1-01
						8mg (Day 6)	24.70 (6.10)	5.0 (1.1, 12)	376.9 (102.1) [b]	-	-	

[a] T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値). [b] AUC<sub>0-24</sub>. [c] 安全性解析対象集団. [d] CL/F (mL/min). [e] CLss/F (L/h/kg).

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約 (薬物相互作用)

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数(男性/女性)/PK 解析対象数	被験者(平均年齢, 年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態学的パラメータ, 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬	相互作用薬	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	
SPD503-106 (米国)	4 mg 錠 2030-001	薬物相互作用	非盲検, 2 期クロスオーバー薬物相互作用試験	20 (7/13) / 20	外国人健康成人 (29 歳, 19-50 歳)	本剤 4 mg		4.14 (1.58)	5.00 (3.00, 12.00)	120 (44.9)	14.2 (3.31)	654 (251) [b]	5.3.3.4-01
						本剤 4 mg	ケトコナゾール 400 mg	7.29 (2.90)	7.00 (5.00, 18.00)	367 (158)	26.7 (5.72)	242 (112) [b]	
SPD503-108 (米国)	4 mg 錠 EOA0001	薬物相互作用	非盲検, 2 期クロスオーバー薬物相互作用試験	20 (12/8) / 19	外国人健康成人 (34 歳, 18-53 歳)	本剤 4 mg		3.46 (0.91)	6.00 (3.00, 8.00)	119 (39.5)	16.5 (5.23)	644 (201) [b]	5.3.3.4-02
						本剤 4 mg	リファンピシン 600 mg	1.64 (0.59)	5.00 (3.00, 6.01)	39.9 (16.0)	12.7 (5.80)	2356 (1733) [b]	
SPD503-114 (米国)	4 mg 錠 80009130	薬物相互作用	非盲検, 無作為化, 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験	38 (29/9) / 38	外国人健康成人 (30.8 歳, 20-43 歳)	本剤 4 mg		2.6 (0.9)	6 (2, 48)	96.5 (37.3)	20.4 (7.9)	0.6 (0.2) [c]	5.3.3.4-03
						本剤 4 mg	コンサータ 36 mg	2.7 (0.9)	6 (3, 30)	106.7 (39.9)	22.7 (10.6)	0.6 (0.2) [c]	
						コンサータ 36 mg		9.9 (2.8)	6 (6, 8.1)	102.8 (34.6)	3.9 (0.7)	5.1 (1.7) [c]	
						コンサータ 36 mg	本剤 4 mg	9.5 (2.9)	8 (6, 12)	100.5 (33)	4.1 (0.6)	5.0 (1.4) [c]	
SPD503-115 (米国)	4 mg 錠 80009130	薬物相互作用	非盲検, 無作為化, 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験	42 (33/9) / 42	外国人健康成人 (30.5 歳, 18-45 歳)	本剤 4 mg	-	2.55 (1.03)	6 (1.5, 30)	104.9 (34.7)	23.5 (10.2)	0.54 (0.17) [c]	5.3.3.4-04
						本剤 4 mg	Vyvanse 50 mg	2.97 (0.98)	6 (3, 30)	112.8 (35.7)	21.4 (8.2)	0.5 (0.15) [c]	
						Vyvanse 50 mg		36.48 (7.13)	4 (3, 6)	686.9 (159.8)	11.2 (1.6)	0.99 (0.23) [c]	
						Vyvanse 50 mg	本剤 4 mg	36.50 (6.00)	4 (3, 8)	708.4 (137.8)	11.2 (1.5)	0.95 (0.17) [c]	

[a] T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値). [b] CL/F (mL/min). [c] CL/F/kg (L/hr/kg).

# インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第2部 (モジュール2): CTD の概要 (サマリー)

### 2.7 臨床概要

#### 2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

## 目次

略号及び用語定義一覧表.....	5
2.7.3 臨床的有効性.....	6
2.7.3.1 背景及び概観.....	6
2.7.3.1.1 有効性評価試験の概観.....	6
2.7.3.1.2 試験デザイン.....	7
2.7.3.1.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3122) (評価試験).....	7
2.7.3.1.2.2 国内継続長期試験 (A3131) (評価試験).....	8
2.7.3.1.2.3 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相試験-1 (SPD503-301) (評価試験).....	9
2.7.3.1.2.4 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相試験-2 (SPD503-304) (評価試験).....	9
2.7.3.1.2.5 外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第3相試験 (SPD503-312) (評価試験).....	9
2.7.3.1.2.6 外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第3相試験 (SPD503-313) (参考試験).....	10
2.7.3.1.2.7 外国人児童 ADHD 患者を対象とした第3相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) (参考試験).....	10
2.7.3.1.2.8 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相治療中止試験 (SPD503-315) (参考試験).....	11
2.7.3.1.2.9 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相試験 (ストラテラ・プラセボ対照) (SPD503-316) (参考試験).....	11
2.7.3.1.2.10 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続) (SPD503-303) (参考試験).....	12
2.7.3.1.2.11 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) (SPD503-305) (参考試験).....	12
2.7.3.1.3 対象集団.....	13
2.7.3.1.3.1 選択基準.....	13
2.7.3.1.3.2 除外基準.....	13
2.7.3.1.4 評価項目.....	13
2.7.3.1.4.1 主要評価項目.....	13
2.7.3.1.4.2 副次評価項目.....	13
2.7.3.1.5 統計手法.....	13
2.7.3.1.5.1 解析対象集団.....	13
2.7.3.1.5.2 統計解析手法.....	14
2.7.3.1.6 国内プラセボ対照試験における割付方法の適切性及び群間の比較可能性.....	15
2.7.3.1.7 海外試験を評価資料として利用可能と判断した根拠.....	18
2.7.3.1.8 海外プラセボ対照試験における体重換算用量区分.....	20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	21
2.7.3.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3122) (評価試験).....	21
2.7.3.2.2 国内継続長期試験 (A3131) (評価試験).....	21

2.7.3.2.3	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 (SPD503-301) (評価試験)	21
2.7.3.2.4	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-2 (SPD503-304) (評価試験)	22
2.7.3.2.5	外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-312) (評価試験)	22
2.7.3.2.6	外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 3 相試験 (SPD503-313) (参考試験)	22
2.7.3.2.7	外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) (参考試験)	23
2.7.3.2.8	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相治療中止試験 (SPD503-315) (参考試験)	23
2.7.3.2.9	外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (ストラテラ・プラセボ対照) (SPD503-316) (参考試験)	23
2.7.3.2.10	外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続) (SPD503-303) (参考試験)	24
2.7.3.2.11	外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) (SPD503-305) (参考試験)	24
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	24
2.7.3.3.1	試験対象集団	25
2.7.3.3.1.1	被験者の内訳	25
2.7.3.3.1.2	人口統計学的特性	27
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	30
2.7.3.3.2.1	主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア)	30
2.7.3.3.2.2	副次評価項目	33
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	50
2.7.3.3.3.1	年齢区分別	50
2.7.3.3.3.2	性別	55
2.7.3.3.3.3	ADHD サブタイプ別	58
2.7.3.3.3.4	投与時間 (午前, 午後) 別	61
2.7.3.3.3.5	前治療の有無別	62
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	63
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性	64
2.7.3.5.1	試験対象集団	64
2.7.3.5.1.1	被験者の内訳	64
2.7.3.5.1.2	人口統計学的特性	66
2.7.3.5.2	有効性の結果	67
2.7.3.5.2.1	ADHD-RS-IV 合計スコア	67
2.7.3.5.2.2	ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア	70
2.7.3.5.2.3	Conners 3 日本語版保護者用	72
2.7.3.5.2.4	CGI-I	73

2.7.3.5.2.5 CGI-S .....	74
2.7.3.5.2.6 PGA.....	75
2.7.3.5.2.7 QCD .....	76
2.7.3.6 付録.....	77

### 略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
ADHD	注意欠陥／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder)
ADHD-RS-IV	注意欠陥／多動性障害評価尺度 (attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV)
ANCOVA	共分散分析 (analysis of covariance)
CGI-I	臨床全般改善度 (clinical global impression of improvement)
CGI-S	臨床全般重症度 (clinical global impression of severity)
CPRS-R	Conners 評価スケール保護者用 (Conners' parent rating scale-revised)
CPRS-R:L	Conners 評価スケール保護者用ロングフォーム (Conners' parent rating scale-revised long form)
CTRS-R	Conners 評価スケール教師用 (Conners' teacher rating scale-revised)
DSM-IV-TR	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition – text revision)
FAS	Full analysis set
ITT	Intention-To-Treat
m-ITT	最大の解析対象集団 (modified Intention-To-Treat)
MMRM	混合効果モデル反復測定 (mixed-effects model repeated measures)
PGA	Parent's Global Assessment
QCD	子どもの日常生活チェックリスト (questionnaire for children with difficulties)

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価試験の概観

小児注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 患者に対する本剤の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (以降, 国内プラセボ対照試験と称する) (A3122) 及び日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (以降, 国内継続長期試験と称する) (A3131) を評価資料とし, 日本人の小児 ADHD 患者における本剤の有効性を評価した。しかしながら, 2.7.3.1.6 項に示した通り, 国内プラセボ対照試験の割付方法は群間の比較可能性が担保できる計画ではなかったことから, 国内試験の結果をサポートする海外試験 [外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-301, SPD503-304) 及び外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-312) (以降, 海外プラセボ対照試験と称する)] についても評価資料とし, 国内外の試験結果を総合的に評価することにより, 本剤の日本人小児 ADHD 患者に対する有効性を説明することとした。なお, 2.7.3.1.7 項において, 海外試験を利用可能と判断した根拠を, 内因性及び外因性の民族的要因の観点並びに海外臨床試験成績を含めた有効性及び安全性評価の観点から説明する。

さらに, 海外で実施した臨床試験 6 試験を参考資料とした。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

Protocol No. 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	被験者数	投与 期間	対象 年齢	評価 /参考	CTD で の分類
<b>国内試験</b>							
A3122 日本人小児 ADHD 患者を 対象とした第 2/3 相試験 [5.3.5.1-01]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 固定用量	本剤： 0.04, 0.08, 0.12 mg/kg/日 (1, 2, 3, 4, 5, 6 mg/日) プラセボ	A：199 例 P：67 例	9 週	6～17	評価	国内プラ セボ対照 試験
A3131 日本人小児 ADHD 患者を 対象とした継続投与試験 (A3122 から継続) [5.3.5.2-01, 5.3.5.2-06]	非盲検 用量調節	本剤： 1, 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (最大用量：0.12 mg/kg/日)	100 例 以上	53 週 (実施 中)	6～17	評価	国内継続 長期試験
<b>海外試験</b>							
SPD503-301 外国人小児 ADHD 患者を 対象とした第 3 相試験-1 [5.3.5.1-03]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：2, 3, 4 mg/日 プラセボ	A：259 例 P：86 例	8 週	6～17	評価	海外プラ セボ対照 試験
SPD503-304 外国人小児 ADHD 患者を 対象とした第 3 相試験-2 [5.3.5.1-04]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	A：258 例 P：66 例	9 週	6～17	評価	海外プラ セボ対照 試験
SPD503-312 外国人青少年 ADHD 患者 を対象とした第 3 相試験 [5.3.5.1-06]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤： 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日 プラセボ	A：157 例 P：157 例	15 週	13～ 17	評価	海外プラ セボ対照 試験

Protocol No. 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	被験者数	投与 期間	対象 年齢	評価 /参考	CTD で の分類
SPD503-313 外国人小児 ADHD 患者を 対象とした中枢刺激薬併 用第 3 相試験 [5.3.5.1-07]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節 中枢刺激薬併用	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	A：307 例 P：154 例	9 週	6～17	参考	—
SPD503-314 外国人児童 ADHD 患者を 対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) [5.3.5.1-08]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	A：227 例 P：113 例	9 週	6～12	参考	—
SPD503-315 外国人小児 ADHD 患者を 対象とした第 3 相治療中 止試験 [5.3.5.1-09]	プラセボ対照 二重盲検 用量調節 withdrawal	本剤 6～12 歳：1, 2, 3, 4 mg/日 13～17 歳：1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日 プラセボ	非盲検 期：528 例 二重盲検 無作為化 治療中止 期： A：157 例 P：159 例	41 週	6～17	参考	—
SPD503-316 外国人小児 ADHD 患者を 対象とした第 3 相試験 (ストラテラ・プラセボ対 照) [5.3.5.1-10]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤 6～12 歳：1, 2, 3, 4 mg/日 13～17 歳：1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日 ストラテラ：10～100 mg プラセボ	A：115 例 P：111 例 S：112 例	12 週, 15 週	6～17	参考	—
SPD503-303 外国人小児 ADHD 患者を 対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続) [5.3.5.2-03]	非盲検 用量調節	本剤：2, 3, 4 mg/日	240 例	24 ヶ月	6～17	参考	海外継続 長期試験
SPD503-305 外国人小児 ADHD 患者を 対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) [5.3.5.2-04]	非盲検 用量調節	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日	262 例	24 ヶ月	6～17	参考	海外継続 長期試験

A：本剤投与群，P：プラセボ群，S：ストラテラ群

### 2.7.3.1.2 試験デザイン

#### 2.7.3.1.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3122) (評価試験)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示す。本試験は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照、固定用量 (強制漸増) 試験であり、1～4 週間のスクリーニング期、7 週間の治療期、2 週間の漸減期及び 1 週間の事後観察期で構成した。対象は、6～17 歳の小児 ADHD 患者 [ベースライン時の注意欠陥/多動性障害評価尺度 (ADHD-RS-IV) 合計スコア 24 以上] とした。

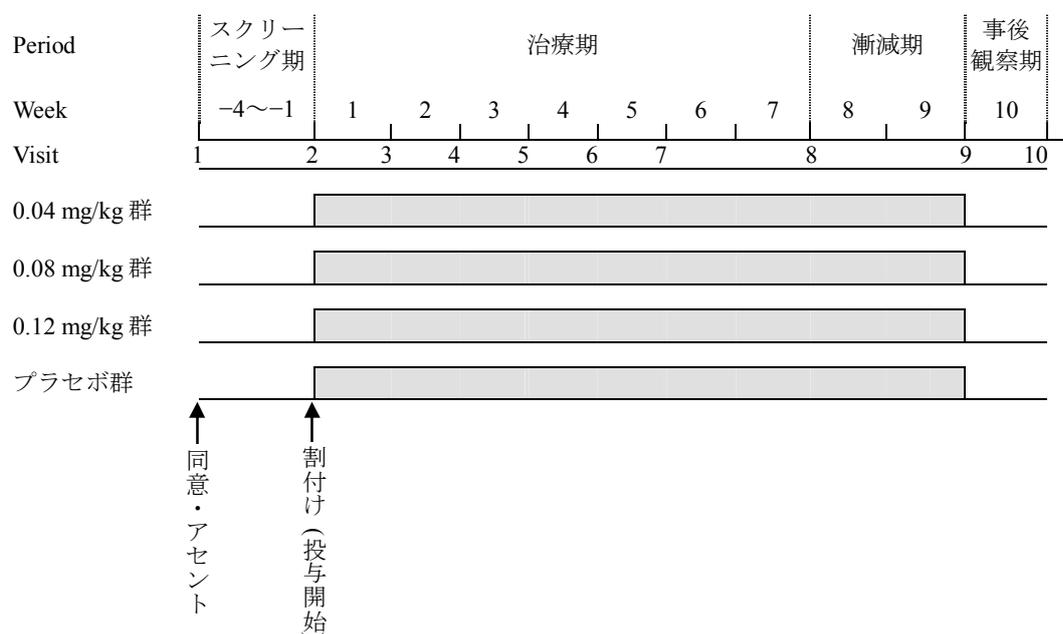
スクリーニング期終了後、ADHD-RS-IV 合計スコア及び年齢を因子とする最小化法を用い、個々の被験者を本剤の各用量群 (0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg) 又はプラセボ群のいずれかに均等に割付けた。割付け後、治療期に移行し二重盲検下で本剤の 1～6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 週間経口投与した。

治療期には、本剤の各用量群では、体重 50 kg 未満の被験者は 1 mg から、体重 50 kg 以上の

被験者は2 mg から投与を開始し、目標用量に到達するまで1週ごとに1 mg ずつ強制漸増した。本剤の目標用量は、割付けられた投与群と Visit 2 時点の体重に基づき、1~6 mg のいずれかに決定した。目標用量に到達後、用量を固定して投与した。プラセボ群はプラセボを7週間投与した。

治療期終了後又は治療期中止後、被験者は漸減期に移行した。漸減期には、本剤の各用量群では2週間かけて開始用量と同じ用量まで1 mg ずつ漸減し、プラセボ群ではプラセボを2週間投与した。

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概略 (国内プラセボ対照試験)

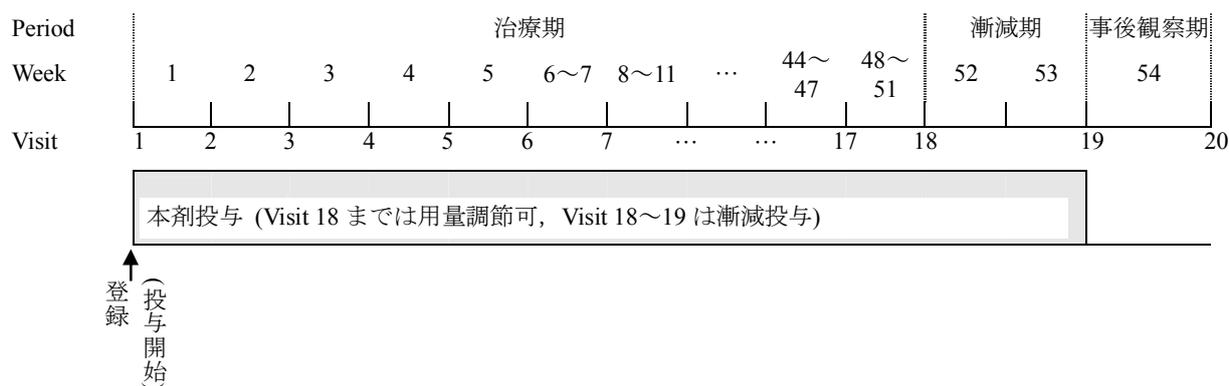


#### 2.7.3.1.2.2 国内継続長期試験 (A3131) (評価試験)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示す。本治療は多施設共同、非盲検、非対照、用量調節試験であり、51 週間の治療期、2 週間の漸減期及び1 週間の事後観察期で構成した。対象は、先行試験である国内プラセボ対照試験 (A3122) の Visit 9 終了時までに同意及びアセントを取得した被験者とした。

先行試験の漸減期終了後、本治療の治療期では、体重 50 kg 未満の被験者は1 mg から、体重 50 kg 以上の被験者は2 mg から投与を開始した。その後、1~6 mg の用量範囲で (ただし、体重換算用量 0.12 mg/kg を超えないこととした)、増量・減量規定に従って1 mg ずつ増量又は減量し、1日1回51週間経口投与した。治療期終了後又は治療期中止後の漸減期では、3日間以上の間隔をあけて1 mg ずつ減量し、2週間で漸減投与を終了した。

図 2.7.3.1-2 試験デザインの概略 (国内継続長期試験)



### 2.7.3.1.2.3 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 (SPD503-301) (評価試験)

本試験は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照、固定用量 (強制漸増) 試験であり、5 週間の強制漸増期及び 3 週間の漸減期で構成した。対象は、6~17 歳の小児 ADHD 患者 (ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアの条件は特になし) とした。

被験者を本剤の 3 群 (2 mg, 3 mg, 4 mg) 又はプラセボ群のいずれかに均等に無作為割付けした。本剤の 3 群の被験者には Week 1 に本剤 1 mg/日から投与を開始し、1 週ごとに各用量まで 1 mg ずつ漸増し、Week 4 及び Week 5 には規定の用量に達することとした。その後、Week 6 に本剤の漸減を開始し、2 mg/日となるまで 1 週ごとに 1 mg ずつ漸減した。Week 7 に被験者は 2 mg/日の非盲検継続投与試験 (SPD503-303) への移行を選択できることとした。非盲検継続投与試験に移行する被験者には、Week 7 に試験終了時の評価をした。非盲検継続投与試験へ移行しない被験者には、Week 8 から 1 週間、本剤 1 mg/日又はプラセボが投与され、投与を終了した。

### 2.7.3.1.2.4 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-2 (SPD503-304) (評価試験)

本試験は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照、固定用量 (強制漸増) 試験であり、最長 2 週間のスクリーニング期、1 週間のウォッシュアウト/ベースライン期、9 週間の二重盲検投与期、及び事後観察期 (投与中止後 2~4 日目の Visit 及び 30 日目の電話連絡) で構成した。対象は、6~17 歳の小児 ADHD 患者 (ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコア 24 以上) とした。

被験者を本剤の 4 群 (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) 又はプラセボ群のいずれかに均等に無作為割付けした。Week 0 からの二重盲検投与期には、1 mg 群は 1 mg/日を投与し、2 mg, 3 mg, 4 mg 群は 1 mg/日から投与を開始し、規定のスケジュールに従って 1 mg ずつ漸増し、Week 3 から全ての投与群で規定の用量に達することとした。その後、Week 6 以降に規定のスケジュールに従って 1 mg ずつ漸減し、Week 9 に投与を終了した。

### 2.7.3.1.2.5 外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-312) (評価試験)

本試験は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照、用量調節試験であり、3~35 日間

のスクリーニング期/ウォッシュアウト期, 7週間の用量調節期, 6週間の用量維持期, 2週間の漸減期, 1週間の後観察期で構成した。対象は, 13~17歳の青少年 ADHD 患者 [ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコア 32 以上, 臨床全般重症度 (CGI-S) スコア 4 以上] とした。

被験者を本剤群又はプラセボ群のいずれかに均等に無作為割付けした。割付けの際には, 各体重区分 (34.0~41.4 kg, 41.5~49.4 kg, 49.5~58.4 kg 及び 58.5~91.0 kg) の被験者数が投与群間で均等となるようにした。用量調節期には, 被験者は 1 mg/日から投与を開始し, 各被験者の至適用量まで増量した。治験責任医師は, 各患者の有効性, 安全性及び忍容性プロファイルを考慮して各被験者の至適用量を決定した。具体的には, ADHD-RS-IV 合計スコアがベースラインから 30%以上減少し, 臨床全般改善度 (CGI-I) が 1 又は 2 でかつ忍容性が良好な場合に, 至適用量に達していると判断した。用量維持期には, 各被験者の至適用量で治験薬を投与した。維持期終了後, 用量を 1 mg ずつ漸減し, 投与を終了した。なお, 増量及び減量は 1 mg ずつ行った。

#### 2.7.3.1.2.6 外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 3 相試験 (SPD503-313) (参考試験)

本治験は多施設共同, 無作為化二重盲検, プラセボ対照, 用量調節試験であり, 14~35 日間のスクリーニング期, 5 週間の用量調節期, 3 週間の用量維持期, 9 日間の漸減期で構成した。対象は 6~17 歳の小児 ADHD 患者で, 中枢刺激薬によって十分な効果を得られない部分奏功の患者 (維持用量で中枢刺激薬を 4 週間以上投与されて症状が改善したが, 軽度から中等度の ADHD 症状が持続し, ADHD-RS-IV が 24 以上かつ CGI-S が 3 以上) とした。なお, 中枢刺激薬は, Vyvanse<sup>®</sup> (リスデキサンフェタミンメシル酸塩), コンサータ<sup>®</sup> (メチルフェニデート塩酸塩), Adderall XR<sup>®</sup> (混合アンフェタミン製剤), Focalin XR<sup>®</sup> (デキサメチルフェニデート塩酸塩), Ritalin LA<sup>®</sup> (メチルフェニデート塩酸塩徐放製剤), Metadate CD<sup>®</sup> (メチルフェニデート塩酸塩, USP), 又はこれらの薬剤に対するアメリカ食品医薬品局 (FDA) が承認済みのジェネリック製品とした。

被験者を本剤群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。用量調節期には, 被験者は 1 mg/日 (朝又は夕) から投与を開始し, 各被験者の至適用量まで増量した。投与可能な最高用量は 1 日 4 mg とした。服用中の中枢刺激薬 (維持用量) は継続して服用した。用量の変更は, 治験責任医師の判断により, 用量維持, 1 mg 増量, 又は 1 mg 減量のいずれかを選択した。用量維持期には各被験者の至適用量で治験薬を投与した。維持期終了後, 用量を漸減し投与を終了した。

#### 2.7.3.1.2.7 外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) (参考試験)

本治験は多施設共同, 無作為化二重盲検, プラセボ対照, 用量調節試験であり, 7~35 日間のスクリーニング期, 5 週間の用量調節期, 3 週間の用量維持期, 9 日間の漸減期, 漸減期終了 7 日後の事後調査 (電話) で構成した。対象は, 6~12 歳の児童 ADHD 患者 (ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上, CGI-S スコア 4 以上) とした。

被験者を本剤群又はプラセボ群のいずれかに2:1の割合で無作為に割付けた。用量調節期には、被験者は1 mg/日から投与を開始し、各被験者の至適用量まで増量した。投与可能な最高用量は1日4 mgとした。治験責任医師は、各被験者の有効性、安全性及び忍容性プロファイルを考慮して各被験者の至適用量を決定した。具体的には、ADHD-RS-IV 合計スコアがベースラインから30%以上減少かつ忍容性が良好な場合に至適用量に達していると判断した。用量維持期には各被験者の至適用量の治験薬を投与した。維持期終了後、用量を漸減し投与を終了した。なお、増量及び減量は、1週間以上の間隔をあげ、1 mg ずつ行った。

#### 2.7.3.1.2.8 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相治療中止試験 (SPD503-315) (参考試験)

本治験は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照、治療中止試験であり、3~35日間のスクリーニング期、7週間の非盲検用量調節期、6週間の非盲検用量維持期、26週間の二重盲検用量維持期、2週間の漸減期、1週間の後観察期で構成した。対象は6~17歳の小児 ADHD 患者 (ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコア 32 以上、CGI-S スコア 4 以上) とした。

治験薬の投与は非盲検用量調節期から開始した。非盲検用量調節期には、全ての被験者に本剤を投与した。1 mg/日を開始用量とし、各被験者の至適用量まで増量した。最高用量は、児童 (6~12 歳) では 4 mg/日、青少年 (13~17 歳) では 4~7 mg/日とした。続く非盲検用量維持期には、各被験者の至適用量で本剤を投与した。

非盲検用量維持期の終了時に奏功基準 (ADHD-RS-IV 合計スコアが非盲検期ベースラインから30%以上低下、かつ CGI-S スコアが1又は2であり、忍容性に問題がない) を満たした被験者は、二重盲検用量維持期に移行できることとした。二重盲検用量維持期へ移行する被験者を、引き続き本剤を投与する本剤群、又はプラセボ投与に変更されるプラセボ群のいずれかに均等に無作為に割付けした。割付は実施国及び年齢区分 (6~12 歳、13~17 歳) で均一になるようにした。

二重盲検用量維持期では、最初の2週間に盲検下で用量を漸減した (実際に用量漸減するのはプラセボ群のみであり、本剤群は漸減されなかった)。以降の二重盲検用量維持期では、本剤群には各被験者の至適用量の本剤を、プラセボ群にはプラセボを投与した。二重盲検用量維持期間中に効果不十分の基準 (連続した2回の評価時点で、ADHD-RS-IV 合計スコアが盲検期ベースラインから50%以上上昇、かつ CGI-S スコアが盲検期ベースラインから2ポイント以上上昇、あるいは、1回の評価時点で上記に該当し、かつ被験者が治験の継続を望まない又は来院しなかった) に該当した被験者は直ちに治験を中止し、2週間にわたり用量を漸減した後、投与を終了した。二重盲検用量維持期を完了した被験者は治験終了時用量漸減期に移行し、その後投与を終了した。

#### 2.7.3.1.2.9 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第3相試験 (ストラテラ・プラセボ対照) (SPD503-316) (参考試験)

本治験は多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ及び実薬対照、用量調節試験であり、2~28日間のスクリーニング期、4週間 (6~12 歳) 又は7週間 (13~17 歳) の用量調節期、6週間の用量維持期、2週間の漸減期、1週間の後観察期で構成した。対象は6~17歳の小児 ADHD

患者 (ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコア 32 以上, CGI-S スコア 4 以上) とした。

被験者を, 本剤群, ストラテラ群, 又はプラセボ群のいずれかに均等に無作為割付けした。割付は実施国及び年齢区分 (6~12 歳, 13~17 歳) で均一になるようにした。用量調節期では, 1 mg/日を開始用量とし, 各被験者の至適用量まで増量した。ADHD-RS-IV 合計スコアがベースライン Visit (Visit 2/Week 0) から 30%以上低下し, かつ CGI-I スコアが 1 又は 2 と評価された場合, その投与量を至適用量と判断した。上記の条件を満たさない場合は, 治験責任医師の判断で用量を漸増した。また, ベースライン Visit (Visit 2/Week 0) から ADHD-RS-IV 合計スコアが 30%以上低下した場合であっても, 治験責任医師により, さらなる症状の改善が期待できると判断され, かつ忍容性も良好である場合には, 増量可能とした。投与可能な最高用量は, 児童 (6~12 歳) では 1 日 4 mg, 青少年 (13~17 歳) では 7 mg とした。用量維持期には, 各被験者の至適用量で治験薬を投与した。維持期終了後に用量を漸減し, 投与を終了した。

#### 2.7.3.1.2.10 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続)

##### (SPD503-303) (参考試験)

本治験は多施設共同, 非盲検, 用量調節試験であり, 投与期間は最長 24 ヶ月間であった。対象は, 先行試験 (SPD503-301) で 2 週間以上, 二重盲検下での治験薬投与を受けた患者 (先行試験登録時 6~17 歳) とした。

本治験の最初の Visit (先行試験の最終 Visit) で適格性が確認された被験者に対して本剤を 2 mg/日の用量で投与開始し, 各被験者の至適用量まで増量した。最高用量は, 3 mg/日又は 4 mg/日とした。投与期間中は規定 Visit 時に必要に応じて増量又は減量できることとした。投与最終月に, 各被験者の用量に応じて漸減を開始した。なお, 増量及び減量は 1 週間ごとに 1 mg ずつ行った。

#### 2.7.3.1.2.11 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) (SPD503-305) (参考試験)

本治験は多施設共同, 非盲検, 用量調節試験であり, 投与期間は最長 24 ヶ月間であった。対象は, 先行試験 (SPD503-205, SPD503-304) で Visit 9 までの全ての Visit を終了した患者, 又は SPD503-304 試験の Visit 4 完了後に効果不十分のため投与中止となった患者 (先行試験登録時 6~17 歳) とした。

本治験の最初の Visit (先行試験の最終 Visit) で適格性が確認された被験者に対して本剤を 1 mg/日の用量で投与開始し, 各被験者の至適用量まで増量した。最高用量は 4 mg/日とした。投与期間中は規定 Visit 時に必要に応じて増量又は減量できることとした。投与最終月に各被験者の用量に応じて漸減を開始した。なお, 増量及び減量は 1 週間ごとに 1 mg ずつ行った。

SPD503-205 試験に参加していた被験者は, 本剤の単独投与, 又は各被験者が使用している中枢刺激薬 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) と本剤との併用投与のどちらかを受けた。中枢刺激薬と本剤とはいずれも用量調節可能とした。

### 2.7.3.1.3 対象集団

#### 2.7.3.1.3.1 選択基準

有効性評価に用いた各試験の対象患者は、2.7.3.1.2 の各項に記載した。有効性評価に用いた全ての試験で、ADHD の診断には米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) を用いた。また、試験への組み入れ基準として、ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアや CGI-S スコアについて条件を設けた試験が多かった。

#### 2.7.3.1.3.2 除外基準

有効性評価に用いた試験で規定された主な除外基準は以下のとおりであった。反抗挑戦性障害を有するものは除外されなかった。

- 統合失調症、双極性障害、広汎性発達障害等の精神疾患を有する。
- パーソナリティ障害、精神遅滞がある。

### 2.7.3.1.4 評価項目

#### 2.7.3.1.4.1 主要評価項目

有効性評価に用いた試験では、外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相治療中止試験 (SPD503-315) を除き、全ての試験で主要評価項目は ADHD-RS-IV 合計スコアであった。SPD503-315 試験の主要評価項目は、二重盲検用量維持期における効果不十分率であった。

#### 2.7.3.1.4.2 副次評価項目

有効性評価に用いた国内試験の副次評価項目は、ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、Conners 3 日本語版保護者用の合計スコア及びサブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性、不注意 + 多動性-衝動性の合計、反抗挑戦性障害、素行障害)、CGI-I, CGI-S, parent's global assessment (PGA)、及び子どもの日常生活チェックリスト (QCD) であった。

有効性評価に用いた海外試験の主な副次評価項目 (国内試験と類似のもの) は、ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意、多動性-衝動性)、Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R)、Conners 評価スケール教師用 (CTRS-R)、CGI-I, CGI-S, PGA であった。その他、海外試験特有の指標 [QOL 指標である Child health questionnaire parent form (CHQ-PF50)、機能面を評価する Weiss functional impairment rating scale-Parent (WFIRS-P) 等] も用いられたが、用いる評価指標は試験ごとに様々であった。

### 2.7.3.1.5 統計手法

#### 2.7.3.1.5.1 解析対象集団

有効性評価に用いた国内試験では、有効性の主要解析対象集団を最大の解析対象集団 (m-ITT) [全ての被験者 (国内プラセボ対照試験では、無作為化された全ての被験者) から重大な GCP 不遵守例、未投与例及び未観測例を除いた集団] とした。

有効性評価に用いた海外試験では、有効性の主要解析対象集団を Intention-To-Treat (ITT) とした試験と full analysis set (FAS) とした試験とがあり、ITT の定義は「主要評価項目について、ベ-

スライン値に加えて治験薬投与後の観測値が1つ以上ある被験者からなる集団」とする試験が多かった。また、FASの定義は「無作為化され、1回以上の治験薬投与を受けた被験者からなる集団」とする試験が多かった。

### 2.7.3.1.5.2 統計解析手法

#### 2.7.3.1.5.2.1 主要評価項目の解析

国内プラセボ対照試験では、有効性の主要評価項目である ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量を、混合効果モデル反復測定 (MMRM) により解析した。最終評価時 (Visit 8) の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量を、各用量群とプラセボ群との対ごとに両側有意水準 0.05 で比較した。対比較は、固定順序法を用いて、高用量の 0.12 mg/kg 群とプラセボ群との対比較から開始し、有意差が認められた場合、次の用量群とプラセボ群との対比較を順次行った。MMRM は、Visit 3~8 の各時点で得られた利用可能なデータを全て用い、ベースラインからの変化量を応答として、用量群、時点、用量群 × 時点交互作用を固定効果、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上)、小児と青少年の年齢区分 (6 歳以上 13 歳未満, 13 歳以上 18 歳未満) を共変量とする経時反復測定値の MMRM をあてはめた。MMRM では誤差分散に特定の分散共分散構造を仮定しなかった。

国内継続長期試験では、主要評価項目は設定しなかった。評価項目は ADHD-RS-IV, Conners 3, CGI-I, CGI-S, PGA 及び QCD であった。ADHD-RS-IV については評価時点ごとの合計スコア及びベースラインからの変化量を、Conners 3 については評価時点ごとの反抗挑戦性障害サブスケールスコア及びベースラインからの変化量を算出し、ベースラインからの変化量の 95% 信頼区間を算出した。

有効性評価に用いた海外試験のうち、国内プラセボ対照試験と類似した試験デザインである 2 試験 [外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 (SPD503-301) 及び外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-2 (SPD503-304)] (以降、海外プラセボ対照試験と称する) では、ITT 集団における ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量を共分散分析 (ANCOVA) により解析した。有効性の主要評価項目は、無作為化後の用量漸増期又は用量維持期に得られた評価可能な ADHD-RS-IV スコアの最終観測値のベースラインからの変化量とした。ANCOVA モデルでは、投与群を固定効果、投与群ごとのベースラインスコアを共変量とした。帰無仮説は、プラセボと各投与群との間に差はないこととし、対立仮説は、プラセボ群との差が 0 ではないこととした。有意水準は 0.05 とした。

有効性評価に用いた海外試験のうち、国内継続長期試験と類似した試験デザインである 2 試験 [外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-303) 及び外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-305)] (以降、海外継続長期試験と称する) では、主要解析対象集団における ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでの先行試験ベースラインからの変化量を 1 標本 t 検定を用いて解析した。有意水準は 0.05 とした。

### 2.7.3.1.5.2.2 副次評価項目の解析

国内プラセボ対照試験では、副次評価項目について主に以下の解析を行った。いずれも有意水準は0.05とした。

ADHD-RS-IV について、主要評価項目の解析と同じモデル上で、年齢区分別の各用量群とプラセボ群とを比較した。なお、ここでは多重性の調整は行わなかった。また、ADHD-RS-IV 合計スコア、不注意サブスケールスコア、又は多動性-衝動性サブスケールスコアの各評価時点のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて、各評価時点の各用量群とプラセボ群とを比較した。

Conners 3 の各サブスケールスコアの各評価時点のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて、各評価時点の各用量群とプラセボ群とを比較した。

CGI-I について、各評価時点の各判定を群別に集計し、各群の改善例数と改善率を求めた。CGI-I 判定の分布について、各用量群とプラセボ群との比較を Wilcoxon 順位和検定により行った。また、改善率について、各用量群とプラセボ群との比較を Fisher の正確検定により行った。

CGI-S について、各評価時点の各判定を群別に集計し、群ごとに、正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の例数と割合を求めた。正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合について、各用量群とプラセボ群との比較を Fisher の正確検定により行った。

PGA について、各評価時点の判定を群別に集計し、各群の改善例数と改善率を求めた。改善率について、各用量群とプラセボ群との比較を Fisher の正確検定により行った。

QCD 合計スコアの各評価時点のベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。海外プラセボ対照試験では、ADHD-RS-IV のその他の評価項目について ANCOVA を用い、主要評価解析と同様の解析を行った。CGI-I 及び PGA の評価には、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用い、エンドポイントの投与効果を検証した。カテゴリ変数は頻度及び割合により要約した。連続変数は記述統計量 (例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値) により要約した。有意水準は0.05とした。

海外継続長期試験では、主な副次評価項目 (CGI-I 及び PGA) について、各評価時点で要約した。

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

#### (1) 割付方法の適切性及び群間の比較可能性

国内プラセボ対照試験での体重別の目標用量は表 2.7.3.1-2 の通りであり、体重 25 kg 未満の被験者は 0.04 mg/kg 群に割付けられず、体重 75 kg 以上の被験者は 0.12 mg/kg 群に割付けられなかった。このように、被験者の体重により割付け可能な投与群が制限されていたために、体重等の背景因子に投与群間で偏りが認められたと考えられる [2.7.6.10.2 (3) 項参照]。そのため、当該試験の割付方法は群間の比較可能性が担保できる計画ではなかったと考えられ、当該試験の結果のみに基づいて本剤の有効性が示されたと判断することは困難と考えるが、体重区分を調整因子に加えたモデルによる追加解析では主要解析と同様の結果が得られた (表 2.7.3.1-4 参照) ことから、本剤の有効性を国内プラセボ対照試験に基づいて考察することは可能と考えた。

表 2.7.3.1-2 体重別の目標用量

用量群 (最小-最大)	体重 (kg) 別の目標用量
0.04 mg/kg 群 (0.01 mg/kg 以上～0.04 mg/kg 以下)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重 25 kg 以上 50 kg 未満：1 mg</li> <li>• 体重 50 kg 以上 75 kg 未満：2 mg</li> <li>• 体重 75 kg 以上：3 mg</li> </ul>
0.08 mg/kg 群 (0.04 mg/kg 超～0.08 mg/kg 以下)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重 17 kg 以上 25 kg 未満：1 mg</li> <li>• 体重 25 kg 以上 38 kg 未満：2 mg</li> <li>• 体重 38 kg 以上 50 kg 未満：3 mg</li> <li>• 体重 50 kg 以上 63 kg 未満：4 mg</li> <li>• 体重 63 kg 以上 75 kg 未満：5 mg</li> <li>• 体重 75 kg 以上：6 mg</li> </ul>
0.12 mg/kg 群 (0.08 mg/kg 超～0.12 mg/kg 以下)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重 17 kg 以上 25 kg 未満：2 mg</li> <li>• 体重 25 kg 以上 34 kg 未満：3 mg</li> <li>• 体重 34 kg 以上 42 kg 未満：4 mg</li> <li>• 体重 42 kg 以上 50 kg 未満：5 mg</li> <li>• 体重 50 kg 以上 75 kg 未満：6 mg</li> </ul>
プラセボ群	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 mg</li> </ul>

## (2) 割付方法の背景

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

- 体重が 25 kg 未満の被験者を本剤 0.04 mg/kg 群に割付けた場合、本剤 1 mg 未満の製剤が必要となるが、製剤開発には長期間を要すると想定され、本剤の国内導入が諸外国に比べて大きく遅れることとなる。国内では既存の ADHD 治療薬の選択肢は限られており、既存薬では十分な効果が得られない又は副作用により継続が困難な場合があることを踏まえると [1, 2]、新たに長期間かけて 1 mg 未満の製剤開発を行うことは適切ではないと判断した。一方で、日本人では、6 歳児で 85%以上、7 歳児で 60%以上が体重 25 kg 未満であることから [3]、日本人小児 ADHD 患者層全体に占める体重 25 kg 未満の患者の割合は無視できないと考え、国内プラセボ対照試験では体重 25 kg 未満の患者を除外しないこととした。このため、体重 25 kg 未満の被験者はプラセボ群、本剤 0.08 mg/kg 群、又は 0.12 mg/kg 群のいずれかに割付けることとなった。
- 体重が 75 kg 以上の被験者を本剤 0.12 mg/kg 群に割付けた場合、投与経験の限られる本剤 7 mg 以上の投与が必要となる。国内で体重が 75 kg 以上の小児 ADHD 患者が患者全体に占める割合は小さいと考えられたが、国内プラセボ対照試験は検証的試験であり、実臨床において治療対象となりうる患者層を除外することは適切ではないと考え、体重 75 kg 以上の被験者を除外しないこととした。このため、体重 75 kg 以上の被験者はプラセボ群、本剤 0.04 mg/kg 群、又は 0.08 mg/kg 群のいずれかに割付けることとなった。

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

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

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

認められていたことを踏まえると、群間で比較することは困難と考える。

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

#### (4) 体重の偏りを考慮した追加解析による検討

主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア) について、一部の投与群に割付が行われなかった被験者集団 (体重 17 kg 未満, 体重 75 kg 以上) を除いた集団における追加解析の結果を表 2.7.3.1-3 に示す。

最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は、0.04 mg/kg 群で-10.67 (1.19), 0.08 mg/kg 群で-15.43 (1.38), 0.12 mg/kg 群で-15.65 (1.46) であり、0.08 mg/kg 群及び0.12 mg/kg 群で、プラセボ群 [-7.19 (1.44)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (いずれも : P<0.0001)。0.04 mg/kg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかったものの、0.08 mg/kg 群及び0.12 mg/kg 群では、全被験者を対象に行った解析結果と同様、有意差が認められた。

表 2.7.3.1-3 体重 25 kg 未満及び体重 75kg 以上の被験者を除外した集団における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM)

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値 [a]
プラセボ	43	34.51 (7.74)	39	26.67 (10.66)	-7.19 (1.44)		
0.04 mg/kg	66	36.08 (7.86)	61	24.92 (11.77)	-10.67 (1.19)	-3.48 [-6.97, 0.01]	0.0507
0.08 mg/kg	47	36.28 (7.92)	45	21.07 (10.77)	-15.43 (1.38)	-8.24 [-11.99, -4.49]	<.0001
0.12 mg/kg	42	34.31 (8.45)	37	18.65 (10.60)	-15.65 (1.46)	-8.46 [-12.34, -4.58]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上), 年齢区分 (13 歳未満, 13 歳以上)

[a] 多重比較，固定順序法により Week 7 での P 値を算出

0.12 mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) により有意差が認められた場合のみ 0.08 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行い，この比較で有意差が認められた場合のみ 0.04 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行う。

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

表 2.7.3.1-4 共変量として体重区分を追加した ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM)

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値 [a]
プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.46 (1.98)		
0.04 mg/kg	66	36.08 (7.86)	61	24.92 (11.77)	-10.35 (2.09)	-3.89 [-7.23, -0.56]	0.0221
0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.32 (1.99)	-7.86 [-11.12, -4.61]	<.0001
0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.64 (2.07)	-10.18 [-13.48, -6.87]	<.0001

## MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)，体重区分 (25 kg 未満，25 kg 以上 75 kg 未満，75 kg 以上)。

[a] 多重比較，固定順序法により Week 7 での P 値を算出

0.12 mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) により有意差が認められた場合のみ 0.08 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行い，この比較で有意差が認められた場合のみ 0.04 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行う。

## 2.7.3.1.7 海外試験を評価資料として利用可能と判断した根拠

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

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

## (1) 内因性及び外因性の民族的要因

## (A) 内因性の民族的要因

ADHD の有病率は，日本では 3%～7% [4, 5]，全世界では 5.1% [6] と報告されており，大きな差異は認められない。小児 ADHD 患者の男女比について，日本では男児 82%，女児 18% とする研究報告が [7]，海外では女児に対する男児のオッズ比が 2.25 との報告が [8] あり，男児の割合が女児より高い傾向にあることも国内外で同様である。

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

- 本剤の有効成分であるグアンファシンの主要代謝酵素はチトクローム P450 (CYP3A4) であり，本酵素については明確な人種差は確認されていない。
- 国内で実施した薬物動態試験 (A3111) の結果から，本剤服薬後の日本人と白人の間で薬物動態に明らかな差が認められていない。
- 国内及び海外の併合データにおける小児薬物動態解析の結果，小児 ADHD 患者での薬物動態に民族差はないと判断される [2.7.2.3.4.6 項参照]。

**(B) 外因性の民族的要因**

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

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

**(2) 国内外の臨床試験における有効性及び安全性**

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

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

表 2.7.3.1-5 国内プラセボ対照試験及び海外2試験併合 (SPD503-301 及び SPD503-304) における  
体重換算投与量別の主な有害事象の発現頻度

	国内プラセボ対照試験				海外2試験併合 (SPD503-301 及び SPD503-304)				
	プラセボ	0.04	0.08	0.12	プラセボ	0.04	0.08	0.12	0.12~
	N=67 n (%)	N=66 n (%)	N=65 n (%)	N=66 n (%)	N=149 n (%)	N=128 n (%)	N=217 n (%)	N=117 n (%)	N=51 n (%)
全ての有害事象	41 (61.2)	50 (75.8)	53 (81.5)	61 (92.4)	104 (69.8)	94 (73.4)	168(77.4)	96 (82.1)	47 (92.2)
中止に至った有害事象	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	10 (15.2)	5 (3.4)	7 (5.5)	21 (9.7)	22 (18.8)	10 (19.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (2.0)
傾眠	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)	10 (6.7)	22 (17.2)	55 (25.3)	44 (37.6)	27 (52.9)
鼻咽頭炎	16 (23.9)	19 (28.8)	15 (23.1)	9 (13.6)	9 (6.0)	4 (3.1)	7 (3.2)	4 (3.4)	1 (2.0)
頭痛	4 (6.0)	5 (7.6)	8 (12.3)	9 (13.6)	28 (18.8)	31 (24.2)	55 (25.3)	20 (17.1)	14 (27.5)
血圧低下	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)	0	3 (2.3)	4 (1.8)	3 (2.6)	0
徐脈	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)	0	0	1 (0.5)	3 (2.6)	0
低血圧	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	6 (2.8)	4 (3.4)	2 (3.9)
倦怠感	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)	6 (4.0)	7 (5.5)	11 (5.1)	10 (8.5)	3 (5.9)
便秘	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (2.3)	2 (1.7)	4 (7.8)
下痢	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.1)	6 (4.0)	3 (2.3)	5 (2.3)	3 (2.6)	1 (2.0)
腹痛	1 (1.5)	6 (9.1)	2 (3.1)	4 (6.1)	1 (0.7)	0	2 (0.9)	0	0
遺尿	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	1 (0.7)	0	2 (0.9)	4 (3.4)	1 (2.0)
嘔吐	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	7 (4.7)	2 (1.6)	4 (1.8)	5 (4.3)	3 (5.9)
インフルエンザ	2 (3.0)	4 (6.1)	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (1.3)	0	2 (0.9)	2(1.7)	0
挫傷	2 (3.0)	4 (6.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)	0	0
浮動性めまい	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	6 (4.0)	8 (6.3)	12 (5.5)	8 (6.8)	4 (7.8)
疲労	0	1 (1.5)	0	0	5 (3.4)	16 (12.5)	29 (13.4)	16 (13.7)	11 (21.6)
鎮静	0	0	0	0	6 (4.0)	8 (6.3)	18 (8.3)	18 (15.4)	7 (13.7)
上腹部痛	0	0	0	0	11 (7.4)	10 (7.8)	13 (6.0)	16 (13.7)	12 (23.5)
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)	2 (1.7)	3 (5.9)

0.04 : 0.04 mg/kg 以下を投与, 0.08 : 0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下を投与, 0.12 : 0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下を投与, 0.12~ : 0.12 mg/kg 超を投与

2.7.3.1.8 海外プラセボ対照試験における体重換算用量区分

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304) で事後解析に用いた体重換算用量の区分は国内プラセボ対照試験で用いたものと異なる [2.7.6.12.2 項, 2.7.6.13.2 項参照] が, 本項では, 海外プラセボ対照試験についても国内プラセボ対照試験と同じ体重換算用量区分による結果を示す。海外試験及び国内試験の体重換算用量の区分を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6 海外プラセボ対照試験と国内プラセボ対照試験の体重換算用量区分

体重換算用量の名称	0.01~0.04 mg/kg	0.05~0.08 mg/kg	0.09~0.12 mg/kg	0.13~0.17 mg/kg
海外試験 (報告書作成時の解析)	0.044 mg/kg 以下	0.045 mg/kg 以上 0.084 mg/kg 以下	0.085 mg/kg 以上 0.124 mg/kg 以下	0.125 mg/kg 以上 0.174 mg/kg 以下
国内試験 (CTD 作成時の追加解析)	0.04 mg/kg 以下	0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下	0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下	0.12 mg/kg 超 0.17 mg/kg 以下

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3122) (評価試験)

小児 (6~17 歳) ADHD 患者を対象に、本剤の体重換算用量 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 及び 0.12 mg/kg 投与時の有効性を検討した。

主要評価指標である、最終評価時 (Week 7) における ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は、0.04 mg/kg 群で-10.73 (1.24), 0.08 mg/kg 群で-14.60 (1.25), 0.12 mg/kg 群で-16.89 (1.29) であり、固定順序法により多重性を調整した結果、いずれの投与群でも、プラセボ群 [-6.70 (1.24)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (0.04 mg/kg 群 : P=0.0148, 0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群 : P<0.0001)。また、本剤の有効性には用量反応性が示唆された。

副次評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各サブスケールスコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD, 及び各種部分集団解析) の多数の項目で、本剤の各用量群は、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。

なお、本治験での効果サイズは、0.04 mg/kg 群で 0.43, 0.08 mg/kg 群で 0.85, 0.12 mg/kg 群で 1.09, 全体で 0.76 であった [2.7.3.3.2 項, 2.7.6.10.2 (4) 項参照]。

#### 2.7.3.2.2 国内継続長期試験 (A3131) (評価試験)

小児 (6~17 歳) ADHD 患者を対象に、本剤を 53 週間 (治療期 51 週間, 漸減期 2 週間) 用量調節投与した時の投与 51 週間までの有効性を検討した。

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 11 まで経時的に改善した後、改善が維持され、本剤の長期投与により有効性が長期にわたって持続したと考えられた。変化量の平均値 (標準偏差) は、Week 51 では-8.3 (8.8) であり、その 95%信頼区間は-9.9 ~ -6.7 であった。その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア, Conners 3 の各サブスケールスコア, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD) の多数の項目で、治験期間における症状の改善が認められ、本剤の長期投与により有効性が持続したと考えられた [2.7.3.5.2 項, 2.7.6.20.2 (4) 項参照]。

#### 2.7.3.2.3 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 (SPD503-301) (評価試験)

最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、Dunnett の調整を適用したもとの、全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。4 mg 群の改善が最も大きく、用量反応性が示唆された。体重当たりの用量に換算すると、0.01~0.04 mg/kg, 0.05~0.08 mg/kg, 0.09~0.12 mg/kg, 0.13~0.17 mg/kg の区分のうち、0.05~0.08 mg/kg, 0.09~0.12 mg/kg, 0.13~0.17 mg/kg で、プラセボと比較して統計的に有意にスコアが改善した。

最終評価時点での ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) も、全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CPRS-R 合計スコアは、全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CGI-I 及び PGA の改善率は、全ての本剤群 (2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、

プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった [2.7.6.12.2 (4) 項参照].

#### 2.7.3.2.4 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-2 (SPD503-304) (評価試験)

最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、全ての本剤群 (1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。2 mg 群, 3 mg 群及び 4 mg 群の結果から、用量反応性が示唆された。体重当たりの用量に換算すると、0.01~0.04 mg/kg, 0.05~0.08 mg/kg, 0.09~0.12 mg/kg, 0.13~0.16 mg/kg の区分の全てで、プラセボ群と比較して統計的に有意にスコアが改善した。

最終評価時点での ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) も、全ての本剤群 (1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CPRS-R 合計スコアは、全ての本剤群 (1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CGI-I 及び PGA の改善率は、2 mg 群以外の全ての本剤群 (1 mg 群, 3 mg 群, 4 mg 群) で、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった [2.7.6.13.2 (4) 項参照].

#### 2.7.3.2.5 外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-312) (評価試験)

最終評価時点 (Week 13) での ADHD-RS-IV 合計スコアは、プラセボ群と比較して本剤群で統計的に有意に改善した。体重当たりの用量に換算すると、0.01~0.04 mg/kg, 0.05~0.08 mg/kg, 0.09~0.12 mg/kg の区分の全てで、プラセボ群と比較してスコアの改善が大きかった (検定せず)。

最終評価時点での ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) も、プラセボ群と比較して本剤群で統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CGI-I の改善率は、プラセボ群と比較して本剤群で統計的に有意に高かった。

CGI-S で最終評価時点に正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で統計的に有意に高かった [2.7.6.15.2 (4) 項参照].

#### 2.7.3.2.6 外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 3 相試験 (SPD503-313) (参考試験)

最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、本剤朝投与群, 本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。体重当たりの用量に換算すると、本剤朝投与群の 0.05~0.08 mg/kg 及び 0.09~0.12 mg/kg の区分, 本剤夕投与群の 0.01~0.04 mg/kg 及び 0.05~0.08 mg/kg の区分で、プラセボ群と比較して統計的に有意にスコアが改善した。

最終評価時点での ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) は、本剤朝投与群, 本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での Conners 評価スケール保護者用ロングフォーム (CPRS-R:L) 反抗性サブスケールスコアは、本剤朝投与群, 本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CGI-I 及び PGA の改善率は、本剤朝投与群、本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。

CGI-S で最終評価時点に正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤夕投与群で統計的に有意に高かった [2.7.6.16.2 (4) 項参照]。

#### 2.7.3.2.7 外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) (参考試験)

最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、本剤朝投与群、本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) は、本剤朝投与群、本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CPRS-R:L 合計スコアは、本剤朝投与群、本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CGI-I 改善率は、本剤朝投与群、本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。

CGI-S で最終評価時点に正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合は、本剤朝投与群、本剤夕投与群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった [2.7.6.17.2 (4) 項参照]。

#### 2.7.3.2.8 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相治療中止試験 (SPD503-315) (参考試験)

二重盲検用量維持期における効果不十分例は、本剤群と比較してプラセボ群で統計的に有意に多かった。

非盲検用量維持期終了時点で、ADHD-RS-IV 合計スコアは、非盲検ベースライン時と比較して統計的に有意に低下した。また、年齢区分 (6~12 歳, 13~17 歳) 別の ADHD-RS-IV 合計スコア変化量にはほとんど差がなかった [2.7.6.18.2 (4) 項参照]。

#### 2.7.3.2.9 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (ストラテラ・プラセボ対照) (SPD503-316) (参考試験)

最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、本剤群、ストラテラ群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。プラセボ群との差に基づいて算出した効果サイズは、本剤群で 0.76、ストラテラ群で 0.32 であった。

最終評価時点での CGI-I 改善率は、本剤群、ストラテラ群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。

CGI-S で最終評価時点に正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合は、本剤群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高かったが、ストラテラ群ではプラセボ群に対して有意差が認められなかった [2.7.6.19.2 (3) 項参照]。

2.7.3.2.10 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続)  
(SPD503-303) (参考試験)

最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、2 mg 投与例、3 mg 投与例、4 mg 投与例のいずれでも、ベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での年齢区分別 (6~12 歳, 13~17 歳) の ADHD-RS-IV 合計スコアは、2 mg 投与例、3 mg 投与例、4 mg 投与例のいずれでも、6~12 歳, 13~17 歳ともにベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) は、2 mg 投与例、3 mg 投与例、4 mg 投与例のいずれでも、ベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した。また、年齢区分別 (6~12 歳, 13~17 歳) に評価した結果、両年齢区分ともに、いずれの用量でも、ベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した [2.7.6.22.2 (4) 項参照]。

2.7.3.2.11 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) (SPD503-305) (参考試験)

最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、1 mg 投与例、2 mg 投与例、3 mg 投与例、4 mg 投与例 (漸減前用量での用量区分) のいずれでも、ベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での年齢区分別 (6~12 歳, 13~17 歳) の ADHD-RS-IV 合計スコアは、いずれの年齢区分でも、ベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した。

各被験者に最低 1 回でも投与された用量を体重あたりの用量に換算して評価した結果、最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアは、0.01~0.04 mg/kg 投与例、0.05~0.08 mg/kg 投与例、0.09~0.12 mg/kg 投与例、0.13~0.17 mg/kg 投与例のいずれでも、ベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した。また、この用量区分で、本剤単独投与と中枢刺激薬との併用投与の症例に分けて評価した結果、単独投与、併用投与ともに、いずれの用量区分でも最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアはベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した。

最終評価時点での CPRS-R:L 合計スコアは、1 mg 投与例、2 mg 投与例、3 mg 投与例、4 mg 投与例 (漸減前用量での用量区分) のいずれでも、ベースライン (先行試験) と比較して統計的に有意に改善した [2.7.6.23.2 (4) 項参照]

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、プラセボを対照に本剤の有効性及び安全性を検討した国内プラセボ対照試験 (A3122) 及び海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304, SPD503-301 と SPD503-304 の併合, SPD503-312) について記載する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

国内プラセボ対照試験の治験完了例・中止例の内訳を表 2.7.3.3-1 に、海外プラセボ対照試験の治験完了例・中止例の内訳を表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3 に示す。

国内プラセボ対照試験の登録例は、0.04 mg/kg 群が 66 例、0.08 mg/kg 群が 66 例、0.12 mg/kg 群が 67 例、プラセボ群が 67 例であり、投与群間で大きな差異は認められなかった。治療期に治験を中止した被験者の割合は 0.04 mg/kg 群で 7.6%、0.08 mg/kg 群で 7.6%、0.12 mg/kg 群で 19.4%、プラセボ群で 7.5%であり、0.12 mg/kg 群でやや高かった。本治験では、被験者自身の至適用量とは無関係に、用量が強制的に増量されたため、高用量の投与群でやや高い中止率になったものと考えられる。0.12 mg/kg 群の治療期中止理由の多くが有害事象であった。

海外プラセボ対照試験で治験を中止した被験者の割合は、SPD503-301 試験では、本剤 2 mg 群で 33.3%、3 mg 群で 36.0%、4 mg 群で 43.0%、プラセボ群で 38.4%であり、主な中止理由は、本剤群では有害事象発現、プラセボ群では効果不十分であった。SPD503-304 試験では、本剤 1 mg 群で 27.4%、2 mg 群で 27.7%、3 mg 群で 41.5%、4 mg 群で 39.4%、プラセボ群で 37.9%であり、主な中止理由は、本剤群では被験者の申し出、プラセボ群では有害事象発現及び被験者の申し出であった。また、SPD503-312 試験では、本剤群で 33.1%、プラセボ群で 35.0%であり、主な中止理由は、本剤群では被験者の申し出、プラセボ群では効果不十分であった。

表 2.7.3.3-1 治験完了例・中止例の内訳 (全登録被験者) –国内プラセボ対照試験

投与群	プラセボ n (%)	0.04 mg/kg n (%)	0.08 mg/kg n (%)	0.12 mg/kg n (%)
登録例	67	66	66	67
治療期完了例	62 (92.5)	61 (92.4)	61 (92.4)	54 (80.6)
治療期中止例	5 (7.5)	5 (7.6)	5 (7.6)	13 (19.4)
中止理由				
有害事象発現	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	10 (14.9)
被験者/代諾者の申し出	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)
追跡不能	0	0	0	0
効果不十分	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
不適格	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
その他	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0
漸減期完了例	65 (97.0)	63 (95.5)	61 (92.4)	59 (88.1)
漸減期中止例	0	0	0	1 (1.5)
中止理由				
有害事象発現	0	0	0	1 (1.5)
被験者/代諾者の申し出	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
効果不十分	0	0	0	0
不適格	0	0	0	0
その他	0	0	0	0
有効性解析対象集団 (m-ITT)	67 (100.0)	66 (100.0)	65 (98.5)	66 (98.5)

表 2.7.3.3-2 治験完了例・中止例の内訳 (全登録被験者)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304)

試験番号	SPD503-301				SPD503-304				
	プラセボ n (%)	2 mg n (%)	3 mg n (%)	4 mg n (%)	プラセボ n (%)	1 mg n (%)	2 mg n (%)	3 mg n (%)	4 mg n (%)
登録例	86 (100.0)	87 (100.0)	86 (100.0)	86 (100.0)	66 (100)	62 (100)	65 (100)	65 (100)	66 (100)
完了例	53 (61.6)	58 (66.7)	55 (64.0)	49 (57.0)	41 (62.1)	45 (72.6)	47 (72.3)	38 (58.5)	40 (60.6)
中止例	33 (38.4)	29 (33.3)	31 (36.0)	37 (43.0)	25 (37.9)	17 (27.4)	18 (27.7)	27 (41.5)	26 (39.4)
中止理由									
有害事象発現	1 (1.2)	9 (10.3)	13 (15.1)	20 (23.3)	5 (7.6)	2 (3.2)	2 (3.1)	6 (9.2)	9 (13.6)
死亡	---	---	---	---	---	---	---	---	---
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.2)	3 (3.4)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0
被験者の申し出	9 (10.5)	2 (2.3)	3 (3.5)	4 (4.7)	5 (7.6)	6 (9.7)	8 (12.3)	8 (12.3)	4 (6.1)
妊娠	---	---	---	---	---	---	---	---	---
追跡不能	3 (3.5)	2 (2.3)	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (6.1)	4 (6.5)	1 (1.5)	5 (7.7)	8 (12.1)
効果不十分	15 (17.4)	8 (9.2)	6 (7.0)	7 (8.1)	---	---	---	---	---
その他	4 (4.7)	5 (5.7)	5 (5.8)	3 (3.5)	10 (15.2)	4 (6.5)	7 (10.8)	8 (12.3)	5 (7.6)
有効性解析対象集団 (ITT)	78 (90.7)	84 (96.6)	82 (95.3)	81 (94.2)	63 (95.5)	57 (91.9)	63 (96.9)	60 (92.3)	63 (95.5)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 7, 5.3.5.1-04 Table 8]

表 2.7.3.3-3 治験完了例・中止例の内訳 (全登録被験者)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

試験番号	SPD503-312	
	プラセボ n (%)	本剤 n (%)
登録例	157 (100.0)	157 (100.0)
用量維持期完了例	110 (70.1)	117 (74.5)
漸減期完了例	103 (65.6)	106 (67.5)
追跡調査期完了例	102 (65.0)	105 (66.9)
中止例	55 (35.0)	52 (33.1)
中止理由		
有害事象発現	3 (1.9)	9 (5.7)
治験実施計画書からの逸脱	3 (1.9)	1 (0.6)
被験者の申し出	13 (8.3)	16 (10.2)
追跡不能	4 (2.5)	11 (7.0)
効果不十分	25 (15.9)	9 (5.7)
その他	7 (4.5)	6 (3.8)
有効性解析対象集団 (FAS)	155 (98.7)	157 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 7]

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

国内プラセボ対照試験について、有効性解析対象集団 (m-ITT) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に示す。また、海外プラセボ対照試験 [SPD503-301, SPD503-304, 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304), SPD503-312] について、有効性解析対象集団 (ITT 又は FAS. ただし SPD503-312 のみ安全性解析対象集団) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-5～表 2.7.3.3-8 に示す。

女性より男性が多く、年齢層は 13 歳以上より 12 歳以下が多い点で、国内試験と海外試験 (ただし対象年齢が 13 歳以上であった SPD503-312 試験を除く) とは共通していた。ADHD サブタイプについては、混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型の順で多く、多動性-衝動性優勢型の被験者はわずかであったことも、国内試験と海外試験とで共通していた。

表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群		プラセボ N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
性別	男	57 (85.1)	52 (78.8)	57 (87.7)	54 (81.8)
	女	10 (14.9)	14 (21.2)	8 (12.3)	12 (18.2)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	56 (83.6)	55 (83.3)	55 (84.6)	56 (84.8)
	13 以上	11 (16.4)	11 (16.7)	10 (15.4)	10 (15.2)
	例数	67	66	65	66
	平均値	9.5	10.2	9.7	9.1
	標準偏差	2.6	2.0	2.5	2.4
身長 (cm)	例数	67	66	65	66
	平均値	135.40	140.48	136.45	132.85
	標準偏差	16.19	14.15	15.61	14.65
体重 (kg)	17 未満	0	0	0	0
	17 以上 25 未満	23 (34.3)	0	17 (26.2)	24 (36.4)
	25 以上 35 未満	21 (31.3)	40 (60.6)	26 (40.0)	22 (33.3)
	35 以上 45 未満	12 (17.9)	10 (15.2)	11 (16.9)	9 (13.6)
	45 以上 55 未満	6 (9.0)	9 (13.6)	5 (7.7)	9 (13.6)
	55 以上 65 未満	3 (4.5)	4 (6.1)	5 (7.7)	2 (3.0)
	65 以上	2 (3.0)	3 (4.5)	1 (1.5)	0
	例数	67	66	65	66
	平均値	33.14	37.26	33.70	31.59
	標準偏差	12.67	11.82	13.02	10.67
ADHD サブタイプ	混合型	43 (64.2)	45 (68.2)	40 (61.5)	49 (74.2)
	不注意優勢型	23 (34.3)	21 (31.8)	22 (33.8)	16 (24.2)
	多動性-衝動性優勢型	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)

表 2.7.3.3-5 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

投与群		プラセボ N=78 n (%)	2 mg N=84 n (%)	3 mg N=82 n (%)	4 mg N=81 n (%)
性別	男	58 (74.4)	65 (77.4)	66 (80.5)	52 (64.2)
	女	20 (25.6)	19 (22.6)	16 (19.5)	29 (35.8)
年齢 (歳)	6 以上 8 以下	22 (28.2)	16 (19.0)	20 (24.4)	27 (33.3)
	9 以上 12 以下	37 (47.4)	51 (60.7)	37 (45.1)	39 (48.1)
	13 以上 17 以下	19 (24.4)	17 (20.2)	25 (30.5)	15 (18.5)
	例数	78	84	82	81
	平均値	10.6	10.6	10.8	10.1
	標準偏差	2.73	2.29	2.80	2.85
体重 (lb)	例数	78	84	82	81
	平均値	93.8	99.4	98.2	93.6
	標準偏差	30.73	38.83	37.17	36.17
身長 (in)	例数	78	84	82	81
	平均値	56.98	58.12	57.68	56.22
	標準偏差	6.677	6.131	7.146	6.100
ADHD サブタイプ	混合型	62 (79.5)	53 (63.1)	64 (78.0)	56 (69.1)
	不注意優勢型	16 (20.5)	28 (33.3)	17 (20.7)	23 (28.4)
	多動性-衝動性優勢型	0	3 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.5)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 1.3.2]

表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

投与群		プラセボ N=63 n (%)	1 mg N=57 n (%)	2 mg N=63 n (%)	3 mg N=60 n (%)	4 mg N=63 n (%)
性別	男	44 (69.8)	37 (64.9)	44 (69.8)	44 (73.3)	51 (81.0)
	女	19 (30.2)	20 (35.1)	19 (30.2)	16 (26.7)	12 (19.0)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	45 (71.4)	50 (87.7)	46 (73.0)	41 (68.3)	48 (76.2)
	13 以上 17 以下	18 (28.6)	7 (12.3)	17 (27.0)	19 (31.7)	15 (23.8)
	例数	63	57	63	60	63
	平均値	10.7	9.2	10.7	11.1	10.6
	標準偏差	2.92	2.17	2.76	2.76	2.55
	体重 (pounds)	例数	63	57	63	60
	平均値	98.37	76.61	99.25	101.10	101.51
	標準偏差	37.896	16.617	31.787	38.145	37.724
身長 (inches)	例数	63	57	63	60	63
	平均値	57.56	54.10	57.76	57.99	57.69
	標準偏差	6.380	4.595	6.204	6.080	6.068
ADHD サブタイプ	混合型	38 (60.3)	44 (77.2)	48 (76.2)	44 (73.3)	45 (71.4)
	不注意優勢型	22 (34.9)	12 (21.1)	14 (22.2)	15 (25.0)	18 (28.6)
	多動性-衝動性優勢型	3 (4.8)	1 (1.8)	1 (1.6)	1 (1.7)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 1.3.3]

表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (FAS)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

		プラセボ N=141 n (%)	1 mg N=57 n (%)	2 mg N=147 n (%)	3 mg/kg N=142 n (%)	4 mg/kg N=144 n (%)
性別	男	102 (72.3)	37 (64.9)	109 (74.1)	110 (77.5)	103 (71.5)
	女	39 (27.7)	20 (35.1)	38 (25.9)	32 (22.5)	41 (28.5)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	104 (73.8)	50 (87.7)	113 (76.9)	98 (69.0)	114 (79.2)
	13 以上	37 (26.2)	7 (12.3)	34 (23.1)	44 (31.0)	30 (20.8)
	例数	141	57	147	142	144
	平均値	10.7	9.2	10.6	10.9	10.3
	標準偏差	2.81	2.17	2.49	2.78	2.72
身長 (in)	例数	141	57	147	142	144
	平均値	57.26	54.10	58.03	57.86	56.89
	標準偏差	6.530	4.595	6.151	6.670	6.104
体重 (lb)	75 未満	46 (32.6)	29 (50.9)	44 (29.9)	49 (34.5)	51 (35.4)
	75 以上 110 未満	47 (33.3)	28 (49.1)	49 (33.3)	40 (28.2)	47 (32.6)
	110 以上	48 (34.0)	0	54 (36.7)	53 (37.3)	46 (31.9)
	例数	141	57	147	142	144
	平均値	96.4	76.6	99.7	99.6	97.4
	標準偏差	34.28	16.62	36.15	37.60	37.07
ADHD サブタイプ	混合型	100 (70.9)	44 (77.2)	101 (68.7)	108 (76.1)	101 (70.1)
	不注意優勢型	38 (27.0)	12 (21.1)	42 (28.6)	32 (22.5)	41 (28.5)
	多動性-衝動性優勢型	3 (2.1)	1 (1.8)	4 (2.7)	2 (1.4)	2 (1.4)

[出典：添付資料 5.3.5.3-01 M2.7.3 Table 1.1.1]

表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

投与群		プラセボ N=155 n (%)	本剤 N=157 n (%)
性別	男	99 (63.9)	103 (65.6)
	女	56 (36.1)	54 (34.4)
年齢 (歳)	例数	155	157
	平均値	14.6	14.5
	標準偏差	1.44	1.35
体重 (kg)	34.0 - 41.4	10 (6.5)	10 (6.4)
	41.5 - 49.4	19 (12.3)	19 (12.1)
	49.5 - 58.4	41 (26.5)	41 (26.1)
	58.5 - 91.0	85 (54.8)	87 (55.4)
	例数	155	157
	平均値	60.54	61.05
	標準偏差	12.310	12.509
身長 (cm)	例数	155	157
	平均値	166.5	166.0
	標準偏差	9.82	9.62
ADHD サブタイプ	混合型	106 (68.4)	106 (67.5)
	不注意優勢型	45 (29.0)	46 (29.3)
	多動性-衝動性優勢型	4 (2.6)	5 (3.2)

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 1.2.1, Table 1.2.2]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア)

(1) 国内プラセボ対照試験

国内プラセボ対照試験の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、主要評価指標である、最終評価時 (Week 7) の結果を表 2.7.3.3-9 に示す。

最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は、0.04 mg/kg 群で-10.73 (1.24), 0.08 mg/kg 群で-14.60 (1.25), 0.12 mg/kg 群で-16.89 (1.29) であり、固定順序法によって多重性を調整した結果、いずれの投与群でも、プラセボ群 [-6.70 (1.24)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (0.04 mg/kg 群 : P=0.0148, 0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群 : P<0.0001)。

上記の変化量を、本剤の投与群間で比較した結果を表 2.7.3.3-10 に示す。ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量について、プラセボ群を除いた本剤群に対する MMRM モデルを用いて本剤群間で比較した結果、0.04 mg/kg 群と 0.12 mg/kg 群との間で統計的に有意差が認められた (P=0.0014)。0.04 mg/kg 群と 0.08 mg/kg 群, 0.08 mg/kg 群と 0.12 mg/kg 群との間には統計的に有意差は認められなかったものの、ベースラインからの変化量の結果から、本剤の有効性には用量反応性が示唆された。

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、評価時点別にみると、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 1 以降の全ての時点でプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。また、0.04 mg/kg 群については、Week 3 以降の全ての時点で同様に改善した [2.7.6.10.2 (4) 項参照]。

ADHD-RS-IV 合計スコアのプラセボ群との差に基づいて算出した効果サイズを表 2.7.3.3-11 に示す。本試験での効果サイズは、0.04 mg/kg 群で 0.43, 0.08 mg/kg 群で 0.85, 0.12 mg/kg 群で 1.09, 本剤群全体で 0.76 であった。

表 2.7.3.3-9 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値 [a]
プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.70 (1.24)		
0.04 mg/kg	66	36.08 (7.86)	61	24.92 (11.77)	-10.73 (1.24)	-4.03 [-7.26, -0.79]	0.0148
0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89 [-11.14, -4.65]	<.0001
0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.89 (1.29)	-10.19 [-13.48, -6.89]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群, 評価時点, 投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上), 年齢区分 (13 歳未満, 13 歳以上)

分散共分散構造：無構造

[a] 多重比較, 固定順序法により Week 7 での P 値を算出

0.12 mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) により有意差が認められた場合のみ 0.08 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行い, この比較で有意差が認められた場合のみ 0.04 mg/kg とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行う。

表 2.7.3.3-10 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量の群間比較 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの変化量
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)
0.04 mg/kg	66	36.08 (7.86)	61	24.92 (11.77)	-10.65 (1.32)
0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.49 (1.33)
0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.81 (1.37)

比較する投与群		投与群間比較 調整平均値の差 [調整済み95%信頼区間] [a]	調整済みP値 [a]
0.12 mg/kg	0.08 mg/kg	-2.32 [-6.43, 1.79]	0.3796
0.12 mg/kg	0.04 mg/kg	-6.16 [-10.26, -2.07]	0.0014
0.08 mg/kg	0.04 mg/kg	-3.85 [-7.88, 0.19]	0.0652

[a] Tukey's test により算出

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-11 効果サイズ (Week 7)

モデル	投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差
1	プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.70 (1.24)	
	0.04 mg/kg	66	36.08 (7.86)	61	24.92 (11.77)	-10.73 (1.24)	-4.03
	0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89
	0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.89 (1.29)	-10.19
2	プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.69 (1.27)	
	本剤全体	197	36.34 (8.22)	176	22.02 (11.75)	-13.98 (0.83)	-7.29

	プラセボに対する効果サイズ	MMRM による Week 7 での標準偏差
0.04 mg/kg	0.43	9.32
0.08 mg/kg	0.85	9.32
0.12 mg/kg	1.09	9.32
本剤全体	0.76	9.54

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

## (2) 海外プラセボ対照試験

海外プラセボ対照試験の ADHD-RS-IV 合計スコアについて、エンドポイントでのベースラインからの変化量を体重換算用量間で比較した結果を表 2.7.3.3-12～表 2.7.3.3-15 に示す。海外プラセボ対照試験は国内プラセボ対照試験と異なり体重換算用量による投与群を設定した試験ではないが、SPD503-301 試験及び SPD503-304 試験では試験実施後に体重換算用量間を比較する解析が実施された。しかしながら、当該解析での体重換算用量の区分は国内試験でのそれとは異なった (2.7.3.1.8 項参照)。そこでさらなる追加解析として、これらの海外試験について国内

試験での体重換算用量区分による検討を行い、その結果を以下に示した。なお、>0.12 mg/kg 投与は国内プラセボ対照試験に該当する投与群が存在しない。

SPD503-301 試験では、ADHD-RS-IV 合計スコアは、0.04 mg/kg 以外の全ての用量でプラセボ投与と比較して統計的に有意に改善した。

SPD503-304 試験では、ADHD-RS-IV 合計スコアは、全ての用量でプラセボ投与と比較して統計的に有意に改善した。

2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) では、ADHD-RS-IV 合計スコアは、全ての用量でプラセボ投与と比較して統計的に有意に改善した。

SPD503-312 試験では、ADHD-RS-IV 合計スコアは、本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

表 2.7.3.3-12 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

用量	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	78	38.1 (9.34)	78	29.3 (14.94)	-8.55 (1.38)		
0.04 mg/kg	36	33.2 (11.08)	36	22.9 (14.42)	-11.84 (2.06)	-3.29 [-8.18, -1.61]	0.1872
0.08 mg/kg	115	36.8 (9.03)	115	21.6 (13.50)	-15.43 (1.14)	-6.88 [-10.41, -3.35]	0.0002
0.12 mg/kg	66	37.8 (8.04)	66	19/1 (12.26)	-18.51 (1.50)	-9.96 [-13.97, -5.94]	<0.001
>0.12 mg/kg	30	41.2 (9.48)	30	15.5 (10.17)	-24.22 (2.25)	-15.66 [-20.84, -10.49]	<0.001
本剤全体	247	37.1 (9.34)	247	20.4 (13.07)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：体重換算用量区分

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.12-8]

表 2.7.3.3-13 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

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

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：体重換算用量区分

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.13-7]

表 2.7.3.3-14 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

用量	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	141	38.6 (9.11)	141	28.3 (14.96)	-10.36 (1.05)		
0.04 mg/kg	123	37.9 (9.50)	123	21.3 (12.74)	-16.98 (1.12)	-6.61 [-9.63, -3.60]	<0.0001
0.08 mg/kg	209	37.9 (9.14)	209	21.6 (13.48)	-16.66 (0.86)	-6.30 [-8.97, -3.64]	<0.0001
0.12 mg/kg	108	39.5 (8.44)	108	19.7 (12.48)	-19.41 (1.20)	-9.05 [-12.17, -5.92]	<0.0001
>0.12 mg/kg	50	41.7 (9.00)	50	15.6 (9.62)	-24.62 (1.77)	-14.26 [-18.30, -10.22]	<0.0001
本剤全体	490	38.7 (9.12)	490	20.5 (12.82)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：体重換算用量区分

共変量：ベースラインスコア

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

表 2.7.3.3-15 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

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

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用，体重区分

変量効果：被験者

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

共分散構造：無構造

[出典：表 2.7.6.15-6]

### 2.7.3.3.2.2 副次評価項目

#### (1) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

##### (A) 国内プラセボ対照試験

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアについて、最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-16 に、ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアについて同様に表 2.7.3.3-17 に示す。

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

表 2.7.3.3-16 ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	67	21.78 (3.46)	62	17.61 (5.72)	-4.10 (0.75)		
0.04 mg/kg	66	21.56 (3.81)	61	15.41 (6.27)	-6.07 (0.76)	-1.97 [-3.97, 0.04]	0.0541
0.08 mg/kg	65	21.60 (3.53)	61	13.70 (6.44)	-7.87 (0.76)	-3.77 [-5.78, -1.76]	0.0003
0.12 mg/kg	66	20.94 (3.55)	54	11.98 (6.87)	-8.85 (0.78)	-4.75 [-6.79, -2.70]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-17 ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	67	14.79 (7.71)	62	12.34 (8.11)	-2.71 (0.61)		
0.04 mg/kg	66	14.52 (6.27)	61	9.51 (6.64)	-4.88 (0.62)	-2.17 [-3.77, -0.56]	0.0083
0.08 mg/kg	65	15.35 (6.79)	61	8.70 (6.51)	-6.79 (0.62)	-4.08 [-5.69, -2.47]	<.0001
0.12 mg/kg	66	15.05 (6.74)	54	6.33 (6.27)	-8.28 (0.64)	-5.57 [-7.20, -3.93]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

(B) 海外プラセボ対照試験

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアについて、エンドポイントでのベースラインからの変化量を、SPD503-301 試験は表 2.7.3.3-18 に、SPD503-304 試験は表 2.7.3.3-19 に、2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) は表 2.7.3.3-20 及び表 2.7.3.3-21 に、SPD503-312 試験は表 2.7.3.3-22 に示す。

SPD503-301 試験及び SPD503-304 試験ともに、いずれのサブスケールスコアも、全ての本剤群でプラセボ投与と比較して統計的に有意に改善した。

2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) では、いずれのサブスケールスコアも、全ての本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

SPD503-312 試験では、いずれのサブスケールスコアも本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

表 2.7.3.3-18 ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアの  
エンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT)–海外プラセボ対照試  
験 (SPD503-301)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
不注意							
プラセボ	78	20.86 (4.93)	78	16.08 (7.90)	-4.78 (7.84)		
2 mg	84	20.76 (4.85)	84	12.30 (7.28)	-8.46 (7.49)	-3.74 [-6.37, -1.10]	0.0027
3 mg	82	20.84 (4.21)	82	12.13 (7.06)	-8.71 (7.27)	-3.94 [-6.59, -1.28]	0.0015
4 mg	81	21.67 (4.18)	81	12.16 (7.21)	-9.51 (7.64)	-4.26 [-6.93, -1.60]	0.0006
多動性-衝動性							
プラセボ	78	17.28 (6.61)	78	13.22 (8.34)	-4.06 (6.15)		
2 mg	84	15.33 (7.00)	84	8.39 (7.13)	-6.94 (6.46)	-3.68 [-5.96, -1.41]	0.0005
3 mg	82	15.93 (6.53)	82	8.84 (7.56)	-7.09 (6.96)	-3.58 [-5.87, -1.30]	0.0007
4 mg	81	16.73 (6.65)	81	7.27 (5.80)	-9.46 (7.16)	-5.62 [-7.91, -3.34]	<0.0001

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 各サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.12-12]

表 2.7.3.3-19 ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアの  
エンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT)–海外プラセボ対照試  
験 (SPD503-304)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
不注意							
プラセボ	63	22.2 (4.17)	63	15.8 (7.86)	-6.4 (7.09)		
1 mg	57	22.1 (3.79)	57	11.6 (6.68)	-10.5 (7.02)	-4.16 [-6.7, -1.6]	0.0015
2 mg	63	22.5 (4.19)	63	13.0 (7.74)	-9.5 (8.36)	-2.96 [-5.5, -0.5]	0.0197
3 mg	60	22.6 (3.56)	60	12.6 (7.84)	-10.1 (7.75)	-3.47 [-6.0, -1.0]	0.0070
4 mg	63	22.5 (3.74)	63	12.0 (6.35)	-10.6 (6.42)	-3.99 [-6.5, -1.5]	0.0017
多動性-衝動性							
プラセボ	63	17.1 (6.71)	63	11.3 (8.35)	-5.8 (7.09)		
1 mg	57	19.6 (5.01)	57	9.7 (6.87)	-9.9 (7.67)	-2.65 [-5.0, -0.3]	0.0280
2 mg	63	17.4 (6.86)	63	8.9 (8.05)	-8.5 (7.88)	-2.48 [-4.8, -0.2]	0.0340
3 mg	60	16.4 (7.08)	60	7.1 (5.76)	-9.3 (8.07)	-3.85 [-6.2, -1.5]	0.0012
4 mg	63	18.1 (6.58)	63	7.7 (5.96)	-10.3 (6.72)	-3.94 [-6.2, -1.7]	0.0008

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 各サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.13-9, 表 2.7.6.13-10]

表 2.7.3.3-20 ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	141	21.4 (4.64)	141	16.0 (7.86)	-5.6 (0.60)		
1 mg	57	22.1 (3.79)	57	11.6 (6.68)	-10.0 (0.98)	-4.4 [-6.7, -2.1]	<0.001
2 mg	147	21.5 (4.65)	147	12.7 (7.48)	-9.0 (0.59)	-3.3 [-5.0, -1.7]	<0.001
3 mg	142	21.6 (4.03)	142	12.2 (7.34)	-9.4 (0.60)	-3.8 [-5.4, -2.1]	<0.001
4 mg	144	22.0 (4.00)	144	12.0 (6.85)	-9.9 (0.59)	-4.2 [-5.9, -2.6]	<0.001
本剤全体	490	21.8 (4.19)	490	12.2 (7.16)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン, 試験

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアが得られた時点とした。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01 M2.7.3 Table 1.2.13.1.1, Table 1.2.13.1.3, Table 1.2.13.1.4]

表 2.7.3.3-21 ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	141	17.2 (6.64)	141	12.4 (8.37)	-4.8 (0.53)		
1 mg	57	19.6 (5.01)	57	9.7 (6.88)	-8.0 (0.88)	-3.3 [-5.3, -1.2]	0.002
2 mg	147	16.2 (7.00)	147	8.6 (7.49)	-8.1 (0.52)	-3.3 [-4.8, -1.8]	<0.001
3 mg	142	16.1 (6.75)	142	8.0 (6.84)	-8.6 (0.53)	-3.8 [-5.3, -2.4]	<0.001
4 mg	144	17.3 (6.63)	144	7.4 (5.84)	-9.9 (0.53)	-5.1 [-6.6, -3.6]	<0.001
本剤全体	490	16.9 (6.68)	490	8.2 (6.80)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン, 試験

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアが得られた時点とした。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01 M2.7.3 Table 1.2.7.1.1, Table 1.2.7.1.3, Table 1.2.7.1.4]

表 2.7.3.3-22 ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアの  
エンドポイントでのベースラインからの変化量の群間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験  
(SPD503-312)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量		プラセボとの比較 <sup>1</sup>	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整平均値	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
不注意								
プラセボ	155	23.3 (3.06)	106	12.8 (7.73)	-10.6 (7.32)	-9.655		
本剤	157	22.8 (3.23)	109	9.3 (6.18)	-13.3 (6.14)	-12.400	-2.745 [-4.476, -1.015]	0.002
多動性-衝動性								
プラセボ	155	16.7 (5.75)	106	7.5 (6.93)	-8.9 (6.61)	-8.861		
本剤	157	17.1 (4.93)	109	4.8 (5.13)	-12.5 (5.50)	-12.056	-3.195 [-4.582, -1.808]	<0.001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用，体重区分

変量効果：被験者

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 各サブスケールスコア，ベースライン×評価時点交互作用

共分散構造：無構造

[出典：表 2.7.6.15-9, 表 2.7.6.15-10]

(2) Conners

(A) 国内プラセボ対照試験 (Conners 3 日本語版保護者用)

Conners 3 不注意サブスケールスコアについて，最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-23 に，Conners 3 多動性-衝動性サブスケールスコアについて同様に表 2.7.3.3-24 に，Conners 3 不注意 + 多動性-衝動性サブスケール合計スコアについて同様に表 2.7.3.3-25 に，Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコアについて同様に表 2.7.3.3-26 に，Conners 3 素行障害サブスケールスコアについて同様に表 2.7.3.3-27 に示す。

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

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

表 2.7.3.3-23 Conners 3 不注意サブスケールスコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの  
変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	67	20.87 (5.36)	62	19.02 (5.72)	-1.31 (0.70)		
0.04 mg/kg	66	20.97 (5.26)	61	17.43 (6.68)	-3.03 (0.71)	-1.72 [-3.54, 0.09]	0.0625
0.08 mg/kg	65	19.80 (5.30)	61	15.51 (6.05)	-4.01 (0.71)	-2.70 [-4.52, -0.89]	0.0037
0.12 mg/kg	66	19.64 (5.65)	54	14.91 (6.45)	-4.49 (0.74)	-3.18 [-5.06, -1.31]	0.0010

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン Conners 3 不注意サブスケールスコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)  
 共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-24 Conners 3 多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	67	17.25 (8.21)	62	15.94 (9.28)	-2.18 (0.75)		
0.04 mg/kg	66	17.56 (8.10)	61	13.31 (8.34)	-4.61 (0.75)	-2.43 [-4.31, -0.54]	0.0118
0.08 mg/kg	65	17.49 (7.64)	61	12.16 (8.08)	-5.75 (0.76)	-3.57 [-5.45, -1.68]	0.0002
0.12 mg/kg	66	18.23 (7.91)	54	10.28 (7.16)	-7.98 (0.78)	-5.80 [-7.75, -3.86]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン Conners 3 多動性-衝動性サブスケールスコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-25 Conners 3 不注意 + 多動性-衝動性サブスケール合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	67	38.12 (10.67)	62	34.95 (12.36)	-3.57 (1.30)		
0.04 mg/kg	66	38.53 (11.18)	61	30.74 (13.62)	-7.73 (1.30)	-4.16 [-7.49, -0.84]	0.0144
0.08 mg/kg	65	37.29 (10.49)	61	27.67 (12.50)	-9.76 (1.32)	-6.19 [-9.52, -2.86]	0.0003
0.12 mg/kg	66	37.86 (11.25)	54	25.19 (12.19)	-12.44 (1.37)	-8.87 [-12.30, -5.44]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン Conners 3 不注意及び多動性-衝動性サブスケールスコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-26 Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	67	9.84 (5.51)	62	8.74 (5.36)	-1.37 (0.51)		
0.04 mg/kg	66	11.32 (5.45)	61	8.85 (5.72)	-2.24 (0.51)	-0.87 [-2.19, 0.45]	0.1966
0.08 mg/kg	65	9.86 (5.36)	61	8.54 (5.37)	-1.84 (0.51)	-0.48 [-1.79, 0.84]	0.4775
0.12 mg/kg	66	10.76 (5.78)	54	8.17 (5.30)	-2.91 (0.54)	-1.54 [-2.90, -0.18]	0.0269

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-27 Conners 3 素行障害サブスケールスコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	67	5.00 (4.60)	62	4.27 (3.47)	-1.06 (0.33)		
0.04 mg/kg	66	6.50 (4.89)	61	4.31 (3.95)	-1.88 (0.33)	-0.81 [-1.68, 0.05]	0.0643
0.08 mg/kg	65	6.31 (5.56)	61	4.41 (4.81)	-1.94 (0.34)	-0.88 [-1.74, -0.02]	0.0458
0.12 mg/kg	66	5.48 (4.33)	54	3.91 (4.15)	-1.85 (0.35)	-0.78 [-1.67, 0.10]	0.0833

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン Conners 3 素行障害サブスケールスコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

**(B) 海外プラセボ対照試験 (CPRS-R)**

CPRS-R の各スコアのベースラインからの変化量について、SPD503-301 試験は表 2.7.3.3-28 に、SPD503-304 試験は表 2.7.3.3-29 に、2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) は表 2.7.3.3-30 ~ 表 2.7.3.3-34 に示す。

SPD503-301 試験では、CPRS-R 合計スコアは、3 mg 群の Mean Morning Total 及び Mean Evening Total を除く全ての項目について、本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

SPD503-304 試験では、CPRS-R 合計スコアは、2 mg 群の 24 Hours from Previous Day’s Dose, 4 Hours After Dosing, 12 Hours After Dosing 及び 14 Hours After Dosing, 3 mg 群の 24 Hours from Previous Day’s Dose, 4 mg の 14 Hours After Dosing を除く全ての項目について、本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) では、CPRS-R 合計スコアは、全ての本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。CPRS-R 反抗性サブスケールスコア以外のいずれのサブスケールスコアも、全ての本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。反抗性サブスケールスコアは、1 mg 群のみで、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

表 2.7.3.3-28 CPRS-R 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
<b>Mean Day Total</b>							
プラセボ	77	44.98 (17.77)	65	35.01 (-21.10)	-9.22 (16.12)		
2 mg	84	42.92 (18.48)	66	25.68 (19.09)	-15.08 (14.60)	-6.94 [-13.18, -0.69]	0.0250
3 mg	81	42.32 (18.29)	61	25.13 (19.95)	-14.70 (16.25)	-6.78 [-13.18, -0.37]	0.0350
4 mg	80	43.71 (16.41)	58	22.65 (16.01)	-22.21 (17.02)	-12.83 [-19.30, -6.37]	<0.0001
<b>Mean Morning Total (0600 hours)</b>							
プラセボ	74	40.53 (20.89)	65	32.45 (-22.64)	-7.05 (20.67)		
2 mg	82	37.65 (21.84)	66	22.76 (19.09)	-12.25 (18.98)	-7.22 [-14.36, -0.08]	0.0466
3 mg	80	40.45 (19.94)	61	25.08 (20.53)	-14.32 (19.55)	-7.22 [-14.45, 0.01]	0.0504
4 mg	79	40.65 (18.84)	57	21.95 (16.65)	-19.47 (17.78)	-11.57 [-18.90, -4.24]	0.0007
<b>Mean Afternoon Total (1800 hours)</b>							
プラセボ	74	49.34 (18.95)	63	37.83 (20.87)	-10.06 (17.41)		
2 mg	84	46.99 (19.55)	66	28.00 (20.10)	-16.85 (15.95)	-8.15 [-14.84, -1.45]	0.0122
3 mg	81	45.59 (19.01)	61	26.25 (21.04)	-17.62 (17.90)	-9.23 [-16.09, -2.37]	0.0047
4 mg	78	46.94 (16.27)	58	23.16 (15.85)	-24.93 (18.31)	-15.11 [-22.07, -8.15]	<0.0001
<b>Mean Evening Total (2000 hours)</b>							
プラセボ	74	45.08 (20.30)	64	35.41 (22.28)	-8.87 (18.02)		
2 mg	83	43.75 (20.80)	66	26.26 (21.74)	-15.77 (15.68)	-8.05 [-15.15, -0.95]	0.0215
3 mg	80	40.59 (22.20)	61	24.05 (20.66)	-12.10 (20.80)	-6.56 [-13.90, 0.78]	0.0914
4 mg	77	43.68 (18.89)	57	22.74 (17.09)	-22.09 (20.58)	-13.04 [-20.47, -5.60]	0.0001

共分散分析

応答：CPRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.12-12]

表 2.7.3.3-29 CPRS-R 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

投与群	ベースライン		エンドポイント <sup>1</sup>		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間] <sup>2</sup>	P 値 <sup>3</sup>
<b>Mean Day Total</b>							
プラセボ	63	43.38 (16.83)	53	34.84 (21.75)	-8.03 (17.57)		
1 mg	56	46.55 (17.02)	52	26.07 (19.66)	-20.61 (19.49)	-11.10 [-17.6, -4.5]	0.001
2 mg	63	44.25 (19.71)	55	29.63 (22.12)	-15.43 (19.56)	-6.55 [-13.0, -0.1]	0.0468
3 mg	60	45.33 (18.70)	47	25.88 (19.60)	-17.93 (19.02)	-9.53 [-16.2, -2.8]	0.0056
4 mg	63	40.31 (20.40)	53	26.02 (19.50)	-14.73 (16.87)	-7.52 [-14.0, -1.0]	0.0237
<b>24 Hours from Previous Day's Dose (Pre-dose [0600 hours])<sup>4</sup></b>							
プラセボ	63	43.38 (16.83)	51	29.16 (23.30)	-3.69 (23.22)		
1 mg	56	46.55 (17.02)	52	22.75 (21.30)	-14.52 (22.57)	-8.86 [-16.3, -1.4]	0.0194
2 mg	63	44.25 (19.71)	55	26.36 (26.03)	-9.14 (19.73)	-4.00 [-11.3, 3.3]	0.2843
3 mg	60	45.33 (18.70)	47	24.74 (20.67)	-13.17 (21.38)	-7.35 [-15.0, -0.3]	0.0585
4 mg	63	40.31 (20.40)	52	21.41 (22.67)	-10.56 (20.13)	-7.27 [-14.6, -0.1]	0.053
<b>4 Hours After Dosing (1000 hours)</b>							
プラセボ	63	43.38 (16.83)	53	34.01 (23.40)	-10.75 (20.45)		
1 mg	56	46.55 (17.02)	52	26.22 (20.21)	-22.64 (24.92)	-9.36 [-16.7, -2.0]	0.0123
2 mg	63	44.25 (19.71)	55	28.98 (23.39)	-17.36 (23.20)	-5.41 [-12.7, 1.8]	0.1429
3 mg	60	45.33 (18.70)	47	25.17 (19.27)	-18.38 (20.10)	-7.92 [-15.4, -0.4]	0.0391
4 mg	63	40.31 (20.40)	53	27.27 (20.88)	-17.33 (18.50)	-6.05 [-13.4, 1.3]	0.1049
<b>8 Hours After Dosing (1400 hours)</b>							
プラセボ	63	43.38 (16.83)	53	37.42 (22.96)	-7.24 (19.43)		
1 mg	56	46.55 (17.02)	52	26.76 (21.11)	-22.22 (23.84)	-12.78 [-19.8, -5.8]	0.0004
2 mg	63	44.25 (19.71)	55	29.90 (22.32)	-17.88 (22.33)	-8.97 [-15.9, -2.0]	0.0119
3 mg	60	45.33 (18.70)	47	25.92 (19.59)	-18.75 (18.21)	-11.82 [-19.1, -4.5]	0.0016
4 mg	63	40.31 (20.40)	53	27.16 (18.61)	-17.32 (19.22)	-10.17 [-17.1, -3.2]	0.0042
<b>12 Hours After Dosing (1800 hours)</b>							
プラセボ	63	43.38 (16.83)	53	38.23 (22.55)	-9.64 (19.54)		
1 mg	56	46.55 (17.02)	52	27.87 (21.00)	-22.32 (21.48)	-11.36 [-18.5, -4.2]	0.002
2 mg	63	44.25 (19.71)	55	32.69 (22.89)	-16.25 (21.56)	-5.52 [-12.7, 1.6]	0.1302
3 mg	60	45.33 (18.70)	47	27.15 (20.64)	-18.25 (19.45)	-9.55 [-17.0, -2.1]	0.012
4 mg	63	40.31 (20.40)	52	27.51 (20.58)	-14.77 (21.74)	-7.50 [-14.7, -0.3]	0.0405
<b>14 Hours After Dosing (2000 hours)</b>							
プラセボ	63	43.38 (16.83)	53	35.37 (24.35)	-9.84 (23.00)		
1 mg	56	46.55 (17.02)	51	25.85 (21.80)	-21.18 (22.69)	-10.41 [-18.0, -2.8]	0.0077
2 mg	63	44.25 (19.71)	54	29.92 (24.71)	-15.34 (22.60)	-5.48 [-13.0, 2.0]	0.1506
3 mg	60	45.33 (18.70)	47	26.43 (20.67)	-19.99 (21.75)	-9.76 [-17.7, -1.9]	0.0156
4 mg	63	40.31 (20.40)	51	26.12 (22.34)	-12.81 (21.24)	-6.06 [-13.7, 1.6]	0.1206

共分散分析

応答：CPRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.13-10]

表 2.7.3.3-30 CPRS-R 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	139	43.4 (17.37)	118	34.5 (21.17)	-8.1 (1.54)		
1 mg	56	45.0 (17.78)	52	25.8 (19.83)	-19.6 (2.44)	-11.5 [-17.2, -5.8]	<0.001
2 mg	147	42.9 (19.42)	122	27.4 (20.98)	-14.8 (1.51)	-6.8 [-11.0, -2.5]	0.002
3 mg	141	43.4 (18.61)	110	26.6 (21.24)	-15.2 (1.60)	-7.1 [-11.5, -2.8]	0.001
4 mg	143	44.3 (18.86)	113	24.1 (18.49)	-17.5 (1.58)	-9.5 [-13.8, -5.1]	<0.001
本剤全体	487	42.8 (18.86)	397	26.0 (20.19)	---	---	---

共分散分析

応答：CPRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン, 試験

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

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.3.1.1.1, Table 1.3.1.1.3, Table 1.3.1.1.4]

表 2.7.3.3-31 CPRS-R Index サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	139	21.8 (7.65)	118	17.5 (9.99)	-3.9 (0.76)		
1 mg	56	22.6 (8.31)	52	13.1 (9.33)	-9.6 (1.21)	-5.7 [-8.5, -2.9]	<0.001
2 mg	146	21.5 (8.85)	122	14.0 (9.88)	-7.3 (0.75)	-3.3 [-5.4, -1.2]	0.002
3 mg	142	21.5 (8.29)	110	13.2 (9.90)	-7.7 (0.79)	-3.8 [-5.9, -1.6]	<0.001
4 mg	143	21.0 (8.81)	113	12.3 (8.96)	-8.8 (0.78)	-4.8 [-7.0, -2.7]	<0.001
本剤全体	487	21.5 (8.60)	397	13.2 (9.55)	---	---	---

共分散分析

応答：CPRS-R Index サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン, 試験

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の CPRS-R Index サブスケールスコアが得られた時点とした。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.3.9.1.1, Table 1.3.9.1.3, Table 1.3.9.1.4]

表 2.7.3.3-32 CPRS-R 反抗性サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	141	8.8 (4.95)	118	6.7 (5.06)	-1.8 (0.36)		
1 mg	56	8.0 (4.36)	52	4.8 (4.72)	-3.5 (0.57)	-1.8 [-3.1, -0.4]	0.010
2 mg	147	8.3 (5.00)	122	5.9 (4.93)	-2.2 (0.36)	-0.4 [-1.4, 0.6]	0.419
3 mg	142	9.0 (5.28)	110	6.2 (5.52)	-2.3 (0.38)	-0.5 [-1.6, 0.5]	0.295
4 mg	144	7.4 (4.94)	113	5.0 (4.64)	-2.6 (0.37)	-0.9 [-1.9, 0.2]	0.097
本剤全体	489	8.2 (5.02)	397	5.6 (5.01)	---	---	---

共分散分析

応答：CPRS-R 反抗性サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン，試験

エンドポイントは，ベースライン後かつ漸減前の最終の CPRS-R 反抗性サブスケールスコアが得られた時点とした。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.3.11.1.1, Table 1.3.11.1.3, Table 1.3.11.1.4]

表 2.7.3.3-33 CPRS-R 多動性サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	140	8.1 (4.80)	118	6.2 (5.50)	-1.6 (0.34)		
1 mg	56	8.9 (4.71)	52	5.0 (4.55)	-3.7 (0.55)	-2.0 [-3.3, -0.8]	0.002
2 mg	147	7.9 (5.19)	122	4.2 (4.83)	-3.6 (0.34)	-1.9 [-2.9, -1.0]	<0.001
3 mg	140	7.7 (5.04)	110	3.8 (4.36)	-3.7 (0.36)	-2.1 [-3.1, -1.1]	<0.001
4 mg	141	7.8 (5.23)	113	3.7 (4.05)	-4.2 (0.35)	-2.6 [-3.5, -1.6]	<0.001
本剤全体	484	7.9 (5.11)	397	4.0 (4.45)	---	---	---

共分散分析

応答：CPRS-R 多動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン，試験

エンドポイントは，ベースライン後かつ漸減前の最終の CPRS-R 多動性サブスケールスコアが得られた時点とした。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.3.13.1.1, Table 1.3.13.1.3, Table 1.3.13.1.4]

表 2.7.3.3-34 CPRS-R 認知サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の用量間比較 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	138	10.3 (4.60)	118	8.4 (5.56)	-1.6 (0.43)		
1 mg	56	11.0 (5.12)	51	5.8 (5.21)	-5.0 (0.68)	-3.4 [-5.0, -1.8]	<0.001
2 mg	145	10.2 (5.34)	121	6.5 (5.41)	-3.6 (0.42)	-2.0 [-3.2, -0.8]	0.001
3 mg	141	10.4 (4.99)	110	6.8 (5.60)	-3.2 (0.44)	-1.6 [-2.8, -0.4]	0.011
4 mg	143	10.1 (5.19)	113	6.3 (5.24)	-3.7 (0.43)	-2.1 [-3.3, -0.9]	<0.001
本剤全体	485	10.3 (5.16)	395	6.5 (5.38)	---	---	---

共分散分析

応答：CPRS-R 認知サブスケールスコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン，試験

エンドポイントは，ベースライン後かつ漸減前の最終の CPRS-R 認知サブスケールスコアが得られた時点とした。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.3.15.1.1, Table 1.3.15.1.3, Table 1.3.15.1.4]

### (C) 海外プラセボ対照試験 (CTRS-R)

SPD503-301 試験における CTRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-35 に示す。

Day Total, Morning Total, Afternoon Total のいずれも，全ての用量群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

表 2.7.3.3-35 エンドポイントでの CTRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)  
–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
<b>Mean Day Total</b>							
プラセボ	77	33.86 (19.40)	62	32.15 (19.83)	-1.96 (13.05)		
2 mg	83	34.23 (20.11)	63	20.81 (15.27)	-12.37 (14.86)	-10.84 (-16.51, -5.18)	<0.0001
3 mg	81	33.19 (17.34)	56	18.28 (16.24)	-13.66 (19.04)	-12.71 (-18.55, -6.86)	<0.0001
4 mg	81	38.11 (17.10)	56	21.85 (14.28)	-17.45 (16.10)	-13.09 (-18.95, -7.22)	<0.0001
<b>Mean Morning Total (0600 hours)</b>							
プラセボ	75	33.51 (20.30)	61	30.86 (20.15)	-3.25 (15.16)		
2 mg	82	32.52 (20.35)	63	19.56 (14.56)	-12.69 (17.52)	-10.35 (-16.79, -3.91)	0.0005
3 mg	78	32.56 (18.25)	53	18.73 (18.03)	-11.27 (21.26)	-10.01 (-16.79, -3.23)	0.0017
4 mg	76	39.88 (16.30)	53	22.39 (16.73)	-18.41 (17.13)	-11.47 (-18.33, -4.61)	0.0003
<b>Mean Afternoon Total (1800 hours)</b>							
プラセボ	74	34.47 (19.49)	61	33.42 (20.78)	-1.46 (13.27)		
2 mg	80	36.43 (21.46)	62	23.12 (19.36)	-12.64 (14.92)	-10.90 (-17.02, -4.72)	0.0001
3 mg	76	34.95 (19.88)	52	19.42 (16.97)	-14.99 (19.63)	-13.84 (-20.22, -7.46)	<0.0001
4 mg	78	36.92 (19.29)	56	20.63 (13.39)	-18.28 (18.59)	-15.25 (-21.58, -8.92)	<0.0001

共分散分析

応答：CTRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.12-13]

### (3) CGI-I

#### (A) 国内プラセボ対照試験

最終評価時 (Week 7) の CGI-I の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-36 に示す。

0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった。

表 2.7.3.3-36 最終評価時 (Week 7) の CGI-I 改善率 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 [漸近 95%信頼区間] [a]	P 値 [b]
プラセボ	61	9 (14.8)		
0.04 mg/kg	61	19 (31.1)	16.39 [1.41, 30.57]	0.0515
0.08 mg/kg	61	26 (42.6)	27.87 [11.90, 42.08]	0.0012
0.12 mg/kg	54	32 (59.3)	44.51 [27.27, 58.35]	<.0001

改善：CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] Newcombe hybrid score method

[b] Fisher's exact test.

#### (B) 海外プラセボ対照試験

エンドポイントでの CGI-I の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析

対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-37～表 2.7.3.3-40 に示す。

SPD503-304 試験の 2 mg 群を除いて、全ての試験 (併合解析を含む) の全ての用量群で、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった。

表 2.7.3.3-37 エンドポイントでの CGI-I 改善率 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301 試験)

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 (%)	P 値 [a]
プラセボ	78	20 (25.64)		
2 mg	84	47 (55.95)	30.31	<0.0001
3 mg	82	41 (50.00)	24.36	0.0016
4 mg	81	45 (55.56)	29.92	0.0001

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の CGI-I が得られた時点とした。

改善：CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] Cochran-Mantel-Haenszel 検定

[出典：表 2.7.6.12-14]

表 2.7.3.3-38 エンドポイントでの CGI-I 改善率 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-304 試験)

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 (%)	P 値 [a]
プラセボ	63	19 (30.2%)		
1 mg	57	31 (54.4%)	24.20%	0.0074
2 mg	63	27 (42.9%)	12.70%	0.1404
3 mg	60	33 (55.0%)	24.80%	0.0055
4 mg	63	35 (55.6%)	25.40%	0.0041

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の CGI-I が得られた時点とした。

改善：CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] Cochran-Mantel-Haenszel 検定

[出典：表 2.7.6.13-11]

表 2.7.3.3-39 エンドポイントでの CGI-I 改善率 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の比 (用量/プラセボ) [比の 95%信頼区間]	P 値 [a]
プラセボ	141	39 (27.7)		
1 mg	57	80 (46.0)	3.16 [1.62, 6.16]	<0.001
2 mg	147	98 (50.0)	2.65 [1.62, 4.33]	<0.001
3 mg	142	54 (64.3)	2.84 [1.73, 4.66]	<0.001
4 mg	144	28 (77.8)	3.36 [2.05, 5.51]	<0.001
本剤全体	490	260 (53.1)	---	---

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の CGI-I が得られた時点とした。

改善：CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] ロジスティック回帰により算出

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.4.1.1.3]

表 2.7.3.3-40 エンドポイントでの CGI-I 改善率 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312 試験)

投与群	例数	改善した例数及び改善率 (%)	P 値 [a]
プラセボ	155	71 (45.8%)	<0.001
本剤	154	104 (67.5%)	

エンドポイントは、ベースライン後かつ漸減前の最終の CGI-I が得られた時点とした。

改善：CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] 体重区分を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(4) CGI-S

(A) 国内プラセボ対照試験

CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の解析対象集団に占める割合について、ベースライン及び最終評価時 (Week 7) の結果を表 2.7.3.3-41 に示す。

ベースラインでは、正常又はほとんど異常なしと判定された被験者はみられなかったが、Week 7 では、プラセボ群で 61 例中 2 例 (3.3%)、0.04 mg/kg 群で 61 例中 1 例 (1.6%)、0.08 mg/kg 群で 61 例中 3 例 (4.9%)、0.12 mg/kg 群で 54 例中 12 例 (22.2%) の被験者が正常又はほとんど異常なしと判定された。0.12 mg/kg 群では、正常又はほとんど異常なしと判定された被験者数がプラセボ群と比較して統計的に有意に多かった。

表 2.7.3.3-41 CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

評価時点	投与群	例数	正常又はほとんど異常なしの例数及びその割合 (%)	プラセボとの比較	
				改善率の差 [漸近 95%信頼区間] [a]	P 値 [b]
ベースライン	プラセボ	67	0		
	0.04 mg/kg	66	0	—	—
	0.08 mg/kg	65	0	—	—
	0.12 mg/kg	66	0	—	—
Week 7	プラセボ	61	2 (3.3)		
	0.04 mg/kg	61	1 (1.6)	-1.64 [-9.66, 5.83]	1.0000
	0.08 mg/kg	61	3 (4.9)	1.64 [-6.91, 10.54]	1.0000
	0.12 mg/kg	54	12 (22.2)	18.94 [6.94, 31.88]	0.0030

正常又はほとんど異常なしと判定された被験者: CGI-S スコアが 1 (正常) 又は 2 (ほとんど異常なし) と定義した。

[a] Newcombe hybrid score method

[b] Fisher's exact test.

(B) 海外プラセボ対照試験

SPD503-312 試験における、最終評価時点での CGI-S の結果を表 2.7.3.3-42 に示す。

最終評価時点で CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合は、本剤群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

表 2.7.3.3-42 最終評価時点での CGI-S (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

投与群	例数	正常又はほとんど異常なしの 例数及びその割合 (%)	軽度の疾患又はそれより重症の 例数及びその割合 (%)	P 値 [a]
プラセボ	155	56 (36.1)	99 (63.9)	
本剤	154	78 (50.6)	76 (49.4)	0.01

[a] 体重区分を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

[出典：表 2.7.6.15-8]

(5) PGA

(A) 国内プラセボ対照試験

最終評価時 (Week 7) の PGA 改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-43 に示す。

全ての本剤群で、プラセボ群と比較して統計的に有意に PGA 改善率が高かった。

表 2.7.3.3-43 最終評価時 (Week 7) の PGA 改善率 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 [漸近 95%信頼区間] [a]	P 値 [b]
プラセボ	62	8 (12.9)		
0.04 mg/kg	61	19 (31.1)	18.24 [3.57, 32.15]	0.0172
0.08 mg/kg	61	25 (41.0)	28.08 [12.51, 42.06]	0.0005
0.12 mg/kg	54	30 (55.6)	42.65 [25.77, 56.56]	<0.0001

改善：PGA スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] Newcombe hybrid score method

[b] Fisher's exact test.

(B) 海外プラセボ対照試験

エンドポイントでの PGA の改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-44～表 2.7.3.3-46 に示す。

SPD503-304 試験の 2 mg 群を除いて、全ての試験 (併合解析を含む) の全ての用量群で、プラセボ投与と比較して統計的に有意に PGA 改善率が高かった。

表 2.7.3.3-44 エンドポイントでの PGA 改善率 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 (%)	P 値 [b]
プラセボ	65	15 (23.08)		
2 mg	66	41 (62.12)	39.04	<0.0001
3 mg	61	31 (50.82)	27.74	0.0013
4 mg	59	39 (66.10)	43.02	<0.0001

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

改善：PGA スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] Cochran-Mantel-Haenszel 検定

[出典：表 2.7.6.12-14]

表 2.7.3.3-45 エンドポイントでの PGA 改善率 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 (%)	P 値 [a]
プラセボ	53	16 (30.2%)		
1 mg	53	27 (50.9%)	20.80%	0.0303
2 mg	55	20 (36.4%)	6.20%	0.4982
3 mg	47	29 (61.7%)	31.50%	0.0017
4 mg	53	30 (56.6%)	26.40%	0.0063

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

改善：PGA スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] Cochran-Mantel-Haenszel 検定

[出典：表 2.7.6.13-11]

表 2.7.3.3-46 エンドポイントでの PGA 改善率 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の比 (用量/プラセボ) [比の 95%信頼区間]	P 値 [a]
プラセボ	118	31 (26.3)		
1 mg	53	27 (50.9)	3.24 [1.59, 6.60]	0.001
2 mg	121	61 (50.4)	2.86 [1.66, 4.93]	<0.001
3 mg	110	60 (54.5)	3.37 [1.93, 5.87]	<0.001
4 mg	112	70 (62.5)	4.71 [2.69, 8.27]	<0.001
本剤全体	396	218 (55.1)	---	---

エンドポイントとは、ベースライン後かつ漸減前の最終の PGA スコアが得られた時点とした。

改善：PGA スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した。

[a] ロジスティック回帰により算出

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.5.1.1.3]

## (6) QCD

評価時点ごとの QCD 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-47 に、最終評価時 (Week 7) の QCD 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-48 に示す。

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

なお、QCD は国内特有の指標であるため、該当する海外データはない。

表 2.7.3.3-47 評価時点ごとの QCD 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT) -国内プラセボ対照試験

評価 時点 (Week)	投与群	ベースライン		Week 7		ベースライン からの変化量	プラセボとの比較	
		n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P値
1	Placebo			67	29.52 (9.12)	1.51 (0.73)		
	0.04 mg/kg			65	30.03 (10.07)	2.10 (0.73)	0.59 [-1.26, 2.45]	0.5296
	0.08 mg/kg			64	30.83 (10.07)	2.06 (0.74)	0.55 [-1.31, 2.42]	0.5594
	0.12 mg/kg			66	30.79 (8.40)	1.86 (0.74)	0.35 [-1.51, 2.20]	0.7126
2	Placebo			66	29.74 (8.89)	1.45 (0.83)		
	0.04 mg/kg			66	30.47 (10.47)	2.44 (0.83)	0.99 [-1.16, 3.14]	0.3669
	0.08 mg/kg			64	32.59 (10.69)	3.86 (0.84)	2.41 [0.24, 4.58]	0.0293
	0.12 mg/kg			64	32.92 (9.26)	3.95 (0.84)	2.50 [0.34, 4.66]	0.0235
3	Placebo			65	30.26 (8.83)	1.99 (0.87)		
	0.04 mg/kg			64	31.83 (10.46)	3.52 (0.88)	1.53 [-0.76, 3.82]	0.1898
	0.08 mg/kg			64	33.02 (10.56)	4.29 (0.89)	2.30 [0.00, 4.60]	0.0499
	0.12 mg/kg			60	34.20 (9.33)	5.47 (0.89)	3.48 [1.17, 5.80]	0.0033
4	Placebo			64	30.94 (9.19)	2.78 (0.99)		
	0.04 mg/kg			64	32.13 (11.37)	3.81 (0.99)	1.03 [-1.59, 3.65]	0.4385
	0.08 mg/kg			63	33.51 (11.26)	4.94 (1.00)	2.16 [-0.47, 4.79]	0.1070
	0.12 mg/kg			55	34.42 (9.76)	5.66 (1.03)	2.88 [0.20, 5.55]	0.0350
5	Placebo			64	31.27 (9.89)	3.11 (1.03)		
	0.04 mg/kg			62	33.35 (11.23)	4.86 (1.03)	1.75 [-1.00, 4.49]	0.2110
	0.08 mg/kg			63	34.16 (10.94)	5.60 (1.04)	2.49 [-0.26, 5.24]	0.0763
	0.12 mg/kg			56	35.54 (9.97)	6.81 (1.07)	3.70 [0.91, 6.49]	0.0096
7	Placebo	67	27.70 (7.98)	62	30.87 (10.07)	2.78 (1.02)		
	0.04 mg/kg	66	27.73 (8.65)	61	33.56 (10.27)	5.04 (1.03)	2.27 [-0.46, 5.00]	0.1033
	0.08 mg/kg	65	28.69 (9.86)	61	34.57 (11.02)	5.56 (1.03)	2.78 [0.04, 5.52]	0.0465
	0.12 mg/kg	66	28.74 (8.49)	54	35.61 (10.58)	6.56 (1.07)	3.79 [1.00, 6.57]	0.0079

MMRM解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースラインQCD合計スコア，年齢区分 (13歳未満，13歳以上)

共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-48 最終評価時 (Week 7) の QCD のカテゴリ別スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

カテゴリー	サブカテゴリー	投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
			n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
時間帯別評価	早朝/登校前	プラセボ	67	4.33 (2.70)	62	5.65 (2.64)	1.12 (0.32)		
		0.04 mg/kg	66	4.50 (2.77)	61	6.38 (2.58)	1.68 (0.32)	0.55 [-0.29, 1.40]	0.2003
		0.08 mg/kg	65	4.38 (2.44)	61	7.02 (2.92)	2.46 (0.32)	1.34 [0.49, 2.19]	0.0021
		0.12 mg/kg	66	4.52 (2.73)	54	7.30 (2.84)	2.60 (0.33)	1.47 [0.61, 2.34]	0.0010
	学校	プラセボ	67	5.37 (1.69)	62	5.58 (2.08)	0.15 (0.19)		
		0.04 mg/kg	66	5.17 (1.98)	61	5.89 (2.27)	0.61 (0.19)	0.46 [-0.05, 0.97]	0.0762
		0.08 mg/kg	65	5.28 (1.94)	61	5.82 (2.09)	0.49 (0.20)	0.35 [-0.17, 0.86]	0.1858
		0.12 mg/kg	66	5.00 (1.83)	54	5.80 (1.73)	0.79 (0.20)	0.64 [0.12, 1.16]	0.0165
	放課後	プラセボ	67	5.06 (2.05)	62	5.18 (2.17)	0.08 (0.19)		
		0.04 mg/kg	66	5.23 (2.46)	61	5.64 (2.41)	0.36 (0.19)	0.28 [-0.22, 0.77]	0.2766
		0.08 mg/kg	65	5.26 (2.45)	61	5.61 (2.19)	0.38 (0.19)	0.30 [-0.20, 0.80]	0.2406
		0.12 mg/kg	66	4.92 (1.91)	54	5.52 (1.82)	0.60 (0.20)	0.52 [0.01, 1.03]	0.0443
	夕方	プラセボ	67	4.76 (2.16)	62	5.52 (2.40)	0.64 (0.30)		
		0.04 mg/kg	66	4.76 (2.19)	61	6.38 (2.60)	1.38 (0.30)	0.74 [-0.06, 1.53]	0.0698
		0.08 mg/kg	65	5.43 (2.78)	61	6.67 (2.96)	1.28 (0.30)	0.64 [-0.16, 1.43]	0.1188
		0.12 mg/kg	66	5.14 (2.57)	54	7.19 (2.75)	1.96 (0.31)	1.32 [0.51, 2.13]	0.0016
夜	プラセボ	67	5.85 (1.99)	62	6.13 (2.10)	0.25 (0.23)			
	0.04 mg/kg	66	5.89 (2.10)	61	6.23 (2.46)	0.27 (0.23)	0.02 [-0.60, 0.64]	0.9450	
	0.08 mg/kg	65	5.72 (2.25)	61	6.41 (2.12)	0.58 (0.24)	0.34 [-0.29, 0.96]	0.2890	
	0.12 mg/kg	66	6.55 (1.88)	54	6.61 (2.28)	0.19 (0.25)	-0.06 [-0.70, 0.58]	0.8491	
全体評価	全体の行動	プラセボ	67	2.33 (1.22)	62	2.82 (1.45)	0.51 (0.18)		
		0.04 mg/kg	66	2.18 (1.49)	61	3.05 (1.54)	0.80 (0.18)	0.28 [-0.19, 0.75]	0.2338
		0.08 mg/kg	65	2.62 (1.72)	61	3.05 (1.61)	0.54 (0.18)	0.03 [-0.44, 0.50]	0.9113
		0.12 mg/kg	66	2.62 (1.50)	54	3.20 (1.35)	0.77 (0.18)	0.26 [-0.22, 0.74]	0.2945

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースラインサブカテゴリースコア，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 年齢区分別

(1) 国内プラセボ対照試験，国内継続長期試験

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，国内プラセボ対照試験で年齢区分別 (6～12 歳，13～17 歳) に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-49 に，国内継続長期試験で年齢区分別に集計した結果を表 2.7.3.3-50 に示す。

国内プラセボ対照試験において，6～12 歳の年齢区分では，いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められたが，13～17 歳の年齢区分では，いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して改善傾向にあったものの統計的有意差は認められなかった。その理由として，13～17 歳の症例数が少なかった (ベースラインで 6～12 歳が各群 55～56 例であったのに対し 13～17 歳は各群 10～11 例) ことが考えられる。

6～12 歳の患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースライ

ンからの変化量 (標準誤差) は, 0.04 mg/kg 群で-10.53 (1.28), 0.08 mg/kg 群で-15.14 (1.27), 0.12 mg/kg 群で-17.06 (1.33) であり, 本剤群とプラセボ群 [-6.24 (1.27)] との変化量の差は, それぞれ-4.29, -8.91, -10.82 であった. また, 13~17 歳の患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (標準誤差) は, 0.04 mg/kg 群で-12.74 (3.21), 0.08 mg/kg 群で-12.31 (3.19), 0.12 mg/kg 群で-15.39 (3.35) であり, 本剤群とプラセボ群 [-9.44 (3.18)] との変化量の差は, それぞれ-3.31, -2.87, -5.95 であった.

以上のように, 統計的有意差については年齢区分によって結果に違いがあったものの, ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量に年齢区分による大きな差はなく, 年齢区分別の各患者集団に対して本剤は同様の有効性を示したと考えられた.

国内継続長期試験では, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%信頼区間は, 6~12 歳及び 13 歳以上のいずれの年齢区分でも, Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較して統計的に有意にスコアが改善したと考えられた. ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は, 6~12 歳で-9.3 (9.3), 13 歳以上で-8.1 (8.5) であり, 変化量の平均値の 95%信頼区間は, 6~12 歳で-10.9~-7.7, 13 歳以上で-11.5~-4.7 であった. 各患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量に大きな差はなく, 本剤の長期投与時にも, 年齢区分別の各患者集団で同様の有効性を示したと考えられた.

表 2.7.3.3-49 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) -国内プラセボ対照試験

年齢区分	投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
6~12 歳	プラセボ	56	37.96 (8.49)	51	31.84 (12.30)	-6.24 (1.27)		
	0.04 mg/kg	55	36.65 (8.26)	50	25.74 (12.03)	-10.53 (1.28)	-4.29 [-7.86, -0.72]	0.0187
	0.08 mg/kg	55	37.75 (8.01)	51	22.63 (11.03)	-15.14 (1.27)	-8.91 [-12.44, -5.37]	<0.0001
	0.12 mg/kg	56	37.07 (8.60)	44	19.05 (12.57)	-17.06 (1.33)	-10.82 [-14.42, -7.22]	<0.0001
13~17 歳	プラセボ	11	29.45 (4.70)	11	21.18 (6.85)	-9.44 (3.18)		
	0.04 mg/kg	11	33.18 (4.71)	11	21.18 (10.17)	-12.74 (3.21)	-3.31 [-11.67, 5.05]	0.4279
	0.08 mg/kg	10	32.60 (8.02)	10	21.30 (10.93)	-12.31 (3.19)	-2.87 [-11.41, 5.68]	0.5004
	0.12 mg/kg	10	29.90 (6.77)	10	15.10 (7.23)	-15.39 (3.35)	-5.95 [-14.55, 2.65]	0.1693

MMRM 解析

固定効果: 投与群, 評価時点, 投与群×評価時点交互作用

共変量: ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上), 年齢

共分散構造: 無構造

表 2.7.3.3-50 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内継続長期試験

年齢区分	ベースライン		例数	Week 51		ベースラインからの変化量	
	例数	平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]		例数	平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]	平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]	平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]
6～12 歳	184	28.6 (12.0) [26.9, 30.3]	133	17.8 (10.8) [15.9, 19.6]	-9.3 (9.3) [-10.9, -7.7]		
13 歳以上	38	21.2 (9.9) [17.9, 24.4]	26	12.1 (8.8) [8.6, 15.7]	-8.1 (8.5) [-11.5, -4.7]		
全体	222	27.3 (12.0) [25.7, 28.9]	159	16.8 (10.7) [15.2, 18.5]	-9.1 (9.2) [-10.6, -7.7]		

[a] t 分布による信頼区間

## (2) 海外プラセボ対照試験

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について年齢区分別 (6～12 歳, 13～17 歳) に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-51～表 2.7.3.3-53 に示す。

SPD503-301 試験では, 6～8 歳のいずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。9～12 歳では 2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。13～17 歳ではいずれの本剤群もプラセボ群に対する優越性は認められなかった。この理由として, 13～17 歳ではプラセボ群でもスコアの改善がみられたこと, 当該試験は SPD503-312 試験とは異なり被験者ごとの至適用量を投与するものではなかったことから特に当該年齢層では体重に対して用量が不十分な被験者もいたことが要因となった可能性があると考えられる。

SPD503-304 試験では, 6～8 歳のいずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められたが, 13～17 歳では統計的に有意な改善は認められなかった。この理由として, SPD503-301 試験同様, 13～17 歳ではプラセボ群でもスコアの改善がみられたこと, 当該試験は SPD503-312 試験とは異なり被験者ごとの至適用量を投与するものではなかったことから特に当該年齢層では体重に対して用量が不十分な被験者もいたことが考えられる。

2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) の結果, 6～12 歳ではいずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められたが, 13～17 歳では統計的に有意な改善は認められなかった。この理由として, 13～17 歳ではプラセボ群でもスコアの改善がみられたこと, 上記の個別の試験で記載した通りこれらの試験が被験者ごとの至適用量を投与するものではなかったことが考えられる。

以上のように統計的有意差については年齢区分によって結果に違いがあったものの, ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量に年齢区分による大きな差はなく, 年齢区分別の各患者集団に対して本剤は同様の有効性を示したと考えられた。

なお, SPD503-312 試験 [青少年 (13～17 歳) ADHD 患者対象] では, 2.7.3.3.2.1 (2) 項に示したように, ADHD-RS-IV 合計スコアは, 本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した (表 2.7.3.3-15 参照)。

表 2.7.3.3-51 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301)

年齢区分	投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの 変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
6～8 歳	プラセボ	22	40.41 (8.94)	22	36.59 (9.86)	-3.82 (10.00)		
	2 mg/kg	16	37.88 (10.94)	16	21.00 (13.58)	-16.88 (12.99)	-14.57 [-23.38, -5.75]	0.0005
	3 mg/kg	20	37.00 (8.45)	20	19.15 (13.83)	-17.85 (14.41)	-16.06 [24.39, -7.73]	<0.0001
	4 mg/kg	27	41.96 (7.52)	27	16.11 (9.81)	-25.85 (11.73)	-21.11 [-28.80, -13.42]	<0.0001
9～12 歳	プラセボ	37	37.43 (10.38)	37	27.95 (15.77)	-9.49 (12.73)		
	2 mg/kg	51	36.82 (9.98)	51	20.25 (13.95)	-16.57 (12.96)	-7.26 [-13.69, -0.83]	0.0225
	3 mg/kg	37	38.24 (8.57)	37	21.32 (14.85)	-16.92 (13.32)	-7.20 [-14.12, -0.28]	0.0393
	4 mg/kg	39	36.97 (9.90)	39	21.62 (12.81)	-15.36 (12.36)	-6.00 [-12.83, 0.83]	0.0979
13～17 歳	プラセボ	19	36.89 (7.45)	19	23.42 (15.48)	-13.47 (14.72)		
	2 mg/kg	17	32.24 (8.63)	17	21.71 (12.46)	-10.53 (11.76)	0.63 [-9.76, 11.03]	0.9978
	3 mg/kg	25	34.40 (8.98)	25	21.92 (12.77)	-12.48 (11.09)	-0.24 [-9.61, 9.12]	0.9998
	4 mg/kg	15	35.67 (8.70)	15	19.73 (12.32)	-15.93 (16.31)	-3.07 [-13.64, 7.51]	0.8273

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.12-9, 添付資料 5.3.5.1-03 Table 2.12.1, Table 2.12.2, Table 2.12.3]

表 2.7.3.3-52 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (ITT) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-304)

年齢区分	投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの 変化量 平均値 (標準偏差)	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
6～12 歳	プラセボ	45	41.3 (8.85)	45	29.9 (14.88)	-11.5 (13.74)		
	1 mg/kg	50	42.2 (7.78)	50	21.1 (12.87)	-21.0 (14.45)	-9.08 [-14.3, -3.9]	0.0007
	2 mg/kg	46	40.6 (9.02)	46	24.1 (14.71)	-16.4 (14.93)	-5.44 [-10.8, -0.1]	0.0448
	3 mg/kg	41	41.6 (8.27)	41	19.7 (13.22)	-21.9 (13.97)	-10.29 [-15.8, -4.8]	0.0003
	4 mg/kg	48	41.5 (8.27)	48	19.2 (10.35)	-22.3 (11.59)	-10.77 [-16.0, -5.5]	<0.0001
13～17 歳	プラセボ	18	34.1 (6.53)	18	20.1 (13.29)	-14.0 (10.95)		
	1 mg/kg	7	38.4 (7.76)	7	22.6 (13.05)	-15.9 (9.89)	1.06 [-9.6, 11.7]	0.8426
	2 mg/kg	17	38.2 (7.92)	17	16.0 (10.40)	-22.2 (14.32)	-5.43 [-13.5, 2.7]	0.1867
	3 mg/kg	19	33.6 (8.99)	19	19.7 (10.97)	-14.0 (14.90)	-0.24 [-8.0, 7.5]	0.9503
	4 mg/kg	15	37.7 (9.16)	15	21.5 (13.15)	-16.2 (12.01)	0.26 [-8.1, 8.6]	0.9516

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースラインスコア

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

[出典：表 2.7.6.13-8, 添付資料 5.3.5.1-04 Table 2.1.3]

表 2.7.3.3-53 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

年齢区分	投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの 変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
6～12 歳	プラセボ	104	39.8 (9.52)	104	30.7 (14.51)	-8.7 (1.23)		
	1 mg	50	42.2 (7.78)	50	21.1 (12.88)	-18.5 (1.85)	-9.8 [-14.2, -5.4]	<0.001
	2 mg	113	38.5 (9.81)	113	21.9 (14.20)	-16.8 (1.18)	-8.1 [-11.5, -4.8]	<0.001
	3 mg	98	39.4 (8.56)	98	20.0 (13.75)	-19.2 (1.26)	-10.5 [-14.0, -7.1]	<0.001
	4 mg	114	40.1 (8.91)	114	19.1 (11.28)	-20.5 (1.18)	-11.8 [-15.1, -8.5]	<0.001
	本剤全体	375	39.7 (9.00)	375	20.4 (13.07)	---	---	---
13～17 歳	プラセボ	37	35.5 (7.07)	37	21.8 (14.35)	-15.3 (2.06)		
	1 mg	7	38.4 (7.76)	7	22.6 (13.05)	-15.1 (4.75)	0.2 [-10.0, 10.4]	0.969
	2 mg	34	35.2 (8.70)	34	19.0 (11.72)	-17.9 (2.15)	-2.6 [-8.4, 3.2]	0.385
	3 mg	44	34.1 (8.89)	44	21.0 (11.95)	-15.5 (1.90)	-0.2 [-5.7, 5.3]	0.944
	4 mg	30	36.7 (8.84)	30	20.6 (12.55)	-17.0 (2.28)	-1.7 [-7.7, 4.3]	0.574
	本剤全体	115	35.4 (8.74)	115	20.4 (11.99)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン, 試験

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

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.2.2.1.1, Table 1.2.2.1.3, Table 1.2.2.1.4]

### (3) 海外継続長期試験

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合) で年齢区分別 (6～12 歳, 13～17 歳) に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-54 に示す。

海外継続長期試験における ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、6～12 歳で-19.2 (13.90), 13～17 歳で-20.5 (12.09) であり、両年齢区分とも、ベースラインと比較して統計的に有意なスコアの改善が認められた (いずれも  $P<0.001$ )。本剤の長期投与時には、年齢区分別の各患者集団で有効性が示された。

表 2.7.3.3-54 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS) –海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合)

年齢区分	投与群	ベースライン [a]		エンドポイント		ベースラインからの変化量	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	P 値 [b]
6～12 歳	1 mg	---	---	106	22.0 (13.51)	-17.8 (12.70)	<0.001
	2 mg	---	---	74	19.9 (13.26)	-18.1 (14.29)	<0.001
	3 mg	---	---	73	18.8 (11.78)	-21.2 (13.62)	<0.001
	4 mg	---	---	73	21.5 (14.24)	-20.4 (15.33)	<0.001
	本剤全体	328	39.9 (9.15)	326	20.7 (13.26)	-19.2 (13.90)	<0.001
13～17 歳	1 mg	---	---	32	17.0 (10.17)	-17.7 (11.54)	<0.001
	2 mg	---	---	21	12.8 (11.29)	-19.2 (12.27)	<0.001
	3 mg	---	---	17	14.5 (9.06)	-24.9 (11.33)	<0.001
	4 mg	---	---	34	15.4 (9.44)	-21.7 (12.55)	<0.001
	本剤全体	104	35.7 (8.34)	104	15.2 (9.97)	-20.5 (12.09)	<0.001

[a] ベースラインは先行試験のベースラインとした。

[b] 1 標本 t 検定により算出

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 2.2.2.2]

### 2.7.3.3.3.2 性別

#### (1) 国内プラセボ対照試験, 国内継続長期試験

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について, 国内プラセボ対照試験で男女別に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-55 に, 国内継続長期試験で男女別に集計した結果を表 2.7.3.3-56 に示す。

国内プラセボ対照試験において, 男性では, いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められたが, 女性では, いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して改善傾向にあったものの統計的有意差は認められなかった。その理由として, 女性の症例数が少なかった (ベースラインで男性が各群 52~57 例であったのに対し女性は各群 8~12 例) ことが考えられる。

男性の患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (標準誤差) は, 0.04 mg/kg 群で-10.62 (1.41), 0.08 mg/kg 群で-14.41 (1.36), 0.12 mg/kg 群で-16.64 (1.43) であり, 本剤群とプラセボ群 [-6.10 (1.34)] との変化量の差は, それぞれ-4.52, -8.31, -10.54 であった。また, 女性の患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (標準誤差) は, 0.04 mg/kg 群で-11.07 (2.72), 0.08 mg/kg 群で-15.38 (3.51), 0.12 mg/kg 群で-18.31 (3.06) であり, 本剤群とプラセボ群 [-10.51 (3.37)] との変化量の差は, それぞれ-0.56, -4.88, -7.80 であった。

以上のように, 統計的有意差については性別によって結果に違いがあったものの, 各患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量に大きな差はなく, 男女ともに同様の有効性を示したと考えられた。

国内継続長期試験では, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%信頼区間は, 男性, 女性ともに Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較して統計的に有意にスコアが改善したと考えられた。ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は, 男性で-8.9 (9.1), 女性で-10.2 (9.5) であり, 変化量の平均値の 95%信頼区間は, 男性で-10.5~-7.3, 女性で-13.9~-6.5 であった。各患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量に大きな差はなく, 本剤の長期投与時にも, 男女ともに同様の有効性を示したと考えられた。

表 2.7.3.3-55 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

性別	投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
男	プラセボ	57	36.67 (8.50)	54	30.43 (12.72)	-6.10 (1.34)		
	0.04 mg/kg	52	35.75 (7.65)	48	24.67 (11.90)	-10.62 (1.41)	-4.52 [-8.10, -0.95]	0.0134
	0.08 mg/kg	57	37.47 (8.07)	54	22.87 (10.64)	-14.41 (1.36)	-8.31 [-11.80, -4.82]	<.0001
	0.12 mg/kg	54	36.46 (8.56)	43	18.77 (11.66)	-16.64 (1.43)	-10.54 [-14.17, -6.92]	<.0001
女	プラセボ	10	36.00 (9.43)	8	26.75 (7.52)	-10.51 (3.37)		
	0.04 mg/kg	14	37.29 (8.79)	13	25.85 (11.69)	-11.07 (2.72)	-0.56 [-8.90, 7.79]	0.8933
	0.08 mg/kg	8	33.25 (8.38)	7	18.86 (13.38)	-15.38 (3.51)	-4.88 [-14.36, 4.61]	0.3046
	0.12 mg/kg	12	33.83 (9.37)	11	16.55 (12.79)	-18.31 (3.06)	-7.80 [-16.41, 0.82]	0.0748

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

表 2.7.3.3-56 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内継続長期試験

性別	例数	ベースライン		Week 51		ベースラインからの変化量	
		平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]	例数	平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]	例数	平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]	例数
男	183	27.6 (12.2) [25.8, 29.4]	131	17.2 (10.5) [15.4, 19.0]		-8.9 (9.1) [-10.5, -7.3]	
女	39	26.0 (10.8) [22.5, 29.5]	28	15.1 (11.4) [10.7, 19.5]		-10.2 (9.5) [-13.9, -6.5]	
全体	222	27.3 (12.0) [25.7, 28.9]	159	16.8 (10.7) [15.2, 18.5]		-9.1 (9.2) [-10.6, -7.7]	

[a] t 分布による信頼区間

## (2) 海外プラセボ対照試験，海外継続長期試験

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，海外プラセボ対照試験で男女別に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-57 に，海外継続長期試験で男女別に比較した結果を表 2.7.3.3-58 に示す。

海外プラセボ対照試験において，男性では，いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められたが，女性では，1 mg 群及び 4 mg 群のみでプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群に対する優越性が認められなかった理由として，女性の症例数が少なかったことが考えられる。

以上のように統計的有意差については性別によって結果に違いがあったものの，各患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量に大きな差はなく，男女ともに同様の有効性を示したと考えられた。

海外継続長期試験における ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は，男性で-18.7 (13.55)，女性で-21.8 (13.07) であり，男女とも

ベースラインと比較して統計的に有意なスコアの改善が認められた (いずれも P<0.001)。

表 2.7.3.3-57 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

性別	投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
男	プラセボ	102	39.7 (8.64)	102	30.0 (14.10)	-9.3 (1.25)		
	1 mg	37	40.3 (8.14)	37	22.1 (12.73)	-16.5 (2.13)	-7.2 [-12.1, -2.3]	0.004
	2 mg	109	38.1 (9.36)	109	21.4 (13.78)	-17.2 (1.21)	-7.9 [-11.3, -4.5]	<0.001
	3 mg	110	37.3 (8.98)	110	20.3 (13.54)	-17.8 (1.20)	-8.6 [-12.0, -5.2]	<0.001
	4 mg	103	39.4 (9.00)	103	20.1 (11.70)	-19.0 (1.24)	-9.7 [-13.1, -6.2]	<0.001
	本剤全体	359	38.4 (9.04)	359	20.7 (13.00)	---	---	---
女	プラセボ	39	35.9 (9.85)	39	23.9 (16.33)	-13.4 (2.01)		
	1 mg	20	44.4 (6.53)	20	19.8 (13.10)	-20.9 (2.87)	-7.5 [-14.4, -0.6]	0.034
	2 mg	38	36.7 (10.46)	38	21.0 (13.58)	-16.7 (2.04)	-3.3 [-8.9, 2.3]	0.251
	3 mg	32	39.3 (8.93)	32	20.2 (12.05)	-18.8 (2.22)	-5.4 [-11.3, 0.5]	0.072
	4 mg	41	39.3 (9.01)	41	17.6 (11.03)	-21.7 (1.97)	-8.3 [-13.9, -2.8]	0.003
	本剤全体	131	39.3 (9.34)	131	19.6 (12.31)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン, 試験

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

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.2.3.1.1, Table 1.2.3.1.3, Table 1.2.3.1.4]

表 2.7.3.3-58 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS)–海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合)

性別	投与群	ベースライン [a]		エンドポイント [b]		ベースラインからの変化量	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	P値 [c]
男	1 mg	---	---	107	20.9 (12.93)	-17.3 (12.50)	<0.001
	2 mg	---	---	68	19.3 (13.19)	-18.0 (15.44)	<0.001
	3 mg	---	---	63	18.8 (11.33)	-19.8 (11.65)	<0.001
	4 mg	---	---	84	19.6 (13.23)	-20.5 (14.49)	<0.001
	本剤全体	323	38.6 (8.97)	322	19.8 (12.74)	-18.7 (13.55)	<0.001
女	1 mg	---	---	31	20.5 (13.23)	-19.7 (12.06)	<0.001
	2 mg	---	---	27	15.8 (12.86)	-19.1 (8.65)	<0.001
	3 mg	---	---	27	16.0 (11.52)	-26.9 (15.48)	<0.001
	4 mg	---	---	23	19.3 (13.23)	-22.0 (14.61)	<0.001
	本剤全体	109	39.8 (9.57)	108	17.9 (12.72)	-21.8 (13.07)	<0.001

[a] ベースラインは先行試験のベースラインとした。

[b] エンドポイントは、ベースライン後かつ治験薬投与期間中の最終の ADHD-RS-IV 合計スコアが得られた時点とした。

[c] 1 標本 t 検定により算出

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 2.2.3.2]

2.7.3.3.3 ADHD サブタイプ別

(1) 国内プラセボ対照試験, 国内継続長期試験

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、国内プラセボ対照試験で ADHD サブタイプ別に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-59 に、国内継続長期試験で ADHD サブタイプ別に集計した結果を表 2.7.3.3-60 に示す。

国内プラセボ対照試験において、混合型及び不注意優勢型では、0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。多動性-衝動性優勢型は例数が少なかった（ベースラインで混合型が各群 40～49 例、不注意優勢型が各群 16～23 例であったのに対し多動性-衝動性優勢型は各群 0～3 例）ため結果の解釈に限界があるが、本剤群ではプラセボ群と比較して改善傾向にあると考えられた。

国内継続長期試験における ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、混合型で-10.3 (9.5)、不注意優勢型で-6.5 (7.6) であり、変化量の平均値の 95%信頼区間は、混合型で-12.1～-8.5、不注意優勢型で-8.8～-4.2 であった。これらの患者集団では、本剤の長期投与時にも有効性を示したと考えられた。多動性-衝動性優勢型は例数が少なかったため適切な解釈は難しかった。

表 2.7.3.3-59 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT)-国内プラセボ対照試験

ADHD サブタイプ	投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
混合型	プラセボ	43	40.53 (7.51)	40	33.60 (12.36)	-7.18 (1.82)		
	0.04 mg/kg	45	38.04 (8.14)	40	26.60 (12.44)	-11.44 (1.78)	-4.26 [-8.60, 0.08]	0.0541
	0.08 mg/kg	40	40.35 (7.45)	38	25.00 (11.18)	-15.77 (1.88)	-8.60 [-13.04, -4.16]	0.0002
	0.12 mg/kg	49	38.84 (8.09)	41	19.85 (12.67)	-18.41 (1.74)	-11.23 [-15.54, -6.93]	<.0001
不注意優勢型	プラセボ	23	28.65 (3.26)	21	22.10 (6.75)	-6.65 (2.30)		
	0.04 mg/kg	21	31.86 (5.25)	21	21.71 (9.87)	-10.02 (2.13)	-3.37 [-7.98, 1.24]	0.1492
	0.08 mg/kg	22	30.55 (4.93)	20	17.30 (8.42)	-13.08 (2.23)	-6.43 [-11.01, -1.85]	0.0066
	0.12 mg/kg	16	27.31 (3.44)	12	13.75 (7.09)	-12.69 (2.62)	-6.04 [-11.16, -0.92]	0.0213
多動性-衝動性 優勢型	プラセボ	1	48.00 (---)	1	49.00 (---)	-1.46 (3.78)		
	0.04 mg/kg	0	---	0	---	---	---	---
	0.08 mg/kg	3	38.67 (10.41)	3	23.67 (14.57)	-15.82 (2.12)	-14.36 [-24.11, -4.61]	0.0093
	0.12 mg/kg	1	35.00 (---)	1	10.00 (---)	-22.54 (3.78)	-21.08 [-34.69, -7.47]	0.0091

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：混合型及び不注意優勢型は無構造，多動性-衝動性優勢型は複合対称 (compound symmetric)

表 2.7.3.3-60 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの Week 51 でのベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内継続長期試験

ADHD サブタイプ	ベースライン		例数	Week 51
	例数	平均値 (標準偏差)		ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) [95%信頼区間] [a]
混合型	153	29.9 (11.9)	112	-10.3 (9.5) [-12.1, -8.5]
不注意優勢型	64	20.8 (9.3)	44	-6.5 (7.6) [-8.8, -4.2]
多動性-衝動性優勢型	5	31.4 (13.9)	3	-4.0 (11.8) [-33.3, 25.3]
全体	222	27.3 (12.0)	159	-9.1 (9.2) [-10.6, -7.7]

[a] t 分布による信頼区間

(2) 海外プラセボ対照試験, 海外継続長期試験

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、海外プラセボ対照試験で ADHD サブタイプ別に比較した結果を表 2.7.3.3-61 に、海外継続長期試験で同様に集計した結果を表 2.7.3.3-62 に示す。

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

海外継続長期試験における ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、混合型で-20.9 (13.95)、不注意優勢型で-15.8 (11.57)、多動性-衝動性優勢型で-19.7 (11.07) であった。混合型及び不注意優勢型では、ベースラインと比較して統計的に有意なスコアの改善が認められた (いずれも P<0.001)。多動性-衝動性優勢型は例数が少なかった (ベースラインで混合型が 313 例、不注意優勢型が 112 例であったのに対し多動性-衝動性優勢型は 7 例) ため適切な解釈は難しいが、数値としては改善傾向にあると思われた。

表 2.7.3.3-61 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS)–海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

ADHD サブタイプ	投与群	ベースライン		エンドポイント		ベースラインからの 変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
混合型	プラセボ	100	41.3 (7.93)	100	30.7 (15.20)	---	---	---
	1 mg	44	42.8 (7.24)	44	21.4 (13.68)	---	---	---
	2 mg	101	41.4 (8.13)	101	23.4 (14.40)	---	---	---
	3 mg	108	40.4 (7.82)	108	21.9 (13.83)	---	---	---
	4 mg	101	42.7 (7.54)	101	20.6 (11.64)	---	---	---
	本剤全体	354	41.6 (7.79)	354	21.9 (13.38)	---	---	---
不注意 優勢型	プラセボ	38	31.4 (7.93)	38	22.0 (12.99)	-9.2 (1.68)		
	1 mg	12	38.5 (8.88)	12	20.8 (10.06)	-13.7 (3.18)	-4.4 [-11.5, 2.6]	0.215
	2 mg	42	29.3 (7.33)	42	16.2 (10.71)	-14.0 (1.63)	-4.8 [-9.4, -0.1]	0.044
	3 mg	32	29.3 (7.25)	32	14.2 (7.77)	-16.1 (1.84)	-6.9 [-11.8, -1.9]	0.007
	4 mg	41	31.6 (7.18)	41	16.6 (10.70)	-14.7 (1.62)	-5.5 [-10.1, -0.8]	0.021
	本剤全体	127	30.9 (7.80)	127	16.3 (10.02)	---	---	---
多動性- 衝動性 優勢型	プラセボ	3	41.3 (13.01)	3	30.3 (4.93)	---	---	---
	1 mg	1	31.0 (---)	1	21.0 (---)	---	---	---
	2 mg	4	34.3 (11.24)	4	21.8 (11.27)	---	---	---
	3 mg	2	29.0 (2.83)	2	30.5 (21.92)	---	---	---
	4 mg	2	29.5 (3.54)	2	14.0 (18.38)	---	---	---
	本剤全体	9	31.7 (7.50)	9	21.9 (13.57)	---	---	---

共分散分析

応答：ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

固定効果：投与群

共変量：ベースライン，試験

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

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 1.2.5.1.1, Table 1.2.5.1.3, Table 1.2.5.1.4]

表 2.7.3.3-62 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS)–海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合)

ADHD サブタイプ	投与群	ベースライン [a]		エンドポイント [b]		ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	P 値 [c]
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		
混合型	1 mg	---	---	98	22.6 (13.12)	-18.5 (13.04)	<0.001
	2 mg	---	---	67	21.2 (12.82)	-18.6 (14.01)	<0.001
	3 mg	---	---	62	19.6 (12.10)	-24.5 (13.29)	<0.001
	4 mg	---	---	84	19.8 (13.95)	-22.7 (14.76)	<0.001
	本剤全体	313	41.8 (7.69)	311	20.9 (13.09)	-20.9 (13.95)	<0.001
不注意 優勢型	1 mg	---	---	38	16.7 (11.95)	-15.7 (10.76)	<0.001
	2 mg	---	---	28	11.4 (11.31)	-17.6 (13.57)	<0.001
	3 mg	---	---	26	14.2 (9.11)	-15.4 (10.69)	<0.001
	4 mg	---	---	20	19.3 (10.18)	-14.0 (11.67)	<0.001
	本剤全体	112	31.0 (8.05)	112	15.2 (11.08)	-15.8 (11.57)	<0.001
多動性- 衝動性 優勢型	1 mg	---	---	2	16.0 (1.41)	-23.5 (2.12)	0.041
	2 mg	---	---	0	---	---	---
	3 mg	---	---	2	15.0 (1.41)	-25.5 (20.51)	0.329
	4 mg	---	---	3	15.7 (10.21)	-13.3 (6.81)	0.077
	本剤全体	7	35.3 (10.08)	7	15.6 (5.97)	-19.7 (11.07)	0.003

[a] ベースラインは先行試験のベースラインとした。

[b] エンドポイントは，ベースライン後かつ治験薬投与期間中の最終の ADHD-RS-IV 合計スコアが得られた時点

とした。

[c] 1 標本 t 検定により算出

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 2.2.5.2]

2.7.3.3.4 投与時間 (午前, 午後) 別

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について、国内プラセボ対照試験で投与時間 (午前, 午後) 別に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-63 に示す。

国内プラセボ対照試験において、午後投与では、いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められたが、午前投与では、統計的有意差が認められたのは 0.12 mg/kg のみであった。その理由として、午前投与の症例数が少なかった (ベースラインで午後投与が各群 45~53 例であったのに対し午前投与は各群 13~21 例) ことが考えられる。

午前投与時の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (標準誤差) は、0.04 mg/kg 群で-6.52 (2.95), 0.08 mg/kg 群で-11.10 (3.05), 0.12 mg/kg 群で-15.94 (2.65) であり、本剤群とプラセボ群 [-8.23 (2.90)] との変化量の差は、それぞれ 1.71, -2.87, -7.71 であった。また、午後投与時の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (標準誤差) は、0.04 mg/kg 群で-11.98 (1.38), 0.08 mg/kg 群で-15.40 (1.38), 0.12 mg/kg 群で-17.19 (1.50) であり、本剤群とプラセボ群 [-6.28 (1.37)] との変化量の差は、それぞれ-5.71, -9.12, -10.92 であった。

以上のように、統計的有意差については投与時間によって結果に違いがあったものの、各患者集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量に大きな差はなく、午前投与、午後投与ともに同様の有効性を示したと考えられた。

国内継続長期試験では、投与時間の情報を取得しなかったことから、本項目に該当するデータはない。

なお、海外で実施された外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314) では、ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 8) のベースラインからの変化量は、午前投与、午後投与ともにプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した [2.7.6.17 項参照]。

表 2.7.3.3-63 投与時間 (午前, 午後) 別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT) -国内プラセボ対照試験

投与時間区分	投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
午前	プラセボ	14	37.00 (10.12)	13	28.08 (17.86)	-8.23 (2.90)		
	0.04 mg/kg	16	39.38 (9.64)	14	31.21 (15.02)	-6.52 (2.95)	1.71 [-5.85, 9.28]	0.6515
	0.08 mg/kg	13	39.38 (8.94)	13	27.00 (12.08)	-11.10 (3.05)	-2.87 [-10.71, 4.97]	0.4656
	0.12 mg/kg	21	39.29 (8.76)	16	22.00 (14.11)	-15.94 (2.65)	-7.71 [-14.93, -0.48]	0.0371
午後	プラセボ	53	36.45 (8.22)	49	30.45 (10.38)	-6.28 (1.37)		
	0.04 mg/kg	50	35.02 (6.99)	47	23.04 (10.06)	-11.98 (1.38)	-5.71 [-9.31, -2.10]	0.0021
	0.08 mg/kg	52	36.35 (7.94)	48	21.17 (10.39)	-15.40 (1.38)	-9.12 [-12.69, -5.55]	<.0001
	0.12 mg/kg	45	34.44 (8.32)	38	16.76 (10.53)	-17.19 (1.50)	-10.92 [-14.67, -7.16]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

2.7.3.3.5 前治療の有無別

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，国内プラセボ対照試験で前治療 (ストラテラ又はコンサータ) の有無別に本剤群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3-64 に示す。

国内プラセボ対照試験において，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果，前治療あり，前治療なしのいずれも，0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で，プラセボ群と比較して統計的に有意なスコアの改善が認められた。

表 2.7.3.3-64 前治療の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) のベースラインからの変化量 (m-ITT)–国内プラセボ対照試験

前治療の有無	投与群	ベースライン		Week 7		ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
有り	プラセボ	31	37.94 (9.22)	29	31.45 (14.22)	-6.28 (1.86)		
	0.04 mg/kg	26	38.58 (7.84)	23	25.91 (11.81)	-10.94 (2.06)	-4.66 [-9.88, 0.55]	0.0792
	0.08 mg/kg	24	38.54 (8.76)	22	23.00 (11.99)	-14.69 (2.15)	-8.42 [-13.77, -3.07]	0.0024
	0.12 mg/kg	28	38.04 (7.75)	24	20.33 (12.57)	-16.41 (2.01)	-10.13 [-15.26, -5.00]	0.0002
無し	プラセボ	36	35.39 (7.91)	33	28.64 (10.12)	-6.90 (1.71)		
	0.04 mg/kg	40	34.45 (7.53)	38	24.32 (11.86)	-10.63 (1.59)	-3.73 [-7.98, 0.52]	0.0848
	0.08 mg/kg	41	36.02 (7.76)	39	22.08 (10.44)	-14.42 (1.57)	-7.51 [-11.73, -3.30]	0.0006
	0.12 mg/kg	38	34.47 (9.14)	30	16.70 (11.12)	-17.09 (1.71)	-10.18 [-14.60, -5.77]	<.0001

MMRM 解析

固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用

共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (13 歳未満，13 歳以上)

共分散構造：無構造

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、以下の通り設定した。

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

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

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

(1) 用量設定の経緯

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304) において、体重換算用量別の解析で明らかかな用量依存性が認められたこと及び小児は同じ年齢であっても個々の体重に大きなばらつきがあること等から、本剤の臨床試験は体重換算用量で行うことが適切と考えた。したがって、国内プラセボ対照試験では体重換算用量での投与群を設け、本剤の有効性を評価した。また、国内継続長期試験でも体重換算用量を考慮した投与方法を設定し、長期投与時の本剤の有効性を評価した。その結果、国内プラセボ対照試験では体重換算用量と有効性との間に相関があると考えられ、国内継続長期試験では本剤の長期投与による有効性の維持が認められた。

一方、市販後には、体重換算用量ではなく実際に投与される用量で情報提供を行うことが妥当と考えた。そのため、国内の臨床試験で実際に投与された用量を、上記の通り体重ごとに記載した。

(2) 開始用量、維持用量、最高用量、増量・減量規定

有害事象を最小限に抑えながら治療効果を得るため、本剤は海外での開発当初から維持用量まで用量を漸増する投与方法が設定されてきた。したがって、国内でも同様に漸増することとし、初期用量は海外試験と同様に 1 mg/日とした。ただし、漸増期間が長期にわたることにより効果不十分による早期中止例が増えることが想定されたこと、及び海外プラセボ対照試験である SPD503-301 試験 (初期用量 2 mg/日) と SPD503-304 試験 (初期用量 1 mg/日) との間で有効性・安全性に大きな違いがなかったことから、維持用量が高用量となる体重 50 kg 以上の被験者では初期用量を 2 mg として問題ないと判断し、国内プラセボ対照試験及び国内継続長期試験では初期用量を体重 (50 kg 未満, 50 kg 以上) により 1 mg 又は 2 mg とした。その結果、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。以上のことから、国内試験と同様の初期用量を設定

した。

国内プラセボ対照試験では、0.04 mg/kg 群 (0.01 mg/kg/日以上～0.04 mg/kg/日以下)、0.08 mg/kg 群 (0.04 mg/kg/日超～0.08 mg/kg/日以下) 及び 0.12 mg/kg 群 (0.08 mg/kg/日超～0.12 mg/kg/日以下) を設け、それぞれのプラセボ群に対する優越性を検証した。その結果、主要評価項目において、全ての投与群でプラセボ群と比較して統計的に有意に優れていた。また、国内で実施した継続投与試験では、0.12 mg/kg/日又は 6 mg/日のいずれか低い用量までの範囲で被験者ごとに至適用量を投与した結果、長期にわたって有効性が維持されたと考えられた。一方で、外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 (SPD503-301)において、0.04 mg/kg 群でプラセボ群に対する優越性が確認できなかったこと、海外における推奨維持用量が 0.05～0.12 mg/kg であることから、本邦における維持用量は国内二重盲検プラセボ対照試験での 0.08 mg/kg 群 (0.04 mg/kg/日超～0.08 mg/kg/日以下) 及び 0.12 mg/kg 群 (0.08 mg/kg/日超～0.12 mg/kg/日以下) に相当する実用量とすることが妥当と考えた。しかしながら、当該試験では 0.12 mg/kg 群において心血管系有害事象、低血圧関連有害事象、徐脈関連有害事象が多く認められたことから、0.12 mg/kg 群に相当する実用量は本剤の維持用量とせず、0.08 mg/kg 群に相当する実用量のみを維持用量とすることがより妥当と考えた。ただし、0.12 mg/kg 群に発現したこれらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、当該用量の投与により重大なリスクが伴うとは考えにくいこと、また、0.12 mg/kg 群では 0.08 mg/kg 群よりも高い有効性が確認できていることから、0.12 mg/kg 群に相当する実用量を最高用量とし、症状に応じて適宜増減できることとした。

海外試験は、維持用量に達するまで 1 週以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量する漸増方法で実施された。そのため国内試験でも同様の漸増方法とし、その結果、安全性に懸念は認められなかった。また、本剤の投与を突然中止することにより血圧が投与前値より一過性に上昇する可能性があるため、海外試験・国内試験ともに投与終了時には 3～7 日ごとに 1 mg ずつ用量を漸減する規定を設けて実施した。その結果、漸減中の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。以上のことから、用法・用量に関連する使用上の注意として、本剤の投与を中止する際には原則として 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量する旨を記載した。

### 2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

本項では、本剤の長期投与時の有効性を検討した国内継続長期試験 (A3131) 及び海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合) について記載する。

#### 2.7.3.5.1 試験対象集団

##### 2.7.3.5.1.1 被験者の内訳

国内継続長期試験の治験完了例・中止例の内訳を表 2.7.3.5-1 に、海外継続長期試験の治験完了例・中止例の内訳を表 2.7.3.5-2 に示す。

国内プラセボ対照試験から国内継続長期試験への移行例は 222 例 (国内プラセボ対照試験の本剤群 165 例, プラセボ群 57 例) であった。国内継続長期試験を中止した被験者の割合は 27.9% であり、主な中止理由は、被験者/代諾者の申し出であった。

海外継続長期試験で治験を中止した被験者の割合は、SPD503-303 試験で 82.5%、SPD503-305

試験で 77.1%であった。主な中止理由は、両試験とも被験者の申し出であった。

表 2.7.3.5-1 治験完了例・中止例の内訳 (全登録被験者)–国内継続長期試験

投与群	本剤 n (%)
登録例	222
先行試験での投与群	
プラセボ	57
本剤	165
治療期完了例	160 (72.1)
治療期中止例	62 (27.9)
治療期中止理由	
有害事象発現	13 (5.9)
被験者/代諾者の申し出	24 (10.8)
追跡不能	1 (0.5)
効果不十分	18 (8.1)
不適格	2 (0.9)
その他	4 (1.8)
漸減期完了例	192 (86.5)
漸減期中止例	1 (0.5)
漸減期中止理由	
有害事象発現	0
被験者/代諾者の申し出	0
追跡不能	0
効果不十分	1 (0.5)
不適格	0
その他	0
有効性解析対象集団 (m-ITT)	222 (100.0)

表 2.7.3.5-2 治験完了例・中止例の内訳 (全登録被験者)–海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305)

試験番号	SPD503-303	SPD503-305
	n (%)	n (%)
登録例	240	262
完了例	42 (17.5)	60 (22.9)
中止例	198 (82.5)	202 (77.1)
中止理由		
有害事象発現	52 (21.7)	31 (11.8)
死亡	0	0
治験実施計画書からの逸脱	11 (4.6)	16 (6.1)
被験者の申し出	67 (27.9)	73 (27.9)
妊娠	1 (0.4)	0
追跡不能	31 (15.0)	37 (14.1)
その他	31 (12.9)	45 (17.2)
有効性解析対象集団 [a]	228 (95.0)	257 (98.1)

[a] SPD503-303 試験は ITT, SPD503-305 試験は FAS

[出典：添付資料 5.3.5.2-03 Table 8, 5.3.5.2-04 Table 7]

2.7.3.5.1.2 人口統計学的特性

国内継続長期試験について、有効性解析対象集団 (m-ITT) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.5-3 に示す。また、海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合) について、有効性解析対象集団 (FAS) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.5-4 に示す。

プラセボ対照試験と同様に、女性より男性が多く、年齢層は 13 歳以上より 12 歳以下が多い点で、国内と海外とは共通していた。ADHD サブタイプについては、混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型の順で多く、多動性-衝動性優勢型の被験者はわずかであったことも、国内と海外とで共通していた。

表 2.7.3.5-3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内継続長期試験

		本剤 N=222 n (%)
性別	男	183 (82.4)
	女	39 (17.6)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	184 (82.9)
	13 以上	38 (17.1)
	例数	222
	平均値	9.7
	標準偏差	2.5
身長 (cm)	例数	222
	平均値	136.55
	標準偏差	15.22
体重 (kg)	17 未満	0
	17 以上 25 未満	53 (23.9)
	25 以上 35 未満	92 (41.4)
	35 以上 45 未満	34 (15.3)
	45 以上 55 未満	26 (11.7)
	55 以上 65 未満	12 (5.4)
	65 以上	5 (2.3)
	例数	222
	平均値	34.07
標準偏差	12.28	
ADHD サブタイプ	混合型	153 (68.9)
	不注意優勢型	64 (28.8)
	多動性-衝動性優勢型	5 (2.3)

表 2.7.3.5-4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (FAS)–海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合)

漸減前用量		1 mg N=11 n (%)	2 mg N=108 n (%)	3 mg/kg N=149 n (%)	4 mg/kg N=164 n (%)	本剤全体 N=432 n (%)
性別	男	7 (63.6)	73 (67.6)	117 (78.5)	126 (76.8)	323 (74.8)
	女	4 (36.4)	35 (32.4)	32 (21.5)	38 (23.2)	109 (25.2)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	9 (81.8)	86 (79.6)	121 (81.2)	112 (68.3)	328 (75.9)
	13 以上	2 (18.2)	22 (20.4)	28 (18.8)	52 (31.7)	104 (24.1)
	例数	11	108	149	164	432
	平均値	9.9	10.5	10.0	11.0	10.5
	標準偏差	2.34	2.62	2.56	2.67	2.64
身長 (in)	例数	11	108	149	164	432
	平均値	56.77	56.69	55.99	58.59	57.17
	標準偏差	6.365	5.797	6.000	6.302	6.162
体重 (lb)	75 未満	5 (45.5)	36 (33.3)	62 (41.6)	44 (26.8)	147 (34.0)
	75 以上 110 未満	3 (27.3)	44 (40.7)	51 (34.2)	56 (34.1)	154 (35.6)
	110 以上	3 (27.3)	28 (25.9)	36 (24.2)	64 (39.0)	131 (30.3)
	例数	11	108	149	164	432
	平均値	86.4	95.3	89.6	103.6	96.2
ADHD サブタイプ	標準偏差	30.30	33.10	32.10	38.17	35.16
	混合型	10 (90.9)	75 (69.4)	104 (69.8)	124 (75.6)	313 (72.5)
	不注意優勢型	1 (9.1)	32 (29.6)	41 (27.5)	38 (23.2)	112 (25.9)
	多動性-衝動性優勢型	0	1 (0.9)	4 (2.7)	2 (1.2)	7 (1.6)

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 2.1.1]

### 2.7.3.5.2 有効性の結果

#### 2.7.3.5.2.1 ADHD-RS-IV 合計スコア

##### (1) 国内継続長期試験

国内継続長期試験における評価時点ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.5-5 に、変化量の推移を図 2.7.3.5-1 に示す。

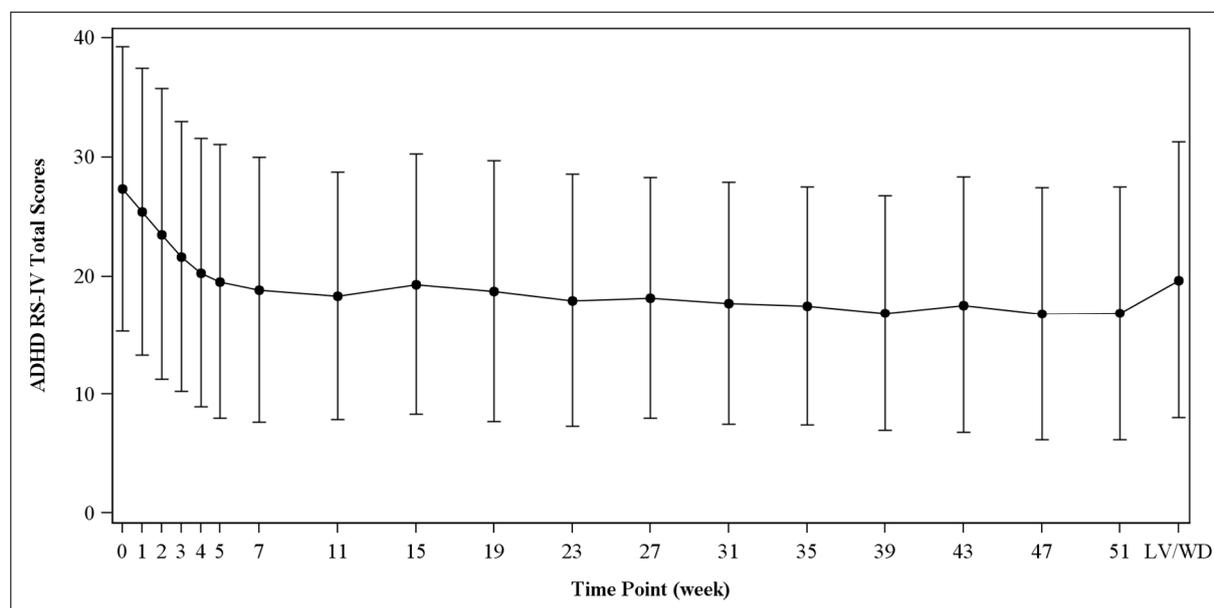
ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は、Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインと比較して統計的に有意にスコアが改善したと考えられた。ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値は Week 11 まで経時的に改善した後、改善が維持され、Week 51 の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は -9.1 (-10.6, -7.7) であった。全体として、本剤の長期投与により有効性が持続したと考えられた。

表 2.7.3.5-5 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内継続長期試験

評価時点 (Week)	例数	スコア		ベースラインからの変化量	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [a]	
ベースライン	222	27.3 (12.0)	---	---	---
1	222	25.4 (12.1)	-1.9 (6.4)	(-2.8, -1.1)	
2	219	23.5 (12.2)	-3.9 (7.4)	(-4.9, -2.9)	
3	217	21.6 (11.4)	-5.6 (7.8)	(-6.7, -4.6)	
4	213	20.3 (11.3)	-6.9 (8.4)	(-8.1, -5.8)	
5	213	19.5 (11.5)	-7.7 (8.8)	(-8.9, -6.5)	
7	207	18.8 (11.2)	-8.1 (9.3)	(-9.4, -6.9)	
11	201	18.3 (10.4)	-8.6 (8.8)	(-9.8, -7.4)	
15	198	19.3 (11.0)	-7.5 (8.3)	(-8.7, -6.3)	
19	191	18.7 (11.0)	-8.1 (8.8)	(-9.4, -6.9)	
23	186	18.0 (10.6)	-8.5 (9.0)	(-9.8, -7.2)	
27	179	18.1 (10.1)	-8.0 (9.1)	(-9.4, -6.7)	
31	175	17.7 (10.2)	-8.3 (9.1)	(-9.6, -6.9)	
35	169	17.5 (10.1)	-8.5 (9.1)	(-9.8, -7.1)	
39	168	16.9 (9.9)	-9.2 (8.7)	(-10.5, -7.9)	
43	164	17.5 (10.8)	-8.6 (9.5)	(-10.0, -7.1)	
47	162	16.8 (10.6)	-9.1 (9.1)	(-10.5, -7.7)	
51	159	16.8 (10.7)	-9.1 (9.2)	(-10.6, -7.7)	

[a] t 分布による信頼区間

図 2.7.3.5-1 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (m-ITT) –国内継続長期試験



LV/WD = Last Visit/Withdrawal

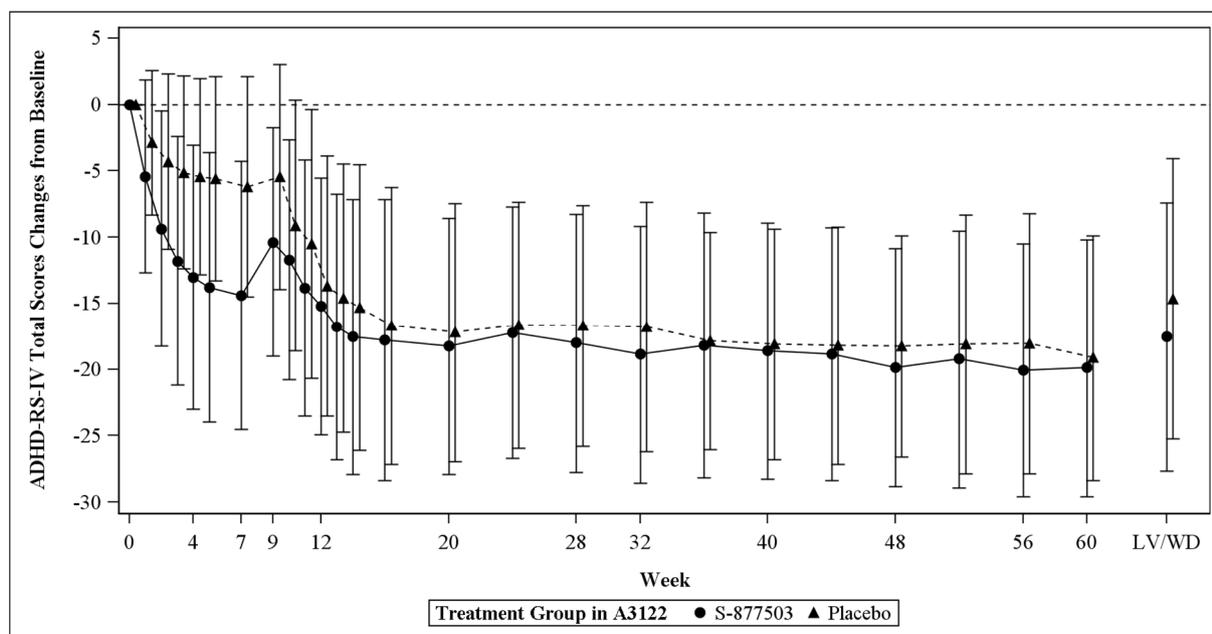
(2) 国内プラセボ対照試験 + 国内継続長期試験

ADHD-RS-IV 合計スコアについて、国内プラセボ対照試験と国内継続長期試験との連続した推移を、数値は表 2.7.3.6-1 (付録) に、図示化したものは図 2.7.3.5-2 に示した。

Week 9 は国内プラセボ対照試験での漸減期終了時かつ国内継続長期試験の開始時であり、一

且投与を終了したためスコアが上昇したと考えられるが、国内継続長期試験の投与開始後にはスコアは再び低下し、Week 16 以降にはほぼ一定の値となった。本剤の長期投与による効果の減弱は認められず、耐薬性はないと考えられた。

図 2.7.3.5-2 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (±標準偏差) 推移図 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験, 国内継続長期試験



LV/WD = Last Visit/Withdrawal, A3122 = 国内プラセボ対照試験, S-877503 = 本剤  
Week 9 は、国内プラセボ対照試験の漸減後 (漸減開始は Week 7) かつ国内継続長期試験の開始時。

### (3) 海外継続長期試験

海外継続長期試験における ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量について表 2.7.3.5-6 に示す。

変化量の平均値 (標準偏差) は全体で-19.5 (13.48) であった。用量別でも全体でも、ベースラインと比較して統計的に有意にスコアが改善した (いずれも  $P < 0.001$ )。国内継続長期試験と同様、本剤の長期投与時の有効性が示された。

表 2.7.3.5-6 ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS) – 海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合)

用量	ベースライン [a]		エンドポイント [b]		ベースラインからの変化量	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	P値 [c]
1 mg	---	---	138	20.8 (12.95)	-17.8 (12.40)	<0.001
2 mg	---	---	95	18.3 (13.13)	-18.3 (13.82)	<0.001
3 mg	---	---	90	18.0 (11.39)	-21.9 (13.24)	<0.001
4 mg	---	---	107	19.5 (13.17)	-20.8 (14.46)	<0.001
本剤全体	432	38.9 (9.13)	430	19.3 (12.75)	-19.5 (13.48)	<0.001

[a] ベースラインは先行試験のベースラインとした。

[b] エンドポイントは、ベースライン後かつ治験薬投与期間中の最終の ADHD-RS-IV 合計スコアが得られた値と

した。  
[c] 1 標本 t 検定により算出

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 2.2.1.2]

#### 2.7.3.5.2.2 ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

##### (1) 国内継続長期試験

国内継続長期試験における評価時点ごとの ADHD-RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.5-7 に示す。

ADHD-RS-IV の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のいずれも, Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較して統計的に有意にスコアが改善したと考えられた。Week 51 の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は -4.4 (-5.3, -3.5), 多動性-衝動性サブスケールスコアについては -4.7 (-5.4, -3.9) であった。全体として, 本剤の長期投与時の多動性-衝動性に対する有効性が示された。

表 2.7.3.5-7 ADHD-RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)-国内継続長期試験

サブスケール	評価時点 (Week)	n	スコア	ベースラインからの変化量	
			平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [a]
不注意	ベースライン	222	16.3 (6.4)	---	---
	1	222	15.4 (6.4)	-0.9 (3.7)	(-1.3, -0.4)
	2	219	14.6 (6.7)	-1.7 (4.2)	(-2.3, -1.2)
	3	217	13.6 (6.4)	-2.6 (4.6)	(-3.2, -2.0)
	4	213	12.8 (6.3)	-3.4 (4.9)	(-4.1, -2.7)
	5	213	12.5 (6.5)	-3.8 (5.0)	(-4.4, -3.1)
	7	207	12.0 (6.4)	-4.1 (5.2)	(-4.8, -3.4)
	11	201	11.7 (6.1)	-4.4 (5.3)	(-5.1, -3.6)
	15	198	12.3 (6.3)	-3.8 (5.1)	(-4.5, -3.1)
	19	191	12.0 (6.5)	-4.1 (5.6)	(-4.8, -3.3)
	23	186	11.5 (6.2)	-4.4 (5.4)	(-5.2, -3.6)
	27	179	11.7 (6.0)	-4.0 (5.7)	(-4.9, -3.2)
	31	175	11.6 (6.0)	-4.1 (5.4)	(-4.9, -3.3)
	35	169	11.6 (6.0)	-4.1 (5.7)	(-4.9, -3.2)
	39	168	11.2 (5.9)	-4.4 (5.6)	(-5.2, -3.5)
	43	164	11.6 (6.2)	-4.0 (5.9)	(-5.0, -3.1)
	47	162	11.0 (6.1)	-4.5 (5.8)	(-5.4, -3.6)
51	159	11.1 (6.2)	-4.4 (5.8)	(-5.3, -3.5)	
多動性-衝動性	ベースライン	222	11.0 (7.3)	---	---
	1	222	10.0 (7.1)	-1.1 (3.5)	(-1.5, -0.6)
	2	219	8.9 (6.8)	-2.2 (4.2)	(-2.7, -1.6)
	3	217	8.0 (6.3)	-3.0 (4.4)	(-3.6, -2.5)
	4	213	7.4 (6.4)	-3.5 (4.7)	(-4.2, -2.9)
	5	213	7.1 (6.4)	-3.9 (4.9)	(-4.6, -3.3)
	7	207	6.8 (6.1)	-4.1 (5.1)	(-4.8, -3.4)
	11	201	6.6 (5.6)	-4.2 (4.8)	(-4.9, -3.5)
	15	198	6.9 (6.0)	-3.7 (4.4)	(-4.3, -3.1)
	19	191	6.7 (5.8)	-4.1 (4.4)	(-4.7, -3.4)
	23	186	6.4 (5.6)	-4.1 (4.8)	(-4.8, -3.4)
	27	179	6.4 (5.5)	-4.0 (4.5)	(-4.6, -3.3)
	31	175	6.1 (5.5)	-4.2 (4.7)	(-4.9, -3.5)
	35	169	5.9 (5.3)	-4.4 (4.7)	(-5.1, -3.7)
	39	168	5.6 (5.3)	-4.8 (4.4)	(-5.5, -4.1)
	43	164	6.0 (5.5)	-4.5 (5.0)	(-5.3, -3.8)
	47	162	5.8 (5.6)	-4.6 (4.8)	(-5.4, -3.9)
51	159	5.7 (5.5)	-4.7 (4.8)	(-5.4, -3.9)	

[a] t分布による信頼区間

(2) 海外継続長期試験

海外継続長期試験における ADHD-RS-IV サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量について表 2.7.3.5-8 に示す。

不注意サブスケールスコアの変化量の平均値 (標準偏差) は全体で-10.2 (7.58) であった。用量別でも全体でも、ベースラインと比較して統計的に有意にスコアが改善した (いずれも P<0.001)。国内継続長期試験と同様、本剤の長期投与時の不注意症状に対する有効性が示された。

多動性-衝動性サブスケールスコアの変化量の平均値 (標準偏差) は全体で-9.4 (7.16) であっ

た。用量別でも全体でも、ベースラインと比較して統計的に有意にスコアが改善した (いずれも  $P < 0.001$ )。国内継続長期試験と同様、本剤の長期投与時の多動性-衝動性に対する有効性が示された。

表 2.7.3.5-8 ADHD-RS-IV サブスケールスコアのエンドポイントでのベースラインからの変化量 (FAS)–海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合)

用量	ベースライン [a]		エンドポイント [b]		ベースラインからの変化量	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	P値 [c]
不注意	1 mg	---	138	12.2 (6.74)	-9.3 (7.15)	<0.001
	2 mg	---	95	10.7 (7.21)	-9.9 (7.96)	<0.001
	3 mg	---	90	11.0 (6.48)	-11.2 (7.47)	<0.001
	4 mg	---	107	12.0 (7.20)	-10.6 (7.85)	<0.001
	本剤全体	432	21.7 (4.24)	430	11.6 (6.91)	-10.2 (7.58)
多動性-衝動性	1 mg	---	138	8.7 (7.53)	-8.5 (6.59)	<0.001
	2 mg	---	95	7.6 (7.07)	-8.4 (7.07)	<0.001
	3 mg	---	90	6.9 (6.26)	-10.7 (7.16)	<0.001
	4 mg	---	107	7.6 (6.86)	-10.2 (7.74)	<0.001
	本剤全体	432	17.2 (6.58)	430	7.8 (7.02)	-9.4 (7.16)

[a] ベースラインは先行試験のベースラインとした。

[b] エンドポイントは、ベースライン後かつ治験薬投与期間中の最終の ADHD-RS-IV サブスケールスコアが得られた値とした。

[c] 1 標本 t 検定により算出

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 2.2.7.2, Table 2.2.13.2]

### 2.7.3.5.2.3 Conners 3 日本語版保護者用

国内継続長期試験における評価時点ごとの Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.5-9 に示す。

Conners 3 サブスケールスコアのうち、不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコアのベースラインからの変化量は Week 15 以降の全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインから統計的に有意に改善したと考えられた。全体として、本剤の長期投与時の不注意症状に対する有効性が示された。

反抗挑戦性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は Week 51 で 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインから統計的に有意に改善したと考えられた。このことから、本剤の長期投与時の反抗挑戦性障害に対する有効性が示された。

一方、素行障害サブスケールスコアは、改善する傾向にあるものの、ベースラインからの変化量の 95%信頼区間の上限が 0 を下回ることとはなく、本指標を用いた評価では本剤の長期投与時の素行障害に対する有効性は示されなかった。この要因として、素行障害サブスケールスコアが素点の最大値 (不注意：30, 多動性-衝動性：33, 素行障害：45, 反抗挑戦性障害：24) と比較してベースライン時点から低値であったことが考えられた。

表 2.7.3.5-9 評価時点ごとの Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内継続長期試験

サブスケール	評価時点 (Week)	例数	スコア	ベースラインからの変化量	
			平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [a]
不注意	ベースライン	222	17.6 (6.6)	---	---
	15	198	15.5 (6.2)	-1.9 (5.2)	(-2.6, -1.2)
	27	179	15.2 (5.9)	-2.0 (5.7)	(-2.8, -1.2)
	39	168	14.7 (6.1)	-2.2 (5.6)	(-3.0, -1.3)
	51	159	14.3 (6.0)	-2.5 (5.4)	(-3.4, -1.7)
多動性-衝動性	ベースライン	222	14.2 (8.5)	---	---
	15	198	11.1 (7.6)	-2.6 (5.1)	(-3.3, -1.9)
	27	179	10.2 (7.3)	-3.6 (5.1)	(-4.3, -2.8)
	39	168	10.0 (7.1)	-3.7 (5.3)	(-4.5, -2.8)
	51	159	9.7 (7.3)	-4.0 (5.2)	(-4.8, -3.2)
不注意 + 多動性-衝動性 合計	ベースライン	222	31.8 (13.1)	---	---
	15	198	26.6 (12.0)	-4.5 (9.0)	(-5.8, -3.3)
	27	179	25.4 (11.2)	-5.6 (9.5)	(-7.0, -4.2)
	39	168	24.7 (11.3)	-5.8 (9.7)	(-7.3, -4.3)
	51	159	24.0 (11.4)	-6.5 (9.5)	(-8.0, -5.0)
素行障害	ベースライン	222	4.3 (4.4)	---	---
	15	198	4.1 (4.2)	-0.2 (2.9)	(-0.6, 0.3)
	27	179	3.8 (3.8)	-0.5 (2.8)	(-0.9, 0.0)
	39	168	3.8 (3.8)	-0.3 (2.9)	(-0.7, 0.1)
	51	159	3.8 (4.1)	-0.3 (2.9)	(-0.8, 0.1)
反抗挑戦性	ベースライン	222	8.9 (6.2)	---	---
	15	198	8.4 (5.5)	-0.4 (4.2)	(-1.0, 0.2)
	27	179	8.0 (5.3)	-0.6 (4.3)	(-1.2, 0.0)
	39	168	8.1 (5.3)	-0.5 (4.3)	(-1.2, 0.1)
	51	159	7.9 (5.0)	-0.8 (4.4)	(-1.5, -0.1)

[a] t 分布による信頼区間

#### 2.7.3.5.2.4 CGI-I

国内継続長期試験における評価時点ごとの CGI-I 改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.5-10 に示す。

検定は行わなかったが、Week 1 から Week 51 にかけて徐々に CGI-I 改善率が上昇した。Week 51 の CGI-I 改善率は 64.2%であった。国内プラセボ対照試験では Week 7 での用量群ごとの改善率は 31.1%~59.3%であり (2.7.3.3.2.2 (3)(A) 参照)、本剤を長期投与することにより CGI-I 改善率が上昇することが示された。

表 2.7.3.5-10 CGI-I 改善率 (m-ITT) –国内継続長期試験

評価時点 (Week)	改善率 (%) [a] (改善を示した例数 / 評価対象例数)	95%信頼区間 (%) [b]
1	10.4% (23/222)	(6.7, 15.1)
2	20.1% (44/219)	(15.0, 26.0)
3	27.0% (58/215)	(21.2, 33.4)
4	36.0% (76/211)	(29.5, 42.9)
5	44.3% (94/212)	(37.5, 51.3)
7	47.8% (99/207)	(40.9, 54.9)
11	50.2% (101/201)	(43.1, 57.4)
15	51.0% (101/198)	(43.8, 58.2)
19	52.9% (101/191)	(45.5, 60.1)
23	54.6% (101/185)	(47.1, 61.9)
27	53.1% (95/179)	(45.5, 60.6)
31	55.4% (97/175)	(47.7, 62.9)
35	55.6% (94/169)	(47.8, 63.2)
39	58.9% (99/168)	(51.1, 66.4)
43	59.1% (97/164)	(51.2, 66.7)
47	63.0% (102/162)	(55.0, 70.4)
51	64.2% (102/159)	(56.2, 71.6)

[a] CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) を改善と定義した。

[b] Clopper-Pearson method による信頼区間。

改善率は、各評価時点における症例数に対する著明改善又は中等度改善の症例数の割合として算出した。

2.7.3.5.2.5 CGI-S

国内継続長期試験における CGI-S について、ベースライン及び最終観測時のシフト表を [表 2.7.3.5-11](#) に示す。

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

表 2.7.3.5-11 CGI-S シフト表 (m-ITT) –国内継続長期試験

	ベースライン [a]						
	正常	ほとんど異常なし	軽度の疾患	中等度の疾患	やや重度の疾患	重度の疾患	最も重度な疾患
正常	---	2	3	1	---	---	1
ほとんど異常なし	1	2	12	9	3	1	---
軽度の疾患	---	---	40	32	12	9	---
中等度の疾患	---	---	3	30	13	10	1
やや重度の疾患	---	---	---	---	15	10	1
重度の疾患	---	---	---	1	---	8	1
最も重度な疾患	---	---	---	---	---	---	1

例数

[a] ベースラインは、当該治験開始時かつ先行試験の漸減期終了時の値とした。

### 2.7.3.5.2.6 PGA

#### (1) 国内継続長期試験

国内継続長期試験における評価時点ごとのPGA改善率（著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合）を表 2.7.3.5-12 に示す。

検定は行わなかったが、Week 1 から Week 51 にかけて徐々にPGA改善率が高くなる傾向が認められた。Week 51 のPGA改善率は64.2%であった。国内プラセボ対照試験ではWeek 7での用量群ごとの改善率は31.1%～55.6%であり（2.7.3.3.2.2 (5)(A) 参照）、本剤を長期投与することによりPGA改善率が上昇することが示された。

表 2.7.3.5-12 PGA 改善率 (m-ITT) –国内継続長期試験

評価時点 (Week)	改善率 (%) [a] (改善を示した例数 / 評価対象例数)	95%信頼区間 (%) [b]
1	12.2% (27/222)	(8.2, 17.2)
2	19.2% (42/219)	(14.2, 25.0)
3	30.0% (65/217)	(23.9, 36.5)
4	34.3% (73/213)	(27.9, 41.1)
5	44.6% (95/213)	(37.8, 51.5)
7	48.3% (100/207)	(41.3, 55.3)
11	47.3% (95/201)	(40.2, 54.4)
15	51.0% (101/198)	(43.8, 58.2)
19	50.8% (97/191)	(43.5, 58.1)
23	54.3% (101/186)	(46.9, 61.6)
27	53.1% (95/179)	(45.5, 60.6)
31	56.0% (98/175)	(48.3, 63.5)
35	56.2% (95/169)	(48.4, 63.8)
39	60.1% (101/168)	(52.3, 67.6)
43	61.0% (100/164)	(53.1, 68.5)
47	63.6% (103/162)	(55.7, 71.0)
51	64.2% (102/159)	(56.2, 71.6)

[a] PGA スコアが1（著明改善）又は2（中等度改善）を改善と定義した。

[b] Clopper-Pearson method による信頼区間

改善率は、各評価時点における症例数に対する著明改善又は中等度改善の症例数の割合として算出した。

#### (2) 海外継続長期試験

海外継続長期試験におけるPGAのエンドポイントでの要約を表 2.7.3.5-13 に示す。

用量ごとの改善率は53.1%～70.3%であった。海外プラセボ対照試験ではエンドポイントでの用量ごとの改善率は36.4%～66.1%であり（2.7.3.3.2.2 (5)(B) 参照）、本剤の長期投与時にも効果が持続することが示された。

表 2.7.3.5-13 PGA のエンドポイントでの要約 (FAS) –海外継続長期試験 (SPD503-303, SPD503-305 併合)

用量	著明改善 n (%)	中等度改 善 n (%)	軽度改善 n (%)	不変 n (%)	やや悪化 n (%)	悪化 n (%)	重篤に悪 化 n (%)	計 n	改善例 [a] n (%)
1 mg	19 (14.6)	50 (38.5)	29 (22.3)	20 (15.4)	7 (5.4)	3 (2.3)	2 (1.5)	130	69 (53.1)
2 mg	15 (27.3)	17 (30.9)	13 (23.6)	4 (7.3)	4 (7.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	55	32 (58.2)
3 mg	9 (14.1)	36 (56.3)	11 (17.2)	6 (9.4)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	64	45 (70.3)
4 mg	13 (16.0)	37 (45.7)	22 (27.2)	3 (3.7)	0	6 (7.4)	0	81	50 (61.7)
本剤全体	56 (17.0)	140 (42.4)	75 (22.7)	33 (10.0)	12 (3.6)	11 (3.3)	3 (0.9)	330	196 (59.4)

エンドポイントは、ベースライン後かつ治験薬投与期間中の最終の PGA スコアが得られた値とした。

[a] CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) を改善と定義した。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.3 Table 2.3.1.2, Table 2.3.3.2]

### 2.7.3.5.2.7 QCD

国内継続長期試験における評価時点ごとの QCD 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.5-14 に示す。

QCD 合計スコアのベースラインからの変化量は、Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を上回っていることから、両側有意水準 0.05 のもと、ベースラインから統計的に有意に増加 (改善) したと考えられた。全体として、本剤の長期投与時による日常生活の機能性が改善したと考えられた。

なお、QCD は国内特有の指標であるため、該当する海外データはない。

表 2.7.3.5-14 QCD 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT) –国内継続長期試験

評価時点 (Week)	n	Observed Value		
		Observed Value n	ベースラインからの変化量 n	ベースラインからの変化量 95%信頼区間 [a]
ベースライン	222	32.0 (10.3)	---	---
1	222	32.7 (10.3)	0.7 (4.7)	(0.1, 1.3)
2	219	34.0 (10.7)	2.0 (5.1)	(1.3, 2.6)
3	217	34.8 (10.3)	2.7 (5.6)	(1.9, 3.4)
4	213	35.1 (10.6)	2.9 (5.9)	(2.1, 3.7)
5	213	35.3 (10.8)	3.1 (6.2)	(2.2, 3.9)
7	207	35.9 (10.5)	3.4 (6.6)	(2.5, 4.3)
11	201	35.9 (10.4)	3.2 (6.5)	(2.3, 4.1)
15	198	35.3 (10.4)	2.7 (6.8)	(1.7, 3.6)
19	191	35.7 (10.7)	3.1 (7.2)	(2.0, 4.1)
23	186	36.0 (10.8)	3.2 (7.4)	(2.2, 4.3)
27	179	36.1 (10.9)	3.1 (8.1)	(1.9, 4.3)
31	175	35.8 (10.3)	2.7 (7.5)	(1.6, 3.8)
35	169	36.0 (10.9)	2.7 (7.4)	(1.6, 3.9)
39	168	36.3 (10.7)	3.0 (7.6)	(1.8, 4.1)
43	164	36.0 (10.5)	2.5 (8.0)	(1.2, 3.7)
47	162	36.6 (10.4)	2.9 (7.8)	(1.7, 4.2)
51	159	36.7 (10.7)	3.1 (7.8)	(1.8, 4.3)

[a] t 分布による信頼区間

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 国内プラセボ対照試験及び国内継続長期試験との連続した ADHD-RS-IV 合計スコアの推移 (m-ITT)

評価時点		本剤 N=165	プラセボ N=57
ベースライン	例数	165	57
	平均値	36.3	36.8
	標準偏差	8.3	8.6
	最小値	24	24
	中央値	35.0	36.0
	最大値	54	54
Week 1	例数	164	57
	平均値	-5.4	-2.9
	標準偏差	7.3	5.5
	最小値	-43	-23
	中央値	-4.0	-1.0
	最大値	6	5
	P 値 [a]	<.0001	0.0002
	95%信頼区間 [a]	(-6.5, -4.3)	(-4.3, -1.4)
Week 2	例数	165	57
	平均値	-9.4	-4.3
	標準偏差	8.9	6.6
	最小値	-42	-23
	中央値	-8.0	-2.0
	最大値	5	6
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-10.7, -8.0)	(-6.0, -2.5)
Week 3	例数	165	57
	平均値	-11.8	-5.1
	標準偏差	9.4	7.2
	最小値	-44	-20
	中央値	-10.0	-4.0
	最大値	6	7
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-13.2, -10.4)	(-7.0, -3.2)
Week 4	例数	164	57
	平均値	-13.0	-5.4
	標準偏差	10.0	7.4
	最小値	-40	-26
	中央値	-12.0	-4.0
	最大値	8	6
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-14.6, -11.5)	(-7.4, -3.5)
Week 5	例数	164	57
	平均値	-13.8	-5.6
	標準偏差	10.2	7.7
	最小値	-40	-28
	中央値	-13.0	-4.0
	最大値	8	6
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-15.4, -12.2)	(-7.6, -3.6)
Week 7	例数	165	57
	平均値	-14.4	-6.2
	標準偏差	10.1	8.3

評価時点	本剤 N=165	プラセボ N=57	
Week 9	最小値	-41	-31
	中央値	-13.0	-4.0
	最大値	8	11
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-16.0, -12.9)	(-8.4, -4.0)
	例数	165	57
	平均値	-10.4	-5.5
Week 10	標準偏差	8.6	8.5
	最小値	-41	-33
	中央値	-9.0	-3.0
	最大値	15	9
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-11.7, -9.1)	(-7.7, -3.2)
	例数	165	57
Week 11	平均値	-11.7	-9.1
	標準偏差	9.1	9.5
	最小値	-40	-38
	中央値	-11.0	-6.0
	最大値	15	9
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-13.1, -10.3)	(-11.7, -6.6)
Week 12	例数	163	56
	平均値	-13.8	-10.5
	標準偏差	9.7	10.2
	最小値	-41	-42
	中央値	-13.0	-7.5
	最大値	9	7
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
Week 13	95%信頼区間 [a]	(-15.3, -12.3)	(-13.2, -7.8)
	例数	163	54
	平均値	-15.2	-13.7
	標準偏差	9.7	9.8
	最小値	-40	-39
	中央値	-15.0	-12.0
	最大値	3	7
Week 14	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-16.7, -13.7)	(-16.4, -11.0)
	例数	159	54
	平均値	-16.8	-14.6
	標準偏差	10.0	10.1
	最小値	-41	-41
	中央値	-16.0	-12.5
Week 16	最大値	9	5
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.4, -15.2)	(-17.4, -11.8)
	例数	160	53
	平均値	-17.5	-15.3
	標準偏差	10.4	10.8
	最小値	-45	-45
Week 16	中央値	-16.0	-14.0
	最大値	6	7
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
Week 16	95%信頼区間 [a]	(-19.1, -15.9)	(-18.3, -12.4)
	例数	155	52
	平均値	-17.8	-16.7

評価時点	本剤 N=165	プラセボ N=57	
Week 20	標準偏差	10.6	10.4
	最小値	-49	-46
	中央値	-17.0	-17.0
	最大値	6	6
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-19.4, -16.1)	(-19.6, -13.8)
Week 24	例数	152	49
	平均値	-18.2	-17.2
	標準偏差	9.7	9.7
	最小値	-45	-44
	中央値	-18.0	-17.0
	最大値	5	1
Week 28	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-19.8, -16.7)	(-20.0, -14.4)
	例数	152	46
	平均値	-17.2	-16.6
	標準偏差	9.5	9.3
	最小値	-44	-40
Week 32	中央値	-17.0	-16.0
	最大値	12	1
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.7, -15.7)	(-19.4, -13.9)
	例数	145	46
	平均値	-18.0	-16.7
Week 36	標準偏差	9.8	9.1
	最小値	-42	-40
	中央値	-17.0	-16.0
	最大値	8	1
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-19.6, -16.4)	(-19.4, -14.0)
Week 40	例数	142	44
	平均値	-18.9	-16.8
	標準偏差	9.7	9.4
	最小値	-45	-42
	中央値	-18.0	-15.0
	最大値	6	1
Week 44	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-20.5, -17.3)	(-19.6, -13.9)
	例数	138	41
	平均値	-18.2	-17.9
	標準偏差	10.0	8.2
	最小値	-45	-40
Week 48	中央値	-18.0	-16.0
	最大値	4	-6
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-19.9, -16.5)	(-20.4, -15.3)
	例数	136	39
	平均値	-18.6	-18.1
Week 52	標準偏差	9.7	8.7
	最小値	-45	-40
	中央値	-19.0	-17.0
	最大値	4	-3
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-20.2, -17.0)	(-20.9, -15.3)
Week 56	例数	132	37

評価時点	本剤 N=165	プラセボ N=57	
Week 48	平均値	-18.8	-18.2
	標準偏差	9.5	9.0
	最小値	-46	-35
	中央値	-18.0	-17.0
	最大値	3	5
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-20.5, -17.2)	(-21.2, -15.2)
Week 52	例数	130	38
	平均値	-19.9	-18.2
	標準偏差	9.0	8.3
	最小値	-43	-34
	中央値	-20.0	-18.0
	最大値	1	4
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
Week 56	95%信頼区間 [a]	(-21.4, -18.3)	(-21.0, -15.5)
	例数	127	37
	平均値	-19.2	-18.1
	標準偏差	9.7	9.8
	最小値	-50	-38
	中央値	-18.0	-19.0
	最大値	3	6
Week 60	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-20.9, -17.5)	(-21.3, -14.8)
	例数	126	36
	平均値	-20.0	-18.0
	標準偏差	9.5	9.8
	最小値	-51	-35
	中央値	-19.0	-19.5
Week 60	最大値	8	9
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-21.7, -18.4)	(-21.4, -14.7)
	例数	125	34
	平均値	-19.9	-19.1
	標準偏差	9.7	9.2
	最小値	-50	-35
最終観測時	中央値	-19.0	-19.0
	最大値	8	9
	P 値 [a]	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-21.6, -18.2)	(-22.3, -15.9)
	例数	165	57
	平均値	-17.5	-14.6
	標準偏差	10.1	10.6
最小値	-50	-35	
中央値	-18.0	-14.0	
最大値	8	9	
P 値 [a]	<.0001	<.0001	
95%信頼区間 [a]	(-19.1, -16.0)	(-17.5, -11.8)	

[a] P 値及び 95%信頼区間は、ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した。

# インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第2部 (モジュール2): CTD の概要 (サマリー)

### 2.7 臨床概要

#### 2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

## 目次

略号及び用語定義一覧表.....	4
2.7.4 臨床的安全性.....	5
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	5
2.7.4.1.1.1 安全性評価試験の概観.....	5
2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団.....	7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	10
2.7.4.2 有害事象.....	14
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	14
2.7.4.2.1.1 比較的好くみられる有害事象.....	14
2.7.4.2.1.1.1 国内プラセボ対照試験, 国内継続長期試験併合.....	14
2.7.4.2.1.1.2 プラセボ対照試験.....	16
2.7.4.2.1.1.3 継続長期試験.....	19
2.7.4.2.1.1.4 重症度別, 転帰別, 発現時期別, ADHD サブタイプ別.....	21
2.7.4.2.1.1.5 患者背景因子別.....	30
2.7.4.2.1.1.6 外国人 QT/QTc 評価試験.....	38
2.7.4.2.1.2 死亡.....	38
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	38
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	43
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析.....	47
2.7.4.2.1.6 特記すべき有害事象.....	51
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	56
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	56
2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	56
2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数.....	56
2.7.4.4.2 体重.....	57
2.7.4.4.3 心電図.....	59
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	62
2.7.4.5.1 内因性要因.....	62
2.7.4.5.1.1 年齢.....	62
2.7.4.5.1.2 性別.....	63
2.7.4.5.2 外因性要因.....	64
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	64
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	65
2.7.4.5.5 過量投与.....	65
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	65

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	65
2.7.4.5.8 高所作業等危険を伴う作業に対する影響又は精神機能の障害 .....	66
2.7.4.6 市販後データ .....	66
2.7.4.7 付録.....	67

## 略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
ADHD	注意欠陥／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder)
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the curve)
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度 (maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (medical dictionary for regulatory activities)

## 2.7.4 臨床的安全性

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1 安全性評価試験の概観

本剤の小児注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 患者に対する安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す。

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (以降, 国内プラセボ対照試験と称する) (A3122) 及び日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (以降, 国内継続長期試験と称する) (A3131) を評価資料とし, 日本人の小児 ADHD 患者における本剤の安全性を評価した。しかしながら, 2.7.3.1.6 項に示した通り, 国内プラセボ対照試験の割付方法は群間の比較可能性が担保できる計画ではなかったことから, 国内試験の結果をサポートする海外試験 [外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-301, SPD503-304) 及び外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-312) (以降, 海外プラセボ対照試験と称する)] についても評価資料とし, 国内外の試験結果を総合的に評価することにより, 本剤の日本人小児 ADHD 患者に対する安全性を説明することとした。さらに, 健康成人を対象とした試験であるが, 海外で実施された外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112) も評価資料とした。なお, 海外試験を利用可能と判断した根拠を, 内因性及び外因性の民族的要因の観点並びに海外臨床試験成績を含めた有効性及び安全性評価の観点から 2.7.3.1.7 項に記載した。

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期試験との比較のために, 海外で実施された臨床試験のうち, 国内継続長期試験と同様の継続投与・用量調節試験である 3 試験 [外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続) (SPD503-303), 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) (SPD503-305) 及び外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-315, SPD503-316 から継続) (SPD503-318)] (以降, 海外継続長期試験と称する) を参考資料とした。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

Protocol No. 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	被験者数	投与期間	対象年齢	評価/参考	CTDでの分類
国内試験							
A3122 日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 [5.3.5.1-01]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 固定用量	本剤： 0.04, 0.08, 0.12 mg/kg/日 プラセボ	A：199 例 P：67 例	9 週	6～17	評価	国内プラセボ対照試験
A3131 日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3122 から継続) [5.3.5.2-01, 5.3.5.2-06]	非盲検 用量調節	本剤： 1, 2, 3, 4, 5, 6 mg/日	100 例 以上	53 週	6～17	評価	国内継続長期試験
海外試験							
SPD503-112 外国人 QT/QTc 評価試験 [5.3.4.1-01]	プラセボ対照 二重盲検 3 期 Crossover	グアンファシン塩酸塩： 8 mg/日 モキシフロキサシン： 400 mg プラセボ	83 例	—	健康成人 (18～45)	評価	—
SPD503-301 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 [5.3.5.1-03]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：2, 3, 4 mg/日 プラセボ	A：259 例 P：86 例	8 週	6～17	評価	海外プラセボ対照試験
SPD503-304 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-2 [5.3.5.1-04]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日 プラセボ	A：258 例 P：66 例	9 週	6～17	評価	海外プラセボ対照試験
SPD503-312 外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 [5.3.5.1-06]	プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量調節	本剤： 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日 プラセボ	A：157 例 P：157 例	15 週	13～17	評価	海外プラセボ対照試験
SPD503-303 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続) [5.3.5.2-03]	非盲検 用量調節	本剤：2, 3, 4 mg/日	240 例	24 ヶ月	6～17	参考	海外継続長期試験
SPD503-305 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 から継続) [5.3.5.2-04]	非盲検 用量調節	本剤：1, 2, 3, 4 mg/日	262 例	24 ヶ月	6～17	参考	海外継続長期試験
SPD503-318 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-315, SPD503-316 から継続) [5.3.5.2-05]	非盲検 用量調節	本剤： 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mg/日	201 例	104 週 (実施中)	6～17	参考	海外継続長期試験

A：本剤投与群，P：プラセボ群

2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団

国内プラセボ対照試験の安全性の解析対象集団を表 2.7.4.1-2 に示す。治療期に移行した 266 例のうち、未投与例 2 例を除いた 264 例 (0.04 mg/kg 群 66 例, 0.08 mg/kg 群 65 例, 0.12 mg/kg 群 66 例, プラセボ群 67 例) を安全性解析対象集団とした。

国内プラセボ対照試験から国内継続長期試験への移行例は 222 例 (国内プラセボ対照試験の本剤群 165 例, プラセボ群 57 例) であり, 222 例全例を国内継続長期試験の安全性解析対象集団とした。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-3 に, 海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-4 に, 海外継続長期試験 3 試験併合 (SPD503-303, SPD503-305, SPD503-318) の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-5 に示す。海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) の安全性解析対象集団は, 本剤投与が計 513 例, プラセボ投与が 149 例であり, 海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) の安全性解析対象集団は, 本剤投与が計 157 例, プラセボ投与が 155 例であった。海外継続長期試験の安全性解析対象集団は 644 例であった。

表 2.7.4.1-2 安全性の解析対象集団 –国内プラセボ対照試験

投与群	プラセボ n	0.04 mg/kg n	0.08 mg/kg n	0.12 mg/kg n	全体 n
登録例	67	66	66	67	266
安全性解析対象集団	67	66	65	66	264
除外理由					
GCP 不遵守	0	0	0	0	0
未投与	0	0	1	1	2
未観測	0	0	0	0	0

表 2.7.4.1-3 安全性解析対象の内訳 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	プラセボ n	1 mg n	2 mg n	3 mg n	4 mg n	本剤全体 n
安全性解析対象集団	149	61	150	151	151	513

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.1.1]

表 2.7.4.1-4 安全性解析対象の内訳 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

投与群	プラセボ n	本剤 n
安全性解析対象集団	155	157

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 7]

表 2.7.4.1-5 安全性解析対象の内訳 –海外継続長期試験 (3 試験併合)

投与群	本剤全体 n
安全性解析対象集団	644

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 12.1.1.1]

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内プラセボ対照試験の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-6 に、国内継続長期試験の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。また、海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-8 に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-9 に、海外継続長期試験 (3 試験併合) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-10 に示す。

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

国内継続長期試験の投与日数 (平均値) は 305.2 日であり、50 週間を超えて本剤が投与された症例は、222 例中 159 例 (71.6%) であった。治療期の最終用量 (体重換算用量) 別の被験者数は、0.04 mg/kg が 12 例、0.08 mg/kg が 76 例、0.12 mg/kg が 134 例であり、治療期の最大 1 日投与量 (体重換算用量) 別の被験者数は、0.04 mg/kg が 3 例、0.08 mg/kg が 31 例、0.12 mg/kg が 188 例であった。治療期の最長用量 (体重換算用量) は 0.12 mg/kg が 137 例、次いで 0.08 mg/kg が 72 例であり、最も投与頻度が低かった用量 (体重換算用量) は 0.04 mg/kg で 13 例であった。また、51 週投与完遂例において、最も多く投与された用量 (実用量) は 3 mg であった。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) の投与期間 (平均値) は、本剤群で 6.61 週、プラセボ群で 6.44 週であり、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) の投与期間 (平均値) は、本剤群で 89.9 日、プラセボ群で 87.9 日であった。海外継続長期試験の投与期間 (平均値) は、241.8 日であった。

表 2.7.4.1-6 投与期間の内訳 –国内プラセボ対照試験

		プラセボ N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
投与期間 (日)	例数	67	66	65	66
	平均値	60.0	59.7	59.9	55.2
	標準偏差	9.6	9.9	9.4	16.6
投与期間 (週)	1 未満	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.5)
	2 以上 3 未満	1 (1.5)	1 (1.5)	0	3 (4.5)
	3 以上 4 未満	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
	4 以上 5 未満	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)
	5 以上 7 未満	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
	7 以上 9 未満	23 (34.3)	23 (34.8)	28 (43.1)	11 (16.7)
	9 以上	41 (61.2)	40 (60.6)	33 (50.8)	43 (65.2)
	総投与量 (mg)	例数	67	66	65
平均値		0.0	68.9	105.4	133.4
標準偏差		0.0	26.1	48.3	68.8

表 2.7.4.1-7 投与期間の内訳 –国内継続長期試験

		本剤 N=222 n (%)
投与期間 (日)	例数	222
	平均値	305.2
	標準偏差	113.5
投与期間 (週)	12 以下	22 (9.9)
	12 超 25 以下	19 (8.6)
	25 超 50 以下	22 (9.9)
	50 超	159 (71.6)
治療期の最終用量 (体重換算用量)	0.04 mg/kg	12 (5.4)
	0.08 mg/kg	76 (34.2)
	0.12 mg/kg	134 (60.4)
治療期の最大 1 日用量 (体重換算用量)	0.04 mg/kg	3 (1.4)
	0.08 mg/kg	31 (14.0)
	0.12 mg/kg	188 (84.7)
治療期の最長用量 [a] (体重換算用量)	0.04 mg/kg	13 (5.9)
	0.08 mg/kg	72 (32.4)
	0.12 mg/kg	137 (61.7)

[a] 最長投与量とは、治療期において最も頻回に投与された用量 (体重換算用量) とした。最長投与量が複数ある場合、より高用量を選択した。

表 2.7.4.1-8 投与期間の内訳 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

投与群	プラセボ	本剤				本剤全体	
		1 mg	2 mg	3 mg	4 mg		
投与期間 (週)	例数	149	513	424	261	122	513
	平均値	6.44	2.37	2.87	2.6	2.25	6.61
	標準偏差	2.581	2.369	1.707	1.203	0.788	2.608
投与期間 (週)	1 未満	8 (5.4)	65 (12.7)	17 (4.0)	10 (3.8)	7 (5.7)	20 (3.9)
	1 以上 3 未満	12 (8.1)	339 (66.1)	259 (61.1)	147 (56.3)	80 (65.6)	47 (9.2)
	3 以上 6 未満	21 (14.1)	58 (11.3)	102 (24.1)	104 (39.8)	35 (28.7)	82 (16.0)
	6 以上 9 未満	75 (50.3)	18 (3.5)	46 (10.8)	0	0	243 (47.4)
	9 以上	33 (22.1)	33 (6.4)	0	0	0	121 (23.6)
総投与期間 (日)	6714	8521	8529	4757	1924	23731	

例数 (%)。

当該用量の治験薬を少なくとも 1 回処方された例数に対する割合とした。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.2.2]

表 2.7.4.1-9 投与期間の内訳 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

投与群	プラセボ	本剤
投与期間 (日) 例数	155	157
平均値	87.9	89.9
標準偏差	29.77	28.23
投与期間 (日) 1~7	1 (0.6)	3 (1.9)
8~14	4 (2.6)	1 (0.6)
15~21	3 (1.9)	0
22~18	3 (1.9)	4 (2.5)
29~35	2 (1.3)	7 (4.5)
36~42	9 (5.8)	3 (1.9)
43~49	4 (2.6)	2 (1.3)
50~56	6 (3.9)	7 (4.5)
57~63	5 (3.2)	3 (1.9)
64~70	3 (1.9)	4 (2.5)
71~77	3 (1.9)	5 (3.2)
78~84	1 (0.6)	2 (1.3)
85~91	3 (1.9)	1 (0.6)
92~98	3 (1.9)	5 (3.2)
99~105	66 (42.6)	74 (47.1)
>105	39 (25.2)	36 (22.9)
総投与期間 (日)	13618	14120
総投与期間 (年)	37.3	38.7

例数 (%)

当該用量の治験薬を少なくとも 1 回処方された例数に対する割合とした。

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 26]

表 2.7.4.1-10 投与期間の内訳 –海外継続長期試験 (3 試験併合)

投与群	本剤
投与期間 (日) 例数	644
平均値	241.8
標準偏差	229.64
投与期間 (日) 90 未満	202 (31.4)
90 - 179	149 (23.2)
180 - 269	90 (14.0)
270 - 359	54 (8.4)
360 - 449	32 (5.0)
450 - 539	20 (3.1)
540 - 629	13 (2.0)
630 - 720	17 (2.6)
720 超	66 (10.3)
総投与期間 (日)	155501

例数 (%)

投与期間 = (最終投与日 - 初回投与日) + 1. 先行試験, 継続長期試験のそれぞれについて左記に基づいて算出した。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 12.4.1.1.1]

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内プラセボ対照試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-11 に, 国内継続長期試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-12 に示す。また, 海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301,

SPD503-304) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-13 に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に、海外継続長期試験 (3 試験併合) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-15 に示す。

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期試験では、海外臨床試験と同様に、女性より男性が多く、13 歳以上 17 歳以下より 6 歳以上 12 歳以下が多かった。

表 2.7.4.1-11 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) –国内プラセボ対照試験

		プラセボ N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
性別	男性	57 (85.1)	52 (78.8)	57 (87.7)	54 (81.8)
	女性	10 (14.9)	14 (21.2)	8 (12.3)	12 (18.2)
年齢 (歳)	6以上12以下	56 (83.6)	55 (83.3)	55 (84.6)	56 (84.8)
	13以上17以下	11 (16.4)	11 (16.7)	10 (15.4)	10 (15.2)
	例数	67	66	65	66
	平均値	9.5	10.2	9.7	9.1
	標準偏差	2.6	2.0	2.5	2.4
身長 (cm)	例数	67	66	65	66
	平均値	135.40	140.48	136.45	132.85
	標準偏差	16.19	14.15	15.61	14.65
体重 (kg)	17 未満	0	0	0	0
	17 以上 25 未満	23 (34.3)	0	17 (26.2)	24 (36.4)
	25 以上 35 未満	21 (31.3)	40 (60.6)	26 (40.0)	22 (33.3)
	35 以上 45 未満	12 (17.9)	10 (15.2)	11 (16.9)	9 (13.6)
	45 以上 55 未満	6 (9.0)	9 (13.6)	5 (7.7)	9 (13.6)
	55 以上 65 未満	3 (4.5)	4 (6.1)	5 (7.7)	2 (3.0)
	65 以上	2 (3.0)	3 (4.5)	1 (1.5)	0
	例数	67	66	65	66
	平均値	33.14	37.26	33.70	31.59
	標準偏差	12.67	11.82	13.02	10.67
	ADHDサブタイプ	混合型	43 (64.2)	45 (68.2)	40 (61.5)
不注意優勢型		23 (34.3)	21 (31.8)	22 (33.8)	16 (24.2)
多動性-衝動性優勢型		1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)

表 2.7.4.1-12 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) –国内継続長期試験

		本剤 N=222 n (%)
性別	男性	183 (82.4)
	女性	39 (17.6)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	184 (82.9)
	13 以上 17 以下	38 (17.1)
	例数	222
	平均値	9.7
身長 (cm)	標準偏差	2.5
	例数	222
	平均値	136.55
体重 (kg)	標準偏差	15.22
	17 未満	0
	17 以上 25 未満	53 (23.9)
	25 以上 35 未満	92 (41.4)
	35 以上 45 未満	34 (15.3)
	45 以上 55 未満	26 (11.7)
	55 以上 65 未満	12 (5.4)
	65 以上	5 (2.3)
	例数	222
ADHD サブタイプ	平均値	34.07
	標準偏差	12.28
	混合型	153 (68.9)
	不注意優勢型	64 (28.8)
	多動性-衝動性優勢型	5 (2.3)

国内継続長期試験の人口統計学的特性は, 国内継続長期試験に移行した症例における先行試験 (国内プラセボ対照試験) でのベースラインの値とした。

表 2.7.4.1-13 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

		プラセボ N=149 n (%)	本剤 N=513 n (%)
性別	男性	107 (71.8)	379 (73.9)
	女性	42 (28.2)	134 (26.1)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	110 (73.8)	394 (76.8)
	13 以上 17 以下	39 (26.2)	119 (23.2)
	例数	149	513
	平均値	10.7	10.4
	標準偏差	2.76	2.69
身長 (インチ)	例数	149	513
	平均値	57.38	57.16
	標準偏差	6.433	6.285
体重 (ポンド)	75 未満	49 (32.9)	180 (35.1)
	75 以上 110 未満	50 (33.6)	175 (34.1)
	110 以上	50 (33.6)	158 (30.8)
	例数	149	513
	平均値	96.5	96.1
	標準偏差	34.04	35.74
ADHD サブタイプ	混合型	105 (70.5)	374 (72.9)
	不注意優勢型	41 (27.5)	130 (25.3)
	多動性-衝動性優勢型	3 (2.0)	9 (1.8)

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.1.1]

表 2.7.4.1-14 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

		プラセボ N=155 n (%)	本剤 N=157 n (%)
性別	男性	99 (63.9)	103 (65.6)
	女性	56 (36.1)	54 (34.4)
年齢 (歳)	例数	155	157
	平均値	14.6	14.5
	標準偏差	1.44	1.35
BMI (kg/m2)	例数	155	157
	平均値	21.69	22.00
	標準偏差	3.239	3.343
ADHD サブタイプ	混合型	106 (68.4)	106 (67.5)
	不注意優勢型	45 (29.0)	46 (29.3)
	多動性-衝動性優勢型	4 (2.6)	5 (3.2)

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 8, Table 9]

表 2.7.4.1-15 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) –海外継続長期試験 (3 試験併合)

		本剤 N=644 n (%)
性別	男性	480 (74.5)
	女性	164 (25.5)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	475 (73.8)
	13 以上 17 以下	169 (26.2)
	例数	644
	平均値	10.7
身長 (cm)	標準偏差	2.69
	例数	644
	平均値	147.1
体重 (kg)	標準偏差	15.91
	例数	644
	平均値	44.2
ADHD サブタイプ	標準偏差	15.55
	混合型	490 (76.1)
	不注意優勢型	134 (20.8)
	多動性-衝動性優勢型	20 (3.1)

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 12.1.1.1]

### 2.7.4.2 有害事象

本項では、有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) による器官別大分類及び基本語に統一して集計した。

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

###### 2.7.4.2.1.1.1 国内プラセボ対照試験, 国内継続長期試験併合

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

国内 2 試験併合の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-1 に示す。また, 本剤投与例 (国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる症例 + 国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群) で発現頻度が 2%以上であった有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-1 に示す。

有害事象 (全体) の発現頻度は, 本剤投与例で 96.5% (254 例中 245 例), プラセボ投与例 (国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団におけるプラセボ群) で 55.2% (67 例中 37 例) であった (表 2.7.4.7-1)。主なもの (本剤投与例での発現頻度) は傾眠 (61.4%), 頭痛 (16.9%), 腹痛 (12.6%), 下痢 (11.4%), 血圧低下 (10.2%), 倦怠感 (8.3%) であった。また, 副作用 (全体) の発現頻度は, 本剤投与例で 74.8% (254 例中 190 例), プラセボ投与例で 17.9% (67 例中 12 例) で

あり (表 2.7.4.7-1), 主なもの (本剤投与例での発現頻度) は, 傾眠 (57.5%), 頭痛 (12.2%), 血圧低下 (10.2%), 倦怠感 (7.9%), 徐脈 (5.9%), 腹痛 (5.5%), 低血圧 (5.1%) であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象 (発現頻度 2%以上) ・副作用の発現状況 -国内 2 試験併合

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
有害事象 (発現頻度 2%以上) ・副作用発現例	32 (47.8)	241 (94.9)	10 (14.9)	179 (70.5)
感染症および寄生虫症	17 (25.4)	165 (65.0)	0	1 (0.4)
- 鼻咽頭炎	14 (20.9)	108 (42.5)	0	0
- インフルエンザ	2 (3.0)	55 (21.7)	0	0
- 胃腸炎	0	38 (15.0)	0	1 (0.4)
- 上気道感染	1 (1.5)	21 (8.3)	0	0
- 咽頭炎	0	17 (6.7)	0	0
- 気管支炎	0	13 (5.1)	0	0
- 中耳炎	0	7 (2.8)	0	0
免疫系障害	0	8 (3.1)	0	0
- 季節性アレルギー	0	8 (3.1)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	16 (6.3)	0	7 (2.8)
- 食欲減退	1 (1.5)	16 (6.3)	0	7 (2.8)
精神障害	0	21 (8.3)	0	15 (5.9)
- 中期不眠症	0	15 (5.9)	0	12 (4.7)
- 不眠症	0	6 (2.4)	0	3 (1.2)
神経系障害	5 (7.5)	169 (66.5)	4 (6.0)	155 (61.0)
- 傾眠	3 (4.5)	156 (61.4)	3 (4.5)	146 (57.5)
- 頭痛	3 (4.5)	43 (16.9)	2 (3.0)	31 (12.2)
- 浮動性めまい	0	9 (3.5)	0	8 (3.1)
- 体位性めまい	0	6 (2.4)	0	5 (2.0)
眼障害	0	6 (2.4)	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	6 (2.4)	0	0
心臓障害	1 (1.5)	20 (7.9)	1 (1.5)	20 (7.9)
- 徐脈	1 (1.5)	15 (5.9)	1 (1.5)	15 (5.9)
- 洞性徐脈	0	6 (2.4)	0	6 (2.4)
血管障害	0	17 (6.7)	0	17 (6.7)
- 低血圧	0	13 (5.1)	0	13 (5.1)
- 起立性低血圧	0	6 (2.4)	0	6 (2.4)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (4.5)	27 (10.6)	1 (1.5)	3 (1.2)
- アレルギー性鼻炎	0	12 (4.7)	0	0
- 鼻出血	3 (4.5)	10 (3.9)	1 (1.5)	3 (1.2)
- 喘息	0	8 (3.1)	0	0
胃腸障害	7 (10.4)	98 (38.6)	1 (1.5)	27 (10.6)
- 腹痛	1 (1.5)	32 (12.6)	0	14 (5.5)
- 下痢	3 (4.5)	29 (11.4)	0	5 (2.0)
- 齲歯	0	20 (7.9)	0	0
- 便秘	0	19 (7.5)	0	5 (2.0)
- 嘔吐	1 (1.5)	17 (6.7)	0	3 (1.2)
- 悪心	2 (3.0)	12 (4.7)	0	6 (2.4)
- 口内炎	2 (3.0)	10 (3.9)	1 (1.5)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	22 (8.7)	0	0
- 湿疹	0	12 (4.7)	0	0
- 蕁麻疹	1 (1.5)	11 (4.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	13 (5.1)	0	0
- 筋肉痛	0	7 (2.8)	0	0

器官別大分類	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
- 基本語				
- 関節痛	0	6 (2.4)	0	0
腎および尿路障害	1 (1.5)	12 (4.7)	1 (1.5)	8 (3.1)
- 遺尿	1 (1.5)	12 (4.7)	1 (1.5)	8 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.5)	29 (11.4)	2 (3.0)	21 (8.3)
- 倦怠感	2 (3.0)	21 (8.3)	2 (3.0)	20 (7.9)
- 発熱	1 (1.5)	10 (3.9)	0	2 (0.8)
臨床検査	0	26 (10.2)	0	26 (10.2)
- 血圧低下	0	26 (10.2)	0	26 (10.2)
傷害, 中毒および処置合併症	2 (3.0)	41 (16.1)	0	0
- 擦過傷	0	17 (6.7)	0	0
- 挫傷	2 (3.0)	13 (5.1)	0	0
- 節足動物刺傷	0	10 (3.9)	0	0
- 靱帯捻挫	0	8 (3.1)	0	0

MedDRA Version 17.1

本剤群で発現頻度が2%以上であった基本語について集計した。

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

プラセボ群の「N=\*\*」には、国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団におけるプラセボ群の例数を表示した。本剤群の「N=\*\*」には、国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる例数、及び国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群の例数の合計を表示した。

プラセボ群には、国内プラセボ対照試験期間にプラセボ群で発現し、国内プラセボ対照試験期間に転帰が確定され観察を終了した事象について集計した。

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

2.7.4.2.1.1.2 プラセボ対照試験

(1) 国内プラセボ対照試験 (評価試験)

国内プラセボ対照試験において、全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-2 に、いずれかの本剤群で発現頻度が2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-2 に示す。

有害事象 (全体) の発現頻度は、0.04 mg/kg 群で75.8% (66 例中 50 例), 0.08 mg/kg 群で81.5% (65 例中 53 例), 0.12 mg/kg 群で92.4% (66 例中 61 例), プラセボ群で61.2% (67 例中 41 例) であり、本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と比較して高かった (表 2.7.4.7-2)。本剤群での発現頻度が比較的高かった有害事象のうち、本剤群でプラセボ群より発現頻度が高かった有害事象 (本剤群の発現頻度, プラセボ群の発現頻度) は、傾眠 (41.6%, 6.0%), 頭痛 (11.2%, 6.0%), 腹痛 (6.1%, 1.5%), 血圧低下 (5.6%, 0%), 下痢 (5.1%, 4.5%), 徐脈 (4.6%, 1.5%), 及び低血圧 (4.6%, 0%) であった。

本剤群の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して高かったものの、発現頻度2%以上の有害事象の多く (197 例中 134 例) が軽度であり (表 2.7.4.2-7 参照), 多く (197 例中 136 例) が治験実施中に回復した (表 2.7.4.2-9 参照)。

以上のことから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた。

なお、国内プラセボ対照試験で発現した主な有害事象は、海外プラセボ対照試験でみられたものと類似しており、日本人特有の有害事象の発現はなかった [2.7.6.10 項参照]。

表 2.7.4.2-2 有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

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

MedDRA Version 17.1

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

(2) 海外プラセボ対照試験 (評価試験)

海外プラセボ対照試験における全ての有害事象の発現状況を、SPD503-301 試験については表 2.7.6.12-18 に、SPD503-304 試験については表 2.7.6.13-15 に、SPD503-312 試験については表 2.7.6.15-13 に示す。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) において、いずれかの群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象の発現頻度は、本剤群で 79.1% (513 例中 406 例)、プラセボ群で 70.5% (149 例中 105 例) であった。本剤群での発現頻度が比較的高かった有害事象のうち、本剤群でプラセボ群より発現頻度が高かった有害事象 (本剤群の発現頻度, プラセボ群の発現頻度) は、傾眠 (29.2%, 6.7%), 頭痛 (23.8%, 19.5%), 疲労 (14.0%, 3.4%), 鎮静 (9.9%, 4.7%), 上腹部痛 (9.9%, 7.4%) であった。

表 2.7.4.2-3 有害事象 (発現頻度 5%以上) の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

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

例数 (%) 件数.

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

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) において、いずれかの群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-4 に示す。

有害事象の発現頻度は、本剤群で 93.6% (157 例中 147 例)、プラセボ群で 77.4% (155 例中 120 例) であった。本剤群での発現頻度が比較的高かった有害事象のうち、本剤群でプラセボ群より発現頻度が高かった有害事象 (本剤群の発現頻度, プラセボ群の発現頻度) は、傾眠 (43.9%, 21.3%), 頭痛 (26.8%, 18.1%), 疲労 (22.3%, 12.3%), 浮動性めまい (15.9%, 10.3%), 食欲減退 (14.6%, 13.5%), 鼻咽頭炎 (11.5%, 5.8%), 鎮静 (11.5%, 1.9%) であった。

表 2.7.4.2-4 有害事象 (発現頻度 5%以上) の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 30]

### 2.7.4.2.1.1.3 継続長期試験

#### (1) 国内継続長期試験 (評価試験)

国内継続長期試験の全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-3 に、発現頻度 2%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-5 に示す。

有害事象 (全体) の発現頻度は 96.8% (222 例中 215 例) であった (表 2.7.4.7-3)。主な有害事象は、傾眠 (57.2%)、頭痛 (13.5%)、腹痛 (10.8%) であり、国内プラセボ対照試験、海外プラセボ対照試験及び海外継続長期試験でみられたものと同様であった。発現頻度 2%以上の有害事象の多く (222 例中 167 例) が軽度であり (表 2.7.4.2-8)、多く (222 例中 184 例) が治験実施中に回復した (表 2.7.4.2-10)。また、長期投与による有害事象の発現頻度増加や新たな有害事象の発現は認められなかった [2.7.6.20 項参照]。

以上のことから、本剤の長期投与時の安全性に大きな問題はないと考えられた。

表 2.7.4.2-5 有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類	本剤 N=222 n (%)
- 基本語	
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	209 (94.1)
感染症および寄生虫症	143 (64.4)
- 鼻咽頭炎	84 (37.8)
- インフルエンザ	48 (21.6)
- 胃腸炎	31 (14.0)
- 上気道感染	19 (8.6)
- 咽頭炎	14 (6.3)
- 気管支炎	12 (5.4)
- 中耳炎	7 (3.2)
- 膿痂疹	5 (2.3)
- 副鼻腔炎	5 (2.3)
免疫系障害	7 (3.2)
- 季節性アレルギー	7 (3.2)
代謝および栄養障害	9 (4.1)
- 食欲減退	9 (4.1)
精神障害	18 (8.1)
- 中期不眠症	13 (5.9)
- 不眠症	5 (2.3)
神経系障害	136 (61.3)
- 傾眠	127 (57.2)
- 頭痛	30 (13.5)
- 浮動性めまい	6 (2.7)
- 体位性めまい	5 (2.3)
眼障害	6 (2.7)
- アレルギー性結膜炎	6 (2.7)
心臓障害	6 (2.7)
- 徐脈	6 (2.7)
血管障害	12 (5.4)
- 低血圧	8 (3.6)
- 起立性低血圧	6 (2.7)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	26 (11.7)
- アレルギー性鼻炎	11 (5.0)
- 喘息	7 (3.2)
- 鼻出血	6 (2.7)
- 咳嗽	5 (2.3)
胃腸障害	82 (36.9)
- 腹痛	24 (10.8)
- 下痢	21 (9.5)
- 齲歯	19 (8.6)
- 便秘	15 (6.8)
- 嘔吐	11 (5.0)
- 口内炎	9 (4.1)
- 悪心	8 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	20 (9.0)
- 湿疹	8 (3.6)
- 蕁麻疹	8 (3.6)
- 汗疹	5 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	12 (5.4)
- 関節痛	6 (2.7)
- 筋肉痛	6 (2.7)
腎および尿路障害	9 (4.1)

器官別大分類	本剤 N=222 n (%)
- 基本語	
- 遺尿	9 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (9.9)
- 倦怠感	15 (6.8)
- 発熱	9 (4.1)
臨床検査	18 (8.1)
- 血圧低下	18 (8.1)
傷害, 中毒および処置合併症	31 (14.0)
- 擦過傷	14 (6.3)
- 筋足動物刺傷	9 (4.1)
- 挫傷	8 (3.6)
- 靱帯捻挫	7 (3.2)

MedDRA Version 17.1

発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した。

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

(2) 海外継続長期試験 (参考試験)

海外継続長期試験で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-6 に示す。

海外継続長期試験 (3 試験併合) の有害事象発現頻度は 80.4% (644 例中 518 例)であった。主な事象は、傾眠 (32.8%), 頭痛 (24.1%), 疲労 (14.6%), 上気道感染 (10.1%), 鎮静 (9.3%), 上腹部痛 (9.0%) であった。

表 2.7.4.2-6 有害事象 (発現頻度 5%以上) の発現状況 –海外継続長期試験 (3 試験併合)

基本語	本剤 N=644 n (%)
有害事象発現例 (全体)	518 (80.4)
傾眠	211 (32.8)
頭痛	155 (24.1)
疲労	94 (14.6)
上気道感染	65 (10.1)
鎮静	60 (9.3)
上腹部痛	58 (9.0)
鼻咽頭炎	55 (8.5)
咳嗽	53 (8.2)
嘔吐	47 (7.3)
浮動性めまい	45 (7.0)
発熱	45 (7.0)
口腔咽頭痛	43 (6.7)
悪心	40 (6.2)

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 12.4.2.1.3, 12.4.2.1.1]

2.7.4.2.1.1.4 重症度別, 転帰別, 発現時期別, ADHD サブタイプ別

(1) 重症度別

重症度別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況について、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-7 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-8 に示す。

国内プラセボ対照試験では、高度の有害事象の発現はなかった。発現頻度 2%以上の有害事象の重症度別発現頻度は、軽度が 68.0% (197 例中 134 例)、中等度が 9.1% (197 例中 18 例) であった。

国内継続長期試験では、発現頻度 2%以上の有害事象には高度のものはなかった。発現頻度 2%以上の有害事象の重症度別発現頻度は、軽度が 75.2% (222 例中 167 例)、中等度が 18.9% (222 例中 42 例) であった。

表 2.7.4.2-7 重症度別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67			本剤 N=197		
	高度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)	高度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	0	3 (4.5)	29 (43.3)	0	18 (9.1)	134 (68.0)
感染症および寄生虫症	0	2 (3.0)	16 (23.9)	0	4 (2.0)	56 (28.4)
- 鼻咽頭炎	0	1 (1.5)	15 (22.4)	0	2 (1.0)	41 (20.8)
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	8 (4.1)
- インフルエンザ	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (1.0)	6 (3.0)
- 咽頭炎	0	0	0	0	0	5 (2.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.5)	0	0	8 (4.1)
- 食欲減退	0	0	1 (1.5)	0	0	8 (4.1)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.5)	7 (3.6)
- 中期不眠症	0	0	0	0	0	6 (3.0)
- 初期不眠症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害	0	0	7 (10.4)	0	8 (4.1)	82 (41.6)
- 傾眠	0	0	4 (6.0)	0	7 (3.6)	75 (38.1)
- 頭痛	0	0	4 (6.0)	0	1 (0.5)	21 (10.7)
心臓障害	0	1 (1.5)	0	0	3 (1.5)	11 (5.6)
- 徐脈	0	1 (1.5)	0	0	2 (1.0)	7 (3.6)
- 洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)
血管障害	0	0	0	0	2 (1.0)	7 (3.6)
- 低血圧	0	0	0	0	2 (1.0)	7 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (4.5)	0	0	8 (4.1)
- 鼻出血	0	0	3 (4.5)	0	0	4 (2.0)
- 喘息	0	0	0	0	0	2 (1.0)
- 上気道の炎症	0	0	0	0	0	2 (1.0)
胃腸障害	0	1 (1.5)	5 (7.5)	0	1 (0.5)	35 (17.8)
- 腹痛	0	0	1 (1.5)	0	0	12 (6.1)
- 下痢	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	10 (5.1)
- 便秘	0	0	0	0	0	6 (3.0)
- 嘔吐	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.5)	5 (2.5)
- 悪心	0	0	2 (3.0)	0	0	5 (2.5)
- 齲歯	0	0	1 (1.5)	0	0	4 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.5)	0	0	10 (5.1)
- 湿疹	0	0	0	0	0	6 (3.0)
- 蕁麻疹	0	0	1 (1.5)	0	0	3 (1.5)
- 発疹	0	0	0	0	0	2 (1.0)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	8 (4.1)
- 遺尿	0	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	6 (3.0)
- 頻尿	0	0	0	0	0	3 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (3.0)	0	1 (0.5)	7 (3.6)

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67			本剤 N=197		
	高度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)	高度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)
- 倦怠感	0	0	2 (3.0)	0	1 (0.5)	7 (3.6)
臨床検査	0	0	0	0	3 (1.5)	8 (4.1)
- 血圧低下	0	0	0	0	3 (1.5)	8 (4.1)
傷害, 中毒および処置合併症	0	0	4 (6.0)	0	0	13 (6.6)
- 挫傷	0	0	2 (3.0)	0	0	6 (3.0)
- 擦過傷	0	0	0	0	0	5 (2.5)
- 創傷	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (1.0)

MedDRA Version 17.1

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

同一症例に異なる重症度の同一の有害事象が複数回発現した場合には, 最も重い重症度で集計した。

表 2.7.4.2-8 重症度別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類 - 基本語	本剤 N=222		
	高度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	0	42 (18.9)	167 (75.2)
感染症および寄生虫症	0	16 (7.2)	127 (57.2)
- 鼻咽頭炎	0	2 (0.9)	82 (36.9)
- インフルエンザ	0	10 (4.5)	38 (17.1)
- 胃腸炎	0	3 (1.4)	28 (12.6)
- 上気道感染	0	0	19 (8.6)
- 咽頭炎	0	0	14 (6.3)
- 気管支炎	0	0	12 (5.4)
- 中耳炎	0	1 (0.5)	6 (2.7)
- 膿痂疹	0	0	5 (2.3)
- 副鼻腔炎	0	0	5 (2.3)
免疫系障害	0	0	7 (3.2)
- 季節性アレルギー	0	0	7 (3.2)
代謝および栄養障害	0	0	9 (4.1)
- 食欲減退	0	0	9 (4.1)
精神障害	0	2 (0.9)	16 (7.2)
- 中期不眠症	0	2 (0.9)	11 (5.0)
- 不眠症	0	0	5 (2.3)
神経系障害	0	17 (7.7)	119 (53.6)
- 傾眠	0	16 (7.2)	111 (50.0)
- 頭痛	0	1 (0.5)	29 (13.1)
- 浮動性めまい	0	0	6 (2.7)
- 体位性めまい	0	0	5 (2.3)
眼障害	0	0	6 (2.7)
- アレルギー性結膜炎	0	0	6 (2.7)
心臓障害	0	0	6 (2.7)
- 徐脈	0	0	6 (2.7)
血管障害	0	1 (0.5)	11 (5.0)
- 低血圧	0	0	8 (3.6)
- 起立性低血圧	0	1 (0.5)	5 (2.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	1 (0.5)	25 (11.3)
- アレルギー性鼻炎	0	0	11 (5.0)
- 喘息	0	0	7 (3.2)

器官別大分類 - 基本語	本剤 N=222		
	高度 n (%)	中等度 n (%)	軽度 n (%)
- 鼻出血	0	0	6 (2.7)
- 咳嗽	0	1 (0.5)	4 (1.8)
胃腸障害	0	3 (1.4)	79 (35.6)
- 腹痛	0	0	24 (10.8)
- 下痢	0	1 (0.5)	20 (9.0)
- 齲歯	0	0	19 (8.6)
- 便秘	0	1 (0.5)	14 (6.3)
- 嘔吐	0	1 (0.5)	10 (4.5)
- 口内炎	0	0	9 (4.1)
- 悪心	0	0	8 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.5)	19 (8.6)
- 湿疹	0	0	8 (3.6)
- 蕁麻疹	0	1 (0.5)	7 (3.2)
- 汗疹	0	0	5 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	12 (5.4)
- 関節痛	0	0	6 (2.7)
- 筋肉痛	0	0	6 (2.7)
腎および尿路障害	0	4 (1.8)	5 (2.3)
- 遺尿	0	4 (1.8)	5 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (1.8)	18 (8.1)
- 倦怠感	0	4 (1.8)	11 (5.0)
- 発熱	0	0	9 (4.1)
臨床検査	0	0	18 (8.1)
- 血圧低下	0	0	18 (8.1)
傷害, 中毒および処置合併症	0	1 (0.5)	30 (13.5)
- 擦過傷	0	0	14 (6.3)
- 節足動物刺傷	0	0	9 (4.1)
- 挫傷	0	0	8 (3.6)
- 靱帯捻挫	0	1 (0.5)	6 (2.7)

MedDRA Version 17.1

発現頻度が2%以上であった基本語について集計した。

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

同一症例に異なる重症度の同一の有害事象が複数回発現した場合には、最も重い重症度で集計した。

(2) 転帰別

転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況について、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-9 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-10 に示す。なお、転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の器官別大分類別及び基本語別の集計を、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.7-4 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.7-5 に示した。

発現頻度 2%以上の有害事象について、本剤群の転帰別発現頻度は、国内プラセボ対照試験では回復が 69.0% (197 例中 136 例)、国内継続長期試験では回復が 79.3% (222 例中 176 例) であった。国内プラセボ対照試験の「未定」とは、国内プラセボ対照試験期間に転帰を確定せず、国内継続長期試験で引き続き経過観察を行った事象であり、未定を除けば、プラセボ群の軽快 1 例及び本剤群の未回復 1 例以外の全ての症例で有害事象が回復した。

表 2.7.4.2-9 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

	プラセボ N=67							本剤 N=197						
	死亡	後遺症 [a]	未回復	軽快	回復	不明	未定	死亡	後遺症 [a]	未回復	軽快	回復	不明	未定
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	0	0	0	1 (1.5)	29 (43.3)	0	2 (3.0)	0	0	1 (0.5)	0	136 (69.0)	0	15 (7.6)

[a] 後遺症: 回復したが後遺症あり。

有害事象発現例 (発現頻度 2%以上) は、0.04 mg/kg 群, 0.08 mg/kg 群又は 0.12 mg/kg 群のいずれかで発現頻度が 2%以上であった基本語の発現例数に基づいて算出した。

同一症例に異なる転帰の同一の有害事象が複数回発現した場合には、最も優先度の高い転帰 (死亡, 回復したが後遺症あり, 未回復, 軽快, 回復, 不明, 未定の順) で集計した。

表 2.7.4.2-10 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

	本剤 N=222					
	死亡	後遺症 [a]	未回復	軽快	回復	不明
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	0	0	19 (8.6)	14 (6.3)	176 (79.3)	0

[a] 後遺症: 回復したが後遺症あり。

有害事象発現例 (発現頻度 2%以上) は、発現頻度が 2%以上であった基本語の発現例数に基づいて算出した。

同一症例に異なる転帰の同一の有害事象が複数回発現した場合には、最も優先度の高い転帰 (死亡, 回復したが後遺症あり, 未回復, 軽快, 回復, 不明, 未定の順) で集計した。

### (3) 発現時期別

発現時期別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況について、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-11 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-12 に示す。

国内プラセボ対照試験では、本剤群の有害事象発現頻度は投与後 2 週間未満が最も高かった。有害事象のうち、傾眠、頭痛、腹痛は、投与後 2 週間未満の発現頻度が最も高く、鼻咽頭炎は全期間を通して発現した。

国内継続長期試験でも、国内プラセボ対照試験と同様の傾向がみられた。本剤の長期投与による有害事象発現頻度の増加は認められなかった。

表 2.7.4.2-11 発現時期別 [a] の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67						本剤 N=197					
	0-2 N=67 n (%)	2-4 N=66 n (%)	4-7 N=64 n (%)	7- N=54 n (%)	漸減期 N=65 n (%)	事後観 察 N=10 n (%)	0-2 N=197 n (%)	2-4 N=191 n (%)	4-7 N=183 n (%)	7- N=137 n (%)	漸減期 N=184 n (%)	事後観 察 N=32 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	11 (16.4)	9 (13.6)	12 (18.8)	1 (1.9)	8 (12.3)	0	103 (52.3)	57 (29.8)	55 (30.1)	8 (5.8)	21 (11.4)	3 (9.4)
感染症および寄生虫症	2 (3.0)	5 (7.6)	7 (10.9)	0	5 (7.7)	0	24 (12.2)	11 (5.8)	22 (12.0)	3 (2.2)	11 (6.0)	0
- 鼻咽頭炎	2 (3.0)	3 (4.5)	7 (10.9)	0	4 (6.2)	0	17 (8.6)	8 (4.2)	17 (9.3)	3 (2.2)	5 (2.7)	0
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0
- インフルエンザ	0	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)	0	4 (2.0)	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0
- 咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)	0	2 (1.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (6.3)
- 食欲減退	0	0	0	0	1 (1.5)	0	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (6.3)
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.6)	0	1 (0.7)	0	1 (3.1)
- 中期不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.6)	0	0	0	0
- 初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (3.1)
神経系障害	6 (9.0)	0	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0	75 (38.1)	13 (6.8)	4 (2.2)	0	1 (0.5)	0
- 傾眠	4 (6.0)	0	0	0	0	0	68 (34.5)	12 (6.3)	3 (1.6)	0	0	0
- 頭痛	2 (3.0)	0	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0	19 (9.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
心臓障害	0	0	1 (1.6)	0	0	0	2 (1.0)	7 (3.7)	4 (2.2)	3 (2.2)	1 (0.5)	0
- 徐脈	0	0	1 (1.6)	0	0	0	2 (1.0)	5 (2.6)	2 (1.1)	3 (2.2)	0	0
- 洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	0	0	0
- 低血圧	0	0	0	0	0	0	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
- 鼻出血	0	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)	0	0	3 (1.6)	0	0	1 (0.5)	0
- 喘息	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
- 上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.3)	0	1 (1.5)	0	15 (7.6)	10 (5.2)	12 (6.6)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (3.1)
- 腹痛	0	0	1 (1.6)	0	0	0	9 (4.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0
- 下痢	0	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	5 (2.7)	1 (0.7)	0	0
- 便秘	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	0	0	1 (3.1)
- 嘔吐	0	0	0	0	1 (1.5)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
- 悪心	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	0	0
- 齲歯	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.0)	3 (1.6)	4 (2.2)	0	4 (2.2)	0
- 湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0
- 蕁麻疹	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0
- 発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (2.0)	2 (1.0)	3 (1.6)	0	0	1 (3.1)
- 遺尿	1 (1.5)	0	0	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	0	0	1 (3.1)
- 頻尿	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.0)	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	0
- 倦怠感	2 (3.0)	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	8 (4.2)	1 (0.5)	0	0	0
- 血圧低下	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	8 (4.2)	1 (0.5)	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67						本剤 N=197					
	0-2 N=67 n (%)	2-4 N=66 n (%)	4-7 N=64 n (%)	7- N=54 n (%)	漸減期 N=65 n (%)	事後観 察 N=10 n (%)	0-2 N=197 n (%)	2-4 N=191 n (%)	4-7 N=183 n (%)	7- N=137 n (%)	漸減期 N=184 n (%)	事後観 察 N=32 n (%)
傷害, 中毒および処 置合併症	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.0)	3 (1.6)	6 (3.3)	0	2 (1.1)	0
- 挫傷	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.6)	0	0	0
- 擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0
- 創傷	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0

[a] 0-2: 0週以降2週未満, 2-4: 2週以降4週未満, 4-7: 4週以降7週未満, 7-: 7週以降.

MedDRA Version 17.1

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

同一症例に異なる発現時期の同一の有害事象が複数回発現した場合には, それぞれの発現時期で各1例として集計した.

表 2.7.4.2-12 発現時期別 [a] の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類 - 基本語	本剤 N=222										事後観察 N=215 n (%)	
	継続 N=222 n (%)	0-7 N=222 n (%)	7-15 N=206 n (%)	15-23 N=195 n (%)	23-31 N=183 n (%)	31-39 N=174 n (%)	39-47 N=168 n (%)	47-51 N=162 n (%)	51- N=77 n (%)	漸減期 N=193 n (%)		
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	54 (24.3)	153 (68.9)	76 (36.9)	71 (36.4)	63 (34.4)	60 (34.5)	62 (36.9)	32 (19.8)	2 (2.6)	2 (1.3)	8 (4.5)	13 (6.0)
感染症および寄生虫症	12 (5.4)	54 (24.3)	38 (18.4)	41 (21.0)	31 (16.9)	26 (14.9)	28 (16.7)	17 (10.5)	1 (1.3)	15 (7.8)	4 (1.9)	
- 鼻咽頭炎	7 (3.2)	23 (10.4)	17 (8.3)	18 (9.2)	15 (8.2)	16 (9.2)	15 (8.9)	10 (6.2)	1 (1.3)	5 (2.6)	2 (0.9)	
- インフルエンザ	1 (0.5)	9 (4.1)	9 (4.4)	6 (3.1)	9 (4.9)	1 (0.6)	9 (5.4)	3 (1.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	
- 胃腸炎	1 (0.5)	13 (5.9)	6 (2.9)	5 (2.6)	2 (1.1)	4 (2.3)	3 (1.8)	0	0	3 (1.6)	0	
- 上気道感染	0	3 (1.4)	5 (2.4)	5 (2.6)	6 (3.3)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	3 (1.6)	0	
- 咽頭炎	1 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.5)	4 (2.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	
- 気管支炎	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	
- 中耳炎	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	
- 膿痂疹	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	
- 副鼻腔炎	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	
代謝および栄養障害	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.3)	
- 食欲減退	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.3)	
精神障害	4 (1.8)	8 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	
- 中期不眠症	3 (1.4)	5 (2.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	
- 不眠症	1 (0.5)	3 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	
神経系障害	22 (9.9)	93 (41.9)	15 (7.3)	12 (6.2)	19 (10.4)	14 (8.0)	12 (7.1)	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	
- 傾眠	21 (9.5)	83 (37.4)	12 (5.8)	9 (4.6)	14 (7.7)	8 (4.6)	8 (4.8)	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0	
- 頭痛	1 (0.5)	18 (8.1)	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.1)	5 (2.9)	3 (1.8)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	
- 浮動性めまい	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	0	0	0	0	
- 体位性めまい	0	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	
眼障害	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	
- アレルギー性結膜炎	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	
心臓障害	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	
- 徐脈	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	
血管障害	3 (1.4)	7 (3.2)	0	3 (1.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	
- 低血圧	2 (0.9)	4 (1.8)	0	3 (1.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	
- 起立性低血圧	1 (0.5)	3 (1.4)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (0.9)	9 (4.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	3 (1.6)	0	
- アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	
- 喘息	2 (0.9)	2 (0.9)	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	
- 鼻出血	0	4 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	
- 咳嗽	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	
胃腸障害	6 (2.7)	33 (14.9)	14 (6.8)	11 (5.6)	12 (6.6)	16 (9.2)	13 (7.7)	8 (4.9)	0	4 (2.1)	3 (1.4)	
- 腹痛	1 (0.5)	9 (4.1)	6 (2.9)	3 (1.5)	3 (1.6)	7 (4.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	
- 下痢	0	8 (3.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	
- 齲歯	4 (1.8)	7 (3.2)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.9)	0	0	0	
- 便秘	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	0	
- 嘔吐	0	2 (0.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	
- 口内炎	0	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	
- 悪心	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (1.8)	0	0	0	1 (0.5)	
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	3 (1.4)	6 (2.9)	3 (1.5)	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.9)	

器官別大分類	本剤 N=222										事後観察 N=215 n (%)
	継続 N=222 n (%)	0-7 N=222 n (%)	7-15 N=206 n (%)	15-23 N=195 n (%)	23-31 N=183 n (%)	31-39 N=174 n (%)	39-47 N=168 n (%)	47-51 N=162 n (%)	51- N=77 n (%)	漸減期 N=193 n (%)	
- 基本語											
- 湿疹	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (0.9)
- 蕁麻疹	0	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
- 汗疹	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合 組織障害	0	2 (0.9)	4 (1.9)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
- 関節痛	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
- 筋肉痛	0	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	4 (1.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
- 遺尿	4 (1.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
一般・全身障害およ び投与部位の状態	1 (0.5)	8 (3.6)	4 (1.9)	5 (2.6)	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0
- 倦怠感	1 (0.5)	5 (2.3)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
- 発熱	0	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	0	16 (7.2)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
- 血圧低下	0	16 (7.2)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
傷害、中毒および処 置合併症	4 (1.8)	8 (3.6)	7 (3.4)	6 (3.1)	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
- 擦過傷	2 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.9)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
- 節足動物刺傷	0	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
- 挫傷	0	4 (1.8)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0
- 靱帯捻挫	2 (0.9)	0	0	3 (1.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0

[a] 0-7: 0週以降7週未満, 7-15: 7週以降15週未満, 15-23: 15週以降23週未満, 23-31: 23週以降31週未満, 31-39: 31週以降39週未満, 39-47: 39週以降47週未満, 47-51: 47週以降51週未満, 51-: 51週以降.

MedDRA Version 17.1

継続: 先行試験である国内プラセボ対照試験で発現し, 国内継続長期試験で継続して観察した有害事象. 発現頻度が2%以上であった基本語について集計した.

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

同一症例に異なる発現時期の同一の有害事象が複数回発現した場合には, それぞれの発現時期で各1例として集計した.

#### (4) ADHD サブタイプ別

ADHD サブタイプ別の有害事象 (発現頻度2%以上) の発現状況について, 国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-13 に, 国内継続長期試験は表 2.7.4.2-14 に示す. なお, ADHD サブタイプ別の有害事象一覧 (発現頻度2%以上) を, 国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.7-6 に, 国内継続長期試験は表 2.7.4.7-7 に示した.

発現頻度2%以上の有害事象について, 国内プラセボ対照試験での発現頻度 (例数) は, 混合型では本剤群で79.9% (134例中107例), プラセボ群で41.9% (43例中18例), 不注意優勢型では本剤群で74.6% (59例中44例), プラセボ群で60.9% (23例中14例) であった. また, 多動性-衝動性優勢型では本剤群で4例中1例, プラセボ群で1例中0例に有害事象が発現した.

同様に国内継続長期試験での有害事象発現頻度 (例数) は, 混合型では95.4% (153例中146例), 不注意優勢型では90.6% (64例中58例) であった. また, 多動性-衝動性優勢型では5例全例に有害事象が発現した.

多動性-衝動性優勢型は症例数が少ないため解釈に限界があるが, 本剤の短期投与時と長期投

与時との間で、サブタイプ別の有害事象の発現頻度に特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-13 ADHD サブタイプ別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験

	プラセボ N=67			本剤 N=197		
	混合型 N=43 n (%)	不注意優勢型 N=23 n (%)	多動性-衝動性 優勢型 N=1 n (%)	混合型 N=134 n (%)	不注意優勢型 N=59 n (%)	多動性-衝動性 優勢型 N=4 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	18 (41.9)	14 (60.9)	0	107 (79.9)	44 (74.6)	1 (25.0)

本剤群で発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した。

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

表 2.7.4.2-14 ADHD サブタイプ別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 –国内継続長期試験

	本剤 N=222		
	混合型 N=153 n (%)	不注意優勢型 N=64 n (%)	多動性-衝動性 優勢型 N=5 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	146 (95.4)	58 (90.6)	5 (100.0)

発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した。

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

### 2.7.4.2.1.1.5 患者背景因子別

#### (1) 年齢区分別

年齢区分別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況について、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-15 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-16 に示す。

国内プラセボ対照試験, 国内継続長期試験ともに、児童 (6~12 歳) より青少年 (13~17 歳) の構成比率が低く、年齢区分別での比較は困難と考えられるが、参考として以下に集計結果を示す。

発現頻度 2%以上の有害事象について、国内プラセボ対照試験での本剤群の発現頻度は、児童で 79.5% (166 例中 132 例), 青少年で 64.5% (31 例中 20 例) であり、児童と青少年との間で大きな差は認められなかった。個々の有害事象で、児童と青少年で発現頻度の差が 10%以上であったもの (児童, 青少年) は、傾眠 (44.6%, 25.8%) のみであった。

同様に国内継続長期試験での発現頻度は、児童で 94.0% (184 例中 173 例), 青少年で 94.7% (38 例中 36 例) であり、児童と青少年との間で大きな差は認められなかった。個々の有害事象で、児童と青少年との間で発現頻度の差が 10%以上であったもの (児童, 青少年) は、傾眠 (60.3%, 42.1%), 下痢 (7.6%, 18.4%) であった。

表 2.7.4.2-15 年齢区分別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67		本剤 N=197	
	児童 (6-12 歳) N=56 n (%)	青少年 (13-17 歳) N=11 n (%)	児童 (6-12 歳) N=166 n (%)	青少年 (13-17 歳) N=31 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	27 (48.2)	5 (45.5)	132 (79.5)	20 (64.5)
感染症および寄生虫症	15 (26.8)	3 (27.3)	52 (31.3)	8 (25.8)
- 鼻咽頭炎	13 (23.2)	3 (27.3)	37 (22.3)	6 (19.4)
- 胃腸炎	0	0	6 (3.6)	2 (6.5)
- インフルエンザ	2 (3.6)	0	8 (4.8)	0
- 咽頭炎	0	0	5 (3.0)	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0	8 (4.8)	0
- 食欲減退	1 (1.8)	0	8 (4.8)	0
精神障害	0	0	8 (4.8)	0
- 中期不眠症	0	0	6 (3.6)	0
- 初期不眠症	0	0	2 (1.2)	0
神経系障害	6 (10.7)	1 (9.1)	81 (48.8)	9 (29.0)
- 傾眠	3 (5.4)	1 (9.1)	74 (44.6)	8 (25.8)
- 頭痛	4 (7.1)	0	20 (12.0)	2 (6.5)
心臓障害	1 (1.8)	0	8 (4.8)	6 (19.4)
- 徐脈	1 (1.8)	0	5 (3.0)	4 (12.9)
- 洞性徐脈	0	0	3 (1.8)	2 (6.5)
血管障害	0	0	7 (4.2)	2 (6.5)
- 低血圧	0	0	7 (4.2)	2 (6.5)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (5.4)	0	8 (4.8)	0
- 鼻出血	3 (5.4)	0	4 (2.4)	0
- 喘息	0	0	2 (1.2)	0
- 上気道の炎症	0	0	2 (1.2)	0
胃腸障害	6 (10.7)	0	29 (17.5)	7 (22.6)
- 腹痛	1 (1.8)	0	9 (5.4)	3 (9.7)
- 下痢	3 (5.4)	0	7 (4.2)	3 (9.7)
- 便秘	0	0	4 (2.4)	2 (6.5)
- 嘔吐	1 (1.8)	0	6 (3.6)	0
- 悪心	2 (3.6)	0	5 (3.0)	0
- 齲歯	1 (1.8)	0	4 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	0	9 (5.4)	1 (3.2)
- 湿疹	0	0	6 (3.6)	0
- 蕁麻疹	1 (1.8)	0	2 (1.2)	1 (3.2)
- 発疹	0	0	2 (1.2)	0
腎および尿路障害	1 (1.8)	0	8 (4.8)	2 (6.5)
- 遺尿	1 (1.8)	0	7 (4.2)	1 (3.2)
- 頻尿	0	0	2 (1.2)	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (18.2)	6 (3.6)	2 (6.5)
- 倦怠感	0	2 (18.2)	6 (3.6)	2 (6.5)
臨床検査	0	0	10 (6.0)	1 (3.2)
- 血圧低下	0	0	10 (6.0)	1 (3.2)
傷害, 中毒および処置合併症	3 (5.4)	1 (9.1)	11 (6.6)	2 (6.5)
- 挫傷	1 (1.8)	1 (9.1)	5 (3.0)	1 (3.2)
- 擦過傷	0	0	5 (3.0)	0
- 創傷	2 (3.6)	0	1 (0.6)	1 (3.2)

MedDRA Version 17.1

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

表 2.7.4.2-16 年齢区分別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類 - 基本語	本剤 N=222	
	児童 (6-12 歳) N=184 n (%)	青少年 (13-17 歳) N=38 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	173 (94.0)	36 (94.7)
感染症および寄生虫症	118 (64.1)	25 (65.8)
- 鼻咽頭炎	67 (36.4)	17 (44.7)
- インフルエンザ	42 (22.8)	6 (15.8)
- 胃腸炎	25 (13.6)	6 (15.8)
- 上気道感染	18 (9.8)	1 (2.6)
- 咽頭炎	12 (6.5)	2 (5.3)
- 気管支炎	12 (6.5)	0
- 中耳炎	6 (3.3)	1 (2.6)
- 膿痂疹	5 (2.7)	0
- 副鼻腔炎	4 (2.2)	1 (2.6)
免疫系障害	6 (3.3)	1 (2.6)
- 季節性アレルギー	6 (3.3)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	8 (4.3)	1 (2.6)
- 食欲減退	8 (4.3)	1 (2.6)
精神障害	17 (9.2)	1 (2.6)
- 中期不眠症	13 (7.1)	0
- 不眠症	4 (2.2)	1 (2.6)
神経系障害	117 (63.6)	19 (50.0)
- 傾眠	111 (60.3)	16 (42.1)
- 頭痛	28 (15.2)	2 (5.3)
- 浮動性めまい	5 (2.7)	1 (2.6)
- 体位性めまい	3 (1.6)	2 (5.3)
眼障害	6 (3.3)	0
- アレルギー性結膜炎	6 (3.3)	0
心臓障害	6 (3.3)	0
- 徐脈	6 (3.3)	0
血管障害	7 (3.8)	5 (13.2)
- 低血圧	6 (3.3)	2 (5.3)
- 起立性低血圧	2 (1.1)	4 (10.5)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	24 (13.0)	2 (5.3)
- アレルギー性鼻炎	9 (4.9)	2 (5.3)
- 喘息	7 (3.8)	0
- 鼻出血	6 (3.3)	0
- 咳嗽	5 (2.7)	0
胃腸障害	65 (35.3)	17 (44.7)
- 腹痛	19 (10.3)	5 (13.2)
- 下痢	14 (7.6)	7 (18.4)
- 齲歯	17 (9.2)	2 (5.3)
- 便秘	13 (7.1)	2 (5.3)
- 嘔吐	10 (5.4)	1 (2.6)
- 口内炎	7 (3.8)	2 (5.3)
- 悪心	7 (3.8)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	16 (8.7)	4 (10.5)
- 湿疹	6 (3.3)	2 (5.3)
- 蕁麻疹	7 (3.8)	1 (2.6)
- 汗疹	4 (2.2)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	11 (6.0)	1 (2.6)
- 関節痛	5 (2.7)	1 (2.6)
- 筋肉痛	6 (3.3)	0
腎および尿路障害	8 (4.3)	1 (2.6)

器官別大分類	本剤 N=222	
	児童 (6-12 歳) N=184 n (%)	青少年 (13-17 歳) N=38 n (%)
- 基本語		
- 遺尿	8 (4.3)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (10.9)	2 (5.3)
- 倦怠感	13 (7.1)	2 (5.3)
- 発熱	9 (4.9)	0
臨床検査	14 (7.6)	4 (10.5)
- 血圧低下	14 (7.6)	4 (10.5)
傷害、中毒および処置合併症	26 (14.1)	5 (13.2)
- 擦過傷	12 (6.5)	2 (5.3)
- 節足動物刺傷	9 (4.9)	0
- 挫傷	8 (4.3)	0
- 靱帯捻挫	4 (2.2)	3 (7.9)

MedDRA Version 17.1

発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した。

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

年齢は、先行試験である国内プラセボ対照試験のデータを用いた。

(2) 性別

性別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況について、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-17 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-18 に示す。

国内プラセボ対照試験、国内継続長期試験ともに、男性より女性の構成比率が低く、性別での比較は困難と考えられるが、参考として以下に集計結果を示す。

発現頻度 2%以上の有害事象について、国内プラセボ対照試験での本剤群の発現頻度は、男性で 77.3% (163 例中 126 例)、女性で 76.5% (34 例中 26 例) であり、男性と女性との間で大きな差は認められなかった。個々の有害事象で、男性と女性で発現頻度の差が 10%以上であったもの (男性、女性) は、鼻咽頭炎 (23.9%, 11.8%) のみであった。

同様に国内継続長期試験での発現頻度は、男性で 94.0% (183 例中 172 例)、女性で 94.9% (39 例中 37 例) であり、男性と女性との間で大きな差は認められなかった。個々の有害事象で、男性と女性との間で発現頻度の差が 10%以上であったもの (男性、女性) は、インフルエンザ (19.7%, 30.8%), 傾眠 (59.6%, 46.2%) であった。

表 2.7.4.2-17 性別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67		本剤 N=197	
	男性 N=57 n (%)	女性 N=10 n (%)	男性 N=163 n (%)	女性 N=34 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	28 (49.1)	4 (40.0)	126 (77.3)	26 (76.5)
感染症および寄生虫症	15 (26.3)	3 (30.0)	53 (32.5)	7 (20.6)
- 鼻咽頭炎	13 (22.8)	3 (30.0)	39 (23.9)	4 (11.8)
- 胃腸炎	0	0	7 (4.3)	1 (2.9)
- インフルエンザ	2 (3.5)	0	6 (3.7)	2 (5.9)
- 咽頭炎	0	0	4 (2.5)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0	7 (4.3)	1 (2.9)
- 食欲減退	1 (1.8)	0	7 (4.3)	1 (2.9)
精神障害	0	0	6 (3.7)	2 (5.9)
- 中期不眠症	0	0	5 (3.1)	1 (2.9)
- 初期不眠症	0	0	1 (0.6)	1 (2.9)
神経系障害	6 (10.5)	1 (10.0)	77 (47.2)	13 (38.2)
- 傾眠	4 (7.0)	0	70 (42.9)	12 (35.3)
- 頭痛	3 (5.3)	1 (10.0)	19 (11.7)	3 (8.8)
心臓障害	1 (1.8)	0	12 (7.4)	2 (5.9)
- 徐脈	1 (1.8)	0	9 (5.5)	0
- 洞性徐脈	0	0	3 (1.8)	2 (5.9)
血管障害	0	0	5 (3.1)	4 (11.8)
- 低血圧	0	0	5 (3.1)	4 (11.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (5.3)	0	8 (4.9)	0
- 鼻出血	3 (5.3)	0	4 (2.5)	0
- 喘息	0	0	2 (1.2)	0
- 上気道の炎症	0	0	2 (1.2)	0
胃腸障害	4 (7.0)	2 (20.0)	30 (18.4)	6 (17.6)
- 腹痛	1 (1.8)	0	9 (5.5)	3 (8.8)
- 下痢	2 (3.5)	1 (10.0)	8 (4.9)	2 (5.9)
- 便秘	0	0	5 (3.1)	1 (2.9)
- 嘔吐	1 (1.8)	0	5 (3.1)	1 (2.9)
- 悪心	0	2 (20.0)	5 (3.1)	0
- 齲歯	1 (1.8)	0	4 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0)	8 (4.9)	2 (5.9)
- 湿疹	0	0	4 (2.5)	2 (5.9)
- 蕁麻疹	0	1 (10.0)	2 (1.2)	1 (2.9)
- 発疹	0	0	2 (1.2)	0
腎および尿路障害	1 (1.8)	0	8 (4.9)	2 (5.9)
- 遺尿	1 (1.8)	0	6 (3.7)	2 (5.9)
- 頻尿	0	0	3 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	0	6 (3.7)	2 (5.9)
- 倦怠感	2 (3.5)	0	6 (3.7)	2 (5.9)
臨床検査	0	0	11 (6.7)	0
- 血圧低下	0	0	11 (6.7)	0
傷害, 中毒および処置合併症	4 (7.0)	0	10 (6.1)	3 (8.8)
- 挫傷	2 (3.5)	0	4 (2.5)	2 (5.9)
- 擦過傷	0	0	4 (2.5)	1 (2.9)
- 創傷	2 (3.5)	0	2 (1.2)	0

MedDRA Version 17.1

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

表 2.7.4.2-18 性別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類 - 基本語	本剤 N=222	
	男性 N=183 n (%)	女性 N=39 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	172 (94.0)	37 (94.9)
感染症および寄生虫症	114 (62.3)	29 (74.4)
- 鼻咽頭炎	67 (36.6)	17 (43.6)
- インフルエンザ	36 (19.7)	12 (30.8)
- 胃腸炎	23 (12.6)	8 (20.5)
- 上気道感染	14 (7.7)	5 (12.8)
- 咽頭炎	13 (7.1)	1 (2.6)
- 気管支炎	8 (4.4)	4 (10.3)
- 中耳炎	6 (3.3)	1 (2.6)
- 膿痂疹	5 (2.7)	0
- 副鼻腔炎	3 (1.6)	2 (5.1)
免疫系障害	6 (3.3)	1 (2.6)
- 季節性アレルギー	6 (3.3)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	9 (4.9)	0
- 食欲減退	9 (4.9)	0
精神障害	15 (8.2)	3 (7.7)
- 中期不眠症	10 (5.5)	3 (7.7)
- 不眠症	5 (2.7)	0
神経系障害	113 (61.7)	23 (59.0)
- 傾眠	109 (59.6)	18 (46.2)
- 頭痛	22 (12.0)	8 (20.5)
- 浮動性めまい	3 (1.6)	3 (7.7)
- 体位性めまい	3 (1.6)	2 (5.1)
眼障害	5 (2.7)	1 (2.6)
- アレルギー性結膜炎	5 (2.7)	1 (2.6)
心臓障害	5 (2.7)	1 (2.6)
- 徐脈	5 (2.7)	1 (2.6)
血管障害	7 (3.8)	5 (12.8)
- 低血圧	4 (2.2)	4 (10.3)
- 起立性低血圧	4 (2.2)	2 (5.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	21 (11.5)	5 (12.8)
- アレルギー性鼻炎	9 (4.9)	2 (5.1)
- 喘息	7 (3.8)	0
- 鼻出血	5 (2.7)	1 (2.6)
- 咳嗽	2 (1.1)	3 (7.7)
胃腸障害	63 (34.4)	19 (48.7)
- 腹痛	17 (9.3)	7 (17.9)
- 下痢	16 (8.7)	5 (12.8)
- 齲歯	16 (8.7)	3 (7.7)
- 便秘	10 (5.5)	5 (12.8)
- 嘔吐	8 (4.4)	3 (7.7)
- 口内炎	7 (3.8)	2 (5.1)
- 悪心	4 (2.2)	4 (10.3)
皮膚および皮下組織障害	14 (7.7)	6 (15.4)
- 湿疹	6 (3.3)	2 (5.1)
- 蕁麻疹	5 (2.7)	3 (7.7)
- 汗疹	4 (2.2)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	10 (5.5)	2 (5.1)
- 関節痛	5 (2.7)	1 (2.6)
- 筋肉痛	5 (2.7)	1 (2.6)
腎および尿路障害	7 (3.8)	2 (5.1)

器官別大分類	本剤 N=222	
	男性 N=183 n (%)	女性 N=39 n (%)
- 基本語		
- 遺尿	7 (3.8)	2 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (8.7)	6 (15.4)
- 倦怠感	12 (6.6)	3 (7.7)
- 発熱	6 (3.3)	3 (7.7)
臨床検査	15 (8.2)	3 (7.7)
- 血圧低下	15 (8.2)	3 (7.7)
傷害, 中毒および処置合併症	22 (12.0)	9 (23.1)
- 擦過傷	11 (6.0)	3 (7.7)
- 筋足動物刺傷	7 (3.8)	2 (5.1)
- 挫傷	5 (2.7)	3 (7.7)
- 靭帯捻挫	4 (2.2)	3 (7.7)

MedDRA Version 17.1

発現頻度が2%以上であった基本語について集計した。

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

### (3) 投与時期 (午前, 午後) 別

国内プラセボ対照試験の投与時期別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況を表 2.7.4.2-19 に示す。

午前投与より午後投与の構成比率が高く、投与時期別での比較は困難と考えられるが、参考として以下に集計結果を示す。

発現頻度 2%以上の有害事象について、本剤群の発現頻度 (例数) は、午前投与が 84.0% (50 例中 42 例)、午後投与が 74.8% (147 例中 110 例) であり、午前投与と午後投与との間で大きな差は認められなかった。個々の有害事象で、午前投与と午後投与との間で発現頻度の差が 10% 以上であった事象 (午前, 午後) は、傾眠 (50.0%, 38.8%) のみであった。

表 2.7.4.2-19 投与時期別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67		本剤 N=197	
	午前 N=14 n (%)	午後 N=53 n (%)	午前 N=50 n (%)	午後 N=147 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	7 (50.0)	25 (47.2)	42 (84.0)	110 (74.8)
感染症および寄生虫症	4 (28.6)	14 (26.4)	17 (34.0)	43 (29.3)
- 鼻咽頭炎	4 (28.6)	12 (22.6)	11 (22.0)	32 (21.8)
- 胃腸炎	0	0	2 (4.0)	6 (4.1)
- インフルエンザ	0	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (3.4)
- 咽頭炎	0	0	1 (2.0)	4 (2.7)
代謝および栄養障害	1 (7.1)	0	4 (8.0)	4 (2.7)
- 食欲減退	1 (7.1)	0	4 (8.0)	4 (2.7)
精神障害	0	0	1 (2.0)	7 (4.8)
- 中期不眠症	0	0	1 (2.0)	5 (3.4)
- 初期不眠症	0	0	0	2 (1.4)
神経系障害	0	7 (13.2)	25 (50.0)	65 (44.2)
- 傾眠	0	4 (7.5)	25 (50.0)	57 (38.8)
- 頭痛	0	4 (7.5)	6 (12.0)	16 (10.9)
心臓障害	0	1 (1.9)	2 (4.0)	12 (8.2)
- 徐脈	0	1 (1.9)	1 (2.0)	8 (5.4)
- 洞性徐脈	0	0	1 (2.0)	4 (2.7)
血管障害	0	0	3 (6.0)	6 (4.1)
- 低血圧	0	0	3 (6.0)	6 (4.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	3 (5.7)	1 (2.0)	7 (4.8)
- 鼻出血	0	3 (5.7)	1 (2.0)	3 (2.0)
- 喘息	0	0	0	2 (1.4)
- 上気道の炎症	0	0	0	2 (1.4)
胃腸障害	2 (14.3)	4 (7.5)	4 (8.0)	32 (21.8)
- 腹痛	0	1 (1.9)	1 (2.0)	11 (7.5)
- 下痢	2 (14.3)	1 (1.9)	1 (2.0)	9 (6.1)
- 便秘	0	0	1 (2.0)	5 (3.4)
- 嘔吐	1 (7.1)	0	1 (2.0)	5 (3.4)
- 悪心	1 (7.1)	1 (1.9)	0	5 (3.4)
- 齲歯	0	1 (1.9)	0	4 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)	1 (2.0)	9 (6.1)
- 湿疹	0	0	1 (2.0)	5 (3.4)
- 蕁麻疹	0	1 (1.9)	0	3 (2.0)
- 発疹	0	0	0	2 (1.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.9)	0	10 (6.8)
- 遺尿	0	1 (1.9)	0	8 (5.4)
- 頻尿	0	0	0	3 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (3.4)
- 倦怠感	0	2 (3.8)	3 (6.0)	5 (3.4)
臨床検査	0	0	5 (10.0)	6 (4.1)
- 血圧低下	0	0	5 (10.0)	6 (4.1)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (7.1)	3 (5.7)	5 (10.0)	8 (5.4)
- 挫傷	1 (7.1)	1 (1.9)	2 (4.0)	4 (2.7)
- 擦過傷	0	0	2 (4.0)	3 (2.0)
- 創傷	0	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (0.7)

MedDRA Version 17.1

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

#### 2.7.4.2.1.1.6 外国人 QT/QTc 評価試験

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

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

グアンファシン塩酸塩の投与期間に発現した有害事象は、グアンファシン塩酸塩の既知の薬理作用と一致しており、用量漸増せず治療用量を上回る用量を投与したことと関連していると考えられた [2.7.6.8 項参照]。

#### 2.7.4.2.1.2 死亡

国内外で実施した臨床試験で死亡例は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内プラセボ対照試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。国内継続長期試験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-20 に示す。また、海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-21 に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-22 に、海外継続長期試験 (3 試験併合) については表 2.7.4.2-23 に、外国人 QT/QTc 評価試験については表 2.7.4.2-24 に示す。

国内継続長期試験では、重篤な有害事象は 222 例中 6 例に 8 件 (便秘が 2 件, アデノイド肥大, 脱水, 異常感, 虫垂炎, 残存乳歯, 齲歯が各 1 件) 発現した。投与中止後に重篤と判断されたアデノイド肥大を除く 7 件はいずれも治験薬の投与量を変更することなく投与継続中に回復した。また、全て治験薬との因果関係は否定された。

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

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) では、重篤な有害事象は本剤群で 157 例中 4 例に 7 件, プラセボ群で 155 例中 2 例に 3 件発現した。いずれも高度であり、嘔吐及び断薬性高血圧以外は全て治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群の 1 例に発現した骨盤骨折及び鎖骨骨折はいずれも後遺症を伴って回復したが、それ以外の事象はいずれも回復した。

海外継続長期試験では、重篤な有害事象は 644 例中 24 例に 29 件発現した。本剤の長期投与により特定の重篤な有害事象が高頻度で発現することはなかった。

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

表 2.7.4.2-20 重篤な有害事象の一覧 -国内継続長期試験

被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 [a] (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [b]/ 持 続日数 [c]	重症度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
8CB201	男 / 11 アジア人 140	アデノイド肥大 (アデノイド増殖 症)	2 mg	146 4	中等度 関連なし	非該当 有 回復
8DM211	女 / 9 アジア人 373	脱水 (脱水)	2 mg	272 4	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8EC101	男 / 8 アジア人 371	異常感 (気分不良)	5 mg	258 15	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8FQ201	女 / 12 アジア人 370	便秘 (便秘の悪化)	2 mg	42 61	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
		便秘 (便秘の悪化)	2 mg	346 4	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8GB203	男 / 7 アジア人 332	虫垂炎 (急性虫垂炎)	2 mg	15 7	高度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
8GK205	男 / 12 アジア人 364	残存乳歯 (残存乳歯)	---	-34 154	軽度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
		齲歯 (う歯)	1 mg	7 114	軽度 関連なし	投与量変更せず 有 回復

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 発現日-治療期治験薬の投与開始日+1

[c] 転帰確認日-発現日

表 2.7.4.2-21 重篤な有害事象の一覧 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

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

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 発現日-治療期治験薬の投与開始日+1

[c] 転帰確認日-発現日+1

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.4.1.15]

表 2.7.4.2-22 重篤な有害事象の一覧 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

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

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 発現日-治療期治験薬の投与開始日+1

[c] 転帰確認日-発現日+1

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Section 15 and Listing 7]

表 2.7.4.2-23 重篤な有害事象の一覧 –海外継続長期試験 (3 試験併合)

試験番号 被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 [a] (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [b]/ 持 続日数 [c]	重症度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
SPD503-303 102-003	男 / 8 白人 32	起立性低血圧 (Orthostatic hypotension)	2 mg	27 1	高度 関連あり	中止 回復
SPD503-303 124-006	女 / 10 白人 67	失神 (Syncope episode)	4 mg	52 1	中等度 関連あり	中止 回復
SPD503-303 124-008	男 / 13 ヒスパニック系 432	間欠性爆発性障害 (Exacerbation of intermittent explosive disorder)	4 mg	432 5	中等度 関連なし	中止 回復
SPD503-303 131-005	男 / 9 白人 101	失神 (Fainting)	2 mg	2 1	軽度 関連あり	なし 回復
SPD503-303 142-001	男 / 9 白人 701	消化管損傷 (Recto-anal trauma)	3 mg	346 95	高度 関連なし	中断 回復
		消化管ストーマ合 併症 (Stoma stricture)	3 mg	365 4	高度 関連なし	中断 回復
SPD503-303 147-005	男 / 7 黒人 230	リンパ腫 (Lymphoma)	3 mg	230 184	高度 関連なし	中止 回復したが後 遺症あり
SPD503-303 152-003	男 / 12 白人 728	肺炎 (Pneumonia)	4 mg	200 9	高度 関連なし	中止 回復したが後 遺症あり
		蓄膿 (Empyema)	4 mg	203 13	高度 関連なし	なし 回復
SPD503-303 155-003	男 / 9 白人 不明	偶発的過量投与 (Accidental overdose)	3 mg	185 2	中等度 関連なし	中断 回復
SPD503-303 156-001	男 / 9 黒人 39	痙攣 (Seizure)	3 mg	33 1	中等度 関連なし	中止 回復
SPD503-305 208-005	女 / 16 白人 59	失神 (Fainted)	4 mg	59 1	中等度 関連あり	中止 回復
SPD503-305 208-013	女 / 14 白人 639	失神 (Vasovagal syncope)	2 mg	612 5	高度 関連あり	中止 回復
SPD503-305 218-011	男 / 6 白人 486	自殺念慮 (Suicidal threat)	2 mg	448 2	中等度 関連なし	中断 回復
SPD503-305 224-002	男 / 12 白人 748	偶発的過量投与 (Unintentional overdose)	4 mg	53 1	中等度 関連なし	中断 回復
SPD503-305 224-004	男 / 7 白人 319	失神 (Vasovagal syncope)	4 mg	306 1	軽度 関連あり	中止 回復

試験番号 被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 [a] (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [b]/ 持 続日数 [c]	重症度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
SPD503-305 226-010	男 / 13 白人 189	虫垂炎 (Appendicitis)	4 mg	183 1	高度 関連なし	中止 回復
		腹膜炎 (Secondary peritonitis)	4 mg	183 22	高度 関連なし	なし 回復
SPD503-305 238-003	男 / 9 白人 261	攻撃性 (Acute aggressive episode)	4 mg	246 13	高度 関連あり	中止 回復
SPD503-305 238-005	女 / 9 白人 758	骨端離開 (Left slipped capital femoral epiphysis)	4 mg	114 2	高度 関連なし	なし 回復したが後 遺症あり
SPD503-305 242-001	男 / 14 ヒスパニック系 343	脊椎圧迫骨折 (Lumbar compression fracture)	3 mg	272 3	中等度 関連なし	中断 回復
		脳振盪 (Post concussion syndrome)	3 mg	272 3	中等度 関連なし	中断 回復
SPD503-305 254-004	女 / 12 白人 329	自殺念慮 (Suicidality)	4 mg	280 4	高度 関連なし	中止 回復
SPD503-305 268-002	男 / 10 白人 214	意識消失 (Passed out)	3 mg	178 1	軽度 関連あり	なし 回復
		意識消失 (Passed out)	3 mg	211 1	中等度 関連あり	中止 回復
SPD503-305 276-002	男 / 9 ヒスパニック系 744	失神 (Fainting spell)	3 mg	286 1	高度 関連あり	なし 回復
SPD503-305 279-001	女 / 11 黒人 268	単純部分発作 (Partial simple seizure)	4 mg	242 1	中等度 関連なし	なし 回復
SPD503-305 280-006	女 / 9 白人 749	失神 (Syncope)	2 mg	128 1	軽度 関連あり	なし 回復
SPD503-318 259-0002	男 / 9 白人 259	胃腸炎 (Patient was hospitalized because of gastroenteritis)	4 mg	197 3	高度 関連なし	なし 回復

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 発現日-治療期治験薬の投与開始日+1

[c] 転帰確認日-発現日+1

失神は、程度や臨床的な重要度に関わらず重篤な有害事象として報告された。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 6.4.2.1.10]

表 2.7.4.2-24 重篤な有害事象の一覧 -外国人 QT/QTc 評価試験

被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/曝露期間 (報告事象名) (日)/投与順序 [a]/ 投与期間 [a]	有害事象名 [b]	発現時 投与薬 剤 (用 量)	発現までの 日数 [c]/持 続日数 [d]	重症度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
001-045	8 / 男 / 白人 GPM/1+0+0	失神 (Micturation syncope)	G (4 mg)	1 1	中等度 関連あり	中止 有 回復
001-090	38 / 女 / 白人 PMG/9+9+6	イレウス (Ileus)	G (8 mg)	7 2	中等度 関連あり	中止 有 回復
		起立性低血圧 (Orthostatic hypotension)	G (8 mg)	7 3	中等度 関連あり	投与量変更せず 無 回復
001-103	44 / 男 / 白人 GPM/9+9+9	失神 (Vasovagal episode)	G (8 mg)	6 1	中等度 関連なし	投与量変更せず 有 回復
001-228	35 / 男 / 白人 PMG/9+9+9	便秘 (Severe constipation)	G (8 mg)	6 2	高度 関連あり	投与量変更せず 有 回復
001-254	24 / 女 / 黒人 MGP/9+9+9	失神 (Syncope)	G (4 mg)	1 1	高度 関連あり	中断 有 回復

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

[a] 投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3 の順

[b] MedDRA Version 17.1 基本語

[c] 発現日-各投与期治験薬服薬開始日+1

[d] 転帰確認日-発現日+1

失神は、程度や臨床的な重要度に関わらず重篤な有害事象として報告された。

[出典：添付資料 5.3.4.1-01, 表 2.7.6.8-14~表 2.7.6.8-18]

#### 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象について、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-25 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-26 に示す。

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

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

なく回復した。

以上のように、国内臨床試験では、本剤を長期投与した場合でも投与中止に至った有害事象の発現頻度の増加は認められなかった。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) で投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤群で 11.9% (513 例中 61 例), プラセボ群で 4.0% (149 例中 6 例) であった。投与中止に至った有害事象のうち、疲労、鎮静、傾眠及び低血圧の発現頻度は 4 mg 群で最も高かった [5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.4.1.8.1 参照]。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) で投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤群で 5.7% (157 例中 9 例), プラセボ群で 1.9% (155 例中 3 例) であった。本剤群に発現した投与中止に至った有害事象は、疲労が 2 例、殺人念慮、徐脈、低血圧、浮動性めまい、易刺激性、便秘、体位性めまい、起立性低血圧、傾眠、下痢、頭痛、悪心、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が各 1 例であった [2.7.6.15 項参照]。

海外継続長期試験で投与中止に至った有害事象の発現頻度は 13.2% (644 例中 85 例) であり、中止率が 1%以上の有害事象は、傾眠 (2.6%), 体重増加 (1.4%), 疲労 (1.2%), 及びうつ病 (1.1%) であった [5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 12.4.2.1.7 参照]。

外国人 QT/QTc 評価試験で投与中止に至った有害事象の発現頻度は、グアンファシン塩酸塩投与期間で 6.6% (76 例中 5 例), モキシフロキサシン塩酸塩投与期間で 0% (72 例中 0 例), プラセボ投与期間で 1.5% (68 例中 1 例) であった。プラセボ投与期間に 1 例に 1 件発現した事象を除いて、全てグアンファシン塩酸塩の投与期間中に発現した (4 mg 投与時が 4 例に 10 件, 8 mg 投与時が 1 例に 1 件)。投与中止に至った有害事象のうち、2 例以上に認められたものは浮動性めまいであった [2.7.6.8 項参照]。

表 2.7.4.2-25 投与中止に至った有害事象の一覧 –国内プラセボ対照試験

投与群	被験者 ID	年齢 (歳) 性別/ 人種	発現時 投与量	有害事象名 [a] (記載名)	発現まで の日数 [b]/ 発現時期	持続期間 (日) [c]	程度 因果関係	治験薬の処置 治験薬以外の 処置/ 転帰
プラセボ	8CQ101	10 男 Asian	---	薬疹 (薬疹)	20	9	中等度 関連あり	中止 あり 回復
	8EB201	11 男 Asian	---	徐脈 (徐脈)	36	14	中等度 関連あり	中止 なし 回復
0.04 mg/kg	8CA202	11 男 Asian	1 mg	心電図 QT 延長 (QT 延長)	35	14	軽度 関連あり	中止 なし 回復
0.08 mg/kg	8ED203	9 男 Asian	2 mg	傾眠 (傾眠)	8	8	軽度 関連あり	中止 なし 回復
			2 mg	倦怠感 (倦怠感)	8	8	軽度 関連あり	中止 なし 回復

投与群	被験者 ID	年齢 (歳) 性別/ 人種	発現時 投与量	有害事象名 [a] (記載名)	発現まで の日数 [b]/ 発現時期	持続期間 (日) [c]	程度 因果関係	治験薬の処置 治験薬以外の 処置/ 転帰
0.12 mg/kg	8CC201	7 男 Asian	2 mg	傾眠 (傾眠)	11	14	中等度 関連あり	中止 なし 回復
	8CN104	11 男 Asian	3 mg	洞性徐脈 (洞性徐脈)	24	14	中等度 関連あり	中止 なし 回復
			3 mg	血圧低下 (血圧低下)	24	14	中等度 関連あり	中止 なし 回復
	8CP106	8 女 Asian	2 mg	傾眠 (眠気)	9	3	中等度 関連あり	中止 なし 回復
	8DP201	6 男 Asian	1 mg	低血圧 (低血圧)	2	12	中等度 関連あり	中止 なし 回復
	8DR202	6 男 Asian	1 mg	傾眠 (眠気)	5	10	中等度 関連あり	中止 なし 回復
	8DS105	7 男 Asian	2 mg	血圧低下 (血圧低下)	15	21	軽度 関連あり	中止 なし 回復
	8DT103	11 男 Asian	3 mg	徐脈 (徐脈)	22	7	中等度 関連あり	中止 なし 回復
	8EB202	9 男 Asian	1 mg	傾眠 (眠気)	2	10	軽度 関連あり	中止 なし 回復
			1 mg	嘔吐 (悪心, 嘔吐)	6	6	中等度 関連あり	中止 なし 回復
			1 mg	倦怠感 (全身倦怠感)	6	6	中等度 関連あり	中止 なし 回復
			2 mg	頭痛 (頭痛)	9	3	中等度 関連あり	中止 なし 回復
			2 mg	腹痛 (腹痛)	11	1	軽度 関連あり	中止 なし 回復
	8EB205	8 男 Asian	2 mg	徐脈 (徐脈)	9	9	軽度 関連あり	中止 なし 回復
8FC102	10 男 Asian	2 mg	傾眠 (傾眠)	8	35	軽度 関連あり	中止 なし 回復	

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 有害事象発現日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

[c] 転帰確認日 - 有害事象発現日.

表 2.7.4.2-26 投与中止に至った有害事象の一覧 –国内継続長期試験

被験者 ID	年齢 (歳) 性別/ 人種	発現時投 与量	有害事象名 [a] (記載名)	発現まで の日数 [b]/ 発現時期	持続期間 (日) [c]	程度 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
8AB105	10 男 Asian	3 mg	睡眠障害 (睡眠障害)	16	12	軽度 関連あり	中止 なし 回復
8BA207	9 男 Asian	1 mg	傾眠 (眠気)	2	108	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8CH202	13 男 Asian	4 mg	傾眠 (眠気)	57	171	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8DL209	13 男 Asian	2 mg	適応障害 (適応障害)	5	24	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8DM201	7 女 Asian	1 mg	心電図 QT 延長 (Qt <sub>c</sub> 延長)	196	7	軽度 関連あり	中止 なし 回復
8DQ202	10 男 Asian	2 mg	傾眠 (眠気)	9	133	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8DQ203	8 男 Asian	1 mg	傾眠 (眠気)	2	42	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8DT105	13 男 Asian	5 mg	倦怠感 (倦怠感)	78	34	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8ED206	9 男 Asian	---	傾眠 (眠気)	-39	151	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8FB206	8 男 Asian	1 mg	傾眠 (眠気)	2	21	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8FK204	6 男 Asian	1 mg	中期不眠症 (夜間中途覚醒)	45	19	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8GJ101	7 女 Asian	1 mg	傾眠 (眠気)	3	81	中等度 関連あり	中止 なし 回復
8HB201	8 男 Asian	2 mg	遺尿 (夜尿症)	9	20	軽度 関連あり	中止 なし 回復

[a] MedDRA Version 17.1 基本語

[b] 有害事象発現日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

[c] 転帰確認日 - 有害事象発現日.

#### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別大分類ごとの有害事象発現状況を、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-27 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-28 に、海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) は表 2.7.4.2-29 に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) は表 2.7.4.2-30 に、海外継続長期試験は表 2.7.4.2-31 に示す。

国内プラセボ対照試験で発現頻度の高かった (発現頻度 10%以上) 器官別大分類は、本剤全体では神経系障害 (46.7%)、感染症および寄生虫症 (36.0%)、胃腸障害 (20.3%)、傷害、中毒および処置合併症 (12.7%) であり、プラセボ群では感染症および寄生虫症 (31.3%)、胃腸障害 (16.4%)、神経系障害 (10.4%) であった。感染症および寄生虫症、胃腸障害、傷害、中毒および処置合併症は、本剤全体とプラセボ群との発現頻度に大きな差はないと考えられたが、神経系障害の発現頻度は本剤全体でプラセボ群の約 4 倍であった。

国内継続長期試験で発現頻度の高かった (発現頻度 20%以上) 器官別大分類は、感染症および寄生虫症 (70.3%)、神経系障害 (62.6%)、胃腸障害 (40.5%)、傷害、中毒および処置合併症 (23.4%) であった。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) で発現頻度の高かった (発現頻度 20%以上) 器官別大分類は、本剤全体では神経系障害 (57.9%)、胃腸障害 (27.1%)、一般・全身障害および投与部位の状態 (21.1%) であり、プラセボ群では神経系障害 (34.2%)、感染症および寄生虫症 (20.8%) であった。感染症および寄生虫症は本剤群とプラセボ群との発現頻度に大きな差はないと考えられたが、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害の発現頻度は本剤全体の方がプラセボ群より高かった。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) で発現頻度の高かった (発現頻度 20%以上) 器官別大分類は、本剤群では神経系障害 (72.6%)、胃腸障害 (32.5%)、感染症および寄生虫症 (32.5%)、精神障害 (27.4%)、一般・全身障害および投与部位の状態 (25.5%)、代謝および栄養障害 (23.6%) であり、プラセボ群では神経系障害 (41.3%)、胃腸障害 (26.5%)、感染症および寄生虫症 (25.8%)、代謝および栄養障害 (20.0%) であった。胃腸障害、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害は、本剤群とプラセボ群との発現頻度に大きな差はないと考えられたが、神経系障害、精神障害の発現頻度は本剤群の方がプラセボ群より高かった。

海外継続長期試験で発現頻度の高かった (発現頻度 20%以上) 器官別大分類は、神経系障害 (57.8%)、感染症および寄生虫症 (32.1%)、胃腸障害 (27.3%)、一般・全身障害および投与部位の状態 (25.3%) であった。

表 2.7.4.2-27 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –国内プラセボ対照試験

器官別大分類	プラセボ	0.04 mg/kg	0.08 mg/kg	0.12 mg/kg	本剤全体
	N=67 n (%)	N=66 n (%)	N=65 n (%)	N=66 n (%)	N=197 n (%)
有害事象発現例	41 (61.2)	50 (75.8)	53 (81.5)	61 (92.4)	164 (83.2)
感染症および寄生虫症	21 (31.3)	28 (42.4)	24 (36.9)	19 (28.8)	71 (36.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	5 (7.6)	9 (4.6)
精神障害	2 (3.0)	3 (4.5)	3 (4.6)	6 (9.1)	12 (6.1)
神経系障害	7 (10.4)	25 (37.9)	30 (46.2)	37 (56.1)	92 (46.7)
眼障害	0	1 (1.5)	2 (3.1)	0	3 (1.5)
耳および迷路障害	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.1)	10 (15.2)	14 (7.1)
血管障害	0	2 (3.0)	2 (3.1)	7 (10.6)	11 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.0)	3 (4.5)	5 (7.7)	6 (9.1)	14 (7.1)
胃腸障害	11 (16.4)	10 (15.2)	14 (21.5)	16 (24.2)	40 (20.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (9.2)	5 (7.6)	14 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (1.0)
腎および尿路障害	1 (1.5)	3 (4.5)	2 (3.1)	5 (7.6)	10 (5.1)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.5)	5 (7.6)	2 (3.1)	7 (10.6)	14 (7.1)
臨床検査	0	4 (6.1)	3 (4.6)	9 (13.6)	16 (8.1)
傷害、中毒および処置合併症	6 (9.0)	10 (15.2)	8 (12.3)	7 (10.6)	25 (12.7)

MedDRA Version 17.1

表 2.7.4.2-28 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –国内継続長期試験

器官別大分類	継続 [a]		全体
	本剤 N=165 [b] n (%)	プラセボ N=57 n (%)	N=222 n (%)
有害事象発現例	57 (34.5)	8 (14.0)	215 (96.8)
感染症および寄生虫症	11 (6.7)	3 (5.3)	156 (70.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	3 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	0	7 (3.2)
代謝および栄養障害	0	0	13 (5.9)
精神障害	5 (3.0)	0	39 (17.6)
神経系障害	20 (12.1)	2 (3.5)	139 (62.6)
眼障害	1 (0.6)	0	13 (5.9)
耳および迷路障害	0	0	5 (2.3)
心臓障害	1 (0.6)	0	11 (5.0)
血管障害	4 (2.4)	0	13 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0	36 (16.2)
胃腸障害	6 (3.6)	1 (1.8)	90 (40.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.8)	1 (1.8)	39 (17.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	21 (9.5)
腎および尿路障害	4 (2.4)	0	11 (5.0)
生殖系および乳房障害	0	0	4 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	26 (11.7)
臨床検査	2 (1.2)	0	37 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.2)	1 (1.8)	52 (23.4)

MedDRA Version 17.1

[a] 先行試験である国内プラセボ対照試験で発現し、国内継続長期試験で継続して観察した有害事象.

[b] 本剤のNは、国内プラセボ対照試験で本剤群であった被験者の例数を表示した.

表 2.7.4.2-29 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

器官別大分類	プラセボ N=149 n (%)	1 mg N=61 n (%)	2 mg N=150 n (%)	3 mg N=151 n (%)	4 mg N=151 n (%)	本剤全体 N=513 n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
心臓障害	1 (0.7)	1 (1.6)	1 (0.7)	6 (4.0)	6 (4.0)	14 (2.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)	2 (3.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (1.0)
眼障害	2 (1.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.6)	7 (1.4)
胃腸障害	28 (18.8)	14 (23.0)	38 (25.3)	42 (27.8)	45 (29.8)	139 (27.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (12.1)	11 (18.0)	31 (20.7)	32 (21.2)	34 (22.5)	108 (21.1)
免疫系障害	4 (2.7)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	3 (0.6)
感染症および寄生虫症	31 (20.8)	7 (11.5)	24 (16.0)	29 (19.2)	20 (13.2)	80 (15.6)
傷害, 中毒および処置合併症	14 (9.4)	4 (6.6)	15 (10.0)	14 (9.3)	14 (9.3)	47 (9.2)
臨床検査	9 (6.0)	7 (11.5)	8 (5.3)	10 (6.6)	14 (9.3)	39 (7.6)
代謝および栄養障害	8 (5.4)	3 (4.9)	7 (4.7)	15 (9.9)	13 (8.6)	38 (7.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.7)	2 (3.3)	7 (4.7)	6 (4.0)	6 (4.0)	21 (4.1)
神経系障害	51 (34.2)	30 (49.2)	76 (50.7)	85 (56.3)	106 (70.2)	297 (57.9)
精神障害	15 (10.1)	9 (14.8)	18 (12.0)	27 (17.9)	26 (17.2)	80 (15.6)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0	3 (2.0)	6 (4.0)	6 (4.0)	15 (2.9)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	0	4 (0.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	17 (11.4)	7 (11.5)	12 (8.0)	21 (13.9)	21 (13.9)	61 (11.9)
皮膚および皮下組織障害	7 (4.7)	4 (6.6)	4 (2.7)	15 (9.9)	2 (1.3)	25 (4.9)
血管障害	1 (0.7)	2 (3.3)	4 (2.7)	7 (4.6)	10 (6.6)	23 (4.5)

MedDRA Version 17.1

1 mg 群は SPD503-304 試験のみ.

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.4.1.4.1]

表 2.7.4.2-30 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

器官別大分類	プラセボ	本剤
	N=155 n (%)	N=157 n (%)
心臓障害	3 (1.9)	10 (6.4)
耳および迷路障害	1 (0.6)	0
眼障害	2 (1.3)	1 (0.6)
胃腸障害	41 (26.5)	51 (32.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (13.5)	40 (25.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.6)
免疫系障害	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	40 (25.8)	51 (32.5)
傷害, 中毒および処置合併症	13 (8.4)	17 (10.8)
臨床検査	10 (6.5)	14 (8.9)
代謝および栄養障害	31 (20.0)	37 (23.6)
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.8)	7 (4.5)
神経系障害	64 (41.3)	114 (72.6)
精神障害	26 (16.8)	43 (27.4)
腎および尿路障害	1 (0.6)	2 (1.3)
生殖系および乳房障害	3 (1.9)	4 (2.5)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	13 (8.4)	13 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.9)	11 (7.0)
血管障害	4 (2.6)	7 (4.5)

MedDRA Version 17.1

表 2.7.4.2-31 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –海外継続長期試験 (3 試験併合)

器官別大分類	本剤
	N=644 n (%)
血液およびリンパ系障害	3 (0.5)
心臓障害	20 (3.1)
耳および迷路障害	8 (1.2)
眼障害	15 (2.3)
胃腸障害	176 (27.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	163 (25.3)
免疫系障害	17 (2.6)
感染症および寄生虫症	207 (32.1)
傷害, 中毒および処置合併症	97 (15.1)
臨床検査	78 (12.1)
代謝および栄養障害	32 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	42 (6.5)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.5)
神経系障害	372 (57.8)
精神障害	113 (17.5)
腎および尿路障害	8 (1.2)
生殖系および乳房障害	7 (1.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	124 (19.3)
皮膚および皮下組織障害	38 (5.9)
社会環境	1 (0.2)
外科および内科処置	2 (0.3)
血管障害	42 (6.5)

MedDRA Version 17.1

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 12.4.2.1.2]

#### 2.7.4.2.1.6 特記すべき有害事象

##### (1) 鎮静に関連する有害事象

傾眠、過眠症、及び鎮静 (MedDRA 基本語) を、鎮静に関連する有害事象と定義した。鎮静に関連する有害事象について、国内プラセボ対照試験、国内継続長期試験、及び海外プラセボ対照試験の結果を以下に示す。

鎮静に関する有害事象の発現状況を、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-32 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-33 に、海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) は表 2.7.4.2-34 に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) は表 2.7.4.2-35 に示す。

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

国内継続長期試験では、傾眠が 222 例中 127 例 (57.2%)、国内プラセボ対照試験からの継続観察を含む)、過眠症が 222 例中 2 例 (0.9%)、鎮静が 222 例中 1 例 (0.5%) に発現した。ほとんどが軽度であり、中等度であったのは傾眠の 16 例 (7.2%) のみであった。過眠症及び鎮静により治験薬投与を中止した症例はなかったが、傾眠を発現した 127 例のうち 7 例 (3.2%) が治験薬投与を中止した。ほとんどの事象はその他の処置を要することなく回復又は軽快した。傾眠のほとんど (127 例中 120 例) 及び鎮静の 1 例が、治験薬と関連ありと判断されたが、過眠症の 2 例は治験薬との因果関係が否定された。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) では、鎮静に関連する有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合はプラセボ投与例 (12.1%) より本剤投与例 (38.4%) で多く、高用量ほど発現頻度が高かった。鎮静に関連する有害事象の発現時期は、本剤投与例 (中央値 9.0 日) ではプラセボ投与例 (中央値 4.0 日) より遅く、持続期間は本剤投与例 (中央値 13.0 日) がプラセボ投与例 (中央値 27.0 日) より短かった。鎮静に関連する有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、高度の事象は本剤投与例の 5.9% (255 件中 15 件)、プラセボ投与例の 5.3% (19 件中 1 件) であった。転帰が未回復であったのは本剤投与例の 12.5% (255 件中 32 件)、プラセボ投与例の 26.3% (19 件中 5 件) であった。また、鎮静に関連する有害事象による治験の中止は本剤群で 11.8% (255 件中 30 件)、プラセボ群で 5.3% (19 件中 1 件) であった。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) では、鎮静に関連する有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合はプラセボ投与例 (22.6%) より本剤投与例 (54.1%) で多かった。鎮静に関連する有害事象の発現時期は、本剤投与例 (中央値 12.0 日) ではプラセボ投与例 (中央値 8.0 日) より遅

く、持続期間は本剤投与例 (中央値 17.0 日) がプラセボ投与例 (中央値 33.0 日) より短かった。鎮静に関連する有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、高度の事象は本剤投与例の 2.4% (123 件中 3 件)、プラセボ投与例の 2.4% (42 件中 1 件) であった。転帰が未回復であったのは本剤投与例の 5.7% (123 件中 7 件)、プラセボ投与例の 4.8% (42 件中 2 件) であった。また、鎮静に関連する有害事象による治験の中止は本剤群で 0.8% (123 件中 1 件) であり、プラセボ群では中止例はなかった。

表 2.7.4.2-32 鎮静に関連する有害事象 (傾眠) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

	プラセボ N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
傾眠の発現例	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)
重症度				
高度	0	0	0	0
中等度	0	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (7.6)
軽度	4 (6.0)	21 (31.8)	23 (35.4)	31 (47.0)
治験薬の処置				
投与中止	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)
減量	0	0	0	0
投与量変更せず	4 (6.0)	22 (33.3)	23 (35.4)	31 (47.0)
非該当	0	0	0	0
治験薬以外の処置				
あり	0	0	0	0
なし	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)
転帰				
死亡	0	0	0	0
回復したが後遺症あり	0	0	0	0
未回復	0	0	0	0
軽快	0	0	0	0
回復	3 (4.5)	14 (21.2)	19 (29.2)	29 (43.9)
不明	0	0	0	0
未定	1 (1.5)	8 (12.1)	5 (7.7)	7 (10.6)
因果関係				
関連あり	4 (6.0)	20 (30.3)	20 (30.8)	33 (50.0)
関連なし	0	2 (3.0)	4 (6.2)	3 (4.5)

表 2.7.4.2-33 鎮静に関連する有害事象の発現状況 –国内継続長期試験

	本剤 N=222					
	継続 n (%)			All n (%)		
	傾眠	過眠症	鎮静	傾眠	過眠症	鎮静
鎮静に関連する有害事象の発現例	21 (9.5)	0	0	127 (57.2)	2 (0.9)	1 (0.5)
重症度						
高度	0	0	0	0	0	0
中等度	4 (1.8)	0	0	16 (7.2)	0	0
軽度	17 (7.7)	0	0	111 (50.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
治験薬の処置						
投与中止	1 (0.5)	0	0	7 (3.2)	0	0
減量	6 (2.7)	0	0	59 (26.6)	0	1 (0.5)
投与量変更せず	14 (6.3)	0	0	61 (27.5)	2 (0.9)	0
非該当	0	0	0	0	0	0
治験薬以外の処置						
あり	0	0	0	1 (0.5)	0	0
なし	21 (9.5)	0	0	126 (56.8)	2 (0.9)	1 (0.5)
転帰						
死亡	0	0	0	0	0	0
回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0
未回復	0	0	0	1 (0.5)	0	0
軽快	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	0	0
回復	19 (8.6)	0	0	122 (55.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
不明	0	0	0	0	0	0
因果関係						
関連あり	20 (9.0)	0	0	120 (54.1)	0	1 (0.5)
関連なし	1 (0.5)	0	0	7 (3.2)	2 (0.9)	0

継続: 先行試験である国内プラセボ対照試験で発現し、国内継続長期試験で継続して観察した有害事象。

All: 国内プラセボ対照試験から継続して観察した事象を含む全ての有害事象。

表 2.7.4.2-34 鎮静に関連する有害事象の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

	プラセボ N=149	本剤 1 mg [a] N=61	本剤 2 mg N=150	本剤 3 mg N=151	本剤 4 mg N=151	本剤全体 N=513
鎮静に関連する有害事象を 1件以上発現した症例 n (%)	18 (12.1)	17 (27.9)	45 (30.0)	58 (38.4)	77 (51.0)	197 (38.4)
発現件数	19	20	62	73	100	255
発現日 (日)						
平均値	6.4	6.5	10.0	14.3	12.5	12.0
中央値	4.0	3.0	4.0	12.0	11.0	9.0
最小値, 最大値	1, 23	2, 19	2, 51	2, 43	1, 56	1, 56
事象の持続期間 (日)						
平均値	27.0	14.8	15.2	20.0	18.4	17.8
中央値	27.0	7.5	8.5	15.0	15.5	13.0
最小値, 最大値	1, 64	1, 64	1, 65	1, 64	1, 69	1, 69
未回復 n (%)	5 (26.3)	5 (25.0)	8 (12.9)	8 (11.0)	11 (11.0)	32 (12.5)
軽度 n (%)	12 (63.2)	12 (60.0)	42 (67.7)	44 (60.3)	48 (48.0)	146 (57.3)
中等度 n (%)	6 (31.6)	7 (35.0)	19 (30.6)	26 (35.6)	42 (42.0)	94 (36.9)
高度 n (%)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (1.6)	3 (4.1)	10 (10.0)	15 (5.9)
中止 n (%)	1 (5.3)	2 (10.0)	5 (8.1)	6 (8.2)	17 (17.0)	30 (11.8)

[a] SPD503-304 試験のみの数値。その他の列は SPD503-301 試験及び SPD503-304 試験両方の結果を含む。鎮静に関連する有害事象には、傾眠、鎮静及び過眠症を含めた。

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 30]

表 2.7.4.2-35 鎮静に関連する有害事象の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-312)

	プラセボ N=155	本剤全体 N=157
鎮静に関連する有害事象を 1件以上発現した症例 n (%)	35 (22.6)	85 (54.1)
発現件数	42	123
発現日 (日)		
平均値 (標準偏差)	10.0 (10.25)	14.1 (11.94)
中央値	8.0	12.0
最小値, 最大値	1, 40	1, 50
事象の持続期間 (日)		
平均値 (標準偏差)	43.3 (37.52)	27.4 (26.94)
中央値	33.0	17.0
最小値, 最大値	2, 105	1, 109
未回復 n (%)	2 (4.8)	7 (5.7)
軽度 n (%)	33 (78.6)	69 (56.1)
中等度 n (%)	8 (19.0)	51 (41.5)
高度 n (%)	1 (2.4)	3 (2.4)
中止 n (%)	0	1 (0.8)

鎮静に関連する有害事象には、傾眠、鎮静及び過眠症を含めた。

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 33]

## (2) 心血管系に関する有害事象

### (A) 心電図

心電図に関連する有害事象 (器官別大分類が心臓障害又は臨床検査である有害事象を対象に該当する事象を選択) の発現状況を、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-36 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.2-37 に示す。

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

国内継続長期試験で発現した心電図に関連する有害事象は、心電図 QT 延長 (222 例中 4 例)、心拍数減少 (222 例中 3 例)、房室ブロック及び心室性期外収縮 (222 例中各 1 例) であった。これらは全て軽度であった。心電図 QT 延長の 1 例が治験薬投与を中止したが、その他はいずれも投与を継続した。なお、これらの有害事象は全て回復した。心室性期外収縮を除いて、全て治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

表 2.7.4.2-36 心電図に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験

基本語	プラセボ N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
心電図 QT 延長	0	1 (1.5)	0	0
心拍数減少	0	0	0	1 (1.5)

表 2.7.4.2-37 心電図に関連する有害事象の発現状況 –国内継続長期試験

基本語	本剤 N=222 n (%)
心電図 QT 延長	4 (1.8)
心拍数減少	3 (1.4)
房室ブロック	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (0.5)

(B) 血圧及び脈拍数

血圧及び脈拍数に関連する有害事象 (器官別大分類が心臓障害, 血管障害又は臨床検査である有害事象を対象に該当する事象を選択) の発現状況を, 国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.2-38 に, 国内継続長期試験は表 2.7.4.2-39 に示す。

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

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

表 2.7.4.2-38 血圧及び脈拍数に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験

基本語	プラセボ N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
血圧低下	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)
徐脈	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)
低血圧	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)
洞性徐脈	0	2 (3.0)	0	3 (4.5)
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.5)

表 2.7.4.2-39 血圧及び脈拍数に関連する有害事象の発現状況 –国内継続長期試験

基本語	本剤 N=222 n (%)
血圧低下	18 (8.1)
低血圧	8 (3.6)
起立性低血圧	6 (2.7)
徐脈	6 (2.7)
血圧上昇	3 (1.4)
洞性徐脈	2 (0.9)

#### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価試験における重篤な有害事象に関する詳細な経緯を、国内継続長期試験については2.7.6.20.2 (5) (D) 項に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-301) については2.7.6.12.2 (5) (D) 項に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-304) については2.7.6.13.2 (5) (D) 項に、海外プラセボ対照試験 (SPD503-312) については2.7.6.15.2 (5) (D) 項に、外国人 QT/QTc 評価試験については2.7.6.8.2 (7) (D) 項に示す。

#### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内プラセボ対照試験で、いずれかの本剤群で発現頻度が2%以上であった臨床検査値関連 (器官別大分類が臨床検査) の有害事象は、血圧低下 (0.08 mg/kg 群3.1%, 0.12 mg/kg 群12.1%) であった [2.7.6.10.2 (5) (C) 項参照]。国内継続長期試験で発現頻度が2%以上であった臨床検査値関連の有害事象もまた、血圧低下 (8.1%) であった [2.7.6.20.2 (5) (C) 項参照]。血圧低下は本剤の薬理作用によるものであり、本剤投与終了後には投与前の値に回復した。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 及び SPD503-312) では、いずれかの本剤群で発現頻度が5%以上であった臨床検査値関連 (器官別大分類が臨床検査) の有害事象はなかった [2.7.6.12.2 (5) (C) 項, 2.7.6.13.2 (5) (C) 項, 2.7.6.15.2 (5) (C) 項参照]。

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

##### 2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数

血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量を、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-1 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.4-2 に示した。

国内プラセボ対照試験での拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数の平均値は、プラセボ群では治験薬投与期間を通して大きな変動がみられなかったのに対し、本剤群では治験薬投与期間中に低下及び減少し、漸減後には投与前の値に概ね回復した。また、収縮期血圧の低下及び脈拍数の減少には、用量依存性があると考えられた。血圧低下又は徐脈により治験薬の投与を中止した症例もあったが、いずれも処置を要することなく回復した。

国内継続長期試験での拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数の平均値は、治験薬投与期間を通じてベースラインと比較して低値を示したものの、投与期間の長期化に伴って平均変化量が増加することはなく、用量 (体重換算用量) との相関が明確には認められなかった。

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 及び SPD503-312) では、いずれの試験でも概して治験薬投与中に本剤群でプラセボ群と比較して血圧が外れ値 (低値) を示した被験者が多かった。また、脈拍数の外れ値を示した被験者数に、本剤群とプラセボ群との間で特定の傾向は認められなかった [2.7.6.12.2 (5) (G) 項, 2.7.6.13.2 (5) (G) 項, 2.7.6.15.2 (5) (G) 項参照]。

表 2.7.4.4-1 血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –国内プラセボ対照試験

検査項目 (単位)	ベースライン		最終評価時 (Week 7)		漸減期終了時 (Week 9)				
	例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値	
プラセボ N=67	収縮期血圧 (mmHg)	67	104.1	61	104.5	-0.3	61	105.8	1.4
	拡張期血圧 (mmHg)	67	59.7	61	62.0	2.2	61	62.9	3.1
	脈拍数 (回/分)	67	81.3	61	82.0	0.1	61	83.2	1.2
0.04 mg/kg N=66	収縮期血圧 (mmHg)	66	105.7	61	104.1	-1.4	61	106.6	1.0
	拡張期血圧 (mmHg)	66	62.2	61	60.5	-2.3	61	63.1	0.3
	脈拍数 (回/分)	66	81.8	61	81.6	-0.6	61	81.9	-0.3
0.08 mg/kg N=65	収縮期血圧 (mmHg)	65	101.8	61	97.1	-4.7	60	104.9	3.1
	拡張期血圧 (mmHg)	65	59.4	61	58.0	-1.4	60	62.8	3.6
	脈拍数 (回/分)	65	79.9	61	76.0	-3.3	60	83.3	4.2
0.12 mg/kg N=66	収縮期血圧 (mmHg)	66	105.3	54	98.7	-7.5	53	108.2	2.2
	拡張期血圧 (mmHg)	66	62.4	54	57.1	-5.4	53	65.5	3.2
	脈拍数 (回/分)	66	85.1	54	75.5	-9.3	53	85.7	1.4

表 2.7.4.4-2 血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –国内継続長期試験

検査項目 (単位)	ベースライン		最終評価時 (Week 51)		漸減期終了時 (Week 53)				
	例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値	
本剤 N=222	収縮期血圧 (mmHg)	222	105.9	159	104.2	-1.8	152	111.3	5.6
	拡張期血圧 (mmHg)	222	63.6	159	60.2	-3.6	152	66.6	3.0
	脈拍数 (回/分)	222	83.4	159	77.6	-5.6	152	84.2	1.0

2.7.4.4.2 体重

体重の投与前後値及びその変化量を、国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-3 に、国内継続長期試験は表 2.7.4.4-4 に示す。

国内プラセボ対照試験では、体重の平均値はいずれの投与群も増加しており (Week 7 での変化量の平均値の範囲：0.86~1.12 kg)、増加量は、本剤群とプラセボ群との間でほとんど差がなかった。体重に関連する有害事象として 0.04 mg/kg 群の 1 例に体重増加が発現したが、軽度であり、治験薬を減量することなく、かつその他の処置を要することなく軽快した。

国内継続長期試験では、体重の平均値は治験期間を通じてベースラインと比較して高値を示し、投与期間の長期化に伴って変化量の平均値が増加したが、用量 (体重換算用量) との相関は明確には認められなかった。Week 51 でのベースラインからの変化量の平均値は 4.32 kg であった。体重に関連する有害事象として体重増加が 4 例に発現した。そのうち 1 例が中等度、3 例が軽度であり、治験薬投与量を減量することなく、かつその他の処置を要することなく回復又は軽快した。

平成 25 年国民健康・栄養調査報告 [1] によると、6~17 歳で年齢ごとの体重の平均値から算出した、1 歳下との体重の差 (最小値~最大値) は、男性で 0.3~8.7 kg、女性で -1.2~6 kg であった。当該データは同一症例における 1 年間での変化量を示したものではないこと、また、国内継続長期試験での体重の平均変化量は男性と女性のデータを含むこと等から、これらの数値を

直接比較することはできないものの、上記の結果は、平均的な体重増加幅の範囲内と考えられた。

表 2.7.4.4-3 体重の投与前後値及び変化量 -国内プラセボ対照試験

	プラセボ N=67	0.04 mg/kg N=66	0.08 mg/kg N=65	0.12 mg/kg N=66
ベースライン平均値	33.14	37.26	33.70	31.59
最終評価時 (Week 7) 平均値	33.53	38.73	35.42	33.95
変化量平均値	0.86	1.11	1.12	1.07

体重 (kg)

表 2.7.4.4-4 体重の投与前後値及び変化量 -国内継続長期試験

	本剤 N=222
ベースライン平均値	35.21
最終評価時 (Week 51) 平均値	38.82
変化量平均値	4.32

体重 (kg)

日本人小児の標準値 [2] に対する体重パーセンタイル値を、国内プラセボ対照試験で本剤群に割付けられた被験者集団と、国内プラセボ対照試験でプラセボ群に割付けられ国内継続長期試験から本剤の投与を開始した被験者集団とのそれぞれについて算出し、体重パーセンタイル値のベースラインからの推移を検討した。その結果を表 2.7.4.4-5 に示す。

いずれの被験者集団でも、本剤の長期投与によって標準体重に対する体重パーセンタイル値が増加することはなかったが、体重増加には一定の注意が必要と考える。

表 2.7.4.4-5 日本人小児の標準体重に対する体重パーセンタイル値

評価時点 (Week) [a]	Statistic	国内プラセボ対照試験 から本剤を投与された 被験者集団	評価時点 (Week) [a]	Statistic	国内継続長期試験から 本剤を投与された 被験者集団
ベースライン	例数	197	ベースライン	例数	56
	平均値	56.171		平均値	52.530
	標準偏差	28.016		標準偏差	30.091
7	例数	176	7	例数	51
	平均値	60.327		平均値	54.174
	標準偏差	27.271		標準偏差	31.118
11	例数	163	11	例数	48
	平均値	59.593		平均値	54.507
	標準偏差	26.958		標準偏差	30.918
20	例数	152	19	例数	45
	平均値	60.328		平均値	55.956
	標準偏差	27.071		標準偏差	29.848
32	例数	142	31	例数	38
	平均値	60.010		平均値	53.116
	標準偏差	27.073		標準偏差	29.178
44	例数	132	43	例数	37
	平均値	58.867		平均値	54.356
	標準偏差	28.363		標準偏差	29.822
52	例数	127	51	例数	34
	平均値	57.574		平均値	50.609
	標準偏差	28.638		標準偏差	30.411
56	例数	126	53	例数	32
	平均値	58.631		平均値	49.515
	標準偏差	28.114		標準偏差	29.725

[a] 本剤投与開始時点からの期間

### 2.7.4.4.3 心電図

#### (1) 国内プラセボ対照試験

心電図の正異判定結果を表 2.7.4.4-6 に、各パラメータの投与前後値及びその変化量を表 2.7.4.4-7 に、QTcF の外れ値の集計結果を表 2.7.4.4-8 に示す。

正異判定の結果、ベースラインでは全症例が正常であり、治験薬投与後は数例が異常と判定されたが、異常判定例数は、本剤群とプラセボ群との間でほとんど差がなかった。

心拍数は、プラセボ群では治験薬投与期間を通して大きな変動がみられなかったのに対し、本剤群では治験薬投与期間中に減少し、漸減後には投与前の値に概ね回復した。また、心拍数の減少には、用量依存性があると考えられた。

RR 間隔及び QT 間隔は、プラセボ群では治験薬投与期間を通して大きな変動がみられなかったのに対し、本剤群では治験薬投与期間中に延長した。また、RR 間隔及び QT 間隔の延長には、用量依存性があると考えられた。

PR 間隔、QRS 間隔、QTcB 及び QTcF は、本剤群、プラセボ群ともに治験薬投与期間を通して大きな変動がみられなかった。

いずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えたのは、0.04 mg/kg 群で 11 例 (16.7%)、0.08 mg/kg 群で 7 例 (10.8%)、0.12 mg/kg 群で 13 例 (19.7%)、プラセボ群で 6 例 (9.0%) であっ

た。同様に QTcF が 500 msec を超えたのは、0.04 mg/kg 群の 1 例 (1.5%) のみであった。また、いずれかの評価時点でベースラインからの増加量が 30 msec を超えたのは、0.04 mg/kg 群で 4 例 (6.1%)、0.08 mg/kg 群で 2 例 (3.1%)、0.12 mg/kg 群で 3 例 (4.5%) であった。同様にベースラインからの増加量が 60 msec を超えたのは、0.04 mg/kg 群の 1 例 (1.5%) のみであった。

QTcF が 500 msec を超えた症例とベースラインからの増加量が 60 msec を超えた症例とは同一であり、本事象は有害事象として報告された (心電図 QT 延長)。Day 35 に心電図 QT 延長が報告され、同日治療期を中止して漸減期へ移行し、漸減期終了時 (Day 49) の心電図で当該事象の回復が確認された。当該被験者は 0.04 mg/kg 群であり、治療期及び漸減期を通じて実用量は 1 mg であった。

表 2.7.4.4-6 心電図の正異判定結果 -国内プラセボ対照試験

時点 (週)	カテゴリ	プラセボ	0.04 mg/kg	0.08 mg/kg	0.12 mg/kg
		N=67 n (%)	N=66 n (%)	N=65 n (%)	N=66 n (%)
ベースライン	正常	67 (100.0)	66 (100.0)	65 (100.0)	66 (100.0)
	異常	0	0	0	0
	未観測	0	0	0	0
	計	67 (100.0)	66 (100.0)	65 (100.0)	66 (100.0)
7 (最終評価時)	正常	60 (96.8)	61 (100.0)	61 (100.0)	51 (94.4)
	異常	1 (1.6)	0	0	3 (5.6)
	未観測	1 (1.6)	0	0	0
	計	62 (100.0)	61 (100.0)	61 (100.0)	54 (100.0)
9 (漸減期終了時)	正常	59 (95.2)	60 (98.4)	60 (100.0)	53 (98.1)
	異常	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
	未観測	2 (3.2)	0	0	1 (1.9)
	計	62 (100.0)	61 (100.0)	60 (100.0)	54 (100.0)

Week 9 については、Week 7 までの治療期を完了した症例を対象に集計した。

表 2.7.4.4-7 心電図の各パラメータの投与前後値及び変化量 -国内プラセボ対照試験

検査項目 (単位)	ベースライン		最終評価時 (Week 7)			漸減期終了時 (Week 9)			
	例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値	
プラセボ N=67	心拍数 (回/分)	67	78.50	61	76.4	-2.72	60	77.0	-2.01
	RR 間隔 (msec)	67	781.82	61	798.1	23.36	60	794.5	16.79
	PR 間隔 (msec)	67	140.80	61	139.1	-1.67	60	139.5	-2.11
	QRS 間隔 (msec)	67	88.64	61	87.3	-0.75	60	88.1	-0.06
	QT 間隔 (msec)	67	372.42	61	375.1	3.42	60	373.1	0.88
	QTcB (msec)	67	422.90	61	420.8	-2.98	60	420.1	-3.80
	QTcF (msec)	67	404.87	61	404.6	-0.60	60	403.3	-2.11
0.04 mg/kg N=66	心拍数 (回/分)	66	77.39	61	73.3	-4.85	61	73.3	-4.83
	RR 間隔 (msec)	66	789.83	61	833.5	51.63	61	836.8	54.96
	PR 間隔 (msec)	66	142.71	61	143.2	0.29	61	142.3	-0.55
	QRS 間隔 (msec)	66	87.82	61	88.9	0.69	61	88.2	0.05
	QT 間隔 (msec)	66	375.24	61	383.4	9.55	61	382.0	8.17
	QTcB (msec)	66	423.60	61	421.1	-3.04	61	419.0	-5.12
	QTcF (msec)	66	406.42	61	407.7	1.44	61	405.8	-0.45
0.08 mg/kg N=65	心拍数 (回/分)	65	78.36	61	69.2	-8.61	60	74.4	-3.39
	RR 間隔 (msec)	65	782.46	61	893.6	105.49	60	825.1	36.36
	PR 間隔 (msec)	65	140.91	61	141.5	0.86	60	138.1	-2.76
	QRS 間隔 (msec)	65	86.85	61	87.8	0.34	60	88.0	0.48
	QT 間隔 (msec)	65	373.41	61	390.8	16.47	60	379.2	4.74
	QTcB (msec)	65	423.86	61	415.6	-7.82	60	419.2	-4.24
	QTcF (msec)	65	405.86	61	406.6	0.69	60	405.0	-0.97
0.12 mg/kg N=66	心拍数 (回/分)	66	79.47	54	67.3	-11.72	53	78.5	-0.26
	RR 間隔 (msec)	66	767.29	54	917.1	146.05	53	783.4	9.40
	PR 間隔 (msec)	66	140.23	54	139.6	-0.64	53	137.2	-2.94
	QRS 間隔 (msec)	66	86.35	54	86.3	-0.47	53	84.8	-1.96
	QT 間隔 (msec)	66	370.41	54	398.1	27.20	53	375.0	3.13
	QTcB (msec)	66	423.89	54	417.8	-5.72	53	425.3	1.51
	QTcF (msec)	66	404.84	54	410.6	5.81	53	407.4	2.09

表 2.7.4.4-8 QTcF の外れ値の集計結果 -国内プラセボ対照試験

パラメータ	カテゴリ	プラセボ	0.04 mg/kg	0.08 mg/kg	0.12 mg/kg
		N=67 n (%)	N=66 n (%)	N=65 n (%)	N=66 n (%)
QTcF (msec)	430超	6 (9.0)	11 (16.7)	7 (10.8)	13 (19.7)
	500超	0	1 (1.5)	0	0
QTcFのベースラインからの増加量 (msec)	30超	0	4 (6.1)	2 (3.1)	3 (4.5)
	60超	0	1 (1.5)	0	0

(2) 国内継続長期試験

心電図の正異判定結果を表 2.7.4.4-9 に、各パラメータの投与前後値及びその変化量を表 2.7.4.4-10 に示す。

正異判定の結果、治験薬投与前後で異常判定例数が増えることはなかった。

各心電図パラメータには、治験薬投与前後で大きな変化がなかった。

表 2.7.4.4-9 心電図の正異判定結果 –国内継続長期試験

カテゴリ	ベースライン	最終評価時 (Week 51)	漸減期終了時 (Week 53)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
本剤 N=222	正常	219 (98.6)	154 (96.3)	151 (99.3)
	異常	2 (0.9)	5 (3.1)	1 (0.7)
	未観測	1 (0.5)	1 (0.6)	0
	計	222 (100.0)	160 (100.0)	152 (100.0)

Week 53 については、Week 51 までの治療期を完了した症例を対象に集計した。

表 2.7.4.4-10 心電図の各パラメータの投与前後値及び変化量 –国内継続長期試験

検査項目 (単位)	ベースライン		最終評価時 (Week 51)		漸減期終了時 (Week 53)			
	例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値		ベースラインからの変化量の平均値	
					例数	平均値	例数	平均値
心拍数 (回/分)	221	75.7	159	68.1	-7.8	152	77.3	1.1
RR 間隔 (msec)	221	810.9	159	904.4	96.3	152	794.1	-9.5
PR 間隔 (msec)	221	139.2	159	144.0	5.0	152	140.4	2.3
QRS 間隔 (msec)	221	86.9	159	89.2	2.4	152	88.0	1.5
QT 間隔 (msec)	221	377.7	159	393.0	15.6	152	376.2	0.0
QTcB (msec)	221	421.0	159	415.4	-6.0	152	423.8	2.6
QTcF (msec)	221	405.6	159	407.3	1.5	152	406.8	1.6

### (3) 海外プラセボ対照試験

海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 及び SPD503-312) では、重篤な有害事象として報告された心電図異常はなかった。また、総じて、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 又は QTcF がプラセボ群と比較して本剤群で大きく増加する傾向はなかった [2.7.6.12.2 (5) (H) 項, 2.7.6.13.2 (5) (I) 項, 2.7.6.15.2 (5) (H) 項参照]。

### (4) 外国人 QT/QTc 評価試験

18~45 歳の外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験で、即放性グアンファシン塩酸塩を投与した時の QT/QTc 間隔 (心室再分極のマーカー) への影響を、プラセボ及び陽性対照 (モキシフロキサシン塩酸塩) と比較検討した。その結果、即放性グアンファシン塩酸塩の投与により QTcF が延長する傾向が認められたものの、各被験者の心拍数で補正した QT 間隔 (QTcNi) の延長は認められなかった [2.7.6.8 項参照]。

## 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.5.1 内因性要因

#### 2.7.4.5.1.1 年齢

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

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) において、発現頻度が 5%以上であった有害事象を年齢区分別に表 2.7.4.5-1 に示す。本剤群の有害事象発現頻度は、児童が 80.2% (394 例中 316 例)、青少年が 75.6% (119 例中 90 例) であり、児童と青少年との間で大きな差は認められなかった。また、個々の有害事象の発現状況も、児童と青少年との間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-1 年齢区分別の有害事象 (発現頻度 5%以上) の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

基本語	プラセボ		本剤	
	児童 (6-12 歳)	青少年 (13-17 歳)	児童 (6-12 歳)	青少年 (13-17 歳)
評価対象例数	110	39	394	119
発現例数	74	31	316	90
発現頻度 (%)	67.3	79.5	80.2	75.6
腹部不快感	0	2 (5.1) 2	0	2 (1.7) 2
上腹部痛	9 (8.2) 9	2 (5.1) 3	46 (11.7) 55	5 (4.2) 6
悪心	2 (1.8) 4	0	24 (6.1) 26	0
嘔吐	6 (5.5) 7	0	14 (3.6) 16	0
下痢	0	3 (7.7) 4	0	1 (0.8) 1
口内乾燥	0	1 (2.6) 1	0	9 (7.6) 11
疲労	3 (2.7) 3	2 (5.1) 2	53 (13.5) 74	19 (16.0) 20
易刺激性	2 (1.8) 2	4 (10.3) 4	25 (6.3) 27	5 (4.2) 5
季節性アレルギー	0	2 (5.1) 2	0	0
鼻咽頭炎	8 (7.3) 8	0	12 (3.0) 12	0
上気道感染	0	3 (7.7) 3	0	4 (3.4) 4
ウイルス性上気道感染	0	2 (5.1) 2	0	0
サンバーン	1 (0.9) 1	0	6 (1.5) 6	0
肉離れ	0	0	0	0
食欲減退	5 (4.5) 5	1 (2.6) 1	25 (6.3) 25	6 (5.0) 7
浮動性めまい	5 (4.5) 5	1 (2.6) 1	23 (5.8) 25	10 (8.4) 13
頭痛	18 (16.4) 26	11 (28.2) 12	94 (23.9) 134	28 (23.5) 45
嗜眠	3 (2.7) 3	0	26 (6.6) 32	0
鎮静	4 (3.6) 5	3 (7.7) 3	44 (11.2) 50	7 (5.9) 11
傾眠	6 (5.5) 6	4 (10.3) 4	129 (32.7) 164	21 (17.6) 29
不眠症	6 (5.5) 6	0	18 (4.6) 20	0
咳嗽	0	2 (5.1) 2	0	5 (4.2) 5
口腔咽頭痛	0	2 (5.1) 2	0	2 (1.7) 2
低血圧	0	0	0	4 (3.4) 5

例数 (%) 件数.

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.4.2.2.2, 1.4.2.3.2]

### 2.7.4.5.1.2 性別

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期試験では、男性と女性との間で、本剤投与例の有害事象の発現頻度に大きな差は認められなかった (2.7.4.2.1.1.5 (2) 項参照)。

海外プラセボ対照試験 2 試験併合 (SPD503-301, SPD503-304) において、発現頻度が 5%以上であった有害事象を男女別に表 2.7.4.5-2 に示す。有害事象の発現頻度は男性が 79.4% (379 例中 301 例)、女性が 78.4% (134 例中 105 例) であり、男性と女性との間で大きな差は認められなかった。また、個々の有害事象の発現状況も、男性と女性との間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-2 男女別の有害事象 (発現頻度 5%以上) の発現状況 –海外プラセボ対照試験 (SPD503-301, SPD503-304 併合)

基本語	プラセボ		本剤	
	男性	女性	男性	女性
性別				
評価対象例数	107	42	379	134
発現例数	73	32	301	105
発現頻度 (%)	68.2	76.2	79.4	78.4
上腹部痛	5 (4.7)5	6 (14.3) 7	36 (9.5) 40	15 (11.2) 21
悪心	3 (2.8)5	0	20 (5.3) 22	9 (6.7) 10
嘔吐	5 (4.7)5	0	12 (3.2) 14	0
口内乾燥	0	0	0	4 (3.0) 4
疲労	4 (3.7)4	1 (2.4) 1	54 (14.2) 71	18 (13.4) 23
易刺激性	3 (2.8)3	3 (7.1) 3	20 (5.3) 21	10 (7.5) 11
鼻咽頭炎	7 (6.5)7	0	12 (3.2) 12	0
上気道感染	0	1 (2.4) 1	0	7 (5.2) 7
サンバーン	1 (0.9)1	0	6 (1.6) 6	0
肉離れ	0	2 (4.8) 2	0	1 (0.7) 1
食欲減退	3 (2.8)3	3 (7.1) 3	22 (5.8) 23	9 (6.7) 9
浮動性めまい	4 (3.7)4	2 (4.8) 2	20 (5.3) 22	13 (9.7) 16
頭痛	21 (19.6)26	8 (19.0) 12	92 (24.3) 141	30 (22.4) 38
嗜眠	2 (1.9)2	2 (4.8) 2	20 (5.3) 25	9 (6.7) 10
鎮静	5 (4.7)5	2 (4.8) 3	39 (10.3) 48	12 (9.0) 13
傾眠	7 (6.5)7	3 (7.1) 3	114 (30.1) 148	36 (26.9) 45
不眠症	7 (6.5) 7	0	12 (3.2) 12	9 (6.7) 11
咳嗽	0	3 (7.1) 3	0	5 (3.7) 5

例数 (%) 件数.

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 1.4.3.2.2, 1.4.3.3.2]

### 2.7.4.5.2 外因性要因

対象が小児であるため、喫煙や飲酒の習慣を考慮した安全性は検討していない。

外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 3 相試験 (SPD503-313) において、中枢刺激薬と本剤との併用投与時の安全性を検討した。その結果、中枢刺激薬と本剤の併用投与の忍容性は良好であった。本剤又は中枢刺激薬の単独投与と比較して、本剤と中枢刺激薬との併用投与による新たな安全性シグナルは認められなかった [2.7.6.16 項参照]。

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (SPD503-106) では、チトクローム P450 (CYP) 3A4/5 の強力な阻害薬であるケトコナゾールとの併用により、グアンファシンの最高血漿中薬物濃度 (C<sub>max</sub>) 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、単独投与時に比べそれぞれ約 1.75 及び約 2.79~3.13 倍に増大したが、安全性に問題はなく、忍容性も概ね良好であった [2.7.6.4 項参照]。

外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン) (SPD503-108) では、CYP3A4/5 の強力な誘導薬であるリファンピシンとの併用により、グアンファシンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、単独投与時に比べそれぞれ約 54%及び約 63%~69%減少したが、安全性に問題はなく、忍容性も概ね良好であっ

た [2.7.6.5 項参照].

外国人薬物相互作用試験 (コンサータ) (SPD503-114) では、コンサータとの併用によりグアンファシンの薬物動態は変化しなかった。両剤の併用投与時の安全性に問題はなく、忍容性も概ね良好であった [2.7.6.6 項参照].

外国人薬物相互作用試験 (Vyvanse) (SPD503-115) では、Vyvanse との併用によりグアンファシンの  $C_{max}$  は 19%上昇したが AUC には変化がなく、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。また、安全性に問題はなく、忍容性も概ね良好であった [2.7.6.7 項参照].

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で、催奇形性は認められていないが、高用量 (最高臨床推奨用量の 20 倍) では胎児生存率の低下及び母体毒性が認められた。

また、ラットを用いた非臨床試験でグアンファシンが乳汁中へ移行することが報告されている。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

国内プラセボ対照試験では、過量投与の症例はなかった。

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

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

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

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

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

国内では、離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。しかしながら、本薬は降圧作用を有することから、本剤を突然中止することにより、血圧が投与前値より一過性に上昇すること (反跳現象) が報告されている。その影響を最小限に抑えるため、本剤の投与を終了する際には、用量を漸減することとした。

#### 2.7.4.5.8 高所作業等危険を伴う作業に対する影響又は精神機能の障害

国内プラセボ対照試験では、器官別大分類「神経系障害」の有害事象（本剤群の発現頻度、プラセボ群の発現頻度）として、傾眠（41.6%，6.0%）、頭痛（11.2%，6.0%）等が認められた（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。また、国内継続長期試験では、傾眠（57.2%）、頭痛（13.5%）、浮動性めまい（2.7%）等が認められた（2.7.4.2.1.1.3 項参照）。なお、海外プラセボ対照試験でも、国内臨床試験と同様に傾眠、鎮静、浮動性めまい等の神経系障害の有害事象が比較的多くみられている。

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

#### 2.7.4.6 市販後データ

本剤は2009年9月に小児ADHD患者の単剤療法薬として初めて米国で承認され、2009年11月に米国で上市された。その後、2011年2月に、中枢刺激薬を投与されている小児ADHD患者に本剤を併用して使用できるようになった。

カナダでは、2013年7月に児童（6～12歳）ADHD患者の治療薬として承認され、2013年8月に上市された。その後、2015年9月に、青少年（13～17歳）にも使用できるようになった。

欧州では、2015年9月に欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）により、小児ADHDの適応で承認された。

現在、米国をはじめとする33カ国で小児ADHDを適応症として承認されている（2016年11月現在）。なお、本剤は成人ADHD患者の治療薬としては承認されていない。

海外における2009年9月（本剤の国際誕生日）から2014年9月の本剤の市販後投与例は、累積で約838,242人年と推定されている。本剤の市販後の副作用は、臨床試験の結果と同様であり、多く報告されている副作用は傾眠、疲労、頭痛である。市販後の副作用は、いずれも非重篤であり、新たな重篤な副作用は認められていない。本剤が米国で上市されてから定期的安全性最新報告は8報作成されている [5.3.6-01 項参照]。

本剤は、安全性監視計画により、失神、低血圧、徐脈、鎮静に関連する事象、中止による血圧上昇について、モニタリングを行っている。

一方、本剤の有効成分（グアンファシン）は高血圧治療薬として即放性製剤が既に欧州と米国で上市されており、2013年9月時点の米国におけるグアンファシン即放性製剤の市販後投与例は280万人年と推定されている。小児ADHD集団において比較的よくみられる本剤の既知の副作用は、高血圧治療の成人集団でも観察されている。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 全ての有害事象・副作用の発現状況 -国内 2 試験併合

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
有害事象・副作用発現例	37 (55.2)	245 (96.5)	12 (17.9)	190 (74.8)
感染症および寄生虫症	19 (28.4)	181 (71.3)	0	1 (0.4)
- 鼻咽頭炎	14 (20.9)	108 (42.5)	0	0
- インフルエンザ	2 (3.0)	55 (21.7)	0	0
- 胃腸炎	0	38 (15.0)	0	1 (0.4)
- 上気道感染	1 (1.5)	21 (8.3)	0	0
- 咽頭炎	0	17 (6.7)	0	0
- 気管支炎	0	13 (5.1)	0	0
- 中耳炎	0	7 (2.8)	0	0
- 膿痂疹	0	5 (2.0)	0	0
- 副鼻腔炎	0	5 (2.0)	0	0
- 麦粒腫	0	4 (1.6)	0	0
- β溶血性レンサ球菌感染	0	4 (1.6)	0	0
- レンサ球菌感染	0	4 (1.6)	0	0
- 毛包炎	0	3 (1.2)	0	0
- 鼻炎	0	3 (1.2)	0	0
- 急性副鼻腔炎	0	2 (0.8)	0	0
- 結膜炎	0	2 (0.8)	0	0
- 外耳炎	0	2 (0.8)	0	0
- 急性中耳炎	0	2 (0.8)	0	0
- 爪囲炎	0	2 (0.8)	0	0
- 膿痂疹性湿疹	0	2 (0.8)	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (1.5)	2 (0.8)	0	0
- 虫垂炎	0	1 (0.4)	0	0
- 気管支肺炎	0	1 (0.4)	0	0
- 蜂巣炎	0	1 (0.4)	0	0
- 慢性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	0
- 感染性下痢	0	1 (0.4)	0	0
- 蓄膿	0	1 (0.4)	0	0
- ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- 手足口病	0	1 (0.4)	0	0
- 帯状疱疹	0	1 (0.4)	0	0
- シラミ寄生	0	1 (0.4)	0	0
- 伝染性軟属腫	0	1 (0.4)	0	0
- ムンプス	0	1 (0.4)	0	0
- 耳下腺炎	1 (1.5)	1 (0.4)	0	0
- 膿皮症	0	1 (0.4)	0	0
- 足部白癬	0	1 (0.4)	0	0
- 尿路感染	0	1 (0.4)	0	0
- ウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0
- ウイルス性発疹	0	1 (0.4)	0	0
- 咽頭扁桃炎	0	1 (0.4)	0	0
- ウイルス性胃炎	0	1 (0.4)	0	0
- 感染性腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- アデノウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0
- ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- 細菌性鼻炎	0	1 (0.4)	0	0
- 細菌性腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0

器官別大分類	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
- 基本語				
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	3 (1.2)	0	0
- 皮膚乳頭腫	0	3 (1.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
- 貧血	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	8 (3.1)	0	0
- 季節性アレルギー	0	8 (3.1)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	21 (8.3)	0	9 (3.5)
- 食欲減退	1 (1.5)	16 (6.3)	0	7 (2.8)
- 脱水	0	2 (0.8)	0	0
- 食欲亢進	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)
- 高尿酸血症	0	1 (0.4)	0	0
精神障害	2 (3.0)	44 (17.3)	1 (1.5)	27 (10.6)
- 中期不眠症	0	15 (5.9)	0	12 (4.7)
- 不眠症	0	6 (2.4)	0	3 (1.2)
- 初期不眠症	0	5 (2.0)	0	2 (0.8)
- 易刺激性	1 (1.5)	4 (1.6)	1 (1.5)	3 (1.2)
- 無為	0	4 (1.6)	0	3 (1.2)
- 激越	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
- 気力低下	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)
- 悪夢	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)
- チック	0	2 (0.8)	0	0
- 感情不安定	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)
- 攻撃性	0	1 (0.4)	0	0
- 怒り	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 不快気分	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 気分変化	0	1 (0.4)	0	0
- 心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.4)	0	0
- 睡眠障害	1 (1.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 夢遊症	0	1 (0.4)	0	0
- 自殺念慮	0	1 (0.4)	0	0
- 抜毛癖	0	1 (0.4)	0	0
- 適応障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 自傷行動	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 早朝覚醒型不眠症	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	5 (7.5)	171 (67.3)	4 (6.0)	156 (61.4)
- 傾眠	3 (4.5)	156 (61.4)	3 (4.5)	146 (57.5)
- 頭痛	3 (4.5)	43 (16.9)	2 (3.0)	31 (12.2)
- 浮動性めまい	0	9 (3.5)	0	8 (3.1)
- 体位性めまい	0	6 (2.4)	0	5 (2.0)
- 自律神経失調	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
- 過眠症	0	2 (0.8)	0	0
- 感覚鈍麻	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)
- 失神	0	2 (0.8)	0	0
- 意識レベルの低下	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 鎮静	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 肋間神経痛	0	1 (0.4)	0	0
- 起立不耐性	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 刺激反応低下	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼障害	0	14 (5.5)	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	6 (2.4)	0	0
- 眼精疲労	0	2 (0.8)	0	0
- 眼の異常感	0	1 (0.4)	0	0

器官別大分類	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
- 基本語				
- 結膜出血	0	1 (0.4)	0	0
- 複視	0	1 (0.4)	0	0
- 角膜炎	0	1 (0.4)	0	0
- 斜視	0	1 (0.4)	0	0
- 眼そう痒症	0	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	0	6 (2.4)	0	2 (0.8)
- 乗物酔い	0	3 (1.2)	0	1 (0.4)
- 回転性めまい	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
- 耳痛	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	1 (1.5)	23 (9.1)	1 (1.5)	21 (8.3)
- 徐脈	1 (1.5)	15 (5.9)	1 (1.5)	15 (5.9)
- 洞性徐脈	0	6 (2.4)	0	6 (2.4)
- 房室ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 動悸	0	1 (0.4)	0	0
- 心室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0
血管障害	0	18 (7.1)	0	18 (7.1)
- 低血圧	0	13 (5.1)	0	13 (5.1)
- 起立性低血圧	0	6 (2.4)	0	6 (2.4)
- ほてり	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (6.0)	47 (18.5)	1 (1.5)	5 (2.0)
- アレルギー性鼻炎	0	12 (4.7)	0	0
- 鼻出血	3 (4.5)	10 (3.9)	1 (1.5)	3 (1.2)
- 喘息	0	8 (3.1)	0	0
- 咳嗽	0	5 (2.0)	0	1 (0.4)
- 鼻漏	1 (1.5)	4 (1.6)	0	0
- 口腔咽頭痛	0	4 (1.6)	0	0
- 上気道の炎症	0	3 (1.2)	0	0
- アデノイド肥大	0	1 (0.4)	0	0
- 過換気	0	1 (0.4)	0	0
- 鼻閉	0	1 (0.4)	0	0
- 喘鳴	0	1 (0.4)	0	0
- アレルギー性気管支炎	0	1 (0.4)	0	0
- 扁桃の炎症	0	1 (0.4)	0	0
- 口腔咽頭不快感	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃腸障害	10 (14.9)	108 (42.5)	1 (1.5)	28 (11.0)
- 腹痛	1 (1.5)	32 (12.6)	0	14 (5.5)
- 下痢	3 (4.5)	29 (11.4)	0	5 (2.0)
- 齲歯	0	20 (7.9)	0	0
- 便秘	0	19 (7.5)	0	5 (2.0)
- 嘔吐	1 (1.5)	17 (6.7)	0	3 (1.2)
- 悪心	2 (3.0)	12 (4.7)	0	6 (2.4)
- 口内炎	2 (3.0)	10 (3.9)	1 (1.5)	1 (0.4)
- 過敏性腸症候群	0	3 (1.2)	0	1 (0.4)
- 放屁	0	2 (0.8)	0	0
- 腹部不快感	0	1 (0.4)	0	0
- 下腹部痛	0	1 (0.4)	0	0
- 上腹部痛	0	1 (0.4)	0	0
- アフタ性口内炎	0	1 (0.4)	0	0
- 呼気臭	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 口唇炎	0	1 (0.4)	0	0
- 口内乾燥	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- 食中毒	0	1 (0.4)	0	0

器官別大分類	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
- 基本語				
- 胃炎	0	1 (0.4)	0	0
- 舌炎	0	1 (0.4)	0	0
- 口唇乾燥	0	1 (0.4)	0	0
- 口腔内痛	1 (1.5)	1 (0.4)	0	0
- 歯痛	1 (1.5)	1 (0.4)	0	0
- 口唇のひび割れ	0	1 (0.4)	0	0
- 胃粘膜病変	0	1 (0.4)	0	0
- 残存乳歯	0	1 (0.4)	0	0
- 軟便	0	1 (0.4)	0	0
- アセトン血性嘔吐症	1 (1.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.0)	47 (18.5)	1 (1.5)	1 (0.4)
- 湿疹	0	12 (4.7)	0	0
- 蕁麻疹	1 (1.5)	11 (4.3)	0	0
- 汗疹	0	5 (2.0)	0	0
- そう痒症	0	5 (2.0)	0	0
- 発疹	0	4 (1.6)	0	0
- ざ瘡	0	3 (1.2)	0	0
- 接触性皮膚炎	0	3 (1.2)	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	0	3 (1.2)	0	0
- 皮膚炎	0	2 (0.8)	0	0
- アトピー性皮膚炎	0	2 (0.8)	0	0
- 皮膚乾燥	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
- 寒冷蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	0
- 皮下出血	0	1 (0.4)	0	0
- 過角化	0	1 (0.4)	0	0
- 嵌入爪	0	1 (0.4)	0	0
- ケロイド瘢痕	0	1 (0.4)	0	0
- 脂漏	0	1 (0.4)	0	0
- 日光皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
- 皮脂欠乏症	0	1 (0.4)	0	0
- 薬疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	23 (9.1)	0	0
- 筋肉痛	0	7 (2.8)	0	0
- 関節痛	0	6 (2.4)	0	0
- 成長痛	0	3 (1.2)	0	0
- 四肢痛	0	3 (1.2)	0	0
- 背部痛	0	2 (0.8)	0	0
- 頸部痛	0	1 (0.4)	0	0
- 足底筋膜炎	0	1 (0.4)	0	0
- 側弯症	0	1 (0.4)	0	0
- 靭帯炎	0	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	1 (1.5)	16 (6.3)	1 (1.5)	9 (3.5)
- 遺尿	1 (1.5)	12 (4.7)	1 (1.5)	8 (3.1)
- 頻尿	0	4 (1.6)	0	2 (0.8)
- 夜間頻尿	0	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	0	4 (1.6)	0	0
- 乳房腫瘍	0	1 (0.4)	0	0
- 月経困難症	0	1 (0.4)	0	0
- 不規則月経	0	1 (0.4)	0	0
- 陰部そう痒症	0	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.5)	38 (15.0)	3 (4.5)	29 (11.4)
- 倦怠感	2 (3.0)	21 (8.3)	2 (3.0)	20 (7.9)
- 発熱	1 (1.5)	10 (3.9)	0	2 (0.8)

器官別大分類	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
- 基本語				
- 口渇	0	4 (1.6)	0	4 (1.6)
- 疲労	0	3 (1.2)	0	3 (1.2)
- 熱感	0	3 (1.2)	0	3 (1.2)
- 異常感	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
- 無力症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 胸痛	1 (1.5)	1 (0.4)	0	0
- 浮腫	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
臨床検査	0	47 (18.5)	0	41 (16.1)
- 血圧低下	0	26 (10.2)	0	26 (10.2)
- 心電図QT延長	0	5 (2.0)	0	5 (2.0)
- 体重増加	0	5 (2.0)	0	4 (1.6)
- 心拍数減少	0	4 (1.6)	0	4 (1.6)
- 血圧上昇	0	3 (1.2)	0	1 (0.4)
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)
- 尿中血陽性	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 血中ビリルビン増加	0	1 (0.4)	0	0
- ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	0	0
- 好中球数増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 血小板数減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 白血球数増加	0	1 (0.4)	0	0
- リンパ球百分率減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
傷害, 中毒および処置合併症	5 (7.5)	65 (25.6)	0	0
- 擦過傷	0	17 (6.7)	0	0
- 挫傷	2 (3.0)	13 (5.1)	0	0
- 節足動物刺傷	0	10 (3.9)	0	0
- 靭帯捻挫	0	8 (3.1)	0	0
- 創傷	2 (3.0)	4 (1.6)	0	0
- 凍瘡	0	3 (1.2)	0	0
- 鎖骨骨折	0	2 (0.8)	0	0
- 前腕骨折	0	2 (0.8)	0	0
- 手骨折	0	2 (0.8)	0	0
- 爪裂離	0	2 (0.8)	0	0
- 引っかき傷	0	2 (0.8)	0	0
- 熱傷	0	2 (0.8)	0	0
- 口唇損傷	0	2 (0.8)	0	0
- 足関節部骨折	0	1 (0.4)	0	0
- 顔面骨骨折	0	1 (0.4)	0	0
- 頭部損傷	0	1 (0.4)	0	0
- 熱射病	0	1 (0.4)	0	0
- 関節脱臼	0	1 (0.4)	0	0
- 裂傷	0	1 (0.4)	0	0
- 橈骨骨折	0	1 (0.4)	0	0
- 刺創	0	1 (0.4)	0	0
- 歯牙損傷	0	1 (0.4)	0	0
- 外傷性血腫	0	1 (0.4)	0	0
- 口腔内損傷	1 (1.5)	1 (0.4)	0	0
- 眼外傷	0	1 (0.4)	0	0
- 靭帯損傷	0	1 (0.4)	0	0

器官別大分類	有害事象		副作用	
	プラセボ N=67 n (%)	本剤 N=254 n (%)	プラセボ N67 n (%)	本剤 N=254 n (%)
- 基本語				
- 四肢損傷	0	1 (0.4)	0	0
- 上肢骨折	0	1 (0.4)	0	0
- 剥離骨折	0	1 (0.4)	0	0
- 熱中症	0	1 (0.4)	0	0
- 眼瞼挫傷	0	1 (0.4)	0	0
- 角膜損傷	1 (1.5)	0	0	0
- 胸部損傷	1 (1.5)	0	0	0

プラセボ列の「N=\*\*」には、国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団におけるプラセボ群の例数を表示した。  
 本剤列の「N=\*\*」には、国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる例数、及び国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群の例数の合計を表示した。

プラセボ列には、国内プラセボ対照試験期間にプラセボ群で発現し、国内プラセボ対照試験期間に転帰が確定され観察を終了した事象について集計した。

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

表 2.7.4.7-2 全ての有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験

器官別大分類	プラセボ N=67	0.04 mg/kg N=66	0.08 mg/kg N=65	0.12 mg/kg N=66
- 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例	41 (61.2)	50 (75.8)	53 (81.5)	61 (92.4)
感染症および寄生虫症	21 (31.3)	28 (42.4)	24 (36.9)	19 (28.8)
- 鼻咽頭炎	16 (23.9)	19 (28.8)	15 (23.1)	9 (13.6)
- 胃腸炎	0	2 (3.0)	3 (4.6)	3 (4.5)
- インフルエンザ	2 (3.0)	4 (6.1)	3 (4.6)	1 (1.5)
- 咽頭炎	0	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)
- 上気道感染	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
- 気管支炎	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
- 鼻炎	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
- レンサ球菌感染	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
- 急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.5)	0
- 感染性下痢	0	0	0	1 (1.5)
- ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.5)	0
- ムンプス	0	0	0	1 (1.5)
- 外耳炎	0	1 (1.5)	0	0
- 中耳炎	0	0	0	1 (1.5)
- 急性中耳炎	0	0	1 (1.5)	0
- 膿皮症	0	0	1 (1.5)	0
- 尿路感染	0	1 (1.5)	0	0
- β溶血性レンサ球菌感染	0	1 (1.5)	0	0
- 耳下腺炎	1 (1.5)	0	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.5)
- 貧血	0	0	0	1 (1.5)
免疫系障害	0	0	1 (1.5)	0
- 季節性アレルギー	0	0	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	5 (7.6)
- 食欲減退	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)
- 食欲亢進	0	1 (1.5)	0	0
精神障害	2 (3.0)	3 (4.5)	3 (4.6)	6 (9.1)
- 中期不眠症	0	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)
- 初期不眠症	0	0	0	2 (3.0)
- 不眠症	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
- 易刺激性	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
- 気力低下	0	0	0	1 (1.5)
- 悪夢	0	1 (1.5)	0	0
- 睡眠障害	1 (1.5)	0	0	0
神経系障害	7 (10.4)	25 (37.9)	30 (46.2)	37 (56.1)
- 傾眠	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)
- 頭痛	4 (6.0)	5 (7.6)	8 (12.3)	9 (13.6)
- 浮動性めまい	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
- 体位性めまい	0	0	0	1 (1.5)
- 失神	0	0	1 (1.5)	0
眼障害	0	1 (1.5)	2 (3.1)	0
- 眼精疲労	0	0	1 (1.5)	0
- 複視	0	0	1 (1.5)	0
- 角膜炎	0	1 (1.5)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.5)	0	0
- 回転性めまい	0	1 (1.5)	0	0
心臓障害	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.1)	10 (15.2)
- 徐脈	1 (1.5)	0	2 (3.1)	7 (10.6)

器官別大分類	プラセボ N=67	0.04 mg/kg N=66	0.08 mg/kg N=65	0.12 mg/kg N=66
- 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 洞性徐脈	0	2 (3.0)	0	3 (4.5)
血管障害	0	2 (3.0)	2 (3.1)	7 (10.6)
- 低血圧	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (9.1)
- 起立性低血圧	0	0	0	1 (1.5)
- ほてり	0	1 (1.5)	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (6.0)	3 (4.5)	5 (7.7)	6 (9.1)
- 鼻出血	3 (4.5)	1 (1.5)	0	3 (4.5)
- 喘息	0	0	2 (3.1)	0
- 鼻漏	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)
- 上気道の炎症	0	0	2 (3.1)	0
- アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.5)	0
- 喘鳴	0	0	0	1 (1.5)
- アレルギー性気管支炎	0	1 (1.5)	0	0
- 口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	11 (16.4)	10 (15.2)	14 (21.5)	16 (24.2)
- 腹痛	1 (1.5)	6 (9.1)	2 (3.1)	4 (6.1)
- 下痢	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.1)
- 便秘	0	0	1 (1.5)	5 (7.6)
- 嘔吐	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.1)
- 悪心	2 (3.0)	0	3 (4.6)	2 (3.0)
- 齲歯	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)
- 呼気臭	0	0	1 (1.5)	0
- 腸炎	0	1 (1.5)	0	0
- 口内炎	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0
- 残存乳歯	0	0	1 (1.5)	0
- 口腔内痛	1 (1.5)	0	0	0
- 歯痛	1 (1.5)	0	0	0
- アセトン血性嘔吐症	1 (1.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (9.2)	5 (7.6)
- 湿疹	0	2 (3.0)	2 (3.1)	2 (3.0)
- 蕁麻疹	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)
- 発疹	0	0	2 (3.1)	0
- ざ瘡	0	1 (1.5)	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.5)	0
- そう痒症	0	0	0	1 (1.5)
- 日光皮膚炎	0	0	1 (1.5)	0
- 薬疹	1 (1.5)	0	0	0
- 汗疹	1 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
- 筋肉痛	0	1 (1.5)	0	0
- 靭帯炎	0	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	1 (1.5)	3 (4.5)	2 (3.1)	5 (7.6)
- 遺尿	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)
- 頻尿	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.5)	0
- 月経困難症	0	0	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.5)	5 (7.6)	2 (3.1)	7 (10.6)
- 倦怠感	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	5 (7.6)
- 熱感	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0
- 胸痛	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
- 疲労	0	1 (1.5)	0	0
- 異常感	0	0	0	1 (1.5)
- 発熱	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
- 口渇	0	0	0	1 (1.5)

器官別大分類	プラセボ N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
- 基本語				
- 浮腫	1 (1.5)	0	0	0
臨床検査	0	4 (6.1)	3 (4.6)	9 (13.6)
- 血圧低下	0	1 (1.5)	2 (3.1)	8 (12.1)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	0	0
- 心電図QT延長	0	1 (1.5)	0	0
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	0	0
- 尿中血陽性	0	0	1 (1.5)	0
- 心拍数減少	0	0	0	1 (1.5)
- 体重増加	0	1 (1.5)	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	6 (9.0)	10 (15.2)	8 (12.3)	7 (10.6)
- 挫傷	2 (3.0)	4 (6.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
- 擦過傷	0	1 (1.5)	2 (3.1)	2 (3.0)
- 靭帯捻挫	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
- 節足動物刺傷	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
- 創傷	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0
- 凍瘡	0	0	0	1 (1.5)
- 前腕骨折	0	0	1 (1.5)	0
- 頭部損傷	0	0	1 (1.5)	0
- 爪裂離	0	1 (1.5)	0	0
- 歯牙損傷	0	0	1 (1.5)	0
- 熱傷	0	0	0	1 (1.5)
- 剥離骨折	0	0	0	1 (1.5)
- 熱中症	0	1 (1.5)	0	0
- 鎖骨骨折	1 (1.5)	0	0	0
- 角膜損傷	1 (1.5)	0	0	0
- 口腔内損傷	1 (1.5)	0	0	0
- 胸部損傷	1 (1.5)	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全ての有害事象の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類 - 基本語	継続 [a]		全体
	本剤 N=165 [b] n (%)	プラセボ N=57 n (%)	N=222 n (%)
有害事象発現例	57 (34.5)	8 (14.0)	215 (96.8)
感染症および寄生虫症	11 (6.7)	3 (5.3)	156 (70.3)
- 鼻咽頭炎	5 (3.0)	2 (3.5)	84 (37.8)
- インフルエンザ	1 (0.6)	0	48 (21.6)
- 胃腸炎	1 (0.6)	0	31 (14.0)
- 上気道感染	0	0	19 (8.6)
- 咽頭炎	1 (0.6)	0	14 (6.3)
- 気管支炎	1 (0.6)	0	12 (5.4)
- 中耳炎	1 (0.6)	0	7 (3.2)
- 膿痂疹	0	0	5 (2.3)
- 副鼻腔炎	0	0	5 (2.3)
- 麦粒腫	0	0	4 (1.8)
- 毛包炎	0	0	3 (1.4)
- β溶血性レンサ球菌感染	0	0	3 (1.4)
- 急性副鼻腔炎	1 (0.6)	0	2 (0.9)
- 結膜炎	0	0	2 (0.9)
- 急性中耳炎	0	0	2 (0.9)
- 爪囲炎	0	0	2 (0.9)
- 膿痂疹性湿疹	0	0	2 (0.9)
- レンサ球菌感染	0	0	2 (0.9)
- 口腔ヘルペス	0	1 (1.8)	2 (0.9)
- 虫垂炎	0	0	1 (0.5)
- 気管支肺炎	0	0	1 (0.5)
- 蜂巣炎	0	0	1 (0.5)
- 慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)
- 蓄膿	0	0	1 (0.5)
- 手足口病	0	0	1 (0.5)
- 帯状疱疹	0	0	1 (0.5)
- シラミ寄生	0	0	1 (0.5)
- 伝染性軟属腫	0	0	1 (0.5)
- 外耳炎	0	0	1 (0.5)
- 耳下腺炎	0	0	1 (0.5)
- 鼻炎	0	0	1 (0.5)
- 足部白癬	0	0	1 (0.5)
- ウイルス感染	0	0	1 (0.5)
- ウイルス性発疹	0	0	1 (0.5)
- 咽頭扁桃炎	0	0	1 (0.5)
- ウイルス性胃炎	0	0	1 (0.5)
- 感染性腸炎	0	0	1 (0.5)
- アデノウイルス感染	0	0	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.5)
- 細菌性鼻炎	0	0	1 (0.5)
- 細菌性腸炎	0	0	1 (0.5)
- ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	3 (1.4)
- 皮膚乳頭腫	0	0	3 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.5)
- 貧血	0	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	0	7 (3.2)

器官別大分類	継続 [a]		全体 N=222 n (%)
	本剤 N=165 [b] n (%)	プラセボ N=57 n (%)	
- 基本語			
- 季節性アレルギー	0	0	7 (3.2)
代謝および栄養障害	0	0	13 (5.9)
- 食欲減退	0	0	9 (4.1)
- 脱水	0	0	2 (0.9)
- 高尿酸血症	0	0	1 (0.5)
- 食欲亢進	0	0	1 (0.5)
精神障害	5 (3.0)	0	39 (17.6)
- 中期不眠症	3 (1.8)	0	13 (5.9)
- 不眠症	1 (0.6)	0	5 (2.3)
- 初期不眠症	1 (0.6)	0	4 (1.8)
- 無為	0	0	4 (1.8)
- 易刺激性	0	0	3 (1.4)
- 激越	0	0	2 (0.9)
- チック	0	0	2 (0.9)
- 感情不安定	0	0	2 (0.9)
- 攻撃性	0	0	1 (0.5)
- 怒り	0	0	1 (0.5)
- 不快気分	0	0	1 (0.5)
- 気力低下	0	0	1 (0.5)
- 気分変化	0	0	1 (0.5)
- 悪夢	0	0	1 (0.5)
- 心的外傷後ストレス障害	0	0	1 (0.5)
- 睡眠障害	0	0	1 (0.5)
- 夢遊症	0	0	1 (0.5)
- 自殺念慮	0	0	1 (0.5)
- 抜毛癖	0	0	1 (0.5)
- 適応障害	0	0	1 (0.5)
- 自傷行動	0	0	1 (0.5)
- 早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (0.5)
神経系障害	20 (12.1)	2 (3.5)	139 (62.6)
- 傾眠	20 (12.1)	1 (1.8)	127 (57.2)
- 頭痛	0	1 (1.8)	30 (13.5)
- 浮動性めまい	0	0	6 (2.7)
- 体位性めまい	0	0	5 (2.3)
- 自律神経失調	0	0	2 (0.9)
- 過眠症	0	0	2 (0.9)
- 感覚鈍麻	0	0	2 (0.9)
- 意識レベルの低下	0	0	1 (0.5)
- 鎮静	0	0	1 (0.5)
- 失神	0	0	1 (0.5)
- 肋間神経痛	0	0	1 (0.5)
- 起立不耐性	0	0	1 (0.5)
- 刺激反応低下	0	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.6)	0	13 (5.9)
- アレルギー性結膜炎	0	0	6 (2.7)
- 眼精疲労	0	0	2 (0.9)
- 眼の異常感	0	0	1 (0.5)
- 結膜出血	0	0	1 (0.5)
- 角膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
- 斜視	0	0	1 (0.5)
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	0	5 (2.3)
- 乗物酔い	0	0	3 (1.4)

器官別大分類	継続 [a]		全体 N=222 n (%)
	本剤 N=165 [b] n (%)	プラセボ N=57 n (%)	
- 基本語			
- 耳痛	0	0	1 (0.5)
- 回転性めまい	0	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.6)	0	11 (5.0)
- 徐脈	0	0	6 (2.7)
- 洞性徐脈	1 (0.6)	0	2 (0.9)
- 房室ブロック	0	0	1 (0.5)
- 動悸	0	0	1 (0.5)
- 心室性期外収縮	0	0	1 (0.5)
血管障害	4 (2.4)	0	13 (5.9)
- 低血圧	2 (1.2)	0	8 (3.6)
- 起立性低血圧	1 (0.6)	0	6 (2.7)
- ほてり	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0	36 (16.2)
- アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0	11 (5.0)
- 喘息	2 (1.2)	0	7 (3.2)
- 鼻出血	0	0	6 (2.7)
- 咳嗽	0	0	5 (2.3)
- 口腔咽頭痛	0	0	4 (1.8)
- 鼻漏	0	0	3 (1.4)
- アデノイド肥大	0	0	1 (0.5)
- 過換気	0	0	1 (0.5)
- 鼻閉	0	0	1 (0.5)
- 上気道の炎症	0	0	1 (0.5)
- 扁桃の炎症	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	6 (3.6)	1 (1.8)	90 (40.5)
- 腹痛	1 (0.6)	0	24 (10.8)
- 下痢	0	0	21 (9.5)
- 齲歯	3 (1.8)	1 (1.8)	19 (8.6)
- 便秘	1 (0.6)	0	15 (6.8)
- 嘔吐	0	0	11 (5.0)
- 口内炎	0	0	9 (4.1)
- 悪心	0	0	8 (3.6)
- 過敏性腸症候群	0	0	3 (1.4)
- 放屁	0	0	2 (0.9)
- 腹部不快感	0	0	1 (0.5)
- 下腹部痛	0	0	1 (0.5)
- 上腹部痛	0	0	1 (0.5)
- アフタ性口内炎	0	0	1 (0.5)
- 口唇炎	0	0	1 (0.5)
- 口内乾燥	0	0	1 (0.5)
- 食中毒	0	0	1 (0.5)
- 胃炎	0	0	1 (0.5)
- 舌炎	0	0	1 (0.5)
- 口唇乾燥	0	0	1 (0.5)
- 口腔内痛	0	0	1 (0.5)
- 歯痛	0	0	1 (0.5)
- 口唇のひび割れ	0	0	1 (0.5)
- 胃粘膜病変	0	0	1 (0.5)
- 残存乳歯	1 (0.6)	0	1 (0.5)
- 軟便	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.8)	1 (1.8)	39 (17.6)
- 湿疹	1 (0.6)	0	8 (3.6)
- 蕁麻疹	0	0	8 (3.6)

器官別大分類	継続 [a]		全体 N=222 n (%)
	本剤 N=165 [b] n (%)	プラセボ N=57 n (%)	
- 基本語			
- 汗疹	0	1 (1.8)	5 (2.3)
- そう痒症	0	0	4 (1.8)
- ざ瘡	1 (0.6)	0	3 (1.4)
- 接触性皮膚炎	0	0	3 (1.4)
- 発疹	1 (0.6)	0	3 (1.4)
- 皮膚炎	0	0	2 (0.9)
- アトピー性皮膚炎	0	0	2 (0.9)
- 皮膚乾燥	0	0	2 (0.9)
- 皮脂欠乏性湿疹	0	0	2 (0.9)
- 寒冷蕁麻疹	0	0	1 (0.5)
- 皮下出血	0	0	1 (0.5)
- 過角化	0	0	1 (0.5)
- 嵌入爪	0	0	1 (0.5)
- ケロイド瘢痕	0	0	1 (0.5)
- 脂漏	0	0	1 (0.5)
- 皮脂欠乏症	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	21 (9.5)
- 関節痛	0	0	6 (2.7)
- 筋肉痛	0	0	6 (2.7)
- 成長痛	0	0	3 (1.4)
- 四肢痛	0	0	3 (1.4)
- 背部痛	0	0	2 (0.9)
- 頸部痛	0	0	1 (0.5)
- 足底筋膜炎	0	0	1 (0.5)
- 側弯症	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	4 (2.4)	0	11 (5.0)
- 遺尿	4 (2.4)	0	9 (4.1)
- 夜間頻尿	0	0	1 (0.5)
- 頻尿	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	0	4 (1.8)
- 乳房腫瘍	0	0	1 (0.5)
- 月経困難症	0	0	1 (0.5)
- 不規則月経	0	0	1 (0.5)
- 陰部そう痒症	0	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	26 (11.7)
- 倦怠感	1 (0.6)	0	15 (6.8)
- 発熱	0	0	9 (4.1)
- 口渇	0	0	3 (1.4)
- 疲労	0	0	2 (0.9)
- 無力症	0	0	1 (0.5)
- 異常感	0	0	1 (0.5)
- 熱感	0	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.2)	0	37 (16.7)
- 血圧低下	0	0	18 (8.1)
- 心電図QT延長	0	0	4 (1.8)
- 体重増加	0	0	4 (1.8)
- 血圧上昇	0	0	3 (1.4)
- 心拍数減少	0	0	3 (1.4)
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	2 (0.9)
- 尿中血陽性	1 (0.6)	0	2 (0.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類	継続 [a]		全体 N=222 n (%)
	本剤 N=165 [b] n (%)	プラセボ N=57 n (%)	
- 基本語			
- 血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)
- ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.5)
- 好中球数増加	0	0	1 (0.5)
- 血小板数減少	0	0	1 (0.5)
- 白血球数増加	0	0	1 (0.5)
- リンパ球百分率減少	0	0	1 (0.5)
- 尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.5)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.5)
傷害, 中毒および処置合併症	7 (4.2)	1 (1.8)	52 (23.4)
- 擦過傷	2 (1.2)	0	14 (6.3)
- 節足動物刺傷	0	0	9 (4.1)
- 挫傷	0	0	8 (3.6)
- 靭帯捻挫	2 (1.2)	0	7 (3.2)
- 凍瘡	1 (0.6)	0	3 (1.4)
- 鎖骨骨折	0	1 (1.8)	2 (0.9)
- 手骨折	0	0	2 (0.9)
- 引っかき傷	0	0	2 (0.9)
- 創傷	0	0	2 (0.9)
- 熱傷	1 (0.6)	0	2 (0.9)
- 口唇損傷	0	0	2 (0.9)
- 足関節部骨折	0	0	1 (0.5)
- 顔面骨骨折	0	0	1 (0.5)
- 前腕骨折	0	0	1 (0.5)
- 熱射病	0	0	1 (0.5)
- 関節脱臼	0	0	1 (0.5)
- 裂傷	0	0	1 (0.5)
- 爪裂離	0	0	1 (0.5)
- 橈骨骨折	0	0	1 (0.5)
- 刺創	0	0	1 (0.5)
- 外傷性血腫	0	0	1 (0.5)
- 口腔内損傷	0	0	1 (0.5)
- 眼外傷	0	0	1 (0.5)
- 靭帯損傷	0	0	1 (0.5)
- 四肢損傷	0	0	1 (0.5)
- 上肢骨折	0	0	1 (0.5)
- 剥離骨折	1 (0.6)	0	1 (0.5)
- 眼瞼挫傷	0	0	1 (0.5)

[a] 先行試験である国内プラセボ対照試験で発現し、国内継続長期試験で継続して観察した有害事象.

[b] 本剤のNは、国内プラセボ対照試験で本剤群であった被験者の例数を表示した.

表 2.7.4.7-4 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67							本剤 N=197						
	死亡	後遺症 <sup>a</sup>	未回復	軽快	回復	不明	未定	死亡	後遺症 <sup>a</sup>	未回復	軽快	回復	不明	未定
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	0	0	0	1 (1.5)	29 (43.3)	0	2 (3.0)	0	0	1 (0.5)	0	136 (69.0)	0	15 (7.6)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	16 (23.9)	0	2 (3.0)	0	0	0	0	53 (26.9)	0	7 (3.6)
- 鼻咽頭炎	0	0	0	0	14 (20.9)	0	2 (3.0)	0	0	0	0	39 (19.8)	0	4 (2.0)
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	1 (0.5)
- インフルエンザ	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	1 (0.5)
- 咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.0)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	7 (3.6)	0	0
- 食欲減退	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	7 (3.6)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.0)	0	4 (2.0)
- 中期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	3 (1.5)
- 初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
神経系障害	0	0	0	0	5 (7.5)	0	2 (3.0)	0	0	0	0	74 (37.6)	0	16 (8.1)
- 傾眠	0	0	0	0	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	62 (31.5)	0	20 (10.2)
- 頭痛	0	0	0	0	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	22 (11.2)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	13 (6.6)	0	1 (0.5)
- 徐脈	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	9 (4.6)	0	0
- 洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.0)	0	1 (0.5)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	2 (1.0)
- 低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	1 (0.5)
- 鼻出血	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	0	0	4 (2.0)	0	0
- 喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	5 (7.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)	0	30 (15.2)	0	5 (2.5)
- 腹痛	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	11 (5.6)	0	1 (0.5)
- 下痢	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	0	0	10 (5.1)	0	0
- 便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	4 (2.0)	0	1 (0.5)
- 嘔吐	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	6 (3.0)	0	0
- 悪心	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	5 (2.5)	0	0
- 齲齒	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	3 (1.5)

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67							本剤 N=197						
	死亡	後遺症 <sup>a</sup>	未回復	軽快	回復	不明	未定	死亡	後遺症 <sup>a</sup>	未回復	軽快	回復	不明	未定
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	10 (5.1)	0	0
- 湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.5)	0	1 (0.5)
- 蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	0
- 発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	3 (1.5)
- 遺尿	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.0)	0	4 (2.0)
- 頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	1 (0.5)
- 倦怠感	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	7 (3.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11 (5.6)	0	0
- 血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11 (5.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	4 (6.0)	0	0	0	0	0	0	11 (5.6)	0	2 (1.0)
- 挫傷	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	6 (3.0)	0	0
- 擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	2 (1.0)
- 創傷	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0

a 後遺症: 回復したが後遺症あり.

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

表 2.7.4.7-5 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類 - 基本語	本剤 N=222					
	死亡	後遺症 <sup>a</sup>	未回復	軽快	回復	不明
有害事象発現例 (発現頻度 2%以上)	0	0	19 (8.6)	14 (6.3)	176 (79.3)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.5)	0	142 (64.0)	0
- 鼻咽頭炎	0	0	0	0	84 (37.8)	0
- インフルエンザ	0	0	0	0	48 (21.6)	0
- 胃腸炎	0	0	1 (0.5)	0	30 (13.5)	0
- 上気道感染	0	0	0	0	19 (8.6)	0
- 咽頭炎	0	0	0	0	14 (6.3)	0
- 気管支炎	0	0	0	0	12 (5.4)	0
- 中耳炎	0	0	0	0	7 (3.2)	0
- 膿痂疹	0	0	0	0	5 (2.3)	0
- 副鼻腔炎	0	0	0	0	5 (2.3)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)	0
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)	0
代謝および栄養障害	0	0	4 (1.8)	0	5 (2.3)	0
- 食欲減退	0	0	4 (1.8)	0	5 (2.3)	0
精神障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	16 (7.2)	0
- 中期不眠症	0	0	0	0	13 (5.9)	0
- 不眠症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	0
神経系障害	0	0	1 (0.5)	4 (1.8)	131 (59.0)	0
- 傾眠	0	0	1 (0.5)	4 (1.8)	122 (55.0)	0
- 頭痛	0	0	0	0	30 (13.5)	0
- 浮動性めまい	0	0	0	0	6 (2.7)	0
- 体位性めまい	0	0	0	0	5 (2.3)	0
眼障害	0	0	1 (0.5)	0	5 (2.3)	0
- アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5)	0	5 (2.3)	0
心臓障害	0	0	0	0	6 (2.7)	0
- 徐脈	0	0	0	0	6 (2.7)	0
血管障害	0	0	0	1 (0.5)	11 (5.0)	0
- 低血圧	0	0	0	0	8 (3.6)	0
- 起立性低血圧	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.3)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	20 (9.0)	0
- アレルギー性鼻炎	0	0	4 (1.8)	1 (0.5)	6 (2.7)	0
- 喘息	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)	0
- 鼻出血	0	0	0	0	6 (2.7)	0
- 咳嗽	0	0	0	0	5 (2.3)	0
胃腸障害	0	0	5 (2.3)	3 (1.4)	73 (32.9)	0
- 腹痛	0	0	0	0	24 (10.8)	0
- 下痢	0	0	0	0	20 (9.0)	0
- 齲歯	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)	15 (6.8)	0
- 便秘	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	12 (5.4)	0
- 嘔吐	0	0	0	0	11 (5.0)	0
- 口内炎	0	0	1 (0.5)	0	8 (3.6)	0
- 悪心	0	0	0	0	8 (3.6)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	17 (7.7)	0
- 湿疹	0	0	0	2 (0.9)	6 (2.7)	0
- 蕁麻疹	0	0	1 (0.5)	0	7 (3.2)	0
- 汗疹	0	0	0	0	5 (2.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	12 (5.4)	0
- 関節痛	0	0	0	0	6 (2.7)	0
- 筋肉痛	0	0	0	0	6 (2.7)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.5)	0	8 (3.6)	0

器官別大分類	本剤 N=222					
	死亡	後遺症 <sup>a</sup>	未回復	軽快	回復	不明
- 基本語						
- 遺尿	0	0	1 (0.5)	0	8 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	22 (9.9)	0
- 倦怠感	0	0	0	0	15 (6.8)	0
- 発熱	0	0	0	0	9 (4.1)	0
臨床検査	0	0	0	0	18 (8.1)	0
- 血圧低下	0	0	0	0	18 (8.1)	0
傷害, 中毒および処置合併症	0	0	0	2 (0.9)	29 (13.1)	0
- 擦過傷	0	0	0	0	14 (6.3)	0
- 節足動物刺傷	0	0	0	0	9 (4.1)	0
- 挫傷	0	0	0	0	8 (3.6)	0
- 靭帯捻挫	0	0	0	2 (0.9)	5 (2.3)	0

a 後遺症: 回復したが後遺症あり.

発現頻度が2%以上であった基本語について集計した.

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

表 2.7.4.7-6 ADHD サブタイプ別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内プラセボ対照試験

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=67			本剤 N=197		
	混合型 N=43 n (%)	不注意優勢 型 N=23 n (%)	多動性-衝動 性優勢型 N=1 n (%)	混合型 N=134 n (%)	不注意優勢 型 N=59 n (%)	多動性-衝動 性優勢型 N=4 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	18 (41.9)	14 (60.9)	0	107 (79.9)	44 (74.6)	1 (25.0)
感染症および寄生虫症	10 (23.3)	8 (34.8)	0	45 (33.6)	15 (25.4)	0
- 鼻咽頭炎	8 (18.6)	8 (34.8)	0	31 (23.1)	12 (20.3)	0
- 胃腸炎	0	0	0	7 (5.2)	1 (1.7)	0
- インフルエンザ	2 (4.7)	0	0	6 (4.5)	2 (3.4)	0
- 咽頭炎	0	0	0	4 (3.0)	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (2.3)	0	0	6 (4.5)	2 (3.4)	0
- 食欲減退	1 (2.3)	0	0	6 (4.5)	2 (3.4)	0
精神障害	0	0	0	5 (3.7)	3 (5.1)	0
- 中期不眠症	0	0	0	5 (3.7)	1 (1.7)	0
- 初期不眠症	0	0	0	0	2 (3.4)	0
神経系障害	5 (11.6)	2 (8.7)	0	63 (47.0)	26 (44.1)	1 (25.0)
- 傾眠	2 (4.7)	2 (8.7)	0	57 (42.5)	24 (40.7)	1 (25.0)
- 頭痛	4 (9.3)	0	0	15 (11.2)	6 (10.2)	1 (25.0)
心臓障害	1 (2.3)	0	0	8 (6.0)	6 (10.2)	0
- 徐脈	1 (2.3)	0	0	4 (3.0)	5 (8.5)	0
- 洞性徐脈	0	0	0	4 (3.0)	1 (1.7)	0
血管障害	0	0	0	8 (6.0)	1 (1.7)	0
- 低血圧	0	0	0	8 (6.0)	1 (1.7)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (7.0)	0	0	5 (3.7)	3 (5.1)	0
- 鼻出血	3 (7.0)	0	0	3 (2.2)	1 (1.7)	0
- 喘息	0	0	0	0	2 (3.4)	0
- 上気道の炎症	0	0	0	2 (1.5)	0	0
胃腸障害	4 (9.3)	2 (8.7)	0	26 (19.4)	10 (16.9)	0
- 腹痛	1 (2.3)	0	0	6 (4.5)	6 (10.2)	0
- 下痢	1 (2.3)	2 (8.7)	0	7 (5.2)	3 (5.1)	0
- 便秘	0	0	0	4 (3.0)	2 (3.4)	0
- 嘔吐	1 (2.3)	0	0	5 (3.7)	1 (1.7)	0
- 悪心	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (3.0)	1 (1.7)	0
- 齲歯	1 (2.3)	0	0	4 (3.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	0	0	8 (6.0)	2 (3.4)	0
- 湿疹	0	0	0	4 (3.0)	2 (3.4)	0
- 蕁麻疹	1 (2.3)	0	0	3 (2.2)	0	0
- 発疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0
腎および尿路障害	1 (2.3)	0	0	7 (5.2)	3 (5.1)	0
- 遺尿	1 (2.3)	0	0	6 (4.5)	2 (3.4)	0
- 頻尿	0	0	0	2 (1.5)	1 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (8.7)	0	2 (1.5)	5 (8.5)	1 (25.0)
- 倦怠感	0	2 (8.7)	0	2 (1.5)	5 (8.5)	1 (25.0)
臨床検査	0	0	0	4 (3.0)	7 (11.9)	0
- 血圧低下	0	0	0	4 (3.0)	7 (11.9)	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (2.3)	3 (13.0)	0	10 (7.5)	3 (5.1)	0
- 挫傷	0	2 (8.7)	0	5 (3.7)	1 (1.7)	0

器官別大分類	プラセボ N=67			本剤 N=197		
	混合型 N=43 n (%)	不注意優勢 型 N=23 n (%)	多動性-衝動 性優勢型 N=1 n (%)	混合型 N=134 n (%)	不注意優勢 型 N=59 n (%)	多動性-衝動 性優勢型 N=4 n (%)
- 基本語						
- 擦過傷	0	0	0	4 (3.0)	1 (1.7)	0
- 創傷	1 (2.3)	1 (4.3)	0	1 (0.7)	1 (1.7)	0

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

表 2.7.4.7-7 ADHD サブタイプ別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 -国内継続長期試験

器官別大分類 - 基本語	本剤 N=222		
	混合型 N=153 n (%)	不注意優勢型 N=64 n (%)	多動性-衝動性優勢型 N=5 n (%)
有害事象発現例 (発現頻度2%以上)	146 (95.4)	58 (90.6)	5 (100.0)
感染症および寄生虫症	101 (66.0)	37 (57.8)	5 (100.0)
- 鼻咽頭炎	58 (37.9)	22 (34.4)	4 (80.0)
- インフルエンザ	38 (24.8)	9 (14.1)	1 (20.0)
- 胃腸炎	24 (15.7)	7 (10.9)	0
- 上気道感染	14 (9.2)	5 (7.8)	0
- 咽頭炎	8 (5.2)	6 (9.4)	0
- 気管支炎	8 (5.2)	4 (6.3)	0
- 中耳炎	5 (3.3)	2 (3.1)	0
- 膿痂疹	4 (2.6)	0	1 (20.0)
- 副鼻腔炎	5 (3.3)	0	0
免疫系障害	3 (2.0)	3 (4.7)	1 (20.0)
- 季節性アレルギー	3 (2.0)	3 (4.7)	1 (20.0)
代謝および栄養障害	9 (5.9)	0	0
- 食欲減退	9 (5.9)	0	0
精神障害	14 (9.2)	4 (6.3)	0
- 中期不眠症	10 (6.5)	3 (4.7)	0
- 不眠症	4 (2.6)	1 (1.6)	0
神経系障害	103 (67.3)	32 (50.0)	1 (20.0)
- 傾眠	98 (64.1)	28 (43.8)	1 (20.0)
- 頭痛	21 (13.7)	8 (12.5)	1 (20.0)
- 浮動性めまい	3 (2.0)	3 (4.7)	0
- 体位性めまい	3 (2.0)	2 (3.1)	0
眼障害	5 (3.3)	1 (1.6)	0
- アレルギー性結膜炎	5 (3.3)	1 (1.6)	0
心臓障害	6 (3.9)	0	0
- 徐脈	6 (3.9)	0	0
血管障害	7 (4.6)	5 (7.8)	0
- 低血圧	5 (3.3)	3 (4.7)	0
- 起立性低血圧	3 (2.0)	3 (4.7)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	20 (13.1)	5 (7.8)	1 (20.0)
- アレルギー性鼻炎	9 (5.9)	2 (3.1)	0
- 喘息	6 (3.9)	1 (1.6)	0
- 鼻出血	5 (3.3)	1 (1.6)	0
- 咳嗽	3 (2.0)	1 (1.6)	1 (20.0)
胃腸障害	63 (41.2)	19 (29.7)	0
- 腹痛	18 (11.8)	6 (9.4)	0
- 下痢	14 (9.2)	7 (10.9)	0
- 齲歯	16 (10.5)	3 (4.7)	0
- 便秘	12 (7.8)	3 (4.7)	0
- 嘔吐	9 (5.9)	2 (3.1)	0
- 口内炎	7 (4.6)	2 (3.1)	0
- 悪心	6 (3.9)	2 (3.1)	0
皮膚および皮下組織障害	14 (9.2)	6 (9.4)	0
- 湿疹	7 (4.6)	1 (1.6)	0
- 蕁麻疹	5 (3.3)	3 (4.7)	0
- 汗疹	3 (2.0)	2 (3.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.6)	5 (7.8)	0

器官別大分類	本剤 N=222		
	混合型 N=153 n (%)	不注意優勢型 N=64 n (%)	多動性-衝動性優勢 型 N=5 n (%)
- 基本語			
- 関節痛	3 (2.0)	3 (4.7)	0
- 筋肉痛	4 (2.6)	2 (3.1)	0
腎および尿路障害	8 (5.2)	1 (1.6)	0
- 遺尿	8 (5.2)	1 (1.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (9.8)	6 (9.4)	1 (20.0)
- 倦怠感	8 (5.2)	6 (9.4)	1 (20.0)
- 発熱	9 (5.9)	0	0
臨床検査	13 (8.5)	5 (7.8)	0
- 血圧低下	13 (8.5)	5 (7.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	23 (15.0)	7 (10.9)	1 (20.0)
- 擦過傷	11 (7.2)	2 (3.1)	1 (20.0)
- 節足動物刺傷	5 (3.3)	3 (4.7)	1 (20.0)
- 挫傷	7 (4.6)	1 (1.6)	0
- 靱帯捻挫	4 (2.6)	3 (4.7)	0

発現頻度が2%以上であった基本語について集計した。

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

# インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第2部 (モジュール2): CTD の概要 (サマリー)

### 2.7 臨床概要

#### 2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

## 目次

2.7.5 参考文献.....	3
-----------------	---

## 2.7.5 参考文献

### 2.7.1 の参考文献

1. Carchman SH, Crowe JT, Wright GJ. The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 762-7.
2. Kiechel JR Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: A review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 10: 25S-32S.

### 2.7.2 の参考文献

1. Kiechel JR Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: A review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 10: 25S-32S.
2. Kirch W, Kohler H, Braun W. Elimination of guanfacine in patients with normal and impaired renal function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 10: 33S-35S.
3. Kirch W, Kohler H, Braun W, von Gizycki C. The influence of renal function on plasma concentration, urinary excretion and antihypertensive effect of guanfacine. *Clin Pharmacokinet.* 1980; 5: 476-83.
4. Kirch W, Kohler H, Axthelm T. Pharmacokinetics of guanfacine in patients undergoing haemodialysis. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1982; 7: 277-80.
5. Kiechel JR Pharmacokinetics of guanfacine in patients with impaired renal function and in some elderly patients. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 18E-21E.
6. Carchman SH, Crowe JT Jr, Wright GJ. The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1987; 27: 762-7.
7. エスタリック®0.5mg ██████████. ██████████, ██████████. 1984.
8. Eagling VA, Tjia JF, Back DJ. Differential selectivity of cytochrome P450 inhibitors against probe substrates in human and rat liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 107-14.
9. 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス. 平成 22 年 2 月 19 日.
10. 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案). 平成 26 年 7 月 8 日.
11. 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 (Q&A). 平成 24 年 8 月 16 日.

### 2.7.3 の参考文献

1. 宮地泰士. わが国における注意欠陥多動性障害 (AD/HD) 児に対する薬物療法実態調査. *小児の精神と神経* 2010 ; 50 (4) : 419-27.
2. 杉本篤言, 遠藤太郎, 染矢俊幸. 薬理遺伝学からみた ADHD 治療の最適化. *臨床精神薬理* 2012; 15: 935-44.
3. 文部科学省: 学校保健統計調査 平成 23 年度 全国表 体重の年齢別分布 (独立行政法人統計センター e-Stat ホームページ内)  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001038310&cycode=0>

4. 文部科学省：通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について。2012.
5. Kanbayashi Y, Nakata Y, Fujii K, Kita M, Wada K. ADHD-related behavior among non-referred children: parents' ratings of DSM-III-R symptoms. *Child Psychiatry Hum Dev* 1994; 25 (1): 13-29.
6. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
7. 齋藤万比古, 笠原麻里, 佐藤至子, 他. 注意欠陥／多動性障害に伴う併存障害の診断・病態・治療に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 2002 平成 11-13 年度 ; 51-7.
8. 吉益光一, 山下洋, 清原千香子, 他. 注意欠陥多動性障害の疫学, 治療と予防. *日本公衛誌* 2006 ; 53 : 398-409.

#### 2.7.4 の参考文献

1. 平成 25 年度国民健康・栄養調査報告 (厚生労働省ホームページ内)  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h25-houkoku.html>
2. 文部科学省 学校保健統計調査 平成 25 年度 全国表 体重の年齢別分布 (独立行政法人統計センター e-Stat ホームページ内)  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001052598&cycode=0>

#### 2.7.6 の参考文献

参考文献なし

# インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

## 第2部 (モジュール2): CTD の概要 (サマリー)

### 2.7 臨床概要

#### 2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

## 目次

略号及び用語定義一覧表.....	5
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	7
2.7.6.1 外国人食事の影響試験 (SPD503-104).....	9
2.7.6.1.1 試験方法.....	9
2.7.6.1.2 試験成績.....	12
2.7.6.1.3 結論.....	24
2.7.6.2 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111).....	25
2.7.6.2.1 試験方法.....	25
2.7.6.2.2 試験成績.....	29
2.7.6.2.3 結論.....	48
2.7.6.3 外国人青少年 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-113).....	50
2.7.6.3.1 試験方法.....	50
2.7.6.3.2 試験成績.....	52
2.7.6.3.3 結論.....	67
2.7.6.4 外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (SPD503-106).....	69
2.7.6.4.1 試験方法.....	69
2.7.6.4.2 試験成績.....	72
2.7.6.4.3 結論.....	79
2.7.6.5 外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン) (SPD503-108).....	80
2.7.6.5.1 試験方法.....	80
2.7.6.5.2 試験成績.....	83
2.7.6.5.3 結論.....	90
2.7.6.6 外国人薬物相互作用試験 (コンサータ) (SPD503-114).....	91
2.7.6.6.1 試験方法.....	91
2.7.6.6.2 試験成績.....	95
2.7.6.6.3 結論.....	110
2.7.6.7 外国人薬物相互作用試験 (Vyvanse) (SPD503-115).....	112
2.7.6.7.1 試験方法.....	112
2.7.6.7.2 試験成績.....	115
2.7.6.7.3 結論.....	130
2.7.6.8 外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112).....	131
2.7.6.8.1 試験方法.....	131
2.7.6.8.2 試験成績.....	135
2.7.6.8.3 結論.....	160
2.7.6.9 外国人小児 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-107).....	162
2.7.6.9.1 試験方法.....	162
2.7.6.9.2 試験成績.....	165

2.7.6.9.3 結論.....	180
2.7.6.10 日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122).....	181
2.7.6.10.1 試験方法.....	181
2.7.6.10.2 試験成績.....	185
2.7.6.10.3 結論.....	213
2.7.6.11 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 (SPD503-206).....	216
2.7.6.11.1 試験方法.....	216
2.7.6.11.2 試験成績.....	220
2.7.6.11.3 結論.....	234
2.7.6.12 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-1 (SPD503-301).....	236
2.7.6.12.1 試験方法.....	236
2.7.6.12.2 試験成績.....	239
2.7.6.12.3 結論.....	269
2.7.6.13 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験-2 (SPD503-304).....	271
2.7.6.13.1 試験方法.....	271
2.7.6.13.2 試験成績.....	276
2.7.6.13.3 結論.....	310
2.7.6.14 外国人児童反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-307).....	313
2.7.6.14.1 試験方法.....	313
2.7.6.14.2 試験成績.....	317
2.7.6.14.3 結論.....	340
2.7.6.15 外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD503-312).....	341
2.7.6.15.1 試験方法.....	341
2.7.6.15.2 試験成績.....	345
2.7.6.15.3 結論.....	375
2.7.6.16 外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 3 相試験 (SPD503-313).....	377
2.7.6.16.1 試験方法.....	377
2.7.6.16.2 試験成績.....	380
2.7.6.16.3 結論.....	397
2.7.6.17 外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (朝又は夜投与) (SPD503-314).....	399
2.7.6.17.1 試験方法.....	399
2.7.6.17.2 試験成績.....	403
2.7.6.17.3 結論.....	418
2.7.6.18 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相治療中止試験 (SPD503-315).....	419
2.7.6.18.1 試験方法.....	419
2.7.6.18.2 試験成績.....	424
2.7.6.18.3 結論.....	446
2.7.6.19 外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (ストラテラ・プラセボ対照)	

(SP503-316).....	448
2.7.6.19.1 試験方法.....	448
2.7.6.19.2 試験成績.....	453
2.7.6.19.3 結論.....	466
2.7.6.20 日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3122 から継続) (A3131).....	468
2.7.6.20.1 試験方法.....	468
2.7.6.20.2 試験成績.....	471
2.7.6.20.3 結論.....	506
2.7.6.21 外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 2 相試験 (SPD503-205).....	510
2.7.6.21.1 試験方法.....	510
2.7.6.21.2 試験成績.....	514
2.7.6.21.3 結論.....	531
2.7.6.22 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301 から継続) (SP503-303).....	533
2.7.6.22.1 試験方法.....	533
2.7.6.22.2 試験成績.....	536
2.7.6.22.3 結論.....	562
2.7.6.23 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304 か ら継続) (SPD503-305).....	564
2.7.6.23.1 試験方法.....	564
2.7.6.23.2 試験成績.....	569
2.7.6.23.3 結論.....	602
2.7.6.24 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-315, SPD503-316 か ら継続) (SPD503-318).....	603
2.7.6.24.1 試験方法.....	603
2.7.6.24.2 試験成績.....	606
2.7.6.24.3 結論.....	616
2.7.6.25 日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113).....	618
2.7.6.25.1 試験方法.....	618
2.7.6.25.2 試験成績.....	623
2.7.6.25.3 結論.....	639

## 略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
ADHD	注意欠陥／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder)
ADHD-RS-IV	注意欠陥／多動性障害評価尺度 (attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV)
ANCOVA	共分散分析 (analysis of covariance)
ANOVA	分散分析 (analysis of variance)
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the curve)
AUC <sub>0-24</sub>	投与時から投与間隔時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	投与時から最終濃度測定時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-τ</sub>	投与間隔時間あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CGI-I	臨床全般改善度 (clinical global impression of improvement)
CGI-S	臨床全般重症度 (clinical global impression of severity)
CI	信頼区間 (confidence interval)
CL/F	みかけの全身クリアランス (apparent total clearance)
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度 (maximum plasma concentration)
CPRS-R	Conners 評価スケール保護者用 (Conners' parent rating scale-revised)
CPRS-R:L	Conners 評価スケール保護者用ロングフォーム (Conners' parent rating scale-revised long form)
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール (Columbia suicide severity rating scale)
CTRS-R	Conners 評価スケール教師用 (Conners' teacher rating scale-revised)
Feu	尿中排泄率 (fraction of dose excreted in urine)
ITT	Intention-To-Treat
K-SADS-PL	Kiddie Schedule for affective disorder and schizophrenia - present and lifetime version
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (medical dictionary for regulatory activities)
m-ITT	最大の解析対象集団 (modified Intention-To-Treat)
MMRM	混合効果モデル反復測定 (mixed-effects model repeated measures)
PGA	Patient's global assessment
QCD	子どもの日常生活チェックリスト (questionnaire for children with difficulties)
QOL	生活の質 (quality of life)
S-877503	塩野義製薬株式会社でのグアンファシン塩酸塩徐放性製剤の治験薬コード
SPD503	Shire 社でのグアンファシン塩酸塩徐放性製剤 (S-877503) の治験薬コード
t <sub>1/2,z</sub>	終末相消失半減期 (terminal elimination half-life)

略号	略号内容
TEAE	治験薬投与下の有害事象 (treatment-emergent adverse event)
$T_{max}$	最高血漿中薬物濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration)
$V_z/F$	みかけの終末相分布容積 (apparent terminal phase volume of distribution)
$\lambda_z$	終末相消失速度定数 (terminal elimination rate constant)

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	M2.7.6項 の見出し 番号	試験の略名	資料 分類	試験報告 書の添付 資料番号
バイオアベイラビリティ (BA) 試験					
食事の影響試験	SPD503-104	2.7.6.1	外国人食事の影響試験	参考	5.3.1.1-01
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験					
健康被験者における BE 試験	A3113	2.7.6.25	日本人健康成人における生物学的同等性試験	評価	5.3.1.2-01
健康被験者における薬物動態 (PK) 及び初期忍容試験					
健康被験者における PK 試験	A3111	2.7.6.2	日本人健康成人における薬物動態試験	評価	5.3.3.1-01
患者における PK 及び初期忍容性試験					
患者における PK 試験	SPD503-113	2.7.6.3	外国人青少年ADHD患者における薬物動態試験	参考	5.3.3.2-01
外因性要因を検討した PK 試験					
薬物相互作用試験	SPD503-106	2.7.6.4	外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール)	参考	5.3.3.4-01
薬物相互作用試験	SPD503-108	2.7.6.5	外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン)	参考	5.3.3.4-02
薬物相互作用試験	SPD503-114	2.7.6.6	外国人薬物相互作用試験 (コンサータ)	参考	5.3.3.4-03
薬物相互作用試験	SPD503-115	2.7.6.7	外国人薬物相互作用試験 (Vyvanse)	参考	5.3.3.4-04
健康被験者における薬力学 (PD) 試験及び PK/PD 試験					
健康被験者における PD 試験	SPD503-112	2.7.6.8	外国人QT/QTc評価試験	評価	5.3.4.1-01
患者における PD 試験及び PK/PD 試験					
患者における PK 試験	SPD503-107	2.7.6.9	外国人小児ADHD患者における薬物動態試験	参考	5.3.4.2-01
申請する適応症に関する比較対照試験					
患者における有効性・安全性試験	A3122	2.7.6.10	日本人小児ADHD患者を対象とした第2/3相試験	評価	5.3.5.1-01
患者における有効性・安全性試験	SPD503-206	2.7.6.11	外国人小児ADHD患者を対象とした第2相試験	参考	5.3.5.1-02
患者における有効性・安全性試験	SPD503-301	2.7.6.12	外国人小児ADHD患者を対象とした第3相試験-1	評価	5.3.5.1-03
患者における有効性・安全性試験	SPD503-304	2.7.6.13	外国人小児ADHD患者を対象とした第3相試験-2	評価	5.3.5.1-04
患者における有効性・安全性試験	SPD503-307	2.7.6.14	外国人児童反抗性症状を伴うADHD患者を対象とした第3相試験	参考	5.3.5.1-05
患者における有効性・安全性試験	SPD503-312	2.7.6.15	外国人青少年ADHD患者を対象とした第3相試験	評価	5.3.5.1-06
患者における有効性・安全性試験	SPD503-313	2.7.6.16	外国人小児ADHD患者を対象とした中枢刺激薬併用第3相試験	参考	5.3.5.1-07
患者における有効性・安全性試験	SPD503-314	2.7.6.17	外国人児童ADHD患者を対象とした第3相試験 (朝又は夜投与)	参考	5.3.5.1-08
患者における有効性・安全性試験	SPD503-315	2.7.6.18	外国人小児ADHD患者を対象とした第3相治療中止試験	参考	5.3.5.1-09

試験の種類	試験番号	M2.7.6項 の見出し 番号	試験の略名	資料 分類	試験報告 書の添付 資料番号
患者における有効性・安全性試験	SPD503-316	2.7.6.19	外国人小児ADHD患者を対象とした第3相試験 (ストラテラ・プラセボ対照)	参考	5.3.5.1-10
非対照試験					
患者における有効性・安全性試験	A3131	2.7.6.20	日本人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験 (A3122から継続)	評価	5.3.5.2-01 5.3.5.2-06
患者における有効性・安全性試験	SPD503-205	2.7.6.21	外国人小児ADHD患者を対象とした中枢刺激薬併用第2相試験	参考	5.3.5.2-02
患者における有効性・安全性試験	SPD503-303	2.7.6.22	外国人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-301から継続)	参考	5.3.5.2-03
患者における有効性・安全性試験	SPD503-305	2.7.6.23	外国人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-205, SPD503-304から継続)	参考	5.3.5.2-04
患者における有効性・安全性試験	SPD503-318	2.7.6.24	外国人小児ADHD患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-315, SPD503-316から継続)	参考	5.3.5.2-05

2.7.6.1 外国人食事の影響試験 (SPD503-104)

[添付資料 5.3.1.1-01]

2.7.6.1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-104
実施地域	米国
種類	単一施設, 無作為化, 非盲検, クロスオーバー
目的	<p>主要目的 S-877503 4 mg 単回投与時 (4 mg 錠 × 1) の S-877503 のバイオアベイラビリティへの食事の影響を評価する.</p> <p>副次目的 S-877503 4 mg 錠 1 錠 (4 mg 錠 × 1) と S-877503 1 mg 錠 4 錠 (1 mg 錠 × 4) の生物学的同等性を評価する. また, S-877503 4 mg 投与時の安全性及び忍容性を評価する.</p>
治験デザイン	<p>本治験は, 無作為化, 非盲検, 単回投与, 3 期, クロスオーバーデザインを用いて実施した. 本治験は以下の 4 つの期で構成される.</p> <p><u>スクリーニング期:</u> 無作為化前 2 週間以内に被験者のスクリーニングを実施した. スクリーニング手順には, 診察 (身長, 体重及びバイタルサインを含む), 血液検体及び尿検体の採取, 12 誘導心電図, 病歴並びに薬歴が含まれた.</p> <p><u>投与期 1, 投与期 2 及び投与期 3 の入院時検査:</u> 各投与期の Day -1 (投与期 1: 投与 18 時間以上前, 投与期 2 及び投与期 3: 投与 12 時間以上前) に被験者を入院させた. 入院時検査には, 適格性基準の確認並びに体重, バイタルサイン, 尿中アルコール/薬物スクリーニング検査, 血清妊娠検査 (全女性被験者), 併用薬及び有害事象が含まれた.</p> <p><u>投与期 1, 投与期 2 及び投与期 3:</u> 被験者を 2 つの群のいずれかに無作為に割付けた. 各群内で, 被験者を 6 つの投与順序 (各投与順序 4 例) のいずれかに無作為に割付けた. 基準とするベースライン値を適切に設定するため, 投与期 1 のみ, 入院時検査の最初の 3 時間に, 心電図検査を 1 時間に 1 回実施した. 各投与期の Day 1 に, 1 晩 (10 時間以上) 絶食した全ての被験者に S-877503 4 mg [1 mg 錠 × 4 錠 (空腹時), 4 mg 錠 × 1 錠 (空腹時) 又は 4 mg 錠 × 1 錠 (標準的な高脂肪朝食後) のいずれか] を経口投与した. バイタルサインは投与前 (0 時間), 投与 6, 7, 8, 10, 24, 48, 72 及び 96 時間後に測定した. 心電図は投与前 (0 時間), 投与 6, 7, 8, 10 及び 96 時間後に測定した. 採血は投与前 (0 時間), 投与 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 24, 48, 72 及び 96 時間後に行った. 投与 48 時間後の採血終了後に被験者を退院させ, 採血及びその他の観察・検査のために投与 72 時間後及び 96 時間後に来院させた. 7 日以上ウォッシュアウト期間後に, 投与期 2 及び投与期 3 を開始するために被験者を来院させ, 他の投与方法 [1 mg 錠 × 4 錠 (空腹時), 4 mg 錠 × 1 錠 (空腹時) 又は 4 mg 錠 × 1 錠 (標準的な高脂肪朝食後) のいずれか] にクロスオーバーさせた. 投与期 3 の投与 96 時間後の Visit 時に, 治験終了手順 (体重及びバイタルサインを含む診察, 血液検体及び尿検体の採取, 12 誘導心電図, 併用薬並びに有害事象) を実施した.</p>

項目	内容
	事後観察： 治験薬最終投与から約 30 日 (±2 日) 後に被験者に電話し、事後観察を行った。
主な選択/除外基準	スクリーニング時の血圧が基準範囲 (140 mmHg 未満/90 mmHg 未満) 内であり、スクリーニング時の心電図が治験責任医師により基準範囲内であると判断された、18～55 歳の健康成人 (男女)。治験責任医師の判断に基づき、特定の心臓疾患又はその家族歴を有する被験者は除外した。
目標症例数	48 例
治験薬	S-877503 1 mg 錠, S-877503 4 mg 錠
投与方法	投与 A : 10 時間絶食後に、S-877503 1 mg 錠 4 錠を 240 mL の水と共に単回経口投与した。 投与 B : 高脂肪朝食後に、S-877503 4 mg 錠 1 錠を 240 mL の水と共に単回経口投与した。 投与 C : 10 時間絶食後に、S-877503 4 mg 錠 1 錠を 240 mL の水と共に単回経口投与した。
投与期間	3 日間 (各投与期 1 日)
評価項目	薬物動態： 以下の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>投与時から最終濃度測定時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-last</sub>)</li> <li>投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-inf</sub>)</li> <li>終末相消失半減期 (t<sub>1/2,z</sub>)</li> <li>最高血漿中薬物濃度 (C<sub>max</sub>)</li> <li>最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)</li> <li>みかけの全身クリアランス (CL/F)</li> <li>みかけの終末相分布容積 (V<sub>z</sub>/F)</li> </ul> 安全性： 有害事象、臨床検査、診察、身長、体重、坐位バイタルサイン (収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数)、口腔体温、心電図
主な解析方法	薬物動態： グアンファシンの血漿中濃度データ及び薬物動態パラメータの要約統計量を剤形及び食事条件別に示した。 薬物動態パラメータ (AUC <sub>0-last</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> 及び C <sub>max</sub> ) の統計解析を行い、グアンファシンの薬物動態への食事の影響及び剤形間 (1 mg 錠及び 4 mg 錠) の生物学的同等性を評価した。 統計解析には一般線形モデルを用い、投与順序、被験者、投与期並びに剤形及び食事条件を固定効果とした分散分析により評価した。 食事の影響については、4 mg 錠 × 1 錠 (食後) / 4 mg 錠 × 1 錠 (空腹時) の比の点推定値及び 90% 信頼区間 (CI) を推定し、AUC 及び C <sub>max</sub> の平均値の比の 90% CI が 80%～125% の範囲内にある場合、グアンファシンの薬物動態への食事の影響はないと判断した。 剤形間の生物学的同等性については、4 mg 錠 × 1 錠 (空腹時) / 1 mg 錠 × 4 錠 (空腹時) の比の点推定値及び 90% CI を推定し、AUC 及び C <sub>max</sub> の平均値の比の 90% CI が 80%～125% の範囲内である場合、両剤形は生物学的に同等であると判断した。 安全性 全ての安全性データを一覧に示し、適切な要約統計量を用いて要約した [ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 7.0]。
治験期間	20 年 月 日～20 年 月 日

治験デザインを図 2.7.6.1-1 に、投与順序を表 2.7.6.1-2 に、実施スケジュールを表 2.7.6.1-3 に、それぞれ示す。

図 2.7.6.1-1 治験デザイン

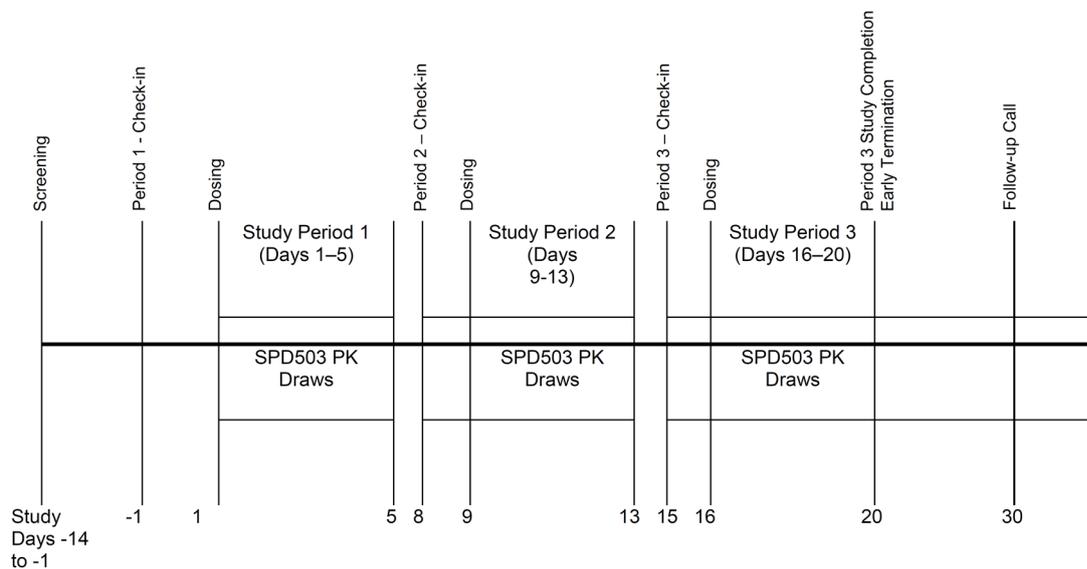


表 2.7.6.1-2 投与順序

Sequence Group	Period 1	Period 2	Period 3
Group 1 (24 Subjects)			
1 (N = 4)	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fasted	1 x 4mg fed
2 (N = 4)	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fed	1 x 4mg fasted
3 (N = 4)	1 x 4mg fed	1 x 4mg fasted	4 x 1mg fasted
4 (N = 4)	1 x 4mg fed	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fasted
5 (N = 4)	1 x 4mg fasted	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fed
6 (N = 4)	1 x 4mg fasted	1 x 4mg fed	4 x 1mg fasted
Group 2 (24 Subjects)			
1 (N = 4)	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fasted	1 x 4mg fed
2 (N = 4)	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fed	1 x 4mg fasted
3 (N = 4)	1 x 4mg fed	1 x 4mg fasted	4 x 1mg fasted
4 (N = 4)	1 x 4mg fed	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fasted
5 (N = 4)	1 x 4mg fasted	4 x 1mg fasted	1 x 4mg fed
6 (N = 4)	1 x 4mg fasted	1 x 4mg fed	4 x 1mg fasted

表 2.7.6.1-3 実施スケジュール

Procedures	Screening -14 to -1 Days	Check-In Day -1	Treatment Periods 1-3 (Days 1-20)																	Study Comp/ET <sup>11</sup>	
			D1												D2			D3	D4		D5
Day			0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	18	24	48	72	96		
Hour																					
Informed Consent	×																				
Inclusion/Exclusion	×	×																			
Physical Examination	×																			×	
Medical/MED History	×																				
Weight	×	×																			×
Vital Signs <sup>3</sup>	×	×	×						×	×	×	×				×	×	×	×	×	×
12-Lead ECG	×	×	×						×	×	×	×								×	×
Clinical Laboratory Tests <sup>6</sup>	×																				×
Antibody Screen <sup>7</sup>	×																				
Pregnancy Test	×	×																			×
Alcohol/Drug screen	×	×																			
SPD503 Dose			×																		
SPD503 PK Draw			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Clinic Confinement			× <sup>9</sup> ←----->×																		
Clinic Return																			×	×	
Concomitant Meds	×	×	×														×	×	×	×	×
Adverse Events (AEs)	×	×	←----->×														×	×	×		

- 1 A brief medical/medication history was taken via a questionnaire to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).
- 2 Physical examination at Screening included height measurement.
- 3 Vital signs included oral temperature, respiratory rate, heart rate and blood pressure seated after 5 minutes of rest.
- 4 For Period 3 only, these assessments were captured under the Study Completion Visit assessments.
- 5 Three Baseline ECGs were performed following Check-in for Period 1 only.
- 6 Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with CBC and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein and/or blood was detected).
- 7 Included screening for Human Immunodeficiency Virus (HIV) antibody, Hepatitis B surface antigen (HbsAg) and Hepatitis C antibody.
- 8 Subjects were randomized to one of the six dosing sequences.
- 9 Admission to the clinic for Period 1 was the afternoon prior (at least 18 hours) to morning dose. For Periods 2 and 3, admission was the evening prior (at least 12 hours) to morning dose.
- 10 Spontaneously reported AEs were collected throughout. Non-directed questioning occurred.
- 11 Study Completion procedures were conducted 96 hours (±2 hours) post-dose in Period 3.
- 12 A telephone contact occurred approximately 30 days (+2 days) post-discontinuation of study drug to collect information on ongoing AEs and SAEs and to collect any new related AEs and any new onset SAEs.
- 13 The duration of participation for each subject, excluding the Screening visit, was approximately 20 days (from the day prior to the first dose of Period 1 through 96 hours following the last dose of Period 3) assuming a 7-day washout period between doses.

2.7.6.1.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-4 に示す。

本治験には 48 例が登録され、いずれかの投与順序に無作為に割付けられた。42 例が治験を完了し、6 例が治験責任医師の判断により治験を中止した [投与期 1 が 2 例 (被験者 ID 1001 及び 1008), 投与期 2 が 4 例 (被験者 ID 1013, 1021, 1023 及び 1024)]。投与期 1 では、1 例 (被験者 1001, 投与順序 1) が重篤な有害事象の低血圧、1 例 (被験者 ID 1008, 投与順序 2) が失神 (重篤な有害事象) のためにいずれも Day 4 で中止した。投与期 2 では、中止した被験者 4 例中 3 例が投与前に、1 例 (被験者 ID 1023) が投与後に中止した。投与期 2 の中止例のうち、1 例 (被験者 ID 1013, 投与順序 2) が有害事象の浮動性めまい、1 例 (被験者 ID 1021, 投与順序 6) が投与前の血圧低値、1 例 (被験者 ID 1023, 投与順序 1) が有害事象の過敏症、1 例 (被験者 ID 1024,

投与順序 2) が投与前の血圧低値のためにいずれも Day 1 で中止した。

表 2.7.6.1-4 被験者の内訳

	Total
Planned	48
Dropped by Investigator	6
Completed	42
Discontinued Early	6
Adverse Event (Subjects 1001, 1008, 1013, and 1023)	4
Other: Borderline predose low blood pressure (Subject 1021)	1
Other: Low blood pressure (Subject 1024)	1
Treatment A: (4 x 1mg S-877503, Fasted)	
Dosed	47
Completed	45
Included in Safety Population	47
Included in PK Population	47
Treatment B: (1 x 4mg S-877503, Fed)	
Dosed	42
Completed	42
Included in Safety Population	42
Included in PK Population	42
Treatment C: (1 x 4mg S-877503, Fasted)	
Dosed	44
Completed	43
Included in Safety Population	44
Included in PK Population	44

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 4]

## (2) 解析対象集団

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は、いずれも投与 A が 47 例、投与 B が 42 例、投与 C が 44 例であった (表 2.7.6.1-4)。

## (3) 被験者の背景因子

被験者の背景因子を表 2.7.6.1-5 に示す。

本治験には女性 32 例及び男性 16 例が参加した。48 例の被験者の人種の内訳は、黒人 2 例、白人 10 例、ヒスパニック系 35 例、混血人種 1 例であった。平均年齢は 35.1 歳 (範囲：19～55 歳)、平均体重は 163.8 ポンド (範囲：111～269 ポンド)、平均身長は 65.5 インチ (範囲：58～73 インチ) であった。体格は、普通 27 例、大柄 13 例、小柄 8 例であった。

全体として、男性及び女性被験者のベースライン時のデータは標準的であった。治験の群内及び群間で人口統計学的特性及びその他のベースライン時のデータに大きな差はないと考えられた。

表 2.7.6.1-5 被験者の背景因子

Characteristic		All Subjects Treated (N=48)	
Age (yr)	N	48	
	Mean (SD)	35.1	(11.6)
	Median (Min, Max)	34.0	(19, 55)
Frame, n(%)	Small	8	(17%)
	Medium	27	(56%)
	Large	13	(27%)
Race, n(%)	Black	2	(4%)
	Caucasian	10	(21%)
	Hispanic	35	(73%)
	Mixed	1	(2%)
Sex, n(%)	Female	32	(67%)
	Male	16	(33%)
Weight (lb)	N	48	
	Mean (SD)	163.8	(35.5)
	Median (Min, Max)	158.5	(111, 269)
Height (in)	N	48	
	Mean (SD)	65.5	(3.8)
	Median (Min, Max)	65.5	(58, 73)

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 5]

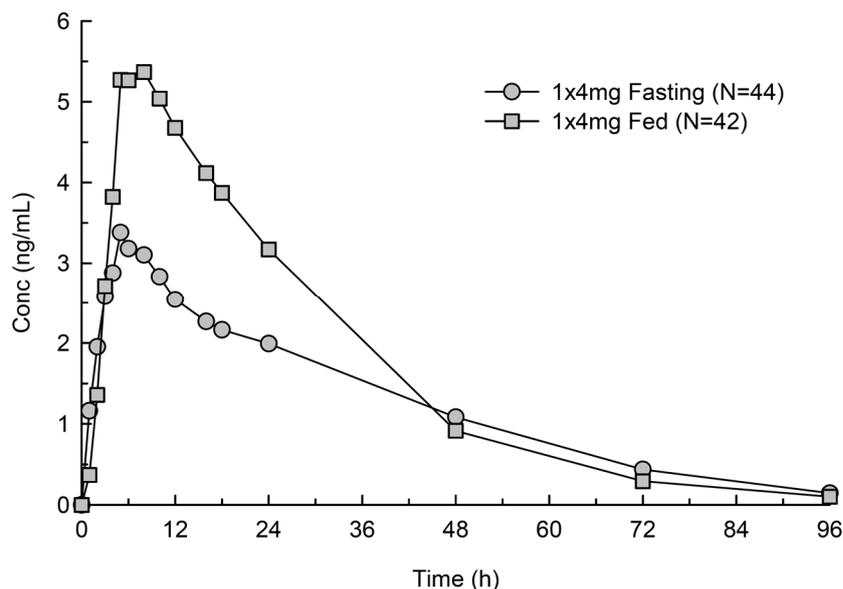
#### (4) 薬物動態

##### (A) S-877503 のバイオアベイラビリティへの食事の影響

食後及び空腹時に 4 mg 錠 × 1 錠を単回経口投与した時の平均血漿中グアンファシン濃度、グアンファシンの薬物動態パラメータの要約及び分散分析による薬物動態パラメータの比較をそれぞれ図 2.7.6.1-2, 表 2.7.6.1-6 及び表 2.7.6.1-7 に示す。

S-877503 4 mg 錠を標準的な高脂肪朝食と共に投与した時、血漿中グアンファシン濃度が上昇し、関連する薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ) が増大した。空腹時投与時に対する食後投与時の幾何最小二乗平均の比は、 $C_{max}$  が 175%,  $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  が約 138%であった。これらの 3 つのパラメータの 90% CI はいずれも 80%~125%の同等性の範囲を上回り、グアンファシンの吸収は高脂肪食摂取により影響を受けることが示唆された。

図 2.7.6.1-2 食後及び空腹時 4 mg 錠 × 1 錠単回経口投与時の平均血漿中グアンファシン濃度



[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Figure 3]

表 2.7.6.1-6 食後及び空腹時 4 mg 錠 × 1 錠単回経口投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約

Parameter*	1×4 mg Fed (N = 42)	1×4 mg Fasting (N = 44)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.92 ± 1.42	3.56 ± 1.32
T <sub>max</sub> (h)	6.02 (4.00 - 24.1)	5.01 (3.00 - 48.0)
AUC <sub>0-last</sub> (h·ng/mL)	161 ± 48.4	120 ± 47.1
AUC <sub>0-inf</sub> (h·ng/mL)†	164 ± 50.1	125 ± 51.0
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )†	0.0489 ± 0.0083	0.0456 ± 0.0098
t <sub>1/2,z</sub> (h)†	14.6 ± 2.43	16.0 ± 4.15
CL/F†		
(mL/min)	445 ± 141	617 ± 234
(mL/min/kg)	5.98 ± 1.94	8.35 ± 3.31
V <sub>z</sub> /F†		
(L)	557 ± 195	833 ± 322
(L/kg)	7.40 ± 2.25	11.1 ± 4.04

\*Arithmetic mean ± standard deviation except for t<sub>max</sub> for which the median and range are reported.

†n for AUC<sub>0-inf</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2,z</sub>, CL/F and V<sub>z</sub>/F = 41 for 1×4 mg Fasting due to the lack of a log-linear decay.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 8]

表 2.7.6.1-7 食後及び空腹時 4 mg 錠 × 1 錠単回経口投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータの比較

Parameter	Geometric Mean Ratio (%)*		
	Estimate	90% Confidence Interval	
C <sub>max</sub>	174.57	161.56	→ 188.62
AUC <sub>0-last</sub>	138.94	129.09	→ 149.54
AUC <sub>0-inf</sub>	137.27	127.02	→ 148.34

\*Ratio of fed to fasting. Based on analysis of natural log-transformed data.

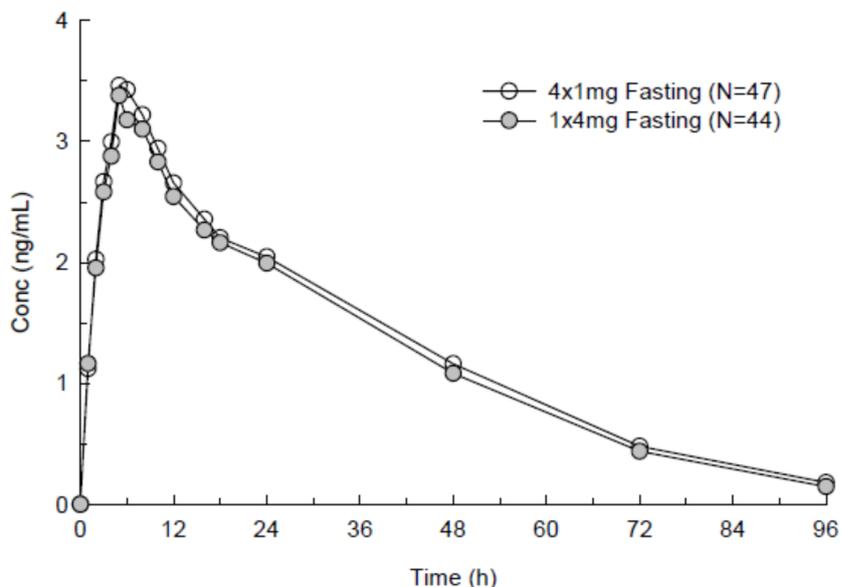
[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 9]

(B) S-877503 4 mg 錠と 1 mg 錠の生物学的同等性

空腹時に S-877503 4 mg を 4 mg 錠 × 1 錠及び 1 mg 錠 × 4 錠として単回経口投与した時の平均血漿中グアンファシン濃度，グアンファシンの薬物動態パラメータの要約及び分散分析による薬物動態パラメータの比較をそれぞれ図 2.7.6.1-3, 表 2.7.6.1-8 及び表 2.7.6.1-9 に示す。

S-877503 4 mg 錠 × 1 錠投与時と 1 mg 錠 × 4 錠投与時の平均血漿中グアンファシン濃度はほぼ同様の推移を示した。さらに， $C_{max}$ ， $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の平均値も同程度であり，1 mg 錠 × 4 錠と 4 mg 錠 × 1 錠の幾何最小二乗平均の比の 90% CI は，80%～125%の同等性の範囲に含まれ，これらの 2 製剤の生物学的同等性が示された。

図 2.7.6.1-3 空腹時に S-877503 4 mg を 4 mg 錠 × 1 錠及び 1 mg 錠 × 4 錠として単回経口投与した時の平均血漿中グアンファシン濃度



[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Figure 4]

表 2.7.6.1-8 空腹時に S-877503 4 mg を 4 mg 錠 × 1 錠及び 1 mg 錠 × 4 錠として単回経口投与した時のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約

Parameter*	4×1 mg Fasting (N = 47)	1×4 mg Fasting (N = 44)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.63 ± 1.15	3.56 ± 1.32
t <sub>max</sub> (h)	5.01 (3.01 - 10.0)	5.01 (3.00 - 48.0)
AUC <sub>0-last</sub> (h·ng/mL)	126 ± 43.8	120 ± 47.1
AUC <sub>0-inf</sub> (h·ng/mL)†	133 ± 55.5	125 ± 51.0
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )†	0.0430 ± 0.0097	0.0456 ± 0.0098
t <sub>1/2,z</sub> (h)†	17.4 ± 6.26	16.0 ± 4.15
CL/F† (mL/min)	564 ± 176	617 ± 234
(mL/min/kg)	7.63 ± 2.34	8.35 ± 3.31
Vz/F† (L)	803 ± 246	833 ± 322
(L/kg)	10.8 ± 2.90	11.1 ± 4.04

\*Arithmetic mean ± standard deviation except for t<sub>max</sub> for which the median and range are reported.

†n for AUC<sub>0-inf</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2,z</sub>, CL/F and Vz/F = 44 for 4×1 mg Fasting and 41 for 1×4 mg Fasting due to the lack of a log-linear decay.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 10]

表 2.7.6.1-9 空腹時に S-877503 4 mg を 4 mg 錠 × 1 錠及び 1 mg 錠 × 4 錠として単回経口投与した時のグアンファシンの薬物動態パラメータの比較

Parameter	Geometric Mean Ratio (%)*		
	Estimate	90% Confidence Interval	
C <sub>max</sub>	101.59	94.08	→ 109.70
AUC <sub>0-last</sub>	106.11	98.65	→ 114.14
AUC <sub>0-inf</sub>	106.97	98.83	→ 115.77

\*Ratio of 4×1 mg to 1×4 mg. Based on analysis of natural log-transformed data.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 11]

## (5) 安全性

### (A) 投与期間の内訳

48 例中 42 例の被験者が全ての S-877503 4 mg の単回経口投与 [投与 A (S-877503 1 mg 錠 × 4 錠空腹時), 投与 B (S-877503 4 mg 錠 × 1 錠食後) 及び投与 C (S-877503 4 mg 錠 × 1 錠空腹時)] を受けた。4 例 (被験者 ID 1001, 1008, 1013 及び 1024) は投与 A のみ, 1 例 (被験者 ID 1021) は投与 C のみ, 1 例 (被験者 ID 1023) は投与 A 及び投与 C を受けた後に治験を中止した。

### (B) 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-10 に示す。

48 例中 32 例 (67%) に治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) が 129 件報告された [投与 A 実施後の 47 例中 16 例 (34%), 投与 B 実施後の 42 例中 16 例 (38%), 投与 C 実施後の 44 例中 19 例 (43%) ]。

各投与方法での有害事象の発現率を性別に評価した結果、発現率は3つの投与方法の全てで女性が男性より高かった（投与 A で男性 13%及び女性 45%，投与 B で男性 31%及び女性 42%，投与 C で男性 31%及び女性 50%）。

本治験で報告された TEAE は全て軽度又は中等度であった。129 件の TEAE のうち、治験薬との因果関係は、78 件（60%）が関連あるかもしれない、9 件（7%）がおそらく関連あり、42 件（33%）が関連なしと治験責任医師により判断された。中等度の有害事象は 5 例の被験者に 5 件報告された。

本治験で最も多くの被験者に報告された TEAE は、48 例中 9 例（19%）に 14 件報告された浮動性めまいであった。その他の主な有害事象は口内乾燥、頭痛、傾眠及び疲労であった。

表 2.7.6.1-10 有害事象の発現状況

	No. (%) of Subjects [a] N=48	No. of AEs
Total AEs		
Prior To First Dose	2 (4%)	2
Treatment Emergent	32 (67%)	129
Total	33 (69%)	131
Related AE [b]	25 (52%)	87
AEs Causing Termination	4 (8%)	4
SAEs	2 (4%)	3
AEs Leading To Death	0 (0%)	0

[a] A subject is counted at most once for multiple occurrences of an AE.

[b] AEs considered to have a probable or possible relationship to study medication.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 12]

(C) 有害事象・副作用の一覧

5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.1-11 に、因果関係別の全 TEAE の発現件数を表 2.7.6.1-12 に示す。

器官別大分類別では神経系障害が最も多く、48 例中 18 例（38%）に報告された。本治験で報告された神経系障害に属する有害事象は、浮動性めまい、味覚異常、頭痛、傾眠、失神及び振戦であった。浮動性めまいは 48 例中 9 例（19%）に報告され、本治験で最も発現例数の多い TEAE であった。浮動性めまいの発現時期は、投与 A の後が 4 例、投与 B の後が 3 例、投与 C の後が 4 例であった。

表 2.7.6.1-11 5%以上の被験者に発現した TEAE

Adverse Event*	Treatment			Total (N=48)
	A (N=47)	B (N=42)	C (N=44)	
心臓障害				
動悸	1 (2 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	3 (6 %)
胃腸障害				
口内乾燥	4 (9 %)	4 (10 %)	2 (5 %)	8 (17 %)
口唇乾燥	1 (2 %)	3 (7 %)	2 (5 %)	5 (10 %)
悪心	2 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	3 (6 %)
全身障害および投与局所様態				
疲労	2 (4 %)	3 (7 %)	2 (5 %)	6 (13 %)
神経系障害				
浮動性めまい	4 (9 %)	3 (7 %)	4 (9 %)	9 (19 %)
味覚異常	3 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (6 %)
頭痛	3 (6 %)	2 (5 %)	3 (7 %)	7 (15 %)
傾眠	4 (9 %)	1 (2 %)	3 (7 %)	8 (17 %)
振戦	1 (2 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	3 (6 %)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻閉	1 (2 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	3 (6 %)
咽喉頭疼痛	1 (2 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	3 (6 %)
副鼻腔うっ血	1 (2 %)	2 (5 %)	0 (0 %)	3 (6 %)
血管障害				
低血圧	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	4 (8 %)
蒼白	2 (4 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	3 (6 %)

Note: \* Adverse events are classified according to MedDRA Version 7.0.

Treatment A = 4×1 mg S-877503 Tablets, Fasted

Treatment B = 1×4 mg S-877503 Tablets, Fed

Treatment C = 1×4 mg S-877503 Tablets, Fasted

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 13]

表 2.7.6.1-12 因果関係別の全 TEAE の発現件数

Adverse Event*	Treatment						Total	
	A		B		C		Related	Unrelated
Number of Adverse Events	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated
心臓障害								
動悸	1	0	0	0	2	0	3	0
眼障害								
眼痛	0	0	0	0	1	0	1	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	1	0	1
胃腸障害								
腹部不快感	0	0	0	0	1	0	1	0
腹痛	0	0	3	0	0	0	3	0
上腹部痛	1	1	0	0	0	0	1	1
口内乾燥	4	0	4	0	2	0	10	0
口唇乾燥	1	0	3	0	2	0	6	0
軟便	0	0	1	0	0	0	1	0
悪心	2	0	0	0	0	1	2	1
口内炎	0	0	1	0	0	0	1	0
嘔吐	1	0	0	0	1	0	2	0
全身障害および投与局所様態								
投与部位皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	1
投与部位そう痒感	0	1	0	0	0	0	0	1
無力症	1	0	0	1	0	0	1	1
活力増進	0	0	1	0	0	0	1	0
疲労	2	0	3	0	2	0	7	0
飢餓	0	0	1	0	0	0	1	0
免疫系障害								
過敏症	0	0	0	0	1	0	1	0
感染症および寄生虫症								
単純ヘルペス	0	2	0	0	0	0	0	2
臨床検査								
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1	0	1
血圧上昇	0	0	0	1	0	0	0	1
体温上昇	0	0	0	0	0	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0	0	0	1	0	0	0	1
頸部痛	1	0	0	0	0	0	1	0
四肢痛	0	0	0	0	1	0	1	0
重感	1	0	0	0	0	0	1	0
神経系障害								
浮動性めまい	5	2	2	1	4	0	11	3
味覚異常	3	0	0	0	0	0	3	0
頭痛	1	2	2	0	2	1	5	3
傾眠	4	0	1	0	3	0	8	0
失神	1	0	0	0	0	0	1	0
振戦	0	2	0	1	1	0	1	3
精神障害								
不安	0	0	1	0	0	0	1	0
多幸気分	1	0	0	0	0	0	1	0
過覚醒	0	0	1	0	0	0	1	0
不眠症	0	0	0	0	1	0	1	0
神経過敏	1	0	0	0	0	0	1	0

Adverse Event*	Treatment						Total	
	A		B		C		Related	Unrelated
	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated
生殖系および乳房障害								
女性陰部そう痒症	0	0	0	0	0	1	0	1
膣分泌物	0	0	0	0	0	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	0	0	1	0	1	0	2
呼吸困難	1	0	0	0	0	0	1	0
鼻閉	1	0	0	0	0	2	1	2
咽喉頭疼痛	0	1	0	1	0	1	0	3
気道うっ血	0	0	0	1	0	0	0	1
鼻漏	0	0	0	1	0	0	0	1
副鼻腔うっ血	0	1	0	2	0	0	0	3
くしゃみ	0	0	0	0	0	1	0	1
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	0	0	0	0	0	1	0	1
全身性皮疹	0	0	0	1	0	0	0	1
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1	0	1
血管障害								
低血圧	2	0	0	0	2	0	4	0
蒼白	1	2	0	1	1	0	2	3

Note: \* Adverse events are classified according to MedDRA Version 7.0.

Related includes Possibly Related and Probably Related.

Treatment A = 4 × 1 mg S-877503 Tablets, Fasted

Treatment B = 1 × 4 mg S-877503 Tablets, Fed

Treatment C = 1 × 4 mg S-877503 Tablets, Fasted

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, Table 14]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.1-13 に示す。

重篤な TEAE は 2 例に 3 件発現した。

表 2.7.6.1-13 重篤な TEAE 発現症例の一覧

投与方法	被験者 ID	投与期間 (日) <sup>a</sup>	性別/人種	年齢 (歳)	有害事象名 <sup>b</sup>	発現日 (日) <sup>c</sup>	転帰	持続期間 (日) <sup>d</sup>	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
投与 A <sup>e</sup>	1001	1	女/ ヒスパニック系	55	低血圧 [Hypotension]	1	回復	1	中等度	重篤	中止	おそらく関連あり
					口内乾燥 [Dry mouth]	2	回復	3	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					味覚異常 [Sour taste in mouth]	2	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
1008	1	1	女/ ヒスパニック系	26	失神 [Fainted]	1	回復	1	中等度	重篤	中止	おそらく関連あり
					浮動性めまい [Dizziness]	1	回復	1	軽度	非重篤	なし	おそらく関連あり
					低血圧 [Hypotension]	1	回復	3	軽度	重篤	なし	おそらく関連あり
					傾眠 [Sleepy]	1	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					浮動性めまい [Dizziness]	7	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
					頭痛 [Headache]	7	不明	不明	軽度	非重篤	なし	関連なし
					蒼白 [Pale]	7	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
					振戦 [Shaky]	7	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
					浮動性めまい [Dizziness]	11	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
					蒼白 [Pale]	11	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
振戦 [Shaky]	11	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし					

a 治験薬服薬終了日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

b MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].

c 有害事象発現日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

d 転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1.

e 投与 A : S-877503 1 mg 錠 × 4 錠, 空腹時

[出典 : 添付資料 5.3.1.1-01, Appendices 2.4, 2.5.4.2, 2.7.1, and 2.7.2]

(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.1-14 に示す.

投与中止に至った TEAE は 4 例に 4 件発現した (2 例での重篤な TEAE 2 件を含む).

表 2.7.6.1-14 投与中止に至った TEAE の一覧

投与方法	被験者 ID	投与期間 (日) <sup>a</sup>	性別/人種	年齢 (歳)	有害事象名 <sup>b</sup>	発現日 (日) <sup>c</sup>	転帰	持続期間 (日) <sup>d</sup>	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係
投与 A <sup>e</sup>	1001	1	女/ ヒスパニック系	55	低血圧 [Hypotension]	1	回復	1	中等度	中止	おそらく関連あり
	1008	1	女/ ヒスパニック系	26	失神 [Fainted]	1	回復	1	中等度	中止	おそらく関連あり
	1013	1	女/ ヒスパニック系	28	浮動性めまい [Lightheadedness]	2	回復	7	中等度	中止	関連ある かもしれない
投与 C <sup>f</sup>	1023	1	女/ 混血人種	40	過敏症 [Allergic reaction]	1	回復	1	軽度	中止	関連ある かもしれない

a 当該事象が発現した投与期の治験薬服薬終了日 - 当該事象が発現した投与期の治験薬服薬開始日 + 1.

b MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].

c 有害事象発現日 - 当該事象が発現した投与期の治験薬服薬開始日 + 1.

d 転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1.

e 投与 A : S-877503 1 mg 錠 × 4 錠, 空腹時

f 投与 C : S-877503 4 mg 錠 × 1 錠, 空腹時

[出典 : 添付資料 5.3.1.1-01, Appendices 2.1, 2.4, 2.5.4.2, 2.7.1, and 2.7.2]

#### (F) 臨床検査

臨床検査値に治験薬と関連のある傾向は認められなかった。

#### (G) 診察

投与期 3 の早期中止時診察で、4 例にスクリーニング時からの変化が認められた。1 例で血圧低値及び浮動性めまい、2 例で血圧低値が認められた。もう 1 例では、軽度の有害事象の眼瞼浮腫が投与期 3 の投与 C の約 1 日後に発現した。診察時に左下眼瞼内部に浮腫・紅斑部がみられ、霰粒腫と考えられた。本有害事象は治験薬と関連なしと判断され、発現から約 3 日後に回復した。

#### (H) バイタルサイン

投与後のバイタルサイン (体温, 呼吸数, 脈拍数, 血圧) の平均値は全て基準範囲内で推移した。呼吸数及び体温の平均値にベースラインからの著しい変化はみられなかった。

予測されたとおり、S-877503 の空腹時投与及び食後投与のいずれにおいても、収縮期及び拡張期血圧の平均値はベースラインからわずかに低下した。投与後の血圧及び脈拍数の平均値は全ての投与方法で概ね同様の傾向を示し、投与方法による明らかな差はみられなかった。

治験中にバイタルサインに関する有害事象 (低血圧, 失神, 動悸, 血圧上昇及び体温上昇) が 8 例に認められた。

#### (I) 心電図

個々の心電図異常は、いずれも治験責任医師により、本治験の状況下では臨床的に重要で

ないと判断された。本治験では心電図に関する有害事象は報告されなかった。

#### 2.7.6.1.3 結論

高脂肪食と共に S-877503 を投与した時、空腹時と比較して、 $C_{max}$  は 75%、AUC は約 38% 増大し、グアンファシンの薬物動態は高脂肪食摂取により影響を受けることが示された。

S-877503 4 mg 錠 × 1 錠と 1 mg 錠 × 4 錠は生物学的に同等であった。

健康成人被験者 (男女) に対する S-877503 錠 4 mg の単回経口投与は、食後投与及び空腹時投与のいずれも安全であり、忍容性も概ね良好であった。低血圧及び浮動性めまいが全ての投与方法で認められた。

2.7.6.2 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111)

[添付資料 5.3.3.1-01]

2.7.6.2.1 試験方法

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	A3111
実施地域	日本
種類	単一施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照
目的	<p>主要目的 日本人健康成人を対象として, S-877503 を単回及び反復経口投与したときの安全性, 忍容性及び薬物動態を検討する.</p> <p>副次目的 非ヒスパニック系白人健康成人を対象として, S-877503 を単回及び反復経口投与した時の安全性, 忍容性及び薬物動態を検討する. 日本人と非ヒスパニック系白人との健康成人間で安全性及び薬物動態プロファイルを比較する.</p>
治験デザイン	<p>本治験は, 日本人及び非ヒスパニック系白人の健康成人を対象として, S-877503 を単回及び反復経口投与したときの安全性, 忍容性及び薬物動態を評価する, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験である. 本治験は, 投与期 1, 投与期 2, 漸減期及び事後観察期で構成される.</p> <p>本治験には健康男性被験者 30 例 (日本人 15 例及び非ヒスパニック系白人 15 例) を登録した. 性別, 年齢 (<math>\pm 10</math> 歳) 及び Body Mass Index (BMI) (<math>\pm 15\%</math>) を基準として, 日本人被験者を非ヒスパニック系白人被験者に適合させた. 被験者背景が適合している 12 組に S-877503 を投与し, 3 組にプラセボを投与した.</p> <p><u>スクリーニング期:</u> Day -28~-2 に被験者の適格性を確認し, さらに Day -1 でも再確認した. 被験者は Day -1 の入院時検査実施後に治験実施医療機関に入院した.</p> <p><u>投与期 1:</u> Day 1 の投与前に, Day -1 での全ての安全性評価結果に基づき, 被験者が適格であることを治験責任医師が確認した. Day 1 に被験者は S-877503 1 mg 又はプラセボに無作為に割付けられた. 被験者は, 投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食し, 投与 2 時間前から投与 30 分後まで絶飲した. Day 1 に, 両人種の被験者は同じ標準食を取った. また, ファーマコゲノミクス解析用の追加の血液検体を Day 1 に採取した. 本解析への参加は任意であるため, 検体を採取しなかった場合でも, 本治験への参加に対する被験者の適格性に影響はなかった.</p> <p><u>投与期 2:</u> 投与期 2 は投与期 1 での投与 72 時間後の評価により開始し, これらの評価の一部を投与期 2 の投与前評価とした. 被験者は投与期 1 と同じ投与群とし, 以下の用法・用量で S-877503 又はプラセボの投与を受けた.</p> <p>Day 4~8 : S-877503 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 9~13 : S-877503 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 14~18 : S-877503 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 19~23 : S-877503 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与</p> <p>原則として投与 8 時間前から投与 1 時間後まで絶食とし, Day 8, Day 13, Day 18 及び Day 23 は, 投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした. 食事は, 両人種の被験者で同一の標準食とした.</p> <p><u>漸減期:</u></p>

項目	内容
	<p>投与期 2 の Day 23 に治験薬の最終投与を行った後,以下の用法・用量で S-877503 を入院下で漸減投与した.                      Day 24~25 : S-877503 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与                      Day 26~27 : S-877503 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与                      Day 28~29 : S-877503 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与                      本治験の早期中止時, 治験薬を漸減投与することで被験者に有害事象が発現することが予想された場合, 治験責任医師の判断で用量を漸減せずに投与を中止した. 被験者は, Day 29 に全ての評価終了後又は中止時の評価終了後に退院した.  <u>事後観察期:</u>                      持続中又は新規の有害事象・重篤な有害事象及び併用薬の変更を確認するため, 退院から 7 日後 (±2 日) に来院又は電話による追跡調査を行った.</p>
<p>主な選択基準</p>	<p>両親が共に日本人である又は両親が共に非ヒスパニック系白人 (ただし, 本人が日本国籍を有する又は外国人登録証明書の交付を受けている日本在住の者) である, 同意取得時に 20~55 歳の男性又は女性. BMI が 18.0~30.0 (kg/m<sup>2</sup>) で, 体重 50 kg 以上の者. ただし, 性別, 年齢 (±10 歳) 及び BMI (±15%) を基準として日本人被験者を非ヒスパニック系白人被験者に適合させた.</p>
<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 以下のいずれかの基準を満たし, 自殺のリスクがあると判断された者.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 自殺企図の既往がある者.</li> <li>● 自殺念慮を有する者又はその既往がある者.</li> <li>● コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 4 又は 5, あるいは自殺行動に関する質問のいずれかが「はい」に該当し, それが過去 6 ヶ月以内の事象であった者.</li> </ul> </li> <li>2. 高血圧の既往がある者又はスクリーニング時の安静時坐位収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者. ただし, 本基準を超えた場合, 10 分間安静後, 坐位収縮期血圧を 1 回のみ再測定可とした.</li> <li>3. 症候性又は臨床的に意味のある起立性低血圧, あるいは失神の既往があると治験責任 (分担) 医師が判断した者.</li> <li>4. 何らかの治療が必要な者, 治験の完了が困難な医学的障害を有する者, 治験薬の服薬規定又は治験手順から逸脱する可能性を有する者, あるいは身体的又は精神疾患を有する者.</li> </ol>
<p>目標症例数</p>	<p>30 例 (S-877503 群 24 例, プラセボ群 6 例)</p>
<p>治験薬</p>	<p>S-877503 : 1, 2, 3 又は 4 mg                      プラセボ</p>
<p>投与方法</p>	<p>被験者背景が適合している日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者を 2 名 1 組として治験に組入れ, S-877503 又はプラセボのいずれかの投与群に無作為に割付けた (S-877503 群 12 組, プラセボ群 3 組).                      Day 1 の無作為割付け後, 全被験者が連続する 2 投与期 (投与期 1 及び投与期 2) に組入れられ, 続けて漸減期に移行した. S-877503 群の被験者は以下の用法・用量で投与した.                      投与期 1 :  <ul style="list-style-type: none"> <li>● S-877503 1 mg (Day 1)</li> </ul>                     投与期 2 :  <ul style="list-style-type: none"> <li>● S-877503 1 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 (Day 4~8)</li> <li>● S-877503 2 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 (Day 9~13)</li> <li>● S-877503 3 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 (Day 14~18)</li> <li>● S-877503 4 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 (Day 19~23)</li> </ul>                     漸減期 :  <ul style="list-style-type: none"> <li>● S-877503 3 mg を 1 日 1 回 2 日間投与 (Day 24~25)</li> <li>● S-877503 2 mg を 1 日 1 回 2 日間投与 (Day 26~27)</li> </ul> </p>

項目	内容
	<p>● S-877503 1 mg を 1 日 1 回 2 日間投与 (Day 28~29)                      プラセボ群の被験者には各投与時点でプラセボを投与した。</p>
投与期間	27 日間 (Day 1 及び Day 4~29)
評価項目	<p>薬物動態：                      血漿中及び尿中guanfacin濃度に基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。                      最高血漿中薬物濃度 (<math>C_{max}</math>)、最高血漿中薬物濃度到達時間 (<math>T_{max}</math>)、終末相消失速度定数 (<math>\lambda_z</math>)、終末相消失半減期 (<math>t_{1/2,z}</math>)、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)、みかけの全身クリアランス (CL/F)、みかけの終末相分布容積 (Vz/F)、尿中排泄量 (Aeu)、投与量に対する尿中排泄率 (Feu) 及び腎クリアランス (CL<sub>R</sub>)</p> <p>安全性：                      治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)、血圧及び脈拍数、心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査) 及び C-SSRS</p>
主な解析方法	<p><u>薬物動態</u>                      用量比例性は、パワーモデルを用いて反復投与時の <math>C_{max}</math> 及び投与間隔時間あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-τ</sub>) と用量との関係を日本人及び非ヒスパニック系白人それぞれについて検討した。検討した用量範囲で用量比例性が認められなかった場合、<math>C_{max}</math> 及び AUC<sub>0-τ</sub> の自然対数変換値の用量群間比を、分散分析 (ANOVA) を用いて解析した。1 mg 単回投与時と反復投与時の薬物動態推移の不変性、反復投与時の CL/F 及び CL/F/kg の用量非依存性、反復投与時の <math>C_{max}</math> 及び AUC の蓄積率並びに日本人と非ヒスパニック系白人の被験者間での薬物動態パラメータの比較を、ANOVA を用いて検討した。</p> <p>安全性：                      安全性は、有害事象、血圧及び脈拍数、心電図、C-SSRS 及び臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査) に基づき評価した。</p> <p><u>有害事象</u>                      有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 15.0 を用いてコード化した。有害事象は、治験薬の初回投与日から投与終了後 3 日以内に発現した又は悪化した事象を TEAE と定義した。有害事象が治験開始前、治験薬投与中又は治験終了後のいずれの時期に発現したかが明らかでない場合 (日付が欠落している又は不完全な場合) は、常に TEAE とみなした。                      TEAE の事象数、発現例数及び発現率を、投与群別及び全体について、人種ごとに、器官別大分類及び基本語別に示した。                      重篤な有害事象、投与中止に至った TEAE、高度の TEAE 及び治験薬と関連ありの TEAE についても同様に要約した。</p> <p><u>血圧及び脈拍数</u>                      起立時収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について、人種ごとに、各観測時点での要約統計量を用いて投与群別に要約した。また、人種ごとに、各観測時点での血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量を投与群別に要約した。ベースラインは、本治験の単回投与及び反復投与共に、初回投与前と定義した。</p> <p><u>心電図パラメータ</u>                      心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔について、人種ごとに、各観測時点での要約統計量を用いて投与群別に要約した。QT 間隔は、QTcB 及び QTcF の補正值を用いた。心電図所見 (正常又は異常) は、人種ごとに、各観測時点で投与群別に集計し、異常率を算出した。</p> <p><u>臨床検査データ</u>                      臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査) 及びベースラインからの変化量について、人種ごとに、各観測時点での要約統計量を用いて投与群別に要約した。臨床検査値は、基準値をもとに正異を判定し、人種ごとに、各観測</p>

項目	内容
	時点での異常例を投与群別に集計した。臨床検査の基準値は施設基準値に従った。 その他 治験中止理由及び治験薬投与中止時投与量について、人種ごとに投与群別に要約した。 C-SSRS について、各観測時点での結果を人種ごとに投与群別に集計した。
治験期間	20██年██月██日～20██年██月██日

治験デザインを [図 2.7.6.2-1](#) に、実施スケジュールを表 [2.7.6.2-2](#) に示す。

図 2.7.6.2-1 治験デザイン

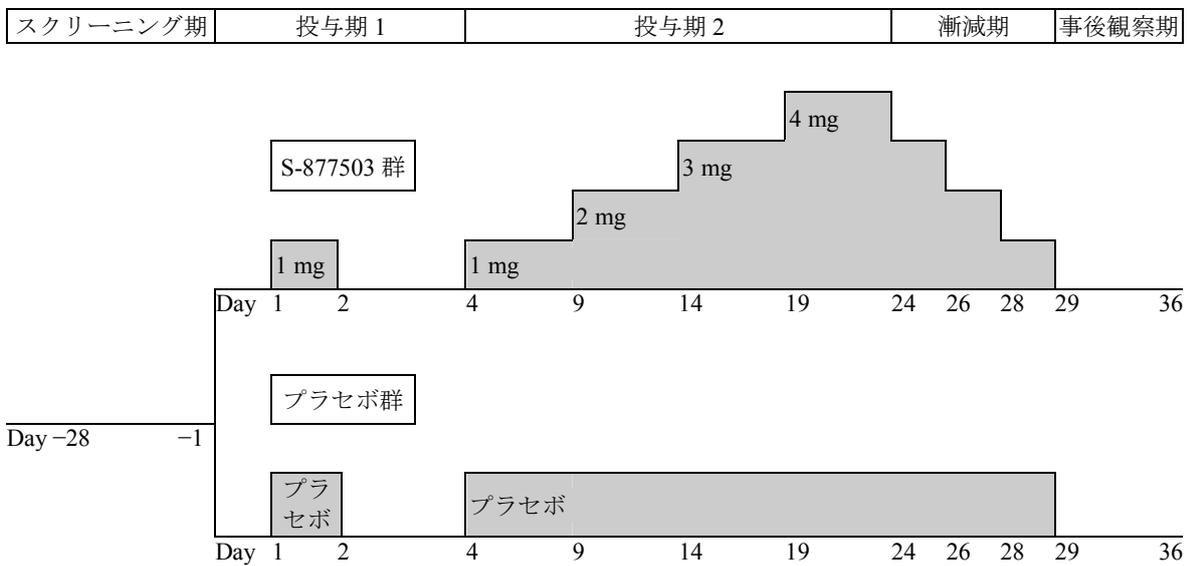


表 2.7.6.2-2 実施スケジュール

期間	スクリーニング期		投与期 1		投与期 2													漸減期		事後観察 <sup>j</sup>
	Day	-28 ~-2	-1	1	2~3	4	5~7	8	9	10~ 12	13	14	15~ 17	18	19	20~ 22	23 <sup>h</sup>	24~ 28	29 <sup>i</sup>	36 (±2)
同意取得	✓																			
選択/除外基準	✓	✓																		
背景因子	✓	✓																		
診察	✓	✓	✓		✓			✓			✓			✓			✓		✓	
身長, 体重	✓																			
血圧, 脈拍数 (坐位)	✓																			
血圧, 脈拍数 <sup>a</sup>	✓	✓	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>														
心電図	✓	✓	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>c</sup>	✓		✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>									
臨床検査	✓	✓								✓ <sup>b</sup>							✓ <sup>b</sup>		✓ <sup>b</sup>	
HIV 抗原・抗体, HBs 抗原, HCV 抗体	✓																			
妊娠検査	✓	✓																		✓
尿中薬物検査	✓																			
アルコール検査	✓	✓																		
C-SSRS	✓	✓			✓ <sup>d</sup>												✓ <sup>d</sup>			✓ <sup>d</sup>
治験薬割付			✓																	
治験薬投与			✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PK 用採血			✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>e</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>e</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>e</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>e</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>e</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>f</sup>
PK 用採尿			✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>												✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>f</sup>		
PGx 用採血			✓ <sup>g</sup>																	
入院		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
退院																				✓
有害事象確認	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
前治療/併用薬確認	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

- a 仰臥位血圧及び脈拍数 (仰臥位を 5 分以上維持した後に測定) 並びに立位血圧及び脈拍数 (立位を 3 分以上維持した後に測定) を含む。
- b 詳細な実施時期, 実施回数については, 治験実施計画書 表 2 を参照。
- c Day 2 のみ実施する。
- d Day 4, Day 23, Day 29 の C-SSRS の実施時期は定めていない。
- e Day 5, Day 10, Day 15, Day 20 は採血しない。詳細は治験実施計画書 表 2 を参照。
- f Day 24 のみ採取する。詳細は治験実施計画書 表 2 を参照。
- g PGx の同意書に署名した被験者から, Day 1 の割付け後に採取する。
- h 投与期中止の場合にも実施する。
- i 漸減期中止の場合にも実施する。
- j 事後観察は, 継続中又は新規の有害事象及び併用薬の変更を確認するため, 退院後, 7 (±2) 日間に来院又は電話連絡で実施する。

2.7.6.2.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す。

本治験では, 75 例の被験者をスクリーニングした。そのうちの 30 例 (被験者背景が適合している日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者 15 組) を登録し, 無作為に割付け, 治験薬を投与した。被験者背景が適合している 12 組に実薬 (S-877503) の単回及び反復投与, 3 組にプラセボの単回及び反復投与を行った。

無作為に割付けられた被験者 30 例のうち、28 例が予定された通り全ての治験手順を完了し、2 例 [S-877503 群の日本人被験者 1 例 (被験者 ID 1AA030) 及び S-877503 群の非ヒスパニック系白人被験者 1 例 (被験者 ID 1AA059)] が個人的理由 (「被験者の申し出」に分類) により、それぞれ Day 7 及び Day 8 に治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳

	S-877503				Placebo			
	Japanese		Caucasian		Japanese		Caucasian	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects Randomized	12	(100.0)	12	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)
Subjects Completed	11	(91.7)	11	(91.7)	3	(100.0)	3	(100.0)
Subjects Discontinued	1	(8.3)	1	(8.3)	0		0	
Discontinued Reasons								
Ineligibility	0		0		0		0	
Lost to follow-up	0		0		0		0	
Withdrawal by subject	1	(8.3)	1	(8.3)	0		0	
Adverse event	0		0		0		0	
Other	0		0		0		0	

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 10-1]

### (2) 解析対象集団

無作為に割付けられた 30 例の被験者全てが、割当てられた治験薬の投与を 1 回以上受け、投与後の安全性評価を 1 回以上受けた。したがって、30 例の被験者全てが安全性解析対象集団に含まれた。また、S-877503 群の 24 例の被験者全てが S-877503 の投与を受け、薬物動態用検体が 1 検体以上測定され、有効な薬物動態パラメータが 1 つ以上得られた。したがって、これらの 24 例の被験者全てが PK 濃度集団及び PK パラメータ集団に含まれた。

### (3) 被験者背景因子

安全性解析対象集団における被験者の背景因子を表 2.7.6.2-4 に示す。

無作為に割付けられた被験者全てが 20~47 歳の男性であった。各人種において、年齢、身長、体重及び BMI の平均値は投与群間で同程度であった。予想された通り、日本人被験者は非ヒスパニック系白人被験者と比較して、身長及び体重の平均値が両投与群で低かった。年齢及び BMI は共通の基準を設けたため、両人種で同様であった。

表 2.7.6.2-4 安全性解析対象集団の被験者背景因子

	S-877503		Placebo	
	Japanese (N = 12)	Caucasian (N = 12)	Japanese (N = 3)	Caucasian (N = 3)
Sex, n (%)				
Male	12 (100.0)	12 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Race, n (%)				
Asian	12 (100.0)	0	3 (100.0)	0
White	0	12 (100.0)	0	3 (100.0)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	12 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Age (years)				
Mean (SD)	32.3 (7.5)	31.8 (5.7)	34.3 (11.7)	32.7 (12.5)
Median	31.5	30.0	32.0	27.0
Minimum, Maximum	20, 44	26, 41	24, 47	24, 47
Height (cm)				
Mean (SD)	168.3 (4.3)	177.1 (5.0)	173.7 (8.1)	184.0 (6.2)
Median	168.0	177.5	175.0	182.0
Minimum, Maximum	161, 176	166, 185	165, 181	179, 191
Weight (kg)				
Mean (SD)	62.71 (4.52)	73.98 (8.50)	63.97 (6.86)	73.83 (4.78)
Median	62.95	71.35	61.10	75.70
Minimum, Maximum	53.5, 68.8	64.6, 96.9	59.0, 71.8	68.4, 77.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
Mean (SD)	22.17 (1.62)	23.63 (2.70)	21.20 (1.04)	21.93 (2.87)
Median	21.95	23.40	21.70	22.90
Minimum, Maximum	20.2, 25.3	20.4, 29.6	20.0, 21.9	18.7, 24.2

Abbreviation: SD, standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-1]

#### (4) 薬物動態

##### (A) 薬物動態パラメータ

日本人及び非ヒスパニック系白人での平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移を [図 2.7.6.2-2](#) に、グアンファシンの薬物動態パラメータを [表 2.7.6.2-5](#) に示す。

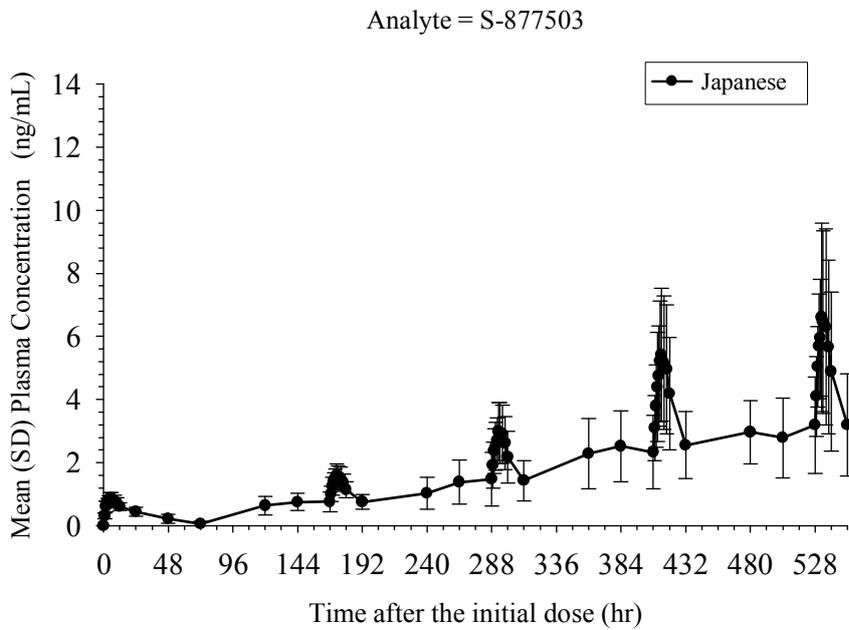
S-877503 単回及び反復投与時の  $T_{max}$  の中央値は、日本人で 5 時間であり、非ヒスパニック系白人で 5~8 時間であった。S-877503 1 mg 単回投与時のグアンファシンの  $t_{1/2,z}$  の幾何平均値 [変動係数 (CV) %] は、日本人で 17.3 時間 (36.6%)、非ヒスパニック系白人で 23.1 時間 (36.7%) であった。 $t_{1/2,z}$  の幾何平均値と合わせて、平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移 ([図 2.7.6.2-2](#)) を目視で確認した結果、血漿中グアンファシン濃度は日本人及び非ヒスパニック系白人ともに 5 日以内に定常状態に到達すると考えられた。

S-877503 1 mg 単回投与時 (投与期 1) の投与 72 時間後までのグアンファシン尿中排泄率 ( $Feu_{0-72}$ ) 及び 4 mg 反復投与時 (投与期 2) の投与 24 時間後までのグアンファシン尿中排泄率 ( $Feu_{0-24}$ ) の幾何平均値 [変動係数 (CV) %] は、日本人でそれぞれ 39.6% (27.9%) 及び 34.0% (37.0%)、非ヒスパニック系白人でそれぞれ 45.5% (13.8%) 及び 36.0% (21.0%) であった。1 mg 単回投与時及び 4 mg 反復投与時のグアンファシンの  $CL_R$  の幾何平均値 (CV%) は、日本人でそれぞれ 16.5 L/hr (17.8%) 及び 12.9 L/hr (19.5%)、非ヒスパニック系白人でそれぞれ 15.5 L/hr

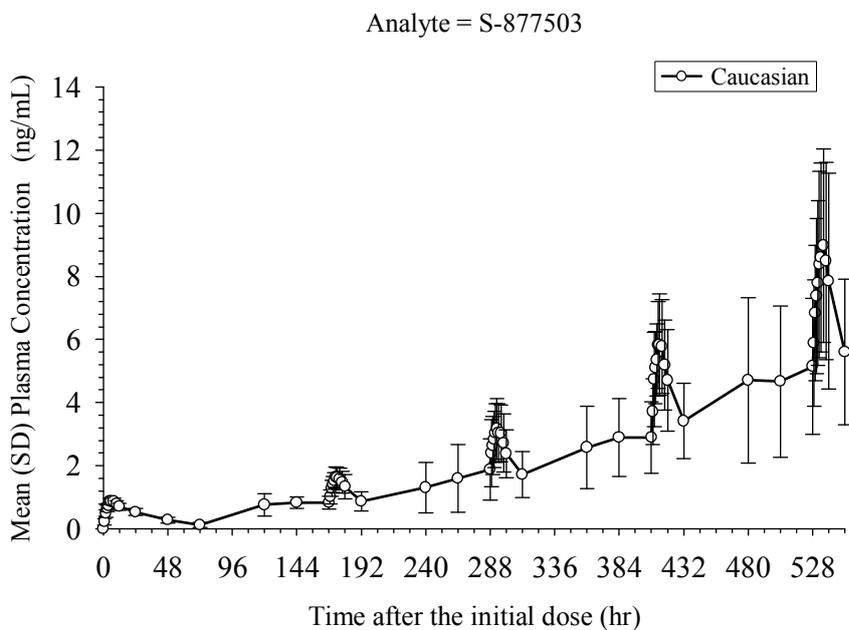
(14.6%) 及び 8.87 L/hr (34.7%) であった。

図 2.7.6.2-2 日本人及び非ヒスパニック系白人での投与期全体の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移

(a) Japanese



(b) Caucasian



Abbreviation: SD, standard deviation.

S-877503 was administered as a single oral dose at 1 mg on Day 1 in Treatment Period 1, followed by 5-day multiple oral doses at 1 mg from Day 4 to 8, 2 mg from Day 9 to 13, 3 mg from Day 14 to 18, and 4 mg from Day 19 to 23, once daily in Treatment Period 2.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Figure 11-1]

表 2.7.6.2-5 日本人及び非ヒスパニック系白人での S-877503 1 mg 単回投与 (投与期 1) 並びに 1, 2, 3 及び 4 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与 (投与期 2) 時のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約

(a) Japanese

Dose (mg)		Single Dose		Multiple Doses			
		1	1	2	3	4	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	GeoMean	0.899	1.62	2.92	5.18	6.50	
	GeoCV%	19.5	23.9	32.1	45.7	45.3	
T <sub>max</sub> (hr)	Minimum	3.00	4.00	4.00	4.00	3.00	
	Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
	Maximum	8.00	10.00	8.00	10.00	8.00	
AUC <sub>0-24</sub> or AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	GeoMean	14.37	26.99	49.34	86.77	105.5	
	GeoCV%	17.5	23.7	35.8	47.0	44.9	
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	GeoMean	25.15	–	–	–	–	
	GeoCV%	26.3	–	–	–	–	
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	GeoMean	17.3	–	–	–	–	
	GeoCV%	36.6	–	–	–	–	
CL/F (L/hr)	GeoMean	39.8	37.1	40.5	34.6	37.9	
	GeoCV%	26.3	23.6	35.8	47.0	44.9	
CL/F/kg (L/hr/kg)	GeoMean	0.636	0.592	0.647	0.552	0.606	
	GeoCV%	22.3	21.2	33.1	44.5	38.2	
Feu <sub>total</sub> <sup>a</sup> (%)	GeoMean	39.6	–	–	–	34.0	
	GeoCV%	27.9	–	–	–	37.0	
CL <sub>R</sub> (L/hr)	GeoMean	16.5	–	–	–	12.9	
	GeoCV%	17.8	–	–	–	19.5	
CL <sub>R</sub> /kg (L/hr/kg)	GeoMean	0.264	–	–	–	0.206	
	GeoCV%	16.6	–	–	–	15.4	

Abbreviations: GeoMean, geometric mean; GeoCV%, coefficient of variation (%) for geometric mean.

–: Not evaluated.

<sup>a</sup> Feu<sub>0-72</sub> for Treatment Period 1, Feu<sub>0-24</sub> for Treatment Period 2.

(b) Caucasian

Dose (mg)		Single Dose		Multiple Doses		
		1	1	2	3	4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	GeoMean	0.917	1.67	3.12	5.98	8.71
	GeoCV%	9.8	18.2	24.5	24.0	40.9
T <sub>max</sub> (hr)	Minimum	5.00	3.00	4.00	3.00	3.00
	Median	6.00	5.00	5.00	6.00	8.00
	Maximum	8.00	12.00	8.00	8.00	10.00
AUC <sub>0-24</sub> or AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	GeoMean	15.61	29.47	55.43	105.9	162.2
	GeoCV%	12.3	21.1	27.3	26.4	41.3
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	GeoMean	30.72	–	–	–	–
	GeoCV%	12.5	–	–	–	–
t <sub>1/2,z</sub> (hr)	GeoMean	23.1	–	–	–	–
	GeoCV%	36.7	–	–	–	–
CL/F (L/hr)	GeoMean	32.5	33.9	36.1	28.3	24.7
	GeoCV%	12.5	21.1	27.4	26.3	41.3
CL/F/kg (L/hr/kg)	GeoMean	0.441	0.460	0.489	0.384	0.334
	GeoCV%	14.8	20.8	28.4	25.4	43.2
Feu <sub>total</sub> <sup>a</sup> (%)	GeoMean	45.5	–	–	–	36.0
	GeoCV%	13.8	–	–	–	21.0
CL <sub>R</sub> (L/hr)	GeoMean	15.5	–	–	–	8.87
	GeoCV%	14.6	–	–	–	34.7
CL <sub>R</sub> /kg (L/hr/kg)	GeoMean	0.211	–	–	–	0.120
	GeoCV%	15.2	–	–	–	36.3

Abbreviations: GeoMean, geometric mean; GeoCV%, coefficient of variation (%) for geometric mean.

–: Not evaluated.

<sup>a</sup> Feu<sub>0-72</sub> for Treatment Period 1, Feu<sub>0-24</sub> for Treatment Period 2.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-2]

(B) 反復投与による影響

S-877503 1 mg の反復投与時のグアンファシンの薬物動態への影響を分散分析により検討した結果を表 2.7.6.2-6 に示す。

S-877503 1 mg 投与での、初回投与時のグアンファシン AUC<sub>0-inf</sub> に対する Day 8 の AUC<sub>0-τ</sub> の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間 (CI)] は、日本人で 1.0565 (0.9221~1.2105), 非ヒスパニック系白人で 0.9254 (0.8553~1.0012) であり、日本人及び非ヒスパニック系白人ともに S-877503 の薬物動態は反復投与によって変化しないことが示唆された。

表 2.7.6.2-6 S-877503 1 mg 反復投与による薬物動態への影響

(a) Japanese

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Day 8 / Day 1	90% CI	
	Day 1 (N = 10)	Day 8 (N = 11)		Lower	Upper
AUC <sup>a</sup> (ng·hr/mL)	25.66	27.12	1.0565	0.9221	1.2105

Abbreviation: CI, confidence interval.

<sup>a</sup> AUC<sub>0-inf</sub> on Day 1 and AUC<sub>0-τ</sub> on Day 8.

(b) Caucasian

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Day 8 / Day 1	90% CI	
	Day 1 (N = 10)	Day 8 (N = 11)		Lower	Upper
AUC <sup>a</sup> (ng·hr/mL)	31.85	29.47	0.9254	0.8553	1.0012

Abbreviation: CI, confidence interval.

<sup>a</sup> AUC<sub>0-inf</sub> on Day 1 and AUC<sub>0-τ</sub> on Day 8.

S-877503 was administered at 1 mg as a single oral dose on Day 1 and 5-day multiple oral doses from Day 4 to 8 once daily.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-3]

(C) 蓄積率

S-877503 1 mg 投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC (Day 1 の AUC<sub>0-24</sub> 及び Day 8 の AUC<sub>0-τ</sub>) の蓄積率を分散分析により検討した結果を表 2.7.6.2-7 に示す。

日本人での幾何最小二乗平均値の比 (90% CI) は, C<sub>max</sub> が 1.8062 (1.5466~2.1095), AUC が 1.8793 (1.6445~2.1477) であった. 非ヒスパニック系白人での幾何最小二乗平均値の比 (90% CI) は, C<sub>max</sub> が 1.8303 (1.6564~2.0223), AUC が 1.8905 (1.6757~2.1328) であった.

表 2.7.6.2-7 S-877503 1 mg 投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC の蓄積率に関する統計解析

(a) Japanese

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Day 8 / Day 1	90% CI	
	Day 1 (N = 12)	Day 8 (N = 11)		Lower	Upper
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.899	1.62	1.8062	1.5466	2.1095
AUC <sup>a</sup> (ng·hr/mL)	14.37	27.02	1.8793	1.6445	2.1477

Abbreviation: CI, confidence interval.

<sup>a</sup> AUC<sub>0-24</sub> on Day 1 and AUC<sub>0-τ</sub> on Day 8.

(b) Caucasian

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Day 8 / Day 1	90% CI	
	Day 1 (N = 12)	Day 8 (N = 11)		Lower	Upper
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.917	1.68	1.8303	1.6564	2.0223
AUC <sup>a</sup> (ng·hr/mL)	15.61	29.51	1.8905	1.6757	2.1328

Abbreviation: CI, confidence interval.

<sup>a</sup> AUC<sub>0-24</sub> on Day 1 and AUC<sub>0-τ</sub> on Day 8.

S-877503 was administered at 1 mg as a single oral dose on Day 1 and 5-day multiple oral doses from Days 4 to 8 once daily.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-4]

(D) 用量比例性 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$ )

S-877503 反復投与時のグアンファシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の用量比例性に関する線形回帰分析の結果を表 2.7.6.2-8 に示す。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  と用量の関係を図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に示す。

日本人被験者では、回帰直線の傾き (95% CI) は、 $C_{max}$  が 1.03 (0.884~1.17),  $AUC_{0-\tau}$  が 1.02 (0.867~1.16) であった。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の傾きは 1 に近く、95% CI に 1 が含まれることから、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  は、日本人被験者では 1~4 mg の用量範囲で用量比例的に増大することが示された。

非ヒスパニック系白人では、回帰直線の傾き (95% CI) は、 $C_{max}$  が 1.20 (1.06~1.33),  $AUC_{0-\tau}$  が 1.23 (1.09~1.37) であった。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の傾きは 1 をわずかに上回り、95% CI の下限が 1 を超えていることから、S-877503 の曝露量は、非ヒスパニック系白人では 1~4 mg の用量範囲で用量比例性をわずかに上回る増大を示すことが示唆された。1~4 mg の用量範囲での用量比例性が確認されなかったため、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  をそれぞれ全ての用量の組合せで分散分析により比較した。その結果を表 2.7.6.2-9 に示す。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  は、高用量 (3 及び 4 mg) で用量比例性を上回る増を示すと考えられた。

表 2.7.6.2-8 S-877503 反復投与時のグアンファシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の用量比例性に関する統計解析 (投与期 2)

(a) Japanese

Dose Range (mg)	Equations of PK Parameters	95% CI of Slope	
		Lower	Upper
1.0-4.0	$\ln(C_{max}) = 0.452 + 1.03 \times \ln(\text{Dose})$	0.884	1.17
	$\ln(AUC_{0-\tau}) = 3.27 + 1.02 \times \ln(\text{Dose})$	0.867	1.16

Abbreviations: CI, confidence interval; PK, pharmacokinetic.

(b) Caucasian

Dose Range (mg)	Equations of PK Parameters	95% CI of Slope	
		Lower	Upper
1.0-4.0	$\ln(C_{max}) = 0.449 + 1.20 \times \ln(\text{Dose})$	1.06	1.33
	$\ln(AUC_{0-\tau}) = 3.31 + 1.23 \times \ln(\text{Dose})$	1.09	1.37

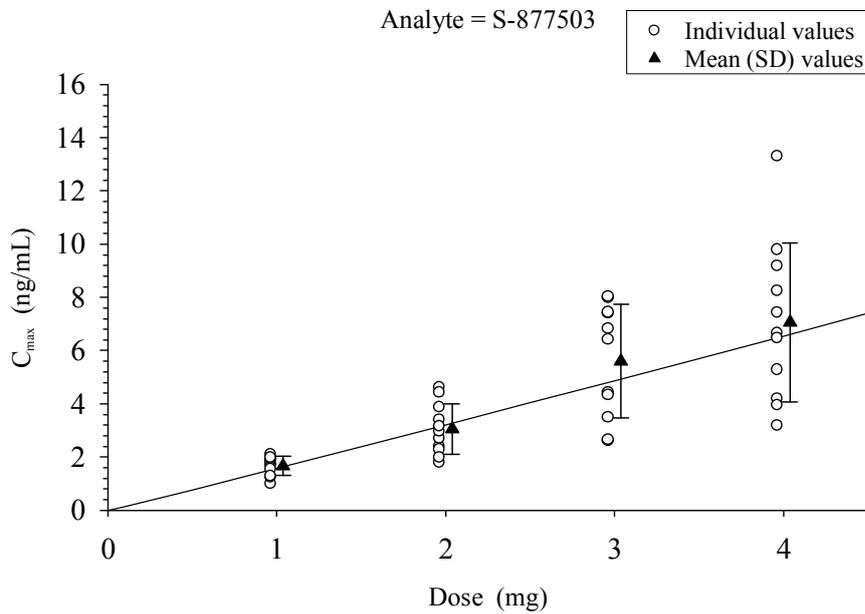
Abbreviations: CI, confidence interval; PK, pharmacokinetic.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

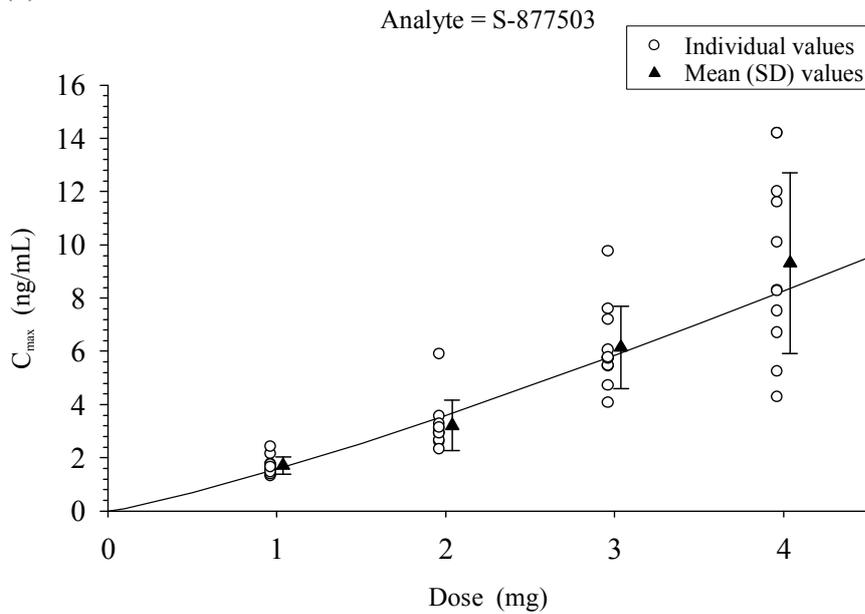
[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-5]

Figure 2.7.6.2-3 Relationship between  $C_{max}$  and dose of S-877503 during repeated administration (Treatment Period 2)

(a) Japanese



(b) Caucasian



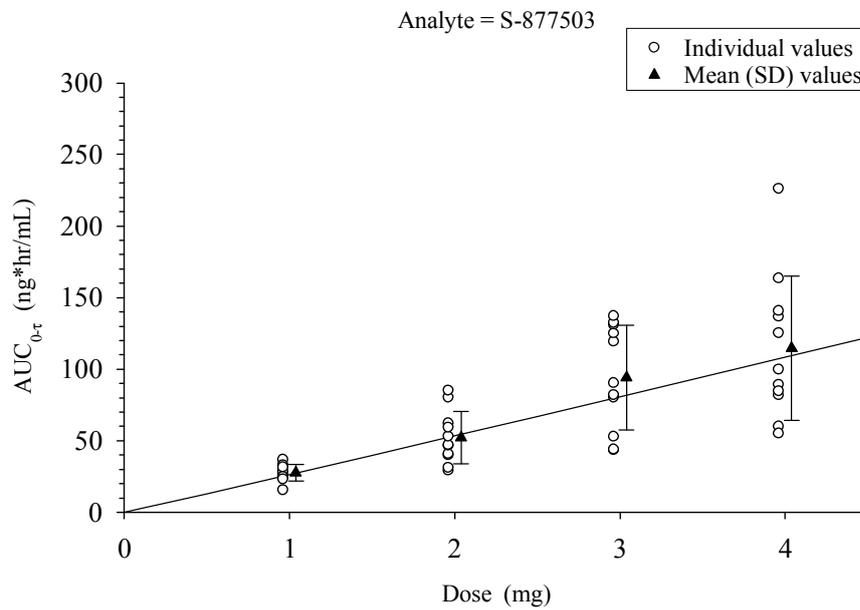
Abbreviation: SD, standard deviation.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

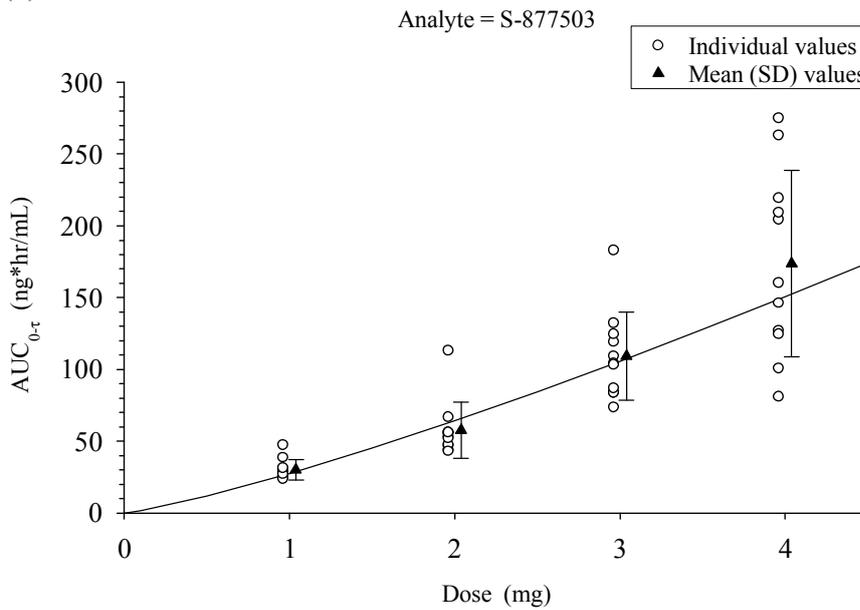
[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Figure 11-2]

図 2.7.6.2-4 S-877503 反復投与時のグアンファシンの  $AUC_{0-\tau}$  と用量の関係 (投与期 2)

(a) Japanese



(b) Caucasian



Abbreviation: SD, standard deviation.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Figure 11-3]

表 2.7.6.2-9 非ヒスパニック系白人でのグアンファシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の用量依存性 (投与期 2)

(i)  $C_{max}$

Dose (mg)	GLS Mean (A)	Dose (mg)	GLS Mean (B)	Dose ratio (B/A)	GLS Mean Ratio (B/A)	90% CI of Ratio	
						Lower	Upper
1	1.67	2	3.12	2.00	1.8606	1.5874	2.1809
1	1.67	3	5.98	3.00	3.5707	3.0463	4.1852
1	1.67	4	8.71	4.00	5.2014	4.4376	6.0966
2	3.12	3	5.98	1.50	1.9191	1.6373	2.2494
2	3.12	4	8.71	2.00	2.7955	2.3850	3.2767
3	5.98	4	8.71	1.33	1.4567	1.2428	1.7074

Abbreviations: GLS Mean, geometric least squares mean from analysis of variance (ANOVA); CI, confidence interval.

(ii)  $AUC_{0-\tau}$

Dose (mg)	GLS Mean (A)	Dose (mg)	GLS Mean (B)	Dose ratio (B/A)	GLS Mean Ratio (B/A)	90% CI of Ratio	
						Lower	Upper
1	29.47	2	55.43	2.00	1.8809	1.6033	2.2066
1	29.47	3	105.9	3.00	3.5948	3.0642	4.2172
1	29.47	4	162.2	4.00	5.5037	4.6914	6.4567
2	55.43	3	105.9	1.50	1.9112	1.6291	2.2421
2	55.43	4	162.2	2.00	2.9261	2.4942	3.4327
3	105.9	4	162.2	1.33	1.5310	1.3051	1.7961

Abbreviations: GLS Mean, geometric least squares mean from analysis of variance (ANOVA); CI, confidence interval.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-6]

(E) CL/F 及び CL/F/kg

S-877503 反復投与時のグアンファシンの CL/F 及び CL/F/kg の用量非依存性に関する分散分析の結果を表 2.7.6.2-10 に示す。CL/F 及び CL/F/kg と用量の関係を図 2.7.6.2-5 及び図 2.7.6.2-6 に示す。

日本人では、各用量間の幾何最小二乗平均値の比は、CL/F が 0.8528～1.0966、CL/F/kg が 0.8531～1.0972 であることから、1～4 mg の用量範囲での CL/F 及び CL/F/kg の用量非依存性が示唆された。

非ヒスパニック系白人では、用量範囲における幾何最小二乗平均値の比は、CL/F が 0.6833～1.0634、CL/F/kg が 0.6835～1.0634 であることから、高用量 (3 及び 4 mg) で CL/F 及び CL/F/kg が低いことが示された。

表 2.7.6.2-10 S-877503 反復投与時のグアンファシンの CL/F 及び CL/F/kg の用量非依存性 (投与期 2)

(a) Japanese

(i) CL/F

Dose (mg)	GLS Mean (A)	Dose (mg)	GLS Mean (B)	Ratio (B/A)	90% CI of Ratio	
					Lower	Upper
1	37.1	2	40.5	1.0938	0.9397	1.2731
1	37.1	3	34.6	0.9327	0.8014	1.0857
1	37.1	4	37.9	1.0228	0.8787	1.1905
2	40.5	3	34.6	0.8528	0.7327	0.9926
2	40.5	4	37.9	0.9351	0.8034	1.0885
3	34.6	4	37.9	1.0966	0.9421	1.2763

Abbreviations: GLS Mean, geometric least squares mean from analysis of variance (ANOVA); CI, confidence interval.

(ii) CL/F/kg

Dose (mg)	GLS Mean (A)	Dose (mg)	GLS Mean (B)	Ratio (B/A)	90% CI of Ratio	
					Lower	Upper
1	0.592	2	0.647	1.0931	0.9390	1.2725
1	0.592	3	0.552	0.9325	0.8011	1.0855
1	0.592	4	0.606	1.0232	0.8789	1.1911
2	0.647	3	0.552	0.8531	0.7328	0.9931
2	0.647	4	0.606	0.9360	0.8041	1.0896
3	0.552	4	0.606	1.0972	0.9425	1.2772

Abbreviations: GLS Mean, geometric least squares mean from analysis of variance (ANOVA); CI, confidence interval.

(b) Caucasian

(i) CL/F

Dose (mg)	GLS Mean (A)	Dose (mg)	GLS Mean (B)	Ratio (B/A)	90% CI of Ratio	
					Lower	Upper
1	33.9	2	36.1	1.0634	0.9064	1.2476
1	33.9	3	28.3	0.8347	0.7115	0.9793
1	33.9	4	24.7	0.7267	0.6194	0.8525
2	36.1	3	28.3	0.7849	0.6690	0.9208
2	36.1	4	24.7	0.6833	0.5824	0.8016
3	28.3	4	24.7	0.8706	0.7420	1.0213

Abbreviations: GLS Mean, geometric least squares mean from analysis of variance (ANOVA); CI, confidence interval.

(ii) CL/F/kg

Dose (mg)	GLS Mean (A)	Dose (mg)	GLS Mean (B)	Ratio (B/A)	90% CI of Ratio	
					Lower	Upper
1	0.460	2	0.489	1.0634	0.9065	1.2475
1	0.460	3	0.384	0.8345	0.7113	0.9789
1	0.460	4	0.334	0.7269	0.6196	0.8527
2	0.489	3	0.384	0.7847	0.6689	0.9205
2	0.489	4	0.334	0.6835	0.5827	0.8018
3	0.384	4	0.334	0.8711	0.7425	1.0218

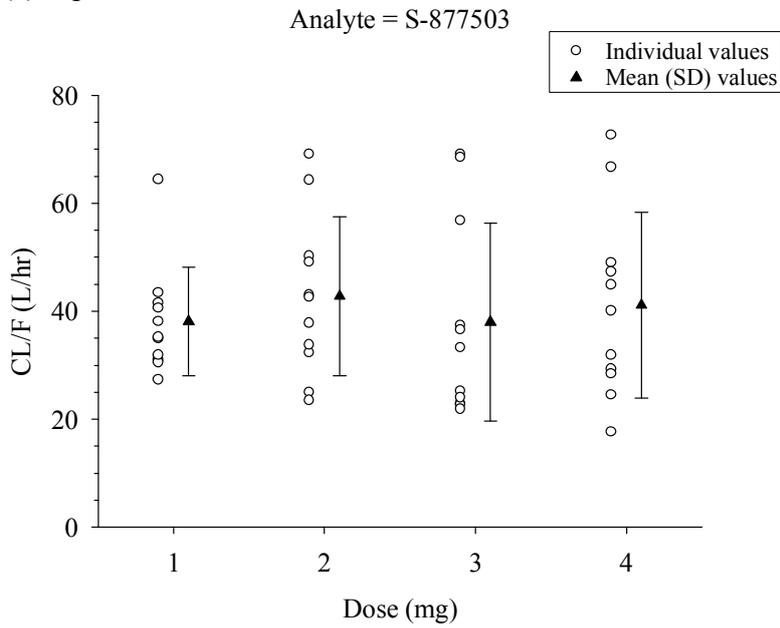
Abbreviations: GLS Mean, geometric least squares mean from analysis of variance (ANOVA); CI, confidence interval.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

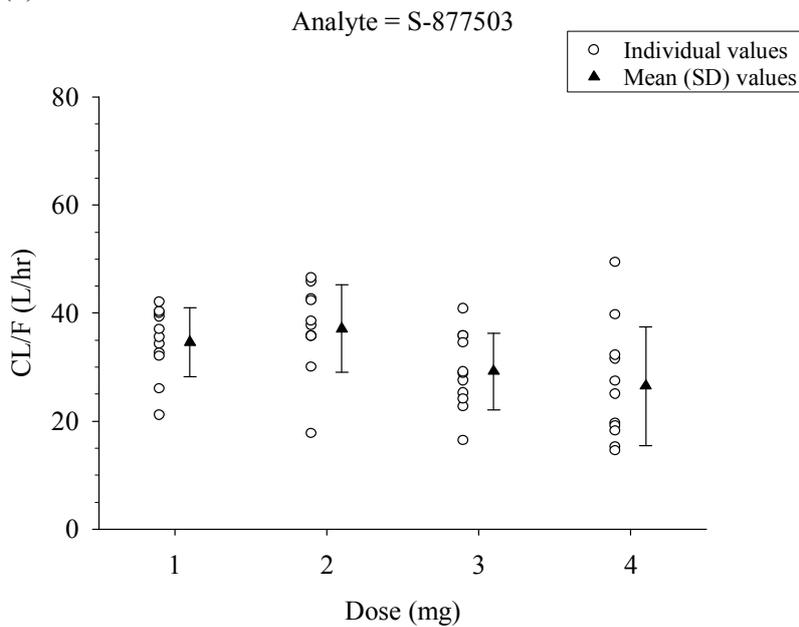
[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-7]

Figure 2.7.6.2-5 S-877503 repeated dosing guanfacine CL/F and dose relationship (Treatment Period 2)

(a) Japanese



(b) Caucasian



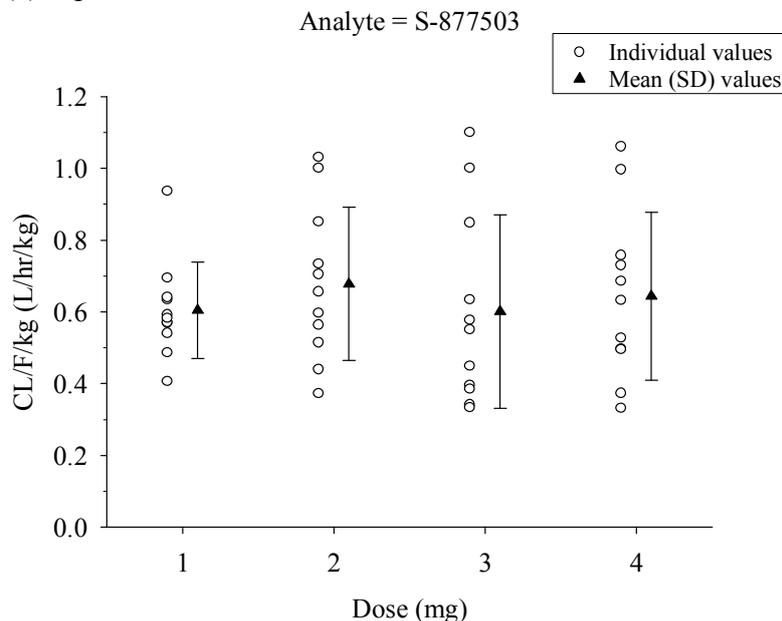
Abbreviation: SD, standard deviation.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

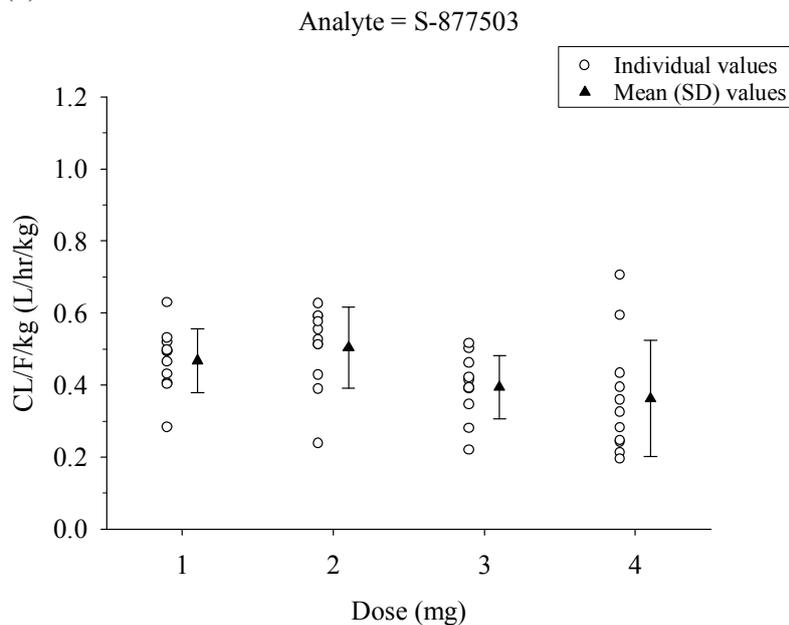
[Source: Attachment 5.3.3.1-01, Figure 11-4]

図 2.7.6.2-6 S-877503 反復投与時のグアンファシンの CL/F/kg と用量の関係 (投与期 2)

(a) Japanese



(b) Caucasian



Abbreviation: SD, standard deviation.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Figure 11-5]

(F) 人種間の比較

薬物動態パラメータの日本人と非ヒスパニック系白人の比較に関する分散分析の結果を、投与期 1 及び投与期 2 それぞれについて表 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12 に示す。

1 mg 単回投与では、幾何最小二乗平均値の日本人/非ヒスパニック系白人の比 (90% CI) は、 $C_{max}$  が 0.9811 (0.8815~1.0921),  $AUC_{0-last}$  が 0.8183 (0.7023~0.9535),  $AUC_{0-inf}$  が 0.8187 (0.6995

～0.9584),  $t_{1/2,z}$  が 0.7489 (0.5803～0.9664) であることから, 日本人での AUC 及び  $t_{1/2,z}$  は非ヒスパニック系白人よりわずかに低いことが示唆された。

反復投与では, 1, 2 及び 3 mg での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の幾何最小二乗平均値の日本人/非ヒスパニック系白人の比は 1 に近く, 90% CI に 1 が含まれることから, 3 mg までの用量で, 日本人と非ヒスパニック系白人で曝露量に差がないことが示唆された。4 mg での幾何最小二乗平均値の比 (90% CI) は,  $C_{max}$  が 0.7467 (0.5512～1.0115),  $AUC_{0-\tau}$  が 0.6503 (0.4799～0.8811) であった。4 mg では,  $AUC_{0-\tau}$  が非ヒスパニック系白人で日本人より高かった。

表 2.7.6.2-11 S-877503 単回投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータの人種間比較 (投与期 1)

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Japanese/Caucasian	90% CI	
	Japanese (N = 12)	Caucasian (N = 12)		Lower	Upper
$C_{max}$ (ng/mL)	0.899	0.917	0.9811	0.8815	1.0921
$AUC_{0-last}$ (ng·hr/mL)	23.94	29.26	0.8183	0.7023	0.9535
$AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL)	25.15 <sup>a</sup>	30.72 <sup>a</sup>	0.8187	0.6995	0.9584
$t_{1/2,z}$ (hr)	17.3 <sup>b</sup>	23.1	0.7489	0.5803	0.9664
CL/F (L/hr)	39.8 <sup>a</sup>	32.5 <sup>a</sup>	1.2219	1.0439	1.4303
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.636 <sup>a</sup>	0.441 <sup>a</sup>	1.4415	1.2465	1.6671
Vz/F (L)	918 <sup>a</sup>	951 <sup>a</sup>	0.9657	0.8050	1.1584
Vz/F/kg (L/kg)	14.7 <sup>a</sup>	12.9 <sup>a</sup>	1.1403	0.9304	1.3975
CL <sub>R</sub> (L/hr)	16.6	15.5	1.0645	0.9506	1.1921
CL <sub>R</sub> /kg (L/hr/kg)	0.264	0.211	1.2499	1.1190	1.3963

Abbreviation: CI, confidence interval.

<sup>a</sup> N = 10.

<sup>b</sup> N = 11.

S-877503 was administered at 1 mg as a single oral dose on Day 1 in Treatment Period 1.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-8]

表 2.7.6.2-12 S-877503 反復投与時における用量別でのグアンファシンの薬物動態パラメータの  
人種間比較 (投与期 2)

(i) 1 mg

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Japanese/Caucasian	90% CI	
	Japanese (N = 11)	Caucasian (N = 11)		Lower	Upper
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.62	1.67	0.9698	0.8309	1.1320
AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	26.99	29.47	0.9156	0.7780	1.0777
CL/F (L/hr)	37.1	33.9	1.0925	0.9284	1.2855
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.592	0.460	1.2878	1.1055	1.5002

Abbreviation: CI, confidence interval.

(ii) 2 mg

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Japanese/Caucasian	90% CI	
	Japanese (N = 11)	Caucasian (N = 11)		Lower	Upper
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.92	3.12	0.9379	0.7638	1.1518
AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	49.33	55.43	0.8900	0.7084	1.1182
CL/F (L/hr)	40.5	36.1	1.1236	0.8942	1.4118
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.647	0.489	1.3238	1.0609	1.6519

Abbreviation: CI, confidence interval.

(iii) 3 mg

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Japanese/Caucasian	90% CI	
	Japanese (N = 11)	Caucasian (N = 11)		Lower	Upper
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.18	5.980	0.8657	0.6692	1.1200
AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	86.77	105.9	0.8191	0.6263	1.0713
CL/F (L/hr)	34.6	28.3	1.2208	0.9334	1.5966
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.552	0.384	1.4392	1.1135	1.8600

Abbreviation: CI, confidence interval.

(iv) 4 mg

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio Japanese/Caucasian	90% CI	
	Japanese (N = 11)	Caucasian (N = 11)		Lower	Upper
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.50	8.71	0.7467	0.5512	1.0115
AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	105.5	162.2	0.6503	0.4799	0.8811
CL/F (L/hr)	37.9	24.7	1.5377	1.1347	2.0840
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.606	0.334	1.8128	1.3590	2.4180
CL <sub>R</sub> (L/hr)	12.9	8.87	1.4550	1.1881	1.7819
CL <sub>R</sub> /kg (L/hr/kg)	0.206	0.120	1.7147	1.4043	2.0936

Abbreviation: CI, confidence interval.

S-877503 was administered as 5-day multiple oral doses at 1, 2, 3, and 4 mg once daily in Treatment Period 2.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 11-9]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

治験薬投与量及び投与期間の要約を表 2.7.6.2-13 に示す。

本治験では被験者ごとの用量調節は行わなかった。プラセボ群では全 6 例 (日本人 3 例及び非ヒスパニック系白人 3 例) が、S-877503 群では 22 例 (日本人 11 例及び非ヒスパニック系白人 11 例) が、予定された 27 回の投与を受けた (プラセボ又は S-877503 を Day 1 に単回投与, Day 4~29 に 1 日 1 回反復投与)。S-877503 群の 22 例は、1 mg を 1 日 1 回 8 日間 (Day

1, Day 4~8 及び Day 28~29), 2 mg を 1 日 1 回 7 日間 (Day 9~13 及び Day 26~27), 3 mg を 1 日 1 回 7 日間 (Day 14~18 及び Day 24~25) 及び 4 mg を 1 日 1 回 5 日間 (Day 19~23) 投与した。予定された投与の全てを受けなかった S-877503 群の 2 例は, それぞれ Day 7 及び Day 8 に治験薬の投与を中止した [日本人 1 例は S-877503 1 mg を 1 日 1 回 5 日間 (Day 1 及び Day 4~7), 非ヒスパニック系白人 1 例は S-877503 1 mg を 1 日 1 回 6 日間 (Day 1 及び Day 4~8) の投与を受けた].

表 2.7.6.2-13 投与期間の内訳

Period Study Day	Daily dose	Duration of exposure	S-877503				Placebo			
			Japanese (N = 12)		Caucasian (N = 12)		Japanese (N = 3)		Caucasian (N = 3)	
Treatment Period 1, n (%)										
Day 1	1 mg	1 day	12	(100.0)	12	(100.0)	0		0	
	0 mg	1 day	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)
Treatment Period 2, n (%) <sup>a</sup>										
Day 4 – 8	1 mg	5 days	11	(91.7)	12	(100.0)	0		0	
	1 mg	4 days	1	(8.3)	0		0		0	
	0 mg	5 days	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)
Day 9 – 13	2 mg	5 days	11	(100.0)	11	(100.0)	0		0	
	0 mg	5 days	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)
Day 14 – 18	3 mg	5 days	11	(100.0)	11	(100.0)	0		0	
	0 mg	5 days	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)
Day 19 – 23	4 mg	5 days	11	(100.0)	11	(100.0)	0		0	
	0 mg	5 days	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)
Taper Period, n (%) <sup>a</sup>										
Day 24 – 25	3 mg	2 days	11	(100.0)	11	(100.0)	0		0	
	0 mg	2 days	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)
Day 26 – 27	2 mg	2 days	11	(100.0)	11	(100.0)	0		0	
	0 mg	2 days	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)
Day 28 – 29	1 mg	2 days	11	(100.0)	11	(100.0)	0		0	
	0 mg	2 days	0		0		3	(100.0)	3	(100.0)

<sup>a</sup> In each ethnic group, 1 subject in the S-877503 group prematurely discontinued the study treatment during multiple dosing at 1 mg, and thereafter, the total number of subjects in the S-877503 group was 11 for each ethnic group.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 12-1]

(B) 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-14 に示す。

死亡, その他の重篤な有害事象, 高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

S-877503 群では, 日本人 12 例中 6 例 (50.0%) 及び非ヒスパニック系白人 12 例中 7 例 (58.3%) に有害事象が 1 件以上報告された。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有

害事象 (副作用) は日本人 12 例中 5 例 (41.7%) 及び非ヒスパニック系白人 12 例中 3 例 (25.0%) に報告された。

プラセボ群では、非ヒスパニック系白人 3 例中 1 例 (33.3%) に治験薬と関連なしと判断された有害事象が報告され、日本人 3 例では有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.2-14 有害事象の発現状況

	S-877503						Placebo					
	Japanese (N = 12)			Caucasian (N = 12)			Japanese (N = 3)			Caucasian (N = 3)		
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
AEs	6	(17)	50.0	7	(14)	58.3	0	(0)	0.0	1	(1)	33.3
ADRs	5	(16)	41.7	3	(5)	25.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Deaths	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Serious AEs (SAEs)	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Serious ADRs	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Significant AEs <sup>a</sup>	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Significant ADRs <sup>a</sup>	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
AEs leading to withdrawal	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
ADRs leading to withdrawal	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0

Abbreviations: AE, adverse event; ADR, adverse drug reaction; n, number of subjects; m, number of events.

<sup>a</sup>A significant AE/ADR was defined as any AE/ADR that lead to withdrawal of study treatment or that was not an SAE but was severe.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 12-2]

### (C) 有害事象・副作用の一覧

有害事象・副作用の一覧を表 2.7.6.2-15 に示す。

S-877503 群で両人種に共通して認められた有害事象は、便秘 (日本人 1 例, 非ヒスパニック系白人 4 例), 耳鳴 (日本人 1 例, 非ヒスパニック系白人 2 例), 浮動性めまい (日本人 1 例, 非ヒスパニック系白人 2 例) 及び口渇 (日本人 1 例, 非ヒスパニック系白人 1 例) であった。これらの有害事象以外で、いずれかの人種で複数の被験者に発現したものは、下痢 (非ヒスパニック系白人 3 例), 耳不快感 (日本人 2 例), 体位性めまい (日本人 2 例) 及び頭痛 (日本人 2 例) であった。発現率の高かったこれらの有害事象は、非ヒスパニック系白人に報告された便秘及び下痢を除き、全てが治験薬と関連ありと判断された。その他の有害事象は全て、いずれかの人種で 1 例の報告であった。

表 2.7.6.2-15 有害事象・副作用の一覧

System Organ Class - Preferred Term	AEs								ADRs <sup>a</sup>									
	S-877503				Placebo				S-877503									
	Japanese (N = 12)		Caucasian (N = 12)		Japanese (N = 3)		Caucasian (N = 3)		Japanese (N = 12)			Caucasian (N = 12)						
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%			
Any AEs/ADRs	6	(17)	50.0	7	(14)	58.3	0	(0)	0.0	1	(1)	33.3	5	(16)	41.7	3	(5)	25.0
耳および迷路障害	3	(3)	25.0	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	3	(3)	25.0	2	(2)	16.7
- 耳不快感	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0
- 耳鳴	1	(1)	8.3	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	2	(2)	16.7
胃腸障害	3	(3)	25.0	4	(7)	33.3	0	(0)	0.0	1	(1)	33.3	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0
- 上腹部痛	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
- 便秘	1	(1)	8.3	4	(4)	33.3	0	(0)	0.0	1	(1)	33.3	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
- 下痢	0	(0)	0.0	3	(3)	25.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
- 口内炎	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3)	16.7	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	2	(3)	16.7	1	(1)	8.3
- 胸部不快感	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
- 倦怠感	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
- 口渇	1	(1)	8.3	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	1	(1)	8.3
感染症および寄生虫症	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
- 急性扁桃炎	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
神経系障害	5	(6)	41.7	3	(3)	25.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	5	(6)	41.7	2	(2)	16.7
- 体位性めまい	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0
- 頭痛	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0
- 浮動性めまい	1	(1)	8.3	2	(2)	16.7	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	2	(2)	16.7
- 失神寸前の状態	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
- 傾眠	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
- 冷汗	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
血管障害	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0
- 起立性低血圧	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	8.3	0	(0)	0.0

Abbreviations: AE, adverse event; ADR, adverse drug reaction; n, number of subjects; m, number of events.

<sup>a</sup> No ADRs were reported in the placebo groups of either ethnic group.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, Table 12-3]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

**(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象又は非重篤の高度の有害事象)**

投与中止に至った有害事象又は非重篤の高度の有害事象は認められなかった。

**(F) 臨床検査**

S-877503 投与後の全ての観測時点で、S-877503 群における血液学的検査及び血液生化学的検査の平均値は基準値範囲内であり、プラセボ群と同程度であった。人種にかかわらず、血液学的検査及び血液生化学的検査の異常値の発現例数における、治験薬の投与に関連する明らかな経時的傾向は認められなかった。

尿検査の異常値は一部の被験者に散発的に認められた。人種にかかわらず、これらの尿検査値異常における、治験薬の投与に関連する明らかな傾向は認められなかった。

**(G) 血圧及び脈拍数**

仰臥位及び立位の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の全ての測定値のベースラインからの平均変化量は、人種にかかわらず、反復投与期間に低下を示し、漸減期にベースライン値の水準に戻るという治験薬の投与に関連する傾向が認められた。

**(H) 心電図**

血圧及び脈拍数測定値と同様に、心拍数のベースラインからの平均変化量は、人種にかかわらず、反復投与期間に低下を示し、漸減期にベースライン値の水準に戻るという治験薬の投与に関連する傾向が認められた。その他の心電図パラメータには経時的傾向は認められず、投与群間で明らかな差は認められなかった。

心電図の異常所見は、いずれの人種及び投与群でも認められなかった。

**(I) コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)**

本治験の観測時点を問わず、いずれの人種及び投与群でも C-SSRS の自殺念慮又は自殺行動に関する質問を肯定する回答はなかった。

**2.7.6.2.3 結論****薬物動態**

- S-877503 単回及び反復投与時の  $T_{max}$  の中央値は、日本人で 5 時間であり、非ヒスパニック系白人では 5~8 時間であった。
- S-877503 1 mg 単回投与時の  $t_{1/2,z}$  の幾何平均値は、日本人で 17.3 時間、非ヒスパニック系白人で 23.1 時間であった。
- 血漿中グアンファシン濃度は、日本人及び非ヒスパニック系白人ともに 5 日以内に定常状態に到達すると考えられた。
- S-877503 1 mg 投与時のグアンファシンの薬物動態は、日本人及び非ヒスパニック系白人ともに反復投与によって変化しなかった。
- S-877503 1 mg 投与時の蓄積率は、日本人及び非ヒスパニック系白人ともに  $C_{max}$  が 1.8 倍、

AUC が 1.9 倍であった。

- S-877503 曝露量の用量比例性：
  - － 日本人：1～4 mg の用量範囲で，AUC 及び  $C_{max}$  の用量比例的増大が示された。
  - － 非ヒスパニック系白人：1～4 mg の用量範囲で，AUC 及び  $C_{max}$  の用量比例性を上回る増大が示された。
- 薬物動態パラメータの日本人と非ヒスパニック系白人の比較：
  - － 最大 3 mg 投与まで，曝露量は日本人と非ヒスパニック系白人とで同程度であった。
  - － 4 mg 投与では，曝露量は非ヒスパニック系白人で日本人より高かった。
  - － 日本人及び非ヒスパニック系白人のグアンファシンの平均尿中排泄率は，S-877503 1 mg 単回投与時でそれぞれ 39.6%及び 45.5%，4 mg 反復投与時でそれぞれ 34.0%及び 36.0%であった。

#### 安全性

- S-877503 の単回及び反復経口投与時の忍容性は，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者のいずれでも概ね良好であった。死亡，その他の重篤な有害事象，高度の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の用量変更に至った有害事象は認められなかった。ほとんどの有害事象は，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者のいずれでも軽度であった。

2.7.6.3 外国人青少年 ADHD 患者における薬物動態試験 (SPD503-113)

[添付資料 5.3.3.2-01]

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-113
実施地域	米国 (2 施設)
種類	多施設共同, 非盲検, 非対照
目的	<p>主要目的 13~17 歳の青少年 ADHD 患者における, S-877503 漸増反復投与での安全性, 忍容性を評価する. また, ベースライン時との比較による治験薬投与中のバイタルサイン及び心電図の推移を評価する.</p> <p>副次目的 13~17 歳の青少年 ADHD 患者における, S-877503 投与後の定常状態でのグアンファシンの薬物動態を調査する.</p>
治験デザイン	<p>青少年 (13~17 歳) ADHD 患者を対象とした, 多施設共同, 非盲検試験. 本治験に組み入れられた被験者を, 体重別に 3 グループ (<math>\geq 30 \sim 50</math> kg, <math>&gt; 50 \sim 70</math> kg, 及び <math>&gt; 70 \sim 90</math> kg) に区分した. 適格と判断された被験者に S-877503 の約 0.03, 0.05, 0.08, 及び 0.12 mg/kg/日を各用量 7 日間ずつ漸増反復投与した. 本治験は, 以下の 4 つの期により構成された.</p> <p><u>スクリーニング期:</u> 無作為化前 4 週間以内に被験者のスクリーニングを実施した. スクリーニング手順には, 診察 (身長, 体重及びバイタルサイン測定を含む), 血液検体及び尿検体の採取, 12 誘導心電図, 血清妊娠検査 (該当する場合), 病歴及び薬歴が含まれた.</p> <p><u>漸増期:</u> 被験者は Day -2 に実施医療機関に入院し, Day 1 の手順が全て完了してから退院した. Day 1 の午前に S-877503 約 0.03 mg/kg/日 1 日 1 回投与を開始し, 7 日間反復投与した. 連続心電図モニタリングを投与前日の Day -1 から開始し, Day 1 の投与後 12 時間まで継続した.</p> <p>被験者は Day 8, 15 及び 22 の午前に実施医療機関に来院し, それぞれ約 0.05, 0.08 及び 0.12 mg/kg/日に漸増して 1 日 1 回 7 日間反復投与を開始した. 被験者は Day 8, 15 及び 22 の手順が全て完了してから退院した.</p> <p>Day 26 の夕方から再度, 実施医療機関に入院した (Day 29 まで).</p> <p><u>漸減期:</u> 被験者は Day 29 から治験薬の漸減投与を開始し, Day 29 の手順が全て完了してから退院した.</p> <p><u>事後観察期:</u> 被験者は Day 42 (最後の漸減投与から 5 日後) に実施医療機関に来院し, 最終来院の手順を実施した.</p>
主な選択/除外基準	治療経験がない, 又は現行の薬物治療が効果不十分あるいは忍容性不良である 13~17 歳の ADHD 患者.
目標症例数	30 例
治験薬	S-877503 : 1, 2, 3 又は 4 mg
投与方法	約 0.03, 0.05, 0.08 及び 0.12 mg/kg の 1 週間ごとの漸増投与となるよう, S-877503 1 mg 錠, 2 mg 錠, 3 mg 錠又は 4 mg 錠を 1 日 1 回 7 日間反復投与.
投与期間	37 日間
評価項目	<p>薬物動態:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 定常状態での最高血漿中薬物濃度 (<math>C_{maxss}</math>)</li> <li>● 定常状態での最低血漿中薬物濃度 (<math>C_{minss}</math>)</li> </ul>

項目	内容
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 定常状態での最高血漿中薬物濃度到達時間 (<math>T_{max}</math>)</li> <li>● 定常状態での血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (<math>AUC_{ss}</math>)</li> <li>● 定常状態でのみかけの全身クリアランス (<math>CL_{ss}/F</math>)</li> <li>● 定常状態でのみかけの分布容積 (<math>V_{ss}/F</math>)</li> </ul> <p>安全性： 有害事象，診察，バイタルサイン，身長，体重，臨床検査，血清妊娠検査（該当する場合），尿中薬物検査，尿中アルコール検査，心電図</p>
<p>主な解析方法</p>	<p>起立状態でのバイタルサインは臥位を5分間とった後に測定した。起立状態で1, 3及び5分後の3回測定した。起立状態でのバイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧）は，測定時点ごとに例数，算術平均値，標準偏差（SD），標準誤差（SE），中央値，最小値及び最大値を用いて要約した。加えて，測定時間を一致させたベースラインからの変化量及び測定時間を一致させた起立前後のベースラインからの変化量を算出し，要約した。</p> <p>全ての薬物動態パラメータの要約統計量（例数，算術平均値，SD，変動係数，中央値，最大値，最小値，及び幾何平均値）を体重区分ごとに要約した。血漿中濃度は体重区分ごとに要約統計量を用いて要約した。<math>C_{maxss}</math>及び<math>AUC_{ss}</math>と体重の回帰分析を実施した。</p> <p>有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連ある有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，投与前に発現した有害事象，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び投与後に発現した有害事象の発現例数を MedDRA (Version 10.0) の器官別大分類及び基本語別に要約した。鎮静及び失神に関する有害事象も要約した。血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果は，要約統計量（連続変数は例数，算術平均値，SD，SE，中央値，最小値及び最大値，カテゴリー変数は被験者数及び割合）の表を作成した。ベースラインから治験終了時までの変化を表すシフトテーブルも示した。</p> <p>12誘導心電図検査をスクリーニング時，Day -2 及び Visit 6/早期中止時に実施した。連続心電図モニタリングを Day -1, 1, 8, 15, 22, 27, 28 及び 29 に実施した。起立 5, 3 及び 1 分前並びに起立 1, 3 及び 5 分後の心電図データを抽出した。全ての心電図データについて，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔及び QT 間隔を算出した。Bazett 法による補正值（QTcB）及び Fridericia 法による補正值（QTcF）も算出した。各心電図パラメータを，時点ごとに例数，算術平均値，SD，SE，中央値，最小値及び最大値で要約した。起立時の心電図の変動（起立時 - 臥位），測定時間を一致させたベースラインからの変化量及び測定時間を一致させた起立前後の変化量のベースラインからの変化量を算出し，要約した。</p>
<p>治験期間</p>	<p>20 年 月 日～20 年 月 日</p>

治験デザインを図 2.7.6.3-1 に，投与スケジュールを表 2.7.6.3-2 に，それぞれ示す。

図 2.7.6.3-1 治験デザイン

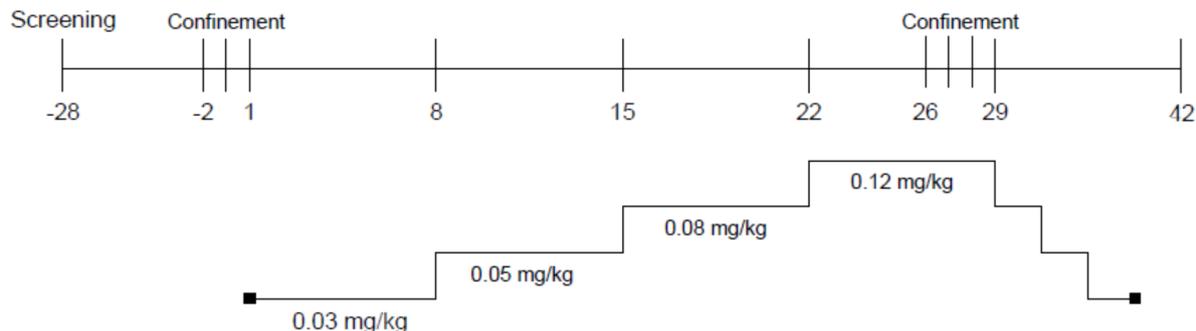


表 2.7.6.3-2 投与スケジュール

	Weight Group		
	≥ 30kg-50kg	> 50kg-70kg	> 70kg-90kg
<b>Dose Escalation/Titration</b>			
Day 1-7 (0.03 mg/kg)	1mg/day	2mg/day	3mg/day
Day 8-14 (0.05 mg/kg)	2mg/day	3mg/day	5mg/day
Day 15-21 (0.08 mg/kg)	3mg/day	5mg/day	7mg/day
Day 22-28 (0.12 mg/kg)	5mg/day	7mg/day	9mg/day
<b>Taper</b>			
Days 29-31 (0.08 mg/kg)	3mg/day	5mg/day	7mg/day
Days 32-34 (0.05 mg/kg)	2mg/day	3mg/day	5mg/day
Days 35-37 (0.03 mg/kg)	1mg/day	2mg/day	3mg/day

2.7.6.3.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示す。

31例が本治験に登録され、25例が全ての治験手順を完了した。6例 (19.4%) が治験を中止し、そのうち4例 (12.9%) は有害事象による中止であった。

表 2.7.6.3-3 被験者の内訳 (全被験者)

	≥ 30-50 kg	> 50-70 kg	> 70-90 kg	Total
	(N = 10)	(N = 11)	(N = 10)	(N = 31)
	n (%)			
<b>Subjects Who Were</b>				
Enrolled	10	11	10	31
Safety Population	10 (100.0)	11 (100.0)	10 (100.0)	31 (100.0)
Pharmacokinetic Population	9 (90.0)	8 (72.7)	9 (90.0)	26 (83.9)
Study Completers	9 (90.0)	8 (72.7)	8 (80.0)	25 (80.6)
Early Termination	1 (10.0)	3 (27.3)	2 (20.0)	6 (19.4)
<b>Subjects Who Ended Study Due to</b>				
Adverse Event(s)	0	3 (27.3)	1 (10.0)	4 (12.9)
Protocol Violation	0	0	0	0
Consent Withdrawn	1 (10.0)	0	0	1 (3.2)
Lost to Follow-up	0	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Other	0	0	0	0

Note: Subject 01-006 in the > 50-70 kg group completed all study procedures per protocol but had an AE of arrhythmia

leading to early discontinuation during the taper period.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 2]

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団には 31 例、薬物動態解析対象集団には 26 例の被験者がそれぞれ含まれた。

(3) 被験者の背景因子

被験者背景及び他のベースライン特性を表 2.7.6.3-4 に示す。

男性の数が女性に比べ多かった (67.7%及び 32.3%)。被験者の大部分が白人 (77.4%) であった。被験者の年齢は 13~17 歳の範囲内にあり、平均値は 14.7 歳であった。

表 2.7.6.3-4 被験者背景及び他のベースライン特性 (安全性解析対象集団)

Characteristic	≥ 30-50 kg (N = 10)	> 50-70 kg (N = 11)	> 70-90 kg (N = 10)	Total (N = 31)
Age (years)				
Mean ± SD	13.6 ± 1.07	15.4 ± 1.43	15.1 ± 1.60	14.7 ± 1.55
Median	13.0	15.0	15.5	15.0
Min, Max	13, 16	13, 17	13, 17	13, 17
Gender				
Male	5 (50.0)	9 (81.8)	7 (70.0)	21 (67.7)
Female	5 (50.0)	2 (18.2)	3 (30.0)	10 (32.3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	7 (70.0)	5 (45.5)	3 (30.0)	15 (48.4)
Not Hispanic or Latino	3 (30.0)	6 (54.5)	7 (70.0)	16 (51.6)
Race				
White	6 (60.0)	10 (90.9)	8 (80.0)	24 (77.4)
Black or African American	2 (20.0)	1 (9.1)	2 (20.0)	5 (16.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Other	2 (20.0)	0	0	2 (6.5)
Height (in)				
Mean ± SD	61.47 ± 1.449	67.49 ± 2.355	67.90 ± 3.034	65.68 ± 3.741
Median	61.50	67.00	68.35	65.60
Min, Max	58.0, 63.4	63.7, 71.0	62.7, 72.0	58.0, 72.0
Weight (kg)				
Mean ± SD	45.01 ± 5.176	61.05 ± 3.928	75.70 ± 4.459	60.60 ± 13.275
Median	46.60	60.60	74.15	60.60
Min, Max	33.6, 49.9	56.1, 68.3	71.8, 84.0	33.6, 84.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
Mean ± SD	18.41 ± 1.514	20.81 ± 1.513	25.55 ± 2.227	21.56 ± 3.428
Median	19.10	20.96	25.65	20.96
Min, Max	15.5, 19.8	18.1, 23.2	21.5, 28.5	15.5, 28.5

[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 3]

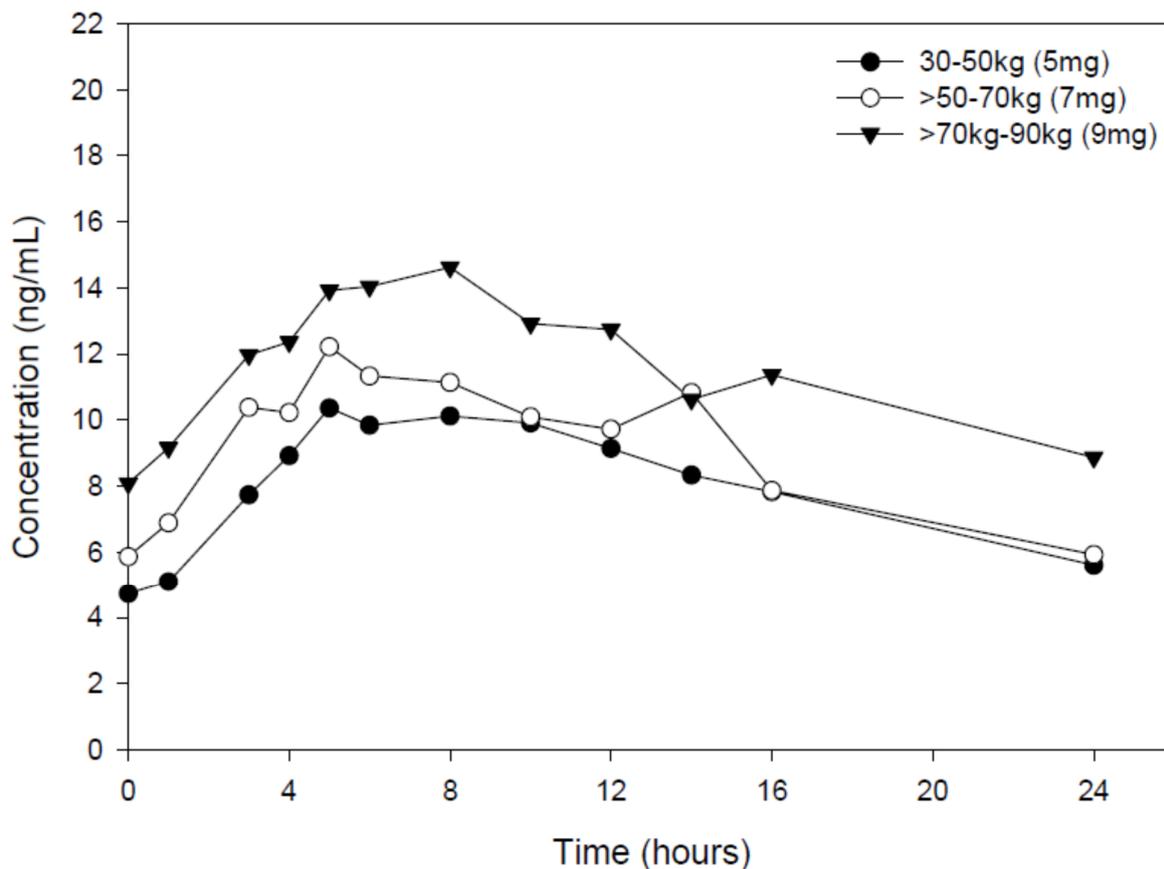
(4) 薬物動態

0.12 mg/kg 反復投与時の定常状態の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移を図 2.7.6.3-2

に示す。

定常状態での血漿中濃度は、最も軽い体重区分 ( $\geq 30 \sim 50$  kg) に比べ、最も重い体重区分 ( $>70 \sim 90$  kg) で一貫して高く推移した。

図 2.7.6.3-2 Day 28 の S-877503 約 0.12 mg/kg 投与後の定常状態での平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移 (薬物動態解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 2]

Day 28 の S-877503 約 0.12 mg/kg 投与後のグアンファシン薬物動態パラメータの要約を、体重区分別に表 2.7.6.3-5 に示す。また、個々の被験者における、体重に対する  $C_{maxss}$  及び  $AUC_{ss}$  の散布図を図 2.7.6.3-3 及び図 2.7.6.3-4 に示す。

Day 28 のグアンファシン (0.12 mg/kg) 投与後、 $T_{max}$  の中央値は  $\geq 30 \sim 50$  kg,  $>50 \sim 70$  kg, 及び  $>70 \sim 90$  kg の体重区分でそれぞれ 8, 6.5 及び 7.9 時間であり、各体重区分で同程度であった。体重の増加に伴って全身曝露 ( $C_{maxss}$  及び  $AUC_{ss}$  に基づく) は増大し、クリアランスは減少した。

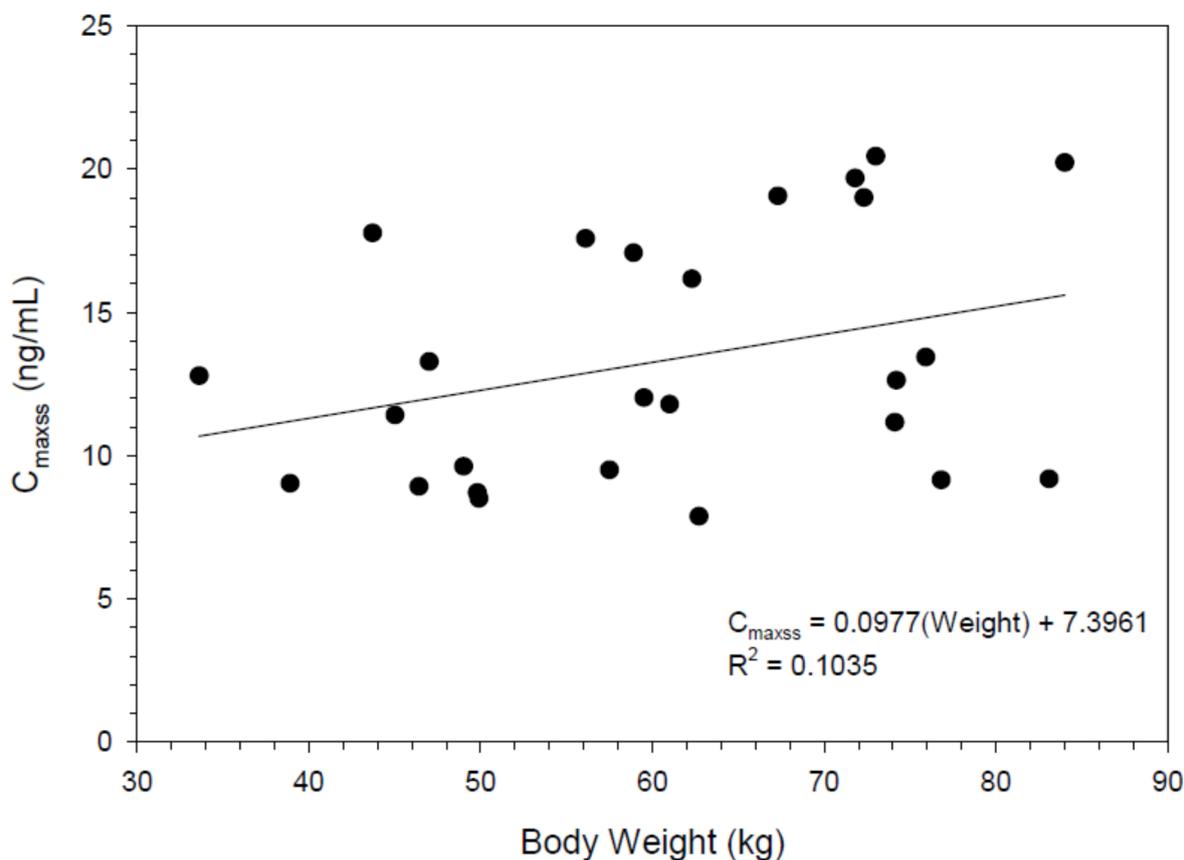
$>70 \sim 90$  kg の体重区分ではクリアランスが低かったため、Day 28 の  $C_{maxss}$  及び  $AUC_{ss}$  が高い値を示した。加えて、 $>70 \sim 90$  kg の体重区分では  $C_{minss}$  が高かった。  $CL_{ss}/F$  が低かった理由及び  $C_{minss}$  が高かった理由は不明であるが、バイオアベイラビリティの差、あるいは各体重区分での例数が限られるため、被験者間変動が原因となった可能性が考えられる。

表 2.7.6.3-5 グアンファシン薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

	C <sub>maxss</sub> (ng/mL)	C <sub>minss</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hours)	AUC <sub>ss</sub> (ng·h/mL)	CL <sub>ss</sub> /F (L/h/kg)
≥ 30-50 kg					
n	9	9	9	9	9
Mean ± SD	11.1 ± 3.1	4.5 ± 2.0	7.8 ± 3.6	191.6 ± 62.3	0.63 ± 0.15
Median	9.6	4.0	8	174.5	0.68
Min, max	8.5, 17.8	2.5, 9.3	5, 16.1	140.8, 338.0	0.34, 0.85
> 50-70 kg					
n	8	8	8	8	8
Mean ± SD	13.9 ± 4.1	5.4 ± 2.4	8 ± 3.9	213.8 ± 67.9	0.59 ± 0.2
Median	14.1	5.0	6.5	201.6	0.58
Min, max	7.9, 19.1	2.2, 9.7	5, 14	138.7, 303.3	0.34, 0.88
> 70-90 kg					
n	9	9	9	9	9
Mean ± SD	15.0 ± 4.8	7.0 ± 3.1	7.5 ± 2.1	276.5 ± 91.9	0.48 ± 0.17
Median	13.4	6.8	7.9	236.2	0.5
Min, max	9.2, 20.4	3.2, 12.3	5.1, 12	148.5, 379.2	0.29, 0.79

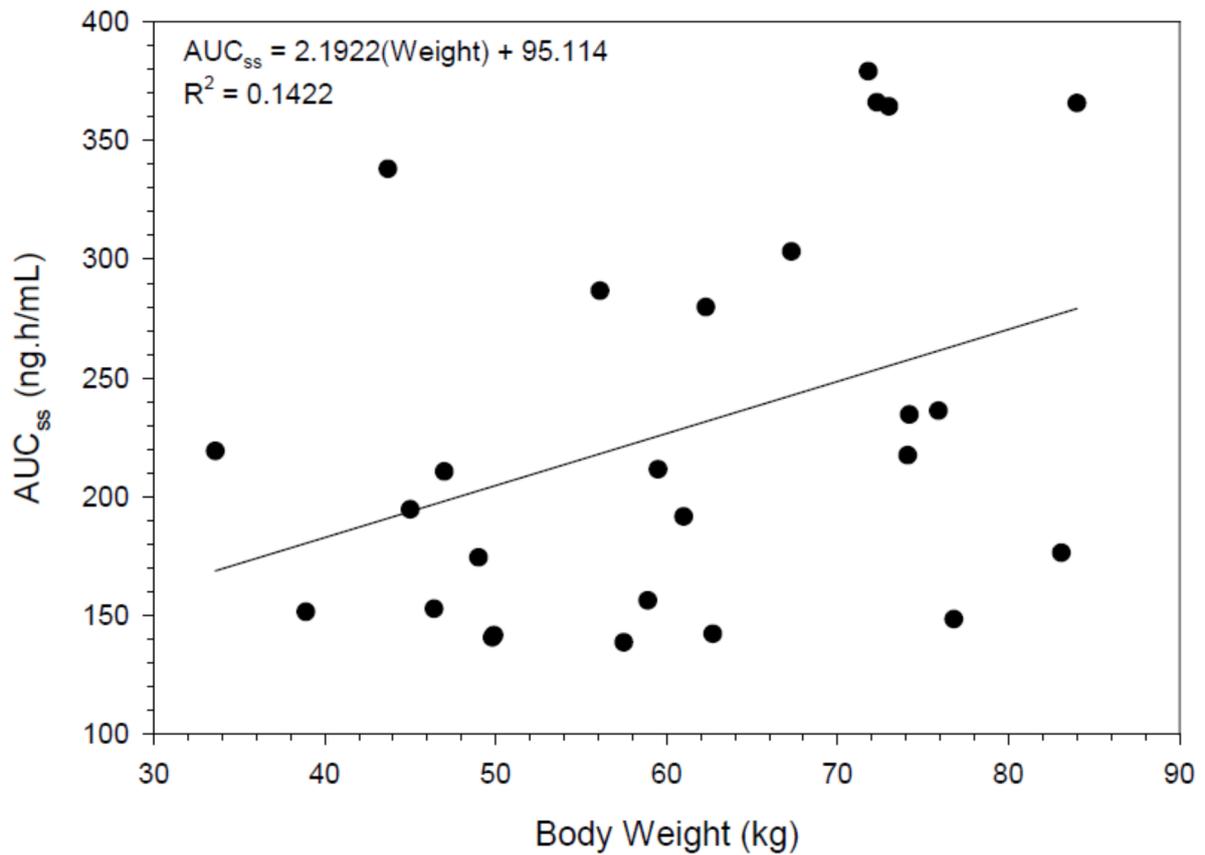
[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 5]

図 2.7.6.3-3 Day 28 における体重に対するグアンファシン C<sub>maxss</sub> の散布図 (薬物動態解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 3]

図 2.7.6.3-4 Day 28 における体重に対するグアンファシン AUC<sub>ss</sub> の散布図 (薬物動態解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 4]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

安全性解析対象集団での治験薬曝露の要約を表 2.7.6.3-6 に示す。

ほとんどの被験者が治験を完了し、37 日間の治験薬投与を受けた。全体の曝露期間の中央値は 37 日間であった。

表 2.7.6.3-6 治験薬曝露の要約 (安全性解析対象集団)

	≥ 30-50 kg (N = 10)	> 50-70 kg (N = 11)	> 70-90 kg (N = 10)	Total (N = 31)
Length of Exposure (days)				
Mean ± SD	36.8 ± 0.63	30.0 ± 11.34	35.9 ± 3.48	34.1 ± 7.50
Median	37.0	37.0	37.0	37.0
Min, Max	35, 37	9, 37	26, 37	9, 37
Length of Exposure (Days)			n (%)	
1-7	0	0	0	0
8-14	0	2 (18.2)	0	2 (6.5)
15-21	0	1 (9.1)	0	1 (3.2)
22-28	0	0	1 (10.0)	1 (3.2)
29-42	10 (100.0)	8 (72.7)	9 (90.0)	27 (87.1)
Total Subject Days Exposed	368	330	359	1057

[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 6]

(B) 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.3-7 に示す。

多くの被験者 (27 例, 87.1%) に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。TEAE が発現した被験者のうち, 6 例に高度の TEAE が発現した。1 例に重篤な TEAE が発現した。投与中止に至った TEAE が 5 例に発現した (漸増期中に 4 例, 漸減期中に 1 例)。

表 2.7.6.3-7 TEAE の要約 (安全性解析対象集団)

	≥ 30-50 kg (N = 10)	> 50-70 kg (N = 11)	> 70-90 kg (N = 10)	Total (N = 31)
Total TEAEs	8 (80.0)	10 (90.9)	9 (90.0)	27 (87.1)
Severe TEAEs	1 (10.0)	3 (27.3)	2 (20.0)	6 (19.4)
Serious AEs	1 (10.0)	0	0	1 (3.2)
Related AEs	7 (70.0)	10 (90.9)	9 (90.0)	26 (83.9)
TEAEs Leading to Discontinuation	0	4 <sup>a</sup> (36.4)	1 (10.0)	5 (16.1)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

<sup>a</sup> Includes Subject 01-006 who completed all study procedures per protocol but had an AE of arrhythmia leading to early discontinuation during the taper period.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 7]

(C) 有害事象・副作用の一覧

発現率 5%以上の TEAE の要約を表 2.7.6.3-8 に示す。

最も発現率の高かった TEAE は傾眠 (51.6%) であった。

表 2.7.6.3-8 被験者の 5%以上に発現した TEAE の要約 (安全性解析対象集団)

	0.03 mg/kg (n = 31)	0.05 mg/kg (n = 31)	0.08 mg/kg (n = 28)	0.12 mg/kg (n = 27)	Total (n = 31)
	n (%)				
Any TEAE	13 (41.9)	10 (32.3)	9 (32.1)	15 (55.6)	27 (87.1)
傾眠	5 (16.1)	3 (9.7)	4 (14.3)	8 (29.6)	16 (51.6)
浮動性めまい	0	1 (3.2)	6 (21.4)	7 (25.9)	10 (32.3)
洞性徐脈	0	3 (9.7)	3 (10.7)	4 (14.8)	8 (25.8)
起立性低血圧	0	1 (3.2)	4 (14.3)	7 (25.9)	8 (25.8)
頭痛	2 (6.5)	3 (9.7)	2 (7.1)	2 (7.4)	7 (22.6)
悪心	0	1 (3.2)	3 (10.7)	2 (7.4)	4 (12.9)
疲労	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.6)	1 (3.7)	4 (12.9)
不整脈	0	0	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (6.5)
腹痛	0	0	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (6.5)
口内乾燥	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	2 (6.5)
嗜眠	2 (6.5)	0	0	0	2 (6.5)

[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 8]

発現した TEAE の大部分は軽度又は中等度であり被験者の 67.7%に発現した。6 例に高度な TEAE が発現し、その内訳は傾眠が 3 例 (0.05 mg/kg の 1 例及び 0.12 mg/kg の 2 例)、洞性徐脈が 1 例 (0.12 mg/kg)、下痢が 1 例 (0.05 mg/kg) 及び失神が 1 例 (0.05 mg/kg) であった。傾眠及び下痢の各 1 例はこれらの事象により投与を中止した。ほとんど (83.9%) の TEAE は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.3-9 に示す。

1 例に重篤な TEAE が発現した。被験者 ID 01-014 の 13 歳女性は Day 8 の投与後 8 時間の 5 分間の起立状態でのバイタルサイン測定中に失神が発現した。発現日の午前中、被験者は次の用量への増量を開始しており、発現の約 8 時間前に S-877503 2 mg 錠 (0.05 mg/kg) を服薬した。被験者は数秒間意識を失った。発現時に 8.2 秒の心洞停止が Holter 心電図に記録された (この事象はデータベースに記録されなかった)。失神は処置を要することなく回復し、被験者は治験を継続した。失神は高度で、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

表 2.7.6.3-9 重篤な TEAE 発現症例の一覧

被験者 ID	投与期間 (日) <sup>a</sup>	性別/人種	年齢 (歳)	有害事象名 <sup>b</sup>	発現日 (日) <sup>c</sup>	転帰	持続期間 (日) <sup>d</sup>	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
01-014	37	女/ その他	13	失神 [Syncope episode]	8	回復	1	高度	重篤	なし	関連あり
				頭痛 [Headache]	8	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
				悪心 [Nausea]	8	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				洞性徐脈 [Sinus bradycardia (per Holter report)]	15	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連あり
				悪心 [Nausea]	15	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				浮動性めまい [Lightheadedness]	15	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				疲労 [Fatigue]	16	回復	6	軽度	非重篤	なし	関連あり
				悪心 [Nausea]	22	回復	9	軽度	非重篤	なし	関連あり
				浮動性めまい [Lightheadedness]	28	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連あり

a 治験薬服薬終了日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

b MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].

c 有害事象発現日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

d 転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 2.2.4, Listing 3.1, Listing 4]

(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.3-10 に示す.

漸増期中に, 4 例が TEAE により治験薬投与を中止した. また, 1 例 (被験者 ID 01-006) は漸増期を完了したが, 漸減期中に TEAE により治験薬投与を中止した.

表 2.7.6.3-10 投与中止に至った TEAE の一覧

被験者 ID	投与期間 (日) <sup>a</sup>	性別/人種	年齢 (歳)	有害事象名 <sup>b</sup>	発現日 (日) <sup>c</sup>	転帰	持続期間 (日) <sup>d</sup>	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係
01-006	33	男/白人	17	不整脈 [Abnormal heart rhythm with pauses (per Holter report)]	28	回復	1	中等度	中止	関連あり
01-018	17	男/白人	15	傾眠 [Somnolence]	9	回復	8	高度	中止	関連あり
02-007	12	男/白人	13	洞性徐脈 [Sinus bradycardia]	8	回復	15	軽度	中止	関連あり
02-018	9	男/白人	15	下痢 [Diarrhea]	9	回復	2	高度	中止	関連あり
				傾眠 [Drowsiness]	9	回復	2	中等度	中止	関連あり
				上腹部痛 [Stomach cramps]	9	回復	2	中等度	中止	関連あり
01-013	26	男/白人	17	不整脈 [Abnormal heart rhythm with pause (per Holter report)]	15	回復	1	軽度	中止	関連あり
				洞性徐脈 [Sinus bradycardia (per Holter report)]	15	回復	1	中等度	中止	関連あり

a 治験薬服薬終了日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

b MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].

c 有害事象発現日 - 治験薬服薬開始日 + 1.

d 転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Table 2.2.2, Listing 4]

(F) 鎮静に関する事象

鎮静, 傾眠, 疲労, 嗜眠, 無力症及び過眠症の基本語を含む鎮静に関する事象について分析した. 21 例 (67.7%) で治験中に鎮静に関する事象がみられた. 無力症, 過眠症又は鎮静の症状を示した被験者はいなかった. 鎮静に関する事象の発現日の中央値は Day 16 であり, 持続期間の中央値は 8 日間であった. 鎮静に関する事象のほとんどが軽度又は中等度であった. 3 例 (9.7%) の鎮静に関する事象 (全て傾眠) は高度であった. 1 例は傾眠のため治験薬を中止した. 全ての鎮静に関する事象は回復した.

最も頻度の高い鎮静に関する事象は傾眠であり, 51.6%の被験者で報告された. 傾眠の発現日の中央値は Day 19 であり, 持続期間の中央値は 8 日間であった. 疲労が 4 例 (12.9%) で報告され, 嗜眠が 2 例 (6.5%) で報告された.

鎮静に関する事象の発現率を, 発現時期 (週) 及び体重換算用量別に検討した. 鎮静に関する事象の発現数は用量依存的に増加し, 第 1 週 (約 0.03 mg/kg) で 8 例 (25.8%), 第 2 週 (約 0.05 mg/kg) で 11 例 (35.5%), 第 3 週 (約 0.08 mg/kg) で 15 例 (53.6%), 第 4 週 (約 0.12 mg/kg)

で15例(55.6%)に認められた。

#### (G) 失神に関する事象

治験中に1例で失神に関する事象がみられた。被験者ID 01-014の13歳女性で、Day 8の投与後8時間での5分間の起立状態でのバイタルサイン測定中に失神が発現した。当該事象は処置を要することなく回復し、被験者は治験を継続した。

#### (H) 臨床検査

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値のベースラインは各体重区分で同程度であった。ベースラインからVisit 6までに、臨床的に重要な変動は認められなかった。

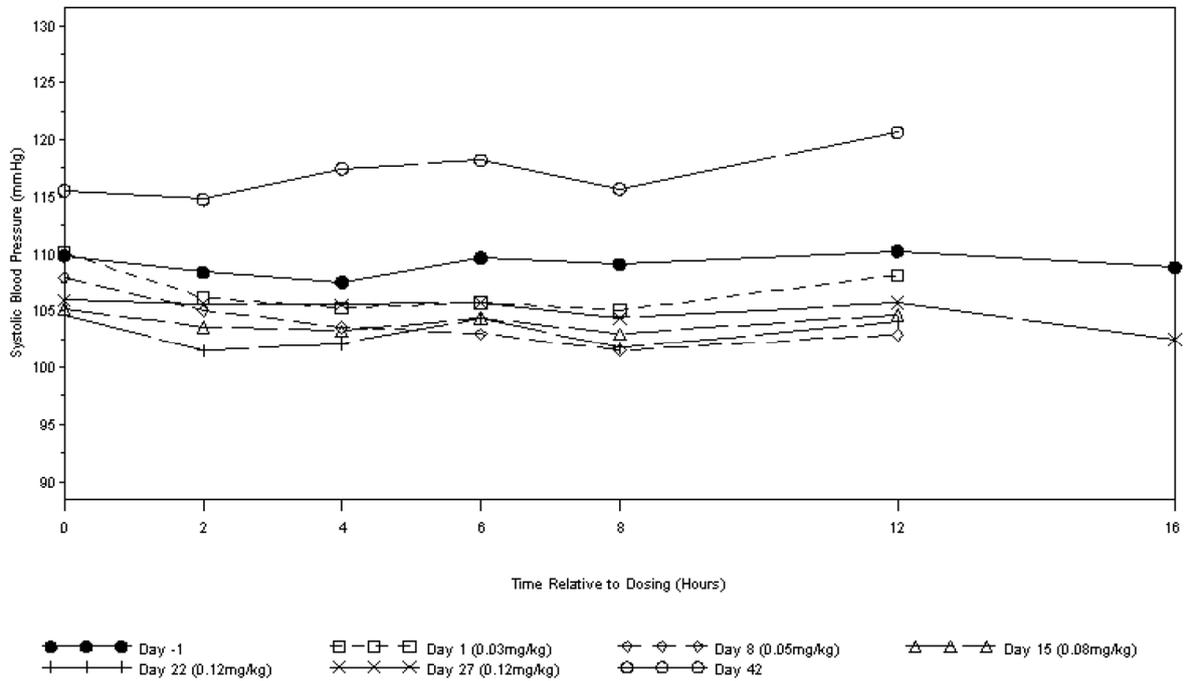
#### (I) 血圧

平均臥位収縮期血圧を図 2.7.6.3-5 に、起立1分後の平均収縮期血圧を図 2.7.6.3-6 に、平均臥位拡張期血圧を図 2.7.6.3-7 に、起立1分後の平均拡張期血圧を図 2.7.6.3-8 に、それぞれS-877503 体重換算用量別に示す。

平均臥位収縮期血圧は、S-877503 の用量増加に伴い低下した。Day 42 (治験薬最終投与後5日目)の臥位収縮期血圧は、ベースライン (Day -1 の各測定時間の値) よりも高かった。拡張期血圧でも同様の結果がみられた。収縮期血圧、拡張期血圧ともに、ベースラインと比較したDay 42における上昇の程度は約5~7 mmHgであった。

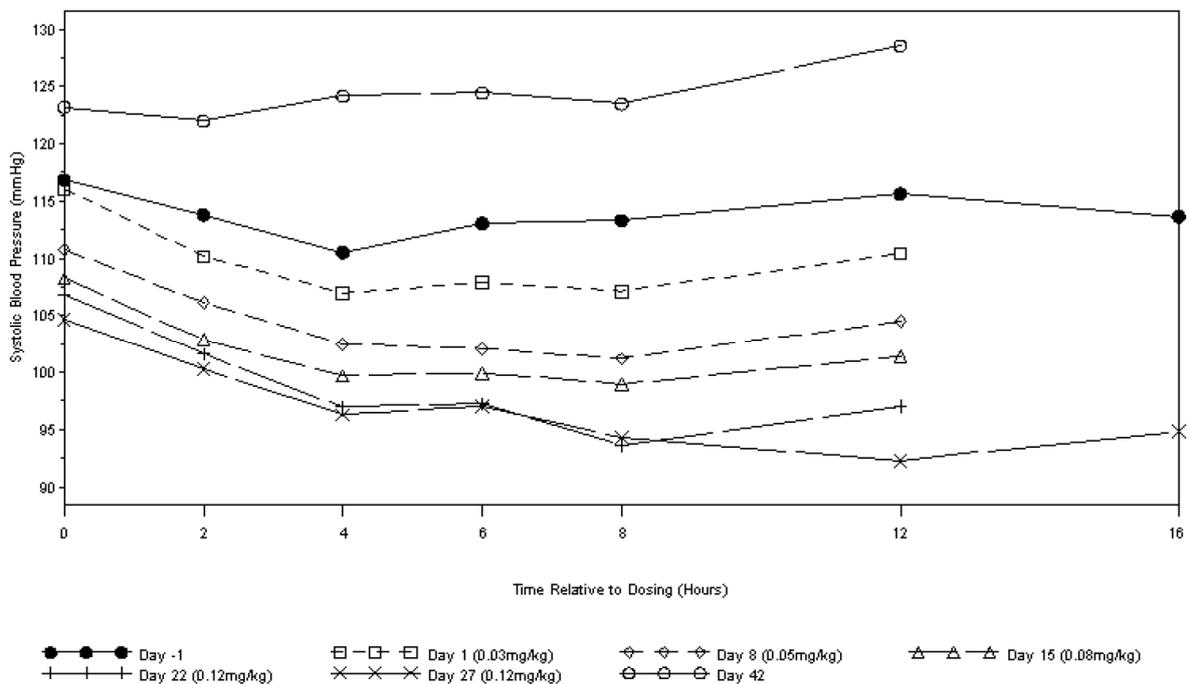
ベースラインでは、臥位からの起立1分後に収縮期血圧が上昇した。対照的に、S-877503 投与後では、起立時に収縮期血圧が低下した。収縮期血圧の低下は用量依存的であり、S-877503 の用量が大きいほど収縮期血圧が大きく低下した。起立3分後及び5分後の収縮期血圧についても、同様の結果がみられた。治験薬の投与終了後は、ベースラインと同様に臥位からの起立後に収縮期血圧が上昇した。同様の結果が拡張期血圧でもみられた。

図 2.7.6.3-5 S-877503 体重換算用量ごとの平均臥位収縮期血圧 (安全性解析対象集団)



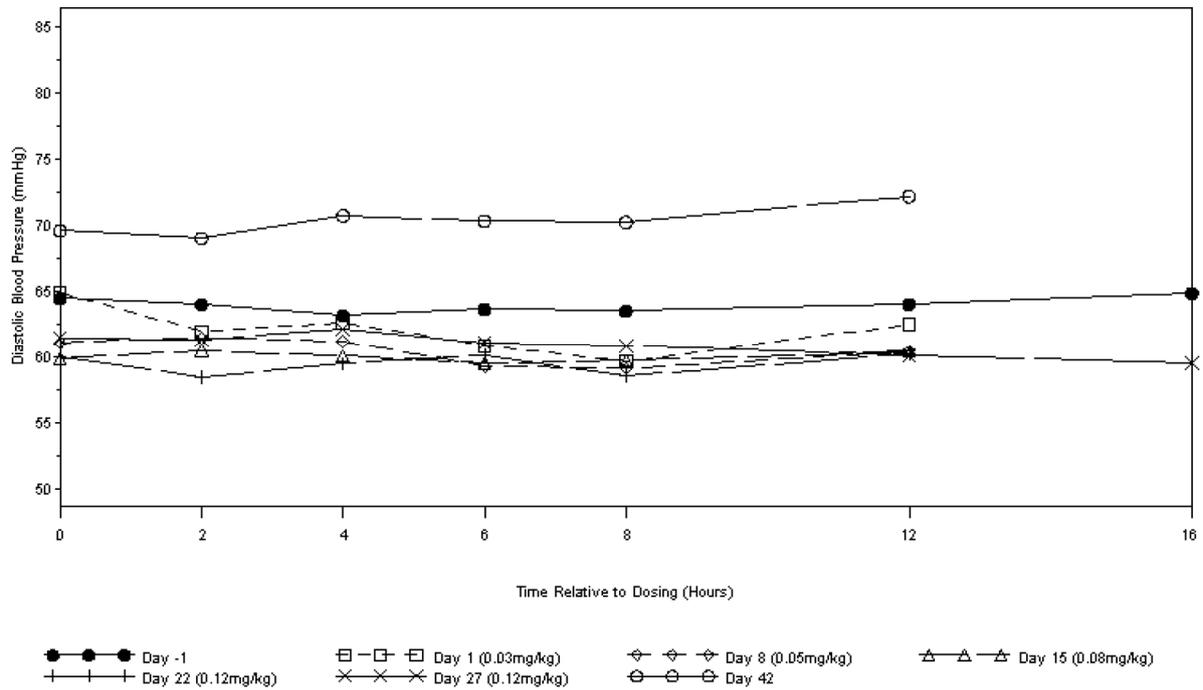
[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 5]

図 2.7.6.3-6 起立 1 分後の S-877503 体重換算用量ごとの平均収縮期血圧 (安全性解析対象集団)



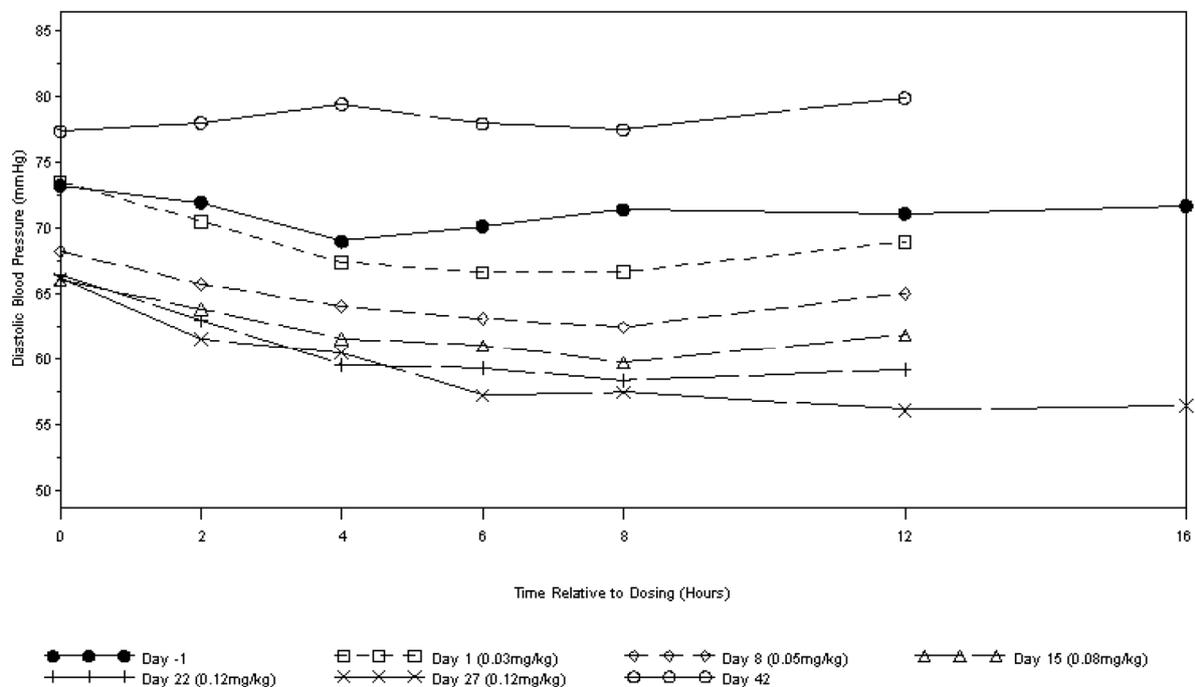
[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 6]

図 2.7.6.3-7 S-877503 体重換算用量ごとの平均臥位拡張期血圧 (安全性解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 7]

図 2.7.6.3-8 起立 1 分後の S-877503 体重換算用量ごとの平均拡張期血圧 (安全性解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 8]

(J) 脈拍数

平均臥位脈拍数を図 2.7.6.3-9 に, 起立 1 分後の平均脈拍数を図 2.7.6.3-10 に, それぞれ

S-877503 体重換算用量別に示す。

S-877503 の投与後、臥位脈拍数は用量依存的に減少した。ベースラインでは、起立 1 分後に脈拍数の増加が認められた。S-877503 の投与は、起立時の脈拍数増加に大きな影響を及ぼさなかった。

図 2.7.6.3-9 S-877503 体重換算用量ごとの平均臥位脈拍数 (安全性解析対象集団)

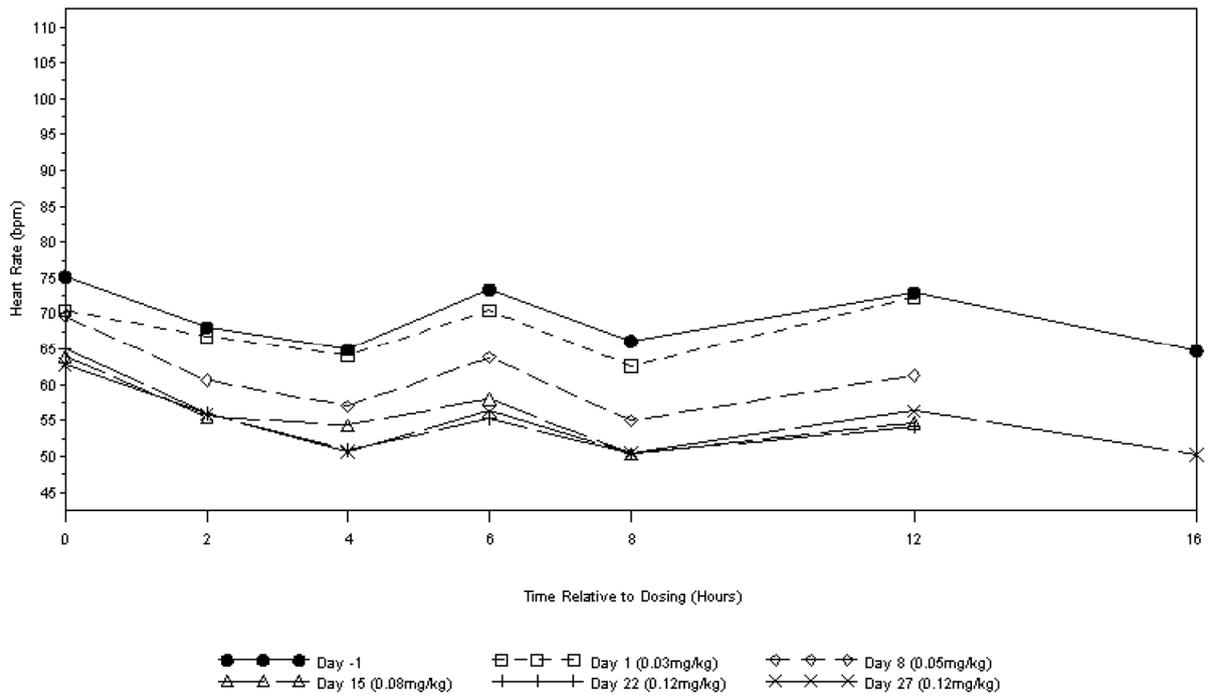
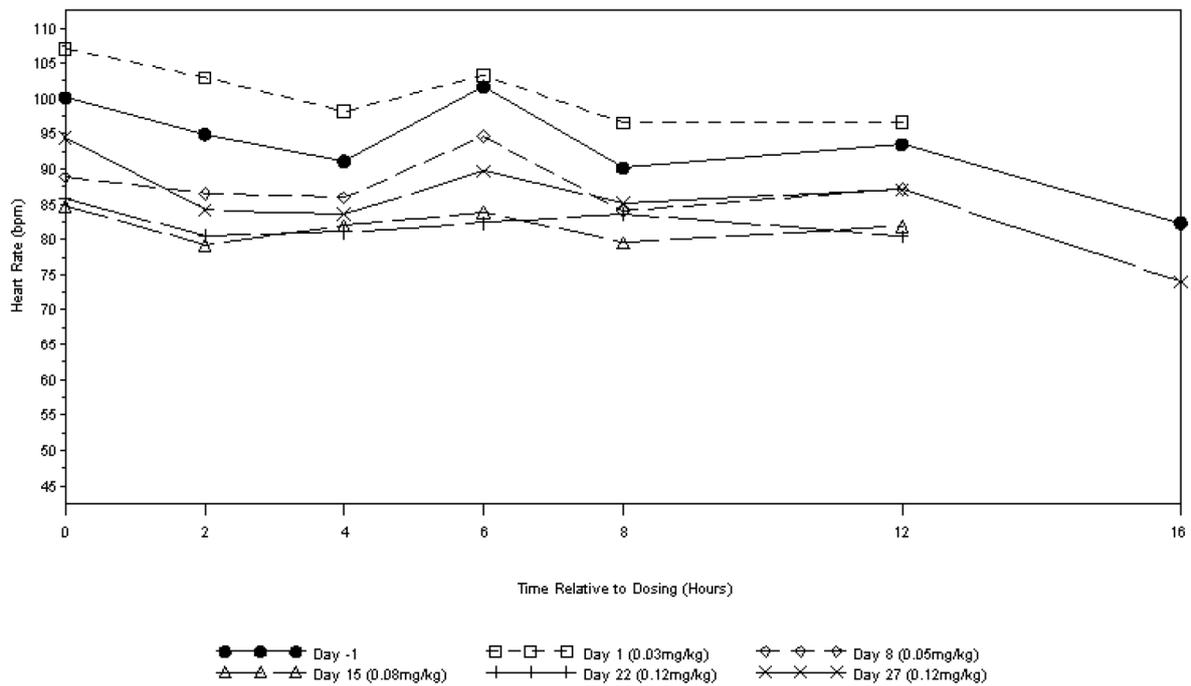


図 2.7.6.3-10 起立 1 分後の S-877503 体重換算用量ごとの平均脈拍数 (安全性解析対象集団)



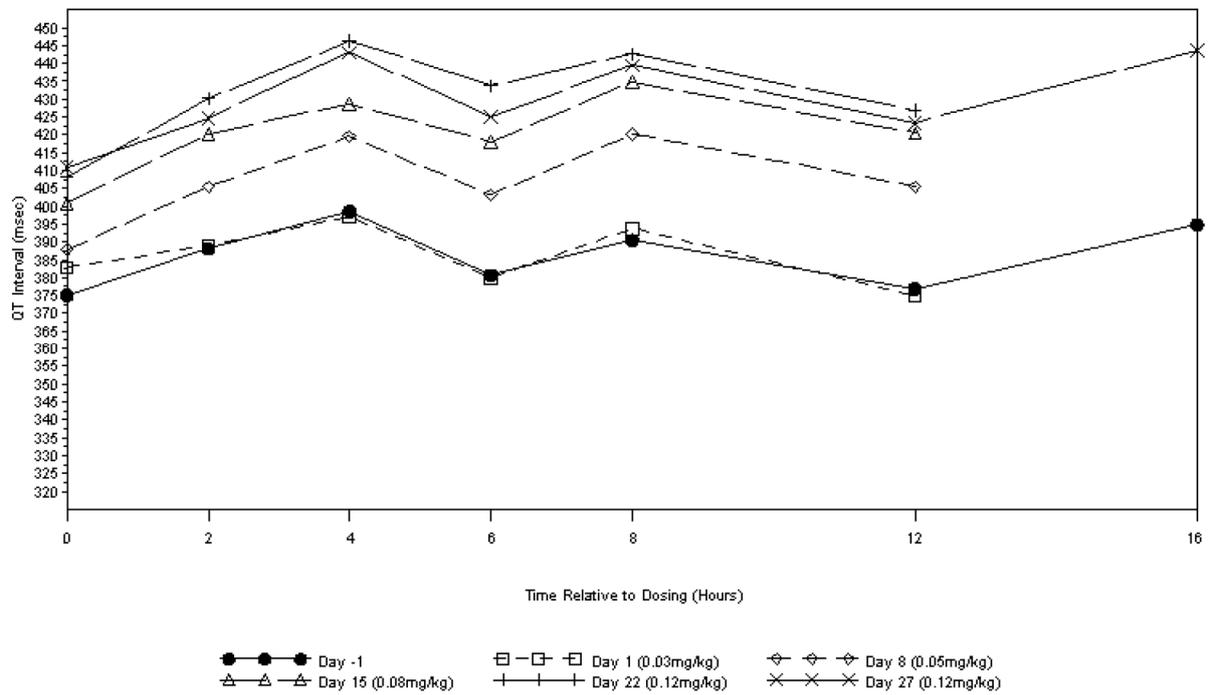
[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 10]

(K) 心電図

平均臥位 QT 間隔を図 2.7.6.3-11 に、起立 1 分後の平均 QT 間隔を図 2.7.6.3-12 に、それぞれ S-877503 体重換算用量別に示す。

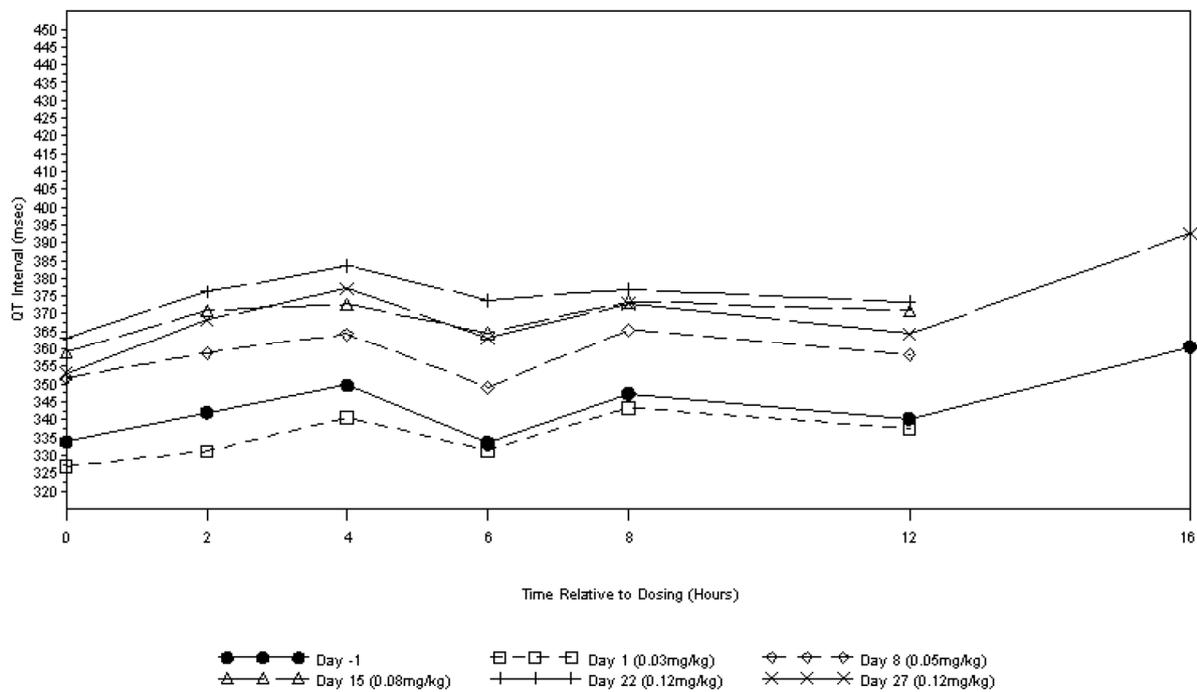
S-877503 の用量増加に伴い、心拍数の減少とともに QT 間隔が延長した。同様の結果が QTcB 及び QTcF でもみられた。起立時には S-877503 の投与下、非投与下にかかわらず心拍数が増加したため、QT 間隔は短縮した。

図 2.7.6.3-11 S-877503 体重換算用量ごとの平均臥位 QT 間隔 (安全性解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 11]

図 2.7.6.3-12 起立 1 分後の S-877503 体重換算用量ごとの平均 QT 間隔 (安全性解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.3.2-01, Figure 12]

5 例 (16.1%) に 480 msec 以上の QT 間隔が認められた。QTcF 又は QTcB の外れ値の基準に該当した被験者はいなかった。

8例に新たな臨床的に重要な心電図異常が認められた。いずれも洞調律異常であり、1例を除き有害事象の洞性徐脈として報告された。2例(01-013, 02-007)は洞調律異常のため治験薬を中止した。3例(被験者ID 01-006, 01-013, 02-007)の洞性徐脈は、2秒超の洞停止を伴った。

#### (L) 診察及び体重

スクリーニング及びVisit 6の診察結果は、ほとんどの被験者で正常であった。新規の異常又は悪化が認められた被験者は1例であった。被験者ID 01-007は筋骨格系に異常が認められたが、臨床的に重要な異常ではなかった。当該被験者は脊椎の突起のため、背中の中央部に痛みがあった。本事象は有害事象の背部痛として報告された。

平均体重はいずれの体重区分においても、ベースラインからVisit 6までほぼ一定であった。

#### 2.7.6.3.3 結論

- 定常状態での血漿中濃度は、最も軽い体重区分 ( $\geq 30\sim 50$  kg) に比べ、最も重い体重区分 ( $>70\sim 90$  kg) で一貫して高く推移した。
- Day 28のS-877503 (0.12 mg/kg) 投与後、グアンファシンの $T_{\max}$ の中央値は $\geq 30\sim 50$  kg,  $>50\sim 70$  kg, 及び  $>70\sim 90$  kgの体重区分でそれぞれ8, 6.5 及び 7.9 時間であり、各体重区分で同程度であった。
- 定常状態でのクリアランス ( $CL_{ss}/F$ ) は、最も重い体重区分 ( $>70\sim 90$  kg) の被験者で低かった。
- $>70\sim 90$  kgの体重区分ではクリアランスが低かったため、Day 28の $C_{\max,ss}$  及び  $AUC_{ss}$  が高い値を示した。
- S-877503 投与例で、起立時の生理学的な血圧上昇が用量依存的に抑制された。S-877503 投与例では起立時に血圧低下がみられ、低下量は起立1, 3 及び 5分後で同程度であった。
- S-877503の投与終了5日後における収縮期血圧及び拡張期血圧は、ベースラインよりも5~7 mmHg高かった。
- S-877503の投与後、心拍数は用量依存的に減少したが、起立時の生理学的な心拍数増加(及びQT間隔の短縮)には大きな影響を及ぼさなかった。
- ほとんどの被験者(87.1%)で少なくとも1件のTEAEがみられたが、ほとんど(67.7%)は軽度又は中等度であり、S-877503の既知の安全性プロファイルから予想される事象であった。
- 死亡例は認められなかった。
- 重篤な有害事象として1件の失神が発現した。当該被験者は治験を完了した。
- 5例が有害事象によりS-877503の投与を中止した。
- 血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値に、臨床的に重要な変動はみられなかった。

青少年(13~17歳)のADHD患者では、0.12 mg/kgまでのS-877503投与は概ね安全であり、

Tolerability was also good.

2.7.6.4 外国人薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (SPD503-106)

[添付資料 5.3.3.4-01]

2.7.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-106
実施地域	米国
種類	単一施設, 非盲検, 上乗せ法
目的	<p>主要目的 S-877503 4 mg 単回投与時のグアンファシンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響を評価する.</p> <p>副次目的 S-877503 4 mg 及びケトコナゾール併用投与時の安全性及び忍容性を評価する.</p>
試験デザイン	<p>本試験は上乗せ法で実施した. 本試験は以下の期で構成される.</p> <p><u>スクリーニング期:</u> 試験登録の約 2 週間前に被験者のスクリーニングを行った. スクリーニング評価には, 診察 (身長, 体重及びバイタルサインを含む), 血液検査 (血清妊娠検査を含む), 尿検査, 12 誘導心電図, 病歴及び薬歴が含まれた.</p> <p><u>ベースライン期:</u> Day -1 (投与期 1) の夕方に被験者を入院させ, 適格性 (バイタルサイン, 尿検査, 妊娠検査及び併用薬) を確認し, 投与約 12 時間前に標準食を提供した. 被験者は試験薬投与前 10 時間以上絶食した. さらに, 全ての被験者に対して, 入院日に心電図検査を 3 回 (約 1 時間ごとに 1 回) 実施し, ベースライン値を適切に測定した.</p> <p><u>投与期 1 及び 2:</u> 投与期 1 では, Day 1 に S-877503 4 mg の単回投与を行い, Day 5 (96 時間後) まで薬物動態解析用の採血を行った. 48 時間後の採血終了後に被験者を退院させ, 採血のために 72 時間後及び 96 時間後に来院させた. その後, Day 7 の夕方に, 投与期 2 を開始するために被験者を来院させた. 投与期 2 では, ケトコナゾール 400 mg を 6 日間 (Day 8~13) 毎朝投与した. ケトコナゾール投与 3 日目 (Day 10) に S-877503 4 mg の単回併用投与を行った. ケトコナゾールのトラフ濃度測定用の採血は Day 10~12 の投与前に行い, グアンファシンの薬物動態解析用の採血は Day 10~14 の規定時点に行った. S-877503 投与 96 時間後の採血終了後に被験者を退院させ, 試験終了手順を完了した.</p> <p><u>事後観察:</u> 投与期 2 でのケトコナゾールの最終投与から約 30 日 (±2 日) 後に被験者に電話し, 事後観察を行った.</p>
主な選択/除外基準	<p>スクリーニング時の血圧が基準範囲 (収縮期血圧 140 mmHg 未満/拡張期血圧 90 mmHg 未満) 内であり, スクリーニング時の心電図が試験責任医師により基準範囲内であると判断された, 18~55 歳の健康成人 (男女). 試験責任医師の判断に基づき, 特定の心臓疾患又はその家族歴を有する被験者は除外した.</p>
目標症例数	20 例
試験薬	徐放性 S-877503 4 mg 錠, 速放性ケトコナゾール 200 mg 錠
投与方法	S-877503 4 mg は Day 1 (投与期 1) 及び Day 10 (投与期 2) に単回経口投与した.

項目	内容
投与期間	ケトコナゾール 400 mg (200 mg 錠 × 2) は Day 8～13 (投与期 2) に経口投与した。 7 日間 [S-877503 : 2 日, ケトコナゾール : 6 日 (1 日は両剤を併用投与)]
評価項目	<p>薬物動態 :</p> <p>以下の薬物動態パラメータを, ノンコンパートメント法を用いて算出し, ケトコナゾールと S-877503 の併用投与が S-877503 単独投与時の薬物動態を変化させるか否かを統計解析により検討した.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与時から最終濃度測定時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-last</sub>)</li> <li>● 投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-inf</sub>)</li> <li>● 終末相消失半減期 (t<sub>1/2,z</sub>)</li> <li>● 最高血漿中薬物濃度 (C<sub>max</sub>)</li> <li>● 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)</li> <li>● みかけの全身クリアランス (CL/F)</li> <li>● みかけの終末相分布容積 (V<sub>z</sub>/F)</li> <li>● 終末相消失速度定数 (λ<sub>z</sub>)</li> </ul> <p>安全性 :</p> <p>早期中止, 有害事象, バイタルサイン, 診察, 身長, 体重, 12 誘導心電図, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査及び尿検査)</p>
主な解析方法	<p>薬物動態 :</p> <p>一般線形モデルを用いて, AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の自然対数値を解析した. モデルには, 投与期を固定効果, 被験者を変量効果として含めた. S-877503 単独投与時と, S-877503 及びケトコナゾール併用投与時における薬物動態パラメータの各対数値の平均値の差の点推定値及びその 90%信頼区間 (CI) を求め, それらを真数に戻し, 幾何最小二乗平均値の比及び比の 90% CI で示した.</p> <p>安全性 :</p> <p>有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 7.0 を用いてコード化し, 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) を要約した. TEAE は治験薬の投与後に発現し, 投与前にみられなかった事象又は投与前の状態と比較して悪化した事象と定義した. 各投与方法及び全体の TEAE の発現率及び発現例数を基本語及び器官別大分類別に要約した.</p>
治験期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日

治験デザインを図 2.7.6.4-1 に, 実施スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示す.

図 2.7.6.4-1 治験デザイン

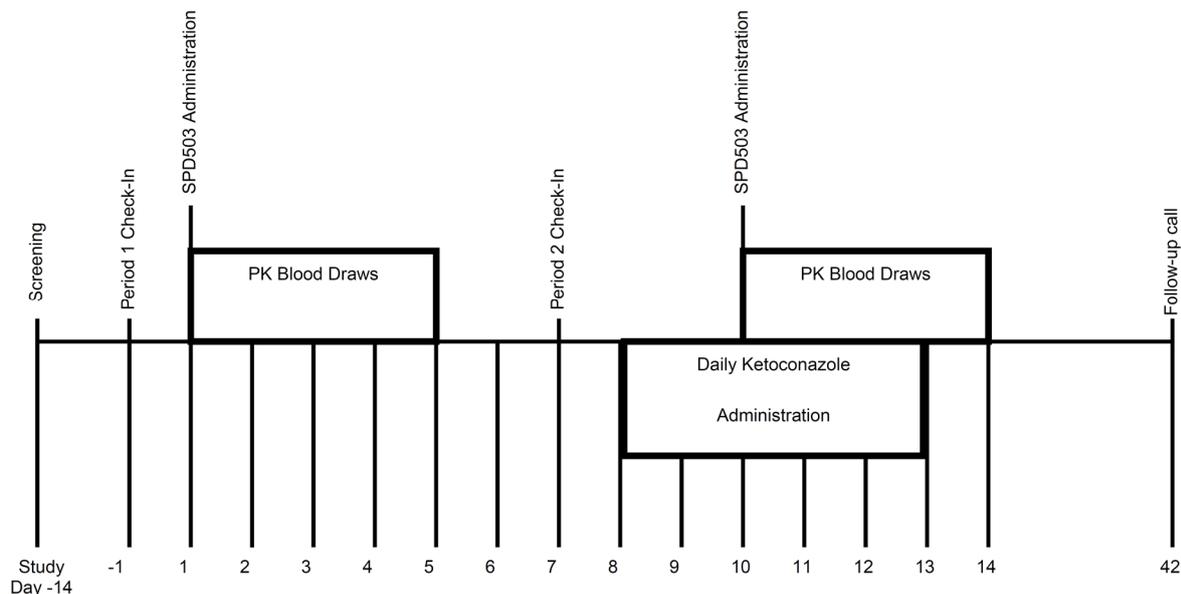


表 2.7.6.4-2 実施スケジュール

投与期 1

Procedures	Screening -14 to -1 Days	Check-in Day -1	Treatment Period 1 (Days 1-5)																		
			D1													D2	D3	D4	D5		
Day			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	16	18	24	48	72	96	
Informed Consent	x																				
Inclusion/Exclusion	x	x <sup>1</sup>																			
Physical Examination	x <sup>2</sup>																				
Weight	x	x																			
Vital Signs <sup>3</sup>	x	x	x							x	x	x	x				x	x	x	x	
12-Lead ECG	x	x <sup>4</sup>	x							x	x	x	x							x	
Clinical Laboratory Tests <sup>5</sup>	x																				
Antibody Screen <sup>6</sup>	x																				
Pregnancy Test (FOCP)	x	x																			
Urine Drug/Alcohol Screen	x	x																			
SPD503 Dosing			x																		
Ketoconazole Dosing																					
SPD503 PK Blood Draw			x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	
Ketoconazole Trough Draw																					
Clinic Confinement <sup>7</sup>			x<----->x																		
Clinic Return																				x	x
Concomitant Medications	x	x	x	x													x	x	x	x	
Adverse Events <sup>8</sup>			x<----->x																		

- 1 A brief medical/medication history was taken via a questionnaire to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).
- 2 Physical examination at screening included height measurement.
- 3 Included oral temperature, respiratory rate, heart rate (HR) and blood pressure (BP) seated after 5 minutes of rest.
- 4 Three ECGs were performed at check-in to properly establish a Baseline measurement.
- 5 Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with complete blood count (CBC) and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein and/or blood was detected during urinalysis).
- 6 Included screening for human immunodeficiency virus (HIV) antibody, Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and Hepatitis C antibody.
- 7 Admission to clinic was a minimum (min) of 12 hrs pre-dose.
- 8 Spontaneously reported AEs were collected throughout using non-directed questioning

投与期 2

Procedures	Check-in		Treatment Period 2 (Days 8-14)																				Study Completion or ET	Follow-up Phone Call
	D7	D8	D9	D10												D11	D12	D13	D14					
Day				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	16	18	24	48	72	96			
Inclusion/Exclusion	x <sup>1</sup>																							
Physical Examination																								x
Weight	x																							x
Vital Signs <sup>2</sup>	x			x <sup>3</sup>							x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>				x	x	x				x
12-Lead ECG				x							x	x	x	x										x
Clinical Laboratory Tests <sup>4</sup>																								x
Pregnancy Test	x																							x
Urine Drug/Alcohol Screen	x																							
SPD503 Dosing				x																				
Ketoconazole Dosing		x	x	x														x	x	x				
SPD503 PK Blood Draw				x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Ketoconazole Trough Draw				x														x	x					
Clinic Confinement <sup>5</sup>	x	----->x																						
Concomitant Medications	x	----->x																					x	
Adverse Events <sup>6</sup>	x	----->x																					x	x <sup>7</sup>

- 1 A brief medical/medication history was taken via a questionnaire to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).
- 2 Included oral temperature, respiratory rate, HR and blood pressure (BP) seated after 5 minutes of rest.
- 3 During Period 2 (Day 10 only), blood pressure (BP) was also collected after standing. See section 6.9.18.3 of protocol, Appendix 1.1.
- 4 Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with CBC and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein and/or blood was detected during urinalysis).
- 5 Admission to clinic was a minimum (min) of 12 hours prior to Day 8 ketoconazole dose.
- 6 Spontaneously reported AEs were collected throughout using non-directed questioning.
- 7 A follow-up phone call was made approximately 30 days (±2 days) after the last dose of ketoconazole in Period 2 was administered.

2.7.6.4.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す。

本治験には 20 例が登録され、20 例全てが治験を完了した。

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳 (全登録被験者)

Disposition	Total
Planned	20
Randomized	20
Completed	20
Completed Period 1	20
Completed Period 2	20
PK Population	20
Safety Population	20

[出典：添付資料 5.3.3.4-01, Table 4]

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団には、登録された全 20 例が含まれた。

(3) 被験者の背景因子

被験者の背景因子を表 2.7.6.4-4 に示す。

本治験には女性 13 例及び男性 7 例が参加した。20 例の被験者のうち、人種は黒人 2 例、白人 4 例、ヒスパニック系 14 例であった。平均年齢は 29 歳 (範囲：19～50 歳)、平均体重は 162.1 ポンド (範囲：99.5～229.0 ポンド)、平均身長は 64.6 インチ (範囲：57.2～73.0 インチ) であった。

全体として、男性及び女性被験者のベースライン時のデータは標準的であった。

表 2.7.6.4-4 被験者の背景因子

Characteristic		All Subjects Treated (N=20)
Age (yr)	N	20
	Mean (SD)	29 (8)
	Median (Min, Max)	27 (19, 50)
Race, n (%)	Black	2 (10.0%)
	Caucasian	4 (20.0%)
	Hispanic	14 (70.0%)
Sex, n (%)	Female	13 (65.0%)
	Male	7 (35.0%)
Weight (lb)	Mean (SD)	162 (35.2)
	Median (Min, Max)	160 (99.5, 229)
Height (in)	Mean (SD)	65 (4.4)
	Median (Min, Max)	64 (57, 73)

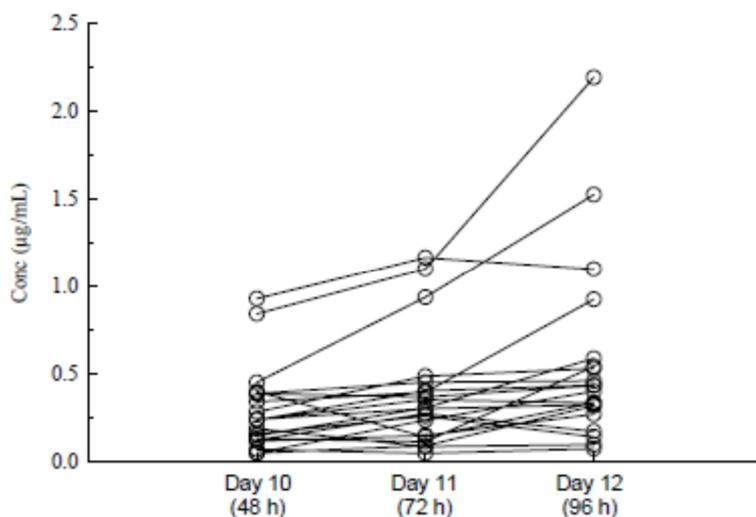
[出典：添付資料 5.3.3.4-01, Table 5]

(4) 薬物動態

ケトコナゾール 400 mg を Day 8 から Day 13 まで 1 日 1 回投与した時の、Day 10, 11 及び 12 の各被験者のケトコナゾールの血漿中トラフ濃度を図 2.7.6.4-2 に示す。

ほとんどの被験者では、Day 10～12 の血漿中ケトコナゾール濃度は各被験者内で一定であり、定常状態に到達していることが示された。

図 2.7.6.4-2 ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回経口投与時 (Day 8~13) の各被験者の血漿中ケトコナゾールトラフ濃度 (Day 10, 11 及び 12)



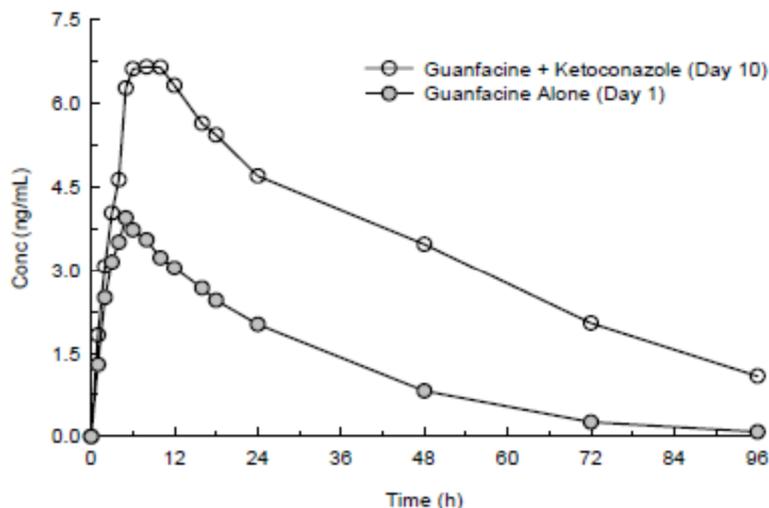
[出典：添付資料 5.3.3.4-01, Figure 3]

S-877503 単独投与時 (Day 1) と、S-877503 及びケトコナゾール併用投与時 (Day 10) の平均血漿中グアンファシン濃度を図 2.7.6.4-3 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-5 に、薬物動態パラメータの統計的比較を表 2.7.6.4-6 に示す。

ケトコナゾールは CYP3A4 及び CYP3A5 の強力な阻害剤であり、グアンファシンはこれらの代謝酵素の基質である。ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 2 日間 (Day 8 及び 9) 投与後に S-877503 を併用したところ、ケトコナゾール投与による代謝の阻害により血漿中グアンファシン濃度は大幅に上昇した。この上昇は、各被験者で明らかに認められた。平均  $C_{max}$  は 4.14 ng/mL から 7.29 ng/mL へ、平均  $AUC_{0-last}$  は 117 h·ng/mL から 330 h·ng/mL へ、平均  $AUC_{0-inf}$  は 120 h·ng/mL から 367 h·ng/mL へ増大した。S-877503 及びケトコナゾール併用投与時と S-877503 単独投与時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ約 175%、279%及び 313%であり、それぞれの 90% CI はいずれも同等性の範囲の 80%~125%を大きく上回った。

グアンファシンの CL/F の平均値は、代謝の阻害により 654 mL/min から 242 mL/min へ減少 (63%の減少) した。CYP3A4 及び CYP3A5 の阻害の結果、初回通過効果が減少し、吸収率 (F) が増大した可能性があることから、CL の実際の減少はさらに大きい可能性がある。Vz/F が 775 L から 554 L へ減少 (28.5%の減少) したことから、吸収率の増大が示唆された。t<sub>1/2,z</sub> (CL と Vz の関数) の平均値は S-877503 単独投与後の 14.2 hr に対してケトコナゾールとの併用投与後では 26.7 hr であり、ほぼ倍増した。

Figure 2.7.6.4-3 Mean plasma guanfacine concentration at Day 1 (S-877503 alone) and Day 10 (S-877503 plus ketoconazole)



[Source: Attachment 5.3.3.4-01, Figure 4]

Table 2.7.6.4-5 Summary of pharmacokinetic parameters of guanfacine at Day 1 (S-877503 alone) and Day 10 (S-877503 plus ketoconazole)

Parameter*	Guanfacine Alone (N=20)	Guanfacine + Ketoconazole (N=20)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.14 ± 1.58	7.29 ± 2.90
t <sub>max</sub>	5.00	7.00
AUC <sub>0-last</sub> (h·ng/mL)	117 ± 43.3	330 ± 134
AUC <sub>0-inf</sub> (h·ng/mL)	120 ± 44.9	367 ± 158
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.0509 ± 0.0101	0.0270 ± 0.0051
t <sub>1/2,z</sub> (h)	14.2 ± 3.31	26.7 ± 5.72
CL/F (mL/min)	654 ± 251	242 ± 112
Vz/F (L)	775 ± 249	554 ± 269

\* Arithmetic mean ± standard deviation except for t<sub>max</sub> for which the median is reported.  
N=18 for AUC<sub>0-inf</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2,z</sub>, CL/F and Vz/F

[Source: Attachment 5.3.3.4-01, Table 6]

Table 2.7.6.4-6 Statistical comparison of pharmacokinetic parameters of guanfacine at Day 1 (S-877503 alone) and Day 10 (S-877503 plus ketoconazole)

Parameter	Ratio (%)*		
	Estimate	90% Confidence Interval	
		Lower Limit	Upper Limit
C <sub>max</sub>	174.54	145.65	209.17
AUC <sub>0-last</sub>	278.59	227.53	341.11
AUC <sub>0-inf</sub>	313.13	251.69	389.56

\* Geometric mean ratio of guanfacine alone to guanfacine plus ketoconazole. Based on analysis of natural logtransformed data.

[Source: Attachment 5.3.3.4-01, Table 7]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

全 20 例が治験実施計画書に従い、全ての S-877503 4 mg 及びケトコナゾール 400 mg の投与を受けた。Day 1 (投与期 1) に S-877503, Day 8 及び 9 (投与期 2) にケトコナゾール 400 mg, Day 10 (投与期 2) に両剤の併用投与, Day 11~13 (投与期 2) にケトコナゾールの投与を受けた。

(B) 有害事象の要約

全投与例における有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-7 に示す。

本治験で発現した有害事象は全て TEAE であった。TEAE は 20 例中 15 例 (75%) に 52 件報告され、S-877503 投与後に 7 例 (35%)、ケトコナゾール投与後に 6 例 (30%)、両剤の併用投与後に 14 例 (70%) で報告された。

本治験で最も多く報告された有害事象は口内乾燥であり、10 例 (50%) に 13 件報告され、S-877503 投与後に 3 例、併用投与後に 9 例で報告された。本治験で発現頻度が最も高かった器官別大分類は、12 例 (60%) に報告された胃腸障害であり、S-877503 投与後に 3 例、ケトコナゾール投与後に 1 例、併用投与後に 11 例で有害事象が報告された。

本治験で報告された有害事象は全て軽度であった。報告された 52 件の TEAE の治験薬との因果関係は、26 件が関連あるかもしれない、23 件がおそらく関連あり、3 件が関連なしと治験責任医師によって判断された。

有害事象により併用療法を必要とした又は治験を中止した被験者はいなかった。また、本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。本治験で報告された有害事象は全て回復した。

表 2.7.6.4-7 有害事象の発現状況

	No. (%) of Subjects <sup>[a]</sup> N=20	No. of AEs
Prior To First Dose	0	0
Treatment Emergent	15 (75.0%)	52
Total	15 (75.0%)	52
Related AE <sup>[b]</sup>	14 (70.0%)	49
AEs Causing Termination	0	0
SAEs	0	0
AEs Leading To Death	0	0

<sup>[a]</sup> A subject is counted once for multiple occurrences of an AE.

<sup>[b]</sup> AEs considered to have a definitely probable or possible relationship to study medication

[出典：添付資料 5.3.3.4-01, Table 8]

(C) 有害事象・副作用の一覧

全ての TEAE の発現頻度を表 2.7.6.4-8 に示す。

器官別大分類で発現頻度が最も高かったものは、12 例 (被験者全体の 60%) に報告された胃腸障害であり、S-877503 投与後に 3 例、ケトコナゾール投与後に 1 例、併用投与後に 11 例で有害事象が報告された。胃腸障害に含まれる有害事象は、口内乾燥、悪心、嘔吐、腹部

膨満，腹痛，消化不良及び軟便であった。

口内乾燥は 10 例 (50%) に 13 件報告され，最も発現率が高かった。口内乾燥は S-877503 投与後に 3 例，併用投与後に 9 例で報告された。13 件の口内乾燥はいずれも治験責任医師によって治験薬とおそらく関連ありと判断された。

浮動性めまいは 7 例 (35%) に 12 件報告され，S-877503 投与後に 2 例，併用投与後に 6 例で報告された。12 件の浮動性めまいはいずれも治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。浮動性めまいは，被験者が治験実施医療機関に滞在していない期間の発現が最も多かった。このため，浮動性めまい発現時のバイタルサインデータはなかった。

頭痛は 6 例 (30%) に 8 件報告され，S-877503 投与後に 1 例，ケトコナゾール投与後に 3 例，併用投与後に 3 例で報告された。8 件の頭痛はいずれも治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

傾眠は 3 例 (15%) に 5 件報告され，S-877503 投与後に 1 例，ケトコナゾール投与後に 1 例，併用投与後に 3 例で報告された。5 件の傾眠はいずれも治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。傾眠の持続期間は 4 時間～2.8 日であった。

動悸は 3 例 (15%) に 3 件報告され，S-877503 投与後，ケトコナゾール投与後及び併用投与後に各 1 例で報告された。3 件の動悸はいずれも治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれないと判断された。動悸の発現期間中にバイタルサインは測定されていなかった。

悪心及び嘔吐はそれぞれ 2 例 (10%) に 2 件報告され，いずれも併用投与後に報告された。悪心及び嘔吐の各 1 件は治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

その他の全ての器官別大分類及び有害事象は各 1 例 (5%) での報告であった。これらの有害事象のうち，治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された有害事象は，腹部膨満 (併用投与)，腹痛 (併用投与)，消化不良 (ケトコナゾール)，無力症 (併用投与)，不安 (併用投与) 及び咳嗽 (ケトコナゾール) であった。

表 2.7.6.4-8 全ての TEAE の発現頻度

Adverse Event*	S-877503	Ketoconazole	S-877503 + Ketoconazole	Total
心臓障害	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (15%)
動悸	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (15%)
胃腸障害	3 (15%)	1 (5%)	11 (55%)	12 (60%)
腹部膨満	0	0	1 (5%)	1 (5%)
腹痛	0	0	1 (5%)	1 (5%)
口内乾燥	3 (15%)	0	9 (45%)	10 (50%)
消化不良	0	1 (5%)	0	1 (5%)
軟便	0	0	1 (5%)	1 (5%)
悪心	0	0	2 (10%)	2 (10%)
嘔吐	0	0	2 (10%)	2 (10%)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (5%)	1 (5%)
無力症	0	0	1 (5%)	1 (5%)
神経系障害	4 (20%)	4 (20%)	8 (40%)	9 (45%)
浮動性めまい	2 (10%)	0	6 (30%)	7 (35%)
頭痛	1 (5%)	3 (15%)	3 (15%)	6 (30%)
傾眠	1 (5%)	1 (5%)	3 (15%)	3 (15%)
精神障害	0	0	1 (5%)	1 (5%)
不安	0	0	1 (5%)	1 (5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5%)	0	1 (5%)
咳嗽	0	1 (5%)	0	1 (5%)

Note: \* Adverse events are classified according to MedDRA Version 7.0.

S-877503 = 1 × 4 mg S-877503 Alone (Study Day 1)

S-877503 + Ketoconazole = 1 × 400 mg Ketoconazole (QD for 6 days) with 1 × 4 mg S-877503 (Study Day 3)

[出典：添付資料 5.3.3.4-01, Table 9]

**(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象**

死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

**(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)**

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**(F) 臨床検査**

臨床検査値に治験薬と関連のある傾向は認められなかった。

**(G) バイタルサイン**

バイタルサイン (体温, 呼吸数, 脈拍数, 血圧) 測定値に治験薬と関連のある傾向はないと考えられた。本治験ではバイタルサインに関する有害事象は報告されなかった。

**(H) 心電図**

心電図パラメータの平均値は全て正常範囲内であり、ベースラインからの著しい変動はみられなかった。心電図の結果に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

#### 2.7.6.4.3 結論

ケトコナゾール (CYP3A4 及び CYP3A5 阻害剤) は, S-877503 との併用下でグアンファシンの薬物動態に著しい影響を及ぼした. ケトコナゾール存在下でグアンファシンの  $C_{max}$  はほぼ 2 倍に増大し,  $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は共に約 3 倍に増大した. ケトコナゾールなどの CYP3A4 及び CYP3A5 の活性を阻害する薬剤と S-877503 の併用投与では, グアンファシンの血漿中濃度が通常より高くなると考えられ, 好ましくない薬力学的作用につながる可能性がある.

本治験では, 健康成人被験者 (男女) に対するケトコナゾール併用及び非併用下での S-877503 4 mg 錠の単回経口投与は, 安全かつ忍容性も概ね良好と考えられた.

2.7.6.5 外国人薬物相互作用試験 (リファンピシン) (SPD503-108)

[添付資料 5.3.3.4-02]

2.7.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-108
実施地域	米国
種類	単一施設, 非盲検, 上乗せ法
目的	<p>主要目的 S-877503 4 mg 単回投与時のグアンファシンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を評価する.</p> <p>副次目的 S-877503 4 mg 及びリファンピシン併用投与時の安全性及び忍容性を評価する.</p>
試験デザイン	<p>本試験は上乗せ法で実施した. 本試験は以下の期で構成される.</p> <p><u>スクリーニング期:</u> 試験登録の約 2 週間前に被験者のスクリーニングを行った. スクリーニング評価には, 診察 (身長, 体重及びバイタルサインを含む), 血液検査, 尿検査, 12 誘導心電図, 病歴及び薬歴が含まれた.</p> <p><u>ベースライン期:</u> Day -1 (投与期 1) の夕方に被験者を入院させ, 適格性 (バイタルサイン, 尿検査, 妊娠検査及び併用薬) を確認した. 被験者は試験薬投与前に 10 時間以上絶食した. さらに, 全ての被験者に対して, 入院日に心電図検査を 3 回 (約 1 時間ごとに 1 回) 実施し, ベースライン値を適切に測定した.</p> <p><u>投与期 1 及び 2:</u> 投与期 1 (Day 1~7) では, Day 1 に S-877503 4 mg の単回投与を行い, Day 5 まで薬物動態解析用の採血を行った. 48 時間後の採血終了後に被験者を退院させ, 採血のために 72 時間後及び 96 時間後に来院させた. その後, Day 7 の夕方に, 投与期 2 を開始するために被験者を来院させた. 投与期 2 では, リファンピシン 600 mg/日を 11 日間 (Day 8~18) 朝に投与した. リファンピシン投与 8 日目 (Day 15) に S-877503 4 mg の単回併用投与を行った. リファンピシンのトラフ濃度測定用の採血を Day 13~16 の投与前に行い, グアンファシンの薬物動態解析用の採血を Day 15~19 に行った. S-877503 投与 96 時間後の採血終了後 (Day 19) に被験者を退院させ, 試験終了手順を完了した.</p> <p><u>事後観察:</u> 投与期 2 でのリファンピシンの最終投与から約 30 日 (±2 日) 後に被験者に電話し, 事後観察を行った.</p>
主な選択/除外基準	スクリーニング時の血圧が基準範囲 (収縮期血圧 140 mmHg 未満/拡張期血圧 90 mmHg 未満) 内であり, 心電図が試験責任医師により基準範囲内であると判断された, 18~55 歳の健康成人 (男女). 試験責任医師の判断に基づき, 特定の心臓疾患又はその家族歴を有する被験者は除外した.
目標症例数	20 例
試験薬	S-877503 4 mg 錠, リファンピシン 300 mg カプセル
投与方法	S-877503 4 mg は Day 1 (投与期 1) 及び Day 15 (投与期 2 の Day 8) に単回経口投与した. リファンピシン 600 mg (300 mg カプセル × 2) は投与期 2 に 11 日間 (Day 8~18)

項目	内容
	経口投与した。
投与期間	12日間 [S-877503：2日，リファンピシン：11日 (1日は両剤を併用投与)]
評価項目	<p>薬物動態： 以下の薬物動態パラメータを，ノンコンパートメント法を用いて算出し，リファンピシンとS-877503の併用投与がS-877503単独投与時の薬物動態を変化させるか否かを統計解析により検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与時から最終濃度測定時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-last</sub>)</li> <li>● 投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-inf</sub>)</li> <li>● 終末相消失半減期 (t<sub>1/2,z</sub>)</li> <li>● 最高血漿中薬物濃度 (C<sub>max</sub>)</li> <li>● 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)</li> <li>● みかけの全身クリアランス (CL/F)</li> <li>● みかけの分布容積 (V<sub>z</sub>/F)</li> <li>● 終末相消失速度定数 (λ<sub>z</sub>)</li> </ul> <p>安全性： 早期中止，有害事象，バイタルサイン，診察，身長，体重，12誘導心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査)</p>
主な解析方法	<p>薬物動態： 一般線形モデルを用いて，AUC<sub>0-last</sub>，AUC<sub>0-inf</sub>及びC<sub>max</sub>の自然対数値を解析した。モデルには，投与期を固定効果，被験者を変量効果として含めた。S-877503単独投与時と，S-877503及びリファンピシン併用投与時における薬物動態パラメータの各対数値の平均値の差の点推定値及びその90%信頼区間 (CI) を求め，それらを真数に戻し，幾何最小二乗平均値の比及び比の90% CIで示した。</p> <p>安全性： 有害事象はICH国際医薬用語集 (MedDRA) Version 7.0を用いてコード化し，各投与方法及び全体の治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の発現率及び発現例数を基本語及び器官別大分類別に要約した。TEAEは治験薬の投与後に発現し，投与前にみられなかった事象又は投与前の状態と比較して悪化した事象と定義した。</p>
治験期間	20 年 月 日～20 年 月 日

治験デザインを図 2.7.6.5-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示す。

図 2.7.6.5-1 治験デザイン

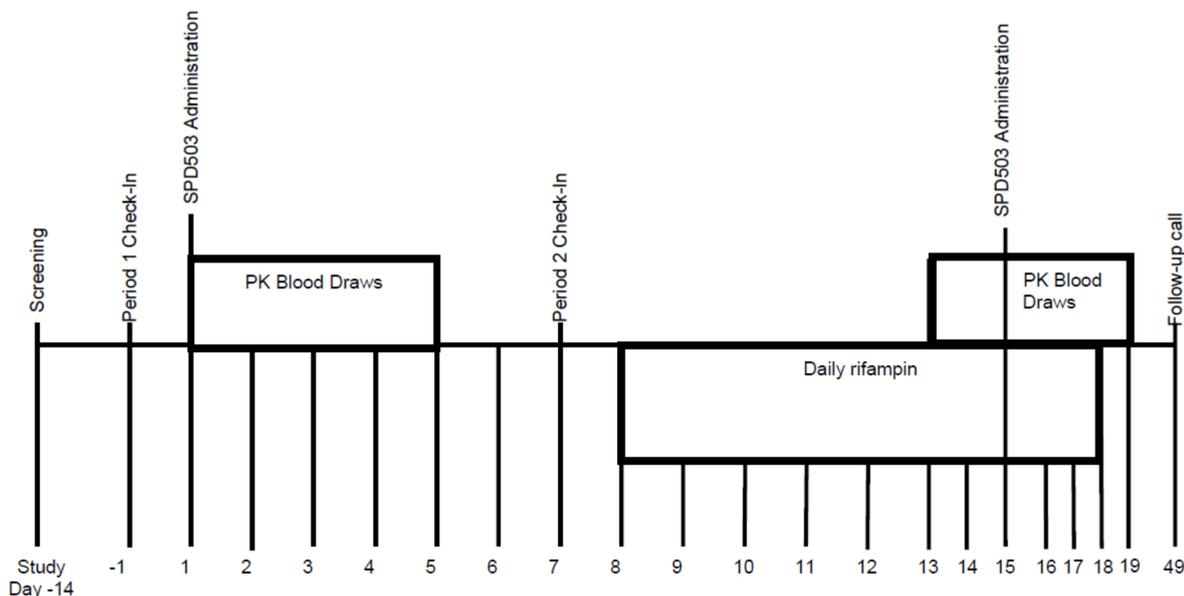


表 2.7.6.5-2 実施スケジュール

投与期 1

Procedures	Screening -14 to -1 Days	Check-in Day -1	Period 1																
			Day 1														D2	D3	D4
Study Day			0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	18	24	48	72	96	
Informed Consent	×																		
Inclusion/Exclusion	×	× <sup>1</sup>																	
Medical & Medication Hx	×																		
Physical Examination	×	×																	
Weight	×	×																	
Vital Signs <sup>3</sup>	×	×	×						×	×	×				×	×	×	×	
12-Lead ECG	×	×	×						×	×	×							×	
Clinical Laboratory Tests <sup>5</sup>	×																		
Antibody Screen <sup>6</sup>	×																		
Pregnancy Test (FOCP)	×	×																	
Urine Drug/Alcohol Screen	×	×																	
SPD503 Dosing			×																
Rifampin Dosing																			
SPD503 PK Blood Draw			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Rifampin Trough Draw																			
Clinic Confinement <sup>7</sup>			×←-----→×																
Clinic Return																		×	×
Concomitant Medications	×	×	×												×	×	×	×	
Adverse Events <sup>8</sup>			×←-----→×														×	×	

- 1 A brief medical/medication history was taken via a questionnaire to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).
- 2 Physical examination at screening included height measurement.
- 3 Included oral temperature, respiratory rate, HR and BP taken after subject was seated for 5 minutes of rest.
- 4 Three ECGs were performed, each an hour apart, at check-in to properly establish a baseline measurement.
- 5 Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with complete blood count (CBC) and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein and/or blood was detected during urinalysis).
- 6 Included screening for human immunodeficiency virus (HIV) antibody, Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and Hepatitis C antibody.
- 7 Admission to clinic was a minimum of 12 hours predose.
- 8 Spontaneously reported AEs were collected throughout using non-directed questioning.

投与期 2

Procedures	Check In	Period 2																								Study Completion or ET	Follow-up Phone Call
		D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	Day 15												D16	D17	D18	D19		
Hour									0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	18	24	48	72	96			
Inclusion/Exclusion	x <sup>1</sup>																										
Physical Examination																										x	
Weight	x																									x	
Vital Signs <sup>2</sup>	x							x <sup>3</sup>							x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>				x	x	x			x	
12-Lead ECG								x							x	x	x									x	
Clinical Laboratory Tests <sup>4</sup>																										x	
Pregnancy Test	x																									x	
Urine Drug/Alcohol Screen	x																										
SPD503 Dosing								x																			
Rifampin Dosing		x	x	x	x	x	x	x													x	x	x				
SPD503 PK Blood Draw								x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Rifampin Trough Draw								x	x	x											x						
Clinic Confinement <sup>5</sup>	x	x																									
Concomitant Medications	x	x	x	x	x	x	x	x													x	x	x	x		x	
Adverse Events <sup>6</sup>	x	x																								x	x <sup>7</sup>

- 1 A brief medical/medication history was taken via a questionnaire to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).
- 2 Included oral temperature, respiratory rate, HR and BP taken after subject was seated for 5 minutes of rest.
- 3 During Period 2 (Study Day 8 only), BP was also collected after standing. See Section 6.9.18.3 of the protocol.
- 4 Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with CBC and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein and/or blood was detected during urinalysis).
- 5 Admission to clinic was a minimum of 12 hours prior to Day 1 rifampin dose.
- 6 Spontaneously reported AEs were collected throughout using non-directed questioning.
- 7 A follow-up phone call was made approximately 30 days (±2 days) after the last dose of rifampin was administered in Period 2.

2.7.6.5.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す。

本試験には 20 例が登録され、そのうち 19 例が治験を完了した。1 例は個人的な理由により Day 13 に治験参加の同意を撤回した。

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳 (全登録被験者)

	Total
Planned	20
Withdrawn	1
Completed	19
Completed Period 1	20
Completed Period 2	19
Safety Population	20
PK Population	19

[出典：添付資料 5.3.3.4-02, Table 4]

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団には登録された全 20 例が、薬物動態解析対象集団には 19 例が含まれた。

(3) 被験者の背景因子

被験者の背景因子を表 2.7.6.5-4 に示す。

本治験には女性 8 例及び男性 12 例が参加した。20 例の被験者のうち、人種は黒人 1 例、白人 6 例、ヒスパニック系 13 例であった。平均年齢は 34 歳 (範囲：18～53 歳)、平均体重は 168 ポンド (範囲：117～244 ポンド)、平均身長は 67 インチ (範囲：61～75 インチ) であった。

全体として、男性及び女性被験者のベースライン時のデータは標準的であった。

表 2.7.6.5-4 被験者の背景因子

Characteristic		All Subjects Treated (N=20)
Age (yr)	Mean (SD)	34 (11.2)
	Median (Min, Max)	33 (18, 53)
Race, n (%)	Black	1 (5.0%)
	Caucasian	6 (30.0%)
	Hispanic	13 (65.0%)
Sex, n (%)	Female	8 (40.0%)
	Male	12 (60.0%)
Weight (lb)	Mean (SD)	168 (30.7)
	Median (Min, Max)	166 (117, 244)
Height (in)	Mean (SD)	67 (4.0)
	Median (Min, Max)	66 (61, 75)

[出典：添付資料 5.3.3.4-02, Table 5]

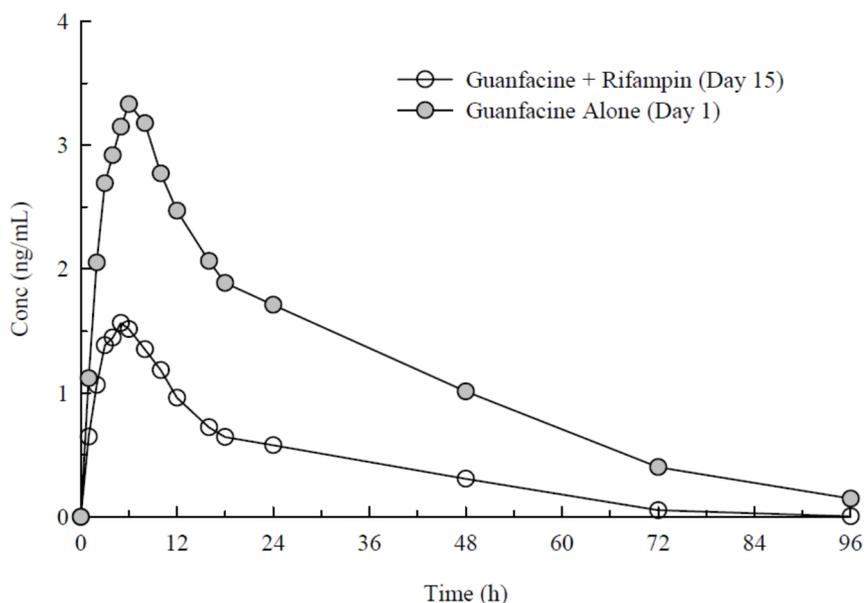
#### (4) 薬物動態

S-877503 単独投与時 (Day 1) と、S-877503 及びリファンピシン併用投与時 (Day 15) の平均血漿中グアンファシン濃度を図 2.7.6.5-2 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-5 に、薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.5-6 に示す。

リファンピシンは CYP3A4 及び CYP3A5 の誘導剤であり、グアンファシンはこれらの代謝酵素の基質である。リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間 (Day 8～14) 投与後に S-877503 を併用したところ、リファンピシン投与による代謝の誘導により、血漿中グアンファシン濃度は大幅に低下した。この低下は、各被験者で明らかに認められた。平均  $C_{max}$  は 3.46 ng/mL から 1.64 ng/mL へ、平均  $AUC_{0-last}$  は 112 h·ng/mL から 36.5 h·ng/mL へ、平均  $AUC_{0-inf}$  は 119 h·ng/mL から 39.9 h·ng/mL へ減少した。S-877503 及びリファンピシン併用投与時と S-877503 単独投与時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 45.6%、30.9%及び 37.2%であり、それぞれの 90% CI はいずれも同等性の範囲の 80%～125%を大きく下回った。

グアンファシンの CL/F の平均値は、代謝の誘導により 3 倍を超える増大が認められた。CYP3A4 及び CYP3A5 の誘導の結果、初回通過効果が増大し、吸収率 (F) が減少した可能性があることから、CL の実際の増大はさらに大きい可能性がある。Vz/F が 2 倍超に増大したことから、吸収率の減少が示唆された。 $t_{1/2,z}$  (CL と Vz の関数) の平均値は S-877503 単独投与後の 16.5 hr に対してリファンピシンとの併用投与後では 12.7 hr であり、約 20%減少した。

図 2.7.6.5-2 S-877503 単独投与時 (Day 1), S-877503 及びリファンピシン併用投与時 (Day 15) の平均血漿中guanfacine濃度



[出典：添付資料 5.3.3.4-02, Figure 3]

表 2.7.6.5-5 S-877503 単独投与時 (Day 1), S-877503 及びリファンピシン併用投与時 (Day 15) のguanfacineの薬物動態パラメータの要約

Parameter <sup>1</sup>	Guanfacine Alone (N=19)	Guanfacine + Rifampin (N=19)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.46 ± 0.91	1.64 ± 0.59
t <sub>max</sub>	6.00	5.00
AUC <sub>0-last</sub> (h·ng/mL)	112 ± 34.6	36.5 ± 14.5
AUC <sub>0-inf</sub> (h·ng/mL)	119 ± 39.5	39.9 ± 16.0
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.0449 ± 0.0099	0.0649 ± 0.0287
t <sub>1/2,z</sub> (h)	16.5 ± 5.23	12.7 ± 5.80
CL/F (mL/min)	644 ± 201	2,356 ± 1,733
Vz/F (L)	881 ± 250	2,304 ± 1,285

<sup>1</sup>Arithmetic mean ± SD except for t<sub>max</sub> for which the median is reported.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02, Table 6]

表 2.7.6.5-6 S-877503 単独投与時 (Day 1), S-877503 及びリファンピシン併用投与時 (Day 15) のguanfacineの薬物動態パラメータの統計的比較

Parameter	Ratio (%) <sup>1</sup>		
	Estimate	90% Confidence Interval	
C <sub>max</sub>	45.64	38.75	→ 53.75
AUC <sub>0-last</sub>	30.92	25.22	→ 37.92
AUC <sub>0-inf</sub>	37.19	23.84	→ 58.03

<sup>1</sup>Geometric mean ratio. Based on analysis of natural log-transformed data.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02, Table 7]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

被験者 20 例中 18 例が治験実施計画書に従い、全ての S-877503 4 mg 及びリファンピシン 600 mg の投与を受けた (Day 1 及び Day 15 に S-877503, Day 8~18 にリファンピシンを投与)。1 例 (被験者 ID 1) は Day 1 に S-877503 を 1 回投与し、Day 8~13 にリファンピシンを 6 回投与した後に治験を中止した。また、1 例 (被験者 ID 14) は Day 17 のリファンピシンの投与 (治験責任医師は投与を許可したが、当該被験者が便秘に伴う上・下腹部痛のために投与を希望しなかった) を除く全ての治験薬の投与を受けた。

(B) 有害事象の要約

全投与例における有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-7 に示す。

20 例中 13 例 (65%) の被験者に 59 件の TEAE が報告され、S-877503 投与後に 3 例 (15%)、リファンピシン投与後に 9 例 (45%)、併用投与後に 11 例 (58%) で報告された。

本治験で最も多く報告された TEAE は 5 例 (25%) に報告された頭痛であり、リファンピシン投与後に 1 例、併用投与後に 4 例で報告された。本治験で有害事象の発現例数が最も多かった器官別大分類は、10 例 (50%) に報告された胃腸障害であり、S-877503 投与後に 2 例、リファンピシン投与後に 7 例、併用投与後に 7 例で有害事象が報告された。

本治験で報告された TEAE は全て軽度であった。報告された 59 件の TEAE の治験薬との因果関係は、49 件が関連あるかもしれない、5 件がおそらく関連あり、5 件が関連なしと治験責任医師によって判断された。

2 例の被験者 (被験者 ID 14 及び 17) は、便秘のため Metamucil® の投与を受けた。また、被験者 ID 18 は頭痛のためアイスパックを、被験者 ID 20 は頭痛、被験者 ID 8 は冷感のため温熱パックを使用した。

有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。また、本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。本治験で報告された有害事象は全て回復した。

表 2.7.6.5-7 有害事象の発現状況

	No. (%) of Subjects <sup>[a]</sup> N=20	No. of AEs
Total AEs		
Prior To First Dose	0	0
Treatment Emergent	13 (65.0%)	59
Total	13 (65.0%)	59
Related AE <sup>[b]</sup>	13 (65.0%)	54
AEs Causing Termination	0	0
SAEs	0	0
AEs Leading To Death	0	0

<sup>[a]</sup>A subject is counted at most once for multiple occurrences of an AE.

<sup>[b]</sup>AEs considered to have a definitely, probable or possible relationship to study medication

[出典：添付資料 5.3.3.4-02, Table 8]

### (C) 有害事象・副作用の一覧

全ての TEAE の発現頻度を表 2.7.6.5-8 に示す。

器官別大分類で最も発現頻度が高かったものは 10 例 (被験者全体の 50%) に報告された胃腸障害であり、S-877503 投与後に 2 例、リファンピシン投与後に 7 例、併用投与後に 7 例に報告された。胃腸障害に含まれる有害事象は、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、便秘、消化不良、軟便及び悪心であった。

軽度の頭痛は 5 例 (25%) に 6 件報告され、最も発現例数が多い TEAE であった。頭痛はリファンピシン投与後に 1 例、併用投与後に 4 例で報告された。治験薬との因果関係は、リファンピシン投与後又は併用投与後に発現した 5 件が関連あるかもしれない、併用投与後に発現した 1 件が関連なしと治験責任医師によって判断された。また、頭痛のため、1 例 (被験者 ID 18) は冷却パックを使用し、1 例 (被験者 ID 20) は温熱パックを使用した。

軽度の傾眠は 4 例 (20%) に 5 件報告され、S-877503 投与後に 2 例、併用投与後に 3 例で報告された。治験薬との因果関係は、S-877503 投与後又は併用投与後に発現した 2 件が関連あるかもしれない、S-877503 投与後又は併用投与後に発現した 3 件がおそらく関連ありと治験責任医師によって判断された。

軽度の悪心は 4 例 (20%) に 7 件報告され、S-877503 投与後に 1 例、リファンピシン投与後に 3 例、併用投与後に 3 例で報告された。治験薬との因果関係は、リファンピシン投与後又は併用投与後に発現した 6 件が関連あるかもしれない、S-877503 投与後に発現した 1 件が関連なしと治験責任医師によって判断された。

軽度の便秘は 3 例 (15%) に 4 件報告され、S-877503 投与後に 1 例、リファンピシン投与後に 2 例、併用投与後に 1 例で報告された。4 件の便秘はいずれも治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれないと判断された。また、便秘のため、2 例 (被験者 ID 14 及び 17) は Metamucil<sup>®</sup> の投与を受けた。

軽度の浮動性めまいは 3 例 (15%) に 4 件報告され、S-877503 投与後に 1 例、リファンピシン投与後に 1 例、併用投与後に 2 例で報告された。治験薬との因果関係は、リファンピシン投与後又は併用投与後に発現した 3 件が関連あるかもしれない、S-877503 投与後に発現した 1 件が関連なしと治験責任医師によって判断された。4 件中 2 件の浮動性めまい発現時にバイタルサインが測定されていたが、測定値は正常範囲内であり、浮動性めまい発現前の測定値と大きな差は認められなかった。

軽度の疲労は 2 例 (10%) に 2 件報告され、リファンピシン投与後に 1 例、併用投与後に 1 例で報告された。2 件の疲労は治験責任医師によって治験薬とおそらく関連ありと判断された。

軽度の熱感 は 2 例 (10%) に 2 件報告され、S-877503 投与後に 1 例、リファンピシン投与後に 1 例で報告された。治験薬との因果関係は、リファンピシン投与後に発現した 1 件が関連あるかもしれない、S-877503 投与後に発現した 1 件が関連なしと治験責任医師によって判断された。

軽度の背部痛は 2 例 (10%) に 2 件報告され、リファンピシン投与後に 1 例、併用投与後に

1例で報告された。2件の背部痛は治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

軽度の上腹部痛は2例 (10%) に2件報告され、リファンピシン投与後に1例、併用投与後に1例で報告された。2件の上腹部痛は治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

その他の全ての有害事象は各1例 (5%) での報告であった。これらの有害事象のうち、1件以上で治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された有害事象は、眼精疲労 (併用投与)、眼刺激 (リファンピシン)、眼の充血 (リファンピシン)、腹部膨満 (併用投与)、腹痛 (併用投与)、下腹部痛 (S-877503, リファンピシン, 併用投与)、消化不良 (リファンピシン)、軟便 (リファンピシン, 併用投与)、無力症 (リファンピシン)、冷感 (併用投与)、骨痛 (リファンピシン)、筋骨格不快感 (併用投与)、四肢痛 (併用投与)、頭部不快感 (リファンピシン)、振戦 (併用投与) 及び潮紅 (リファンピシン) であった。

また、1例 (被験者 ID 18) では胸部不快感 (報告書記載名: 「chest pressure」) が Day 11 のリファンピシン投与後に報告された。胸部不快感は5分間持続し、治験薬と関連なしと判断された。被験者によると、息切れや放散痛はなかった。本事象の発現中にバイタルサイン及び心電図は測定されていなかった。Day 15 に測定されたバイタルサイン及び心電図は正常範囲内であった。

表 2.7.6.5-8 全ての TEAE の発現頻度

Adverse Event*	S-877503	Rifampin	S-877503 + Rifampin	Total
眼障害	0	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
眼精疲労	0	0	1 (5%)	1 (5%)
眼刺激	0	1 (5%)	0	1 (5%)
眼の充血	0	1 (5%)	0	1 (5%)
胃腸障害	2 (10%)	7 (35%)	7 (37%)	10 (50%)
腹部膨満	0	0	1 (5%)	1 (5%)
腹痛	0	0	1 (5%)	1 (5%)
下腹部痛	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
上腹部痛	0	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
便秘	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	3 (15%)
消化不良	0	1 (5%)	0	1 (5%)
軟便	0	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
悪心	1 (5%)	3 (15%)	3 (16%)	4 (20%)
全身障害および投与局所様態	1 (5%)	4 (20%)	2 (11%)	6 (30%)
無力症	0	1 (5%)	0	1 (5%)
胸部不快感	0	1 (5%)	0	1 (5%)
疲労	0	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
冷感	0	0	1 (5%)	1 (5%)
熱感	1 (5%)	1 (5%)	0	2 (10%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (10%)	3 (16%)	3 (15%)
背部痛	0	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
骨痛	0	1 (5%)	0	1 (5%)
筋骨格不快感	0	0	1 (5%)	1 (5%)
四肢痛	0	0	1 (5%)	1 (5%)
神経系障害	3 (15%)	2 (10%)	6 (32%)	9 (45%)
浮動性めまい	1 (5%)	1 (5%)	2 (11%)	3 (15%)
頭部不快感	0	1 (5%)	0	1 (5%)
頭痛	0	1 (5%)	4 (21%)	5 (25%)
傾眠	2 (10%)	0	3 (16%)	4 (20%)
振戦	0	0	1 (5%)	1 (5%)
潮紅	0	1 (5%)	0	1 (5%)

Note: \* AEs are classified according to MedDRA Version 7.0.

S-877503 (Period 1) = 1 × 4mg S-877503 Alone (Day 1)

Rifampin (Period 2) = 1 × 600mg Rifampin (Days 1 - 7)

S-877503 + Rifampin (Period 2) = 1 x 600mg Rifampin (QD for 11 days) with 1 × 4mg S-877503 (Day 8)

[出典：添付資料 5.3.3.4-02, Table 9]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(F) 臨床検査

臨床検査値に治験薬と関連のある傾向は認められなかった。

### (G) バイタルサイン

投与後のバイタルサイン (体温, 呼吸数, 脈拍数, 血圧) 測定値の平均値は全て正常範囲内であり, 起立時の著しい変化はみられなかった. 脈拍数, 呼吸数及び体温の平均値にベースラインからの著しい変化はみられなかった.

収縮期及び拡張期血圧の平均値は概して S-877503 投与後及び併用投与後にベースラインから低下した. 収縮期血圧の平均値のベースラインからの低下は 24 時間後に最大となり, S-877503 投与後では 16.7 mmHg の低下, 併用投与後では 10.7 mmHg の低下を示した. 拡張期血圧の平均値のベースラインからの低下は 10 時間後に最大となり, S-877503 投与後では 12.9 mmHg の低下, 併用投与後では 5.3 mmHg の低下を示した.

本治験ではバイタルサインに関する有害事象は報告されなかった.

### (H) 心電図

心電図パラメータの平均値は全て正常範囲内であり, ベースラインからの著しい変動はみられなかった.

個々の心電図異常は, いずれも治験責任医師により, 本治験の状況下では臨床的に重要でないと判断された. 本治験では心電図に関する有害事象は報告されなかった.

#### 2.7.6.5.3 結論

リファンピシン (CYP3A4 及び CYP3A5 誘導剤) は, S-877503 との併用下でグアンファシンの薬物動態に著しい影響を及ぼした. リファンピシンの存在下でグアンファシンの  $C_{max}$  は 50% 超の減少を示し,  $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は共に 60%~70%減少した. リファンピシンなどの CYP3A4 及び CYP3A5 の活性を誘導する薬剤と S-877503 の併用投与では, グアンファシンの血漿中濃度が通常より低くなると考えられ, 薬力学的作用の低下につながる可能性がある.

健康成人被験者 (男女) に対するリファンピシンの併用及び非併用下での S-877503 4 mg 錠の単回経口投与は, 安全かつ忍容性も概ね良好であった.