2.7.6.6 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]

2.7.6.6.1 試験方法

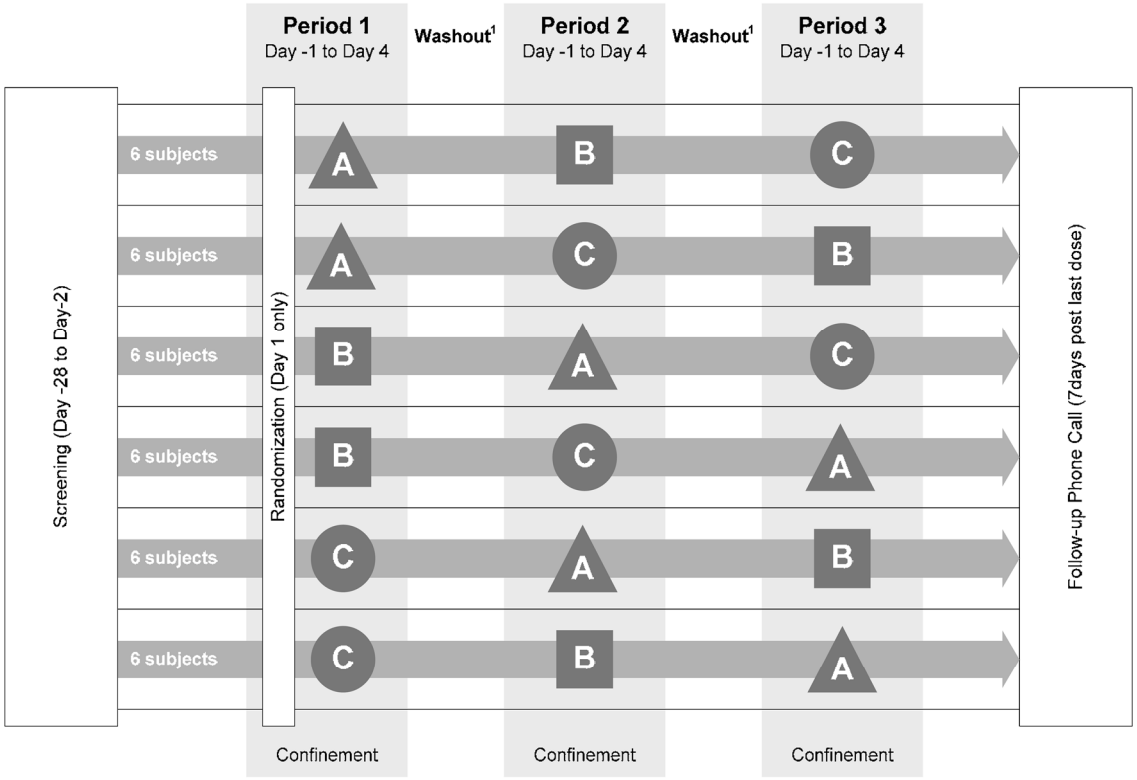
表 2.7.6.6-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-114
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	主要目的 S-877503 及びコンサータ [メチルフェニデート塩酸塩 (*d*-メチルフェニデートに変換される)] の 2 製剤を，単独及び併用単回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を検討する． 副次目的 S-877503 単独投与時及びコンサータ併用投与時の S-877503 の安全性情報を収集する．
治験デザイン	18～45 歳の健康成人 38 例を対象とした非盲検，無作為化，単一施設，3 期，クロスオーバー，薬物相互作用試験．本治験はスクリーニング期，3 つの投与期及び事後観察で構成された．各投与期の間は 7 日間のウォッシュアウト期を設けた．3 つの投与期に S-877503 4 mg，コンサータ 36 mg 及び両剤の併用投与の 3 種類の投与方法を実施した． 各投与期に被験者を治験実施医療機関に 4 日間入院させた (合計入院日数：12 日間)．また，治験薬の最終投与から約 7 日後に電話による事後観察を行った．
主な選択/除外基準	18～45 歳の健康成人． 治験薬の作用, 吸収又は体内動態あるいは臨床検査に影響を及ぼす可能性のある疾患 (又はその再発) を有する者は除外した．
目標症例数	42 例
治験薬	S-877503 4 mg，コンサータ 36 mg
投与方法	3 つの投与期に以下の 3 種類の投与方法を実施した． 投与方法 A：S-877503 4 mg 単独投与 投与方法 B：コンサータ 36 mg 単独投与 投与方法 C：S-877503 4 mg 及びコンサータ 36 mg 併用投与 投与方法 A，B，C を組み合わせた 6 パターンの投与順序のいずれかに被験者を無作為に割付け，それぞれの投与期 1，2 及び 3 の Day 1 に治験薬を投与した．
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法を用いて *d*-メチルフェニデート, *l*-メチルフェニデート及びグアンファシンの血漿中薬物濃度-時間データより算出した． • 最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) • 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) • 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 ($AUC_{0\text{-}last}$) • 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 ($AUC_{0\text{-}inf}$) • 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) • みかけの全身クリアランス (CL/F) • みかけの分布容積 (Vz/F)

項目	内容
	さらに，体重で補正した CL/F 及び Vz/F を算出した． 安全性： 有害事象，診察，血圧及び脈拍数，臨床検査，12 誘導心電図
主な解析方法	全ての薬物動態パラメータの要約統計量 [観察数，平均値，標準偏差 (SD)，変動係数，中央値，最大値，最小値及び幾何平均値] を投与方法別に算出した．各測定時点の血漿中薬物濃度も要約統計量を用いて要約した． 投与順序，投与期及び投与方法を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析 (ANOVA) を用いて，薬物動態パラメータの対数変換値の平均値を投与方法間で比較した．さらに，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の投与方法間差の程度を推定するために，幾何最小二乗平均値の比及び比の 90%信頼区間 (CI) を算出した． ICH 国際医薬用語集 (MedDRA Version 12.0) の器官別大分類及び基本語を用いて，有害事象の要約 [有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連のある有害事象，中止に至った有害事象，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総数] を示した．
治験期間	2009 年 5 月 [redacted] 日～2009 年 7 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.6-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示す．

図 2.7.6.6-1 治験デザイン



A Regimen A: SPD503 4mg (extended release)

B Regimen B: Concerta® 36mg

C Regimen C: Co-administered SPD503 4mg (extended release) and Concerta® 36mg

[1]There is to be at least a 7-day Washout between the Day 1 dosing days of the three Periods.

表 2.7.6.6-2 実施スケジュール (全体の概要)

Visit	Screening	Treatment Periods 1, 2, and 3 [f]					Follow-up
Study Day	**–28 to –2**	**–1**	**1**	**2**	**3**	**4**	
Informed consent	✔						
Inclusion/exclusion criteria	✔	✔					
Randomization [a]			✔				
Demography, medical/surgical, and medication history	✔						
Height and weight	✔						
Physical examination	✔	✔				✔ [b]	
Oral temperature	✔	✔					
Vital signs (supine and standing BP and pulse)	✔	✔	✔	✔	✔	✔ [b]	
12-lead ECG	✔	✔	✔			✔ [b]	
Biochemistry [c], hematology and urinalysis	✔	✔				✔ [b]	
HIV, HBsAg, and HCV antibodies	✔						
Pregnancy test (all female subjects) [d]	✔	✔				✔ [b]	
Drugs of abuse screening including tests for alcohol	✔	✔					
Investigational medicinal product administration			✔				
Pharmacokinetic blood sampling			✔	✔	✔	✔	
In-house confinement		✔	✔	✔	✔	✔	
AEs/SAEs [e]	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Concomitant medication	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

a Randomization occurred once on Day 1 of Treatment Period 1.

b An attempt to perform these assessments and procedures was made for any subject who withdrew or was removed early from the study.

c Biochemistry test done at the Screening Visit included thyroid function panel.

d Serum pregnancy tests were to be performed.

e AEs/SAEs were collected from time of consent until 7 days after last dose of investigational medicinal product.

f There was to be at least a 7-day washout between the Day 1 dosing days of the 3 periods.

AE = adverse event; BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; HBsAg = Hepatitis B surface antigen; HCV = Hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; SAE = serious adverse event.

表 2.7.6.6-3 実施スケジュール (Day 1～Day 4 詳細)

Treatment Periods 1, 2, and 3															
Study Day	**Day 1**											**Day 2**		**Day 3**	**Day 4**
Hour (in relation to dosing time)	**Pre-dose [a]**	**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**12**	**24**	**30**	**48**	**72**
Randomization [b]	✔														
Physical examination															✔ [c]
Vital signs (supine and standing BP and pulse)	✔			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔ [c]
12-lead ECG						✔				✔					✔ [c]
Biochemistry, hematology and urinalysis															✔ [c]
Pregnancy test (all female subjects)															✔ [c]
Investigational medicinal product administration		✔													
Pharmacokinetic blood sampling	✔		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
In-house confinement	→														
AEs/SAEs [d]	→														
Concomitant medication	→														

a These assessments were to be performed within 30 minutes of dose administration.
b Randomization occurred prior to collection of pre-dose pharmacokinetic sample on Day 1 of Treatment Period 1.
c An attempt to perform these assessments and procedures was made for any subject who withdrew or was removed early from the study.
d AEs/SAEs were collected from time of consent until 7 days after the last dose of investigational medicinal product.
AE = adverse event; BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; SAE = serious adverse event.

2.7.6.6.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-4 に示す.

無作為に割付けられた被験者 38 例中 35 例 (92.1%) が治験を完了した．有害事象による治験中止は認められなかった．投与順序間で早期中止理由に重要な差は認められなかった．中止理由が「その他」の被験者は，治験責任医師の判断による中止であった (当該被験者は S-877503 単独投与の忍容性が不良のため併用投与未実施).

表 2.7.6.6-4 被験者の内訳

	Overall n (%)
Randomized Subjects	38
Safety Population[a]	38 (100.0)
Completed the Study[a]	35 (92.1)
Did not complete the Study[a]	3 (7.9)
Reason(s) for early termination	
Adverse event[b]	0 (0.0)
Protocol violation[b]	0 (0.0)
Withdrawal by subject[b]	2 (66.7)
Lost to follow-up[b]	0 (0.0)
Other[b]	1 (33.3)

[a] Percentages are based on the number of randomized subjects.
[b] Percentages are based on the number of subjects who terminated early.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 5]

(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には，無作為に割付けられた全 38 例が含まれた．

(3)　被験者の背景因子

被験者に背景因子を表 2.7.6.6-5 に示す．

被験者の平均年齢は 30.8 歳であった．被験者の多くは男性 (76.3%) であった．人口統計学的特性に関して，投与順序間で重要な差は認められなかった．

表 2.7.6.6-5　被験者の背景因子

	Overall (N=38)
Age (years)	
Mean (SD)	30.8 (6.28)
Median	30.5
Min, Max	20, 43
Gender	
Male	29 (76.3)
Female	9 (23.7)
Weight (kg)	
Mean (SD)	77.7 (10.40)
Median	76.3
Min, Max	56, 100
Height (cm)	
Mean (SD)	173.8 (9.43)
Median	174.0
Min, Max	151, 194
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.6 (2.26)
Median	25.2
Min, Max	22, 30
Ethnicity	
Hispanic or Latino	15 (39.5)
Not Hispanic or Latino	23 (60.5)
Race	
White	19 (50.0)
Black or African American	19 (50.0)

Note: Percentages are of the number of subjects in the safety population and each randomized treatment sequence.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 6]

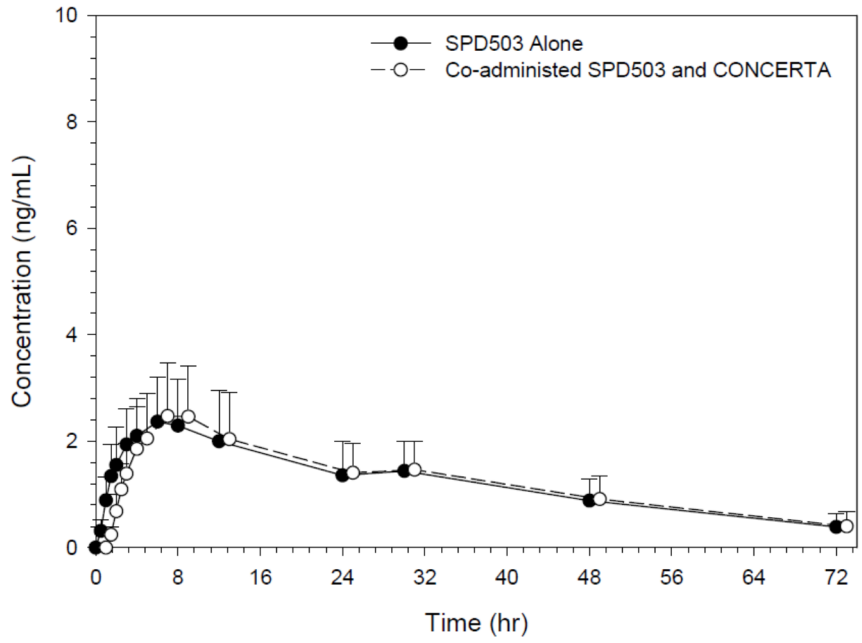
(4)　薬物動態

(A)　グアンファシン

S-877503 単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の平均血漿中グアンファシン濃度を図 2.7.6.6-2 に示す．

平均血漿中グアンファシン濃度は，S-877503 単独投与後と S-877503 及びコンサータ併用投与後でほぼ同程度であり，顕著な差は認められなかった．

図 2.7.6.6-2　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の平均血漿中グアンファシン濃度の推移



Note: A time shift has been applied to the figure.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 3]

S-877503 単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-6 に，薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比を表 2.7.6.6-7 に示す．

S-877503 の単独投与後，グアンファシンの T_{max} の中央値は 6 時間であった．S-877503 及びコンサータ併用投与によるグアンファシンの薬物動態プロファイルへの影響はみられなかった．また，それぞれ体重で補正した CL/F 及び Vz/F は，S-877503 単独投与時と S-877503 及びコンサータ併用投与時でほぼ同程度であった．さらに，これらの投与方法間のグアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は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．

表 2.7.6.6-6　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の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_{max} (ng/mL)	t_{max} (hours)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (hours)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
S-877503 Alone						
N	37	37	33	33	33	33
Mean (SD)	2.6 (0.9)	8.1 (8.1)	96.5 (37.3)	20.4 (7.9)	0.6 (0.2)	16.9 (5.8)
Median	2.4	6	86.6	17.3	0.6	16.6
Min, Max	1.3, 4.9	2, 48	38.9, 175.2	11, 40.4	0.3, 1.3	6.3, 30.8
S-877503+CONCERTA						
N	36	36	34	34	34	34
Mean (SD)	2.7 (0.9)	8.7 (6.3)	106.7 (39.9)	22.7 (10.6)	0.6 (0.2)	16.7 (6.2)
Median	2.6	6	103.7	19.2	0.5	15.1
Min, Max	1.3, 4.9	3, 30	38.5, 218.4	12.7, 55.2	0.25, 1.3	8.9, 34.7

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 8]

表 2.7.6.6-7　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時のグアンファシン薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

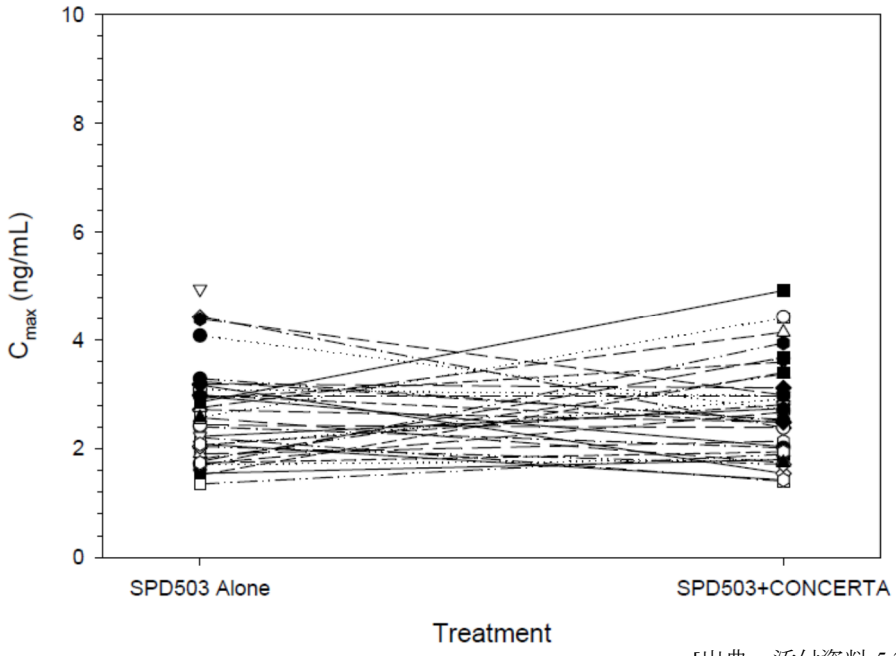
		Geometric LS Means		
Analyte	Parameter	S-877503	S-877503+ CONCERTA	S-877503+CONCERTA/ S-877503
Guanfacine	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	91.67	101.7	
	Ratio			1.109
	90% CI of Ratio			(0.997, 1.235)
	C_{max} (ng/mL)	2.45	2.61	
	Ratio			1.065
	90% CI of Ratio			(0.945, 1.2)

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 9]

各被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ図 2.7.6.6-3 及び図 2.7.6.6-4 に示す.

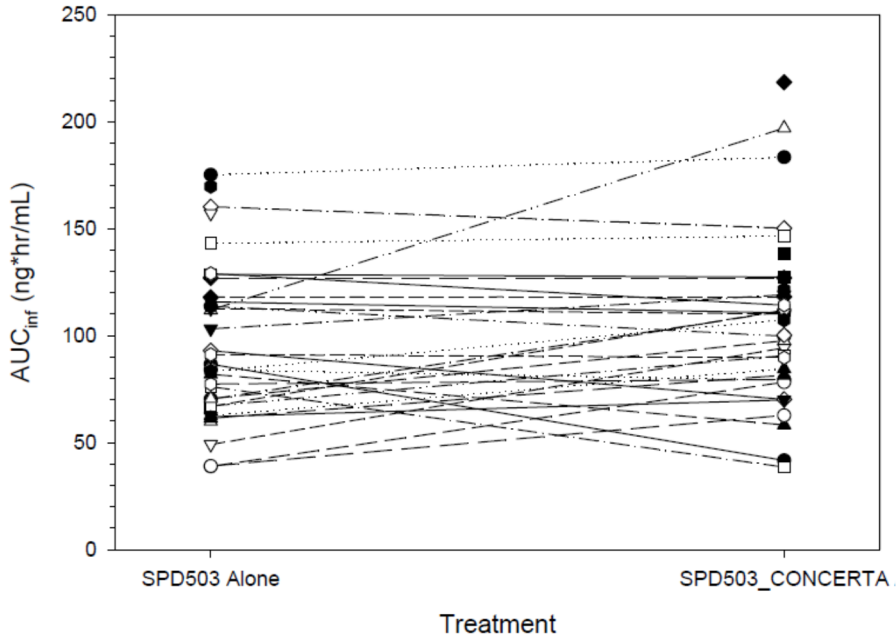
グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，S-877503 単独投与時とコンサータとの併用投与時との間でほとんど差は認められなかった.

図 2.7.6.6-3　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の各被験者のグアンファシンの C_{max}



[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 4]

図 2.7.6.6-4　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の各被験者のグアンファシンの $AUC_{0\text{-}inf}$



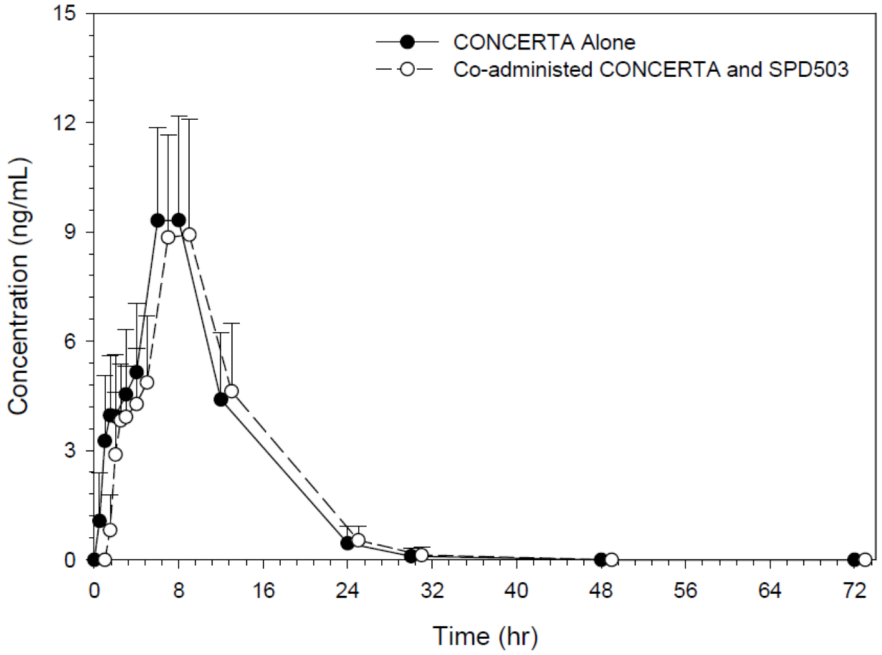
[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 5]

(B)　*d*-メチルフェニデート

コンサータ単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の平均血漿中 *d*-メチルフェニデート濃度を図 2.7.6.6-5 に示す.

平均血漿中 *d*-メチルフェニデート濃度は，コンサータ単独投与時と S-877503 及びコンサータ併用投与時でほぼ同程度であり，顕著な差は認められなかった．

図 2.7.6.6-5　コンサータ単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の平均血漿中 *d*-メチルフェニデート濃度の推移



Note: A time shift has been applied to the figure.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 6]

コンサータ単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の *d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-8 に，薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比を表 2.7.6.6-9 に示す．

コンサータの単独投与後，*d*-メチルフェニデートの T_{max} の中央値は 6 時間であった．S-877503 及びコンサータ併用投与による *d*-メチルフェニデートの薬物動態プロファイルへの影響はみられなかった．また，それぞれ体重で補正した CL/F 及び Vz/F は，コンサータ単独投与時と S-877503 及びコンサータ併用投与時でほぼ同程度であった．さらに，これらの投与方法間の *d*-メチルフェニデートの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，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．

表 2.7.6.6-8　コンサータ単独投与時，S-877503 及びコンサータ併用投与時の *d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hours)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (hours)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
CONCERTA Alone						
N	38	38	32	32	32	32
Mean (SD)	9.9 (2.8)	6.9 (1)	102.8 (34.6)	3.9 (0.7)	5.1 (1.7)	28.8 (11.6)
Median	10.1	6	100.2	3.8	4.9	24.1
Min, Max	5.1, 16.0	6, 8.1	50.2, 216.3	2.9, 5.7	2.2, 8.7	15.9, 71.3
CONCERTA+S-877503						
N	37	37	32	32	32	32
Mean (SD)	9.5 (2.9)	7.4 (1.3)	100.5 (33)	4.1 (0.6)	5.0 (1.4)	28.6 (7.1)
Median	8.8	8	94.9	4	5.2	28.5
Min, Max	5.4, 18.2	6, 12	57.6, 215.7	3.1, 5.3	2.2, 7.2	15.2, 40.2

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 10]

表 2.7.6.6-9　コンサータ単独投与時，S-877503 及びコンサータ併用投与時の *d*-メチルフェニデートの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

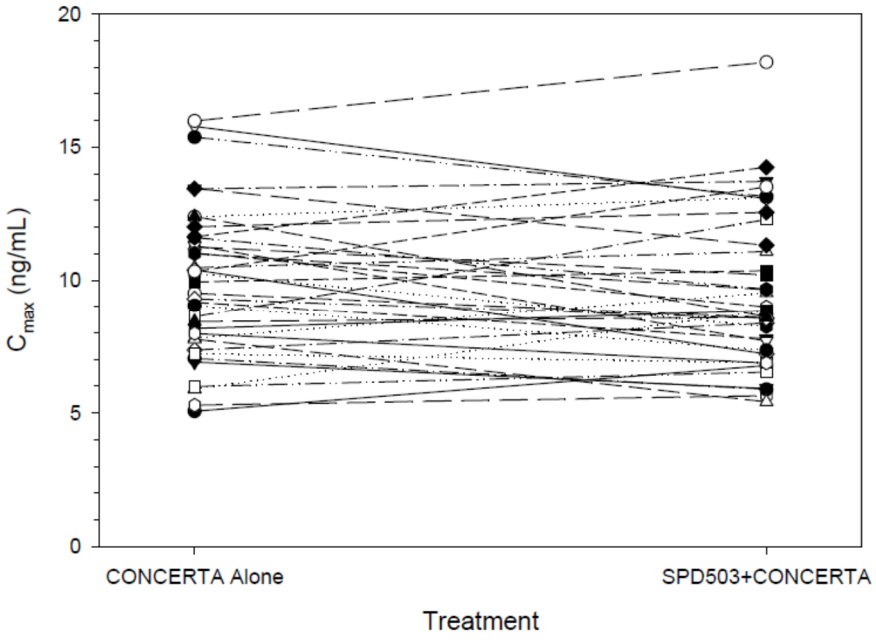
		Geometric LS Means		
Analyte	Parameter	CONCERTA	S-877503+ CONCERTA	S-877503+CONCERTA/ CONCERTA
d-Methylphenidate	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	94.73	94.83	
	Ratio			1.001
	90% CI of Ratio			(0.958, 1.046)
	C_{max} (ng/mL)	9.60	9.19	
	Ratio			0.957
	90% CI of Ratio			(0.907, 1.01)

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 11]

各被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ図 2.7.6.6-6 及び図 2.7.6.6-7 に示す.

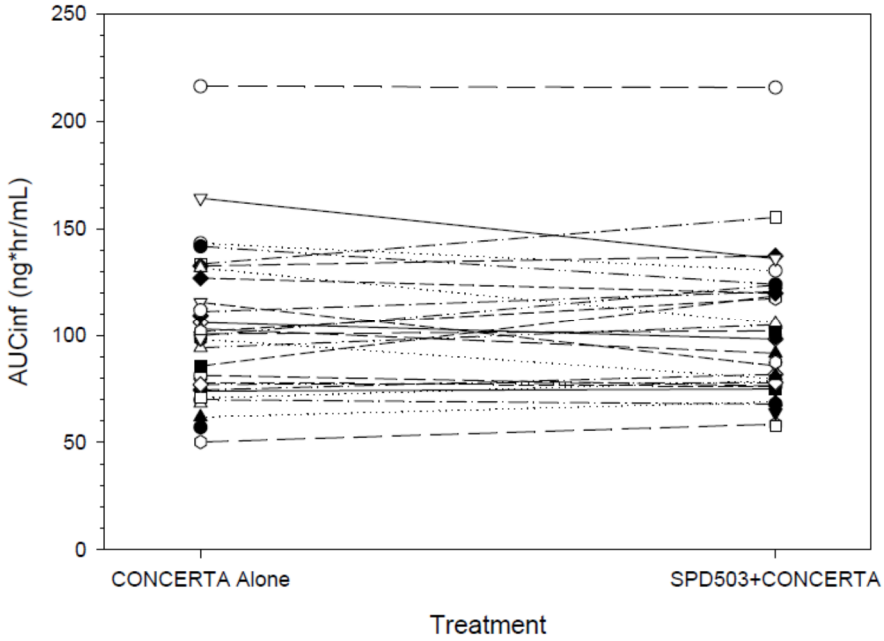
d-メチルフェニデートの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，コンサータ単独投与時と S-877503 との併用投与時との間でほとんど差は認められなかった.

図 2.7.6.6-6　コンサータ単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の各被験者の *d*-メチルフェニデートの C_{max}



[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 7]

図 2.7.6.6-7　コンサータ単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の各被験者の *d*-メチルフェニデートの $AUC_{0\text{-}inf}$



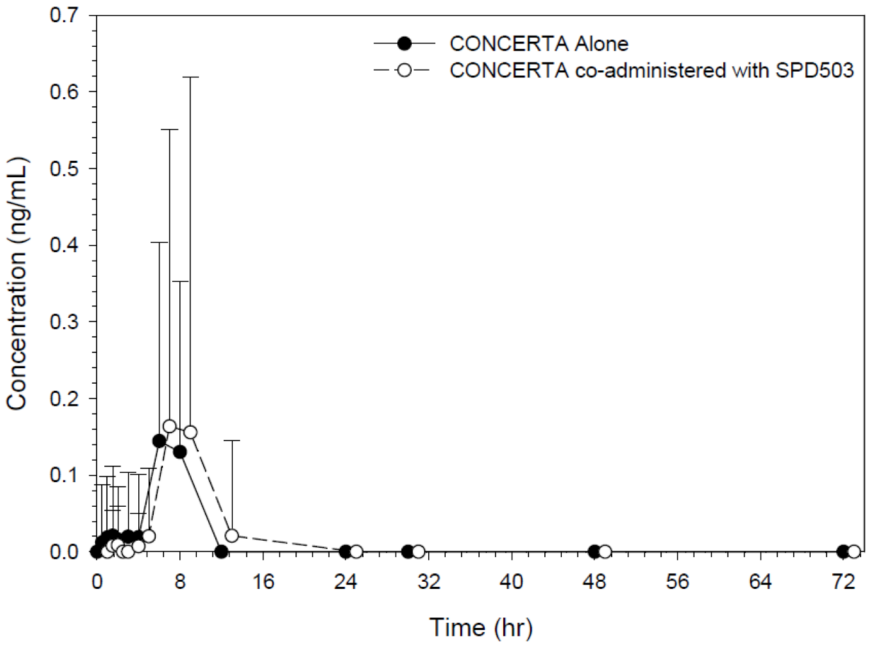
[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 8]

(C)　*l*-メチルフェニデート

コンサータ単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の平均血漿中 *l*-メチルフェニデート濃度を図 2.7.6.6-8 に示す.

平均血漿中 *l*-メチルフェニデート濃度は，コンサータ単独投与後と S-877503 及びコンサータ併用投与後でほぼ同程度であり，顕著な差は認められなかった．また，薬物動態パラメータについても顕著な差は認められなかった．

図 2.7.6.6-8　コンサータ単独投与時並びに S-877503 及びコンサータ併用投与時の平均血漿中 *l*-メチルフェニデート濃度



Note: A time shift has been applied to the figure.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 9]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験薬の投与例数を表 2.7.6.6-10 に示す．

治験期間中，全ての被験者が無作為割付けのとおりに治験薬投与を受けた．

表 2.7.6.6-10　治験薬の投与例数

Number of Subjects*	Randomized Treatment		
	S-877503 4mg	CONCERTA 36mg	Co-administration
Overall	37	38	37
Period 1	13	13	12
Period 2	13	12	13
Period 3	11	13	12

* Number of subjects who were administered the randomized treatment.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 12]

(B)　有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.6-11 に示す．

投与前又は投与後に発現した有害事象は報告されなかった．TEAE は被験者 16 例 (42.1%) に 1 件以上報告された．このうちの 1 件は重篤であった．また，高度の有害事象又は中止に至った有害事象は報告されなかった．

表 2.7.6.6-11　有害事象の発現状況

	Pre-TEAEs (N=38)	TEAEs (N=38)	Post-TEAEs (N=38)	All AEs (N=38)
Any Events n (%)	0 (0.0)	16 (42.1)	0 (0.0)	16 (42.1)
Serious	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to withdrawal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to study drug	0 (0.0)	15 (39.5)	0 (0.0)	15 (39.5)

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 13]

(C)　有害事象・副作用の一覧

TEAE の一覧を投与方法別に表 2.7.6.6-12 に示す．

最も発現率が高かった TEAE は頭痛であり，発現率は S-877503 投与後で 5.4%，コンサータ投与後で 10.5%，併用投与後で 8.1%であった．報告された TEAE の種類及び発現率に投与方法間で差は認められなかった．

表 2.7.6.6-12　TEAE の一覧

System Organ Class Preferred Term	S-877503 4mg (N=37)	CONCERTA 36mg (N=38)	Co-administration (N=37)
Any Event (n %)	9 (24.3)	8 (21.1)	8 (21.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.4)
動悸	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
移動性ペースメーカー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃腸障害	1 (2.7)	4 (10.5)	2 (5.4)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.7)
便秘	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.7)
悪心	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
神経系障害	7 (18.9)	6 (15.8)	4 (10.8)
浮動性めまい	1 (2.7)	2 (5.3)	1 (2.7)
体位性めまい	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (5.4)	4 (10.5)	3 (8.1)
錯感覚	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，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 は 1 例に発現した．重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6-13 に示す．

失神が 1 例に 1 件発現した．本事象は，S-877503 4 mg の投与 2 時間後の起立時血圧及び脈拍数測定の際に発現した．

表 2.7.6.6-13　重篤な TEAE 発現症例の一覧

投与方法	被験者 ID	投与期間 (日)[a]	性別/人種	年齢 (歳)	有害事象名[b]	発現日 (日)[c]	転帰	持続期間 (日)[d]	重症度	治験中止	治験薬との因果関係
A[e]	1019	1	男/白人	22	失神 [Orthostatic syncope]	1	回復	1	軽度	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.

e A = S-877503 4 mg

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 4.4.2，Listing 7.1]

(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 は認められなかった.

(F) 臨床検査

血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査の結果に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった.

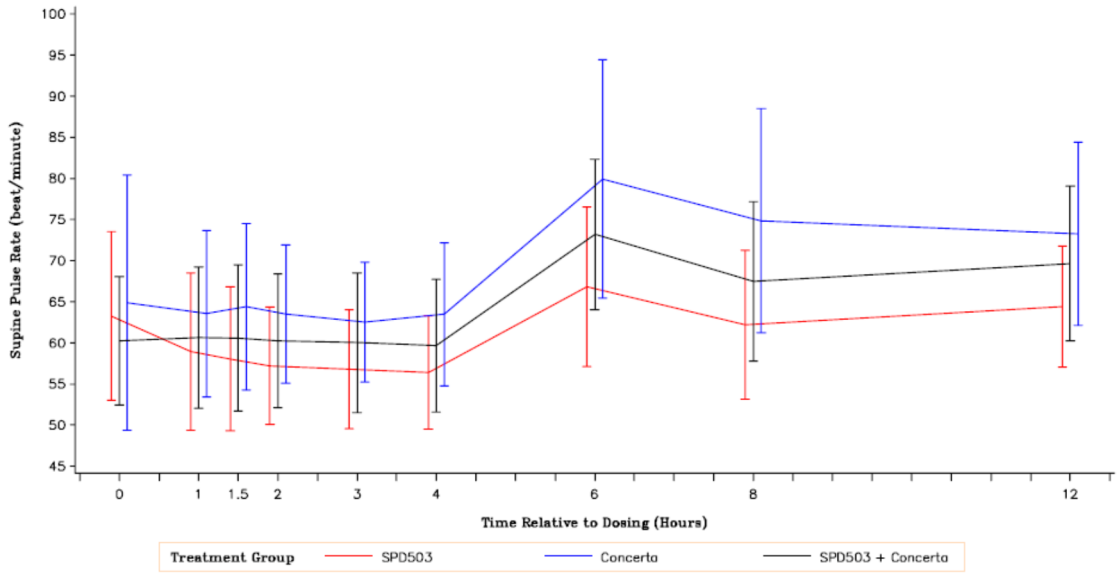
(G) 血圧及び脈拍数

投与 1～12 時間後の仰臥位脈拍数，起立時脈拍数変動，仰臥位収縮期血圧，起立時収縮期血圧変動，仰臥位拡張期血圧及び起立時拡張期血圧変動の平均値 (± SD) をそれぞれ図 2.7.6.6-9，図 2.7.6.6-10，図 2.7.6.6-11，図 2.7.6.6-12，図 2.7.6.6-13 及び図 2.7.6.6-14 に示す.

S-877503 及びコンサータのそれぞれの単独投与では，仰臥位脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧への作用は予測された通りであった．S-877503 の投与では，脈拍数がやや減少した．脈拍数は投与 6 時間後から投与前値に向かって増加し始めた．また，予測された通り，仰臥位収縮期血圧及び拡張期血圧が 12 時間にわたってやや低下した．コンサータの投与では，脈拍数がやや増加し，収縮期及び拡張期血圧がわずかに上昇した.

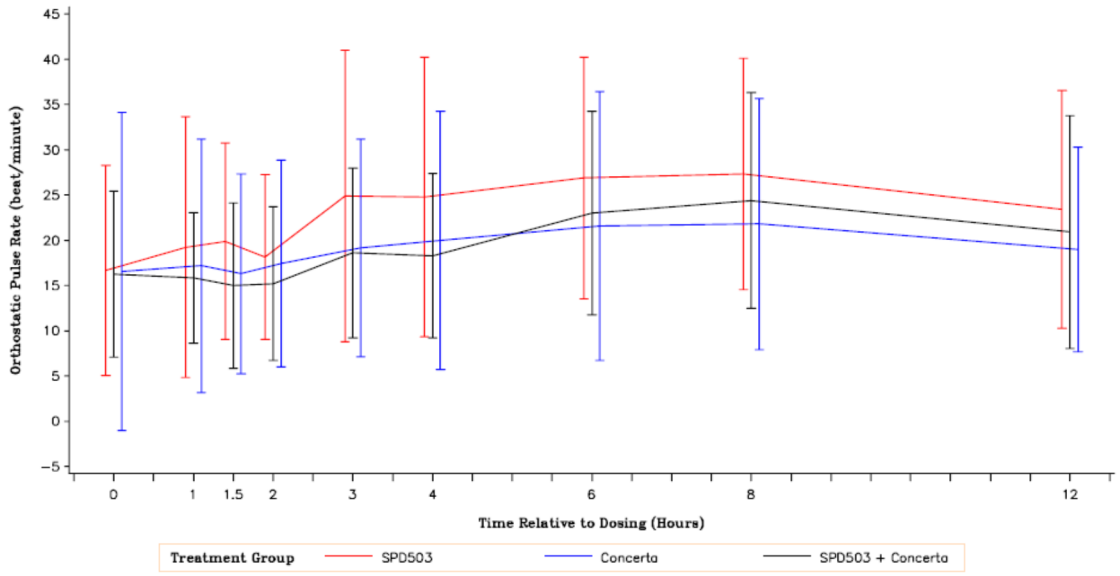
S-877503 4 mg 及びコンサータ 36 mg の併用投与では，各薬剤の単独投与で認められた脈拍数及び血圧への作用がほぼ相殺されることが示唆された．また，S-877503 4 mg 及びコンサータ 36 mg の併用投与では，脈拍数及び血圧の起立時変動のばらつきが大きかった．S-877503 4 mg 及びコンサータ 36 mg 併用投与時の脈拍数及び血圧の起立時変動において，各薬剤を単独で投与した場合と比較して臨床的に重要な変化はないと考えられた.

図 2.7.6.6-9 投与 1～12 時間後の仰臥位脈拍数の平均値 (± SD)



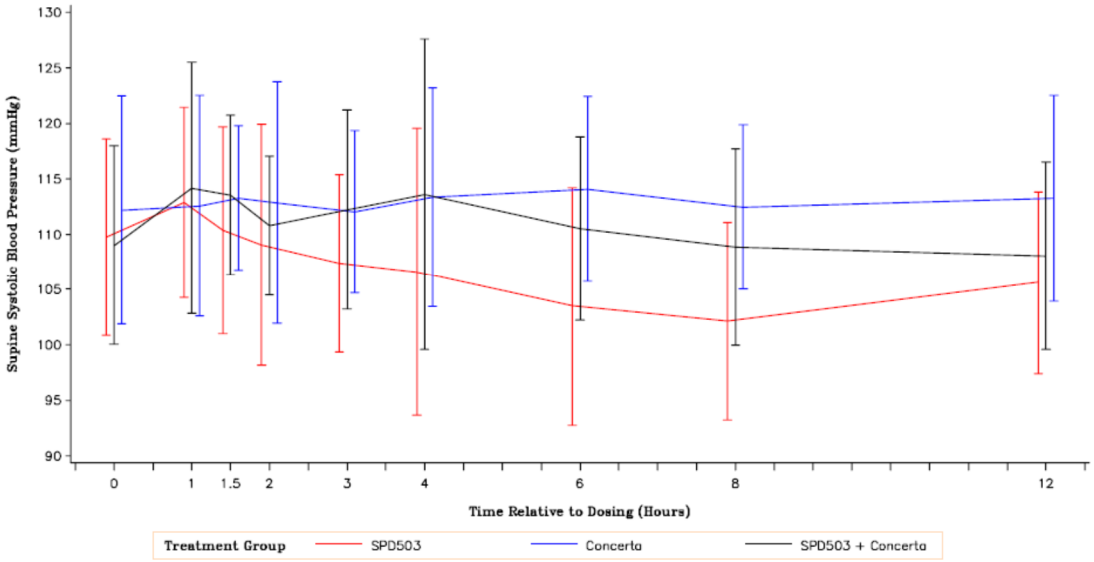
[出典：添付資料 5.3.3.4-03, Figure 10]

図 2.7.6.6-10 投与 1～12 時間後の起立時脈拍数変動の平均値 (± SD)



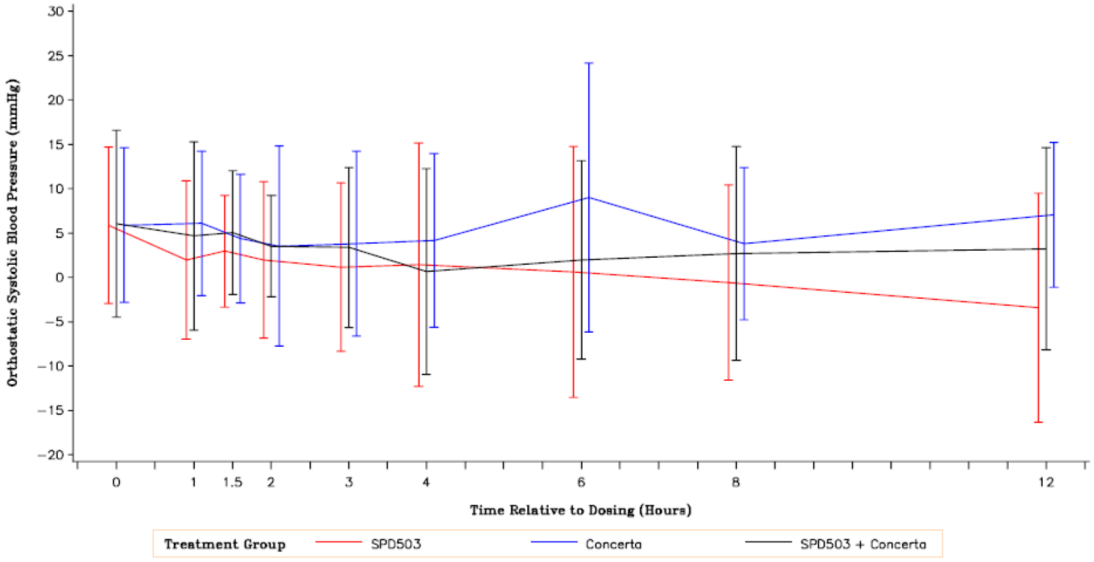
[出典：添付資料 5.3.3.4-03, Figure 11]

図 2.7.6.6-11 投与 1～12 時間後の仰臥位収縮期血圧の平均値 (± SD)



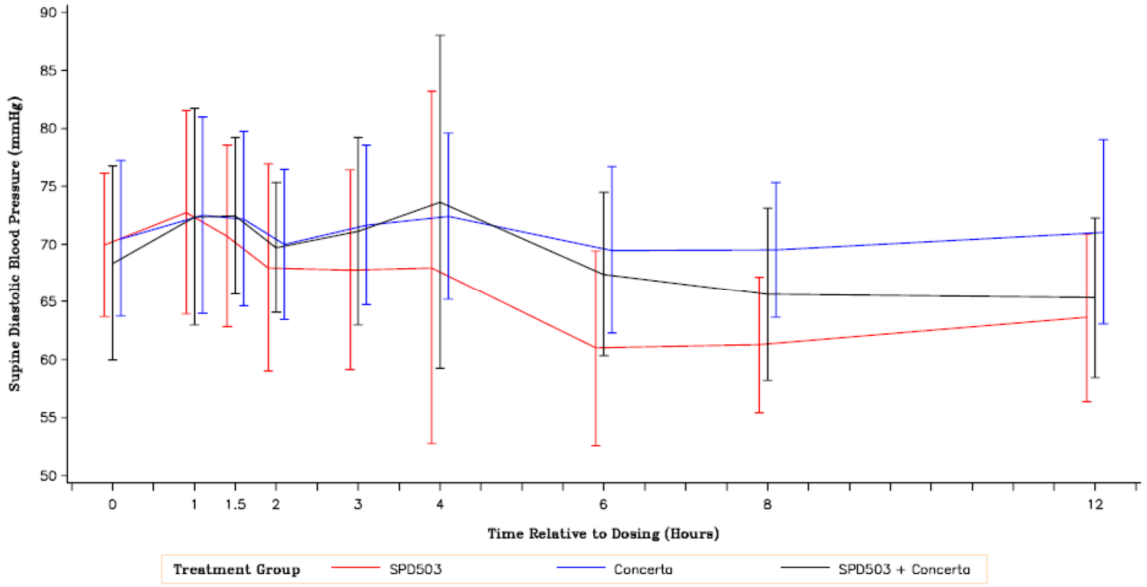
[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 12]

図 2.7.6.6-12 投与 1～12 時間後の起立時収縮期血圧変動の平均値 (± SD)



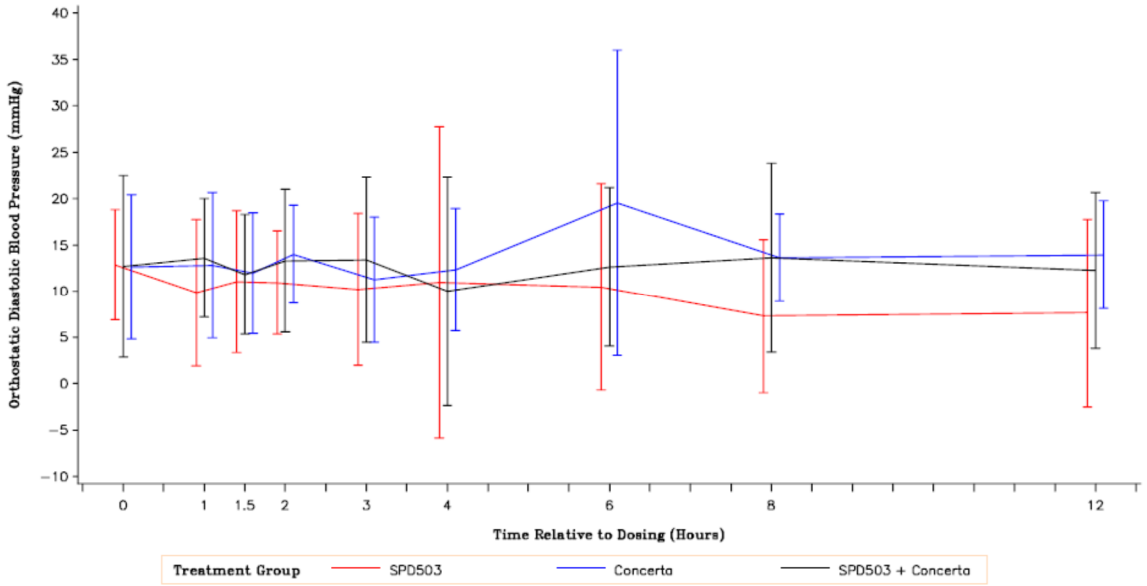
[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 13]

図 2.7.6.6-13 投与 1～12 時間後の仰臥位拡張期血圧の平均値 (± SD)



[出典：添付資料 5.3.3.4-03, Figure 14]

図 2.7.6.6-14 投与 1～12 時間後の起立時拡張期血圧変動の平均値 (± SD)



[出典：添付資料 5.3.3.4-03, Figure 15]

(H) 診察

1 例 (被験者 ID 001-021) で診察時に異常所見 (頚部の傷跡) が認められた．ベースライン時の正常な診察結果から異常に変化した被験者はいなかった．

(l)　心電図

S-877503 及びコンサータをそれぞれ単独投与した時の心電図結果は，両薬剤の既知の作用と一致していた．

投与 72 時間後までに認められた臨床的に重要な可能性のある心電図結果の発現頻度を表 2.7.6.6-14 に示す．

併用投与では，被験者 2 例の心電図結果に臨床的に重要な異常が認められた．これらの事象は TEAE として取り扱った．

1 例 (被験者 ID 001-1025) では，上室性期外収縮 (報告事象名：ectopic atrial rhythm) が S-877503 及びコンサータ併用投与の 2 時間後に認められた．この所見は心電図評価にて確認され，症状は認められなかった．本事象は軽度であり，同日に回復し，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された．

もう 1 例 (被験者 ID 001-037) では，移動性ペースメーカー (報告事象名：wandering atrial pacemaker) が S-877503 及びコンサータ併用投与の 2 時間後に認められた．この所見は心電図評価にて確認され，症状は認められなかった．本事象は軽度であり，同日に回復し，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された．

表 2.7.6.6-14　投与 72 時間後までに認められた臨床的に重要な可能性のある心電図結果の発現頻度

Parameter (unit)	PCI Criterion	S-877503 4mg (N=37)	CONCERTA 36mg (N=38)	Co-Administration (N=37)
		n (%)		
Heart Rate (bpm)	<=50	5 (13.5)	3 (7.9)	5 (13.5)
	>=100	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)
PR Interval (msec)	>=200 msec	3 (8.1)	1 (2.6)	2 (5.4)
QT Interval (msec)	>=480 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcB Interval (msec)	>=480 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
QTcF Interval (msec)	>=480 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QRS Interval (msec)	>=120 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clinically significant abnormality in ECG result		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
Rhythm PCI		1 (2.7)	2 (5.3)	2 (5.4)

Note: For each subject, a PCI criterion is true if it occurs at least once.
Note: Numbers displayed are subjects with at least one abnormality/Evaluable subjects (per treatment group and parameter).
Note: Subjects are evaluable if they have both baseline and end of period assessments.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 15]

2.7.6.6.3 結論

- S-877503 とコンサータとの間に薬物相互作用は認められなかった．
- コンサータを併用して単回投与した時，S-877503 の忍容性は概ね良好であった．
- 42%の被験者に 1 件以上の TEAE が発現した．未知の TEAE は認められなかった．最も発現率が高かった TEAE は頭痛であり，コンサータの投与後に最も発現率が高かった．
- 投与方法間で TEAE の種類及び発現率に差は認められなかった．

- 重篤な TEAE が 1 例に 1 件報告された (S-877503 4 mg の投与 2 時間後の起立時血圧及び脈拍数測定の際に失神が発現した).
- TEAE による中止は認められなかった.
- 治験期間中に心電図，臨床検査及び身体所見の結果に臨床的に意味のある変化はみられなかった.
- S-877503 及びコンサータの単回併用投与では，両薬剤の単独投与時の血圧及び脈拍数への作用が相殺される結果となった．血圧及び脈拍数に関して，同様の結果が長期間の併用投与でみられるか否かは不明である.

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

[添付資料 5.3.3.4-04]

2.7.6.7.1 試験方法

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-115
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	主要目的 S-877503 及び Vyvanse (リスデキサンフェタミンメシル酸塩) [デキストロアンフェタミン (*d*-アンフェタミン) に変換される] の 2 製剤を，単独及び併用単回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を検討する． 副次目的 S-877503 単独投与時及び Vyvanse 併用投与時の S-877503 の安全性情報を収集する．
治験デザイン	18～45 歳の健康成人約 42 例を対象とした非盲検，無作為化，単一施設，3 期，クロスオーバー，薬物相互作用試験．本治験はスクリーニング期，3 つの投与期及び事後観察で構成された. 各投与期の間は 7 日間のウォッシュアウト期を設けた．3 つの投与期に S-877503 4 mg，Vyvanse 50 mg 及び両剤の併用投与の 3 種類の投与方法を実施した． 各投与期に被験者を治験実施医療機関に 4 日間入院させた (合計入院日数：12 日間)．また，治験薬の最終投与から約 7 日後に電話による事後観察を行った．
主な選択/除外基準	18～45 歳の健康成人． 治験薬の作用, 吸収又は体内動態あるいは臨床検査に影響を及ぼす可能性のある疾患 (又はその再発) を有する者は除外した．
目標症例数	42 例
治験薬	S-877503 4 mg，Vyvanse 50 mg
投与方法	3 つの投与期に以下の 3 種類の投与方法を実施した． 投与方法 A：S-877503 4 mg 単独投与 投与方法 B：Vyvanse 50 mg 単独投与 投与方法 C：S-877503 4 mg 及び Vyvanse 50 mg 併用投与 投与方法 A，B，C を組み合わせた 6 パターンの投与順序のいずれかに被験者を無作為に割付け，それぞれの投与期 1，2 及び 3 の Day 1 に治験薬を投与した．
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法を用いてリスデキサンフェタミン，*d*-アンフェタミン及びグアンファシンの血漿中薬物濃度-時間データより算出した． • 最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) • 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) • 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 ($AUC_{0\text{-}last}$) • 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 ($AUC_{0\text{-}inf}$) • 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) • みかけの全身クリアランス (CL/F) • みかけの分布容積 (Vz/F)

項目	内容
	さらに，体重で補正した CL/F 及び Vz/F を算出した． 安全性： 有害事象，診察，血圧及び脈拍数，臨床検査，12 誘導心電図
主な解析方法	全ての薬物動態パラメータの要約統計量 [観察数，平均値，標準偏差 (SD)，変動係数，中央値，最大値，最小値及び幾何平均値] を投与方法別に算出した．各測定時点の血漿中薬物濃度も要約統計量を用いて要約した． 投与順序，投与期及び投与方法を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析 (ANOVA) を用いて，薬物動態パラメータの対数変換値の平均値を投与方法間で比較した．さらに，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の投与方法間差の程度を推定するために，幾何最小二乗平均値の比及び比の 90%信頼区間 (CI) を算出した． ICH 国際医薬用語集 (MedDRA Version 12.0) の器官別大分類及び基本語を用いて，有害事象の要約 [有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連のある有害事象，中止に至った有害事象，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総数] を示した．
治験期間	2009 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2009 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.7-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示す．

図 2.7.6.7-1　治験デザイン

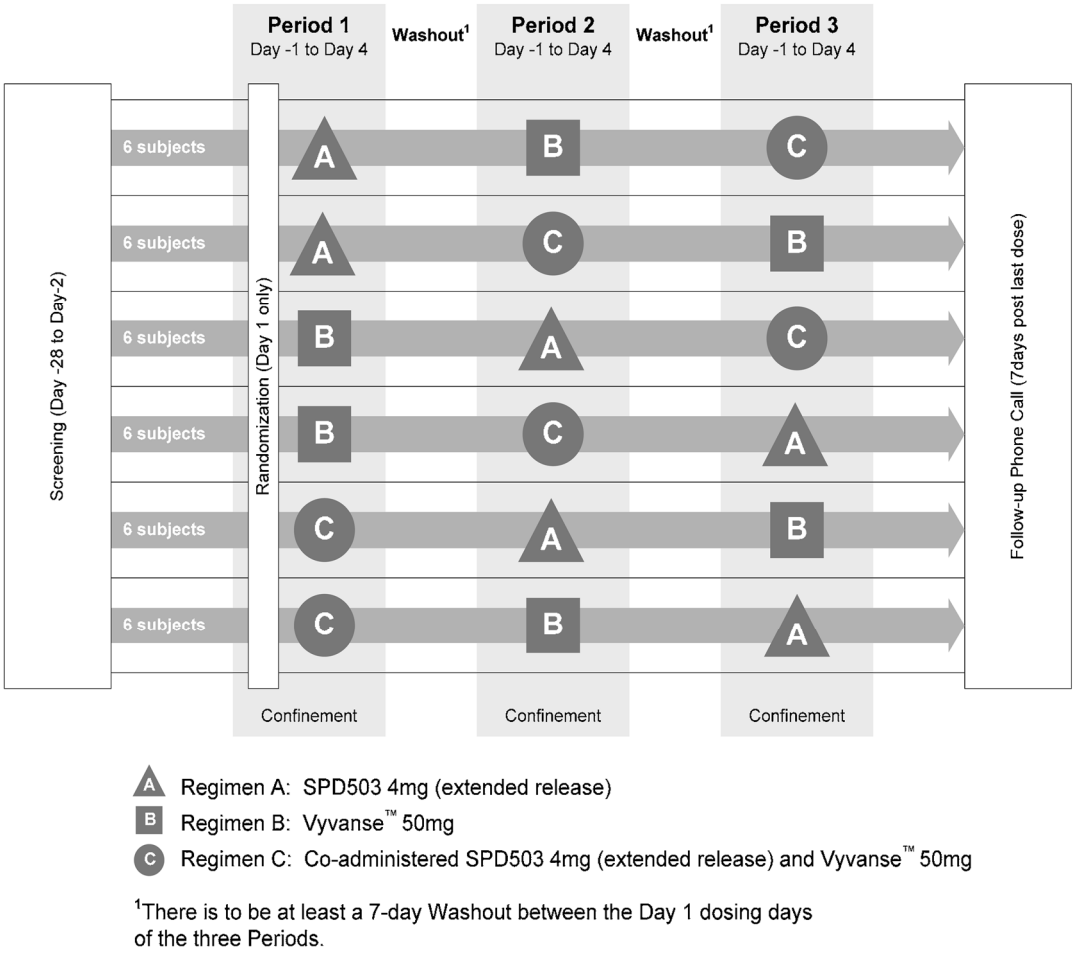


表 2.7.6.7-2 実施スケジュール (全体の概要)

Visit	Screening	Treatment Periods 1, 2, and 3 [f]					Follow-up
Study Day	**–28 to –2**	**–1**	**1**	**2**	**3**	**4**	
Informed consent	✔						
Inclusion/exclusion criteria	✔	✔					
Randomization [a]			✔				
Demography, medical/surgical, and medication history	✔						
Height and weight	✔						
Physical examination	✔	✔				✔ [b]	
Oral temperature	✔	✔					
Vital signs (supine and standing BP and pulse)	✔	✔	✔	✔	✔	✔ [b]	
12-lead ECG	✔	✔	✔			✔ [b]	
Biochemistry [c], hematology and urinalysis	✔	✔				✔ [b]	
HIV, HBsAg, and HCV antibodies	✔						
Pregnancy test (all female subjects) [d]	✔	✔				✔ [b]	
Drugs of abuse screening including tests for alcohol	✔	✔					
Investigational medicinal product administration			✔				
Pharmacokinetic blood sampling			✔	✔	✔	✔	
In-house confinement		✔	✔	✔	✔	✔	
AEs/SAEs [e]	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Concomitant medication	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

a Randomization occurred once on Day 1 of Treatment Period 1.

b An attempt to perform these assessments and procedures was made for any subject who withdrew or was removed early from the study.

c Biochemistry test done at the Screening Visit included thyroid function panel.

d Serum pregnancy tests were to be performed.

e AEs/SAEs were collected from time of consent until 7 days after last dose of investigational medicinal product.

f There was to be at least a 7-day washout between the Day 1 dosing days of the 3 periods.

AE = adverse event; BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; HBsAg = Hepatitis B surface antigen; HCV = Hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; SAE = serious adverse event.

表 2.7.6.7-3 実施スケジュール (Day 1～Day 4 詳細)

Treatment Periods 1, 2, and 3															
Study Day	**Day 1**											**Day 2**		**Day 3**	**Day 4**
Hour (in relation to dosing time)	**Pre-dose [a]**	**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**12**	**24**	**30**	**48**	**72**
Randomization [b]	✔														
Physical examination															✔ [c]
Vital signs (supine and standing BP and pulse)	✔			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔ [c]
12-lead ECG						✔				✔					✔ [c]
Biochemistry, hematology and urinalysis															✔ [c]
Pregnancy test (all female subjects)															✔ [c]
Investigational medicinal product administration		✔													
Pharmacokinetic blood sampling	✔		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
In-house confinement	→														
AEs/SAEs [d]	→														
Concomitant medication	→														

a These assessments were to be performed within 30 minutes of dose administration.
b Randomization occurred prior to collection of pre-dose pharmacokinetic sample on Day 1 of Treatment Period 1.
c An attempt to perform these assessments and procedures was made for any subject who withdrew or was removed early from the study.
d AEs/SAEs were collected from time of consent until 7 days after the last dose of investigational medicinal product.
AE = adverse event; BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; SAE = serious adverse event.

2.7.6.7.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-4 に示す.

無作為に割付けられた被験者 42 例中 40 例 (95.2%) が治験を完了した．有害事象による治験中止は認められなかった．中止理由が「その他」であった被験者は，治験実施計画書に基づく治験責任医師の判断による中止であった (当該被験者は併用投与の忍容性が不良のため S-877503 単独投与未実施). 早期中止理由に関して, 投与順序間で重要な差は認められなかった.

表 2.7.6.7-4 被験者の内訳

	Overall n (%)
Randomized Subjects	42
Safety Population[a]	42 (100.0)
Completed the Study[a]	40 (95.2)
Did not complete the Study[a]	2 (4.8)
Reason(s) for early termination	
Adverse event[b]	0
Protocol violation[b]	0
Withdrawal by subject[b]	1 (50.0)
Lost to follow-up[b]	0
Other[b]	1 (50.0)

[a] Percentages are based on the number of randomized subjects.
[b] Percentages are based on the number of subjects who terminated early.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04, Table 5]

(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には，無作為に割付けられた全 42 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 2.7.6.7-5 に示す．

被験者の平均年齢は 30.5 歳であった．被験者の多くは男性 (78.6%) であった．人口統計学的特性に関して，投与順序間で重要な差は認められなかった．

表 2.7.6.7-5　被験者の背景因子

	Overall (N=42)
Age (years)	
Mean (SD)	30.5 (7.41)
Median	28.5
Min, Max	18, 45
Gender	
Male	33 (78.6)
Female	9 (21.4)
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.2 (11.20)
Median	75.6
Min, Max	54, 101
Height (cm)	
Mean (SD)	173.8 (8.76)
Median	175.5
Min, Max	157, 189
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.8 (2.55)
Median	25.9
Min, Max	21, 30
Ethnicity	
Hispanic or Latino	12 (28.6)
Not Hispanic or Latino	30 (71.4)
Race	
White	15 (35.7)
Black or African American	27 (64.3)

Note: Percentages are of the number of subjects in the safety set and each randomized treatment sequence.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 6]

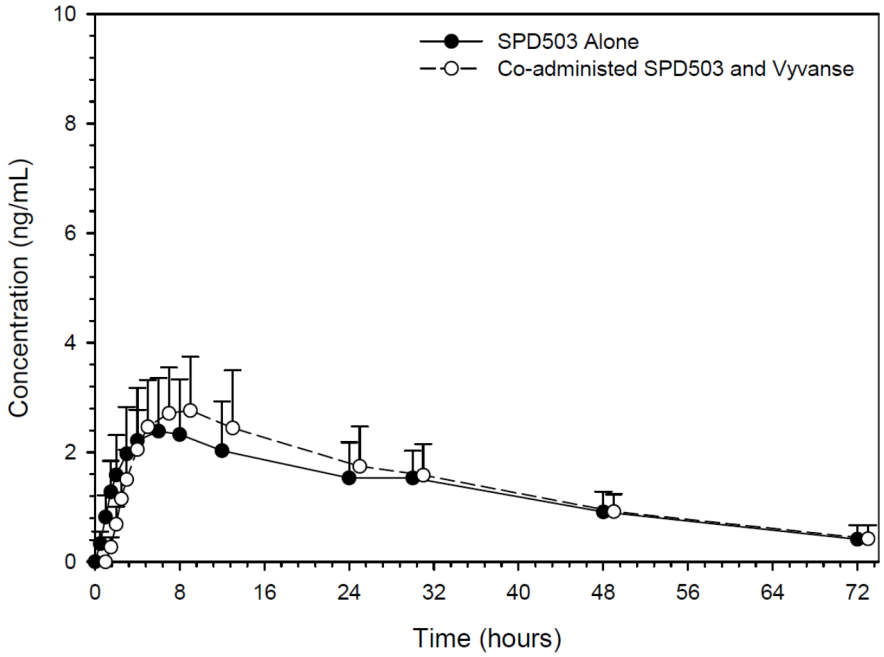
(4)　薬物動態

(A)　グアンファシン

S-877503 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の平均血漿中グアンファシン濃度の推移を図 2.7.6.7-2 に示す．

S-877503 単独投与後の平均血漿中グアンファシン濃度は Vyvanse との併用投与後と比較してやや低かった．

図 2.7.6.7-2　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の平均血漿中グアンファシン濃度の推移



Note: A time shift has been applied to the figure.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 3]

S-877503 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.7-6 に，薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比を表 2.7.6.7-7 に示す．

S-877503 単独投与後，グアンファシンの T_{max} の中央値は 6 時間であった．平均濃度のグラフから明らかなように，Vyvanse を併用投与した時のグアンファシンの C_{max} は単独投与した時と比較して高かった．グアンファシンの C_{max} の幾何最小二乗平均値の 90% CI の上限は，生物学的同等性の判定基準の上限をわずかに超えているものの，S-877503 と Vyvanse との間に臨床的に意義のある薬物相互作用は認められなかった．また，それぞれ体重で補正した CL/F 及び Vz/F は，S-877503 単独投与時と S-877503 及び Vyvanse 併用投与時でほぼ同程度であった．さらに，これらの投与方法間のグアンファシンの $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，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．

表 2.7.6.7-6　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の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_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
S-877503 Alone						
N	40	40	37	37	37	37
Mean (SD)	2.55 (1.03)	8.6 (7.7)	104.9 (34.7)	23.5 (10.2)	0.54 (0.17)	17.36 (7.54)
Median	2.30	6	102.4	20.5	0.51	15.34
Min, Max	0.98, 5.79	1.5, 30	54, 218.2	11.4, 50	0.27, 1.04	7.02, 38.05
S-877503+VYVANSE						
N	41	41	39	39	39	39
Mean (SD)	2.97 (0.98)	7.9 (5)	112.8 (35.7)	21.4 (8.2)	0.5 (0.15)	15.33 (7.35)
Median	2.87	6	109.4	18.8	0.46	13.61
Min, Max	1.52, 5.60	3, 30	61.5, 213.6	11.9, 48.2	0.3, 0.89	6.36, 44.79

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 8]

表 2.7.6.7-7　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時のグアンファシン薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

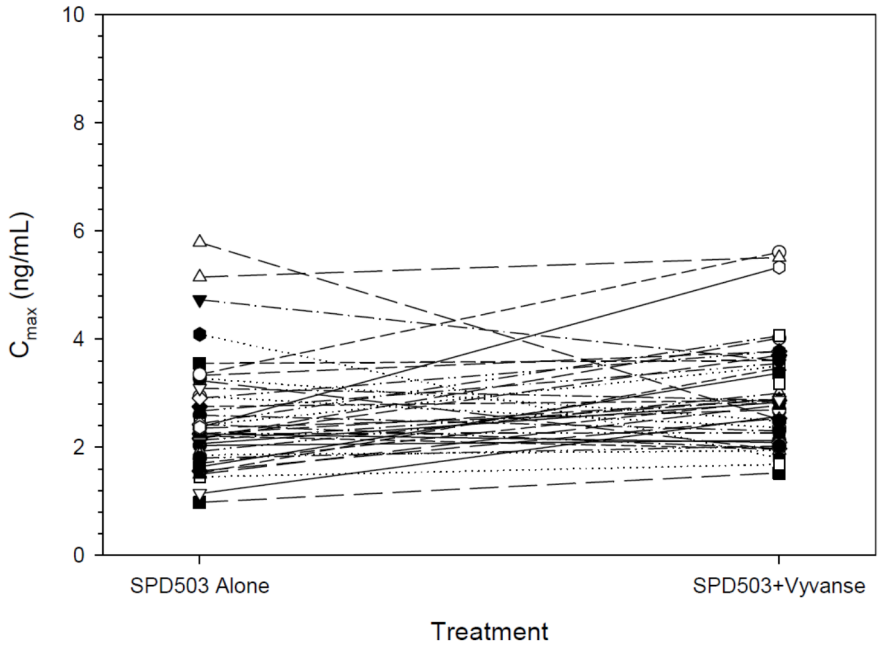
		Geometric LS Means		
Analyte	Parameter	S-877503	S-877503+ CONCERTA	S-877503+VYVANSE/ S-877503
Guanfacine	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	101.2	108.0	
	Ratio			1.068
	90% CI of Ratio			(0.981, 1.162)
	C_{max} (ng/mL)	2.38	2.83	
	Ratio			1.187
	90% CI of Ratio			(1.066, 1.321)

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 9]

各被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に示す.

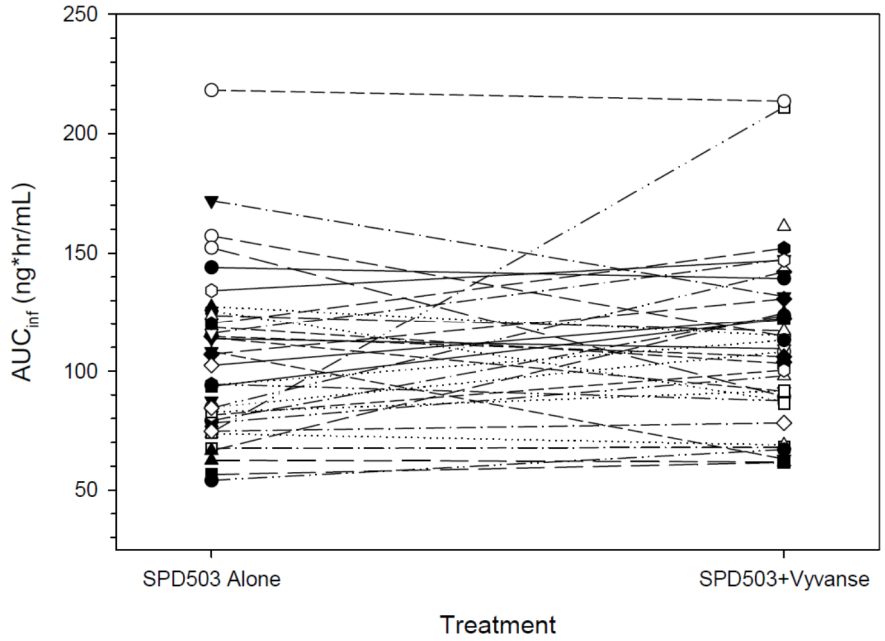
グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，S-877503 単独投与時と Vyvanse との併用投与時との間でわずかな差が認められた.

図 2.7.6.7-3　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の各被験者のグアンファシンの C_{max}



[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 4]

図 2.7.6.7-4　S-877503 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の各被験者のグアンファシンの $AUC_{0\text{-}inf}$



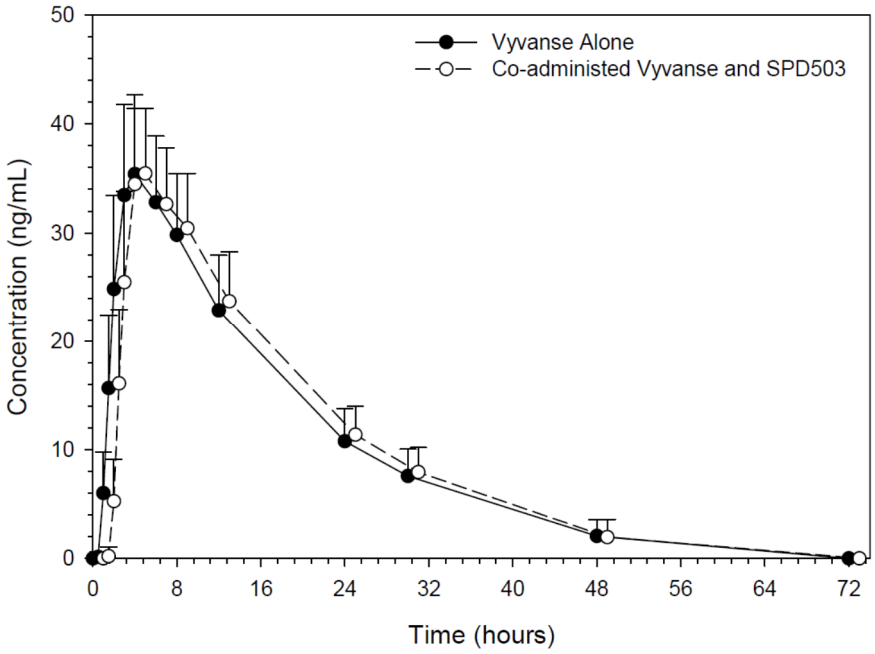
[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 5]

(B)　*d*-アンフェタミン

Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度を図 2.7.6.7-5 に示す.

平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，Vyvanse 投与後と S-877503 及び Vyvanse 併用投与後でほぼ同程度であり，顕著な差は認められなかった．

図 2.7.6.7-5　Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の推移



[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 6]

Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.7-8 に，薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比を表 2.7.6.7-9 に示す．

Vyvanse の単独投与後，*d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は 4 時間であった．S-877503 及び Vyvanse 併用投与による *d*-アンフェタミンの薬物動態プロファイルへの影響はみられなかった．また，それぞれ体重で補正した CL/F 及び Vz/F は，Vyvanse 単独投与時と S-877503 及び Vyvanse 併用投与時でほぼ同程度であった．さらに，これらの投与方法間の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，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．

表 2.7.6.7-8　Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
VYVANSE Alone						
N	41	41	41	41	41	41
Mean (SD)	36.48 (7.13)	4.2 (1.1)	686.9 (159.8)	11.2 (1.6)	0.99 (0.23)	15.58 (2.52)
Median	36.95	4	687.7	11.3	0.93	15.33
Min, Max	20.51, 57.15	3, 6	324.6, 1070	8.3, 14.6	0.66, 1.8	11.16, 21.77
VYVANSE+S-877503						
N	41	41	41	41	41	41
Mean (SD)	36.50 (6.00)	3.9 (1.1)	708.4 (137.8)	11.2 (1.5)	0.95 (0.17)	15.11 (2.37)
Median	35.71	4	713.6	11	0.95	14.43
Min, Max	23.05, 53.06	3, 8	456.1, 954.1	8, 15.1	0.67, 1.34	11.45, 23.8

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 10]

表 2.7.6.7-9　Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

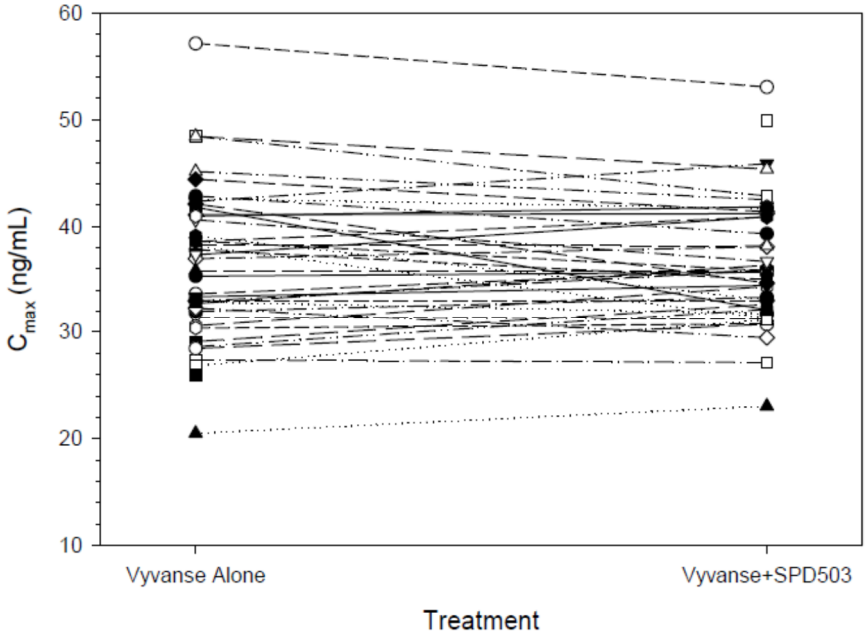
		Geometric LS Means		
Analyte	Parameter	VYVANSE	S-877503+ VYVANSE	S-877503+VYVANSE/ VYVANSE
d-amphetamine	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	672.1	685.9	
	Ratio			1.02
	90% CI of Ratio			(0.983, 1.06)
	C_{max} (ng/mL)	36.03	35.78	
	Ratio			0.993
	90% CI of Ratio			(0.967, 1.019)

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 11]

各被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ図 2.7.6.7-6 及び図 2.7.6.7-7 に示す.

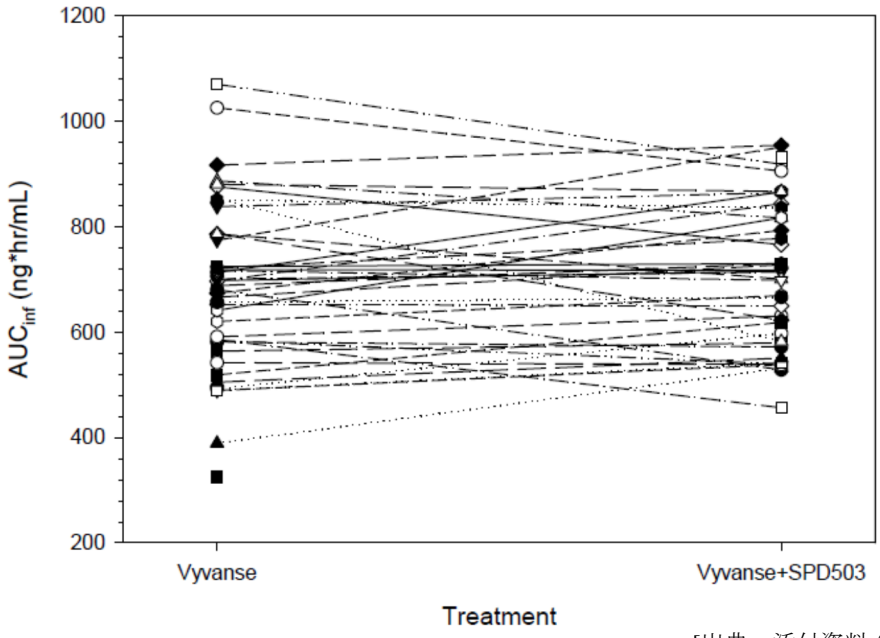
d-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，Vyvanse 単独投与時と S-877503 との併用投与時との間でほとんど差が認められなかった.

図 2.7.6.7-6　Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の各被験者の *d*-アンフェタミンの C_{max}



[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 7]

図 2.7.6.7-7　Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の各被験者の *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}inf}$



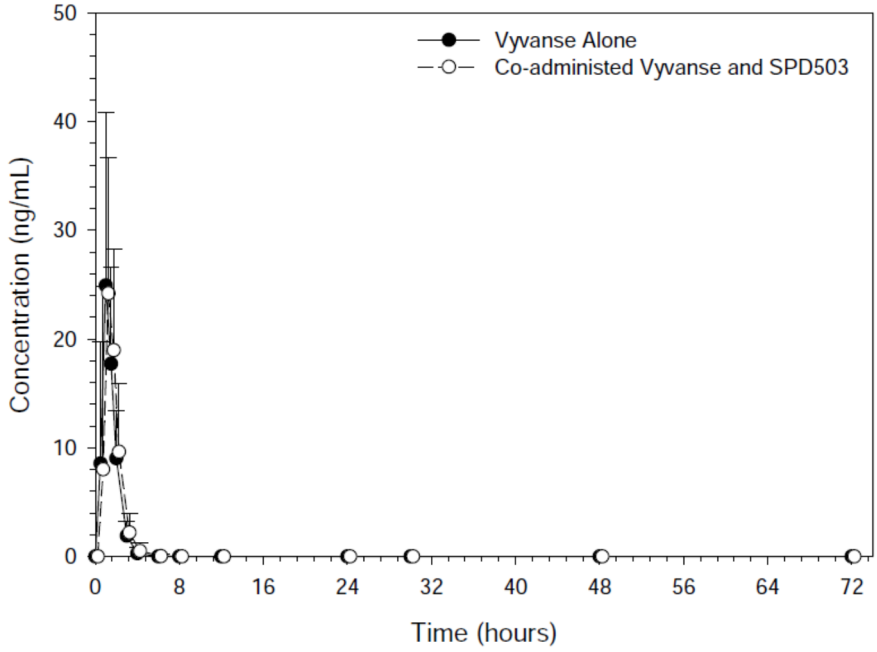
[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 8]

(C)　リスデキサンフェタミン

Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度を図 2.7.6.7-8 に示す.

血漿リスデキサンフェタミン濃度は，Vyvanse 単独投与後と S-877503 及び Vyvanse 併用投与後でほぼ同程度であった．また，薬物動態パラメータについても顕著な差は認められなかった．

図 2.7.6.7-8　Vyvanse 単独投与時並びに S-877503 及び Vyvanse 併用投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度



Note: A time shift has been applied to the figure.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 9]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験薬の投与例数を表 2.7.6.7-10 に示す．

治験期間中，全ての被験者が無作為割付けのとおりに治験薬投与を受けた．

表 2.7.6.7-10　治験薬の投与例数

Number of Subjects*	Randomized Treatment		
	S-877503 4mg	VYVANSE 50mg	Co-administration
Overall	40	41	41
Period 1	14	14	14
Period 2	13	13	14
Period 3	13	14	13

* Number of subjects who were administered the randomized treatment.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 12]

(B)　有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-11 に示す．

重篤な有害事象，高度の有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.7-11 有害事象の発現状況

	Pre-TEAEs (N=42)	TEAEs (N=42)	Post-TEAEs (N=42)	All AEs (N=42)
Any Events n (%)	0 (0.0)	18 (42.9)	0 (0.0)	18 (42.9)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to withdrawal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to study drug	0 (0.0)	18 (42.9)	0 (0.0)	18 (42.9)

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 13]

(C) 有害事象・副作用の一覧

TEAE の一覧を投与方法別に表 2.7.6.7-12 に示す.

最も発現率が高かった TEAE はめまい (基本語：浮動性めまい及び体位性めまい) であった．浮動性めまいの発現率は，S-877503 投与後で 5.0%，Vyvanse 投与後で 7.3%，併用投与後で 7.3%であった. 体位性めまいの発現率は, S-877503 投与後で 10.0%, Vyvanse 投与後で 2.4%であり，併用投与後には認められなかった．報告された TEAE の種類及び発現率に投与方法間で差は認められなかった.

表 2.7.6.7-12 TEAE の一覧

System Organ Class Preferred Term	S-877503 4mg (N=40)	VYVANSE 50mg (N=41)	Co-administration (N=41)
Any Event (n %)	7 (17.5)	8 (19.5)	10 (24.4)
心臓障害	0 (0.0)	3 (7.3)	2 (4.9)
上室性不整脈	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
動悸	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
頻脈	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
移動性ペースメーカー	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (7.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
悪心	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
非心臓性胸痛	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	7 (17.5)	4 (9.8)	7 (17.1)
浮動性めまい	2 (5.0)	3 (7.3)	3 (7.3)
体位性めまい	4 (10.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
頭痛	3 (7.5)	2 (4.9)	3 (7.3)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 14]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例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

血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査の結果に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった.

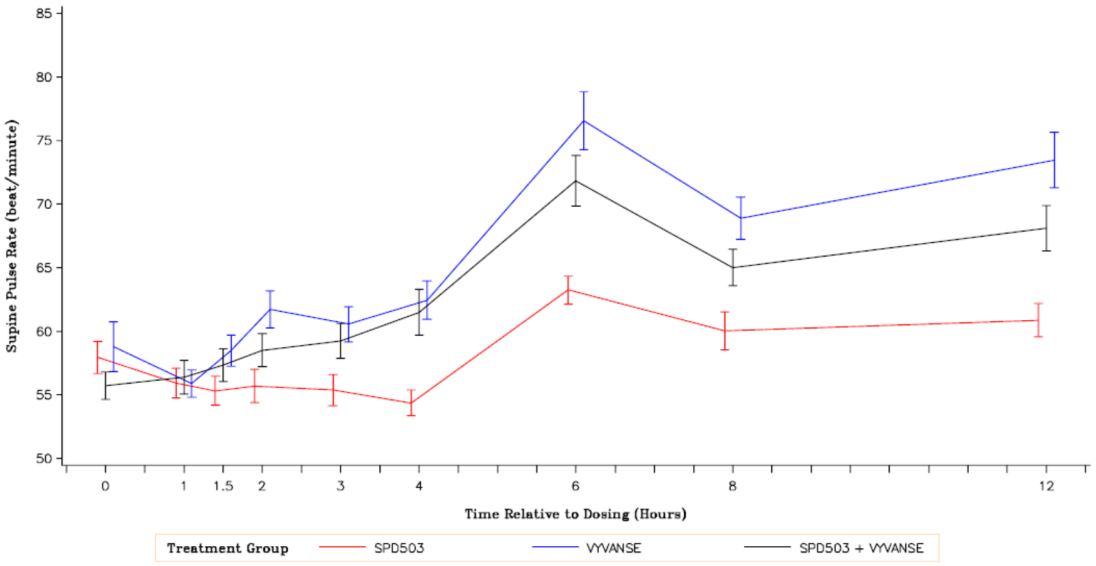
(G)　血圧及び脈拍数

投与 1～12 時間後の仰臥位脈拍数，起立時脈拍数変動，仰臥位収縮期血圧，起立時収縮期血圧変動，仰臥位拡張期血圧及び起立時拡張期血圧変動の平均値 (± SD) をそれぞれ図 2.7.6.7-9，図 2.7.6.7-10，図 2.7.6.7-11，図 2.7.6.7-12，図 2.7.6.7-13 及び図 2.7.6.7-14 に示す．

S-877503 及び Vyvanse のそれぞれの単独投与では，仰臥位脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧への作用は予測された通りであった．S-877503 の投与では，脈拍数がやや減少した．脈拍数は投与 6 時間後から投与前値に向かって増加し始めた．また，予測された通り，仰臥位収縮期及び拡張期血圧が 12 時間にわたってやや低下した．Vyvanse の投与では，脈拍数がやや増加し，収縮期及び拡張期血圧が上昇した．

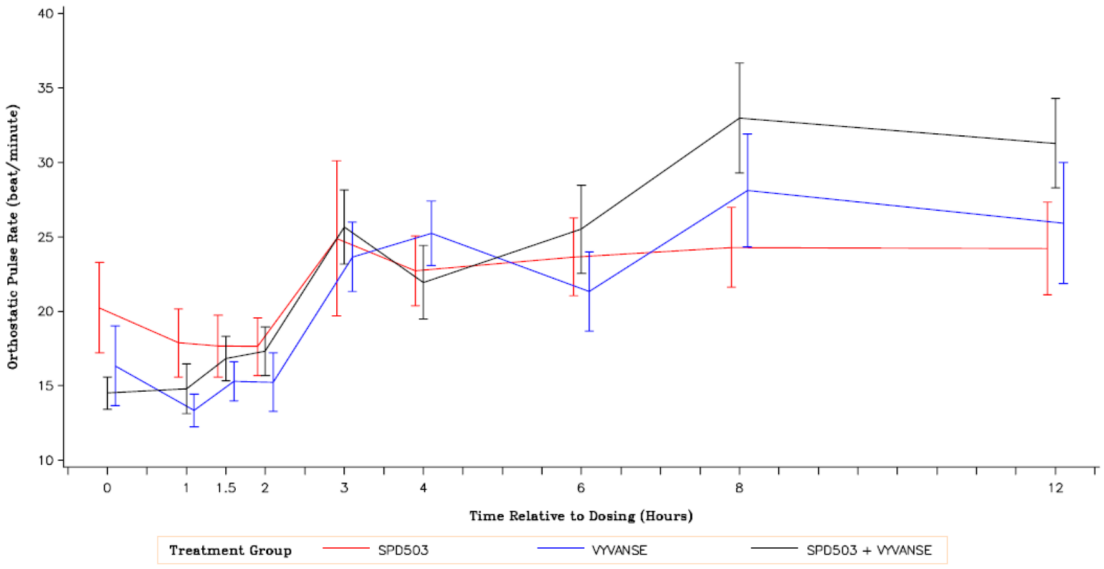
S-877503 4 mg 及び Vyvanse 50 mg の併用投与では，仰臥位脈拍数及び血圧の結果は，Vyvanse 単独投与時と同様であった．また，S-877503 4 mg 及び Vyvanse 50 mg の併用投与後では，脈拍数及び血圧の起立時変動にばらつきがみられた．S-877503 4 mg 及び Vyvanse 50 mg 併用投与時の脈拍数及び血圧の起立時変動において，S-877503 4 mg を単独で投与した場合と比較して臨床的に重要な変化はないと考えられた．

図 2.7.6.7-9　投与 1～12 時間後の仰臥位脈拍数の平均値 (± SD)



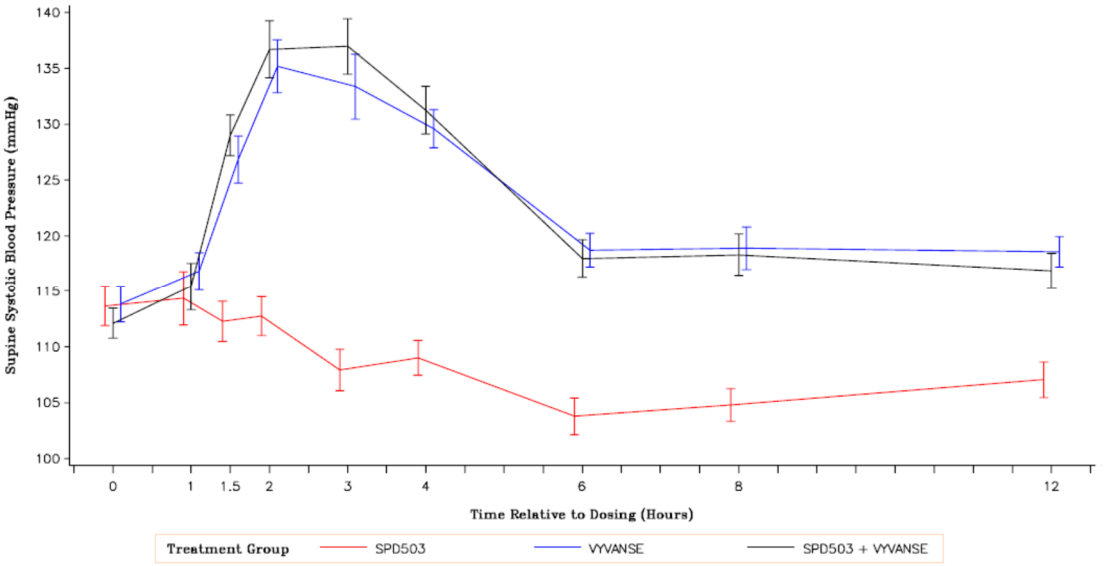
[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 10]

図 2.7.6.7-10 投与 1～12 時間後の起立時脈拍数変動の平均値 (± SD)



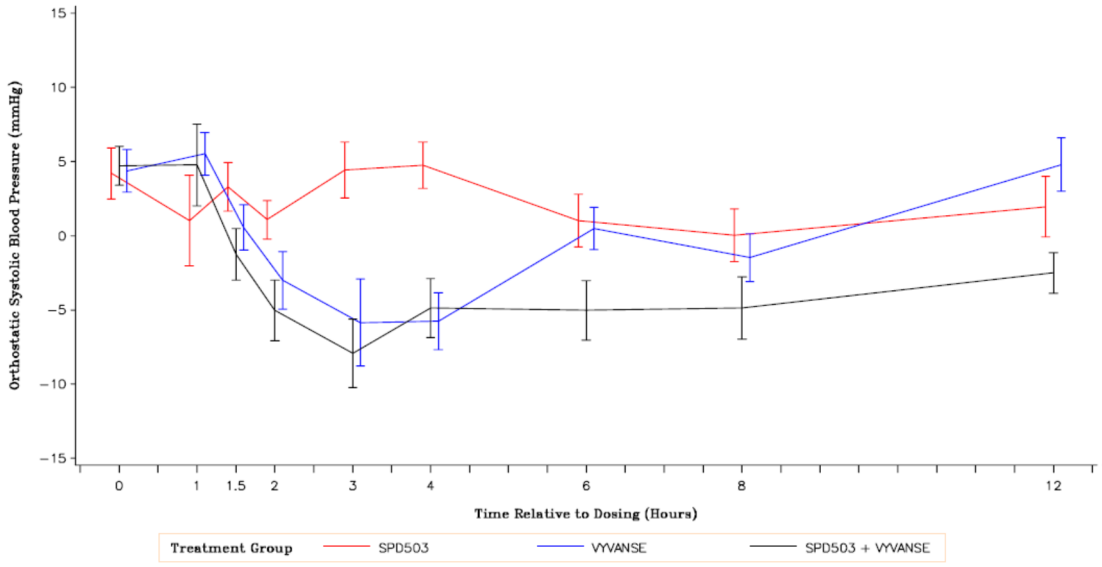
[出典：添付資料 5.3.3.4-04, Figure 11]

図 2.7.6.7-11 投与 1～12 時間後の仰臥位収縮期血圧の平均値 (± SD)



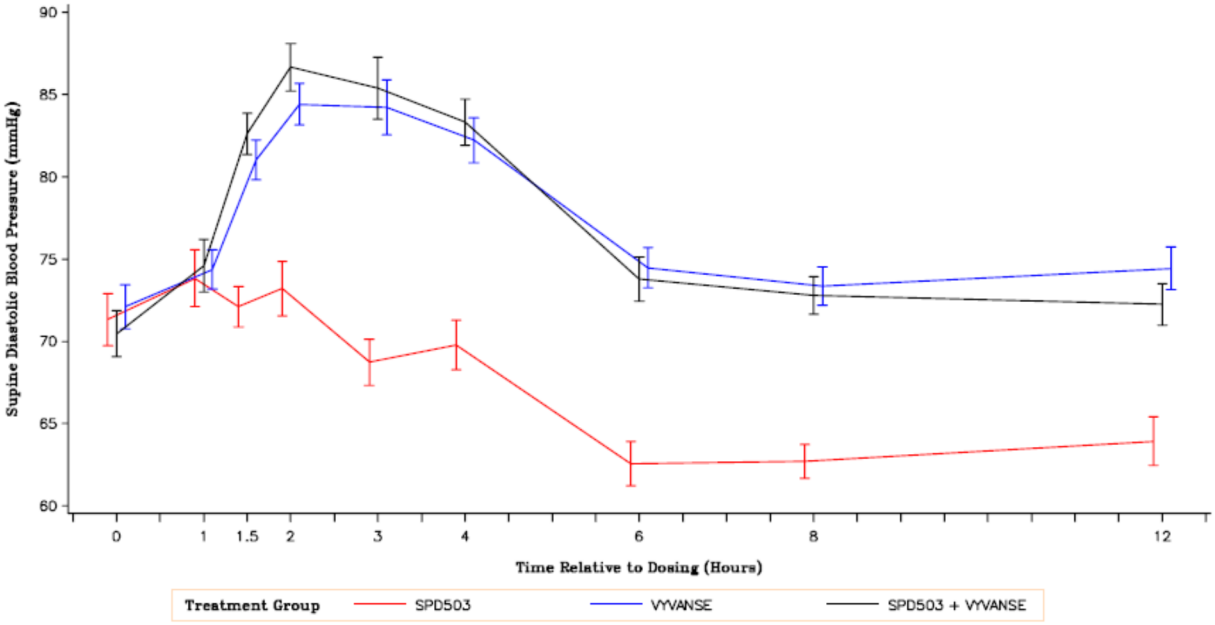
[出典：添付資料 5.3.3.4-04, Figure 12]

図 2.7.6.7-12 投与 1～12 時間後の起立時収縮期血圧変動の平均値 (± SD)



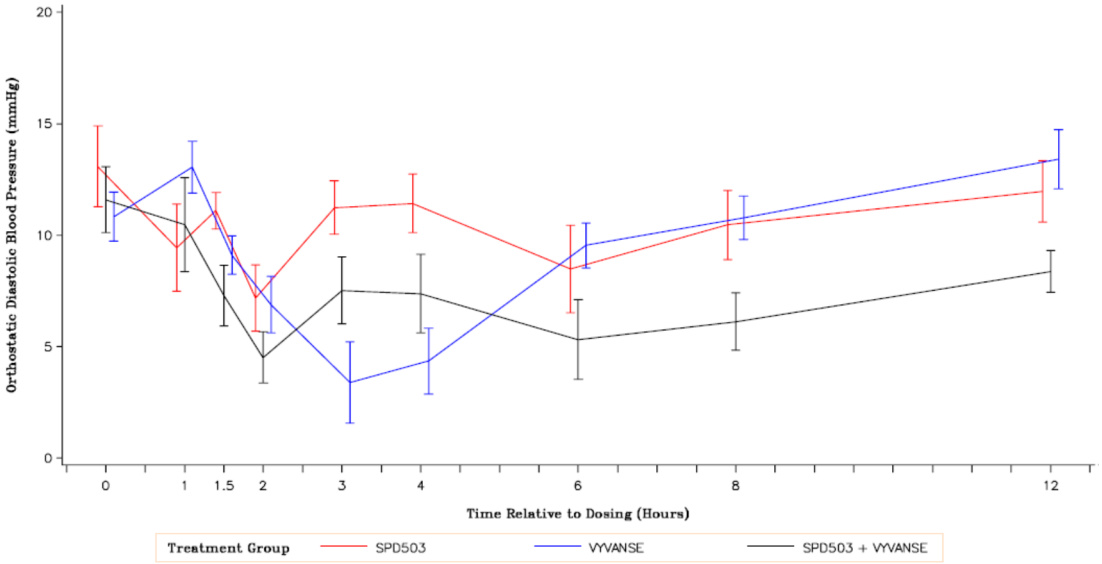
[出典：添付資料 5.3.3.4-04, Figure 13]

図 2.7.6.7-13 投与 1～12 時間後の仰臥位拡張期血圧の平均値 (± SD)



[出典：添付資料 5.3.3.4-04, Figure 14]

図 2.7.6.7-14　投与 1～12 時間後の起立時拡張期血圧変動の平均値 (± SD)



[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Figure 15]

(H)　診察

ベースライン時に正常であり，その後異常に変化した被験者はいなかった．

(I)　心電図

S-877503 及び Vyvanse をそれぞれ単独投与した時の心電図結果は，両薬剤の既知の作用と一致していた．

投与 72 時間後までに認められた臨床的に重要な可能性のある心電図結果の発現頻度を表 2.7.6.7-13 に示す．

被験者 2 例で心電図結果に臨床的に重要な異常が認められた．Vyvanse 単独投与後と S-877503 及び Vyvanse 併用投与後に各 1 例で異常が認められた．

1 例 (被験者 ID 001-007) では，移動性ペースメーカー (報告事象名：wandering atrial pacemaker) が Vyvanse 50 mg 単独投与の 2 時間後に認められた．この所見は心電図評価にて確認され，症状は認められなかった．本事象は軽度であり，同日に回復し，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された．

もう 1 例 (被験者 ID 001-022) では，上室性不整脈 (心電図報告書の記載：first degree AV block associated with bradycardia and escape beats) が S-877503 及び Vyvanse 併用投与の 2 時間後に認められた．この所見は心電図評価にて確認され，症状は認められなかった．本事象は軽度であり，翌日に回復し，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された．

表 2.7.6.7-13 投与 72 時間後までに認められた臨床的に重要な可能性のある心電図結果の発現頻度

Parameter (unit)	PCI Criterion	S-877503 4mg (N=40)	VYVANSE 50mg (N=41)	Co-administration (N=41)
		n (%)		
Heart Rate (bpm)	<=50	15 (37.5)	5 (12.2)	9 (22.0)
	>=100	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
PR Interval (msec)	>=200 msec	5 (12.5)	5 (12.2)	4 (9.8)
QT Interval (msec)	>=480 msec	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcB Interval (msec)	>=480 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcF Interval (msec)	>=480 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QRS Interval (msec)	>=120 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clinically significant abnormality in ECG result		0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
Rhythm PCI		2 (5.0)	6 (14.6)	3 (7.3)

Note: For each subject, a potentially clinically important (PCI) criterion is true if it occurs at least once.
Note: Numbers displayed are subjects with at least one abnormality/Evaluable subjects (per treatment group and parameter).
Note: Subjects are evaluable if they have both baseline and end of period assessments.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04，Table 15]

2.7.6.7.3 結論

- S-877503 と Vyvanse を併用投与した時, 数値の上ではわずかな相互作用が認められたが, S-877503 と Vyvanse との間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった.
- Vyvanse を併用して単回投与した時，S-877503 の忍容性は概ね良好であった.
- 43%の被験者に 1 件以上の TEAE が発現した．未知の TEAE は認められなかった．最も発現率が高かった TEAE はめまい (基本語:浮動性めまい及び体位性めまい) であった.
- 投与方法間で TEAE の種類，重症度及び発現率に差は認められなかった.
- 重篤な有害事象は報告されなかった.
- TEAE による中止は認められなかった.
- 治験期間中に心電図，臨床検査及び身体所見の結果に臨床的に意味のある変化はみられなかった.
- S-877503 及び Vyvanse の単独投与時の仰臥位脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧への作用は予測された通りであった．しかしながら，本治験では，S-877503 の投与で通常みられる起立時変動がみられなかったため，脈拍数及び血圧の起立時変動パターンを解釈するのは困難であった．S-877503 4 mg 及び Vyvanse 50 mg の単回併用投与時の仰臥位脈拍数及び血圧の結果は，Vyvanse 単独投与時と同様であった．脈拍数及び血圧に関して，同様の結果が長期間の併用投与や本治験と異なる用量の S-877503 又は Vyvanse の投与でみられるか否かは不明である.

2.7.6.8 外国人 QT/QTc 評価試験 (SPD503-112)

[添付資料 5.3.4.1-01]

2.7.6.8.1 試験方法

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

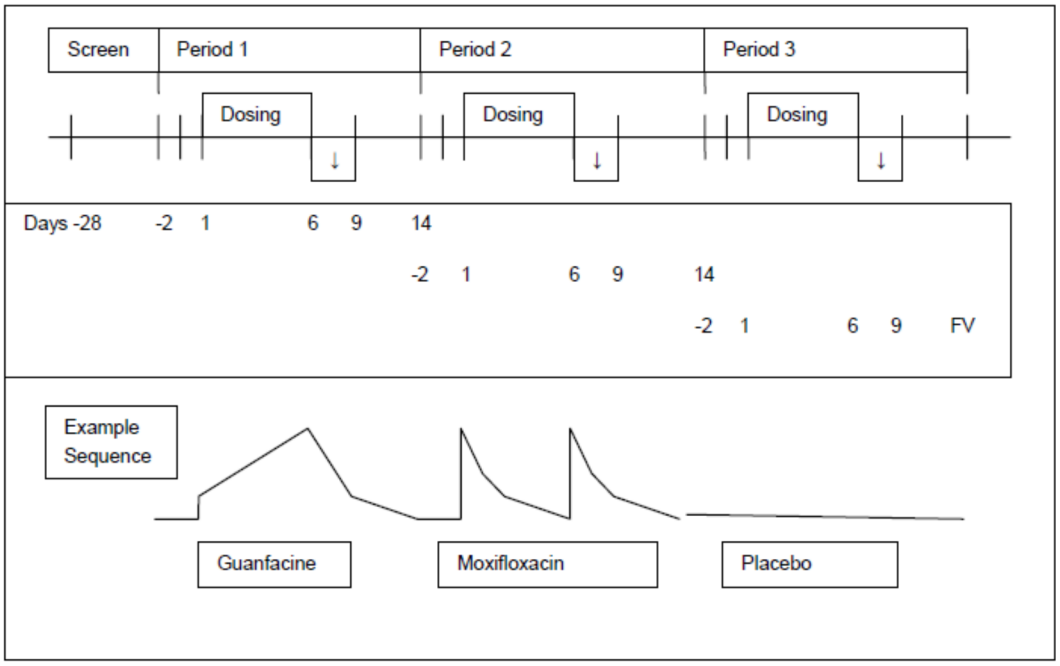
項目	内容
Protocol No.	SPD503-112
実施地域	米国
種類	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ及び陽性対照，クロスオーバー
目的	主要目的 治療用量及び治療用量を上回る用量の速放性グアンファシン塩酸塩 (以下，グアンファシン塩酸塩と称す) を投与したときのグアンファシン塩酸塩の QT/QTc 間隔 (心室再分極のマーカー) への影響を，プラセボ及び陽性対照のモキシフロキサシン塩酸塩と比較検討する． 副次目的 グアンファシン塩酸塩の安全性及び忍容性を評価する．各被験者の薬物動態プロファイルを評価し，血漿中薬物濃度 [最高血漿中薬物濃度 (C_{max})] と心電図の変化との関連性を検討する．
治験デザイン	被験者を 6 つの投与順序 [P/M/G，G/P/M，M/G/P，P/G/M，M/P/G 又は G/M/P (P = プラセボ，M = モキシフロキサシン塩酸塩，G = グアンファシン塩酸塩)] のいずれかに無作為に割付けた．無作為割付けは性別で層別化して実施した． 治験薬の初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした．3 つの投与期のそれぞれの Day –2 に被験者を入院させ，Day –1 にベースラインのバイタルサイン測定及び 12 誘導心電図の連続測定を行った．各期の投与期間は 9 日間とした．投与日のうち，Day 1 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の投与を行い，Day 6 は治療用量を上回る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塩酸塩の投与を行った．最終漸減投与から次の投与期の来院までに，5～18 日間のウォッシュアウト期を設けた．
主な選択/除外基準基準	Body Mass Index (BMI) が 20～29.9 (kg/m^2) の 18～45 歳の健康被験者．治験薬の作用，吸収及び分布に影響を及ぼす可能性のある疾患の現病又は再発がある者は除外した．
目標症例数	72 例
治験薬	グアンファシン塩酸塩，モキシフロキサシン塩酸塩，プラセボ
投与方法	グアンファシン塩酸塩は，Day 1 に 4 mg 1 日 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 (治療用量を上回る用量) へと漸増投与し，Day 7～9 に 6 mg 1 日 2 回から 2 mg 1 日 1 回へ漸減投与した． 陽性対照の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，モキシフロキサシン投与期の Day 2～5 及び Day 7～9 に投与した．
投与期間	27 日間 (9 × 3 日間)
評価項目	薬力学 主要評価項目：心拍数，PR 間隔 (PR)，QRS 間隔 (QRS)，QT 間隔 (QT)，Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔 (QTcF) 及び被験者ごとに補正した QT 間隔 (QTcNi) 及びそれらのベースラインからの変化量 副次評価項目：4 時間の時間帯 (グアンファシン及びモキシフロキサシンが C_{max} に到達すると予測される投与 1～5 時間後の期間とし，この時間帯は薬物動態の結果に基づき再評価した) における，Holter bin 法による以下の各 RR bin につい

項目	内容
	て，各被験者の投与後 (Day 1 及び Day 6) のベースライン (Day –1) からの QT の変化量を算出した. • RR が 1000 msec の bin (1000 msec RR bin での QT 変化量) • サンプルサイズが最大の RR bin [Day –1～1 及び Day –1～6 の期間で波形総数が最大の RR bin での QT 変化量] • 全ての RR bin での平均値 (全ての RR bin での QT の平均変化量). 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グアンファシン及びモキシフロキサシンの血漿中薬物濃度-時間データより算出した. • C_{max} • 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) • 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_{0-24}) • 投与時から最終測定時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-last}) 安全性 有害事象, 診察, バイタルサイン, 身長, 体重, 臨床検査, 妊娠検査, 尿中薬物・アルコールスクリーニング検査, 血清学的検査, 心電図
主な解析方法	薬力学： 主要解析では，主要評価項目の心拍数，PR，QRS，QT 及び QTcF，QTcNi 及びそれらのベースラインからの変化量を検討した．ベースライン値は，全ての解析 (反復測定解析及びカテゴリカル解析など．時間を一致させたベースライン値を用いた時間一致解析は除く) について，各投与期での Day –1 の全測定時点の平均値と定義した．これらのデータを, 時間一致による方法と反復測定による方法の 2 つの方法を用いて解析した. 時間一致解析では, Day 1 (治療用量) 及び Day 6 (治療用量を上回る用量) 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 における薬剤とプラセボとの差の最大値を評価した．投与期，投与順序，及び投与群を要因とするクロスオーバーデザインの共分散分析 (ANCOVA) の枠組みの中で, ベースライン及び性別を固定効果，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剤群 (グアンファシン塩酸塩又はモキシフロキサシン塩酸塩) 及び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. 反復測定解析では，Day 1 及び Day 6 の投与 1～12 時間後における心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF 及び QTcNi のベースラインからの変化量を制約付き最尤法による混合効果モデルの当てはめにより評価し, 薬剤群及び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. 主要評価項目の副次解析では，時間平均解析のほか，各被験者の T_{max} での ANCOVA を実施した. 投与 1～5 時間後の時間平均解析は, C_{max} への到達が予測される投与 1～5 時間後における Holter bin 法による解析と同一であった. 各被験者の T_{max} (各被験者の C_{max} 到達時間) における解析では，Day 6 (及び Day 1) での心拍数，PR，QRS，QT，QTcF 及び QTcNi を，混合効果モデルを用いて解析した. 副次解析では，Holter bin 法による 3 つの評価項目を用いて QT データを検討した. 各被験者の各 RR bin での投与後 (Day 1 及び Day 6) のベースライン (Day –1) からの QT の変化量を，4 時間分算出した (投与 1～5 時間後．グアンファシン及びモキシフロキサシンが C_{max} に到達すると予測される時間帯). QTcF の実測値及び QTcF のベースラインからの変化量と血漿中グアンファシン濃度の関係を線形混合効果モデルにより評価した．Day 1 及び Day 6 の血漿中グアンファシン濃度及びプラセボデータを用い, 全ての被験者での全ての評価時点

項目	内容
	のデータで評価した. 安全性： 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 11.0 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中止後 3 日以内に発現した又は悪化した事象を治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) と定義した. 有害事象は, 当該事象が発現する直前に投与された薬剤別に集計した. さらに, グアンファシン塩酸塩の投与下で発現した TEAE は投与日 (用量) 区分別に集計した. TEAE は, 発現例数及び発現率を器官別大分類及び基本語別に要約した. 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象, 高度の有害事象, 因果関係が否定できない有害事象についても同様に要約した.
治験期間	2008 年 4 月 [redacted] 日～2008 年 8 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.8-1 に，投与順序を図 2.7.6.8-2 に，実施スケジュールを表 2.7.6.8-2 に，投与薬剤ごとの投与スケジュールを表 2.7.6.8-3 に，それぞれ示す.

図 2.7.6.8-1　治験デザイン



Notes:

- Total elapsed days for a completed Sequence are a minimum of 48 days from first confinement to Follow-up, with a total of 30 days of confinement
- Screening: Up to 28 days prior to dosing
- Qualification and baseline Assessments: Days –2 and –1
- Dosing, Up-titration: Days 1-6
- Confinement: Days –2-9, Discharge Day 9
- Dosing, Down-titration: Days 7-9
- Washout: Days 10-14 at a minimum (5 elapsed days)

図 2.7.6.8-2　投与順序

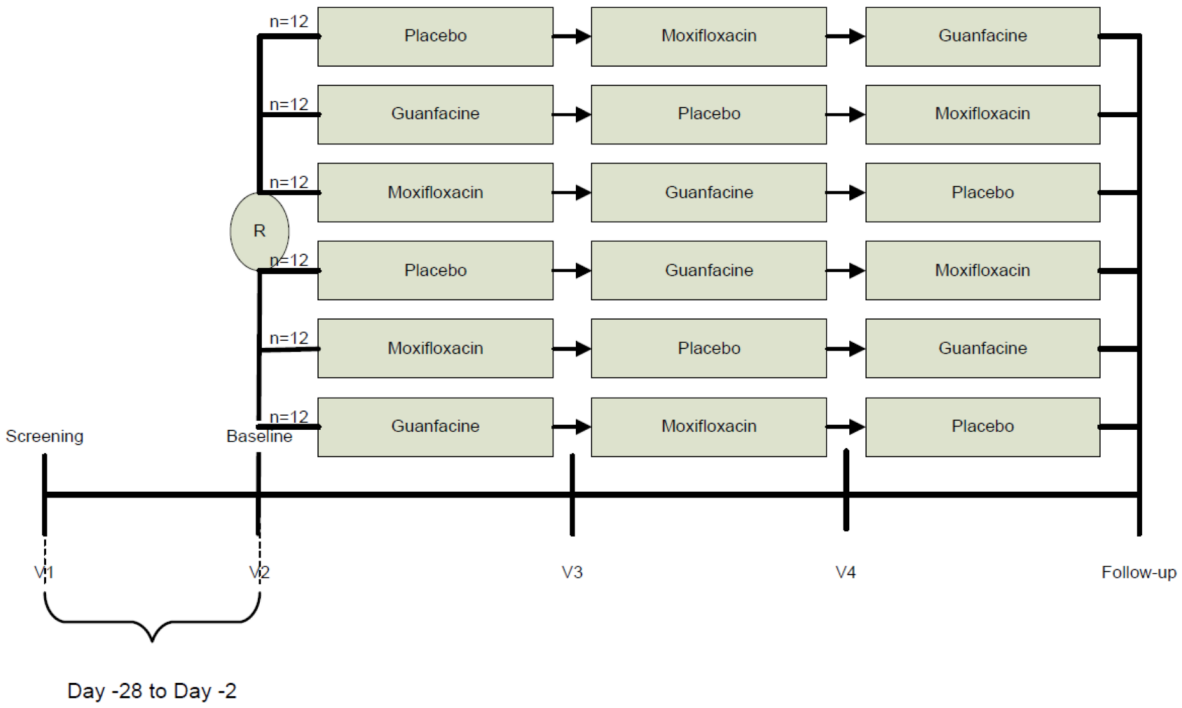


表 2.7.6.8-2　実施スケジュール

Schedule of Assessments	SC	D -2	D –1										D1											D 2	D 3	D 4	D 5	D6											D 7	D 8	D9/ DC
Hr. Relative to Dose			X	0	1	2	3	4	5	6	8	12	PD	0	1	2	3	4	5	6	8	12	24					PD	0	1	2	3	4	5	6	8	12	24			
Informed Consent	X																																								
In-House Confinement		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Review Eligibility	X	X																																						
Demography and Medical History	X																																							
Drug/Alcohol Screening	X	X																																						
HIV, HBsAG, HCV Screen	X																																							
Physical Exam	X	X																																						X
Height	X																																						
Weight	X	X																																						
Laboratory Testing[a]	X	X	X																																					X
Vital Signs[b]	X	X	X										X											X	X	X	X	X											X	X	X
Pregnancy Test[c]	X	X																																						
Study Drug Admin.														X										X	X	X	X		X										X	X	X
ECG[d,e]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
PK Sampling[f]													X		X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Con. Med. Rev.	X	X	X										X											X	X	X	X	X											X	X	X
AE Questioning[g]	X	X	X										X											X	X	X	X	X											X	X	X

a Laboratory testing includes serum hematology, serum biochemistry, and urinalysis. Screening and Day −2 labs will determine eligibility.

b Vital signs include oral temperature, supine systolic and diastolic blood pressure, heart rate, and respiratory rate. On dosing days, vital signs are to be performed within 30 minutes prior to dose administration.

c Serum pregnancy tests will be performed on all females of child-bearing potential.

d All ECGs will be performed in the supine position. Screening and Day −2 ECGs will be safety 12-lead ECGs. Day −1 will be a non-treated baseline ECG, and will be relative to dose-time.Day −1, Day 1 and Day 6 ECGs will be collected within 30 to 10 minutes pre-dose, and within 10 minutes prior to Hours 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12, and 24 post-dose.

e During Day −1, baseline information will be gathered, no study drug will be administered. ECGs will be gathered relative to the anticipated ‘dose-time.’

f Pharmacokinetic samples (to be collected post-corresponding ECG) will be taken within 30 minutes pre-dose on Day 1 and within 5 minutes pre-dose on Day 6, and within 2 minutes after the following timepoints after drug administration: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, and 24 hours.
g Throughout a subject's participation in the trial, he/she will be encouraged to spontaneously report AEs as they become aware of them. In addition to the spontaneous reporting of AEs, subjects will be interviewed for AEs within 30 minutes prior to study medication administration and at Screening, Check-in, and Discharge.
AE=Adverse event; D=Day; ECG=electrocardiogram; HBsAG=hepatitis B surface antigen; HCV=Hepatitis C Virus; HIV=human immunodeficiency virus; Hr.=hour; Med.=medication; PD=pre-dose; PK=Pharmacokinetic; Study Drug Admin.=Study Drug Administration.

表 2.7.6.8-3 投与薬剤ごとの投与スケジュール

			Guanfacine Arm	Moxifloxacin Arm	Placebo Arm
Study Day		Fed State	# Tablets/Product	# Tablets/Product	# Tablets/Product
1	AM	Fasted	2 Guanfacine, 2mg 1 Moxifloxacin Placebo	2 Guanfacine Placebo 1 Moxifloxacin, 400mg	2 Guanfacine Placebo 1 Moxifloxacin Placebo
2	AM	Fed	2 Guanfacine, 2mg	2 Guanfacine Placebo	2 Guanfacine Placebo
	PM	Fed	2 Guanfacine, 2mg	2 Guanfacine Placebo	2 Guanfacine Placebo
3	AM	Fed	2 Guanfacine, 2mg	2 Guanfacine Placebo	2 Guanfacine Placebo
	PM	Fed	2 Guanfacine, 2mg	2 Guanfacine Placebo	2 Guanfacine Placebo
4	AM	Fed	3 Guanfacine, 2mg	3 Guanfacine Placebo	3 Guanfacine Placebo
	PM	Fed	3 Guanfacine, 2mg	3 Guanfacine Placebo	3 Guanfacine Placebo
5	AM	Fed	3 Guanfacine, 2mg	3 Guanfacine Placebo	3 Guanfacine Placebo
	PM	Fed	3 Guanfacine, 2mg	3 Guanfacine Placebo	3 Guanfacine Placebo
6	AM	Fasted	4 Guanfacine, 2mg 1 Moxifloxacin Placebo	4 Guanfacine Placebo 1 Moxifloxacin, 400mg	4 Guanfacine Placebo 1 Moxifloxacin Placebo
7	AM	Fed	3 Guanfacine, 2mg	3 Guanfacine Placebo	3 Guanfacine Placebo
	PM	Fed	3 Guanfacine, 2mg	3 Guanfacine Placebo	3 Guanfacine Placebo
8	AM	Fed	2 Guanfacine, 2mg	2 Guanfacine Placebo	2 Guanfacine Placebo
	PM	Fed	2 Guanfacine, 2mg	2 Guanfacine Placebo	2 Guanfacine Placebo
9	AM	Fed	1 Guanfacine, 2mg	1 Guanfacine Placebo	1 Guanfacine Placebo

2.7.6.8.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-4 に示す.

本治験には 83 例が登録され，そのうち 61 例 (73.5%) が完了した．治験実施計画書では 72 例の登録を計画し，初回投与から 18 日以内に中止した被験者の補充を可とした．投与期 1 に被験者 13 例が中止した．被験者の補充により，計画されていた登録数を上回った.

有害事象による中止は 7 例で認められた. このうち, 2 例 (被験者 ID 001-055 及び 001-090) は中止に至った有害事象が症例報告書の中止のページには記載されていたが，有害事象のページには記載されていなかったため，データベースに反映されていなかった．また，中止に至った

有害事象のうちの 1 件は，治験薬投与前に発現し，投与後に判明した徐脈であった．

表 2.7.6.8-4　被験者の内訳

	All Subjects N=83
Randomized Subjects	83
Safety Population	83 (100.0%)
Completed Study	61 (73.5%)
Did Not Complete Study	22 (26.5%)
Reason for Early Termination	
Adverse Event[a]	7
Protocol Violation[b]	2
Consent Withdrawn	8
Lost to Follow-up	0
Other	5

[a] Of the seven subjects in this table, two subjects were incorrectly captured in the database (001-055 and 001-090) and one subject (001-161) had an event of bradycardia that occurred before dose administration which led to withdrawal after administration of the first dose of study drug. Subjects 001-055 and 001-090 had AEs which led to discontinuation specified on the Termination page, but not noted on the AE page of the CRF. Therefore, a total of six subjects had a TEAE leading to discontinuation.

[b] These two subjects (001-054 and 001-285) had positive urine drug screens upon check-in to the study for Period 3, and were considered ineligible, rather than protocol violators, because they did not continue in the study.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 4]

(2)　解析対象集団

無作為化解析対象集団，安全性解析対象集団は共に 83 例であった．

薬物動態解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，評価可能な濃度-時間データが得られた全ての被験者とした．治験薬の服薬に関する重大な逸脱 (嘔吐など) がなく，主な薬物動態データが十分に得られ，解釈可能であると判断された被験者を含めた．投与期の全てではなく一部に欠測値がある被験者は解析に含めた．

薬力学解析対象集団は，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，主な薬力学データが十分に得られ，解釈可能であると判断された評価可能な全被験者とした．評価可能な被験者は，3 つ全ての投与期の Day 6 の投与を受け，Day 6 の主要 (及び副次) 評価項目のデータが得られた被験者とした．

(3)　被験者の背景因子

被験者の背景因子を表 2.7.6.8-5 に示す．

本治験では男性及び女性を同程度の割合で登録した (それぞれ 48.2%及び 51.8%)．被験者の多くは白人 (63.9%) であった．年齢の中央値は 26 歳 (範囲：19～45 歳) であった．

表 2.7.6.8-5　被験者の背景因子

Variable	Statistics/Category	All Subjects N=83
Age (years)	n	83
	Mean (SD)	29.4 (8.61)
	Median	26.0
	Min, Max	19, 45
Weight (kg)	n	83
	Mean (SD)	73.55 (11.531)
	Median	72.10
	Min, Max	52.5, 98.0
Height (cm)	n	83
	Mean (SD)	170.7 (10.60)
	Median	169.0
	Min, Max	150, 196
BMI (kg/m^2)	n	83
	Mean (SD)	25.13 (2.335)
	Median	25.12
	Min, Max	20.0, 29.8
		n (%)
Gender	Male	40 (48.2)
	Female	43 (51.8)
Ethnicity	Hispanic or Latino	6 (7.2)
	Not Hispanic or Latino	77 (92.8)
Race	White	53 (63.9)
	Black or African American	20 (24.1)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	3 (3.6)
	Asian	4 (4.8)
	American Indian or Alaska Native	2 (2.4)
	Other	1 (1.2)

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 5]

(4)　薬力学

(A)　時間一致解析

時間一致解析による 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%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の片側 95% CI 下限を図 2.7.6.8-3 に示す．続けて，時間一致解析による 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 下限を図 2.7.6.8-4 に示す．

モキシフロキサシン塩酸塩の投与では，QTcNi 及び QTcF は共に，C_{max} に到達する時間帯 (投与 1～5 時間後) のほとんどの時点で CI 下限が 5 msec を上回った．グアンファシン塩酸塩の投与で QTcNi 及び QTcF の片側 95% CI 上限がいずれも最大となった投与 12 時間後では，モキシフロキサシン塩酸塩の投与で片側 95% CI 下限の最大値は 0 msec を上回ったことから (QTcNi 4.72 msec，QTcF 4.36 msec)，十分な分析感度が示された．さらに，モキシフロキサシン塩酸塩の投与では，QTcNi 及び QTcF はほとんどの時点で CI 上限が 10 msec を上回った (最大値は Day 6 の投与 5 時間後での QTcNi 17.64 msec)．

グアンファシン塩酸塩投与時の QTcNi を解析した結果，片側 95% CI 上限の最大値は 1.94 msec であり，平均値の差の最大値は–1.18 msec であった (いずれも治療用量を上回る用量 8 mg を投与した Day 6 の投与 12 時間後に観測).

QTcNi については，グアンファシン塩酸塩とモキシフロキサシン塩酸塩で信頼区間の重なりはなかった.

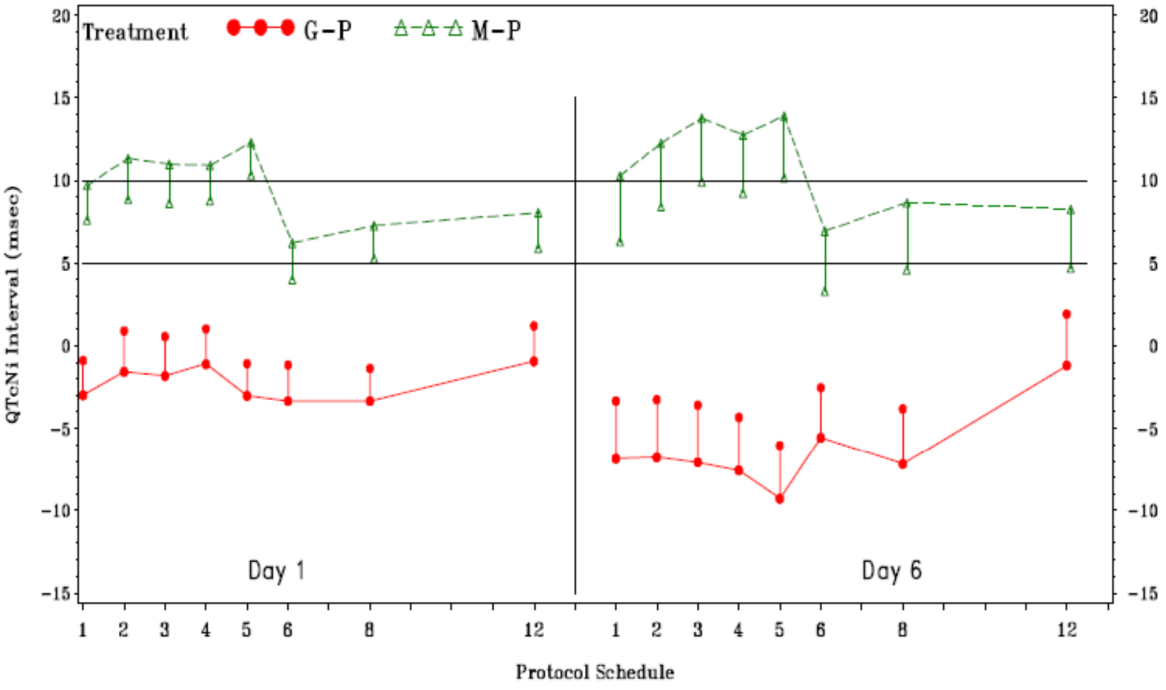
薬力学解析対象集団における，グアンファシン塩酸塩及びモキシフロキサシン塩酸塩投与時の時間一致解析による QTcNi，QTcF，心拍数及び QT の Day 1 及び Day 6 の投与 4，5，6 及び 12 時間後での最大変化量を表 2.7.6.8-6 に示す.

グアンファシン塩酸塩投与時の QTcF を解析した結果, 片側 95% CI 上限の最大値は 10 msec をわずかに上回り [10.34 msec (10 msec 超の観測は 1 時点のみ)]，プラセボとの平均値の差の最大値は 7.61 msec であった (いずれも治療用量を上回る用量の 8 mg を投与した Day 6 の投与 12 時間後に観測). しかし，グアンファシン塩酸塩は心拍数に顕著な影響を及ぼすことから，QTcNi と比較して，QTcF は心拍数の影響を受けやすい点に留意すべきである.

QTcF については，C_{max} に到達する時間帯 (投与 2～5 時間後) で，グアンファシンとモキシフロキサシンの信頼区間の重なりはなかった.

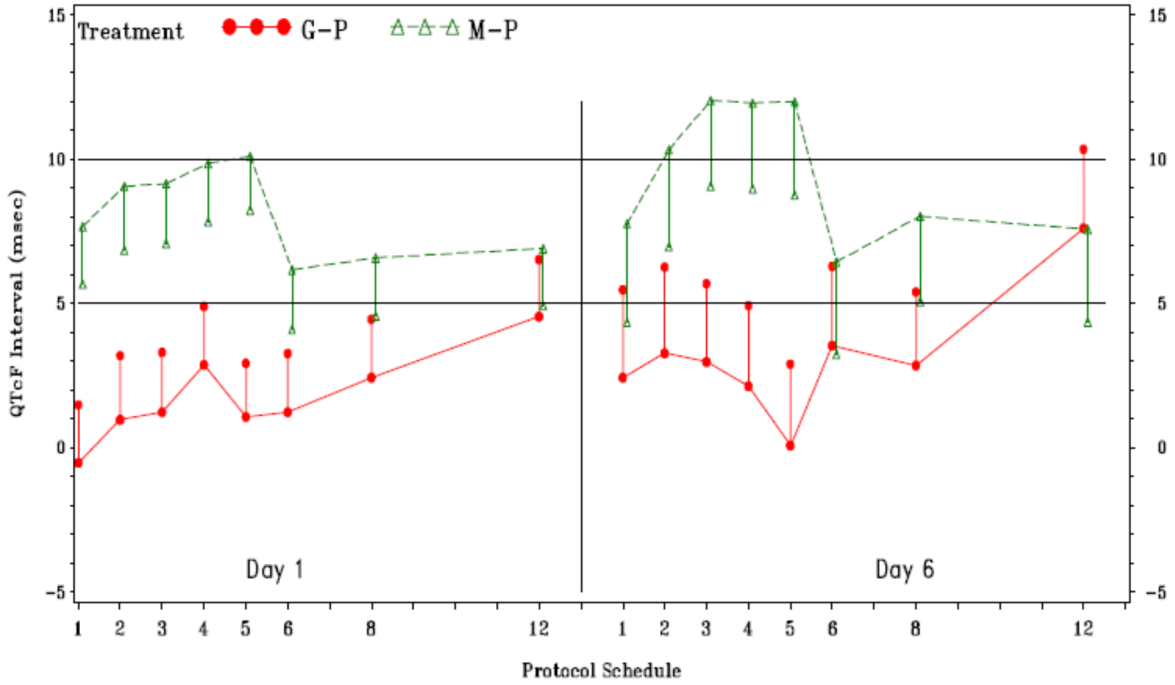
QTcNi は各被験者の心拍数で補正するのに対して，QTcF は全被験者に対して 1 つの補正係数を適用するため，QTcF データの解釈を補足するために，時間一致解析による心拍数データを図 2.7.6.8-5 示す.

図 2.7.6.8-3　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)



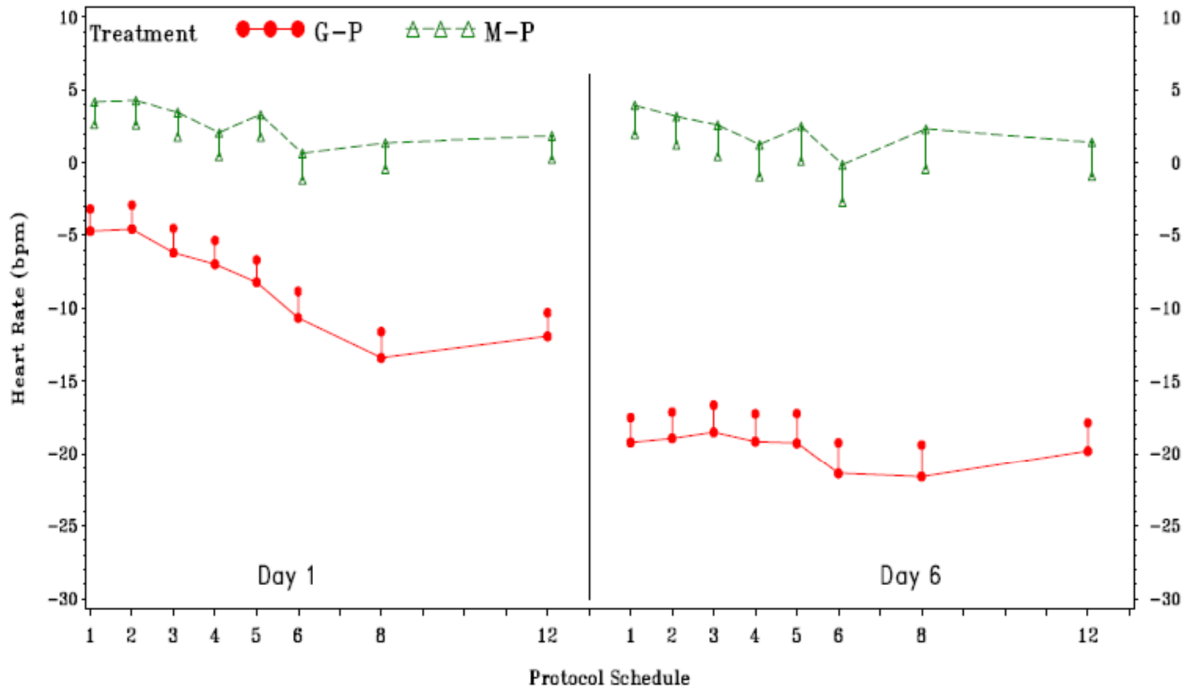
[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 3]

図 2.7.6.8-4　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)



[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 4]

図 2.7.6.8-5　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)



[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 5]

表 2.7.6.8-6　投与日別の投与 4，5，6 及び 12 時間後での QTcNi，QTcF，心拍数及び QT の最大変化量の時間一致解析 (薬力学解析対象集団)

ECG Parameter	Time (Hrs)	Day	Treatment	Treatment Mean[a] N	Treatment Mean[a] Change	Placebo Mean[a] N	Placebo Mean[a] Change	Mean Difference vs. Placebo 1-Sided 95% CI Mean Difference	Lower	Upper
QTcNi	4	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-1.90	57	-0.80	-1.09	-3.24	1.05
			Moxifloxacin 400mg	58	10.13	57	-0.80	10.93	8.81	13.05
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-11.43	58	-3.87	-7.56	-10.80	-4.32
			Moxifloxacin 400mg	45	9.58	45	-3.17	12.75	9.25	16.25
	5	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-2.98	58	0.04	-3.02	-4.97	-1.06
			Moxifloxacin 400mg	57	12.34	58	0.04	12.30	10.35	14.26
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-11.70	57	-2.42	-9.28	-12.53	-6.03
			Moxifloxacin 400mg	44	12.27	44	-1.65	13.91	10.18	17.64
	6	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-2.99	58	0.33	-3.32	-5.50	-1.14
			Moxifloxacin 400mg	56	6.55	58	0.33	6.22	4.03	8.41
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-7.82	57	-2.26	-5.56	-8.60	-2.52
			Moxifloxacin 400mg	44	5.37	44	-1.58	6.95	3.33	10.58
	12	Day 1	Guanfacine 4mg	56	-2.84	58	-1.92	-0.92	-3.06	1.22
			Moxifloxacin 400mg	57	6.15	58	-1.92	8.06	5.93	10.19
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-5.03	58	-3.85	-1.18	-4.29	1.94
			Moxifloxacin 400mg	45	5.19	45	-3.07	8.26	4.72	11.80

ECG Parameter	Time (Hrs)	Day	Treatment	Treatment Mean[a] N	Treatment Mean[a] Change	Placebo Mean[a] N	Placebo Mean[a] Change	Mean Difference vs. Placebo 1-Sided 95% CI Mean Difference	Lower	Upper
QTcF	4	Day 1	Guanfacine 4mg	57	1.82	57	-1.05	2.87	0.85	4.90
			Moxifloxacin 400mg	58	8.80	57	-1.05	9.85	7.84	11.86
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-2.11	58	-4.24	2.13	-0.66	4.93
			Moxifloxacin 400mg	45	8.09	45	-3.86	11.94	8.97	14.91
	5	Day 1	Guanfacine 4mg	57	1.10	58	0.04	1.06	-0.80	2.93
			Moxifloxacin 400mg	57	10.14	58	0.04	10.10	8.23	11.96
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-2.70	57	-2.79	0.08	-2.73	2.90
			Moxifloxacin 400mg	44	9.90	44	-2.09	11.98	8.75	15.21
	6	Day 1	Guanfacine 4mg	57	0.75	58	-0.48	1.23	-0.82	3.27
			Moxifloxacin 400mg	56	5.68	58	-0.48	6.16	4.11	8.22
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	0.74	57	-2.80	3.54	0.78	6.29
			Moxifloxacin 400mg	44	4.35	44	-2.09	6.44	3.24	9.64
	12	Day 1	Guanfacine 4mg	56	2.36	58	-2.19	4.55	2.57	6.52
			Moxifloxacin 400mg	57	4.72	58	-2.19	6.90	4.93	8.88
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	3.35	58	-4.26	7.61	4.87	10.34
			Moxifloxacin 400mg	45	3.90	45	-3.66	7.56	4.36	10.76
HR	4	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-6.89	57	0.09	-6.98	-8.62	-5.33
			Moxifloxacin 400mg	58	2.14	57	0.09	2.05	0.42	3.68
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-18.00	58	1.14	-19.14	-21.05	-17.23
			Moxifloxacin 400mg	45	2.67	45	1.44	1.23	-0.93	3.40
	5	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-8.81	58	-0.61	-8.21	-9.74	-6.67
			Moxifloxacin 400mg	57	2.67	58	-0.61	3.28	1.75	4.80
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-18.99	57	0.28	-19.26	-21.30	-17.22
			Moxifloxacin 400mg	44	2.84	44	0.35	2.49	0.11	4.86
	6	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-9.52	58	1.14	-10.66	-12.48	-8.84
			Moxifloxacin 400mg	56	1.76	58	1.14	0.63	-1.21	2.46
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-19.95	57	1.45	-21.40	-23.56	-19.23
			Moxifloxacin 400mg	44	1.17	44	1.33	-0.16	-2.70	2.39
	12	Day 1	Guanfacine 4mg	56	-11.20	58	0.72	-11.92	-13.54	-10.30
			Moxifloxacin 400mg	57	2.55	58	0.72	1.84	0.23	3.44
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	-18.04	58	1.77	-19.81	-21.77	-17.85
			Moxifloxacin 400mg	45	3.46	45	2.07	1.39	-0.91	3.70
QT	4	Day 1	Guanfacine 4mg	57	17.48	57	-1.16	18.64	14.53	22.74
			Moxifloxacin 400mg	58	4.87	57	-1.16	6.03	1.91	10.14
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	45.02	58	-6.15	51.17	45.88	56.46
			Moxifloxacin 400mg	45	3.02	45	-5.69	8.71	2.67	14.75
	5	Day 1	Guanfacine 4mg	57	20.38	58	1.68	18.70	14.72	22.67
			Moxifloxacin 400mg	57	4.86	58	1.68	3.18	-0.81	7.17
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	44.51	57	-2.48	47.00	41.60	52.39
			Moxifloxacin 400mg	44	3.87	44	-1.42	5.30	-1.07	11.66
	6	Day 1	Guanfacine 4mg	57	18.49	58	-2.51	21.00	17.32	24.68
			Moxifloxacin 400mg	56	2.79	58	-2.51	5.30	1.58	9.02

ECG Parameter	Time (Hrs)	Day	Treatment	Treatment Mean[a] N	Treatment Mean[a] Change	Placebo Mean[a] N	Placebo Mean[a] Change	Mean Difference vs. Placebo 1-Sided 95% CI Mean Difference	Lower	Upper
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	42.90	57	-4.99	47.89	43.20	52.59
			Moxifloxacin 400mg	44	2.81	44	-3.75	6.56	1.11	12.01
	12	Day 1	Guanfacine 4mg	56	25.11	58	-3.09	28.20	24.65	31.76
			Moxifloxacin 400mg	57	0.42	58	-3.09	3.51	-0.06	7.09
		Day 6	Guanfacine 8mg	58	43.97	58	-6.85	50.82	45.70	55.94
			Moxifloxacin 400mg	45	-1.63	45	-5.86	4.23	-1.70	10.15

[a] mean change = Least Square Mean

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 6]

(B)　反復測定解析

モキシフロキサシン塩酸塩の投与では, QTcNi 及び QTcF は共に, C_{max} に到達する時間帯 (投与 2～5 時間後) の全ての時点で CI 下限が 5 msec を上回った．グアンファシン塩酸塩の投与で QTcNi 及び QTcF の片側 95% CI 上限がいずれも最大となった Day 6 の投与 12 時間後では，モキシフロキサシン塩酸塩の投与で片側 95% CI 下限の最大値は 0 msec を超えたことから (QTcNi 4.8 msec，QTcF 3.93 msec)，十分な分析感度が示された．さらに，モキシフロキサシン塩酸塩の投与では, QTcNi 及び QTcF はほとんどの時点で CI 上限が 10 msec を上回った (最大値は投与 5 時間後での QTcNi 17.64 msec).

グアンファシン塩酸塩投与時の QTcNi を解析した結果，片側 95% CI 上限の最大値は 2.79 msec であり，平均値の差の最大値は–0.46 msec であった (いずれも治療用量を上回る用量 8 mg を投与した Day 6 の投与 12 時間後に観測).

グアンファシン塩酸塩投与時の QTcF を解析した結果，片側 95% CI 上限の最大値は 10.54 msec であり (10 msec 超の観測は 1 時点のみ), プラセボとの平均値の差の最大値は 7.82 msec であった (いずれも治療用量を上回る用量 8 mg を投与した Day 6 の投与 12 時間後に観測).

(C)　T_{max} でのベースラインからの変化量

グアンファシン塩酸塩及びモキシフロキサシン塩酸塩投与時の Day 1 及び Day 6 の T_{max} (各被験者の C_{max} 到達時点) での QTcNi，QTcF，心拍数及び QTc のベースラインからの変化量の時間一致解析を表 2.7.6.8-7 に示す.

本解析の結果，Day 1 及び Day 6 の QTcNi の CI 上限は 10 msec 未満であったことから (それぞれ，–0.34 及び–4.78 msec)，グアンファシンの主要解析結果が裏付けられた．また，Day 1 及び Day 6 の T_{max} で QTcF の CI 上限も 10 msec 未満であった (それぞれ, 3.03 及び 4.27 msec). Day 1 及び Day 6 における，モキシフロキサシン塩酸塩投与時の QTcNi 及び QTcF の CI 上限は 10 msec を上回った．さらに，T_{max} で QTcNi 及び QTcF について，信頼区間の重なりはなかった.

表 2.7.6.8-7　投与日別の T_{max} (各被験者の C_{max} 到達時点) での QTcNi，QTcF，心拍数及び QT のベースラインからの変化量の時間一致解析 (薬力学解析対象集団)

ECG Parameter	Day	Treatment	Treatment N	Treatment Mean Change	Placebo N	Placebo Mean Change	Mean Difference vs. Placebo 1-Sided 95% CI Mean Difference	Lower	Upper
QTcNi	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-3.37	57	-0.94	-2.43	-4.52	-0.34
		Moxifloxacin 400mg	58	12.96	58	-0.91	13.87	11.45	16.29
	Day 6	Guanfacine 8mg	58	-12.45	58	-4.37	-8.08	-11.37	-4.78
		Moxifloxacin 400mg	45	8.99	44	-4.13	13.13	9.33	16.93
QTcF	Day 1	Guanfacine 4mg	57	0.15	57	-0.83	0.98	-1.07	3.03
		Moxifloxacin 400mg	58	9.96	58	-1.14	11.11	8.97	13.24
	Day 6	Guanfacine 8mg	58	-2.67	58	-4.31	1.64	-0.99	4.27
		Moxifloxacin 400mg	45	6.44	44	-4.35	10.80	7.63	13.97
HR	Day 1	Guanfacine 4mg	57	-7.18	57	-0.42	-6.76	-8.01	-5.51
		Moxifloxacin 400mg	58	5.46	58	0.73	4.73	3.08	6.38
	Day 6	Guanfacine 8mg	58	-19.74	58	0.11	-19.85	-21.92	-17.78
		Moxifloxacin 400mg	45	4.66	44	1.22	3.44	1.77	5.11
QT	Day 1	Guanfacine 4mg	57	15.88	57	0.56	15.32	11.75	18.89
		Moxifloxacin 400mg	58	-1.27	58	-2.20	0.93	-2.77	4.63
	Day 6	Guanfacine 8mg	58	46.21	58	-3.63	49.85	44.71	54.98
		Moxifloxacin 400mg	45	-3.09	44	-6.71	3.63	-0.41	7.66

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 7]

(D)　時間平均解析

グアンファシン塩酸塩の投与では，QTcNi は Day 6 の投与 12 時間後で CI 上限が最大 (2.19 msec) であった．モキシフロキサシン塩酸塩の投与では，Day 1 及び Day 6 のほぼ全ての時点で CI 上限が 10 msec を上回った．QTcF については，グアンファシン塩酸塩の投与で CI 上限が 10 msec を上回ったのは，Day 6 の投与 12 時間後のみであり，モキシフロキサシン塩酸塩の投与では, CI 上限は Day 1 及び Day 6 の 3 時点を除く全ての時点で 10 msec を上回った．これらの結果から，主要解析の結果が裏付けられた．

(E)　Holter bin 法による解析

治療用量のグアンファシン塩酸塩を投与した Day 1 では，全ての RR bin での QT の平均変化量，RR が 995～1004 (代表的な心拍数である約 60 bpm/RR 1000 msec を示す) の bin での QT の中央値及びサンプルサイズが最大の RR bin での QT の中央値の CI 上限は 10 msec 未満であった. モキシフロキサシン塩酸塩の投与では, Day 1 及び Day 6 の 995～1004 msec RR bin での QT の中央値の CI 上限は 10 msec を上回った．また，治療用量を上回る用量 (Day 6) では, 心拍数が 60 bpm を超えた被験者 (995～1004 RR bin での QT の中央値の算出対象者) が 4 例のみであったため，意味のある結論を導くには情報が不十分であった.

(F)　臨床的に重要な可能性のあるベースライン後の 12 誘導心電図結果

統計解析計画書の定義によるベースライン後に臨床的に重要な可能性のある 12 誘導心電図の結果が認められた被験者の要約を表 2.7.6.8-8 に示す.

臨床的に重要な外れ値は認められなかった．500 msec を超える QTcNi 又は QTcF，あるいは 60 msec を超えるベースラインからの増加は認められなかった．グアンファシン塩酸塩の投与では，QTcNi 又は QTcF の延長が認められた被験者はいなかった．モキシフロキサシン塩酸塩の投与では，QTcNi の延長が 2 例に認められた.

表 2.7.6.8-8　薬剤別のベースライン後に臨床的に重要な 12 誘導心電図の変化が認められた被験者の要約 (薬力学的解析対象集団)

Electrocardiogram PCI Abnormality[a] Definition	Placebo 0 mg N=58	Guanfacine Day 1 N=58	Guanfacine Day 6 N=58	Moxifloxacin 400 mg N=58
HR				
≤40bpm and decrease ≥20bpm	0	0	12	0
≥100bpm and increase ≥20bpm	2	0	2	4
QT				
≥480msec and 30msec ≤ increase ≤60msec	0	1	3	0
≥480msec and increase >60msec	0	0	8	0
PR				
≥220msec	0	2	1	1
QRS				
≥120msec	0	0	0	0
QTcNi				
Borderline	7	2	5	10
Prolonged	0	0	0	2
>500msec	0	0	0	0
30msec ≤ increase ≤60msec	1	0	2	2
Increase >60msec	0	0	0	0
QTcF				
Borderline	5	2	2	5
Prolonged	0	0	0	0
>500msec	0	0	0	0
30msec ≤ increase ≤60msec	1	0	2	3
Increase >60msec	0	0	0	0

Increase and decrease are with respect to pre-dose baseline
Borderline = Males: 431-450msec; Females: 451-470msec
Prolonged = Males: >450msec; Females: >470msec

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 8]

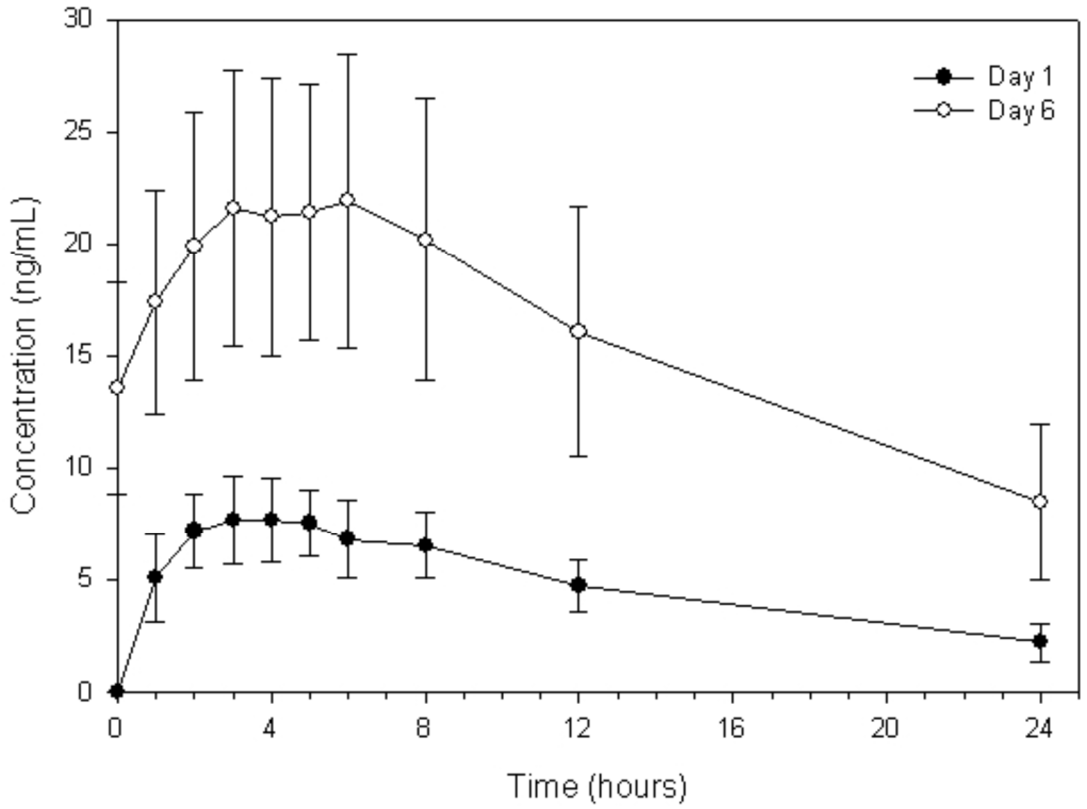
(5)　薬物動態

(A)　グアンファシン塩酸塩

Day 1 及び Day 6 での平均血漿中グアンファシン濃度を図 2.7.6.8-6 に示す.

全体として，Day 6 の平均血漿中グアンファシン濃度は Day 1 の約 3 倍であった.

図 2.7.6.8-6　Day 1 のグアンファシン塩酸塩 4 mg 及び Day 6 のグアンファシン塩酸塩 8 mg 投与時の平均 (± 標準偏差) 血漿中グアンファシン濃度 (薬物動態解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 6]

Day 1 及び Day 6 でのグアンファシンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8-9 に示す.

Day 1 及び Day 6 のグアンファシンの T_{max} の中央値は, それぞれ 3.1 時間及び 5.0 時間であった．Day 6 の曝露量 (C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$) は Day 1 の約 3 倍であった.

表 2.7.6.8-9　グアンファシンの薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	AUC_{last} (ng.h/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng.h/mL)
Day 1				
N	76	76	76	74
Mean (SD)	8.51 (1.77)	3.9 (1.9)	110.8 (24.4)	113.8 (21.7)
Median	8.24	3.1	110.2	112.2
Min, max	4.40, 14.38	1, 12	17.8, 158.8	63.0, 163.6
Day 6				
N	64	64	64	63
Mean (SD)	24.70 (6.10)	5.2 (2.3)	370.3 (101.3)	376.9 (102.1)
Median	23.95	5.0	372.4	374.6
Min, max	14.14, 45.84	1.1, 12	167.4, 736.6	167.7, 738.4

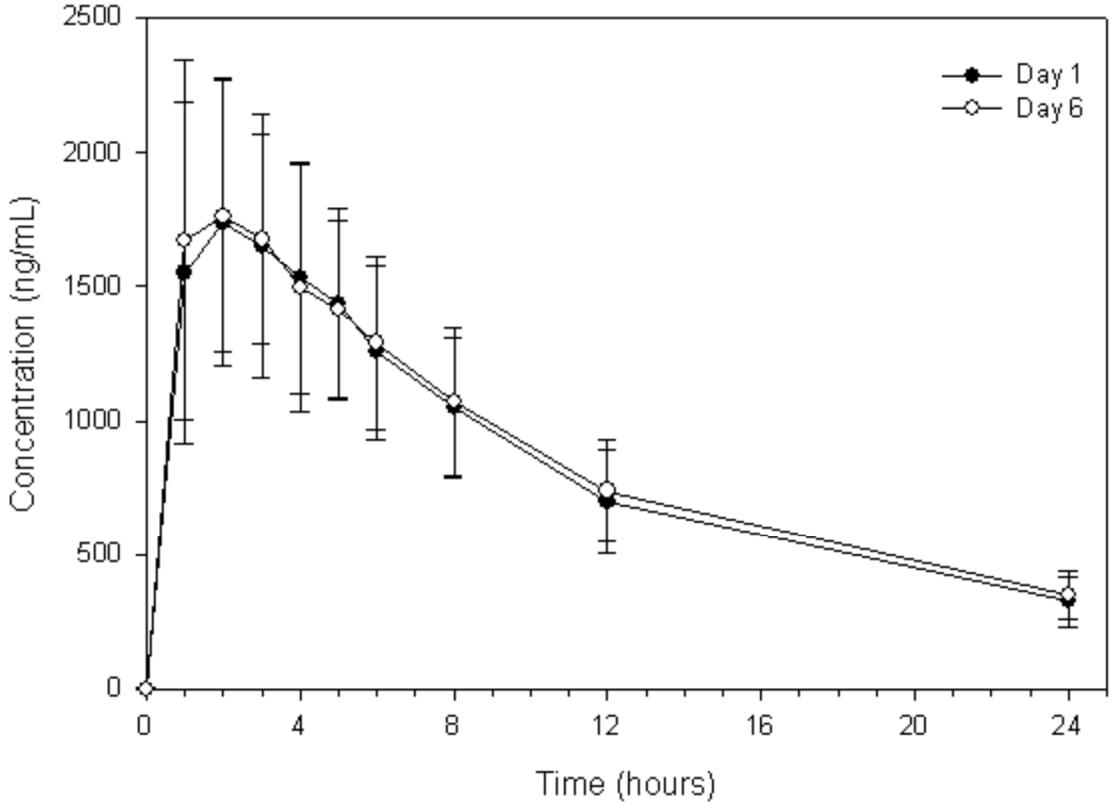
[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 10]

(B)　モキシフロキサシン塩酸塩

Day 1 及び Day 6 での平均血漿中モキシフロキサシン濃度を図 2.7.6.8-7 に示す.

全体として，Day 1 及び Day 6 の血漿中モキシフロキサシン濃度は同程度であった．

図 2.7.6.8-7　Day 1 及び Day 6 のモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 投与時の平均 (± 標準偏差) 血漿中モキシフロキサシン濃度 (薬物動態解析対象集団)



[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 7]

Day 1 及び Day 6 でのモキシフロキサシンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8-10 に示す．

Day 1 及び Day 6 のモキシフロキサシンの T_{max} の中央値は，両日とも 2 時間であった．

全身曝露量 (C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$) は，Day 1 及び Day 6 で同程度であった．

表 2.7.6.8-10　モキシフロキサシンの薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	AUC_{last} (ng.h/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng.h/mL)
Day 1				
N	72	72	72	71
Mean (SD)	1943.1 (463.8)	2.13 (1.08)	19892 (4904)	20106 (4670)
Median	1981.2	2	19856	19984
Min, max	462.7, 2908.8	1, 5	3489, 31250	3493, 31291
Day 6				
N	57	57	57	57
Mean (SD)	2003.4 (477.4)	1.78 (0.89)	20767 (4396)	20794 (4402)
Median	2011.1	2	20165	20200
Min, max	1155.5, 3243	1, 5	13908, 31268	13922, 31312

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 11]

(6) 薬力学及び薬物動態の結果の関連性

QTcF の実測値と血漿中グアンファシン濃度及び QTcF のベースラインからの変化量と血漿中グアンファシン濃度の両モデルから，男性被験者 (傾き = –0.1629，CI = –0.2656～–0.06025，P = 0.0019) と女性被験者 (傾き = 0.08338，CI= –0.00641～0.1732，P = 0.0687) とで傾きに有意差があることが示された．男性被験者での傾きが負であったことは，Day 1 及び Day 6 での最高血漿中グアンファシン濃度到達時間付近の QTcF 変化量の平均値が負の値であったことと一致する．さらに，両モデルから，濃度と QTcF 及び QTcF 変化量とに負の相関が示された．

QTc (QTcF 及び QTcNi) の延長はモキシフロキサシン塩酸塩で明らかであったが，グアンファシン塩酸塩では明らかな延長は認められなかった．

心拍数は血漿中グアンファシン濃度の上昇に伴い明らかに減少したが，モキシフロキサシン濃度と心拍数の明らかな関係は認められなかった．

(7) 安全性

(A) 投与期間の内訳

本治験に登録された被験者 83 例のうち，76 例がグアンファシン塩酸塩の投与を 1 回以上受け，67 例が Day 1～6 の投与を受けた．また，72 例がモキシフロキサシン塩酸塩の投与を 1 回以上受けた．

(B) 有害事象の要約

TEAE の要約を薬剤別に表 2.7.6.8-11 に示す．

グアンファシン塩酸塩の投与期間では，全被験者に 1 件以上の TEAE が発現した．また，モキシフロキサシン塩酸塩の投与で 63.9%，プラセボの投与で 57.4%に 1 件以上の TEAE が発現した．治験期間中に重篤な TEAE は 5 例に 6 件発現し，その全ての被験者がグアンファシン塩酸塩の投与中であった．投与中止に至った TEAE は 6 例 (プラセボ投与 1 例，グアンファシン塩酸塩投与 5 例) に発現した．このうち，グアンファシン塩酸塩投与の 2 例 (被験者 ID 001-055 及び 001-090) は，中止に至った有害事象が症例報告書の中止のページには記載されていたが，有害事象のページには記載されていなかったため，データベースに反映されていなかった．また，別の 1 例には投与前に bradycardia が発現し，グアンファシン塩酸塩の初回投与後に中止に至った．高度の TEAE は 2 例 (いずれもグアンファシン塩酸塩投与) に発現した．

表 2.7.6.8-11　TEAE の発現状況

	Placebo N = 68		Guanfacine N = 76		Moxifloxacin N = 72	
	n (%)					
Subjects with AEs	39	(57.4)	76	(100)	46	(63.9)
Subjects with SAEs	0		5	(6.6)	0	
Subjects with AEs leading to withdrawal[a]	1	(1.5)	5	(6.6)	0	
Subjects with AEs related to study drug	26	(38.2)	73	(96.1)	35	(48.6)
Subjects with SAEs related to study drug	0		4	(5.3)	0	
Subjects with severe AEs	0		2	(2.6)	0	

[a] Two guanfacine-treated subjects were incorrectly captured in the database and one guanfacine-treated subject had an event that occurred before dose administration. Subjects 001-055 and 001-090, had AEs which led to discontinuation specified on the Termination Page, but not on the AE Page of the CRF, and Subject 001-161 had a pre-study bradycardia which led to withdrawal after administration of the first dose of study drug. Therefore, a total of five guanfacine-treated subjects had a TEAE leading to withdrawal.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 12]

(C)　有害事象・副作用の一覧

安全性解析対象集団で，グアンファシン塩酸塩の投与期間に 5%以上の被験者に発現した TEAE を薬剤別に表 2.7.6.8-12 に示す.

グアンファシン塩酸塩の投与期間に最も多く報告された TEAE は, 65.8%に発現した口内乾燥であった．治療用量を上回る用量のグアンファシン塩酸塩を投与した Day 6 の投与後で，治療用量を投与した Day 1 と比較して発現率が著しく高かった TEAE は嘔吐のみであった (それぞれ 6.0% vs. 1.3%).

有害事象は α 作動薬であるグアンファシン塩酸塩の既知の薬理作用 (心拍数・血圧への作用，鎮静，腸管運動低下) と一致していた.

グアンファシン塩酸塩の投与期間に発現したほとんどの TEAE が治験薬と関連ありと判断された.

表 2.7.6.8-12　グアンファシン塩酸塩の投与期間に 5%以上の被験者に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo N = 68	Guanfacine N = 76	Moxifloxacin N = 72
Number of Subjects (%) With TEAEs	39 (57.4)	76 (100)	46 (63.9)
口内乾燥	0	50 (65.8)	2 (2.8)
浮動性めまい	5 (7.4)	47 (61.8)	6 (8.3)
無力症	1 (1.5)	43 (56.6)	6 (8.3)
便秘	3 (4.4)	32 (42.1)	4 (5.6)
頭痛	15 (22.1)	23 (30.3)	8 (11.1)
悪心	5 (7.4)	13 (17.1)	14 (19.4)
耳鳴	0	12 (15.8)	1 (1.4)
霧視	3 (4.4)	10 (13.2)	0
腹痛	1 (1.5)	8 (10.5)	5 (6.9)
眼乾燥	1 (1.5)	8 (10.5)	4 (5.6)
粘膜乾燥	1 (1.5)	8 (10.5)	0
耳管機能障害	1 (1.5)	7 (9.2)	0
鼻出血	1 (1.5)	6 (7.9)	0
不眠症	0	6 (7.9)	1 (1.4)
筋痛	3 (4.4)	6 (7.9)	0
嘔吐	2 (2.9)	6 (7.9)	4 (5.6)
接触性皮膚炎	9 (13.2)	5 (6.6)	8 (11.1)
下痢	2 (2.9)	5 (6.6)	2 (2.8)
消化不良	3 (4.4)	5 (6.6)	1 (1.4)
疲労	0	5 (6.6)	1 (1.4)
聴力低下	0	5 (6.6)	1 (1.4)
錯感覚	0	5 (6.6)	1 (1.4)
暗点	0	5 (6.6)	0
腹部膨満	1 (1.5)	4 (5.3)	1 (1.4)
不安	0	4 (5.3)	0
ほてり	1 (1.5)	4 (5.3)	1 (1.4)
低血圧	0	4 (5.3)	0
易刺激性	1 (1.5)	4 (5.3)	1 (1.4)

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 13]

(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.

安全性解析対象集団に発現した重篤な TEAE の要約を表 2.7.6.8-13 に，重篤な TEAE 発現例の詳細を表 2.7.6.8-14～表 2.7.6.8-18 に示す.

重篤な TEAE は 5 例に 6 件発現し，全てグアンファシン塩酸塩の投与中に発現した．これらの重篤な TEAE は全て回復した．また，重篤な TEAE は，失神 (被験者 ID 001-045) 及びイレウス (被験者 ID 001-090，症例報告書の中止のページには記載があるも有害事象のページには記載なし) の各 1 例が中止に至った.

表 2.7.6.8-13 重篤な TEAE の要約 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 68	Guanfacine N=76	Moxifloxacin N = 72
		n (%)	
Subjects with serious TEAEs	0	5 (6.6)	0
胃腸障害	0	2 (2.6)	0
便秘	0	1 (1.3)	0
イレウス	0	1 (1.3)	0
神経系障害	0	3 (3.9)	0
失神	0	2 (2.6)	0
血管迷走神経性失神	0	1 (1.3)	0
血管障害	0	1 (1.3)	0
起立性低血圧	0	1 (1.3)	0

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 14]

表 2.7.6.8-14　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：001-045，失神)

被験者 ID	年齢/性別/人種	投与順序[a]/投与期間 (日)[b]	発現時治療	有害事象名基本語 (報告事象名)	発現までの日数 (日)[c]	持続日数 (日)[d]	重症度/重篤度/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	38/男/白人	GPM/1+0+0	G (4 mg)	浮動性めまい (Dizziness)	1	1	中等度/非重篤/関連あり	中止/あり/回復
			G (4 mg)	失神 (Micturation syncope)	1	1	中等度/重篤/関連あり	中止/あり/回復
			G (4 mg)	口内乾燥 (Xerostomia)	1	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
[病歴] なし								
[併用薬・併用療法]* なし								
[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする) 1 日前 (投与期 1)　無作為割付け実施. 1 日目 (投与期 1)　投与前 (08:20) のバイタルサインは血圧 109/66 mmHg，脈拍数 67 bpm，呼吸数 14 回/分. グアンファシン塩酸塩 4 mg を単回投与 (治験薬の最終投与). 12:18 頃，トイレから戻り，横になる際に意識消失あり．会話不能，刺激に対する反応なし，開眼状態，瞳孔散大 (重篤な有害事象の syncope が発現). 本事象は約 20 秒間持続し，その間に硬直及び震えあり. 12:19 のバイタルサインは血圧 115/68 mmHg，脈拍数 48 bpm，呼吸数 12 回/分．本事象発現後，頭部ふらふら感やめまい感なし (被験者の報告)，意識明瞭，反応あり，痙攣発作なし (治験責任医師の報告)．本事象が発現する直前は「青ざめた様子」であったが，その他の徴候･症状なし. 同日の 12:19～12:40 に dizziness (中等度の有害事象) の報告あり. syncope は同日に回復. 2 日目 (投与期 1)　有害事象 (syncope 及び dizziness) により治験中止.								
[コメント] 記載なし								

a　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.
b　投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3．各投与期間：治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 + 1.
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.
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Listings 16.2.4.1.2，16.2.4.4.3，16.2.5.1，16.2.7.7，and 16.2.7.9]

表 2.7.6.8-15　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：001-090，イレウス，起立性低血圧)

被験者 ID	年齢/性別/人種	投与順序[a]/投与期間 (日)[b]	発現時治療	有害事象名基本語 (報告事象名)	発現までの日数 (日)[c]	持続日数 (日)[d]	重症度/重篤度/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
001-090	38/女/白人	PMG/9+9+6	M (400 mg)	接触性皮膚炎 (Contact dermatitis)	7	11	軽度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
			G 投与開始前	頭痛 (Headache)	–2	3	軽度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G (4 mg)	口内乾燥 (Xerostomia)	1	7	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	下肢静止不能症候群 (Restless legs)	1	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	消化不良 (Dyspepsia)	1	-	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/未回復
			G (4 mg)	易刺激性 (Irritable)	1	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	便秘 (Constipation)	2	13	軽度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G (4 mg)	無力症 (Asthenia)	2	17	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	錯感覚 (Parethesias bilateral hands)	3	5	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	筋痛 (Cervical myalgia)	3	5	軽度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
			G (8 mg)	浮動性めまい (Dizziness)	6	4	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	浮動性めまい (Lightheadedness)	6	4	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	失神寸前の状態 (Pre-syncope)	6	4	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
			G (8 mg)	耳鳴 (Tinnitus)	6	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	イレウス (Ileus)	6	2	中等度/非重篤/関連あり	減量/あり/回復
			G (8 mg)	イレウス (Ileus)	7	2	中等度/重篤/関連あり	中止*/あり/回復
			G (8 mg)	起立性低血圧 (Orthostatic hypotension)	7	3	中等度/重篤/関連あり	なし/あり/回復

[病歴]
なし

[併用薬・併用療法]**
docusate sodium，docusate，Golytely，metamucil，paracetamol

[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする)
1 日目 (投与期 1)　無作為割付け実施.
1 日前 (投与期 3)　便秘予防薬の投与開始.
1 日目 (投与期 3)　グアンファシン塩酸塩投与開始
2 日目 (投与期 3)　軽度の便秘の訴えあり.
6 日目 (投与期 3)　21:30，頭部ふらふら感及びめまい感があり，意識を失いそうとの訴えあり (失神寸前の状態及び浮動性めまいとして報告)．耳鳴あり．22:09，嘔吐が発現．さらに，腹痛の訴えあ

	り．救急治療室に搬送後，経過観察のため入院．腹部コンピューター断層撮影 (CT) 検査にて，結腸拡張及び軽度の回腸拡張を伴うイレウスが判明．イレウスにより治験薬の投与中止 (症例報告書の中止のページの記録)***.
7 日目 (投与期 3)	イレウス及び低血圧 (いずれも中等度の重篤な有害事象) が発現．救急治療室に滞在中に排便及び放屁あり．静脈内輸液後に血圧正常化．入室中の治療 : マクロゴール/塩化カリウム/炭酸水素ナトリウム/硫酸ナトリウム (Golytely)，ロラゼパム，リドカイン，オンダンセトロン，レボフロキサシン，メトロニダゾール
8 日目 (投与期 3)	イレウスが回復.
9 日目 (投与期 3)	低血圧が回復し，退院.
18 日目 (投与期 3)	治験中止.
[コメント] 記載なし	

a　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.

b　投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3．各投与期間 : 治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 + 1.

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.

*　中止の情報はデータベースに反映されていないが，実際には中止されていた.

**　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

*** 6 日目 (投与期 3) に予定されていた治験薬の投与は実際には行われていなかった．本情報はデータベース及び Listing 16.2.5.1 に反映されなかった.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Listings 16.2.4.1.2，16.2.4.4.3，16.2.5.1，16.2.7.7，and 16.2.7.9]

表 2.7.6.8-16　重篤な有害事象発現例の詳細 (被験者 ID：001-103，血管迷走神経性失神)

被験者 ID	年齢/ 性別/ 人種	投与順序[a]/ 投与期間 (日)[b]	発現時 治療	有害事象名基本語 (報告事象名)	発現までの日数 (日)[c]	持続日数 (日)[d]	重症度/重篤度/ 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
001-103	44/ 男/ 白人	GPM/ 9+9+9	P 投与開始前	眼乾燥 (Dry eyes)	−1	10	軽度/非重篤/ 関連あり	なし/あり/ 回復
			P	皮膚炎 (Focal dermatitis [Localized dermatitis under ecg pad])	5	5	軽度/非重篤/ 関連なし	なし/あり/ 回復
			G (8 mg)	血管迷走神経性失神 (Vasovagal episode)	6	1	中等度/重篤/ 関連なし	なし/あり/ 回復

[病歴]
なし

[併用薬・併用療法]*
なし

[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする)
1 日目 (投与期 1)　無作為割付け実施後，グアンファシン塩酸塩の投与開始.
6 日目 (投与期 1)　08:35，グアンファシン塩酸塩 8 mg を投与後に中等度の血管迷走神経性失神 (重篤な有害事象) が発現し，瞬間的に意識を消失．服用時に治験薬が喉に詰まり，錠剤を水で飲み込めないと訴えるも，最終的には飲み込んだ．被験者が気を失いそうだと訴えたため，被験者の隣で投与を受けていた別の被験者が当該被験者を支えて，床に横たえた．その間，口から水が垂れ，手の痙攣あり．その後，意識はすぐに完全に回復し，覚醒状態，意識状態及び見当識は良好であった．また，仰臥位バイタルサインは良好であったが，被験者は冷たく湿っていた．本事象の後遺症はなし．本事象は治験担当看護師及び複数の治験スタッフにより目撃された.
14 日目 (投与期 3)　治験終了.

[コメント]
服用時に治験薬を喉に詰まらせたことで本事象に至ったため，血管迷走神経性失神は治験薬と関連がなく，治験の実施と関連があると判断した (担当医師).

a　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.
b　投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3．各投与期間：治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 + 1.
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.
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Listings 16.2.4.1.2，16.2.4.4.3，16.2.5.1，16.2.7.7，and 16.2.7.9]

表 2.7.6.8-17　重篤な有害事象発現例の詳細 (被験者 ID：001-228，便秘)

被験者 ID	年齢/性別/人種	投与順序[a]/投与期間 (日)[b]	発現時治療	有害事象名基本語 (報告事象名)	発現までの日数 (日)[c]	持続日数 (日)[d]	重症度/重篤度/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
001-228	35/男/白人	PMG/9+9+9	P	頭痛 (Headache)	1	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			P	傾眠 (Drowsy)	3	4	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			P	易刺激性 (Irritable)	7	6	軽度/非重篤/関連なし	なし/なし/回復
			M (400 mg)	無力症 (Asthenia)	2	10	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			M (400 mg)	耳鳴 (Tinnitus)	5	1	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	耳鳴 (Tinnitus)	1	3	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	無力症 (Asthenia)	1	11	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	浮動性めまい (Dizzy)	2	10	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	聴覚過敏 (Hyperacusis)	2	3	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	粘膜乾燥 (Dry nasal mucosa)	3	6	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	鼻閉 (Nasal congestion)	3	3	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	便秘 (Constipation)	4	3	中等度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G (8 mg)	悪心 (Nausea)	6	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	腹痛 (Abdominal pain)	6	2	中等度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	便秘 (Severe constipation)	6	2	高度/重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G (8 mg)	嘔吐 (Emesis)	6	1	軽度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G (8 mg)	霧視 (Blurry vision)	8	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	粘膜乾燥 (Dry nasal mucosa)	9	6	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
[病歴] なし								
[併用薬・併用療法]* docusate sodium，Golytely，metamucil								
[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする) 1 日目 (投与期 1)　無作為割付け実施. 6 日目 (投与期 3)　高度の便秘 (重篤な有害事象) が発現．便秘になり，2 日目 (投与期 3) 以降便通がないとの報告あり．午後に，塩化カリウム/プロピレングリコール/炭酸水素ナトリウム/硫酸ナトリウム (Golytely) を嘔吐．18:00 頃，Golytely 及びスポーツドリンク (Gatorade) を嘔吐．状態が安定したため，飲み物を飲もうとしたが，21:00 までに少量のコーヒー残渣様液体を嘔吐．腹部膨満及び圧痛 (腸雑音なし) があるも腹膜に徴候なし．軽度の脱水状態で，							

	青ざめた様子．同日 (時刻の記載なし) のバイタルサインは，血圧 99/64 mmHg，脈拍数 73 bpm，呼吸数 24 回/分，体温 37.1°C．精密検査実施．22:30～09:24 [7 日目 (投与期 3)]，脱水症状に対して静脈内輸液実施．
7 日目 (投与期 3)	静脈内輸液終了後，腸雑音は高音でないが，減弱あり．直近の嘔吐 [6 日目 (投与期 3)] 発現後，腹部は膨満がなくなり，軟らかくなり，放屁あり．腹部検査で下行結腸全体に便が認められた．バイタルサインは正常で推移し，起立性変化なし．顔色は正常に回復，末梢循環に問題なし．毛細血管の再充満及び皮膚の緊張度は良好．6 日目 (投与期 3) の途中から 7 日目 (投与期 3) の 08:15 まで，経口摂取なし．その後，朝用の治験薬を 240 mL の水と共に服用．09:15，朝食を完食．便秘は回復．
14 日目 (投与期 3)	治験完了．
[コメント] 記載なし	

a 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．

b 投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3．各投与期間：治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 + 1.

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.

* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Listings 16.2.4.1.2，16.2.4.4.3，16.2.5.1，16.2.7.7，and 16.2.7.9]

表 2.7.6.8-18　重篤な有害事象発現例の詳細 (被験者 ID：001-254，失神)

被験者 ID	年齢/性別/人種	投与順序[a]/投与期間 (日)[b]	発現時治療	有害事象名基本語 (報告事象名)	発現までの日数 (日)[c]	持続日数 (日)[d]	重症度/重篤度/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
001-254	24/女/黒人	MGP/9+9+9	M (400 mg)	便秘 (Constipation)	2	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G (4 mg)	無力症 (Asthenia)	1	2	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	失神 (Syncope)	1	1	高度/重篤/関連あり	中断/あり/回復
			G (4 mg)	浮動性めまい (Dizziness)	4	8	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (4 mg)	便秘 (Constipation)	4	5	軽度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G (8 mg)	暗点 (Scotomata)	6	6	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	頭痛 (Headache)	7	1	軽度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			G (8 mg)	痔核 (Hemorrhoids)	8	24	軽度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
			G (8 mg)	低血圧 (Hypotension)	9	1	中等度/非重篤/関連あり	中断/あり/回復
			G (8 mg)	低血圧 (Hypotension)	10	18	中等度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復
			G 投与終了後	便秘 (Constipation)	18	5	軽度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
			P 投与開始前	尿路感染 (Urinary tract infection)	−1	3	中等度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
			P	頭痛 (Headache)	5	3	軽度/非重篤/関連あり	なし/あり/回復

[病歴]
なし

[併用薬・併用療法]*
docusate sodium，Evra，Golytely，Metamucil，phosphates

[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする)

1 日目 (投与期 1)　無作為割付け実施.

1 日目 (投与期 2)　08:45，治験薬投与．投与約 4 時間後に高度の失神 (重篤な有害事象) が発現．投与前のバイタルサインは血圧 103/58 mmHg，脈拍数 69 bpm，呼吸数 12 回/分．スクリーニング時のバイタルサインは血圧 103/67 mmHg，脈拍数 71 bpm，呼吸数 12 回/分．13:06 頃，トイレから出て，洗面台へ向かった．被験者は言葉を発することなく，トイレの係りの者に倒れ始めた．トイレの係りの者は，歩行用ベルトを用いて被験者を床に下ろした．皮膚の色及びバイタルサイン (血圧 94/63 mmHg，脈拍数 65 bpm，呼吸数 18 回/分) は正常範囲内．意識消失は約 30～45 秒持続．本事象の回復時は，速やかに覚醒し，見当識があり，反応も適切であった．後遺症なし．本事象の後，転倒した記憶はないが，トイレから出る際にめまいがして，その後は「全てが真っ白になった」と被験者は述べた．本事象により治験薬の投与は中断された.

15 日目 (投与期 3)　治験完了.

[コメント]
記載なし

a　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.

b　投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3．各投与期間：治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 + 1.

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.
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Listings 16.2.4.1.2，16.2.4.4.3，16.2.5.1，16.2.7.7，and 16.2.7.9]

(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 2.7.6.8-19 に示す.

投与中止に至った TEAE は 6 例に発現した．これらの 6 例のうち 2 例 [1 例 (被験者 ID 001-055) における浮動性めまい, 頭痛及び悪心, 1 例 (被験者 ID 001-090) におけるイレウス] は, 中止に至った TEAE が症例報告書の中止のページには記載されていたが, 有害事象のページに記載されていなかった．このため，これらの 2 例の中止はデータベースに反映されていなかったが，表 2.7.6.8-19 に含めた.

表 2.7.6.8-19　投与中止に至った TEAE の一覧

被験者 ID	性別/人種	年齢 (歳)	投与順序 [a]/投与期間 (日)[b]	発現時治療	有害事象名 [c]	発現日 (日)[d]	転帰	持続期間 (日)[e]	重篤度/重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係
001-008	男/白人	25	GMP/9+9+4	P	失神寸前の状態 [Near-syncope]	3	回復	1	非重篤/中等度	中止	関連あり
001-045	男/白人	38	GPM/1+0+0	G (4 mg)	浮動性めまい [Dizziness]	1	回復	1	非重篤/中等度	中止	関連あり
				G (4 mg)	失神 [Micturation syncope]	1	回復	1	重篤/中等度	中止	関連あり
001-055	女/白人	33	GMP/2+0+0	G (4 mg)	浮動性めまい [Light headed]	1	回復	4	非重篤/軽度	中止*	関連あり
				G (4 mg)	頭痛 [Headache]	4	回復	1	非重篤/軽度	中止*	関連あり
				G (4 mg)	悪心 [Nausea]	4	回復	1	非重篤/軽度	中止*	関連あり
001-090	女/白人	38	PMG/9+9+6	G (8 mg)	イレウス [Ileus]	7	回復	2	重篤/中等度	中止*	関連あり
001-146	女/白人	25	GPM/4+0+0	G (4 mg)	無力症 [Asthenia]	1	回復	6	非重篤/軽度	中止	関連あり
				G (4 mg)	浮動性めまい [Dizzy]	1	回復	6	非重篤/軽度	中止	関連あり
				G (4 mg)	口内乾燥 [Dry mouth]	2	回復	4	非重篤/軽度	中止	関連あり
				G (4 mg)	ほてり [Hot flashes]	3	回復	3	非重篤/軽度	中止	関連あり
001-184	女/白人	21	GMP/1+0+0	G (4 mg)	低血圧 [Hypotension]	2	回復	33	非重篤/中等度	中止	関連あり

a　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.
b　投与期 1 + 投与期 2 + 投与期 3．各投与期間：治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
c　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
d　有害事象発現日 − 各投与期治験薬服薬開始日 ＋1.
e　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
*　中止の情報はデータベースに反映されていないが，実際には中止されていた.
[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Listings 16.2.4.1.2，16.2.5.1，16.2.7.7，and 16.2.7.8]

(F) 臨床検査

(a) 血液生化学的検査

いずれの血液生化学的検査項目についてもグアンファシン塩酸塩，モキシフロキサシン塩酸塩及びプラセボの投与間で臨床的に重要な差は認められなかった．

臨床的に重要な可能性のある変化は，プラセボの投与では認められず，グアンファシン塩酸塩の投与では 5 件報告された (1 例でのアルブミン値 30 g/dL 未満，男性被験者 1 例での尿酸値 625 µmol/L 以上，3 例での総蛋白 61 g/L 未満)．モキシフロキサシン塩酸塩の投与では, ベースライン後に臨床的に重要な可能性のある血液生化学的検査値 (基準値上限の 2 倍超の ALT) が 1 例に認められた．これらの事象はいずれも臨床的に重要とは判断されなかった．

(b) 血液学的検査

いずれの血液学的検査項目についてもグアンファシン塩酸塩，モキシフロキサシン塩酸塩及びプラセボの投与間で臨床的に重要な差は認められなかった．臨床的に重要な可能性のある血液学的検査異常は, プラセボの投与で 8 件, グアンファシン塩酸塩の投与で 11 件, モキシフロキサシン塩酸塩の投与で 6 件報告された．これらの事象はいずれも臨床的に重要とは判断されなかった．

(G) バイタルサイン

ベースライン後に臨床的に重要な可能性のあるバイタルサイン (体温，血圧，脈拍数，呼吸数) の変化が認められた被験者の要約を薬剤別に表 2.7.6.8-20 に示す．

これらの事象のいずれも臨床的に重要とは判断されなかった．

表 2.7.6.8-20 臨床的に重要な可能性のあるバイタルサイン異常が認められた被験者

Vital signs PCI Abnormality definition	Placebo N=68 0mg (n=63)	Guanfacine N=76 4mg (n=67)	Guanfacine N=76 8mg (n=67)	Moxifloxacin N=72 400mg (n=70)
Systolic blood pressure				
≤95mmHg and decrease ≥20mmHg at discharge *versus* at pre-dose	0/63	0/67	1/67	0/70
≥140mmHg and increase ≥20mmHg at discharge *versus* at pre-dose	0/63	0/67	0/67	0/70
Diastolic blood pressure				
≤45mmHg and decrease ≥15mmHg at discharge *versus* at pre-dose	0/63	0/67	0/67	0/70
≥90mmHg and increase ≥15mmHg at discharge *versus* at pre-dose	0/63	0/67	0/67	0/70
Pulse rate				
≤40bpm and decrease ≥20bpm at discharge *versus* at pre-dose	0/63	0/66	0/66	0/70
≥100bpm and increase ≥20bpm at discharge *versus* at pre-dose	0/63	0/66	0/66	0/70
Temperature				
>39 or <35°C (oral or tympanic)	1/63	0/67	4/67	1/70

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 15]

(H) 診察

診察時に臨床的に重要な所見が 1 例に認められた. 当該被験者 (被験者 ID 001-285) は左大腿に治療を要する節足動物咬傷が観察された．硬化部位 (約 2 cm) 周囲の黄色の液体を排液すると，咬傷部位は約 1cm となった．咬傷部位は 3 種抗生物質軟膏を塗布し，ガーゼで覆う処置をした.

(I) 尿検査

尿検査データに関して臨床的に重要な所見は認められなかった.

(J) 心電図

投与期 1，2 及び 3 の Day –2，並びに治験終了時に，臨床的に重要な心電図異常は認められなかった.

2.7.6.8.3 結論

- 本治験は，モキシフロキサシン塩酸塩を用いて十分な分析感度が示された.
- 小児 ADHD 患者の最大推奨治療用量で投与したときの約 2 倍の用量における定常状態での C_{max} 濃度では, グアンファシン塩酸塩は各被験者の心拍数で補正した QT 間隔 (QTcNi) を延長しなかった.

- 報告された有害事象は，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，グアンファシン塩酸塩の治療用量を上回る用量へ急速に増量したことと関連していると考えられた.