2.7.6.9 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]

2.7.6.9.1 試験方法

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-107
実施地域	米国
種類	単一施設，非盲検，非対照
目的	主要目的 S-877503 2 mg を単回投与, 並びに 2 mg 及び 4 mg を反復投与した時のグアンファシンの薬物動態を確認する. 副次目的 患者背景によるグアンファシンの薬物動態への影響を評価する. また, 血漿中グアンファシン濃度とバイタルサイン及び心電図 (ECG) との関係を評価する.
治験デザイン	本治験は児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～17 歳) の ADHD 患者を対象にした，非盲検，用量漸増，薬物動態試験である. 適格性の確認された被験者に，最大 28 回本薬を投与した．本治験は，以下の 4 つの期により構成された. スクリーニング期/ウォッシュアウト期 (3 週間以上) 投与中の ADHD 治療薬等，規定された薬剤のウォッシュアウトを行った. 入院時検査 (ベースライン) 適格性が確認された被験者を入院させ，再度適格性を確認した (バイタルサイン，尿検査). ベースラインの心電図測定を行った. 投与期 Day 1 に S-877503 2 mg を単回投与し，バイタルサイン，有害事象の確認，心電図検査，及び薬物動態解析用採血を行った. Day 9～Day 15 に (7 日間) S-877503 2 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 14 に，バイタルサイン, 有害事象の確認, 心電図検査, 及び薬物動態解析用採血を行った. Day 16～Day 22 に (7 日間) S-877503 3 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 23 に，バイタルサイン, 有害事象の確認, 心電図検査, 及び薬物動態解析用採血を行った. Day 23～Day 29 に (7 日間) S-877503 4 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 28 に，バイタルサイン, 有害事象の確認, 心電図検査, 及び薬物動態解析用採血を行った. その後，Day 30～Day 32 に (3 日間) 3 mg を 1 日 1 回，Day 33～Day 35 に (3 日間) 2 mg を 1 日 1 回の手順で漸減反復投与した. Day 37 に被験者を医療機関に来院させ，規定の検査を行った. 事後観察 投与期終了後 30 日前後に被験者に電話し，新たな有害事象及び重篤な有害事象の発現の有無を確認した.
主な 選択/除外基準	ADHD と診断された 6～17 歳の児童及び青少年男女. 年齢相応の知的能力を有し，血圧が正常であり，本治験への参加を妨害する可能性のある合併症を有さない患者を適格と判断した. 心疾患の合併症 (又は重要な心疾患の家族歴) がある患者，又は発作の既往歴のある者は，治験責任医師の判断により除外した.
目標症例数	28 例 [児童 (6～12 歳) 14 例，青少年 (13～17 歳) 14 例]
治験薬	S-877503 2 mg 錠，S-877503 3 mg 錠，S-877503 4 mg 錠

投与方法	S-877503 2 mg，3 mg，又は 4 mg を，1 日 1 回，朝に経口投与した． 全ての被験者に，規定のスケジュールで治験薬を投与した． Day 1：S-877503 2 mg を単回投与 Day 9～Day 15 (7 日間)：S-877503 2 mg を 1 日 1 回 Day 16～Day 22 (7 日間)：S-877503 3 mg を 1 日 1 回 Day 23～Day 29 (7 日間)：S-877503 4 mg を 1 日 1 回 Day 30～Day 32 (3 日間)：S-877503 3 mg を 1 日 1 回 Day 33～Day 35 に (3 日間)：S-877503 2 mg を 1 日 1 回
投与期間	5 週間
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． • 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 ($AUC_{0\text{-}24}$) • 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 ($t_{1/2,z}$) • 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}) • みかけの全身クリアランス (CL/F) • みかけの分布容積 (Vz/F) 安全性： 有害事象，臨床検査，診察，身長，体重，バイタルサイン，心電図
主な解析方法	薬物動態の統計解析は，薬物動態解析対象集団での血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータに基づいて実施した．観測時点ごとの血漿中グアンファシン濃度を集計した．薬物動態パラメータの要約統計量 (例数，算術平均値，標準偏差，変動係数，中央値，幾何平均値，最小値，及び最大値)，及び各投与条件での血漿中薬物濃度の推移図を作成した．同様の解析を年齢別，性別及び体重別で実施した． 投与条件ごとに，拡張期血圧及び収縮期血圧，心拍数，及び心電図 (QTcF 及び QTcB) の変動について図を作成し，血漿中グアンファシン濃度との関係を検討した．PK/PD の関係が示唆された場合は，線形又は非線形モデルを適用することとした． 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た． 投与条件ごとに，治験薬投与下で発現した鎮静に関する有害事象 (鎮静に関する TEAE) の重症度 (軽度，中等度，高度) とグアンファシンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ との関係を，Spearman の相関係数を用いて検討した．順位統計を C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ に適用し，各被験者に発現した鎮静に関する TEAE のうち最も高い重症度との相関を検討した．また，鎮静に関する TEAE の重症度と全身曝露との関係を図式化した．
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

治験デザインを図 2.7.6.9-1 に，実施スケジュール (2 mg 単回投与，2 mg 反復投与) を表 2.7.6.9-2 に，実施スケジュール (4 mg 反復投与) を表 2.7.6.9-3 に示す．

図 2.7.6.9-1 治験デザイン

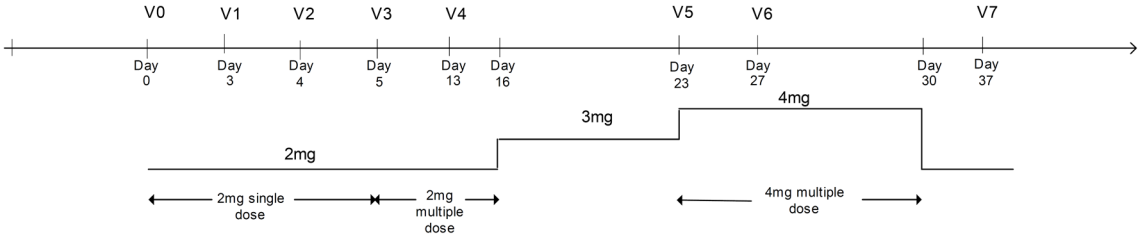


表 2.7.6.9-2 実施スケジュール (2 mg 単回投与，2 mg 反復投与)

Procedures	Screening	Check-in	2mg Single Dose PK Collection															2mg Multiple Dose PK Collection											
Day	-21 to -1	0	1										2	3	4	5	13	14											15
Hour			0	1	3	4	5	6	8	10	12	14	16	24	48	72	96	0	1	3	4	5	6	8	10	12	14	16	24
Informed Consent	X																												
Inclusion/Exclusion	X	X*															X*												
Medical/MED History	X																												
Psychiatric Evaluation	X																												
Physical Examination	X†																												
Weight	X	X															X												
Vital Signs‡	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
12-Lead ECG	X	X§	X				X	X	X					X					X				X	X	X					X
Clinical Lab Tests#	X																												
Antibody Screen**	X																												
Pregnancy Test	X	X															X												
Urine Drug Screen	X	X															X												
SPD503 Dose			X														X	X											X
SPD503 PK Draw			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
Clinic Confinement		X	←											▶				X	→											▶
Clinic Return															X	X	X												
Concomitant MEDs	X	X													X	X	X	X											
Adverse Events††	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

* A brief medical/medication interview was given to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).

† Physical examination at screening included height measurement.

‡ Vital signs included oral temperature, respiratory rate, heart rate, and BP seated after 5 minutes of rest. Oral temperature was only collected at Screening, each Check-in, and End of Study/Early Termination.

§ Three Baseline ECGs were performed following check-in on Day 0 only.

Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with CBC, and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein and/or blood was detected).

** Included screening for HIV antibody, Hepatitis B surface antigen and Hepatitis C antibody.

†† Spontaneously reported AEs were collected throughout, nondirected questioning occurred.

表 2.7.6.9-3 実施スケジュール (4 mg 反復投与)

Procedures		4mg Multiple Dose PK Collection													EOS/ET	Follow-up Call*
Day	23	27	28											29	37	65 ± 2
Hour			0	1	3	4	5	6	8	10	12	14	16	24		
Informed Consent																
Inclusion/Exclusion		X†														
Medical/MED History																
Psychiatric Evaluation																
Physical Examination															X	
Weight		X													X	
Vital Signs‡	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X		X				X	X	X					X	X	
Clinical Lab Tests§															X	
Antibody Screen#																
Pregnancy Test		X													X	
Urine Drug Screen		X														
SPD503 Dose	X	X	X											X		
SPD503 PK Draw	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Clinic Confinement		X														
Clinic Return	X	→												→	X	
Concomitant MEDs	X	X													X	
Adverse Events**	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* A telephone contact occurred approximately 30 (±2) days after discontinuation of study drug to collect information on ongoing AEs and SAEs and to collect any new related AEs and any new onset SAEs.

† A brief medical/medication interview was given to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).

‡ Vital signs included oral temperature, respiratory rate, heart rate, and blood pressure seated after 5 minutes of rest. Oral temperature was only collected at Screening, each Check-in and End of Study/Early Termination.

§ Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with CBC, and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein and/or blood was detected).

Included screening for HIV antibody, Hepatitis B surface antigen and Hepatitis C antibody.

** Spontaneously reported AEs were collected throughout, nondirected questioning occurred.

2.7.6.9.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-4 に示す.

スクリーニング期登録例は，児童 14 例，青少年 14 例の計 28 例であり，全例が治療期に移行し，治験を完了した.

表 2.7.6.9-4 被験者の内訳

Study Subjects	Children	Adolescents	Total
Enrolled - n	14	14	28
Completed - n (%)	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)
Safety Population - n (%)	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)
PK Population - n (%)	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)

Note: Percentages are based on the number of subjects who were enrolled. Enrolled subjects are defined as those subjects who signed informed consent and who attended the baseline visit.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 4]

(2) 解析対象集団

安全性評価集団，薬物動態評価集団はともに，治験薬を投与された全 28 例 (児童 14 例，青少年 14 例) であった.

(3) 被験者の背景因子

被験者の背景因子を表 2.7.6.9-5 に示す.

平均年齢 (標準偏差) は，児童が 9.3 (1.82) 歳，青少年が 14.2 (1.05) 歳であった．全体の平均年齢 (標準偏差) は 11.8 (2.90) 歳であり，その範囲は 7.0～16.0 歳であった．28 例中，19 例 (67.9%) が男性，9 例 (32.1%) が女性であった．21 例 (75.0%) が白人，5 例 (17.9%) が黒人及びアフリカ系アメリカ人，2 例 (7.1%) はそれ以外であった.

平均体重 (標準偏差) は, 児童が 76.6 (23.78) ポンド, 青少年が 125.9 (20.87) ポンドであった．全体の平均体重 (標準偏差) は 101.2 (33.34) ポンドであり，その範囲は 55.5～162.0 ポンドであった．男性の平均体重 (標準偏差) は 109.9 (33.12) ポンドであり，その範囲は 55.5～162.0 ポンドであった．女性の平均体重 (標準偏差) は 82.9 (27.02) ポンドであり，その範囲は 56.0～121.0 ポンドであった．これらの平均体重は，スクリーニング時の値を用いて算出した.

BMI の平均値 (標準偏差) は全体では 19.3 (2.85) で，その範囲は 14.5～25.0 であった.

表 2.7.6.9-5　被験者の背景因子

		Children (N=14)	Adolescents (N=14)	Total (N=28)
Age (years)	n	14	14	28
	Mean (SD)	9.3 (1.82)	14.2 (1.05)	11.8 (2.90)
	Median	9.0	14.0	12.5
	Min, Max	7.0, 12.0	13.0, 16.0	7.0, 16.0
Gender	Male – n (%)	7 (50.0)	12 (85.7)	19 (67.9)
	Female – n (%)	7 (50.0)	2 (14.3)	9 (32.1)
Race	White – n (%)	9 (64.3)	12 (85.7)	21 (75.0)
	Black or African-American – n (%)	4 (28.6)	1 (7.1)	5 (17.9)
	Other – n (%)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (7.1)
Weight (lbs)	n	14	14	28
	Mean (SD)	76.6 (23.78)	125.9 (20.87)	101.2 (33.34)
	Median	64.5	125.0	108.0
	Min, Max	55.5, 132.0	86.5, 162.0	55.5, 162.0
Weight (lbs) Male	n	7	12	19
	Mean (SD)	79.5 (26.39)	127.6 (22.06)	109.9 (33.12)
	Median	75.0	126.0	115.0
	Min, Max	55.5, 132.0	86.5, 162.0	55.5, 162.0
Weight (lbs) Female	n	7	2	9
	Mean (SD)	73.6 (22.57)	115.5 (7.78)	82.9 (27.02)
	Median	64.0	115.5	65.0
	Min, Max	56.0, 116.0	110.0, 121.0	56.0, 121.0
Height (in)	n	14	14	28
	Mean (SD)	54.3 (4.59)	65.1 (3.93)	59.7 (6.91)
	Median	53.0	64.3	60.3
	Min, Max	49.0, 64.0	59.0, 73.0	49.0, 73.0
BMI	n	14	14	28
	Mean (SD)	17.8 (2.60)	20.8 (2.33)	19.3 (2.85)
	Median	17.5	19.9	18.9
	Min, Max	14.5, 22.6	17.4, 25.0	14.5, 25.0

Note: Percentages are based on the number of subjects who were enrolled. Enrolled subjects were defined as those subjects who signed informed consent and who attended the Baseline visit.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 5]

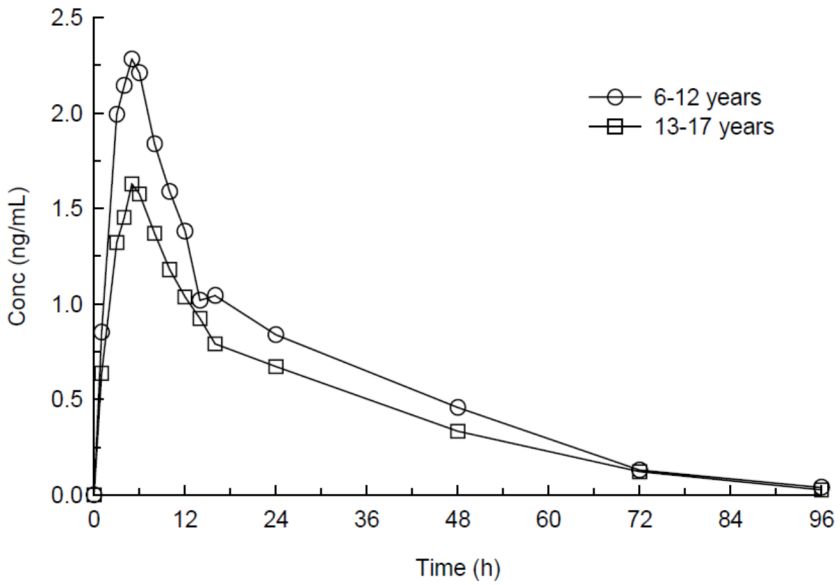
(4)　薬物動態

(A)　単回投与

S-877503 2 mg 単回投与時の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移を図 2.7.6.9-2 に，グアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-6 に示す.

児童 (6～12 歳) での平均血漿中薬物濃度は, 青少年 (13～17 歳) に比べ高く推移した. T_{max} は両群でほぼ同じであったが，児童での C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は青少年での値に比べ高く，児童での CL/F 及び Vz/F の平均値は青少年での値に比べ低かった．青少年での $t_{1/2,z}$ の平均値は児童での値に比べ長かった.

図 2.7.6.9-2　S-877503 2 mg 単回投与時の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 2]

表 2.7.6.9-6　S-877503 2 mg 単回投与でのグアンファシン薬物動態パラメータの要約

Parameter*	Children (N = 14)	Adolescents (N = 14)
C_{max} (ng/mL)	2.6 ± 1.03	1.7 ± 0.43
T_{max} (h)	4.98 (2.93-8.43)	4.96 (3.97-6.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL)	56.9 ± 22.05	42.7 ± 12.85
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h·ng/mL) †	65.2 ± 23.88	47.3 ± 13.69
λ_z (h-1) †	0.0496 ± 0.0093	0.0428 ± 0.0153
$t_{1/2,z}$ (h) †	14.4 ± 2.39	17.9 ± 5.77
CL/F†		
(mL/min)	578 ± 215	754 ± 190
(mL/min/kg)	19.0 ± 8.08	13.3 ± 2.85
Vz/F†		
(L)	722 ± 326	1134 ± 343
(L/kg)	23.7 ± 11.92	19.9 ± 5.42

*Arithmetic mean±SD except for T_{max} for which the median and range are reported.
† n for $AUC_{0\text{-inf}}$, λ_z, $t_{1/2,z}$, CL/F, and Vz/F = 9 for children 6-12 years and 12 for adolescents 13-17 years, respectively, due to the lack of a log-linear decay.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 7]

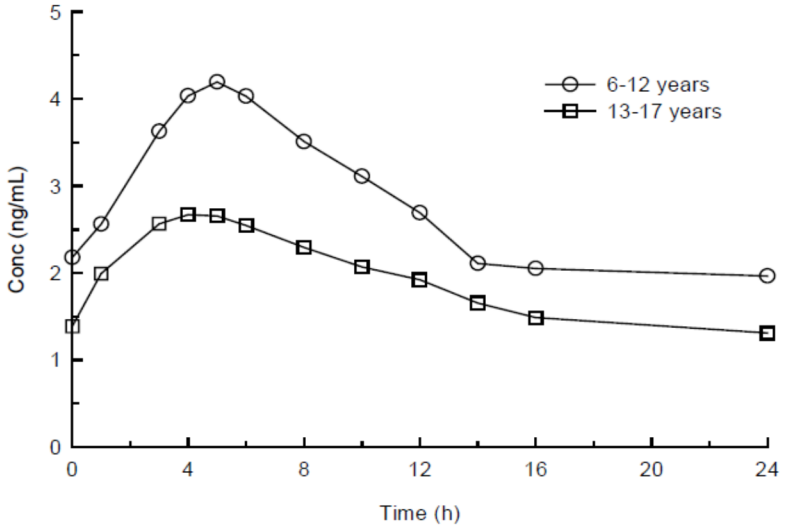
(B)　反復投与

S-877503 2 mg 及び 4 mg 反復投与後の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移を，図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に，グアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-7 に示す．

反復投与後の血漿中薬物濃度-時間推移は，2 mg 反復投与と 4 mg 反復投与で同じ傾向であった．児童 (6～12 歳) での平均血漿中薬物濃度は青少年 (13～17 歳) に比べ高く推移し，児童での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は青少年での値に比べ高かった．Day 1 での 2 mg 単回投与時の C_{max} に対する，Day 14 での 2 mg 反復投与時の C_{max} の比較から，児童で 72%，青少年

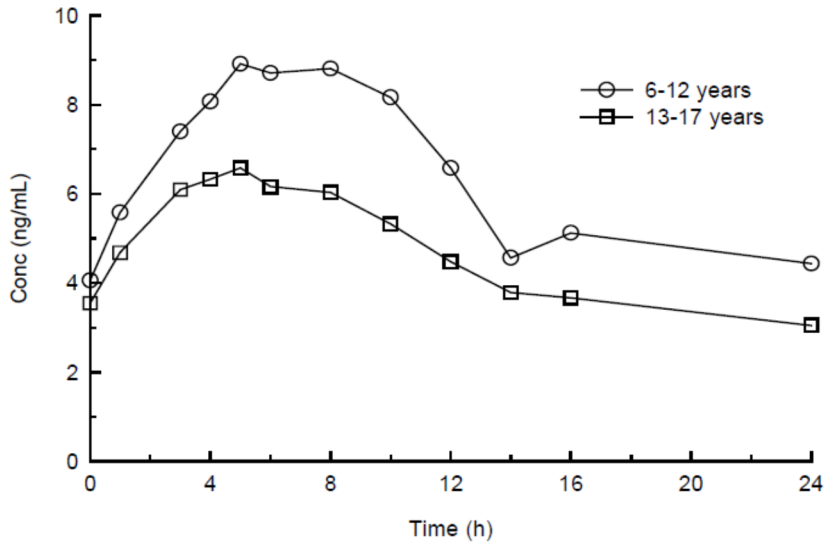
で 69%，グアンファシンが蓄積していることが明らかとなった．4 mg 反復投与での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は 2 mg 反復投与での各値の約 2 倍であり，これまでの臨床試験で既に確認されているグアンファシンの線形薬物動態の結果と一致した．

図 2.7.6.9-3　S-877503 2 mg 反復投与時の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 3]

図 2.7.6.9-4　S-877503 4 mg 反復投与時の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 4]

表 2.7.6.9-7　S-877503 2 mg 及び 4 mg 反復投与でのグアンファシン薬物動態パラメータの要約

Parameter*	Multiple Dose 2mg		Multiple Dose 4mg	
	Children (6-12 years)	Adolescents (13-17 years)	Children (6-12 years)	Adolescents (13-17 years)
C_{max} (ng/mL)	4.4 ± 1.66	2.9 ±0.77	10.1 ± 7.09	7.0 ± 1.53
T_{max} (h)	4.98 (3.95-7.97)	4.53 (2.93-7.98)	5.02 (3.97-10.3)	4.97 (1.00-7.97)
AUC_{0-24} (h·ng/mL)	70.0 ± 28.33	48.2 ± 16.06	162.1 ± 115.56	116.7 ± 28.37
CL/F				
(mL/min)	552 ± 215	826 ± 486	522 ± 212	607 ± 166
(mL/min/kg)	15.3 ± 4.11	14.4 ± 8.34	14.3 ± 3.7	10.7 ± 3.11

*Arithmetic mean ± SD except for t_{max} for which the median and range are reported.

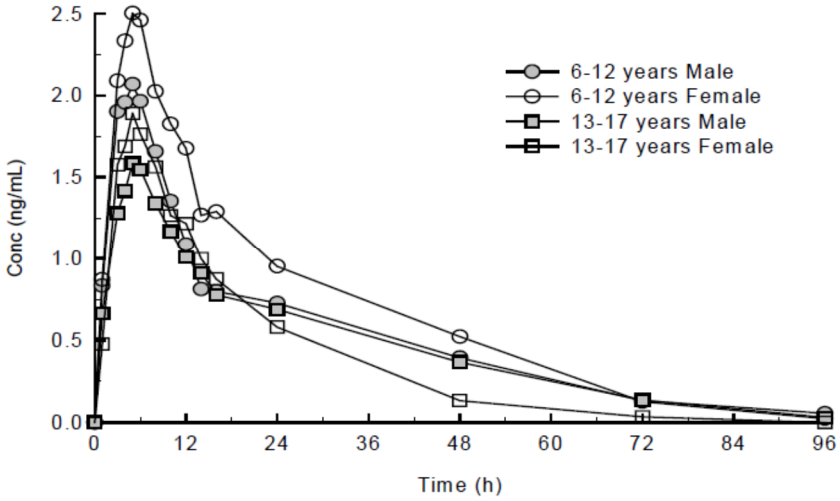
[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 8]

(C)　グアンファシン薬物動態への性別の影響

S-877503 2 mg 単回投与，2 mg 反復投与，及び 4 mg 反復投与での男女別の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移を，図 2.7.6.9-5，図 2.7.6.9-6，及び図 2.7.6.9-7 にそれぞれ示す．

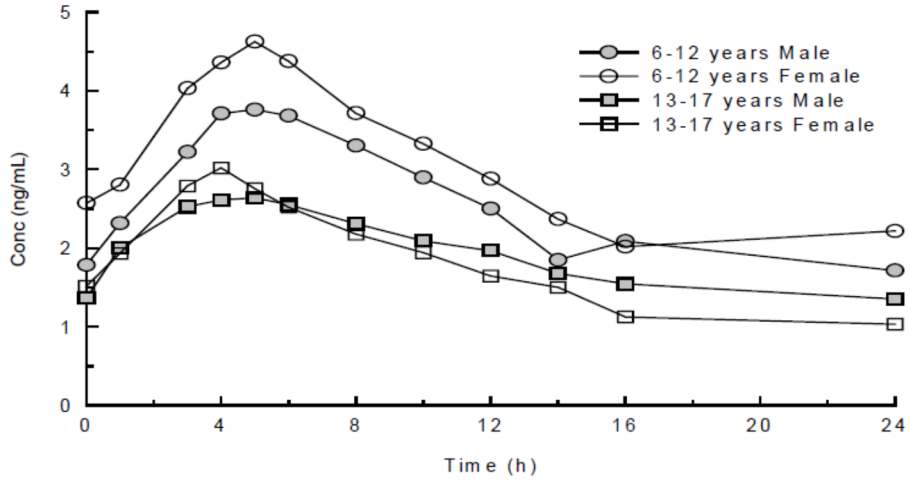
児童では，いずれの投与群でも，女性での平均血漿中薬物濃度は男性に比べ高く推移した．これは，表 2.7.6.9-8 に示すように，女性の体重が男性に比べ軽いことに起因したものと考えられる．なお，青少年では，女性 2 例に対して男性 12 例であり，男女の例数が大きく異なるため，児童でのような男女間での血漿中薬物濃度推移の比較はできなかった．

図 2.7.6.9-5　S-877503 2 mg 単回投与時の男女別の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移



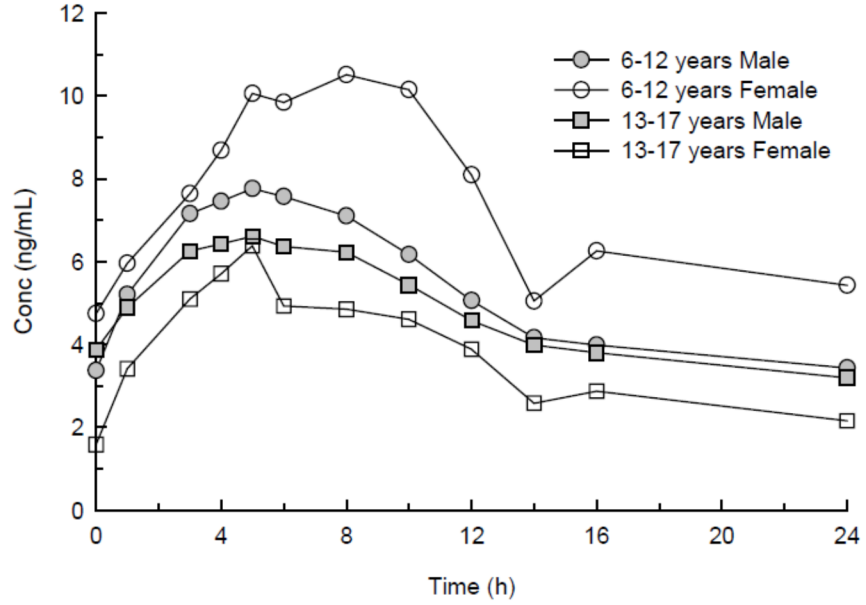
[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 5]

図 2.7.6.9-6　S-877503 2 mg 反復投与時の男女別の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 6]

図 2.7.6.9-7　S-877503 4 mg 反復投与時の男女別の平均血漿中グアンファシン濃度-時間推移



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 7]

表 2.7.6.9-8　児童及び青少年被験者の体重の要約

Age Group	Weight (lb)*	
	Males	Females
6-12 years	N = 7	N = 7
	83.0 ± 28.5	75.3 ± 22.3
13-17 years	N = 12	N = 2
	129 ± 21.0	119 ± 8.84

* Arthmetric mean ± SD calculated from Baseline weights.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 9]

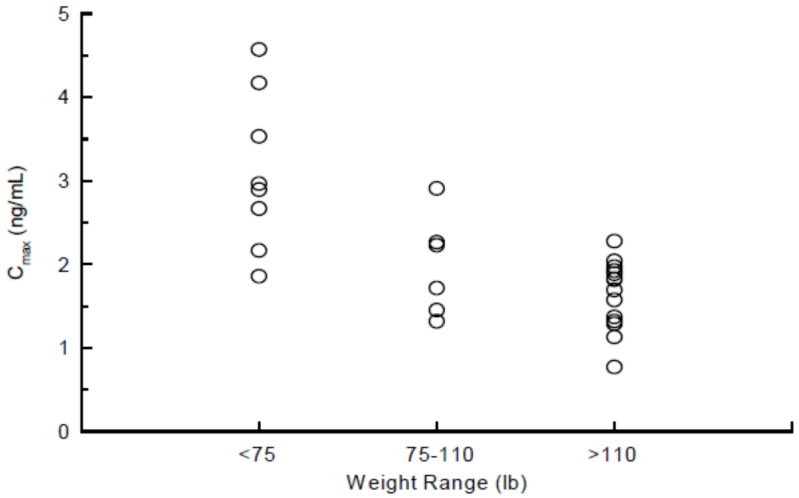
(D)　グアンファシン薬物動態への体重の影響

被験者の体重を 75 ポンド未満，75 ポンド以上 110 ポンド未満，及び 110 ポンド以上の部分集団に分け，S-877503 を単回投与した時の C_{max}，AUC_{0-inf}，反復投与した時の C_{max}，AUC_{0-24} を評価した．これらの評価には，入院時 (ベースライン) の体重を用いた．

S-877503 2 mg 単回投与時の体重層別のグアンファシン C_{max} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ図 2.7.6.9-8 及び図 2.7.6.9-9 に示す. S-877503 2 mg 反復投与時の体重層別のグアンファシン C_{max} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ図 2.7.6.9-10 及び図 2.7.6.9-11 に，また，S-877503 4 mg 反復投与時の体重層別のグアンファシン C_{max} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ図 2.7.6.9-12 及び図 2.7.6.9-13 に示す.

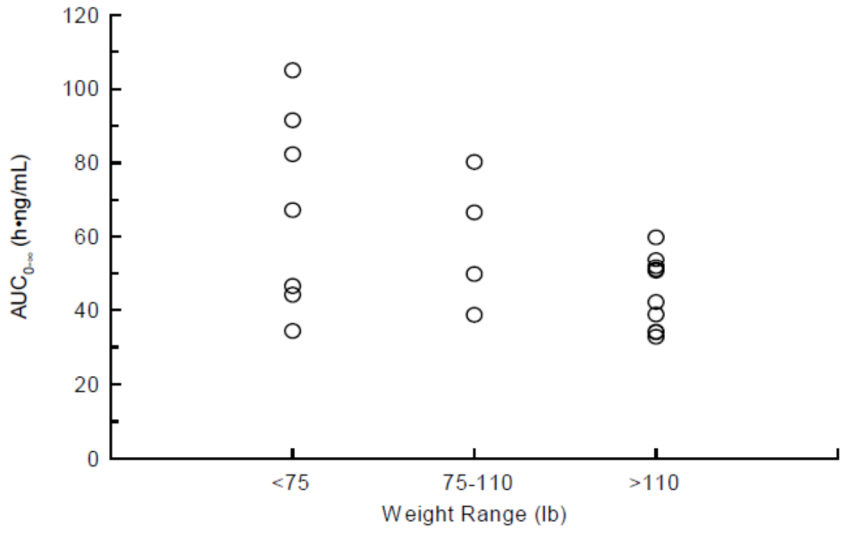
S-877503 2 mg 単回投与時の C_{max} は，体重の重い層ほど低い傾向がみられた．AUC_{0-inf} でも同様の傾向がみられた．また，S-877503 2 mg 反復投与時，S-877503 4 mg 反復投与時共に，S-877503 2 mg 単回投与時と同様，体重の重い層ほど C_{max} 及び AUC_{0-inf} が低い傾向にあった．

図 2.7.6.9-8　S-877503 2 mg 単回投与時の体重層別のグアンファシン C_{max}



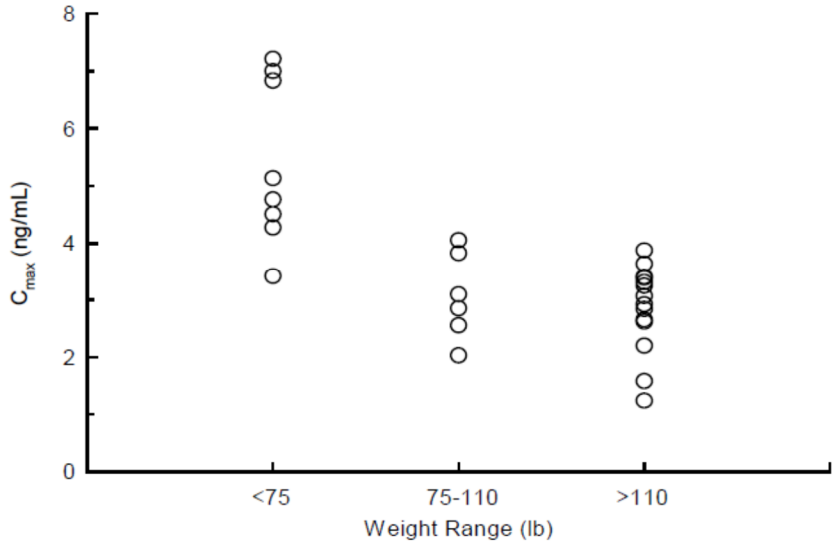
[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 8]

図 2.7.6.9-9　S-877503 2 mg 単回投与時の体重層別のグアンファシン $AUC_{0\text{-}inf}$



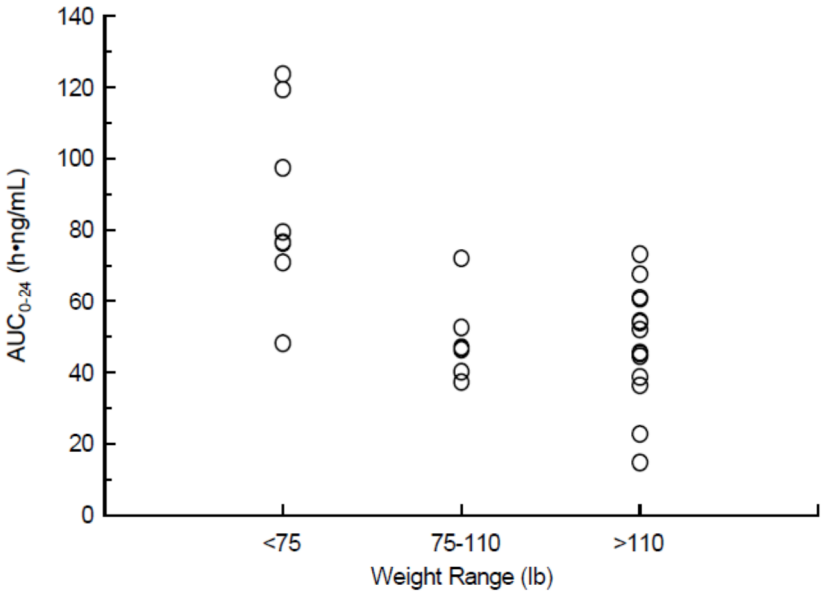
[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 9]

図 2.7.6.9-10　S-877503 2 mg 反復投与時の体重層別のグアンファシン C_{max}



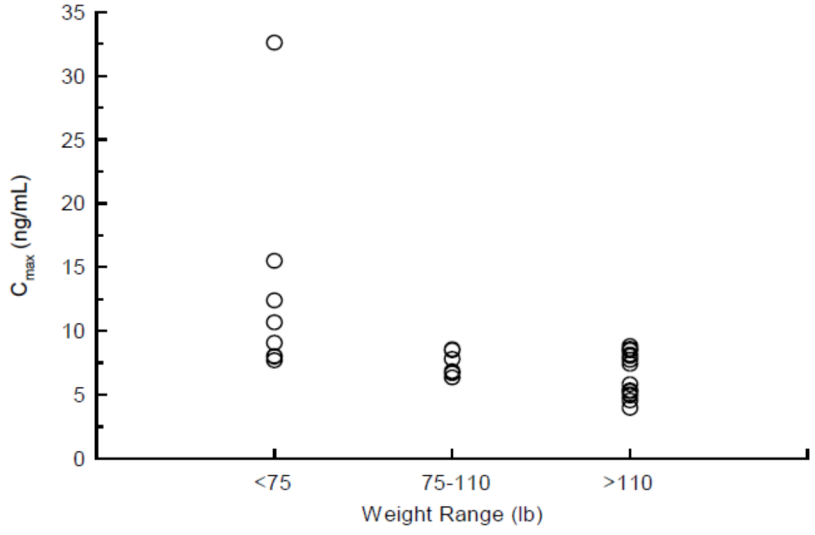
[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 10]

図 2.7.6.9-11 S-877503 2 mg 反復投与時の体重層別のグアンファシン $AUC_{0\text{-}inf}$



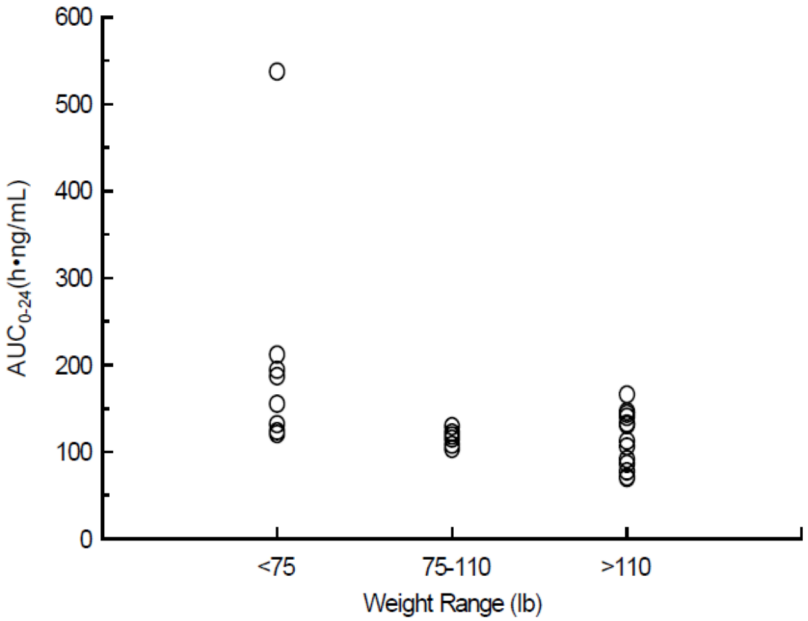
[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 11]

図 2.7.6.9-12 S-877503 4 mg 反復投与時の体重層別のグアンファシン C_{max}



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 12]

図 2.7.6.9-13　S-877503 4 mg 反復投与時の体重層別のグアンファシン $AUC_{0\text{-}inf}$



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 13]

(5)　安全性

(A)　治験薬投与量及び投与期間

治験薬投与量及び投与期間の要約を表 2.7.6.9-9 に示す.

S-877503 の平均投与期間は 27.1 日であり，平均総投与量は 61.6 mg であった.

表 2.7.6.9-9　治験薬投与量及び投与期間の要約

		Children (N = 14)	Adolescents (N = 14)	Total (N = 28)
Total Dose (mg)	n	14	14	28
	Mean (SD)	62.1 (1.21)	61.1 (1.46)	61.6 (1.40)
	Median	62.0	62.0	62.0
	Min, Max	59.0, 64.0	58.0, 62.0	58.0, 64.0
Length of Exposure (days)*	n	14	14	28
	Mean	27.1 (0.36)	27.0 (0.00)	27.1 (0.26)
	Median	27.0	27.0	27.0
	Min, Max	27.0, 28.0	27.0, 27.0	27.0, 28.0

* Length of exposure did not include those days between single and multiple doses, but only those days when the study drug was taken.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 10]

(B)　有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-10 に示す.

28 例中 27 例 (96.4%) の被験者に 114 件の有害事象が発現した．そのうち 113 件が治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) であり，1 件 (虫垂炎) が治験薬投与終了後の追跡調査期間中 (投与終了後 30 日以内) に発現した．虫垂炎を発現した被験者 (被験者 ID 024) はデー

タベースロック後にも有害事象 (腹膜炎) を発現したが，Shire 社はデータベースのロックを解除しないこととしたため, この有害事象は表, 図又は一覧表のいずれにも含まれなかった.

治験薬との因果関係が「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された TEAE (副作用) は，26 例 (92.9%) に 98 件発現した．これらのほとんどは，S-877503 2 mg 及び 4 mg 反復投与後に発現した.

113 件の TEAE のうち，92 件が軽度，14 件が中等度，7 件が高度であった．発現率の高かった高度の有害事象は傾眠であった. 高度な傾眠は S-877503 4 mg 反復投与後に青少年の男性で多く発現した.

投与中止に至った TEAE はなかった.

TEAE の発現率は，2 mg 投与群に比べ 4 mg 投与群で高かった．同様に，治験薬との因果関係が「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された TEAE の発現率も 2 mg 投与群に比べ 4 mg 投与群で高かった.

1 例 (3.6%) の被験者 (被験者 ID 024) は, 治験薬投与終了後に 2 件 (虫垂炎及び腹膜炎) の有害事象を発現し，いずれも高度であり，重篤な有害事象と判断されたが，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された.

少なくとも 1 件の有害事象を発現した被験者の割合は，男性では 94.7% (18 例)，女性では 100% (9 例) であった．最も多い有害事象は傾眠であり，その発現率は，男性では 84.2% (16 例)，女性では 100% (9 例) であった.

少なくとも 1 件の有害事象を発現した被験者の割合は，児童では 100% (14 例)，青少年では 92.9% (13 例) であった. 報告された計 113 件の TEAE のうち, 児童での発現件数は 63 件，青少年での発現件数は 50 件であった．発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり，その発現率は，児童では 92.9% (13 例)，青少年では 85.7% (12 例) であった.

少なくとも 1 件の有害事象を発現した被験者の割合は, 体重 75 ポンド未満の集団では 100% (8 例), 75 ポンド以上 110 ポンド未満の集団では 100% (6 例), 110 ポンド以上の集団では 92.9% (13 例) であった．発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり，その発現率は，75 ポンド未満の集団では 100% (8 例)，75 ポンド以上 110 ポンド未満の集団では 83.3% (5 例)，110 ポンド以上の集団では 85.7% (12 例) であった.

表 2.7.6.9-10　有害事象の発現状況

		2mg Single Dose (N=28)		2mg Multiple Dose (N=28)		4mg Multiple Dose (N=28)		Total (N=28)	
		Number of Subjects with Event n (%)	Number of AEs	Number of Subjects with Event n (%)	Number of AEs	Number of Subjects with Event n (%)	Number of AEs	Number of Subjects with Event n (%)	Number of AEs
Total AEs†	Treatment emergent	3 (10.7)	4	7 (25.0)	42	25 (89.3)	67	27 (96.4)	113
	Poststudy	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1
Possibly Related/Related AEs*	Treatment emergent	0	1	5 (17.9)	38	23 (82.1)	59	26 (92.9)	98
	Poststudy	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe AEs	Treatment emergent	1 (3.6)	1	1 (3.6)	1	5 (17.9)	5	7 (25.0)	7
	Poststudy	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1
Serious AEs	Treatment emergent	0	0	0	0	0	0	0	0
	Poststudy	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 11]

(C)　有害事象・副作用の一覧

全ての TEAE の発現頻度を表 2.7.6.9-11 に示す．報告された TEAE の多く (113 件中 95 件) が器官別大分類「神経系障害」に属するものであった．主な有害事象の内訳は，傾眠が 25 例 (89.3%) に 86 件，頭痛が 6 例 (21.4%) に 9 件，不眠症が 4 例 (14.3%) に 4 件であった．

治験薬との因果関係が「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 TEAE を副作用と定義する. 全ての副作用の発現頻度を表 2.7.6.9-12 に示す. 26 例 (92.9%) の被験者に 98 件の副作用が発現した.

傾眠の発現数及び発現率 (日単位) を表 2.7.6.9-13 に示す. 傾眠の発現件数は各用量の投与初日に多く，その後は投与継続中に減少する傾向を示した．S-877503 2 mg 単回投与の翌日に 1 件, S-877503 2 mg 反復投与の投与初日に 12 件, S-877503 3 mg 反復投与の投与初日に 11 件, S-877503 4 mg 反復投与の投与初日に 17 件の傾眠が報告された.

傾眠の発現率は薬物動態用採血を実施した日に相対的に高かった．薬物動態用採血の実施日には，被験者は午前 5 時に静脈カテーテルの挿入のために起こされ，通常そのまま起きていた．採血は午後 1 時まで複数回行われ，被験者は普段通りの睡眠を得ることができなかった．頻繁に採血を行うため，被験者は一日のほとんどを部屋のベッドあるいは椅子に座った状態で過ごし，活動を制限された.

86 件の傾眠のうち，69 件が軽度，11 件が中等度，6 件が高度であった.

表 2.7.6.9-11　全ての TEAE の発現頻度

System Organ Class (MedDRA) Preferred Term	Number of Subjects with Event n (%)*	Number of Events (n)
Any AE	27 (96.4)	113
眼障害		
霧視	2 (7.1)	2
胃腸障害		
腹痛	1 (3.6)	1
上腹部痛	1 (3.6)	1
歯痛	1 (3.6)	1
免疫系障害		
季節性アレルギー	1 (3.6)	1
傷害、中毒および処置合併症		
指の圧挫	1 (3.6)	1
筋骨格系および結合組織障害		
頚部痛	1 (3.6)	1
四肢の結節	1 (3.6)	1
神経系障害		
頭痛	6 (21.4)	9
傾眠	25 (89.3)	86
精神障害		
不眠症	4 (14.3)	4
気分変動	2 (7.1)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咽喉頭疼痛	2 (7.1)	2
皮膚および皮下組織障害		
発疹	1 (3.6)	1

* Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 12]

表 2.7.6.9-12　全ての副作用の発現頻度

System Organ Class/ Preferred Term	Number of Subjects with the Event – n (%)*	Number of Events (n)
Any Adverse Event	26 (92.9)	98
眼障害		
霧視	2 (7.1)	2
胃腸障害		
腹痛	1 (3.6)	1
神経系障害		
頭痛	2 (7.1)	3
傾眠	25 (89.3)	86
精神障害		
不眠症	4 (14.3)	4
気分変動	2 (7.1)	2

* Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 16]

表 2.7.6.9-13 傾眠の発現数及び発現率 (日単位)

Study Day	Dose	N (%)*
1	2mg	0 (0.0)
2	N/A	1 (1.2)
3	N/A	0 (0.0)
4	N/A	0 (0.0)
5	N/A	0 (0.0)
6	N/A	0 (0.0)
7	N/A	0 (0.0)
8	N/A	0 (0.0)
9	2mg	12 (14.0)
10	2mg	10 (11.6)
11	2mg	3 (3.5)
12	2mg	1 (1.2)
13	2mg	1 (1.2)
14	2mg	7 (8.1)
15	2mg	1 (1.2)
16	3mg	11 (12.8)
17	3mg	0 (0.0)
18	3mg	1 (1.2)
19	3mg	0 (0.0)
20	3mg	0 (0.0)
21	3mgt	0 (0.0)
22	3mg	0 (0.0)
23	4mg	17 (19.8)
24	4mg	1 (1.2)
25	4mg	0 (0.0)
26	4mg	2 (2.3)
27	4mg	2 (2.3)
28	4mg	14 (16.3)
29	4mg	2 (2.3)
30	3mg	0 (0.0)
31	3mg	0 (0.0)
32	3mg	0 (0.0)
33	2mg	0 (0.0)
34	2mg	0 (0.0)
35	2mg	0 (0.0)
36	N/A	0 (0.0)
37	N/A	0 (0.0)

* Percentages are based on the total number of somnolence events reported in the study.
Note: The shaded rows indicate the first day of a dose level.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，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.

重篤な有害事象発現症例の一覧を表 2.7.6.9-14 に示す.

追跡調査期間中に，1 例 (被験者 ID 024) に 2 件 (虫垂炎及び腹膜炎) の重篤な有害事象が発現した．腹膜炎はデータベースロック後に発現したため，その詳細は表，図，一覧表のいずれにも含まれていない.

表 2.7.6.9-14 重篤な有害事象発現症例の一覧

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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
024	35	男/白人	14	虫垂炎 (acute appendicitis)	52	回復	2	高度	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.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Listing 7.4]

(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った有害事象の発現はなかった.

(F) 臨床検査

スクリーニング期から治験終了まで，臨床検査値 (血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査) に臨床的に重要な変動はなかった.

(G) バイタルサイン

全てのバイタルサイン (体温，血圧，脈拍数，呼吸数) の平均値は，治験薬投与後も正常範囲内であり，ベースラインからの大きな変動はなかった．平均血圧及び平均脈拍数は，S-877503 2 mg 単回投与後，S-877503 2 mg 及び 4 mg 反復投与後のいずれでも同様の傾向にあり，投与条件による差異はなかった.

バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった.

(H) 心電図

いずれの測定値 (PR，HR，QRS，QT，QTcB 及び QTcF) にも，臨床的に重要な変動は認められなかった.

2.7.6.9.3 結論

- 児童 (6〜12 歳) 及び青少年 (13〜17 歳) ADHD 患者での，S-877503 2 mg 単回投与，S-877503 2 mg 及び 4 mg 反復投与後のグアンファシンの薬物動態は線形であった．血漿中薬物濃度及び薬物濃度に関連した薬物動態パラメータは，青少年よりも児童で高く，児童では男性よりも女性で高かった．これは，体重が児童よりも青少年で重く，女性よりも男性で重いことによるものと考えられた.
- 主な TEAE は傾眠であった．TEAE 及び副作用の発現率は，2 mg 投与よりも 4 mg 投与で高かった.
- S-877503 の曝露量とバイタルサイン, 心電図, 又は TEAE との間に明らかな相関はなかった.

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)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.10.1 試験方法

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	A3122
実施地域	日本 (72 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，固定用量
目的	小児の注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 患者を対象に，S-877503 の有効性，安全性，及び薬物動態を評価する． 【主要目的】 注意欠陥／多動性障害評価尺度 (ADHD-RS-IV) 日本語版の医師による評価を指標として，S-877503 の各用量群 (0.04 mg/kg，0.08 mg/kg，0.12 mg/kg) のプラセボ群に対する優越性を検証し，小児 ADHD 患者における S-877503 の有効性を評価する． 【副次目的】 1) 以下の副次評価項目を指標として，S-877503 の各用量群 (0.04 mg/kg，0.08 mg/kg，0.12 mg/kg) とプラセボ群とを比較し，小児 ADHD 患者における S-877503 の有効性を評価する． • Conners 3 日本語版保護者用 • 臨床全般改善度 (CGI-I) • 臨床全般重症度 (CGI-S) • Parent's Global Assessment (PGA) • 子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 2) 有害事象・副作用の有無及び発現頻度を指標として，小児 ADHD 患者における S-877503 の安全性を評価する． 3) 小児 ADHD 患者におけるグアンファシンの薬物動態を確認する．
治験デザイン	本治験は，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 週間の事後観察期の 4 期 (計 11～14 週間) で構成した． スクリーニング期 (Visit 1 及び Visit 2) で被験者の適格性を確認した後，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 S-877503 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割付けた．症例数の割付け比率は 1：1：1：1 とした．割付け後，治療期では二重盲検下で S-877503 の 1～6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 週間経口投与した (Visit 2～8).
主な選択基準	1) 同意取得時に，6 歳以上 18 歳未満の男女外来被験者 2) DSM-IV-TR による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす被験者 • 314.01 注意欠陥/多動性障害，混合型 • 314.00 注意欠陥/多動性障害，不注意優勢型 • 314.01 注意欠陥/多動性障害，多動性-衝動性優勢型 3) Visit 2 の ADHD-RS-IV 合計評点が 24 点以上である被験者
主な除外基準	1) 統合失調症，双極性障害や広汎性発達障害などの精神疾患を有する被験者 2) 体重が 17 kg 未満の被験者，又は高度やせ*と治験責任 (分担) 医師が判断した被験者 * 「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」の高度やせ判定基準参考. 3) 高度肥満*と治験責任 (分担) 医師が判断した被験者 * 「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」の高度肥満判定基準参考. 4) 起立性低血圧又は高血圧症*の被験者 * 「高血圧治療ガイドライン 2009」の小児の高血圧の健診用基準参考 5) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の被験者 6) 持続性徐脈*の被験者 * 「小児不整脈の診断・治療ガイドライン」参考.

項目	内容
	7) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の被験者．ただし，ADHD の治療目的で投与された場合は除く．
目標症例数	目標症例数：260 例 (各群 65 例)
治験薬	S-877503　1，2，3，4 mg
投与方法	S-877503 群の 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 ずつ強制増量した．S-877503 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，固定用量で投与した．プラセボ群はプラセボを治療期の 7 週間投与した． 治療期終了後又は治療期中止後の漸減期では，S-877503 の各用量群で 2 週間かけて開始用量と同じ用量まで 1 mg ずつ漸減し，Visit 9 に投与を終了した．プラセボ群ではプラセボを Visit 9 まで投与した．
投与期間	治療期間： 治療期 7 週間 漸減期 2 週間
評価項目	【有効性の主要評価項目】 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Visit 8，Week 7) のベースラインからの変化量 【有効性の副次的評価項目】 • 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の年齢区分別の層別集計 • ADHD-RS-IV 合計スコア，奇数項目の合計スコア (不注意サブタイプスコア)，及び偶数項目の合計スコア (多動性-衝動性サブタイプスコア) の各評価時点のベースラインからの変化量 • 体重変換をしない実用量別の，各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコア • 最終観測値による欠測補完 (LOCF) で欠測補完した ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Visit 8，Week 7) のベースラインからの変化量 • Conners 3 日本語版の反抗挑戦性障害サブスケールの各評価時点のベースラインからの変化量 • CGI-I の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • CGI-S の各評価時点の各判定の解析対象集団に占める割合 • PGA の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • 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 * 「改善」は，CGI-I 又は PGA の評価で「著明改善」及び「中等度改善」のいずれかに判定されることと定義する． 【安全性の評価項目】 有害事象・副作用の有無及び発現頻度，臨床検査値，体重，血圧及び脈拍数，心電図 【薬物動態の評価項目】 血漿中グアンファシン濃度
主な解析方法	1. 有効性 (1) 主要評価項目 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，Week 7) の ADHD-RS-IV 合計スコア変化量を，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すべて用い，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)，児童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

項目	内容
	の共分散構造を仮定しなかった. (2) 副次評価項目 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. ADHD-RS-IV 合計スコア, 不注意サブスケールスコア (奇数番号の項目の合計スコア)，又は多動性-衝動性サブスケールスコア (偶数番号の項目の合計スコア) の各評価時点のベースラインからの変化量について，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. 体重換算をしない実際の用量別に，評価時点ごとに，ADHD-RS-IV 合計スコアの要約統計量を算出した. LOCF に基づいた最終評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアについて，共分散分析により各用量群とプラセボ群とを比較した. Conners 3 日本語版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. 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. 2. 安全性 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現例数及び発現率を，投与群ごとに要約した. 器官別大分類及び基本語による TEAE の要約について，事象が発現した被験者数とその割合を投与群ごとに示した. また，重症度別，及び治験薬との因果関係別に要約した. さらに, 治験薬の初回投与前に出現した有害事象を含めて，すべての有害事象を一覧表に示した [ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 17.1]. 3. 薬物動態 得られた血漿中グアンファシン濃度データを, 直前投与からの経過時間に対してグラフ化した.
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験デザインを図 2.7.6.10-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示す.

図 2.7.6.10-1　治験デザイン

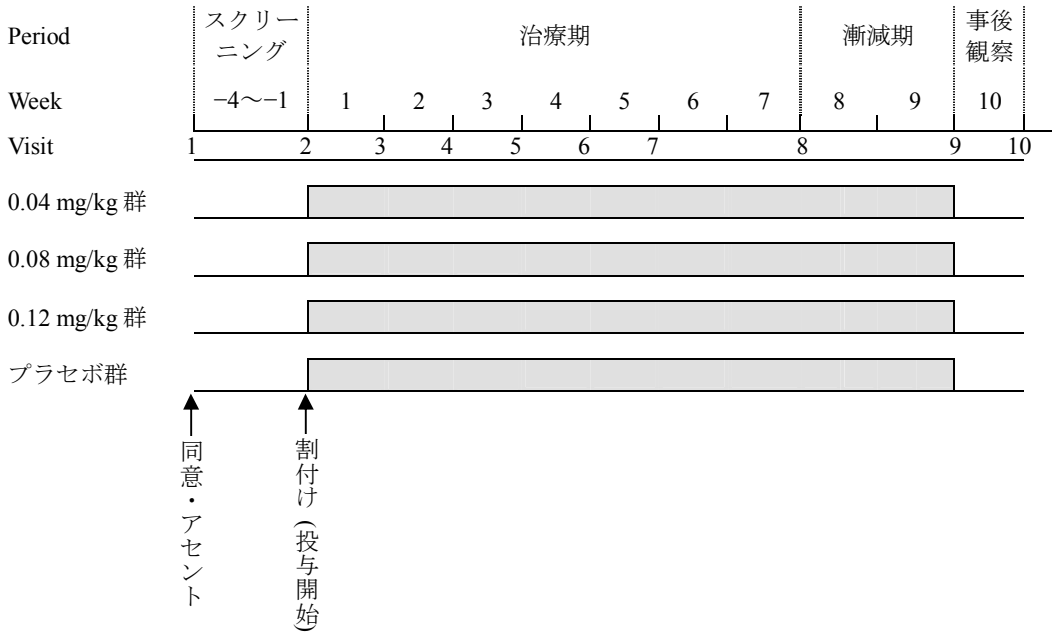


表 2.7.6.10-2　実施スケジュール

	スクリーニング		治療期							漸減期		事後観察
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	治療期中止	9	漸減期中止	10
Week	-4~-1	0	1	2	3	4	5	7	-	9	-	10
同意/アセント取得	X											
被験者背景・病歴確認	X											
身長	X											
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS	X		X[b)]									
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図		X					X[c)]	X	X	X	X	
臨床検査	X							X	X	X	X	
甲状腺機能検査	X											
妊娠検査 a)	X		X[d)]									
尿中薬物検査	X											
有害事象	X								X	X	X	X[e)]
適格性確認・登録	X	X										
治験薬割付け		X										
治験薬処方		X	X	X	X	X	X	X	X			
ADHD RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Conners 3		X					X	X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X	X	X			
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X			
PGA			X	X	X	X	X	X	X			
QCD		X	X	X	X	X	X	X	X			
血漿中薬物濃度測定								X	X	X	X	

a)　初潮後女性被験者のみ実施.

b) Visit 1 ではベースライン評価，Visit 2 以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.
c) 可能な限り，服薬せずに来院し，来院前日の投与 24 時間後に実施する.
d) 適時実施.
e) 電話による確認も可.

2.7.6.10.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験の完了例・未完了 (中止) 例の集計を表 2.7.6.10-3 に示す.

治療期に登録された 266 例のうち 238 例が治療期を完了し, 28 例が治療期に治験を中止した. 中止理由はどの投与群もほぼ同様であったが，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.

治療期を完了又は中止して漸減期に移行した症例のうち，漸減期を完了したのは 248 例，漸減期中に中止したのは 1 例であった．漸減期中止の理由は有害事象であった.

表 2.7.6.10-3 完了例・未完了 (中止) 例の集計 (治療期以降) (全割付け症例)

			Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=66 n (%)	0.12 mg/kg N=67 n (%)
Treatment Period	Completed		62 (92.5)	61 (92.4)	61 (92.4)	54 (80.6)
	Withdrawn		5 (7.5)	5 (7.6)	5 (7.6)	13 (19.4)
	Reason for withdrawal	Ineligible	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
		Lost to follow up	0	0	0	0
		Withdrawal by subject or representative	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)
		Adverse event	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	10 (14.9)
		Lack of efficacy	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
		Other	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0
Taper Period	Completed		65 (97.0)	63 (95.5)	61 (92.4)	59 (88.1)
	Withdrawn		0	0	0	1 (1.5)
	Reason for withdrawal	Ineligible	0	0	0	0
		Lost to follow up	0	0	0	0
		Withdrawal by subject or representative	0	0	0	0
		Adverse event	0	0	0	1 (1.5)
		Lack of efficacy	0	0	0	0
		Other	0	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.1]

(2) 解析対象集団

(A) 有効性解析対象集団

無作為化 (治療期に登録) された 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) を最大の解析対象集団 (m-ITT) とした.

(B) 安全性解析対象集団

無作為化 (治療期に登録) された 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.

(3) 被験者の背景因子

主要解析対象集団である m-ITT の被験者背景因子を表 2.7.6.10-4 に示す.

年齢, 身長及び体重に関して, 投与群間で分布に偏りが認められた (有意水準 0.15). 性別は, いずれの投与群でも女性より男性が多かった.

表 2.7.6.10-4 被験者の背景因子 (m-ITT)

		Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)	P-value [a]
性別	Male	57 (85.1)	52 (78.8)	57 (87.7)	54 (81.8)	Pc=0.5466
	Female	10 (14.9)	14 (21.2)	8 (12.3)	12 (18.2)	
年齢 (歳)	<13	56 (83.6)	55 (83.3)	55 (84.6)	56 (84.8)	
	>=13	11 (16.4)	11 (16.7)	10 (15.4)	10 (15.2)	
	n	67	66	65	66	Pa=0.0645
	Mean	9.5	10.2	9.7	9.1	
	SD	2.6	2.0	2.5	2.4	
	Min	6	6	6	6	
	Median	9.0	10.0	9.0	8.0	
	Max	17	15	16	16	
身長 (cm)	n	67	66	65	66	Pa=0.0361
	Mean	135.40	140.48	136.45	132.85	
	SD	16.19	14.15	15.61	14.65	
	Min	111.0	118.8	108.7	112.1	
	Median	128.90	137.10	133.00	128.35	
	Max	175.8	178.5	176.5	168.3	
体重 (kg)	<17	0	0	0	0	
	>=17 to <25	23 (34.3)	0	17 (26.2)	24 (36.4)	
	>=25 to <35	21 (31.3)	40 (60.6)	26 (40.0)	22 (33.3)	
	>=35 to <45	12 (17.9)	10 (15.2)	11 (16.9)	9 (13.6)	
	>=45 to <55	6 (9.0)	9 (13.6)	5 (7.7)	9 (13.6)	
	>=55 to <65	3 (4.5)	4 (6.1)	5 (7.7)	2 (3.0)	
	>=65	2 (3.0)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	
	n	67	66	65	66	Pa=0.0530
	Mean	33.14	37.26	33.70	31.59	
	SD	12.67	11.82	13.02	10.67	
	Min	18.2	25.0	18.4	19.9	
	Median	28.30	33.00	28.70	27.10	
	Max	76.9	69.4	80.8	58.6	
人種	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	---
	Asian	67 (100.0)	66 (100.0)	65 (100.0)	66 (100.0)	
	Black or African American	0	0	0	0	

		Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)	P-value [a]
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	
	White	0	0	0	0	
民族	Hispanic or Latino	0	0	0	0	---
	Not Hispanic or Latino	67 (100.0)	66 (100.0)	65 (100.0)	66 (100.0)	
既往歴	Yes	18 (26.9)	19 (28.8)	12 (18.5)	17 (25.8)	Pc=0.5455
	No	49 (73.1)	47 (71.2)	53 (81.5)	49 (74.2)	
合併症	Yes	51 (76.1)	46 (69.7)	52 (80.0)	54 (81.8)	Pc=0.3617
	No	16 (23.9)	20 (30.3)	13 (20.0)	12 (18.2)	
前治療薬	Yes	32 (47.8)	32 (48.5)	28 (43.1)	28 (42.4)	Pc=0.8540
	No	35 (52.2)	34 (51.5)	37 (56.9)	38 (57.6)	
前治療法	Yes	10 (14.9)	5 (7.6)	8 (12.3)	11 (16.7)	Pc=0.4289
	No	57 (85.1)	61 (92.4)	57 (87.7)	55 (83.3)	
ADHD サブタイプ	Combined subtype	43 (64.2)	45 (68.2)	40 (61.5)	49 (74.2)	Pc=0.4022
	Predominately inattentive	23 (34.3)	21 (31.8)	22 (33.8)	16 (24.2)	
	Predominately hyperactive-impulsive	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)	
ベースラインでの ADHD-RS-IV 合計スコア	<40	43 (64.2)	42 (63.6)	41 (63.1)	43 (65.2)	
	>=40	24 (35.8)	24 (36.4)	24 (36.9)	23 (34.8)	
	n	67	66	65	66	Pa=0.9014
	Mean	36.6	36.1	37.0	36.0	
	SD	8.6	7.9	8.2	8.7	
	Min	24	24	24	24	
	Median	35.0	35.0	36.0	35.5	
	Max	54	54	53	52	

[a] Pa, One-way analysis of variance; Pc, Chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.1.3.1]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV 合計スコア)

(a) ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

m-ITT 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を表 2.7.6.10-5 に，その推移 (調整平均値 ± 標準誤差) を図 2.7.6.10-2 に，それぞれ示す.

主要評価指標である，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，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, 変化量のプラセボ群との差は, 0.04 mg/kg 群で−4.03, 0.08 mg/kg 群で−7.89, 0.12 mg/kg 群で−10.19 であり，スコアの改善には用量反応性があると考えられた.

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 以降に，0.04 mg/kg 群では Week 3 以降に，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.

表 2.7.6.10-5 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	p-value [a]
1	Placebo			67	33.07 (10.83)	−3.61 (0.98)		
	0.04 mg/kg			65	31.20 (10.27)	−4.93 (0.99)	−1.32 [−3.77, 1.13]	0.2903
	0.08 mg/kg			64	31.05 (8.85)	−6.17 (1.00)	−2.56 [−5.03, −0.10]	0.0411
	0.12 mg/kg			66	29.50 (11.28)	−6.61 (1.00)	−3.00 [−5.45, −0.55]	0.0165
2	Placebo			66	31.52 (10.98)	−4.90 (1.11)		
	0.04 mg/kg			66	28.76 (11.17)	−7.43 (1.11)	−2.53 [−5.35, 0.30]	0.0795
	0.08 mg/kg			64	27.19 (9.64)	−9.96 (1.12)	−5.06 [−7.90, −2.22]	0.0005
	0.12 mg/kg			63	25.16 (11.97)	−10.48 (1.13)	−5.57 [−8.41, −2.73]	0.0001
3	Placebo			65	30.65 (11.22)	−5.84 (1.15)		
	0.04 mg/kg			64	26.67 (11.37)	−9.10 (1.16)	−3.26 [−6.23, −0.29]	0.0314
	0.08 mg/kg			64	25.00 (9.81)	−12.16 (1.17)	−6.31 [−9.29, −3.33]	<.0001
	0.12 mg/kg			60	21.70 (11.64)	−13.74 (1.18)	−7.90 [−10.89, −4.91]	<.0001
4	Placebo			64	30.66 (11.31)	−5.93 (1.19)		
	0.04 mg/kg			64	26.41 (11.57)	−9.39 (1.19)	−3.45 [−6.53, −0.38]	0.0279
	0.08 mg/kg			63	23.24 (10.77)	−13.72 (1.20)	−7.79 [−10.88, −4.70]	<.0001
	0.12 mg/kg			55	20.24 (11.95)	−15.47 (1.23)	−9.54 [−12.66, −6.42]	<.0001
5	Placebo			64	30.31 (11.73)	−6.27 (1.24)		
	0.04 mg/kg			62	25.21 (11.19)	−10.40 (1.24)	−4.13 [−7.35, −0.91]	0.0121
	0.08 mg/kg			63	22.75 (11.10)	−14.22 (1.25)	−7.94 [−11.17, −4.72]	<.0001
	0.12 mg/kg			56	19.13 (12.10)	−16.61 (1.28)	−10.33 [−13.60, −7.07]	<.0001
7	Placebo	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 analysis.

Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).

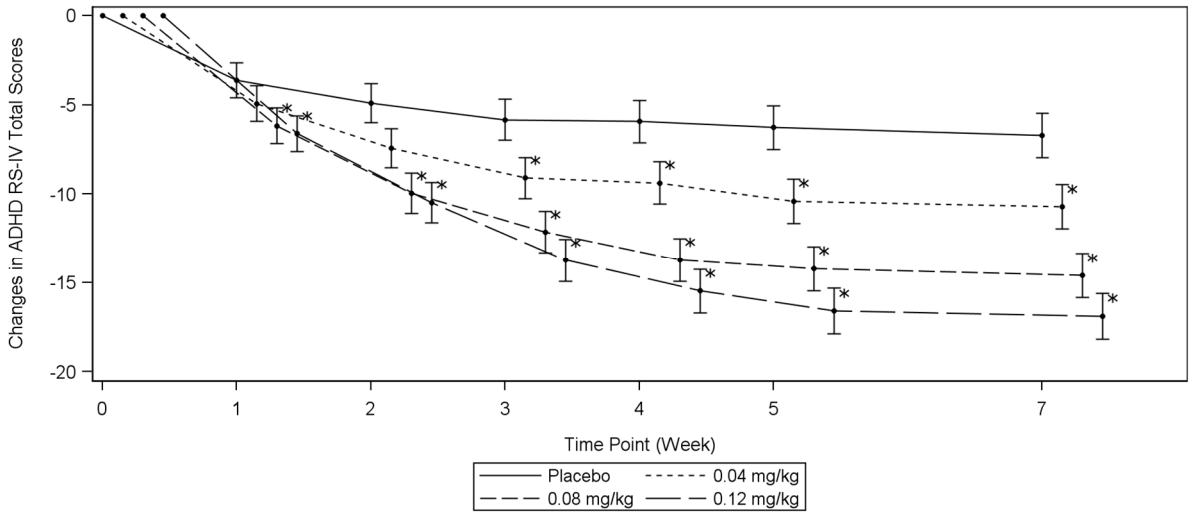
Covariate : Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (<13, >=13).

Covariance Structure : Unstructured.

[a] Multiple comparison, Fixed Sequence Procedure for p-value at Week 7.
First, 0.12 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05. Next, only if it's significant, 0.08 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05. Lastly, if it's significant, 0.04 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.1]

図 2.7.6.10-2　ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (MMRM) (m-ITT)



MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Figure 14.2.1]

(b)　年齢区分別のベースラインからの変化量 (m-ITT)

m-ITT における，年齢区分別 (6～12 歳，13～17 歳) 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を表 2.7.6.10-6 に示す．

6～12 歳の年齢区分では，いずれの実薬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．一方，13～17 歳の年齢区分では，いずれの実薬群でもプラセボ群と比較して改善傾向にはあったが，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こと，及び 13～17 歳の年齢区分ではプラセボ群でも比較的大きな変化がみられたことが考えられる．

表 2.7.6.10-6　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 (MMRM) (m-ITT)

Age Category	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo p-value
<13	Placebo	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]	<.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]	<.0001
>=13	Placebo	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 analysis.

Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age.
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.3]

(c) 性別のベースラインからの変化量 (m-ITT)

m-ITT における，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を表 2.7.6.10-7 に示す.

男性では，いずれの実薬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．一方，女性では，いずれの実薬群でもプラセボ群と比較して改善傾向にあり，かつ用量反応性もあると考えられたが，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こと，及び女性ではプラセボ群でも比較的大きな変化がみられたことが考えられる.

表 2.7.6.10-7 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 (MMRM) (m-ITT)

Sex	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo p-value
Male	Placebo	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
Female	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.4]

(d) ADHD サブタイプ別のベースラインからの変化量 (m-ITT)

m-ITT における，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を表 2.7.6.10-8 に示す．この解析は，治験終了後に追加解析として実施した.

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ため結果の解釈に限界があるが，実薬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.

表 2.7.6.10-8　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 (MMRM) (m-ITT)

ADHD Subtype Category	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	p-value
Combined	Placebo	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
Predominately inattentive	Placebo	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
Predominately hyperactive-impulsive	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured (for Combined and Predominately inattentive). Compound symmetric (for Predominately hyperactive-impulsive)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 ADD Table 2]

(B)　副次評価項目

(a)　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 (m-ITT)

m-ITT における，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を表 2.7.6.10-9 に示す.

0.12 mg/kg 群では全ての評価時点で，0.08 mg/kg 群では Week 2～Week 7 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，Week 5 には 0.04 mg/kg 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.

表 2.7.6.10-9 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 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	p−value
1	Placebo			67	19.72 (4.98)	−2.09 (0.56)		
	0.04 mg/kg			65	18.95 (5.08)	−2.66 (0.57)	−0.57 [−2.00, 0.87]	0.4376
	0.08 mg/kg			64	18.67 (4.82)	−3.01 (0.57)	−0.92 [−2.36, 0.53]	0.2118
	0.12 mg/kg			66	17.48 (5.68)	−3.64 (0.57)	−1.55 [−2.99, −0.11]	0.0345
2	Placebo			66	18.67 (5.15)	−3.05 (0.65)		
	0.04 mg/kg			66	17.29 (5.68)	−4.34 (0.66)	−1.29 [−3.00, 0.42]	0.1375
	0.08 mg/kg			64	16.59 (5.27)	−5.15 (0.67)	−2.10 [−3.82, −0.38]	0.0169
	0.12 mg/kg			63	15.83 (6.56)	−5.23 (0.66)	−2.18 [−3.90, −0.45]	0.0134
3	Placebo			65	18.03 (5.48)	−3.72 (0.69)		
	0.04 mg/kg			64	16.33 (6.09)	−5.17 (0.70)	−1.45 [−3.27, 0.38]	0.1197
	0.08 mg/kg			64	15.55 (5.67)	−6.20 (0.70)	−2.48 [−4.31, −0.65]	0.0082
	0.12 mg/kg			60	13.85 (6.47)	−7.14 (0.71)	−3.42 [−5.26, −1.57]	0.0003
4	Placebo			64	17.80 (5.53)	−3.88 (0.71)		
	0.04 mg/kg			64	16.11 (5.89)	−5.40 (0.71)	−1.51 [−3.38, 0.35]	0.1117
	0.08 mg/kg			63	14.48 (6.16)	−7.20 (0.72)	−3.31 [−5.19, −1.44]	0.0006
	0.12 mg/kg			55	13.11 (6.91)	−7.99 (0.73)	−4.11 [−6.00, −2.21]	<.0001
5	Placebo			64	17.84 (5.85)	−3.83 (0.76)		
	0.04 mg/kg			62	15.42 (5.89)	−6.06 (0.76)	−2.23 [−4.25, −0.20]	0.0315
	0.08 mg/kg			63	14.19 (6.70)	−7.47 (0.77)	−3.64 [−5.68, −1.61]	0.0005
	0.12 mg/kg			56	12.55 (7.24)	−8.55 (0.79)	−4.72 [−6.78, −2.66]	<.0001
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD RS-IV Inattention Subscale Score, Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.2.1.1]

(b) ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

m-ITT における，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を表 2.7.6.10-10 に示す.

0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では，全ての評価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 群では，Week 3～Week 7 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.

表 2.7.6.10-10 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 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	p−value
1	Placebo			67	13.36 (7.82)	−1.62 (0.49)		
	0.04 mg/kg			65	12.25 (6.78)	−2.47 (0.49)	−0.85 [−2.07, 0.38]	0.1756
	0.08 mg/kg			64	12.38 (6.02)	−3.21 (0.49)	−1.59 [−2.82, −0.36]	0.0116
	0.12 mg/kg			66	12.02 (7.05)	−3.18 (0.49)	−1.56 [−2.78, −0.33]	0.0128
2	Placebo			66	12.85 (7.90)	−1.96 (0.55)		
	0.04 mg/kg			66	11.47 (6.86)	−3.28 (0.55)	−1.32 [−2.72, 0.08]	0.0649
	0.08 mg/kg			64	10.59 (6.23)	−4.87 (0.55)	−2.90 [−4.31, −1.49]	<.0001
	0.12 mg/kg			63	9.33 (6.73)	−5.48 (0.55)	−3.51 [−4.92, −2.10]	<.0001
3	Placebo			65	12.62 (7.66)	−2.24 (0.57)		
	0.04 mg/kg			64	10.34 (6.46)	−4.14 (0.57)	−1.91 [−3.37, −0.44]	0.0110
	0.08 mg/kg			64	9.45 (5.98)	−6.01 (0.57)	−3.77 [−5.25, −2.30]	<.0001
	0.12 mg/kg			60	7.85 (6.62)	−6.85 (0.58)	−4.61 [−6.09, −3.13]	<.0001
4	Placebo			64	12.86 (7.75)	−2.16 (0.59)		
	0.04 mg/kg			64	10.30 (6.79)	−4.19 (0.59)	−2.03 [−3.57, −0.49]	0.0100
	0.08 mg/kg			63	8.76 (6.44)	−6.59 (0.60)	−4.43 [−5.97, −2.88]	<.0001
	0.12 mg/kg			55	7.13 (6.55)	−7.71 (0.61)	−5.54 [−7.11, −3.98]	<.0001
5	Placebo			64	12.47 (7.81)	−2.55 (0.60)		
	0.04 mg/kg			62	9.79 (6.40)	−4.57 (0.60)	−2.02 [−3.58, −0.46]	0.0116
	0.08 mg/kg			63	8.56 (6.47)	−6.80 (0.60)	−4.25 [−5.82, −2.69]	<.0001
	0.12 mg/kg			56	6.57 (6.24)	−8.29 (0.62)	−5.75 [−7.33, −4.16]	<.0001
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD RS-IV Hyperactivity-Impulsivity Subscale Score, Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.2.2.1]

(c) Conners 3 不注意サブスケールスコア

m-ITT における，Conners 3 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を表 2.7.6.10-11 に示す.

0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で，Week 5，Week 7 ともに，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.

表 2.7.6.10-11 Conners 3 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 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo p−value
5	Placebo			64	18.83 (5.83)	−1.44 (0.67)		
	0.04 mg/kg			62	17.74 (5.85)	−2.71 (0.68)	−1.26 [−2.99, 0.46]	0.1507
	0.08 mg/kg			63	16.30 (6.44)	−3.50 (0.68)	−2.05 [−3.78, −0.33]	0.0199
	0.12 mg/kg			56	15.27 (6.20)	−4.27 (0.71)	−2.83 [−4.61, −1.05]	0.0020
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Conners 3 Inattention Subscale Score, Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.3.1.1]

(d) Conners 3 多動性-衝動性サブスケールスコア

m-ITT における，Conners 3 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を表 2.7.6.10-12 に示す.

全ての実薬群で，Week 5，Week 7 ともに，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.

表 2.7.6.10-12 Conners 3 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 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo p−value
5	Placebo			64	15.91 (8.86)	−2.13 (0.76)		
	0.04 mg/kg			62	13.55 (8.31)	−4.41 (0.77)	−2.28 [−4.22, −0.34]	0.0212
	0.08 mg/kg			63	12.92 (8.17)	−5.21 (0.77)	−3.08 [−5.02, −1.15]	0.0019
	0.12 mg/kg			56	11.00 (7.06)	−7.42 (0.80)	−5.29 [−7.28, −3.29]	<.0001
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Conners 3 Hyperactivity-Impulsivity Subscale Score, Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.3.2.1]

(e) Conners 3 不注意 + 多動性-衝動性サブスケール合計スコア

m-ITT における，Conners 3 不注意 + 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースライン

からの変化量を表 2.7.6.10-13 に示す.

全ての実薬群で，Week 5，Week 7 ともに，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.

表 2.7.6.10-13　Conners 3 不注意 + 多動性-衝動性サブスケール合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo p−value
5	Placebo			64	34.73 (12.15)	−3.65 (1.29)		
	0.04 mg/kg			62	31.29 (12.31)	−7.21 (1.30)	−3.56 [−6.86, −0.26]	0.0347
	0.08 mg/kg			63	29.22 (13.09)	−8.72 (1.31)	−5.07 [−8.37, −1.78]	0.0027
	0.12 mg/kg			56	26.27 (11.39)	−11.66 (1.36)	−8.01 [−11.41, −4.61]	<.0001
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Conners 3 Inattention plus Hyperactivity−Impulsivity Subscale Score, Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.3.5.1]

(f)　Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコア

m-ITT における，Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-14 に示す.

0.12 mg/kg 群で，Week 5，Week 7 ともに，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.

表 2.7.6.10-14　Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo p−value
5	Placebo			64	9.55 (5.68)	−0.59 (0.48)		
	0.04 mg/kg			62	9.50 (5.26)	−1.60 (0.48)	−1.01 [−2.25, 0.24]	0.1124
	0.08 mg/kg			63	8.48 (5.42)	−1.82 (0.49)	−1.23 [−2.47, 0.01]	0.0521
	0.12 mg/kg			56	8.59 (5.50)	−2.60 (0.51)	−2.00 [−3.29, −0.72]	0.0023
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Conners 3 Oppositional Defiant Disorder Subscale Score, Age Category (<13, >=13).

Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.3.3.1]

(g) Conners 3 素行障害サブスケールスコア

m-ITT における，Conners 3 素行障害サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-15 に示す.

0.08 mg/kg 群では Week 5 及び Week 7 で, 0.04 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 5 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.

表 2.7.6.10-15 Conners 3 素行障害サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	p−value
5	Placebo			64	4.98 (4.54)	−0.32 (0.34)		
	0.04 mg/kg			62	4.85 (4.53)	−1.29 (0.34)	−0.96 [−1.84, −0.08]	0.0318
	0.08 mg/kg			63	4.71 (4.82)	−1.57 (0.34)	−1.25 [−2.13, −0.37]	0.0055
	0.12 mg/kg			56	3.88 (3.73)	−1.89 (0.36)	−1.57 [−2.47, −0.67]	0.0007
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Conners 3 Conduct Disorder Subscale Score, Age Category (<13, >=13).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.3.4.1]

(h) CGI-I 改善率

m-ITT における 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 2.7.6.10-16 に示す.

0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では，Week 2～Week 7 及び最終観測時点で，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 2.7.6.10-16 CGI-I 改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Observed Value n	Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [Approximate 95% Confidence Interval] [a]	vs Placebo p-value [b]
1	Placebo	67	4 (6.0)		
	0.04 mg/kg	65	6 (9.2)	3.26 [−6.48, 13.41]	0.5279
	0.08 mg/kg	64	7 (10.9)	4.97 [−5.09, 15.57]	0.3578
	0.12 mg/kg	66	7 (10.6)	4.64 [−5.33, 15.00]	0.3649
2	Placebo	66	6 (9.1)		
	0.04 mg/kg	66	9 (13.6)	4.55 [−6.73, 15.93]	0.5847
	0.08 mg/kg	64	16 (25.0)	15.91 [2.94, 28.68]	0.0194
	0.12 mg/kg	63	16 (25.4)	16.31 [3.24, 29.20]	0.0186
3	Placebo	65	9 (13.8)		
	0.04 mg/kg	64	10 (15.6)	1.78 [−10.73, 14.33]	0.8085
	0.08 mg/kg	64	22 (34.4)	20.53 [5.77, 34.32]	0.0075
	0.12 mg/kg	60	24 (40.0)	26.15 [10.69, 40.31]	0.0011
4	Placebo	64	9 (14.1)		
	0.04 mg/kg	64	18 (28.1)	14.06 [−0.16, 27.71]	0.0819
	0.08 mg/kg	63	26 (41.3)	27.21 [11.74, 41.12]	0.0007
	0.12 mg/kg	55	30 (54.5)	40.48 [23.72, 54.50]	<.0001
5	Placebo	64	8 (12.5)		
	0.04 mg/kg	62	15 (24.2)	11.69 [−1.93, 25.09]	0.1088
	0.08 mg/kg	63	24 (38.1)	25.60 [10.56, 39.33]	0.0010
	0.12 mg/kg	56	32 (57.1)	44.64 [28.07, 58.15]	<.0001
7	Placebo	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
Last observation	Placebo	67	11 (16.4)		
	0.04 mg/kg	66	20 (30.3)	13.89 [−0.54, 27.70]	0.0672
	0.08 mg/kg	65	26 (40.0)	23.58 [8.26, 37.60]	0.0035
	0.12 mg/kg	66	36 (54.5)	38.13 [22.14, 51.53]	<.0001

Improvement is defined as CGI-I score of 1 (Very much improved) or 2 (Much improved).
[a] Newcombe hybrid score method
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.4.1.1]

(i) CGI-S 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)

m-ITT において，CGI-S で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を，表 2.7.6.10-17 に示す.

0.12 mg/kg 群では，Week 4～Week 7 及び最終観測時点で，プラセボ群と比較して統計的に有意に，正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合が高かった.

表 2.7.6.10-17 CGI-S 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)

Time Point (Week)	Treatment Group	Observed Value n	Number and Percentage of Normal/ borderline mentally ill (%)	vs Placebo Difference of Incidence [Approximate 95% Confidence Interval] [a]	vs Placebo p−value [b]
Baseline	Placebo	67	0		
	0.04 mg/kg	66	0	–––	–––
	0.08 mg/kg	65	0	–––	–––
	0.12 mg/kg	66	0	–––	–––
1	Placebo	67	0		
	0.04 mg/kg	65	1 (1.5)	1.54 [−4.03, 8.21]	0.4924
	0.08 mg/kg	64	0	–––	–––
	0.12 mg/kg	66	2 (3.0)	3.03 [−2.82, 10.39]	0.2444
2	Placebo	66	1 (1.5)		
	0.04 mg/kg	66	2 (3.0)	1.52 [−5.42, 8.98]	1.0000
	0.08 mg/kg	64	0	−1.52 [−8.10, 4.28]	1.0000
	0.12 mg/kg	63	2 (3.2)	1.66 [−5.31, 9.44]	0.6134
3	Placebo	65	1 (1.5)		
	0.04 mg/kg	64	2 (3.1)	1.59 [−5.46, 9.26]	0.6191
	0.08 mg/kg	64	1 (1.6)	0.02 [−6.77, 6.91]	1.0000
	0.12 mg/kg	60	4 (6.7)	5.13 [−2.68, 14.47]	0.1937
4	Placebo	64	1 (1.6)		
	0.04 mg/kg	64	2 (3.1)	1.56 [−5.58, 9.24]	1.0000
	0.08 mg/kg	63	4 (6.3)	4.79 [−3.00, 13.75]	0.2076
	0.12 mg/kg	55	6 (10.9)	9.35 [0.42, 20.34]	0.0478
5	Placebo	64	1 (1.6)		
	0.04 mg/kg	62	2 (3.2)	1.66 [−5.50, 9.56]	0.6160
	0.08 mg/kg	63	4 (6.3)	4.79 [−3.00, 13.75]	0.2076
	0.12 mg/kg	56	12 (21.4)	19.87 [8.82, 32.32]	0.0006
7	Placebo	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
Last observation	Placebo	67	2 (3.0)		
	0.04 mg/kg	66	1 (1.5)	−1.47 [−8.84, 5.46]	1.0000
	0.08 mg/kg	65	3 (4.6)	1.63 [−6.24, 10.01]	0.6779
	0.12 mg/kg	66	12 (18.2)	15.20 [4.78, 26.37]	0.0046

Normal/borderline mentally ill is defined as CGI−S score of 1 (Normal, not at all ill) or 2 (Borderline mentally ill).
[a] Newcombe hybrid score method
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.5.1.1]

(j) PGA 改善率 (m-ITT)

m-ITT における 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 2.7.6.10-18 に示す.

0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 2～Week 7 及び最終観測時点で，0.04 mg/kg 群では Week 7 及び最終観測時点で，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 2.7.6.10-18 PGA 改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Observed Value n	Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [Approximate 95% Confidence Interval] [a]	p−value [b]
1	Placebo	67	5 (7.5)		
	0.04 mg/kg	65	6 (9.2)	1.77 [−8.36, 12.15]	0.7618
	0.08 mg/kg	64	8 (12.5)	5.04 [−5.67, 16.15]	0.3908
	0.12 mg/kg	66	7 (10.6)	3.14 [−7.21, 13.73]	0.5610
2	Placebo	66	5 (7.6)		
	0.04 mg/kg	66	11 (16.7)	9.09 [−2.34, 20.68]	0.1812
	0.08 mg/kg	64	16 (25.0)	17.42 [4.73, 30.00]	0.0085
	0.12 mg/kg	63	20 (31.7)	24.17 [10.62, 37.16]	0.0007
3	Placebo	65	8 (12.3)		
	0.04 mg/kg	64	10 (15.6)	3.32 [−8.96, 15.64]	0.6205
	0.08 mg/kg	64	19 (29.7)	17.38 [3.29, 30.84]	0.0179
	0.12 mg/kg	60	23 (38.3)	26.03 [10.88, 40.00]	0.0009
4	Placebo	64	8 (12.5)		
	0.04 mg/kg	64	15 (23.4)	10.94 [−2.52, 24.10]	0.1663
	0.08 mg/kg	63	23 (36.5)	24.01 [9.11, 37.74]	0.0019
	0.12 mg/kg	55	29 (52.7)	40.23 [23.71, 54.18]	<.0001
5	Placebo	64	9 (14.1)		
	0.04 mg/kg	62	14 (22.6)	8.52 [−5.11, 22.00]	0.2535
	0.08 mg/kg	63	23 (36.5)	22.45 [7.35, 36.39]	0.0042
	0.12 mg/kg	56	33 (58.9)	44.87 [28.08, 58.42]	<.0001
7	Placebo	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]	<.0001
Last observation	Placebo	67	9 (13.4)		
	0.04 mg/kg	66	20 (30.3)	16.87 [2.78, 30.30]	0.0216
	0.08 mg/kg	65	25 (38.5)	25.03 [10.15, 38.67]	0.0013
	0.12 mg/kg	66	35 (53.0)	39.60 [23.97, 52.70]	<.0001

Improvement is defined as PGA score of 1 (Very much improved) or 2 (Much improved).
[a] Newcombe hybrid score method
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.6.1.1]

(k) QCD 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量 (m-ITT)

m-ITT における QCD 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.10-19 に示す.

検定は行わなかったが，全ての評価時点で，実薬群のスコアの平均値がプラセボ群と比較して高かった.

表 2.7.6.10-19 QCD 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量 (m-ITT)

Time Point (Week)	Statistics	Placebo N=67	0.04 mg/kg N=66	0.08 mg/kg N=65	0.12 mg/kg N=66
1	n	67	65	64	66
	Mean	1.82	2.43	2.30	2.05
	SD	4.72	5.05	6.26	5.92
	Min	−10.0	−6.0	−14.0	−21.0
	Median	2.0	1.0	2.0	2.0
	Max	13.0	16.0	21.0	17.0
2	n	66	66	64	64
	Mean	1.82	2.74	4.14	4.13
	SD	4.98	5.83	7.20	7.30
	Min	−9.0	−11.0	−9.0	−21.0
	Median	1.0	2.0	3.0	4.0
	Max	12.0	19.0	23.0	23.0
3	n	65	64	64	60
	Mean	2.29	3.88	4.56	5.68
	SD	5.57	6.78	7.54	7.41
	Min	−11.0	−8.0	−15.0	−19.0
	Median	3.0	2.5	3.0	5.0
	Max	13.0	24.0	29.0	25.0
4	n	64	64	63	55
	Mean	3.16	4.17	5.19	5.95
	SD	6.97	8.69	7.78	7.52
	Min	−20.0	−24.0	−19.0	−18.0
	Median	3.0	4.0	4.0	5.0
	Max	21.0	28.0	21.0	24.0
5	n	64	62	63	56
	Mean	3.48	5.53	5.84	6.93
	SD	7.04	8.21	8.26	8.65
	Min	−11.0	−13.0	−18.0	−17.0
	Median	2.5	5.0	7.0	6.0
	Max	21.0	32.0	22.0	27.0
7	n	62	61	61	54
	Mean	3.24	5.70	6.03	6.85
	SD	6.70	7.26	8.64	9.03
	Min	−11.0	−9.0	−11.0	−18.0
	Median	3.5	5.0	4.0	6.0
	Max	21.0	26.0	32.0	30.0
Last observation	n	67	66	65	66
	Mean	3.01	5.06	5.58	6.38
	SD	6.92	7.95	8.60	8.44
	Min	−11.0	−24.0	−11.0	−18.0
	Median	3.0	4.0	4.0	5.0
	Max	21.0	26.0	32.0	30.0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.7.1.2]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

治験薬の投与期間及び総投与量を表 2.7.6.10-20 に示す.

ほとんどの被験者が 7 週間以上治験薬を投与された. S-877503 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.

表 2.7.6.10-20 治験薬の投与期間及び総投与量 (安全性解析対象集団)

		Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
Duration of study treatment (days)	n	67	66	65	66
	Mean	60.0	59.7	59.9	55.2
	SD	9.6	9.9	9.4	16.6
	Min	7	9	8	8
	Median	63.0	63.0	63.0	63.0
	Max	63	63	63	63
Duration of study treatment (week)	<1	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.5)
	>=2 to <3	1 (1.5)	1 (1.5)	0	3 (4.5)
	>=3 to <4	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
	>=4 to <5	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)
	>=5 to <7	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
	>=7 to <9	23 (34.3)	23 (34.8)	28 (43.1)	11 (16.7)
	>=9	41 (61.2)	40 (60.6)	33 (50.8)	43 (65.2)
Total Dosage (mg)	n	67	66	65	66
	Mean	0.0	68.9	105.4	133.4
	SD	0.0	26.1	48.3	68.8
	Min	0	9	8	9
	Median	0.0	62.0	102.0	135.0
	Max	0	126	251	274

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.1.1]

(B) 有害事象の要約

治験薬投与下の有害事象 (TEAE) 及び治験薬との因果関係がありと判定された TEAE (副作用) の発現状況の要約を表 2.7.6.10-21 に示す.

治験期間中の死亡例，重篤な TEAE，及び高度な TEAE の発現はなかった.

TEAE は，0.04 mg/kg 群で 66 例中 50 例 (75.8%) に 118 件，0.08 mg/kg 群で 65 例中 53 例 (81.5%) に 124 件，0.12 mg/kg 群で 66 例中 61 例 (92.4%) に 169 件，プラセボ群で 67 例中 41 例 (61.2%) に 70 件発現した．TEAE 発現率は，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に高かった.

中止に至った TEAE は，0.04 mg/kg 群で 1 例に 1 件，0.08 mg/kg 群で 1 例に 2 件，0.12 mg/kg 群で 10 例に 15 件，プラセボ群で 2 例に 2 件発現した．中止に至った TEAE の発現率は，0.12 mg/kg 群で，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった.

副作用は，0.04 mg/kg 群で 66 例中 30 例 (45.5%) に 52 件，0.08 mg/kg 群で 65 例中 29 例 (44.6%) に 50 件，0.12 mg/kg 群で 66 例中 45 例 (68.2%) に 100 件，プラセボ群で 67 例中 12 例 (17.9%) に 15 件発現した．副作用発現率は，全ての実薬群でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった.

表 2.7.6.10-21 TEAE 及び副作用の発現状況の要約

	Placebo N=67	0.04 mg/kg N=66	0.08 mg/kg N=65	0.12 mg/kg N=66
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)				
- Number of patients	41	50	53	61
- (Number of events)	(70)	(118)	(124)	(169)
- Percentage of patients (%)	61.2	75.8	81.5	92.4
- 95% Confidence interval (%)	(48.5, 72.9)	(63.6, 85.5)	(70.0, 90.1)	(83.2, 97.5)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		0.0931	0.0124	<.0001
Deaths				
- Number of patients	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 5.4)	(0.0, 5.4)	(0.0, 5.5)	(0.0, 5.4)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		---	---	---
Serious TEAEs				
- Number of patients	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 5.4)	(0.0, 5.4)	(0.0, 5.5)	(0.0, 5.4)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		---	---	---
TEAEs leading to withdrawal of study drug				
- Number of patients	2	1	1	10
- (Number of events)	(2)	(1)	(2)	(15)
- Percentage of patients (%)	3.0	1.5	1.5	15.2
- 95% Confidence interval (%)	(0.4, 10.4)	(0.0, 8.2)	(0.0, 8.3)	(7.5, 26.1)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		1.0000	1.0000	0.0165
Severe TEAEs				
- Number of patients	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 5.4)	(0.0, 5.4)	(0.0, 5.5)	(0.0, 5.4)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		---	---	---
Treatment-emergent adverse drug reactions				
- Number of patients	12	30	29	45
- (Number of events)	(15)	(52)	(50)	(100)
- Percentage of patients (%)	17.9	45.5	44.6	68.2
- 95% Confidence interval (%)	(9.6, 29.2)	(33.1, 58.2)	(32.3, 57.5)	(55.6, 79.1)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		0.0008	0.0013	<.0001

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2.1]

(C) 有害事象・副作用の一覧

TEAE の種類別発現頻度を表 2.7.6.10-22 に，副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.10-23 に，それぞれ示す.

いずれかの投与群で発現率 10%以上であった TEAE は，傾眠，頭痛，徐脈，血圧低下，及び鼻咽頭炎であった．鼻咽頭炎は全て治験薬との因果関係が否定されたが，その他の事象は

ほとんどの症例 (傾眠 : 86 例中 77 例，頭痛 : 26 例中 19 例，徐脈 : 10 例中 10 例，血圧低下 : 11 例中 11 例) で治験薬との因果関係あり (副作用) と判定された.

いずれかの投与群で発現率 5%以上 (10%以上を除く) であった TEAE は，食欲減退，低血圧，腹痛，下痢，便秘，嘔吐，遺尿，倦怠感，インフルエンザ，及び挫傷であった．このうちインフルエンザ及び挫傷は全て治験薬との因果関係が否定されたが，その他の事象は多くの症例 (食欲減退 : 9 例中 5 例，低血圧 : 9 例中 9 例，腹痛 : 13 例中 8 例，下痢 : 13 例中 3 例，便秘 : 6 例中 4 例，嘔吐 : 7 例中 2 例，遺尿 : 9 例中 6 例，倦怠感 : 10 例中 10 例) で治験薬との因果関係あり (副作用) と判定された.

表 2.7.6.10-22 TEAE の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
Patients with any TEAEs	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)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo 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	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)
- 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)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
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)
- 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

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.3.1j]

表 2.7.6.10-23 副作用の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
Patients with any Adverse Drug Reaction	12 (17.9)	30 (45.5)	29 (44.6)	45 (68.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.5)	0	0
- 胃腸炎	0	1 (1.5)	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (3.0)
- 食欲減退	0	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)
- 食欲亢進	0	1 (1.5)	0	0
精神障害	1 (1.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.1)
- 中期不眠症	0	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)
- 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
神経系障害	5 (7.5)	22 (33.3)	23 (35.4)	33 (50.0)
- 傾眠	4 (6.0)	20 (30.3)	20 (30.8)	33 (50.0)
- 頭痛	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (9.2)	7 (10.6)
- 浮動性めまい	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0
- 体位性めまい	0	0	0	1 (1.5)
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)
- 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	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)
- 鼻出血	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
- 口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	1 (1.5)	4 (6.1)	5 (7.7)	8 (12.1)
- 腹痛	0	3 (4.5)	2 (3.1)	3 (4.5)
- 下痢	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
- 便秘	0	0	1 (1.5)	3 (4.5)
- 嘔吐	0	0	0	2 (3.0)
- 悪心	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
- 呼気臭	0	0	1 (1.5)	0
- 口内炎	1 (1.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0	0	0
- 薬疹	1 (1.5)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)
- 遺尿	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)
- 頻尿	0	0	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.5)	4 (6.1)	2 (3.1)	6 (9.1)
- 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
- 疲労	0	1 (1.5)	0	0
- 異常感	0	0	0	1 (1.5)
- 口渇	0	0	0	1 (1.5)
- 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

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
- 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

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.6j]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中の死亡例，及び重篤な TEAE は発現しなかった．

(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 TEAE の一覧を表 2.7.6.10-24 に示す．

中止に至った TEAE の内訳は，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 (いずれも被験者 ID : 8CN104，0.12 mg/kg 群)，並びに徐脈の 1 例 (被験者 ID : 8DT103，0.12 mg/kg 群) は 3 mg 投与時に発現し，その他は全て 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，薬疹以外はいずれも処置を要することなく回復した．

表 2.7.6.10-24　投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	8CQ101	20	男/アジア人	10	薬疹 [薬疹]	20	回復	9	中等度	中止	関連あり
	8EB201	49	男/アジア人	11	徐脈 [徐脈]	36	回復	14	中等度	中止	関連あり
0.04 mg/kg	8CA202	49	男/アジア人	11	心電図QT延長 [QT延長]	35	回復	14	軽度	中止	関連あり
0.08 mg/kg	8ED203	8	男/アジア人	9	傾眠 [傾眠]	8	回復	8	軽度	中止	関連あり
					倦怠感 [倦怠感]	8	回復	8	軽度	中止	関連あり
0.12 mg/kg	8CC201	24	男/アジア人	7	傾眠 [傾眠]	11	回復	14	中等度	中止	関連あり
	8CN104	38	男/アジア人	11	洞性徐脈 [洞性徐脈]	24	回復	14	中等度	中止	関連あり
					血圧低下 [血圧低下]	24	回復	14	中等度	中止	関連あり
	8CP106	11	女/アジア人	8	傾眠 [眠気]	9	回復	3	中等度	中止	関連あり
	8DP201	9	男/アジア人	6	低血圧 [低血圧]	2	回復	12	中等度	中止	関連あり
	8DR202	14	男/アジア人	6	傾眠 [眠気]	5	回復	10	中等度	中止	関連あり
	8DS105	28	男/アジア人	7	血圧低下 [血圧低下]	15	回復	21	軽度	中止	関連あり
	8DT103	21	男/アジア人	11	徐脈 [徐脈]	22	回復	7	中等度	中止	関連あり
	8EB202	17	男/アジア人	9	傾眠 [眠気]	2	回復	10	軽度	中止	関連あり
					嘔吐 [悪心，嘔吐]	6	回復	6	中等度	中止	関連あり
					倦怠 [全身倦怠感]	6	回復	6	中等度	中止	関連あり
					頭痛 [頭痛]	9	回復	3	中等度	中止	関連あり
					腹痛 [腹痛]	11	回復	1	軽度	中止	関連あり
	8EB205	17	男/アジア人	8	徐脈 [徐脈]	9	回復	9	軽度	中止	関連あり
	8FC102	36	男/アジア人	10	傾眠 [傾眠]	8	回復	35	軽度	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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Listing 16.2.7.4j]

(F)　特に注目すべき有害事象

治験実施計画書では定めていなかったが，海外で実施された試験では特に注目した有害事象であり，かつ本治験でも発現がみられた事象である傾眠を，特に注目すべき有害事象とした．

傾眠の発現状況を表 2.7.6.10-25 に示す．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．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 (A3131) 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．

表 2.7.6.10-25 傾眠の発現状況

	Placebo N=67 n (%)	0.04 mg/kg N=66 n (%)	0.08 mg/kg N=65 n (%)	0.12 mg/kg N=66 n (%)
Patients with any Adverse Drug Reaction	12 (17.9)	30 (45.5)	29 (44.6)	45 (68.2)
傾眠の発現症例	4 (6.0)	22 (33.3)	24 (36.9)	36 (54.5)
重症度別				
Severe	0	0	0	0
Moderate	0	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (7.6)
Mild	4 (6.0)	21 (31.8)	23 (35.4)	31 (47.0)
転帰別				
Fatal	0	0	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
Not recovered/not resolved	0	0	0	0
Recovering/resolving	0	0	0	0
Recovered/resolved	3 (4.5)	14 (21.2)	19 (29.2)	29 (43.9)
Unknown	0	0	0	0
Not determined	1 (1.5)	8 (12.1)	5 (7.7)	7 (10.6)
因果関係別				
Yes	4 (6.0)	20 (30.3)	20 (30.8)	33 (50.0)
No	0	2 (3.0)	4 (6.2)	3 (4.5)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.3.1j, Table 14.3.1.4.1j, Table 14.3.1.5.1j, Table 14.3.1.6j]

(G) 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，いずれも投与前後で大きな変動はみられなかった．

(H) 血圧及び脈拍数

拡張期血圧，収縮期血圧，及び脈拍数は，プラセボ群では治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったのに対し，実薬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．

(I) 体重

体重は，いずれの投与群でも増加がみられた (最終評価時での変化量の平均値の範囲 : 1.01～1.28 kg)．なお，増加量に，実薬群とプラセボ群との間でほとんど差はみられなかった．

(J) 心電図

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，異常判定例数に，実薬群とプラセボ群との間でほとんど差はみられなかった．

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はみられなかったのに対し，

実薬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はみられなかったのに対し，実薬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，実薬群，プラセボ群ともに治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかった．

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 (被験者 ID : 8CA202)，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．

(K) C-SSRS

C-SSRS の調査の結果，異常は認められなかったため，自殺企図又は自殺念慮に関連する有害事象の報告はなかった．

(6) 割付方法の適切性及び群間の比較可能性

本治験での体重別の目標用量は表 2.7.6.10-26 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 (表 2.7.6.10-4 参照)．そのため，本治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，本治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 2.7.6.10-28) ことから，S-877503 の有効性について本治験に基づいて考察することは可能と考える．

表 2.7.6.10-26　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)	• 体重 25 kg 以上 50 kg 未満：1 mg • 体重 50 kg 以上 75 kg 未満：2 mg • 体重 75 kg 以上：3 mg
0.08 mg/kg 群 (0.04 mg/kg 超～0.08 mg/kg 以下)	• 体重 17 kg 以上 25 kg 未満：1 mg • 体重 25 kg 以上 38 kg 未満：2 mg • 体重 38 kg 以上 50 kg 未満：3 mg • 体重 50 kg 以上 63 kg 未満：4 mg • 体重 63 kg 以上 75 kg 未満：5 mg • 体重 75 kg 以上：6 mg
0.12 mg/kg 群 (0.08 mg/kg 超～0.12 mg/kg 以下)	• 体重 17 kg 以上 25 kg 未満：2 mg • 体重 25 kg 以上 34 kg 未満：3 mg • 体重 34 kg 以上 42 kg 未満：4 mg • 体重 42 kg 以上 50 kg 未満：5 mg • 体重 50 kg 以上 75 kg 未満：6 mg
プラセボ群	• 0 mg

S-877503 の各用量群とプラセボ群との比較により S-877503 の各用量の有効性を考察することの適切性についての考察，及び追加解析の結果を以下に示す．

(A)　S-877503 の各用量群とプラセボ群との比較により S-877503 の有効性を考察することの適切性

S-877503 の各用量群とプラセボ群との比較により S-877503 の各用量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．

(B)　追加解析の結果

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 2.7.6.10-27 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 2.7.6.10-27 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)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	p-value [a]
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (<13, >=13).
[a] Multiple comparison, Fixed Sequence Procedure for p-value at Week 7.
At first, 0.12 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05. Next, only if it's significant, 0.08 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05. At last, if it's significant, 0.04 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05.

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 2.7.6.10-28).

表 2.7.6.10-28 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)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	p-value [a]
7	Placebo	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 analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (<13, >=13), Body Weight Category (<25, 25<= <75, >=75).
[a] Multiple comparison, Fixed Sequence Procedure for p-value at Week 7.
At first, 0.12 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05. Next, only if it's significant, 0.08 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05. At last, if it's significant, 0.04 mg/kg vs Placebo is compared under significance level 0.05.

2.7.6.10.3 結論

有効性：

- 主要評価指標である，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 7) における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，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，変化量のプラセボ群との差は，0.04 mg/kg 群で−4.03，0.08 mg/kg 群で−7.89，0.12 mg/kg 群で−10.19 であり，スコアの改善には用量反応性があると考えられた．
- ADHD-RS-IV 合計スコアの評価時点別のベースラインからの変化量の調整平均値は，0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 1 以降に，0.04 mg/kg 群では Week 3 以降に，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．
- 年齢区分別 (6〜12 歳, 13〜17 歳) 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は，6〜12 歳の年齢区分では，いずれの実薬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．一方，13〜17 歳の年齢区分では，いずれの実薬群でもプラセボ群と比較して改善傾向にはあったが，統計的有意差は認められなかった．
- 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は，男性では，いずれの実薬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．一方，女性では，いずれの実薬群でもプラセボ群と比較して改善傾向にあり，かつ用量反応性もあると考えられたが，統計的有意差は認められなかった．
- 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は，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ため結果の解釈に限界があるが，実薬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．
- 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の調整平均値は，0.12 mg/kg 群では全ての評価時点で，0.08 mg/kg 群では Week 2〜Week 7 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，Week 5 には 0.04 mg/kg 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．
- 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の調整平均値は，0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では，全ての評価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 群では，Week 3〜Week 7 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．
- Conners 3 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の調整平均値は，0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群で，Week 5，Week 7 ともに，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．
- Conners 3 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の調整平均値

は，全ての実薬群で，Week 5，Week 7 ともに，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．

- Conners 3 不注意 + 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の調整平均値は，全ての実薬群で，Week 5，Week 7 ともに，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．
- Conners 3 反抗挑戦性障害サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値は，0.12 mg/kg 群で，Week 5，Week 7 ともに，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．
- Conners 3 素行障害サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値は，0.08 mg/kg 群では Week 5 及び Week 7 で，0.04 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 5 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．
- 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) は，0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群の Week 2～Week 7 及び最終観測時点で，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．
- CGI-S で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は，0.12 mg/kg 群の Week 4～Week 7 及び最終観測時点で，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．
- 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) は，0.08 mg/kg 群及び 0.12 mg/kg 群では Week 2～Week 7 及び最終観測時点で，0.04 mg/kg 群では Week 7 及び最終観測時点で，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．
- QCD 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量は，全ての評価時点で，実薬群のスコアの平均値がプラセボ群と比較して高かった (検定せず).

安全性：

- 治験期間中の死亡例，重篤な TEAE，及び高度な TEAE の発現はなかった．
- TEAE は，0.04 mg/kg 群で 66 例中 50 例 (75.8%) に 118 件，0.08 mg/kg 群で 65 例中 53 例 (81.5%) に 124 件，0.12 mg/kg 群で 66 例中 61 例 (92.4%) に 169 件，プラセボ群で 67 例中 41 例 (61.2%) に 70 件発現した．TEAE 発現率は，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に高かった．
- 中止に至った TEAE は，0.04 mg/kg 群で 1 例に 1 件，0.08 mg/kg 群で 1 例に 2 件，0.12 mg/kg 群で 10 例に 15 件，プラセボ群で 2 例に 2 件発現した．中止に至った TEAE の発現率は，0.12 mg/kg 群で，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．
- 副作用は，0.04 mg/kg 群で 66 例中 30 例 (45.5%) に 52 件，0.08 mg/kg 群で 65 例中 29 例 (44.6%) に 50 件，0.12 mg/kg 群で 66 例中 45 例 (68.2%) に 100 件，プラセボ群で 67 例中 12 例 (17.9%) に 15 件発現した．副作用発現率は，全ての実薬群でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．
- いずれかの投与群で発現率 10%以上であった TEAE は，傾眠，頭痛，徐脈，血圧低下，及び鼻咽頭炎であった．鼻咽頭炎は全て治験薬との因果関係が否定されたが，その他の

事象はほとんどの症例 (傾眠 : 86 例中 77 例，頭痛 : 26 例中 19 例，徐脈 : 10 例中 10 例，血圧低下 : 11 例中 11 例) で治験薬との因果関係あり (副作用) と判定された.

- いずれかの投与群で発現率 5%以上 (10%以上を除く) であった TEAE は，食欲減退，低血圧，腹痛，下痢，便秘，嘔吐，遺尿，倦怠感，インフルエンザ，及び挫傷であった．このうちインフルエンザ及び挫傷は全て治験薬との因果関係が否定されたが，その他の事象は多くの症例 (食欲減退 : 9 例中 5 例，低血圧 : 9 例中 9 例，腹痛 : 13 例中 8 例，下痢 : 13 例中 3 例，便秘 : 6 例中 4 例，嘔吐 : 7 例中 2 例，遺尿 : 9 例中 6 例，倦怠感 : 10 例中 10 例) で治験薬との因果関係あり (副作用) と判定された.
- 特に注目すべき有害事象とした傾眠は, 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. 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 (A3131) 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.
- 臨床検査値は，いずれの項目でも投与前後で大きな変動はみられなかった.
- 拡張期血圧，収縮期血圧，及び脈拍数は，プラセボ群では治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったのに対し，実薬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.
- 体重は，いずれの投与群でも増加がみられた (最終評価時での変化量の平均値の範囲 : 1.01～1.28 kg). なお, 増加量に, 実薬群とプラセボ群との間でほとんど差はみられなかった.
- 心電図の正異判定の結果，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，異常判定例数に，実薬群とプラセボ群との間でほとんど差はみられなかった．各パラメータのうち，心拍数では治験薬投与期間中に実薬群で減少が，RR 間隔及び QT 間隔では治験薬投与期間中に実薬群で延長がみられた．また，これらの実薬群での変化には用量反応性があると考えられた．いずれかの評価時点で QTcF が外れ値を示した症例数には，実薬群とプラセボ群との間で顕著な差はみられなかった.
- C-SSRS の調査の結果，異常は認められなかった.

上記のとおり，ADHD-RS-IV 合計スコアを指標とした S-877503 の各体重換算用量群 (0.04 mg/kg，0.08 mg/kg，0.12 mg/kg) のプラセボ群に対する優越性が検証され，小児 ADHD 患者に対する S-877503 の有効性が示された．重篤な有害事象及び高度の有害事象の発現はなかった．また，有害事象の発現傾向は海外で実施された試験と同様であり，日本人特有の有害事象はみられず，安全性に大きな懸念はないと考えられた.

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)

[添付資料 5.3.5.1-02]

2.7.6.11.1 試験方法

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-206
実施地域	米国 (9 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量調節
目的	主要目的 6～17 歳の ADHD 患者を対象に，持続的注意に対する S-877503 の有効性を，the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) の 5 ポイントによる選択反応時間 (CRT) を用い，プラセボと比較する． 副次目的 ● S-877503 の認知機能に対する作用を Digit Symbol Substitution Task/Coding Test (DSST/Coding) 及び CANTAB の Spatial Working Memory (SWM) を用いプラセボと比較する． ● S-877503 の有効性を投与 1，2，3，5，6 及び 8 時間後に管理下環境で実施した学力に応じた算数テストを，Permanent Product Measure of Performance (PERMP) を用いてプラセボと比較する． ● S-877503 の鎮静作用 [Pictorial Sleepiness Scale (PSS) の自己評価及び観察者評価] を日中の複数時点でプラセボと比較する． ● 至適用量の S-877503 の有効性を ADHD-RS-IV の症状スコアの減少を指標にプラセボと比較する． ● S-877503 の臨床全般重症度 (CGI-S) 及び臨床全般改善度 (CGI-I) に対する有効性をプラセボと比較する． ● PERMP を指標に血漿中グアンファシン濃度 (投与から 1，2，3，5，6 及び 8 時間後) と 1 日の認知機能との関係を評価する． ● Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) 及び PSS を指標とした日中の眠気の評価を含む，S-877503 の安全性及び忍容性を評価する．
治験デザイン	本治験は 6～17 歳の ADHD 患者を対象に，S-877503 (1，2，3 mg) の安全性,忍容性を評価する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 2 相用量調節試験である．15 週間の試験期間中 (スクリーニング/ウォッシュアウトが 4 週間，Visit −1/ベースラインが 0.5 週間，投与期が 6.5 週間，事後観察期が 4 週間) ，被験者は約 11 回受診し，投与期中は週 1 回の頻度で受診した．本治験は，以下に示す 4 つの期間で構成される． ● スクリーニング/ウォッシュアウト：被験者はウォッシュアウト前の約 4 週間にスクリーニングを受けた．適格とされた場合，使用中の向精神薬 (該当する場合) を約 1 週間中止した (ウォッシュアウト)．親/法的代理人は，電話で被験者が使用中の ADHD 治療薬を中止してウォッシュアウトを開始する旨の説明を受けた．ウォッシュアウト期間は，使用中の治療薬の半減期の 5 倍以上とした．ウォッシュアウト期間がベースライン Visit から 28 日を超える場合，被験者は再度臨床検査を受けた． ● Visit −1/ベースライン：全ての被験者は，ベースライン Visit の前日又は前々日に治験実施医療機関に来院し，治験カウンセラー及び治験関係者を紹介された．被験者は，ベースライン Visit の 1 回目と 2 回目の認知機能バッテリーで学習/馴れによる効果が生じないように，ベースライン Visit の前日又は

項目	内容
	前々日に認知機能バッテリーの訓練を完了した. 全ての被験者がベースライン Visit に来院し, adaptation day としての機能と適格性の確認を行った. ベースライン Visit では，被験者を classroom day のスケジュールに馴れさせ，さらにベースライン値を測定した．適格とされた被験者は，2:1 の割合で S-877503 又はプラセボに無作為に割り付けられた. ● 投与期：全ての被験者は Visit 1 の Day 1 に来院し、ベースライン Visit の翌日の朝，朝食後 30 分以内に S-877503 1 mg 又は対応するプラセボの投与を開始した. 最初の 1 ヵ月の用量漸増の目的は，最小限の副作用で ADHD 症状が臨床的に有意に改善する至適用量に到達することとした．全ての被験者は 1 mg の S-877503 又はプラセボから投与を開始し，被験者の ADHD 症状の改善の程度により 1 週間に 1 mg ずつ最高 3mg/日までの増量を可能とした．用量は，安全性と有効性のバランスによる被験者の全般的な臨床効果に基づいて決定した. Visit 2～4 の期間中，担当医師は，現行用量の維持，1 mg ずつの増量，1 mg の減量 (1 度だけ) のいずれかを選択し用量を調節した．副作用のため当該用量での忍容性がない場合，各被験者で 1 度だけ減量することが許された．最低用量は 1 mg/日，最高用量は 3 mg/日とした．Visit 4 後の用量調節は不可とした．被験者は Visit 7 (Visit 7 の全ての評価完了時) まで至適用量を維持した. Visit 1，2，3，5，7 では，被験者は終日 classroom の管理された環境下で過ごすため，治験実施医療機関に来院した．被験者は午前 8:00 頃に来院し午後 6:30 頃に退出した. 終日滞在することで, 注意維持課題に対する S-877503 の客観的な評価を可能とした．認知機能バッテリーは終日滞在する各 Visit の投与 2，5，8 時間後，並びに Week 1，2 及び 3 の投与初日に実施した．対象日 (投与前，投与 2，5，8 時間後) の中枢神経系 (CNS) の副作用を明らかにするため, 被験者と実施機関評価者の両者が記入した PSS を用いてデータを収集した．被験者及びその親/法的代理人は，投与 10 及び 12 時間後，並びに各週の 4 日目の同時刻に PSS を記入するよう指示を受けた. Visit 4 及び 6 は classroom の環境外で被験者個々に実施した．被験者及びその親/法的代理人は、医師との面接及び少数の評価項目のため来院した．Visit 4 及び 6 は，前回の Visit (それぞれ Visit 3 及び 5) の 7 日 (± 2 日) 以内に実施した．Visit 4 は，担当医師が個々の被験者の用量を調節する最後の機会であり，その後の用量調節は不可とした. 最後の classroom day である Visit 7 では，2 又は 3 mg の S-877503，又は相当量のプラセボを投与されている被験者には，2 mg の S-877503 又は対応するプラセボを 3 日間投与し，1 mg の S-877503 又は対応するプラセボを投与されている被験者には，1 mg の S-877503 又は対応するプラセボを 3 日間投与した．被験者は最終評価を完了するため，Visit 7 の 3 日後に Visit 8 として来院することとした. ● 事後観察期：治験薬最終投与 30 日後 (± 2 日) に，治験終了/中止時の Visit から持続中又は新規の有害事象, あるいは重篤な有害事象の情報を収集するため，実施機関側から被験者に電話で連絡をした．治験責任医師が，有害事象が許容可能なレベルまで回復していないと判断した場合, 安全性に関わる全ての懸念が解決するまで適切なフォローアップを継続した.
主な選択基準	ベースライン時の ADHD-RS-IV スコアが 24 点以上, CGI-S スコアが 4 点以上で，詳細な精神学的評価に基づき ADHD と診断された 6～17 歳の男性及び女性．スクリーニング時の血圧が，治験責任医師が判断した基準範囲内にある者．スクリーニング時の心電図が, 治験責任医師及び中央判定機関の循環器専門医が判断

項目	内容
	した基準範囲内にある者.
主な除外基準	心臓疾患のある者，心臓疾患の家族歴のある者，又は睡眠障害のある者.
目標症例数	187 例 (S-877503 群 125 例，プラセボ群 62 例)
治験薬	S-877503：1，2 又は 3 mg 錠 プラセボ
投与方法	S-877503 (1 mg，2 mg，3 mg) 又はプラセボを毎朝食後 30 分以内に 1 錠を経口投与した.
投与期間	約 6.5 週間 (スクリーニング/ウォッシュアウト：約 4 週間，Visit –1/ベースライン：約 0.5 週間，投与期：約 6.5 週間，事後観察期：約 4 週間)
評価項目	認知機能評価 : 反応時間 (刺激出現後に押圧パッドから手を放すまでの時間と定義)，正反応に対する反応時間，移動時間，選択反応総時間，選択反応時間の正確性，DSST/Coding，SWM，及び PERMP など 有効性評価：ADHD-RS-IV 及び CGI-I 薬物動態評価：ノンコンパートメント解析を用いて算出した Css_{max}，T_{max}，$AUCss_{(0-\tau)}$，Css_{avg}，Css_{min} 及び T_{min} 等の定常状態の薬物動態パラメータ 安全性評価：有害事象，臨床検査，診察，身長，体重，バイタルサイン (収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，及び呼吸数)，及び心電図，並びに眠気及び鎮静の評価 (PDSS 及び PSS) など
主な解析方法	<u>有効性</u> 有効性の主要評価項目は，投与週ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアとした．有効な ADHD-RS-IV 合計スコアが得られた無作為化後の投与最終週をエンドポイントとした．ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコアは，ベースライン Visit 時の評価を用いた. ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を Visit ごと及びエンドポイントについて算出した．有効性の主要解析は FAS/安全性解析対象集団に対して，ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイント時のベースラインからの変化量を共分散分析 (ANCOVA) モデルにより実施した．ANCOVA モデルでは，投与群を固定効果，ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコアを共変量とした．帰無仮説は，至適用量の S-877503 群とプラセボ群の 2 群間で差はないこととし，対立仮説は 2 群間の差は 0 ではないこととした．ANCOVA の解析では，帰無仮説の棄却に対する第一種の過誤確率を 0.05 とした. <u>薬物動態/薬力学</u> 血漿中グアンファシン濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した. パワーモデルにより $AUCss_{(0-\tau)}$及び Css_{max} の用量依存性を評価した．Visit 5 の PERMP 及び CRT エンドポイント (RT，MT 及び TT) を図示した．また，薬力学パラメータと血漿中グアンファシン濃度及び薬物動態パラメータとの関係を図示した．Visit 5 の心電図データ [心拍数，QT 間隔，QTcB 間隔，QTcF 間隔及び集団ベースの QT 補正時間 (QTcP)] と血漿中グアンファシン濃度との関係も図示し探索した. <u>安全性</u> 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た．治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) などの全ての有害事象は，器官分類，基本語，投与群，及び至適用量ごとに被験者数及び発現した被験者の割合について要約した．投与前の有害事象，重篤な有害事象，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. 傾眠，鎮静, 疲労の発現率及び持続期間は, 本治験経過中の実際の用量ごとに提示した．また，性別，人種 (白人，非白人)，年齢 (6～12 歳及び 13～17 歳)，及び体重補正した至適用量ごとに有害事象を要約した. 該当する Visit の臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査及び尿検査) につい

項目	内容
	て要約統計量 (観察数，平均値，標準偏差，最小値，中央値及び最大値) を算出し，バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温及び呼吸数)，診察及び心電図パラメータについても同様に算出した．投与群ごとに中止例を要約した．
治験期間	2005 年 5 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.11-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示す．

図 2.7.6.11-1　治験デザイン

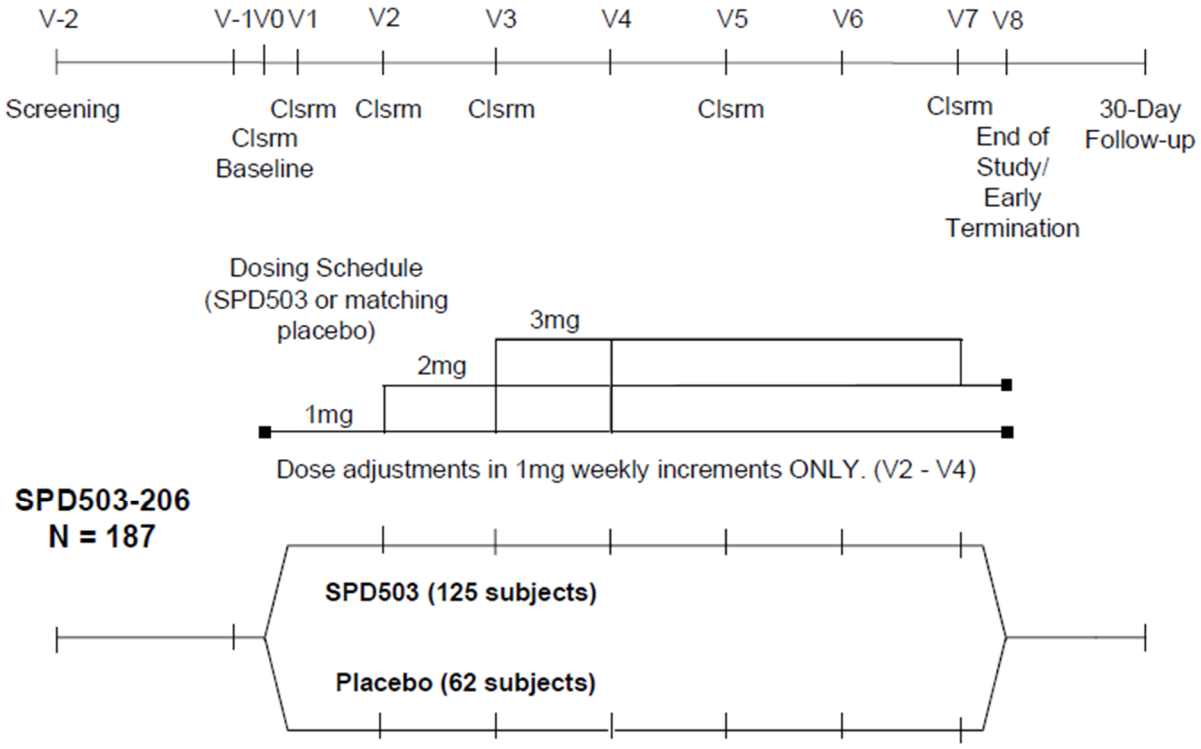


表 2.7.6.11-2　実施スケジュール

	Screening	Day -1 or -2	Baseline	Treatment Period							EOS/ET	Follow-up*
Visit Number	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Study Day	-28	-2 or -1	0	1	7	14	21 (±2)	28	35 (±2)	42	45 (+2)	75 (±2)
Informed Consent	×											
Inclusion/Exclusion	×		×†									
Medical/MED History‡	×											
Psychiatric Evaluation	×											
KBIT	×											
Physical Examination§	×		×§								×	
Vital Signs#	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
12-Lead ECG	×		×**					×			×	
Clinical Lab Tests††	×										×	
Urine Drug Screen	×		×								×	
Pregnancy Test	×		×								×	
PK Blood Draws								×				
Call IVRS	×		×		×	×	×	×	×	×		
SPD503 Dose				×	×	×		×		×		
ADHD-RS-IV	×		×		×	×	×	×	×	×		
PERMP		×	×	×	×	×		×		×		
CGI-S	×		×									
CGI-I					×	×	×	×	×	×		
Cognitive Battery		×	×	×	×	×		×		×		
PSS			×	×	×	×	×	×	×	×		
PDSS	×		×		×	×	×	×	×	×		
Concomitant Meds	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
AEs	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

* A telephone contact occurred approximately 30 (± 2) days post-discontinuation of study medication to collect information on ongoing or new AEs and SAEs.
† A brief interview was given to confirm eligibility (inclusion/exclusion criteria).
‡ Medical history included a sleep history.
§ Height using a calibrated stadiometer and weight using a calibrated scale were performed at Screening and End of Study as a part of the Physical Examination. Weight was re-confirmed at the Baseline Visit.
# Supine and standing blood pressures were both performed at all study visits. Oral temperature was only collected at Screening and End of Study/Early Termination.
** A minimum of three ECGs were collected across at the beginning, the middle, and the end of the Baseline Visit (Visit 0) to ensure appropriate Baseline intervals were established.
†† Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology with CBC, and urinalysis (microscopic examination was conducted if protein or blood was detected).
IVRS = Interactive Voice Response System

2.7.6.11.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した．

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示す．

本治験では 182 例が登録された．このうち 4 例は，有害事象のために治験薬投与前に治験を

中止した．168 例 (92.3%) が本治験を完了し，内訳は S-877503 群 114 例 (94.2%)，プラセボ群 54 例 (94.7%) であった．中止理由で最も多かったのは有害事象であり，S-877503 群 4 例 (3.3%) 及びプラセボ群 1 例 (1.8%) であった．

表 2.7.6.11-3 被験者の内訳

	TPD (N=4)	Placebo (N=57)	S-877503 Total (N=121)	Total (N=182)
Subjects who are in the Enrolled population	4	57	121	182
Randomized	4 (100.0)	57 (100.0)	121 (100.0)	182 (100.0)
Study completers	NA	54 (94.7)	114 (94.2)	168 (92.3)
Early termination	4 (100.0)	3 (5.3)	7 (5.8)	14 (7.7)
FAS/Safety population	NA	57 (100.0)	121 (100.0)	178 (97.8)
PPS	NA	35 (61.4)	80 (66.1)	115 (63.2)
PK population	NA	0	112 (92.6)	112 (61.5)
Subjects who ended study due to Adverse event	4 (100.0)	1 (1.8)	4 (3.3)	9 (4.9)
Death	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Withdrew consent	0	2 (3.5)	1 (0.8)	3 (1.6)
Pregnancy	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)

* Percentages are based on the number of subjects in the Enrolled population in each treatment group.
TPD = terminated prior to dosing

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 6]

(2) 解析対象集団

FAS/安全性解析対象集団は 178 例であり，内訳は S-877503 群 121 例，プラセボ群 57 例であった (表 2.7.6.11-3)．PPS は 115 例 (63.2%) であり，内訳は S-877503 群 80 例 (66.1%)，プラセボ群 35 例 (61.4%) であった．薬物動態解析対象集団は S-877503 群の 112 例 (61.5%) であり，プラセボ群は本集団に含まなかった．

(3) 被験者の背景因子

FAS/安全性解析対象集団における被験者の背景因子を表 2.7.6.11-4 に示す．

投与群間で被験者背景は同様であった．FAS/安全性解析対象集団の背景因子は，ほとんどが男性 (69.7%)，白人 (66.9%) であった．ADHD のサブタイプはほとんどが混合型サブタイプ (74.7%) であり，不注意サブタイプは 23.6% (42 例)，多動性-衝動性サブタイプは 1.7% (3 例) のみであった．年齢は 6～12 歳が 44.9%，13～17 歳が 55.1%であり，平均 12.6 歳であった．スクリーニング時の体重は平均 111.6 ポンド，身長は平均 61.0 インチであった．

表 2.7.6.11-4 被験者の背景因子 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N=57)	S-877503 Total (N=121)	Total (N=178)
Age category (n[%*])			
6-12 years	25 (43.9)	55 (45.5)	80 (44.9)
13-17 years	32 (56.1)	66 (54.5)	98 (55.1)
Age (years) – all subjects			
n	57	121	178
Mean (SD)	12.8 (2.77)	12.6 (2.83)	12.6 (2.81)
Median	13.0	13.0	13.0
Min, max	6, 17	6, 17	6, 17
Age (years) – subjects 6-12 years			
n	25	55	80
Mean (SD)	10.1 (1.56)	9.9 (1.66)	10.0 (1.62)
Median	11.0	10.0	10.0
Min, max	6, 12	6, 12	6, 12
Age (years) – subjects 13-17 years			
n	32	66	98
Mean (SD)	14.9 (1.28)	14.8 (1.36)	14.8 (1.33)
Median	15.0	15.0	15.0
Min, max	13, 17	13, 17	13, 17
Gender (n[%*]) – all subjects			
Male	44 (77.2)	80 (66.1)	124 (69.7)
Female	13 (22.8)	41 (33.9)	54 (30.3)
Gender (n[%*]) – subjects 6-12 years			
Male	21 (84.0)	37 (67.3)	58 (72.5)
Female	4 (16.0)	18 (32.7)	22 (27.5)
Gender (n[%*]) – subjects 13-17 years			
Male	23 (71.9)	43 (65.2)	66 (67.3)
Female	9 (28.1)	23 (34.8)	32 (32.7)
Race (n[%*])			
White	39 (68.4)	80 (66.1)	119 (66.9)
Black	7 (12.3)	22 (18.2)	29 (16.3)
Hispanic	8 (14.0)	14 (11.6)	22 (12.4)
Asian/Pacific Islander	0	0	0
Native American	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.1)
Other	2 (3.5)	4 (3.3)	6 (3.4)
Weight (lbs)			
n	57	121	178
Mean (SD)	111.3 (38.76)	111.7 (34.91)	111.6 (36.08)
Median	113.0	114.5	113.8
Min, max	57, 240	55, 208	55, 240
Height (in)			
n	57	121	178
Mean (SD)	61.0 (6.08)	61.0 (6.03)	61.0 (6.03)
Median	61.5	61.5	61.5
Min, max	49, 74	48, 72	48, 74
Nicotine products use (n[%*])			
n	0	3	3
Once a month or less	0	1 (33.3)	1 (33.3)
Once a week	0	0	0
Once a day	0	0	0
Multiple times a day	0	2 (66.7)	2 (66.7)

	Placebo (N=57)	S-877503 Total (N=121)	Total (N=178)
ADHD subtype (n[%*])			
Inattentive	16 (28.1)	26 (21.5)	42 (23.6)
Hyperactive/impulsive	1 (1.8)	2 (1.7)	3 (1.7)
Combined	40 (70.2)	93 (76.9)	133 (74.7)
Time since diagnosis (years)			
n	57	121	178
Mean (SD)	4.5 (3.20)	4.7 (3.92)	4.6 (3.70)
Median	4.2	4.2	4.2
Min, max	0, 11	0, 13	0, 13
PERMP level of difficulty (n[%*])			
Basic	5 (8.8)	8 (6.6)	13 (7.3)
Easy	25 (43.9)	55 (45.5)	80 (44.9)
Moderate	21 (36.8)	45 (37.2)	66 (37.1)
Difficult	6 (10.5)	13 (10.7)	19 (10.7)

* Percentages are based on the number subjects in the FAS/Safety population in each treatment group with nonmissing data.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 7]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

(a) ADHD-RS-IV 合計スコア (観測時点別)

FAS/安全性解析対象集団における，観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の要約を，表 2.7.6.11-5 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は S-877503 群で−18.0 (10.72)，プラセボ群で−11.9 (13.12) であり，両群の差は統計的に有意であった (P = 0.001). S-877503 群では，ADHD-RS-IV 合計スコアの統計的に有意かつ改善が Visit 3 から認められており，その後の投与期間中維持された.

表 2.7.6.11-5 観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の要約 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N=57)	S-877503 (N=121)
Baseline		
n	57	121
Mean actual value (SD)	40.0 (8.24)	39.4 (8.04)
Visit 2		
n	57	118
Mean change (SD)	-7.5 (10.17)	-10.0 (10.50)
P-value for treatment*		0.106
Visit 3		
n	56	118
Mean change (SD)	-9.9 (10.52)	-14.9 (10.34)
P-value for treatment*		0.002
Visit 4		
n	55	118
Mean change (SD)	-11.6 (12.59)	-17.0 (10.86)
P-value for treatment*		0.001
Visit 5		
n	55	117
Mean change (SD)	-11.2 (12.96)	-17.1 (10.15)
P-value for treatment*		0.001
Visit 6		
n	55	117
Mean change (SD)	-12.8 (12.68)	-18.6 (10.35)
P-value for treatment*		<0.001
Visit 7		
n	54	115
Mean change (SD)	-12.5 (13.10)	-17.8 (10.49)
P-value for treatment*		0.002
Endpoint†		
n	57	118
Mean change (SD)	-11.9 (13.12)	-18.0 (10.72)
P-value for treatment*		0.001

*P-values are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for change from Baseline including treatment as a fixed effect and Baseline value as a covariate.

† Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV total score obtained post-Baseline

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 19]

(b) S-877503 実用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (観測時点別)

実用量及び至適用量ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアの解析から，S-877503 の 3 用量はいずれも有効であることが示された．ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，1 mg 投与で−16.6 (10.44)，2 mg 投与で−21.8 (8.59)，3 mg 投与で−16.2 (11.37) であった．

(c) 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア (観測時点別)

6～12 歳の年齢区分 (児童) での ADHD-RS-IV 合計スコアは，FAS/安全性解析対象集団

全体と同様であった．ADHD-RS-IV 合計スコアの統計的に有意な改善は，Visit 3 から認められており，その後の投与期間中維持された．6～12 歳の年齢区分 (青少年) では，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，S-877503 群で−21.6 (10.91) であったのに対し，プラセボ群では−10.6 (13.97) であった (P < 0.001)．一方，13～17 歳の年齢区分では，観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアの改善に，S-877503 群とプラセボ群で統計的な有意差はなかった．これは，13～17 歳の年齢区分でプラセボ群の改善が大きかった (プラセボ群のベースラインからエンドポイントまでの ADHD-RS-IV 合計スコア変化量の平均値は，6～12 歳で−10.6，13～17 歳で−13.0) ことが一因に挙げられる．児童に比べ青少年で効果サイズが減少した他の要因として，青少年では体重あたりの S-877503 曝露量が児童よりも少なかったことがデータから示唆された．13～17 歳の年齢区分での，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，S-877503 群で−15.0 (9.68)，プラセボ群で−13.0 (12.53) であった (P = 0.330).

(d) 性別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアは，男性 (124 例) 又は女性 (54 例) のいずれでも S-877503 群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に高い改善を示した．改善の程度は性別によらず同程度であった．性別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，男性が S-877503 群で−18.4 (11.58)，プラセボ群で−12.5 (13.19) (P = 0.006) であり，女性が S-877503 群で−17.2 (8.81)，プラセボ群で−10.2 (13.22) (P = 0.039) であった．男性では Visit 3 以降，女性では Visit 6 及びエンドポイントで，S-877503 群での ADHD-RS-IV 合計スコアの統計的に有意な改善が認められた．男性の方が女性よりも多い観測時点で統計的な有意差が認められたが，ADHD-RS-IV 合計スコアの改善の程度は，治験期間を通して男性及び女性共に同様であった．統計的な有意差は女性の Visit 3～Visit 5 までの間認められなかったが，これは女性の被験者数が少なかったためと考えられた．

(e) 不注意サブタイプ及び混合型サブタイプの ADHD-RS-IV 合計スコア

不注意サブタイプ及び混合型サブタイプの部分集団での ADHD-RS-IV 合計スコアは，FAS/安全性解析対象集団全体と同様であった．ADHD-RS-IV 合計スコアの統計的に有意な改善は，いずれの部分集団でも Visit 3 から認められており，その後の投与期間中維持された．ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，不注意サブタイプの部分集団では S-877503 群で−14.9 (7.80) (47%)，プラセボ群で−7.0 (12.17) (22%) (P = 0.013)，混合型サブタイプの部分集団では S-877503 群で−19.0 (11.40) (45%)，プラセボ群で−14.1 (13.21) (32%) (P = 0.017) であった．ADHD-RS-IV 合計スコアの改善の程度が不注意サブタイプ及び混合型サブタイプの部分集団で同程度であったことから，S-877503 が単に多動の症状を鎮静させるのではないことが示された．なお，多動性-衝動性サブタイプは被験者数が少なかったため (プラセボ群 1 例，S-877503 群 2 例),

解析をしなかった.

(B) 副次評価項目

(a) ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア

FAS/安全性解析対象集団における，観測時点別の 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変化量を表 2.7.6.11-6 に示す.

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの結果は，合計スコアの結果と同様であった. ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの統計的に有意な改善は，Visit 3 から認められ，その後の投与期間中維持された. ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は S-877503 群で−8.8 (5.98)，プラセボ群で−5.5 (7.23) であった (P = 0.001).

表 2.7.6.11-6 観測時点別の 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変化量 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N=57)	S-877503 (N=121)
Baseline		
n	57	121
Mean actual value (SD)	21.4 (3.94)	21.3 (3.89)
Visit 2		
n	57	118
Mean change (SD)	-3.8 (6.14)	-4.8 (5.63)
P-value for treatment*		0.245
Visit 3		
n	56	118
Mean change (SD)	-5.2 (6.16)	-7.2 (5.99)
P-value for treatment*		0.027
Visit 4		
n	55	118
Mean change (SD)	-5.8 (7.41)	-8.2 (6.09)
P-value for treatment*		0.015
Visit 5		
n	55	117
Mean change (SD)	-5.5 (7.21)	-8.1 (5.85)
P-value for treatment*		0.006
Visit 6		
n	55	117
Mean change (SD)	-6.3 (7.42)	-9.2 (5.88)
P-value for treatment*		0.003
Visit 7		
n	54	115
Mean change (SD)	-5.6 (7.34)	-8.8 (5.96)
P-value for treatment*		0.001
Endpoint†		
n	57	118
Mean change (SD)	-5.5 (7.23)	-8.8 (5.98)
P-value for treatment*		0.001

* P-values based on type III sum of squares from an ANCOVA model for change from Baseline including treatment as a fixed effect and Baseline value as a covariate.

† Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV inattentiveness subscale score obtained post-Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 20]

(b)　ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

FAS/安全性解析対象集団における，観測時点別の 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を表 2.7.6.11-7 に示す．

ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの結果は，合計スコアの結果と同様であった．ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの統計的に有意な改善は，Visit 3 から認められており，その後の投与期間中維持された．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エンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は S-877503 群で−9.2 (5.83)，プラセボ群で−6.5 (6.68) であった (P = 0.002).

表 2.7.6.11-7　観測時点別の 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 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N=57)	S-877503 (N=121)
Baseline		
n	57	121
Mean actual value (SD)	18.6 (6.29)	18.1 (5.84)
Visit 2		
n	57	118
Mean change (SD)	-3.7 (5.12)	-5.2 (5.55)
P-value for treatment*		0.058
Visit 3		
n	56	118
Mean change (SD)	-4.7 (5.74)	-7.7 (5.57)
P-value for treatment*		<0.001
Visit 4		
n	55	118
Mean change (SD)	-5.9 (6.19)	-8.9 (5.85)
P-value for treatment*		<0.001
Visit 5		
n	55	117
Mean change (SD)	-5.8 (6.56)	-8.9 (5.50)
P-value for treatment*		<0.001
Visit 6		
n	55	117
Mean change (SD)	-6.5 (6.21)	-9.4 (5.72)
P-value for treatment*		<0.001
Visit 7		
n	54	115
Mean change (SD)	-6.9 (6.51)	-9.1 (5.64)
P-value for treatment*		0.008
Endpoint†		
n	57	118
Mean change (SD)	-6.5 (6.68)	-9.2 (5.83)
P-value for treatment*		0.002

* P-values based on type III sum of squares from an ANCOVA model for change from Baseline including treatment as a fixed effect and Baseline value as a covariate.

† Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV hyperactivity/impulsivity subscale score obtained post-Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 21]

(c)　臨床全般改善度 (CGI-I)

FAS/安全性解析対象集団において，観測時点別の CGI-I の改善が認められた被験者の割合を表 2.7.6.11-8 に示す.

エンドポイントに CGI-I が改善 (「中等度の改善」及び「著明な改善」) した被験者の割合は S-877503 群 56.8%，プラセボ群 35.1%であった．改善した被験者の割合の投与群間の差は 21.7%であり，統計的に有意であった (P = 0.007)．この統計的に有意な差は Visit 3 から認められており，その後の投与期間中維持された.

表 2.7.6.11-8　観測時点別の CGI-I の改善が認められた被験者の割合 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N=57)	S-877503 (N=121)
Visit 2		
n	57	118
Improvement (n[%*])	6 (10.5)	27 (22.9)
No improvement (n[%*])	51 (89.5)	91 (77.1)
P-value†		0.051
Visit 3		
n	56	118
Improvement (n[%*])	12 (21.4)	62 (52.5)
No improvement (n[%*])	44 (78.6)	56 (47.5)
P-value†		<0.001
Visit 4		
n	55	118
Improvement (n[%*])	18 (32.7)	65 (55.1)
No improvement (n[%*])	37 (67.3)	53 (44.9)
P-value†		0.006
Visit 5		
n	55	117
Improvement (n[%*])	20 (36.4)	71 (60.7)
No improvement (n[%*])	35 (63.6)	46 (39.3)
P-value†		0.003
Visit 6		
n	55	117
Improvement (n[%*])	20 (36.4)	70 (59.8)
No improvement (n[%*])	35 (63.6)	47 (40.2)
P-value†		0.004
Visit 7		
n	54	115
Improvement (n[%*])	19 (35.2)	65 (56.5)
No improvement (n[%*])	35 (64.8)	50 (43.5)
P-value†		0.010
Endpoint†		
n	57	118
Improvement (n[%*])	20 (35.1)	67 (56.8)
No improvement (n[%*])	37 (64.9)	51 (43.2)
P-value†		0.007

* Percentages are based on the number of subjects in the FAS/Safety population in each treatment group.
† P-values based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the two treatment groups.
‡ Endpoint is the last non-missing CGI-I assessment obtained post-Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 22]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験薬の投与期間の内訳を表 2.7.6.11-9 に示す.

治験薬の曝露期間の平均値は，両投与群とも 6.45 週であり，全体の 93.2%が治験薬を 6 週以上投与された．S-877503 群 (121 例) での至適用量は多くが 3 mg (70 例，58%)であり，次いで 2 mg (37 例，31%) 及び 1 mg (14 例，12%) であった.

表 2.7.6.11-9　投与期間の内訳 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N=57)	S-877503 total (N=121)	S-877503 1mg (N=14)	S-877503 2mg (N=37)	S-877503 3mg (N=70)
Length of exposure (weeks)					
n	57	121	14	37	70
Mean (SD)	6.45 (0.967)	6.45 (1.033)	5.24 (2.547)	6.57 (0.254)	6.63 (0.516)
Median	6.57	6.57	6.43	6.57	6.57
Min, max	1.0, 7.4	0.3, 7.4	0.3, 7.1	6.0, 7.4	4.3, 7.4
Length of exposure (n[%*])					
≤1 week	1 (1.8)	3 (2.5)	3 (21.4)	0	0
>1-2 weeks	0	0	0	0	0
>2-3 weeks	1 (1.8)	0	0	0	0
>3-4 weeks	0	0	0	0	0
>4-5 weeks	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.4)
>5-6 weeks	1 (1.8)	5 (4.1)	1 (7.1)	1 (2.7)	3 (4.3)
>6-7 weeks	47 (82.5)	96 (79.3)	9 (64.3)	34 (91.9)	53 (75.7)
>7 weeks	7 (12.3)	16 (13.2)	1 (7.1)	2 (5.4)	13 (18.6)
Total subject years of exposure	7.04	14.96	1.41	4.66	8.89
Weight-adjusted optimal dose (mg/kg)					
n	-	121	14	37	70
Mean (SD)	-	0.052 (0.0217)	0.021 (0.0086)	0.048 (0.0166)	0.061 (0.0197)
Median	-	0.050	0.020	0.040	0.055
Min, max	-	0.01, 0.11	0.01, 0.04	0.02, 0.08	0.03, 0.11

* Percentages are based on the number of subjects in the FAS/Safety population in each treatment group with non-missing data.

Note: Length of exposure = last dose date - first dose date + 1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 26]

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現率はプラセボ群 (70.2%) よりも S-877503 群 (79.3%) の方が高かったが，S-877503 群では至適用量と TEAE の発現率に明らかな関係はなかった (表 2.7.6.11-10)．治験薬との因果関係が否定できないと報告された TEAE は，S-877503 群 (62.0%) の方がプラセボ群 (43.9%) と比較してやや多かった．高度の TEAE の発現は少なかったが，プラセボ群 (1.8%) よりも S-877503 群 (5.8%) の方がわずかに多かった．重篤な有害事象は治験中に 1 件認められた (高度の喘息，S-877503 と関連なし)．データベース固定後，1 件の有害事象が非重篤から重篤に変更された (中等度の意識消失，S-877503 と関連なし)．死亡例は認められな

かった．投与中止に至った有害事象は 5 例に発現し，内訳は S-877503 群 4 例 (3.3%，重篤な有害事象の喘息を含む)，プラセボ群 1 例 (1.8%) であった．

表 2.7.6.11-10 有害事象の発現状況 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N=57)	S-877503 Total (N=121)	S-877503 1mg (N=14)	S-877503 2mg (N=37)	S-877503 3mg (N=70)
Any TEAEs	40 (70.2)	96 (79.3)	11 (78.6)	35 (94.6)	50 (71.4)
TEAEs possibly or probably related to study drug	25 (43.9)	75 (62.0)	9 (64.3)	29 (78.4)	37 (52.9)
Severe TEAEs	1 (1.8)	7 (5.8)	1 (7.1)	3 (8.1)	3 (4.3)
Serious TEAEs*	0	2 (1.7)*	0	0	2 (2.9)*
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation	1 (1.8)	4 (3.3)	1 (7.1)	0	3 (4.3)

* One of the two subjects with SAEs reported a non-serious AE of moderate loss of consciousness, unrelated to S-877503, which was later changed from non-serious to serious AE after database lock.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the FAS/Safety population in each treatment group and optimal dose group.

Note: An AE is considered treatment emergent if it began on or between the day of the subject's first dose of study medication and the third day (inclusive) after their treatment was stopped, or if there was an increase in severity of a pre-existing condition.

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 7.0.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 27]

(C) 有害事象・副作用の一覧

プラセボ群よりも S-877503 群で発現率の高かった主な TEAE は，傾眠 (S-877503 群 41.3%，プラセボ群 22.8%)，頭痛 (24.8%，19.3%)，上腹部痛 (8.3%，3.5%)，鎮静 (7.4%，5.3%) であった (表 2.7.6.11-11)．プラセボ群よりも S-877503 群で発現率が 3%以上高かった他の TEAE は，耳痛，腹痛，嘔吐，疲労，易刺激性，月経困難症であった．いずれの有害事象も S-877503 の至適用量と明らかな関係はなかった．

プラセボ群よりも S-877503 群で発現率の高かった因果関係が否定できない主な TEAE は，上腹部痛，頭痛，鎮静，傾眠であった (表 2.7.6.11-12)．プラセボ群よりも S-877503 群で発現率が高かった他の TEAE は，口内乾燥，悪心，疲労，食欲減退，易刺激性であった．

表 2.7.6.11-11 S-877503 群で 2%以上に発現し, 発現率がプラセボ群よりも高かった有害事象 (投与群及び至適用量別，FAS/安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=57)	S-877503 total (N=121)	S-877503 1mg (N=14)	S-877503 2mg (N=37)	S-877503 3mg (N=70)
耳および迷路障害	0	4 (3.3)	1 (7.1)	1 (2.7)	2 (2.9)
耳痛	0	4 (3.3)	1 (7.1)	1 (2.7)	2 (2.9)
胃腸障害	7 (12.3)	31 (25.6)	5 (35.7)	12 (32.4)	14 (20.0)
腹痛	1 (1.8)	6 (5.0)	1 (7.1)	3 (8.1)	2 (2.9)
上腹部痛	2 (3.5)	10 (8.3)	3 (21.4)	3 (8.1)	4 (5.7)
口内乾燥	0	3 (2.5)	0	1 (2.7)	2 (2.9)
嘔吐	1 (1.8)	6 (5.0)	1 (7.1)	3 (8.1)	2 (2.9)
全身障害および投与局所様態	2 (3.5)	14 (11.6)	1 (7.1)	4 (10.8)	9 (12.9)
疲労	0	6 (5.0)	0	2 (5.4)	4 (5.7)
非心臓性胸痛	0	3 (2.5)	0	1 (2.7)	2 (2.9)
発熱	0	3 (2.5)	1 (7.1)	2 (5.4)	0
神経系障害	28 (49.1)	75 (62.0)	9 (64.3)	28 (75.7)	38 (54.3)
頭痛	11 (19.3)	30 (24.8)	4 (28.6)	9 (24.3)	17 (24.3)
鎮静	3 (5.3)	9 (7.4)	4 (28.6)	2 (5.4)	3 (4.3)
傾眠	13 (22.8)	50 (41.3)	5 (35.7)	24 (64.9)	21 (30.0)
精神障害	2 (3.5)	15 (12.4)	1 (7.1)	6 (16.2)	8 (11.4)
不眠症	1 (1.8)	3 (2.5)	0	0	3 (4.3)
易刺激性	0	6 (5.0)	1 (7.1)	2 (5.4)	3 (4.3)
生殖系および乳房障害	0	4 (3.3)	0	3 (8.1)	1 (1.4)
月経困難症*	0	3 (7.3)	0	2 (14.3)	1 (5.0)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the FAS/Safety population in each treatment group and optimal dose group, except for gender specific AEs denoted by "*" where the percentages are based on the FAS/Safety population in each group of the appropriate gender.

Note: An AE is considered treatment emergent if it began on or between the day of the subject's first dose of study medication and the third day (inclusive) after their treatment was stopped, or if there was an increase in severity of a pre-existing condition.

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 7.0.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 28]

表 2.7.6.11-12　S-877503 群で 2%以上に発現し，発現率がプラセボ群よりも高かった因果関係が否定できない有害事象 (投与群及び至適用量別，FAS/安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=57)	S-877503 total (N=121)	S-877503 1mg (N=14)	S-877503 2mg (N=37)	S-877503 3mg (N=70)
胃腸障害	2 (3.5)	16 (13.2)	3 (21.4)	6 (16.2)	7 (10.0)
上腹部痛	2 (3.5)	7 (5.8)	2 (14.3)	2 (5.4)	3 (4.3)
口内乾燥	0	3 (2.5)	0	1 (2.7)	2 (2.9)
悪心	0	3 (2.5)	0	1 (2.7)	2 (2.9)
全身障害および投与局所様態	1 (1.8)	8 (6.6)	0	3 (8.1)	5 (7.1)
疲労	0	5 (4.1)	0	1 (2.7)	4 (5.7)
代謝および栄養障害	2 (3.5)	6 (5.0)	0	2 (5.4)	4 (5.7)
食欲減退	1 (1.8)	4 (3.3)	0	1 (2.7)	3 (4.3)
神経系障害	19 (33.3)	66 (54.5)	8 (57.1)	27 (73.0)	31 (44.3)
頭痛	2 (3.5)	18 (14.9)	2 (14.3)	7 (18.9)	9 (12.9)
鎮静	3 (5.3)	9 (7.4)	4 (28.6)	2 (5.4)	3 (4.3)
傾眠	13 (22.8)	49 (40.5)	5 (35.7)	23 (62.2)	21 (30.0)
精神障害	1 (1.8)	11 (9.1)	1 (7.1)	5 (13.5)	5 (7.1)
易刺激性	0	5 (4.1)	1 (7.1)	2 (5.4)	2 (2.9)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the FAS/Safety population in each treatment group and optimal dose group.

Note: An AE is considered treatment emergent if it began on or between the day of the subject's first dose of study medication and the third day (inclusive) after their treatment was stopped, or if there was an increase in severity of a pre-existing condition.

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 7.0.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 29]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験中，死亡例は認められなかった．重篤な有害事象発現症例の一覧を表 2.7.6.11-13 に示す．治験中に 1 件の重篤な有害事象 (喘息) が発現した．また，データベース固定後に 1 件の意識消失が重篤に変更された．

表 2.7.6.11-13　重篤な有害事象発現症例の一覧

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
S-877503	3033	47	男/白人	16	脳振盪 [Concussion]	32	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
					意識消失 [Loss of consciousness]	32	回復	1	中等度	重篤	なし	関連なし
	12032	36	男/白人	12	鎮静 [Sedation]	1	回復	1	軽度	非重篤	なし	おそらく関連あり
					頭痛 [Headache]	6	回復	20	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					中耳炎 [Otitis media]	19	回復	7	中等度	非重篤	なし	関連なし
					副鼻腔炎 [Infection]	19	回復	7	中等度	非重篤	なし	関連なし
					喘息 [Asthma exacerbation]	36	回復	8	高度	重篤	中止	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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02　Table 4.3.21, Listing 1.2, Listing 13]

(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 2.7.6.11-14 に示す.

投与中止に至った TEAE は 5 例に発現した．内訳は，S-877503 群 4 例 (3.3%, 重篤な喘息を発現した 1 例を含む)，プラセボ群 1 例 (1.8%) であった.

表 2.7.6.11-14　投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	12004	36	男/白人	16	本態性高血圧症 [Essential hypertension]	36	未回復		軽度	中止	関連なし
S-877503	5002	30	男/白人	10	疲労 [Fatigue]	21	回復	10	中等度	中止	おそらく関連あり
					傾眠 [Somnolence]	21	回復	10	中等度	中止	おそらく関連あり
					注意力障害 [Increased difficulty focusing-mental]	26	回復	3	中等度	中止	関連あるかもしれない
	9010	2	女/白人	15	発熱 [Pyrexia]	2	回復	2	軽度	中止	関連なし
	12019	46	男/白人	16	ウイルス感染 [Viral syndrome]	41	回復	8	中等度	中止	関連なし
	12032	36	男/白人	12	喘息 [Asthma exacerbation]	36	回復	8	高度	中止	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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02　Table 4.3.19, Listing 13]

(F)　臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査の結果，S-877503 群に臨床的に重要な変化はなかった.

(G)　血圧及び脈拍数，体重

立位性低血圧 (拡張期血圧の 15 mmHg 以上の減少) の発現率は S-877503 群の方がプラセボ群よりも若干多かった (表 2.7.6.11-15)．仰臥位での収縮期血圧の低下 (100 mmHg 未満) は，13～17 歳の年齢群では S-877503 群の方がプラセボ群よりも多かったが，6～12 歳の年齢群では差はなかった．仰臥位での拡張期血圧の低下 (6～12 歳で 50 mmHg 未満，13～17 歳で 60 mmHg 未満) は，いずれの年齢群でも S-877503 群の方がプラセボ群よりも多かった．投与群間での差は，Visit 4 及び Visit 5 で最も大きく，S-877503 の 3 mg 用量で最も大きかった．その

他に投与群間で外れ値の発現に重要な差はなかった．バイタルサインの異常に関連した重篤な有害事象は発現しなかった．プラセボ群の 1 例が，軽度の本態性高血圧症により投与を中止した．

表 2.7.6.11-15 治験期間中に認められたバイタルサインの外れ値 (FAS/安全性解析対象集団)

			Placebo (N=57)	S-877503 (N=121)
Pulse:	≤50bpm		5 (8.8)	13 (10.7)
	≥100bpm		3 (5.3)	11 (9.1)
Body weight:	increase from Baseline ≥7%		11 (19.3)	26 (21.5)
	decrease from Baseline ≥7%		0	2 (1.7)
Postural orthostatic blood pressure:	* diastolic	≥15mmHg	1 (1.8)	6 (5.0)
	systolic	≥30mmHg	0	1 (0.8)
Supine systolic blood pressure:	6-12 years:	<90mmHg	6 (10.5)	13 (10.7)
	13-17 years:	<100mmHg	7 (12.3)	23 (19.0)
	6-12 years:	>120mmHg	3 (5.3)	7 (5.8)
	13-17 years:	>140mmHg	1 (1.8)	1 (0.8)
Supine diastolic blood pressure:	6-12 years:	<50mmHg	6 (10.5)	18 (14.9)
	13-17 years:	<60mmHg	13 (22.8)	36 (29.8)
	6-12 years:	>80mmHg	0	3 (2.5)
	13-17 years:	>90mmHg	1 (1.8)	0

* Postural orthostatic blood pressure was defined as the difference from the last supine blood pressure measurement to the first standing blood pressure measurement.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 32]

(H) 心電図

S-877503 群では，心拍数の用量依存的な減少が Visit 5 (Day 28) に認められた．PR 間隔及び QRS 間隔に投与群間の差はなかった．(非補正) QT 間隔は，S-877503 の増量と共に延長しており, S-877503 の心拍数に対する作用と関連する可能性が考えられた. 集団ベースの補正, Bazett 式又は Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔の解析では，投与群間に意味のある差や用量依存性は示されなかった．

2.7.6.11.3 結論

- S-877503 1, 2 及び 3 mg の 1 日 1 回投与は, ADHD の治療に有効であることが示された．有効性は児童では高かったものの, 青少年では児童より減弱し, 統計的に有意ではなかった．これは，青少年では体重あたりの S-877503 の曝露量が少なかったこと，プラセボに対する反応が高かったことが要因と考えられた．
- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，診察，及び心電図検査の結果，S-877503 は安全であり，忍容性も良好であった．安全性プロファイルは ADHD 小児を対象とした過去の治験でみられたものと同様であった．S-877503 に関連した主な有害事象は，上腹部痛，頭痛，鎮静，傾眠であり，その他の発現頻度が低い有害事象は口内乾燥，悪心，疲労，食欲減退，易刺激性であった．
- 収縮期及び拡張期血圧の低下，脈拍数及び心拍数の減少は，S-877503 の既知の作用と一

致していた. いずれの時点でも, ベースラインから 60 msec 以上の QTcB 又は QTcF 増加, 及び 500 msec 以上の QTcB 又は QTcF 値はみられなかった.

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)

[添付資料 5.3.5.1-03]

2.7.6.12.1 試験方法

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-301
実施地域	米国 (48 施設)
種類	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)
目的	主要目的 小児 (6～17 歳) ADHD 患者に対し，S-877503 を投与した時の安全性及び有効性を，プラセボを対照に比較する． 副次目的 主要な副次目的：親及び教師による評価スケールを用い，S-877503 の作用の持続期間を評価する．親は投与後 12，14，及び 24 時間目に Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R) を，教師は投与後 4 及び 8 時間目に Conners 評価スケール教師用 (CTRS-R) を用い評価した． その他の副次目的： ● 4 投与群 (S-877503 2 mg，3 mg，4 mg，及びプラセボ) について安全性及び忍容性を比較する． ● 医師及び親/保護者による ADHD の臨床全般改善度 (CGI-I) 及び Parent Global Assessment (PGA) を評価する． ● 保護者用及び子供用 Child Health Questionnaire (CHQ) を用いて，自尊心，精神的健康，及び家族機能に対する S-877503 の効果を評価する．
治験デザイン	本治験は，ADHD 小児 (6～17 歳) を対象に，3 用量の S-877503 (2 mg, 3 mg, 4 mg) の安全性及び有効性をプラセボと比較する，多施設共同，無作為化二重盲検，並行群間，プラセボ対照，強制漸増試験であった． 二重盲検投与期は最大 8 週間 (8 回来院) であり，5 週間の強制漸増期及び 3 週間の漸減期により構成されていた．適格とされた被験者は，S-877503 の 3 群 (2 mg，3 mg，4 mg) 又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割付けられ，約 8 週間の投与を受けた．S-877503 の 3 群の被験者には Week 1 に S-877503 1 mg/日から投与開始し，1 週ごとに各用量まで 1 mg/日ずつ漸増し，Week 4 及び Week 5 には最高用量に達することとした．その後，Visit 6 に S-877503 の漸減を開始し，2 mg/日となるまで 1 週ごとに 1 mg/日ずつ漸減した．Visit 7 の 2 mg/日投与時に被験者は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，Visit 7 で試験終了時 (Visit 9) 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，Visit 8 から 1 週間，1 mg/日に漸減した治験薬又はプラセボが投与され，その後投与を終了した．投与終了後 2～4 日目に試験終了時 (Visit 9) 評価のため来院した．治験薬の最終投与後 30 日目，被験者は最終来院 (Visit 10) のため実施医療機関を受診した．非盲検継続投与試験に移行した被験者は，非盲検継続投与試験終了時に最終来院をした．
主な選択基準	6～17 歳の男性及び女性．精神学的精査に基づき，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版の主診断 ADHD の混合型サブタイプ，不注意サブタイプ，又は多動性-衝動性サブタイプの基準を満たす者．治験責任医師により，年齢相当の知的機能があると判断された者．血圧が年齢，性別，身長に相応な水準の 95 パーセンタイル以内の者．

項目	内容
主な除外基準	高度の合併性 2 軸障害，又は高度の 1 軸障害，あるいは S-877503 投与が禁忌である又は S-877503 の有効性/安全性を適切に評価できないと治験責任医師が判断した他の徴候などの重大な症状を伴う，コントロール不良の合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) のある者．なお，合併精神障害の診断は Kiddie schedule for affective disorder and schizophrenia - present and lifetime version (K-SADS-PL) - Diagnostic Interview の特定のモジュールにより確定したものとする．体重 55 ポンド (25 kg) 未満の者．高血圧の者．血圧又は心拍数に影響する薬剤 (投与中の ADHD 治療薬を除く) を投与中の者.
目標症例数	280 例 (各群 70 名)
治験薬	S-877503：1，2，3，又は 4 mg 錠 プラセボ錠
投与方法	S-877503 1，2，3 及び 4 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与した．治験薬は 1 週間分のキットとして被験者に渡した．各キットには 4 本のボトル (各用量について 1 本，実薬又はプラセボのいずれか) が入っており，被験者は二重盲検投与期間中の毎朝，キット中の 4 本のボトルから 1 錠ずつ取り出し，4 錠を服用した.
投与期間	治験期間：14 週間 (約 1 週間のウォッシュアウトを含む) 登録期間：24 週間
評価項目	主要有効性評価：ADHD-RS-IV 合計スコア 副次有効性評価:CTRS-R, CPRS-R, CGI-S, CGI-I, Parent Global Assessment (PGA), Child Health Questionnaire-Parent Form (CHQ-PF50) 及び Child Health Questionnaire-Child Form (CHQ-CF87) 安全性評価：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，尿検査)，及び併用薬
主な解析方法	有効性の主要解析は，ITT 集団についてエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア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のエンドポイントは，無作為化後の用量漸増期 (すなわち Week 1～5) に評価可能な ADHD-RS-IV スコアが得られた投与最終週とした． ANCOVA モデルでは，投与群を効果，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．ANCOVA で帰無仮説を棄却する第一種の過誤確率の α 水準を両側 0.05 と設定した. ANCOVA モデルの結果に基づいて，事前に規定した水準で第一種の過誤確率をコントロールする多群での平均値の対比較に用いる Dunnett の調整を適用し，3 つの実薬群とプラセボ群との ADHD-RS-IV スコア変化量を比較した．Dunnett の調整で帰無仮説を棄却する第一種の過誤確率を両側 (α 水準) 0.05 でコントロールした. CPRS-R, CTRS-R, CHQ-PF50 及び CHQ-CF87 などの有効性の副次評価項目には，上記と同じモデルを適用した．CGI-I 及び PGA には，ノンパラメトリック 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．各用量の実薬とプラセボについて別々に検定を実施した．解析前に，評価項目を「非常に改善」と「改善」で 1 カテゴリ，それ以外を 1 カテゴリとして二値化した. カテゴリ変数は頻度及び割合により要約した．連続変数は要約統計量 (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. 他に特記のない限り，仮説検定は両側有意水準 5%で行った．分散分析 (ANOVA) 及び ANCOVA モデルの解析による全ての群間比較は，タイプ III 平方和に基づいた．非正規性が著しい場合，パラメトリック検定をノンパラメトリック検定で置き換えることとした．全ての信頼区間は両側で被覆率を 95%とした.

項目	内容
	有効性の全ての連続パラメーターには，ANCOVA 及び ANOVA モデルにより最小二乗平均，実薬とプラセボとの最小二乗平均の差，及び差に対する 95%信頼区間を算出した． エンドポイントは，ベースライン後 (かつ用量漸減前) の測定データのある最終時点とした．また，他に特記のない限り SAS® 8.2 版を用いた． 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 5.1 を用いてコード化した．
治験期間	2003 年 1 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.12-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示す．

図 2.7.6.12-1　治験デザイン

	Screening	Baseline	Double-blind Treatment								End of Study	Follow Up			
			Dose Titration					Dose Tapering							
Day		0	7	14	21	28	35	42	49	56	59	70	77	84	86
Week	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Visit	-1	0	1	2	3	4	5	6	7*	8	9†				10

* Subjects who chose to participate in the open-label extension study (SPD503-303) rolled into the study at Visit 7 when end-of-study (Visit 9/Visit 0) procedures were performed.

† Visit 9 was to occur 2 to 4 days after the last dose of study drug for early discontinuations for subjects who completed the study, or for subjects who chose not to roll into the extension study.

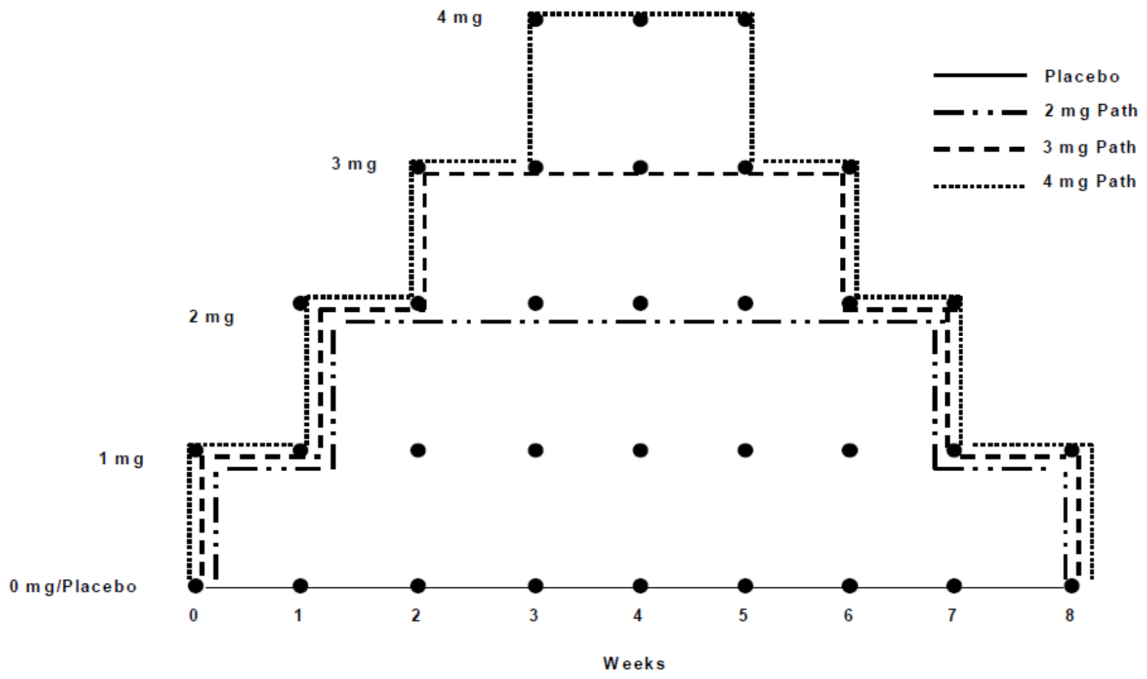


表 2.7.6.12-2 実施スケジュール

Assessments	Screening	Washout Phone Contact	Baseline	Double-blind Period									Follow-up
Visit Number	-1	No visit	0	1	2	3	4	5	6	7##	8	9##	10
Assessment Day ± 2 days			0	7	14	21	28	35	42	49	56	59	86
Consent and Assent	X												
Psychiatric Evaluation*	X		X*										
Inclusion/Exclusion	X		X										
Medical History	X												
Demographics	X												
Serum Pregnancy Test for FOCP	X											X	
Urine Drug Screen	X		X										
Urine Pregnancy Test			X										
Physical Exam	X											X	
Vital Signs and Temperature‡	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height and Body Weight	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Tests#	X											X	
ECG (12-lead)	X		X$			X				X		X	
Randomization			X										
ADHD-RS-IV			X	X	X	X	X	X					
CGI-S	X		X										
CGI-I				X	X	X	X	X					
PGA			X†				X	X					
CPRS-R		X††					X	X					
CTRS-R		X‡‡					X	X					
CHQ-CF87 (must be ≥10 years old)			X					X					
CHQ-PF50			X					X					
Drug Accountability and Assess Compliance				X	X	X	X	X	X	X	X		
Drug Distribution			X	X	X	X	X	X	X	X			
AEs and Concomitant Medications			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X**

* Includes the K-SADS-PL (and other modules if necessary), performed by MD or PhD-level Principal Investigator or Subinvestigator and an interview based on DSM-IV-TR criteria. The K-SADS-PL was not done at Baseline.

† Parents made notes for the PGA at Screening; the form was completed at Baseline and subsequent visits.

‡ Temperature performed at Screening and end-of-study Visit only.

\# Clinical laboratory tests included hematology, chemistry, urinalysis and thyroid function.

$ A minimum of three ECGs were collected across the Baseline Visit to ensure appropriate baseline intervals were established.

** Serious adverse events were collected for 30 days after discontinuation of study drug.

†† Parent or caregiver completed CPRS-R on last day of child's washout at approximately 0600, 1800, and 2000 hours, and returned to the site at Baseline (Visit 0).

‡‡ CTRS-R was completed at approximately 1000 and 1400 hours. Teachers rated behavior for the segment of the day immediately preceding (eg, 0700-1000 and 1001-1400 hours).

End-of-study (Visit 9) procedures were performed at Visit 7 for subjects who enrolled in the open-label extension study.

2.7.6.12.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した．なお，本治験での体重換算用量の区分は国内臨床試験で用いたものと異なるため，有効性評価の結果については，本治験の総括報告書作成時の解析 (海外試験の体重換算用量の区分による) に加え，国内試験での体重換算用量区分による結果を併せて記載した．国内試験での体重換算用量区分による解析結果は当該治験の総括報告書には含まれていない．海外試験及び国内試験の体重換算用量の区分を下表に示す．

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

(1) 被験者の内訳

全被験者の内訳を投与群ごとに表 2.7.6.12-3 に示す.

本治験には 345 例が登録され，プラセボ群に 86 例，S-877503 2 mg 群に 87 例，S-877503 3 mg 群に 86 例, S-877503 4 mg 群に 86 例が無作為に割付けられた. 登録された 345 例中 215 例 (62.3%) が治験を完了した. 早期に中止した被験者の割合は S-877503 4 mg 群で 43.0% (86 例中 37 例) であり，投与群で最も高かった.

主な中止理由は，有害事象 (345 例中 43 例，12.5%) 及び効果不十分 (345 例中 36 例，10.4%) であった. 有害事象により治験を中止した被験者の割合は, プラセボ群 1.2% (86 例中 1 例), 2 mg 群 10.3% (87 例中 9 例)，3 mg 群 15.1% (86 例中 13 例)，4 mg 群 23.3% (86 例中 20 例) であり，S-877503 群の方がプラセボ群よりも高く，用量相関性が認められた．効果不十分により治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群が 17.4% (86 例中 15 例)，S-877503 群全体が 8.1% (259 例中 21 例) であり，プラセボ群で最も高かった.

表 2.7.6.12-3 被験者の内訳 (全登録被験者)

	Placebo N=86	S-877503 2 mg N=87	S-877503 3 mg N=86	S-877503 4 mg N=86	Total N=345
Subject Disposition, n (%)					
Enrolled (Safety)	86 (100.0%)	87 (100.0%)	86 (100.0%)	86 (100.0%)	345 (100.0%)
Randomized	86 (100.0%)	87 (100.0%)	86 (100.0%)	86 (100.0%)	345 (100.0%)
Completed	53 (61.6%)	58 (66.7%)	55 (64.0%)	49 (57.0%)	215 (62.3%)
Early termination	33 (38.4%)	29 (33.3%)	31 (36.0%)	37 (43.0%)	130 (37.7%)
Intent-to-treat	78 (90.7%)	84 (96.6%)	82 (95.3%)	81 (94.2%)	325 (94.2%)
Per-protocol	61 (70.9%)	63 (72.4%)	62 (72.1%)	54 (62.8%)	240 (69.6%)
Reason for early termination, n (%)					
Adverse event	1 (1.2%)	9 (10.3%)	13 (15.1%)	20 (23.3%)	43 (12.5%)
Protocol violation	1 (1.2%)	3 (3.4%)	0	0	4 (1.2%)
Subject choice	9 (10.5%)	2 (2.3%)	3 (3.5%)	4 (4.7%)	18 (5.2%)
Lost to follow-up	3 (3.5%)	2 (2.3%)	4 (4.7%)	3 (3.5%)	12 (3.5%)
Lack of efficacy	15 (17.4%)	8 (9.2%)	6 (7.0%)	7 (8.1%)	36 (10.4%)
Other	4 (4.7%)	5 (5.7%)	5 (5.8%)	3 (3.5%)	17 (4.9%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 7]

(2) 解析対象集団

無作為化された 345 例のうち，ITT 集団に 94.2% (325 例) が，PPS に 69.6% (345 例中 240 例) が含まれた.

(3) 被験者背景因子

無作為化された全被験者の背景因子を表 2.7.6.12-4 に示す.

各投与群の背景因子は同様であった．無作為化された全被験者の年齢は平均 10.5 歳 (範囲が 6～17 歳) であり，6～8 歳が 26.4% (345 例中 91 例)，9～12 歳が 50.4% (345 例中 174 例)，13～17 歳が 23.2% (345 例中 80 例) であった. 多くが男性 (74.5%, 345 例中 257 例) 及び白人 (70.1%,

345 例中 242 例) であった．体重はいずれの投与群でもばらつきが大きく，全被験者では 54～271 ポンドの範囲であった．また，身長は平均的で 44～73 インチの範囲であった．ADHD サブタイプは投与群間で同様であり，多くが混合型 (71.9%，345 例中 248 例) であった．ADHD 診断後年数はいずれの投与群でもばらつきが大きく，全被験者では 0～13 年の範囲であった．

表 2.7.6.12-4 被験者背景因子 (無作為化された全被験者)

Characteristics	Placebo N=86	S-877503 2 mg N=87	S-877503 3 mg N=86	S-877503 4 mg N=86	Total N=345
Age (y)					
Mean (SD)	10.6 (2.70)	10.6 (2.35)	10.8 (2.76)	10.1 (2.86)	10.5 (2.68)
Median	10.0	10.0	11.0	10.0	10.0
Min, Max	6, 17	6, 16	6, 17	6, 17	6, 17
Age category (y) , n (%)					
6-8	23 (26.7%)	18 (20.7%)	21 (24.4%)	29 (33.7%)	91 (26.4%)
9-12	43 (50.0%)	51 (58.6%)	39 (45.3%)	41 (47.7%)	174 (50.4%)
13-17	20 (23.3%)	18 (20.7%)	26 (30.2%)	16 (18.6%)	80 (23.2%)
Gender, n (%)					
Male	64 (74.4%)	67 (77.0%)	69 (80.2%)	57 (66.3%)	257 (74.5%)
Female	22 (25.6%)	20 (23.0%)	17 (19.8%)	29 (33.7%)	88 (25.5%)
Ethnic origin, n (%)					
White	63 (73.3%)	59 (67.8%)	58 (67.4%)	62 (72.1%)	242 (70.1%)
Black	8 (9.3%)	17 (19.5%)	10 (11.6%)	11 (12.8%)	46 (13.3%)
Hispanic	7 (8.1%)	6 (6.9%)	13 (15.1%)	8 (9.3%)	34 (9.9%)
Asian or Pacific Islander	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.6%)
Native American	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.3%)
Other	7 (8.1%)	5 (5.7%)	4 (4.7%)	4 (4.7%)	20 (5.8%)
Weight (lb)					
Mean (SD)	93.8 (31.08)	98.9 (38.45)	97.9 (36.47)	93.2 (35.64)	96.0 (35.45)
Median	88.0	92.0	90.5	79.0	87.0
Min, Max	55, 175	55, 271	55, 197	54, 207	54, 271
Height (in)					
Mean (SD)	57.1 (6.58)	58.0 (6.15)	57.8 (7.06)	56.2 (6.08)	57.3 (6.49)
Median	56.5	57.0	57.0	55.0	56.0
Min, Max	46, 73	47, 73	44, 71	46, 71	44, 73
ADHD subtype, n (%)					
Inattentive	19 (22.1%)	28 (32.2%)	20 (23.3%)	23 (26.7%)	90 (26.1%)
Hyperactive-impulsive	0	4 (4.6%)	1 (1.2%)	2 (2.3%)	7 (2.0%)
Combined	67 (77.9%)	55 (63.2%)	65 (75.6%)	61 (70.9%)	248 (71.9%)
Years since ADHD diagnosis					
Mean (SD)	2.71 (3.56)	2.31 (2.86)	3.03 (3.01)	2.39 (3.14)	2.61 (3.15)
Median	0.70	1.00	3.00	0.20	1.00
Min, Max	0.00, 12.0	0.00, 13.0	0.00, 10.0	0.00, 13.0	0.00, 13.0

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 9]

(4)　有効性

(A)　主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

(a)　ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団における投与群別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-5 に示す.

エンドポイントでのベースラインからの変化量に対する最小二乗平均値のプラセボ群との差は，S-877503 2 mg 群で−7.42 (P = 0.0006)，3 mg 群で−7.52 (P = 0.0005)，4 mg 群で−9.99 (P < 0.0001) であり，いずれの S-877503 群でもプラセボ群に比べ有意に改善した．S-877503 4 mg 群の改善が最も大きく，用量反応性が示唆された.

表 2.7.6.12-5　ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Endpoint[1]	N Mean (SD)	78 29.28 (14.94)	84 20.69 (13.45)	82 20.98 (13.87)	81 19.43 (11.91)
Change from Baseline	Mean (SD)	-8.86 (12.90)	-15.40 (12.82)	-15.79 (13.00)	-18.96 (13.71)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-7.42	-7.52	-9.99
	(95% CI)	NA	(-12.07, -2.77)	(-12.19, -2.85)	(-14.67, -5.32)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0006	0.0005	<0.0001

1　Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.
2　P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3　Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 15]

(b)　実用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団での，エンドポイントでの S-877503 の実用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-6 に示す.

プラセボ群の成績で調整した，S-877503 の実用量別のエンドポイントでのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 1 mg で−1.91 (P = 0.9699)，2 mg で−6.31 (P = 0.0035)，3 mg で−8.28 (P = 0.0001)，4 mg で−12.73 (P < 0.0001) であり，S-877503 の実用量 2，3，4 mg ではプラセボ群に比べ有意差が認められた．これらの結果から，投与群ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアの解析で示唆された用量反応性が，実用量別の解析でも強く示唆された.

表 2.7.6.12-6　実用量別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 1 mg	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Endpoint[1]	N Mean (SD)	78 29.28 (14.94)	12 25.50 (13.59)	95 22.01 (13.83)	81 19.81 (13.00)	59 17.46 (11.32)
Change from Baseline	Mean (SD)	-8.86 (12.90)	-9.50 (12.85)	-14.52 (12.31)	-16.32 (12.92)	-22.20 (13.59)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-1.91	-6.31	-8.28	-12.73
	(95% CI)	NA	(-11.38, 7.55)	(-10.98, -1.65)	(-13.12, -3.43)	(-17.99, -7.46)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.9699	0.0035	0.0001	<0.0001

1　Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.
2　P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3　Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 16]

(c)　体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア（エンドポイント）

ITT 集団のエンドポイントでの S-877503 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-7 に示す.

プラセボ群の成績で調整した，S-877503 体重換算用量別のエンドポイントでのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 0.01～0.04 mg/kg で–4.30 (P = 0.1308)，0.05～0.08 mg/kg で−6.40 (P = 0.0014)，0.09～0.12 mg/kg で−13.21 (P < 0.0001)，0.13～0.17 mg/kg 群で−17.20 (P < 0.0001) であり，0.05～0.08 mg/kg，0.09～0.12 mg/kg，0.13～0.17 mg/kg ではプラセボ群に比べ有意差が認められた．これらの結果から，投与群ごと及び実用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアの解析で示唆された用量反応性が，体重換算用量別の解析でも強く示唆された.

表 2.7.6.12-7　体重換算用量別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

			Weight-Adjusted Actual Dose of S-877503 (mg/kg)			
		Placebo	0.01-0.04	0.05-0.08	0.09-0.12	0.13-0.17
Endpoint[1]	N Mean (SD)	78 29.28 (14.94)	62 22.15 (13.68)	112 22.65 (13.82)	51 15.47 (9.94)	22 15.14 (9.51)
Change from Baseline	Mean (SD)	-8.86 (12.90)	-11.48 (12.19)	-15.12 (13.32)	-21.71 (10.39)	-27.86 (11.63)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-4.30	-6.40	-13.21	-17.20
	(95% CI)	NA	(-9.43, 0.82)	(-10.78, -2.01)	(-18.57, -7.85)	(-24.43, -9.96)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.1308	0.0014	<0.0001	<0.0001

1　Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.

2 P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3 Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 17]

国内試験での体重換算用量区分による ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-8 に示す.

上記の海外試験の体重換算用量の区分によるものと同様の結果が得られた.

表 2.7.6.12-8 体重換算用量別 (国内試験での区分) のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

用量	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	エンドポイント[1] 例数	エンドポイント[1] 平均値 (標準偏差)	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[3] 調整平均値の差 [95% 信頼区間]	プラセボとの比較[3] P 値[2]
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)	---	---	---

1 Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.
2 P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3 Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

(d) 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団での年齢区分別 (6～8 歳，9～12 歳，13～17 歳) の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-9 に示す.

6～8 歳の年齢区分のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，S-877503 群の方がプラセボ群より有意な改善を示した．プラセボ群の成績で調整したベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，2 mg 群で−14.57 (P = 0.0005)，3 mg 群で−16.06 (P < 0.0001)，4 mg 群で−21.11 (P < 0.0001) であった．6～8 歳の年齢区分では，S-877503 4 mg 群の改善が最も大きかった．9～12 歳の年齢区分のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，S-877503 2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群より有意な改善を示した．プラセボ群の成績で調整したベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，2 mg 群で−7.26 (P = 0.0225)，3 mg 群で−7.20 (P = 0.0393) であった．4 mg 群では−6.00 (P = 0.0979) であり，統計的に有意な差に近かった．13～17 歳の年齢区分のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (プラセボ群の成績で調整) は，S-877503 のいずれの群でもプラセボ群と有意な差はなく，13～17 歳の年齢区分の被験者数が少なかったこと (325 例中 76 例)，及びプラセボに対する反応性がこの年齢区分で高かったためと考えられた．また，13～17 歳の年齢区分の被験者は体重が重いことから，至適な有効性を得るにはより高い用量が必要な可能性がある.

表 2.7.6.12-9 年齢区分別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Age 6-8 years					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	22 36.59 (9.86)	16 21.00 (13.58)	20 19.15 (13.83)	27 16.11 (9.81)
Change from Baseline	Mean (SD)	-3.82 (10.00)	-16.88 (12.99)	-17.85 (14.41)	-25.85 (11.73)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-14.57	-16.06	-21.11
	(95% CI)	NA	(-23.38, -5.75)	(-24.39, -7.73)	(-28.80, -13.42)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0005	<0.0001	<0.0001
Age 9-12 years					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	37 27.95 (15.77)	51 20.25 (13.95)	37 21.32 (14.85)	39 21.62 (12.81)
Change from Baseline	Mean (SD)	-9.49 (12.73)	-16.57 (12.96)	-16.92 (13.32)	-15.36 (12.36)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-7.26	-7.20	-6.00
	(95% CI)	NA	(-13.69, -0.83)	(-14.12, -0.28)	(-12.83, 0.83)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0225	0.0393	0.0979
Age 13-17 years					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	19 23.42 (15.48)	17 21.71 (12.46)	25 21.92 (12.77)	15 19.73 (12.32)
Change from Baseline	Mean (SD)	-13.47 (14.72)	-10.53 (11.76)	-12.48 (11.09)	-15.93 (16.31)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	0.63	-0.24	-3.07
	(95% CI)	NA	(-9.76, 11.03)	(-9.61, 9.12)	(-13.64, 7.51)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.9978	0.9998	0.8273

1 Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.
2 P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3 Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 18]

(e) 各年齢区分での体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団の各年齢区分 (6～8 歳，9～12 歳，13～17 歳) での S-877503 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-10 に示す.

6～8 歳の年齢区分でのプラセボ群の成績で調整したベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 0.05～0.08 mg/kg，0.09～0.12 mg/kg，0.13～0.17 mg/kg でプラセボ群に比べ有意差が認められ, それぞれ 0.05～0.08 mg/kg で−12.96 (P = 0.0010), 0.09～0.12 mg/kg で−18.83 (P < 0.0001)，0.13～0.17 mg/kg で−22.63 (P < 0.0001) であった．9～12 歳の年齢区分でも同様の結果であり，S-877503 0.09～0.12 mg/kg，0.13～0.17 mg/kg でプラセボ群に比

べ有意差が認められ，それぞれ 0.09～0.12 mg/kg で−13.05 (P = 0.0001)，0.13～0.17 mg/kg で−16.19 (P = 0.0435) であった．13～17 歳の年齢区分では，被験者数 (325 例中 76 例) が少なかったことやプラセボ群での反応性が高かったこともあり，統計的な有意差は認められなかった．さらに，13～17 歳の年齢区分では体重が他の区分よりも重いため，0.09～0.12 mg/kg 又は 0.13～0.17 mg/kg の用量に達した被験者はいなかった．

表 2.7.6.12-10　各年齢区分での体重換算用量 (mg/kg) 別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 0.01-0.04	S-877503 0.05-0.08	S-877503 0.09-0.12	S-877503 0.13-0.17
Age 6-8 years						
Endpoint[1]	N	22	2	20	23	18
	Mean (SD)	36.59 (9.86)	22.50 (30.41)	22.90 (14.66)	16.52 (9.52)	15.06 (9.21)
Change from Baseline	Mean (SD)	-3.82 (10.00)	-13.50 (28.99)	-15.70 (13.29)	-20.83 (11.33)	-28.06 (12.28)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-12.31	-12.96	-18.83	-22.63
	(95% CI)	NA	(-32.73, 8.11)	(-21.50, -4.42)	(-27.12, -10.54)	(-31.44, -13.81)
	P-Value (Dunnett)[2]	NA	0.3931	0.0010	<0.0001	<0.0001
Age 9-12 years						
Endpoint[1]	N	37	30	65	28	4
	Mean (SD)	27.95 (15.77)	24.07 (14.66)	22.65 (14.05)	14.61 (10.36)	15.50 (12.37)
Change from Baseline	Mean (SD)	-9.49 (12.73)	-10.83 (11.17)	-15.52 (13.56)	-22.43 (9.70)	-27.00 (9.56)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-2.01	-5.84	-13.05	-16.19
	(95% CI)	NA	(-9.41, 5.40)	(-12.03, 0.34)	(-20.57, -5.53)	(-32.04, -0.34)
	P-Value (Dunnett)[2]	NA	0.9169	0.0706	0.0001	0.0435
Age 13-17 years						
Endpoint[1]	N	19	30	27	0	0
	Mean (SD)	23.42 (15.48)	20.20 (11.78)	22.48 (13.12)	—	—
Change from Baseline	Mean (SD)	-13.47 (14.72)	-12.00 (12.56)	-13.70 (13.18)	—	—
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-0.96	-0.60	—	—
	(95% CI)	NA	(-9.53, 7.61)	(-9.14, 7.95)	—	—
	P-Value (Dunnett)[2]	NA	0.9521	0.9808	—	—

1　Endpoint is the last valid measurement after randomization and prior to dose tapering.
2　P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3　Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 20]

(f)　ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団での ADHD サブタイプ別 (混合型サブタイプ，不注意サブタイプ) の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を投与群ごとに表 2.7.6.12-11 に示

す.

混合型サブタイプでのプラセボ群の成績で調整したベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，いずれの S-877503 群でもプラセボ群に比べ有意差が認められ，それぞれ 2 mg 群で−9.18 (P = 0.0006), 3 mg 群で−7.47 (P = 0.0040), 4 mg 群で−12.43 (P < 0.0001) であった．不注意サブタイプでは全ての投与群について，エンドポイントでわずかな改善が認められた．いずれの S-877503 群でもプラセボ群に比べ高い改善が認められたが，統計的な有意差はなかった. これは, 不注意サブタイプの被験者が少数であったこと (ITT 集団の 25.8%) 及び混合型サブタイプに比べ不注意サブタイプではプラセボ群の反応性が高かったことが原因と考えられた.

表 2.7.6.12-11　ADHD サブタイプ別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Inattentive Type					
Endpoint[1]	N	16	28	17	23
	Mean (SD)	19.25 (13.32)	16.64 (10.96)	11.71 (7.62)	17.83 (11.57)
Change from Baseline	Mean (SD)	-10.44 (13.85)	-11.64 (9.99)	-17.59 (11.15)	-13.30 (13.39)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-2.12	-7.41	-1.93
	(95% CI)	NA	(-10.13, 5.89)	(-16.29, 1.48)	(-10.25, 6.39)
	P-Value (Dunnett)[2]	NA	0.8517	0.1212	0.8930
Combined Type					
Endpoint[1]	N	62	53	64	56
	Mean (SD)	31.87 (14.32)	22.58 (14.42)	23.53 (14.22)	20.29 (11.99)
Change from Baseline	Mean (SD)	-8.45 (12.73)	-17.57 (13.40)	-15.38 (13.58)	-21.41 (13.33)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-9.18	-7.47	-12.43
	(95% CI)	NA	(-14.91, -3.45)	(-12.94, -2.00)	(-18.08, -6.78)
	P-Value (Dunnett)[2]	NA	0.0006	0.0040	<0.0001

1　Endpoint is the last valid measurement after randomization and prior to dose tapering.
2　P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3　Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 21]

(g)　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（エンドポイント)

ITT 集団のエンドポイントでの 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及びベースラインからの変化量を投与群ごとに表 2.7.6.12-12 に示す.

プラセボ群の成績で調整した，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最小二乗平均値は，S-877503 2 mg 群で−3.74

(P = 0.0027)，3 mg 群で−3.94 (P = 0.0015)，4 mg 群で−4.26 (P = 0.0006) であり，いずれの S-877503 群でも有意な改善を示した．

プラセボ群の成績で調整した，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最小二乗平均値は，S-877503 2 mg 群で−3.68 (P = 0.0005)，3 mg 群で−3.58 (P = 0.0007)，4 mg 群で−5.62 (P < 0.0001) であり，いずれの S-877503 群でも有意な改善を示した．

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では，S-877503 の 3 群で用量反応性が示唆された．ITT 集団で不注意サブスケールスコアが改善した結果から，S-877503 の ADHD 被験者に対する効果は，鎮静作用による二次的なものではなく，不注意症状に対する特異的作用を持つことが示唆された．

表 2.7.6.12-12　エンドポイントでの ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Inattentiveness					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	78 16.08 (7.90)	84 12.30 (7.28)	82 12.13 (7.06)	81 12.16 (7.21)
Change from Baseline	Mean (SD)	-4.78 (7.84)	-8.46 (7.49)	-8.71 (7.27)	-9.51 (7.64)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-3.74	-3.94	-4.26
	(95% CI)	NA	(-6.37, -1.10)	(-6.59, -1.28)	(-6.93, -1.60)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0027	0.0015	0.0006
Hyperactivity/Impulsivity					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	78 13.22 (8.34)	84 8.39 (7.13)	82 8.84 (7.56)	81 7.27 (5.80)
Change from Baseline	Mean (SD)	-4.06 (6.15)	-6.94 (6.46)	-7.09 (6.96)	-9.46 (7.16)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-3.68	-3.58	-5.62
	(95% CI)	NA	(-5.96, -1.41)	(-5.87, -1.30)	(-7.91, -3.34)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0005	0.0007	<0.0001

1　Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.
2　P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3　Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 22]

(B)　副次評価項目

(a)　CPRS-R

ITT 集団のエンドポイントでの CPRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量を投与群ごとに表 2.7.6.12-13 に示す．

プラセボ群の成績で調整した，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最小二乗平均値は，S-877503 2 mg 群で−6.94 (P = 0.0250)，3 mg 群で−6.78

(P = 0.0350)，4 mg 群で−12.83 (P < 0.0001) であり，いずれの S-877503 群でも有意な改善を示した．S-877503 4 mg 群では平均日中合計スコアが大幅に改善した．

表 2.7.6.12-13　エンドポイントでの CPRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Mean Day Total					
Endpoint[1]	N	65	66	61	58
	Mean	35.01	25.68	25.13	22.65
	(SD)	(21.10)	(19.09)	(19.95)	(16.01)
Change from Baseline	Mean	-9.22	-15.08	-14.70	-22.21
	(SD)	(16.12)	(14.60)	(16.25)	(17.02)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-6.94	-6.78	-12.83
	(95% CI)	NA	(-13.18, -0.69)	(-13.18, -0.37)	(-19.30, -6.37)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0250	0.0350	<0.0001
Mean Morning Total (0600 hours)					
Endpoint[1]	N	65	66	61	57
	Mean	32.45	22.76	25.08	21.95
	(SD)	(22.64)	(19.09)	(20.53)	(16.65)
Change from Baseline	Mean	-7.05	-12.25	-14.32	-19.47
	(SD)	(20.67)	(18.98)	(19.55)	(17.78)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-7.22	-7.22	-11.57
	(95% CI)	NA	(-14.36, -0.08)	(-14.45, 0.01)	(-18.90, -4.24)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0466	0.0504	0.0007
Mean Afternoon Total (1800 hours)					
Endpoint[1]	N	63	66	61	58
	Mean	37.83	28.00	26.25	23.16
	(SD)	(20.87)	(20.10)	(21.04)	(15.85)
Change from Baseline	Mean	-10.06	-16.85	-17.62	-24.93
	(SD)	(17.41)	(15.95)	(17.90)	(18.31)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-8.15	-9.23	-15.11
	(95% CI)	NA	(-14.84, -1.45)	(-16.09, -2.37)	(-22.07, -8.15)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0122	0.0047	<0.0001
Mean Evening Total (2000 hours)					
Endpoint[1]	N	64	66	61	57
	Mean	35.41	26.26	24.05	22.74
	(SD)	(22.28)	(21.74)	(20.66)	(17.09)
Change from Baseline	Mean	-8.87	-15.77	-12.10	-22.09
	(SD)	(18.02)	(15.68)	(20.80)	(20.58)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-8.05	-6.56	-13.04
	(95% CI)	NA	(-15.15, -0.95)	(-13.90, 0.78)	(-20.47, -5.60)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0215	0.0914	0.0001

1 Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.
2 P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3 Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 25]

(b)　CTRS-R

ITT 集団の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を投与群ごとに表 2.7.6.12-14 に示す.

プラセボ群の成績で調整した，CTRS-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最小二乗平均値は，S-877503 2 mg 群で−10.84 (P < 0.0001)，3 mg 群で−12.71 (P < 0.0001)，4 mg 群で−13.09 (P < 0.0001) であり，いずれの S-877503 群でも有意な改善を示した．また，CTRS-R 合計スコアのベースラインからの改善には用量反応性が示唆された.

表 2.7.6.12-14　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)

		Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Mean Day Total					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	62 32.15 (19.83)	63 20.81 (15.27)	56 18.28 (16.24)	56 21.85 (14.28)
Change from Baseline	Mean (SD)	-1.96 (13.05)	-12.37 (14.86)	-13.66 (19.04)	-17.45 (16.10)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-10.84	-12.71	-13.09
	(95% CI)	NA	(-16.51, -5.18)	(-18.55, -6.86)	(-18.95, -7.22)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Mean Morning Total (1000 hours)					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	61 30.86 (20.15)	63 19.56 (14.56)	53 18.73 (18.03)	53 22.39 (16.73)
Change from Baseline	Mean (SD)	-3.25 (15.16)	-12.69 (17.52)	-11.27 (21.26)	-18.41 (17.13)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-10.35	-10.01	-11.47
	(95% CI)	NA	(-16.79, -3.91)	(-16.79, -3.23)	(-18.33, -4.61)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0005	0.0017	0.0003
Mean Afternoon Total (1400 hours)					
Endpoint[1]	N Mean (SD)	61 33.42 (20.78)	62 23.12 (19.36)	52 19.42 (16.97)	56 20.63 (13.39)
Change from Baseline	Mean (SD)	-1.46 (13.27)	-12.64 (14.92)	-14.99 (19.63)	-18.28 (18.59)
Placebo-adjusted difference[3]	LS mean	NA	-10.90	-13.84	-15.25
	(95% CI)	NA	(-17.02, -4.72)	(-20.22, -7.46)	(-21.58, -8.92)
	P-Value (Dunnett) [2]	NA	0.0001	<0.0001	<0.0001

1　Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering.
2　P-value and 95% CI from Dunnett's adjustment for multiple means comparisons.
3　Placebo-adjusted difference in change from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 27]

(c) CGI-I 及び PGA

ITT 集団のエンドポイントでの CGI-I 及び PGA スコアの改善率を投与群ごとに表 2.7.6.12-15 に示す.

エンドポイントで CGI-I の改善が認められた被験者は 325 例中 153 例であり，各群での割合はプラセボ群 25.64%, S-877503 2 mg 群 55.95%, S-877503 3 mg 群 50.00%, S-877503 4 mg 群 55.56%であった．エンドポイントで PGA スコアが改善した被験者は 251 例中 126 例であり, 各群での割合はプラセボ群 23.08%, S-877503 2 mg 群 62.12%, S-877503 3 mg 群 50.82%, S-877503 4 mg 群 66.10%であった.

表 2.7.6.12-15 エンドポイントでの CGI-I 及び PGA スコアの改善率 (ITT 集団)

	Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
CGI-I score at Endpoint[1], N	78	84	82	81
Improvement[2], n (%)	20 (25.64)	47 (55.95)	41 (50.00)	45 (55.56)
No Improvement, n (%)	58 (74.36)	37 (44.05)	41 (50.00)	36 (44.44)
Improved difference vs. placebo, %	NA	30.31	24.36	29.92
p-value[3]	NA	<0.0001	0.0016	0.0001
PGA score at Endpoint[1], N	65	66	61	59
Improvement[2], n (%)	15 (23.08)	41 (62.12)	31 (50.82)	39 (66.10)
No Improvement, n (%)	50 (76.92)	25 (37.88)	30 (49.18)	20 (33.90)
Improved difference vs. placebo, %	NA	39.04	27.74	43.02
p-value[3]	NA	<0.0001	0.0013	<0.0001

1 Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) and prior to dose tapering
2 CGI-I and PGA response scales were dichotomized into two categories: “very much improved” and “much improved” in one category and the remaining items in the second category.
3 P-value (CMH general association test) for pairwise comparison of each active dose versus placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 28]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

安全性解析対象集団における，投与期間を投与群ごとに表 2.7.6.12-16 に示す.

S-877503 群の投与期間の中央値は 50 日 (範囲 1～62 日) であった．投与期間の中央値はいずれの投与群でも同程度であった．治験薬の総曝露日数 (平均 × 例数) は 10852 日であり，内訳はプラセボ群 3510 日, S-877503 2 mg 群 3749 日, S-877503 3 mg 群 3618 日, S-877503 4 mg 群 3485 日であった．ほとんどの被験者が 4 週間以上治験薬を投与され，投与期間は 4～5 週間が 16.2% (259 例中 42 例)，6～8 週間が 61.0% (259 例中 158 例)，8 週間以上が 9.3% (259 例中 24 例) であった．投与期間別の被験者の割合は，いずれの投与群でも同程度であった．治験薬の総曝露年数 [(平均日数 × 例数) /365] は 29.73 年で, プラセボ群 9.62 年, S-877503 2 mg 群 10.27 年，S-877503 3 mg 群 9.91 年，S-877503 4 mg 群 9.55 年であった.

表 2.7.6.12-16 投与期間 (安全性解析対象集団)

Duration on study drug	Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg	Any Active Doses
Days					
N	86	87	86	86	259
Mean (SD)	40.8 (16.49)	43.1 (15.12)	42.1 (15.46)	40.5 (15.51)	41.9 (15.34)
Median	49.5	50.0	50.0	49.5	50.0
Min, Max	1, 57	1, 60	2, 58	2, 62	1, 62
Total days (group)	3510	3749	3618	3485	10852
Weeks, n (%)					
1	8 (9.3%)	3 (3.4%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	9 (3.5%)
2-3	7 (8.1%)	8 (9.2%)	8 (9.3%)	10 (11.6%)	26 (10.0%)
4-5	9 (10.5%)	11 (12.6%)	12 (14.0%)	19 (22.1%)	42 (16.2%)
6-8	57 (66.3%)	54 (62.1%)	57 (66.3%)	47 (54.7%)	158 (61.0%)
>8	5 (5.8%)	11 (12.6%)	6 (7.0%)	7 (8.1%)	24 (9.3%)
Total years (group)	9.62	10.27	9.91	9.55	29.73

Note: Total days=mean days x N (calculated individually for each randomized dose group and any active doses)
Note: Total years=(mean days x N)/365 (calculated individually for each randomized dose group and any active doses)
[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 32]

(B) 有害事象の要約

安全性解析対象集団に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.12-17 に示す.

本治験中に死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 2 例 (S-877503 3 mg 群及び 4 mg 群各 1 例) に発現し，いずれも治験薬と因果関係なしと判断された．投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例 (1.2%), S-877503 群 259 例中 42 例 (16.2%) に発現した (S-877503 2 mg 群 9 例，S-877503 3 mg 群 13 例，S-877503 4 mg 群 20 例).

有害事象の発現率は S-877503 群 84.9% (259 例中 220 例), プラセボ群 66.3% (86 例中 57 例), TEAE の発現率は S-877503 群 84.2%，プラセボ群 64.0%であった．S-877503 群での TEAE の発現率は，2 mg 群 77.0%，3 mg 群 88.4%，4 mg 群 87.2%であった．治験薬との因果関係が否定できない TEAE は, S-877503 群 199 例 (76.8%) 及びプラセボ群 34 例 (39.5%) に発現した．投与期間後に，S-877503 3 mg 群の 1 例に因果関係が否定できない有害事象が発現した.

高度の有害事象は S-877503 群の 9.3%に発現し，プラセボ群では発現しなかった．高度の有害事象の内訳は，S-877503 2 mg 群 87 例中 4 例 (4.6%)，3 mg 群 86 例中 9 例 (10.5%)，4 mg 群 86 例中 11 例 (12.8%) であり，いずれも TEAE であった.

表 2.7.6.12-17　有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Placebo N=86	S-877503 2 mg N=87	S-877503 3 mg N=86	S-877503 4 mg N=86	Any Active Doses N=259
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
At least one AE[1]	57 (66.3%)	68 (78.2%)	77 (89.5%)	75 (87.2%)	220 (84.9%)
Prior to treatment	11 (12.8%)	9 (10.3%)	8 (9.3%)	9 (10.5%)	26 (10.0%)
Treatment-emergent[2]	55 (64.0%)	67 (77.0%)	76 (88.4%)	75 (87.2%)	218 (84.2%)
Posttreatment[3]	0	0	2 (2.3%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
AEs possibly related/ related to study drug[4]	34 (39.5%)	58 (66.7%)	73 (84.9%)	69 (80.2%)	200 (77.2%)
Prior to treatment[5]	0	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	3 (1.2%)
Treatment-emergent[2]	34 (39.5%)	58 (66.7%)	73 (84.9%)	68 (79.1%)	199 (76.8%)
Posttreatment[3]	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
Severe TEAEs	0	4 (4.6%)	9 (10.5%)	11 (12.8%)	24 (9.3%)
TEAEs leading to discontinuation	1 (1.2%)	9 (10.3%)	13 (15.1%)	20 (23.3%)	42 (16.2%)
Serious TEAEs	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)

Note: The All Active group contains all subjects who received S-877503.

1　Subjects may have experienced more than one AE.

2　Treatment-emergent AEs were those that occurred on or after the start date of treatment and within 3 days of the last dose. AEs with missing start dates were assumed to be treatment emergent.

3　Posttreatment AEs were those that occurred > 3 days after a subject received their last dose.

4　Relationship to study drug was assessed by the Investigator.

5　Events started before first dose but ended after dosing began. Presumably, the Investigator assessed relationship very conservatively after the event ended.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 34]

(C)　有害事象・副作用の一覧

安全性解析対象集団で発現した全ての TEAE を表 2.7.6.12-18 に，治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.12-20 に示す．また，いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.12-19 に，治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.12-21 に示す．

S-877503 群の 84.2% (259 例中 218 例) 及びプラセボ群 64.0% (86 例中 55 例) に TEAE が発現した．TEAE の発現率は，2 mg 群で 77.0% (87 例中 67 例)，3 mg 群で 88.4% (86 例中 76 例)，4 mg 群で 87.2% (86 例中 75 例) であった．いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は，鎮静及び傾眠を除き，S-877503 2 mg 群，3 mg 群，4 mg 群間で同程度であった．発現率の高かった TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった．いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象のうち，S-877503 群 (2 mg，3 mg，4 mg 群) の方がプラセボ群よりも発現率が高かった TEAE は，上腹部痛 (S-877503 群 14.3%，プラセボ群 5.8%)，口内乾燥 (5.8%，1.2%)，悪心 (6.2%，2.3%)，疲労 (18.1%，3.5%)，嗜眠 (7.7%，3.5%)，食欲減退 NOS (6.9%，2.3%)，浮動性めまい (6.9%，2.3%)，鎮静 (12.7%，3.5%)，傾眠 (32.0%，3.5%)，不眠症 (6.6%，4.7%) であった．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は，プラセボ群 39.5% (86 例中 34 例)，S-877503 群 76.8% (259 例中 199 例) であり，S-877503 群の内訳は 2 mg 群 66.7% (87 例中 58 例)，3 mg 群 84.9% (86 例中 73 例)，4 mg 群 79.1% (86 例中 68 例) であった．いずれかの群で

5%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，浮動性めまい及び易刺激性を除き，S-877503 群 (2 mg 群，3 mg 群，4 mg 群) のいずれかの方がプラセボ群よりも発現率が高かった．治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，上腹部痛 (S-877503 群 10.8%, プラセボ群 3.5%), 口内乾燥 (5.8%, 1.2%), 悪心 (4.2%, 0%), 疲労 (17.4%, 2.3%), 嗜眠 (7.3%, 3.5%), 食欲減退 NOS (6.6%, 2.3%), 頭痛 (20.8%, 17.4%), 鎮静 (12.7%, 3.5%), 傾眠 (31.7%, 3.5%), 不眠症 (6.2%, 3.5%) であった．

表 2.7.6.12-18　全ての TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
Total	55 (64.0%)	67 (77.0%)	76 (88.4%)	75 (87.2%)	218 (84.2%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
リンパ節症	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
心臓障害	1 (1.2%)	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (4.7%)	8 (3.1%)
第一度房室ブロック	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
徐脈 NOS	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
左脚ブロック	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
期外収縮 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
結節性調律	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
動悸	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
洞性不整脈	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
洞性徐脈	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
洞性頻脈	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
眼障害	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
結膜炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
霧視	1 (1.2%)	0	0	0	0
胃腸障害	14 (16.3%)	25 (28.7%)	32 (37.2%)	28 (32.6%)	85 (32.8%)
腹部不快感	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
下腹部痛	1 (1.2%)	0	0	0	0
上腹部痛	5 (5.8%)	9 (10.3%)	14 (16.3%)	14 (16.3%)	37 (14.3%)
便秘	0	3 (3.4%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	9 (3.5%)
下痢 NOS	3 (3.5%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	6 (2.3%)
口内乾燥	1 (1.2%)	2 (2.3%)	8 (9.3%)	5 (5.8%)	15 (5.8%)
消化不良	1 (1.2%)	4 (4.6%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)
胃刺激症状	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
胃腸炎 NOS	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
軟便	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
悪心	2 (2.3%)	6 (6.9%)	5 (5.8%)	5 (5.8%)	16 (6.2%)
口腔内痛	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
歯痛	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
嘔吐 NOS	3 (3.5%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	4 (4.7%)	8 (3.1%)
全身障害および投与局所様態	8 (9.3%)	25 (28.7%)	28 (32.6%)	25 (29.1%)	78 (30.1%)
無力症	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
胸痛	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
転倒	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
疲労	3 (3.5%)	16 (18.4%)	18 (20.9%)	13 (15.1%)	47 (18.1%)
びくびく感	1 (1.2%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.2%)	0	0	0	0
嗜眠	3 (3.5%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	8 (9.3%)	20 (7.7%)
疼痛 NOS	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
発熱	3 (3.5%)	2 (2.3%)	0	6 (7.0%)	8 (3.1%)
悪寒	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
口渇	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
肝胆道系障害	1 (1.2%)	0	0	0	0
肝機能異常 NOS	1 (1.2%)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
過敏症 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
季節性アレルギー	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	12 (14.0%)	13 (14.9%)	17 (19.8%)	7 (8.1%)	37 (14.3%)
気管支感染	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
急性気管支炎 NOS	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
皮膚糸状菌症 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
耳の感染症 NOS	1 (1.2%)	0	0	0	0
眼感染症 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎 NOS	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)
昆虫咬傷感染	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
シラミ寄生	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
限局性感染	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
中耳炎 NOS	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	2 (0.8%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
肺炎 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
副鼻腔炎 NOS	1 (1.2%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	4 (1.5%)
ブドウ球菌感染	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
扁桃炎	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
歯膿瘍	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
齲歯 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
上気道感染 NOS	3 (3.5%)	3 (3.4%)	5 (5.8%)	2 (2.3%)	10 (3.9%)
ウイルス性上気道感染 NOS	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
尿路感染 NOS	0	0	2 (2.3%)	0	2 (0.8%)
水痘	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
ウイルス感染 NOS	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)
創傷感染	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
傷害，中毒および処置合併症	7 (8.1%)	6 (6.9%)	8 (9.3%)	7 (8.1%)	21 (8.1%)
剥離 NOS	1 (1.2%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0	3 (1.2%)
節足動物咬傷	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
関節捻挫	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
四肢損傷 NOS	1 (1.2%)	0	0	0	0
筋挫傷	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
頚部損傷 NOS	1 (1.2%)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
交通事故	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
引っかき傷	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
皮膚裂傷	0	0	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
サンバーン	0	0	1 (1.2%)	2 (2.3%)	3 (1.2%)
腱損傷	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
上肢の骨折 NOS	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
創傷 NOS	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
手首関節骨折	1 (1.2%)	0	0	0	0
臨床検査	4 (4.7%)	4 (4.6%)	5 (5.8%)	8 (9.3%)	17 (6.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
アスパラギン酸アミノ	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
トランスフェラーゼ増加					
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
血中クレアチン増加	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
血圧低下	0	0	2 (2.3%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
最低血圧低下	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
最高血圧低下	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
心電図 QT 補正間隔延長	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
心電図異常 NOS	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
心電図 R 波上昇不良	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
体重減少	1 (1.2%)	0	0	0	0
体重増加	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	4 (4.7%)	6 (6.9%)	9 (10.5%)	8 (9.3%)	23 (8.9%)
食欲不振	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
食欲減退 NOS	2 (2.3%)	5 (5.7%)	8 (9.3%)	5 (5.8%)	18 (6.9%)
食欲亢進 NOS	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	3 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.5%)	3 (3.4%)	5 (5.8%)	1 (1.2%)	9 (3.5%)
関節痛	2 (2.3%)	0	0	0	0
筋痙攣	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
筋痛	0	0	2 (2.3%)	0	2 (0.8%)
頚部痛	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
足部痛	1 (1.2%)	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (1.1%)	3 (3.5%)	0	4 (1.5%)
神経系障害	28 (32.6%)	44 (50.6%)	52 (60.5%)	60 (69.8%)	156 (60.2%)
平衡障害 NOS	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
浮動性めまい	2 (2.3%)	4 (4.6%)	5 (5.8%)	9 (10.5%)	18 (6.9%)
頭痛	21 (24.4%)	23 (26.4%)	19 (22.1%)	26 (30.2%)	68 (26.3%)
過眠症	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
錯感覚	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
精神運動亢進	1 (1.2%)	0	0	0	0
鎮静	3 (3.5%)	8 (9.2%)	11 (12.8%)	14 (16.3%)	33 (12.7%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
傾眠	3 (3.5%)	21 (24.1%)	29 (33.7%)	33 (38.4%)	83 (32.0%)
緊張性頭痛	1 (1.2%)	0	0	0	0
振戦	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
精神障害	13 (15.1%)	18 (20.7%)	17 (19.8%)	21 (24.4%)	56 (21.6%)
異常行動 NOS	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
異常な夢	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
感情不安定	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	2 (2.3%)	3 (1.2%)
攻撃性	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
激越	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
激越の増悪	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
怒り	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
不安	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
精神緩慢	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
泣き	0	0	2 (2.3%)	0	2 (0.8%)
抑うつ気分	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
情動障害 NOS	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	5 (1.9%)
敵意	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
初期不眠症	3 (3.5%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	3 (1.2%)
不眠症	4 (4.7%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	5 (5.8%)	17 (6.6%)
易刺激性	3 (3.5%)	9 (10.3%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	16 (6.2%)
中期不眠症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
気分変動 NOS	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
気分動揺	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
拒絶症	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
悪夢	0	0	2 (2.3%)	3 (3.5%)	5 (1.9%)
妄想症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
睡眠障害 NOS	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (2.3%)	4 (1.5%)
睡眠時遊行症	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
涙ぐむ	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
腎および尿路障害	1 (1.2%)	1 (1.1%)	4 (4.7%)	2 (2.3%)	7 (2.7%)
排尿困難	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
遺尿	1 (1.2%)	0	4 (4.7%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)
頻尿	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.1%)	3 (3.5%)	0	4 (1.5%)
月経困難症	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0	3 (1.2%)
陰嚢腫脹	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	18 (20.9%)	9 (10.3%)	17 (19.8%)	19 (22.1%)	45 (17.4%)
喘息 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
喘息増悪	0	0	0	2 (2.3%)	2 (0.8%)
気管支炎 NOS	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
咳嗽	5 (5.8%)	3 (3.4%)	5 (5.8%)	7 (8.1%)	15 (5.8%)
咽喉乾燥	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
鼻出血	2 (2.3%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
しゃっくり	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
鼻閉	3 (3.5%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	9 (3.5%)
鼻咽頭炎	5 (5.8%)	4 (4.6%)	4 (4.7%)	3 (3.5%)	11 (4.2%)
咽頭炎	4 (4.7%)	2 (2.3%)	4 (4.7%)	5 (5.8%)	11 (4.2%)
気胸 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
肺うっ血	1 (1.2%)	0	0	0	0
鼻炎 NOS	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
アレルギー性鼻炎 NOS	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
鼻漏	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
扁桃肥大	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
喘鳴音	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	4 (4.7%)	4 (4.6%)	6 (7.0%)	2 (2.3%)	12 (4.6%)
挫傷	0	2 (2.3%)	0	0	2 (0.8%)
接触性皮膚炎	1 (1.2%)	0	0	0	0
斑状出血	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
嵌入爪	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
発疹 NOS	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.5%)	0	4 (1.5%)
多汗	0	0	0	2 (2.3%)	2 (0.8%)
蕁麻疹 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
血管障害	0	2 (2.3%)	4 (4.7%)	5 (5.8%)	11 (4.2%)
潮紅	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
ほてり NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
低血圧 NOS	0	1 (1.1%)	0	3 (3.5%)	4 (1.5%)
起立性低血圧	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
蒼白	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
末梢冷感	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
点状出血	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 3.2.4]

表 2.7.6.12-19　いずれかの群で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	Any Active Doses N=259 n (%)
Total[1]	55 (64.0%)	67 (77.0%)	76 (88.4%)	75 (87.2%)	218 (84.2%)
胃腸障害					
上腹部痛	5 (5.8%)	9 (10.3%)	14 (16.3%)	14 (16.3%)	37 (14.3%)
口内乾燥	1 (1.2%)	2 (2.3%)	8 (9.3%)	5 (5.8%)	15 (5.8%)
悪心	2 (2.3%)	6 (6.9%)	5 (5.8%)	5 (5.8%)	16 (6.2%)
全身障害および投与局所様態					
疲労	3 (3.5%)	16 (18.4%)	18 (20.9%)	13 (15.1%)	47 (18.1%)
嗜眠	3 (3.5%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	8 (9.3%)	20 (7.7%)
発熱	3 (3.5%)	2 (2.3%)	0	6 (7.0%)	8 (3.1%)
感染症および寄生虫症					
上気道感染ＮＯＳ	3 (3.5%)	3 (3.4%)	5 (5.8%)	2 (2.3%)	10 (3.9%)
代謝および栄養障害					
食欲減退 NOS	2 (2.3%)	5 (5.7%)	8 (9.3%)	5 (5.8%)	18 (6.9%)
神経系障害					
浮動性めまい	2 (2.3%)	4 (4.6%)	5 (5.8%)	9 (10.5%)	18 (6.9%)
頭痛	21 (24.4%)	23 (26.4%)	19 (22.1%)	26 (30.2%)	68 (26.3%)
鎮静	3 (3.5%)	8 (9.2%)	11 (12.8%)	14 (16.3%)	33 (12.7%)
傾眠	3 (3.5%)	21 (24.1%)	29 (33.7%)	33 (38.4%)	83 (32.0%)
精神障害					
不眠症	4 (4.7%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	5 (5.8%)	17 (6.6%)
易刺激性	3 (3.5%)	9 (10.3%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	16 (6.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	5 (5.8%)	3 (3.4%)	5 (5.8%)	7 (8.1%)	15 (5.8%)
鼻閉	3 (3.5%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	9 (3.5%)
鼻咽頭炎	5 (5.8%)	4 (4.6%)	4 (4.7%)	3 (3.5%)	11 (4.2%)
咽頭炎	4 (4.7%)	2 (2.3%)	4 (4.7%)	5 (5.8%)	11 (4.2%)

Note: An AE was considered treatment emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day, otherwise it was considered prior to treatment. AEs with missing start dates were assumed to be treatment emergent.

1　Subjects may have experienced more than one TEAE.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 35]

表 2.7.6.12-20 治験薬と関連があるかもしれない又は関連がある全ての TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
Total	34 (39.5%)	58 (66.7%)	73 (84.9%)	68 (79.1%)	199 (76.8%)
心臓障害	1 (1.2%)	1 (1.1%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	7 (2.7%)
第一度房室ブロック	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
徐脈 NOS	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
期外収縮 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
結節性調律	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
動悸	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
洞性不整脈	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
洞性徐脈	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
洞性頻脈	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
眼障害	1 (1.2%)	0	0	0	0
霧視	1 (1.2%)	0	0	0	0
胃腸障害	7 (8.1%)	14 (16.1%)	27 (31.4%)	19 (22.1%)	60 (23.2%)
腹部不快感	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
上腹部痛	3 (3.5%)	5 (5.7%)	13 (15.1%)	10 (11.6%)	28 (10.8%)
便秘	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (3.5%)	6 (2.3%)
下痢 NOS	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
口内乾燥	1 (1.2%)	2 (2.3%)	8 (9.3%)	5 (5.8%)	15 (5.8%)
消化不良	0	2 (2.3%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
胃刺激症状	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
悪心	0	4 (4.6%)	5 (5.8%)	2 (2.3%)	11 (4.2%)
嘔吐 NOS	2 (2.3%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	5 (1.9%)
全身障害および投与局所様態	4 (4.7%)	21 (24.1%)	28 (32.6%)	21 (24.4%)	70 (27.0%)
無力症	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
胸痛	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
転倒	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
疲労	2 (2.3%)	14 (16.1%)	18 (20.9%)	13 (15.1%)	45 (17.4%)
びくびく感	1 (1.2%)	0	0	0	0
嗜眠	3 (3.5%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	7 (8.1%)	19 (7.3%)
口渇	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
肝胆道系障害	1 (1.2%)	0	0	0	0
肝機能異常 NOS	1 (1.2%)	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
交通事故	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
臨床検査	2 (2.3%)	4 (4.6%)	4 (4.7%)	5 (5.8%)	13 (5.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
血圧低下	0	0	2 (2.3%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
最低血圧低下	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
最高血圧低下	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
心電図 QT 補正間隔延長	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
心電図異常 NOS	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
心電図 R 波上昇不良	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
体重減少	1 (1.2%)	0	0	0	0
体重増加	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	4 (4.7%)	5 (5.7%)	9 (10.5%)	7 (8.1%)	21 (8.1%)
食欲不振	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
食欲減退 NOS	2 (2.3%)	5 (5.7%)	8 (9.3%)	4 (4.7%)	17 (6.6%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
食欲亢進 NOS	1 (1.2%)	0	0	2 (2.3%)	2 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0	3 (1.2%)
筋痙攣	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
四肢痛	0	0	2 (2.3%)	0	2 (0.8%)
神経系障害	22 (25.6%)	39 (44.8%)	51 (59.3%)	56 (65.1%)	146 (56.4%)
平衡障害 NOS	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
浮動性めまい	2 (2.3%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	8 (9.3%)	15 (5.8%)
頭痛	15 (17.4%)	19 (21.8%)	17 (19.8%)	18 (20.9%)	54 (20.8%)
錯感覚	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
精神運動亢進	1 (1.2%)	0	0	0	0
鎮静	3 (3.5%)	8 (9.2%)	11 (12.8%)	14 (16.3%)	33 (12.7%)
傾眠	3 (3.5%)	21 (24.1%)	28 (32.6%)	33 (38.4%)	82 (31.7%)
振戦	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
精神障害	10 (11.6%)	16 (18.4%)	15 (17.4%)	19 (22.1%)	50 (19.3%)
異常な夢	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
感情不安定	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	2 (2.3%)	3 (1.2%)
攻撃性	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
激越	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
激越の増悪	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
精神緩慢	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
泣き	0	0	2 (2.3%)	0	2 (0.8%)
抑うつ気分	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
情動障害 NOS	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	5 (1.9%)
敵意	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
初期不眠症	3 (3.5%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	3 (1.2%)
不眠症	3 (3.5%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	4 (4.7%)	16 (6.2%)
易刺激性	2 (2.3%)	8 (9.2%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	15 (5.8%)
中期不眠症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
気分変動 NOS	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
気分動揺	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
拒絶症	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
悪夢	0	0	2 (2.3%)	3 (3.5%)	5 (1.9%)
睡眠障害 NOS	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (2.3%)	4 (1.5%)
睡眠時遊行症	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
涙ぐむ	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
腎および尿路障害	1 (1.2%)	0	3 (3.5%)	2 (2.3%)	5 (1.9%)
遺尿	1 (1.2%)	0	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
頻尿	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)
咳嗽	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
咽喉乾燥	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
鼻出血	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)
鼻閉	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
咽頭炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	4 (1.5%)
発疹 NOS	1 (1.2%)	0	2 (2.3%)	0	2 (0.8%)
多汗	0	0	0	2 (2.3%)	2 (0.8%)
血管障害	0	2 (2.3%)	4 (4.7%)	5 (5.8%)	11 (4.2%)
潮紅	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
ほてり NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
低血圧 NOS	0	1 (1.1%)	0	3 (3.5%)	4 (1.5%)
起立性低血圧	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	All Active N=259 n (%)
蒼白	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
末梢冷感	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
点状出血	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 3.2.6]

表 2.7.6.12-21　いずれかの群で 5%以上に発現した治験薬と関連があるかもしれない又は関連がある TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	Any Active Doses N=259 n (%)
Total[1]	34 (39.5%)	58 (66.7%)	73 (84.9%)	68 (79.1%)	199 (76.8%)
胃腸障害					
上腹部痛	3 (3.5%)	5 (5.7%)	13 (15.1%)	10 (11.6%)	28 (10.8%)
口内乾燥	1 (1.2%)	2 (2.3%)	8 (9.3%)	5 (5.8%)	15 (5.8%)
悪心	0	4 (4.6%)	5 (5.8%)	2 (2.3%)	11 (4.2%)
全身障害および投与局所様態					
疲労	2 (2.3%)	14 (16.1%)	18 (20.9%)	13 (15.1%)	45 (17.4%)
嗜眠	3 (3.5%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	7 (8.1%)	19 (7.3%)
代謝および栄養障害					
食欲減退 NOS	2 (2.3%)	5 (5.7%)	8 (9.3%)	4 (4.7%)	17 (6.6%)
神経系障害					
浮動性めまい	2 (2.3%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	8 (9.3%)	15 (5.8%)
頭痛	15 (17.4%)	19 (21.8%)	17 (19.8%)	18 (20.9%)	54 (20.8%)
鎮静	3 (3.5%)	8 (9.2%)	11 (12.8%)	14 (16.3%)	33 (12.7%)
傾眠	3 (3.5%)	21 (24.1%)	28 (32.6%)	33 (38.4%)	82 (31.7%)
精神障害					
不眠症	3 (3.5%)	5 (5.7%)	7 (8.1%)	4 (4.7%)	16 (6.2%)
易刺激性	2 (2.3%)	8 (9.2%)	2 (2.3%)	5 (5.8%)	15 (5.8%)

1　Subjects may have experienced more than one TEAE.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 36]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団に発現した重篤な有害事象発現症例の一覧を表 2.7.6.12-22 に，重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.12-23 及び表 2.7.6.12-24 に示す.

死亡は認められなかった．治験薬の投与開始後に重篤な有害事象が 2 例に発現した．S-877503 3 mg 群の 1 例 (被験者 ID 148-001) に高度の気胸 NOS が, S-877503 4 mg 群の 1 例 (被験者 ID 119-003) に高度の喘息増悪が発現した. いずれも治験薬と因果関係なしと判断された.

表 2.7.6.12-22　重篤な有害事象発現症例の一覧

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
S-877503 3 mg	148-001	20	男/白人	16	胸痛 [Chest pain]	6	回復	6	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					便秘 [Constipation]	8	回復	7	中等度	非重篤	なし	関連あり
					気胸 NOS [Pneumothorax]	20	回復	8	高度	重篤	中止	関連なし
S-877503 4 mg	119-003	45	男/白人	6	喘息増悪 [Exacerbation of asthma]	26	回復	1	高度	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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 3.2.11，Listings 6.2 and 13.1]

表 2.7.6.12-23　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：148-001，気胸 NOS)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
S-877503 3 mg	148-001	16/男/白人	胸痛 [Chest pain]	6	6	中等度/非重篤/関連あるかもしれない	なし/あり/回復
			便秘 [Constipation]	8	7	中等度/非重篤/関連あり	なし/なし/回復
			気胸 NOS [Pneumothorax]	20	8	高度/重篤/関連なし	中止/あり/回復

[病歴]
asthma，acne

[併用薬・併用療法] [c]
Albuterol

[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　治験薬投与開始.
6 日目　芝刈り中に中等度の胸痛が発現．胸痛は脈動性で，呼吸困難を併発．Albuterol 投与は効果なく，強い痛みが 3〜4 時間持続.
7〜8 日目　胸痛は徐々に改善したが，その後も数週間にわたり断続．主に労作時に発現.
8 日目　中等度の便秘が発現したが加療せず.
14 日目　便秘消失．友人とのレスリング中に高度の胸痛が発現したが，一晩で改善.
20 日目　近医を受診．胸部 X 線検査で左肺尖に気胸を認め，高度との判定 (発現時の S-877503 投与量：3 mg/日)．肺尖-胸壁頂部間は 2.2 cm．身体検査では特記事項なし．X 線再検査で初回検査よりもやや重症な気胸を認め，入院．気胸は高度・重篤と判定され，気胸により治験薬投与を中止．100%酸素療法 (終夜) 及び X 線再検査を実施.
21 日目　胸腔鏡手術を実施，忍容性は良好．術中，左肺尖にブレブを認めた．気漏なし．酸素療法継続．疼痛に対してモルヒネ (自己調節鎮痛法)，ketorolac tromethamine 及びアセトアミノフェン/オキシコドン投与．手術検体の病理検査で悪性腫瘍陰性．胸部 X 線検査を連日実施.
26 日目　胸腔ドレナージ開始.
27 日目　ドレーンチューブ抜去．胸部コンピューター断層撮影検査で右肺にブレブを認めず．気胸は回復し，体調良好で退院.

[コメント]
記載なし

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
b　転帰確認日 − 発現日 ＋1.
c　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 5.3.5.1-03，Section 8.3.5，Listings 5.1, 13.1 and 18.3]

表 2.7.6.12-24　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：119-003，喘息増悪)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
S-877503 4 mg	119-003	6/男/白人	喘息増悪 [Exacerbation of asthma]	26	1	高度/重篤/関連なし	なし/あり/回復
[病歴] asthma，airborne allergies							
[併用薬・併用療法] [c] 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　治験薬投与開始. 26 日目　呼吸困難及び胸部絞扼感が発現．Albuterol 吸入は効果なく，入院．入院時の診断は肺炎．軽度の発熱 (37.9°C)，酸素飽和度の低下 (90%，室内空気)，呼吸補助筋の使用及び顕著な呼気延長あり．サルブタモール，セファレキシン一水和物，プレドニゾン，デキサメタゾン及びイブプロフェン投与．胸部 X 線検査で肺門に浸潤影を認めたが，大葉性肺炎の所見なし．同日に採取した血液の 5 日間培養で菌の発育を認めず．診断を喘息増悪に変更 (発現時の S-877503 投与量：4 mg/日)．喘息増悪は回復し，退院．退院時処方：コルチコステロイド及び抗生物質.						
[コメント] 記載なし							

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
b　転帰確認日 − 発現日 ＋1.
c　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 5.3.5.1-03，Section 8.3.5，Listings 5.1, 13.1 and 18.3]

(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 を表 2.7.6.12-25 に，一覧を表 2.7.6.12-26 に示す.

投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群の方が S-877503 群よりも明らかに低かった．各投与群の発現率は，プラセボ群 1.2% (86 例中 1 例)，S-877503 群 16.2% (259 例中 42 例) であり，S-877503 群の内訳は 2 mg 群 10.3% (87 例中 9 例)，3 mg 群 15.1% (86 例中 13 例)，4 mg 群 23.3% (86 例中 20 例) であった.

S-877503 群で発現率の高かった投与中止に至った TEAE は，傾眠 [259 例中 11 例 (4.2%)]，鎮静 [259 例中 9 例 (3.5%)]，頭痛 [259 例中 4 例 (1.5%)] であった．投与中止に至った鎮静及び傾眠の発現率は，S-877503 4 mg 群で最も高かった (それぞれ 8.1%及び 5.8%).

表 2.7.6.12-25 投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA®)	Placebo N=86 n (%)	S-877503 2 mg N=87 n (%)	S-877503 3 mg N=86 n (%)	S-877503 4 mg N=86 n (%)	Any Active Doses N=259 n (%)
Total[1]	1 (1.2%)	9 (10.3%)	13 (15.1%)	20 (23.3%)	42 (16.2%)
心臓障害					
左脚ブロック[2]	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
洞性徐脈	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
胃腸障害					
上腹部痛	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
便秘	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
全身障害および投与局所様態					
無力症	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
胸痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
疲労	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
嗜眠	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
臨床検査					
最低血圧低下	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
心電図 QT 補正間隔延長	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)
神経系障害					
浮動性めまい	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
頭痛	0	3 (3.4%)	0	1 (1.2%)	4 (1.5%)
鎮静	0	2 (2.3%)	0	7 (8.1%)	9 (3.5%)
傾眠	0	2 (2.3%)	4 (4.7%)	5 (5.8%)	11 (4.2%)
精神障害					
精神緩慢	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
敵意	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
不眠症	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
気胸 NOS	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
血管障害					
低血圧 NOS	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)
点状出血	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)

1 Subjects may have experienced more than one TEAE.

2 Although captured in the database as a treatment-emergent adverse event, this event was actually pretreatment and the subject was mistakenly randomized. The Investigator noted the clinically significant abnormality (left anterior hemiblock) on the baseline ECGs taken on 16 Apr 2003; however, the subject was nonetheless randomized and started on study drug on 17 Apr 2003. On the 18 Apr 2003, the central ECG reader (QECG) confirmed the clinically significant abnormality and faxed this result to the site. The site then discontinued the subject from study drug on 21 Apr 2003.

3 The Sponsor's medical review at the completion of the study did not consider the QTc interval prolongations causing discontinuation to be clinically meaningful.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 42]

表 2.7.6.12-26 投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	121-004	2	女/白人	10	心電図 QT 補正間隔延長 [e] [Prolonged QT interval]	0	回復	8	中等度	中止	関連なし
S-877503 2 mg	119-007	10	男/白人	10	頭痛 [Headache]	7	回復	5	中等度	中止	関連あるかもしれない
	121-003	30	男/白人	8	最低血圧低下 [Low diastolic blood pressure]	23	回復	8	中等度	中止	関連あり
	121-005	12	女/白人	10	頭痛 [Headache]	6	回復	17	高度	中止	関連あるかもしれない
	125-003	5	男/ヒスパニック系	6	頭痛 [Headache]	1	回復	7	中等度	中止	関連あり
					傾眠 [Sleepiness]	1	回復	7	中等度	中止	関連あり
					上腹部痛 [Stomachache]	1	回復	7	中等度	中止	関連あり
					無力症 [Weakness]	1	回復	7	中等度	中止	関連あり
					疲労 [Fatigue]	1	回復	7	中等度	中止	関連あり
					敵意 [Hostility]	1	回復	7	中等度	中止	関連あり
	126-019	28	男/白人	9	低血圧 NOS [Hypotension]	14	回復	15	中等度	中止	関連あり
	129-006	38	男/白人	15	心電図 QT 補正間隔延長 [e] [Prolonged QT interval]	21	回復	12	中等度	中止	関連あるかもしれない
	136-002	21	男/白人	7	傾眠 [Sleepy]	10	回復	12	高度	中止	関連あるかもしれない
	155-008	30	男/白人	8	鎮静 [Sedation]	14	回復	19	中等度	中止	関連あり
	155-015	27	女/白人	9	鎮静 [Sedation]	4	回復	4	軽度	中止	関連あるかもしれない
S-877503 3 mg	102-011	10	男/白人	7	疲労 [Extreme tiredness]	7	回復	5	高度	中止	関連あり
	103-011	35	女/白人	15	浮動性めまい [Dizziness]	28	回復	2	中等度	中止	関連あるかもしれない
	106-008	36	男/ヒスパニック系	8	精神緩慢 [Slowed thinking]	29	未回復	---	中等度	中止	関連あり
	108-006	21	男/ヒスパニック系	7	傾眠 [Drowsiness]	15	回復	9	中等度	中止	関連あり
	121-001	28	男/白人	13	傾眠 [Somnolence]	15	回復	8	高度	中止	関連あり
	123-009	22	男/白人	10	傾眠 [Daytime sleepiness]	11	回復	7	中等度	中止	関連あるかもしれない
	124-007	27	男/白人	9	傾眠 [Somnolence]	8	回復	18	軽度	中止	関連あり
	126-015	33	女/白人	12	胸痛 [Chest pain]	6	回復	28	中等度	中止	関連あるかもしれない
	127-003	29	男/白人	11	洞性徐脈 [Abnormal ECG sinus bradycardia]	23	回復	7	中等度	中止	関連あるかもしれない
	131-012	24	男/白人	9	心電図 QT 補正間隔延長 [e] [Prolonged QTc]	18	回復	7	中等度	中止	関連あり

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
	138-004	7	男/その他	11	点状出血 [Petechial/purpuric rash]	6	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
	146-007	7	男/その他	8	嗜眠 [Lethargy]	2	回復	7	高度	中止	関連あるかもしれない
	148-001	20	男/白人	16	気胸 NOS [Pneumothorax]	20	回復	8	高度	中止	関連なし
S-8775034 mg	103-014	28	男/白人	17	傾眠 [Somnolence]	15	回復	20	中等度	中止	関連あるかもしれない
	106-005	19	女/白人	15	頭痛 [Headaches]	6	回復	3	中等度	中止	関連あるかもしれない
	107-006	29	男/白人	10	鎮静 [Sedation]	20	回復	30	高度	中止	関連あり
	108-014	30	男/白人	7	傾眠 [Drowsiness]	11	回復	30	中等度	中止	関連あり
	113-003	11	女/白人	10	便秘 [Constipation]	10	回復	5	中等度	中止	関連あるかもしれない
	116-001	18	男/ヒスパニック系	14	低血圧 NOS [Hypotension]	14	回復	7	中等度	中止	関連あり
	118-001	20	男/白人	12	鎮静 [Sedation]	17	回復	5	高度	中止	関連あり
	120-006	27	女/白人	12	不眠症 [Insomnia]	24	未回復	-	高度	中止	関連あるかもしれない
	121-002	27	男/白人	15	傾眠 [Somnolence]	26	回復	3	中等度	中止	関連あり
	121-006	13	女/黒人	7	最低血圧低下 [Low diastolic blood pressure]	13	回復	2	中等度	中止	関連あり
	121-010	5	男/白人	15	左脚ブロック[f] [Left anterior hemiblock on ECG]	0	回復	37	中等度	中止	関連なし
	122-003	29	女/白人	10	鎮静 [Sedation]	7	回復	18	高度	中止	関連あり
	131-010	33	男/白人	10	心電図 QT 補正間隔延長 [Prolonged QTc]	21	回復	13	中等度	中止	関連あり
	134-006	3	男/白人	9	鎮静 [Excessive sedation]	1	回復	4	高度	中止	関連あり
	144-007	34	男/白人	9	傾眠 [Drowsiness]	23	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
	145-010	28	男/白人	6	疲労 [Fatigue]	7	回復	26	中等度	中止	関連あるかもしれない
	154-014	28	女/ヒスパニック系	9	鎮静 [Sedated]	19	回復	1	高度	中止	関連あり
	155-003	28	男/白人	9	鎮静 [Sedation]	15	回復	11	中等度	中止	関連あり
	155-018	34	男/白人	8	鎮静 [Sedation]	23	回復	7	高度	中止	関連あり
	156-020	21	男/白人	10	傾眠 [Somnolence]	16	回復	6	中等度	中止	関連あるかもしれない

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 治験依頼者による治験終了時の医学的レビューでは，投与中止に至った心電図 QT 補正間隔延長は臨床的に意味があるとは判定されなかった.

f 本事象はデータベースに TEAE として入力されたが，実際は投与前に発現したものであり，本被験者は誤って

無作為化を受けていた．治験責任医師は，ベースライン時の心電図で臨床的に重要な異常 (左脚ブロック) を認めたが，本被験者は無作為化を受け，その前日に既に治験薬の投与を開始していた．治験薬投与開始翌日に心電図中央判定機関の評価者 (QECG) が臨床的に重要な異常を確認し，結果を治験実施医療機関にファックスで送付した．その 3 日後，治験実施医療機関は本被験者への治験薬の投与を中止した．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 43，Listings 6.2 and 13.1，Section 12.3.2]

(F) 臨床検査

治験薬投与中に発現した臨床検査値異常により治験を中止した被験者はいなかった．また，重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった．S-877503 群の臨床検査値にベースラインから顕著な変化はなく，プラセボ群と同程度であった．

(G) 血圧及び脈拍数

安全性解析対象集団で，血圧又は脈拍数が外れ値となった被験者数及び割合を表 2.7.6.12-27，表 2.7.6.12-28，表 2.7.6.12-29 に示す．

6～12 歳の年齢区分で，Week 4 及び Week 5 に収縮期血圧が異常低値となった被験者の割合は，プラセボ群に比べ S-877503 3 mg 又は 4 mg 群で高かったが，用量相関性はなかった．

13～17 歳の年齢区分で，Week 4 及び Week 5 に拡張期血圧が異常低値となった被験者の割合は，プラセボ群に比べ S-877503 群で高かった．また，Week 4 に収縮期血圧が異常低値となった被験者の割合は，プラセボ群に比べ S-877503 3 mg 又は 4 mg 群で高かった．

6～12 歳の年齢区分及び 13～17 歳の年齢区分で収縮期又は拡張期血圧が異常低値となった被験者の割合は，プラセボ群及び S-877503 2 mg 群では Week 7 まで同程度であった．

Week 4，5 及び 7 に，6～12 歳の年齢区分及び 13～17 歳の年齢区分では，いずれの投与群でも，外れ値と判定された収縮期血圧及び拡張期血圧の異常高値を発現した被験者はほとんどいなかった．

表 2.7.6.12-27 Week 4, 5, 7 に 6～12 歳の年齢区分で血圧が外れ値であった被験者数及び割合 (実用量別，安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Week 4				
Age 6-12 years, N	48	51	42	49
Systolic <90 mmHg, n (%)	4 (8.3%)	2 (3.9%)	13 (31.0%)	17 (34.7%)
Systolic >120 mmHg, n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diastolic <50 mmHg, n (%)	4 (8.3%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)	7 (14.3%)
Diastolic >80 mmHg, n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 5				
Age 6-12 years, N	46	48	42	42
Systolic <90 mmHg, n (%)	4 (8.7%)	2 (4.2%)	14 (33.3%)	11 (26.2%)
Systolic >120 mmHg, n (%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diastolic <50 mmHg, n (%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	2 (4.8%)
Diastolic >80 mmHg, n (%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 7				
Age 6-12 years, N	41	136	NA	NA
Systolic <90 mmHg, n (%)	3 (7.3%)	12 (8.8%)	NA	NA
Systolic >120 mmHg, n (%)	1 (2.4%)	4 (2.9%)	NA	NA
Diastolic <50 mmHg, n (%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	NA	NA
Diastolic >80 mmHg, n (%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	NA	NA

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 47]

表 2.7.6.12-28 Week 4，5，7 に 13～17 歳の年齢区分で血圧が外れ値であった被験者数及び割合 (実用量別，安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Week 4				
Age 13-17 years, N	16	14	22	12
Systolic <100 mmHg, n (%)	4 (25.0%)	3 (21.4%)	8 (36.4%)	7 (58.3%)
Diastolic <60 mmHg, n (%)	3 (18.8%)	5 (35.7%)	6 (27.3%)	9 (75.0%)
Week 5				
Age 13-17 years, N	14	14	20	10
Systolic <100 mmHg, n (%)	5 (35.7%)	2 (14.3%)	8 (40.0%)	2 (20.0%)
Diastolic <60 mmHg, n (%)	2 (14.3%)	6 (42.9%)	6 (30.0%)	3 (30.0%)
Week 7				
Age 13-17 years, N	13	38	NA	NA
Systolic <100 mmHg, n (%)	3 (23.1%)	5 (13.2%)	NA	NA
Diastolic <60 mmHg, n (%)	5 (38.5%)	9 (23.7%)	NA	NA

No subjects, aged 13 – 17 years, had recorded systolic blood pressure >140 mmHg or recorded diastolic blood pressure >90 mmHg during these weeks.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 48]

表 2.7.6.12-29 Week 4，5，7 に脈拍数が外れ値であった被験者数及び割合 (実用量別，安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877503 2 mg	S-877503 3 mg	S-877503 4 mg
Week 4, N	64	65	64	61
Pulse ≤50 bpm, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	2 (3.3%)
Pulse ≥100 bpm, n (%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.3%)
Week 5, N	60	62	62	52
Pulse ≤50 bpm, n (%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
Pulse ≥100 bpm, n (%)	3 (5.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
Week 7, N	54	174	NA	NA
Pulse ≤50 bpm, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA	NA
Pulse ≥100 bpm, n (%)	2 (3.7%)	5 (2.9%)	NA	NA

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 49]

(H) 心電図

重篤な有害事象と判断された心電図異常はなかった. 心電図異常のため 7 例 (プラセボ群 2 例，S-877503 2 mg 群 1 例，3 mg 群 2 例，4 mg 群 2 例) が治験を中止した (有害事象が 6 例，治験実施計画書違反が 1 例). QRS 間隔が 120 msec 以上，QT 間隔が 480 msec 以上，QTcB 又は QTcF 間隔が 500 msec 以上, ベースラインからの QTcF 増加が 60 msec 以上であった被験者はいなかった．治験薬投与中，治験責任医師により臨床的に重要と判定された心電図異常が 12 例 (プラセボ群 1 例，S-877503 群 11 例) にみられた．治験依頼者は，このうち 5 例を臨床的に注目すべきと判定した.

2.7.6.12.3 結論

- S-877503 2，3，及び 4 mg/日投与はプラセボ投与と比較して ADHD 小児 (6～17 歳) の治療に有効であり，忍容性も良好であった.
- 割付け投与群別，実用量別，及び体重換算用量別 (0.05～0.08 mg/kg，0.09～0.12 mg/kg，0.13～0.17 mg/kg) のいずれでも，S-877503 投与により，ADHD-RS-IV 合計スコア並びに多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意サブスケールスコアが，プラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に重要な改善を示した．エンドポイントでのベースラインからの改善には用量反応性の傾向があり，この傾向は体重換算用量別の解析でさらに顕著であった.
- ADHD-RS-IV 不注意サブスケールの改善から，S-877503 の効果は全般的鎮静作用ではなく不注意症状に対する特異的作用に基づくことが示唆された.
- 有効性の副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と一致しており，S-877503 はプラセボに比べ ADHD の治療に有効であることが示された.
- 医師による評価 (ADHD-RS-IV)，親による評価 (CPRS-R) 及び教師による評価 (CTRS-R) はいずれも S-877503 により改善した.
- 本治験で死亡例は認められず, 重篤な有害事象が 2 例 (S-877503 群 0.8%, プラセボ群 0%) に，投与中止に至った有害事象が 43 例 [S-877503 群 42 例 (16.2%)，プラセボ群 1 例

(1.2%)] に発現した.

- S-877503 群で発現率の高かった TEAE は, 頭痛 (S-877503 群 26.3%, プラセボ群 24.4%), 傾眠 (32.0%, 3.5%), 疲労 (18.1%, 3.5%), 上腹部痛 (14.3%, 5.8%), 鎮静 (12.7%, 3.5%) であった.
- S-877503 を投与した時の血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 診察結果に臨床的に重要な傾向はなかった.
- 降圧作用を有することから予測されるとおり, ほとんどの被験者で S-877503 は血圧及び脈拍数に対し臨床的に軽微な影響を及ぼすと考えられた. ベースラインからの平均変化量の最大値は, 収縮期血圧が−10.1 mmHg (S-877503 4 mg 群の Week 4), 拡張期血圧が−7.1 mmHg (S-877503 4 mg 群の Week 4), 脈拍数が約−8 bpm (S-877503 3 mg 群の Week 3 及び 4 mg 群の Week 4) であった.
- 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.

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)

[添付資料 5.3.5.1-04]

2.7.6.13.1 試験方法

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-304
実施地域	米国 (51 施設)
種類	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
目的	主要目的 6～17 歳の ADHD 患者の治療における S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) の有効性を，プラセボとの比較により適切な管理下で評価する． 副次目的 親による評価に基づく S-877503 の効果の持続期間を評価する． その他の副次目的 • S-877503 の 4 つの投与群 (1，2，3 及び 4 mg/日) の安全性及び忍容性をプラセボ群と比較する． • 医師及び親又は保護者が評価した ADHD の全般的な重症度及び改善度に対する S-877503 の効果を評価する． • CHQ-PF50 を用いて，自尊心，精神的健康及び家族機能に対する S-877503 の効果を評価する．
治験デザイン	本治験は，6～17 歳の ADHD 患者を対象に，4 つの用量 (1，2，3 及び 4 mg/日) の S-877503 の安全性及び有効性をプラセボとの比較により評価する，多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，用量範囲探索試験であった．無作為に割付けられた用量まで強制漸増し，その後漸減する治験デザインとした．16 週間の治験期間に予定された Visit 回数は 12 回であった．治験期間は，スクリーニング期 (最長 2 週間)，ウォッシュアウト/ベースライン期 (1 週間)，二重盲検投与期 (9 週間)，事後観察期 (Visit 2 回：投与中止後 2～4 日目の Visit 及び 30 日目の電話連絡) により構成された．ベースライン Visit (Visit 0) を起点に，二重盲検投与期の Visit は 7 日 (± 2 日) 間隔のスケジュールとした． • スクリーニング期 (Visit −1)：スクリーニング期は最長 2 週間とし，本治験の選択基準及び除外基準に従い，被験者の適格性を確認した． • ウォッシュアウト/非投与期及びベースライン Visit (Visit 0)：使用中の向精神薬がある場合は，約 1 週間又は当該薬剤の半減期の 5 倍以上のウォッシュアウト期間を設け，使用を中止した．長期間のウォッシュアウトを要する薬剤を使用中の被験者については，ベースライン Visit (Visit 0) 前 3 週間以内に臨床検査が実施されていない場合に再検査を行うこととした．スクリーニング (Visit –1) 時に向精神薬を使用していない被験者には，規定されたベースライン評価を完了できるよう非投与期を設けた．ベースライン Visit (Visit 0) 時に，選択基準及び除外基準を再度確認し，全ての被験者が全ての適格性基準を満たしていることを確認した．適格とされた被験者は，1：1：1：1：1 の割合で，S-877503 実薬群 (4 群：1，2，3 又は 4 mg/日) 又はプラセボ群 (1 群) の 5 群のいずれかに無作為に割付けられた．ただし，S-877503 1 mg 群には体重が 110 ポンド未満の被験者のみを割付けた． • 二重盲検投与期 (Visit 1～9)：実薬群に割付けられた被験者には，投与スケジュールに従って S-877503 を投与した．S-877503 2 mg，3 mg 及び 4 mg/日群の投与期は，割付け用量までの強制漸増期 (3 週間，Day 1～21)，用量維

項目	内容
	持期 (3 週間, Day 22～42) 及び漸減期 (3 週間, Day 43～63) で構成された. 1 mg/日群及びプラセボ群には毎日，同じ投与を行った．本治験を通して，被験者は食前食後にかかわらず毎朝 6 時頃に 4 錠を服用した. 無作為割付けは，治験登録時のベースライン体重により，i) 75 ポンド未満，ii) 75 ポンド以上 110 ポンド未満，iii) 110 ポンド以上，の 3 層に層別化した．S-877503 1 mg 群には，2 つの層 (75 ポンド未満及び 75 ポンド以上 110 ポンド未満) の被験者のみを割付けた. 治験終了時 Visit にて，適格とされた被験者は非盲検継続投与試験 (SPD503-305 試験) に登録するか否かを選択できることとした．非盲検継続投与試験への参加を選択した被験者には，治験終了時の評価を実施した．治験終了時 Visit を，SPD503-305 試験の適格性を判定するベースライン Visit とした. • 事後観察期 (Visit 10 及び 11) : 非盲検継続投与試験 (SPD503-305 試験) に参加しない被験者は, 血圧及び体重の測定並びに有害事象及び併用薬の使用の評価のため，投与終了後 2～4 日目に最終 Visit (Visit 10) のために来院することとした．さらに，最終投与後 30 日 (±2 日) 目に事後観察を行った．新規の重篤な有害事象に関する情報収集及び未回復の有害事象の追跡のため，治験実施医療機関による電話での調査 (Visit 11) を行った.
主な選択基準	6～17 歳の男性及び女性.「精神疾患の診断･統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) [Kiddie Schedule for affective disorder and schizophrenia - present and lifetime version (K-SADS-PL) - Diagnostic Interview を用いた問診による]」の基準による ADHD (診断コード 314.00 及び 314.01) 混合型サブタイプ，不注意サブタイプ又は多動性-衝動性サブタイプの一次診断を受けており，ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアが 24 点以上の者．治験責任医師により，年齢相応の知的機能があると判断された者.
主な除外基準	高度な合併性 2 軸障害又は高度な 1 軸障害などの重大な症状を伴う, コントロールされていない合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く)，あるいは治験責任医師の意見として，S-877503 の投与が禁忌である又は有効性・安全性を適切に評価できない可能性のある他の徴候がある者．合併精神障害の診断は，スクリーニング時の K-SADS-PL の問診のほか，最初の問診結果から必要と判断された場合には別の方法を用いて確定した．体重が 55 ポンド (25 kg) 未満の者．Body mass index (BMI) が 35 以上の病的な体重過剰又は肥満の者. 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤 (使用中の ADHD 治療薬を除く) を使用している者．起立性低血圧 (治験責任医師の判断による) の者又は高血圧の者．ADHD 治療用として S-877503 の服用歴がある者．理由を問わず，過去にグアンファシンに不耐容であった者.
目標症例数	300 例 (S-877503 1，2，3，4 mg 群及びプラセボ群各 60 例)
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg プラセボ
投与方法	以下の投与スケジュールに従い, 食事にかかわらず毎朝 6 時頃に 4 錠を投与した. プラセボ：プラセボ (Day 1～63) S-877503 1 mg 群：1 mg/日 (Day 1～63) S-877503 2 mg 群 : 1 mg/日 (Day 1～21), 2 mg/日 (Day 22～56), 1 mg/日 (Day 57～63) S-877503 3 mg 群 : 1 mg/日 (Day 1～7), 2 mg/日 (Day 8～21), 3 mg/日 (Day 22～49), 2 mg/日 (Day 50～56), 1 mg/日 (Day 57～63) S-877503 4 mg 群 : 1 mg/日 (Day 1～7), 2 mg/日 (Day 8～14), 3 mg/日 (Day 15～21), 4 mg/日 (Day 22～42), 3 mg/日 (Day 43～49), 2 mg/日 (Day 50～56),

項目	内容
	1 mg/日 (Day 57～63) なお，不耐容が疑われた場合の用量調節は不可とした.
投与期間	9 週間
評価項目	有効性： ADHD-RS-IV 合計スコア，Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R) ，CGI-I, Parent Global Assessment (PGA)，CHQ-PF50 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，尿検査)，併用薬，睡眠記録を含む病歴，Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) 生活の質 (QOL)： CHQ-PF50
主な解析方法	有効性の主要評価項目は，投与週別の ADHD-RS-IV 合計スコアとした．有効性評価項目のエンドポイントは，ADHD-RS-IV スコアが得られた，無作為割付け後の漸増期又は用量維持期 (Week 1～6/Day 1～42) の最終投与週とした. 各評価時点及びエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を報告した．有効性の主要解析として，共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて，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解析した．ANCOVA モデルには，投与群を効果，ベースライン時のスコアを共変量として含めた．当初は，治験実施医療機関間の差を調整する目的で, 治験実施医療機関による効果をブロック因子としてモデルに含めることを計画していたが，後に除外した．帰無仮説はプラセボ及び S-877503 の各用量 (1，2，3 及び 4 mg) の 5 群で差がないとし，対立仮説は差が 0 でないとした．ANCOVA では帰無仮説を棄却する第一種の過誤確率を 0.05 と設定した. 実薬群とプラセボ群の ADHD-RS-IV 合計スコアの平均変化量の比較には，固定順序法を用いた．帰無仮説を棄却する多重比較全体の第一種の過誤確率は，両側 0.05 と設定した．最高用量群 (4 mg) を初めとして，ANCOVA モデルを用い，プラセボ群と対比した ADHD-RS-IV 合計スコアの平均変化量の対ごとの差を評価した．有意水準 0.05 で有意差が認められた場合，次に用量の高い実薬群を順に評価しプラセボ群と比較した．有意差が認められない場合，それ以上の用量の実薬群とプラセボ群との比較は行わなかった. CPRS-R などの有効性の副次評価項目にも同じモデルを繰り返し適用した. また，ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量と，治験実施医療機関，体重換算用量 [0 mg/kg (プラセボ)，0.01～0.04 mg/kg，0.05～0.08 mg/kg，0.09～0.12 mg/kg，0.13～0.16 mg/kg]，実用量及び年齢区分による部分集団との関係も解析した. 有効性の他の副次評価項目は, ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア，ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア，CGI-I，PGA などであった．これらの有効性の副次評価項目のエンドポイントは，有効な値が得られた，無作為割付け後の漸増期又は用量維持期 (Week 1～6/Day 1～42) の最終投与週とした. 該当する場合，ベースライン値はベースライン時に得られたそれぞれの測定値とした. ADHD サブスケールスコアは ANCOVA を用いて解析し，ITT 集団における，エンドポイントでのスコアのベースラインからの平均変化量における投与の効果を検討した．ANCOVA モデルには，投与群を効果，ベースライン時のスコアを共変量として含めた．帰無仮説はプラセボ及び S-877503 の各用量 (1，2，3 及び 4 mg) の 5 群で差がないとし，対立仮説は差が 0 でないとした．ANCOVA では帰無仮説を棄却する第一種の過誤確率を 0.05 と設定した. CGI-I 及び PGA は，治験実施医療機関で調整したノンパラメトリック Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，エンドポイントでの投与の効果を検討し

項目	内容
	た．本検定は，各実用量 (1，2，3 及び 4 mg) とプラセボの比較をそれぞれ実施した．本解析では，「著明改善」と「中等度改善」で 1 つのカテゴリ，それ以外を 1 つのカテゴリとした 2 つのカテゴリに変数を分類した． カテゴリカル変数は観察数及びパーセンテージを用いて，連続変数は要約統計量 [観察数，平均値，標準偏差 (SD)，最小値，中央値及び最大値] を用いて要約した．仮説検定は，特に明記しない限り，5%有意水準で行った．P 値は，全て小数点第 4 位に四捨五入した．P 値が 0.0001 未満の場合，表中では全て「< .0001」と表示した．分散分析 (ANOVA) モデル及び ANCOVA モデルによる全ての群間比較は，タイプ III 平方和を用いた．非正規性が明らかな場合は，パラメトリック検定をノンパラメトリック検定に置き換えた．信頼区間は全て両側 95%とした． 全ての連続値の有効性パラメータは，ANCOVA 又は ANOVA モデルによる統計量 (最小二乗平均値，最小二乗平均値における実薬とプラセボの差，差に対する 95%信頼区間) を示した． 有効性の評価では，ベースライン後の最終観測時点をエンドポイントとしたため，エンドポイントの解析結果は，最終 Visit 時の LOCF の解析結果と同じであった． 全ての結果の計算には，特に明記しない限り，SAS® Version 8.2 を使用した． 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 5.1 を用いてコード化した．
治験期間	2004 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.13-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示す．

図 2.7.6.13-1　治験デザイン

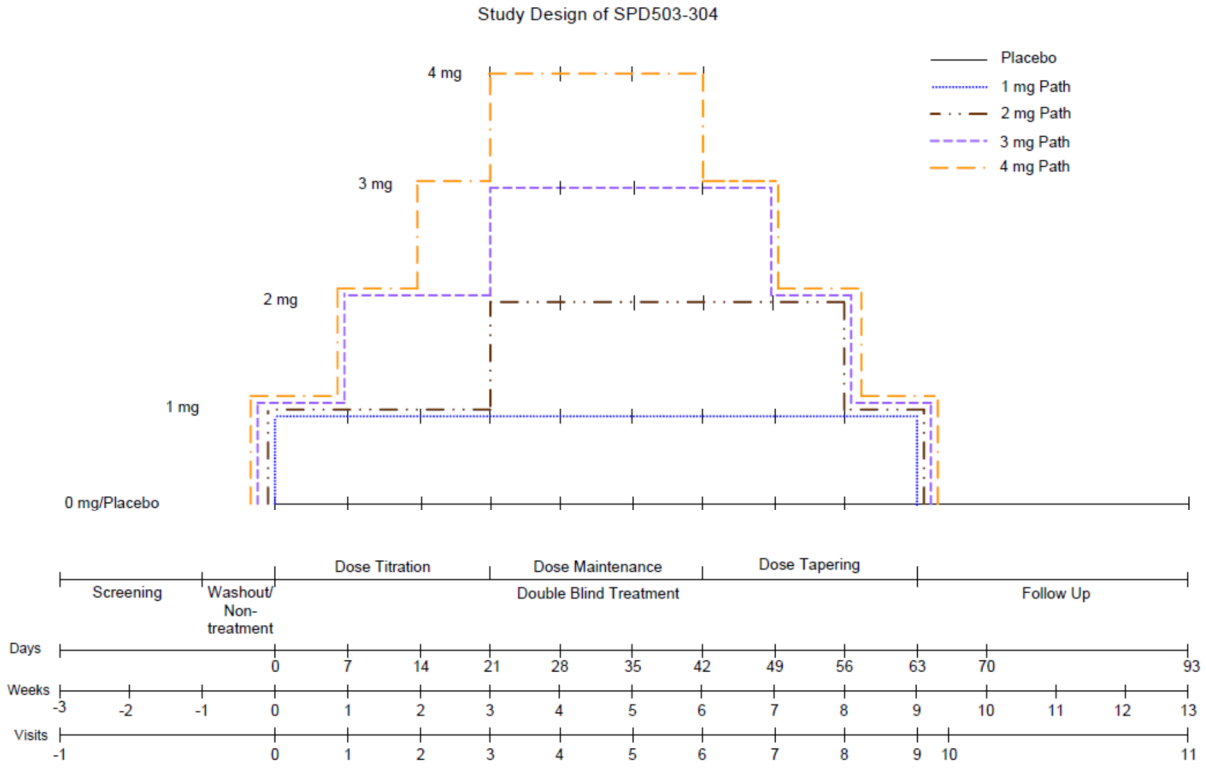


表 2.7.6.13-2 実施スケジュール

Assessments	Screening	Washout/Nontreatment Period Phone Contact	Baseline	Double-blind Period								End-of-Study	Follow-up	
													Clinic	Phone
Visit Number	-1	No visit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Assessment Day ± 2 days			0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	65-67*	93*
Consent and Assent	X													
Psychiatric Evaluation†	X		X†											
Inclusion/Exclusion	X		X											
Medication and Medical History‡	X		X§§											
Pediatric Daytime Sleepiness Scale	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Serum Pregnancy Test (for FOCP)	X											X		
Urine Drug Screen	X		X											
Urine Pregnancy Test (for FOCP)			X											
Physical Exam	X											X		
Vital Signs and Temp#	X#,**		X	X	X	X	X**	X	X**	X	X	X#	X	
Height	X											X		
Body Weight	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Clinical Laboratory Tests$	X		X+									X		
Electrocardiogram (ECG) (12-lead)	X		X††			X			X			X		
Randomization			X											
ADHD-RS-IV	X		X	X	X	X	X	X	X					
Clinical Global Impression-Severity of Illness	X		X											
Clinical Global Impression-Improvement				X	X	X	X	X	X					
Parent Global Assessment (PGA)			X##				X	X	X					
Conners' Parent Rating Scale-Revised		X‡‡					X‡‡	X‡‡	X‡‡					
Child Health Questionnaire-Parent Form			X						X					
Drug Accountability and Assess Compliance				X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Drug Distribution			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
AEs/Concomitant Medications			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X§§

* For subjects who did not enroll directly into the SPD503-305 study, the final visit (Visit 10) to the clinic was 2-4 days immediately following drug discontinuation. A followup phone call (Visit 11) was made 30 ±2 days after drug discontinuation.

† A clinician determined a diagnosis of ADHD based on a psychiatric evaluation at Screening Visit (Visit −1) including the Kiddie-SADS-Present and Lifetime - Diagnostic Interview (K-SADS-PL) screen interview (and other modules if necessary) and an interview based on DSM-IV-TR criteria. For subjects not taking psychoactive drugs at Screening Visit (Visit −1), the K-SADS-PL was excluded at Baseline. For subjects who had a Washout Period, the applicable K-SADS-PL module was performed at Baseline, if deemed appropriate by the Investigator.

‡ Medical history included a sleep history.

Temperature performed at Screening (Visit −1) and End-of-Study (Visit 9) Visits only.

** Orthostatic and seated blood pressure measurements were both performed at Screening Visit (Visit −1), Visit 4, and Visit 6.

$ Clinical laboratory tests included biochemistry, thyroid function, hematology, and urinalysis.

+ Clinical laboratory tests were repeated at Baseline Visit (Visit 0) if they had not been conducted within the previous 3 weeks. The results from the clinical laboratory tests must have been received to determine the subject's eligibility.

†† A minimum of three ECGs were collected at the beginning, the middle, and the end of Baseline Visit (Visit 0) to ensure appropriate baseline intervals were established.

‡‡ Parent/caregiver completed on the last day (0600 [or 24 hours from the previous day's dose time], 1000, 1400, and 1800 [or 12 hours after that morning's dose time]), and 2000 hours (or 14 hours after that morning's dose time) of child's Washout/Nontreatment Period. Parent/caregiver returned to the site at Baseline (Visit 0). The CPRS-R procedures were also performed at Visits, 4, 5, and 6 at these specified times.

§§ SAEs or related AEs were collected for up to 30 days after discontinuation of study drug for subjects who did not enroll directly into the SPD503-305 study.

During the Washout/Nontreatment Period, the parent/caregiver completed the Parent or caregiver Questionnaire. Based on the last weekend day of the Washout/Nontreatment Period, the Parent/Caregiver Subject Behavior Observation Form was submitted (or else completed from memory) at the Baseline Visit (Visit 0).

$$ Only the sleep history was done at the Baseline Visit (Visit 0).

2.7.6.13.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した．なお，本治験での体重換算用量の区分は国内臨床試験で用いたものと異なるため，有効性評価の結果については，本治験の総括報告書作成時の解析 (海外試験の体重換算用量の区分による) に加え，国内試験での体重換算用量区分による結果を併せて記載した．国内試験での体重換算用量区分による解析結果は当該治験の総括報告書には含まれていない．海外試験及び国内試験の体重換算用量の区分を下表に示す．

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

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を投与群別に表 2.7.6.13-3 に示す．

本治験には 329 例が登録され，そのうち 324 例が無作為に各投与群に割付けられた．各群の内訳は，プラセボ群 66 例，S-877503 1 mg 群 62 例，2 mg 群 65 例，3 mg 群 65 例，4 mg 群 66 例であった．無作為割付けされた被験者 324 例中 211 例 (65.1%) が治験を完了した．早期中止率は，プラセボ群で 37.9% (66 例中 25 例)，S-877503 1 mg 群で 27.4% (62 例中 17 例)，2 mg 群で 27.7% (65 例中 18 例), 3 mg 群で 41.5% (65 例中 27 例), 4 mg 群で 39.4% (66 例中 26 例) であった．

最も多かった早期中止理由は「その他」で，10.5% (324 例中 34 例) に認められた．「その他」に含まれる中止理由は，効果不十分，服薬不遵守，錠剤の嚥下不能，自動音声応答システムによる治験実施医療機関への無作為割付けコードの提供不能などであった．「その他」以外の主な早期中止理由は，同意撤回 (9.6%，324 例中 31 例)，有害事象 (7.4%，324 例中 24 例)，追跡不能 (6.8%，324 例中 22 例) などであった．

表 2.7.6.13-3 被験者の内訳 (全割付け被験者)

	Placebo N=66	S-877503 1mg N=62	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=66	Total N=324
Study Subjects, n (%)						
Randomized	66 (100%)	62 (100%)	65 (100%)	65 (100%)	66 (100%)	324 (100%)
Completed	41 (62.1%)	45 (72.6%)	47 (72.3%)	38 (58.5%)	40 (60.6%)	211 (65.1%)
Early termination	25 (37.9%)	17 (27.4%)	18 (27.7%)	27 (41.5%)	26 (39.4%)	113 (34.9%)
Intent-to-treat	63 (95.5%)	57 (91.9%)	63 (96.9%)	60 (92.3%)	63 (95.5%)	306 (94.4%)
Per protocol	41 (62.1%)	45 (72.6%)	48 (73.8%)	37 (56.9%)	41 (62.1%)	212 (65.4%)
Safety	66 (100%)	61 (98.4%)	65 (100%)	65 (100%)	65 (98.5%)	322 (99.4%)
Reason for Early Termination, n (%)						
AE	5 (7.6%)	2 (3.2%)	2 (3.1%)	6 (9.2%)	9 (13.6%)	24 (7.4%)
Protocol violation	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.6%)
Withdrew consent	5 (7.6%)	6 (9.7%)	8 (12.3%)	8 (12.3%)	4 (6.1%)	31 (9.6%)
Lost to follow-up	4 (6.1%)	4 (6.5%)	1 (1.5%)	5 (7.7%)	8 (12.1%)	22 (6.8%)
Other	10 (15.2%)	4 (6.5%)	7 (10.8%)	8 (12.3%)	5 (7.6%)	34 (10.5%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 8]

(2) 解析対象集団

無作為割付けが行われた被験者のうち，94.4% (324 例中 306 例) が ITT 集団，65.4% (324 例中 212 例) が治験実施計画書に適合した (per protocol) 解析対象集団, 99.4% (324 例中 322 例) が安全性解析対象集団に含まれた (表 2.7.6.13-3)．2 例 (被験者 ID 208-008 及び 267-005) は無作為割付けが行われたが治験薬を服用しなかったため，安全性解析対象集団から除外された．

(3) 被験者背景因子

安全性解析対象集団における，無作為割付けが行われた全被験者の人口統計学的特性及び疾患診断を表 2.7.6.13-4 に示す．

被験者の人口統計学的特性は，全ての投与群間で概ね同様であった．平均年齢は 10.5 歳 [範囲 5～17 歳 (注：1 例は 6 歳の誕生日の 3 日前に登録された)] であった．最も被験者数の多かった年齢区分は 6～12 歳 (74.8%，322 例中 241 例) であった．被験者の多くは男性 (72.4%，322 例中 233 例) 及び白人 (66.5%，322 例中 214 例) であった．S-877503 1 mg 群では，体重 110 ポンド未満の被験者のみを組入れたため，平均体重は最低であった (77.16 ポンド)．また，1 mg 群の被験者の 88.5% (61 例中 54 例) は 6～12 歳であり，平均年齢は 9.3 歳であった．平均体重はプラセボ群，S-877503 2 mg 群，3 mg 群，4 mg 群で同程度であった (それぞれ 98.82 ポンド，

99.11 ポンド，102.62 ポンド，100.68 ポンド)．体重のばらつきは全ての投与群で大きく，55～237 ポンドであった．全体として，被験者の身長は平均的であり，40.7～72.0 インチであった．

ADHD サブタイプは，プラセボ群を除く投与群で同様であった．不注意サブタイプの被験者は，プラセボ群 (34.8%) で S-877503 1 mg 群 (19.7%)，2 mg 群 (21.5%)，3 mg 群 (23.1%) 及び 4 mg 群 (27.7%) と比較して多かった．全体として，被験者の多くは混合型サブタイプであった (72.7%，322 例中 234 例)．ADHD 罹患期間は全ての投与群でばらつきが大きく，0～14 年であった．

表 2.7.6.13-4 被験者背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristics	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	Total N=322
Age (y)						
Mean (SD)	10.8 (2.89)	9.3 (2.14)	10.6 (2.81)	11.1 (2.96)	10.5 (2.53)	10.5 (2.74)
Median	11.0	9.0	10.0	11.0	10.0	10.0
Min, Max	6, 17	6, 13	5, 17	6, 17	6, 16	5, 17
Age category (y), n (%)[1]						
6-12	46 (69.7%)	54 (88.5%)	47 (72.3%)	44 (67.7%)	50 (76.9%)	241 (74.8%)
13-17	20 (30.3%)	7 (11.5%)	17 (26.2%)	21 (32.3%)	15 (23.1%)	80 (24.8%)
Gender, n (%)						
Male	45 (68.2%)	41 (67.2%)	46 (70.8%)	48 (73.8%)	53 (81.5%)	233 (72.4%)
Female	21 (31.8%)	20 (32.8%)	19 (29.2%)	17 (26.2%)	12 (18.5%)	89 (27.6%)
Ethnic origin, n (%)						
White	40 (60.6%)	42 (68.9%)	42 (64.6%)	46 (70.8%)	44 (67.7%)	214 (66.5%)
Black	15 (22.7%)	11 (18.0%)	13 (20.0%)	6 (9.2%)	11 (16.9%)	56 (17.4%)
Hispanic	7 (10.6%)	3 (4.9%)	5 (7.7%)	7 (10.8%)	6 (9.2%)	28 (8.7%)
Asian/pacific Islander	1 (1.5%)	3 (4.9%)	2 (3.1%)	0	3 (4.6%)	9 (2.8%)
Native American	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Other	3 (4.5%)	2 (3.3%)	3 (4.6%)	6 (9.2%)	0	14 (4.3%)
Weight (lb)						
Mean (SD)	98.82 (37.23)	77.16 (16.67)	99.11 (32.07)	102.62 (39.72)	100.68 (37.43)	95.92 (34.87)
Median	90.5	75.0	98.0	86.0	87.0	85.5
Min, Max	55.0, 237.0	55.0, 109.0	55.0, 183.0	56.0, 220.0	55.0, 185.0	55.0, 237.0
Weight category (lb)						
<75	21 (31.8%)	30 (49.2%)	20 (30.8%)	20 (30.8%)	21 (32.3%)	112 (34.8%)
≥75-<110	20 (30.3%)	31 (50.8%)	20 (30.8%)	21 (32.3%)	20 (30.8%)	112 (34.8%)
≥110	25 (37.9%)	0	25 (38.5%)	24 (36.9%)	24 (36.9%)	98 (30.4%)
Height (in)						
Mean (SD)	57.72 (6.29)	54.23 (4.50)	57.67 (6.28)	58.12 (6.66)	57.59 (6.00)	57.10 (6.14)
Median	58.15	53.3	58.9	57.5	57.3	57.0
Min, Max	40.7, 71.0	47.4, 63.7	47.0, 71.3	46.0, 72.0	47.5, 68.3	40.7, 72.0
ADHD subtype, n (%)						
Inattentive	23 (34.8%)	12 (19.7%)	14 (21.5%)	15 (23.1%)	18 (27.7%)	82 (25.5%)
Hyperactive/ impulsive	3 (4.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	6 (1.9%)
Combined	40 (60.6%)	48 (78.7%)	50 (76.9%)	49 (75.4%)	47 (72.3%)	234 (72.7%)
Years since ADHD diagnosis						
Mean (SD)	2.3 (3.01)	1.2 (2.01)	2.0 (2.80)	2.3 (2.90)	2.1 (2.99)	2.0 (2.78)
Median	1.0	0	0	2.0	1.0	0.5
Min, Max	0, 11	0, 8	0, 12	0, 14	0, 11	0, 14

Note: The Safety Population included all subjects who received at least one dose of study drug.
The 1mg S-877503 group was restricted to include only subjects weighing less than 110lb. Percentages are based on the number of subjects in each randomized dose group.
1. One additional subject in the 2mg S-877503 group was allowed into the study at the age of 5 years. The Investigator allowed this subject to enroll because the enrollment date was only 3 days from the subject's sixth birthday.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 10]

(4)　有効性

(A)　主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

(a)　ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団における，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約を投与群別に表 2.7.6.13-5 に示す.

プラセボで調整した，エンドポイントでのベースラインからの変化量の最小二乗平均値における差は，S-877503 1 mg 群で−6.75 (P = 0.0041，110 ポンド未満の体重制限あり)，2 mg 群で−5.41 (P = 0.0176)，3 mg 群で−7.31 (P = 0.0016)，4 mg 群で−7.88 (P = 0.0006) であり，全ての S-877503 群で有意差が認められた．S-877503 2，3 及び 4 mg 群の結果から，用量反応性が示唆された.

表 2.7.6.13-5　投与群別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Endpoint[1]	N	63	57	63	60	63
	Mean (SD)	27.1 (15.02)	21.3 (12.78)	21.9 (14.08)	19.7 (12.46)	19.7 (11.01)
Change from Baseline	Mean (SD)	-12.2 (12.96)	-20.4 (14.00)	-18.0 (14.88)	-19.4 (14.62)	-20.9 (11.89)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-6.75	-5.41	-7.31	-7.88
	(95% CI)	NA	-11.3, -2.2	-9.9, -0.9	-11.8, -2.8	-12.3, -3.4
	p-value	NA	0.0041	0.0176	0.0016	0.0006

1. Endpoint was obtained from the last post-randomization treatment week of the dose titration and dose maintenance phases for which a valid ADHD-RS-IV score was obtained.
2. Placebo-adjusted difference in change from Baseline.
3. Differences in LS mean compared to placebo. A negative difference indicates a positive effect of the active treatment over placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 15]

(b)　体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団における，エンドポイントでの S-877503 の体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアの事後解析の要約を表 2.7.6.13-6 に示す.

体重換算用量別の解析結果から主要解析の結果が裏付けられた．プラセボで調整した，エンドポイントでのベースラインからの変化量の最小二乗平均値における差は，0.01～0.04 mg/kg で−5.13 (P = 0.0104)，0.05～0.08 mg/kg で−7.56 (P = 0.0004)，0.09～0.12 mg/kg で−8.98 (P = 0.0012)，0.13～0.16 mg/kg で−11.24 (P = 0.0028) であり，S-877503 0.01～0.04，0.05～0.08，0.09～0.12 及び 0.13～0.16 mg/kg の体重換算用量で有意差が認められた.

表 2.7.6.13-6　エンドポイントでの体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアの要約 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 0.01-0.04 mg/kg	S-877503 0.05-0.08 mg/kg	S-877503 0.09-0.12 mg/kg	S-877503 0.13-0.16 mg/kg
Endpoint[1]	N	63	112	84	33	14
	Mean (SD)	27.1 (15.02)	22.1 (13.17)	19.7 (12.44)	19.8 (11.55)	16.8 (10.47)
Change from Baseline	Mean (SD)	-12.2 (12.96)	-17.6 (14.05)	-20.0 (13.82)	-23.5 (13.35)	-24.8 (11.05)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-5.13	-7.56	-8.98	-11.24
	(95% CI)	NA	(-9.0, -1.2)	(-11.7, -3.4)	(-14.4, -3.6)	(-18.6, -3.9)
	p-value	NA	0.0104	0.0004	0.0012	0.0028

Note: Weight-adjusted actual dose is defined as the actual dose received at each visit divided by the weight at Baseline. For subjects not dispensed a dose at a visit, the assessment is presented under the last reported dose.
1. Endpoint was obtained from the last post-randomization treatment week of the dose titration and dose maintenance phases for which a valid ADHD-RS-IV score was obtained.
2. Placebo-adjusted difference in change from Baseline.
3. Differences in LS mean compared to placebo. A negative difference indicates a positive effect of the active treatment over placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 17]

国内試験での体重換算用量区分による ADHD-RS-IV 合計スコアの要約を表 2.7.6.13-7 に示す．上記の海外試験の体重換算用量の区分によるものと同様の結果が得られた．

表 2.7.6.13-7　体重換算用量別 (国内試験での区分) のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約 (ITT 集団)

用量	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	エンドポイント 例数	エンドポイント 平均値 (標準偏差)	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 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)	---	---	---

(c)　年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

ITT 集団における，エンドポイントでの年齢区分 (6～12 歳，13～17 歳) 別の ADHD-RS-IV 合計スコアの要約を投与群別に表 2.7.6.13-8 に示す．

年齢区分別に検討した結果，児童 (6～12 歳) では，全ての S-877503 群でプラセボ群と比較してエンドポイントでのベースラインからの有意な改善が認められた．プラセボで調整した，エンドポイントでのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，1 mg 群で −9.08 (P = 0.0007)，2 mg 群で−5.44 (P = 0.0448)，3 mg 群で−10.29 (P = 0.0003)，4 mg 群で −10.77 (P < 0.0001) であった．

青少年 (13～17 歳) では，いずれの S-877503 群でもプラセボ群と比較してエンドポイン

トでのベースラインからの有意な改善は認められなかった．プラセボで調整した，エンドポイントでのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，1 mg 群で 1.06 (P = 0.8426)，2 mg 群で−5.43 (P = 0.1867)，3 mg 群で−0.24 (P = 0.9503)，4 mg 群で 0.26 (P = 0.9516) であった．なお，本治験は年齢区分別の有意差を検定する目的では計画されていなかった．13～17 歳の青少年は例数が少なかったこと (306 例中 76 例) に加え，13～17 歳の青少年でプラセボの効果が高かったことが，青少年で有意な結果に至らなかった要因と考えられた．さらに，青少年は体重が大きいため，最大の効果を得るにはさらに高い用量が必要であったと考えられる．

表 2.7.6.13-8　年齢区分別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Age 6-12 years						
Endpoint[1]	N	45	50	46	41	48
	Mean (SD)	29.9 (14.88)	21.1 (12.87)	24.1 (14.71)	19.7 (13.22)	19.2 (10.35)
Change from Baseline	Mean (SD)	-11.5 (13.74)	-21.0 (14.45)	-16.4 (14.93)	-21.9 (13.97)	-22.3 (11.59)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-9.08	-5.44	-10.29	-10.77
	(95% CI)	NA	-14.3, -3.9	-10.8, -0.1	-15.8, -4.8	-16.0, -5.5
	p-value	NA	0.0007	0.0448	0.0003	<0.0001
Age 13-17 years						
Endpoint[1]	N	18	7	17	19	15
	Mean (SD)	20.1 (13.29)	22.6 (13.05)	16.0 (10.40)	19.7 (10.97)	21.5 (13.15)
Change from Baseline	Mean (SD)	-14.0 (10.95)	-15.9 (9.89)	-22.2 (14.32)	-14.0 (14.90)	-16.2 (12.01)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	1.06	-5.43	-0.24	0.26
	(95% CI)	NA	-9.6, 11.7	-13.5, 2.7	-8.0, 7.5	-8.1, 8.6
	p-value	NA	0.8426	0.1867	0.9503	0.9516

1. Endpoint was obtained from the last post-randomization treatment week of the dose titration and dose maintenance phases for which a valid ADHD-RS-IV score was obtained.
2. Placebo-adjusted difference in change from Baseline.
3. Differences in LS mean compared to placebo. A negative difference indicates a positive effect of the active treatment over placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 18]

(d)　ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア (エンドポイント)

ITT 集団における，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの要約を投与群別に表 2.7.6.13-9 に示す．

全ての S-877503 群で，プラセボ群と比較してエンドポイントでのベースラインからの有意な改善が認められた．プラセボで調整した，エンドポイントでのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，1 mg 群で−4.16 (P = 0.0015)，2 mg 群で−2.96 (P = 0.0197)，3 mg 群で−3.47 (P = 0.0070)，4 mg 群で−3.99 (P = 0.0017) であった．不注意サブスケールスコア

に改善がみられたことから，ADHD 治療における S-877503 の有効性は，鎮静作用による二次的なものではなく，不注意症状に対して特異的に作用したことが示唆された．

表 2.7.6.13-9　エンドポイントでの ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの要約 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Endpoint[1]	N	63	57	63	60	63
	Mean (SD)	15.8 (7.86)	11.6 (6.68)	13.0 (7.74)	12.6 (7.84)	12.0 (6.35)
Change from Baseline	Mean (SD)	-6.4 (7.09)	-10.5 (7.02)	-9.5 (8.36)	-10.1 (7.75)	-10.6 (6.42)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-4.16	-2.96	-3.47	-3.99
	(95% CI)	NA	-6.7, -1.6	-5.5, -0.5	-6.0, -1.0	-6.5, -1.5
	p-value	NA	0.0015	0.0197	0.0070	0.0017

1. Endpoint was obtained from the last post-randomization treatment week of the dose titration and dose maintenance phases for which a valid ADHD-RS-IV score was obtained.
2. Placebo-adjusted difference in change from Baseline.
3. Differences in LS mean compared to placebo. A negative difference indicates a positive effect of the active treatment over placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 19]

(e)　ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア（エンドポイント）

ITT 集団における，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの要約を投与群別に表 2.7.6.13-10 に示す．

全ての S-877503 群で，プラセボ群と比較してエンドポイントでの多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの有意な改善が認められた．プラセボで調整した，エンドポイントでの多動性-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の最小二乗平均値は，1 mg 群で−2.65 (P = 0.0280)，2 mg 群で−2.48 (P = 0.0340)，3 mg 群で−3.85 (P = 0.0012)，4 mg 群で−3.94 (P = 0.0008) であった．

表 2.7.6.13-10　エンドポイントでの ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの要約 (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Endpoint[1]	N	63	57	63	60	63
	Mean (SD)	11.3 (8.35)	9.7 (6.87)	8.9 (8.05)	7.1 (5.76)	7.7 (5.96)
Change from Baseline	Mean (SD)	-5.8 (7.09)	-9.9 (7.67)	-8.5 (7.88)	-9.3 (8.07)	-10.3 (6.72)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-2.65	-2.48	-3.85	-3.94
	(95% CI)	NA	-5.0, -0.3	-4.8, -0.2	-6.2, -1.5	-6.2, -1.7
	p-value	NA	0.0280	0.0340	0.0012	0.0008

1. Endpoint was obtained from the last post-randomization treatment week of the dose titration and dose maintenance phases for which a valid ADHD-RS-IV score was obtained.

2. Placebo-adjusted difference in change from Baseline.
3. Differences in LS mean compared to placebo. A negative difference indicates a positive effect of the active treatment over placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 21]

(B)　副次評価項目

(a)　Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R)

ITT 集団における，CPRS-R 合計スコアの要約を投与群別に表 2.7.6.13-11 に示す.

プラセボで調整した，エンドポイントでの CPRS-R の 1 日の合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との差は，1 mg 群で−11.10 (P = 0.0010)，2 mg 群で−6.55 (P = 0.0468)，3 mg 群で−9.53 (P = 0.0056)，4 mg 群で−7.52 (P = 0.0237) であり，全ての S-877503 群で有意差が認められた.

表 2.7.6.13-11　投与群別の投与後 24 時間における CPRS-R 合計スコア (ITT 集団)

		Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Mean Day Total						
Endpoint[1]	N	53	52	55	47	53
	Mean (SD)	34.84 (21.75)	26.07 (19.66)	29.63 (22.12)	25.88 (19.60)	26.02 (19.50)
Change from Baseline	Mean (SD)	-8.03 (17.57)	-20.61 (19.49)	-15.43 (19.56)	-17.93 (19.02)	-14.73 (16.87)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-11.10	-6.55	-9.53	-7.52
	(95% CI)	NA	-17.6, -4.5	-13.0, -0.1	-16.2, -2.8	-14.0, -1.0
	p-value	NA	0.0010	0.0468	0.0056	0.0237
24 Hours from Previous Day's Dose (Pre-dose [0600 hours])[4]						
Endpoint[1]	N	51	52	55	47	52
	Mean (SD)	29.16 (23.30)	22.75 (21.30)	26.36 (26.03)	24.74 (20.67)	21.41 (22.67)
Change from Baseline	Mean (SD)	-3.69 (23.22)	-14.52 (22.57)	-9.14 (19.73)	-13.17 (21.38)	-10.56 (20.13)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-8.86	-4.00	-7.35	-7.27
	(95% CI)	NA	-16.3, -1.4	-11.3, 3.3	-15.0, -0.3	-14.6, -0.1
	p-value	NA	0.0194	0.2843	0.0585	0.0530
4 Hours After Dosing (1000 hours)						
Endpoint[1]	N	53	52	55	47	53
	Mean (SD)	34.01 (23.40)	26.22 (20.21)	28.98 (23.39)	25.17 (19.27)	27.27 (20.88)
Change from Baseline	Mean (SD)	-10.75 (20.45)	-22.64 (24.92)	-17.36 (23.20)	-18.38 (20.10)	-17.33 (18.50)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-9.36	-5.41	-7.92	-6.05
	(95% CI)	NA	-16.7, -2.0	-12.7, 1.8	-15.4, -0.4	-13.4, 1.3
	p-value	NA	0.0123	0.1429	0.0391	0.1049
8 Hours After Dosing (1400 hours)						
Endpoint[1]	N	53	52	55	47	53
	Mean (SD)	37.42 (22.96)	26.76 (21.11)	29.90 (22.32)	25.92 (19.59)	27.16 (18.61)

		Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Change from Baseline	Mean (SD)	-7.24 (19.43)	-22.22 (23.84)	-17.88 (22.33)	-18.75 (18.21)	-17.32 (19.22)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-12.78	-8.97	-11.82	-10.17
	(95% CI)	NA	-19.8, -5.8	-15.9, -2.0	-19.1, -4.5	-17.1, -3.2
	p-value	NA	0.0004	0.0119	0.0016	0.0042
12 Hours After Dosing (1800 hours)						
Endpoint[1]	N	53	52	55	47	52
	Mean (SD)	38.23 (22.55)	27.87 (21.00)	32.69 (22.89)	27.15 (20.64)	27.51 (20.58)
Change from Baseline	Mean (SD)	-9.64 (19.54)	-22.32 (21.48)	-16.25 (21.56)	-18.25 (19.45)	-14.77 (21.74)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-11.36	-5.52	-9.55	-7.50
	(95% CI)	NA	-18.5, -4.2	-12.7, 1.6	-17.0, -2.1	-14.7, -0.3
	p-value	NA	0.0020	0.1302	0.0120	0.0405
14 Hours After Dosing (2000 hours)						
Endpoint[1]	N	53	51	54	47	51
	Mean (SD)	35.37 (24.35)	25.85 (21.80)	29.92 (24.71)	26.43 (20.67)	26.12 (22.34)
Change from Baseline	Mean (SD)	-9.84 (23.00)	-21.18 (22.69)	-15.34 (22.60)	-19.99 (21.75)	-12.81 (21.24)
Placebo-adjusted difference[2]	Difference in LS mean[3]	NA	-10.41	-5.48	-9.76	-6.06
	(95% CI)	NA	-18.0, -2.8	-13.0, 2.0	-17.7, -1.9	-13.7, 1.6
	p-value	NA	0.0077	0.1506	0.0156	0.1206

1. Endpoint was obtained from the last post-randomization treatment week of the dose titration and dose maintenance phases for which a valid CPRS-R score was obtained.
2. Placebo-adjusted difference in change from Baseline.
3. Differences in LS mean compared to placebo. A negative difference indicates a positive effect of the active treatment over placebo.
4. 24 hours after previous day's dose (ie, before administering the S-877503 dose for the current day).

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 23]

(b)　CGI-I 及び PGA

ITT 集団における，エンドポイントで CGI-I スコア及び PGA スコアの改善が認められた被験者の割合の要約を投与群別に表 2.7.6.13-12 に示す.

医師の評価による CGI-I スコアは，ITT 集団の S-877503 群全体の 243 例中 126 例にエンドポイントでの改善が認められた．改善が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 54.4%，2 mg 群で 42.9%，3 mg 群で 55.0%，4 mg 群で 55.6%，プラセボ群で 30.2%であった．改善におけるプラセボ群との差は，1 mg 群 (24.2%，P = 0.0074)，3 mg 群 (24.8%，P = 0.0055) 及び 4 mg 群 (25.4%，P = 0.0041) で有意であり，2 mg 群では有意差が認められなかった (12.7%，P = 0.1404).

親の評価による PGA スコアは, CGI-I スコアと同様の改善がエンドポイントでみられた．ITT 集団の S-877503 群全体の 243 例中 106 例にエンドポイントでの PGA スコアの改善が認められた．改善が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 50.9%，2 mg 群で 36.4%，3 mg 群で 61.7%，4 mg 群で 56.6%，プラセボ群で 30.2%であった．改善におけるプラセボ群との

差は，1 mg 群 (20.8%，P = 0.0303)，3 mg 群 (31.5%，P = 0.0017) 及び 4 mg 群 (26.4%，P = 0.0063) で有意であり，2 mg 群では有意差が認められなかった (6.2%，P = 0.4982).

表 2.7.6.13-12　投与群別のエンドポイントで CGI-I スコア及び PGA スコアの改善率の要約 (ITT 集団)

	Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Dichotomized CGI-I score at Endpoint[1], N	63	57	63	60	63
Improvement[2], n (%)	19 (30.2%)	31 (54.4%)	27 (42.9%)	33 (55.0%)	35 (55.6%)
No Improvement, n (%)	44 (69.8%)	26 (45.6%)	36 (57.1%)	27 (45.0%)	28 (44.4%)
Difference in % with improvement (active-placebo)	NA	24.2%	12.7%	24.8%	25.4%
p-value[3]	NA	0.0074	0.1404	0.0055	0.0041
Dichotomized PGA score at Endpoint[1], N	53	53	55	47	53
Improvement[2], n (%)	16 (30.2%)	27 (50.9%)	20 (36.4%)	29 (61.7%)	30 (56.6%)
No Improvement, n (%)	37 (69.8%)	26 (49.1%)	35 (63.6%)	18 (38.3%)	23 (43.4%)
Difference in % with improvement (active-placebo)	NA	20.8%	6.2%	31.5%	26.4%
p-value[3]	NA	0.0303	0.4982	0.0017	0.0063

1. Endpoint was obtained from the last post-randomization treatment week of the dose titration and dose maintenance phases for which a valid CGI-I/PGA score was obtained.
2. For CGI-I and PGA scores, improvement includes 'very much improved' and 'much improved.' No improvement includes all other categories.
3. p-value is based on the CMH general association test for pairwise comparison of each active S-877503 dose group versus placebo for the dichotomized CGI-I/PGA.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 25]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

安全性解析対象集団における，治験薬の投与期間の内訳を投与群別に表 2.7.6.13-13 に示す.

S-877503 群全体の投与期間の中央値は 63 日 (範囲：1～74 日) であった．曝露日数の中央値は全ての投与群で同程度であった．S-877503 群全体の総曝露日数は約 13483 日であった．各群の総曝露日数は，プラセボ群で 3406 日，S-877503 1 mg 群で 3341 日，2 mg 群で 3460 日，3 mg 群で 3223 日，4 mg 群で 3459 日であった．全体として，S-877503 の投与期間は多くの被験者で 3 週間以上であり，3 週間以上 6 週間未満が 13.3% (256 例中 34 例)，6 週間以上 9 週間未満が 23.0% (256 例中 59 例)，9 週間以上が 53.9% (256 例中 138 例) であった．また，カテゴリごとの投与期間は投与群間で同程度であった．総曝露年数 [(平均日数 × 例数) /365] は，S-877503 群全体で 36.94 年，プラセボ群で 9.33 年，1 mg 群で 9.15 年，2 mg 群で 9.48 年，3 mg 群で 8.83 年，4 mg 群で 9.48 年であった.

表 2.7.6.13-13 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
Length of exposure (days)[1]						
n	66	61	65	65	65	256
Mean (SD)	51.61 (19.08)	54.77 (18.87)	53.23 (18.70)	49.59 (20.75)	53.22 (17.60)	52.67 (19.00)
Median	63.0	63.0	63.0	62.0	63.0	63.0
Min, Max	2.0, 70.0	1.0, 69.0	1.0, 71.0	1.0, 74.0	6.0, 72.0	1.0, 74.0
Total days exposed[2] (group)	3406	3341	3460	3223	3459	13483
Length of exposure n (%)						
0 days	0	0	0	0	0	0
<1 week	2 (3.0%)	3 (4.9%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
1 to <3 weeks	5 (7.6%)	3 (4.9%)	5 (7.7%)	6 (9.2%)	4 (6.2%)	18 (7.0%)
3 to <6 weeks	10 (15.2%)	4 (6.6%)	8 (12.3%)	12 (18.5%)	10 (15.4%)	34 (13.3%)
6 to <9 weeks	12 (18.2%)	13 (21.3%)	14 (21.5%)	18 (27.7%)	14 (21.5%)	59 (23.0%)
≥9 weeks	37 (56.1%)	38 (62.3%)	37 (56.9%)	27 (41.5%)	36 (55.4%)	138 (53.9%)
Total years exposed[3] (group)	9.33	9.15	9.48	8.83	9.48	36.94

Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group.
1. Length of exposure is based on first dose date and last dose date. If the first dose date was missing, then it was imputed using the first dispensing date. If the last dose date was missing, then it was imputed using the last dispensing date plus the number of tablets taken. If this date was missing, then the last return date was used and if missing, the last dose date was also set to missing.
2. Total days=mean days x N (calculated individually for each randomized dose group and any active doses).
3. Total years=(mean days x N)/365 (calculated individually for each randomized dose group and any active doses).
[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 27]

(B) 有害事象の要約

安全性解析対象集団に発現した有害事象の要約を投与群別に表 2.7.6.13-14 に示す.

治験期間中に死亡は認められなかった. 重篤な有害事象は 3 件認められ, いずれも治験薬投与下で発現した (プラセボ群で 1 例 1 件, 3 mg 群で 1 例 2 件). プラセボ群では, 有害事象は 77.3% (66 例中 51 例) に発現し, 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) は 75.8% (66 例中 50 例) に発現した.

S-877503 群全体では, 有害事象は 75.8% (256 例中 194 例) に発現し, TEAE は 73.8% (256 例中 189 例) に発現した.

TEAE の発現率は, プラセボ群で 75.8% (66 例中 50 例) であった. S-877503 群では, TEAE の発現率は 1 mg 群及び 4 mg 群で高かった. 各群の発現率は, 1 mg 群で 80.3% (61 例中 49 例, 110 ポンド未満の体重制限あり), 2 mg 群で 61.5% (65 例中 40 例), 3 mg 群で 69.2% (65 例中 45 例), 4 mg 群で 84.6% (65 例中 55 例) であった.

治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれない/関連ありと判断された TEAE の発現率

は，プラセボ群で低く，54.5% (66 例中 36 例) であり，S-877503 群全体では 60.9% (256 例中 156 例) であった. 治験薬と関連あるかもしれない/関連ありと判定された TEAE の発現率は，S-877503 4 mg 群で最も高かった．各群の発現率は，1 mg 群で 68.9% (61 例中 42 例)，2 mg 群で 43.1% (65 例中 28 例)，3 mg 群で 56.9% (65 例中 37 例)，4 mg 群で 75.4% (65 例中 49 例) であった.

高度の TEAE の発現率は，プラセボ群と S-877503 群全体で同程度であり，プラセボ群で 4.5% (66 例中 3 例)，S-877503 群全体で 3.9% (256 例中 10 例) であった.

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は, プラセボ群 (7.6%, 66 例中 5 例) と S-877503 群全体 (7.4%，256 例中 19 例) で同程度であった．治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は，3 mg 群及び 4 mg 群で高かった．各群の発現率は，1 mg 群で 3.3% (61 例中 2 例)，2 mg 群で 3.1% (65 例中 2 例), 3 mg 群で 9.2% (65 例中 6 例), 4 mg 群で 13.8% (65 例中 9 例) であった.

表 2.7.6.13-14 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
Total number of subjects with AEs (%)	51 (77.3%)	50 (82.0%)	41 (63.1%)	47 (72.3%)	56 (86.2%)	194 (75.8%)
Prior to treatment	5 (7.6%)	8 (13.1%)	9 (13.8%)	5 (7.7%)	5 (7.7%)	27 (10.5%)
Treatment-emergent[1]	50 (75.8%)	49 (80.3%)	40 (61.5%)	45 (69.2%)	55 (84.6%)	189 (73.8%)
Posttreatment[2]	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (0.8%)
Number of subjects with AEs possibly related/related to study drug[3]	36 (54.5%)	43 (70.5%)	28 (43.1%)	38 (58.5%)	49 (75.4%)	158 (61.7%)
Prior to treatment[4]	1 (1.5%)	3 (4.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	5 (2.0%)
Treatment-emergent[1]	36 (54.5%)	42 (68.9%)	28 (43.1%)	37 (56.9%)	49 (75.4%)	156 (60.9%)
Posttreatment[2]	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with severe AEs[5]	3 (4.5%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	5 (7.7%)	3 (4.6%)	11 (4.3%)
Prior to treatment	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
Treatment-emergent[1]	3 (4.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	5 (7.7%)	3 (4.6%)	10 (3.9%)
Posttreatment[2]	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with AEs leading to termination of study drug	5 (7.6%)	2 (3.3%)	2 (3.1%)	6 (9.2%)	9 (13.8%)	19 (7.4%)
Prior to treatment	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent[1]	5 (7.6%)	2 (3.3%)	2 (3.1%)	6 (9.2%)	9 (13.8%)	19 (7.4%)
Posttreatment[2]	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with SAEs	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Prior to treatment	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent[1]	1 (1.5%)	0	0	1[6] (1.5%)	0	1 (0.4%)
Posttreatment[2]	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with AEs leading to death	0	0	0	0	0	0

1. An AE is defined as treatment-emergent if it starts or worsens during the period between a subject's randomization and the third day (inclusive) after their treatment is stopped. AEs with missing start dates are assumed to be treatment-emergent.
2. An AE is considered to have occurred after the double-blind treatment if the start date occurs more than 3 days after stopping the study treatment. Post-treatment AEs were those that occurred within 3 days or more after a subject received the final dose of study drug.
3. The investigator determined the relationship of an AE being possibly related or related to study drug. An AE without a determined relationship was graded as being possibly related.
4. Events started before the first dose of study drug, but ended after dosing initiated. Presumably, the investigator assessed relationship conservatively after the event ended.
5. An AE is considered moderate if the severity is missing and is not presented in this table.
6. This subject experienced two SAEs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 29]

(C)　有害事象・副作用の一覧

安全性解析対象集団で発現した全ての TEAE を表 2.7.6.13-15 に，いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.13-16 に示す.

S-877503 の全ての群でプラセボ群より発現率が高かった主な TEAE (S-877503 群全体 vs. プラセボ群の発現率) は，悪心 (5.1% vs. 1.5%)，疲労 (9.4% vs. 3.0%)，傾眠 (27.0% vs. 12.1%) 及び鼻出血 (3.1% vs. 0%) であった．また，低血圧 NOS の発現率は，S-877503 群の各群でプラセボ群と同じであるか，高かった (3.9% vs. 1.5%).

いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE のうち，嘔吐 NOS 及び鼻咽頭炎は，プラセボ群で S-877503 群全体より発現率が高かった.

S-877503 の全ての群でプラセボ群より発現率が高かった TEAE のうち，疲労及び傾眠は 4 mg 群で最も発現率が高く，悪心及び鼻出血は 1 mg 群で最も発現率が高かった.

表 2.7.6.13-15　全ての TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
Total adverse events	50 (75.8%)	49 (80.3%)	40 (61.5%)	45 (69.2%)	55 (84.6%)	189 (73.8%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (1.6%)	0	3 (4.6%)	2 (3.1%)	6 (2.3%)
第一度房室ブロック	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
徐脈 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (1.2%)
洞性不整脈	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
頻脈 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
耳および迷路障害	1 (1.5%)	2 (3.3%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (2.0%)
耳垢栓塞	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
耳痛	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
耳鳴	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
回転性眩暈	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
眼障害	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	3 (4.6%)	4 (1.6%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
眼球腫脹	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
霧視	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
胃腸障害	14 (21.2%)	14 (23.0%)	12 (18.5%)	9 (13.8%)	19 (29.2%)	54 (21.1%)
腹痛 NOS	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
下腹部痛	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
上腹部痛	6 (9.1%)	5 (8.2%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	8 (12.3%)	16 (6.3%)
便秘	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	3 (4.6%)	5 (2.0%)
歯違和感	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
下痢 NOS	3 (4.5%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (2.0%)
口内乾燥	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	5 (7.7%)	6 (2.3%)
消化不良	3 (4.5%)	2 (3.3%)	2 (3.1%)	0	3 (4.6%)	7 (2.7%)
鼓腸	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
消化器不調	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
悪心	1 (1.5%)	4 (6.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	4 (6.2%)	13 (5.1%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
歯痛	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
嘔吐 NOS	4 (6.1%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
全身障害および投与局所様態	8 (12.1%)	10 (16.4%)	11 4 (6.2%)	17 (26.2%)	12 (18.5%)	43 (16.8%)
投与部位反応 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
無力症	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)
胸痛	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
活力増進	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
転倒	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
疲労	2 (3.0%)	6 (9.8%)	3 (4.6%)	7 (10.8%)	8 (12.3%)	24 (9.4%)
インフルエンザ様疾患	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
嗜眠	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	5 (7.7%)	3 (4.6%)	9 (3.5%)
粘膜腫脹 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
疼痛 NOS	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
発熱	2 (3.0%)	3 (4.9%)	0	1 (1.5%)	0	4 (1.6%)
免疫系障害	3 (4.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
季節性アレルギー	3 (4.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	8 (12.1%)	6 (9.8%)	3 (4.6%)	8 (12.3%)	5 (7.7%)	22 (8.6%)
皮膚糸状菌症 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
耳の感染症 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
蟯虫症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
膿痂疹 NOS	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (1.2%)
外耳炎 NOS	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
中耳炎 NOS	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
骨盤内炎症性疾患 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
肺炎 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
気道感染 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
副鼻腔炎 NOS	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
歯膿瘍	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
上気道感染 NOS	1 (1.5%)	2 (3.3%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	8 (3.1%)
尿路感染 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
ウイルス感染 NOS	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.1%)	4 (6.6%)	8 (12.3%)	5 (7.7%)	5 (7.7%)	22 (8.6%)
剥離 NOS	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
足関節部骨折	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
咬刺傷 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
脳振盪	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
手骨折	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
損傷 NOS	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
四肢損傷 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
下肢骨折 NOS	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
医療用具による疼痛	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
筋挫傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
引っかき傷	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
皮膚裂傷	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
サンバーン	1 (1.5%)	0	3 (4.6%)	0	2 (3.1%)	5 (2.0%)
熱傷	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
臨床検査	4 (6.1%)	7 (11.5%)	4 (6.2%)	6 (9.2%)	6 (9.2%)	23 (9.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
血圧低下	0	2 (3.3%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	7 (2.7%)
最低血圧低下	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
最低血圧上昇	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
血圧上昇	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	2 (0.8%)
最高血圧低下	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
心電図 QT 延長	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
心拍数減少	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
体重減少	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
体重増加	0	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	6 (2.3%)
代謝および栄養障害	4 (6.1%)	3 (4.9%)	1 (1.5%)	6 (9.2%)	5 (7.7%)	15 (5.9%)
食欲不振	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
食欲減退 NOS	3 (4.5%)	3 (4.9%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	9 (3.5%)
食欲亢進 NOS	1 (1.5%)	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	4 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.1%)	2 (3.3%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	5 (7.7%)	11 (4.3%)
関節痛	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
背部痛	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.6%)
コンパートメント症候群	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
筋痙攣	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
筋脱力 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
筋骨格系胸痛	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
足部痛	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
四肢痛	3 (4.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (3.1%)	3 (1.2%)
神経系障害	19 (28.8%)	29 (47.5%)	28 (43.1%)	24 (36.9%)	41 (63.1%)	122 (47.7%)
痙攣 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
注意力障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
浮動性めまい	4 (6.1%)	3 (4.9%)	0	6 (9.2%)	6 (9.2%)	15 (5.9%)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
構語障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
頭痛	7 (10.6%)	16 (26.2%)	16 (24.6%)	5 (7.7%)	16 (24.6%)	53 (20.7%)
頭痛 NOS 増悪	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (0.8%)
過眠症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
記憶障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
精神運動亢進	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
鎮静	3 (4.5%)	1 (1.6%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)	5 (7.7%)	15 (5.9%)
傾眠	8 (12.1%)	16 (26.2%)	11 (16.9%)	15 (23.1%)	27 (41.5%)	69 (27.0%)
振戦	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
精神障害	8 (12.1%)	11 (18.0%)	9 (13.8%)	14 (21.5%)	13 (20.0%)	47 (18.4%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
異常な夢	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
感情不安定	1 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	6 (2.3%)
攻撃性	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
激越	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
激越の増悪	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
怒り	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
快感消失	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
不安	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
不安増悪	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
認知衰退	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
情動抑制	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
泣き	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	3 (1.2%)
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
うつ病	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
ディスフェミア	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
不快気分	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
早朝覚醒	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
初期不眠症	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
不眠症	3 (4.5%)	1 (1.6%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	9 (3.5%)
易刺激性	3 (4.5%)	4 (6.6%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	14 (5.5%)
精神状態変化	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
中期不眠症	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (0.8%)
気分動揺	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
悪夢	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
精神運動制止遅滞	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
睡眠驚愕	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
涙ぐむ	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
チック	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
腎および尿路障害	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	7 (2.7%)
遺尿	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
頻尿	0	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	3 (1.2%)
尿失禁	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (10.6%)	9 (14.8%)	7 (10.8%)	7 (10.8%)	7 (10.8%)	30 (11.7%)
喘息 NOS	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
気管支炎 NOS	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
咳嗽	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
鼻出血	0	4 (6.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	8 (3.1%)
鼻閉	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
鼻咽頭炎	4 (6.1%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	5 (2.0%)
咽頭炎	1 (1.5%)	2 (3.3%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	6 (2.3%)
湿性咳嗽	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
鼻炎 NOS	0	0	2 (3.1%)	0	0	2 (0.8%)
季節性鼻炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
鼻漏	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
扁桃肥大	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	6 (9.1%)	4 (6.6%)	3 (4.6%)	6 (9.2%)	1 (1.5%)	14 (5.5%)
ざ瘡 NOS	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
挫傷	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	2 (0.8%)
皮膚炎 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
接触性皮膚炎	1 (1.5%)	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)
斑状出血	0	0	2 (3.1%)	0	0	2 (0.8%)
顔面浮腫	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
発疹 NOS	0	1 (1.6%)	0	3 (4.6%)	0	4 (1.6%)
全身性皮疹	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
多汗	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
蕁麻疹 NOS	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
血管障害	1 (1.5%)	2 (3.3%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	5 (7.7%)	13 (5.1%)
高血圧 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
低血圧 NOS	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	10 (3.9%)
起立性低血圧	0	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	3 (1.2%)
蒼白	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 3.3.4]

表 2.7.6.13-16　いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
Total subjects[1] (%)	50 (75.8%)	49 (80.3%)	40 (61.5%)	45 (69.2%)	55 (84.6%)	189 (73.8%)
胃腸障害						
上腹部痛	6 (9.1%)	5 (8.2%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	8 (12.3%)	16 (6.3%)
口内乾燥	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	5 (7.7%)	6 (2.3%)
悪心	1 (1.5%)	4 (6.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	4 (6.2%)	13 (5.1%)
嘔吐 NOS	4 (6.1%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
全身障害および投与局所様態						
疲労	2 (3.0%)	6 (9.8%)	3 (4.6%)	7 (10.8%)	8 (12.3%)	24 (9.4%)
嗜眠	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	5 (7.7%)	3 (4.6%)	9 (3.5%)
神経系障害						
浮動性めまい	4 (6.1%)	3 (4.9%)	0	6 (9.2%)	6 (9.2%)	15 (5.9%)
頭痛	7 (10.6%)	16 (26.2%)	16 (24.6%)	5 (7.7%)	16 (24.6%)	53 (20.7%)
鎮静	3 (4.5%)	1 (1.6%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)	5 (7.7%)	15 (5.9%)
傾眠	8 (12.1%)	16 (26.2%)	11 (16.9%)	15 (23.1%)	27 (41.5%)	69 (27.0%)
精神障害						
易刺激性	3 (4.5%)	4 (6.6%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	14 (5.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	0	4 (6.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	8 (3.1%)
鼻咽頭炎	4 (6.1%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	5 (2.0%)
血管障害						
低血圧 NOS	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	10 (3.9%)

Note: An AE was defined as treatment-emergent if it started or worsened during the period between a subject's randomization and the third day (inclusive) after his/her treatment was stopped. AEs with missing start dates were assumed to be treatment-emergent.

1. Subjects may have experienced more than one TEAE.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 30]

安全性解析対象集団で発現した治験薬と関連あるかもしれない又は関連ありの全ての TEAE を表 2.7.6.13-17 に，いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE を表 2.7.6.13-18 に示す.

S-877503 の全ての群でプラセボ群より発現率が高かった，治験薬と関連あるかもしれない又は関連ありの主な TEAE (S-877503 群全体 vs. プラセボ群の発現率) は，悪心 (3.1% vs. 0%)，疲労 (8.6% vs. 3.0%)，傾眠 (26.2% vs. 12.1%) であった．プラセボ群で S-877503 群全体より発現率が高かった，治験薬と関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE は認められなかった.

いずれかの投与群で 5%以上に発現し，発現率が S-877503 の全ての群でプラセボ群より高かった，治験薬と関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE (悪心，疲労及び傾眠) は，いずれも 4 mg 群で最も発現率が高かった.

表 2.7.6.13-17　治験薬と関連あるかもしれない又は関連ありの全ての TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
Total adverse events	36 (54.5%)	42 (68.9%)	28 (43.1%)	37 (56.9%)	49 (75.4%)	156 (60.9%)
心臓障害	0	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	5 (2.0%)
第一度房室ブロック	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
徐脈 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (1.2%)
頻脈 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
耳鳴	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
回転性眩暈	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
眼障害	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
眼球腫脹	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
胃腸障害	10 (15.2%)	4 (6.6%)	6 (9.2%)	4 (6.2%)	17 (26.2%)	31 (12.1%)
腹痛 NOS	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
上腹部痛	4 (6.1%)	0	1 (1.5%)	0	7 (10.8%)	8 (3.1%)
便秘	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	3 (4.6%)	5 (2.0%)
下痢 NOS	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (2.0%)
口内乾燥	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	5 (7.7%)	6 (2.3%)
消化不良	2 (3.0%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	3 (1.2%)
鼓腸	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
消化器不調	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
悪心	0	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	8 (3.1%)
嘔吐 NOS	2 (3.0%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
全身障害および投与局所様態	5 (7.6%)	7 (11.5%)	3 (4.6%)	13 (20.0%)	11 (16.9%)	34 (13.3%)
無力症	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)
胸痛	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
活力増進	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
転倒	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
疲労	2 (3.0%)	6 (9.8%)	3 (4.6%)	6 (9.2%)	7 (10.8%)	22 (8.6%)
嗜眠	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	5 (7.7%)	3 (4.6%)	9 (3.5%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
疼痛 NOS	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
副鼻腔炎 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
サンバーン	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (4.5%)	6 (9.8%)	4 (6.2%)	5 (7.7%)	4 (6.2%)	19 (7.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
血圧低下	0	2 (3.3%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	6 (2.3%)
最低血圧低下	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
最低血圧上昇	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
血圧上昇	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	2 (0.8%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
心拍数減少	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
体重減少	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
体重増加	0	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	5 (2.0%)
代謝および栄養障害	4 (6.1%)	3 (4.9%)	1 (1.5%)	5 (7.7%)	5 (7.7%)	14 (5.5%)
食欲不振	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
食欲減退 NOS	3 (4.5%)	3 (4.9%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	9 (3.5%)
食欲亢進 NOS	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
筋痙攣	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
筋脱力 NOS	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
筋骨格系胸痛	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
神経系障害	19 (28.8%)	22 (36.1%)	24 (36.9%)	23 (35.4%)	39 (60.0%)	108 (42.2%)
注意力障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
浮動性めまい	4 (6.1%)	3 (4.9%)	0	5 (7.7%)	6 (9.2%)	14 (5.5%)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
構語障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
頭痛	6 (9.1%)	8 (13.1%)	11 (16.9%)	3 (4.6%)	13 (20.0%)	35 (13.7%)
頭痛 NOS 増悪	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (0.8%)
過眠症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
記憶障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
精神運動亢進	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
鎮静	3 (4.5%)	1 (1.6%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)	5 (7.7%)	15 (5.9%)
傾眠	8 (12.1%)	16 (26.2%)	10 (15.4%)	15 (23.1%)	26 (40.0%)	67 (26.2%)
振戦	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
精神障害	8 (12.1%)	11 (18.0%)	8 (12.3%)	12 (18.5%)	13 (20.0%)	44 (17.2%)
異常な夢	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
感情不安定	1 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	6 (2.3%)
攻撃性	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
激越	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
激越の増悪	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
怒り	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
快感消失	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
不安	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
不安増悪	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
認知衰退	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
情動抑制	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
泣き	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	3 (1.2%)
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
うつ病	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
不快気分	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
早朝覚醒	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
初期不眠症	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
不眠症	3 (4.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	6 (2.3%)
易刺激性	3 (4.5%)	4 (6.6%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	14 (5.5%)
中期不眠症	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (0.8%)
気分動揺	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
悪夢	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
精神運動制止遅滞	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
睡眠驚愕	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
涙ぐむ	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
チック	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
腎および尿路障害	0	0	2 (3.1%)	0	3 (4.6%)	5 (2.0%)
遺尿	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
頻尿	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (6.6%)	0	0	1 (1.5%)	5 (2.0%)
咳嗽	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
鼻出血	0	3 (4.9%)	0	0	1 (1.5%)	4 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.0%)	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
ざ瘡 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
顔面浮腫	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
発疹 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
全身性皮疹	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
多汗	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
血管障害	1 (1.5%)	2 (3.3%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	5 (7.7%)	13 (5.1%)
低血圧 NOS	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	10 (3.9%)
起立性低血圧	0	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	3 (1.2%)
蒼白	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 3.3.11]

表 2.7.6.13-18 いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
Total subjects[1] (%)	36 (54.5%)	42 (68.9%)	28 (43.1%)	37 (56.9%)	49 (75.4%)	156 (60.9%)
胃腸障害						
上腹部痛	4 (6.1%)	0	1 (1.5%)	0	7 (10.8%)	8 (3.1%)
口内乾燥	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	5 (7.7%)	6 (2.3%)
悪心	0	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	8 (3.1%)
全身障害および投与局所様態						
疲労	2 (3.0%)	6 (9.8%)	3 (4.6%)	6 (9.2%)	7 (10.8%)	22 (8.6%)
嗜眠	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	5 (7.7%)	3 (4.6%)	9 (3.5%)
神経系障害						
浮動性めまい	4 (6.1%)	3 (4.9%)	0	5 (7.7%)	6 (9.2%)	14 (5.5%)
頭痛	6 (9.1%)	8 (13.1%)	11 (16.9%)	3 (4.6%)	13 (20.0%)	35 (13.7%)
鎮静	3 (4.5%)	1 (1.6%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)	5 (7.7%)	15 (5.9%)
傾眠	8 (12.1%)	16 (26.2%)	10 (15.4%)	15 (23.1%)	26 (40.0%)	67 (26.2%)
精神障害						
易刺激性	3 (4.5%)	4 (6.6%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	14 (5.5%)
血管障害						
低血圧 NOS	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	10 (3.9%)

1. Relatedness as judged by the investigator, or in the opinion of the investigator.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 31]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中に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 2.7.6.13-19 に, 重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.13-20 及び表 2.7.6.13-21 に示す.

重篤な TEAE は 2 例に発現した. 1 例 (被験者 ID 274-003) は S-877503 3 mg 群の被験者で, 脳振盪及び痙攣 NOS が発現した. いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された. もう 1 例 (被験者 ID 216-005) はプラセボ群の被験者で, 下肢骨折 NOS が発現し, 治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された.

表 2.7.6.13-19 重篤な TEAE 発現症例の一覧

投与群	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	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	216-005	21	男/ 白人	13	下肢骨折 NOS [Closed tibia and fibula fracture]	23	回復/後遺症あり	8	高度	重篤	なし	関連なし
					コンパートメント症候群 [Lower extremity compartment syndrome]	23	回復	2	高度	非重篤	なし	関連なし
					四肢痛 [Pain secondary to closed tibia and fibula fracture]	23	未回復	-	高度	非重篤	なし	関連なし
S-877503 3 mg	274-003	19	男/ 白人	12	悪心 [Nausea]	20	回復	2	中等度	非重篤	なし	関連なし
					脳振盪 [Concussion]	20	回復	2	高度	重篤	なし	関連なし
					痙攣 NOS [Seizure]	20	回復	1	高度	重篤	なし	関連なし
					精神状態変化 [Altered mental status]	20	回復	1	中等度	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

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 3.3.18, Listings 6 and 11]

表 2.7.6.13-20　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：216-005，下肢骨折 NOS)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
プラセボ	216-005	13/男/白人	下肢骨折 NOS [Closed tibia and fibula fracture]	23	8	高度/重篤/関連なし	なし/あり/回復/後遺症あり
			コンパートメント症候群 [Lower extremity compartment syndrome]	23	2	高度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
			四肢痛 [Pain secondary to closed tibia and fibula fracture]	23	-	高度/非重篤 関連なし	なし/あり/未回復
[病歴] tonsillectomy，headaches							
[併用薬・併用療法] [c] Tylenol							
[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　治験薬投与開始. 23 日目　自転車走行中に自動車に衝突され，高度の下肢骨折 NOS が発現．事故発生時の体温 36.0°C，脈拍数 75 bpm，呼吸数 21 回/分，血圧 131/64 mmHg，酸素飽和度 100%，グラスゴー昏睡尺度 (GCS) 15 点．左下肢に疼痛，左の足及び下腿に擦過傷，左脛骨骨幹部に明らかな変形あり．下肢コンパートメントに腫脹，足指に軽度の刺痛あり．高度の下肢骨折により入院．さらに，高度のコンパートメント症候群及び断続的な高度の四肢痛と診断された．感染予防としてセフロキシム投与開始 (8 日間)．疼痛に対してオキシコドン/アセトアミノフェン (Oxycocet) 頓用開始．4 コンパートメントの緊急筋膜切開を実施し，骨折整復後，骨折外固定. 26 日目　切開部の洗浄及び創縁切除．陰圧閉鎖療法開始 (28 日目まで). 30 日目　下肢骨折は回復したが後遺症あり．退院．疼痛は未回復．退院後も術創ケア及び松葉杖の使用を要した．退院時処方：オキシコドン/アセトアミノフェン，アセトアミノフェン，ポリエチレングリコール 3350 (MiraLax). 44 日目　追跡不能により治験中止.						
[コメント] 記載なし							

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 +1.

b　転帰確認日 − 発現日 +1.

c　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 5.3.5.1-04，Section 8.3.5，Listings 5, 11 and 17]

表 2.7.6.13-21　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：274-003，脳振盪，痙攣 NOS)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
S-877503 3 mg	274-003	12/男/白人	悪心 [Nausea]	20	2	中等度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
			脳振盪 [Concussion]	20	2	高度/重篤/関連なし	なし/あり/回復
			痙攣 NOS [Seizure]	20	1	高度/重篤/関連なし	なし/あり/回復
			精神状態変化 [Altered mental status]	20	1	中等度/非重篤/関連なし	なし/あり/回復
[病歴] asthma							
[併用薬・併用療法] [c] 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　治験薬投与開始. 19 日目　治験薬投与中止 [中止時の S-877503 投与量：2 mg/日 (本被験者に投与された最高量)]. 20 日目　スケートボード走行中にコントロールを失って転倒．コンクリートに後頭部を強打し，高度の脳振盪及び高度の痙攣 NOS が発現．ヘルメットは未装着であった．悪心及び精神状態変化も発現．意識消失 (持続期間不明) 及び外傷後痙攣 (5 分間) が発現．救急治療室への搬送中，バイタルサインは安定であったが，受答えが緩慢であった．名前・場所・時刻の見当識は良好．頭痛及び悪心の訴えあり. 救急治療室では体温 35.4°C (測定部位不明), 脈拍数 80 bpm, 呼吸数 24 回/分, 血圧 107/72 mmHg, GCS 14 点. 場所及び時刻の見当識障害あり. 高度の脳振盪及び高度の痙攣 (事故原因の記録なし) との診断で入院．さらに，中等度の精神状態変化及び断続的な中等度の悪心と診断された．入院時は体温 35.9°C，脈拍数 96 bpm，呼吸数 22 回/分，血圧 107/72 mmHg，酸素飽和度 97% (室内空気)，体重 40 kg，GCS 13 点 (3 + 4 + 6)．神経学的検査では，やや錯乱があるが協調的であった．胸部コンピューター断層撮影検査では異常所見なし．痙攣及び精神状態変化は回復. 21 日目　脳振盪及び悪心が回復し，退院. 23 日目　同意撤回により治験中止.						
[コメント] 記載なし							

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 +1.
b　転帰確認日 − 発現日 +1.
c　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 5.3.5.1-04，Section 8.3.5，Listings 5, 11 and 17]

(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 を表 2.7.6.13-22 に，一覧を表 2.7.6.13-23 に示す.

安全性解析対象集団で，投与中止に至った TEAE は 24 例に発現した．投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群で 7.6% (66 例中 5 例)，S-877503 群全体で 7.4% (256 例中 19 例) であり，S-877503 群全体で低かった．しかし，投与中止に至った TEAE の S-877503 の各群の発現率は, 1 mg 群で 3.3% (61 例中 2 例), 2 mg 群で 3.1% (65 例中 2 例), 3 mg 群で 9.2% (65 例中 6 例)，4 mg 群で 13.8% (65 例中 9 例) であり，2 mg 超の用量では，用量が高い方が投与中止に至った TEAE の発現率が高かった.

安全性解析対象集団で，S-877503 の全ての群でプラセボ群より発現率が高かった，投与中止に至った TEAE は傾眠 (S-877503 群全体 3.1% vs. プラセボ群 0%) であった. プラセボ群で

全ての S-877503 群より発現率が高かった, 投与中止に至った TEAE は, 眼球腫脹, 腹痛 NOS, 便秘，消化不良，易刺激性，顔面浮腫及び多汗であった.

表 2.7.6.13-22　投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA)	Placebo N=66	S-877503 1mg N=61	S-877503 2mg N=65	S-877503 3mg N=65	S-877503 4mg N=65	All Active N=256
Total subjects who discontinued	5 (7.6%)	2 (3.3%)	2 (3.1%)	6 (9.2%)	9 (13.8%)	19 (7.4%)
眼障害						
眼球腫脹	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
腹痛ＮＯＳ	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
便秘	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	5 (2.0%)
代謝および栄養障害						
食欲不振	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
神経系障害						
浮動性めまい	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
頭痛	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
鎮静	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
傾眠	0	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	8 (3.1%)
精神障害						
感情不安定	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
不安増悪	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
うつ病	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
易刺激性	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
腎および尿路障害						
遺尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害						
顔面浮腫	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
多汗	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
血管障害						
低血圧 NOS	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 36]

表 2.7.6.13-23 投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	246-001	5	女/白人	14	消化不良 [Upset stomach]	1	回復	6	中等度	非重篤	中止	関連あり
					浮動性めまい [Dizziness]	1	回復	6	中等度	非重篤	中止	関連あり
					頭痛 [Headache]	1	回復	6	高度	非重篤	中止	関連あり
	253-008	43	男/白人	14	多汗 [Sweating]	20	回復	25	軽度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
					腹痛 NOS [Abdominal pain]	23	回復	23	軽度	非重篤	中止	関連なし
					便秘 [Constipation]	27	回復	19	軽度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
	274-005	7	女/白人	9	鎮静 [Sedation]	6	回復	4	高度	非重篤	中止	関連あり
	285-007	2	女/黒人	11	眼球腫脹 [Swollen eyes]	3	回復	6	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
					顔面浮腫 [Swollen face]	3	回復	6	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
	285-008	25	男/白人	10	易刺激性 [Increased irritability]	14	回復	21	中等度	非重篤	中止	関連あり
S-877503 1 mg	265-003	13	男/白人	7	傾眠 [Somnolence]	1	回復	14	中等度	非重篤	中止	関連あり
	284-001	3	男/黒人	10	浮動性めまい [Dizziness]	2	回復	2	高度	非重篤	中止	関連あり
					傾眠 [Slow to respond to any stimuli (somnolence)]	2	回復	2	高度	非重篤	中止	関連あり
S-877503 2 mg	273-005	42	女/白人	9	傾眠 [Increased sleepiness interfering with activities of daily living]	26	回復	17	中等度	非重篤	中止	関連あり
	276-001	34	男/白人	6	疲労 [Fatigue]	1	未回復	-	中等度	非重篤	中止	関連あり
					感情不安定 [Emotional instability]	1	未回復	-	中等度	非重篤	中止	関連あり
					うつ病 [Depression]	1	未回復	-	中等度	非重篤	中止	関連あり
					遺尿 [Enuresis]	1	未回復	-	中等度	非重篤	中止	関連あり
S-877503 3 mg	211-004	37	女/白人	9	傾眠 [Somnolence]	23	回復	13	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
	266-004	26	女/白人	10	低血圧 NOS [Hypotension]	26	未回復	-	中等度	非重篤	中止	関連あり
	266-005	28	女/白人	12	悪夢 [Nightmares]	3	未回復	-	高度	非重篤	中止	関連あり

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
					不安増悪 [Increased anxiety]	13	未回復	-	中等度	非重篤	中止	関連あり
	267-007	36	男/ヒスパニック系	10	鎮静 [Sedation]	22	回復	13	中等度	非重篤	中止	関連あり
	269-003	47	男/その他	15	疲労 [Daytime fatigue]	28	回復	47	中等度	非重篤	中止	関連なし
	286-004	14	男/白人	10	感情不安定 [Emotionally unstable]	10	回復	11	軽度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
					うつ病 [Depression]	10	回復	11	軽度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
	216-001	52	女/白人	10	頭痛 [Headaches]	15	回復	45	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
					上腹部痛 [Stomach aches]	24	回復/後遺症あり	31	軽度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
	216-003	42	男/白人	8	傾眠 [Sleepy during day]	25	回復	6	高度	非重篤	中止	関連あり
	245-004	33	女/白人	7	疲労 [Tired]	16	回復	12	中等度	非重篤	中止	関連あり
					低血圧 NOS [Low blood pressure]	22	回復	7	中等度	非重篤	中止	関連あり
					浮動性めまい [Dizzy]	24	回復	1	軽度	非重篤	中止	関連あり
S-8775034 mg	252-006	41	男/白人	7	疲労 [Increased fatigue]	15	回復	29	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
	256-013	30	男/白人	8	傾眠 [Somnolence]	10	回復	23	中等度	非重篤	中止	関連あり
	257-003	42	男/黒人	12	食欲不振 [Loss of appetite]	22	回復	11	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
					傾眠 [Somnolence]	22	回復	11	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
	269-005	46	男/白人	15	疲労 [Daytime fatigue]	26	回復	33	中等度	非重篤	中止	関連あり
	282-008	25	男/黒人	8	傾眠 [Sleepiness]	12	回復	16	中等度	非重篤	中止	関連あり
	285-010	28	男/アジア系	7	鎮静 [Sedation]	15	回復	14	中等度	非重篤	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 5.3.5.1-04, Table 37, Listings 6 and 11]

(F) 臨床検査

臨床検査値異常による治験薬の投与中止は認められず，重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった．各投与群の臨床検査値におけるベースラインからの変動に概ね異常は認められなかった．また，S-877503 と臨床検査値異常との間に一定の関係は概ねみられなかった．

(G) 血圧及び脈拍数

S-877503 は降圧作用を有することから予測される通り，S-877503 は血圧及び脈拍数に影響を及ぼすと考えられた．血圧は，概して S-877503 の漸増期 (Week 1～3) に低下する傾向がみられ，漸減期 (Week 7～9) にベースライン値に向かって上昇した．高用量の S-877503 では，血圧は Week 9 までにベースライン値よりやや高い値となった．全ての被験者が目標とする用量で投与した Week 4～6 での，坐位収縮期血圧のベースラインからの平均変化量の範囲は，プラセボ群で–1.30～–0.48 mmHg，S-877503 の各群で–7.38～0.54 mmHg であり，坐位拡張期血圧のベースラインからの平均変化量の範囲は，プラセボ群で–0.69～0.79 mmHg，S-877503 の各群で–5.43～1.24 mmHg であった．脈拍数は，概して S-877503 の増量に伴い減少 (Week 0～3)，その後 S-877503 の漸減期にベースライン値に向かって増加した (Week 7～9)．Week 4～6 での坐位脈拍数のベースラインからの平均変化量の範囲は，プラセボ群で–1.61～1.48 bpm，S-877503 の各群で–9.51～–1.29 bpm であった．

重篤な有害事象として報告されたバイタルサイン異常はなかった．血圧及び/又は脈拍数に関する TEAE は 32 例に発現した．血圧及び脈拍数の変動に関する TEAE は，S-877503 群全体で 10.9% (256 例中 28 例)，プラセボ群で 6.1% (66 例中 4 例) に報告された．また，2 例が低血圧により治験を中止した．起立性低血圧は，S-877503 群全体では 1.2% (256 例中 3 例) に発現したが，プラセボ群では報告されなかった．

全ての被験者が目標とする用量で投与した用量維持期 (Week 4～6) 及び全例が 1 mg までの漸減用量で投与した漸減期 (Week 9) に，血圧の外れ値を示した被験者数及び割合を実用量別に表 2.7.6.13-24 (6～12 歳) 及び表 2.7.6.13-25 (13～17 歳) に示す．

収縮期及び拡張期血圧の上限を超える外れ値を示した被験者の割合は全体として低かったが，用量維持期及び漸減期では，13～17 歳の被験者と比較して 6～12 歳の被験者で概ね高かった．収縮期血圧の下限未満 (6～12 歳 90 mmHg 未満，13～17 歳 100 mmHg 未満) の外れ値を示した被験者の割合は，6～12 歳ではプラセボ群と比較して，Week 4 及び 6 に実用量 1，2，3 及び 4 mg 並びに Week 5 に実用量 2，3 及び 4 mg で高かった．13～17 歳の被験者でも同様の傾向が認められ，収縮期血圧の下限未満の外れ値を示した被験者の割合は，Week 4 に実用量 1，2，3 及び 4 mg 並びに Week 5 に実用量 2，3 及び 4 mg で高かった．Week 6 に収縮期血圧の下限未満の外れ値を示した被験者の割合は，プラセボ群と比較して実用量 2 及び 3 mg で同程度又は高く，実用量 1 及び 4 mg で低かった．Week 9 に収縮期血圧の下限未満の外れ値を示した被験者の割合は，プラセボ群と比較して実用量 1 mg で高かった．

拡張期血圧の下限未満 (6～12 歳 50 mmHg 未満，13～17 歳 60 mmHg 未満) の外れ値を示した被験者の割合は，6～12 歳ではプラセボ群と比較して，Week 4 に実用量 1 及び 4 mg 並び

に Week 5 及び 6 に実用量 1，2，3 及び 4 mg で高く，Week 9 に実用量 1 mg でわずかに高かった．また，13～17 歳でも同様の傾向が認められ，拡張期血圧の下限未満の外れ値を示した被験者の割合は，プラセボ群と比較して Week 4 及び 5 に実用量 1，2，3 及び 4 mg で高かった．拡張期血圧の下限未満の外れ値を示した被験者の割合は，プラセボ群と比較して Week 6 に実用量 2 及び 4 mg，Week 9 に実用量 1 mg で同程度又は高かった．

収縮期血圧上限 (120 mmHg 超) 及び拡張期血圧上限 (80 mmHg 超) を超える外れ値を示した被験者はほとんどみられなかったが，これらの外れ値を示した被験者の割合は S-877503 及びプラセボの投与のいずれも，13～17 歳の被験者と比較して 6～12 歳の被験者で概ね高かった．13～17 歳の被験者では，血圧上限を超える外れ値は，Week 4 にプラセボ群で 1 例 (収縮期血圧 140 mmHg 超)，実用量 2 mg で 1 例 (収縮期血圧 140 mmHg 超) 及び実用量 3 mg で 1 例 (拡張期血圧 90 mmHg 超) のみに認められた．

6～12 歳の被験者では，収縮期血圧上限を超える外れ値を示した被験者の割合は，プラセボ群と比較して Week 4 に実用量 2 mg，Week 5 に実用量 1 及び 3 mg で高かった．Week 6 及び 9 に収縮期血圧上限超の外れ値を示した被験者の割合は，プラセボ群と比較して S-877503 群で低かった．

拡張期血圧上限 (80 mmHg) を超える外れ値を示した被験者の割合は，6～12 歳ではプラセボ群と比較して，Week 4 に実用量 1 及び 4 mg，Week 5 及び 9 に実用量 1 mg で高かった．Week 6 に拡張期血圧上限を超える外れ値を示した被験者の割合は，プラセボと比較して全ての実用量で低かった．

表 2.7.6.13-24 実用量別の Week 4，5，6 及び 9 に血圧の外れ値を示した被験者数及び割合 (6～12 歳，安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Week 4					
Age 6-12 years, N	37	46	40	31	40
Systolic <90mmHg, n (%)	4 (10.8%)	7 (15.2%)	5 (12.5%)	12 (38.7%)	16 (40.0%)
Systolic >120mmHg, n (%)	2 (5.4%)	1 (2.2%)	4 (10.0%)	0	2 (5.0%)
Diastolic <50mmHg, n (%)	5 (13.5%)	7 (15.2%)	3 (7.5%)	4 (12.9%)	6 (15.0%)
Diastolic >80mmHg, n (%)	1 (2.7%)	2 (4.3%)	1 (2.5%)	0	2 (5.0%)
Week 5					
Age 6-12 years, N	32	43	34	29	35
Systolic <90mmHg, n (%)	2 (6.3%)	2 (4.7%)	3 (8.8%)	4 (13.8%)	5 (14.3%)
Systolic >120mmHg, n (%)	1 (3.1%)	2 (4.7%)	0	2 (6.9%)	0
Diastolic <50mmHg, n (%)	0	1 (2.3%)	1 (2.9%)	4 (13.8%)	1 (2.9%)
Diastolic >80mmHg, n (%)	0	2 (4.7%)	0	0	0
Week 6					
Age 6-12 years, N	29	41	33	26	31
Systolic <90mmHg, n (%)	3 (10.3%)	7 (17.1%)	5 (15.2%)	7 (26.9%)	12 (38.7%)
Systolic >120mmHg, n (%)	3 (10.3%)	2 (4.9%)	2 (6.1%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Diastolic <50mmHg, n (%)	0	5 (12.2%)	3 (9.1%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)
Diastolic >80mmHg, n (%)	2 (6.9%)	1 (2.4%)	2 (6.1%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Week 9					
Age 6-12 years, N	33	120	6	6	1
Systolic <90mmHg, n (%)	3 (9.1%)	8 (6.7%)	0	0	0
Systolic >120mmHg, n (%)	3 (9.1%)	7 (5.8%)	0	0	0
Diastolic <50mmHg, n (%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
Diastolic >80mmHg, n (%)	0	4 (3.3%)	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 42]

表 2.7.6.13-25 実用量別の Week 4，5，6 及び 9 に血圧の外れ値を示した被験者数及び割合 (13～17 歳，安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Week 4					
Age 13-17 years, N	15	7	15	16	14
Systolic <100mmHg, n (%)	2 (13.3%)	3 (42.9%)	7 (46.7%)	8 (50.0%)	6 (42.9%)
Systolic >140mmHg, n (%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0	0
Diastolic <60mmHg, n (%)	3 (20.0%)	3 (42.9%)	5 (33.3%)	8 (50.0%)	6 (42.9%)
Diastolic >90mmHg, n (%)	0	0	0	1 (6.3%)	0
Week 5					
Age 13-17 years, N	16	7	14	16	12
Systolic <100mmHg, n (%)	1 (6.3%)	0	4 (28.6%)	5 (31.3%)	2 (16.7%)
Systolic >140mmHg, n (%)	0	0	0	0	0
Diastolic <60mmHg, n (%)	2 (12.5%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)	4 (25.0%)	7 (58.3%)
Diastolic >90mmHg, n (%)	0	0	0	0	0
Week 6					
Age 13-17 years, N	15	7	15	13	12
Systolic <100mmHg, n (%)	3 (20.0%)	1 (14.3%)	3 (20.0%)	3 (23.1%)	1 (8.3%)
Systolic >140mmHg, n (%)	0	0	0	0	0
Diastolic <60mmHg, n (%)	5 (33.3%)	1 (14.3%)	6 (40.0%)	4 (30.8%)	4 (33.3%)
Diastolic >90mmHg, n (%)	0	0	0	0	0
Week 9					
Age 13-17 years, N	15	48	1	1	0
Systolic <100mmHg, n (%)	0	8 (16.7%)	0	0	0
Systolic >140mmHg, n (%)	0	0	0	0	0
Diastolic <60mmHg, n (%)	0	8 (16.7%)	0	0	0
Diastolic >90mmHg, n (%)	0	0	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 43]

用量維持期 (Week 4，5，6) 及び漸減期 (Week 9) に，脈拍数の外れ値を示した被験者数及び割合を実用量別に表 2.7.6.13-26 に示す.

脈拍数の上限以上 (100 bpm 以上) の外れ値を示した被験者の割合は，Week 4 では，プラセボ群 (17.3%，52 例中 9 例) と比較して実用量 1 mg (3.8%，53 例中 2 例)，2 mg (5.5%，55 例中 3 例)，3 mg (2.1%，47 例中 1 例) 及び 4 mg (3.7%，54 例中 2 例) で低かった．この傾向は Week 5 でも実用量 2，3 及び 4 mg で顕著であったが，実用量 1 mg での割合はプラセボ群と同程度であった．Week 6 では，脈拍数の上限以上の外れ値を示した被験者の割合は，プラセボ群 (9.1%，44 例中 4 例) と比較して実用量 2 mg (4.2%，48 例中 2 例)，3 mg (5.1%，39 例中 2 例) 及び 4 mg (7.0%，43 例中 3 例) で低かったが，実用量 1 mg (14.6%，48 例中 7 例) で高かった．Week 9 では，脈拍数の上限以上の外れ値 (100 bpm 以上) を示した被験者の割合は，プラセボ群 (2.1%，48 例中 1 例) と比較して実用量 1 mg (5.4%，168 例中 9 例) 及び 3 mg (14.3%，7 例中 1 例) で高かった.

表 2.7.6.13-26　実用量別の Week 4，5，6 及び 9 に脈拍数の外れ値を示した被験者数及び割合 (安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Week 4, N	52	53	55	47	54
Pulse ≤50bpm, n (%)	1 (1.9%)	0	2 (3.6%)	1 (2.1%)	3 (5.6%)
Pulse ≥100bpm, n (%)	9 (17.3%)	2 (3.8%)	3 (5.5%)	1 (2.1%)	2 (3.7%)
Week 5, N	48	50	48	45	47
Pulse ≤50bpm, n (%)	0	0	0	1 (2.2%)	2 (4.3%)
Pulse ≥100bpm, n (%)	4 (8.3%)	4 (8.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)
Week 6, N	44	48	48	39	43
Pulse ≤50bpm, n (%)	0	0	0	2 (5.1%)	3 (7.0%)
Pulse ≥100bpm, n (%)	4 (9.1%)	7 (14.6%)	2 (4.2%)	2 (5.1%)	3 (7.0%)
Week 9, N	48	168	7	7	1
Pulse ≤50bpm, n (%)	0	0	0	0	0
Pulse ≥100bpm, n (%)	1 (2.1%)	9 (5.4%)	0	1 (14.3%)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 45]

(H)　体重

投与期間中の体重の平均変化量は，プラセボで+1.7 ポンド，実用量 1，2，3 及び 4 mg でそれぞれ+1.9，+2.5，+2.7 及び+3.4 ポンドであった．体重の平均値の変動は，臨床的に異常でないと判断された．全ての実用量で体重の平均変化量は 3.5 ポンド未満であったため，全体として，投与期間中に S-877503 の投与による体重減少や過剰な体重増加はみられなかったことが示唆された．

用量維持期 (Week 4，5 及び 6) 及び漸減期 (Week 9) に，ベースラインから±7%の体重変動が認められた被験者数及び割合を実用量別に表 2.7.6.13-27 に示す．

全体として，体重変動の外れ値を示した被験者の割合は，Week 4，5 及び 6 に，プラセボと比較して S-877503 の全ての実用量で一貫して高かった．Week 9 では，プラセボ群 (6.3%，48 例中 3 例) と最も顕著な差が実用量 1 mg (21.4%，168 例中 36 例) との間に認められた．外れ値の基準を満たした体重変動は，1 例を除く全ての被験者で体重の増加であった．

表 2.7.6.13-27　実用量別の Week 4，5，6 及び 9 でのベースラインから±7%の体重変動が認められた被験者数及び割合 (安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Week 4, N	52	53	55	47	54
n (%)	1 (1.9%)	3 (5.7%)	3 (5.5%)	4 (8.5%)	6 (11.1%)
Week 5, N	48	50	48	45	47
n (%)	2 (4.2%)	5 (10.0%)	4 (8.3%)	5 (11.1%)	5 (10.6%)
Week 6, N	44	48	48	39	43
n (%)	2 (4.5%)	5 (10.4%)	3 (6.3%)	4 (10.3%)	7 (16.3%)
Week 9, N	48	168	7	7	1
n (%)	3 (6.3%)	36 (21.4%)	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 46]

(l) 心電図

心電図異常による治験中止は認められなかった．また，重篤な有害事象として報告された異常は認められなかった．治験責任医師により異常かつ臨床的に重要と判断された心電図所見が認められた被験者は 2 例のみであった．1 例では第一度房室ブロック，もう 1 例では症状を伴う洞性徐脈が認められた．

用量維持期終了時 (各被験者の最高用量での治験薬投与時) の Visit 6 (Week 6) での平均心拍数は，プラセボで 75.0 bpm，実用量 1，2，3 及び 4 mg でそれぞれ 75.5，68.1，68.4 及び 64.7 bpm であった．心拍数のベースラインからの平均変化量は，プラセボで–2.8 bpm，実用量 1，2，3 及び 4 mg でそれぞれ–3.7，–5.7，–5.8 及び–13.3 bpm であった．Visit 6 での PR 間隔のベースラインからの平均変化量は，プラセボで–2.2 msec，実用量 1，2，3 及び 4 mg でそれぞれ 3.2，2.6，–2.8 及び–3.4 msec であった．Visit 6 での QRS 間隔のベースラインからの平均変化量は，プラセボで–1.0 msec，実用量 1，2，3 及び 4 mg でそれぞれ 0.7，–0.3，0.8 及び 0.1 msec であった．Visit 6 での QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，プラセボで–0.3 msec，実用量 1，2，3 及び 4 mg でそれぞれ 4.3，2.4，7.1 及び 9.7 msec であった．

S-877503 群の全ての被験者が 1 mg を投与した漸減期終了時の Visit 9 (Week 9) では，いずれの心電図パラメータについても実用量 1 mg とプラセボとの間に明らかな差は認められなかった．実用量 2，3 及び 4 mg については，Visit 9/治験終了時の心電図結果が少数の被験者からしか得られなかったため，これらの用量に関する結論を導くことはできなかった．

プラセボ群及び S-877503 投与例のいずれにおいても，PR 間隔及び QRS 間隔の平均値の変動に異常はみられなかった．全体として，治験中に実施された心電図検査の全ての記録について，心電図パラメータへの悪影響はみられなかった．

治験期間全体での，QTcB 間隔及び QTcF 間隔のデータの実用量別の事後解析を行った結果，プラセボと比較して S-877503 による QTcB 間隔の平均値の増加はみられなかった．QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，プラセボで 2.96 msec，実用量 1，2，3 及び 4 mg でそれぞれ 1.79，2.62，7.35 及び 10.28 msec であった．

2.7.6.13.3 結論

有効性

- S-877503 は，1 mg (110 ポンド未満の被験者)，2 mg，3 mg 及び 4 mg/日の用量で投与した時，プラセボと比較して ADHD 被験者 (6～17 歳) の治療に有効であり (ADHD-RS-IV による評価)，忍容性も良好であった．
- 投与群別，体重換算用量 (0.01～0.04，0.05～0.08，0.09～0.12，0.13～0.16 mg/kg) 別，及び実用量別の全ての解析による ADHD-RS-IV 合計スコア，並びに多動性-衝動性サブスケールスコア，不注意サブスケールスコアは，S-877503 群で，プラセボ群と比較して有意に改善した．
- ADHD-RS-IV の投与群及び実用量別の解析では，有効性を示す強固なエビデンスが認められ，体重換算用量別の解析では，明らかな用量依存性が認められた．
- 不注意サブスケールの改善が認められたことから，S-877503 の有効性は全身性の鎮静

作用による二次的なものではなく，不注意症状に対する特異的作用に基づくことが示唆された.

- 有効性の副次評価項目 (CPRS-R，CGI-I，PGA) の解析結果は，有効性の主要評価項目の解析結果と一致しており，S-877503 は ADHD 治療においてプラセボより有効であることが示された.
- 医師 (ADHD-RS-IV 及び CGI-I) 及び親 (CPRS-R 及び PGA) による評価の結果, ADHD 症状全般で臨床的に意味のある改善が認められた.

<u>安全性</u>

- 死亡例は認められなかった.
- 重篤な有害事象は 2 例 (プラセボ群 1.5%，S-877503 群 0.4%) に 3 件発現した.
- 治験中止に至った有害事象は 39 件報告され, プラセボ群で 7.6% (66 例中 5 例), S-877503 群全体で 7.4% (256 例中 19 例) に報告された.
- いずれかの群で 5%以上に発現し, 発現率がプラセボ群と比較して S-877503 の全ての群で高かった主な TEAE (S-877503 群全体の発現率 vs. プラセボ群) は，悪心 (5.1% vs. 1.5%)，疲労 (9.4% vs. 3.0%)，傾眠 (27.0% vs. 12.1%) 及び鼻出血 (3.1% vs. 0%) であった．低血圧 NOS の発現率は，S-877503 の全ての群でプラセボ群と同じか，高かった (S-877503 群全体 3.9% vs. プラセボ群 1.5%).
- S-877503 と血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び診察の結果との間に臨床的に重要な傾向はみられなかった.
- S-877503 投与例では，S-877503 の実用量の増加に伴い，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数が低下し (Week 0～3)，その後，用量維持期及び漸減期 (Week 4～9) にベースライン値に向かって上昇した.
- 全ての被験者が目標とする用量で投与した Week 4～6 での，坐位収縮期血圧のベースラインからの平均変化量の範囲は，プラセボ群で−1.30～−0.48 mmHg，S-877503 の各群で−7.38～0.54 mmHg であり，坐位拡張期血圧のベースラインからの平均変化量の範囲は，プラセボ群で−0.69～0.79 mmHg，S-877503 の各群で−5.43～1.24 mmHg であった．Week 4～6 での坐位脈拍数のベースラインからの平均変化量の範囲は，プラセボ群で−1.61～1.48 bpm，S-877503 の各群で−9.51～−1.29 bpm であった.
- 治験期間を通して，ベースラインからの体重の平均変化量は，投与量にかかわらず S-877503 で増加が認められたが 3.5 ポンド未満であった．この結果から，本治験では，S-877503 の投与による体重減少や過剰な体重増加はないことが示唆された.
- 重篤な有害事象として報告された心電図異常は認められなかった．また，投与中止に至った心電図異常も認められなかった.
- PR 間隔及び QRS 間隔の平均変化量は，プラセボ投与例及び S-877503 投与例においても異常は認められなかった.
- 全ての Visit での全ての心電図記録を用いた解析では, QTcF のベースラインからの平均変化量は, プラセボ投与例で 2.96 msec, S-877503 投与例で 1.79～10.28 msec であった.

S-877503 は，6～17 歳の ADHD 被験者の治療において有効かつ安全であり，忍容性も良好であった.

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)

[添付資料 5.3.5.1-05]

2.7.6.14.1 試験方法

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-307
実施地域	米国 (33 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相，用量調節試験
目的	主要目的 • 6～12 歳 (同意/アセント時) の反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象に，S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) の有効性を，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のベースラインからの変化量に基づき，プラセボとの比較により評価する． 副次目的 • 6～12 歳 (同意/アセント時) の反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象に，S-877503 の有効性を，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に基づき，評価する． • 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)，臨床検査，診察，バイタルサイン及び心電図に基づき，S-877503 の安全性及び忍容性を評価する． • 6～12 歳 (同意/アセント時) の反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象に，S-877503 の有効性を，臨床全般重症度 (CGI-S) 及び臨床全般改善度 (CGI-I) に基づき，評価する． • 6～12 歳 (同意/アセント時) の反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象に，S-877503 の有効性を，New York Parent's Rating Scale – School-aged (NYPRS-S) の 40 項目の行為障害スケールに基づき，評価する． • Parent Stress Index – Short Form (PSI/SF) の質問票に基づき，投与後に親が自覚したストレスレベルの変化量を評価する． • Medication Satisfaction Survey (MSS) を用いて，S-877503 の有効性及び忍容性に対する親の満足度を評価する．
治験デザイン	本治験は 6～12 歳 (同意/アセント時) の反抗性症状を伴う ADHD 患者を対象に，S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) の安全性及び有効性をプラセボとの比較により評価する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量調節試験である．本治験は，3～35 日間のスクリーニング/ウォッシュアウト期 (Visit 1)，ベースライン Visit (Visit 2)，5 週間の用量調節期 (Visit 3～7)，3 週間の用量維持期 (Visit 8～10)，1 週間の漸減期 (Visit 11) 及び後観察期 (投与終了 30 日後の電話連絡) により構成される．治験実施医療機関への来院は，ベースライン Visit を起点に 7 日 (± 2 日) 間隔で，約 13 週間に 11 回行うこととした．治験の各期及び Visit の詳細を以下に示す． • スクリーニング/ウォッシュアウト期 (Day −35～−3/Visit 1)：スクリーニング期に各被験者の適格性を判断した．適格とされた被験者には，使用中の向精神薬がある場合，当該薬剤の半減期の 5 倍以上の期間をウォッシュアウト期として使用を中止するよう指示した．また，臨床検査及び心電図検査がベースライン Visit の 35 日前以内に実施されていない場合，再検査を実施することとした．スクリーニング時に向精神薬を使用していない被験者については，スクリーニングの臨床検査及び心電図検査の結果（尿中薬物スクリーニング検査の結果を除く）を入手し，評価するために 3 日間以上の無投薬期間

項目	内容
	を設けた．適格基準を満たさない被験者の再スクリーニングは不可とした． • ベースライン Visit (Day 0/Visit 2)：ベースライン Visit 時に，適格基準 (選択基準及び除外基準) を全て満たしていることを再確認した．適格とされた被験者は，2:1 の割合で S-877503 又はプラセボに無作為に割付けられた． • 用量調節期 (Day 7～35/Visit 3～7)：1 mg の用量から治験薬 (S-877503 又はプラセボ) の投与を開始した．毎朝 1 錠を経口投与し，食事の摂取状況が一定となるようにした．忍容性及び治験薬の効果に基づき，至適用量まで 1 週間に 1 mg ずつ漸増した．至適用量は，忍容性が認められ，CGI-S スコアが 2 点以下に達した用量とした．治験責任医師の判断に基づき，忍容性が認められ，CGI-S スコアが 2 点に達した用量からさらに漸増できることとした (最高 4 mg/日まで)．被験者の安全性を確保するため，用量調節期は随時減量可能としたが，減量は治験中に各被験者 1 回のみとし，1 mg を超える減量は不可とした． • 用量維持期 (Day 42～56/Visit 8～10/早期中止)：用量調節期の後，各被験者の至適用量でさらに 21 日間投与を継続した．被験者の安全性を確保するため，用量維持期は随時減量可能としたが，減量は治験中に各被験者 1 回のみとし，1 mg を超える減量は不可とした．Visit 10 又は早期中止時に最終評価を実施した． • 漸減期 (Day 57～63/Visit 11)：治験薬の用量を漸減した．Visit 10/早期中止時に，使用中の用量に基づき漸減用量を処方し，漸減スケジュールに従って投与するよう指示した．Visit 11 (最終 Visit) 時に被験者は全ての治験薬を返却した． • フォローアップ期：治験薬の最終投与 30 日後 (± 2 日) に，持続中又は新規の有害事象及び重篤な有害事象の情報を収集するため，電話による調査を行った．治験責任医師により，安全性に関する全ての懸念が解決したと判断されるまで，適切なフォローアップを継続した．
主な選択基準	同意/アセント時に，Kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia – present and lifetime version (K-SADS-PL) を用いた詳細な精神学的評価に基づき，「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSMV-IV-TR)」の基準でサブタイプを問わず，反抗性症状を伴う ADHD と診断された 6～12 歳の男性及び女性．年齢相応の知的機能があり，血圧が年齢，性別及び身長に相応な水準の 95 パーセンタイル値以内の者．
主な除外基準	コントロール下 (禁止薬の投与を要する) 又は非コントロール下にかかわらず，合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある者．被験者に不適切なリスクを負わせる，あるいは本治験結果を適切に評価できなくさせる病態又は疾患がある者．ベースライン時に，臨床的に重要な心電図所見又は臨床検査値異常がある者．Body Mass Index (BMI) が年齢に相応な水準の 90 パーセンタイルを超える者又は体重が 55 ポンド (25 kg) 未満の者．
目標症例数	210 例 (S-877503 群 140 例，プラセボ群 70 例)
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg プラセボ
投与方法	治験薬は用量調節期に 1 mg より投与を開始し，至適用量 (最高 4 mg/日) まで漸増した．その後，用量維持期に各被験者の至適用量で投与を継続し，漸減期に漸減スケジュールに従って投与した．用量調節期又は用量維持期中の減量は随時可能としたが，治験中に各被験者 1 回のみとし，1 mg を超える減量は不可とした．治験薬は毎朝 1 錠を経口投与し，食事の摂取状況が一定となるようにした．
投与期間	9 週間 (用量調節期 5 週間，用量維持期 3 週間，漸減期 1 週間)

項目	内容
評価項目	主要有効性評価：CPRS-R:L の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 副次有効性評価：ADHD-RS-IV，CGI-S，CGI-I 及び NYPRS-S の 40 項目の行為障害スケール 生活の質 (QOL) 評価：PSI/SF 及び MSS 安全性評価：有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身長・体重，診察及び安全性に関するその他の検査 (心電図，妊娠検査，尿中薬物・アルコールスクリーニング検査)
主な解析方法	有効性の主要評価解析は，FAS (治験期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けた，無作為に割付けられた全ての被験者) における，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について行った．エンドポイント及び各観測時点でのベースラインからの平均変化量を，共分散分析 (ANCOVA) を用いて 2 つの投与群間で比較した．ANCOVA モデルには，投与群を効果，ベースラインスコアを共変量として含めた．なお，全ての検定は両側検定で実施し，有意水準を 0.05 とした． 有効性の副次評価解析は，全ての変数について FAS を対象に実施した．ADHD-RS-IV 合計スコアは，上記の有効性の主要評価と同様の方法で解析した．CGI-I 及び CGI-S は Cochran-Mantel-Haenzsel (CMH) 検定を用いて解析した．また，CGI-I は「著明改善」と「中等度改善」を「改善」，残りを「改善なし」として 2 つのカテゴリに分類した解析も実施した．観測時点別の「改善」を示した被験者の割合を投与群ごとに図に示した． 安全性の解析では，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，安全性解析対象集団 (治験期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けた，無作為に割付けられた全ての被験者) に基づき，発現頻度を表に示した．全ての有害事象/TEAE は器官別大分類，基本語及び投与群別に要約した．さらに，TEAE は発現時の実用量及び体重換算用量別に要約した．その他の安全性データは，要約統計量又は頻度及び割合により要約した．
治験期間	2006 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2008 年 1 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.14-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.14-2 に示す．

図 2.7.6.14-1　治験デザイン

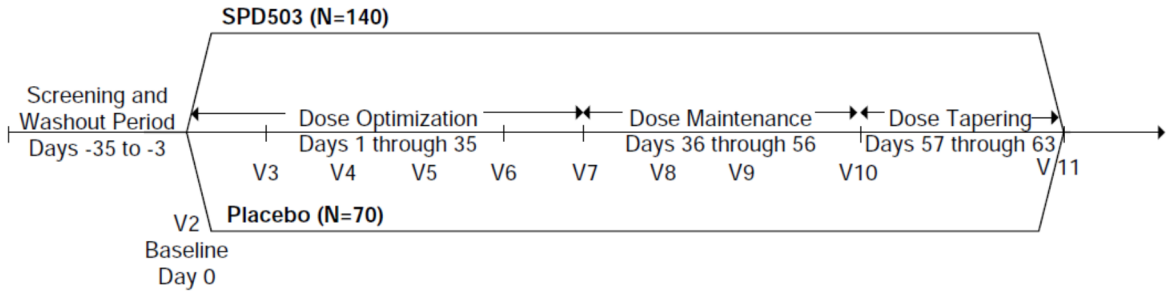


表 2.7.6.14-2 実施スケジュール

Period	Screening	Baseline	Dose Optimization	Dose Maintenance		Dose Tapering	Follow-up (FU)
Visit*	Visit 1 Day -35 to -3	Visit 2 Day 0	Visits 3-7 Days 7-35	Visits 8-9 Days 42-49	Visit 10† Day 56	Visit 11 Day 63	FU Call***
Informed Consent/Assent	X						
Inclusion/Exclusion	X‡	X					
Medical and Medication History	X						
Diagnostic Interview§	X	X					
Physical examination	X				X		
Vital signs#	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG	X	X			X		
Laboratory Tests**	X	X			X		
Pregnancy test for FOCP	X††	X‡‡			X††		
Urine Drug and Alcohol Screen (UDS)	X	X					
Oppositional subscale of the CPRS-R:L§§	X	X	X	X	X		
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X		
40-item Cond. Problem. Scale of the NYPRS-S§§	X	X	X	X	X		
CGI – S	X	X	X	X	X		
CGI – I			X	X	X		
PSI/SF§§		X			X		
MSS					X		
Call IVRS	X	X	X	X	X		
Randomization		X					
Investigational product Dispensed		X	X	X	X##		
Investigational product return and compliance assessment			X	X	X	X##	
Adverse Events***	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	
Discuss Aftercare Treatment						X	

* A visit window of ±2 days was permitted for all study visits and the 30-day follow-up call.

† Final Evaluation/Early Termination Visit.

‡ Following successful screening, a site representative contacted the subject and instructed the subject on discontinuing their current psychoactive medication (if any) for the Washout Period.

§ K-SADS-PL was completed at Screening. If applicable, the K-SADS-PL was confirmed at Baseline following washout of psychoactive medications.

Included temperature, supine and standing blood pressure, heart rate, and respiratory rate. Height and weight were collected at Visit 1, Visit 2, and Visit 10.

** Clinical laboratory tests included hematology, chemistry and urinalysis.

†† Serum pregnancy test.

‡‡ Urine pregnancy test.

§§ CPRS-R:L, NYPRS-S and PSI/SF to be completed by the same parent/LAR (if possible) for each visit.

Tapering dose.

*** AEs/SAEs to be collected from time of consent until 30 days (±2 days) after last dose of investigational product.

2.7.6.14.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した．

(1) 被験者の内訳

全登録被験者の内訳を表 2.7.6.14-3 に示す．

本治験に登録された被験者 217 例のうち，138 例が S-877503 群，79 例がプラセボ群に無作為に割付けられた．両群で 157 例が本治験を完了した [S-877503 群 79.0% (138 例中 109 例)，プラセボ群 60.8% (79 例中 48 例)]．各 Visit を完了した被験者の割合は S-877503 群で 80%超，プラセボ群で 62%超であった．

60 例 [S-877503 群 21.0% (138 例中 29 例)，プラセボ群 39.2% (79 例中 31 例)] が本治験を早期に中止した．S-877503 群での主な早期中止理由は，有害事象 (10.1%，138 例中 14 例)，同意撤回 (5.1%，138 例中 7 例)，効果不十分 (2.2%，138 例中 3 例) 及びその他 (2.2%，138 例中 3 例) であった．プラセボ群での主な早期中止理由は，効果不十分 (15.2%，79 例中 12 例)，治験実施計画書違反 (8.9%，79 例中 7 例)，同意撤回 (7.6%，79 例中 6 例) 及び追跡不能 (5.1%，79 例中 4 例) であった．

表 2.7.6.14-3 被験者の内訳 (全登録被験者)

	S-877503 (N=138) # (%) Subjects	Placebo (N=79) # (%) Subjects	Total (N=217) # (%) Subjects
Subjects Who Were			
Enrolled	138 (100.0)	79 (100.0)	217 (100.0)
Randomized	138 (100.0)	79 (100.0)	217 (100.0)
Safety Population*	136 (98.6)	78 (98.7)	214 (98.6)
Full Analysis Set†	136 (98.6)	78 (98.7)	214 (98.6)
Modified Full Analysis Set‡	123 (89.1)	77 (97.5)	200 (92.2)
Study Completers	109 (79.0)	48 (60.8)	157 (72.4)
Early Termination	29 (21.0)	31 (39.2)	60 (27.6)
Subjects Who Ended Study Due To			
Adverse Event(s)	14 (10.1)	1 (1.3)	15 (6.9)
Protocol Violation	1 (0.7)	7 (8.9)	8 (3.7)
Consent Withdrawn	7 (5.1)	6 (7.6)	13 (6.0)
Lost to Follow-up	1 (0.7)	4 (5.1)	5 (2.3)
Lack of Efficacy	3 (2.2)	12 (15.2)	15 (6.9)
Other§	3 (2.2)	1 (1.3)	4 (1.8)

* Safety population includes all subjects who received one dose of investigational product during this study.
† Full Analysis Set includes all subjects who received one dose of investigational product during this study.
‡ The Modified Full Analysis Set (Modified FAS) includes all subjects in the FAS with the exception of those who had major violations of the entry criteria.
§ In the S-877503 group, the other reasons for early termination were: subject was in juvenile detention center, subject refused Baseline blood collection, and subject did not respond to calls or letters. In the placebo group, the other reason for early termination was subject had history of lead poisoning, low WBC count, and neutropenia.
Note: Subjects enrolled include all subjects who are not considered screening failures.
Note: Percentages are based on the number of enrolled subjects in each treatment group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 6]

(2) 解析対象集団

無作為に割付けられた被験者 217 例のうち，214 例 [S-877503 群 98.6% (138 例中 136 例)，プラセボ群 98.7% (79 例中 78 例)] が安全性解析対象集団及び FAS に組入れられた．

S-877503 群の 2 例 (被験者 ID 02-011 及び 21-010) 及びプラセボ群の 1 例 (被験者 ID 34-009) は，治験薬の投与を受けなかったため安全性解析対象集団及び FAS より除外された．

(3) 被験者背景因子

FAS/安全性解析対象集団における，被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.14-4 に示す．

全体として，男性と女性の割合に差があることを除き，ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間で同様であった．S-877503 群では，年齢 6～12 歳 (平均値 9.4 歳)，身長 47～66 インチ (平均値 55.2 インチ)，体重 55～138 ポンド (平均値 79.9 ポンド)，BMI 13～27 kg/m^2 (平均値 18.2 kg/m^2) であり，64.0% (136 例中 87 例) が男性，80.1% (136 例中 109 例) が非ヒスパニック・ラテン系，67.6% (136 例中 92 例) が白人であった．プラセボ群では，年齢 6～13 歳 (平均値 9.3 歳)，身長 47～66 インチ (平均値 55.0 インチ)，体重 55～140 ポンド (平均値 77.6 ポンド)，BMI 14～23 kg/m^2 (平均 17.7 kg/m^2) であり，76.9% (78 例中 60 例) が男性，88.5% (78 例中 69 例) が非ヒスパニック・ラテン系，64.1% (78 例中 50 例) が白人であった．プラセボ群の 2 例 (被験者 ID 06-024 及び 27-002) は同意取得時点では 12 歳であったが，ベースライン評価前に 13 歳になった．

表 2.7.6.14-4 被験者の人口統計学的特性 (FAS/安全性解析対象集団)

Characteristic	Statistic	S-877503 (N=136)	Placebo (N=78)	Total (N=214)
Age (years)	n	136	78	214
	Mean	9.4	9.3	9.4
	SD	1.73	2.04	1.84
	Median	9.0	9.0	9.0
	Min, Max	6, 12	6, 13	6, 13
Gender	n	136	78	214
Male	n (%)	87 (64.0)	60 (76.9)	147 (68.7)
Female	n (%)	49 (36.0)	18 (23.1)	67 (31.3)
Ethnicity	n	136	78	214
Hispanic or Latino	n (%)	27 (19.9)	9 (11.5)	36 (16.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	109 (80.1)	69 (88.5)	178 (83.2)
Race	n	136	78	214
White	n (%)	92 (67.6)	50 (64.1)	142 (66.4)
Black or African American	n (%)	28 (20.6)	20 (25.6)	48 (22.4)
Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.5)
Asian	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	n (%)	6 (4.4)	0 (0.0)	6 (2.8)
Other	n (%)	10 (7.4)	7 (9.0)	17 (7.9)
Height (in)	n	136	78	214
	Mean	55.2	55.0	55.1
	SD	4.75	5.05	4.85
	Median	55.2	54.2	54.5
	Min, Max	47, 66	47, 66	47, 66
Weight (lb)	n	136	78	214
	Mean	79.9	77.6	79.1
	SD	20.48	21.77	20.94
	Median	74.5	70.8	73.0
	Min, Max	55, 138	55, 140	55, 140
BMI (kg/m^2)	n	136	78	214
	Mean	18.2	17.7	18.0
	SD	2.48	2.11	2.36
	Median	18.0	17.5	17.8
	Min, Max	13, 27	14, 23	13, 27

Note: Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.
Note: The Safety and FAS Populations are identical.
Note: Subjects 06-024 and 27-002 were aged 12 years at the time of informed consent, but turned 13 years before the Baseline assessments.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 7]

安全性解析対象集団における疾患診断の要約を表 2.7.6.14-5 に示す.

ADHD サブタイプ及びその他の合併精神障害を有する被験者の割合は投与群間で概ね同程度であった．両群で混合型サブタイプが最も多く [S-877503 群 86.0% (136 例中 117 例)，プラセボ群 80.8% (78 例中 63 例)], 反抗挑戦性障害が最も多い合併精神障害であった [S-877503 群 64.0% (136 例中 87 例)，プラセボ群 71.8% (78 例中 56 例)]．その他の合併精神障害は，S-877503 群で 7 例，プラセボ群で 6 例に認められた.

ADHD の基準を満たす症状の発現からの期間，ADHD 診断後の期間及び反抗性症状の発現からの期間は全て投与群間で同程度であった．S-877503 群では，ADHD の基準を満たす症状の発

現からの平均期間は 5.40 年，ADHD 診断後の平均期間は 2.65 年，反抗性症状の発現からの平均期間は 3.78 年であった．プラセボ群では，ADHD の基準を満たす症状の発現からの平均期間は 5.44 年，ADHD 診断後の平均期間は 2.68 年，反抗性症状の発現からの平均期間は 3.99 年であった．

表 2.7.6.14-5 疾患診断の要約 (安全性解析対象集団)

Characteristic	Statistic	S-877503 (N=136)	Placebo (N=78)	Total (N=214)
ADHD Subtype	n	136	78	214
Predominately Inattentive	n (%)	16 (11.8)	11 (14.1)	27 (12.6)
Predominately Hyperactive/impulsive	n (%)	3 (2.2)	4 (5.1)	7 (3.3)
Combined	n (%)	117 (86.0)	63 (80.8)	180 (84.1)
Time Since Onset of Symptoms	n	136	78	214
meeting ADHD Criteria (yrs)	Mean	5.40	5.44	5.42
	SD	2.230	2.579	2.357
	Median	5.52	5.34	5.49
	Min, Max	0.5 , 11.9	0.0 , 12.1	0.0 , 12.1
Time Since ADHD Diagnosis (yrs)	n	135	78	213
	Mean	2.65	2.68	2.66
	SD	2.362	2.481	2.401
	Median	2.42	2.25	2.37
	Min, Max	0.0 , 7.9	0.0 , 8.5	0.0 , 8.5
Time Since Onset of	n	136	77	213
Oppositional Symptoms (yrs)	Mean	3.78	3.99	3.85
	SD	2.414	2.457	2.426
	Median	3.38	3.45	3.41
	Min, Max	0.0 , 10.8	0.4 , 10.5	0.0 , 10.8
Other Psychiatric Comorbidities	n	136	78	214
None	n (%)	47 (34.6)	21 (26.9)	68 (31.8)
Diagnosis of ODD	n (%)	87 (64.0)	56 (71.8)	143 (66.8)
Simple Phobia	n (%)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
Dysthymia	n (%)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.4)
Other*	n (%)	7 (5.1)	6 (7.7)	13 (6.1)

* In the S-877503 group, other psychiatric comorbidities were history of enuresis (04-001, 17-001), enuresis (23-004), transient tic disorder (05-013, 09-019 [subject 09-019 discussed with sponsor, inclusion permitted]), social phobia (29-006, discussed with sponsor, inclusion permitted) and history of intermittent explosive disorder/anxiety disorder as confirmed with site (34-014). In the placebo group, other psychiatric comorbidities were enuresis (04-002, 04-007), past history of post adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood (17-007), encopresis (29-009), selective mutism (32-001, discussed with sponsor, inclusion permitted), and nocturnal emuresis (33-018).

Note: Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.

Note: Subjects may have more than one other psychiatric comorbidity.

Note: If day and/or month are missing from dates, then they have been replaced with 01 and Jan respectively in calculations of time since onset of symptoms and diagnosis.

Note: If date of onset is prior to date of birth, then onset date has been replaced with date of birth in calculations.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 8]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (CPRS-R:L)

(a) CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコア (エンドポイント)

FAS における，エンドポイントでの CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコアのベースライン

からの変化量の要約及び解析結果を，それぞれ表 2.7.6.14-6 及び表 2.7.6.14-7 に示す．

ベースラインでの CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコアの平均値 (標準偏差) は，投与群間で同程度であった (S-877503 群 19.3 ± 4.74，プラセボ群 19.9 ± 4.29)．エンドポイントでは，プラセボ群と比較して S-877503 群で CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコアのベースラインからの統計的に有意 (P≤ 0.05) かつ大きな減少 (改善を示す) がみられた (ANCOVA，FAS)．ベースラインからのエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，S-877503 群で−10.8 ± 7.23，プラセボ群で−7.0 ± 7.63 であった．ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 群で−10.9，プラセボ群で−6.8 であり，効果サイズは 0.590 (P < 0.001) であった．

表 2.7.6.14-6　エンドポイントでの CPRS-R:L 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の要約 (FAS)

	S-877503 (N=136)		Placebo (N=78)	
Statistic	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline				
n	136		78	
Mean (SD)	19.3 (4.74)		19.9 (4.29)	
Median	18.0		20.0	
Min, Max	9, 30		11, 30	
Endpoint				
n	130	130	75	75
Mean (SD)	8.4 (7.24)	-10.8 (7.23)	12.8 (7.08)	-7.0 (7.63)
Median	7.0	-11.5	13.0	-6.0
Min, Max	0, 30	-24, 7	1, 30	-23, 7

Note: Endpoint is the last valid CPRS-R:L obtained post baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 11]

表 2.7.6.14-7　エンドポイントでの CPRS-R:L 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の解析結果 (FAS)

LS Mean				
		Difference in LS Mean		
S-877503	Placebo	S-877503 - Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
-10.9	-6.8	-4.1 (-6.1,-2.1)	0.590	<0.001

* LS Mean, Effect Size and P-value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment as a fixed effect, and Baseline value as a covariate. A negative difference in LS Mean (S-877503 - Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

† Endpoint is the last valid CPRS-R:L obtained post Baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 12]

(b)　CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコア (観測時点別)

FAS における，観測時点別の CPRS-R:L 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の要約を表 2.7.6.14-8 に，ベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.14-9 に示す．

S-877503 群では，プラセボ群と比較して Visit 5 (Day 21) に CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコアのベースラインからの統計的に有意 (P≤0.05) かつ大きな減少 (改善を示す) がみられ，Visit 10 (Day 56) まで持続した (ANCOVA，FAS).

表 2.7.6.14-8　観測時点別の CPRS-R:L 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 (FAS)

		S-877503 (N=136)		Placebo (N=78)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Visit 3 (Day 7)	n	130	130	74	74
	Mean (SD)	15.2 (6.85)	-4.0 (5.93)	16.7 (5.90)	-3.2 (5.53)
	Median	15.0	-3.0	17.0	-3.0
	Min, Max	0, 30	-20, 7	4, 29	-17, 9
Visit 4 (Day 14)	n	128	128	68	68
	Mean (SD)	13.2 (6.91)	-6.1 (5.92)	14.3 (6.82)	-5.6 (6.42)
	Median	14.0	-6.5	15.0	-4.5
	Min, Max	0, 30	-26, 8	0, 30	-21, 5
Visit 5 (Day 21)	n	120	120	65	65
	Mean (SD)	10.5 (6.37)	-8.6 (6.25)	13.1 (6.55)	-6.8 (6.89)
	Median	10.0	-9.0	13.0	-7.0
	Min, Max	0, 29	-22, 4	0, 27	-25, 5
Visit 6 (Day 28)	n	115	115	63	63
	Mean (SD)	8.8 (5.89)	-10.4 (6.03)	12.6 (6.73)	-7.1 (7.06)
	Median	8.0	-11.0	13.0	-7.0
	Min, Max	0, 26	-24, 5	1, 30	-21, 7
Visit 7 (Day 35)	n	113	113	58	58
	Mean (SD)	8.6 (6.03)	-10.7 (6.43)	11.9 (6.28)	-7.8 (6.68)
	Median	8.0	-11.0	12.5	-7.0
	Min, Max	0, 30	-26, 8	1, 25	-24, 3
Visit 8 (Day 42)	n	111	111	52	52
	Mean (SD)	8.4 (6.18)	-10.8 (6.96)	11.3 (6.78)	-8.4 (7.57)
	Median	7.0	-12.0	10.0	-10.0
	Min, Max	0, 28	-27, 13	0, 28	-20, 12
Visit 9 (Day 49)	n	110	110	49	49
	Mean (SD)	7.5 (5.87)	-11.7 (6.03)	10.5 (6.92)	-9.3 (7.44)
	Median	7.0	-12.0	10.0	-9.0
	Min, Max	0, 26	-24, 6	0, 27	-26, 3
Visit 10 (Day 56)	n	107	107	47	47
	Mean (SD)	7.3 (6.27)	-12.0 (6.50)	10.1 (6.05)	-9.6 (7.11)
	Median	6.0	-13.0	10.0	-10.0
	Min, Max	0, 29	-24, 7	1, 23	-23, 3

* Endpoint is the last valid CPRS-R:L obtained post Baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 13]

表 2.7.6.14-9　観測時点別の CPRS-R:L 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の解析結果 (FAS)

		LS Mean				
Analysis	Visit	S-877503	Placebo	Difference in LS Mean S-877503 - Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
ANCOVA*	Visit 3	-4.1	-3.1	-1.0 (-2.7,0.6)	0.182	0.215
	Visit 4	-6.1	-5.5	-0.6 (-2.4,1.1)	0.106	0.482
	Visit 5	-8.8	-6.6	-2.2 (-4.1,-0.4)	0.364	0.020
	Visit 6	-10.5	-6.9	-3.6 (-5.4,-1.8)	0.609	<0.001
	Visit 7	-10.7	-7.6	-3.1 (-5.0,-1.2)	0.530	0.001
	Visit 8	-11.0	-8.2	-2.8 (-4.9,-0.7)	0.446	0.009
	Visit 9	-11.8	-9.1	-2.8 (-4.8,-0.7)	0.466	0.007
	Visit 10	-12.1	-9.4	-2.7 (-4.8,-0.6)	0.447	0.012

* LS Mean, Effect Size and P-value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment as a fixed effect, and Baseline value as a covariate. A negative difference in LS Mean (S-877503 - Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14]

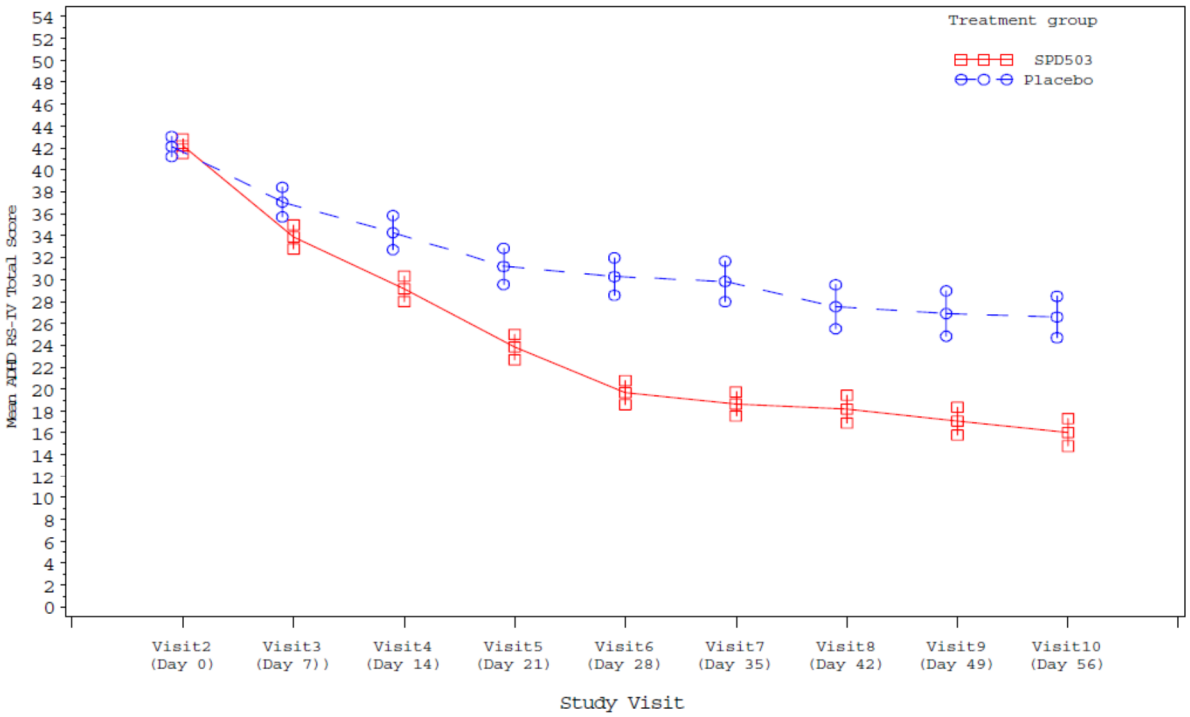
(B)　副次評価項目

(a)　ADHD-RS-IV 合計スコア (観測時点別)

FAS における，観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値を図 2.7.6.14-2 に，観測時点別のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.14-10 に，ベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.14-11 に示す.

ベースラインでの ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，投与群間で同程度であった (S-877503 群 42.3 ± 7.70，プラセボ群 42.3 ± 8.08)．投与後，S-877503 群では，プラセボ群と比較して Visit 3 (Day 7) に ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの統計的に有意 (P≤ 0.05) かつ大きな減少 (改善を示す) がみられ，Visit 10 (Day 56) まで持続した (ANCOVA，FAS)．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，S-877503 群で−23.8 ± 14.43，プラセボ群で−11.4 ± 12.65 であった．ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 群で−23.8，プラセボ群で−11.5 であり，効果サイズは 0.916 (P < 0.001) であった.

図 2.7.6.14-2　観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値 (FAS)



Note: Error bars extend one standard error of the mean above and below the mean.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Figure 5]

表 2.7.6.14-10 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の要約 (FAS)

		S-877503 (N=136)		Placebo (N=78)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)	n	136		78	
	Mean (SD)	42.3 (7.70)		42.3 (8.08)	
	Median	44.0		43.5	
	Min, Max	25, 54		26, 54	
Visit 3 (Day 7)	n	130	130	74	74
	Mean (SD)	33.9 (12.36)	-8.5 (10.53)	37.1 (11.65)	-5.0 (11.34)
	Median	36.0	-6.0	39.5	-2.0
	Min, Max	7, 54	-43, 9	6, 54	-42, 15
Visit 4 (Day 14)	n	127	127	67	67
	Mean (SD)	29.1 (13.04)	-13.2 (11.97)	34.3 (12.76)	-8.1 (11.34)
	Median	29.0	-12.0	33.0	-5.0
	Min, Max	3, 54	-41, 10	6, 54	-37, 17
Visit 5 (Day 21)	n	120	120	65	65
	Mean (SD)	23.8 (12.78)	-18.5 (12.85)	31.2 (13.31)	-11.0 (12.26)
	Median	22.5	-18.5	30.0	-8.0
	Min, Max	0, 54	-50, 9	0, 54	-46, 12
Visit 6 (Day 28)	n	114	114	63	63
	Mean (SD)	19.7 (11.76)	-22.7 (11.81)	30.3 (13.59)	-12.2 (12.01)
	Median	18.0	-22.0	30.0	-9.0
	Min, Max	0, 49	-53, 10	2, 54	-45, 6
Visit 7 (Day 35)	n	113	113	57	57
	Mean (SD)	18.6 (11.85)	-23.8 (11.54)	29.8 (13.97)	-12.5 (12.32)
	Median	17.0	-25.0	28.0	-10.0
	Min, Max	0, 51	-47, 9	2, 54	-43, 7
Visit 8 (Day 42)	n	111	111	52	52
	Mean (SD)	18.2 (13.26)	-24.3 (12.25)	27.5 (14.49)	-14.2 (13.59)
	Median	17.0	-25.0	27.0	-12.5
	Min, Max	0, 52	-52, 7	0, 54	-49, 8
Visit 9 (Day 49)	n	110	110	49	49
	Mean (SD)	17.1 (13.38)	-25.4 (12.86)	26.9 (14.46)	-14.8 (14.18)
	Median	13.0	-25.0	26.0	-15.0
	Min, Max	0, 54	-53, 7	0, 54	-50, 7
Visit 10 (Day 56)	n	108	108	48	48
	Mean (SD)	16.0 (12.93)	-26.4 (12.52)	26.6 (13.14)	-14.8 (13.62)
	Median	13.0	-27.0	26.0	-14.0
	Min, Max	0, 54	-53, 7	0, 54	-48, 8
Endpoint*	n	130	130	75	75
	Mean (SD)	18.5 (14.62)	-23.8 (14.43)	30.8 (13.28)	-11.4 (12.65)
	Median	15.0	-26.0	32.0	-10.0
	Min, Max	0, 54	-53, 9	0, 54	-48, 8

* Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV obtained post Baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 22]

表 2.7.6.14-11　ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果 (FAS)

		LS Mean				
Analysis	Visit	S-877503	Placebo	Difference in LS Mean S-877503 - Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
ANCOVA*	Visit 3	-8.4	-5.0	-3.4 (-6.5,-0.3)	0.318	0.030
	Visit 4	-13.2	-8.1	-5.1 (-8.5,-1.6)	0.438	0.004
	Visit 5	-18.5	-11.0	-7.5 (-11.2,-3.8)	0.613	<0.001
	Visit 6	-22.8	-12.2	-10.6 (-14.1,-7.0)	0.919	<0.001
	Visit 7	-23.8	-12.5	-11.3 (-15.0,-7.6)	0.980	<0.001
	Visit 8	-24.2	-14.4	-9.8 (-14.0,-5.7)	0.787	<0.001
	Visit 9	-25.3	-15.0	-10.3 (-14.7,-5.9)	0.797	<0.001
	Visit 10	-26.3	-15.1	-11.1 (-15.4,-6.9)	0.901	<0.001
	Endpoint†	-23.8	-11.5	-12.3 (-16.2,-8.5)	0.916	<0.001

* LS Mean, Effect Size and P-value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment as a fixed effect, and Baseline value as a covariate. A negative difference in LS Mean (S-877503 - Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

† Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV obtained post Baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 23]

(b)　実用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア (観測時点別)

投与期間中の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの減少 (改善を示す) の平均値は，プラセボと比較して S-877503 の各実用量で概ね大きかった．ベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，プラセボで−11.4 ± 12.65，S-877503 1 mg で−19.4 ± 15.10, 2 mg で−21.0 ± 14.81, 3 mg で−27.4 ± 13.18, 4 mg で−22.3 ± 15.15 であった．本治験は用量調節試験であり，用量反応性を解釈するには限界があった．

(c)　体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア (観測時点別)

投与期間中の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの減少 (改善を示す) の平均値は，プラセボと比較して S-877503 の各体重換算用量で概ね大きかった．ベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，プラセボで−11.4 ± 12.65，体重換算用量 0.01～0.04 mg/kg で−17.5 ± 15.29，0.05～0.08 mg/kg で−22.5 ± 13.08，0.09～0.12 mg/kg で−27.3 ± 14.76, 0.13～0.16 mg/kg で−24.8 ± 16.55 であった．本治験は用量調節試験であり，用量反応性を解釈するには限界があった．

(d)　ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

FAS における，エンドポイントでの 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を表 2.7.6.14-12 に，観測時点別のベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.14-13 に示す．

ベースラインでの ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 (標準偏差) は，投与群間で同程度であった (S-877503 群 20.4 ± 5.09，プラセボ群 20.4 ± 5.31)．投与後，S-877503 群では，プラセボ群と比較して 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統計的に有意 (P≤0.05) かつ大きな減少 (改善を示す) が Visit 3 (Day 7) から認められ，Visit 10 (Day 56) まで持続した (ANCOVA，FAS)．ベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，S-877503 群で−11.8 ± 7.54，プラセボ群で−5.2 ± 7.01 であった．ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 群で−11.7，プラセボ群で−5.3 であり，効果サイズは 0.925 (P < 0.001) であった．

表 2.7.6.14-12　エンドポイントでの 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の要約 (FAS)

		S-877503 (N=136)		Placebo (N=78)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)	n	136		78	
	Mean (SD)	20.4 (5.09)		20.4 (5.31)	
	Median	21.0		21.0	
	Min, Max	3, 27		5, 27	
Endpoint*	n	130	130	75	75
	Mean (SD)	8.7 (7.69)	-11.8 (7.54)	15.1 (7.30)	-5.2 (7.01)
	Median	6.0	-12.0	16.0	-3.0
	Min, Max	0, 27	-27, 3	0, 27	-24, 11

* Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV obtained post baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 27]

表 2.7.6.14-13　観測時点別の 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の解析結果 (FAS)

		LS Mean				
Analysis	Visit	S-877503	Placebo	Difference in LS Mean S-877503 - Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
ANCOVA*	Visit 3	-4.7	-2.0	-2.6 (-4.3,-0.9)	0.440	0.003
	Visit 4	-6.7	-3.7	-2.9 (-4.8,-1.1)	0.480	0.002
	Visit 5	-9.5	-4.9	-4.6 (-6.5,-2.6)	0.712	<0.001
	Visit 6	-11.4	-5.5	-6.0 (-7.9,-4.1)	0.972	<0.001
	Visit 7	-12.0	-5.8	-6.2 (-8.1,-4.2)	1.008	<0.001
	Visit 8	-12.1	-7.0	-5.1 (-7.2,-2.9)	0.775	<0.001
	Visit 9	-12.5	-6.8	-5.7 (-8.0,-3.4)	0.831	<0.001
	Visit 10	-12.8	-7.1	-5.7 (-8.0,-3.4)	0.858	<0.001
	Endpoint†	-11.7	-5.3	-6.5 (-8.5,-4.5)	0.925	<0.001

* LS Mean, Effect Size and P-value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment as a fixed effect, and Baseline value as a covariate. A negative difference in LS Mean (S-877503 - Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

† Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV obtained post baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 28]

(e)　ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア

FAS における，エンドポイントでの 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変化量を表 2.7.6.14-14 に，観測時点別のベースラインからの変化量の解析結果

を表 2.7.6.14-15 に示す.

ベースラインでの ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値 (標準偏差) は，投与群間で同程度であった (S-877503 群 21.9 ± 4.04, プラセボ群 21.9 ± 4.08). 投与後, S-877503 群では，プラセボ群と比較して 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統計的に有意 ($P \leq 0.05$) かつ大きな減少 (改善を示す) が Visit 4 (Day 14) から認められ，Visit 10 (Day 56) まで持続した (ANCOVA，FAS). ベースラインからエンドポイントまでの変化量の平均値 (標準偏差) は，S-877503 群で−12.0 ± 7.68，プラセボ群で−6.2 ± 6.67 であった．ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 群で−12.0，プラセボ群で−6.2 であり，効果サイズは 0.822 ($P < 0.001$) であった.

表 2.7.6.14-14　エンドポイントでの 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変化量の要約 (FAS)

		S-877503 (N=136)		Placebo (N=78)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)	n	136		78	
	Mean (SD)	21.9 (4.04)		21.9 (4.08)	
	Median	23.0		23.0	
	Min, Max	7, 27		10, 27	
Endpoint*	n	130	130	75	75
	Mean (SD)	9.8 (7.69)	-12.0 (7.68)	15.7 (6.93)	-6.2 (6.67)
	Median	8.0	-13.0	17.0	-7.0
	Min, Max	0, 27	-27, 6	0, 27	-24, 4

* Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV obtained post baseline and before first dose taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 31]

表 2.7.6.14-15　観測時点別の 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変化量の解析 (FAS)

		LS Mean				
Analysis	Visit	S-877503	Placebo	Difference in LS Mean S-877503 - Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
ANCOVA*	Visit 3	-3.8	-3.0	-0.8 (-2.3,0.8)	0.143	0.327
	Visit 4	-6.5	-4.4	-2.2 (-4.0,-0.3)	0.353	0.020
	Visit 5	-9.0	-6.1	-2.9 (-4.9,-1.0)	0.455	0.004
	Visit 6	-11.3	-6.7	-4.6 (-6.5,-2.8)	0.781	<0.001
	Visit 7	-11.8	-6.7	-5.1 (-7.0,-3.2)	0.848	<0.001
	Visit 8	-12.1	-7.4	-4.7 (-6.9,-2.5)	0.713	<0.001
	Visit 9	-12.7	-8.2	-4.6 (-6.8,-2.3)	0.686	<0.001
	Visit 10	-13.5	-8.1	-5.4 (-7.6,-3.2)	0.844	<0.001
	Endpoint†	-12.0	-6.2	-5.8 (-7.9,-3.8)	0.822	<0.001

* LS Mean, Effect Size and P-value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment as a fixed effect, and Baseline value as a covariate. A negative difference in LS Mean (S-877503 - Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

† Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV obtained post Baseline and before first dose taper medication.

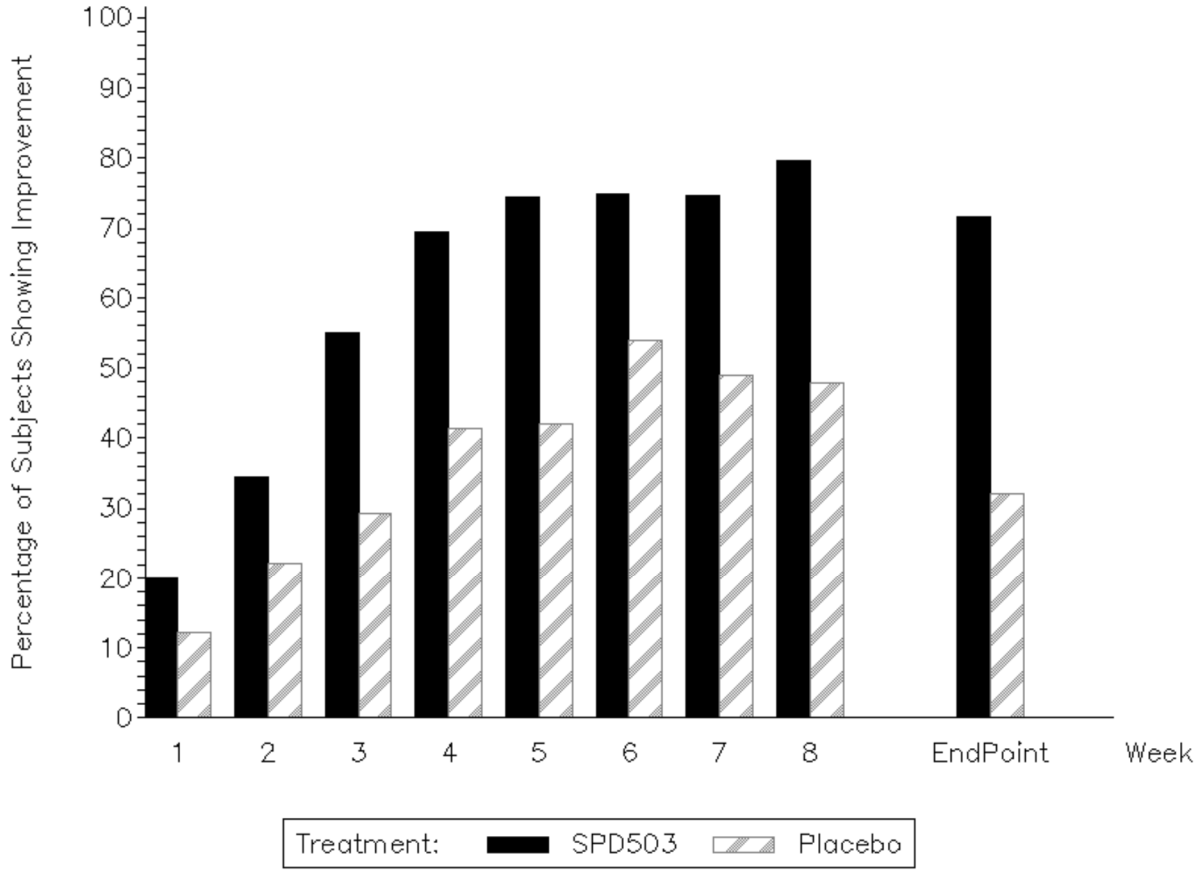
[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 32]

(f) 臨床全般改善度 (CGI-I)

FAS における，漸減前の各投与週数及びエンドポイントで CGI-I の改善 (著明改善及び中等度改善) が認められた被験者の割合を図 2.7.6.14-3 に，エンドポイントでの CGI-I の要約及び解析結果を表 2.7.6.14-16 に示す.

各投与週数及びエンドポイントで改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して S-877503 群で高く，S-877503 群では Week 8 で最も高かった．エンドポイントで改善が認められた被験者の割合は，S-877503 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に (P < 0.001) 高かった (71.5% vs. 32.0%).

図 2.7.6.14-3 各投与週数及びエンドポイントで CGI-I の改善が認められた被験者の割合 (FAS)



Note: Improvement includes CGI-I categories of 'very much improved' and 'much improved'.
Note: Endpoint is the last non-missing assessment obtained post-baseline and before first dose taper medication.
[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Figure 10]

表 2.7.6.14-16 エンドポイントでの CGI-I の要約及び解析結果 (FAS)

Visit	CGI-I	S-877503 (N=136) # (%) Subjects	Placebo (N=78) # (%) Subjects	P-Value*
Endpoint†	n	130	75	<0.001
	Very much improved	61 (46.9)	9 (12.0)	
	Much improved	32 (24.6)	15 (20.0)	
	Minimally improved	16 (12.3)	20 (26.7)	
	No change	17 (13.1)	27 (36.0)	
	Minimally worse	3 (2.3)	3 (4.0)	
	Much worse	1 (0.8)	1 (1.3)	
	Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Improvement	93 (71.5)	24 (32.0)	<0.001
	No Improvement	37 (28.5)	51 (68.0)	

* P-value is based on Cochran Mantel Haenzsel statistic comparing the two treatment groups.
† Endpoint is the last non-missing assessment obtained post-baseline and before first dose taper medication.
Note: Improvement includes CGI-I categories 'very much improved' and 'much improved'. No improvement includes all other categories.
Note: Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 35]

(g) 臨床全般重症度 (CGI-S)

エンドポイントでの CGI-S の分類別解析及び投与群間の比較結果を表 2.7.6.14-17 に示す.

ベースラインでの CGI-S の分類の分布に投与群間で統計的有意差は認められなかった. 両群においてベースラインで多く報告されたカテゴリは, 中等度の疾患 (S-877503 群 30.9%, プラセボ群 32.1%) 及びやや重度の疾患 (S-877503 群 56.6%, プラセボ群 52.6%) であった.

エンドポイントで正常と判定された被験者の割合は, S-877503 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に (P < 0.001) 高く (19.2% vs. 4.0%), やや重度の疾患以下と判定された被験者の割合は, S-877503 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった (13.1% vs. 36.0%).

表 2.7.6.14-17 エンドポイントでの CGI-S の要約及び解析結果 (FAS)

Visit	CGI-S	S-877503 (N=136) # (%) Subjects	Placebo (N=78) # (%) Subjects	P-Value*
Baseline	n	136	78	0.875
	Normal, not at all ill	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Borderline mentally ill	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Mildly ill	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Moderately ill	42 (30.9)	25 (32.1)	
	Markedly ill	77 (56.6)	41 (52.6)	
	Severely ill	15 (11.0)	11 (14.1)	
	Among the most extremely ill subjects	2 (1.5)	1 (1.3)	
Endpoint†	n	130	75	<0.001
	Normal, not at all ill	25 (19.2)	3 (4.0)	
	Borderline mentally ill	33 (25.4)	6 (8.0)	
	Mildly ill	29 (22.3)	15 (20.0)	
	Moderately ill	26 (20.0)	24 (32.0)	
	Markedly ill	13 (10.0)	22 (29.3)	
	Severely ill	4 (3.1)	5 (6.7)	
	Among the most extremely ill subjects	0 (0.0)	0 (0.0)	

* P-value is based on Cochran Mantel Haenzsel statistic comparing the two treatment groups.
† Endpoint is the last non-missing assessment obtained post-baseline and before first dose taper medication.
Note: Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 36]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

安全性解析対象集団における，治験薬投与量及び投与期間の要約を表 2.7.6.14-18 に示す．

投与期間の中央値は，S-877503 群 (9 週間) とプラセボ群 (8.93 週間) で同程度であった．

総曝露日数及び総曝露年数は，S-877503 群 (7440 日，20.4 年) でプラセボ群 (3828 日，10.5 年) の約 2 倍であり，2:1 の無作為割付け比と一致した．

全体として，いずれの群でも多くの被験者 [S-877503 群 80.9% (136 例中 110 例)，プラセボ群 61.5% (78 例中 48 例)] が 57 日以上の投与を受けた．

表 2.7.6.14-18 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	Statistic	S-877503 (N=136)	Placebo (N=78)	Total (N=214)
Length of Exposure (weeks)	n	136	78	214
	Mean (SD)	7.82 (2.608)	7.01 (2.955)	7.52 (2.760)
	Median	9.00	8.93	9.00
	Min, Max	0.1, 10.1	0.3, 9.7	0.1, 10.1
Length of Exposure Category (Days)	n	136	78	214
1-7	n (%)	6 (4.4)	5 (6.4)	11 (5.1)
8-14	n (%)	4 (2.9)	5 (6.4)	9 (4.2)
15-21	n (%)	6 (4.4)	2 (2.6)	8 (3.7)
22-28	n (%)	5 (3.7)	5 (6.4)	10 (4.7)
29-35	n (%)	1 (0.7)	2 (2.6)	3 (1.4)
36-42	n (%)	2 (1.5)	6 (7.7)	8 (3.7)
43-49	n (%)	2 (1.5)	4 (5.1)	6 (2.8)
50-56	n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.5)
57-63	n (%)	80 (58.8)	33 (42.3)	113 (52.8)
>63	n (%)	30 (22.1)	15 (19.2)	45 (21.0)
Total Days Exposed	# of Days	7440	3828	11268
Total Years Exposed	# of Days	20.4	10.5	30.9

Note: Length of Exposure = last dose date - first dose date + 1.
Note: Total number of days exposed is the total number of days over all subjects.
Note: Total number of years exposed is the total number of years over all subjects.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 41]

(B) 有害事象の要約

安全性解析対象集団に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.14-19 に示す.

治験期間中に重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった.

全体として，有害事象の発現率はプラセボ群と比較して S-877503 群で高かった．有害事象 [投与前の徴候及び症状 (PTSS)，TEAE 及び投与後の有害事象を含む] は，S-877503 群では 115 例 (84.6%) に 502 件，プラセボ群では 47 例 (60.3%) に 129 件発現した.

PTSS は，S-877503 群で 19 例 (14.0%)，プラセボ群で 7 例 (9.0%) に発現した.

早期中止に至った PTSS は，S-877503 群で 2 例 (1.5%)，プラセボ群で 1 例 (1.3%) に発現した.

TEAE は，S-877503 群で 114 例 (83.8%)，プラセボ群で 45 例 (57.7%) に発現した．治験薬と因果関係のある TEAE は，S-877503 群で 100 例 (73.5%)，プラセボ群で 27 例 (34.6%) に発現した．高度 TEAE 及び早期中止に至った TEAE は S-877503 群でのみ発現し，それぞれ 14 例 (10.3%) 及び 12 例 (8.8%) に発現した.

投与終了後の有害事象の発現率は両群で低かった [S-877503 群 3 例 (2.2%)，プラセボ群 1 例 (1.3%)].

表 2.7.6.14-19 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		S-877503 (N=136) # (%) Subjects	# AEs	Placebo (N=78) # (%) Subjects	# AEs
Total Adverse Events (AEs)	Total	115 (84.6)	502	47 (60.3)	129
	PTSS	19 (14.0)	27	7 (9.0)	9
	TEAE	114 (83.8)	472	45 (57.7)	118
	Post Treatment AE	3 (2.2)	3	1 (1.3)	2
Severe AEs	Total	14 (10.3)	18	0 (0.0)	0
	PTSS	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	TEAE	14 (10.3)	18	0 (0.0)	0
	Post Treatment AE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious AEs	Total	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	PTSS	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	Post Treatment AE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Related AEs	Total	100 (73.5)	323	27 (34.6)	42
	PTSS	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	TEAE	100 (73.5)	323	27 (34.6)	42
	Post Treatment AE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
AEs Leading to Discontinuation	Total	14 (10.3)	21	1 (1.3)	1
	PTSS	2 (1.5)	2	1 (1.3)	1
	TEAE	12 (8.8)	19	0 (0.0)	0
	Post Treatment AE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
AEs Leading to Death	Total	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	PTSS	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	Post Treatment AE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse events were coded using the MedDRA Version 7.0.
Note: PTSS=Pre Treatment Sign and Symptom, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Treatment-Emergent Adverse Events are defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 43]

(C) 有害事象・副作用の一覧

安全性解析対象集団で，いずれかの群で 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.14-20 に，いずれかの群で 5%以上に発現した，治験薬と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.14-21 に示す.

TEAE の発現率は，プラセボ群と比較して S-877503 群で高かった [S-877503 群 83.8% (136 例中 114 例)，プラセボ群 57.7% (78 例中 45 例)]. S-877503 群で発現率の高かった主な TEAE は，傾眠 (50.7%)，頭痛 (22.1%)，鎮静 (13.2%)，上腹部痛 (11.8%) 及び疲労 (11.0%) であった. プラセボ群で発現率の高かった主な TEAE は, 頭痛 (17.9%) 及び嘔吐 (6.4%) であった.

発現率の高かった TEAE のうち, 傾眠 (50.7% vs. 5.1%), 頭痛 (22.1% vs. 17.9%), 鎮静 (13.2% vs. 1.3%)，上腹部痛 (11.8% vs. 2.6%)，疲労 (11.0% vs. 5.1%)，易刺激性 (7.4% vs. 2.6%) 及び最低血圧低下 (5.9% vs. 1.3%) は，プラセボ群と比較して S-877503 群で発現率が高く，感情

不安定 (1.5% vs. 5.1%) は S-877503 群と比較してプラセボ群で発現率がやや高かった.

治験薬と因果関係のある TEAE の発現率は，プラセボ群 [34.6% (78 例中 27 例)] と比較して S-877503 群 [73.5% (136 例中 100 例)] で高かった．S-877503 群で発現率の高かった，治験薬と因果関係のある主な TEAE は，傾眠 (48.5%)，頭痛 (16.2%)，鎮静 (13.2%)，上腹部痛 (8.8%) 及び疲労 (8.1%) であった．プラセボ群で発現率の高かった，治験薬と因果関係のある主な TEAE は，頭痛 (7.7%) 及び傾眠 (5.1%) であった.

治験薬と因果関係のある TEAE は，ほぼ全てが軽度又は中等度であり，いずれも非重篤であった．また，治験薬と因果関係のある TEAE のほぼ全てが自然に，あるいは薬物療法又は治験薬の減量により回復した.

治験薬と因果関係のある TEAE による治験中止は，S-877503 群で 11 例 (8.1%，被験者 ID 02-003，02-006，03-011，04-009，05-006，08-007，08-008，09-005，09-013，29-006 及び 38-001) に認められ，プラセボ群では認められなかった.

表 2.7.6.14-20　いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	S-877503 (N=136)	Placebo (N=78)
System Organ Class Preferred Term	# (%) Subjects	# (%) Subjects
Any TEAE	114 (83.8)	45 (57.7)
神経系障害		
傾眠	69 (50.7)	4 (5.1)
頭痛	30 (22.1)	14 (17.9)
鎮静	18 (13.2)	1 (1.3)
浮動性めまい	7 (5.1)	3 (3.8)
胃腸障害		
上腹部痛	16 (11.8)	2 (2.6)
嘔吐	9 (6.6)	5 (6.4)
悪心	4 (2.9)	4 (5.1)
全身障害および投与局所様態		
疲労	15 (11.0)	4 (5.1)
精神障害		
易刺激性	10 (7.4)	2 (2.6)
感情不安定	2 (1.5)	4 (5.1)
臨床検査		
最低血圧低下	8 (5.9)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	4 (2.9)	4 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咽喉頭疼痛	4 (2.9)	4 (5.1)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 7.0.
Note: Treatment-Emergent Adverse Events are defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 45]

表 2.7.6.14-21　いずれかの投与群で 5%以上に発現した，治験薬と因果関係のある TEAE (安全性解析対象集団)

	S-877503 (N=136)	Placebo (N=78)
System Organ Class Preferred Term	# (%) Subjects	# (%) Subjects
Any Treatment-Related TEAE	100 (73.5)	27 (34.6)
神経系障害		
傾眠	66 (48.5)	4 (5.1)
頭痛	22 (16.2)	6 (7.7)
鎮静	18 (13.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	7 (5.1)	2 (2.6)
胃腸障害		
上腹部痛	12 (8.8)	1 (1.3)
全身障害および投与局所様態		
疲労	11 (8.1)	3 (3.8)
臨床検査		
最低血圧低下	8 (5.9)	1 (1.3)
精神障害		
易刺激性	7 (5.1)	2 (2.6)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 7.0.
Note: Treatment-Emergent Adverse Events are defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 46]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び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 TEAE を表 2.7.6.14-22 に，一覧を表 2.7.6.14-23 に示す.

投与中止に至った TEAE は，S-877503 群で 12 例 (8.8%) に認められ，プラセボ群では認められなかった. S-877503 群で最も発現率の高かった, 投与中止に至った TEAE は, 鎮静 (2.9%) 及び傾眠 (2.9%) であった.

表 2.7.6.14-22　投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

	S-877503 (N=136)	Placebo (N=78)
System Organ Class Preferred Term	# (%) Subjects	# (%) Subjects
Any TEAE Leading to Withdrawal	12 (8.8)	0 (0.0)
神経系障害		
鎮静	4 (2.9)	0 (0.0)
傾眠	4 (2.9)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)
振戦	1 (0.7)	0 (0.0)
精神障害		
不安	1 (0.7)	0 (0.0)
泣き	1 (0.7)	0 (0.0)
精神運動制止遅滞	1 (0.7)	0 (0.0)
心臓障害		
徐脈	1 (0.7)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害		
嚥下障害	1 (0.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		
水痘	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	1 (0.7)	0 (0.0)
血管障害		
低血圧	1 (0.7)	0 (0.0)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 7.0

Note: Treatment-Emergent Adverse Events are defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 51]

表 2.7.6.14-23　投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
S-877503	02-003	33	男/黒人	9	鎮静 [Sedation]	29	回復	10	軽度	中止	関連あり
	02-006	4	男/黒人	11	振戦 [Tremor]	1	回復	6	中等度	中止	関連あり
	03-011	20	男/白人	8	不安 [Anxiety]	15	未回復	-	軽度	中止	関連なし
					泣き [Crying spells]	15	回復	7	中等度	中止	関連あり
					呼吸困難 [Shortness of breath]	18	回復	4	中等度	中止	関連あり
					嚥下障害 [Trouble swallowing]	18	回復	4	軽度	中止	関連なし
	04-009	40	男/白人	10	精神運動制止遅滞 [Psychomotor retardation]	38	回復	3	中等度	中止	関連あり
	05-006	22	男/白人	11	傾眠 [Somnolence]	15	回復	10	中等度	中止	関連あり
	07-008	9	女/白人	9	水痘 [Chicken pox]	7	回復	20	中等度	中止	関連なし
	08-007	14	男/白人	9	鎮静 [Sedation]	10	回復	8	中等度	中止	関連あり
					徐脈 [Bradycardia]	14	回復	4	中等度	中止	関連あり
					低血圧 [Hypotension]	14	回復	4	軽度	中止	関連あり
					洞性不整脈 [Sinus arrythmia]	14	回復	4	中等度	中止	関連あり
	08-008	19	男/白人	12	頭痛 [Headache]	16	回復	5	中等度	中止	関連あり
					鎮静 [Sedation]	16	回復	5	中等度	中止	関連あり
	09-005	28	男/白人	12	傾眠 [Somnolence]	15	回復	28	中等度	中止	関連あり
	09-013	23	男/白人	12	傾眠 [Somnolence]	7	回復	26	中等度	中止	関連あり
	29-006	24	男/白人	10	傾眠 [Sleepy]	22	回復	3	高度	中止	関連あり
	38-001	15	女/黒人	11	鎮静 [Sedation]	14	回復	3	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 5.3.5.1-05，Table 52, Listing 5]

(F)　臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査のベースラインでの結果及びベースラインからエンドポイントまでの平均変化量に，投与群間で臨床的に注目すべき差は認められなかった．

治験薬投与下で発現した血液学的検査，血液生化学的検査又は尿検査の異常による早期中

止は認められず，重篤な有害事象として報告された異常はなかった．

(G) 血圧及び脈拍数，体重

S-877503 は，ほとんどの被験者で血圧及び脈拍数に軽微な臨床的影響を及ぼすと考えられた．収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は，S-877503 群では主に Visit 3 (Day 7) から減少し始めた後，Visit 8 (Day 42) 又は Visit 9 (Day 49) にベースライン値に向かって増加し始めたが，プラセボ群ではほぼ変化がみられなかった．仰臥位収縮期血圧のベースラインからの低下の平均値は，S-877503 群では，Visit 5 (Day 21) から Visit 9 (Day 49) で最大となり，3.5～4.6 mmHg (観測値の範囲：−40～30 mmHg) であった．同期間のプラセボ群での平均変化量は−0.1～2.6 mmHg (観測値の範囲：−24～22 mmHg) であった．仰臥位拡張期血圧のベースラインからの低下の平均値は，S-877503 群では，Visit 5 (Day 21) 及び Visit 6 (Day 28) に最大となり，3.9 mmHg (観測値の範囲：−22～18 mmHg) であった．同期間のプラセボ群での平均変化量は−0.1～0.1 mmHg (観測値の範囲：−22～22 mmHg) であった．仰臥位脈拍数のベースラインからの減少の平均値は，S-877503 群では，Visit 4 (Day 14) から Visit 8 (Day 42) に最大となり，5.9～6.6 bpm (観測値の範囲：−53～28 bpm) であった．同期間のプラセボ群での平均変化量は−0.7～0.9 bpm (観測値の範囲：−53～27 bpm) であった．用量調節試験である本治験では用量反応性の解釈には限界があり，血圧については一定した用量依存的傾向は認められなかったが，脈拍数については体重換算用量に依存した関係が明らかであった．

体重のベースラインからの増加の平均値に異常は認められず，平均増加量は両投与群で 4 ポンド未満であった．臨床的に重要と考えられる体重の外れ値による早期中止は認められなかった．投与群間で臨床的に注目すべき体重の差は認められなかった．

治験全体 (投与期間中) で，仰臥位血圧 (収縮期及び拡張期)，起立時血圧変動 (収縮期及び拡張期)，脈拍数及び体重の外れ値が認められた被験者数及び割合を表 2.7.6.14-24 に示す．

90 mmHg 未満の仰臥位収縮期血圧が認められた被験者の割合 (39.2% vs. 20.0%) 及びベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合 (27.0% vs. 11.7%) は，S-877503 群でプラセボ群より高かったが，15 mmHg 以上の起立時血圧変動が認められた被験者の割合 (15.4% vs. 22.7%) 及び 100 bpm 以上の脈拍数が認められた被験者の割合 (8.5% vs. 14.7%) は，S-877503 群でプラセボ群より低かった．バイタルサイン及び体重の外れ値の頻度に，投与群間でその他に注目すべき又は臨床的に意味のある差は認められなかった．

表 2.7.6.14-24 治験全体 (投与期間中) で血圧・脈拍数及び体重の外れ値が認められた被験者数及び割合 (安全性解析対象集団)

Pre-Defined Outlier Criteria	S-877503 (N=136)	Placebo (N=78)
n*	130	75
Supine Systolic Blood Pressure, n (%)		
<90 mmHg	51 (39.2)	15 (20.0)
>120 mmHg	15 (11.5)	7 (9.3)
Supine Diastolic Blood Pressure, n (%)		
<50 mmHg	29 (22.3)	15 (20.0)
>80 mmHg	7 (5.4)	2 (2.7)
Postural Orthostatic Blood Pressure†, n (%)		
Diastolic		
≥15 mmHg	20 (15.4)	17 (22.7)
Systolic		
≥30 mmHg	2 (1.5)	2 (2.7)
Pulse, n (%)		
≥50 beats/minute	7 (5.4)	1 (1.3)
≥100 beats/minute	11 (8.5)	11 (14.7)
Body Weight (pounds), n (%)		
Decrease from Baseline ≥7%	0 (0.0)	2 (3.3)
Increase from Baseline ≥7%	31 (27.0)	7 (11.7)

* Number of subjects with vital signs. Body weight: S-877503 n=115 and placebo n=60.
† Postural orthostatic blood pressure is defined as the difference from supine blood pressure measurement to standing blood pressure measurement.
Note: Patients may appear in more than one category.
Note: Overall (On-Therapy) includes all measurements taken while on the investigational product.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 63]

(H) 心電図

(a) 心電図結果 (平均変化量) の推移

心拍数のベースラインからエンドポイントまでの減少の平均値は，プラセボ群 [1.2 bpm (範囲：−31～32 bpm)] と比較して S-877503 群 [11.6 bpm (範囲：−47～23 bpm)] で大きかった. RR 間隔及び非補正 QT 間隔は, プラセボ群 [RR 間隔 13.1 msec (範囲:−357～280 msec), QT 間隔 4.0 msec (範囲:−46～51 msec)] と比較して S-877503 群 [RR 間隔 137.4 msec (範囲:−222～550 msec)，QT 間隔 25.2 msec (範囲：−45～105 msec)] で大きく延長した．QTcP 間隔，QTcF 間隔及び QTcB 間隔 (S-877503 群 vs. プラセボ群) のベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は, それぞれ 6.9 msec (範囲 : −29～43 msec) vs. 2.2 msec (範囲 : −25～58 msec)，5.2 msec (範囲 : −30～43 msec) vs. 2.1 msec (範囲 : −28～59 msec) 及び−5.6 msec (範囲：−56～58 msec) vs. 0.9 msec (範囲：−48～70 msec) であった．PR 間隔及び QRS 間隔については，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった.

(b) 心電図結果 (所見) の変化

S-877503 群では, 136 例中 2 例 (1.5%) に臨床的に重要な心電図所見がエンドポイントで認められた．これらの 2 例の被験者のうち，1 例では，ベースライン時に臨床的に重要な心電図所見が認められていた．プラセボ群では，78 例中 1 例 (1.3%) に心電図の異常所見

がエンドポイントで認められたが，臨床的に重要ではなかった (当該被験者のベースラインでの評価は未実施)．心電図所見の変化が認められた被験者の割合は，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった．

2.7.6.14.3 結論

- CPRS-R:L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に基づき評価した結果，S-877503 はプラセボと比較して ADHD 被験者の反抗性症状の治療に有効であった．プラセボに対する S-877503 の優越性は投与 3 週目からみられた．
- ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の結果から，S-877503 はプラセボと比較して反抗性症状を伴う ADHD 被験者の ADHD 症状の治療に有効であることが裏付けられた．プラセボに対する S-877503 の優越性は投与 1 週目からみられた．ADHD-RS-IV の多動性-衝動性サブスケール及び不注意サブスケールでも，プラセボと比較して S-877503 の有効性が示された．
- CGI-I について，エンドポイントで改善 (著明改善及び中等度改善) が認められた被験者の割合は，プラセボ群での 32.0%に対し，S-877503 群では 71.5%であった ($P < 0.001$)．
- 反抗性症状を伴う ADHD 被験者に 1～4 mg/kg の用量範囲で 9 週間 (中央値) S-877503 を投与した結果，死亡例及び治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった．S-877503 群での投与中止に至った TEAE の発現率は低かった (8.8%)．
- TEAE は，S-877503 群で 114 例 (83.8%)，プラセボ群で 45 例 (57.7%) に報告された．発現率の高かった主な TEAE は，S-877503 群で傾眠 (50.7%)，頭痛 (22.1%)，鎮静 (13.2%)，上腹部痛 (11.8%) 及び疲労 (11.0%)，プラセボ群で頭痛 (17.9%) 及び嘔吐 (6.4%) であった．
- S-877503 は，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果における臨床的に臨床的に重要な影響をおよぼさなかった．
- S-877503 群における，治験期間中の仰臥位収縮期血圧のベースラインからの低下の平均値は，Visit 5 (Day 21) から Visit 9 (Day 49) で最大となり，3.5～4.6 mmHg (観測値の範囲：−40～30 mmHg) であった．S-877503 群における，仰臥位拡張期血圧のベースラインからの低下の平均値は，Visit 5 (Day 21) 及び Visit 6 (Day 28) に最大となり，3.9 mmHg (観測値の範囲：−22～18 mmHg) であった．S-877503 群における，仰臥位脈拍数のベースラインからの減少の平均値は，Visit 4 (Day 14) から Visit 8 (Day 42) に最大となり，5.9～6.6 bpm (観測値の範囲：−53～28 bpm) であった．
- S-877503 群における，エンドポイントでの心拍数，QTcP 間隔，QTcF 間隔及び QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量は，それぞれ−11.6 bpm (範囲：−47～23 bpm)，6.9 msec (範囲：−29～43 msec)，5.2 msec (範囲：−30～43 msec) 及び−5.6 msec (範囲：−56～58 msec) であった．200 msec 以上の PR 間隔，120 msec 以上の QRS 間隔，500 msec 以上の QTcF 間隔又は QTcB 間隔，ベースラインから 60 msec 以上の QTcF 間隔の延長は，投与期間中のいずれの時点でも認められなかった．ベースラインから 60 msec 以上の QTcB 間隔の延長は，投与期間中にプラセボ群の 1 例 (1.7%) で認められた．

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)

[添付資料 5.3.5.1-06]

2.7.6.15.1 試験方法

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-312
実施地域	米国 (52 施設)
種類	多施設共同，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，用量調節
目的	主要目的 ADHD と診断された 13～17 歳の青少年に対して S-877503 を用量調節投与したときの有効性を，ADHD-RS-IV により評価し，プラセボと比較する． 主要な副次目的 • 医師評価による ADHD の臨床全般重症度 (CGI-S) について，S-877503 を用量調節投与した時の効果を CGI-S により評価し，プラセボと比較する． • ADHD に伴う機能障害に対して, S-877503 を用量調節投与したときの変化を Weiss Functional Impairment Rating Scale‑Parent Report (WFIRS-P) の 2 ドメイン (Learning and School Domain，Family Domain) により評価し，プラセボと比較する． その他の副次目的 • 医師評価による ADHD の臨床全般改善度 (CGI-I) について，S-877503 を用量調節投与したときの効果を CGI-I により評価し，プラセボと比較する． • ADHD に伴う機能障害に対して, S-877503 を用量調節投与したときの変化を WFIRS-P の全般スコア及び個々のドメインにより評価し, プラセボと比較する． • S-877503 を用量調節投与したときの安全性及び忍容性を, 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE), 臨床検査, 心電図, バイタルサイン, Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C) ，structured side-effect questionnaire (SSEQ), コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) により評価し，プラセボと比較する． • S-877503 を用量調節投与したときの忍容性を Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) により評価し，プラセボと比較する． • S-877503 の母集団薬物動態モデルを構築するための血液検体を採取する． • Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) – Parent Form により，実行機能と行動調整に及ぼす影響を評価する．
治験デザイン	本治験は，13～17 歳の青少年を対象とし，S-877503 を 1 日 1 回最大 7 mg 投与したときの安全性，有効性及び忍容性を評価する二重盲検，プラセボ対照，無作為化試験であった． 適格な被験者を S-877503 又はプラセボに 1:1 の割合で無作為に割付けた．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．ベースライン Visit (Visit 2) 時に被験者を体重区分に割当て，本治験期間中は体重の減少/増加に関係なく，最初に割当てた体重区分を用いた． 無作為化後，全ての被験者は 7 週間の二重盲検用量調節期間に移行し，各被験者の至適用量に漸増できるようにし, また必要に応じて 1 回の用量減量ができることとした．有害事象のリスクを最小化する一方で，潜在的ベネフィットを最大化するために，用量を調節することとした．治験責任医師は，被験者の体重区分に基づく最大用量まで漸増できることとした．ベースライン Visit (Visit 2) の翌朝に，1 mg/日の用量で投与を開始し，1 週間継続した．その後，1 週間ごとに 1 mg ずつ，体重に基づく最大用量まで増量できることとした．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至適用量を判断することとした．ADHD-RS-IV 合計スコアがベースライン Visit (Visit 2) から 30%以上

項目	内容
	減少し，CGI-I が 1 又は 2 でかつ忍容性が良好な場合は，至適用量に達していると判断された. 全ての被験者に対して初期用量として 1 mg/日の S-877503 又はプラセボを投与した. 本治験は以下の 5 期間で構成された. 1. スクリーニング及びウォッシュアウト期：3～35 日間. 2. 用量調節期：7 週間. 二重盲検下で S-877503 及びプラセボを評価した. 3. 用量維持期：用量調節期を完了した全ての被験者は，用量維持期に移行し，それぞれの至適用量で治験薬を 6 週間投与された. 4. 漸減期：2 週間. 5. 追跡調査期：治験薬の最終投与後 1 週間 (Visit 16) (許容期間は最終投与後 7～9 日).
主な選択基準	同意時に 13～17 歳の男性又は女性であり，スクリーニング来院 (Visit 1) 時に Kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia - present and lifetime version (K-SADS-PL) を用いた詳細な精神医学的評価に基づき，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) 基準で ADHD (混合型サブタイプ，多動性-衝動性サブタイプ，又は不注意サブタイプ) の一次診断を満たす被験者. ベースライン Visit (Visit 2) 時の ADHD-RS-IV 合計スコアが 32 以上, CGI-S スコアが 4 以上，仰臥位及び立位血圧が年齢，性別及び身長に相応な水準の 95 パーセンタイル以内であるもの.
主な除外基準	現在コントロール下 (禁止薬又は行動修正プログラムが必要) あるいは非コントロール下に関わらず，高度な合併性 2 軸障害，あるいは高度な 1 軸障害 [例，心的外傷後ストレス障害，双極性障害，精神病，広汎性発達障害，強迫性障害，物質乱用障害，又は治験責任医師の意見として，S-877503 投与が禁忌である，あるいは有効性又は安全性評価を交絡させる可能性がある他の徴候 (other symptomatic manifestations), 又は双極性障害, 精神病若しくは素行障害の病歴] などの合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) の診断を受けている被験者. さらに，心臓の異常又は心疾患の病歴のある被験者も不適格とした.
目標症例数	280 例 (S-877503 群 140 例，プラセボ群 140 例)
治験薬	S-877503：1，2，3，又は 4 mg 錠 プラセボ錠
投与方法	S-877503 (1 mg，2 mg，3 mg，4 mg) 錠又はプラセボ錠を毎朝経口投与した.
投与期間	投与期間：15 週間 (7 週間の用量調節期，6 週間の用量維持期，及び 2 週間の漸減期).
評価項目	<u>有効性</u> 有効性の主要評価項目は，Visit 13 (Week 13) の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン (Visit 2) からの変化量とした. 有効性は ADHD-RS-IV，CGI-S，CGI-I，BRIEF - Parent Form 及び WFIRS-P を用いて評価した. <u>安全性</u> BPRS-C，C-SSRS，PDSS，有害事象，SSEQ，臨床検査，バイタルサイン，心電図検査，身体的診察.
主な解析方法	<u>有効性の主要解析</u> 有効性の主要解析として，最大の解析対象集団 (FAS) を対象に，Visit 13 (Week 13) での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン (Visit 2) からの変化量を解析した. 混合モデル反復測定 (mixed model repeated measures : MMRM) 解析法により，ベースライン (Visit 2) 以降の用量漸減前の投与来院まで (Visit 3～Visit 13) の全時点でのベースラインからの変化量を解析した. 各来院時での ADHD-RS-IV スコアの実測値について, 平均値及びベースラインスコアからの変化量を投与群別に要約した. <u>主要な副次解析</u> CGI-S スコアを，1 又は 2 (正常/境界性精神障害) のカテゴリ及び ＞2 (軽度以上の精神障害) のカテゴリに分類した. ベースライン (Visit 2) から Visit 13 までの全ての来院及びに評価可能な CGI-S がある最終評価時点で, CGI-S スコアのカテゴリを要約し，体重群で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定により投与群効果を検討した. <u>その他の副次解析</u>

項目	内容
	ADHD-RS-IV の多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意サブスケールスコアのベースライン (Visit 2) から Visit 3～Visit 13 までの変化量を投与群別に要約し，有効性の主要解析と同様に MMRM を用いて解析した． さらに，有効性の副次評価項目として奏効を，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン (Visit 2) からの減少率が 30%以上, かつ CGI-I = 1 又は 2 と定義し, Visit 3～Visit 13 (Week 1～Week 13) 及び評価可能な ADHD-RS-IV 合計スコア/CGI-I がある最終評価時点で, 各カテゴリの被験者数及び被験者の割合を投与群別に要約した．また，体重群で層別化した CMH 検定により投与効果を検討した．Visit 3～Visit 13 (Week 1～Week 13) 及び評価可能なスコアがある最終評価時点で，ADHD-RS-IV 合計スコアが 18 以下及び 18 超の被験者数及び被験者の割合を投与群別に要約した．また，体重群で層別化した CMH 検定により投与効果を検討した．Visit 13 までの各評価時点及び最終評価時点での CGI-I 及び CGI-S を要約した．また，体重群で層別化した CMH 検定により投与群効果を検討した． CGI-I については，改善 (非常に良く改善された，良く改善された) 及び未改善 (それ以外) の 2 値カテゴリでに分類した場合の解析も行った． 安全性解析 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 12.1 を用いてコード化した．TEAE，バイタルサイン，心電図，臨床検査，PDSS，BPRS-C，C-SSRS 及び SSEQ に基づいて，S-877503 の安全性及び忍容性をプラセボと比較した．
治験期間	最初の被験者の同意取得：2011 年 9 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院：2013 年 5 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.15-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.15-2 に示す．

図 2.7.6.15-1 治験デザイン

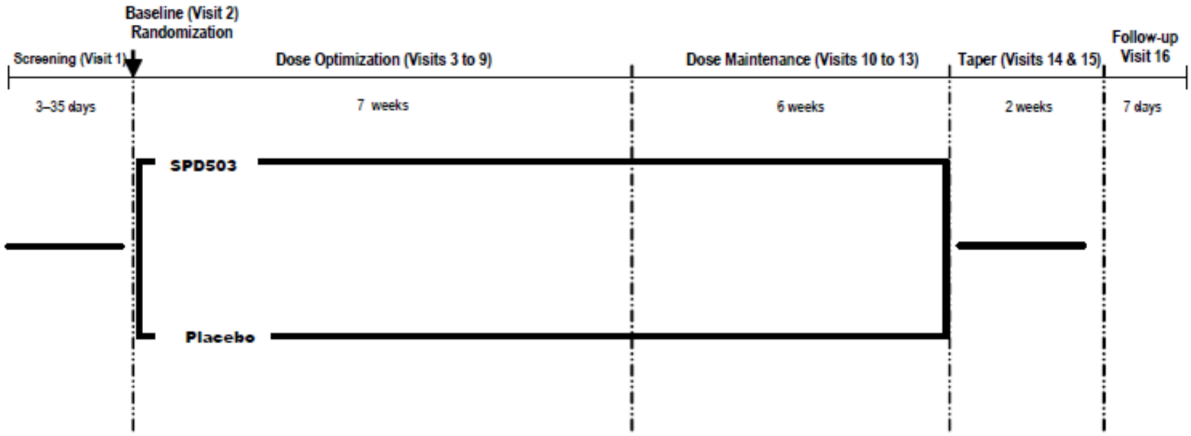


表 2.7.6.15-2 実施スケジュール

Period	Screening [a]	Baseline	Dose Optimization	Dose Maintenance		Dose Tapering	Follow-up
Study Visit [b]	1	2	3-9	10, 11, and 12	13/ Final Maintenance; Early Termination	Visits 14-15	16
Time of Visit(s)	Day -35 to -3	Day 0	Weeks 1-7	Weeks 8, 9, and 11	Week 13	Weeks 14-15	Week 16
Informed consent/ assent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X [c]	X					
Prior Psychoactive Medication Questionnaire		X					
Washout	X						
IRT	X	X	X	X	X	X	
Psychiatric evaluation (K-SADS-PL)	X	X [c]					
CPRS-R:L Oppositional Subscale		X					
Medical and medication history	X [d]						
Saliva sample [e]		X					
Blood sample for pharmacokinetic sample analysis [f]			X (Visits 5 and 7)	X (Visit 11)			
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X		
CGI – S		X	X	X	X		
CGI – I			X	X	X		
WFIRS-P		X	X (Visit 9)	X (Visit 11)	X		
BRIEF – Parent Form		X	X (Visit 9)	X (Visit 11)	X		
Adverse events [g]	X	X	X	X	X	X	X
Structured Side Effect Questionnaire		X	X	X	X	X	X
Laboratory tests [h]	X	X [i]			X		
Pregnancy test	X [j]	X [k]	X [k] (Visit 9)		X [j]		
Drug and alcohol screen	X						
Vital signs [l]	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X	X [m]			X		
Physical examination	X				X		
BPRS-C		X	X (Visits 4 and 8)	X (Visit 10)	X	X (Visit 14)	X
C-SSRS [n]	X	X	X	X	X	X	X
PDSS		X	X	X	X		
Assessment of subject study continuation		X	X	X	X		
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X
Investigational product dispensed		X	X	X	X [o]	X [o]	
Investigational product return/compliance			X	X	X	X	

a Following successful screening, a site representative contacted the subject to instruct the subject on discontinuing any prohibited medication for the Washout Period.

b A visit every 7 (•2) days was permitted for Visits 3–11 and 14-15. A visit every 14 (•2) days was permitted for Visits 12-13. A visit 7 (+2) days after last dose was permitted for the Follow-up Period.

c K-SADS-PL was to be completed at the Screening Visit (Visit 1). If applicable, the K-SADS-PL was to be confirmed at the Baseline Visit (Visit 2) following washout of psychoactive medications (and if >35 days from the Screening Visit [Visit 1]).

d Medical/medication history included the subject's lifetime psychoactive medication and non-pharmacological interventions (behavioral therapy) for ADHD.
e Participants were required to sign a separate informed consent/assent for this substudy and were asked to provide a saliva sample at the Baseline Visit (Visit 2). The saliva sample was optional. See Appendix 4 of the Protocol in Appendix 16.1.1. Note: While it was preferred that the DNA sample be collected at the Baseline Visit (Visit 2), it could have also been collected at any post-baseline visit up to Visit 13.
f The blood samples for pharmacokinetic analyses were optional. Pharmacokinetic data may be combined with similar data from other clinical studies of S-877503 for a population exposure response analysis of effectiveness (ADHD-RS-IV) and key safety variables. Population pharmacokinetic analysis will be described in a separate analysis plan and will be reported as a separate report.
g Adverse events were to be collected from time of consent until 7 days after last dose of investigational product. Appropriate follow-up was to continue until all safety concerns, in the investigator's opinion, were resolved.
h Clinical laboratory tests included hematology, serum chemistry, and urinalysis.
i If Baseline Visit (Visit 2) was within 35 days of the Screening Visit (Visit 1), the Baseline Visit (Visit 2) laboratory tests were not required.
j Serum pregnancy test for all females was to be conducted at the Screening Visit (Visit 1) and Visit 13/Early Termination.
k Urine pregnancy test for all females was to be conducted at the Baseline Visit (Visit 2) and Visit 9.
l Included oral or tympanic temperature, weight, supine and standing blood pressure, and pulse. Height was to be collected at Visits 1 and 13.
m Three ECGs were to be recorded with approximately 5 minutes between each ECG for the Baseline Visit (Visit 2) evaluation.
n C-SSRS "Baseline" version was to be completed at the Screening Visit (Visit 1). C-SSRS "Since Last Visit" version was to be completed for all subsequent visits and additionally at the investigator's discretion (any clinical suspicion of suicidality).
o Tapering dose of investigational product was dispensed at Visits 13 and 14.

ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV=ADHD Rating Scale-IV; BPRS-C= Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CGI-I=Clinical Global Impressions-Improvement; CGI-S= Clinical Global Impressions-Severity; CPRS-R:L=Conners' Parent Rating Scale-Revised Long Form; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; HUI-2/3=Health Utility Index – Mark 2 and Mark 3; IRT=Interactive response technology; K-SADS-PL= Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime Version; WFIRS-P= Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report

2.7.6.15.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した．

(1) 被験者の内訳

全登録被験者の内訳を投与群ごとに表 2.7.6.15-3 に示す．

スクリーニングを受けた 401 例中 314 例が本治験に登録された．本治験を Visit 13，Visit 15 及び Visit 16 まで完了した被験者の割合及び治験を中止した被験者の割合は，投与群間で同程度であった．

中止理由で最も多かったのは効果不十分であり，プラセボ群 (25 例，15.9%) の方が S-877503 群 (9 例，5.7%) よりも被験者の割合が高かった．次に多かった中止理由は，被験者による同意の撤回 [合計 9.2% (29 例), プラセボ群 8.3% (13 例), S-877503 群 10.2% (16 例)] 及び有害事象 [合計 3.8% (12 例)，プラセボ群 1.9% (3 例)，S-877503 群 5.7% (9 例)] であった．

表 2.7.6.15-3 被験者の内訳 (全登録被験者)

	Placebo (N=157) n (%)	S-877503 (N=157) n (%)	Total (N=314) n (%)
Subjects who were:			
Screened			401
Randomized	157 (100.0)	157 (100.0)	314 (100.0)
Safety Population [a]	155 (98.7)	157 (100.0)	312 (99.4)
Full Analysis Set [a]	155 (98.7)	157 (100.0)	312 (99.4)
Completed through Visit 13 [b]	110 (70.1)	117 (74.5)	227 (72.3)
Completed through Visit 15 [c]	103 (65.6)	106 (67.5)	209 (66.6)
Completed through Visit 16 [d]	102 (65.0)	105 (66.9)	207 (65.9)
Early Termination [e]	55 (35.0)	52 (33.1)	107 (34.1)
Reasons for Early Termination			
Adverse event	3 (1.9)	9 (5.7)	12 (3.8)
Protocol violation	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.3)
Withdrawal by subject	13 (8.3)	16 (10.2)	29 (9.2)
Lost to follow-up	4 (2.5)	11 (7.0)	15 (4.8)
Lack of efficacy	25 (15.9)	9 (5.7)	34 (10.8)
Other	7 (4.5)	6 (3.8)	13 (4.1)

a Includes all subjects who received at least 1 dose of investigational product during this study.
b Visit 13 was the last visit before taper and is considered the endpoint for statistical purposes, provided that subjects were still on investigational product.
c Visit 15 includes the Taper Period.
d Visit 16 includes the Follow-up Visit.
e Early termination includes any subject that was randomized but discontinued before Visit 16 (Week 16).
Note: Percentages are based on the number of enrolled (randomized) subjects in each treatment group and total

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 7]

(2) 解析対象集団

FAS 及び安全性解析対象集団は 312 例であった．なお，プラセボ群に割付けられた被験者のうち，2 例は治験薬を投与されなかったため，FAS 及び安全性解析対象集団から除外した．

(3) 被験者の背景因子

安全性解析対象集団における被験者の背景因子を表 2.7.6.15-4 に，疾患背景を表 2.7.6.15-5 に示す．

投与群全体の人口統計学的特性はバランスが取れていた．年齢は平均 14.5 歳 (13～17 歳の範囲) であり，多くは男性 (64.7%)，非ヒスパニック系 (78.8%) 及び白人 (72.8%) であった．

ベースラインの疾患特性は投与群間で類似していた．多くは ADHD の混合型サブタイプ (67.9%) であった．ADHD 診断からの経過年数は平均 5.1 年であり，ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアは平均 39.9 であった．CGI-S スコアの定義から，ベースライン時の疾患の重症度は全被験者で中等度以上であった．

表 2.7.6.15-4 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 155)	S-877503 (N = 157)	Total (N = 312)
n	155	157	312
Age, years			
Mean (SD)	14.6 (1.44)	14.5 (1.35)	14.5 (1.39)
Median	14.0	14.0	14.0
Min, Max	13, 17	13, 17	13, 17
n	155	157	312
Sex, n (%)			
Male	99 (63.9)	103 (65.6)	202 (64.7)
Female	56 (36.1)	54 (34.4)	110 (35.3)
n	155	157	312
Ethnicity			
Hispanic or Latino, n (%)	26 (16.8)	40 (25.5)	66 (21.2)
Not Hispanic or Latino, n (%)	129 (83.2)	117 (74.5)	246 (78.8)
n	155	157	312
Race, n (%)			
White	114 (73.5)	113 (72.0)	227 (72.8)
Black or African American	29 (18.7)	24 (15.3)	53 (17.0)
Asian	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Other [a]	8 (5.2)	17 (10.8)	25 (8.0)
n	155	157	312
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	21.69 (3.239)	22.00 (3.343)	21.85 (3.290)
Median	21.46	21.42	21.44
Min, Max	14.7, 34.1	15.2, 31.1	14.7, 34.1

a Other included biracial, more than 1 race, Ethiopian, and unknown

Note: Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.

BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 8]

表 2.7.6.15-5 疾患背景 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 155)	S-877503 (N = 157)	Total (N = 312)
ADHD subtype, n (%)			
Predominately inattentive	45 (29.0)	46 (29.3)	91 (29.2)
Predominately hyperactiveimpulsive	4 (2.6)	5 (3.2)	9 (2.9)
Combined subtype	106 (68.4)	106 (67.5)	212 (67.9)
Time since ADHD diagnosis (yrs)			
Mean (SD)	5.4 (3.83)	4.8 (3.92)	5.1 (3.88)
Median	6.0	5.0	6.0
Min, Max	0, 15	0, 14	0, 15
Baseline ADHD-RS-IV total score			
Mean (SD)	40.0 (6.11)	39.9 (5.57)	39.9 (5.83)
Median	38.0	39.0	39.0
Min, Max	32, 54	32, 53	32, 54
Baseline CGI-S, n (%)			
Normal, not at all ill	0	0	0
Borderline mentally ill	0	0	0
Mildly ill	0	0	0
Moderately ill	83 (53.5)	87 (55.4)	170 (54.5)
Markedly ill	67 (43.2)	67 (42.7)	134 (42.9)
Severely ill	5 (3.2)	3 (1.9)	8 (2.6)
Among the most extremely ill subjects	0	0	0
Current psychiatric comorbidities, n (%)			
None	136 (87.7)	133 (84.7)	269 (86.2)
Diagnosis of ODD [a]	16 (10.3)	20 (12.7)	36 (11.5)
Other	5 (3.2)	6 (3.8)	11 (3.5)
Significant oppositional symptoms[b], n (%)			
Yes	69 (44.5)	79 (50.3)	148 (47.4)
No	86 (55.5)	78 (49.7)	164 (52.6)

a Diagnosis of ODD per psychiatric history electronic case report form comes from the diagnosis of ODD in the current psychiatric comorbidities section.

b Defined as a CPRS-R:L oppositional subscale score at the Baseline Visit (Visit 2) of ≥9 for males and ≥8 for females.

Note: Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total. Subjects may have more than 1 other psychiatric comorbidity.

ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; CPRS-R:L=Conners' Parent Rating Scale-Revised: Long Form CGI-S=Clinical Global Impressions–Severity; ODD=oppositional defiant disorder; SD=standard deviation

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 9]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

(a) Visit 13 での ADHD-RS-IV 合計スコア

FAS における，Week 13 での ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-6 に示す.

Visit 13 (Week 13) の MMRM 解析では，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの改善は, S-877503 群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に優れていた (P < 0.001). Visit 13 (Week 13) での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は

S-877503 群で−24.552，プラセボ群で−18.527 であった．最小二乗平均値の S-877503 群とプラセボ群との差は−6.026 (95% CI [−8.865，−3.187]，P < 0.001)であり，S-877503 の効果がプラセボよりも優れていることが示唆された．S-877503 とプラセボを比較した効果サイズは 0.52 であった．

表 2.7.6.15-6　Week 13 での ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 − MMRM 解析 (FAS)

	Placebo (N=155)	S-877503 (N=157)
Baseline		
N	155	157
Mean (SD)	40.0 (6.11)	39.9 (5.57)
Visit 13		
N	106	109
Mean (SD)	20.3 (13.35)	14.1 (9.38)
Change from baseline		
Mean (SD)	-19.5 (12.63)	-25.7 (10.09)
Comparison to placebo [a]		
LS mean	-18.527	-24.552
Difference in LS means	NA	-6.026
(95% CI)	NA	-8.865, -3.187
Effect Size	NA	0.52
p-value		<0.001

a　LS Mean, standard error (SE), effect size, and p-value are based on repeated measures analysis for the change from baseline scores at Visits 3-13 (Weeks 1-13), with an unstructured covariance structure, random subject effect, treatment (2 levels), time (11 levels), treatment group-by-time, and weight group (4 levels) as fixed effects and including baseline and baseline-by-time as covariates. Note: A negative difference in LS Mean (S-877503 - placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; NA=not applicable; SD=standard deviation.

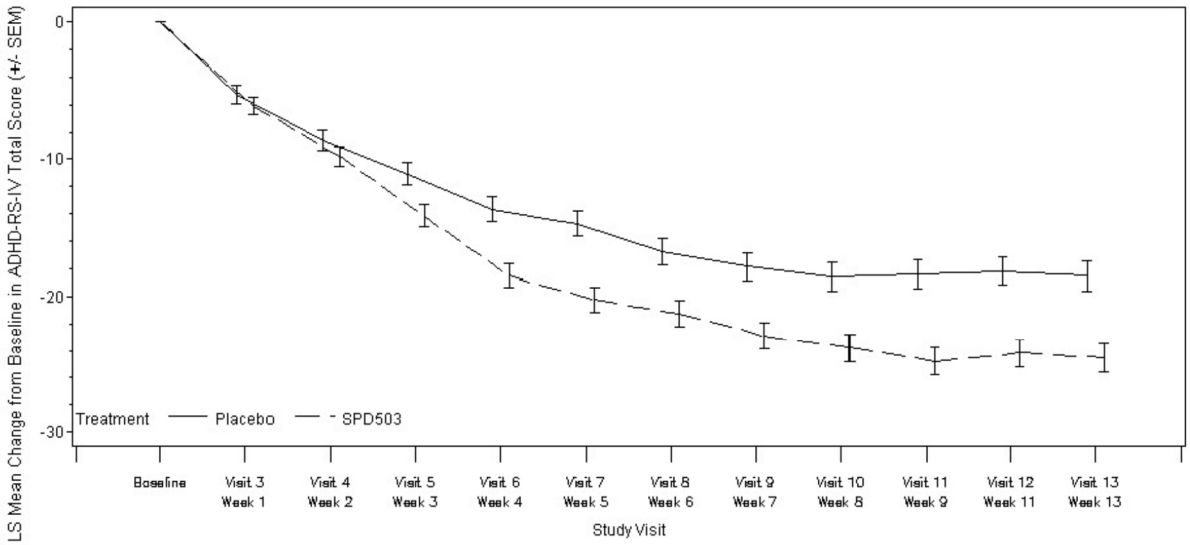
[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 11]

(b)　各来院時での ADHD-RS-IV 合計スコア

FAS 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最小二乗平均値を図 2.7.6.15-2 に示す．

Visit 9～Visit 13 (Week 7～Week 13) の用量維持期間中，S-877503 群ではプラセボ群に対し統計的に有意な改善 (実測値) が一貫して示された (P < 0.001).

図 2.7.6.15-2　ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 − MMRM 解析 (FAS)



ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Figure 2]

(c)　主要有効性項目に対する感度分析

LOCF による Visit 13 (Week 13) での 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，S-877503 群−22.9，プラセボ群−16.5 であり，共分散分析による最小二乗平均値は S-877503 群−23.007，プラセボ群−16.636 であった．最小二乗平均値の S-877503 群とプラセボ群との差は−6.371 (95%CI : −9.052，−3.689) であり，効果サイズは 0.53 であった．投与群間の最小二乗平均値の差は統計的に有意であった (P < 0.001).

FAS における，S-87750 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-7 に示す.

Visit 13 (Week 13) での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの減少量 (改善) の平均値は，S-877503 群のいずれの体重換算用量においてもプラセボ群より高かった.

表 2.7.6.15-7 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアの要約 (FAS)

	Placebo	All Active S-877503	S-877503 0.01-0.04mg/kg	S-877503 0.05-0.08mg/kg	S-877503 0.09-0.12mg/kg
Baseline n Mean (SD)	 155 40.0 (6.11)	 157 39.9 (5.57)			
Visit 13 n Mean (SD)	 106 20.3 (13.35)	 109 14.1 (9.38)	 19 12.4 (7.63)	 58 11.9 (7.71)	 32 19.0 (11.32)
Change from baseline Mean (SD)	 -19.5 (12.63)	 -25.7 (10.09)	 -25.3 (9.38)	 -27.9 (9.02)	 -22.1 (11.45)

Note: Subjects are not assigned to a weight-adjusted dose at baseline, but are tabulated under All Active S-877503 for subjects randomized to S-877503.
ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; FAS=Full Analysis Set; SD=standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 12]

(B) 副次評価項目

(a) CGI-S

FAS における，最終評価時点での CGI-S を表 2.7.6.15-8 に示す.

治験責任医師により最終評価時点の CGI-S が軽度の疾患又はそれより重症と判断された被験者は，S-877503 群の方がプラセボ群よりも少なかった．最終評価時点の 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，S-877503 群の方がプラセボ群よりも有意に高かった (P = 0.010)．正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合の S-877503 群とプラセボ群との差は 14.5% (95%CI：3.6，25.5) であった.

表 2.7.6.15-8 最終評価時点での CGI-S (FAS)

	Placebo (N = 155)	S-877503 (N = 157)
Last on-treatment assessment [a], n	155	154
Normal/borderline mentally ill	56 (36.1)	78 (50.6)
Mildly ill or greater	99 (63.9)	76 (49.4)
p-value [b]		0.010

a Last on-treatment assessment is the last valid assessment obtained after baseline whilst on investigational product and before first dose taper medication.
b p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the treatment groups with weight included as a stratification factor.
CGI-S=Clinical Global Impressions–Severity; FAS=Full Analysis Set
Note: Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 13]

(b) ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

FAS における，Week 13 での 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を表 2.7.6.15-9 に示す.

ベースライン時での ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 (SD) はプラセボ群 16.7 (5.75)，S-877503 群 17.1 (4.93) であり，投与群間で同程度であった．Visit 9 ～Visit 13 (Week 7～Week 13) での 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減少量 (改善) の平均値は，S-877503 群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった (各来院時でいずれも P < 0.001)．Visit 13 (Week 13) (実測値) でのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は，S-877503 群−12.5 (5.50)，プラセボ群−8.9 (6.61) であり，MMRM 解析によるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は S-877503 群−12.056，プラセボ群−8.861 であった．最小二乗平均値の S-877503 群とプラセボ群との差は−3.195 (95% CI：−4.582，−1.808)，効果サイズは 0.56 (P < 0.001) であった.

表 2.7.6.15-9　Week 13 での 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 − MMRM 解析 (FAS)

	Placebo (N = 155)	S-877503 (N = 157)
Baseline		
n	155	157
Mean (SD)	16.7 (5.75)	17.1 (4.93)
Visit 13 (Week 13)		
n	106	109
Mean (SD)	7.5 (6.93)	4.8 (5.13)
Change from baseline		
Mean (SD)	-8.9 (6.61)	-12.5 (5.50)
Comparison to placebo [a]		
LS mean	-8.861	-12.056
Difference in LS means	NA	-3.195
(95% CI)	NA	-4.582, -1.808
Effect size	NA	0.56
p-value		<0.001

a　LS Mean, standard error (SE), effect size, and p-value are based on repeated measures analysis for the change from baseline scores at Visits 3 to 13 (Weeks 1-13), with an unstructured covariance structure, random subject effect, treatment (2 levels), time (11 levels), treatment group-by-time, and weight group (4 levels) as fixed effects and including baseline and baseline-by-time as covariates. Note: A negative difference in LS Mean (S-877503 - placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; NA=not applicable; SD=standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 16]

(c)　ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア

FAS における，Week 13 での 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変化量を表 2.7.6.15-10 に示す.

ベースライン時の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値 (SD) はプラセボ群 23.3 (3.06), S-877503 群 22.8 (3.23)であり , 投与群間で同程度であった. Visit 9～Visit 13 (Week 7～Week 13) での 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減少量 (改善) の平均値は，S-877503 群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった (各来院時でいずれも P≤0.015)．Visit 13 (Week 13) でのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は，S-877503 群−13.3 (6.14)，プラセボ群−10.6 (7.32) であり，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は S-877503 群−12.400，プラセボ群−9.655 であった．MMRM 解析による最小二乗平均値の S-877503 群とプラセボ群との差は−2.745 (95% CI：−4.476，−1.015)，効果サイズは 0.39 (P = 0.002) であった.

表 2.7.6.15-10 Week 13 での 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変化量 － MMRM 解析 (FAS)

	Placebo (N = 155)	S-877503 (N = 157)
Baseline		
n	155	157
Mean (SD)	23.3 (3.06)	22.8 (3.23)
Visit 13 (Week 13)		
n	106	109
Mean (SD)	12.8 (7.73)	9.3 (6.18)
Change from baseline		
Mean (SD)	-10.6 (7.32)	-13.3 (6.14)
Comparison to placebo [a]		
LS mean	-9.655	-12.400
Difference in LS means	NA	-2.745
(95% CI)	NA	-4.476, -1.015
Effect size	NA	0.39
p-value		0.002

a LS Mean, standard error (SE), effect size, and p-value are based on repeated measures analysis for the change from baseline scores at Visits 3 to 13 (Weeks 1-13), with an unstructured covariance structure, random subject effect, treatment (2 levels), time (11 levels), treatment group-by-time, and weight group (4 levels) as fixed effects and including baseline and baseline-by-time as covariates. Note: A negative difference in LS Mean (S-877503 - placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; NA=not applicable; SD=standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 17]

(d) CGI-I

FAS における，最終評価時点での CGI-I を表 2.7.6.15-11 に示す.

CGI-I の個々のスコアの分布の解析から，S-877503 の方がプラセボよりも統計的に有意な改善を示した (P < 0.001). 最終評価時点で，CGI-I の改善が認められた被験者の割合は S-877503 群 (67.5%) の方がプラセボ群 (45.8%) よりも有意に高かった (P < 0.001). さらに，S-877503 群では，Visit 10～Visit 13 (Week 8～Week 13) の用量維持期間を通して，プラセボ群よりも臨床的及び統計的に有意な改善が認められた.

表 2.7.6.15-11 最終評価時点での CGI-I (FAS)

	Placebo (N = 155)	S-877503 (N = 157)
Last on-treatment assessment, n	155	154
Very much improved, n (%)	37 (23.9)	62 (40.3)
Much improved, n (%)	34 (21.9)	42 (27.3)
Minimally improved, n (%)	39 (25.2)	35 (22.7)
No change, n (%)	43 (27.7)	14 (9.1)
Minimally worse, n (%)	2 (1.3)	1 (0.6)
Much worse, n (%)	0	0
Very much worse, n (%)	0	0
p-value [a]		<0.001
Improved [b]	71 (45.8)	104 (67.5)
Not improved [b]	84 (54.2)	50 (32.5)
p-value [a]		<0.001

a p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the respective treatment group to placebo with weight group included as a stratification factor.

b Improvement includes CGI-I categories 'very much improved' and 'much improved.' No improvement includes all other categories.

CGI-I=Clinical Global Impressions–Improvement; FAS=Full Analysis Set

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 20]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

本治験では 155 例がプラセボ, 157 例が S-877503 を投与された. 曝露期間の平均値 (SD) は, プラセボ群で 87.9 (29.77) 日, S-877503 群で 89.9 (28.23) 日であった. 治験薬の曝露期間について, 投与群間に意味ある差はなかった.

(B) 有害事象の要約

安全性解析対象集団に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.15-12 に示す.

TEAE は 267 例に計 1080 件発現し, 各投与群ではプラセボ群 120 例 (77.4%), S-877503 群 147 例 (93.6%)であった. ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった. 本治験中の死亡はなかった. 重篤な TEAE が S-877503 群 4 例及びプラセボ群 2 例に発現した. 中止に至った TEAE は, 合計で 12 例 (プラセボ群 3 例, S-877503 群 9 例) に発現した. 投与量の減量に至った TEAE は, 合計で 29 例 (プラセボ群 8 例, S-877503 群 21 例) に発現した.

表 2.7.6.15-12 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	120 (77.4)	413	147 (93.6)	667
Severe	5 (3.2)	9	15 (9.6)	23
Serious	2 (1.3)	3	4 (2.5)	7
Related [a]	80 (51.6)	176	125 (79.6)	372
Leading to termination	3 (1.9)	3	9 (5.7)	15
Leading to dose reduction	8 (5.2)	11	21 (13.4)	27
Leading to death	0	0	0	0

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population in each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent AEs were defined as AEs that started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment was stopped.
a Relatedness was determined by the investigator.
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event
[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 29]

(C) 有害事象・副作用の一覧

安全性解析対象集団で発現した全ての TEAE を表 2.7.6.15-13 に，治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.15-15 に示す．また，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.15-14 に，いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬投与と関連がある TEAE を表 2.7.6.15-16 に，それぞれ示す．

発現率が高かった TEAE は傾眠であり，プラセボ群 33 例 (21.3%) 及び S-877503 群 69 例 (43.9%) に発現した．S-877503 群で発現率が 10%を超えたその他の TEAE は，頭痛，疲労，浮動性めまい，食欲減退，悪心，鼻咽頭炎，鎮静であった．このうち鎮静及び傾眠の発現率は S-877503 群の方がプラセボ群よりも 2 倍以上高かった．全体として，S-877503 群に発現した TEAE は，一般的な併発疾患及び本薬の既知の安全性プロファイルと一致していた．

治験薬と関連のある有害事象 (治験責任医師による判定) は，プラセボ群 80 例 (51.6%) 及び S-877503 群 125 例 (79.6%) に発現した．発現率の高かった治験薬と関連のある有害事象は傾眠 [プラセボ群 33 例 (21.3%)，S-877503 群 67 例 (42.7%)] であった．S-877503 群での発現率がプラセボ群の 2 倍以上であったその他の TEAE は，疲労 [プラセボ群 14 例 (9.0%)，S-877503 群 31 例 (19.7%)]，鎮静 [プラセボ群 3 例 (1.9%)，S-877503 群 18 例 (11.5%)]，口内乾燥 [プラセボ群 0 例, S-877503 群 10 例 (6.4%)], 易刺激性 [プラセボ群 4 例 (2.6%), S-877503 群 10 例 (6.4%)], 体位性めまい [プラセボ群 3 例 (1.9%), S-877503 群 8 例 (5.1%)] であった．全体として，プラセボ群及び S-877503 群に発現した治験薬と関連のある TEAE に臨床的に意味のある傾向は認められず，S-877503 の既知の作用によるものと一致していた．

表 2.7.6.15-13　全ての TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	120 (77.4)	413	147 (93.6)	667
心臓障害	3 (1.9)	3	10 (6.4)	12
第一度房室ブロック	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
徐脈	0 (0.0)	0	7 (4.5)	8
右脚ブロック	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
動悸	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
洞性徐脈	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
頻脈	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
耳および迷路障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
回転性めまい	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
眼障害	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
霧視	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
胃腸障害	41 (26.5)	70	51 (32.5)	96
腹部不快感	2 (1.3)	2	3 (1.9)	4
腹痛	6 (3.9)	7	9 (5.7)	10
下腹部痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
上腹部痛	7 (4.5)	7	10 (6.4)	11
腹部圧痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
便秘	0 (0.0)	0	5 (3.2)	5
下痢	13 (8.4)	15	12 (7.6)	17
口内乾燥	0 (0.0)	0	12 (7.6)	12
消化不良	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
心窩部不快感	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
胃炎	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
悪心	21 (13.5)	22	19 (12.1)	22
歯の脱落	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
歯痛	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
嘔吐	10 (6.5)	12	9 (5.7)	9
全身障害および投与局所様態	26 (16.8)	29	45 (28.7)	66
無力症	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
悪寒	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
顔面痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
疲労	19 (12.3)	21	35 (22.3)	41
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
易刺激性	6 (3.9)	6	11 (7.0)	13
非心臓性胸痛	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
疼痛	0 (0.0)	0	2 (1.3)	4
発熱	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
不活発	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
口渇	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
慢性胆嚢炎	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
免疫系障害	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
季節性アレルギー	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	40 (25.8)	52	51 (32.5)	65
気管支炎	1 (0.6)	1	2 (1.3)	2
耳感染	0 (0.0)	0	3 (1.9)	3

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
耳垂感染	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
胃腸炎	3 (1.9)	3	6 (3.8)	6
ウイルス性胃腸炎	5 (3.2)	5	6 (3.8)	6
インフルエンザ	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
シラミ寄生	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
鼻咽頭炎	9 (5.8)	9	18 (11.5)	20
外耳炎	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
中耳炎	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
咽頭炎	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
気道感染	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
ライノウイルス感染	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
副鼻腔炎	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2
白癬感染	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
歯膿瘍	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
歯感染	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
上気道感染	12 (7.7)	14	14 (8.9)	15
尿路感染	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
ウイルス感染	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
ウイルス性上気道感染	3 (1.9)	3	1 (0.6)	1
傷害，中毒および処置合併症	14 (9.0)	16	18 (11.5)	22
偶発的過量投与	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
節足動物咬傷	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
鎖骨骨折	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
脳振盪	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
挫傷	3 (1.9)	4	4 (2.5)	4
手骨折	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
頭部損傷	1 (0.6)	1	2 (1.3)	2
損傷	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
関節脱臼	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
関節捻挫	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
四肢損傷	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
投薬過誤	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
筋挫傷	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
爪損傷	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
歯科矯正装置合併症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
骨盤骨折	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
処置による疼痛	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
皮膚裂傷	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
サンバーン	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
手首関節骨折	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
臨床検査	10 (6.5)	14	14 (8.9)	18
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
血圧低下	0 (0.0)	0	3 (1.9)	3
拡張期血圧低下	0 (0.0)	0	5 (3.2)	7
拡張期血圧上昇	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
起立血圧上昇	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
収縮期血圧低下	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
収縮期血圧上昇	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
心拍数減少	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
心拍数増加	1 (0.6)	1	1 (0.6)	2
インフルエンザ血清学的検査陽性	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
起立時心拍数増加	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
甲状腺機能検査異常	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
体重増加	3 (1.9)	3	4 (2.5)	4
代謝および栄養障害	31 (20.0)	40	37 (23.6)	45
食欲障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
食欲減退	21 (13.5)	24	23 (14.6)	27
脱水	0 (0.0)	0	3 (1.9)	3
食欲亢進	13 (8.4)	15	14 (8.9)	15
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.8)	10	7 (4.5)	9
背部痛	1 (0.6)	1	2 (1.3)	2
筋痙縮	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
筋攣縮	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
筋骨格痛	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
筋骨格硬直	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
筋肉痛	4 (2.6)	5	2 (1.3)	3
四肢痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
神経系障害	65 (41.9)	114	114 (72.6)	236
健忘	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
認知障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
浮動性めまい	16 (10.3)	17	25 (15.9)	32
体位性めまい	3 (1.9)	3	8 (5.1)	8
頭痛	28 (18.1)	43	42 (26.8)	64
嗜眠	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
意識消失	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
片頭痛	2 (1.3)	3	1 (0.6)	2
前兆を伴う片頭痛	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
鎮静	3 (1.9)	3	18 (11.5)	21
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
傾眠	33 (21.3)	39	69 (43.9)	102
緊張性頭痛	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
振戦	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
精神障害	22 (14.2)	32	33 (21.0)	50
異常な夢	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
感情不安定	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
不安	3 (1.9)	3	4 (2.5)	4
無感情	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
抑うつ気分	0 (0.0)	0	3 (1.9)	4
うつ病	5 (3.2)	5	1 (0.6)	2
自傷性皮膚症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
不快気分	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
情動障害	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
殺人念慮	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
初期不眠症	2 (1.3)	2	4 (2.5)	4
不眠症	6 (3.9)	7	14 (8.9)	16
中期不眠症	0 (0.0)	0	4 (2.5)	5
気分変化	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
気分動揺	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
神経過敏	2 (1.3)	3	5 (3.2)	6
悪夢	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
睡眠障害	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
社会逃避行動	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
自殺念慮	1 (0.6)	2	0 (0.0)	0
早朝覚醒型不眠症	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	1	2 (1.3)	3
遺尿	1 (0.6)	1	2 (1.3)	2
頻尿	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	3 (1.9)	3	4 (2.5)	4
乳房圧痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
月経困難症	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
月経過多	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
不規則月経	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
卵巣嚢胞破裂	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
骨盤痛	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (7.7)	16	13 (8.3)	16
アレルギー性呼吸器疾患	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
咳嗽	8 (5.2)	8	3 (1.9)	4
鼻出血	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
鼻閉	1 (0.6)	1	2 (1.3)	2
口腔咽頭痛	3 (1.9)	4	5 (3.2)	5
鼻痛	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
扁桃肥大	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
上気道うっ血	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (3.9)	6	11 (7.0)	12
ざ瘡	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
脱毛症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
多汗症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
そう痒症	2 (1.3)	2	3 (1.9)	3
発疹	1 (0.6)	1	5 (3.2)	5
丘疹	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
脂漏	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
蕁麻疹	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
血管障害	4 (2.6)	4	8 (5.1)	9
ほてり	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
低血圧	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
起立性低血圧	3 (1.9)	3	6 (3.8)	7
断薬性高血圧	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 4.2.5]

表 2.7.6.15-14　いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
Preferred Term	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	120 (77.4)	413	147 (93.6)	667
傾眠	33 (21.3)	39	69 (43.9)	102
頭痛	28 (18.1)	43	42 (26.8)	64
疲労	19 (12.3)	21	35 (22.3)	41
浮動性めまい	16 (10.3)	17	25 (15.9)	32
食欲減退	21 (13.5)	24	23 (14.6)	27
悪心	21 (13.5)	22	19 (12.1)	22
鼻咽頭炎	9 (5.8)	9	18 (11.5)	20
鎮静	3 (1.9)	3	18 (11.5)	21
食欲亢進	13 (8.4)	15	14 (8.9)	15
不眠症	6 (3.9)	7	14 (8.9)	16
上気道感染	12 (7.7)	14	14 (8.9)	15
下痢	13 (8.4)	15	12 (7.6)	17
口内乾燥	0	0	12 (7.6)	12
易刺激性	6 (3.9)	6	11 (7.0)	13
上腹部痛	7 (4.5)	7	10 (6.4)	11
腹痛	6 (3.9)	7	9 (5.7)	10
嘔吐	10 (6.5)	12	9 (5.7)	9
体位性めまい	3 (1.9)	3	8 (5.1)	8
咳嗽	8 (5.2)	8	3 (1.9)	4

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.

Note: Treatment-emergent AEs were defined as AEs that start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment is stopped.

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 30]

表 2.7.6.15-15　治験薬投与と関連がある全ての TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any Related TEAE	80 (51.6)	176	125 (79.6)	372
心臓障害	2 (1.3)	2	7 (4.5)	8
第一度房室ブロック	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
徐脈	0 (0.0)	0	6 (3.8)	7
動悸	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
洞性徐脈	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
耳および迷路障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
回転性めまい	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
眼障害	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
霧視	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
胃腸障害	17 (11.0)	25	28 (17.8)	47
腹部不快感	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
腹痛	1 (0.6)	1	3 (1.9)	3
下腹部痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
上腹部痛	2 (1.3)	2	6 (3.8)	6
便秘	0 (0.0)	0	3 (1.9)	3
下痢	6 (3.9)	7	2 (1.3)	3
口内乾燥	0 (0.0)	0	10 (6.4)	10
消化不良	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
胃炎	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
悪心	10 (6.5)	10	12 (7.6)	13
嘔吐	2 (1.3)	3	6 (3.8)	6
全身障害および投与局所様態	18 (11.6)	19	39 (24.8)	50
無力症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
悪寒	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
疲労	14 (9.0)	15	31 (19.7)	35
易刺激性	4 (2.6)	4	10 (6.4)	11
口渇	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
臨床検査	4 (2.6)	4	9 (5.7)	10
血圧低下	0 (0.0)	0	3 (1.9)	3
拡張期血圧低下	0 (0.0)	0	3 (1.9)	3
起立血圧上昇	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
心拍数増加	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
体重増加	3 (1.9)	3	2 (1.3)	2
代謝および栄養障害	20 (12.9)	24	24 (15.3)	27
食欲障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
食欲減退	11 (7.1)	13	15 (9.6)	18
食欲亢進	9 (5.8)	10	9 (5.7)	9
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
神経系障害	55 (35.5)	81	102 (65.0)	192
認知障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
浮動性めまい	12 (7.7)	12	22 (14.0)	28
体位性めまい	3 (1.9)	3	8 (5.1)	8
頭痛	15 (9.7)	20	26 (16.6)	33
嗜眠	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
鎮静	3 (1.9)	3	18 (11.5)	21
傾眠	33 (21.3)	39	67 (42.7)	98
緊張性頭痛	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
振戦	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
精神障害	12 (7.7)	14	17 (10.8)	19
異常な夢	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
感情不安定	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
不安	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
抑うつ気分	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
うつ病	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
不快気分	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
初期不眠症	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2
不眠症	3 (1.9)	3	6 (3.8)	6
中期不眠症	0 (0.0)	0	3 (1.9)	3
神経過敏	0 (0.0)	0	2 (1.3)	2
悪夢	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
早朝覚醒型不眠症	2 (1.3)	2	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	1	2 (1.3)	3
遺尿	1 (0.6)	1	2 (1.3)	2
頻尿	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
乳房圧痛	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
月経過多	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)	2	4 (2.5)	5
脱毛症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
多汗症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
そう痒症	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
脂漏	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
蕁麻疹	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
血管障害	1 (0.6)	1	7 (4.5)	8
起立性低血圧	1 (0.6)	1	6 (3.8)	7
断薬性高血圧	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 4.3.4]

表 2.7.6.15-16　いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬投与と関連がある TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N = 155)		S-877503 (N = 157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any related TEAE	80 (51.6)	176	125 (79.6)	372
傾眠	33 (21.3)	39	67 (42.7)	98
疲労	14 (9.0)	15	31 (19.7)	35
頭痛	15 (9.7)	20	26 (16.6)	33
浮動性めまい	12 (7.7)	12	22 (14.0)	28
鎮静	3 (1.9)	3	18 (11.5)	21
食欲減退	11 (7.1)	13	15 (9.6)	18
悪心	10 (6.5)	10	12 (7.6)	13
口内乾燥	0	0	10 (6.4)	10
易刺激性	4 (2.6)	4	10 (6.4)	11
食欲亢進	9 (5.8)	10	9 (5.7)	9
体位性めまい	3 (1.9)	3	8 (5.1)	8

Note: The assessment of relatedness is based on the judgment of the investigator.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent AEs were defined as AEs that start or worsen during the period between the day of a subject's first

dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 31]

(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有害事象の一覧を表 2.7.6.15-17 に，重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.15-18～表 2.7.6.15-23 に示す．

治験薬投与下で重篤な有害事象がプラセボ群 2 例 3 件及び S-877503 群 4 例 7 件の計 10 件発現した．プラセボ群に発現した重篤な有害事象は，卵巣嚢胞破裂，鎖骨骨折，骨盤骨折が各 1 例であった．S-877503 群に発現した重篤な有害事象は，殺人念慮，意識消失/脳振盪，嘔吐/断薬性高血圧，慢性胆嚢炎/腹痛が各 1 例であった．

いずれの重篤な有害事象も重度であり，嘔吐/断薬性高血圧以外はいずれも治験責任医師により治験薬と関連はないと判断された．重篤な骨盤骨折を発現したプラセボ群の 1 例及び重篤な殺人念慮を発現した S-877503 群の 1 例が治験薬を中止した．その他に重篤な有害事象による投与変更はなかった．プラセボ群の 1 例に発現した重篤な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，当該被験者は骨盤骨折により治験薬の投与を中止した．それ以外の重篤な有害事象はいずれも本治験終了までに回復した．

表 2.7.6.15-17　重篤な有害事象発現症例の一覧

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	042-0010	106	女/白人	14	上気道感染 [Upper respiratory infection]	2	回復	22	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					ウイルス性胃腸炎 [Viral gastroenteritis]	15	回復	5	中等度	非重篤	休薬	関連なし
					嘔吐 [Emesis]	73	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					上腹部痛 [Epigastric abdominal pain]	73	回復	6	高度	非重篤	変更せず	関連なし
					頭痛 [Headache]	73	回復	6	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					筋肉痛 [Myalgia]	73	回復	6	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					悪心 [Nausea]	77	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					不安 [Anxiety]	77	回復	2	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					卵巣嚢胞破裂 [Ruptured right ovarian cyst]	77	回復	2	高度	重篤	変更せず	関連なし
	044-0002	98	女/白人	17	レンサ球菌性咽頭炎 [Strep throat]	95	回復	6	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					鎖骨骨折 [Fractured collar bone]	100	回復/後遺症あり	11	高度	重篤	該当せず	関連なし

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
					骨盤骨折 [Fractured pelvis]	100	回復/後遺症あり	11	高度	重篤	中止	関連なし
					骨盤痛 [Pain in pelvis and collar bone]	100	回復	36	高度	非重篤	該当せず	関連なし
					筋骨格痛 [Pain in pelvis and collar bone]	100	回復	36	高度	非重篤	該当せず	関連なし
					そう痒症 [Itching]	104	回復	31	中等度	非重篤	該当せず	関連なし
S-877503	004-0006	1	男/白人	13	殺人念慮 [He was homicidal requiring hospitalization]	1	回復	28	高度	重篤	中止	関連なし
	004-0009	106	男/その他	14	頭痛 [Headache]	6	回復	2	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					筋肉痛 [Muscle soreness]	8	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					口内乾燥 [Dry mouth]	19	回復	106	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					浮動性めまい [Dizziness]	20	回復	12	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					食欲減退 [Decrease appetite]	20	回復	37	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					意識消失 [Loss of consciousness]	37	回復	1	高度	重篤	変更せず	関連なし
					頭痛 [Headache]	37	回復	24	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					健忘 [Memory loss]	37	回復	24	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					脳振盪 [Concussion]	37	回復	52	高度	重篤	変更せず	関連なし
					鼻咽頭炎 [Headcold]	43	回復	8	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					副鼻腔炎 [Sinusitis]	68	回復	5	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					筋肉痛 [Sore muscles]	96	回復	3	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
	016-0016	107	男/黒人	14	嘔吐 [Excessive vomiting]	106	回復	9	高度	重篤	変更せず	関連あり
					断薬性高血圧 [Withdrawl from guanfacine]	106	回復	9	高度	重篤	変更せず	関連あり
	031-0017	74	女/白人	13	傾眠 [Daytime somnolence]	1	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					胃腸炎 [Acute gastroenteritis]	4	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					副鼻腔炎 [Sinusitis]	8	回復	6	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					関節脱臼 [Acromioclavicular separation, right shoulder]	14	回復	39	中等度	非重篤	変更せず	関連なし

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
					鎖骨骨折 [Fracture, right clavicle]	14	回復	39	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					手首関節骨折 [Fracture, right triquetrium]	14	回復	39	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					手骨折 [Fracture, right fourth distal phalanx (hand)]	14	回復	67	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					不規則月経 [Menstrual irregularity]	不明	未回復	-	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					慢性胆嚢炎 [Chronic cholecystitis]	29	回復	27	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					慢性胆嚢炎 [Chronic cholecystitis]	55	回復	6	高度	重篤	変更せず	関連なし
					腹部圧痛 [Abdominal tenderness]	60	回復	19	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					食欲減退 [Decreased appetite]	60	回復	19	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					心窩部不快感 [Midepigastric discomfort]	60	回復	19	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					悪心 [Nausea (intermittent)]	60	回復	19	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					嘔吐 [Vomiting (intermittent)]	60	回復	19	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					末梢性ニューロパチー [Peripheral neuropathy]	67	未回復	-	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					腹痛 [Abdominal pain]	67	回復	8	高度	重篤	変更せず	関連なし
					腹部不快感 [Abdominal discomfort]	74	未回復	-	軽度	非重篤	変更せず	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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Section 15 and Listing 7]

表 2.7.6.15-18　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：042-0010，卵巣嚢胞破裂)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
プラセボ	042-0010	14/女/白人	上気道感染 [Upper respiratory infection]	2	22	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			ウイルス性胃腸炎 [Viral gastroenteritis]	15	5	中等度/非重篤/関連なし	休薬/記載なし/回復
			嘔吐 [Emesis]	73	1	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			上腹部痛 [Epigastric abdominal pain]	73	6	高度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			頭痛 [Headache]	73	6	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			筋肉痛 [Myalgia]	73	6	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			悪心 [Nausea]	77	1	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			不安 [Anxiety]	77	2	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			卵巣嚢胞破裂 [Ruptured right ovarian cyst]	77	2	高度/重篤/関連なし	変更せず/あり/回復
[病歴] なし							
[併用薬・併用療法] [c] 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　治験薬投与開始. 77 日目　右下腹部痛が発現し，小児科を受診．右下腹部痛により救急治療室に入室．腹部及び骨盤の磁気共鳴画像 (MRI) 検査並びにコンピューター断層撮影 (CT) 検査を実施．入院し，高度の卵巣嚢胞破裂と診断された．上腹部痛に対してモルヒネ，ナプロキセン及び ketorolac tromethamine 投与．悪心に対してオンダンセトロン，不安に対してアルプラゾラム投与. 78 日目　卵巣嚢胞破裂が回復. 106 日目　漸減期完了.							
[コメント] 記載なし							

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.

b　転帰確認日 − 発現日 ＋1.

c　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 5.3.5.1-06，Section 15 and Listing 7]

表 2.7.6.15-19　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：044-0002，鎖骨骨折，骨盤骨折)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
プラセボ	044-0002	17/女/白人	レンサ球菌性咽頭炎 [Strep throat]	95	6	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			鎖骨骨折 [Fractured collar bone]	100	11	高度/重篤/関連なし	該当せず/不明/回復/後遺症あり
			骨盤骨折 [Fractured pelvis]	100	11	高度/重篤/関連なし	中止/あり/回復/後遺症あり
			骨盤痛 [Pain in pelvis and collar bone]	100	36	高度/非重篤/関連なし	該当せず/記載なし/回復
			筋骨格痛 [Pain in pelvis and collar bone]	100	36	高度/非重篤/関連なし	該当せず/記載なし/回復
			そう痒症 [Itching]	104	31	中等度/非重篤/関連なし	該当せず/記載なし/回復
[病歴] なし							
[併用薬・併用療法] [c] 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　治験薬投与開始. 98 日目　漸減期の治験薬投与を中止. 100 日目　自動車事故に遭い，入院．高度の筋骨格痛及び高度の骨盤痛あり．X 線検査で鎖骨骨折及び骨盤骨折が判明. 101 日目　骨折治療．治験中止. 102 日目　骨盤骨折の整復に手術を要した．治療に関するその他の情報なし. 110 日目　リハビリテーション継続との指示で退院.							
[コメント] 記載なし							

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.

b　転帰確認日 − 発現日 ＋1.

c　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 5.3.5.1-06，Section 15 and Listing 7]

表 2.7.6.15-20　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：004-0006，殺人念慮)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
S-877503	004-0006	13/男/白人	殺人念慮 [He was homicidal requiring hospitalization]	1	28	高度/重篤/関連なし	中止/あり/回復
[病歴] なし							
[併用薬・併用療法] [c] 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　治験薬投与開始 (1 mg/日)．高度の殺人念慮が発現し，入院．治験薬投与は中止．1 回のみの投与であったため漸減せず． 2 日目　メチルフェニデート塩酸塩の投与開始． 5 日目　殺人念慮，自殺念慮共になく症状は安定．デイケアに移行． 9 日目　殺人念慮悪化により再入院． 10 日目　グアンファシン塩酸塩 (速放性) の投与開始． 28 日目　殺人念慮は消失し，退院．							
[コメント] 記載なし							

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.

b　転帰確認日 − 発現日 ＋1.

c　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 5.3.5.1-06，Section 15 and Listing 7]

表 2.7.6.15-21　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：004-0009，意識消失，脳振盪)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
S-877503	004-0009	14/男/その他	頭痛 [Headache]	6	2	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			筋肉痛 [Muscle soreness]	8	1	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			口内乾燥 [Dry mouth]	19	106	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			浮動性めまい [Dizziness]	20	12	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			食欲減退 [Decrease appetite]	20	37	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			意識消失 [Loss of consciousness]	37	1	高度/重篤/関連なし	変更せず/なし/回復
			頭痛 [Headache]	37	24	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			健忘 [Memory loss]	37	24	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			脳振盪 [Concussion]	37	52	高度/重篤/関連なし	変更せず/なし/回復
			鼻咽頭炎 [Headcold]	43	8	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			副鼻腔炎 [Sinusitis]	68	5	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			筋肉痛 [Sore muscles]	96	3	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復

[病歴]
なし

[併用薬・併用療法] [c]
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　　治験薬投与開始.
37 日目　　フットボールのプレー中に他の選手と正面衝突した際，よろけて転倒し，後頭部を打撲．高度の意識消失及び高度の脳振盪が発現 (発現時の S-877503 投与量 : 3 mg/日)．意識消失は数秒間であった．さらに，軽度の頭痛及び中等度の健忘が発現．意識消失は同日に回復.
60 日目　　頭痛及び健忘が回復.
88 日目　　脳振盪が回復.
91 日目　　用量維持期完了.
106 日目　　漸減期完了.

[コメント]
記載なし

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 +1.
b　転帰確認日 − 発現日 +1.
c　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 5.3.5.1-06，Section 15 and Listing 7]

表 2.7.6.15-22　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：016-0016，嘔吐，断薬性高血圧)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
S-877503	016-0016	14/男/黒人	嘔吐 [Excessive vomiting]	106	9	高度/重篤/関連あり	変更せず/あり/回復
			断薬性高血圧 [Withdrawl from guanfacine]	106	9	高度/重篤/関連あり	変更せず/あり/回復
[病歴] なし							
[併用薬・併用療法] [c] 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　治験薬投与開始. 45 日目　至適用量 (7 mg/日) での投与開始. 93 日目　用量維持期完了．漸減期に移行. 106 日目　嘔吐及び断薬性高血圧が発現 (発現時の S-877503 投与量：2 mg/日). 107 日目　特に症状がないため，ウイルス感染が疑われた．漸減期完了. 108 日目　高度の嘔吐が発現し，入院. 初回臨床検査で重大な CPK 上昇 (> 3000 IU) 及び血圧上昇 (入院中 150～180/70～90 mmHg) を認めた．CT 検査では異常なし．補水し，高血圧に対してクロニジン，嘔吐に対して pantoprazole 投与. 114 日目　嘔吐及び断薬性高血圧が回復し，退院 (同日の血圧データなし).							
[コメント] 記載なし							

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.

b　転帰確認日 − 発現日 ＋1.

c　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 5.3.5.1-06，Section 15 and Listing 7]

表 2.7.6.15-23　重篤な TEAE 発現例の詳細 (被験者 ID：031-0017，慢性胆嚢炎，腹痛)

投与群	被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象名基本語 [報告事象名]	発現までの日数 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	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
S-877503	031-0017	13/女/白人	傾眠 [Daytime somnolence]	1	1	軽度/非重篤/関連あり	変更せず/記載なし/回復
			胃腸炎 [Acute gastroenteritis]	4	1	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			副鼻腔炎 [Sinusitis]	8	6	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			関節脱臼 [Acromioclavicular separation, right shoulder]	14	39	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			鎖骨骨折 [Fracture, right clavicle]	14	39	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			手首関節骨折 [Fracture, right triquetrium]	14	39	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			手骨折 [Fracture, right fourth distal phalanx (hand)]	14	67	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			不規則月経 [Menstrual irregularity]	不明	-	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/未回復
			慢性胆嚢炎 [Chronic cholecystitis]	29	27	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			慢性胆嚢炎 [Chronic cholecystitis]	55	6	高度/重篤/関連なし	変更せず/あり/回復
			腹部圧痛 [Abdominal tenderness]	60	19	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			食欲減退 [Decreased appetite]	60	19	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			心窩部不快感 [Midepigastric discomfort]	60	19	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			悪心 [Nausea (intermittent)]	60	19	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			嘔吐 [Vomiting (intermittent)]	60	19	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/回復
			末梢性ニューロパチー [Peripheral neuropathy]	67	-	中等度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/未回復
			腹痛 [Abdominal pain]	67	8	高度/重篤/関連なし	変更せず/あり/回復
			腹部不快感 [Abdominal discomfort]	74	-	軽度/非重篤/関連なし	変更せず/記載なし/未回復
[病歴] なし							
[併用薬・併用療法] [c] 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　治験薬投与開始. 29 日目　中等度の慢性胆嚢炎が発現 (発現時の S-877503 投与量：4 mg/日)．随伴する腹部症状に対してオメプラゾール投与開始．小児消化器科へ紹介され，MRI 検査及び上部消化管内視鏡検査を実施．MRI 検査で胆嚢疾患が疑われた. 55 日目　慢性胆嚢炎が高度へ悪化 (発現時の S-877503 投与量：7 mg/日)．入院し，随伴腹部症状に対してプロメタジン投与. 57 日目　腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施. 60 日目　慢性胆嚢炎は回復したが，中等度の腹部圧痛，中等度の食欲減退，中等度の心窩部不快感，中等度							

	の断続的な悪心及び中等度の断続的な嘔吐が発現．腹部症状に対してイブプロフェン，マクロゴール，Vicodin 及びオンダンセトロン投与．被験者より治験参加中止の申し出あり．治験実施計画書に従い，治験薬の漸減投与に移行．
67 日目	腹痛が高度へ悪化し，中等度の末梢性ニューロパチーが発現 (発現時の S-877503 投与量 : 3 mg/日)．
68 日目	高度の腹痛並びに難治性の悪心及び嘔吐により救急治療室へ入室し，検査のため再入院．腹痛に対してプロメタジン及びペチジン塩酸塩，末梢性ニューロパチーに対してガバペンチン投与．
74 日目	腹痛が回復．軽度の腹部不快感あり．治験薬の最終投与 (2 mg/日)．末梢性ニューロパチー及び腹部不快感は未回復．
78 日目	腹部圧痛，食欲減退，心窩部不快感，悪心及び嘔吐が回復．
[コメント] 記載なし	

a　発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
b　転帰確認日 − 発現日 ＋1.
c　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 5.3.5.1-06，Section 15 and Listing 7]

(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 はプラセボ群 3 例 (1.9%) 及び S-877503 群の 9 例 (5.7%) に発現した．2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は疲労 (S-877503 群 2 例) のみであった．

S-877503 群に発現した投与中止に至った TEAE の内訳は，疲労が 2 例，殺人念慮 ，易刺激性，起立性低血圧，傾眠，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，下痢/頭痛/悪心，徐脈/低血圧/浮動性めまい，便秘/体位性めまいが各 1 例であり，プラセボ群に発現した投与中止に至った TEAE の内訳は，認知障害，うつ病，骨盤骨折が各 1 例であった．

投与中止に至った TEAE (重篤な有害事象以外) の一覧を表 2.7.6.15-24 に示す.

表 2.7.6.15-24 投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	013-0006	12	女/白人	15	認知障害 [Congitive dulling]	4	回復	12	中等度	中止	関連あり
	020-0009	82	男/白人	15	うつ病 [Depression]	64	回復	30	軽度	中止	関連あり
	044-0002	98	女/白人	17	骨盤骨折 [Fractured pelvis]	100	回復/後遺症あり	11	高度	中止	関連なし
S-877503	004-0006	1	男/白人	13	殺人念慮 [He was homicidal requiring hospitalization]	1	回復	28	高度	中止	関連なし
	005-0008	29	女/白人	17	徐脈 [Bradycardia]	29	回復	9	高度	中止	関連なし
					低血圧 [Hypotension]	29	回復	9	高度	中止	関連なし
					浮動性めまい [Lighheaded]	29	回復	28	高度	中止	関連なし
	009-0002	55	女/白人	14	易刺激性 [Increased irritability]	29	回復	19	中等度	中止	関連あり
	019-0003	98	女/白人	16	便秘 [Constipation]	47	回復	47	高度	中止	関連あり
					疲労 [Fatigue]	77	回復	13	中等度	中止	関連あり
					体位性めまい [Dizziness upon standing]	77	回復	17	軽度	中止	関連あり
	024-0008	56	女/白人	17	疲労 [Tiredness]	4	回復	48	軽度	中止	関連あり
	028-0010	34	女/白人	15	起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	31	回復	6	中等度	中止	関連あり
	029-0007	51	女/アジア人	15	傾眠 [Somnolence]	30	回復	8	中等度	中止	関連あり
	042-0005	50	男/白人	13	下痢 [Intermittant diarrhea]	49	回復	2	中等度	中止	関連あり
					頭痛 [Intermittant headache]	49	回復	2	中等度	中止	関連あり
					悪心 [Intermittant nausea]	49	回復	2	軽度	中止	関連あり
	043-0005	29	男/白人	14	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 [Wolf-Parkinson-White syndrome]	8	未回復	-	高度	中止	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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Section 15 and Listing 7]

(F) 臨床検査

プラセボ群の 1 例の血液学的検査結果が TEAE (ヘモグロビン減少, 非重篤) と報告された. それ以外の血液学的検査，臨床化学検査，尿検査で TEAE (SOC の臨床検査) と報告された検査結果はなく，S-877503 群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差はなかった.

(G) 血圧及び脈拍数，体重

安全性解析対象集団で，投与期間中に認められたバイタルサインの外れ値を表 2.7.6.15-25 に示す.

仰臥位脈拍数が外れ値 (50 bpm 以下) となった被験者の割合は，S-877503 群 (26.6%) の方がプラセボ群 (7.1%) よりも高かった (表 2.7.6.15-25). 仰臥位脈拍数が外れ値 (100 bpm 以上) となった被験者の割合は，S-877503 群 (2.6%) の方がプラセボ群 (7.7%) よりも低かった. 立位脈拍数が外れ値 (50 bpm 以下) となった被験者の割合 (プラセボ群 0.6%，S-877503 群 3.2%) 又は立位脈拍数が外れ値 (100 bpm 以上) となった被験者の割合 (プラセボ群 44.5%, S-877503 群 33.1%) は，いずれも投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった.

仰臥位収縮期血圧が 100 mmHg 未満及び仰臥位拡張期血圧が 60 mmHg 未満であった被験者の割合は，S-877503 群の方がプラセボ群よりも高かった (収縮期血圧はプラセボ群 31.0%, S-877503 群 55.8%，拡張期血圧はプラセボ群 64.5%，S-877503 群 76.0%). 仰臥位収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧が 90 mmHg 超であった被験者の割合は, 投与群間で同程度であった (収縮期血圧はプラセボ群 0.6%，S-877503 群 0.6%，拡張期血圧はプラセボ群 1.9%及び S-877503 群 1.3%). 体位性起立性血圧に関して，拡張期血圧の 15 mmHg 以上の減少 (プラセボ群 5.8%, S-877503 群 11.0%) 及び収縮期血圧の 25 mmHg 以上の減少 (プラセボ群 1.9%, S-877503 群 8.4%) が認められた被験者は，S-877503 群の方がプラセボ群よりも多かった.

本治験期間中, 体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は, S-877503 群 22.1%, プラセボ群 20.0%であった. 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群及び S-877503 群でいずれも 3.9%であった.

表 2.7.6.15-25 投与期間中に認められた血圧・脈拍数及び体重の外れ値 (安全性解析対象集団)

Vital Sign		Placebo (N = 155)	S-877503 (N = 157)
Supine pulse	n	155	154
≤50bpm	n (%)	11 (7.1)	41 (26.6)
≥100bpm	n (%)	12 (7.7)	4 (2.6)
Standing pulse	n	155	154
≤50bpm	n (%)	1 (0.6)	5 (3.2)
≥100bpm	n (%)	69 (44.5)	51 (33.1)
Supine systolic blood pressure	n	155	154
<100 mmHg	n (%)	48 (31.0)	86 (55.8)
>140 mmHg	n (%)	1 (0.6)	1 (0.6)
Supine diastolic blood pressure	n	155	154
<60 mmHg	n (%)	100 (64.5)	117 (76.0)
>90 mmHg	n (%)	3 (1.9)	2 (1.3)
Postural Orthostatic blood pressure [a]			
Diastolic blood pressure	n	155	154
Decrease ≥15mmHg	n (%)	9 (5.8)	17 (11.0)
Systolic blood pressure	n	155	154
Decrease ≥25mmHg	n (%)	3 (1.9)	13 (8.4)
Body weight	n	155	154
Increase from baseline ≥7%	n (%)	31 (20.0)	34 (22.1)
Decrease from baseline ≥7%	n (%)	6 (3.9)	6 (3.9)

a Postural orthostatic blood pressure actual values refer to the change from supine to standing.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 38]

(H) 心電図

QTcF 間隔が 500 msec 以上又は QT 間隔が 480 msec 以上となった被験者はいなかった. QTcB 間隔が 500 msec 以上がプラセボ群の 1 例，PR 間隔が 200 msec 以上がプラセボ群の 1 例及び S-877503 群の 2 例，QRS 間隔が 120 msec 以上がプラセボ群の 2 例に認められた．S-877503 群の 1 例 (被験者 ID 040-0006) では，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた. この被験者の QTcF 間隔はベースライン時が 357 msec であり, 最大で 442 msec (Week 13) まで延長した．ただし，QTcF 間隔の変化は有害事象とは判断されず，当該被験者は TEAE 以外の理由で Week 13 に中止した.

2.7.6.15.3 結論

- 主要解析である ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の結果から，青少年 (13～17 歳) の ADHD の症状に対して, S-877503 はプラセボよりも効果が優れていた.
- 主要な副次解析である CGI-S (全般及び機能評価) に関して，S-877503 はプラセボよりも効果が優れていた.
- その他の副次解析の結果は一貫して S-877503 の方がプラセボよりも高い効果であり，主要解析及び主要な副次解析 (CGI-S) の結論を支持するものであった.
- 本治験における S-877503 の安全性プロファイルは, S-877503 の既知の安全性プロファイルと一致しており, 青少年における新たな又は特有の所見を示すエビデンスはなかった.

青少年 (13～17 歳) ADHD 患者を対象とした本治験の結果，S-877503 による ADHD の治療により好ましいリスク-ベネフィットのプロファイルが示された．S-877503 は，主要評価項目 (ADHD-RS-IV) と主要な副次評価項目の 1 つ (CGI-S) のいずれでも，治療上のベネフィットを示した．青少年での S-877503 の安全性プロファイルは，S-877503 投与の既知の作用と一致しており，青少年に特有の新たな安全性シグナルは特定されなかった．

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)

[添付資料 5.3.5.1-07]

2.7.6.16.1 試験方法

表 2.7.6.16-1 試験方法の概要

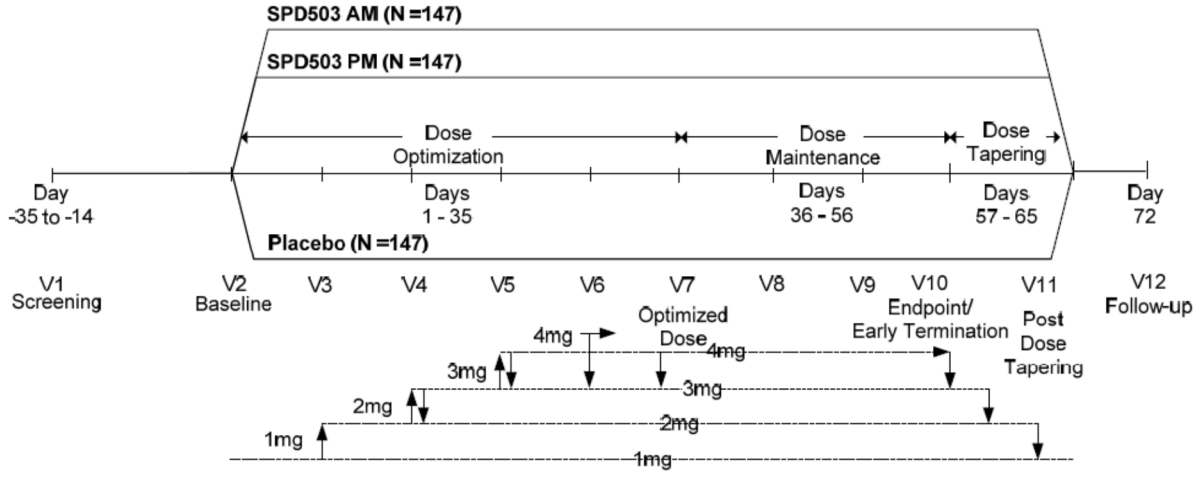
項目	内容
Protocol No.	SPD503-313
実施地域	米国 (59 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量調節
目的	主要目的 中枢刺激薬によって最適効果が得られていない部分奏効の ADHD の児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～17 歳) に対し，用量調節した S-877503 (1，2，3，4 mg/日，朝又は夕方に服用) を中枢刺激薬と併用投与したときの有効性を，エンドポイントでの ADHD-RS-IV のベースラインからの変化量を用いてプラセボと比較することである. 副次目的 Conners' Global Index – Parent (CGI-P) (朝と夕方の時点)，臨床全般重症度 (CGI-S)，臨床全般改善度 (CGI-I)，Parent Global Assessment (PGA)，Before-school Functioning Questionnaire - Wil-Hammer (BSFQ)，及び Conners 評価スケール保護者用ロングフォーム (CPRS-R:L) の反抗性サブスケールを用いて有効性を評価することである. その他の副次目的は，睡眠パラメータ [Post-Sleep Questionnaire (PSQ) によって測定]，安全性及び忍容性 [治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)，臨床検査，身体的診察，バイタルサイン及び心電図に基づく] を評価することである.
治験デザイン	本治験は，ADHD の診断を受けている 6～17 歳の小児のうち，中枢刺激薬によって十分な効果が得られない部分奏効の患者を対象に，S-877503 (1, 2, 3 及び 4 mg/日) を規定された長時間作用型の経口中枢刺激薬と 9 週間併用投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する，第 3 相，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，多施設共同，用量調節試験である. 規定された長時間作用型の経口中枢刺激薬は，Adderall XR® (混合アンフェタミン製剤)，Vyvanse® (リスデキサンフェタミンメシル酸塩)，コンサータ® (メチルフェニデート塩酸塩)，Focalin XR® (デキサメチルフェニデート塩酸塩)，Ritalin LA® (メチルフェニデート塩酸塩徐放製剤)，Metadate CD® (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. 十分な効果が得られない部分奏効は，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 の症状が持続し，ADHD-RS-IV が 24 以上かつ CGI-S が 3 以上と定義した. 本治験はスクリーニング期 (14 日間～35 日間)，用量調節期 (5 週間)，維持期 (3 週間)，漸減期 (最大 9 日間)，事後調査期 (1 週間) から成る. 用量調節期の Visit 2 (ベースライン) 時に，被験者は 1 mg/日の S-877503 又はプラセボに割付けられ，実薬又はプラセボを毎朝 (起床時) 又は毎夕 (就寝時) に各 1 錠服用した. 毎朝服用している維持用量の中枢刺激薬は継続して服用することとした. 被験者は毎週来院し，ADHD の症状及び副作用について評価を受け，治験薬に対する忍容性及び反応性に基づいて治験薬を至適用量まで漸増された. 各 Visit 時に，治験責任医師はその時点での用量について維持，1 mg 増量，又は 1 mg 減量 (Visit 3 以後，治験期間中に 1 回のみ) を決定した. 用量の変更は Visit 7 までに行い，その後は維持期に移行した.

項目	内容
	維持期中，被験者は治験薬を至適用量で 21 日間継続投与し，Visit 10 に有効性の最終評価を行った．治験責任医師は，用量調節期中に減量しなかった被験者に対して，維持期中に被験者の安全性を確保するために投与量を 1 mg 減量できることとした．用量維持期後は，治験薬の投与量を漸減する漸減期及び漸減後の安全性評価を行う事後調査を設定した．
主な選択基準	治療中の長時間作用型の中枢刺激薬で最適効果が得られない (スクリーニング及びベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアが 24 以上かつ CGI-S が 3 以上)，ADHD の診断を受けている 6～17 歳の小児．
主な除外基準	高度の合併性 2 軸障害，又は高度の 1 軸障害 (例：心的外傷後ストレス障害，双極性障害，精神病，広汎性発達障害，強迫性障害，物質乱用障害，又はその他の症候性の症状)，あるいは S-877503 投与が禁忌である又は S-877503 の有効性/安全性を適切に評価できないと治験責任医師が判断した他の徴候などの重大な症状を伴う，コントロール不良の合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く)，若しくは双極性障害，精神病又は素行障害の病歴のある者．自殺の危険性がある (過去に自殺未遂をした又は具体的自殺念慮が認められる) 者．心臓の異常の病歴又は現病歴のある者．体重 55～176 lb の範囲外の者．
目標症例数	441 例 (S-877503 AM 群，S-877503 PM 群，プラセボ群，各 147 例)
治験薬	S-877503 1，2，3，4 mg 錠 プラセボ錠
投与方法	ベースライン Visit 後に S-877503 又はプラセボを 1 mg の用量で服用開始し，治験責任医師による有効性及び安全性の評価に基づいて最大 4 mg にまで漸増された．用量調節期間中，1 週につき 1 mg ずつ増量できることとした．また，1 回のみ 1 mg 減量できることとした．
投与期間	スクリーニング期：14 日間～最大で 35 日間 用量調節期：5 週間 用量維持期：3 週間 漸減期：最大 9 日間 (約 1 週間後に事後調査 Visit)
評価項目	主要有効性評価：ADHD-RS-IV 合計スコア 副次有効性評価：CGI-I，CGI-S，CGI-P，BSFQ，PGA，CPRS-R:L 反抗性サブスケール，PSQ 安全性評価：有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身長，体重，12 誘導心電図 (ECG)，診察
主な解析方法	主要有効性評価項目は，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量とした．エンドポイントは，割付けされた治験薬の投与開始後かつ漸減期開始前の治験薬投与中に評価可能な ADHD-RS-IV 合計スコアを収集した最終時点 (LOCF 法による解析では Visit 10 に相当) と定義した．各 Visit 時及びエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインスコアからの変化量の平均値を投与群別に要約した．主要有効性解析であるエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，最大の解析対象集団 (FAS) を対象に ANCOVA モデルを用いて解析した．ANCOVA モデルには，投与群を効果，中枢刺激薬の種類 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) 及びベースラインスコアを共変量に含めた．解析時に S-877503 AM 群対プラセボ群，S-877503 PM 群対プラセボ群を主に比較した．第一種の過誤確率をコントロールするために Dunnett 法によって多重性を調整し，S-877503 の 2 群をプラセボ群と比較した．主な投与群の比較の有意水準は 0.05 (Dunnett 法による調整) とし，いずれかの比較で統計的な有意差が認められた場合に，主要目的が達成されたと結論づけることとした． 主要解析として，ADHD-RS-IV の多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意

項目	内容
	サブスケールスコア，CGI-P 合計スコア，CPRS-R:L 反抗性サブスケール及び BSFQ 親評価項目 (感情スコア及び行動スコア) を ANCOVA を用いて解析した．また，CGI-I，CGI-S 及び PGA のそれぞれを，中枢刺激薬の種類 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) で層別した Cochran-Mantel-Haenzsel 検定を用いて解析した． 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 10.1 を用いてコード化した．
治験期間	2008 年 9 月 [redacted] 日～2009 年 12 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.16-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示す．

図 2.7.6.16-1　治験デザイン



Note: Only 1 dose reduction was permitted during the study, once the dose was decreased it could not be subsequently increased or decreased again throughout the remainder of the study.

表 2.7.6.16-2 実施スケジュール

Period	Screening	Baseline	Dose Optimization	Dose Maintenance	Endpoint/ Early Termination	Post-Dose-Tapering	Final/ Follow-up
Visit	**1**	**2**	**3, 4, 5, 6, 7**	**8, 9**	**10**	**11**	**12**
Day[a]	**-35 to -14**	**0**	**7,14,21,28,35**	**42, 49**	**56**	**65**	**72**
Informed Consent/Assent	X						
Demographics	X						
Inclusion/Exclusion	X	X					
Medical and Medication History	X						
Diagnostic Interview including K-SADS-PL	X						
Physical Examination	X				X		
Vital signs[b]	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X	X[i]	X (Visits 4,6)	X (Visit 8)	X	X	X
Laboratory Tests[c]	X	X			X		X
Pregnancy Test for FOCP[d]	X[h]	X[j]					X[h]
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X					
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X	X	
CGI-P[e]	X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	
PGA[e,f]	X	X			X	X	
WHS	X	X		X (Visit 8)	X	X	
PSQ	X	X	X	X	X	X	X
Oppositional subscale of the CPRS-R:L[e,f]	X	X			X	X	
Call IVRS	X	X	X	X	X	X	X
Randomization		X					
Investigational product Dispensed		X	X	X	X		
Investigational product Returned and Compliance			X	X	X	X	
Adverse Events[g]	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X
Discuss Aftercare Treatment						X	

a A visit window of ±2 days is permitted for all study visits, except the Baseline (Minimum 14 days after Visit 1), Post-Dose Tapering (9-11 days from Visit 10) and Final/Follow-up Visit (7-9 days from Visit 11).
b Includes temperature, supine and standing blood pressure, HR, and respiratory rate. Height and weight will be collected at Visits 1, 2, and 10.
c Clinical laboratory tests include hematology, chemistry, and urinalysis.
d FOCP is defined as ≥9 years of age or if <9 years of age, postmenarchal.
e CGI-P, PGA, and CPRS-R:L to be completed by the same parent/LAR (if possible) for each assessment.
f Per Appendix 4.4, source documents completed at Visits 1 and 2.
g AEs/SAEs to be collected from time of consent until 7 days after last dose of investigational product.
h Serum pregnancy test.
i Three 12-lead ECGs will be collected at Baseline, with at least 5 minutes in between each collection.
j Urine pregnancy test.

2.7.6.16.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した.

(1) 被験者の内訳

全被験者の内訳を投与群ごとに表 2.7.6.16-3 に示す.

本治験では 461 例が無作為割付けされ，うち 6 例は治験薬を投与されなかった. 386 例 (83.7%) が Visit 10 (用量維持期の最終 Visit) を完了して漸減期に移行し，378 例 (82.0%) が Visit 12 (追

跡調査の最終 Visit) を完了した.

全被験者で最も多かった中止理由は，被験者の申し出 (26 例，5.6%) であった．また，11 例 (2.4%) が有害事象により中止した.

表 2.7.6.16-3 被験者の内訳 (全登録被験者)

	Placebo + Stimulant (N = 154)	S-877503 AM + Stimulant (N = 154)	S-877503 PM + Stimulant (N = 153)	Overall S-877503 + Stimulant (N = 307)	Total (N = 461)
Subjects					
Randomized	154 (100.0)	154 (100.0)	153 (100.0)	307 (100.0)	461 (100.0)
Safety Population[a]	153 (99.4)	150 (97.4)	152 (99.3)	302 (98.4)	455 (98.7)
Full Analysis Set[a]	153 (99.4)	150 (97.4)	152 (99.3)	302 (98.4)	455 (98.7)
Completed through Visit 10[b]	131 (85.1)	125 (81.2)	130 (85.0)	255 (83.1)	386 (83.7)
Study Completers[c]	129 (83.8)	121 (78.6)	128 (83.7)	249 (81.1)	378 (82.0)
Early Termination[d]	25 (16.2)	33 (21.4)	25 (16.3)	58 (18.9)	83 (18.0)
Reasons for Early Termination					
Adverse Event	1 (0.6)	4 (2.6)	6 (3.9)	10 (3.3)	11 (2.4)
Protocol non-adherence/subject non-compliance	3 (1.9)	8 (5.2)	6 (3.9)	14 (4.6)	17 (3.7)
Refused further participation in the study	11 (7.1)	7 (4.5)	8 (5.2)	15 (4.9)	26 (5.6)
At or Before Visit 10	10 (6.4)	7 (4.5)	7 (4.5)	14 (4.6)	24 (5.2)
After Visit 10	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)
Lost to follow-up	5 (3.2)	9 (5.8)	3 (2.0)	12 (3.9)	17 (3.7)
At or Before Visit 10	5 (3.2)	8 (5.1)	2 (1.3)	10 (3.3)	15 (3.3)
After Visit 10	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.4)
Lack of efficacy	5 (3.2)	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)	10 (2.2)
Other	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)

a Includes all subjects who received at least 1 dose of any study drug during this study.
b Visit 10 was the last visit before taper and is considered the Endpoint for statistical purposes, provided that subjects were still on study drug.
c Includes subjects who completed through Visit 12 (final follow-up visit).
d Early termination includes any subject who did not complete all visits through Visit 12.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 2]

(2) 解析対象集団

無作為化された 461 例 (プラセボ群 154 例, S-877503 AM 群 154 例, S-877503 PM 群 153 例) のうち 455 例 (プラセボ群 153 例，S-877503 AM 群 150 例，S-877503 PM 群 152 例) が FAS に含まれた (表 2.7.6.16-3). 無作為化された被験者のうち S-877503 AM 群の 4 例 (被験者 ID 20-007, 30-006，40-022，46-004)，S-877503 PM 群の 1 例 (被験者 ID 19-007)，プラセボ群の 1 例 (被験者 ID 58-004) は治験薬を投与されなかったため FAS から除外された.

(3) 被験者の背景因子

FAS の被験者背景因子及び診断を表 2.7.6.16-4 に，疾患背景を表 2.7.6.16-5 に示す.

FAS の年齢は平均 10.8 歳であり，男性が 71.6%，白人が 67.7%であった．被験者は児童 (6～12 歳) が 79.3%，青少年 (13～17 歳) が 20.7%であった．併用薬は，メチルフェニデート系製剤

が約 53%，アンフェタミン系製剤が約 47%であり，併用頻度が高かった中枢刺激薬はコンサータ (45.3%)，Vyvanse (29.5%)，Adderall XR (17.8%) であった．ベースラインの人口統計学的特性に投与群間で臨床的に重要な差はなかった．ベースライン時の体重は，S-877503 AM 群の方が S-877503 PM 群よりもやや重かった．

ベースラインの疾患特性に投与群間で臨床的に重要な差はなかった．ADHD のサブタイプはほとんどが混合型 (80.9%) であった．ADHD 診断からの経過年数の平均は約 4 年であり，ベースライン時の ADHD-RS-IV 合計スコアの平均は約 37 であった．CGI-S スコアの定義から，ベースライン時の疾患の重症度は全被験者で中等度以上であった．スクリーニング時 (Visit 1) に，FAS の約 20%が Kiddie-Schedule for Affective Disorders-Present and Lifetime–Diagnostic Interview に基づく反抗挑戦性障害と診断されていた．一方，60.2%の被験者は CPRS-R:L の反抗性サブスケール (男性のスコア 14 以上，女性のスコア 12 以上) に基づく重大な反抗性症状であった．多くの被験者が治験前に 1 種類の中枢刺激薬を服用していた．最も多くの被験者で使用された治療薬はコンサータであった．約 4%の被験者に向精神薬の使用経験があり，最も多くの被験者で使用された治療薬はリスペリドンであった．

表 2.7.6.16-4 被験者の背景因子 (FAS)

	Placebo + Stimulant (N = 153)	S-877503 AM + Stimulant (N = 150)	S-877503 PM + Stimulant (N = 152)	Overall S-877503 + Stimulant (N = 302)	Total (N = 455)
Age, years					
Mean (SD)	10.8 (2.3)	11.0 (2.6)	10.6 (2.3)	10.8 (2.5)	10.8 (2.4)
Median	11.0	11.0	10.0	11.0	11.0
Min, Max	6, 17	6, 17	6, 17	6, 17	6, 17
Categories, n (%)					
6-12 years	123 (80.4)	114 (76.0)	124 (81.6)	238 (78.8)	361 (79.3)
13-17 years	30 (19.6)	36 (24.0)	28 (18.4)	64 (21.2)	94 (20.7)
Sex, n (%)					
Male	112 (73.2)	108 (72.0)	106 (69.7)	214 (70.9)	326 (71.6)
Female	41 (26.8)	42 (28.0)	46 (30.3)	88 (29.1)	129 (28.4)
Race, n (%)					
White	102 (66.7)	104 (69.3)	102 (67.1)	206 (68.2)	308 (67.7)
Black or African American	35 (22.9)	28 (18.7)	37 (24.3)	65 (21.5)	100 (22.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
Asian	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)	6 (1.3)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Other	14 (9.2)	14 (9.3)	9 (5.9)	23 (7.6)	37 (8.1)
Height, in					
Mean (SD)	57.65 (5.5)	58.10 (6.0)	57.05 (5.4)	57.57 (5.7)	57.60 (5.6)
Median	57.00	57.80	56.60	57.05	57.00
Min, Max	47.6, 70.0	46.0, 73.7	46.4, 71.0	46.0, 73.7	46.0, 73.7
Weight, lbs					
Mean (SD)	89.14 (27.9)	90.76 (29.7)	85.40 (26.5)	88.06 (28.2)	88.43 (28.1)
Median	85.50	83.00	76.20	79.75	81.40
Min, Max	55.0, 164.0	55.0, 175.0	55.0, 164.0	55.0, 175.0	55.0, 175.0
BMI					
Mean (SD)	18.39 (3.0)	18.37 (2.8)	18.06 (2.9)	18.21 (2.9)	18.27 (2.9)
Median	17.62	17.84	17.41	17.59	17.62
Min, Max	13.7, 27.0	14.2, 28.2	13.4, 28.3	13.4, 28.3	13.4, 28.3
Concomitant Psychostimulant, n (%)					
Adderall XR	27 (17.6)	26 (17.3)	28 (18.4)	54 (17.9)	81 (17.8)
Concerta	69 (45.1)	69 (46.0)	68 (44.7)	137 (45.4)	206 (45.3)
Focalin XR	9 (5.9)	9 (6.0)	9 (5.9)	18 (6.0)	27 (5.9)
Metadate CD	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.1)
Ritalin LA	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)
Vyvanse	45 (29.4)	43 (28.7)	46 (30.3)	89 (29.5)	134 (29.5)

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 3]

表 2.7.6.16-5 ベースラインの疾患特性 (FAS)

	Placebo + Stimulant (N = 153)	S-877503 AM + Stimulant (N = 150)	S-877503 PM + Stimulant (N = 152)	Overall S-877503 + Stimulant (N = 302)	Total (N = 455)
ADHD Subtype, n (%)					
Predominately Inattentive	26 (17.0)	31 (20.7)	24 (15.8)	55 (18.2)	81 (17.8)
Predominately Hyperactiveimpulsive	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)	6 (1.3)
Combined subtype	126 (82.4)	116 (77.3)	126 (82.9)	242 (80.1)	368 (80.9)
Time Since ADHD Diagnosis (yrs)					
Mean (SD)	3.9 (2.99)	3.9 (2.80)	3.8 (2.87)	3.9 (2.83)	3.9 (2.88)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	0, 15	0, 11	0, 13	0, 13	0, 15
Baseline ADHD-RS-IV					
Mean (SD)	37.7 (7.75)	37.6 (8.13)	37.0 (7.65)	37.3 (7.89)	NA
Median	37.0	38.0	37.0	37.0	NA
Min, Max	24, 52	16, 54[a]	16, 54[a]	16, 54[a]	NA
Current Psychiatric Comorbidities, n (%)					
None	119 (77.8)	114 (76.0)	123 (80.9)	237 (78.5)	356 (78.2)
Diagnosis of ODD[a]	31 (20.3)	33 (22.0)	26 (17.1)	59 (19.5)	90 (19.8)
Other	7 (4.6)	9 (6.0)	7 (4.6)	16 (5.3)	23 (5.1)
Current diagnosis of ODD[b] (per CRF), n (%)					
Yes	31 (20.3)	33 (22.0)	26 (17.1)	59 (19.5)	90 (19.8)
No	122 (79.7)	117 (78.0)	126 (82.9)	243 (80.5)	365 (80.2)
Significant oppositional symptoms[c], n (%)					
Yes	95 (62.1)	86 (57.3)	93 (61.2)	179 (59.3)	274 (60.2)
No	58 (37.9)	64 (42.7)	59 (38.8)	123 (40.7)	181 (39.8)
Prior Psychostimulant Use[d], n (%)					
Any	153 (100.0)	149 (99.3)	152 (100.0)	301 (99.7)	454 (99.8)
1	95 (62.1)	94 (62.7)	92 (60.5)	186 (61.6)	281 (61.8)
2	28 (18.3)	25 (16.7)	31 (20.4)	56 (18.5)	84 (18.5)
3	17 (11.1)	24 (16.0)	24 (15.8)	48 (15.9)	65 (14.3)
4	9 (5.9)	5 (3.3)	3 (2.0)	8 (2.6)	17 (3.7)
5	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.1)
>5	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)
Prior Antipsychotic Use, n (%)					
Any	6 (3.9)	6 (4.0)	7 (4.6)	13 (4.3)	19 (4.2)

a There were 2 subjects (52-011 in the S-877503 AM and 56-001 in the S-877503 PM group) who had ADHD-RS-IV Total scores below the protocol requirement of 24.

b Diagnosis of ODD per psychiatric history CRF comes from the diagnosis of ODD in the current psychiatric comorbidities section.

c Significant oppositional symptoms was defined as a score of ≥14 for boys and ≥12 for girls on the oppositional subscale of the CPRS-R:L.

d This denotes all prior psychostimulant use, including the concomitant psychostimulant. In the S-877503 AM group, a data error was found on the eCRF regarding the start date for Subject 54-003. This subject had the first dose of psychostimulant recorded as 22 Jun 2009 in the eCRF instead of 22 Jun 2007 as noted in the source docs; therefore, the psychostimulant was not identified as starting before the first dose of study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 4]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

(a) ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

FAS における，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.16-6 に示す.

エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアは，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群のいずれでもプラセボ群より有意に改善した (S-877503 AM 群 P = 0.002，S-877503 PM 群 P < 0.001).

表 2.7.6.16-6 エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 - LOCF (FAS)

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)
Baseline				
n	153	150	152	302
Mean (SD)	37.7 (7.75)	37.6 (8.13)	37.0 (7.65)	37.3 (7.89)
Endpoint[a]				
n	152	149	148	297
Mean (SD)	21.7 (12.98)	17.3 (12.86)	16.1 (11.84)	16.7 (12.35)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-16.0 (11.77)	-20.4 (12.77)	-21.0 (12.39)	-20.7 (12.56)
LS mean	-15.9	-20.3	-21.2	-20.7
Placebo-adjusted difference[b]				
LS mean	NA	-4.5	-5.3	-4.9
(95% CI)	NA	(-7.5, -1.4)	(-8.3, -2.3)	(-7.2, -2.6)
Effect Size	NA	0.377	0.447	0.412
p-value		0.002[c]	<0.001[c]	<0.001[d]

a Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV Total score obtained post Baseline, before tapering.
b LS mean, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment group and psychostimulant type as fixed effects, and Baseline value as a covariate.
c p-value for S-877503 AM and PM groups based on Dunnett's multiple comparison procedure.
d p-value for All S-877503 was a t-test. This was a secondary efficacy analysis.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 5]

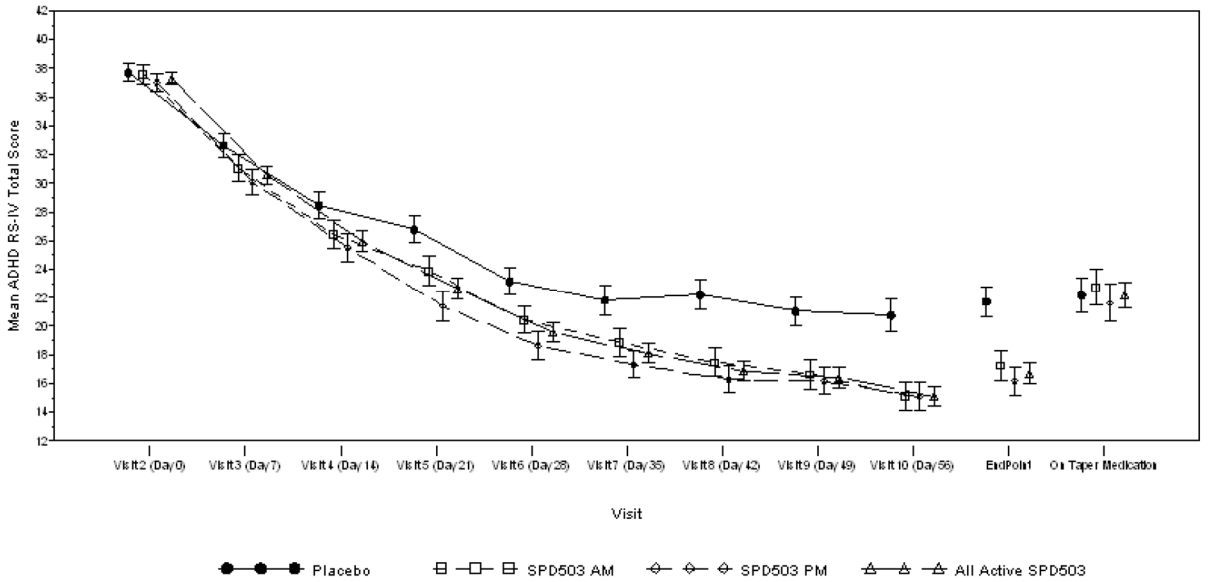
(b) ADHD-RS-IV 合計スコア (観測時点別)

FAS における，観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.16-2 に示す.

エンドポイントで認められた S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群の有意な改善は，S-877503 PM 群では Visit 4 (2 週間の投与，P = 0.035) 以降，S-877503 AM 群では Visit 7 (5 週間の投与，P = 0.026) 以降一貫していた.

LOCF 法を用いた観測時点別の解析も，実測値を用いた結果と同様であった.

図 2.7.6.16-2 観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値 (FAS)



Note: Error bars extend one standard error of the mean above and below the mean.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Figure 2]

(c) 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

年齢区分別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアは，児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～17 歳) の年齢区分のいずれでも，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群の両群の方がプラセボ群よりもベースラインからの改善が有意に高かった．プラセボ群との最小二乗平均の差 [95%信頼区間 (CI)] は，児童では S-877503 AM 群が−3.6 (−6.7～−0.5, P = 0.023), S-877503 PM 群が−5.1 (−8.1～−2.1，P = 0.001)，青少年では S-877503 AM 群が−8.2 (−13.6～−2.8，P = 0.003)，S-877503 PM 群が−6.3 (−12.1～−0.5，P = 0.033) であった．

(d) 性別の ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント)

男性について，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアは，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群の両群の方がプラセボ群よりもベースラインからの改善が有意に高かった．プラセボ群との最小二乗平均の差 (CI) は，S-877503 AM 群が−4.6 (−7.8～−1.5, P = 0.004), S-877503 PM 群が−5.5 (−8.7～−2.3，P < 0.001) であった．エンドポイントで男性に認められた有意な改善は，S-877503 PM 群では Visit 3 (1 週間の投与，P = 0.008) 以降，S-877503 AM 群では Visit 8 (6 週間の投与，P < 0.001) 以降に認められていた．

女性について，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアは，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群の両群の方がプラセボ群よりもベースラインからの改善が高い傾向が認められたが，統計的な有意差はなかった．プラセボ群との最小二乗平均の差 (CI) は，S-877503 AM 群が−3.4 (−8.7～1.8)，S-877503 PM 群が−4.4 (−9.6～0.7) であった．なお，女性の被験者数は各群で 41～46 例と少数であった．また，本治験は部分集団を解析するだけの検出力を持っていないので，これらの結果の臨床的な意義は不明である。

(e) S-877503 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア（エンドポイント）

エンドポイントでの S-877503 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，S-877503 AM 群の 0.05～0.08 mg/kg 群 (P = 0.007) 及び 0.09～0.12 mg/kg 群 (P = 0.009)，S-877503 PM 群の 0.01～0.04 mg/kg 群 (P = 0.02) 及び 0.05～0.08 mg/kg 群 (P < 0.001) でプラセボ群に比べ有意に高い改善が示された．ただし，本治験はこれらの S-877503 体重換算用量別の部分集団における群間差に対して検出力をもつように設計されてはいないため，これらの結果に明確な結論を出すことはできなかった．

(f) ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア（エンドポイント）

エンドポイントでの ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアは，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群のいずれでもプラセボ群より有意に改善した (S-877503 AM 群 P = 0.002，S-877503 PM 群 P < 0.001)．また，エンドポイントで認められた S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群の有意な改善は，S-877503 PM 群では Visit 3 (1 週間の投与，P = 0.018) 以降，S-877503 AM 群では Visit 4 (2 週間の投与，P = 0.016) 以降一貫していた．

(g) ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア（エンドポイント）

エンドポイントでの ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアは，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群のいずれでもプラセボ群より有意に改善した (S-877503 AM 群 P = 0.002，S-877503 PM 群 P < 0.001)．また，エンドポイントで認められた S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群の有意な改善は，S-877503 PM 群では Visit 4 (2 週間の投与，P = 0.019) 以降，S-877503 AM 群では Visit 8 (6 週間の投与，P < 0.001) 以降一貫していた．

(B) 副次評価項目

(a) CGI-I

FAS における，エンドポイントで CGI-I の改善が認められた被験者の割合を表 2.7.6.16-7 に示す．

エンドポイントでの CGI-I の改善 (著明改善又は中等度改善) が認められた被験者の割合は，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群のいずれでもプラセボ群より有意に高かった (S-877503 AM 群 P = 0.024，S-877503 PM 群 P = 0.003)．CGI-I が非常によく改善された被験者の割合は，S-877503 の 2 群で 46.8%，プラセボ群で 26.3%であった．また，エンドポイントで認められた S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群の有意な改善は，S-877503 PM 群では Visit 4 (2 週間の投与，P = 0.024) 以降，S-877503 AM 群では Visit 8 (6 週間の投与，P = 0.034) 以降一貫していた．なお，漸減期の最終投与時に CGI-I の改善が認められた被験者の割合は，S-877503 群とプラセボ群で同程度であったことから，至適用量の S-877503 投与時に認められた CGI-I の改善は，漸減後に消失することが考えられた．

表 2.7.6.16-7 エンドポイントで CGI-I の改善が認められた被験者の割合 (FAS)

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)
Endpoint				
Improvement[a]	88 (57.9)	105 (70.5)	110 (74.3)	215 (72.4)
No Improvement[a]	64 (42.1)	44 (29.5)	38 (25.7)	82 (27.6)
p-value[b]		0.024	0.003	0.002

a Improvement includes CGI-I categories very much improved and much improved. No Improvement includes all other categories.

b p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic stratified for psychostimulant type comparing the treatment groups.

Note: Endpoint is the last non-missing assessment obtained post-Baseline and before first dose of taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 9]

(b) CGI-S

FAS における，ベースライン及びエンドポイントでの CGI-S の要約を表 2.7.6.16-8 に示す.

ベースラインでの CGI-S は投与群間で同程度であった．エンドポイントでの CGI-S は，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群のいずれでもプラセボ群より疾患の重症度が低かった (S-877503 AM 群 $P = 0.013$，S-877503 PM 群 $P < 0.001$)．S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群での重症度の有意な改善は，S-877503 PM 群では Visit 4 (2 週間の投与，$P = 0.023$) 以降，S-877503 AM 群では Visit 5 (3 週間の投与，$P = 0.019$) 以降，エンドポイントまで一貫していた．また，CGI-S が 1 (正常) 又は 2 (ほとんど異常なし) であった被験者の割合は，S-877503 PM 群の方がプラセボ群よりも有意に高かった ($P < 0.01$).

表 2.7.6.16-8　ベースライン及びエンドポイントでの CGI-S の要約 (FAS)

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)
Baseline				
Normal, not at all ill	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Borderline mentally ill	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mildly ill	4 (2.6)	5 (3.3)	7 (4.6)	12 (4.0)
Moderately ill	80 (52.3)	89 (59.3)	81 (53.3)	170 (56.3)
Markedly ill	59 (38.6)	46 (30.7)	57 (37.5)	103 (34.1)
Severely ill	10 (6.5)	10 (6.7)	7 (4.6)	17 (5.6)
Amongst the most extremely ill subjects	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CGI-S = 1 or 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CGI-S > 2	153 (100.0)	150 (100.0)	152 (100.0)	302 (100.0)
Endpoint				
Normal, not at all ill	23 (15.1)	34 (22.8)	37 (25.0)	71 (23.9)
Borderline mentally ill	27 (17.8)	29 (19.5)	39 (26.4)	68 (22.9)
Mildly ill	44 (28.9)	51 (34.2)	39 (26.4)	90 (30.3)
Moderately ill	41 (27.0)	24 (16.1)	24 (16.2)	48 (16.2)
Markedly ill	14 (9.2)	9 (6.0)	8 (5.4)	17 (5.7)
Severely ill	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Amongst the most extremely ill subjects	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
p-value[a]		0.013	<0.001	<0.001
CGI-S = 1 or 2	50 (32.9)	63 (42.3)	76 (51.4)	139 (46.8)
CGI-S > 2	102 (67.1)	86 (57.7)	72 (48.6)	158 (53.2)
p-value[a]		0.093	0.001	0.005

a　p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic stratifying by psychostimulant type comparing the treatment groups.

Note: Endpoint is the last non-missing assessment obtained post-Baseline and before first dose of taper medication.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 10]

(c)　PGA

FAS における，エンドポイントで PGA の改善が認められた被験者の割合を表 2.7.6.16-9 に示す.

エンドポイントでの PGA の改善 (著明改善又は中等度改善) が認められた被験者の割合は，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群のいずれでもプラセボ群より有意に高かった (いずれも $P < 0.001$). なお, 漸減期の最終投与時に PGA の改善が認められた被験者の割合は，S-877503 群でかなり減少したことから，至適用量の S-877503 投与時に認められた PGA の改善は，用量漸減後に消失することが考えられた.

表 2.7.6.16-9　エンドポイントで PGA の改善が認められた被験者の割合 (FAS)

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)
Endpoint				
Improvement[a]	67 (47.5)	90 (69.8)	90 (67.7)	180 (68.7)
No Improvement[a]	74 (52.5)	39 (30.2)	43 (32.3)	82 (31.3)
p-value[b]		<0.001	<0.001	<0.001

a　Improvement includes PGA categories very much improved and much improved.
b　No Improvement includes all other categories.
c　p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic stratified by psychostimulant type comparing the treatment groups.
Note: Endpoint is the last non-missing assessment obtained post-Baseline and before first dose of taper medication.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 14]

(d)　CPRS-R:L

FAS における，エンドポイントでの CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.16-10 に示す.

エンドポイントでの CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコアは，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群のいずれでもプラセボ群より有意に改善した.

表 2.7.6.16-10　エンドポイントでの CPRS-R:L 反抗性サブスケールスコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)
Baseline				
n	153	150	152	302
Mean (SD)	15.4 (7.28)	15.1 (7.41)	14.9 (6.38)	15.0 (6.90)
Endpoint[a]				
n	141	129	134	263
Mean (SD)	11.0 (8.15)	8.5 (6.22)	8.7 (6.96)	8.6 (6.60)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-4.2 (6.79)	-6.6 (6.97)	-6.3 (7.05)	-6.4 (7.00)
LS mean	-4.1	-6.6	-6.3	-6.4
Placebo-adjusted difference[b]				
LS mean		-2.4	-2.2	-2.3
(95% CI)	NA	-3.9, -0.9	-3.6, -0.7	-3.5, -1.0
Effect sizes	NA	0.394	0.355	0.375
p-value	NA	0.001	0.003	<0.001

a　Endpoint was the last valid CPRS-R:L obtained post Baseline and before first dose of taper medication.
b　LS Mean, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment group and psychostimulant type as fixed effects, and Baseline value as a covariate.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 15]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.16-11 に示す.

ほとんどの被験者の治験薬の曝露期間は 65 日を超えていた. 曝露期間に投与群間で意味ある差はなかった.

表 2.7.6.16-11 投与期間の内訳

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)	Total+ Stimulant (N=455)
Length of Exposure (wks)					
Mean (SD)	8.4 (2.0)	8.3 (2.1)	8.3 (2.2)	8.3 (2.1)	8.4 (2.1)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Min, Max	1, 10	0, 11	0, 11	0, 11	0, 11
Days Exposed, n (%)					
1-7	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)	6 (1.3)
8-14	3 (2.0)	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (2.3)	10 (2.2)
15-21	4 (2.6)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)	8 (1.8)
22-28	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)	8 (1.8)
29-35	3 (2.0)	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (2.0)	9 (2.0)
36-42	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)	5 (1.1)
43-49	0 (0.0)	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (2.0)	6 (1.3)
50-56	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)	8 (1.8)
57-65	40 (26.1)	51 (34.0)	29 (19.1)	80 (26.5)	120 (26.4)
>65	95 (62.1)	77 (51.3)	103 (67.8)	180 (59.6)	275 (60.4)
Total Days Exposed	9439	9136	9301	18437	27876
Total Years Exposed	25.8	25.0	25.5	50.5	76.3

Note: Length of exposure = last dose date - first dose date + 1.
Note: Total number of days exposed is the total number of days over all subjects.
Note: Total number of years exposed is the total number of years over all subjects.
Note: Percentages were based on the number of subjects in safety population in each treatment group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 16]

(B) 有害事象の要約

安全性解析対象集団に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.16-12 に示す.

本治験中に 329 例に TEAE が発現した. ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった. 本治験中に死亡した被験者はいなかった. 重篤な有害事象が S-877503 群に 3 例発現した. また, 集計には含めていないが, 治験に参加した 1 名の被験者の兄弟に 1 件の重篤な有害事象が発現した (偶発的暴露). 投与中止に至った有害事象が 11 例に, 用量減量に至った TEAE が 57 例に発現した.

表 2.7.6.16-12　有害事象の発現状況

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)
Treatment-emergent Adverse Events, n (%)				
Overall	97 (63.4)	116 (77.3)	116 (76.3)	232 (76.8)
Severe	1 (0.7)	3 (2.0)	10 (6.6)	13 (4.3)
Serious	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
Related[a]	50 (32.7)	74 (49.3)	79 (52.0)	153 (50.7)
Leading to Discontinuation	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (3.9)	10 (3.3)
Leading to Dose Reduction	13 (8.5)	23 (15.3)	21 (13.8)	44 (14.6)
Leading to Death	0	0	0	0

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population in each group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 10.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of study drug and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.
a Relatedness was determined by the Investigator.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 19]

(C)　有害事象・副作用の一覧

いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.16-13 に示す.

発現率が最も高かった TEAE は頭痛 (S-877503 群 21.2%，プラセボ群 13.1%) であった. S-877503 AM 群又は S-877503 PM 群でプラセボ群よりも発現率が 5%以上高かったその他の TEAE は，傾眠，疲労，不眠症，上腹部痛，浮動性めまいであった．これらの結果は予測されたものであった. S-877503 の 2 群で発現率に差があったのは，浮動性めまい (S-877503 AM 群 10.0%，S-877503 PM 群 5.3%)，悪心 (2.7%，7.2%)，不眠症 (5.3%，11.8%) であった.

治験薬と関連のある TEAE (治験責任医師の判断による) の発現率は S-877503 群が 50.7%, プラセボ群が 32.7%であった. S-877503 群の 5%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は，傾眠 (S-877503 群 12.9%，プラセボ群 3.9%)，頭痛 (S-877503 群 9.9%，プラセボ群 5.2%)，疲労 (S-877503 群 8.9%, プラセボ群 2.6%), 浮動性めまい (S-877503 群 7.3%, プラセボ群 3.9%), 不眠症 (S-877503 群 6.3%, プラセボ群 2.0%), 食欲減退 (S-877503 群 5.6%, プラセボ群 2.0%) であった．治験薬と関連のある TEAE に関して，S-877503 AM 群と S-877503 PM 群の間に臨床的に意味のある差はなかった.

表 2.7.6.16-13 いずれかの群で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	Placebo+ Stimulant (N=153)	S-877503 AM+ Stimulant (N=150)	S-877503 PM+ Stimulant (N=152)	All S-877503+ Stimulant (N=302)
Any Adverse Event, n (%)	97 (63.4)	116 (77.3)	116 (76.3)	232 (76.8)
頭痛	20 (13.1)	32 (21.3)	32 (21.1)	64 (21.2)
傾眠	7 (4.6)	21 (14.0)	20 (13.2)	41 (13.6)
上気道感染	12 (7.8)	14 (9.3)	16 (10.5)	30 (9.9)
悪心	5 (3.3)	4 (2.7)	11 (7.2)	15 (4.9)
疲労	4 (2.6)	18 (12.0)	11 (7.2)	29 (9.6)
不眠症	6 (3.9)	8 (5.3)	18 (11.8)	26 (8.6)
上腹部痛	3 (2.0)	12 (8.0)	13 (8.6)	25 (8.3)
浮動性めまい	6 (3.9)	15 (10.0)	8 (5.3)	23 (7.6)
食欲減退	6 (3.9)	9 (6.0)	11 (7.2)	20 (6.6)
咳嗽	7 (4.6)	9 (6.0)	7 (4.6)	16 (5.3)
易刺激性	11 (7.2)	6 (4.0)	9 (5.9)	15 (5.0)
発熱	6 (3.9)	6 (4.0)	8 (5.3)	14 (4.6)
鎮静	3 (2.0)	5 (3.3)	8 (5.3)	13 (4.3)
鼻咽頭炎	4 (2.6)	4 (2.7)	6 (3.9)	10 (3.3)
咽喉頭疼痛	5 (3.3)	2 (1.3)	8 (5.3)	10 (3.3)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population of each group.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 10.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of study drug and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 20]

(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.

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.16-14 に，発現症例の一覧を表 2.7.6.16-15 に示す.

重篤な有害事象が S-877503 群の 3 例 (1.0%) に発現した．また，治験に参加した 1 名の被験者の兄弟にも重篤な有害事象が発現した．いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断された.

表 2.7.6.16-14 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

System-organ Class Preferred Term	Placebo + Stimulant (N = 153)	S-877503 AM+ Stimulant (N = 150)	S-877503 PM+ Stimulant (N = 152)	S-877503 + Stimulant (N = 302)
Any Serious Adverse Event, n (%)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症		0	1 (0.7)	1 (0.3)
毒物暴露	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
神経系障害		0	1 (0.7)	1 (0.3)
失神	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
精神障害 [a]	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
情動障害および行為障害を伴う適応障害 [a]	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
攻撃性 [a]	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
殺人念慮 [a]	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
自傷行動 [a]	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population of each treatment group.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 10.1.
[a] All events in the psychiatric disorders system-organ class occurred in 1 subject (029-013).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 22]

表 2.7.6.16-15　重篤な有害事象発現症例の一覧

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
S-877503 AM	29-013	48	男/白人	12	情動障害および行為障害を伴う適応障害 [Adjustment disorder with mixed disturbance of emotions and conduct]	45	未回復	-	高度	重篤	変更せず	関連なし
					脱水 [Dehydration]	15	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					頭痛 [Headache]	23	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					殺人念慮 [Homicidal ideation]	46	回復	1	中等度	重篤	変更せず	関連なし
					自傷行動 [Self-injurious behavior]	45	回復	2	中等度	重篤	変更せず	関連なし
					ウイルス感染 [Viral infection]	2	回復	13	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					攻撃性 [Worsening of aggression and anger]	48	回復	12	中等度	重篤	中止	関連なし
S-877503 PM	23-009	3	男/白人	10	消化不良 [Heartburn]	9	回復	16	軽度	非重篤	該当せず	関連なし
					毒物暴露 [Poison ivy]	4	回復	23	高度	重篤	中止	関連なし
	25-012	69	男/白人	9	疲労 [Fatigue]	30	回復	9	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					悪心 [Nausea/vomiting]	22	回復	1	高度	非重篤	変更せず	関連なし
					副鼻腔炎 [Sinusitis]	21	回復	14	高度	非重篤	変更せず	関連なし
					失神 [Syncope]	22	回復	1	高度	重篤	変更せず	関連なし
					上気道感染 [Upper respiratory infection]	7	回復	28	中等度	非重篤	変更せず	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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 3.4.5，Listings 1.1 and 5]

(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 を表 2.7.6.16-16 に，一覧を表 2.7.6.16-17 に示す.

投与中止に至った TEAE の発現率は，S-877503 群が 3.3%，プラセボ群が 0.7%であった. 投与中止に至った TEAE のほとんどは，1 例にのみ発現した. 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は攻撃性のみであった (プラセボ群, S-877503 AM 群, S-877503 PM 群各 1 例).

表 2.7.6.16-16　投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

System-organ Class Preferred Term	Placebo + Stimulant (N = 153)	S-877503 AM+ Stimulant (N = 150)	S-877503 PM+ Stimulant (N = 152)	S-877503 + Stimulant (N = 302)
Any Adverse Event, n (%)	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (3.9)	10 (3.3)
心臓障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
結節性調律	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
疲労	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
咽頭炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
毒物暴露	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
体重減少	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	0	2 (1.3)	2 (0.7)
浮動性めまい	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
傾眠	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
攻撃性	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
血管障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
起立性低血圧	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population of each group.

Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 10.1.

Note: Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of study drug and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 23]

表 2.7.6.16-17　投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	62-003	8	男/白人	6	攻撃性 [Increased aggression]	3	未回復	-	中等度	中止	関連あり
S-877503 AM	09-009	31	女/白人	6	咽頭炎 [Pharyngitis]	31	回復	8	中等度	中止	関連なし
	26-003	30	男/白人	10	体重減少 [Weight loss]	30	回復	14	軽度	中止	関連あり
	29-013	48	男/白人	12	攻撃性 [Worsening of aggression and anger]	48	回復	12	中等度	中止	関連なし
	31-001	24	男/白人	7	起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	16	未回復	-	軽度	中止	関連あり
S-877503 PM	02-016	8	女/白人	16	傾眠 [Somnolence]	2	回復	21	中等度	中止	関連あり
	14-003	12	男/白人	8	攻撃性 [Increased agression]	5	回復	9	中等度	中止	関連なし
	23-009	3	男/白人	10	毒物暴露 [Poison ivy]	4	回復	23	高度	中止	関連なし
	33-011	37	男/その他	11	結節性調律 [Unifocal junctional escape rhythm]	37	回復	7	軽度	中止	関連あり
	40-008	20	女/白人	11	浮動性めまい [Dizziness]	16	回復	7	高度	中止	関連あり
	54-007	49	男/白人	12	疲労 [Fatigue]	41	回復	9	高度	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 5.3.5.1-07，Table 3.4.2，Listing 5]

(F)　臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，一般尿検査のベースライン値及び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に関して，投与群間に意味のある差はなかった.

(G)　血圧及び脈拍数，体重

治験期間中に認められた血圧・脈拍数及び体重の外れ値を表 2.7.6.16-18 に示す.

仰臥位脈拍数が 50 bpm 以下であった被験者の割合は, S-877503 群の方がプラセボ群よりも高かった．仰臥位脈拍数が 100 bpm 以上であった被験者の割合は，S-877503 群の方がプラセボ群よりも低く，中枢刺激薬に S-877503 を併用投与することで，中枢刺激薬単独で認められる脈拍数への影響が相殺される可能性が示唆された．立位脈拍数は S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群で明らかな差はなかった.

体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は，S-877503 群が 7.1%，プラセボ群が 2.1%であった．体位性起立性血圧に関して，収縮期血圧がベースラインから 25 mmHg 以上低下した被験者の割合は，S-877503 群が 4.7%，プラセボ群が 0.7%であった.

各年齢区分の収縮期及び拡張期血圧の外れ値に関して，S-877503 AM 群及び S-877503 PM

群の間に臨床的に意味のある差はなかった.

表 2.7.6.16-18 治験期間中に認められた血圧・脈拍数及び体重の外れ値 (安全性解析対象集団)

Timepoint Vital Sign	Placebo + Stimulant (N = 153)	S-877503 AM+ Stimulant (N = 150)	S-877503 PM+ Stimulant (N = 152)	S-877503 + Stimulant (N = 302)
Supine Pulse	153	149	148	297
≤50bpm	0 (0.0)	8 (5.4)	4 (2.7)	12 (4.0)
≥100bpm	38 (24.8)	19 (12.8)	20 (13.5)	39 (13.1)
Standing Pulse	153	149	148	297
≤50bpm	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
≥100bpm	85 (55.6)	71 (47.7)	73 (49.3)	144 (48.5)
Body weight	141	130	136	266
Increase from Baseline ≥7%	3 (2.1)	6 (4.6)	13 (9.6)	19 (7.1)
Decrease from Baseline ≥7%	2 (1.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Postural Orthostatic BP				
Diastolic BP	153	149	148	297
Decrease ≥15mmHg	9 (5.9)	15 (10.1)	8 (5.4)	23 (7.7)
Systolic BP	153	149	148	297
Decrease ≥25mmHg	1 (0.7)	6 (4.0)	8 (5.4)	14 (4.7)
Supine systolic BP				
Children 6-12 years	123	113	121	234
< 90 mmHg (6-12yrs)	11 (8.9)	33 (29.2)	31 (25.6)	64 (27.4)
> 120 mmHg (6-12yrs)	16 (13.0)	10 (8.8)	10 (8.3)	20 (8.5)
Adolescents 13-17 years	30	36	27	63
< 100 mmHg (13-17yrs)	8 (26.7)	16 (44.4)	12 (44.4)	28 (44.4)
> 140 mmHg (13-17yrs)	1 (3.3)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.6)
Supine diastolic BP				
Children 6-12 years	123	113	121	234
< 50 mmHg (6-12yrs)	5 (4.1)	18 (15.9)	24 (19.8)	42 (17.9)
> 80 mmHg (6-12yrs)	9 (7.3)	9 (8.0)	10 (8.3)	19 (8.1)
Adolescents 13-17 years	30	36	27	63
< 60 mmHg (13-17yrs)	10 (33.3)	26 (72.2)	16 (59.3)	42 (66.7)
> 90 mmHg (13-17yrs)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Postural orthostatic BP is defined as the difference from the last supine BP measurement to first standing BP measurement.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 34]

(H) 心電図

治験期間中に心拍数が 100 bpm 以上であった被験者の割合は，S-877503 群が 14.1%，プラセボ群が 23.6%であった．50 bpm 以下の心拍数が S-877503 群の 7.6%に認められたが，プラセボ群では認められなかった. 調律異常が認められた被験者の割合は S-877503 群 (97.9%) 及びプラセボ群 (98.0%) で同程度であった．いずれの投与群でも，QT 間隔が 480 msec 以上，QTcF 間隔が 480 msec 以上, QTcB 間隔が 500 msec 以上のいずれかになった被験者はいなかった．心電図の外れ値に関して，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群で臨床的に意味のある差はなかった.

2.7.6.16.3 結論

- 長時間作用型の経口中枢刺激薬 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) と S-877503

の併用投与は長時間作用型の経口中枢刺激薬とプラセボの併用投与と比較して，ADHD-RS-IV 合計スコアを有意に改善した．この改善は，S-877503 を朝又は夕方のいずれに服用しても認められた．

- 医師による評価項目 (CGI-I，CGI-S，PGA) 及び保護者による評価項目 (CPRS-R:L の反抗性サブスケール) のいずれでも，中枢刺激薬と S-877503 の併用投与は中枢刺激薬とプラセボの併用投与よりも有意な改善を示した．
- 中枢刺激薬と S-877503 を併用投与された児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～17 歳) での ADHD-RS-IV 合計スコアは，中枢刺激薬とプラセボを併用投与された児童及び青少年と比較して，いずれも有意な改善を示した．
- 中枢刺激薬と S-877503 の併用投与の忍容性は良好であった．S-877503 又は中枢刺激薬の単独投与と比較して，S-877503 と中枢刺激薬 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) 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．

2.7.6.17 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)

[添付資料 5.3.5.1-08]

2.7.6.17.1 試験方法

表 2.7.6.17-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-314
実施地域	米国 (42 施設) 及びカナダ (5 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量調節
目的	主要目的 1 日 1 回，朝又は夜のいずれかに至適用量の S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) を 6～12 歳の ADHD 児童に投与した時の有効性を評価するため，ADHD-RS-IV を用い，エンドポイント [用量調節期あるいは用量維持期の最終治療 Visit (Visit 3～10/エンドポイント/早期終了時 Visit)] 時点でのベースラインスコアからの変化量をプラセボと比較する． 副次目的 • 6～12 歳の ADHD 患者を対象に，至適用量の S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) を 1 日 1 回，朝に投与した時の有効性を評価するため，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインから最終観察時点までの変化量をプラセボと比較する． • 6～12 歳の ADHD 患者を対象に，至適用量の S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) を 1 日 1 回，夜に投与した時の有効性を評価するため，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインから最終観察時点までの変化量をプラセボと比較する． 追加の副次目的 • 6～12 歳の ADHD 患者を対象に，至適用量の S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) を 1 日 1 回，朝又は夜のいずれかに投与した時の有効性を，臨床全般改善度 (CGI-I), 臨床全般重症度 (CGI-S), Conners 評価スケール保護者用ショートフォーム (CPRS-R:S) 等の指標を用いてプラセボと比較する． • 6～12 歳の ADHD 患者を対象に，至適用量の S-877503 (1，2，3 及び 4 mg/日) を 1 日 1 回，朝又は夜のいずれかに投与した時の安全性，忍容性を，有害事象，バイタルサイン，コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 等の指標を用いてプラセボと比較する．
治験デザイン	試験の方法 本治験は，スクリーニング期 (Day −35～−7 : Visit 1)，ベースライン visit (Visit 2)，5 週間の用量調節期 (Visit 3～7)，3 週間の用量維持期 (Visit 8～10)，9 日間の漸減期 (Visit 11) 及び漸減期終了 7 日後の事後調査 (電話) により構成される． • スクリーニング：治験薬の初回投与前の Day −35～−7 の間 (Visit 1) で適格性のスクリーニングを実施した．全ての選択基準に合致し，除外基準のいずれにも該当しない場合，使用中の全ての向精神薬や他の禁止薬剤は，当該薬剤の半減期の最低 5 倍の期間，投薬を中止した． • ベースライン Visit (Day 0，Visit 2) : ベースライン Visit 時に，適格基準 (選択基準及び除外基準) の全てに合致していることを再確認した．適格とされた被験者は，2 : 1 の割合で S-877503 又はプラセボに無作為に割付けられた． • 用量調節期 (Day 1～35 : Visit 2～7) : 用量調節期の目的は，副作用が許容できる程度であり，ADHD 症状が臨床的に有意に改善 (定義 : ADHD-RS-IV 合計スコアがベースラインから 30%以上減少) する至適用量を得ることであった．被験者は，有効性と忍容性の評価のため，この期間中は週ごとに受診した．全ての被験者は 1 mg で治療を開始した．臨床反応と忍容性に基づくこれまでの投与量で最低 1 週間投与した後，投与量を 1 mg ずつ漸増した．投与可能な最高用量は 1 日 4 mg であり，Visit 5 (Day 21) は 4 mg に漸増する最

項目	内容
	初の機会であった．治験責任医師の判断により，忍容性に基づいて 1 mg の減量を可とした，ただし，減量は被験者あたり 1 回のみとした．Visit 7 (Day 35) は用量維持期開始前に用量を変更する最後の機会であった． • 用量維持期 (Day 36～56，Visit 8～Visit 10/エンドポイント visit/中止 visit)：5 週間の用量調節期終了後，被験者個々の至適用量でさらに 21 日間 (Visit 8～10，Day 36～56) 投与を継続した．有効性と安全性評価のため，被験者は毎週受診し，Visit 10/エンドポイント visit/中止 visit に最終の有効性評価を受けた． 用量維持期間中，治験責任医師は被験者の忍容性に基づき，それまでに投与量を減量されていなかった場合にのみ，一度だけ 1 mg 減量することが許された． 用量維持期の最終 visit は，Visit 10/エンドポイント visit/中止 visit とした． • 漸減期 (Day 57～65，Visit 11)：治験を完了又は早期終了した被験者は，プロトコールに定義したスケジュールに従い，9 日間かけて投与量を 1 mg に漸減した． • 事後調査：治験薬の最終投与後 7 日目 (Day 72) に，持続中の有害事象や重篤な有害事象，又は新規の有害事象や重篤な有害事象の全ての情報を収集するため，被験者に電話による調査を実施した．治験責任医師による判断で，安全性に関わる全ての懸念が解決するまで，適切な事後調査を継続した．
主な選択基準	同意/アセント時に，混合型，あるいは「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR)」の基準で「多動性-衝動性サブタイプの ADHD」と診断された 6～12 歳の男女の児童．ベースライン時，ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上，CGI-S スコアが 4 以上，体重 55lb 以上で，臥位及び立位の血圧が年齢，性別及び体重に対し 95 パーセンタイル以内の者．
主な除外基準	高度な合併性 2 軸障害，あるいは外傷後ストレス反応，双極性疾患，精神病，広汎性発達障害，強迫性障害，薬物乱用障害，又は治験責任医師の意見として，S-877503 を用いた禁忌治療や有効性/安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations) のような高度な 1 軸性の障害を含めて，現在コントロール下あるいは非コントロール下に関わらず，合併精神障害 [反抗的行為障害 (ODD) を除く] のある者．自殺企図の既往や現在も自殺念慮を示す自殺リスクのある者は除く．心臓異常や原発性の睡眠障害の既往，あるいは現在もその症状があってはならない．
目標症例数	333 例 (実薬朝投与群 111 例，実薬夜投与群 111 例，プラセボ群 111 例)
治験薬	S-877503：1, 2, 3,又は 4 mg プラセボ
投与方法	ベースライン visit (Visit 2) で 1 mg より投与を開始し，治験責任医師による有効性及び忍容性の判断に基づき 4 mg を上限として用量調節した．用量調節期間中，用量は 1 週ごとに 1 mg ずつ 4 mg までの増量，又は 1 mg の減量 (1 回のみ) を可とした．
投与期間	9 週間 (用量調節期 5 週間，維持期 3 週間，漸減期 9 日間)
評価項目	主要有効性評価：ADHD-RS-IV 合計スコア 副次有効性評価：ADHD-RS-IV サブスケールスコア，臨床全般改善度 (CGI-I)，臨床全般重症度 (CGI-S), Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R:S), Health Utilities Index (HUI2/3)，Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report (WFIRS-P)，Child's sleep habits questionnaire (CSHQ) の就床への抵抗サブスケールによる評価，Post-sleep questionnaire (PSQ) 安全性評価：有害事象，診察，バイタルサイン，身長，体重，Pediatric daytime sleepiness scale (PDSS)，C-SSRS
主な解析方法	有効性の主要評価項目は，ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイント時のベースライン (Visit 2) からの変化量であった．エンドポイントは，Visit 10 とし，欠測値は last observation carried forward (LOCF) を用いて補完した．ADHD-RS-IV

項目	内容
	合計スコア及びベースラインからの変化量を，投与群ごとに要約した． 有効性の主要評価解析では，共分散分析 (ANCOVA) により，FAS における，ADHD-RS-IV 合計スコアのエンドポイント時のベースライン (Visit 2) からの変化量を投与群間で比較した．ANCOVA モデルには，投与群を効果，投与群ごとのベースラインスコアを共変量として含め，全実薬群 (S-877503 AM 群と S-877503 PM 群との併合群) とプラセボ群とを比較した． また，ADHD-RS-IV の多動性-衝動性サブスケール合計スコア及び不注意サブスケール合計スコアを ANCOVA により解析した． その他の有効性の副次評価項目のうち，CGI-I 及び CGI-S は，Cochran-Mantel-Haenszel test により解析した．また，CPRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量の平均値を投与群ごとに要約した．CPRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，評価時点ごとに ANCOVA により解析した． 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 12.1 を用いてコード化した．
治験期間	2009 年 11 月 [redacted] 日～2010 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.17-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.17-2 に示す．

図 2.7.6.17-1　治験デザイン

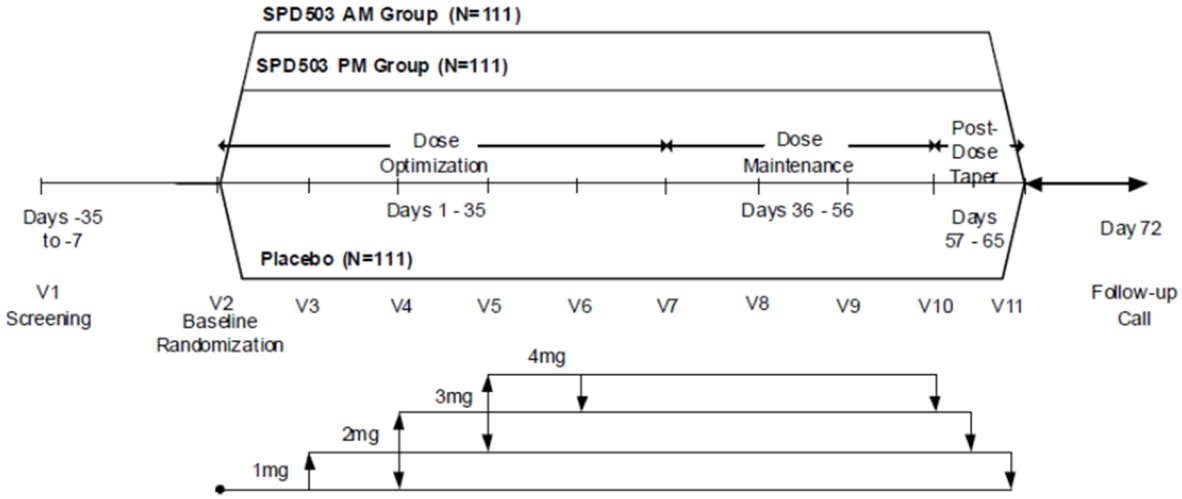


表 2.7.6.17-2 実施スケジュール

Period	Screening	Washout Call	Baseline	Dose Optimization	Dose Maintenance	Endpoint/ Early Term Visit	Post-Dose Taper Visit	Follow-up Call
Visit[a]	Visit 1 Day -35 to -7	Day -1	Visit 2 Day 0	Visits 3-7 Days 1-35	Visits 8-9 Days 36-49	Visit 10 Day 56	Visit 11 Day 65	Day 72
Informed Consent/Assent	X							
Inclusion/Exclusion	X[b]		X					
Medical and Medication History	X							
Diagnostic Interview[c]	X		X					
CSHQ & RSQ[d]	X		X					
Physical Examination	X					X		
Vital Signs[e]	X		X	X	X	X	X	
12-lead ECG	X							
Laboratory Tests[f]	X		X[g]					
Saliva Sample[h]			X					
Pregnancy test for FOCP	X[i]		X[j]			X[i]		
Urine Drug and Alcohol Screen (UDS)	X							
ADHD-RS-IV	X		X	X	X	X		
CGI–S	X		X	X	X	X		
CGI–I				X	X	X		
PDSS	X		X	X	X	X		
HUI2/3			X	X (Visit 7)		X		
Reminder to complete CPRS-R:S and confirm washout		X						
CPRS-R:S[k]			X	X (Visit 7)	X	X		
CSHQ Bedtime Resistance Subscale	X		X	X	X	X		
PSQ	X		X	X	X	X		
WFIRS-P	X		X	X (Visit 7)		X		
C-SSRS [l,m]	X		X	X	X	X	X	
Assess suitability of subjects to remain in study	X		X	X	X	X	X	
IVRS/IWRS	X		X	X	X	X	X	X
Randomization			X					
Investigational Medicinal Product Dispensed			X	X	X	X[n]		
Investigational Medicinal Product Return and Compliance Assessment				X	X	X	X[n]	
Adverse Events[o]	X		X	X	X	X	X	X
Concomitant Medications	X		X	X	X	X	X	X

a A visit window of ±2 days is permitted for all study visits except baseline (minimum 7 days after Visit 1), the post-dose taper visit (Visit 11 [9 days (+2 days) after Visit 10/endpoint/early termination visit), and the 7-day follow-up call which allows a visit window of +2 days.

b Following successful screening, a site representative will contact the subject to instruct the subject on discontinuing their current psychoactive medication (if any) for the washout period. Baseline measures must be obtained when washed off medication. K-SADS-PL can be obtained prior to washout.

c K-SADS-PL will be completed at screening. If applicable, the K-SADS-PL will be confirmed at baseline following washout of psychoactive medications.

d Only questions indicative of primary sleep disorder required: items 18 and 19 on CSHQ and items 1.a., 1.c., 2.a., and 2.c. on RSQ.

e Includes oral temperature, supine and standing blood pressure, and pulse. Height will be collected at Visits 1 and 10/endpoint/early termination visit. Weight will be collected at Visits 1, 2, and 10/endpoint/early termination visit.

f Clinical laboratory tests include hematology, biochemistry, and urinalysis.

g Clinical laboratory tests are only required if baseline (Visit 2) is greater than 35 days from screening visit 1.

h Participants will be required to sign a separate informed consent/assent for this sub-study and will be asked to provide a saliva sample at baseline (Visit 2). See Appendix 4.

i Serum pregnancy test.

j Urine pregnancy test.

k CPRS-R:S will be collected at approximately 6:00 AM or upon awakening, 2:00 PM, and 8:00 PM. Ideally, assessments should be performed within a ±1-hour window of specified times.

l C-SSRS “Baseline” version completed at Screening for new subjects. C-SSRS “Since Last Visit” version completed for all subsequent visits and additionally at the Investigator’s discretion (any clinical suspicion of suicidality).

m C-SSRS “Already Enrolled Subjects” version completed at next scheduled visit for ongoing subjects who have already been screened. C-SSRS “Since Last Visit” version completed for all subsequent visits and additionally at the Investigator’s discretion (any clinical suspicion of suicidality).

n Tapering dose dispensed at Visit 10/endpoint/early termination visit.

o AEs/SAEs to be recorded from time of consent until 7 days after last dose of investigational medicinal product. Appropriate follow-up should continue until all safety concerns, in the Investigator's opinion, are resolved.

2.7.6.17.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した．

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17-3 に示す．

スクリーニング期登録例は 440 例であり，そのうち 340 例が治療期に移行した．各投与群の内訳は，S-877503 を朝に投与した S-877503 AM 群 113 例，夜に投与した S-877503 PM 群 114 例，プラセボ群 113 例であった．

治療期移行例のうち，早期に治験を中止した未完了例は 97 例で，その内訳は S-877503 AM 群 34 例 (30.1%)，S-877503 PM 群 26 例 (22.8%)，プラセボ群 37 例 (32.7%) であった．

表 2.7.6.17-3 被験者の内訳

	Placebo (N = 113)	S-877503 AM (N = 113)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 227)	Total (N = 340)
Subjects Randomized	113 (100)	113 (100)	114 (100)	227 (100)	340 (100)
Safety Population[a]	112 (99.1)	107 (94.7)	114 (100.0)	221 (97.4)	333 (97.9)
Full Analysis Set[a]	112 (99.1)	107 (94.7)	114 (100.0)	221 (97.4)	333 (97.9)
Completed through Visit 10[b]	77 (68.1)	80 (70.8)	90 (78.9)	170 (74.9)	247 (72.6)
Completed through Visit 11[c]	76 (67.3)	79 (69.9)	88 (77.2)	167 (73.6)	243 (71.5)
Early Termination[d]	37 (32.7)	34 (30.1)	26 (22.8)	60 (26.4)	97 (28.5)
Reasons for Early Termination					
Adverse Event	1 (0.9)	8 (7.1)	8 (7.0)	16 (7.0)	17 (5.0)
Protocol Violation	1 (0.9)*	3 (2.7)	0	3 (1.3)	4 (1.2)
Withdrawal by Subject	6 (5.3)	9 (8.0)	5 (4.4)	14 (6.2)	20 (5.9)
Lost to follow-up	8 (7.1)	5 (4.4)	4 (3.5)	9 (4.0)	17 (5.0)
Lack of efficacy	20 (17.7)	6 (5.3)	3 (2.6)	9 (4.0)	29 (8.5)
Other[e]	1 (0.9)	3 (2.7)	6 (5.3)	9 (4.0)	10 (2.9)

a Includes all subjects who received at least 1 dose of any investigational product during this study.
b Visit 10 was the last visit before taper and is considered the Endpoint for statistical purposes, provided that subjects were still on investigational product.
c Visit 11 is the post-taper visit.
d Early Termination includes any subject who did not complete all visits through Visit 11.
e Subject 017-0004 was diagnosed as inattentive subtype at the Screening Visit and the Baseline Visit (Visit 2) and was ineligible for inclusion into the study. The subject was discontinued after Visit 4

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 2]

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団及び FAS 共に 333 例で，S-877503 群 221 例 (S-877503 AM 群 107 例，S-877503 PM 群 114 例)，プラセボ群 112 例であった (表 2.7.6.17-3)．7 例 (プラセボ群 1 例，S-877503 AM 群 6 例) は，治験期間中に一度も治験薬を服薬しなかったため安全性解析対象集団及び FAS より除外された．

(3) 被験者の背景因子

被験者の背景因子を表 2.7.6.17-4 に示す．投与群間で被験者の背景に臨床的に重要な差異はなかった．被験者の多くは男性であった (男性 70.6%，女性 29.4%)．被験者の平均年齢は 9.1 歳 (範囲：6～12 歳) であり，190 例 (57.1%) が白人であった．

表 2.7.6.17-4 被験者の背景因子

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)	Total (N = 333)
n	112	107	114	221	333
Age, years					
Mean (SD)	8.9 (1.78)	9.1 (1.77)	9.3 (1.76)	9.2 (1.76)	9.1 (1.77)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Min, Max	6, 12	6, 12	6, 12	6, 12	6, 12
n	112	107	114	221	333
Sex, n(%)					
Male	85 (75.9)	72 (67.3)	78 (68.4)	150 (67.9)	235 (70.6)
Female	27 (24.1)	35 (32.7)	36 (31.6)	71 (32.1)	98 (29.4)
n	112	107	114	221	333
Race, n(%)					
White	56 (50.0)	66 (61.7)	68 (59.6)	134 (60.6)	190 (57.1)
Black or African American	47 (42.0)	38 (35.5)	35 (30.7)	73 (33.0)	120 (36.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Asian	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.5)	2 (0.6)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.3)
Other	8 (7.1)	2 (1.9)	10 (8.8)	12 (5.4)	20 (6.0)
n	112	107	114	221	333
Height, in					
Mean (SD)	54.16 (3.88)	54.93 (4.31)	55.20 (4.41)	55.07 (4.36)	54.77 (4.22)
Median	53.5	55.0	54.7	55.0	54.2
Min, Max	46.0, 62.5	45.5, 67.0	47.0, 67.5	45.5, 67.5	45.5, 67.5
n	112	107	114	221	333
Weight, lbs					
Mean (SD)	75.79 (17.57)	77.95 (19.44)	80.38 (20.91)	79.20 (20.20)	78.06 (19.39)
Median	70.75	72.0	75.0	74.0	73.0
Min, Max	55.0, 140.0	55.0, 141.0	55.0, 151.0	55.0, 151.0	55.0, 151.0
n	112	107	114	221	333
BMI, kg/m^2					
Mean (SD)	17.96 (2.33)	17.92 (2.42)	18.25 (2.35)	18.09 (2.38)	18.04 (2.36)
Median	17.43	17.49	17.73	17.57	17.57
Min, Max	12.8, 25.2	13.7, 25.0	13.6, 25.3	13.6, 25.3	12.8, 25.3

Note: Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 3]

(4)　有効性

(A)　有効性の主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.17-5 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン値 (平均±SD) は，投与群間でほぼ同じであった (S-877503 AM 群：41.7±6.39，S-877503 PM 群：41.6±6.66，プラセボ群：42.9±6.21).

エンドポイント (Visit 10, LOCF) で，全実薬群ではプラセボ群と比べ，ADHD-RS-IV 合計スコアはベースラインから統計的に有意な改善がみられた (P＜0.001). また，S-877503 AM 群，S-877503 PM 群それぞれについても，ADHD-RS-IV 合計スコアはプラセボ群と比較して統計的に有意に改善し (いずれも P＜0.001：プラセボ群 vs. S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群)，S-877503 の投与時間に関わらずスコアが改善することが示された.

表 2.7.6.17-5　ADHD-RS-IV の各評価時点の合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Baseline				
n	112	107	113[c]	220
Mean (SD)	42.9 (6.21)	41.7 (6.39)	41.6 (6.66)	41.7 (6.52)
Endpoint[a]				
n	110	104	112	216
Mean (SD)	32.0 (13.67)	22.0 (12.42)	21.7 (12.59)	21.8 (12.48)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-11.0 (12.93)	-19.8 (12.95)	-20.1 (13.04)	-20.0 (12.97)
LS mean	-10.6	-20.0	-20.4	-20.2
Placebo-adjusted difference[b]				
LS mean	NA	-9.4	-9.8	-9.6
(95% CI)	NA	-12.8, -6.0	-13.1, -6.4	-12.5, -6.7
Effect Size	NA	0.751	0.778	0.766
p-value		<0.001	<0.001	<0.001

a　Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV Total score obtained post-Baseline before tapering. Endpoint is equivalent to Visit 10 LOCF.

b　LS mean, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment group as a fixed effect, and Baseline value as a covariate.

c　One subject did not undergo an assessment at the Baseline Visit

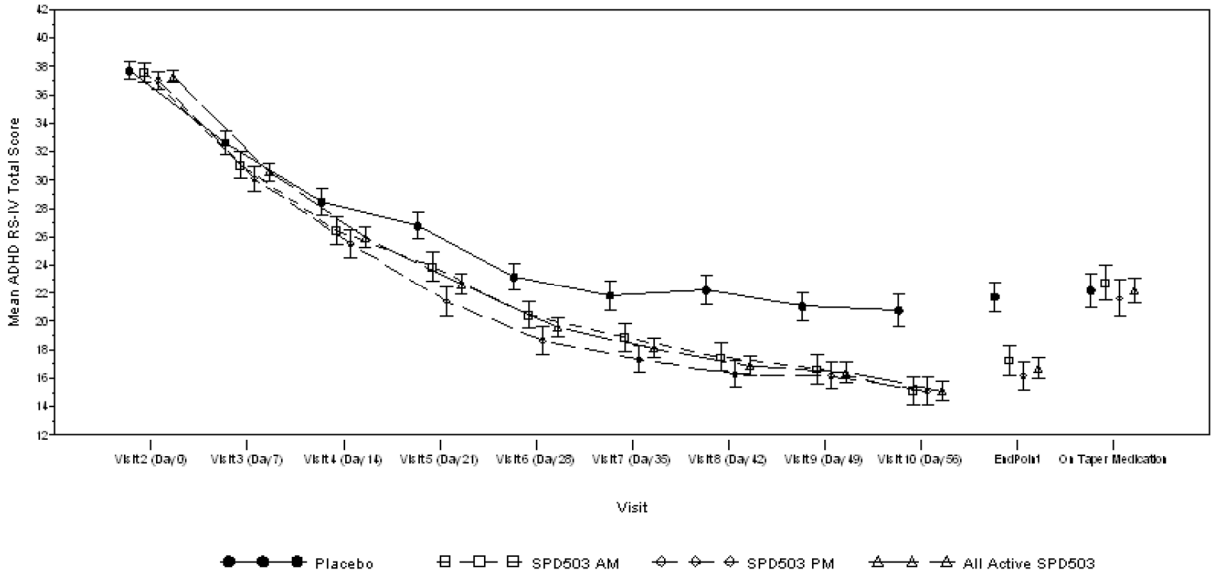
CI=confidence interval

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 6]

Visit ごとの平均 ADHD-RS-IV 合計スコアの推移を図 2.7.6.17-2 に示す.

エンドポイントで，全実薬群，S-877503 AM 群，S-877503 PM 群ともに，プラセボ群に対しスコアの有意な改善が示された. これらの有意な改善は，Visit 4 (治療 2 週目：P＜0.001，全群) からエンドポイント (Visit 10，LOCF) までの全ての観測時点で，全実薬群，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群でみられた.

図 2.7.6.17-2　Visit ごとの平均 ADHD-RS-IV 合計スコアの推移 (FAS)



Note: Error bars extend one standard error of the mean above and below the mean.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Figure 2]

(B)　有効性の副次評価項目 (ADHD-RS-IV)

(a)　多動性-衝動性サブスケールスコア

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の要約を表 2.7.6.17-6 に示す.

ベースライン Visit 時 (Visit 2) の多動性-衝動性サブスケールスコア (平均±SD) は投与群間でほぼ同程度であった (S-877503 群 19.6±4.78, S-877503 AM 群 19.6±4.81, S-877503 PM 群 19.7±4.78，プラセボ群 20.3±4.39).

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 (平均±SD) は，S-877503 の投与時間に関わらず，Visit 4 (Day 14) から Visit 10 (Day 56) までの間，プラセボ群に比べ S-877503 の各群で統計的に有意に減少 (いずれも $P < 0.001$) し，改善がみられた.

エンドポイント (Visit 10，LOCF) 時，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 (平均±SD) は，プラセボ群が 5.3±6.71 であったのに対し，全実薬群では 10.0±6.77 (内訳：S-877503 AM 群 9.9±6.81，S-877503 PM 群 10.2±6.77) であった．ベースラインからの最小二乗平均値の減少は, 全実薬群で 10.1, S-877503 AM 群で 10.1, S-877503 PM 群で 10.2，プラセボ群で 5.1 であった．効果サイズは，全実薬群で 0.778，S-877503 AM 群で 0.770，S-877503 PM 群で 0.783 であった (対プラセボ群，いずれも $P < 0.001$).

表 2.7.6.17-6　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の要約 (エンドポイント時，FAS)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Baseline				
n	112	107	113	220
Mean (SD)	20.3 (4.39)	19.6 (4.81)	19.7 (4.78)	19.6 (4.78)
Endpoint[a]				
n	110	104	112	216
Mean (SD)	15.0 (7.32)	9.6 (6.95)	9.8 (6.60)	9.7 (6.76)
Change from Baseline				
Mean (SD)	−5.3 (6.71)	−9.9 (6.81)	−10.2 (6.77)	−10.0 (6.77)
LS mean	−5.1	−10.1	−10.2	−10.1
Placebo-adjusted difference[b]				
LS mean	NA	−5.0	−5.1	−5.0
(95% CI)	NA	−6.7, −3.2	−6.8, −3.3	−6.5, −3.5
Effect Size	NA	0.770	0.783	0.778
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

a　Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV Hyperactivity/Impulsivity subscale score obtained after Baseline (Visit 2). Endpoint is equivalent to Visit 10 LOCF.

b　LS mean, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment group as a fixed effect, and Baseline value as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 7]

(b)　不注意サブスケールスコア

不注意サブスケールスコア値（平均±SD) のエンドポイント時のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.17-7 に示す.

ベースライン時, 不注意サブスケールスコア（平均±SD) は投与群間でほぼ同程度であった (全実薬群：22.0±3.51，S-877503 AM 群：22.2±3.30，S-877503 PM 群：21.9±3.71，プラセボ群：22.6±3.25).

治験薬投与後，全実薬群の不注意サブスケールスコアは，プラセボ群と比較して，ベースラインから統計的に有意に減少 (P < 0.001) し，改善がみられた．このスコアの減少は，S-877503 の投与時間に関わらず，Visit 4 (Day 14) から Visit 10 (Day 56) まで持続した.

エンドポイント visit (Visit 10，LOCF) では，不注意サブスケールスコア (平均±SD) のベースラインからの絶対的減少は, プラセボ群 5.7±7.01 に対し, 全実薬群は 9.9±7.12 であった (内訳：S-877503 AM 群 9.9±7.05，S-877503 PM 群 10.0±7.21).

ベースラインからのスコアの最小二乗平均値の減少は，プラセボ群 5.5 と比較して，全実薬群 10.1，S-877503 AM 群 9.9，S-877503 PM 群 10.2 であった (いずれも P < 0.001)．効果サイズは, 全実薬群で 0.676, S-877503 AM 群で 0.651, S-877503 PM 群で 0.698 であった.

表 2.7.6.17-7 ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア値のベースラインからの変化量の要約 (エンドポイント時，FAS)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Baseline				
n	112	107	113	220
Mean (SD)	22.6 (3.25)	22.2 (3.30)	21.9 (3.71)	22.0 (3.51)
Endpoint[a]				
n	110	104	112	216
Mean (SD)	16.9 (7.43)	12.3 (6.41)	11.9 (6.89)	12.1 (6.65)
Change from Baseline				
Mean (SD)	−5.7 (7.01)	−9.9 (7.05)	−10.0 (7.21)	−9.9 (7.12)
LS mean	−5.5	−9.9	−10.2	−10.1
Placebo-adjusted difference[b]				
LS mean	NA	−4.4	−4.7	−4.6
(95% CI)	NA	−6.3, −2.6	−6.6, −2.9	−6.2, −3.0
Effect Size	NA	0.651	0.698	0.676
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

a Endpoint is the last valid ADHD-RS-IV Hyperactivity/Impulsivity subscale score obtained after Baseline (Visit 2). Endpoint is equivalent to Visit 10 LOCF.

b LS mean, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment group as a fixed effect, and Baseline value as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 8]

(C) 有効性の副次評価項目 (ADHD-RS-IV 以外)

(a) 臨床全般重症度 (CGI-S)

ベースラインでの CGI-S の分類及び投与群間の対比較の結果を表 2.7.6.17-8 に示す.

重度の疾患 (Severely ill) の多かった S-877503 PM 群を除いて，ベースライン visit での CGI-S スコアは投与群間で同程度であった [Severely ill の例数：全実薬群 35 例 (15.9%), S-877503 AM 群 11 例 (10.3%), S-877503 PM 群 24 例 (21.2%), プラセボ群 14 例 (12.5%)].

ベーライン visit 時 (Visit 2) に最も多く報告されたカテゴリはやや重度の疾患 (markedly ill) であり，全実薬群 45.9%，S-877503 AM 群 49.5%，S-877503 PM 群 42.5%，プラセボ群 58.9%であった．また，中等度の疾患 (moderately ill) は，全実薬群 37.3%，S-877503 AM 群 38.3%，S-877503 PM 群 36.3%，プラセボ群 27.7%であった.

表 2.7.6.17-8　ベーライン (Visit 2) における CGI-S の要約及び解析結果

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Baseline	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal, not at all ill	0	0	0	0
Borderline mentally ill	0	0	0	0
Mildly ill	0	0	0	0
Moderately ill	31 (27.7)	41 (38.3)	41 (36.3)	82 (37.3)
Markedly ill	66 (58.9)	53 (49.5)	48 (42.5)	101 (45.9)
Severely ill	14 (12.5)	11 (10.3)	24 (21.2)	35 (15.9)
Amongst the most extremely ill subjects	1 (0.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
p-value[a]		0.237	0.859	0.451
CGI-S = 1 or 2	0	0	0	0
CGI-S > 2	112 (100.0)	107 (100.0)	113 (100.0)	220 (100.0)

a　p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel comparing the treatment groups.
b　Endpoint is the last valid CGI-S score obtained post-Baseline before tapering. Endpoint is equivalent to Visit 10 LOCF.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 10]

FAS における，エンドポイントでの CGI-S の要約及び解析結果を表 2.7.6.17-9 に示す．

エンドポイント時の CGI-S は，実薬群では，投与時間に関わらず，プラセボ群と比較し，重度の疾患 (severely ill) が少なかった．加えて，S-877503 AM 群，S-877503 PM 群，及び全実薬群のいずれでも，プラセボ群と比べ，CGI-S 値が 1 (正常) あるいは 2 (ほとんど異常なし) と判定された被験者が統計的に有意に多かった．

表 2.7.6.17-9　エンドポイントでの CGI-S の要約及び解析結果 (FAS)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Endpoint[b]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal, not at all ill	5 (4.5)	12 (11.5)	18 (16.1)	30 (13.9)
Borderline mentally ill	9 (8.2)	21 (20.2)	23 (20.5)	44 (20.4)
Mildly ill	17 (15.5)	34 (32.7)	31 (27.7)	65 (30.1)
Moderately ill	38 (34.5)	23 (22.1)	25 (22.3)	48 (22.2)
Markedly ill	33 (30.0)	12 (11.5)	12 (10.7)	24 (11.1)
Severely ill	8 (7.3)	1 (1.0)	3 (2.7)	4 (1.9)
Amongst the most extremely ill subjects	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
p-value[a]		< 0.001	< 0.001	< 0.001
CGI-S = 1 or 2	14 (12.7)	33 (31.7)	41 (36.6)	74 (34.3)
CGI-S > 2	96 (87.3)	71 (68.3)	71 (63.4)	142 (65.7)
p-value[a]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

a　p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel comparing the treatment groups.
b　Endpoint is the last valid GCI-S score obtained post-Baseline before tapering. Endpoint is equivalent to Visit 10 LOCF.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 11]

(b)　臨床全般改善度 (CGI-I)

FAS における，Visit ごとの CGI-I 評価の分類別の要約を表 2.7.6.17-10 に示す．

エンドポイント時 (Visit 10, LOCF) では，S-877503 の投与時間に関わらず，実薬群で，プラセボ群と比較して CGI-I の著明改善あるいは中等度改善を示した被験者が多かった (いずれも P < 0.001)．著明改善は，プラセボ群で 11.8%であったのに対し，全実薬群では 32.9%であった (S-877503 AM 群：32.7%，S-877503 PM 群：33.0%).

さらに，全実薬群，S-877503 AM 群及び S-877503 PM 群では，プラセボ群の被験者と比較して，臨床的に有意な改善が Visit 3 より Visit 10 まで持続した.

表 2.7.6.17-10　投与群ごとのエンドポイントでの CGI-I の要約及び解析結果 (FAS)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Endpoint	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Very much improved	13 (11.8)	34 (32.7)	37 (33.0)	71 (32.9)
Much improved	22 (20.0)	35 (33.7)	38 (33.9)	73 (33.8)
Minimally improved	20 (18.2)	19 (18.3)	24 (21.4)	43 (19.9)
No change	50 (45.5)	14 (13.5)	11 (9.8)	25 (11.6)
Minimally worse	3 (2.7)	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
Much worse	2 (1.8)	0	0	0
Very much worse	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Improvement[a]	35 (31.8)	69 (66.3)	75 (67.0)	144 (66.7)
No Improvement[a]	75 (68.2)	35 (33.7)	37 (33.0)	72 (33.3)
p-value[b]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

a Improvement includes CGI-I categories very much improved (1) and much improved (2). No Improvement includes all other categories (>2).

b p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the treatment groups.

Note: Endpoint is the last valid CGI-I assessment obtained after the Baseline Visit (Visit 2) and before the first dose of taper medication. Endpoint is equivalent to Visit 10 using LOCF.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 12]

(c) Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R:S)

CPRS-R:S 合計スコア (1 回の Visit での 3 回測定の平均値) の全体の平均のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.17-11 に示す.

CPRS-R:S 合計スコア (平均±SD) はベースラインでは投与群間で類似した値を示し，それぞれ S-877489 AM 群 47.0±18.88, S-877489 PM 群 48.0±15.63, プラセボ群 49.6±17.51 であった.

エンドポイント (Visit 10，LOCF) では，投与時間に関わらず，実薬群ではプラセボ群と比べ，CPRS-R:S 合計スコアはベースラインから統計的に有意に改善した (いずれも P < 0.001).

さらに，全実薬群，S-877489 AM 群及び S-877489 PM 群は，ベースライン後に CPRS-R:S が評価された最初の Visit 7 の時点で, プラセボ群と比べ, 有意な改善を示した (治療 5 週, P < 0.001).

表 2.7.6.17-11 CPRS-R:S 合計スコアのベースラインからの変化量 (エンドポイント時，FAS)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 212)
Baseline				
n	102	103	109	212
Mean (SD)	49.6 (17.51)	47.0 (18.88)	48.0 (15.63)	47.5 (17.25)
Endpoint[a]				
n	94	91	95	186
Mean (SD)	38.9 (23.61)	25.2 (19.58)	27.5 (18.88)	26.4 (19.21)
Change from Baseline				
Mean (SD)	−10.7 (17.61)	−22.6 (20.48)	−21.2 (17.23)	−21.9 (18.85)
LS mean	−10.4	−22.9	−21.2	−22.0
Placebo-adjusted difference[b]				
LS mean	NA	−12.5	−10.8	−11.6
(95% CI)	NA	−17.8, −7.3	−16.0, −5.6	−16.2, −7.1
Effect Size	NA	0.714	0.616	0.664
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

a Endpoint is the last valid CPRS-R:S Total score obtained post-Baseline before tapering. Endpoint is equivalent to Visit 10 LOCF.

b LS mean, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment group as a fixed effect, and Baseline value as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 13]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

治験薬の投与期間の要約を投与群ごとに表 2.7.6.17-12 に示す.

S-877503 AM 群 107 例，S-877503 PM 群 114 例，プラセボ群 112 例のうち，多くの被験者が 63 日より長い期間治験薬を投与された. 治験薬の投与期間について投与群間で意味のある差は認められなかった.

表 2.7.6.17-12 S-877503 の投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)	Total (N = 333)
Length of Exposure (wks)					
Mean (SD)	7.6 (2.62)	7.8 (2.49)	8.0 (2.42)	7.9 (2.45)	7.8 (2.51)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Min, Max	0, 10	0, 10	0, 10	0, 10	0, 10
Days Exposed, n (%)					
1-7	2 (1.8)	3 (2.8)	2 (1.8)	5 (2.3)	7 (2.1)
8-14	5 (4.5)	4 (3.7)	2 (1.8)	6 (2.7)	11 (3.3)
15-21	4 (3.6)	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	7 (2.1)
22-28	2 (1.8)	0	5 (4.4)	5 (2.3)	7 (2.1)
29-35	4 (3.6)	4 (3.7)	7 (6.1)	11 (5.0)	15 (4.5)
36-42	7 (6.3)	5 (4.7)	3 (2.6)	8 (3.6)	15 (4.5)
43-49	3 (2.7)	3 (2.8)	3 (2.6)	6 (2.7)	9 (2.7)
50-56	4 (3.6)	4 (3.7)	1 (0.9)	5 (2.3)	9 (2.7)
57-63	8 (7.1)	13 (12.1)	5 (4.4)	18 (8.1)	26 (7.8)
> 63	73 (65.2)	69 (64.5)	85 (74.6)	154 (69.7)	227 (68.2)
Total Days Exposed	6263	6132	6698	12830	19093
Total Years Exposed	17.1	16.8	18.3	35.1	52.3

Note: Length of exposure = last dose date − first dose date + 1.
Note: Total number of days exposed is the total number of days over all subjects.
Note: Total number of years exposed is the total number of years over all subjects.
Note: Percentages were based on the number of subjects in Safety Population in each treatment group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 23]

(B) 有害事象の要約

治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の要約を表 2.7.6.17-13 に示す.

244 例の被験者 (S-877503 AM 群 85 例，S-877503 PM 群 95 例，プラセボ群 64 例) に TEAE が報告された．TEAE の多くは，軽度あるいは中等度であった．治験期間中に死亡はみられなかった．S-877503 が投与された 3 例に重篤な有害事象が発現した．S-877503 が投与された 16 例に治験中止に至った TEAE が発現した.

表 2.7.6.17-13 TEAE の要約 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Treatment-emergent Adverse Events, n (%)				
Overall	64 (57.1)	85 (79.4)	95 (83.3)	180 (81.4)
Severe	2 (1.8)	4 (3.7)	5 (4.4)	9 (4.1)
Serious	0	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
Related[a]	41 (36.6)	74 (69.2)	79 (69.3)	153 (69.2)
Leading to Discontinuation	0	8 (7.5)	8 (7.0)	16 (7.2)
Leading to Dose Reduction	1 (0.9)	25 (23.4)	19 (16.7)	44 (19.9)
Leading to death	0	0	0	0

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population in each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment is stopped.
a Relatedness was determined by the Investigator.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 26]

(C) 有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.17-14 に，いずれかの投与群で 5%以上に発現した副作用 (治験責任医師により治験薬投与と因果関係ありと判断された有害事象) を表 2.7.6.17-15 に示す.

最も高頻度に発現した TEAE は傾眠であり，全実薬群の 98 例 (44.3%)，プラセボ群の 14 例 (12.5%) で報告された．プラセボ群と比較して S-877503 群で高頻度に発現した他の TEAE は，頭痛，上腹部痛，鎮静及び疲労であった．これらの事象は本薬の既知の安全性プロファイルと一致していた．上腹部痛の発現率は，S-877503 AM 群 6.5%に対し，S-877503 PM 群では 17.5%であった.

副作用は，S-877503 群で 153 例 (69.2%)，プラセボ群で 41 例 (36.6%) に発現した．副作用の発現に関して，S-877503 AM 群と S-877503 PM 群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった.

表 2.7.6.17-14　いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Any Adverse Event, n (%)	44 (39.3)	82 (76.6)	83 (72.8)	165 (74.7)
傾眠	14 (12.5)	50 (46.7)	48 (42.1)	98 (44.3)
頭痛	12 (10.7)	19 (17.8)	18 (15.8)	37 (16.7)
鎮静	3 (2.7)	15 (14.0)	17 (14.9)	32 (14.5)
上腹部痛	8 (7.1)	7 (6.5)	20 (17.5)	27 (12.2)
疲労	3 (2.7)	11 (10.3)	13 (11.4)	24 (10.9)
易刺激性	3 (2.7)	8 (7.5)	8 (7.0)	16 (7.2)
悪心	1 (0.9)	6 (5.6)	6 (5.3)	12 (5.4)
上気道感染	11 (9.8)	8 (7.5)	4 (3.5)	12 (5.4)
下痢	4 (3.6)	4 (3.7)	7 (6.1)	11 (5.0)
浮動性めまい	3 (2.7)	6 (5.6)	5 (4.4)	11 (5.0)
嘔吐	2 (1.8)	7 (6.5)	4 (3.5)	11 (5.0)
不眠症	4 (3.6)	6 (5.6)	3 (2.6)	9 (4.1)
食欲減退	3 (2.7)	6 (5.6)	3 (2.6)	9 (4.1)
遺尿	1 (0.9)	1 (0.9)	6 (5.3)	7 (3.2)
食欲亢進	6 (5.4)	0	2 (1.8)	2 (0.9)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 27]

表 2.7.6.17-15　いずれかの投与群で 5%以上に発現した副作用 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Any Adverse Event, n (%)	41 (36.6)	74 (69.2)	79 (69.3)	153 (69.2)
傾眠	14 (12.5)	48 (44.9)	46 (40.4)	94 (42.5)
鎮静	3 (2.7)	15 (14.0)	17 (14.9)	32 (14.5)
頭痛	12 (10.7)	15 (14.0)	13 (11.4)	28 (12.7)
疲労	3 (2.7)	10 (9.3)	12 (10.5)	22 (10.0)
上腹部痛	6 (5.4)	6 (5.6)	14 (12.3)	20 (9.0)
易刺激性	2 (1.8)	7 (6.5)	6 (5.3)	13 (5.9)
浮動性めまい	1 (0.9)	6 (5.6)	5 (4.4)	11 (5.0)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 28]

(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.

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.17-16 に，重篤な有害事象発現症例の一覧を表 2.7.6.17-17 に示す.

S-877503 が投与された被験者 3 例 (1.4%) に重篤な有害事象が発現し，いずれも治験薬投与との因果関係ありと判定された．これらの 3 例は軽度あるいは中等度で，いずれも治験薬

は投与中止となった.

表 2.7.6.17-16 重篤な有害事象 (安全性対象集団)

System-organ Class Preferred Term	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Any Adverse Event, n (%)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
神経系障害	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
失神	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
精神障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
自傷念慮	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
自殺念慮	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 12.1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 29]

表 2.7.6.17-17 重篤な有害事象発現症例の一覧

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
S-877503 AM	010-0009	36	男/黒人,アフリカ系アメリカ人	12	攻撃性 (Argumentative)	12	回復	11	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					口内乾燥 (Dry mouth)	23	回復	4	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					咽頭炎 (Pharyngitis)	13	回復	6	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					傾眠 (Somnolence)	10	回復	7	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
					失神 (Syncopal episode)	28	回復	1	中等度	重篤	中止	関連あり
					嘔吐 (Vomiting)	20	回復	3	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
S-877503 PM	011-0002	39	男/白人	12	便秘 (Constipation)	21	回復	9	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					浮動性めまい (Dizziness)	7	回復	10	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					易刺激性 (Irritability)	7	回復	10	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					鎮静 (Sedation)	7	回復	10	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					鎮静 (Sedation)	27	回復	7	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					傾眠 (Somnolence)	21	回復	7	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
					失神 (Syncope)	25	回復	1	軽度	重篤	中止	関連あり
	014-0013	28	女/黒人,アフリカ系アメリカ人	11	不安 (Anxiety)	22	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
					抑うつ症状 (Depressive symptoms)	22	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
					自傷念慮 (Self-Injurious ideation)	22	回復	1	中等度	重篤	変更せず	関連あり
					自殺念慮 (Suicidal ideation)	22	回復	1	中等度	重篤	中止	関連あり

a 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 +1.
b MedDRA 基本語 (症例報告書記載名).
c 有害事象発現日 − 治験薬投与開始日 +1.
d 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 4.4.5，Listing 5.2，Listing 7]

(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 を表 2.7.6.17-18 に，一覧 (重篤な有害事象以外) を表 2.7.6.17-19 に示す.

投与中止に至った TEAE は 16 例 (7.2%) であり, その内訳は S-877503 AM 群 8 例 (7.5%), S-877503 PM 群 8 例 (7.0%)，プラセボ群 0 例であった．鎮静に関連する有害事象が S-877503 AM 群 2 例, S-877503 PM 群 3 例に発現したが, プラセボ群ではみられなかった. また, S-877503 AM 群の 2 例に発現した疲労と傾眠を除き，多くは 1 例の発現であった.

表 2.7.6.17-18 投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

System-organ Class Preferred Term	Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Any TEAEs Leading to Discontinuation	0	8 (7.5)	8 (7.0)	16 (7.2)
全身障害および投与局所様態	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
疲労	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
臨床検査	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
体重増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
神経系障害	0	5 (4.7)	5 (4.4)	10 (4.5)
嗜眠	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
鎮静	0	2 (1.9)	3 (2.6)	5 (2.3)
傾眠	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
失神	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
精神障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
自殺念慮	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
全身性皮疹	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
血管障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
低血圧	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 30]

表 2.7.6.17-19　投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
S-877503 AM	001-0004	3	女/白人	11	傾眠 (Somnolence)	2	回復	2	高度	中止	関連あり
	004-0001	7	男/白人	9	傾眠 (Daytime Drowsiness)	2	回復	6	中等度	中止	関連あり
	008-0008	44	女/白人	8	体重増加 (WT. gain)	1	回復	不明	中等度	中止	関連あり
	010-0009	37	男/黒人，アフリカ系アメリカ人	12	失神 (Syncopal episode)	28	回復	1	中等度	中止	関連あり
	019-0019	46	男/白人	11	鎮静 (Sedation)	30	回復	18	中等度	中止	関連あり
	025-0004	19	男/白人	8	鎮静 (Sedation)	11	回復	11	軽度	中止	関連あり
	044-0007	44	男/アジア人	8	疲労 (Fatigue)	23	回復	23	中等度	中止	関連あり
	044-0008	5	男/白人	8	疲労 (Fatigue)	3	回復	2	中等度	中止	関連あり
S-877503 PM	009-0001	25	男/白人	9	全身性皮疹 (Fine rash to trunk.back and limbs)	23	回復	18	軽度	中止	関連あり
	011-0002	40	男/白人	12	失神 (Syncope)	25	回復	1	軽度	中止	関連あり
	013-0010	9	男/白人	7	鎮静 (Sedation)	7	回復	4	高度	中止	関連あり
	014-0013	29	女/黒人，アフリカ系アメリカ人	11	自殺念慮 (Suicidal ideation)	22	回復	1	中等度	中止	関連あり
	025-0002	31	男/白人	7	鎮静 (Sedation)	30	回復	2	中等度	中止	関連あり
	025-0003	9	女/白人	10	低血圧 (Hypotension)	9	回復	1	中等度	中止	関連あり
	025-0005	20	女/白人	6	鎮静 (Sedation)	17	回復	5	軽度	中止	関連あり
	044-0005	29	男/白人	12	嗜眠 (Lethargy)	13	回復	7	軽度	中止	関連あり

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA 基本語 (症例報告書記載名).
c　有害事象発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 4.4.3，Listing 7]

(F)　臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査の結果には，投与群間で臨床的に注目すべき差はみられなかった．治験薬投与中に発現した臨床検査値異常により早期に治験を中止した被験者はいなかった．また，重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった．

(G)　血圧及び脈拍数，体重

治験薬投与中の血圧・脈拍数及び体重の外れ値を表 2.7.6.17-20 に示す.

実薬群では，プラセボ群と比べ，仰臥位での脈拍数が 50 bpm 以下の被験者が多かった (7.9% vs. 0.9%)．脈拍数が 100 bpm 以上の異常値を示す被験者の割合は，プラセボ群と S-877503 群でほぼ同程度であった [S-877503 AM 群 9 例 (8.7%), S-877503 PM 群 12 例 (10.7%), プラセボ群 12 例 (10.9%)]．立位測定では，いずれの投与群でも脈拍数に明確な差はみられなかった.

仰臥位では，収縮期血圧が 90 mmHg 未満及び拡張期血圧が 50 mmHg 未満の被験者の割合は，プラセボ群より実薬群で高かった (32.4% vs. 19.1%，及び 23.1% vs. 14.5%)．起立性血圧に関して, 収縮期血圧が 25 mmHg 以上低下した被験者が S-877503 群でのみ報告された (4.6%).

治験期間中にベースラインから 7%以上の体重増加が，S-877503 投与群で 13.4%，プラセボ投与群で 10.6%の被験者に報告された．ベースラインからの体重増加 (平均) は，取り立てて述べる程でもなく，S-877503 群，プラセボ群共に 3 ポンド未満であった.

表 2.7.6.17-20　投与期間中の血圧・脈拍数及び体重の外れ値 (安全性解析対象集団)

Vital Sign		Placebo (N = 112)	S-877503 AM (N = 107)	S-877503 PM (N = 114)	All-Active (N = 221)
Supine Pulse	n	110	104	112	216
≤ 50bpm	n (%)	1 (0.9)	6 (5.8)	11 (9.8)	17 (7.9)
≥ 100bpm	n (%)	12 (10.9)	9 (8.7)	12 (10.7)	21 (9.7)
Standing Pulse	n	110	104	112	216
≤ 50bpm	n (%)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
≥ 100bpm	n (%)	36 (32.7)	35 (33.7)	44 (39.3)	79 (36.6)
Body weight	n	94	95	92	187
Increase from Baseline ≥ 7%	n (%)	10 (10.6)	13 (13.7)	12 (13.0)	25 (13.4)
Decrease from Baseline ≥ 7%	n (%)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Postural Orthostatic BP[a]					
Diastolic BP	n	110	104	112	216
Decrease ≥ 15mmHg	n (%)	6 (5.5)	8 (7.7)	5 (4.5)	13 (6.0)
Systolic BP	n	110	104	112	216
Decrease ≥ 25mmHg	n (%)	0	3 (2.9)	7 (6.3)	10 (4.6)
Supine systolic BP	n	110	104	112	216
< 90 mmHg	n (%)	21 (19.1)	32 (30.8)	38 (33.9)	70 (32.4)
> 120 mmHg	n (%)	6 (5.5)	10 (9.6)	10 (8.9)	20 (9.3)
Supine diastolic BP	n	110	104	112	216
< 50 mmHg	n (%)	16 (14.5)	27 (26.0)	23 (20.5)	50 (23.1)
> 80 mmHg	n (%)	2 (1.8)	4 (3.8)	3 (2.7)	7 (3.2)

a　Postural Orthostatic BP actual values refer to the change from supine to standing.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 36]

(H)　心電図

スクリーニング時，心電図の異常値に関して，S-877503 AM 群，S-877503 PM 群及びプラセボ群の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった.

2.7.6.17.3 結論

- S-877503 群ではプラセボ群と比較して, ADHD-RS-IV 合計スコアの有意な改善を示した. この改善は，朝投与，夜投与に関わらず示された.
- S-877502 群では, プラセボ群と比較して, 投与時間に関わらず, 親による評価 (CPRS-R:S), 医師による評価 (ADHD-RS-IV, CGI-I, CGI-S) 共に顕著な改善が示された.
- 本治験での S-877503 の安全性プロファイルは, 既知のプロファイルと一致しており, 朝, 夜のいずれの投与でも，新規あるいは特徴のある有害事象の発現はなかった.

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)

[添付資料 5.3.5.1-09]

2.7.6.18.1 試験方法

表 2.7.6.18-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-315
実施地域	67 施設 [米国 26 施設，カナダ 3 施設及び欧州 38 施設 (ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，スウェーデン及び英国)]
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，治療中止
目的	主要目的 S-877503 の非盲検初回短期投与により奏効した ADHD 患者 (6～17 歳) を対象に，S-877503 の長期投与時の有効性を評価する． 重要な副次目的 二重盲検無作為化治療中止期における効果不十分と判定されるまでの期間 (日) を評価する． その他の副次目的 • 医師の評価による ADHD-RS-IV 合計スコアを用いて S-877503 の長期投与時の有効性を評価する． • 医師の評価による臨床全般重症度 (CGI-S) を用いて S-877503 の長期投与時の有効性を評価する． • 医師の評価による臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて S-877503 の有効性を評価する． • Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (WFIRS-P) を用いて ADHD の機能的アウトカムに対する有効性を評価する． • Health Utilities Index-Mark 2 and Mark 3 (HUI2/3) を用いて健康状態の選好 (preference) に関する認知機能への影響を評価する． • 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)，血圧及び脈拍数，臨床検査，心電図検査並びにコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の結果に基づき，S-877503 の長期投与時の安全性を評価する．
治験デザイン	本治験は，6～17 歳の ADHD 患者を対象に，至適用量の S-877503 を 1 日 1 回投与したときの有効性，安全性及び忍容性を評価する，第 3 相，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，無作為化治療中止試験である． 本治験は以下の 6 期間で構成され，投与期は非盲検期 (用量調節期間及び非盲検用量維持期間) 及び二重盲検無作為化治療中止期 (二重盲検用量維持期間及び治験終了時漸減期間) の 2 期で構成される． 1. スクリーニング及び登録期間：3～35 日間 <u>非盲検期</u> 2. 用量調節期間：7 週間 (Visit 3～9/Week 1～7) 3. 非盲検用量維持期間：6 週間 (Visit 10～13/Week 8～13) <u>二重盲検無作為化治療中止期</u> 4. 二重盲検用量維持期間：26 週間 [Visit 14～23/Week 14～39 (Visit 14～15 の 2 週間は，S-877503 群では至適用量での S-877503 の投与を継続し (ダミーの用量漸減を実施)，プラセボ群では S-877503 の用量を漸減した)] 5. 治験終了時漸減期間：2 週間 (Visit 24/Week 39～40) 6. 後観察期間：1 週間 (Visit 25/Week 42) 治験薬の投与は，7 週間の用量調節期間から開始した．全ての被験者に対して Visit 2/Week 0 (非盲検ベースライン Visit) の翌朝から S-877503 1 mg/日の投与を開始し，至適用量まで用量を漸増した．最高用量は体重に基づき，6～12 歳の児童で 4 mg/日，13～17 歳の青少年で 4～7 mg/日とした．必要に応じて 1 回の減量を可とした． 用量調節期間を完了後，全ての被験者が 6 週間の非盲検用量維持期間 (至適用量

項目	内容
	を投与) に移行し，週 1 回又は 2 週間に 1 回来院した． Visit 12/Week 12 及び Visit 13/Week 13 の両時点で治験実施計画書に規定された奏効基準を満たした被験者は，26 週間 (6 ヵ月) の二重盲検無作為化治療中止期に移行した. 奏効基準は, ADHD-RS-IV 合計スコアが非盲検ベースライン Visit (Visit 2/Week 0) から 30%以上の減少かつ CGI-S スコアが 1 又は 2 とし, 副作用が忍容できることと定義した. 二重盲検ベースライン [Visit 13/Week 13 (非盲検期終了)] 時に, 適格とされた被験者を, 26 週間にわたってそれぞれの至適用量で S-877503 の投与を継続する群とプラセボ投与に変更する群に 1:1 の割合で無作為に割付けた．治験薬の割付け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．二重盲検無作為化治療中止期に移行した全ての被験者に対して，二重盲検用量維持期間の初めの 2 週間 (Week 14～15) に盲検下で用量を漸減した (S-877503 群の被験者はダミーの用量漸減であり実際には漸減せず，プラセボ群の被験者は S-877503 の用量漸減)．その後の二重盲検用量維持期間は，至適用量の S-877503 又はプラセボを投与した．なお，二重盲検無作為化治療中止期に 2 回の評価時点で連続して以下の効果不十分の基準に該当した被験者については，直ちに治験を中止し，効果不十分と判断した． • ADHD-RS-IV 合計スコアが Visit 13/Week 13 (二重盲検ベースライン Visit) と比較して 50%以上増加，かつ • CGI-S スコアが Visit 13/Week 13 (二重盲検ベースライン Visit) と比較して 2 ポイント以上増加 さらに，二重盲検無作為化治療中止期に 1 回の評価時点で上記の基準を満たし，かつ症状悪化のために本治験の継続を望まない被験者又は再度来院しなかった被験者も効果不十分と判断した． 治験終了時漸減期間では, 二重盲検無作為化治療中止期を完了した全ての被験者に対して治験薬の用量を漸減した．Week 39 (Visit 23/Week 39，二重盲検無作為化治療中止期終了又は早期中止) に，その時点での用量 (二重盲検無作為化治療中止期に投与した S-877503 の用量又はプラセボ) に基づき，漸減用量での治験薬を処方した． 後観察期間では，被験者は治験薬の最終投与から 1 週間 (許容期間 : 最終投与後 7～9 日間) 後に来院することとした．
主な選択基準	同意/アセント時に，Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime version (K-SADS-PL) を用いた詳細な精神学的評価に基づき，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で ADHD (混合型サブタイプ，多動性-衝動性サブタイプ又は不注意サブタイプ) と診断された 6～17 歳の被験者．非盲検ベースライン (Visit 2/Week 0) 時に，ADHD-RS-IV 合計スコアが 32 以上かつ CGI-S スコアが 4 以上の被験者．
主な除外基準	現在コントロール下 (併用禁止薬の投与又は行動修正プログラムを要する) 又は非コントロール下に関わらず, 以下を含む合併精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) のある者は不適格とした． • 高度な合併性 2 軸障害又は高度な 1 軸障害 (例：心的外傷後ストレス障害，双極性障害，精神病，広汎性発達障害，強迫性障害，物質乱用障害，あるいは治験責任医師の意見として，S-877503 の投与が禁忌である又は有効性・安全性を適切に評価できないおそれのある他の徴候，双極性障害の既往，精神病又は行為障害)
目標症例数	非盲検期：約 510 例 二重盲検無作為化治療中止期：約 280 例 (S-877503 群 140 例，プラセボ群 140 例) 無作為割付けする被験者 (二重盲検無作為化治療中止期に移行した被験者) は，13～17 歳が 25%以上，女性が 25%以上，欧州での施設数の割合が 40%以上となるようにした．
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg プラセボ
投与方法	非盲検期 用量調節期間：S-877503 1 mg/日から投与を開始し，用量調節スケジュールに従い，至適用量まで用量を漸増した．必要に応じて 1 回の減量を可とした．

項目	内容
	非盲検用量維持期間：至適用量で S-877503 を投与した. 二重盲検無作為化治療中止期 二重盲検用量維持期間：初めの 2 週間は，S-877503 群に割付けられた被験者には盲検下で至適用量での S-877503 を引き続き投与し，プラセボ群に割付けられた被験者には盲検下で S-877503 の用量を漸減した．残りの期間は，S-877503 群に割付けられた被験者には盲検下で至適用量での S-877503 の投与を継続し，プラセボ群に割付けられた被験者には盲検下でプラセボを投与した. 治験終了時漸減期間：漸減スケジュールに従って S-877503 又はプラセボを投与した. 非盲検期及び二重盲検無作為化治療中止期に早期中止となった場合は，漸減スケジュールに従って治験薬を投与することとした. 治験薬は 1 日 1 回朝に投与した.
投与期間	非盲検期 用量調節期間：7 週間 非盲検用量維持期間：6 週間 二重盲検無作為化治療中止期 二重盲検用量維持期間：26 週間 (2 週間の二重盲検下での漸減期間を含む) 治験終了時漸減期間：2 週間 非盲検期及び二重盲検無作為化治療中止期における早期中止時漸減期間：2 週間
評価項目	主要有効性評価：二重盲検無作為化治療中止期における効果不十分 重要な副次評価：効果不十分と判定されるまでの期間 その他の副次評価：ADHD-RS-IV，CGI-S，CGI-I，WFIRS-P 及び HUI2/3 安全性評価：有害事象，重篤な有害事象，妊娠，臨床検査，バイタルサイン，心電図，診察及び C-SSRS
主な解析方法	有効性 主要評価項目は二重盲検無作為化治療中止期における効果不十分とし，主要解析では連続する 2 回の評価時点で効果不十分の基準を満たした被験者又は理由を問わず本治験を中止した被験者と定義した．主要評価項目は，無作為化 FAS (最大の解析対象集団) を対象として，年齢区分 (6～12 歳，13～17 歳) 及び国で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，有意水準を 0.05 として解析した．また，二重盲検無作為化治療中止期の評価時点別の累積効果不十分率も被験者ごとに評価した．さらに，異なる効果不十分の定義を用いて感度分析及び副次的解析を実施した．感度分析のための定義は，連続する 2 回の評価時点で効果不十分の基準を満たした被験者又は 1 回の評価時点で効果不十分の基準を満たし，「効果不十分」により中止した被験者とした．副次的解析のための定義は，連続する 2 回の評価時点で効果不十分の基準を満たした被験者又は 1 回の評価時点で効果不十分の基準を満たした後，理由を問わず本治験を中止した全ての被験者とした. 重要な副次評価項目として，主要解析で用いた定義に基づく効果不十分と判定されるまでの期間を，階層的手順を用いて検定した．また，効果不十分の各定義 (主要解析，感度分析及び副次的解析用の定義) による効果不十分と判定されるまでの期間を，年齢区分及び国で層別したログランク検定を用いて，無作為割付けした全ての被験者を対象として解析した．効果不十分率は Kaplan-Meier 推定値を投与群別に示し，効果不十分と判定されるまでの期間は中央値，上位及び下位四分位値を 95%信頼区間 (CI) と共に投与群別に示した. その他の副次評価項目として，二重盲検無作為化治療中止期における ADHD-RS-IV の合計スコア，多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意サブスケールスコアを要約し，ベースライン，年齢区分及び国を因子として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した．二重盲検無作為化治療中止期における CGI-S は，評価時点別に投与群ごとに要約し，年齢区分及び国で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した [二重盲検ベースライン (Visit 13/Week 13) を除く]. 安全性 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 12.1 を用いてコード化した．TEAE は報告された被験者数及び事象数を器官別大分類及び基本語別に投与群

項目	内容
	ごとに要約した．重篤な有害事象，投与中止に至った TEAE，治験薬の減量を要した TEAE，高度の TEAE，治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及び死亡に至った TEAE についても同様に要約した．非盲検ベースライン値は，治験薬初回投与前の直近の値と定義した．二重盲検ベースラインは，Visit 13/Week 13 とした．エンドポイントは，治験薬初回投与後以降，治験終了時用量漸減前の最終投与まで期間の最終測定と定義した．臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査) は，非盲検期については全体の要約統計量を，二重盲検無作為化治療中止期については投与群別に要約統計量を示した．ベースラインからの変化量も各投与期について同様に要約した．バイタルサイン (口腔温，仰臥位/立位収縮期血圧及び拡張期血圧，起立時血圧変動及び脈拍数) は，非盲検期については全体の要約統計量を，二重盲検無作為化治療中止期については投与群別に要約統計量を示した．ベースラインからの変化量も各投与期について同様に要約した．バイタルサインの全てのデータに対して外れ値の基準を適用した．心電図は，非盲検期については全体の結果を，二重盲検無作為化治療中止期については全体及び投与群別の結果を要約した．また，ベースラインからの変化量も要約した．心電図間隔に関するパラメータのベースラインは，Visit 2/Week 0 (非盲検ベースライン) 時に得られた全ての判読可能な心電図測定値の平均と定義した．外れ値の解析は，ベースライン，エンドポイント及び投与期間全体で要約し，非盲検期については全体の結果を，二重盲検無作為化治療中止期については投与群別に示したほか，各投与期の評価時点の実用量別の結果を別途示した．C-SSRS は，各評価時点，エンドポイント，漸減期間，投与後及び投与期間全体で，少なくとも 1 つの質問に「はい」と回答した被験者及びそれぞれのはい/いいえで回答する質問に「はい」と回答した被験者の数と割合を要約した．
治験期間	2010 年 5 月 [redacted] 日～2013 年 6 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.18-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.18-2 に示す．

図 2.7.6.18-1　治験デザイン

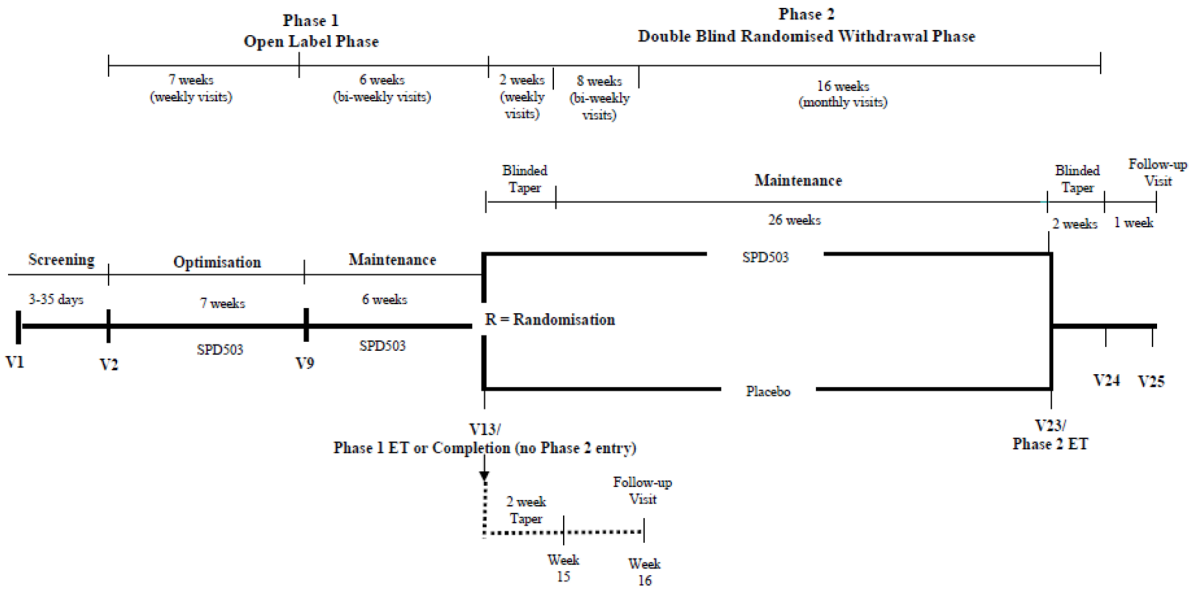


表 2.7.6.18-2 実施スケジュール

Phase	Screening	Enrollment	Phase 1					Phase 2		End of Taper	Follow-up
Period			Optimization [a]	Open-label Maintenance				Double-blind Randomized Maintenance [b]			
Visit	1	2	3-9	10 [a]	11 [c]	12 [c]	13[a]/ Phase 1 ET or Completion [d]	14-22	23/Phase 2 ET	24	25
Week	Up to -5	0	1-7	8	10	12	13	14-35	39	15 or 41	16 or 42
Informed consent	X										
Inclusion/ exclusion criteria	X	X									
Prior Psychoactive Medication Questionnaire		X									
Demographics	X										
Washout instructions	X [d]										
Enrollment		X									
Randomization							X [e]				
IRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Psychiatric evaluation (K-SADS-PL)	X	X [f]									
CPRS-R:L: Oppositional Subscale [g]		X									
Medical/medication history	X [h]										
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CGI-I			X	X	X	X	X				
WFIRS-P		X					X	X [i]	X		
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory test [j]	X						X		X		
Serum β-hCG	X [k]										
Urine β-hCG		X	X [k]	X			X	X [k]	X	X	X
Drug and alcohol screen	X [l]						x				
Vital signs [m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height	X	X	X [n]	X			X	X [n]	X		
Weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BMI	X	X									
12-lead ECG	X	X [o]					X		X		
Physical examination	X						X		X		
C-SSRS [p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HUI-2/3		X					X	X [i]	X		
Investigator dose assessment			X								
Calculation of response criteria						X	X				
Calculation of treatment failure criteria								X	X		
Investigator assessment of subject study continuation		X	X	X	X	X	X	X	X		
Taper phone call [q]							X		X		
Concomitant medications		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Investigational medicinal product dispensed		X	X	X	X	X	X [r]	X	X [r]		
Investigational medicinal product return/ accountability			X	X	X	X	X	X	X	X	

a A visit window of 7 (・2) days was permitted for these study visits.

b The visit window for Visits 14 and 15 was 7 (-2) days due to the taper schedule. If a subject could not comply with this visit schedule, the medical monitor/sponsor was contacted for taper instruction; 14 (・2) days were permitted for Visits 16-19; and 28 (・3) days for Visits 20-23.

c A visit window of 14 (・2) days was permitted for these study visits.

d Following successful screening, a study center representative contacted the subject to instruct the subject to discontinue any prohibited medication for the washout period.

e A subject who terminated early from Phase 1, or completed Phase 1 and did not enter Phase 2 was not randomized. These subjects had an end of study visit, began a 2-week Taper Period, and completed the End of Taper and Follow-up Visits accordingly.

f If applicable, the K-SADS-PL was confirmed at enrollment/Visit 2 following washout of psychoactive medications.

g The CPRS-R:L was used as a population descriptor only.

h Medical/Medication History included the subject's lifetime psychoactive medication and non-pharmacological interventions (behavioral therapy) for ADHD.

i Assessments done at Visit 20/Week 27 only.

j Clinical laboratory tests included hematology, biochemistry (including thyroid stimulating hormone), and urinalysis. If Visit 2 (Open-label Baseline Visit) assessments were not performed within 35 days of the Screening Visit (Visit 1), clinical laboratory tests were repeated, and results obtained, prior to determining subject eligibility.
k For females of child-bearing potential only; A serum pregnancy test was performed at the Screening Visit (Visit 1); urine pregnancy tests were performed at the Enrollment Visit (Visit 2), Visit 6 during the Open-label Optimization Period, Visit 10 during the Open-label Maintenance Period, Visit 13 (End of the Open-label Maintenance Period [Phase 1] or Early Termination Visits 16, 18, 20, 21, and 22 during the Double-blind Randomized-maintenance Period, Visit 23 (End of the Double-blind Randomized Maintenance Period [Phase 2] or Early Termination), Visit 24 (End of Taper), and Visit 25 (Follow-up); urine hCG could have also been done at any time at the discretion of the investigator.
l If Visit 2 (Open-label Baseline Visit) assessments were not performed within 35 days of the Screening Visit (Visit 1), urine drug screen was repeated, and results obtained, prior to determining subject eligibility.
m Included temperature (oral or tympanic), supine and standing blood pressure and pulse.
n Height was measured at Visit 6 during the Open-label Optimization Period and at Visits 16, 18, 20, 21 and 22 during the Double-blind Randomized-maintenance Period.
o Three ECGs, taken at least 5 minutes apart, were collected to ensure appropriate baseline intervals were established.
p C-SSRS “Baseline” version completed at screening. C-SSRS “Since Last Visit” version completed for all subsequent visits and additionally at the investigator’s discretion (any clinical suspicion of suicidality).
q Site staff contacted subjects after their first week of taper to ensure they were complying with the taper schedule and to remind subjects to start the second week of taper; site staff also reminded subjects of the date of their End of Taper Visit.
r Tapering dose dispensed at Visit 13/Phase 1 ET for those subjects not entering Phase 2; blinded tapering dose dispensed at Visit 13 for all subjects who were randomized and entered Phase 2 and at Visit 23/Phase 2 ET for those subjects who completed or withdrew early from Phase 2.

ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV=ADHD Rating Scale-IV; AE=adverse event; BMI=body mass index; CGI-I=Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S= Clinical Global Impression-Severity; CPRS-R:L=Conners’ Parent Rating Scale-Revised Long Form; C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; ET=early termination; hCG= human chorionic gonadotropin; HUI-2/3=Health Utilities Index – Mark 2 and Mark 3; IRT=interactive response technology; K-SADS-PL= Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime Version; SAE=serious adverse event; WFIRS-P= Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report

2.7.6.18.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，国内試験と共通のものについて記載した．ただし，本治験の主目的である効果不十分率及び効果不十分と判定されるまでの期間は，国内試験では評価していないが本治験の重要な結果であるため記載した．

(1) 被験者の内訳

(A) 非盲検期

非盲検期には 528 例 (6～12 歳 393 例，13～17 歳 135 例) が登録され，316 例 (59.8%) が二重盲検無作為化治療中止期に移行した．早期中止又は二重盲検無作為化治療中止期に移行しなかった主な理由は,「効果不十分」(10.6%),「奏効基準未達成」(8.7%) 及び有害事象 (8.0%) であった．早期中止又は二重盲検無作為化治療中止期に移行しなかった被験者の内訳及び理由は，年齢区分 (6～12 歳，13～17 歳) 間で同様であった．

(B) 二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期には 316 例が移行した (プラセボ群 159 例，S-877503 群 157 例)．プラセボ群の 1 例 (被験者 ID 103-0008) は治験薬が投与されなかったため，無作為化安

全性解析対象集団 (n=315) に含まれなかった.

早期に中止した被験者の割合は S-877503 群の方がプラセボ群より低かった (S-877503 群 51.6%, プラセボ群 66.7%). 早期中止の主な理由は,「効果不十分判定基準に該当」(全体 37.3%, プラセボ群 44.7%, S-877503 群 29.9%),「効果不十分」(全体 10.4%, プラセボ群 12.6%, S-877503 群 8.3%) であった. 早期中止のその他の理由は投与群間で同様であった.

(2) 解析対象集団

(A) 有効性解析対象集団

非盲検 FAS は，治験期間中に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者で構成された．非盲検期の有効性及び機能性の評価に非盲検 FAS を用いた.

無作為化 FAS は，二重盲検無作為化治療中止期に無作為割付けされ，治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者で構成された．二重盲検無作為化治療中止期の有効性及び機能性の評価に無作為化 FAS を用いた.

非盲検 FAS は 503 例，無作為化 FAS は 301 例 (プラセボ群 151 例，S-877503 群 150 例) で構成された. 実施医療機関番号 801 で登録された被験者は, 重大な GCP 違反により非盲検 FAS 及び無作為化 FAS から除外された.

(B) 安全性解析対象集団

非盲検安全性解析対象集団は，治験期間中に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者で構成された．治験全体及び非盲検期の安全性の評価に非盲検安全性解析対象集団を用いた.

無作為化安全性解析対象集団は，二重盲検無作為化治療中止期に無作為割付けされ，治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者で構成された．二重盲検無作為化治療中止期の安全性の評価に無作為化安全性解析対象集団を用いた.

非盲検安全性解析対象集団は 526 例 (6～12 歳 391 例，13～17 歳 135 例)，無作為化安全性解析対象集団は 315 例 (プラセボ群 158 例，S-877503 群 157 例) で構成された.

(3) 被験者の背景因子

(A) 非盲検安全性解析対象集団

非盲検安全性解析対象集団の被験者 526 例のうち，年齢区分別では 6～12 歳が 391 例 (74.3%)，13～17 歳が 135 例 (25.7%) であり，男女別では男性が 396 例 (75.3%)，女性が 130 例 (24.7%) であった．民族及び人種は年齢区分間で同様であった.

ADHD のサブタイプは 13.1%が不注意サブタイプであり，反抗挑戦性障害と診断されていた被験者は 25.7%であった．また，重大な反抗性症状がみられた被験者は 63.1%であった.

(B) 無作為化安全性解析対象集団

無作為化安全性解析対象集団の被験者 315 例のうち，年齢区分別では 6～12 歳が 235 例 (74.6%)，13～17 歳が 80 例 (25.4%) であり，治験実施計画書で規定した「無作為割付けした被験者の 25%以上は青少年」の基準を満たした．男女別では男性が 234 例 (74.3%)，女性が 81 例 (25.7%) であり，治験実施計画書で規定した「無作為割付けした被験者の 25%以上は女

性」の基準を満たした．人口統計学的特性は全て投与群間で同様であった．

ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった．無作為化安全性解析対象集団の被験者の大多数 (84.1%) は，ベースラインの ADHD サブタイプが混合型であった．投与群間でベースラインの ADHD サブタイプに大きな差はみられなかった．ベースラインの ADHD-RS-IV の平均スコアはいずれの群も 43.5 であった．全体で，反抗挑戦性障害と診断されていた被験者は 27.0%，重大な反抗性症状がみられた被験者は 63.1%であった．

(4)　有効性

(A)　主要評価項目

無作為化 FAS における，二重盲検無作為化治療中止期の Visit 23/Week 39 での主要解析用の定義を用いた累積効果不十分率の要約を表 2.7.6.18-3 に示す．

効果不十分と判定された被験者は，S-877503 群で 74 例 (49.3%)，プラセボ群で 98 例 (64.9%) であり，S-877503 の優位を示す統計的有意差が認められた (P = 0.006)．

表 2.7.6.18-3　二重盲検無作為化治療中止期 (Visit 23/Week 39) における累積効果不十分率の要約 (主要解析，無作為化 FAS)

Treatment Failure	Statistic	Placebo (N=151)	S-877503 (N=150)	Difference in Treatment Failures from Placebo	95% CI for Difference	p-value [a]
No	n (%)	53 (35.1)	76 (50.7)			
Yes	n (%)	98 (64.9)	74 (49.3)	-15.6	-26.6, -4.5	0.006
95% CI for % of treatment failures		57.3, 72.5	41.3, 57.3			

Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group. Data exclude subjects at Site 801.
Treatment failure criteria (defined as ≥50% increase in ADHD-RS-IV total score and ≥2 point increase in CGI-S compared with respective scores at Double-blind Baseline Visit (Visit 13/Week 13) met at 2 consecutive visits, or subject discontinued for any reason. The overall treatment failure rates are the cumulative treatment failure rates at Visit 23/Week 39.
a　p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the treatment groups with age group and country as stratification factors.
ADHD-RS-IV=Attention-deficit/Hyperactive Disorder Rating Scale-IV; CGI-S=Clinical Global Impressions-Severity;CI=confidence interval

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 12]

効果不十分の別の定義を用いて実施した感度分析及び副次的解析の結果は，主要解析用の定義を用いた場合と同様であった．

(B)　重要な副次評価項目

(a)　効果不十分と判定されるまでの期間

無作為化 FAS における，効果不十分と判定されるまでの期間の生命表解析の結果を表 2.7.6.18-4 に示す．

効果不十分と判定されるまでの期間は，S-877503 群で 218 日 (95% CI : 118.0～算出不能)，プラセボ群で 56.0 日 (95% CI : 44.0～97.0) であり，S-877503 の優位を示す統計的有意差が

認められた (P = 0.003).

表 2.7.6.18-4 効果不十分と判定されるまでの期間の生命表解析の結果 (主要解析, 無作為化 FAS)

	Placebo (N=151)	S-877503 (N=150)
Total number of treatment failures	98	74
Number censored	53	76
Median time to treatment failure (days)	56.0	218.0
95% confidence interval	44.0, 97.0	118.0, NC
Lower quartile for time to treatment failure (days)	28.0	29.0
95% confidence interval	24.0, 29.0	28.0, 42.0
Upper quartile for time to treatment failure (days)	231.0	NC
95% confidence interval	231.0, NC	218.0, NC
p-value from logrank test	0.003	

Note: The p-value is from a logrank test stratified by age group and country. The primary definition of treatment failure is ≥50% increase in ADHD-RS-IV total score and ≥2 point increase in CGI-S compared with respective scores at the Double-blind Baseline Visit (Visit 13/Week 13) at 2 consecutive visits or subjects who discontinued for any reason. Subjects 101-0002 and 119-0004 had an extended time to treatment failure (discontinued at 218 and 231 days, respectively).

ADHD-RS-IV=Attention-deficit/Hyperactive Disorder Rating Scale-IV; CGI-S=Clinical Global Impressions-Severity; FAS=full analysis set; NC=non-calculable.

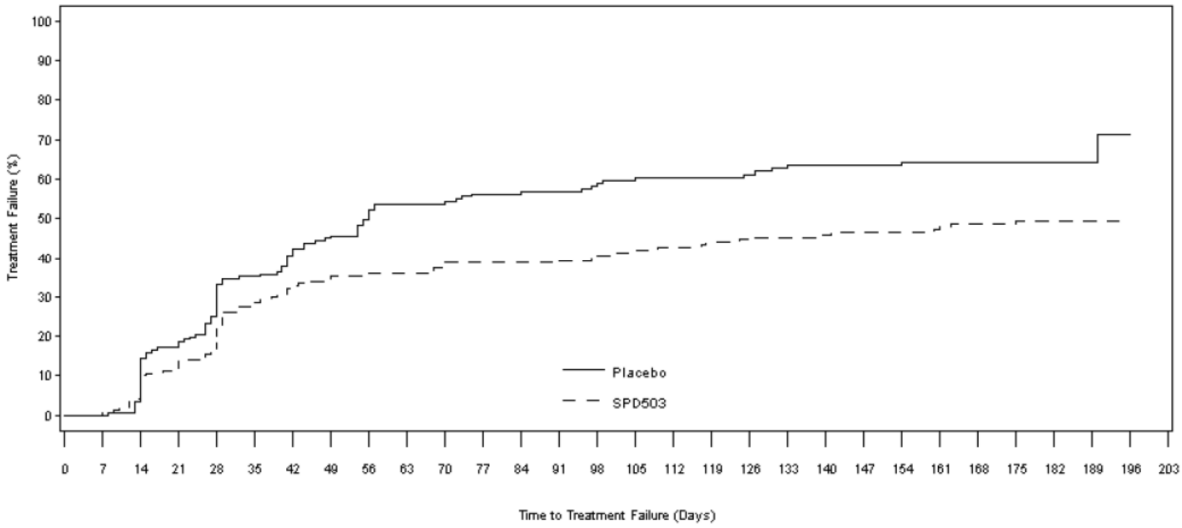
[出典：添付資料 5.3.5.1-09, Table 13]

なお, 2 例 (被験者 ID 101-0002 及び 119-0004) は中止時来院までの期間に連絡が取れず, その間治験薬を服用していなかった. このため, 効果不十分と判定されるまでの期間は 26 週間 (182 日間) の二重盲検無作為化治療中止期で想定されるより長かった (それぞれ 218 日及び 231 日). その結果, S-877503 群の中央値は 218 日であった. そこで, 最終投与日 (漸減前) を効果不十分又は打切りの最新日として事後解析を実施したところ, 効果不十分と判定されるまでの期間の中央値は, S-877503 群で算出不能であり (効果不十分と判定された被験者が半数未満であったため), プラセボ群で 56.0 日であった (P = 0.003). これらの事後解析の結果から, 上述の重要な副次評価項目の解析結果が裏づけられた.

さらに, 二重盲検無作為化治療中止期終了予定日から 2 週間後の 196 日 (治験を継続していた被験者が 5%未満となった時点) までに短縮した, 効果不十分と判定されるまでの期間 (投与期間のみ) のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.6.18-2 に示す.

196 日の打ち切り後に効果不十分 (投与期間中) は認められなかった.

図 2.7.6.18-2　効果不十分と判定されるまでの期間 (投与期間のみ) のカプラン・マイヤー曲線
(主要解析，無作為化 FAS)



Note: Excludes subjects at Site 801. Primary definition of treatment failure was ≥50% increase in ADHD-RS-IV total score and ≥2 point increase in CGI-S compared with respective scores at the Double-blind Baseline Visit (Visit 13/Week 13) at 2 consecutive visits or subjects who discontinued for any reason.
ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; CGI-S=Clinical Global Impressions-Severity; FAS=full analysis set

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Figure 1]

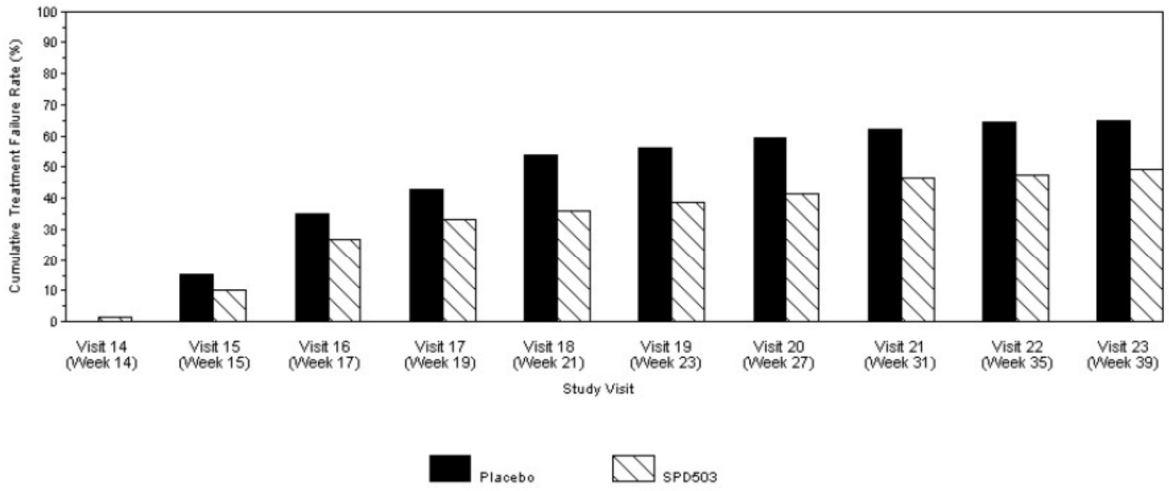
別の定義を用いた効果不十分と判定されるまでの期間の感度分析及び副次的解析の結果は，主要解析用の定義を用いた場合と同様であった.

(b)　効果不十分率及び効果不十分と判定されるまでの期間 (二重盲検無作為化治療中止期)

無作為化 FAS における，二重盲検無作為化治療中止期の観測時点別の主要解析用の定義を用いた累積効果不十分率を図 2.7.6.18-3 に示す.

Visit 18/Week 21 での累積効果不十分率は，S-877503 群で 150 例中 54 例 (36.0%)，プラセボ群で 151 例中 81 例 (53.6%) であり，S-877503 の優位を示す差が認められた (P = 0.001). この差は，残りの治験期間でも引き続き認められ，その後の観測時点での P 値は 0.001～0.006 であった.

図 2.7.6.18-3　観測時点別の累積効果不十分率 (主要解析，無作為化 FAS)



Treatment failure criteria is defined as ≥50% increase in ADHD-RS-IV total score and ≥2 point increase in CGI-S compared with respective scores at the Double-blind Baseline Visit (Visit 13/Week 13) at 2 consecutive visits, or subject discontinued for any reason. Data exclude subjects at Site 801.

ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; CGI-S=Clinical Global Impressions-Severity; FAS=full analysis set

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Figure 2]

無作為化安全性解析対象集団における，二重盲検無作為化治療中止期の各観測時点での主要解析用の定義を用いた累積効果不十分率は，無作為化 FAS における結果と同様であった．

無作為化 FAS における，二重盲検無作為化治療中止期の Visit 14～23 での感度分析及び副次的解析用の定義を用いた累積効果不十分率は，主要解析用の定義を用いた場合より低く，投与群間差がわずかに大きかった．しかし，感度分析及び副次的解析用の定義を用いた二重盲検無作為化治療中止期の結果の推移から，主要解析用の定義を用いた結果が裏付けられた．

(c)　年齢区分別の効果不十分と判定されるまでの期間

6～12 歳の児童では, 効果不十分と判定されるまでの期間の中央値は, S-877503 群で 175.0 日 (95% CI : 97.0～算出不能), プラセボ群で 44.0 日 (95% CI : 36.0～56.0) であり, S-877503 の優位を示す差が認められた (P = 0.001).

13～17 歳の青少年では，効果不十分と判定されるまでの期間の中央値は，S-877503 群で算出不能であり (効果不十分と判定された被験者が半数未満であったため)，プラセボ群で 231.0 日 (95% CI : 95.0～231.0) であった．

(C)　その他の副次評価項目

(a)　ADHD-RS-IV 合計スコア (非盲検期)

非盲検期終了時 (Visit 13/Week 13，LOCF) に，被験者全体の ADHD-RS-IV 合計スコアは

ベースライン値から改善し (P＜0.001)，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は−25.2 (減少は改善を示す) であった. 児童 (−25.8) と青少年 (−23.5) の結果は同程度であった.

(b)　ADHD-RS-IV 合計スコア (二重盲検無作為化治療中止期)

無作為化 FAS における, 二重盲検無作為化治療中止期終了時 (Visit 23/Week 39, LOCF) での ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースライン (Visit 13/Week 13) からの変化量の要約を表 2.7.6.18-5 に，観察時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン (Visit 13/Week 13) からの変化量の最小二乗平均値を図 2.7.6.18-4 に示す.

Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン (Visit 13/Week 13) からの増加 (悪化を示す) は，S-877503 群でプラセボ群より小さかった．ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (症状再発の指標) は, S-877503 群で 9.64, プラセボ群で 15.89 であった．ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインから Visit 23/Week 29 までの変化量の最小二乗平均値における S-877503 群とプラセボ群の差 (S-877503 − プラセボ) は, −6.24 (95% CI：−9.01～−3.48) であった．この差がマイナスであったことは，プラセボと比較して S-877503 の効果が良好に維持されたことを示す. プラセボに対する S-877503 の効果サイズは 0.51 であった.

表 2.7.6.18-5　Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースライン (Visit 13/Week 13) からの変化量 (無作為化 FAS)

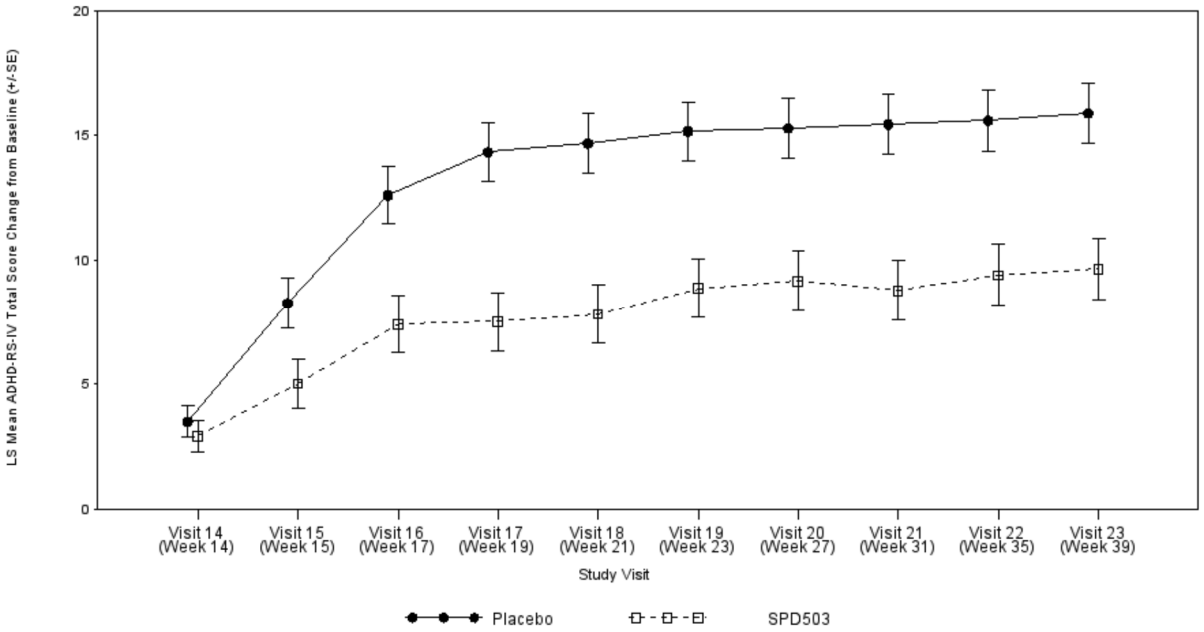
	Placebo (N=151)	S-877503 (N=150)
Baseline (Visit 13/Week 13)		
n	151	150
Mean (SD)	13.0 (7.62)	12.3 (6.90)
Visit 23/Week 39		
n	151	150
Mean (SD)	27.0 (15.30)	20.3 (13.10)
Change from baseline		
Mean (SD)	14.0 (14.15)	7.9 (11.53)
Comparison to placebo [a]		
LS mean	15.89	9.64
Difference in LS means	NA	-6.24
(95% CI)	NA	-9.01, -3.48
Effect size	NA	0.51
Nominal p-value		<0.001

a　LS mean and standard error, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline (Visit 13/Week 13), including treatment group, age group, and country as a fixed effect, and baseline (Visit 13/Week 13) value as a covariate.

ADHD-RS=attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; NA=not applicable; SD=standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 14]

図 2.7.6.18-4 観察時点別 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースライン (Visit 13/Week 13) からの変化量の最小二乗平均値 (LOCF，無作為化 FAS)



ADHD-RS-IV=Attention deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Figure 3]

(c) 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア (二重盲検無作為化治療中止期)

6～12 歳の被験者では，Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの増加は，S-877503 群でプラセボ群より小さかった．ベースラインからの変化量の平均値 (症状再発の指標) は，S-877503 群で 8.5，プラセボ群で 15.6 であった．ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインから Visit 23/Week 39 までの変化量の最小二乗平均値における S-877503 群とプラセボ群の差 (S-877503－プラセボ) は，−7.13 (95% CI：−10.32～−3.94) であった．この差がマイナスであったことは，S-877503 の効果がプラセボを上回ったことを示す．プラセボに対する S-877503 の効果サイズは 0.58 であった．

13～17 歳の被験者では，Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの増加は，S-877503 群でプラセボ群より小さかった．ベースラインからの変化量の平均値 (症状再発の指標) は，S-877503 群で 6.1，プラセボ群で 8.9 であり，S-877503 群の優位を示す結果が得られ，プラセボと比較して S-877503 の効果が良好に維持されたことが示唆された．プラセボに対する S-877503 の効果サイズは 0.29 であったが，本治験は被験者数 75 例のこのサブグループにおける投与群間差に対して検出力をもつように設計されてはいなかった．

(d) ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア (二重盲検無作為化治療中止期)

無作為化 FAS における，二重盲検無作為化治療中止期の Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及びベースライン (Visit 13/Week 13) から

の変化量を表 2.7.6.18-6 に示す.

二重盲検無作為化治療中止期ベースライン (Visit 13/Week 13) での ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 ± 標準偏差は投与群間で同程度であった (プラセボ群 5.3 ± 4.31，S-877503 群 4.9 ± 3.78). Visit 23/Week 39 (LOCF) での 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の平均値 (症状再発の指標) は，S-877503 群でプラセボ群より有意に小さかった (P < 0.001). ベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差 (増加は悪化を示す) は，プラセボ群で 7.2 ± 7.89，S-877503 群で 3.6 ± 6.12 であった. ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は, プラセボ群で 8.10, S-877503 群で 4.43 であった. ベースラインからの変化量の最小二乗平均値における S-877503 群とプラセボ群の差は−3.66 (95% CI：−5.19～−2.14) であった．効果サイズは 0.55 であった.

表 2.7.6.18-6　Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及びベースライン (Visit 13/Week 13) からの変化量 (無作為化 FAS)

	Placebo (N=151)	S-877503 (N=150)
Double-blind Baseline Visit (Visit 13/Week 13)		
N	151	150
Mean (SD)	5.3 (4.31)	4.9 (3.78)
Visit 23/Week 39 (LOCF)		
N	151	150
Mean (SD)	12.5 (8.77)	8.5 (7.18)
Change from baseline		
Mean (SD)	7.2 (7.89)	3.6 (6.12)
Comparison to placebo [a]		
LS mean	8.10	4.43
Difference in LS means	NA	-3.66
(95% CI)	NA	-5.19, -2.14
Effect size	NA	0.55
Nominal p-value		<0.001

a　Least squares mean and standard error, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline (Visit 13), including treatment group, age group, and country as a fixed effects, and baseline (Visit 13) value as a covariate.

ADHD-RS=attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; NA=not applicable; SD=standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 15]

(e)　ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア (二重盲検無作為化治療中止期)

無作為化 FAS における，二重盲検無作為化治療中止期の Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及びベースライン (Visit 13/Week 13) からの変化量を表 2.7.6.18-7 に示す.

二重盲検期ベースライン (Visit 13/Week 13) での ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値 ± 標準偏差は投与群間で同程度であった (プラセボ群 7.7 ± 4.30，S-877503 群 7.4 ± 4.16). Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベース

ラインからの変化量の平均値は，S-877503 群でプラセボ群より有意に小さく (P < 0.001)，症状再発の程度はプラセボ群で S-877503 群より大きかったことが示唆された．ベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は，S-877503 群で 4.3 ± 6.35，プラセボ群で 6.8 ± 7.13 であった．ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，S-877503 群で 5.22，プラセボ群で 7.78 であった．ベースラインからの変化量の最小二乗平均値における S-877503 群とプラセボ群の差は−2.56 (95% CI：−4.00～−1.12) であった．効果サイズは 0.40 であった．

表 2.7.6.18-7　Visit 23/Week 39 (LOCF) での ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及びベースライン (Visit 13/Week 13) からの変化量 (無作為化 FAS)

	Placebo (N=151)	S-877503 (N=150)
Double-blind Baseline Visit (Visit 13/Week 13)		
N	151	150
Mean (SD)	7.7 (4.30)	7.4 (4.16)
Visit 23/Week 39 (LOCF)		
N	151	150
Mean (SD)	14.5 (7.37)	11.7 (7.29)
Change from baseline		
Mean (SD)	6.8 (7.13)	4.3 (6.35)
Comparison to placebo [a]		
LS mean	7.78	5.22
Difference in LS means	NA	-2.56
(95% CI)	NA	-4.00, -1.12
Effect size	NA	0.40
Nominal p-value		<0.001

a　LS mean and standard error, effect size, and p-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline (Visit 13/Week 13), including treatment group, age group, and country as a fixed effects, and baseline (Visit 13/Week 13) value as a covariate.

ADHD-RS=attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; NA=not applicable; SD=standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 16]

(f)　臨床全般重症度 (CGI-S) (非盲検期)

重症度が軽度の疾患 (mildly ill) 以上と報告された被験者の割合は，ベースラインでの 100%から非盲検期終了時 (Visit 13/Week 13, LOCF) には 31.1% (155 例) に減少した．また，最も多く報告された重症度分類は，ベースラインでのやや重度の疾患 (markedly ill) (49.3%) から非盲検期終了時 (Visit 13/Week 13，LOCF) にほとんど異常なし (47.8%) に変化した．非盲検期終了時 (Visit 13/Week 13，LOCF) の CGI-S スコアは年齢区分間で概ね同程度であった．

(g)　臨床全般重症度 (CGI-S) (二重盲検無作為化治療中止期)

無作為化 FAS における，Visit 23/Week 39 (LOCF) での CGI-S の分類別分析及び投与群間の比較結果を表 2.7.6.18-8 に示す．

二重盲検無作為化治療中止期ベースライン (Visit 13/Week 13) での CGI-S スコアは, 投与群間で同程度であった．全ての被験者が正常 (normal, not at all ill) 又はほとんど異常なし (borderline mentally ill) と報告され，最も多く報告された分類はほとんど異常なし [プラセボ群 104 例 (68.9%)，S-877503 群 101 例 (67.3%)] であった．

CGI-S の各分類全体の解析では，プラセボと比較して S-877503 の優位を示す差が認められた ($P < 0.001$)．Visit 23/Week 39 時点で引き続き正常又はほとんど異常なしであった被験者の割合は S-877503 群でプラセボ群より有意に高かった ($P = 0.001$).

表 2.7.6.18-8　Visit 23/Week 39 (LOCF) での CGI-S の要約及び分析 (無作為化 FAS)

	Placebo (N=151) n (%)	S-877503 (N=150) n (%)
Visit 23/Week 39 (LOCF)		
Normal, not at all ill	21 (13.9)	31 (20.7)
Borderline mentally ill	28 (18.5)	44 (29.3)
Mildly ill	14 (9.3)	23 (15.3)
Moderately ill	42 (27.8)	22 (14.7)
Markedly ill	33 (21.9)	24 (16.0)
Severely ill	13 (8.6)	6 (4.0)
Amongst the most extremely ill subjects	0	0
Nominal p-value [a]		<0.001
Normal/borderline mentally ill	49 (32.5)	75 (50.0)
Mildly ill or worse	102 (67.5)	75 (50.0)
Nominal p-value [a]		0.001

a p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the treatment groups with age group and country included as stratification factors.

Note: Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each age group and for all subjects (total).
CGI-S=Clinical Global Impressions-Severity; FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 18]

(h)　臨床全般印象-改善度 (CGI-I) (非盲検期)

非盲検期終了時 (Visit 13/Week 13，LOCF) に改善が認められた被験者の割合は 76.1%，改善が認められなかった被験者の割合は 23.9%であった．児童 (6～12 歳) と青少年 (13～17 歳) の結果は概ね同様であった．

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

(a)　非盲検期

非盲検期における S-877503 (526 例) の曝露期間の平均値 (標準偏差) は 79.8 (24.86) 日であった．非盲検期は 7 週間の用量調節期間後に 6 週間の用量維持期間 (計 91 日間) で構成される計画であった．しかし，来院の許容範囲と特定の運営上の問題により，一部の被験者 (526 例中 165 例，31.4%) は非盲検期の参加期間が 91 日を超過した．本件は治験実施計画書からの重大な逸脱とは判断されなかった．

(b) 二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期における曝露期間の平均値 (標準偏差) は，S-877503 群 (157 例) で 114.7 (75.23) 日，プラセボ群 (158 例) で 90.5 (73.06) 日であった．曝露期間の中央値は, S-877503 群で 156.0 日 (最小値 7 日及び最大値 212 日), プラセボ群で 54.5 日 (最小値 8 日及び最大値 259 日) であった．S-877503 群では，曝露期間 1～42 日が 35% (157 例中 55 例)，169～196 日が 43.3% (157 例中 68 例) であった．プラセボ群では，曝露期間 1～42 日が 43.7% (158 例中 69 例)，曝露期間 169～196 日が 32.9% (158 例中 52 例) であった．

(B) 有害事象の要約

(a) 非盲検期

非盲検安全性解析対象集団における，非盲検期に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.18-9 に示す．

非盲検期に発現した TEAE は 448 例 (85.2%) に 2195 件報告された．ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり, 高度の TEAE は 526 例中 31 例 (5.9%) における 44 件であった．複数の被験者に報告された高度の TEAE は傾眠 (1.0%)，疲労 (1.0%)，ウイルス性気管支炎 (0.4%) 及び片頭痛 (0.4%) であった．

重篤な有害事象は 6 例 (1.1%) に 6 件報告された．内訳は，攻撃性 (1 例 1 件)，失神 (3 例 3 件)，洞性徐脈 (1 例 1 件) 及び傾眠 (1 例 1 件) であった．いずれの事象も回復した．なお，失神は重篤な有害事象として取り扱う旨が治験実施計画書に規定されていたが，1 例での 1 件の失神が重篤な有害事象として臨床データベースに入力されていなかった．したがって, 正誤表を治験総括報告書に加え, 治験依頼者は本事象を重篤として取り扱った．

投与中止に至った TEAE は 526 例中 42 例 (8.0%) に 50 件報告された．複数の被験者に報告された投与中止に至った TEAE は，傾眠 (1.7%)，疲労 (1.0%)，鎮静 (1.0%)，浮動性めまい (0.6%)，低血圧 (0.6%)，易刺激性 (0.4%)，感情不安定 (0.4%) 及び反抗挑戦性障害 (0.4%) であった．投与中止に至ったその他の TEAE は全て 1 例における報告であった．

鎮静に関する事象のほとんどは軽度又は中等度であり，鎮静に関する TEAE のほとんど (80.4%) は漸減期間を開始する前に回復した. 526 例中 16 例 (3.0%) に報告された 16 件は，非盲検期終了時点で未回復であった．これらの 16 例のうち，8 例は二重盲検無作為化治療中止期に移行し，鎮静に関する TEAE が未回復の状態で 8 例全てが二重盲検無作為化治療中止期を完了又は中止した．鎮静に関する TEAE による中止は傾眠が 9 例，鎮静が 5 例に報告された．これらの事象のうち，1 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない 1 件の傾眠は重篤と判断された．本事象は本治験 (非盲検期及び二重盲検無作為化治療中止期を含む) で報告された鎮静に関する唯一の重篤な事象であった．

表 2.7.6.18-9 非盲検期における TEAE の発現状況 (非盲検安全性解析対象集団)

	Subjects Aged 6-12 Years (N=391)		Subjects Aged 13-17 Years (N=135)		Total (N=526)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	333 (85.2)	1615	115 (85.2)	580	448 (85.2)	2195
Severe	23 (5.9)	32	8 (5.9)	12	31 (5.9)	44
Serious	3 (0.8)	3	2 (1.5)	2	5 (1.0)	5
Related [a]	307 (78.5)	1034	100 (74.1)	326	407 (77.4)	1360
Leading to termination	32 (8.2)	39	10 (7.4)	11	42 (8.0)	50
Leading to dose reduction	54 (13.8)	80	13 (9.6)	19	67 (12.7)	99
Leading to death	0	0	0	0	0	0

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Open-label Safety Population in each group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment is stopped.
a Relatedness was determined by the investigator.
AEs=adverse events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event
[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 22]

(b) 二重盲検無作為化治療中止期

無作為化安全性解析対象集団における，二重盲検無作為化治療中止期に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.18-10 に示す.

TEAE は，プラセボ群で 158 例中 76 例 (48.1%) に 192 件報告され，S-877503 群で 157 例中 89 例 (56.7%) に 287 件報告された．大多数の TEAE は軽度から中等度であり，高度の TEAE はプラセボ群で 158 例中 2 例 (1.3%)，S-877503 群で 157 例中 5 例 (3.2%) に報告された.

重篤な有害事象は, 6 例 (プラセボ群 4 例, S-877503 群 2 例) に 7 件報告された. 内訳は，プラセボ群に発現した腎結石症，攻撃性，家庭内ストレス，下腹部痛，失神，S-877503 群に発現した行為障害及び大発作痙攣であった．これらの事象は全て回復した.

投与中止に至った TEAE は，プラセボ群で 2 例，S-877503 群で 3 例に報告された．複数の被験者に報告された投与中止に至った TEAE はなかった.

鎮静に関する事象のほとんどは軽度又は中等度で変化がなく，新規事象の発現は時間の経過と共に概ね減少した．鎮静に関する TEAE による中止の発現頻度は低く， S-877503 群の 2 例のみであった (鎮静 1 例及び傾眠 1 例)．いずれの事象も回復し，非重篤かつ中等度であり，治験薬との因果関係が否定できないと判断された (治験責任医師による)．プラセボ群では鎮静に関する事象により中止した被験者はいなかった．二重盲検無作為化治療中止期に鎮静に関する重篤な TEAE は報告されなかった.

表 2.7.6.18-10 二重盲検無作為化治療中止期における TEAE の発現状況 (無作為化安全性解析対象集団)

	Placebo (N=158)		S-877503 (N=157)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE				
During Weeks 14 and 15	43 (27.2)	67	40 (25.5)	61
After Week 15	54 (34.2)	125	73 (46.5)	226
Total Number of TEAEs	76 (48.1)	192	89 (56.7)	287
Severe TEAEs				
During Weeks 14 and 15	0	0	1 (0.6)	1
After Week 15	2 (1.3)	3	4 (2.5)	4
Total Number of TEAEs	2 (1.3)	3	5 (3.2)	5
Serious				
During Weeks 14 and 15	0	0	0	0
After Week 15	4 (2.5)	5	2 (1.3)	2
Total Number of TEAEs	4 (2.5)	5	2 (1.3)	2
Related [a]				
During Weeks 14 and 15	12 (7.6)	22	17 (10.8)	21
After Week 15	11 (7.0)	14	30 (19.1)	55
Total Number of TEAEs	20 (12.7)	36	42 (26.8)	76
Leading to discontinuation				
During Weeks 14 and 15	2 (1.3)	6	1 (0.6)	1
After Week 15	0	0	2 (1.3)	2
Total Number of TEAEs	2 (1.3)	6	3 (1.9)	3
Leading to death	0	0	0	0

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Safety Population in each treatment group.
Note: Adverse events during Weeks 14 and 15 were defined as adverse events which started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of double-blind investigational product and the third day (inclusive) after their last day of Weeks 14 and Week 15 taper medication.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs which started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment was stopped.
a Relatedness was determined by the investigator.
AEs=adverse events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event
[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 33]

(C) 有害事象・副作用の一覧

(a) 非盲検期

非盲検安全性解析対象集団で 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.18-11 に示す.

最も発現率の高かった TEAE は傾眠であり，526 例中 255 例 (48.5%) に 387 件報告された．全体で 10%超の被験者に発現したその他の TEAE は頭痛 (27.4%)，疲労 (24.7%) 及び上腹部痛 (11.4%) であった．これらの事象のうち，年齢区分間で発現率に 2 倍以上の差があった事象は上腹部痛のみであり, 発現率は 13～17 歳で 5.9%, 6～12 歳で 13.3%であった．この差は臨床的に意味があるとは判断されなかった.

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 526 例中 407 例 (77.4%) に発現した．最も発現率の高かった，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は傾眠であり，526 例中 247 例 (47.0%) に 371 件報告された．全体で 10%超の被験者に発現した治験薬との因果関係が

否定できないその他の TEAE は疲労 (23.6%) 及び頭痛 (17.5%) であった. これらの事象は S-877503 の既知の作用と一致するため, 全体として, 因果関係が否定できない TEAE のデータに新たな傾向はみられなかった.

表 2.7.6.18-11　5%以上の被験者に発現した TEAE 一覧 (非盲検安全性解析対象集団)

Preferred Term	Subjects Aged 6-12 Years (N=391)		Subjects Aged 13-17 Years (N=135)		Total (N=526)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	333 (85.2)	1615	115 (85.2)	580	448 (85.2)	2195
傾眠	190 (48.6)	281	65 (48.1)	106	255 (48.5)	387
頭痛	101 (25.8)	169	43 (31.9)	73	144 (27.4)	242
疲労	92 (23.5)	130	38 (28.1)	56	130 (24.7)	186
上腹部痛	52 (13.3)	62	8 (5.9)	8	60 (11.4)	70
浮動性めまい	30 (7.7)	38	20 (14.8)	24	50 (9.5)	62
鎮静	35 (9.0)	47	12 (8.9)	14	47 (8.9)	61
下痢	31 (7.9)	39	6 (4.4)	7	37 (7.0)	46
易刺激性	31 (7.9)	35	6 (4.4)	6	37 (7.0)	41
鼻咽頭炎	22 (5.6)	24	14 (10.4)	15	36 (6.8)	39
悪心	25 (6.4)	34	8 (5.9)	8	33 (6.3)	42
便秘	27 (6.9)	32	4 (3.0)	6	31 (5.9)	38
上気道感染	23 (5.9)	24	8 (5.9)	9	31 (5.9)	33
食欲減退	25 (6.4)	27	5 (3.7)	5	30 (5.7)	32
低血圧	23 (5.9)	26	6 (4.4)	6	29 (5.5)	32

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1. Percentages were based on the number of subjects in the Open-label Safety Population in each group. Treatment-emergent adverse events were defined as AEs that started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment was stopped.

AEs=adverse events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09，Table 23]

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

無作為化安全性解析対象集団でプラセボ群又は S-877503 群の 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.18-12 に示す.

S-877503 群の 10%超の被験者に発現した TEAE は頭痛及び傾眠であった．頭痛の発現率は S-877503 群とプラセボ群で同程度であった．傾眠はプラセボ群では報告がなかったのに対し，S-877503 群では 157 例中 19 例 (12.1%) に報告された.

S-877503 群での発現率がプラセボ群より 2 倍以上高かったその他の事象は，発熱 [プラセボ群 158 例中 5 例 (3.2%), S-877503 群 157 例中 10 例 (6.4%)] 及び疲労 [プラセボ群 158 例中 2 例 (1.3%)，S-877503 群 157 例中 8 例 (5.1%)] であった．プラセボ群で発現率が S-877503 群より 2 倍以上高かった事象は，上腹部痛 [プラセボ群 158 例中 8 例 (5.1%), S-877503 群 157 例中 3 例 (1.9%)] のみであった.

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は両投与群で報告された (プラセボ群 12.7%, S-877503 群 26.8%)．いずれかの投与群で 5%以上に発現した，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は, 傾眠のみであった [プラセボ群 0 例, S-877503 群 157 例中 17 例 (10.8%)].

表 2.7.6.18-12 5%以上の被験者に発現した TEAE 一覧 (無作為化安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N=158) Subjects (%)	Placebo (N=158) # AEs	S-877503 (N=157) Subjects (%)	S-877503 (N=157) # AEs
Any TEAE	76 (48.1)	192	89 (56.7)	287
頭痛	18 (11.4)	24	25 (15.9)	34
傾眠	0	0	19 (12.1)	27
鼻咽頭炎	13 (8.2)	14	11 (7.0)	14
発熱	5 (3.2)	5	10 (6.4)	10
疲労	2 (1.3)	2	8 (5.1)	11
上気道感染	10 (6.3)	10	8 (5.1)	8
咳嗽	9 (5.7)	11	5 (3.2)	6
上腹部痛	8 (5.1)	10	3 (1.9)	4

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after treatment is stopped.
AEs=adverse events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event
[出典：添付資料 5.3.5.1-09, Table 34]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

(a) 非盲検期

非盲検期中に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 2.7.6.18-13 に示す.

非盲検期に重篤な TEAE は 6 例に発現した.

表 2.7.6.18-13 非盲検期における重篤な TEAE 発現症例の一覧

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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
103-0002	4	男/白人	13	攻撃性 [Aggression towards mother]	6	回復	10	中等度	重篤	該当せず	関連なし
108-0013	39	男/黒人系	9	食欲亢進 [Increased appetite]	6	回復	26	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				傾眠 [Somnolence]	8	回復	33	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
				感情不安定 [Emotional lability]	18	回復	2	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
				上気道感染 [Upper respiratory infection]	31	回復	4	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
				食欲減退 [Decreased appetite]	37	回復	3	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				失神 [Syncope]	39	回復	1	中等度	重篤	中止	関連あり
				振戦 [Tremulousness]	39	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
				第一度房室ブロック [First degree av block]	41	未回復	-	軽度	非重篤	該当せず	関連あり
305-0005	98	女/白人	14	傾眠 [Somnolence]	1	回復	2	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
				咽頭炎 [Throat infection]	1	回復	5	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
				口腔咽頭痛 [Sore throat]	8	回復	6	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
				関節痛 [Knee pain]	21	回復	2	軽度	非重篤	変更せず	関連なし

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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
				片頭痛 [Migraine]	22	回復	1	高度	非重篤	変更せず	関連なし
				片頭痛 [Migraine]	47	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
				失神 [Syncope]	47	回復	1	中等度	重篤[e]	変更せず	関連あり
801-0016	56	男/その他	6	摂食障害 [Eating problems]	9	回復	27	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				体重減少 [Weight loss]	9	不明	不明	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				睡眠障害 [Sleeping problems]	14	不明	不明	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				疲労 [Tired]	14	不明	不明	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				チック [Tics]	22	回復	2	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
				チアノーゼ [Blue lips and fingertips in the morning]	30	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
				皮膚変色 [Blue lips and fingertips in the morning]	30	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連あり
				狭心症 [Heart pain]	47	回復	6	高度	非重篤	変更せず	関連なし
				洞性徐脈 [Sinus bradycardia]	56	回復	3	高度	重篤	中止	関連あり
802-0002	95	女/白人	15	尿意切迫 [Urine urgency]	不明	回復	不明	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
				鼻咽頭炎 [Common cold]	2	回復	9	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
				上腹部痛 [Epigastric pain]	14	回復	4	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				ウイルス性上気道感染 [Viral upper respiratory tract infection]	18	回復	8	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
				疲労 [General tiredness]	25	回復	35	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				霧視 [Blurred vision]	34	回復	不明	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				浮動性めまい [Dizziness]	34	回復	不明	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
				失神 [Syncope]	60	回復	1	中等度	重篤	変更せず	関連あり
				上気道感染 [Upper respiratory tract like infection]	60	回復	4	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
				胃腸炎 [Gastroenteritis]	71	回復	7	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
				筋肉痛 [General muscular pain]	92	回復	33	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
907-0001	39	男/白人	8	睡眠障害 [Sleeping disorder]	1	回復	39	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				疲労 [Tiredness]	1	回復	9	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
				鼻咽頭炎 [Common cold]	2	回復	8	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
				腹痛 [Abdominal pain]	29	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
				傾眠 [Somnolence]	38	回復	3	高度	重篤	中止	関連あり

a　非盲検期の治験薬服薬終了日 − 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　失神は重篤な有害事象として取り扱う旨が治験実施計画書に規定されていたが，本事象は重篤な有害事象として臨床データベースに入力されていなかった．したがって，正誤表を治験総括報告書に加え，治験依頼者は本事象を重篤として取り扱った．

[出典：添付資料 5.3.5.1-09　Table 24，Section 15，Listing 7]

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期中に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 2.7.6.18-14 に示す.

二重盲検無作為化治療中止期に重篤な TEAE は 6 例 (プラセボ群 4 例, S-877503 群 2 例) に発現した.

表 2.7.6.18-14　二重盲検無作為化治療中止期における重篤な TEAE 発現症例の一覧

投与群	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	重篤/非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	104-0022	287 (107+180)	男/白人	11	上気道感染 [Upper respiratory infection]	137 (107+30)	回復	8	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					腎結石症 [Kidney stone left side]	140 (107+33)	回復	3	高度	重篤	変更せず	関連なし
	401-0005	286 (104+182)	男/白人	12	起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	98	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	147 (104+43)	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	162 (104+58)	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					攻撃性 [Aggression]	189 (104+85)	回復	61	中等度	重篤	変更せず	関連なし
					家庭内ストレス [Family stress]	189 (104+85)	回復	61	中等度	重篤	変更せず	関連なし
	605-0007	288 (105+183)	男/黒人系	11	耳痛 [Otalgia]	95	回復	7	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					四肢痛 [Right foot pain]	96	回復	4	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					四肢痛 [Right foot pain]	132 (105+27)	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					胃食道逆流性疾患 [Gastroesophageal reflux]	159 (105+54)	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					下腹部痛 [Abdominal pain in lower dx quadrant]	266 (105+161)	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					頭痛 [Headache]	266 (105+161)	回復	1	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
					下腹部痛 [Abdominal pain lower]	267 (105+162)	回復	3	中等度	重篤	変更せず	関連なし
					下腹部痛 [Abdominal pain in lower dx quadrant]	270 (105+165)	回復	17	中等度	非重篤	変更せず	関連なし
	802-0002	166 (113+53)	女/白人	15	尿意切迫 [Urine urgency]	不明	回復	不明	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					浮動性めまい [Dizziness]	103	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし

投与群	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	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	治験薬との因果関係
					失神 [Fainting attack]	139 (113+26)	回復	1	中等度	重篤	変更せず	関連なし
					肋軟骨炎 [Tietze syndrome]	150 (113+37)	未回復	-	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
S-877503	203-0009	266	男/ 白人	13	失神寸前の状態 [Presyncope]	150	未回復	-	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					頭痛 [Headache]	200	未回復	-	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					副鼻腔炎 [Sinusitis]	218	回復	10	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					行為障害 [Conduct disorder]	267	回復	6	高度	重篤	該当せず	関連なし
	402-0003	254	男/ 白人	13	大発作痙攣 [Grand mal convulsion]	254	回復	1	高度	重篤	中止	関連あり

a　治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 ＋1
(S-877503 + プラセボ).
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
(S-877503 + プラセボ).
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09　Table 35，Section 15，Listing 7]

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

(a)　非盲検期

投与中止に至った TEAE は 526 例中 42 例 (8.0%) に報告され，発現率は年齢区分間で同程度であった [6～12 歳の 391 例中 32 例 (8.2%) に 39 件, 13～17 歳の 135 例中 10 例 (7.4%) に 11 件]. 複数の被験者で投与中止に至った TEAE は, 傾眠 (526 例中 9 例, 1.7%), 疲労 (526 例中 5 例，1.0%)，鎮静 (526 例中 5 例，1.0%)，浮動性めまい (526 例中 3 例，0.6%)，低血圧 (526 例中 3 例, 0.6%), 易刺激性 (526 例中 2 例, 0.4%), 感情不安定 (526 例中 2 例, 0.4%) 及び反抗挑戦性障害 (526 例中 2 例，0.4%) であった．中止に至ったその他の TEAE は全て 1 例での報告であった.

非盲検期に発現した，投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.18-15 に示す.

表 2.7.6.18-15 非盲検期における投与中止に至った TEAE の一覧

被験者 ID	投与期間(日)[a]	性別	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
001-0002	45	男/白人	10	傾眠 [Sleepiness]	24	回復	7	中等度	中止	関連あり
				疲労 [Tired]	24	回復	7	中等度	中止	関連あり
001-0003	13	男/白人	11	抑うつ気分 [Low mood]	7	回復	3	中等度	中止	関連あり
103-0003	64	男/白人	9	低血圧 [Hypotension]	51	回復	14	中等度	中止	関連あり
				徐脈 [Bradycardia]	58	回復	1	軽度	中止	関連あり
104-0004	45	女/白人	8	傾眠 [Increased daytime sleepiness]	42	回復	6	中等度	中止	関連あり
104-0005	84	女/白人	15	鎮静 [Somnolence sedation]	69	回復	6	軽度	中止	関連あり
				傾眠 [Somnolence sedation]	69	回復	6	軽度	中止	関連あり
105-0007	39	女/白人	14	傾眠 [Daytime drowsiness]	28	回復	8	中等度	中止	関連あり
105-0017	27	男/白人	7	幻視 [Visual hallucinations]	28	回復	4	中等度	中止	関連あり
106-0006	22	女/白人	15	浮動性めまい [Light-headedness]	14	回復	23	軽度	中止	関連あり
108-0013	39	男/黒人系	9	失神 [Syncope]	39	回復	1	中等度	中止	関連あり
108-0016	35	女/アジア系	13	易刺激性 [Irritability]	1	回復	32	中等度	中止	関連あり
109-0004	70	男/白人	11	悪夢 [Nightmares]	51	回復	11	高度	中止	関連あり
109-0006	85	男/白人	7	中期不眠症 [Middle insomnia]	29	回復	45	軽度	中止	関連あり
109-0012	82	男/白人	9	感情不安定 [Emotional lability]	56	回復	21	高度	中止	関連あり
109-0019	85	男/白人	14	鎮静 [Sedation]	17	回復	58	軽度	中止	関連あり
110-0002	3	男/白人	11	頭痛 [Headache]	1	回復	4	軽度	中止	関連なし
110-0005	31	女/白人	16	浮動性めまい [Lightheadedness]	22	回復	13	中等度	中止	関連あり
112-0007	50	男/黒人系	16	傾眠 [Excessive sleepiness]	35	回復	18	高度	中止	関連あり
114-0002	14	女/黒人系	9	傾眠 [Drowsiness]	10	回復	7	高度	中止	関連あり
				血圧低下 [Lowered blood pressure]	14	回復	3	中等度	中止	関連あり
114-0003	34	男/白人	9	浮動性めまい [Dizziness]	14	回復	21	軽度	中止	関連あり
115-0022	83	男/白人	9	傾眠 [Somnolence]	42	回復	45	中等度	中止	関連あり
117-0007	97	男/白人	7	感情不安定 [Mood lability]	82	回復	10	中等度	中止	関連あり
118-0011	29	男/黒人系	14	易刺激性 [Irritability]	23	回復	11	中等度	中止	関連あり
118-0015	91	女/白人	8	鎮静 [Sedation]	60	回復	16	中等度	中止	関連あり
120-0022	17	男/白人	9	不快気分 [Dysphoria]	8	回復	17	中等度	中止	関連あり
120-0024	16	男/白人	11	発疹 [Skin rash]	15	回復	7	中等度	中止	関連あり

被験者 ID	投与期間(日)[a]	性別	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
126-0001	24	男/白人	9	傾眠時幻覚 [Hypnopompic hallucinations]	22	回復	3	軽度	中止	関連あり
126-0010	37	男/黒人系	12	腹痛 [Abdominal pain]	1	回復	39	軽度	中止	関連あり
202-0001	103	男/白人	10	怒り [Anger]	75	回復	22	高度	中止	関連あり
205-0002	37	男/白人	8	反抗挑戦性障害 [Defiant]	35	回復	11	中等度	中止	関連あり
205-0012	9	男/白人	8	反抗挑戦性障害 [Defiant]	1	回復	23	中等度	中止	関連あり
303-0002	86	男/白人	8	傾眠 [Day time sleepiness]	68	回復	18	中等度	中止	関連あり
401-0002	73	男/白人	12	疲労 [Extreme fatigue]	54	回復	14	高度	中止	関連あり
401-0006	67	女/白人	10	夜間恐怖 [Nocturnal fear]	67	回復	5	中等度	中止	関連あり
404-0002	60	男/白人	12	腹部不快感 [Gastrointestinal upset]	不明	回復	不明	中等度	中止	関連あり
				疲労 [Fatigue]	39	回復	不明	中等度	中止	関連あり
				うつ病 [Depression]	50	未回復	-	中等度	中止	関連あり
407-0001	11	男/白人	9	疲労 [Fatigue, tiredness]	11	回復	5	中等度	中止	関連あり
605-0002	64	女/白人	10	鎮静 [Sedation]	44	回復	14	中等度	中止	関連あり
701-0001	18	女/白人	17	低血圧 [Hypotension]	18	回復	4	高度	中止	関連あり
703-0033	59	男/白人	6	低血圧 [Hypotension]	56	回復	4	軽度	中止	関連あり
				鎮静 [Sedation]	56	回復	4	軽度	中止	関連あり
801-0002	91	男/白人	13	疲労 [Tired]	11	回復	81	軽度	中止	関連あり
801-0003	14	男/白人	9	上腹部痛 [Stomach ache]	1	未回復	-	軽度	中止	関連あり
				皮膚刺激 [Irritated skin around right eye]	12	未回復	-	軽度	中止	関連なし
801-0016	56	男/その他	6	洞性徐脈 [Sinus bradycardia]	56	回復	3	高度	中止	関連あり
907-0001	39	男/白人	8	傾眠 [Somnolence]	38	回復	3	高度	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 5.3.5.1-09　Table 1.1.8，Table 4.4.5]

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

投与中止に至った TEAE はプラセボ群で 2 例，S-877503 群で 3 例に発現した．全体として，複数の被験者に発現し，中止に至った TEAE はなかった．

二重盲検無作為化治療中止期に発現し，投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.18-16 に示す．

表 2.7.6.18-16　二重盲検無作為化治療中止期における投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	被験者 ID	投与期間 (日)[a]	性別	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
プラセボ	119-0015	132 (105+27)	男/白人	12	易刺激性 [Irritability]	106 (105+1)	未回復	-	軽度	中止	関連なし
	801-0018	138 (112+26)	男/白人	13	胸痛 [Chest pain]	114 (112+2)	回復	26	軽度	中止	関連あり
					浮動性めまい [Dizzyness]	114 (112+2)	回復	26	軽度	中止	関連あり
					呼吸困難 [Dyspnea]	114 (112+2)	回復	26	軽度	中止	関連あり
					悪心 [Nausea]	114 (112+2)	回復	26	軽度	中止	関連あり
					振戦 [Tremor]	114 (112+2)	回復	26	軽度	中止	関連あり
S-877503	113-0007	119	男/黒人系	9	鎮静 [Sedation]	92	回復	16	高度	中止	関連あり
	125-0010	175	女/白人	7	傾眠 [Somnolence]	121	回復	51	中等度	中止	関連あり
	402-0003	254	男/白人	13	大発作痙攣 [Grand mal convulsion]	254	回復	1	高度	中止	関連あり

a　治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 ＋1
(S-877503 + プラセボ).
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
(S-877503 + プラセボ).
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09　Table 1.1.8，Table 4.4.5]

(F)　臨床検査

(a)　非盲検期

全体として，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果に臨床的に意味のある傾向は認められなかった.

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

全体として，S-877503 群における臨床検査値の外れ値の発生頻度はプラセボ群と同程度であり，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果に臨床的に意味のある傾向は認められなかった.

(G)　血圧及び脈拍数，身長，体重

(a)　非盲検期

エンドポイント時に脈拍数, 収縮期血圧及び拡張期血圧のほか, 起立時血圧変動量のベースラインからの低下が認められたが，S-877503 の既知の作用と一致していた．重篤な有害事象として報告された起立性低血圧又は低血圧，あるいはその他のバイタルサイン測定値はなかった.

身長及び体重は，年齢区分間で臨床的に意味のある差は認められなかった．また，身長及び体重の平均値に臨床的意味のある変動は認められず，本治験での投与期間中に

S-877503 の投与による体重減少や過度の体重増加は認められなかったことが示唆された.

(b) 二重盲検無作為化治療中止期

全体として，血圧及び脈拍数，身長，体重の結果は S-877503 の既知の作用と一致しており，S-877503 の投与を中止した被験者 (二重盲検無作為化治療中止期にプラセボ群に割付けられた被験者) で血圧と脈拍数の増加が認められた．血圧の測定値は 90%超の被験者で正常範囲内 (年齢，性別及び身長に相応な水準の 95 パーセンタイル値未満) であった．血圧及び脈拍数の変動は重篤又は有害事象に関連するものとは判断されなかった．血圧の上昇は一部の被験者で S-877503 の最終投与後 3～26 週間持続した．二重盲検無作為化治療中止期のプラセボ群の被験者 158 例のうち，3 回の評価時点で連続して血圧が年齢，性別及び身長に相応な水準の 95 パーセンタイル値を上回り，かつ，拡張期血圧又は収縮期血圧のいずれかがベースラインから 5 mmHg 以上上昇した被験者は 7 例のみであった．解析の結果，これらの被験者は全て，これらの血圧上昇の一因となり得る交絡因子を少なくとも 1 つ有することが判明した.

(H) 心電図

(a) 非盲検期

500 msec 以上の QTcB 間隔又は QTcF 間隔，60 msec 以上の QTcF 間隔のベースラインからの変化量は認められなかった. 最も多く報告された心臓に関連する TEAE は徐脈であり，526 例中 7 例 (1.3%) に 8 件 (器官別大分類：心臓障害又は臨床検査) 報告された．複数の被験者に報告された心臓に関連するその他の TEAE は，動悸，頻脈及び第一度房室ブロックであった．QTc 間隔に関連する TEAE は認められなかった．治験中止に至った心臓に関連する TEAE は 2 例に認められた．内訳は，1 例における因果関係が否定できない高度かつ重篤な TEAE の洞性徐脈，並びに 1 例における因果関係が否定できない中等度かつ非重篤の TEAE の低血圧及び因果関係が否定できない軽度かつ非重篤の徐脈であった．中止に至った事象は全て回復した.

(b) 二重盲検無作為化治療中止期

500 msec 以上の QTcB 間隔又は QTcF 間隔，60 msec 以上の QTcF 間隔のベースラインからの変化量は認められなかった．心電図パラメータの平均値に S-877503 群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差は認められなかった．また，心臓に関連する TEAE (器官別大分類：心臓障害又は臨床検査) の報告はなかった.

2.7.6.18.3 結論

6～17 歳の ADHD 被験者では以下の通りであった.

- S-877503 の長期投与時の有効性はプラセボより優れていた.
- S-877503 は効果不十分と判定されるまでの期間において，プラセボより優れていた.
- 6～17 歳の ADHD 被験者において，S-877503 の有効性はプラセボと比較して維持される

ことが主要評価項目，重要な副次評価項目，症状の評価スケール (ADHD-RS-IV)，医師による全般的機能及び ADHD における機能の評価 (CGI-S) に基づき示された.

- 本治験での S-877503 の安全性プロファイルは, S-877503 の既知の安全性プロファイルと一致しており，新規あるいは本治験特有の有害事象は認められなかった.

本治験の結果から，肯定的なベネフィット-リスクプロファイルが示され，初回治療 (最高 7 mg) が奏効した 6～17 歳の ADHD 被験者での S-877503 による維持療法の有益性が裏付けられた.