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

[添付資料 5.3.5.1-10]

2.7.6.19.1 試験方法

表 2.7.6.19-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-316
実施地域	US (11 施設), カナダ (2 施設), EU (45 施設), 計 58 施設
種類	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ及び実薬対照, 用量調節
目的	主要目的 6～17 歳の小児 ADHD 患者に, 至適用量の S-877503 を 1 日 1 回投与した時の有効性を, ADHD-RS-IV を用いてプラセボと比較する. 主要な副次目的 • 臨床全般印象-改善度 (CGI-I) で評価される ADHD の改善状態を臨床医による全般的印象に基づき有効性を評価する. • Weiss Functional Impairment Rating Scale-P (WFIRS-保護者用) 「学習と学校」, 及び WFIRS-P Family Domains (WFIRS-家庭領域用) による評価で, ADHD の治療経過の有効性を評価する. ＊WFIRS-P には 2 つの領域がある その他の副次目的 • 臨床全般重症度 (CGI-S) を指標に, ADHD の重症度を臨床医の全般的印象に基づき, 有効性を評価する. • WFIRS-P を指標に, ADHD の治療経過への有効性を評価する. • Health Utilities Index-Mark 2 及び Mark 3 (HUI-2/3) を指標に, 健康状態優先の感じ方に治療が及ぼす影響 [生活の質 (QOL)] を評価する. • 治験薬投与下の有害事象 (TEAE), 心電図, バイタルサイン, 臨床検査値, 小児の簡易精神症状評価尺度 (BPRS-C), 体系化した副作用質問票 (SSEQ), コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) を指標に, S-877503 及びストラテラ®の安全性を評価する. • ADHD-RS-IV, CGI-I, CGI-S, 及び HUI-2/3 を指標に, ストラテラの有効性をプラセボと比較する.
治験デザイン	本治験は, 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 並行群間, プラセボ及び実薬 (ストラテラ) 対照, 用量調節試験である. 6～17 歳の男女の小児 ADHD 患者に対し, 至適用量で S-877503 を 1 日 1 回投与した時の有効性と忍容性を評価した. 適格性が確認された被験者は, プラセボ群, S-877503 群, 又はストラテラ群に 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付けられた. 投与群へは, 年齢区分別 (6 歳以上 13 歳未満, 13 歳以上 18 歳未満) 及び国別に割付けた. 6～12 歳 (児童) の被験者は, 10 週間の二重盲検評価期間のうち最初の 4 週間で至適用量を決定し, 13～17 歳 (青少年) の被験者は, 13 週間の二重盲検評価期間のうち最初の 7 週間で至適用量を決定した. 1 日最大用量は体重に依存し, 6～12 歳では 4 mg, 13～17 歳では 7 mg とした. ADHD-RS-IV 合計スコアがベースライン Visit (Visit 2/Week 0) から 30%以上低下し, かつ CGI-I が 1 又は 2 と評価された場合, その投与量を至適用量と判断した. 上記の条件を満たさない場合は, 治験責任医師の判断で用量を漸増した. また, ベースライン Visit (Visit 2/Week 0) から ADHD-RS-IV 合計スコアが 30%以上低下した場合であっても, 治験責任医師により, さらなる症状の改善が期待できると判断され, かつ忍容性も良好である場合には, 増量可能とした.

項目	内容
	用量調節期終了後，全ての被験者は 6 週間の用量維持期に入り，週ごとに治験施設を訪れた．用量維持期終了後，S-877503 又はプラセボの投与量を 2 週間かけて漸減した．ストラテラ及びプラセボに対しては，漸減は不要であった． 本治験は 5 つの期間より構成された． ・スクリーニング期及びウォッシュアウト期 ・用量調節期 児童 (6～12 歳) では 4 週間，青少年 (13～17 歳) では 7 週間の用量調節期中に，S-877503 及びプラセボ，ストラテラの至適用量を評価した． ・用量維持期 用量調節期を完了した全ての被験者は，用量維持期に入り，至適用量の治験薬を 6 週間投与された．用量維持期は児童 (6～12 歳) で 10 週間，青少年 (13～17 歳) で 13 週間であった． ・漸減期 2 週間の用量漸減を行った． ・1 週間の事後観察： 治験薬最終投与後，1 週目の Visit
主な選択基準	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，多動性-衝動性型，不注意型) と診断された 6～17 歳の被験者．ベースライン時 (Visit 2/Week 0) 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 やストラテラ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	333 例 (プラセボ群，S-877503 群，ストラテラ群：各群 111 例)
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg ストラテラ：10，18，25，40 又は 60 mg
投与方法	6～12 歳：1 mg から投与を開始し 4 週間で被験者ごとに至適用量を決定した後，至適用量で 6 週間投与した．1 日最大用量は 4 mg とした． 13～17 歳：1 mg から投与を開始し 7 週間で被験者ごとに至適用量を決定した後，至適用量で 6 週間投与した．1 日最大用量は 7 mg とした．
投与期間	治療期間 スクリーンング期及びウォッシュアウト期：3～35 日 二重盲検評価期： ・最大 10 週間 (6～12 歳)，4 週間の用量調節期間と 6 週間の用量維持期間 ・最大 13 週間 (13～17 歳)，7 週間の用量調節期間と 6 週間の用量維持期間 漸減期：2 週間 事後観察：治験薬最終投与 7～9 日後
評価項目	有効性の主要評価：LOCF を用いたベースライン Visit (Visit 2/Week 0) から Visit 15 (Week 10/13) までの ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量 有効性の他の評価：ADHD-RS-IV，CGI-I，CGI-S，WFIRS-P，HUI-2/3 質問票 安全性の評価：治験薬投与下での有害事象 (TEAE)，臨床検査，バイタルサイン，心電図，BPRS-C，SSEQ，C-SSRS

項目	内容
主な解析方法	有効性 全ての有効性の解析は FAS 集団に対して実施した. 治験薬投与中 (治験薬の漸減期は除く) の有効性評価結果は，要約及び解析の表に含めた. 有効性の主要解析として，FAS 集団における LOCF で補完した ADHD-RS-IV 合計スコアの Visit 15 (Week 10/13) でのベースラインからの変化量について，共分散分析モデル (ANCOVA) を用いて，投与群間 (S-877503 群及びプラセボ群) の比較を行った. ANCOVA モデルには，投与群を固定効果，対応するベースラインスコアを共変量, 年齢区分 (6～12 歳, 13～17 歳) 及び実施国を含めた. 各 Visit の ADHD-RS-IV 合計スコア，及びベースラインからの ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，投与群 (S-877503 群，プラセボ群，ストラテラ群) ごとに要約した．平均値の 95%信頼区間 (CI) は，Visit ごとに投与群別に示した. 有効性の重要な副次解析： Visit 15 (Week 10/13) (LOCF) 時点の値で 2 値化された CGI-I を，年齢区分及び実施国を層とするコクラン・マンテル・ヘンツェル (CMH) 検定を用いて解析した. 有効性の副次解析： Visits 10～14/Weeks 5～9/8～12 時点で S-877503 群とプラセボ群とを比較した ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量，及び Visits 10～15/Weeks 5～10/8～13 時点でストラテラ群とプラセボ群を比較したベースラインからの ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量について，主要解析と同様の ANCOVA モデルを用いて解析を行った．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は，投与群別に Visit ごとに要約し，Visits 10～15 (Weeks 5～10/8～13) 時点で， ANCOVA モデルを用いて解析した. CGI-S は全ての Visit で要約し, 年齢区分と実施国を層とする CMH 検定を用いて, Visits 10～15 (Weeks 5～10/8～13) のデータに対して解析を行った．2 値化された CGI-S に対しても同様の解析を行った. 有効性の他の副次解析： ADHD-RS-IV 合計スコアがベースラインから 30%を超える減少かつ CGI-I が 1 又は 2 であった被験者をレスポンダーとして定義した. レスポンダーに対する解析として，投与群ごとに全ての Visit に対して割合を要約し，また，Visits 10～15 (Weeks 5～10/8～13) のデータに対して年齢区分と実施国を層とする CMH 検定を用いて解析を行った．各 Visit で投与群ごとに ADHD-RS-IV 合計スコアが 18 未満と 18 以上の被験者の割合を要約し，年齢区分と国で層別化された CMH 検定を用いて，Visits 10～15 (Weeks 5～10/8～13) のデータに対して解析を行った. 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. 有害事象名は器官別大分類 (SOC), 基本語 (PT)，投与群ごとに，被験者数と報告事象の割合を要約した. 心電図の結果は，一覧表で示すとともに，ベースライン，Visit 15 (Week 10/13), 及び漸減前の最終評価時について, 実測値とベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した．心電図の結果について，評価時点での S-877503 の実用量及び体重換算用量ごとに要約した. バイタルサイン [体温 (口内又は耳内), 仰臥位及び立位での血圧, 仰臥位及び立位での脈拍数] については，投与群ごと，及び S-877503 の実用量及び体重換算用量ごとに，要約統計量を算出した．ベースラインからの変化量は，無作為化後の各 Visit 及び Visit 15 (Week 10/13) (LOCF) について，全ての投与群に対して要約した. ベースライン及び Visit 15 (Week 10/13) について, 投与群ごとに, 臨床検査値 (血

項目	内容
	液学的検査，血液生化学的検査，及び連続値の尿検査項目) の要約統計量を算出し，Visit 15 (Week 10/13) でのベースラインからの変化量を要約した．カテゴリ値の尿検査項目については，各カテゴリの被験者数と被験者の割合を示した．シフトテーブルを用いて，投与群ごとに臨床検査値異常値 (異常低値，正常，異常高値) の定性的解析をベースラインと Visit 15 (Week 10/13) (LOCF) 間の変化量に対して行った． C-SSRS の「はい/いいえ」で規定している質問の 1 つ以上に対し「はい」と答えた被験者数及び被験者の割合を，各 Visit，Visit 15 (Week 10/13) (LOCF)，及び治療期全体で要約した．
治験期間	2011 年 1 月 [redacted] 日～2013 年 5 月 [redacted] 日

治験のデザイン，治験スケジュールを図 2.7.6.19-1 及び表 2.7.6.19-2 に示す．

図 2.7.6.19-1　治験デザイン

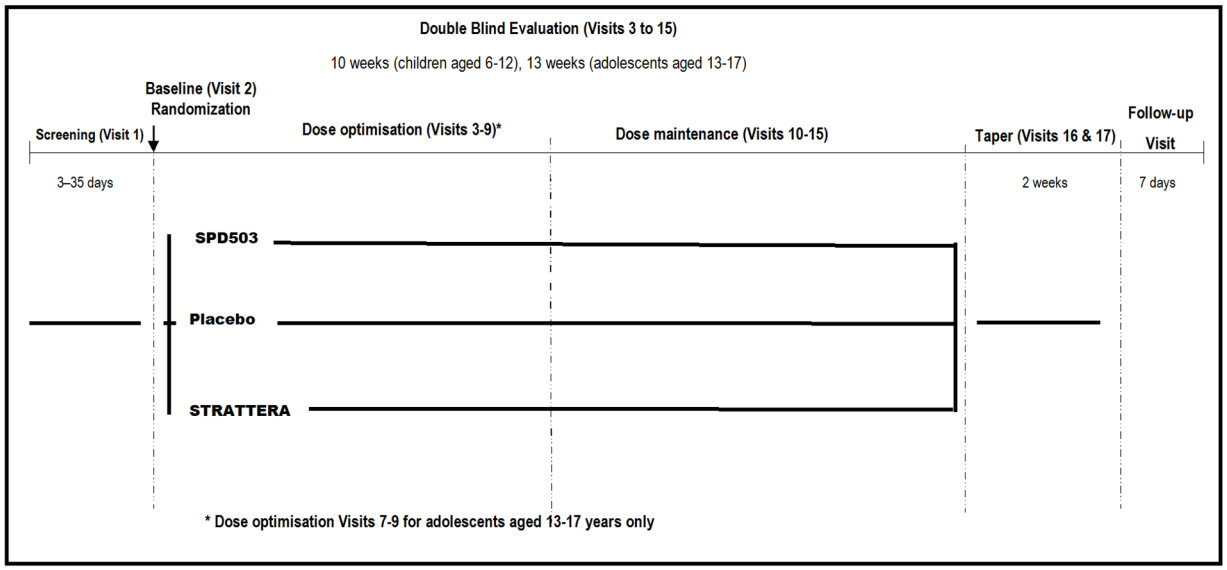


表 2.7.6.19-2 実施スケジュール

Period	Screening	Baseline	Dose Optimization	Dose Maintenance		Dose Tapering	Follow-up
Study Visit [a]	**1**	**2**	**3-6 (6-12 years)** **3-9 (13-17 years)**	**10-14**	**15** **Final Maintenance/ Early Termination**	**16 and 17**	**18**
Time of Visit(s) (children aged 6-12 years)	**Day –35 to –3**	**Day 0**	**Weeks 1-4**	**Weeks 5-9**	**Week 10**	**Weeks 11 and 12**	**Week 13**
Time of Visit(s) (adolescents aged 13-17 years)	**Day –35 to –3**	**Day 0**	**Weeks 1-7**	**Weeks 8-12**	**Week 13**	**Weeks 14 and 15**	**Week 16**
Informed consent	X						
Inclusion/ exclusion criteria	X	X [b]					
Prior Stimulant Medication Questionnaire		X					
Collection of history of non-pharmacological interventions for ADHD	X	X					
Demographics	X						
Randomization		X					
IRT accessed	X	X	X	X	X	X	X
Psychiatric evaluation (K-SADS-L)	X [c]						
CPRS-R:L Oppositional Subscale [d]		X					
Medical and medication history	X						
Investigator dose assessment			X [e]				
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X		
CGI-S	X	X	X	X	X		
CGI-I			X	X	X		
WFIRS-P		X	X [f]	X [f]	X		
HUI-2/3		X	X [f]	X [f]	X		
Adverse events [g]	X	X	X	X	X	X	X
Structured Side Effect Questionnaire	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests [h]	X	X [i]			X		
Serum pregnancy test	X				X		
Urine pregnancy test		X		X [j]			x
Drug and alcohol screen	X	X					
Vital signs [k]	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X	X [l]			X		
Physical examination	X	X			X		
BPRS-C		X			X		
C-SSRS [m]	X	X	X	X	X	X	X
Investigator assessment of subject study continuation	X	X	X	X	X	X	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X
Investigational product dispensed		X	X	X	X	X (Visit 16)	
Investigational product returned			X	X	X	X	

a Visits occurred every 7 days during the Double-blind Evaluation Period and the Dose Tapering Period, a visit window of (・2 days) was permitted. A visit window of 7 (+2 days) was permitted for the Follow-up Visit after last dose.
Dose-optimization Visits 7-9 (Weeks 5-7) were applicable to adolescents (13-17 years) only.

b Following successful screening, a site representative contacted the subject to instruct the subject to discontinue their current psychoactive medication (if any) for the Washout Period.
Baseline Visit (Visit 2/Week 0) measures were obtained when washed off medication.

c K-SADS-PL was completed at the Screening Visit (Visit 1), prior to washout. If applicable, K-SADS-PL was confirmed at the Baseline Visit (Visit 2/Week 0) following washout.

d The CPRS-R:L was used as a population descriptor only.

e During the Double-blind Evaluation Period, 1 downward dose titration was permitted at or before Visit 6, Week 4 (6-12 years) or Visit 9, Week 7 (13-17 years).

f The WFIRS-P and the HUI-2/3 were collected at Visit 6 (Week 4) and Visit 12 (Week 7) for children aged 6-12 years and at Visit 6 (Week 4), Visit 9 (Week 7), and Visit 12 (Week 10) for adolescents aged 13-17 years.

g AEs/SAEs recorded from time of consent until 7 days after last dose of investigational product. Appropriate follow-up continued until all safety concerns, in the investigator's opinion, were resolved.

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

i Clinical laboratory tests were only required if the Baseline Visit (Visit 2/Week 0) was >35 days from the Screening Visit (Visit 1).

j Urine pregnancy test was collected at Visit 10 (Week 5/8) for subjects of child-bearing potential.

k Included temperature (oral or tympanic), supine and standing blood pressure, and pulse. Height was collect at Visits 1 and 15. Weight was collected at all visits.

l A minimum of 3 ECGs taken at least 5 minutes apart were collected to ensure appropriate baseline intervals were established.

m C-SSRS “Baseline” version completed at the Screening Visit (Visit 1). C-SSRS “Since Last Visit” version completed for all subsequent study visits and additionally at the investigator’s discretion (any clinical suspicion of suicidality).
ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV=ADHD Rating Scale-IV; AE=adverse event; BPRS-C= Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CGI-I=Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S= Clinical Global Impression-Severity; CPRS-R:L=Conner’s 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; SAE=serious adverse event; WFIRS-P= Weiss Functional Impairment rating Scale – Parent Report.

2.7.6.19.2 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) 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.19-3 に示す.

404 例の被験者がスクリーニングされ，338 例が治験に組み入れられた．組み入れられた 338 例は，プラセボ群 111 例，S-877503 群 115 例，ストラテラ群 112 例に無作為に割付けられた．無作為化された 338 例のうち，77.5%がヨーロッパの実施医療機関の被験者で，22.5%が北アメリカの実施医療機関の被験者であった．安全性解析対象集団，FAS ともに 337 例であった.

272 例の被験者が，Visit 15 (Week 10/13) までの治験を完了した．完了例の内訳は，プラセボ群 92 例 (82.9%)，S-877503 群 91 例 (79.1%)，ストラテラ群 89 例 (79.5%) であった.

効果不十分により治験を中止した被験者は，プラセボ群 14 例 (12.6%)，S-877503 群 5 例 (4.3%)，ストラテラ群 5 例 (4.5%)で，プラセボ群で多く，有害事象により治験を中止した被験者は，プラセボ群 1 例 (0.9%)，S-877503 群 9 例 (7.8%)，ストラテラ群 5 例 (4.5%) であり，S-877503 群とストラテラ群で多かったが，これらの例外を除くと，投与群間で被験者の分布に意味のある差は認められなかった.

表 2.7.6.19-3 被験者の内訳及び解析対象集団

	Placebo (N = 111)	S-877503 (N = 115)	STRATTERA (N = 112)	Total (N = 338)
Subjects who were:				
Screened				404
Randomized	111 (100)	115 (100)	112 (100)	338 (100)
Safety Population[a]	111 (100)	114 (99.1)	112 (100)	337 (99.7)
Full Analysis Set[a]	111 (100)	114 (99.1)	112 (100)	337 (99.7)
Completed through Visit 15 (Week 10/13)[b]	92 (82.9)	91 (79.1)	89 (79.5)	272 (80.5)
Completed through Visit 17 (Week 12/15)[c]	92 (82.9)	91 (79.1)	89 (79.5)	272 (80.5)
Completed through Visit 18 (Week 13/16)[d]	92 (82.9)	90 (78.3)	87 (77.7)	269 (79.6)
Early termination[e]	19 (17.1)	24 (20.9)	23 (20.5)	66 (19.5)
Reasons for early termination				
Adverse event(s)	1 (0.9)	9 (7.8)	5 (4.5)	15 (4.4)
Protocol violation	0	0	0	0
Withdrawal by subject	4 (3.6)	4 (3.5)	9 (8.0)	17 (5.0)
Lost to follow-up	0	6 (5.2)	3 (2.7)	9 (2.7)
Lack of efficacy	14 (12.6)	5 (4.3)	5 (4.5)	24 (7.1)
Other	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)

a Includes all subjects who received at least 1 dose of any investigational product during this study (excludes Subject

804-0003, who was randomized to but did not receive S-877503 due to being lost to follow-up).
b Visit 15 (Week 10/13) was the last visit before taper and is considered the endpoint for statistical purposes, provided that subjects were still on investigational product.
c Visit 17 (Week 12/15) includes the Taper Period.
d Visit 18 (Week 13/16) includes the Follow-up Visit.
e Early termination includes any subject who did not complete all visits through Visit 15 (Week 10/13).
Note: Percentages are based on the number of enrolled (randomized) subjects in each treatment group and total.
[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 11]

(2) 被験者の背景因子

被験者の背景因子を表 2.7.6.19-4 に示す.

FAS 及び安全性解析対象集団の被験者背景に投与群間でバランスのくずれは認められなかった.

被験者の 26.1%は女性であり，プラセボ群とストラテラ群に比べ，S-877503 群で女性の比率が高かった．被験者の 28.2%が 13～17 歳であり，全被験者の平均年齢は 10.8 歳 (範囲：6～17 歳) であった．被験者の多くは白人 (93.7%) であった．平均 BMI (kg/m^2) は 18.77 であった.

表 2.7.6.19-4 被験者背景の要約 (FAS/安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 111)	S-877503 (N = 114)	STRATTERA (N = 112)	Total (N = 337)
n	111	114	112	337
Age, years				
Mean (SD)	11.0 (2.76)	10.9 (2.77)	10.5 (2.81)	10.8 (2.78)
Median	11.0	11.0	10.0	11.0
Min, Max	6, 17	6, 17	6, 16	6, 17
Age group, n (%)				
6-12 years	79 (71.2)	81 (71.1)	82 (73.2)	242 (71.8)
13-17 years	32 (28.8)	33 (28.9)	30 (26.8)	95 (28.2)
n	111	114	112	337
Sex, n (%)				
Male	86 (77.5)	76 (66.7)	87 (77.7)	249 (73.9)
Female	25 (22.5)	38 (33.3)	25 (22.3)	88 (26.1)
n	109	112	110	331
Ethnicity				
Hispanic or Latino, n (%)	6 (5.5)	6 (5.4)	3 (2.7)	15 (4.5)
Not Hispanic or Latino, n (%)	103 (94.5)	106 (94.6)	107 (97.3)	316 (95.5)
Missing, n	2	2	2	6
n	109	112	110	331
Race, n (%)				
White	104 (95.4)	105 (93.8)	101 (91.8)	310 (93.7)
Black or African American	3 (2.8)	5 (4.5)	7 (6.4)	15 (4.5)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Other	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	5 (1.5)
Missing, n	2	2	2	6
n	111	114	112	334
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	18.78 (2.76)	18.79 (3.02)	18.74 (2.95)	18.77 (2.91)
Median	18.09	18.30	18.20	18.14
Min, Max	14.3, 26.7	13.5, 27.6	14.0, 27.4	13.5, 27.6

Note: Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.
BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; SD = standard deviation

[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 12]

(3)　有効性

(A)　有効性の主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

Visit 15 (Week 10/13) (LOCF) での 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 2.7.6.19-5 に示す.

Visit 15 での ADHD-RS-IV 合計スコアは，S-877503 群ではプラセボ群と比較してベースラインから大きく改善しており (効果サイズ 0.76), その差は統計的に有意であった (P < 0.001). ストラテラ群でもプラセボ群と比較して有意なスコアの改善が認められた (P = 0.017).

Visit 15 での ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は，S-877503 群で−8.9 (95% CI：-11.9, -5.8)，ストラテラ群で−3.8 (95% CI：−6.8, −0.7)であった.

表 2.7.6.19-5　Visit 15 での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) (FAS)

	Placebo (N = 111)	S-877503 (N = 114)	STRATTERA (N = 112)
Baseline			
n	111	114	112
Mean (SD)	43.2 (5.60)	43.1 (5.47)	43.7 (5.86)
Visit 15 (Week 10/13)			
n	111	112	112
Mean (SD)	28.1 (14.13)	19.2 (11.85)	25.0 (12.97)
Change from baseline			
Mean (SD)	–15.0 (13.07)	–23.9 (12.41)	–18.6 (11.91)
Comparison to placebo[a]			
LS mean	–15.0	–23.9	–18.8
Difference in LS means	NA	–8.9	–3.8
95% CI	NA	–11.9, –5.8	−6.8, –0.7
Effect size	NA	0.76	0.32
p-value		< 0.001	0.017[b]

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 2/Week 0), including treatment group, age group, and country as fixed effects, and baseline value as a covariate.

b　Nominal p-value uncorrected for multiplicity.

Note: A negative difference in LS Mean (active treatment - placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo. The primary analysis is the S-877503 vs. placebo comparison at Visit 15 (Week 10/13).

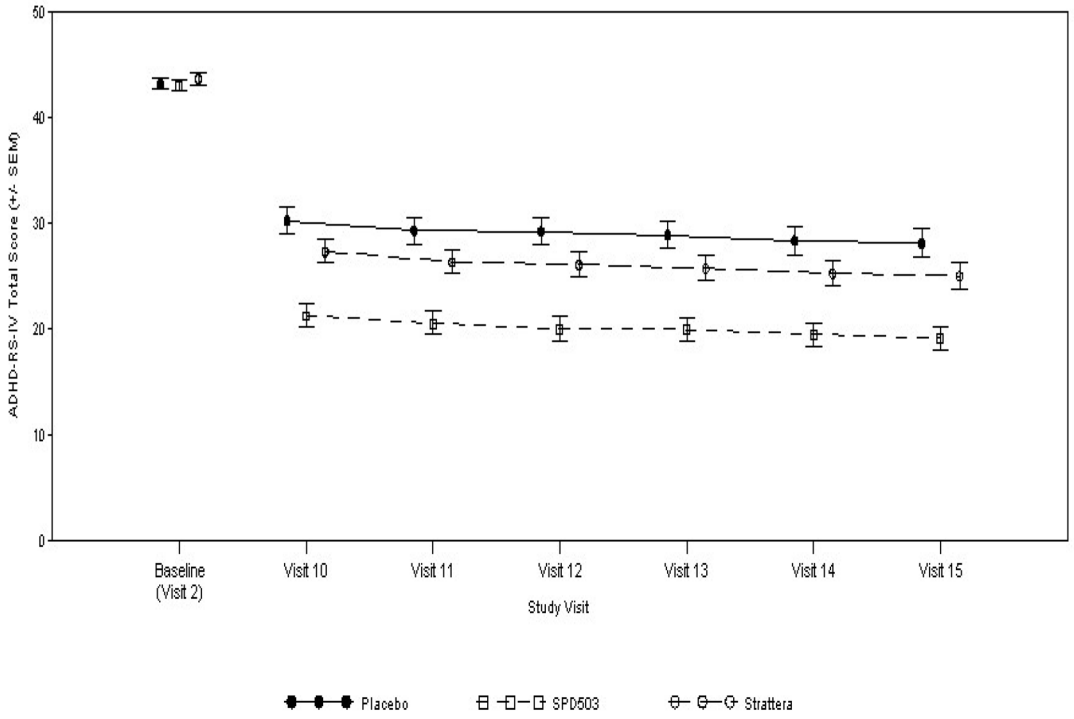
ADHD-RS-IV = Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV; ANCOVA=analysis of covariance; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; NA = not applicable; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 15]

投与群ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアの推移を図 2.7.6.19-2 に示す.

Visit 10 (Week 5/8) から Visit 15 (Week 10/13) の用量維持期間を通して，S-877503 群の ADHD-RS-IV 合計スコアは，プラセボ群と比較して有意に改善した (P < 0.001)．ストラテラ群でも，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた (P ≤ 0.017).

図 2.7.6.19-2　Visit ごとの ADHD-RS-IV 合計スコア平均値の推移 (LOCF) (FAS)



[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Figure 2]

(B)　有効性の副次評価項目

(a)　年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を年齢区分別 (6～12 歳，13～17 歳) に評価した．Visit 15 (Week 10/13) での変化量は，児童 (6～12 歳) ではプラセボ群で −13.3 (±12.73)，S-877503 群で−24.0 (±12.73)，ストラテラ群で−17.2 (±12.45)，青少年 (13～17 歳) ではプラセボ群で−19.3 (±13.13)，S-877503 群で−23.7 (±11.79)，ストラテラ群で−22.5 (±9.43) であった．

児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～17 歳) での結果はいずれも，S-877503 投与全体の結果と同様であった．プラセボ群の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，全体よりも青少年で高かった (青少年：−19.3，全体：−15.0)．これは，ストラテラ群 (青少年：−22.5，全体：−18.6) と同様の傾向であった．

(C)　ADHD-RS-IV 以外の評価項目

(a)　臨床全般改善度 (CGI-I)

Visit 15 (Week 10/13) (LOCF) での CGI-I 改善率を表 2.7.6.19-6 に示す．

Visit 15 (Week 10/13) での，CGI-I 改善率 (中等度改善又は著明改善と判断された被験者の割合) は，S-877503 群で 67.9%，プラセボ群で 44.1%であり，S-877503 群の改善率はプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった ($P < 0.001$)．

表 2.7.6.19-6　Visit 15 (Week 10/13) 時点での CGI-I 改善率 (LOCF) (FAS)

		Placebo (N = 111)	S-877503 (N = 114)	STRATTERA (N = 112)
n		111	112	112
Improvement[a]	n (%)	49 (44.1)	76 (67.9)	63 (56.3)
No improvement[a]	n (%)	62 (55.9)	36 (32.1)	49 (43.8)
	95% CI for % improved	34.9, 53.4	59.2, 76.5	47.1, 65.4
	Difference in % improved from placebo		23.7	12.1
	95% CI for % improved		11.1, 36.4	–0.9, 25.1
	Comparison to placebo p-value[b]		< 0.001	0.024[c]

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 comparing the respective treatment group to placebo with country and age group included as stratification factors.

c　Nominal p-value uncorrected for multiplicity.

CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward

[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 16]

Visit 15 (Week 10/13) での CGI-I の要約を表 2.7.6.19-7 に示す.

Visit 15 (Week 10/13) の CGI-I のカテゴリ分布には，S-877503 群とプラセボ群との間で統計的有意差が認められた (P < 0.001)．これは S-877503 群での改善率がプラセボ群と比較して有意に高いことと一致する．なお，ストラテラ群でもプラセボ群との間に差が認められたものの，その差は有意ではなかった (P = 0.071).

表 2.7.6.19-7　Visit 15 (Week 10/13) 時点での CGI-I の要約 (LOCF) (FAS)

	Placebo (N = 111)	S-877503 (N = 114)	STRATTERA (N = 112)
n	111	112	112
Very much improved, n (%)	19 (17.1)	34 (30.4)	24 (21.4)
Much improved, n (%)	30 (27.0)	42 (37.5)	39 (34.8)
Minimally improved, n (%)	27 (24.3)	20 (17.9)	22 (19.6)
No change, n (%)	30 (27.0)	12 (10.7)	22 (19.6)
Minimally worse, n (%)	4 (3.6)	3 (2.7)	3 (2.7)
Much worse, n (%)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
Very much worse, n (%)	0	0	0
p-value [a]		< 0.001 [b]	0.071 [b]

a　p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the respective treatment group to placebo with country and age group included as stratification factors.

b　Nominal p-value uncorrected for multiplicity.

CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward

[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 17]

(b)　臨床全般重症度 (CGI-S)

ベースライン時の CGI-S スコアは，いずれの群でもほぼ同様であった [ただし，プラセボ群では中等度の疾患 (moderately ill) が他の投与群と比較して高かった：プラセボ群 33 例 (29.7%)，S-877503 群 21 例 (18.4%)，ストラテラ群 23 例 (20.5%)]．ベースライン時に

高頻度に報告されたのはやや重度の疾患 (markedly ill) であり, プラセボ群 49 例 (44.1%), S-877503 群 60 例 (52.6%), ストラテラ群 53 例 (47.3%) であった.

Visit 15 (Week 10/13) での CGI-S の要約を表 2.7.6.19-8 に示す.

Visit 15 (Week 10/13) での S-877503 群の CGI-S は, プラセボ群と比較して有意に低かった (P < 0.001). また, 正常又はほとんど異常なしと判断された被験者は, S-877503 群でプラセボ群と比較して有意に多かった (P = 0.040).

表 2.7.6.19-8 Visit 15 (Week 10/13) での CGI-S の要約 (LOCF) (FAS)

	Placebo (N = 111)	S-877503 (N = 114)	STRATTERA (N = 112)
Visit 15 (Week 10/13) (LOCF), n	111	112	112
Normal, not at all ill, n (%)	11 (9.9)	16 (14.3)	7 (6.3)
Borderline mentally ill, n (%)	17 (15.3)	26 (23.2)	22 (19.6)
Mildly ill, n (%)	23 (20.7)	35 (31.3)	36 (32.1)
Moderately ill, n (%)	23 (20.7)	25 (22.3)	22 (19.6)
Markedly ill, n (%)	28 (25.2)	6 (5.4)	15 (13.4)
Severely ill, n (%)	7 (6.3)	4 (3.6)	8 (7.1)
Amongst the most extremely ill subjects, n (%)	2 (1.8)	0	2 (1.8)
p-value[a]		< 0.001	0.196
Normal/borderline mentally ill	28 (25.2)	42 (37.5)	29 (25.9)
Mildly ill or greater	83 (74.8)	70 (62.5)	83 (74.1)
p-value[a]		0.040[b]	0.690

a p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic comparing the treatment groups with country and age group included as stratification factors.

b Nominal p-value uncorrected for multiplicity.

Note: Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.

CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward

[出典：添付資料 5.3.5.1-10, Table 23]

(4) 安全性

(A) 投与期間の内訳

治験薬の曝露期間の要約を表 2.7.6.19-9 に示す.

プラセボは 111 例に, S-877503 は 114 例に, ストラテラは 112 例に, それぞれ投与された. 大多数の被験者の投与期間は 77 日超であった. 投与期間が 78～84 日であった被験者の割合は, プラセボ群で 47.7%, S-877503 群で 38.6%, ストラテラ群で 41.1%であった. 投与期間 84 日は, 児童 (6～12 歳) で用量調節期 (4 週間), 用量維持期 (6 週間) 及び漸減期 (2 週間) を完了した期間と一致する. また, 投与期間が 99～105 日であった被験者の割合は, プラセボ群で 18.0%, S-877503 群で 21.1%, ストラテラ群で 18.8%であった. 投与期間 105 日は, 青少年で用量調節期 (7 週間), 用量維持期 (6 週間) 及び漸減期 (2 週間) を完了した期間と一致する. 治験薬の投与期間に, 投与群間で意味のある差は認められなかった.

表 2.7.6.19-9 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 111)	S-877503 (N = 114)	STRATTERA (N = 112)
Length of exposure (days)			
Mean (SD)	82.5 (22.26)	81.6 (22.06)	80.9 (22.96)
Median	84.0	84.0	84.0
Min, Max	8, 113	1, 113	6, 114
Days exposed, n (%)			
1-7	0	2 (1.8)	3 (2.7)
8-14	5 (4.5)	2 (1.8)	0
15-21	0	0	3 (2.7)
22-28	1 (0.9)	0	1 (0.9)
29-35	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)
36-42	3 (2.7)	2 (1.8)	0
43-49	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)
50-56	0	3 (2.6)	2 (1.8)
57-63	1 (0.9)	5 (4.4)	6 (5.4)
64-70	3 (2.7)	3 (2.6)	4 (3.6)
71-77	2 (1.8)	3 (2.6)	0
78-84	53 (47.7)	44 (38.6)	46 (41.1)
85-91	12 (10.8)	19 (16.7)	16 (14.3)
92-98	1 (0.9)	0	1 (0.9)
99-105	20 (18.0)	24 (21.1)	21 (18.8)
> 105	7 (6.3)	3 (2.6)	5 (4.5)
Total days exposed	9161	9308	9060
Total years exposed	25.1	25.5	24.8

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-10, Table 29]

(B) 有害事象の要約

治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の要約を表 2.7.6.19-10 に示す.

TEAE の発現率は, S-877503 群 (77.2%) で, プラセボ群 (65.8%) 及びストラテラ群 (67.9%) よりも高かった. ほとんどの TEAE が軽度又は中等度であった.

治験期間中, 死亡はみられなかった. S-877503 群及びプラセボ群の各 1 例に重篤有害事象が発現した. また, 中止に至った TEAE は, プラセボ群で 1 例 (0.9%), S-877503 群で 9 例 (7.9%), ストラテラ群で 5 例 (4.5%) に発現した. 治験薬の減量を要した TEAE は, プラセボ群で 2 例 (1.8%), S-877503 群で 9 例 (7.9%), ストラテラ群で 4 例 (3.6%) に発現した.

児童 (6～12 歳) と青少年 (13～17 歳) とで, 有害事象の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった. 安全性のプロファイルは北アメリカとヨーロッパの被験者間でほぼ同じであった.

表 2.7.6.19-10 TEAE の要約 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 111)		S-877503 (N = 114)		STRATTERA (N = 112)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	73 (65.8)	322	88 (77.2)	509	76 (67.9)	424
Severe	3 (2.7)	4	8 (7.0)	11	2 (1.8)	2
Serious	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1	0	0
Related[a]	44 (39.6)	136	70 (61.4)	277	62 (55.4)	278
Leading to termination	1 (0.9)	1	9 (7.9)	19	5 (4.5)	5
Leading to dose reduction	2 (1.8)	2	9 (7.9)	21	4 (3.6)	12
Leading to death	0	0	0	0	0	0

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population in each treatment 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.

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 5.3.5.1-10，Table 32]

(C) 有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった TEAE を表 2.7.6.19-11 に示す.

最も発現率が高かった有害事象は傾眠であり，その発現例数 (発現率) はプラセボ群で 16 例 (14.4%)，S-877503 群で 50 例 (43.9%)，ストラテラ群で 20 例 (17.9%) であった．S-877503 群の被験者の 10%超に発現したその他の TEAE は，頭痛，疲労，腹痛，悪心，食欲減退，浮動性めまい，不眠症，及び食欲亢進であった．これらの有害事象のうち，傾眠を除いて，プラセボ群と比べ S-877503 群で 2 倍を超える発現率の事象は報告されなかった．ストラテラ群の被験者の 10%超に発現した TEAE は，食欲減退，悪心，疲労，頭痛，傾眠，腹痛，嘔吐及び浮動性めまいであった.

プラセボ群と比較してストラテラ群で 2 倍以上の頻度で発現した有害事象は，悪心 [プラセボ群 11 例 (9.9%)，S-877503 群 18 例 (15.8%)，ストラテラ群 30 例 (26.8%)]，食欲減退 [プラセボ群 12 例 (10.8%)，S-877503 群 15 例 (13.2%)，ストラテラ群 31 例 (27.7%)]，嘔吐 [プラセボ群 8 例 (7.2%)，S-877503 群 6 例 (5.3%)，ストラテラ群 18 例 (16.1%)] であった.

表 2.7.6.19-11 いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった TEAE (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 111)		S-877503 (N = 114)		STRATTERA (N = 112)	
Preferred term	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	73 (65.8)	322	88 (77.2)	509	76 (67.9)	424
傾眠	16 (14.4)	18	50 (43.9)	94	20 (17.9)	32
頭痛	27 (24.3)	46	30 (26.3)	51	22 (19.6)	36
疲労	20 (18.0)	22	29 (25.4)	45	24 (21.4)	32
腹痛	20 (18.0)	32	19 (16.7)	29	19 (17.0)	31
悪心	11 (9.9)	13	18 (15.8)	19	30 (26.8)	54
食欲減退	12 (10.8)	23	15 (13.2)	20	31 (27.7)	44
浮動性めまい	9 (8.1)	9	14 (12.3)	18	17 (15.2)	24
不眠症	7 (6.3)	7	13 (11.4)	21	8 (7.1)	10
食欲亢進	9 (8.1)	11	12 (10.5)	15	4 (3.6)	4
下痢	15 (13.5)	18	10 (8.8)	16	2 (1.8)	3
不安	8 (7.2)	15	9 (7.9)	16	7 (6.3)	18
上腹部痛	6 (5.4)	6	7 (6.1)	7	2 (1.8)	3
発熱	4 (3.6)	4	7 (6.1)	9	3 (2.7)	4
鼻咽頭炎	6 (5.4)	7	6 (5.3)	7	3 (2.7)	3
神経過敏	6 (5.4)	7	6 (5.3)	7	6 (5.4)	6
嘔吐	8 (7.2)	9	6 (5.3)	8	18 (16.1)	29

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: 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.
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 33]

いずれかの投与群で発現率が 5%以上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) を表 2.7.6.19-12 に示す.

治験薬と関連のある TEAE はプラセボ群で 44 例 (39.6%)，S-877503 群で 70 例 (61.4%)，ストラテラ群で 62 例 (55.4%) に発現した．S-877503 群及びプラセボ群で最も高頻度に発現した治験薬と関連のある TEAE は傾眠であり，プラセボ群 14 例(12.6%)，S-877503 群 47 例 (41.2%)，ストラテラ群 18 例 (16.1%) であった．ストラテラ群で高頻度に発現した治験薬と関連のある TEAE は食欲減退であり，プラセボ群 7 例 (6.3%)，S-877503 群 11 例 (9.6%)，ストラテラ群 27 例 (24.1%) であった．治験薬と関連のある TEAE は S-877503 やストラテラの既知の事象と一致しており，投与群間で臨床的に意味のある傾向は認められなかった.

表 2.7.6.19-12　いずれかの投与群の被験者に 5%以上で発現した治験薬と関連のある TEAE の要約 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N = 111)		S-877503 (N = 114)		STRATTERA (N = 112)	
Preferred term	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	44 (39.6)	136	70 (61.4)	277	62 (55.4)	278
傾眠	14 (12.6)	16	47 (41.2)	88	18 (16.1)	27
疲労	13 (11.7)	14	24 (21.1)	33	20 (17.9)	25
頭痛	15 (13.5)	21	13 (11.4)	21	13 (11.6)	21
食欲減退	7 (6.3)	10	11 (9.6)	14	27 (24.1)	39
悪心	5 (4.5)	6	10 (8.8)	11	21 (18.8)	41
不眠症	4 (3.6)	4	10 (8.8)	18	7 (6.3)	7
浮動性めまい	5 (4.5)	5	8 (7.0)	10	16 (14.3)	23
腹痛	10 (9.0)	16	7 (6.1)	8	12 (10.7)	19
食欲亢進	6 (5.4)	7	7 (6.1)	8	2 (1.8)	2
不安	5 (4.5)	5	7 (6.1)	12	4 (3.6)	15
嘔吐	1 (0.9)	1	0	0	11 (9.8)	16

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 12.1.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
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.
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 34]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中，死亡例は認められなかった．

その他の重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.19-13 に示す．

重篤な TEAE は，プラセボ群に 1 例 (中等度の失神：治験責任医師は治験薬との因果関係ありと判定)，S-877503 群に 1 例 (軽度の失神：治験責任医師は因果関係を否定したが，治験依頼者は因果関係ありと判定) 発現した．2 例ともヨーロッパの被験者であった．プラセボ群の被験者では投与量の変更はなかったが，S-877503 群の被験者の失神の報告を受け，投与中止となった．後に S-877503 群に割り付けられた被験者で，治験薬投与開始 15 日前に重篤な有害事象を発現した症例が 1 例 (虫垂炎，軽度) 報告された．

表 2.7.6.19-13 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	652-0001	90	男/白人	9	失神 [Syncope]	37	回復	1	中等度	重篤	変更せず	関連あり
S-877503	356-0006	41	女/白人	11	羞明 [Hypersensitivity to light]	24	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					傾眠 [Somnolence]	28	未回復	---	軽度	非重篤	変更せず	関連あり
					鼻咽頭炎 [Cold symptoms]	28	回復	8	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					失神 [Syncope]	37	回復	1	軽度	重篤	中止	関連なし

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 5.3.5.1-10，Table 4.4.5，Listing 5.1，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 2.7.6.19-14 に，一覧を表 2.7.6.19-15 に示す.

投与中止に至った TEAE は，プラセボ群 1 例 (0.9%)，S-877503 群 9 例 (7.9%)，ストラテラ群 5 例 (4.5%) に発現した．この 15 例のうち 4 例が北アメリカ，11 例がヨーロッパの被験者であった.

プラセボ群の 1 例は低血圧のため投与中止となった．S-877503 群又はストラテラ群で報告され中止に至った TEAE は，傾眠 (S-877503 群で 3 例に 3 件，ストラテラ群で 2 例に 2 件)，不眠症 (S-877503 群で 2 例に 2 件．さらに早朝覚醒型不眠症が S-877503 群で 1 例に 1 件報告された)，易刺激性 (S-877503 群 2 例に 2 件)，疲労 (S-877503 群 1 例 1 件，ストラテラ群 1 例 1 件) 等であった.

表 2.7.6.19-14　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 = 111)		S-877503 (N = 114)		STRATTERA (N = 112)	
	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs	Subjects (%)	# AEs
Any TEAE leading to discontinuation	1 (0.9)	1	9 (7.9)	19	5 (4.5)	5
精神障害	0	0	5 (4.4)	8	1 (0.9)	1
感情不安定	0	0	1 (0.9)	1	0	0
攻撃性	0	0	1 (0.9)	1	0	0
不安	0	0	1 (0.9)	1	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.9)	1
不眠症	0	0	2 (1.8)	2	0	0
強迫観念	0	0	1 (0.9)	1	0	0
被害妄想	0	0	1 (0.9)	1	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (0.9)	1	0	0
神経系障害	0	0	4 (3.5)	5	2 (1.8)	2
頭痛	0	0	1 (0.9)	1	0	0
傾眠	0	0	3 (2.6)	3	2 (1.8)	2
失神	0	0	1 (0.9)	1	0	0
血管障害	1 (0.9)	1	0	0	0	0
低血圧	1 (0.9)	1	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	3 (2.6)	3	1 (0.9)	1
疲労	0	0	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1
易刺激性	0	0	2 (1.8)	2	0	0
胃腸障害	0	0	2 (1.8)	2	1 (0.9)	1
腹痛	0	0	1 (0.9)	1	0	0
悪心	0	0	1 (0.9)	1	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (0.9)	1
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.9)	1	0	0
食欲減退	0	0	1 (0.9)	1	0	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 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 their treatment was stopped.

Note: Termination defined as event that resulted in action taken of drug withdrawal.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

[出典：添付資料 5.3.5.1-10，Table 35]

表 2.7.6.19-15　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	656-0001	8	男/白人	12	低血圧 (Hypotension)	8	回復	13	軽度	中止	関連あり
S-877503	012-0009	51	男/白人	11	強迫観念 [Obsessive controling]	37	回復	20	高度	中止	関連あり
					被害妄想 [Persecutory delisions]	37	回復	20	高度	中止	関連あり
	012-0014	77	男/白人	15	悪心 [Nausea]	47	回復	20	中等度	中止	関連あり
	351-0002	2	男/白人	7	腹痛 [Abdominal pain]	1	回復	3	中等度	中止	関連あり
					食欲減退 [Decreased appetite]	1	回復	3	軽度	中止	関連あり
					疲労 [Fatigue]	1	回復	3	中等度	中止	関連あり
					頭痛 [Headache]	1	回復	3	中等度	中止	関連あり
					傾眠 [Somnolentia]	1	回復	3	中等度	中止	関連あり
	356-0006	41	女/白人	11	失神 [Syncope]	37	回復	1	軽度	中止	関連なし
	501-0001	63	女/白人	11	不眠症 [Insomnia]	15	回復	不明	中等度	中止	関連あり
	503-0004	77	男/白人	13	傾眠 [Somnolence as a secondary effect]	43	回復	28	中等度	中止	関連あり
	506-0004	56	男/白人	9	攻撃性 [Agressivity]	51	未回復	---	中等度	中止	関連あり
					不安 [Anxiety]	51	未回復	---	高度	中止	関連あり
					不眠症 [Insomnia]	51	未回復	---	軽度	中止	関連あり
					易刺激性 [Iritability]	51	未回復	---	中等度	中止	関連あり
					傾眠 [Sleepiness]	51	未回復	---	軽度	中止	関連あり
	803-0004	32	男/白人	17	感情不安定 [Emotional lability]	21	回復	16	中等度	中止	関連あり
					易刺激性 [Irritability]	21	回復	16	中等度	中止	関連あり
	811-0005	62	男/白人	17	早朝覚醒型不眠症 [Terminal insomnia]	42	回復	8	中等度	中止	関連あり
ストラテラ	012-0019	70	男/白人	9	疲労 [Fatigue]	1	回復	71	中等度	中止	関連あり
	101-0002	62	男/白人	11	抑うつ気分 [Decrease mood]	40	回復	12	軽度	中止	関連あり
	401-0004	55	男/白人	10	嘔吐 [Vomiting]	36	回復	5	中等度	中止	関連あり
	504-0012	49	男/白人	12	傾眠 [Somnolence]	28	回復	15	軽度	中止	関連あり
	801-0008	43	男/その他	6	傾眠 [Evening somnolence]	28	回復	24	中等度	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 5.3.5.1-10，Listing 5.1，Listing 7]

(F) 臨床検査

全ての測定時点でほとんどの被験者の臨床検査値は基準値範囲内であった．臨床検査結果に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった．ストラテラ群の 1 例に血中グルコース増加 (器官別大分類：臨床検査) の TEAE があった．

全ての測定時点でほとんどの被験者の尿検査値は正常範囲内であった．尿検査結果に投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった．

(G) 脈拍数

ベースラインでの臥位脈拍数 (平均値 ± 標準偏差) は，いずれの投与群でも類似していた (プラセボ群 74.5±10.58 回/分，S-877503 群 74.9±10.34 回/分，ストラテラ群 77.5±10.13 回/分)．Visit 15 (Week 10/13) (LOCF) での臥位脈拍数は，プラセボ群ではベースライン値より平均 0.2 回/分減少し，S-877503 群では平均 3.3 回/分減少し，ストラテラ群では平均 2.7 回/分増加した．

S-877503 群の脈拍数を全 Visit にわたって調査した結果，脈拍数は Visit 10 (児童：投与 5 週後，青少年：投与 8 週後) 付近で最も減少する傾向がみられた．さらに，最終投与後の漸減期 Visit (Visit 17/Week 12/15) では，ベースラインと比較してわずかな違いがみられた (プラセボ群: +1.7 回/分，S-877503 群: +1.7 回/分，ストラテラ群: +1.2 回/分)．同様の結果が立位での脈拍数でも認められた．

(H) 心電図

QTcF 又は QTcB が 500 msec を超えた被験者はいなかった．QT 間隔が 480 msec を超えた被験者が S-877503 群の 1 例に認められた．QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった．QT 間隔を心拍数で補正した QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量に，投与群間で臨床的な差は認められなかった．

2.7.6.19.3 結論

- 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有意に 6〜17 歳の ADHD 患者の症状を改善した．
- S-877503 は，CGI-I による評価でもプラセボと比較して優れた結果を示した．
- ストラテラは，ADHD-RS-IV 合計スコア及び CGI-I の評価においてプラセボと比較して優れた結果を示した．
- 本治験での S-877503 の安全性プロファイルは既知のものと一致しており，特有の所見はなかった．

- 医師と保護者の双方による ADHD の症状等の評価の結果から，S-877503 の 6～17 歳の ADHD 患者に対する頑強な有効性が, プラセボに対する統計的有意差をもって示された.

2.7.6.20 日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (A3122 から継続) (A3131)

[添付資料 5.3.5.2-01，5.3.5.2-06]

2.7.6.20.1 試験方法

表 2.7.6.20-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	A3131
実施地域	日本 (72 施設)
種類	多施設共同，非盲検，用量調節
目的	小児 ADHD 患者を対象に，S-877503 長期投与時の安全性，有効性，及び薬物動態を評価する． 【主要目的】 小児 ADHD 患者における S-877503 長期投与時の安全性を評価する． 【副次目的】 • 小児 ADHD 患者における S-877503 長期投与時の有効性を評価する． • 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，51 週間の治療期，2 週間の漸減期及び 1 週間の事後観察期の 3 期 (計 54 週間) で構成した． 先行の日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (A3122) (以下，先行試験) の Visit 9 の観察終了時までに同意及びアセントを取得した．先行試験の Visit 9 の観察終了後，本治験の治療期では，Visit 1 で被験者の適格性を確認し，体重 50 kg 未満の被験者は 1 mg から，体重 50 kg 以上の被験者は 2 mg から投与を開始した．その後は，1～6 mg の用量範囲で，増量・減量規定に従って 1 mg ずつ増量又は減量し，1 日 1 回 51 週間経口投与した (Visit 1～18)．なお，増量は 1 週間以上の間隔をあけ，上限用量は，6 mg 又は 0.12 mg/kg のいずれか少ない用量とした．また，体重換算用量に用いる体重は，各 Visit 時の体重とした． 治療期終了後又は治療期中止後の漸減期では，3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量し，2 週間で漸減投与を終了した．なお，治療期の最終用量が，体重 50 kg 未満の被験者で 1 mg，体重 50 kg 以上の被験者で 2 mg の場合，漸減期では同一用量の治験薬を 2 週間継続して投与した． なお，2016 年 9 月時点で 18 歳以上となる被験者については，治療期 (51 週間) 終了後，追加治療期に移行し本剤の投与を継続させた． 有効性の評価は，ADHD-RS-IV，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) により行った．安全性の評価は，診察，身長，体重，前回以降のコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)，血圧及び脈拍数，心電図，臨床検査により行った．また，グアンファシンの薬物動態を確認するための採血を行った．
主な選択基準	1) 先行試験で 9 週間の投与及び最終観察 (Visit 9) を完了した患者 2) 先行試験から継続して S-877503 の投与を希望している患者 3) 自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者．なお，6 歳以上 13 歳未満の患者の場合，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．13 歳以上の患者の場合には，本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．
主な除外基準	• 重篤な肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の合併症を有する患者 • 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 – 自殺企図の既往がある患者 – 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 – コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問が「はい」に該当し，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった患者 • 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者，あるいは授乳中

項目	内容
	の女性患者，並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者 • その他，治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者
目標症例数	目標症例数：少なくとも 100 例
治験薬	S-877503　1，2，3，4 mg 錠
投与方法	治療期 (51 週間) は，S-877503 の 1～6 mg/日の範囲内で，増量・減量規定に従って 1 mg ずつ増量又は減量する．ただし，上限用量は 6 mg 又は 0.12 mg/kg のいずれか少ない用量とする．体重換算用量に用いる体重は，各 Visit 時の体重とする．なお，開始用量は，体重 50 kg 未満の被験者では 1 mg，体重 50 kg 以上の被験者では 2 mg とし，増量は 1 週間以上の間隔をあけることとする． 漸減期 (2 週間) は，治療期の最終用量から 3 日間以上の間隔をあけて，1 mg ずつ減量する．なお，治療期の最終用量が，体重 50 kg 未満の被験者で 1 mg，体重 50 kg 以上の被験者で 2 mg の場合，漸減期では同一用量の治験薬を 2 週間継続して投与する．
投与期間	治療期間：治療期 51 週間，漸減期 2 週間
評価項目	【有効性の評価項目】 ADHD-RS-IV，Conners 3，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD 【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，身長及び体重，バイタルサイン，心電図
主な解析方法	有効性 ADHD-RS-IV，Conners 3，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD の結果を用いて，評価時点ごとに要約する． 安全性 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 17.1 を用いてコード化した．Visit 1 以降に認められた有害事象 (TEAE)，死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，高度の TEAE，投与中止に至った TEAE，及び治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE (副作用) の発現例数及び発現率を要約した．器官別大分類と基本語による TEAE についても要約した． 臨床検査値，身長，体重，バイタルサイン，心電図は，登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量を要約した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (ただし追加治療期移行例を除く)

治験デザインを図 2.7.6.20-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.20-2 に示す.

図 2.7.6.20-1　治験デザイン

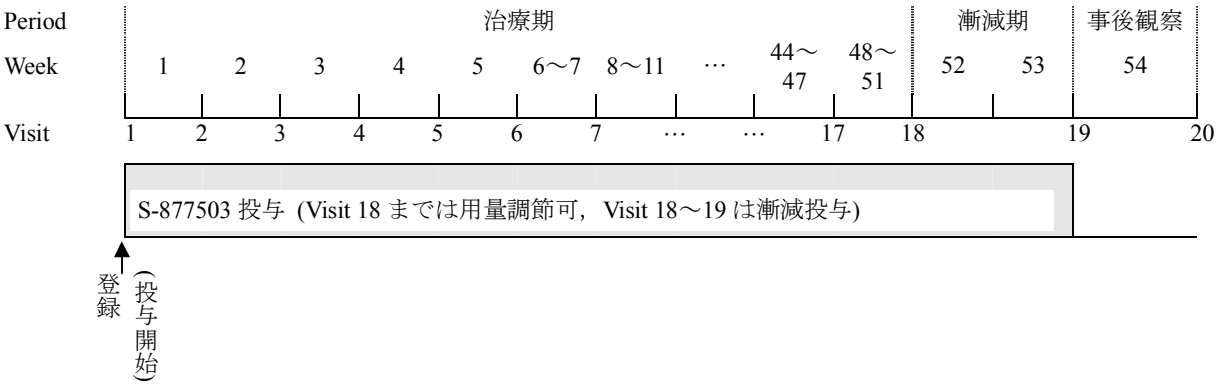


表 2.7.6.20-2　実施スケジュール

	治療期																			漸減期		事後観察
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	中止	19	中止	20
Week	0	1	2	3	4	5	7	11	15	19	23	27	31	35	39	43	47	51		53		54
同意/アセント取得	X[b)]																					
身長	X																	X	X			
体重	X[c)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[a)]	X	X																				
血圧・脈拍数	X[c)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図	X[c)]					X[e)]			X			X			X			X	X	X	X	
臨床検査	X[c)]								X			X			X			X	X	X	X	
妊娠検査	X[d)]	X[f)]																				
有害事象	X																		X	X	X	X[g)]
適格性確認・登録	X																					
治験薬処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Conners 3	X								X			X			X			X	X			
CGI-I		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
PGA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
QCD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
血漿中薬物濃度測定									X			X			X			X	X			

a) 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.
b) 先行試験の Visit 9 までに実施.
c) 先行試験の Visit 9 時点の値を使用することも可.
d) 初潮後女性患者のみ実施.
e) 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.
f) 妊娠が疑われた場合に実施.
g) 電話による確認も可.

なお，2016 年 9 月時点で 18 歳以上となる被験者については，治療期 (51 週間) 終了後，追加治療期に移行し本剤の投与を継続することができることとした.

2.7.6.20.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

完了例・未完了 (中止) 例の集計を表 2.7.6.20-3 に示す.

本治験の登録例数は 222 例であり，全例が治験薬を投与された．160 例が治療期を完了し，治療期中止例は 62 例であった．治療期中止理由の内訳は，不適格が 2 例，追跡不能が 1 例，被験者又は代諾者による治験中止の申し出が 24 例，有害事象発現が 13 例，効果不十分が 18 例，その他が 4 例であった. 漸減期を完了したのは 192 例, 漸減期に治験を中止したのは 1 例であった．漸減期中止理由は効果不十分であった.

表 2.7.6.20-3 完了例・未完了 (中止) 例の集計 (全登録例)

			All patients N=222 n (%)
Treatment group in preceding study (A3122)	Placebo		57 (25.7)
	0.04 mg/kg		57 (25.7)
	0.08 mg/kg		56 (25.2)
	0.12 mg/kg		52 (23.4)
Treatment period	Completed		160 (72.1)
	Withdrawn		62 (27.9)
	Reason for withdrawal	Ineligible	2 (0.9)
		Lost to follow up	1 (0.5)
		Withdrawal by Patient or representative	24 (10.8)
		Adverse event	13 (5.9)
		Lack of efficacy	18 (8.1)
		Other	4 (1.8)
Taper period after treatment period	Completed		192 (86.5)
	Withdrawn		1 (0.5)
	Reason for withdrawal	Ineligible	0
		Lost to follow up	0
		Withdrawal by Patient or representative	0
		Adverse event	0
		Lack of efficacy	1 (0.5)
		Other	0

If there is no data for completion or withdrawal on data cut time point for some patient in each period, the patient is regarded as completion in each period.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.1.1.1]

(2) 解析対象集団

(A) 有効性解析対象集団

最大の解析対象集団 (m-ITT) を有効性の解析対象集団とした．m-ITT は，全ての被験者から，重大な GCP 不遵守例 (文書同意が未取得の症例，治験審査委員会の審議がなされなかった施設の症例，又は契約が締結されていない施設の症例等)，未投与例及び未観測例を除いた集団とした．m-ITT は 222 例 [先行試験からの継続患者 (S-877503 群 165 例，プラセボ群 57 例)] であり，m-ITT から除外された症例はなかった.

(B) 安全性解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬が投与された 222 例全例を安全性解析対象集団とした.

(3) 被験者の背景因子

m-ITT の被験者背景因子を表 2.7.6.20-4 に示す.

年齢の平均値 (範囲) は 9.7 歳 (6～17 歳) であり, 38 例 (17.1%) が 13 歳以上 18 歳未満であった. 体重の平均値 (範囲) は 34.07 kg (18.2～80.8 kg) であった. ADHD のサブタイプは, 混合型が 153 例 (68.9%), 不注意優勢型が 64 例 (28.8%), 多動性-衝動性優勢型が 5 例 (2.3%) であった. ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインの平均値 (範囲) は 36.4 (24～54) であった. なお, これらは先行試験のデータを用いた.

表 2.7.6.20-4 被験者の背景因子 (m-ITT)

		S-877503 N=222 n (%)
Sex	Male	183 (82.4)
	Female	39 (17.6)
Age (years)	< 13	184 (82.9)
	>= 13 to < 18	38 (17.1)
	n	222
	Mean	9.7
	SD	2.5
	Min	6
	Median	9.0
	Max	17
Height (cm)	n	222
	Mean	136.55
	SD	15.22
	Min	108.7
	Median	133.00
	Max	178.5
Weight (kg)	< 17	0
	>= 17 to < 25	53 (23.9)
	>= 25 to < 35	92 (41.4)
	>= 35 to < 45	34 (15.3)
	>= 45 to < 55	26 (11.7)
	>= 55 to < 65	12 (5.4)
	>= 65	5 (2.3)
	n	222
	Mean	34.07
	SD	12.28
	Min	18.2
	Median	29.25
	Max	80.8
Race	American Indian or Alaska Native	0
	Asian	222 (100.0)
	Black or African American	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	White	0
Ethnicity	Hispanic or Latino	0

		S-877503 N=222 n (%)
	Not Hispanic or Latino	222 (100.0)
ADHD subtype	Combined subtype	153 (68.9)
	Predominately inattentive	64 (28.8)
	Predominately hyperactive-impulsive	5 (2.3)
Previous disease	Yes	48 (21.6)
	No	174 (78.4)
Concurrent disease	Yes	174 (78.4)
	No	48 (21.6)
Prior drug	Yes	96 (43.2)
	No	126 (56.8)
Prior therapy	Yes	26 (11.7)
	No	196 (88.3)
ADHD RS-IV total score	<40	139 (62.6)
	>=40	83 (37.4)
	n	222
	Mean	36.4
	SD	8.3
	Min	24
	Median	35.0
	Max	54
Concomitant drug (A3131)	Yes	194 (87.4)
	No	28 (12.6)
Concomitant therapy (A3131)	Yes	81 (36.5)
	No	141 (63.5)

併用薬及び併用療法は本治験開始時のデータから，その他は先行試験開始時のデータから算出.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.1.3.2]

(4) 有効性

(A) ADHD-RS-IV 合計スコア

評価時点ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-5 に，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.20-2 に，それぞれ示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値は Week 11 まで経時的に減少 (改善) した後，改善が維持され，Week 51 の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は−9.1 (−10.6, −7.7) であった.

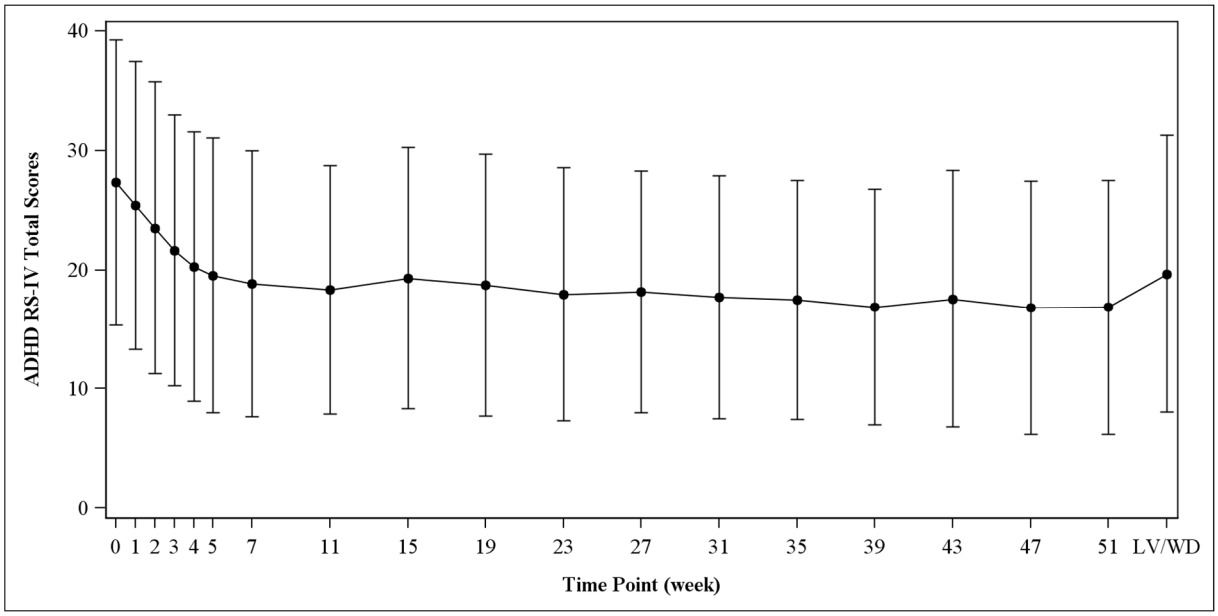
表 2.7.6.20-5 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

Time Point (Week)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline Mean (Standard Deviation)	95% Confidence Interval [a]
Baseline	222	27.3 (12.0)	---	---
1	222	25.4 (12.1)	−1.9 (6.4)	(−2.8, −1.1)
2	219	23.5 (12.2)	−3.9 (7.4)	(−4.9, −2.9)
3	217	21.6 (11.4)	−5.6 (7.8)	(−6.7, −4.6)
4	213	20.3 (11.3)	−6.9 (8.4)	(−8.1, −5.8)
5	213	19.5 (11.5)	−7.7 (8.8)	(−8.9, −6.5)
7	207	18.8 (11.2)	−8.1 (9.3)	(−9.4, −6.9)
11	201	18.3 (10.4)	−8.6 (8.8)	(−9.8, −7.4)
15	198	19.3 (11.0)	−7.5 (8.3)	(−8.7, −6.3)
19	191	18.7 (11.0)	−8.1 (8.8)	(−9.4, −6.9)
23	186	18.0 (10.6)	−8.5 (9.0)	(−9.8, −7.2)
27	179	18.1 (10.1)	−8.0 (9.1)	(−9.4, −6.7)
31	175	17.7 (10.2)	−8.3 (9.1)	(−9.6, −6.9)
35	169	17.5 (10.1)	−8.5 (9.1)	(−9.8, −7.1)
39	168	16.9 (9.9)	−9.2 (8.7)	(−10.5, −7.9)
43	164	17.5 (10.8)	−8.6 (9.5)	(−10.0, −7.1)
47	162	16.8 (10.6)	−9.1 (9.1)	(−10.5, −7.7)
51	159	16.8 (10.7)	−9.1 (9.2)	(−10.6, −7.7)

[a] Confidence intervals are based on t-distribution.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.2.1.1.1, 14.2.1.2.1]

図 2.7.6.20-2 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (m-ITT)



Note LV/WD means the last time point (including visit of discontinuation).

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Figure 14.2.1]

(B) 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア

m-ITT における年齢区分別 (6～12 歳，13 歳以上) の評価時点ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアについて部分集団解析を実施した.

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%信頼区間は，6～12 歳及び 13 歳以上のいずれの集団でも，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 51 の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は，6～12 歳で−9.3 (−10.9, −7.7)，13 歳以上で−8.1 (−11.5, −4.7) であった.

(C) 性別の ADHD-RS-IV 合計スコア

m-ITT における性別の評価時点ごとの ADHD-RS-IV 合計スコアについて部分集団解析を実施した.

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%信頼区間は，男性，女性ともに Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから, 両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 51 の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は, 男性で−8.9 (−10.5, −7.3)，女性で−10.2 (−13.9, −6.5) であった.

(D) ADHD-RS-IV サブスケールスコア

評価時点ごとの ADHD-RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-6 に示す.

ADHD-RS-IV の不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は, いずれも Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 51 の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は−4.4 (−5.3, −3.5), 多動性-衝動性サブスケールスコアについては−4.7 (−5.4, −3.9) であった.

表 2.7.6.20-6 ADHD-RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

Subscale	Time Point (Week)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline 95% Confidence Interval [a]
Inattention	Baseline	222	16.3 (6.4)	---	---
	1	222	15.4 (6.4)	−0.9 (3.7)	(−1.3, −0.4)
	2	219	14.6 (6.7)	−1.7 (4.2)	(−2.3, −1.2)
	3	217	13.6 (6.4)	−2.6 (4.6)	(−3.2, −2.0)
	4	213	12.8 (6.3)	−3.4 (4.9)	(−4.1, −2.7)
	5	213	12.5 (6.5)	−3.8 (5.0)	(−4.4, −3.1)
	7	207	12.0 (6.4)	−4.1 (5.2)	(−4.8, −3.4)
	11	201	11.7 (6.1)	−4.4 (5.3)	(−5.1, −3.6)
	15	198	12.3 (6.3)	−3.8 (5.1)	(−4.5, −3.1)
	19	191	12.0 (6.5)	−4.1 (5.6)	(−4.8, −3.3)
	23	186	11.5 (6.2)	−4.4 (5.4)	(−5.2, −3.6)
	27	179	11.7 (6.0)	−4.0 (5.7)	(−4.9, −3.2)
	31	175	11.6 (6.0)	−4.1 (5.4)	(−4.9, −3.3)
	35	169	11.6 (6.0)	−4.1 (5.7)	(−4.9, −3.2)
	39	168	11.2 (5.9)	−4.4 (5.6)	(−5.2, −3.5)
	43	164	11.6 (6.2)	−4.0 (5.9)	(−5.0, −3.1)
	47	162	11.0 (6.1)	−4.5 (5.8)	(−5.4, −3.6)
	51	159	11.1 (6.2)	−4.4 (5.8)	(−5.3, −3.5)
Hyperactivity-impulsivity	Baseline	222	11.0 (7.3)	---	---
	1	222	10.0 (7.1)	−1.1 (3.5)	(−1.5, −0.6)
	2	219	8.9 (6.8)	−2.2 (4.2)	(−2.7, −1.6)
	3	217	8.0 (6.3)	−3.0 (4.4)	(−3.6, −2.5)
	4	213	7.4 (6.4)	−3.5 (4.7)	(−4.2, −2.9)
	5	213	7.1 (6.4)	−3.9 (4.9)	(−4.6, −3.3)
	7	207	6.8 (6.1)	−4.1 (5.1)	(−4.8, −3.4)
	11	201	6.6 (5.6)	−4.2 (4.8)	(−4.9, −3.5)
	15	198	6.9 (6.0)	−3.7 (4.4)	(−4.3, −3.1)
	19	191	6.7 (5.8)	−4.1 (4.4)	(−4.7, −3.4)
	23	186	6.4 (5.6)	−4.1 (4.8)	(−4.8, −3.4)
	27	179	6.4 (5.5)	−4.0 (4.5)	(−4.6, −3.3)
	31	175	6.1 (5.5)	−4.2 (4.7)	(−4.9, −3.5)
	35	169	5.9 (5.3)	−4.4 (4.7)	(−5.1, −3.7)
	39	168	5.6 (5.3)	−4.8 (4.4)	(−5.5, −4.1)
	43	164	6.0 (5.5)	−4.5 (5.0)	(−5.3, −3.8)
	47	162	5.8 (5.6)	−4.6 (4.8)	(−5.4, −3.9)
	51	159	5.7 (5.5)	−4.7 (4.8)	(−5.4, −3.9)

[a] Confidence intervals are based on t-distribution.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.2.1.3.1, 14.2.1.4.1]

(E) 年齢区分別の ADHD-RS-IV サブスケールスコア

m-ITT における年齢区分別 (6～12 歳，13 歳以上) の評価時点ごとの ADHD-RS-IV サブスケールスコアについて部分集団解析を実施した.

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 95%信頼区間は, 6～12 歳及び 13 歳以上のいずれの集団でも，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 51 の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は，6～12 歳で−4.2 (−5.2, −3.2)，13 歳以

上で−5.6 (−8.2, −3.1) であった.

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 95%信頼区間は，6〜12 歳の集団では Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．13 歳以上の集団では，Week 3 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，Week 3 以降はベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 51 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平均変化量 (95%信頼区間) は，6〜12 歳で−5.1 (−5.9, −4.3)，13 歳以上で−2.5 (−4.0, −1.0) であった.

(F) 性別の ADHD-RS-IV サブスケールスコア

m-ITT における性別の評価時点ごとの ADHD-RS-IV サブスケールスコアについて部分集団解析を実施した.

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 95%信頼区間は，男性，女性ともに Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインから有意に減少 (改善) したと考えられた．Week 51 の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) は，男性で−4.2 (−5.1, −3.2)，女性で−5.7 (−8.2, −3.3) であった.

ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアも同様に，男性，女性ともに Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインから有意に減少 (改善) したと考えられた. Week 51 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平均変化量 (95%信頼区間) は，男性で−4.7 (−5.6, −3.9)，女性で−4.5 (−6.2, −2.7) であった.

(G) Conners 3

評価時点ごとの Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-7 に示す.

Conners 3 サブスケールスコアのうち，不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコアのベースラインからの変化量は Week 15 以降の全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインから有意に減少 (改善) したと考えられた．素行障害サブスケールスコアは，改善する傾向にあるものの，ベースラインからの変化量の 95%信頼区間の上限が 0 を下回ることはなかった．反抗挑戦性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は Week 51 で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインから有意に減少 (改善) したと考えられた.

表 2.7.6.20-7 Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

Subscale	Time Point (Week)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline 95% Confidence Interval [a]
Inattention	Baseline	222	17.6 (6.6)	---	---
	15	198	15.5 (6.2)	−1.9 (5.2)	(−2.6, −1.2)
	27	179	15.2 (5.9)	−2.0 (5.7)	(−2.8, −1.2)
	39	168	14.7 (6.1)	−2.2 (5.6)	(−3.0, −1.3)
	51	159	14.3 (6.0)	−2.5 (5.4)	(−3.4, −1.7)
Hyperactivity-impulsivity	Baseline	222	14.2 (8.5)	---	---
	15	198	11.1 (7.6)	−2.6 (5.1)	(−3.3, −1.9)
	27	179	10.2 (7.3)	−3.6 (5.1)	(−4.3, −2.8)
	39	168	10.0 (7.1)	−3.7 (5.3)	(−4.5, −2.8)
	51	159	9.7 (7.3)	−4.0 (5.2)	(−4.8, −3.2)
Conduct disorder	Baseline	222	4.3 (4.4)	---	---
	15	198	4.1 (4.2)	−0.2 (2.9)	(−0.6, 0.3)
	27	179	3.8 (3.8)	−0.5 (2.8)	(−0.9, 0.0)
	39	168	3.8 (3.8)	−0.3 (2.9)	(−0.7, 0.1)
	51	159	3.8 (4.1)	−0.3 (2.9)	(−0.8, 0.1)
Oppositional defiant disorder	Baseline	222	8.9 (6.2)	---	---
	15	198	8.4 (5.5)	−0.4 (4.2)	(−1.0, 0.2)
	27	179	8.0 (5.3)	−0.6 (4.3)	(−1.2, 0.0)
	39	168	8.1 (5.3)	−0.5 (4.3)	(−1.2, 0.1)
	51	159	7.9 (5.0)	−0.8 (4.4)	(−1.5, −0.1)
Inattention plus Hyperactivity-impulsivity	Baseline	222	31.8 (13.1)	---	---
	15	198	26.6 (12.0)	−4.5 (9.0)	(−5.8, −3.3)
	27	179	25.4 (11.2)	−5.6 (9.5)	(−7.0, −4.2)
	39	168	24.7 (11.3)	−5.8 (9.7)	(−7.3, −4.3)
	51	159	24.0 (11.4)	−6.5 (9.5)	(−8.0, −5.0)

[a] Confidence intervals are based on t-distribution.

[出典：5.3.5.2-06 Table 14.2.2.1.1, 14.2.2.2.1]

(H) CGI-I 改善率

評価時点ごとの CGI-I 改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.20-8 に示す.

検定は行わなかったが，Week 1 から Week 51 にかけて徐々に CGI-I の改善率が上昇した. Week 51 の CGI-I 改善率は 64.2% (56.2, 71.6) であった.

表 2.7.6.20-8 CGI-I 改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	Percentage of patients with improvement (%) [a] (Number of patients with improvement / n)	95% Confidence interval (%) [b]
1	10.4% (23/222)	(6.7, 15.1)
2	20.1% (44/219)	(15.0, 26.0)
3	27.0% (58/215)	(21.2, 33.4)
4	36.0% (76/211)	(29.5, 42.9)
5	44.3% (94/212)	(37.5, 51.3)
7	47.8% (99/207)	(40.9, 54.9)
11	50.2% (101/201)	(43.1, 57.4)
15	51.0% (101/198)	(43.8, 58.2)
19	52.9% (101/191)	(45.5, 60.1)
23	54.6% (101/185)	(47.1, 61.9)
27	53.1% (95/179)	(45.5, 60.6)
31	55.4% (97/175)	(47.7, 62.9)
35	55.6% (94/169)	(47.8, 63.2)
39	58.9% (99/168)	(51.1, 66.4)
43	59.1% (97/164)	(51.2, 66.7)
47	63.0% (102/162)	(55.0, 70.4)
51	64.2% (102/159)	(56.2, 71.6)

[a] Improvement is defined as CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).
[b] The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.
Note The percentage of patients is calculated by the proportion of the number of patients in each category for the total number of each column by time point.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.2.3.1.1]

(I) CGI-S

ベースライン及び最終観察時の CGI-S のシフトテーブルを表 2.7.6.20-9 に示す.

ベースラインと比較して最終観察時に CGI-S が悪化した症例は 222 例中 5 例 (2 段階悪化: 1 例，1 段階悪化 : 4 例) であった．改善した症例は 121 例 (6 段階改善 : 1 例，4 段階改善 : 1 例，3 段階改善 : 14 例，2 段階改善 : 35 例，1 段階改善 : 70 例)，変化なしが 96 例であった.

表 2.7.6.20-9 CGI-S のシフトテーブル (m-ITT)

		Baseline						
		Normal, not at all ill	Borderline mentally ill	Mildly ill	Moderately ill	Markedly ill	Severely ill	Among the most extremely ill patients
Last observation	Normal, not at all ill	---	2	3	1	---	---	1
	Borderline mentally ill	1	2	12	9	3	1	---
	Mildly ill	---	---	40	32	12	9	---
	Moderately ill	---	---	3	30	13	10	1
	Markedly ill	---	---	---	---	15	10	1
	Severely ill	---	---	---	1	---	8	1
	Among the most extremely ill patients	---	---	---	---	---	---	1

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.2.4.2]

(J) PGA 改善率

評価時点ごとの PGA 改善率 (著明改善又は中等度改善と判定された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.20-10 に示す.

検定は行わなかったが, Week 1 から Week 51 にかけて徐々に PGA の改善率が高くなる傾向が認められた. Week 51 の PGA 改善率は 64.2% (56.2, 71.6) であった.

表 2.7.6.20-10 PGA 改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	Percentage of patients with improvement (%) [a] (Number of patients with improvement / n)	95% Confidence interval (%) [b]
1	12.2% (27/222)	(8.2, 17.2)
2	19.2% (42/219)	(14.2, 25.0)
3	30.0% (65/217)	(23.9, 36.5)
4	34.3% (73/213)	(27.9, 41.1)
5	44.6% (95/213)	(37.8, 51.5)
7	48.3% (100/207)	(41.3, 55.3)
11	47.3% (95/201)	(40.2, 54.4)
15	51.0% (101/198)	(43.8, 58.2)
19	50.8% (97/191)	(43.5, 58.1)
23	54.3% (101/186)	(46.9, 61.6)
27	53.1% (95/179)	(45.5, 60.6)
31	56.0% (98/175)	(48.3, 63.5)
35	56.2% (95/169)	(48.4, 63.8)
39	60.1% (101/168)	(52.3, 67.6)
43	61.0% (100/164)	(53.1, 68.5)
47	63.6% (103/162)	(55.7, 71.0)
51	64.2% (102/159)	(56.2, 71.6)

[a] Improvement is defined as PGA score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).
[b] The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.
Note The percentage of patients is calculated by the proportion of the number of subjects in each category for the total number of each column by time point.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.2.5.1.1]

(K) QCD

評価時点ごとの QCD 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-11 に示す.

QCD 合計スコアのベースラインからの変化量は, Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で 95%信頼区間の下限が 0 を上回っていることから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインから有意に増加 (改善) したと考えられた. Week 51 での QCD 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は 3.1 (1.8, 4.3) であった.

表 2.7.6.20-11 QCD 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

Time Point (Week)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline 95% Confidence Interval [a]
Baseline	222	32.0 (10.3)	---	---
1	222	32.7 (10.3)	0.7 (4.7)	(0.1, 1.3)
2	219	34.0 (10.7)	2.0 (5.1)	(1.3, 2.6)
3	217	34.8 (10.3)	2.7 (5.6)	(1.9, 3.4)
4	213	35.1 (10.6)	2.9 (5.9)	(2.1, 3.7)
5	213	35.3 (10.8)	3.1 (6.2)	(2.2, 3.9)
7	207	35.9 (10.5)	3.4 (6.6)	(2.5, 4.3)
11	201	35.9 (10.4)	3.2 (6.5)	(2.3, 4.1)
15	198	35.3 (10.4)	2.7 (6.8)	(1.7, 3.6)
19	191	35.7 (10.7)	3.1 (7.2)	(2.0, 4.1)
23	186	36.0 (10.8)	3.2 (7.4)	(2.2, 4.3)
27	179	36.1 (10.9)	3.1 (8.1)	(1.9, 4.3)
31	175	35.8 (10.3)	2.7 (7.5)	(1.6, 3.8)
35	169	36.0 (10.9)	2.7 (7.4)	(1.6, 3.9)
39	168	36.3 (10.7)	3.0 (7.6)	(1.8, 4.1)
43	164	36.0 (10.5)	2.5 (8.0)	(1.2, 3.7)
47	162	36.6 (10.4)	2.9 (7.8)	(1.7, 4.2)
51	159	36.7 (10.7)	3.1 (7.8)	(1.8, 4.3)

[a] Confidence intervals are based on t-distribution.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.2.6.1.1, 14.2.6.2.1]

(5) 安全性

(A) 投与期間及び用量

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.20-12 に示す．投与期間の平均値 (範囲) は 305.2 日 (7～378 日) であり，50 週間を超えて S-877503 が投与された症例は，222 例中 159 例 (71.6%) であった．

治療期の最終投与量 (体重換算用量) 別の被験者数は，0.04 mg/kg が 12 例 (5.4%)，0.08 mg/kg が 76 例 (34.2%)，0.12 mg/kg が 134 例 (60.4%)であり，治療期の最大投与量 (体重換算用量) 別の被験者数は, 0.04 mg/kg が 3 例 (1.4%), 0.08 mg/kg が 31 例 (14.0%), 0.12 mg/kg が 188 例 (84.7%) であった. 治療期に最も多く投与された用量 (体重換算用量) は 0.12 mg/kg (222 例中 137 例，61.7%)，次いで 0.08 mg/kg (222 例中 72 例，32.4%) であり，最も投与頻度が低かった用量は 0.04 mg/kg (222 例中 13 例，5.9%) であった．

表 2.7.6.20-12 治験薬の曝露状況 (安全性解析対象集団)

		S-877503 N=222 n (%)
Duration of study treatment (days)	n	222
	Mean	305.2
	SD	113.5
	Min	7
	Median	367.0
	Max	378
Duration of study treatment (weeks)	=<12	22 (9.9)
	>12 to =<25	19 (8.6)
	>25 to =<50	22 (9.9)
	>50	159 (71.6)
Weight-adjusted final dose (mg/kg) in treatment period	0.04	12 (5.4)
	0.08	76 (34.2)
	0.12	134 (60.4)
Weight-adjusted maximum dose (mg/kg) in treatment period	0.04	3 (1.4)
	0.08	31 (14.0)
	0.12	188 (84.7)
Maximum term dose for weighted-adjusted dose (mg/kg) [a] in treatment period	0.04	13 (5.9)
	0.08	72 (32.4)
	0.12	137 (61.7)

[a] Maximum term dose for weight-adjusted dose is decided based on the most frequently taken weight-adjusted dose in the treatment period. If there are a number of maximum term doses for weight-adjusted dose, the maximum term dose for higher weight-adjusted dose is selected.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.3.1.1]

(B) 有害事象の要約

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 2.7.6.20-13 に示す．本表では，先行試験で発現し本治験で継続して経過観察した TEAE を先行試験での投与群別 (S-877503 群，プラセボ群) に，本治験で発現した TEAE を発現時用量 (体重換算用量) 別に示し，これらの合計を右端の列に示した．

治験期間中の死亡例はなかった．

重篤な TEAE は 222 例中 6 例に 8 件発現した．発現時用量 (体重換算用量) 別の内訳は，0.04 mg/kg で 2 例に 2 件，0.08 mg/kg で 3 例に 4 件，0.12 mg/kg で 1 例に 1 件であり，先行試験期間中に発現し本治験期間中に重篤と判断された TEAE が 1 例 (先行試験では S-877503 群) に 1 件発現した．

TEAE は，全体で 222 例中 215 例 (96.8%) に 1164 件発現した．発現時用量 (体重換算用量) 別の TEAE は，0.04 mg/kg で 199 例中 73 例 (36.7%) に 109 件，0.08 mg/kg で 219 例中 137 例 (62.6%) に 372 件，0.12 mg/kg で 188 例中 162 例 (86.2%) に 605 件発現した．また，先行試験期間中に発現し本治験で継続して経過観察した TEAE (先行試験での投与群別) は，S-877503 群で 165 例中 57 例 (34.5%) に 70 件，プラセボ群で 57 例中 8 例 (14.0%) に 8 件であった．

高度な TEAE は 222 例中 1 例に 1 件発現した．発現時用量は 0.08 mg/kg であった．

治験薬投与中止に至った TEAE は 222 例中 13 例に 13 件発現した．発現時用量 (体重換算

用量) 別の内訳は，0.04 mg/kg で 5 例に 5 件，0.08 mg/kg で 5 例に 5 件，0.12 mg/kg で 2 例に 2 件であり，先行試験期間中に発現し本治験で中止となった TEAE が 1 例 (先行試験では S-877503 群) に 1 件発現した.

副作用は，全体で 222 例中 156 例 (70.3%) に 363 件発現した．発現時用量 (体重換算用量) 別の副作用は，0.04 mg/kg で 199 例中 21 例 (10.6%) に 26 件，0.08 mg/kg で 219 例中 72 例 (32.9%) に 122 件，0.12 mg/kg で 188 例中 92 例 (48.9%) に 177 件発現した．また，先行試験期間中に発現し本治験で継続して経過観察した副作用 (先行試験での投与群別) は，S-877503 群で 165 例中 31 例 (18.8%) に 37 件，プラセボ群で 57 例中 1 例 (1.8%) に 1 件であった.

表 2.7.6.20-13 TEAE 及び副作用の発現状況の要約 (安全性解析対象集団)

	Ongoing from A3122		A3131			All Doses
	S-877503 N=165 [a]	Placebo N=57	0.04 mg/kg N=199 [b]	0.08 mg/kg N=219 [b]	0.12 mg/kg N=188 [b]	N=222
Treatment-emergent adverse events						
- Number of patients	57	8	73	137	162	215
- (Number of events)	(70)	(8)	(109)	(372)	(605)	(1164)
- Percentage of patients (%)	34.5	14.0	36.7	62.6	86.2	96.8
- 95% Confidence interval (%) [c]	(27.3, 42.3)	(6.3, 25.8)	(30.0, 43.8)	(55.8, 69.0)	(80.4, 90.8)	(93.6, 98.7)
Deaths						
- Number of patients	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%) [c]	(0.0, 2.2)	(0.0, 6.3)	(0.0, 1.8)	(0.0, 1.7)	(0.0, 1.9)	(0.0, 1.6)
Serious TEAEs						
- Number of patients	1	0	2	3	1	6
- (Number of events)	(1)	(0)	(2)	(4)	(1)	(8)
- Percentage of patients (%)	0.6	0.0	1.0	1.4	0.5	2.7
- 95% Confidence interval (%) [c]	(0.0, 3.3)	(0.0, 6.3)	(0.1, 3.6)	(0.3, 4.0)	(0.0, 2.9)	(1.0, 5.8)
Severe TEAEs						
- Number of patients	0	0	0	1	0	1
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5
- 95% Confidence interval (%) [c]	(0.0, 2.2)	(0.0, 6.3)	(0.0, 1.8)	(0.0, 2.5)	(0.0, 1.9)	(0.0, 2.5)
TEAEs leading to withdrawal of study drug						
- Number of patients	1	0	5	5	2	13
- (Number of events)	(1)	(0)	(5)	(5)	(2)	(13)
- Percentage of patients (%)	0.6	0.0	2.5	2.3	1.1	5.9
- 95% Confidence interval (%) [c]	(0.0, 3.3)	(0.0, 6.3)	(0.8, 5.8)	(0.7, 5.2)	(0.1, 3.8)	(3.2, 9.8)
Treatment-emergent adverse drug reaction						
- Number of patients	31	1	21	72	92	156
- (Number of events)	(37)	(1)	(26)	(122)	(177)	(363)
- Percentage of patients (%)	18.8	1.8	10.6	32.9	48.9	70.3
- 95% Confidence interval (%) [c]	(13.1, 25.6)	(0.0, 9.4)	(6.7, 15.7)	(26.7, 39.5)	(41.6, 56.3)	(63.8, 76.2)

[a] N for S-877503 means the number of patients who received S-877503 in the A3122 study.

[b] N for 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg means the number of patients who received the dose at least once in the safety population.

[c] The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.

Note This table is summarized based on the information of the dose at onset.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.3.1.2.1.1]

(C)　有害事象・副作用の一覧

TEAE の種類別発現頻度を表 2.7.6.20-14 に，副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.20-15 に示す．これらの表では，先行試験で発現し本治験で継続して経過観察した TEAE を先行試験での投与群別 (S-877503 群，プラセボ群) に，本治験で発現した TEAE を発現時用量 (体重換算用量) 別に示し，これらの合計を右端の列に示した．

全体で発現率が 5%以上であった TEAE は，鼻咽頭炎，インフルエンザ，胃腸炎，上気道感染，咽頭炎，気管支炎，中期不眠症，傾眠，頭痛，アレルギー性鼻炎，腹痛，下痢，齲歯，便秘，嘔吐，倦怠感，血圧低下，及び擦過傷であった．このうち鼻咽頭炎，インフルエンザ，胃腸炎，上気道感染，咽頭炎，気管支炎，アレルギー性鼻炎，齲歯，及び擦過傷は全て治験薬との因果関係が否定された．腹痛，下痢，便秘，及び嘔吐は，過半数の症例で治験薬との因果関係が否定され，因果関係あり (副作用) と判定されたのは，腹痛が 24 例中 8 例，下痢が 21 例中 2 例，便秘が 15 例中 2 例，嘔吐が 11 例中 1 例であった．その他 (中期不眠症，傾眠，頭痛，倦怠感，及び血圧低下) は多くの症例で治験薬との因果関係ありと判定された (中期不眠症が 13 例中 10 例，傾眠が 127 例中 120 例，頭痛が 30 例中 21 例，倦怠感が 15 例中 13 例，血圧低下が 18 例全例)．

表 2.7.6.20-14　TEAE の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	 Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	 0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	 0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
全体	57 (34.5)	8 (14.0)	73 (36.7)	137 (62.6)	162 (86.2)	215 (96.8)
感染症および寄生虫症	11 (6.7)	3 (5.3)	31 (15.6)	66 (30.1)	105 (55.9)	156 (70.3)
- 鼻咽頭炎	5 (3.0)	2 (3.5)	11 (5.5)	28 (12.8)	56 (29.8)	84 (37.8)
- インフルエンザ	1 (0.6)	0	5 (2.5)	12 (5.5)	31 (16.5)	48 (21.6)
- 胃腸炎	1 (0.6)	0	4 (2.0)	14 (6.4)	14 (7.4)	31 (14.0)
- 上気道感染	0	0	4 (2.0)	5 (2.3)	13 (6.9)	19 (8.6)
- 咽頭炎	1 (0.6)	0	2 (1.0)	5 (2.3)	9 (4.8)	14 (6.3)
- 気管支炎	1 (0.6)	0	2 (1.0)	5 (2.3)	5 (2.7)	12 (5.4)
- 中耳炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.6)	7 (3.2)
- 膿痂疹	0	0	1 (0.5)	0	4 (2.1)	5 (2.3)
- 副鼻腔炎	0	0	0	5 (2.3)	0	5 (2.3)
- 麦粒腫	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.8)
- 毛包炎	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
- β 溶血性レンサ球菌感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 急性副鼻腔炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 結膜炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 急性中耳炎	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (0.9)
- 爪囲炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 膿痂疹性湿疹	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- レンサ球菌感染	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 口腔ヘルペス	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
- 虫垂炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 気管支肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	 Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	 0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	 0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
- 蓄膿	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 手足口病	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 帯状疱疹	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- シラミ寄生	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 外耳炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 耳下腺炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 鼻炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 足部白癬	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- ウイルス感染	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- ウイルス性発疹	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 咽頭扁桃炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
- ウイルス性胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 感染性腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- アデノウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 細菌性鼻炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 細菌性腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.4)
- 皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 貧血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (2.1)	7 (3.2)
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (2.1)	7 (3.2)
代謝および栄養障害	0	0	3 (1.5)	4 (1.8)	6 (3.2)	13 (5.9)
- 食欲減退	0	0	2 (1.0)	2 (0.9)	5 (2.7)	9 (4.1)
- 脱水	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
- 高尿酸血症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 食欲亢進	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
精神障害	5 (3.0)	0	6 (3.0)	12 (5.5)	21 (11.2)	39 (17.6)
- 中期不眠症	3 (1.8)	0	3 (1.5)	6 (2.7)	1 (0.5)	13 (5.9)
- 不眠症	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	5 (2.3)
- 初期不眠症	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)
- 無為	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.8)
- 易刺激性	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.4)
- 激越	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- チック	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 感情不安定	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 攻撃性	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 怒り	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 不快気分	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 気力低下	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 気分変化	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 悪夢	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 心的外傷後ストレス障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 睡眠障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 夢遊症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 自殺念慮	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 抜毛癖	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 適応障害	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 自傷行動	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	 Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	 0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	 0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
- 早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害	20 (12.1)	2 (3.5)	18 (9.0)	49 (22.4)	80 (42.6)	139 (62.6)
- 傾眠	20 (12.1)	1 (1.8)	12 (6.0)	43 (19.6)	65 (34.6)	127 (57.2)
- 頭痛	0	1 (1.8)	6 (3.0)	11 (5.0)	15 (8.0)	30 (13.5)
- 浮動性めまい	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.7)	6 (2.7)
- 体位性めまい	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.1)	5 (2.3)
- 自律神経失調	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 過眠症	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 意識レベルの低下	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 鎮静	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 失神	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 肋間神経痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 起立不耐性	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 刺激反応低下	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害	1 (0.6)	0	2 (1.0)	6 (2.7)	4 (2.1)	13 (5.9)
- アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5)	5 (2.3)	0	6 (2.7)
- 眼精疲労	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 眼の異常感	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 結膜出血	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 角膜炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- 斜視	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 眼そう痒症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.6)	5 (2.3)
- 乗物酔い	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 耳痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.6)	0	0	6 (2.7)	5 (2.7)	11 (5.0)
- 徐脈	0	0	0	3 (1.4)	3 (1.6)	6 (2.7)
- 洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 動悸	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血管障害	4 (2.4)	0	0	6 (2.7)	6 (3.2)	13 (5.9)
- 低血圧	2 (1.2)	0	0	4 (1.8)	5 (2.7)	8 (3.6)
- 起立性低血圧	1 (0.6)	0	0	3 (1.4)	2 (1.1)	6 (2.7)
- ほてり	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0	4 (2.0)	18 (8.2)	14 (7.4)	36 (16.2)
- アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)	6 (2.7)	4 (2.1)	11 (5.0)
- 喘息	2 (1.2)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.6)	7 (3.2)
- 鼻出血	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.6)	6 (2.7)
- 咳嗽	0	0	0	4 (1.8)	1 (0.5)	5 (2.3)
- 口腔咽頭痛	0	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.8)
- 鼻漏	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.4)
- アデノイド肥大	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 過換気	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 鼻閉	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 上気道の炎症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 扁桃の炎症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
胃腸障害	6 (3.6)	1 (1.8)	14 (7.0)	32 (14.6)	57 (30.3)	90 (40.5)
- 腹痛	1 (0.6)	0	3 (1.5)	14 (6.4)	12 (6.4)	24 (10.8)
- 下痢	0	0	5 (2.5)	4 (1.8)	13 (6.9)	21 (9.5)
- 齲歯	3 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	5 (2.3)	8 (4.3)	19 (8.6)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	 Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	 0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	 0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
- 便秘	1 (0.6)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	11 (5.9)	15 (6.8)
- 嘔吐	0	0	2 (1.0)	5 (2.3)	7 (3.7)	11 (5.0)
- 口内炎	0	0	0	3 (1.4)	6 (3.2)	9 (4.1)
- 悪心	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	5 (2.7)	8 (3.6)
- 過敏性腸症候群	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 放屁	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.9)
- 腹部不快感	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 下腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 口唇炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 口内乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 食中毒	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 舌炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 口腔内痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 歯痛	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 胃粘膜病変	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 残存乳歯	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- 軟便	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.8)	1 (1.8)	4 (2.0)	9 (4.1)	30 (16.0)	39 (17.6)
- 湿疹	1 (0.6)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	6 (3.2)	8 (3.6)
- 蕁麻疹	0	0	0	2 (0.9)	6 (3.2)	8 (3.6)
- 汗疹	0	1 (1.8)	0	0	4 (2.1)	5 (2.3)
- そう痒症	0	0	1 (0.5)	0	3 (1.6)	4 (1.8)
- ざ瘡	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 接触性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 発疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.4)
- 皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 寒冷蕁麻疹	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 過角化	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 嵌入爪	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- ケロイド瘢痕	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 脂漏	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 皮脂欠乏症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (1.5)	10 (4.6)	9 (4.8)	21 (9.5)
- 関節痛	0	0	0	2 (0.9)	4 (2.1)	6 (2.7)
- 筋肉痛	0	0	0	4 (1.8)	2 (1.1)	6 (2.7)
- 成長痛	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 四肢痛	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	3 (1.4)
- 背部痛	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
- 頚部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 足底筋膜炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 側弯症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	4 (2.4)	0	0	3 (1.4)	4 (2.1)	11 (5.0)
- 遺尿	4 (2.4)	0	0	3 (1.4)	2 (1.1)	9 (4.1)
- 夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	 Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	 0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	 0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
- 頻尿	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.8)
- 乳房腫瘤	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 月経困難症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 不規則月経	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 陰部そう痒症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	2 (1.0)	10 (4.6)	15 (8.0)	26 (11.7)
- 倦怠感	1 (0.6)	0	1 (0.5)	3 (1.4)	10 (5.3)	15 (6.8)
- 発熱	0	0	1 (0.5)	4 (1.8)	6 (3.2)	9 (4.1)
- 口渇	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.4)
- 疲労	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 無力症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 異常感	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 熱感	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.2)	0	1 (0.5)	25 (11.4)	17 (9.0)	37 (16.7)
- 血圧低下	0	0	0	12 (5.5)	10 (5.3)	18 (8.1)
- 心電図 QT 延長	0	0	0	2 (0.9)	2 (1.1)	4 (1.8)
- 体重増加	0	0	0	4 (1.8)	0	4 (1.8)
- 血圧上昇	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 心拍数減少	0	0	0	3 (1.4)	2 (1.1)	3 (1.4)
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
- 尿中血陽性	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 好中球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 血小板数減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 白血球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- リンパ球百分率減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.2)	1 (1.8)	7 (3.5)	16 (7.3)	23 (12.2)	52 (23.4)
- 擦過傷	2 (1.2)	0	2 (1.0)	5 (2.3)	5 (2.7)	14 (6.3)
- 節足動物刺傷	0	0	2 (1.0)	3 (1.4)	5 (2.7)	9 (4.1)
- 挫傷	0	0	0	2 (0.9)	6 (3.2)	8 (3.6)
- 靭帯捻挫	2 (1.2)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.1)	7 (3.2)
- 凍瘡	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)
- 鎖骨骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)
- 手骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
- 引っかき傷	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 創傷	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 熱傷	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
- 口唇損傷	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 前腕骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 熱射病	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 関節脱臼	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 裂傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
- 爪裂離	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 刺創	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 外傷性血腫	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 口腔内損傷	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 眼外傷	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 靭帯損傷	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 四肢損傷	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 上肢骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 剥離骨折	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- 眼瞼挫傷	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)

[a] N for S-877503 means the number of patients who received S-877503 in the A3122 study.
[b] N for 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg means the number of patients who received the dose at least once in the safety population.
Note This table is summarized based on the information of the dose at onset.

[出典：5.3.5.2-06 Table 14.3.1.2.2.1j]

表 2.7.6.20-15 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	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
全体	31 (18.8)	1 (1.8)	21 (10.6)	72 (32.9)	92 (48.9)	156 (70.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 貧血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.4)
- 食欲減退	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 食欲亢進	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
精神障害	4 (2.4)	0	4 (2.0)	7 (3.2)	10 (5.3)	22 (9.9)
- 中期不眠症	3 (1.8)	0	3 (1.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	10 (4.5)
- 無為	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.4)
- 初期不眠症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 不眠症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
- 易刺激性	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 感情不安定	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 激越	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 怒り	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 不快気分	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 気力低下	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 悪夢	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 睡眠障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 適応障害	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 自傷行動	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害	19 (11.5)	1 (1.8)	17 (8.5)	44 (20.1)	69 (36.7)	128 (57.7)
- 傾眠	19 (11.5)	1 (1.8)	12 (6.0)	41 (18.7)	60 (31.9)	120 (54.1)
- 頭痛	0	0	5 (2.5)	7 (3.2)	11 (5.9)	21 (9.5)
- 浮動性めまい	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.7)	6 (2.7)
- 体位性めまい	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.8)
- 感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 意識レベルの低下	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	 Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	 0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	 0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
- 鎮静	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 起立不耐性	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 刺激反応低下	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 乗物酔い	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.6)	0	0	4 (1.8)	5 (2.7)	9 (4.1)
- 徐脈	0	0	0	3 (1.4)	3 (1.6)	6 (2.7)
- 洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血管障害	4 (2.4)	0	0	6 (2.7)	6 (3.2)	13 (5.9)
- 低血圧	2 (1.2)	0	0	4 (1.8)	5 (2.7)	8 (3.6)
- 起立性低血圧	1 (0.6)	0	0	3 (1.4)	2 (1.1)	6 (2.7)
- ほてり	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	3 (1.4)
- 鼻出血	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
- 咳嗽	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.6)	0	2 (1.0)	7 (3.2)	9 (4.8)	16 (7.2)
- 腹痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)	5 (2.3)	3 (1.6)	8 (3.6)
- 悪心	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.4)
- 便秘	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)
- 下痢	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
- 口内乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 口内炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 嘔吐	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)	7 (3.2)
- 遺尿	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)	0	6 (2.7)
- 頻尿	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	0	6 (2.7)	12 (6.4)	18 (8.1)
- 倦怠感	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)	10 (5.3)	13 (5.9)
- 口渇	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.4)
- 疲労	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
- 発熱	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (0.9)
- 無力症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 熱感	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.2)	0	0	21 (9.6)	13 (6.9)	31 (14.0)
- 血圧低下	0	0	0	12 (5.5)	10 (5.3)	18 (8.1)
- 心電図 QT 延長	0	0	0	2 (0.9)	2 (1.1)	4 (1.8)
- 心拍数減少	0	0	0	2 (0.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
- 体重増加	0	0	0	3 (1.4)	0	3 (1.4)
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- 血圧上昇	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 尿中血陽性	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
- 好中球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 血小板数減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Ongoing from A3122 S-877503 N=165 [a] n (%)	 Placebo N=57 n (%)	A3131 0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	 0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	 0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	All Doses N=222 n (%)
- リンパ球百分率減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)

[a] N for S-877503 means the number of patients who received S-877503 in the A3122 study.
[b] N for 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg means the number of patients who received the dose at least once in the safety population.
Note This table is summarized based on the information of the dose at onset.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.3.2.2.1j]

(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はなかった.

その他の重篤な TEAE の要約を表 2.7.6.20-16 に，重篤な TEAE の詳細を，表 2.7.6.20-17 ～表 2.7.6.20-22 に示す．重篤な TEAE は 6 例に 8 件 (便秘 2 件，アデノイド肥大，脱水，異常感，虫垂炎，残存乳歯，齲歯が各 1 件) 発現した．投与中止後に重篤と判断されたアデノイド肥大を除く 7 件はいずれも治験薬の投与量を変更することなく投与継続中に回復した．また，全て治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

表 2.7.6.20-16 重篤な TEAE の一覧

被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [a]/ 持 続日数 [b]/ 発現時期	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
8CB201	Male / 11 Asian 140	アデノイド肥大 (アデノイド増殖症)	2 mg	146 4 事後観察	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
8DM211	Female / 9 Asian 373	脱水 (脱水)	2 mg	272 4 治療期	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
8EC101	Male / 8 Asian 371	異常感 (気分不良)	5 mg	258 15 治療期	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
8FQ201	Female / 12 Asian 370	便秘 (便秘の悪化)	2 mg	42 61 治療期	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		便秘 (便秘の悪化)	2 mg	346 4 治療期	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
8GB203	Male / 7 Asian 332	虫垂炎 (急性虫垂炎)	2 mg	15 7 治療期	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
8GK205	Male / 12 Asian 364	残存乳歯 (残存乳歯)	---	−34 154 (先行試験)	Mild Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		齲歯 (う歯)	1 mg	7 114 治療期	Mild Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1

[b] 転帰確認日−発現日

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Listing 16.2.7.3.1j]

表 2.7.6.20-17　重篤な TEAE 発現例の詳細 (アデノイド肥大)

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時用量	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
8CB201	Male 11 Asian 140	中耳炎 (中耳炎)	---	−28 33	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		咽頭炎 (急性咽頭炎)	2 mg	20 5	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		気管支炎 (急性気管支炎)	2 mg	31 13	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		咽頭炎 (急性咽頭炎)	4 mg	116 51	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		アデノイド肥大 (アデノイド増殖症)	2 mg	146 4	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[既往歴]
なし
[合併症]
Adenoidal hypertrophy, Eczema asteatotic, Rhinitis, Oppositional defiant disorder

[併用薬・併用療法] [c]
ムコトロン錠，ヒルドイドソフト軟膏

[経過]
−63 日　　先行試験用治験薬　投与開始
−1 日　　先行試験用治験薬　投与終了
[redacted] (投与 1 日目) 長期試験用治験薬　投与開始
投与 48 日目　他院耳鼻科にて，アデノイドの指摘があり，当院へ紹介受診予定となった.
投与 77 日目　慢性鼻炎，中耳炎などを繰り返しており，アデノイドが影響している可能性もあるため，今後当院にてアデノイドに対しての手術実施を検討することとなった.
投与 133 日目　長期試験は，治験薬の効果不十分にて中止と判断し，治療期治験薬 4 mg 投与終了.
投与 150 日目　Visit 20 対応にて代諾者に電話連絡したところ，投与 146 日目夕刻から投与 150 日目午前まで，アデノイド摘出の手術のため，当院に入院していたことが判明した．手術は投与 147 日目に行われ，投与 150 日目夕刻時点で退院済，被験者の体調に特に問題がないことを電話にて確認した．当院の主治医に情報提供依頼中.

[治験担当医師コメント]
アデノイド肥大に対する手術に伴い入院しているため重篤と判断した.
アデノイド肥大は治験参加中に明らかとなったが，アデノイド肥大の発生機序を考慮した場合，明らかに治験参加前から存在していたと考えられる.
当該手術は手術の緊急性はないがいずれかの時期に手術実施予定であり，被験者の学校生活を考慮し夏休み期間を利用して今回の手術実施に至った.
アデノイド肥大が悪化したため実施したのではなく，治験薬との因果関係はないと判断した.

[治験依頼者の見解]
本治験薬の薬理作用上関与は否定的であり，本事象を原因として症状を繰り返していたと報告されていることから，本事象は偶発症と考えられ，治験薬との関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日
[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 5.3.5.2-06 Table 12.3-6]

表 2.7.6.20-18　重篤な TEAE 発現例の詳細 (脱水)

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時 用量	発現までの 日数 [a]/ 持 続日数 [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
8DM211	Female 9 Asian 373	汗疹 (汗疹)	2 mg	52 46	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		胃腸炎 (急性胃腸炎)	2 mg	272 4	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		脱水 (脱水)	2 mg	272 4	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
[既往歴] なし [合併症] Eczema, Headache, Parotitis, Rhinitis allergic						
[併用薬・併用療法] [c] カロナール錠						
[経過] −63 日　先行試験用治験薬　投与開始 −1 日　先行試験用治験薬　投与終了 [redacted] (投与 1 日目) 長期試験用治験薬　投与開始 投与 273 日目　母から電話連絡あり，投与 272 日目夕から脱水と嘔吐があり，B 病院小児科を受診し，加療のため入院となった旨報告を受けた. 投与 276 日目　当院に受診．投与 272 日目から嘔気，顔面蒼白症状があり B 病院小児科を受診し，急性胃腸炎と診断された．急性胃腸炎による脱水症状があり入院となったが，補液治療により回復し投与 276 日目に退院した旨，母から聴取した．投与 272 日目は食事摂取不可であったため，治験薬は未服薬となったが，投与 273 日目から内服再開していた.					
[治験担当医師コメント] 急性胃腸炎に伴う事象である為，治験薬との因果関係は否定できると考えられる.						
[治験依頼者の見解] IB に記載のある通り嘔吐・下痢や口内乾燥は本治験薬にて発現頻度が高い事象として知られているが，今回の事象は急性胃腸炎による嘔吐とともに (下痢は不明) 発現しているため, 急性胃腸炎の嘔吐による脱水と考えるのが自然であり，本治験薬の関連は否定される.						

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日
[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 5.3.5.2-06 Table 12.3-7]

表 2.7.6.20-19　重篤な TEAE 発現例の詳細 (異常感)

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時用量	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
8EC101	Male 8 Asian 371	傾眠 (傾眠)	---	−63 433	Moderate Not serious Related	Dose reduced No Recovered/resolved
		擦過傷 (擦過傷 [顔面])	3 mg	70 63	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		齲歯 (齲歯)	4 mg	214 52	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		頭痛 (頭痛)	5 mg	248 79	Mild Not serious Related	Dose reduced Yes Recovered/resolved
		異常感 (気分不良)	5 mg	258 15	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		胃腸炎 (感染性胃腸炎)	5 mg	259 14	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		自律神経失調 (自律神経失調)	4 mg	299 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[既往歴]
なし
[合併症]
Chronic sinusitis, Dermatitis atopic, Rhinitis allergic, Seasonal allergy, Ligament injury

[併用薬・併用療法] [c]
歯科治療

[経過]
−63 日　　先行試験用治験薬　投与開始
−1 日　　先行試験用治験薬　投与終了
[redacted] (投与 1 日目) 長期試験用治験薬　投与開始
投与 258 日目　「気持ち悪い (気分不良)」と訴え，夕食から食欲の減退がみられた．
投与 259 日目　気分不良，体温上昇 (平熱 35.7℃ に対し最高 36.7℃)，倦怠感を訴え，学校を休んだと母親より連絡あり．経過観察とした．治験薬の投与量は変更せず．受診を希望され，明日受診予定とした．
投与 260 日目　17 時 30 分頃，規定外来院で当科受診．KT : 36.4℃　BP : 116/79　P : 70　BW : 43.5 kg (投与 245 日目から変化なし) 本日も状態変わらず，学校を休んだとのこと．治験薬を 5 mg に増量した後から頭痛が続いていたため，治験薬減量とした (5 mg→4 mg へ変更)．また，頭痛時頓服としてカロナール錠 300 mg を処方した．食事は少量であるが摂取できており，水分摂取に問題はないことを確認した．
投与 261 日目　17 時 30 分頃，母親より情報提供あり．朝 : 治験薬 (4 mg)，カロナール錠 300 mg を服用．がんばって登校したが，疲れて帰宅した．とても静かな様子で，いつものようににぎやかでない．頭痛は夕方から再出現した．状態に変化がなく心配であるとのこと．近医の小児科を受診すること，頭痛に対して再度カロナールを使用するように指示した．
投与 262 日目　母親より情報提供あり．朝 : 治験薬 (4 mg) を服用．他院を受診．食欲減退に対し，補液 (ラクテック注 500 mL) による治療が実施された．血液検査上で炎症反応などの異常は認められず，症状の原因は不明とされた．他院担当医に入院をすすめられ，本人と母の意思で入院を希望し，入院加療となったとのこと．治験薬は安全確保のため飲めない場合は SKIP 可と指示した．
投与 263 日目　母親より情報提供あり．朝 : 治験薬 (4 mg) を服用．食欲減退の症状は続いているが，水分とヨーグルトは食べられていると．
投与 266 日目　母より情報提供あり．本日退院．朝，治験薬の服用忘れあり．昼食を完食でき，元気が戻ってき

	たとのこと．他院担当医より telにて情報提供あり．一般細菌検査(投与262日目*実施)で「大腸菌O1」が検出されたが，症状はなく事象の原因となったかは不明 投与262日目*の補液による治療以外，本日まで特に処置や治療は実施しなかったとのこと．
投与 268 日目	他院より診療情報提供書を入手．補液，検査結果の詳細及び入院時の状態を確認．軟便はみられるが，大腸菌 O1 が食欲減退の原因とは考えにくいとの他院担当医の見解を確認した．食欲減退は，気分不良が起因となって発現した症状であると判断し，事象名を「気分不良」と修正する．また，倦怠感についても「気分不良」の随伴症状であると判断．
[治験担当医師コメント] ・同用量で長期間継続投与しており，入院中も服薬を継続したにもかかわらず速やかに事象が改善したこと ・他の細菌やウイルス感染，暑さなど環境による影響の疑いも否定できないこと 上記理由から，明確な原因は不明であるが治験薬との因果関係も事実上考えにくく，「治験薬との因果関係はない」と判断した．	
[治験依頼者の見解] 合併症である感染性胃腸炎の関与が推定されることに加え，長期服用下の急性発症，継続下の速やかな回復転帰より本治験薬の関与は否定してよいと考える．	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日
[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 5.3.5.2-06 Table 12.3-8]

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.20-20　重篤な TEAE 発現例の詳細 (便秘 2 件)

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時用量	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
8FQ201	Female 12 Asian 370	胃腸炎 (感染性胃腸炎)	2 mg	20 3	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		胃腸炎 (感染性胃腸炎)	2 mg	35 6	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		便秘 (便秘の悪化)	2 mg	42 61	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		便秘 (便秘の悪化)	2 mg	315 2	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		便秘 (便秘の悪化)	2 mg	346 4	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[既往歴]
なし
[合併症]
Autonomic nervous system imbalance, Constipation, Headache

[併用薬・併用療法] [c]
ビオフェルミン配合散，強力ポステリザン軟膏，カロナール細粒 20%，重質酸化マグネシウム細粒，ガスモチン散 1%，ピコスルファートナトリウム

[経過]

−63 日	先行試験用治験薬　投与開始
−50 日	先行試験用治験薬　投与終了
[redacted] (投与 1 日目)	長期試験用治験薬　投与開始
投与 35 日目	有害事象「感染性胃腸炎」発現．随伴症状である下痢を止めるため，合併症の便秘で使用していたガスモチン散，重質酸化マグネシウム細粒，ピコスルファートナトリウムを中止．
投与 42 日目	腹痛・吐気により受診，腹部 X-P 実施．便塊認め浣腸促すも被験者の同意得られず，経過観察．有害事象「便秘の悪化」と判断．
投与 43 日目	中止していたガスモチン散，重質酸化マグネシウム細粒，ピコスルファートナトリウムを再開し様子をみる．
投与 46 日目	腹痛・吐気で再受診．食事が取れていないため点滴を施行．
投与 47 日目	腹部エコーを実施．直腸に 8 cm 以上の便塊あり．経過観察．
投与 50 日目	V7 のため来院. 腹部エコー実施. 便塊が大きくなっているため浣腸施行. 全て摘出できなかったため投与53日目* 予約を取り経過観察.
投与 53 日目	症状は軽快しているものの，腹部エコーでの便塊変わらず．O 病院に紹介．
投与 66 日目	O 病院にて受診．摘便・浣腸を本人が拒否したため，投与 43 日目に投与再開した薬剤を増量し経過観察する旨を保護者から電話にて聴取．本治験の継続ついては問題なしと判断．
投与 70 日目	V8 のため来院．触診による便塊は見られるものの，様子は特に変化なし．
投与 90 日目	O 病院受診の際，腹痛・吐気を訴え，処置を促すも被験者が拒否．麻酔下の摘便を希望したため入院となった経緯を保護者から電話にて聴取．治験薬については服薬したことを聴取．
投与 91 日目	午前中に検査，午後麻酔下で摘便施行．担当医より，投与 94 日目の検査の結果により，摘便の再施行を行うか判断する予定であることを確認．また，自力での排便コントロールができるよう薬剤の調整を行うため，入院処置となった旨を保護者から電話にて確認．
投与 94 日目	腹部 X-P 実施．保護者に電話にて状態確認．現時点での被験者の容体は安定しているが入院は継続し，今後の方針は投与95 日目午前に説明があるとのこと．
投与 95 日目	担当医より，便塊が取りきれていない為，摘便を 投与96日目* に再施行し，施行後の検査で退院日決定する旨，保護者に説明されたことを確認．
投与 96 日目	麻酔下で摘便再施行．

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与 98 日目	腹部 X-P 実施．外出許可取得の上，当院来院．V9 来院.
投与 99～100 日目	自宅での排便コントロールができるか確認の為，外泊 (自宅).
投与 101 日目	腹部 X-P 実施．自宅での排便コントロールが出来たことが確認された.
投与 103 日目	退院.
投与 350 日目	15:00 頃，以下について保護者から電話にて聴取．投与 349 日目，O 病院での通常受診の際，投与 346 日目より胃部不快感が有ると被験者は訴え，触診により便塊を確認．腸の器質的異常の有無を確認する検査を実施するため入院．本日の午前に検査終了し，午後に退院したとのこと．治験分担医師より詳細を確認するため O 病院担当医師に連絡したが，不在のため詳細は入手できず．現時点の情報では検査を目的とした入院であるため，重篤な有害事象には該当しないと判断.
投与 354 日目	治験分担医師より O 病院担当医師に連絡し情報を聴取．入院中に本事象への治療効果を否定できない処置が実施されていた旨を察知した為，重篤な有害事象と判断した.

[治験担当医師コメント]
便秘 1 回目
有害事象「感染性胃腸炎」により排便コントロールが乱れた為に起こった事象であるため，治験薬との関連はなく，治験継続にも問題がないと判断.
便秘 2 回目
テスト勉強による夜更かし等の生活習慣 (排便習慣) の変化による便秘の悪化である. 治験参加前より便秘に対する治療を受けているにも関わらず度々入退院を繰り返していたことから，生活習慣等の環境変化により容易に便塊が生じ，便秘が悪化する被験者の体質に起因するものと判断できるため，治験薬との関連はなく，治験継続にも問題がないと判断.

[治験依頼者の見解]
便秘 1 回目
「便秘」は本治験薬に common にみられる副作用であり (IB appendix3)，浣腸さらに 2 回の麻酔下摘便処置を有するほどの重症な同事象の悪化は本治験薬の関与を疑わせる．しかし，今回の事象は治験開始前からの合併症である「便秘」が緩下剤の中止を契機に「悪化」しており，このことが主要因と説明しうるため，本治験薬の関連は否定的である.
便秘 2 回目
本治験薬投与と時間的関連性はあり，「便秘」は本治験薬に common にみられる副作用であること (IB appendix3), 今回は緩下剤投与中にも関わらず発現していることより治験薬の関連が疑われるが，既往症・基礎疾患として高頻度に入退院を要する重度の便秘症の患者であり，治験開始前より発現している本事象の再発で説明可能であることを加味すると，本治験薬の関連はおそらくないであろうと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日
[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 5.3.5.2-06 Table 12.3-9]

表 2.7.6.20-21　重篤な TEAE 発現例の詳細 (虫垂炎)

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時用量	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
8GB203	Male 7 Asian 332	虫垂炎 (急性虫垂炎)	2 mg	15 7	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[既往歴]
なし
[合併症]
Constipation, Otitis media, Rhinitis allergic

[併用薬・併用療法] [c]
プランルカスト

[経過]
−63日　　先行試験用治験薬　投与開始
−1日　　先行試験用治験薬　投与終了
[redacted] (投与1日目) 長期試験用治験薬　投与開始
投与15日目　被験者が午前2時より右下腹部痛・嘔気・発熱を訴え，近医へ受診．採血施行．WBC上昇あり．急性虫垂炎の疑いと診断され，当院の外科を紹介受診．外科にて腹部エコー施行．「腸間膜リンパ節炎疑い」と診断，フロモックス，プルゼニドが処方された．フロモックスのみ服用．同日，本治験のVisit 3を実施．帰宅後，腹痛が続くため，再来院し当院の外科を受診．腹部CTを実施し，「急性虫垂炎」と診断され，入院・虫垂切除手術が行われた．術後の抗生剤投与．本日は治験薬は，服用せず．
投与16日目　経過良好にて昼より食事開始．
投与17日目　排便，排ガスあり．経過良好．治験薬を再開．(2 mg/日，午後服薬指示)
投与 18 日目　経過良好のため，退院．

[治験担当医師コメント]
治験薬との因果関係：虫垂に糞石があり，それによる虫垂炎である．本治験薬の作用機序からは虫垂の石を発生させることは考えにくいため，治験薬との因果関係はないとする．
事象名：病理組織学的報告書 (検査日：投与 15 日目，報告日：投与 17 日目) から急性蜂窩織炎性虫垂炎の像が認められる結果が出ているが，急性虫垂炎の区分を特定したものであり，事象名は「急性虫垂炎」とする．

[治験依頼者の見解]
事象の発症病理学的に偶発症と考えられ，本剤との因果は否定される．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日
[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 5.3.5.2-06 Table 12.3-10]

表 2.7.6.20-22　重篤な TEAE 発現例の詳細 (残存乳歯，齲歯)

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時用量	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
8GK205	Male 12 Asian 364	残存乳歯 (残存乳歯)	---	−34 154	Mild Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		齲歯 (う歯)	1 mg	7 114	Mild Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		上気道感染 (上気道感染)	3 mg	22 17	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		上気道感染 (上気道感染)	3 mg	125 ---	Mild Not serious Not related	Dose not changed No ---

[既往歴]
なし
[合併症]
Dwarfism, Rhinitis allergic

[併用薬・併用療法] [c]
なし

[経過]
−62 日　　先行試験用治験薬　投与開始
−1 日　　先行試験用治験薬　投与終了
[redacted] (投与 1 日目) 長期試験用治験薬　投与開始
投与 7 日目　抜歯のため入院予定であったが，被験者より乳歯が脱落したため入院の必要はないとの申し出あり．入院の中止．同日，当院歯科口腔外科を受診し，右下 6 にう歯を認める．また，右下 E のわずかな欠片残存を認める．
投与 49 日目　左上 5 部に乳歯欠片の付着，上顎 2 部の隣接面にう歯を認める．
投与 86 日目　左下 6 部にう歯を認める．代諾者 (母) および被験者より，全身麻酔での抜歯・う歯治療を希望された．
投与 119 日目　残存乳歯抜歯およびう歯治療目的にて入院．
投与 120 日目　全身麻酔下にて，残存乳歯の抜歯およびう歯治療を実施．その際，併用禁止薬であるセボフルラン，イソゾール注射用 0.5 g，アルチバ静注用 2 mg を使用．
投与 121 日目　状態良好につき退院．本日をもって回復と診断する．

[治験担当医師コメント]
残存乳歯は，成長に伴う永久歯の萌出により，被験者が患部の不快感を訴えたこと，う歯は，食生活やブラッシング方法の問題が原因である．よって，治験薬との因果関係はないと判断される．

[治験依頼者の見解]
残存乳歯：
本治験薬との時間的関連性は考えにくく，偶発症と考えられ，治験薬の関連は否定される．
う歯：
発現部位は残存乳歯のある区域と一致しており，事象は歯列不正により発現しやすいこと，食習慣やブラッシング方法の口腔内衛生の影響が大きいことから，本治験薬の関連は否定される．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日
[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 5.3.5.2-06 Table 12.3-11]

(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 2.7.6.20-23 に示す.

治験薬の投与中止に至った TEAE は，傾眠が 7 例，睡眠障害，適応障害，心電図 QT 延長，倦怠感，中期不眠症，遺尿が各 1 例であった．全てが治験薬との因果関係ありと判定された．いずれも軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止は要したものの，その他の処置を要することなく回復した.

表 2.7.6.20-23　投与中止に至った TEAE の一覧

被験者 ID	性別/人種	年齢 (歳)	投与期間 (日)[a]	発現時投与量	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
8AB105	男/アジア人	10	28	3 mg	睡眠障害 [睡眠障害]	16	回復	12	軽度	中止	関連あり
8BA207	男/アジア人	9	105	1 mg	傾眠 [眠気]	2	回復	108	中等度	中止	関連あり
8CH202	男/アジア人	13	224	4 mg	傾眠 [眠気]	57	回復	171	中等度	中止	関連あり
8DL209	男/アジア人	13	19	2 mg	適応障害 [適応障害]	5	回復	24	中等度	中止	関連あり
8DM201	女/アジア人	7	202	1 mg	心電図 QT 延長 [Qtc 延長]	196	回復	7	軽度	中止	関連あり
8DQ202	男/アジア人	10	140	2 mg	傾眠 [眠気]	9	回復	133	中等度	中止	関連あり
8DQ203	男/アジア人	8	41	1 mg	傾眠 [眠気]	2	回復	42	中等度	中止	関連あり
8DT105	男/アジア人	13	111	5 mg	倦怠感 [倦怠感]	78	回復	34	中等度	中止	関連あり
8ED206	男/アジア人	9	112	---	傾眠 [眠気]	−39	回復	151	中等度	中止	関連あり
8FB206	男/アジア人	8	15	1 mg	傾眠 [眠気]	2	回復	21	中等度	中止	関連あり
8FK204	男/アジア人	6	56	1 mg	中期不眠症 [夜間中途覚醒]	45	回復	19	中等度	中止	関連あり
8GJ101	女/アジア人	7	83	1 mg	傾眠 [眠気]	3	回復	81	中等度	中止	関連あり
8HB201	男/アジア人	8	28	2 mg	遺尿 [夜尿症]	9	回復	20	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 5.3.5.2-06 Listing 16.2.7.4.1j]

(F) 特に注目すべき有害事象

海外で実施された試験で鎮静に関連する TEAE として特に注目し，かつ本治験でも報告された傾眠，過眠症及び鎮静を，特に注目すべき有害事象とした．

鎮静に関連する TEAE について，傾眠の発現状況を表 2.7.6.20-24 に，過眠症の発現状況を表 2.7.6.20-25 に，鎮静の発現状況を表 2.7.6.20-26 に示す．

先行試験で傾眠が発現し本治験でも継続して経過観察した症例数は，先行試験での投与群別に，S-877503 群で 165 例中 20 例，プラセボ群で 57 例中 1 例であった．いずれも軽度又は中等度であった．1 例が本治験期間中に投与中止となったが，6 例が投与量減量，14 例が投与量を変更することなく治験を継続した．また，19 例が回復，2 例が軽快した．治験薬との因果関係は，21 例中 20 例で関連ありと判断された．

本治験期間中の傾眠の発現例数は，発現時用量 (体重換算用量) 別に，0.04 mg/kg で 199 例中 12 例 (6.0%), 0.08 mg/kg で 219 例中 43 例 (19.6%), 0.12 mg/kg で 188 例中 65 例 (34.6%) であり，高用量投与時ほど発現率が高かった．また，投与開始後 7 週以内の発現が最も多かった．いずれも軽度又は中等度であった．投与中止となった症例もあった (発現時用量 0.04 mg/kg で 12 例中 3 例，同様に 0.08 mg/kg で 43 例中 2 例，0.12 mg/kg で 65 例中 1 例) が，その他の症例では投与量を減量して治験を継続又は投与量を変更することなく治験を継続した．本治験で傾眠を発現した 120 例のうち 117 例が回復，2 例が軽快し，1 例は未回復であった．治験薬との因果関係は，120 例中 113 例で関連ありと判断された．なお，未回復の 1 例は治験薬との因果関係が否定された．

先行試験での過眠症の発現はなかった．本治験期間中の過眠症の発現例数は 222 例中 2 例 (0.9%) であり，発現時用量 (体重換算用量) はいずれも 0.12 mg/kg であった．いずれも軽度であり，投与量を変更することなく治験を継続し，回復した．発現時期はいずれも投与後 31 週超 39 週以内であった．治験薬との因果関係は，いずれも関連なしと判断された．

先行試験での鎮静の発現はなかった．本治験期間中の鎮静の発現例数は 222 例中 1 例 (0.5%) であり，発現時用量 (体重換算用量) は 0.12 mg/kg であった．軽度であり，投与量を減量して治験を継続し，回復した．発現時期は投与後 31 週超 39 週以内であった．治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

表 2.7.6.20-24 鎮静に関連する TEAE の発現状況 (傾眠) (発現時体重換算用量別)

	Ongoing from A3122		A3131			All Doses
	S-877503 N=165 [a] n (%)	Placebo N=57 n (%)	0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	N=222 n (%)
Patients with any TEAE	57 (34.5)	8 (14.0)	73 (36.7)	137 (62.6)	162 (86.2)	215 (96.8)
傾眠の発現症例 (TEAE)	20 (12.1)	1 (1.8)	12 (6.0)	43 (19.6)	65 (34.6)	127 (57.2)
重症度別						
Severe	0	0	0	0	0	0
Moderate	4 (2.4)	0	3 (1.5)	4 (1.8)	5 (2.7)	16 (7.2)
Mild	16 (9.7)	1 (1.8)	9 (4.5)	39 (17.8)	60 (31.9)	111 (50.0)
治験薬の処置別						
Drug withdrawn	1 (0.6)	0	3 (1.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	7 (3.2)
Dose reduced	6 (3.6)	0	3 (1.5)	19 (8.7)	35 (18.6)	59 (26.6)
Dose not changed	13 (7.9)	1 (1.8)	6 (3.0)	22 (10.0)	29 (15.4)	61 (27.5)
Not applicable	0	0	0	0	0	0
発現時期別 [c]						
<= 7W	---	---	12 (6.0)	35 (16.0)	36 (19.1)	83 (37.4)
7W < to <= 15W	---	---	0	3 (1.5)	9 (5.0)	12 (5.7)
15W < to <= 23W	---	---	0	0	9 (5.3)	9 (4.6)
23W < to <= 31W	---	---	0	2 (1.1)	12 (7.5)	14 (7.7)
31W < to <= 39W	---	---	0	2 (1.2)	6 (3.9)	8 (4.6)
39W < to <= 47W	---	---	0	2 (1.2)	6 (4.1)	8 (4.8)
47W <to <= 51W	---	---	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
51W <	---	---	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Taper Phase	---	---	0	0	0	0
Follow-up Phase	---	---	0	0	0	0
転帰別						
Fatal	0	0	0	0	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0
Not recovered/not resolved	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Recovering/resolving	2 (1.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)
Recovered/resolved	18 (10.9)	1 (1.8)	12 (6.0)	42 (19.2)	63 (33.5)	122 (55.0)
Unknown	0	0	0	0	0	0
因果関係別						
Yes	19 (11.5)	1 (1.8)	12 (6.0)	41 (18.7)	60 (31.9)	120 (54.1)

[a] N for S-877503 means the number of patients who received S-877503 in the A3122 study.

[b] N for 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg means the number of patients who received the dose at least once in the safety population.

[c] 発現時期別の発現率は，各発現時期に治験薬を投与されている症例数を分母として算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.3.1.3.1j, Table 14.3.1.4.1j, Table 14.3.1.5.1j, Table 14.3.1.9.1j, Table 14.3.2.2.1j]

表 2.7.6.20-25　鎮静に関連する TEAE の発現状況 (過眠症) (発現時体重換算用量別)

	Ongoing from A3122		A3131			All Doses
	S-877503 N=165 [a] n (%)	Placebo N=57 n (%)	0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	N=222 n (%)
Patients with any TEAE	57 (34.5)	8 (14.0)	73 (36.7)	137 (62.6)	162 (86.2)	215 (96.8)
過眠症の発現症例 (TEAE)	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
重症度別						
Severe	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
治験薬の処置別						
Drug withdrawn	0	0	0	0	0	0
Dose reduced	0	0	0	0	0	0
Dose not changed	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
Not applicable	0	0	0	0	0	0
発現時期別 [c]						
<= 7W	---	---	0	0	0	0
7W < to <= 15W	---	---	0	0	0	0
15W < to <= 23W	---	---	0	0	0	0
23W < to <= 31W	---	---	0	0	0	0
31W < to <= 39W	---	---	0	0	2 (1.3)	2 (1.1)
39W < to <= 47W	---	---	0	0	0	0
47W <to <= 51W	---	---	0	0	0	0
51W <	---	---	0	0	0	0
Taper Phase	---	---	0	0	0	0
Follow-up Phase	---	---	0	0	0	0
転帰別						
Fatal	0	0	0	0	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0
Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0
Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0
Recovered/resolved	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.9)
Unknown	0	0	0	0	0	0
因果関係別						
Yes	0	0	0	0	0	0

[a] N for S-877503 means the number of patients who received S-877503 in the A3122 study.

[b] N for 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg means the number of patients who received the dose at least once in the safety population.

[c] 発現時期別の発現率は，各発現時期に治験薬を投与されている症例数を分母として算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.3.1.3.1j, Table 14.3.1.4.1j, Table 14.3.1.5.1j, Table 14.3.1.9.1j, Table 14.3.2.2.1j]

表 2.7.6.20-26 鎮静に関連する TEAE の発現状況 (鎮静) (発現時体重換算用量別)

	Ongoing from A3122		A3131			All Doses
	S-877503 N=165 [a] n (%)	Placebo N=57 n (%)	0.04 mg/kg N=199 [b] n (%)	0.08 mg/kg N=219 [b] n (%)	0.12 mg/kg N=188 [b] n (%)	N=222 n (%)
Patients with any TEAE	57 (34.5)	8 (14.0)	73 (36.7)	137 (62.6)	162 (86.2)	215 (96.8)
鎮静の発現症例 (TEAE)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
重症度別						
Severe	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
治験薬の処置別						
Drug withdrawn	0	0	0	0	0	0
Dose reduced	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Dose not changed	0	0	0	0	0	0
Not applicable	0	0	0	0	0	0
発現時期別 [c]						
<= 7W	---	---	0	0	0	0
7W < to <= 15W	---	---	0	0	0	0
15W < to <= 23W	---	---	0	0	0	0
23W < to <= 31W	---	---	0	0	0	0
31W < to <= 39W	---	---	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
39W < to <= 47W	---	---	0	0	0	0
47W <to <= 51W	---	---	0	0	0	0
51W <	---	---	0	0	0	0
Taper Phase	---	---	0	0	0	0
Follow-up Phase	---	---	0	0	0	0
転帰別						
Fatal	0	0	0	0	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0
Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0
Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0
Recovered/resolved	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Unknown	0	0	0	0	0	0
因果関係別						
Yes	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

[a] N for S-877503 means the number of patients who received S-877503 in the A3122 study.
[b] N for 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.12 mg/kg means the number of patients who received the dose at least once in the safety population.
[c] 発現時期別の発現率は，各発現時期に治験薬を投与されている症例数を分母として算出した.
[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14.3.1.3.1j, Table 14.3.1.4.1j, Table 14.3.1.5.1j, Table 14.3.1.9.1j, Table 14.3.2.2.1j]

(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

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は，治験薬投与期間 (Week 1～Week 51) を通じてベースラインと比較して低値を示したものの，投与期間の長期化に伴って平均変化量 (絶対値) が増加することはなく，用量 (体重換算用量) との相関は明確には認められなかっ

た．以下に各項目の詳細を示す．

収縮期血圧の変化量の平均値は，Week 1 (−3.6 mmHg) から徐々に低下し Week 3 で最も低値 (−7.2 mmHg) となり，Week 4 (−6.5 mmHg)～Week 51 (−1.8 mmHg) にかけて徐々にベースライン値に戻る傾向が認められた．また，漸減期終了時 (Week 53) にはベースラインと比較して高値 (5.6 mmHg) となった．

拡張期血圧の変化量の平均値は，Week 2 で最も低値 (−6.2 mmHg) となり，Week 3～Week 7 には−6.1～−5.5 mmHg の範囲で特定の傾向なく推移し，Week 11～Week 51 には−4.7～−2.7 mmHg の範囲で特定の傾向なく推移した．また，漸減期終了時 (Week 53) にはベースラインと比較して高値 (3.0 mmHg) となった．

脈拍数の変化量の平均値は，Week 1 (−2.4 回/分) から徐々に低下し Week 3 で最も低値 (−9.1 回/分) となり，Week 4～Week 51 には−8.9～−5.2 回/分の範囲で特定の傾向なく推移した．また，漸減期終了時 (Week 53) にはベースラインと比較して高値 (1.0 回/分) となった．

血圧及び脈拍数に関連する TEAE (器官別大分類が心臓障害，血管障害又は臨床検査である TEAE を対象に該当する事象を選択) として，徐脈 (222 例中 6 例)，洞性徐脈 (同 2 例)，低血圧 (同 8 例)，起立性低血圧 (同 6 例)，血圧低下 (同 18 例) 及び血圧上昇 (同 3 例) が発現した (表 2.7.6.20-14 参照)．これらは先行試験から継続あるいは本治験の 0.08 mg/kg 又は 0.12 mg/kg 投与時に発現した．起立性低血圧 1 例 (中等度) を除いて全て軽度であった．いずれも投与を中止することなく治験を継続し，回復又は軽快した．血圧上昇 2 例を除いて，全て治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

(I) 体重及び身長

身長はベースライン及び Week 51 のみで測定したため治験期間中の推移は明らかではないが，Week 51 ではベースラインと比較して増加した．体重の平均値は治験期間 (Week 1～Week 53) を通じてベースラインと比較して高値を示し，投与期間の長期化に伴って平均変化量が増加したが，用量 (体重換算用量) との相関は明確には認められなかった．Week 51 でのベースラインからの平均変化量は，体重が 4.32 kg，身長が 5.43 cm であった．

体重及び身長に関連する TEAE として，体重増加 (222 例中 4 例) が発現した (表 2.7.6.20-14 参照)．これらはいずれも本治験期間中に発現し，発現時用量は 0.08 mg/kg であった．1 例が中等度，3 例が軽度であった．いずれも投与量を変更することなく治験を継続し，回復又は軽快した．4 例中 3 例が，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

(J) 心電図

治験薬の投与前後で，異常と判定された被験者数 (ベースライン : 221 例中 2 例，Week 51 : 159 例中 5 例) に大きな変化はなかった．

心拍数及び QTcB の平均値は，治験薬投与期間 (心電図検査実施期間 : Week 5～Week 51) を通じてベースラインと比較して低値を示した．一方，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び QTcF の平均値は，治験薬投与期間を通じてベースラインと比較して高値を示した．いずれも投与期間の長期化に伴って平均変化量 (絶対値) が増加することはなく，用量 (体重

換算用量) との相関は明確には認められなかった．また，漸減期終了時 (Week 53) にはこれらは概ねベースライン値付近に回復する傾向が認められた．

心電図に関連する TEAE (器官別大分類が心臓障害又は臨床検査である TEAE を対象に該当する事象を選択) として，房室ブロック (222 例中 1 例)，心室性期外収縮 (同 1 例)，心電図 QT 延長 (同 4 例)，心拍数減少 (同 3 例) が発現した (表 2.7.6.20-14 参照)．これらはいずれも本治験期間中に発現し，発現時用量は 0.08 mg/kg 又は 0.12 mg/kg であった．いずれも軽度であった．心電図 QT 延長の 1 例が治験薬投与を中止したが，その他はいずれも治験を継続した．なお，これらの TEAE は全て回復した．心室性期外収縮を除いて，全て治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

2.7.6.20.3 結論

有効性：

- ADHD-RS-IV 合計スコアは，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で，ベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた．ADHD-RS-IV 合計スコアの平均値は Week 11 まで経時的に減少 (改善) した後, 改善が維持され, Week 51 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 (95%信頼区間) は−9.1 (−10.6, −7.7) であった．

  年齢区分別 (6～12 歳，13 歳以上) の ADHD-RS-IV 合計スコアは，6～12 歳及び 13 歳以上のいずれの集団でも，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた．

  性別の ADHD-RS-IV 合計スコアは，男性，女性ともに Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた．
- ADHD-RS-IV の不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコアのいずれも，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で，ベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた．Week 51 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 (95%信頼区間) は−4.4 (−5.3, −3.5), 多動性-衝動性サブスケールスコアについては−4.7 (−5.4, −3.9) であった．

  年齢区分別 (6～12 歳，13 歳以上) では，6～12 歳及び 13 歳以上のいずれの集団でも，ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアは Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた．ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアは，6～12 歳の集団では Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で，13 歳以上の集団では Week 3 から Week 51 までの全ての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた．

  性別の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアは，男性，女性ともに Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた．
- Conners 3 サブスケールスコアのうち，不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコアは，Week 15 以降の

全ての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた. 素行障害サブスケールスコアは，改善する傾向にあった．反抗挑戦性サブスケールスコアは，ベースラインから有意に減少 (改善) したと考えられた.

- CGI-I 改善率は，Week 1 から Week 51 にかけて徐々に上昇した．Week 51 での CGI-I 改善率 (95%信頼区間) は 64.2% (56.2, 71.6) であった.
- CGI-S がベースラインと比較して最終観察時に悪化した症例は 222 例中 5 例 (2 段階悪化：1 例，1 段階悪化：4 例) であった．改善した症例は 121 例 (6 段階改善：1 例，4 段階改善：1 例，3 段階改善：14 例，2 段階改善：35 例，1 段階改善：70 例)，変化なしが 96 例であった.
- PGA 改善率は, Week 1 から Week 51 にかけて徐々に高くなる傾向が認められた. Week 51 での PGA 改善率 (95%信頼区間) は 64.2% (56.2, 71.6) であった.
- QCD 合計スコアは，Week 1 から Week 51 までの全ての評価時点で，ベースラインと比較して有意に増加 (改善) したと考えられた.

安全性：

- 治験期間中の死亡例はなかった.
- TEAE は，全体で 222 例中 215 例 (96.8%) に 1164 件発現した．発現時用量 (体重換算用量) 別の TEAE は，0.04 mg/kg で 199 例中 73 例 (36.7%) に 109 件，0.08 mg/kg で 219 例中 137 例 (62.6%) に 372 件，0.12 mg/kg で 188 例中 162 例 (86.2%) に 605 件発現した．また，先行試験期間中に発現し本治験で継続して経過観察した TEAE (先行試験での投与群別) は, S-877503 群で 165 例中 57 例 (34.5%) に 70 件, プラセボ群で 57 例中 8 例 (14.0%) に 8 件であった.
- 副作用は，全体で 222 例中 156 例 (70.3%) に 363 件発現した．発現時用量 (体重換算用量) 別の副作用は，0.04 mg/kg で 199 例中 21 例 (10.6%) に 26 件，0.08 mg/kg で 219 例中 72 例 (32.9%) に 122 件, 0.12 mg/kg で 188 例中 92 例 (48.9%) に 177 件発現した. また，先行試験期間中に発現し本治験で継続して経過観察した副作用 (先行試験での投与群別) は，S-877503 群で 165 例中 31 例 (18.8%) に 37 件，プラセボ群で 57 例中 1 例 (1.8%) に 1 件であった.
- 全体で発現率が 5%以上であった TEAE は，鼻咽頭炎，インフルエンザ，胃腸炎，上気道感染，咽頭炎，気管支炎，中期不眠症，傾眠，頭痛，アレルギー性鼻炎，腹痛，下痢，齲歯，便秘，嘔吐，倦怠感，血圧低下，及び擦過傷であった．このうち鼻咽頭炎，インフルエンザ，胃腸炎，上気道感染，咽頭炎，気管支炎，アレルギー性鼻炎，齲歯，及び擦過傷は全て治験薬との因果関係が治験責任医師により否定された，腹痛，下痢，便秘，及び嘔吐は，過半数の症例で治験薬との因果関係が治験責任医師により否定された．その他 (中期不眠症，傾眠，頭痛，倦怠感，及び血圧低下) は多くの症例で治験薬との因果関係が治験責任医師により関連ありと判定された.
- 重篤な TEAE は 222 例中 6 例に 8 件 (便秘 2 件，アデノイド肥大，脱水，異常感，虫垂炎，残存乳歯，齲歯が各 1 件) 発現したが，全て治験薬との因果関係は治験責任医師に

より関連なしと判断された．また，治験薬投与中止後に重篤と判断されたアデノイド肥大を除く 7 件は治験薬の用量を変更することなく継続し，全 8 件が回復した．

- 治験薬投与中止に至った TEAE は 222 例中 13 例に 13 件発現した. 内訳は, 傾眠が 7 例, 睡眠障害，適応障害，心電図 QT 延長，倦怠感，中期不眠症，遺尿が各 1 例であった．全てが治験薬との因果関係ありと判定された．いずれも軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止は要したものの，その他の処置を要することなく回復した．
- 鎮静に関連する TEAE (傾眠，過眠症，鎮静) のうち傾眠について，先行試験で発現して本治験で継続して経過観察した症例数 (先行試験での投与群別) は，S-877503 群で 165 例中 20 例，プラセボ群で 57 例中 1 例であった．本治験での発現例数は，発現時用量 (体重換算用量) 別に, 0.04 mg/kg で 199 例中 12 例 (6.0%), 0.08 mg/kg で 219 例中 43 例 (19.6%), 0.12 mg/kg で 188 例中 65 例 (34.6%) であり，高用量投与時ほど発現率が高かった．投与中止となった症例もあった (127 例中 7 例) が, その他の症例ではほとんどが治験を継続したまま回復 (122 例) 又は軽快 (4 例) した (1 例のみ未回復．ただし治験薬との因果関係なし)．治験薬との因果関係は，ほとんどの症例 (127 例中 120 例) で治験責任医師により関連ありと判断された．
- 鎮静に関連する TEAE のうち過眠症は，先行試験での発現はなかった．本治験期間中の過眠症の発現例数は 222 例中 2 例 (0.9%) であり，発現時用量 (体重換算用量) はいずれも 0.12 mg/kg であった. いずれも軽度であり, 投与量を変更することなく治験を継続し，回復した. 治験薬との因果関係は, 治験責任医師によりいずれも関連なしと判断された．
- 鎮静に関連する TEAE のうち鎮静は，先行試験での発現はなかった．本治験期間中の鎮静の発現例数は 222 例中 1 例 (0.5%) であり，発現時用量 (体重換算用量) は 0.12 mg/kg であった．軽度であり，投与量を減量して治験を継続し，回復した．治験薬との因果関係は治験責任医師により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．
- 収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は，治験薬投与期間を通じてベースラインと比較して低値を示したものの，投与期間の長期化に伴って変化量の平均値が増加することはなく，用量 (体重換算用量) との相関は明確には認められなかった．また，漸減期終了時にはこれらの値はベースラインと比較して高値となった．血圧及び脈拍数に関連する TEAE として，徐脈 (222 例中 6 例)，洞性徐脈 (同 2 例)，低血圧 (同 8 例)，起立性低血圧 (同 6 例)，血圧低下 (同 18 例) 及び血圧上昇 (同 3 例) が発現した．起立性低血圧 1 例 (中等度) を除いて全て軽度であった. いずれも投与を中止することなく治験を継続し，回復又は軽快した．血圧上昇 2 例を除いて，全て治験薬との因果関係は治験責任医師により関連ありと判断された．
- 身長はベースライン及び Week 51 のみで測定したため治験期間中の推移は明らかではないが，Week 51 ではベースラインと比較して増加した．体重の平均値は治験期間を通じてベースラインと比較して高値を示し，投与期間の長期化に伴って変化量の平均値が増加したが，用量 (体重換算用量) との相関は明確には認められなかった．体重及び身長に関連する TEAE として，体重増加 (222 例中 4 例) が発現した．1 例が中等度，3 例が軽

度であった．いずれも投与量を変更することなく治験を継続し，回復又は軽快した．4例中3例が，治験薬との因果関係は治験責任医師により関連ありと判断された．

- 心電図の正異判定の結果，治験薬の投与前後で，異常と判定された被験者数 (ベースライン : 221 例中 2 例, Week 51 : 159 例中 5 例) に大きな変化はなかった．心拍数及び QTcB の平均値は，治験薬投与期間を通じてベースラインと比較して低値を示した．一方，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び QTcF の平均値は，治験薬投与期間を通じてベースラインと比較して高値を示した．いずれも投与期間の長期化に伴って変化量の平均値が増加することはなく，用量 (体重換算用量) との相関は明確には認められなかった．また，漸減期終了時にはこれらは概ねベースライン値付近に回復する傾向が認められた．心電図に関連する TEAE として，房室ブロック (222 例中 1 例)，心室性期外収縮 (同 1 例)，心電図 QT 延長 (同 4 例)，心拍数減少 (同 3 例) が発現した．いずれも軽度であった．心電図 QT 延長の 1 例が治験薬投与を中止したが，その他はいずれも治験を継続した．また，これらの TEAE は全て回復した．心室性期外収縮を除いて，全て治験薬との因果関係は治験責任医師により関連ありと判断された．

以上のとおり，有効性については，被験者ごとに用量調節した S-877503 を 51 週間投与した時，ADHD の症状及び重症度の軽減，並びに社会機能の改善が長期にわたって持続したと考えられた．また，安全性については，重篤な TEAE が発現したものの全て治験薬との因果関係は否定された．有害事象の発現傾向は，先行試験及び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なかった．また，S-877503 の長期投与による有害事象発現率の増加及び新規有害事象の発現も認められず，安全性上の大きな問題はないと考えられた．

2.7.6.21 外国人小児 ADHD 患者を対象とした中枢刺激薬併用第 2 相試験 (SPD503-205)

[添付資料 5.3.5.2-02]

2.7.6.21.1 試験方法

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要

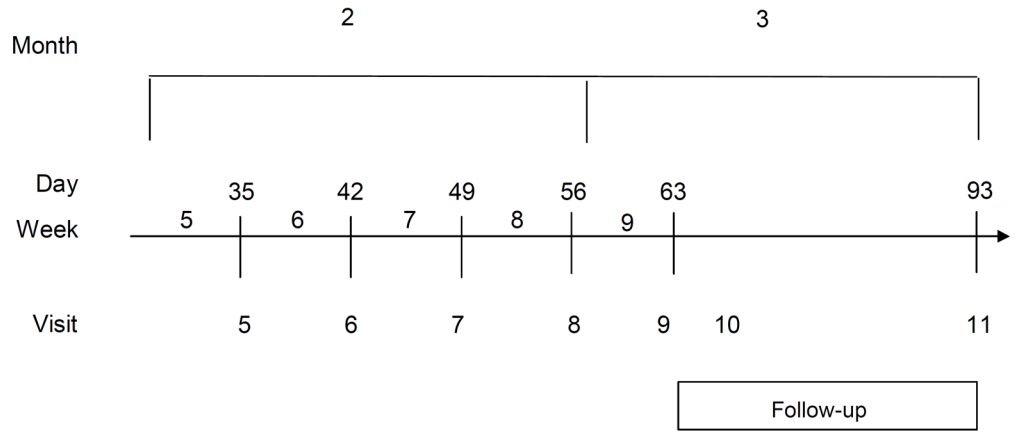
項目	内容
Protocol No.	SPD503-205
実施地域	米国 (17 施設)
種類	多施設共同，非盲検
目的	主要目的 中枢刺激薬単独で十分なコントロールができない 6～17 歳の小児 ADHD 患者に対し，最大耐量までの S-877503 (1，2，3 又は 4 mg/日) 及び中枢刺激薬 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する. 副次目的 ● S-877503 (1，2，3 又は 4 mg/日) 及び中枢刺激薬 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) を併用投与したときの有効性を, ADHD-RS-IV 合計スコアに基づき評価する. ● S-877503 (1，2，3 又は 4 mg/日) 及び中枢刺激薬 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) を併用投与したときの効果の持続期間を，Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R) によって判定し，評価する. ● S-877503 (1，2，3 又は 4 mg/日) 及び中枢刺激薬 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) を併用投与したときの ADHD 症状の全般的な重症度及び改善度に対する効果を，医師の観点である CGI スコア及び親/介護者の観点である Parent Global Assessment (PGA) スコアから評価する. ● S-877503 (1，2，3 又は 4 mg/日) 及び中枢刺激薬 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) を併用投与したときの効果を，CHQ-PF50 の身体的及び精神的健康の要約指標により評価する.
治験デザイン	本治験は ADHD の小児を対象に，S-877503 及び中枢刺激薬 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) を 9 週間併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する多施設共同，非盲検試験である．本治験は，米国の 17 施設で実施され，既承認の ADHD 治療薬 (中枢刺激薬) を維持用量で 1 ヵ月以上服用し，十分にコントロールされていないと治験責任医師が判断した被験者を適格とした. 被験者が服用中の中枢刺激薬 (用法用量は変更せず) を維持しながら，S-877503 を用量漸増するデザインとした (4 mg/日又は最大耐量まで)．ベースライン (Visit 0) 時に S-877503 を 1 mg/日で開始し，Visit 3 まで 1 mg/週ずつ最大 4 mg/日，又は S-877503 の最大耐量まで増量した．中止の場合を除き，その後，Visit 6 まで S-877503 の用量を維持した．Visit 6 から，S-877503 の用量を 1 mg/週ずつ治験終了 Visit (Visit 9) まで漸減した. 被験者の Visit は, 治療期間の約 3.5 ヵ月間に 12 回とした [スクリーニング (Visit −1)，ベースライン (Visit 0)，投与期 (Visit 1～Visit 9)，及び事後調査 (Visit 10)]. さらに, 被験者に対し S-877503 最終投与後 30±7 日に予定された事後調査のための電話連絡をした (Visit 11).
主な選択基準	6～17 歳の小児．治験責任医師の判断に基づき，年齢相応の知的機能がある者.「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR)」の基準による ADHD (診断コード 314.01 及び 314.00) 混合型，不注意優勢型又は多動性-衝動性優勢型の一次診断を受けている者. 既承認の ADHD 治療の中枢刺激薬 (メチルフェニデー

項目	内容
	ト又はアンフェタミン) を一定用量で 1 ヵ月以上服用し，十分にコントロールされていないと治験責任医師に判断された者
主な除外基準	重大な症状を伴うコントロール不良の精神障害 (反抗挑戦性障害及び軽度の不安を除く) を併存している者. Body Mass Index (BMI) が 35 以上の病的肥満の者. 起立性低血圧又は高血圧の診断を受けた者. 血圧 (BP) 又は心拍数に影響を及ぼす併用薬を使用している者. 中枢神経系に作用する又は評価に影響を及ぼすその他の薬剤 (すなわち，鎮静性抗ヒスタミン薬及びうっ血除去交感神経刺激薬) を慢性使用 (気管支拡張薬は許容される) している者．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製剤に忍容性不良であった者.
目標症例数	約 70 例
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg 錠
投与方法	ベースライン (Visit 0) 時に S-877503 を 1 mg/日で開始し，Visit 3 まで 1 mg/週ずつ最大 4 mg/日，又は S-877503 の最大耐量まで増量した．中止の場合を除き，その後，Visit 6 まで S-877503 の用量を維持した．Visit 6 から，S-877503 の用量を 1 mg/週ずつ治験終了来院 (Visit 9) まで漸減した.
投与期間	9 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：Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R)，臨床全般重症度 (CGI-S)，臨床全般改善度 (CGI-I)，PGA，CHQ-PF50 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, 血液生化学的検査及び尿検査), Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)，Pittsburgh Side Effect Rating Scale (PSERS)，及び併用薬
主な解析方法	カテゴリカル変数は，例数及び割合を用いて要約した．連続変数は要約統計量 (例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値) を用いて要約した．全ての解析を全体及び中枢刺激薬群 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) 別に実施した. 仮説検定は，特に明記しない限り，5%有意水準で行った．全ての検定は両側検定とした. 安全性の解析には，ベースライン以降 Visit 9 までの欠測データがない最終投与週までを含めることとした．有効性の解析には，用量漸増期及び用量維持期 (Week 1～Week 6 又は Day 1～Day 42) でのベースライン後の欠測データがない，有効なスコア/評価が得られた最終投与週までを含めることとした．したがって，有効性評価の解析は，最終 Visit 時の LOCF の解析と同等であった. S-877503 投与群別に要約統計量を示す場合，投与群は被験者が Visit 6 (用量維持期間の最後) に服用していた S-877503 の用量により決定した．本治験を完了する前に中止した被験者の場合, 用量漸減前に服用していた最終用量により投与群を決定した. 全ての結果の計算には，特に明記しない限り，SAS® Version 8.2 以上を使用した. <u>安全性</u> 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. 臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，心電図，PDSS 合計スコア及び PSERS について要約統計量 (例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値及び最大値) を算出した．ベースライン後の Visit 時に臨床検査値がある場合，ベースライン (スクリーニング) からの変化量 (差) を, 1 標本 t 検定を用いて解析した. バイタルサイン及びバイタルサインのベースラインからの変化量も要約統計量を用いて要約した. <u>有効性</u>

項目	内容
	最大の解析対象集団 (FAS) を対象に 1 標本 t 検定を用いて，主要な有効性評価項目である 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を解析した． 主要有効性解析 (ADHD-RS-IV) は，年齢区分 (6～12 歳及び 13～17 歳)，体重換算用量群，体重換算用量・年齢区分を含む部分集団別，治験実施医療機関別にも行った．ADHD-RS-IV 不注意スコア及び ADHD-RS-IV 多動性-衝動性スコアの部分集団解析を年齢別 (6～12 歳及び 13～17 歳) に実施した． 副次的な有効性の評価項目は，CPRS-R，CGI，PGA 及び CHQ-PF50 スコアであった．副次的な有効性のアウトカムは，ベースラインからエンドポイントまでの各パラメータの変化量と定義した． FAS を対象に，有効性解析を要約統計量の算出と 1 標本 t 検定で行った． エンドポイントの CGI-I，ベースラインの CGI-S，PGA のベースラインからエンドポイントまでの変化量に対して要約統計量を算出した．CGI-I 及び PGA のエンドポイントの結果は，改善あり (「非常に良く改善された」及び「良く改善された」) 及び改善なし (それ以外の項目) の 2 値カテゴリで与えた． また，CPRS-R 合計スコア，CGI，PGA 及び CHQ-PF50 に対しては，年齢区分 (6～12 歳及び 13～17 歳) ごとに部分集団解析を行った．
治験期間	2004 年 8 月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

用量漸減時の投与スケジュールを図 2.7.6.21-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.21-2 に示す．

図 2.7.6.21-1　用量漸減時の投与スケジュール



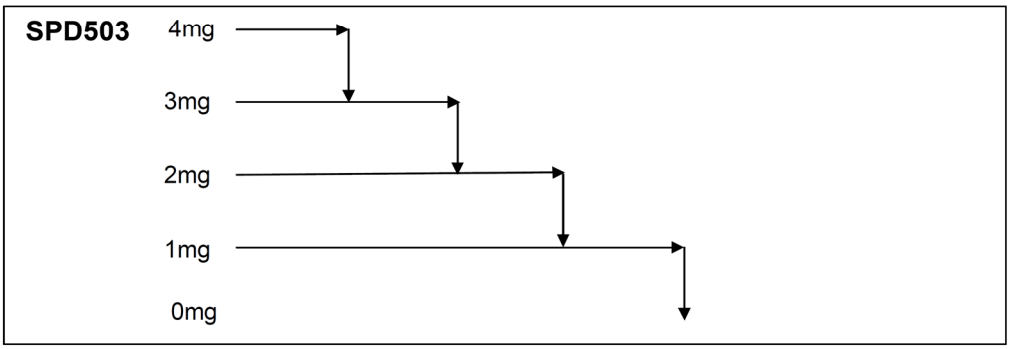


表 2.7.6.21-2　実施スケジュール

	Screening	Baseline	Treatment								End-of-study/ Early termination	Follow-up	
												Clinic	Phone
Visit Number	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Visit Window		± 2 Days											± 7 Days
Month Number	-1		1				2				3		
Week Number	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13
Day Number	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	65-67	93
Consent & Assent	X												
Inclusion/ Exclusion Criteria	X	X											
Medication & Medical† History	X												
Pediatric Daytime Sleepiness Scale	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Serum Pregnancy Test‡	X										X		
Urine Pregnancy Test‡		X					X						
Urine Drug Screen$	X	X											
Physical Examination	X										X		
Vital Signs‡‡ & Temperature#	X‡‡#	X	X	X	X	X‡‡	X	X‡‡	X	X	X‡‡#	X	
Height & Body Weight	X										X		
Clinical Laboratory Tests**	X							X			X		
Electrocardiogram (12 lead)	X*							X			X		
Pittsburgh Side Effect Rating Scale	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ADHD-RS-IV		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Clinical Global Impression-Severity of Illness		X											
Clinical Global Impression-Improvement								X					
Parent Global Assessment		X§						X					
Conners' Parent Rating Scale-Revised##		X##						X##					
Child Health Questionnaire Parent Form		X						X					
Distribute SPD503		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Assess Compliance			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Adverse Events / Concomitant Medications		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X§§

† Medical history included a sleep history.
‡ For females of childbearing potential.
$ The urine drug screen would be positive for the subject's current psychostimulant (methylphenidate or amphetamine).
‡‡ Orthostatic and seated BP were both performed at Screening (Visit −1) and Visits 4, 6, and 9.
# Temperature performed ONLY at Screening (Visit −1), and the End-of-study Visit (Visit 9).
** Clinical laboratory tests included hematology, chemistry, urinalysis, and thyroid function.
* A minimum of three ECGs were collected, one each at the beginning, the middle, and the end of the Screening Visit (Visit −1) to ensure appropriate baseline intervals were established.
§ Parent/caregiver identified three areas (behaviors, etc.) that he/she wanted to see the subject improve on the Parent/LAR Questionnaire. In addition, the parent/caregiver completed the Parent/LAR Subject Behavior Observation Form on the last feasible weekend day prior to Baseline (Visit 0). Parent/caregiver brought this information to the Baseline Visit (Visit 0), where it was retained as an aid in completing the PGA at Visit 6.
Parent/caregiver completed on the last feasible day before the Baseline Visit (Visit 0) and Visit 6, at 0600 (or 24 hours after the previous day's dose time for the Visit 6 assessment), 1800 (or 12 hours after that morning's dose time for the Visit 6 assessment), and 2000 (or 14 hours after that morning's dose time for the Visit 6 assessment).
§§ Serious adverse events and AEs related to study drug were collected throughout the study and for 30 days after discontinuation of S-877503 and/or psychostimulants (methylphenidate or amphetamine)

2.7.6.21.2 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中枢刺激薬群（メチルフェニデート群又はアンフェタミン群）別に表 2.7.6.21-3 に示す．

本治験には 75 例（メチルフェニデート群 42 例，アンフェタミン群 33 例）が登録され，そのうち 63 例（84.0%）が完了した．早期中止の主な理由は有害事象（6.7%，75 例中 5 例）であった．有害事象により早期中止した被験者の割合は中枢刺激薬群間で同程度であり，メチルフェニデート群で 7.1%（42 例中 3 例），アンフェタミン群で 6.1%（33 例中 2 例）であった．

表 2.7.6.21-3 被験者の内訳 (全登録被験者)

	Psychostimulant Group		Overall
	Methylphenidate N=42	Amphetamine N=33	N=75
Study Disposition, n (%)			
Enrolled (Safety)	42 (100.0%)	33 (100.0%)	75 (100.0%)
Completed	37 (88.1%)	26 (78.8%)	63 (84.0%)
Early termination	5 (11.9%)	7 (21.2%)	12 (16.0%)
Full Analysis Set (FAS)	42 (100.0%)	32 (97.0%)	74 (98.7%)
Reason for Early Termination, n (%)			
Adverse event	3 (7.1%)	2 (6.1%)	5 (6.7%)
Protocol violation	1 (2.4%)	2 (6.1%)	3 (4.0%)
Withdrew consent	1 (2.4%)	1 (3.0%)	2 (2.7%)
Other	0	2 (6.1%)	2 (2.7%)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 8]

(2) 解析対象集団

本治験に登録した 75 例は, 100.0% (75 例中 75 例) が安全性解析対象集団に含まれ, また 98.7% (75 例中 74 例) が最大の解析対象集団 (FAS) に含まれた (表 2.7.6.21-3). 被験者 ID 574-004 は, ベースライン後の測定値がなかったため FAS から除外された.

(3) 被験者の背景因子

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び疾患診断を中枢刺激薬群 (メチルフェニデート又はアンフェタミン) 別に表 2.7.6.21-4 に示す.

年齢の平均値は 11.4 歳 (7～17 歳の範囲) であり, 6～12 歳が 72.0% (75 例中 54 例) 及び 13～17 歳が 28.0% (75 例中 21 例) であった. 大多数は男性 (73.3%, 75 例中 55 例) 及び白人 (72.0%, 75 例中 54 例) であった. 体重の範囲は 61～197 ポンドであり, いずれの中枢刺激薬群でも大きなばらつきがあった. 身長の範囲は 48.5～73.0 インチであった. 大多数の被験者は混合型サブタイプであった (74.7%, 75 例中 56 例). ADHD の罹患期間の範囲は 0～11 年 (平均 3.7 年) であり, いずれの中枢刺激薬群でも大きなばらつきがあった. 年齢区分 (6～12 歳がメチルフェニデート群 78.6%, アンフェタミン群 63.6%) 及び人種 (白人がメチルフェニデート群 64.3%, アンフェタミン群 81.8%) を除き, 被験者の人口統計学的特性は中枢刺激薬群間で同様であった.

表 2.7.6.21-4 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristics	Psychostimulant Group		Overall
	Methylphenidate N=42	Amphetamine N=33	N=75
Age (y)			
Mean (SD)	11.1 (1.79)	11.6 (2.62)	11.4 (2.19)
Median	11.0	12.0	11.0
Min, Max	7, 15	7, 17	7, 17
Age category (y), n (%)			
6-12	33 (78.6%)	21 (63.6%)	54 (72.0%)
13-17	9 (21.4%)	12 (36.4%)	21 (28.0%)
Gender, n (%)			
Male	29 (69.0%)	26 (78.8%)	55 (73.3%)
Female	13 (31.0%)	7 (21.2%)	20 (26.7%)
Ethnic origin, n (%)			
White	27 (64.3%)	27 (81.8%)	54 (72.0%)
Black	8 (19.0%)	3 (9.1%)	11 (14.7%)
Hispanic	6 (14.3%)	2 (6.1%)	8 (10.7%)
Asian or Pacific Islander	0	1 (3.0%)	1 (1.3%)
Other	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)
Weight (lb)			
Mean (SD)	101.69 (32.14)	105.21 (34.42)	103.24 (32.98)
Median	93.00	97.00	95.00
Min, Max	65.0, 180.0	61.0, 197.0	61.0, 197.0
Height (in)			
Mean (SD)	58.88 (5.03)	60.23 (5.70)	59.47 (5.34)
Median	58.45	60.50	60.00
Min, Max	48.5, 70.3	49.3, 73.0	48.5, 73.0
ADHD subtype, n (%)			
Inattentive	7 (16.7%)	9 (27.3%)	16 (21.3%)
Hyperactive/Impulsive	2 (4.8%)	1 (3.0%)	3 (4.0%)
Combined	33 (78.6%)	23 (69.7%)	56 (74.7%)
Years since ADHD diagnosis			
Mean (SD)	3.3 (2.62)	4.2 (2.96)	3.7 (2.79)
Median	3.0	4.0	4.0
Min, Max	0, 10	0, 11	0, 11

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, 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)

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 2.7.6.21-5 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平均変化量はメチルフェニデート群で−17.8，アンフェタミン群で−13.8 であり，いずれの中枢刺激薬群でも統計的に有意であった (いずれも $P < 0.0001$).

表 2.7.6.21-5　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 (FAS)

Endpoint[1]	Psychostimulant Group				Overall N=74	
	Methylphenidate N=42		Amphetamine N=32			
	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline
Mean (SD)	11.3 (8.49)	-17.8 (10.20)	12.5 (9.12)	-13.8 (11.19)	11.8 (8.73)	-16.1 (10.74)
p-value[2]	-	<0.0001	-	<0.0001	-	<0.0001

1 Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.
2 p-values for change from Baseline were based on a two-sided one-sample t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 43]

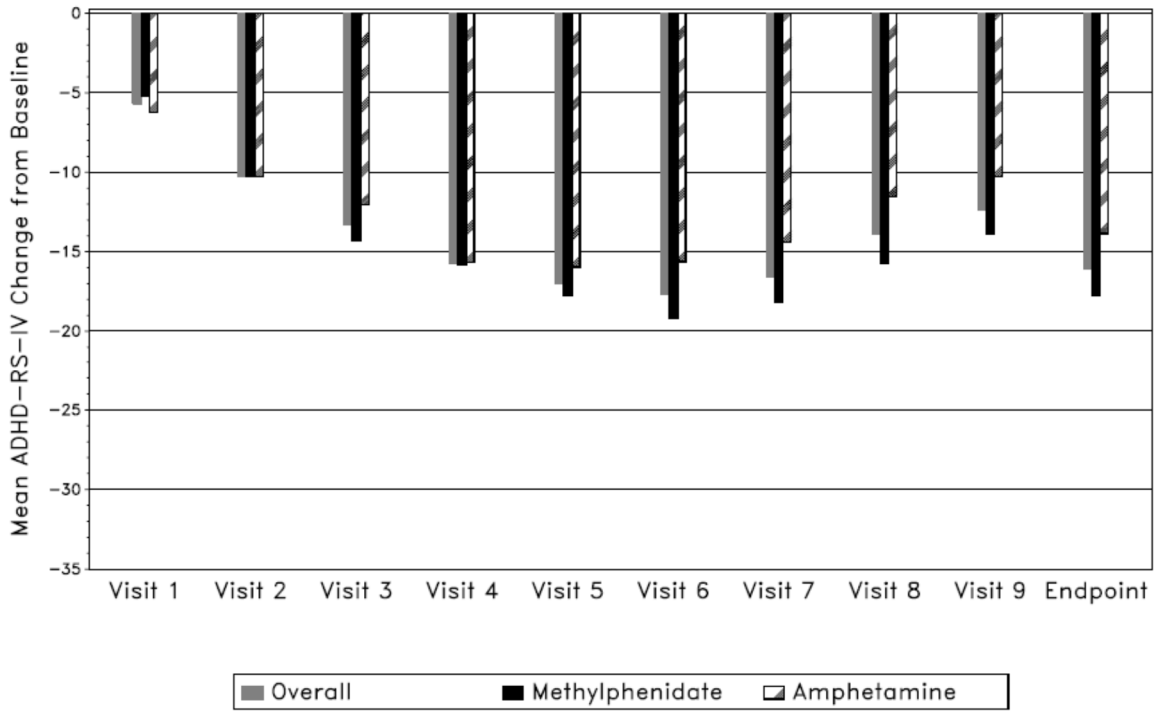
(b)　ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (観測時点別)

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 2.7.6.21-2 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，用量漸増期及び維持期 (Visit 1～Visit 6) に減少 (症状の改善を意味する) し，その後の漸減期 (Visit 7～Visit 8) 及び治験終了/早期中止 (Visit 9) までの期間にベースライン値に向かって増加 (変化量の大きさが減少) した.

ADHD の症状は多くの場合，投与 1 ヵ月以内 (Visit 1～Visit 4) に改善した.

図 2.7.6.21-2　観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (FAS)



[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Figure 6]

(c) S-877503 の実用量別の 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 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平均変化量を表 2.7.6.21-6 に示す.

S-877503 の実用量別の 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平均変化量は，1 mg ではいずれの中枢刺激薬群でも統計的に有意ではなかったが，2 mg ではメチルフェニデート群で有意であり（P = 0.0014），3 mg 及び 4 mg ではメチルフェニデート群（それぞれ P = 0.0002，P < 0.0001）及びアンフェタミン群（それぞれ P = 0.0069，P < 0.0001）のいずれでも有意であった.

表 2.7.6.21-6　エンドポイントでの S-877503 実用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの平均変化量（FAS）

	S-877503 Actual Dose							
	1mg		2mg		3mg		4mg	
Endpoint[1]	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline
Overall, n	7	7	12	12	20	20	35	35
Mean (SD)	13.4 (11.56)	-5.9 (7.86)	14.3 (10.33)	-15.1 (11.00)	11.1 (7.84)	-15.9 (10.74)	11.1 (8.22)	-18.5 (10.26)
p-value[2]	-	0.0962	-	0.0006	-	<0.0001	-	<0.0001
Methylphenidate, n	3	3	8	8	11	11	20	20
Mean (SD)	24.7 (7.23)	-3.7 (5.69)	12.9 (9.30)	-15.8 (8.78)	10.8 (8.64)	-18.5 (10.63)	9.0 (6.64)	-20.2 (9.66)
p-value[2]	-	0.3802	-	0.0014	-	0.0002	--	<0.0001
Amphetamine, n	4	4	4	4	9	9	15	15
Mean (SD)	5.0 (3.37)	-7.5 (9.68)	17.0 (13.22)	-13.8 (16.13)	11.3 (7.26)	-12.7 (10.54)	13.9 (9.45)	-16.3 (10.92)
p-value[2]	-	0.2189	-	0.1868	-	0.0069	-	<0.0001

1 Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

2 p-values for change from Baseline were based on a two-sided one-sample t-test.

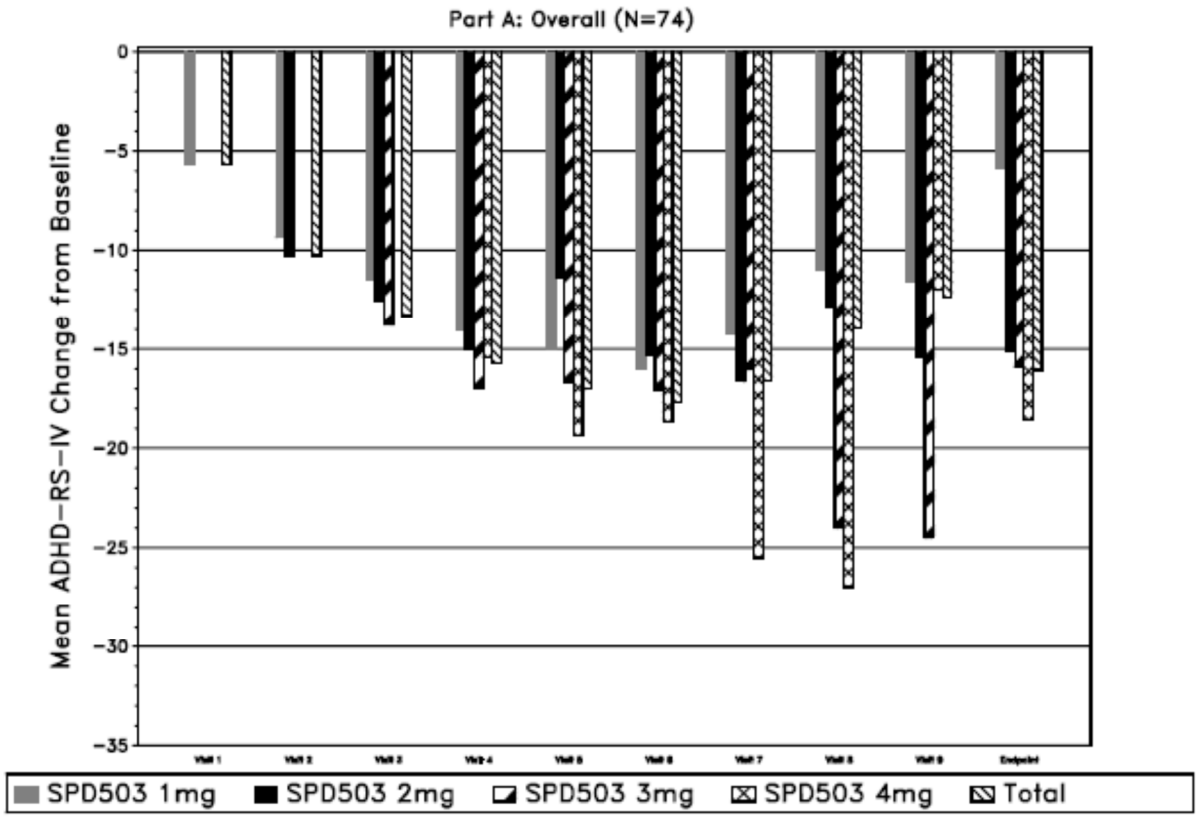
[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 44]

(d) S-877503 の実用量別の 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）

FAS における，S-877503 の実用量別，観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.21-3 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平均変化量は，S-877503 の実用量の増加に伴って減少した.

図 2.7.6.21-3　観測時点別，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 (FAS)



Source: Section 12.1, Figure 1.5
Note: For subjects not dispensed a dose at a visit, the assessment is presented under the last reported dose.
Note: Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Figure 7]

(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）

FAS における，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 2.7.6.21-7 に示す.

S-877503 の体重換算用量別の 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平均変化量は，メチルフェニデート群のいずれの体重換算用量区分 (0.01～0.04 mg/kg, 0.05～0.08 mg/kg, 0.09～0.12 mg/kg, 0.13～0.16 mg/kg) でも統計的に有意であった (それぞれ P = 0.0142，P < 0.0001，P < 0.0001，P = 0.0454). また，アンフェタミン群では 0.05～0.08 mg/kg，0.09～0.12 mg/kg，0.13～0.16 mg/kg の変化量が統計的に有意であった (それぞれ P < 0.0001，P = 0.0018，P = 0.0255).

表 2.7.6.21-7　S-877503 の体重換算用量別のエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約 (FAS)

Endpoint[1]	S-877503 Weight-Adjusted Actual Dose							
	0.01-0.04mg/kg		0.05-0.08mg/kg		0.09-0.12mg/kg		0.13-0.16mg/kg	
	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline
Overall, n	13	13	34	34	23	23	4	4
Mean (SD)	14.4 (10.60)	-8.9 (10.06)	11.2 (7.00)	-16.0 (8.93)	10.6 (9.27)	-20.7 (12.41)	16.0 (12.94)	-13.3 (1.26)
p-value[2]	--	0.0077	--	<0.0001	--	<0.0001	--	0.0002
Methylphenidate, n	7	7	19	19	14	14	2	2
Mean (SD)	18.1 (9.23)	-11.0 (8.52)	11.0 (7.19)	-17.6 (7.82)	8.1 (8.38)	-21.9 (12.82)	13.0 (11.31)	-14.0 (1.41)
p-value[2]	--	0.0142	--	<0.0001	--	<0.0001	--	0.0454
Amphetamine, n	6	6	15	15	9	9	2	2
Mean (SD)	10.0 (11.15)	-6.5 (11.95)	11.4 (7.00)	-14.0 (10.08)	14.4 (9.75)	-18.8 (12.25)	19.0 (18.38)	-12.5 (0.71)
p-value[2]	--	0.2401	--	<0.0001	--	0.0018	--	0.0255

1 Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

2 p-values for change from Baseline were based on a two-sided one-sample t-test.

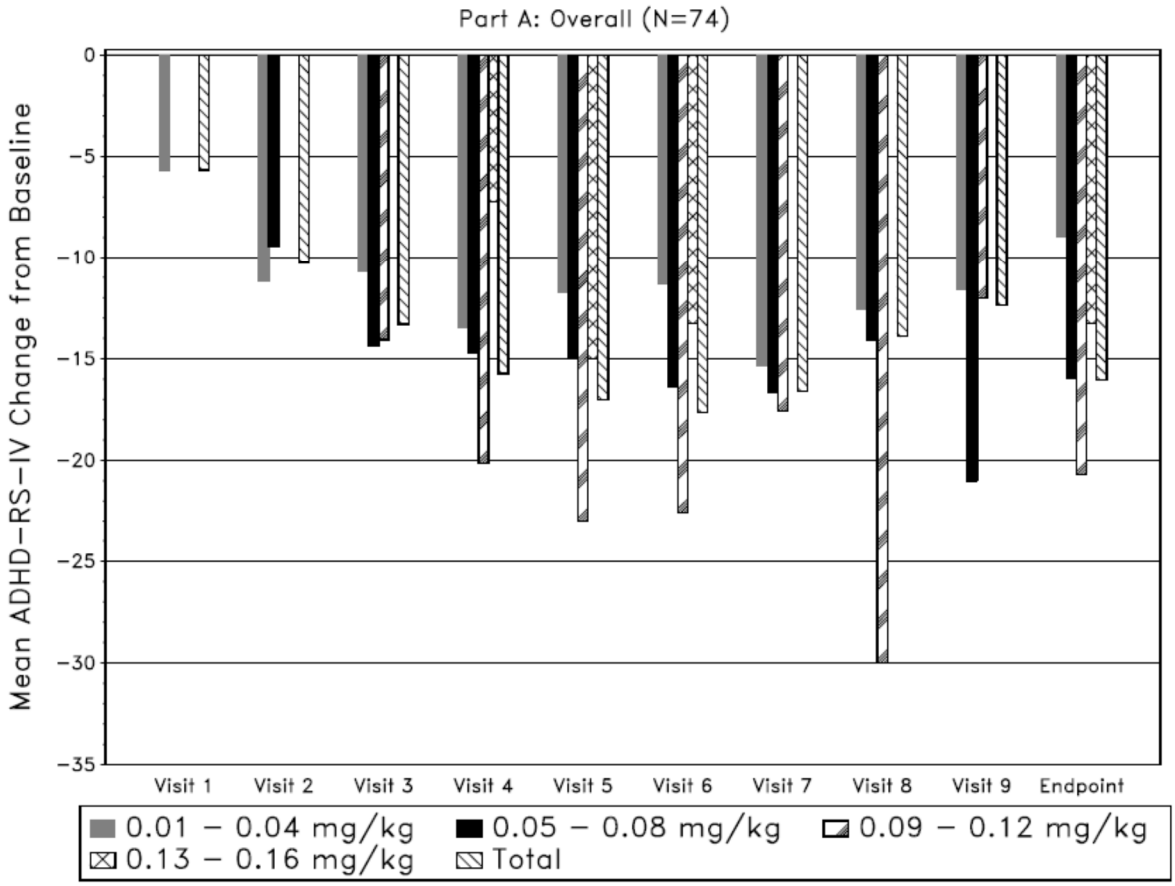
[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 45]

(f)　S-877503 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア（観測時点別）

FAS における，観測時点別，S-877503 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.21-4 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，S-877503 の体重換算用量 0.01～0.04 mg/kg，0.05～0.08 mg/kg，0.09～0.12 mg/kg の 3 区分で，体重換算用量の増加に伴い減少した.

図 2.7.6.21-4　観測時点別の S-877503 体重換算用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (FAS)



Source: Section 12.1, Figure 1.6
Note: Weight-adjusted actual dose is defined as the actual dose received at each visit divided by the weight at Screening.
Note: For subjects not dispensed a dose at a visit, the assessment is presented under the last reported dose.
Note: Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Figure 8]

(g)　年齢区分別の 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年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.21-8 に示す．

6～12 歳及び 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平均変化量は，いずれの中枢刺激薬群でも統計的に有意であった．6～12 歳群での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，メチルフェニデート群で−17.5 (P＜0.0001)，アンフェタミン群で−17.0 (P＜0.0001) であった．13～17 歳群での ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，メチルフェニデート群で−18.8 (P＝0.0002)，アンフェタミン群で−8.6 (P＝0.0104) であった．

表 2.7.6.21-8　エンドポイントでの年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

	Psychostimulant Group				Overall N=74	
	Methylphenidate N=42		Amphetamine N=32			
Endpoint[1]	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline	ADHD-RS-IV Total Score	Change from Baseline
6-12 Years, n	33	33	20	20	53	53
Mean (SD)	12.6 (9.07)	-17.5 (10.67)	13.5 (9.74)	-17.0 (11.07)	12.9 (9.24)	-17.3 (10.72)
p-value[2]	-	<0.0001	-	<0.0001	-	<0.0001
13-17 Years, n	9	9	12	12	21	21
Mean (SD)	6.7 (3.12)	-18.8 (8.70)	10.8 (8.13)	-8.6 (9.63)	9.0 (6.69)	-13.0 (10.41)
p-value[2]	-	0.0002	-	0.0104	-	<0.0001

1 Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.
2 p-values for change from Baseline were based on a two-sided one-sample t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 46]

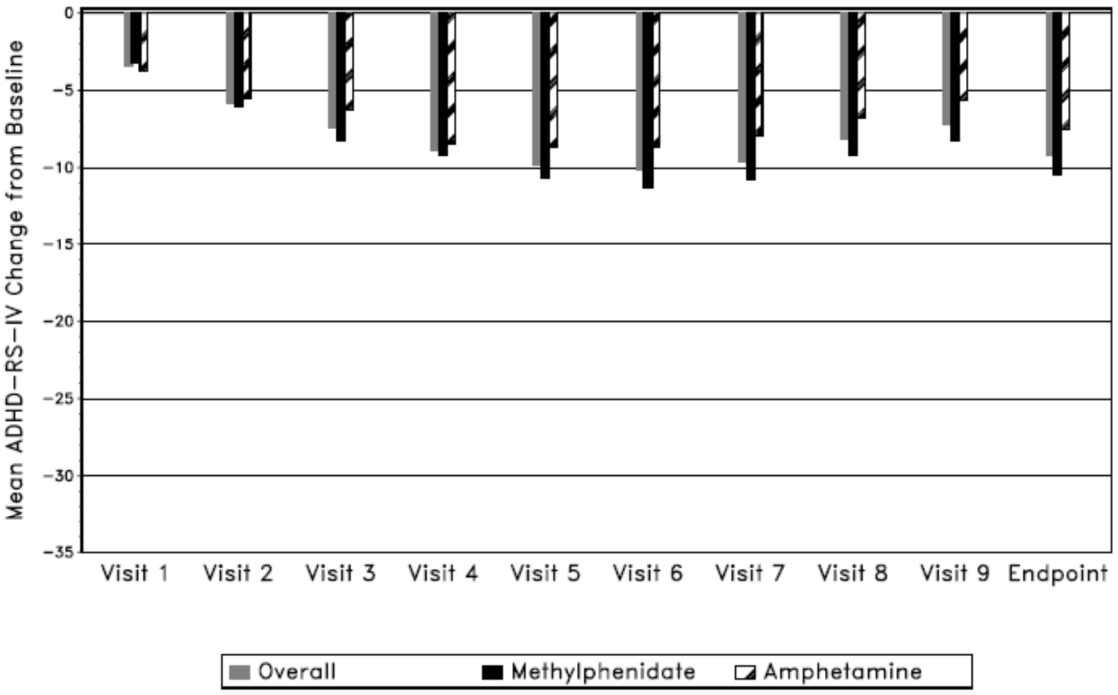
(h)　ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア (エンドポイント)

FAS 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平均変化量を図 2.7.6.21-5 に示す.

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平均変化量は，メチルフェニデート群で−10.5，アンフェタミン群で−7.5 であり，いずれも統計的に有意であった (いずれも $P < 0.0001$).

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量は，用量漸増期及び維持期 (Visit 1～Visit 6) に減少し，その後の漸減期 (Visit 7～Visit 8) 及び治験終了/早期中止 (Visit 9) までの期間にベースライン値に向かって増加した.

図 2.7.6.21-5　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平均変化量 (FAS)



Source: Section 12.1, Figure 1.3
Note: Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Figure 9]

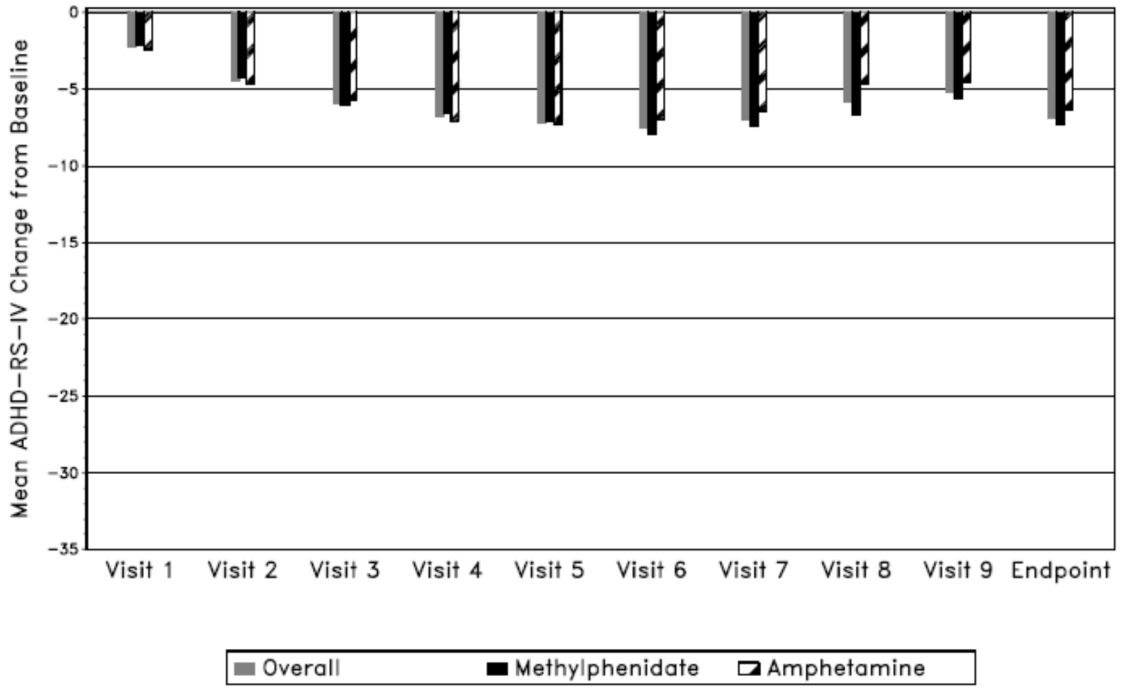
(i)　ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア（エンドポイント）

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平均変化量は，メチルフェニデート群で−7.3，アンフェタミン群で−6.3 であり，いずれも統計的に有意であった (いずれも $P < 0.0001$).

FAS 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平均変化量を図 2.7.6.21-6 に示す.

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平均変化量は，用量漸増期及び維持期 (Visit 1～Visit 6) に減少し，その後の漸減期 (Visit 7～Visit 8) 及び治験終了/早期中止 (Visit 9) までの期間にベースライン値に向かって増加した.

図 2.7.6.21-6　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各 Visit 及びエンドポイントまでの平均変化量 (FAS)



Source: Section 12.1, Figure 1.2
Note: Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Figure 10]

(B)　副次評価項目

(a)　Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R)

FAS における，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表 2.7.6.21-9 に示す.

CPRS-R 合計スコア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，いずれの中枢刺激薬群でも全ての時点で統計的に有意であった．CPRS-R 合計スコアの 1 日あたりの平均でも統計的に有意であった.

表 2.7.6.21-9 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 (FAS)

Endpoint[1]	Psychostimulant Group				Overall N=74	
	Methylphenidate N=42		Amphetamine N=32			
	CPRS-R Total Score	Change from Baseline	CPRS-R Total Score	Change from Baseline	CPRS-R Total Score	Change from Baseline
Mean Day, n	35	35	24	24	59	59
Mean (SD)	18.71 (14.07)	-22.18 (15.47)	24.84 (16.95)	-16.28 (18.12)	21.20 (15.47)	-19.78 (16.70)
p-value[2]	-	<0.0001	-	0.0002	-	<0.0001
0600 hours (prior to Visit 6 dosing; 24 hours after previous day's dose), n	35	34	24	23	59	57
Mean (SD)	18.41 (16.08)	-20.54 (19.04)	23.87 (20.00)	-13.76 (20.46)	20.63 (17.81)	-17.80 (19.73)
p-value[2]	-	<0.0001	-	0.0039	-	<0.0001
1800 hours (12 hours after Visit 6 dose), n	34	31	24	24	58	55
Mean (SD)	18.47 (13.73)	-24.78 (17.86)	24.34 (16.83)	-21.17 (20.16)	20.90 (15.23)	-23.20 (18.80)
p-value[2]	-	<0.0001	-	<0.0001	-	<0.0001
2000 hours (14 hours after Visit 6 dose), n	35	34	23	23	58	57
Mean (SD)	19.13 (15.00)	-21.86 (17.80)	26.24 (19.87)	-13.63 (21.32)	21.95 (17.29)	-18.54 (19.54)
p-value[2]	-	<0.0001	-	0.0056	-	<0.0001

1 Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

2 p-values for change from Baseline were based on a two-sided one-sample t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 47]

(b) CGI-I 及び Parent Global Assessment (PGA)

FAS における，エンドポイントで CGI-I 及び PGA の改善が認められた被験者の割合を表 2.7.6.21-10 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の割合は，メチルフェニデート群で 77.8%，アンフェタミン群で 66.7%であり，いずれも同程度であった．エンドポイントで PGA の改善が認められた被験者の割合は，メチルフェニデート群で 88.9%，アンフェタミン群で 77.8%であり，いずれも同程度であった.

表 2.7.6.21-10　エンドポイントで CGI-I 及び PGA の改善が認められた被験者の割合 (FAS)

Endpoint[1]	Psychostimulant Group		Overall
	Methylphenidate N=42	Amphetamine N=32	N=74
CGI-I score[2], n	36	27	63
Improvement, n (%)	28 (77.8%)	18 (66.7%)	46 (73.0%)
No improvement, n (%)	8 (22.2%)	9 (33.3%)	17 (27.0%)
PGA score[2], n	36	27	63
Improvement, n (%)	32 (88.9%)	21 (77.8%)	53 (84.1%)
No improvement, n (%)	4 (11.1%)	6 (22.2%)	10 (15.9%)

1 Endpoint is the last post-baseline treatment week of the dose titration and dose maintenance phases (ie, Weeks 1-6, or Days 1-42) for which a valid assessment was obtained.

2 CGI-I and PGA response scales were dichotomized into two categories: “very much improved” and “much improved” in one category (improvement) and the remaining items in the second category (no improvement).

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 48]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

S-877503 の投与期間の中央値は 63.0 日間 (範囲 9～84 日) であった (表 2.7.6.21-11)．曝露期間の中央値はいずれの中枢刺激薬群でも 63.0 日間であった．S-877503 の総曝露日数は 4299 日 (メチルフェニデート群 42 例で 2452 日，アンフェタミン群 33 例で 1847 日) であった．過半数の被験者 (57.3%，75 例中 43 例) の投与期間は 9 週間以上であった．

表 2.7.6.21-11　投与期間の内訳

Length of S-877503 Exposure	Psychostimulant Group		Overall
	Methylphenidate N=42	Amphetamine N=33	N=75
Days			
Mean (SD)	58.38 (13.53)	55.97 (18.51)	57.32 (15.84)
Median	63.0	63.0	63.0
Min, Max	11, 66	9, 84	9, 84
Total days exposed	2452	1847	4299
Category, n (%)			
<1 week	0	0	0
≥1 and <3 weeks	2 (4.8%)	4 (12.1%)	6 (8.0%)
≥3 and <5 weeks	2 (4.8%)	1 (3.0%)	3 (4.0%)
≥5 and <7 weeks	1 (2.4%)	1 (3.0%)	2 (2.7%)
≥7 and <9 weeks	12 (28.6%)	9 (27.3%)	21 (28.0%)
≥9 weeks	25 (59.5%)	18 (54.5%)	43 (57.3%)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 10]

(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中枢刺激薬群別に表 2.7.6.21-12 に示す．

治験期間中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった．また，投与完了後に有害事象は発現しなかった．

治験期間中に有害事象が 93.3% (75 例中 70 例) に発現し，治験薬投与下で発現した有害事

象 (TEAE) が 92.0% (75 例中 69 例) に発現した．TEAE が発現した被験者の割合は，メチルフェニデート群が 97.6%，アンフェタミン群が 84.8%であり，中枢刺激薬群間で同程度であった．

治験責任医師の判断に基づく，治験薬投与と関連があるかもしれない又は関連がある TEAE が 77.3% (75 例中 58 例) に発現した．関連があるかもしれない又は関連がある TEAE が発現した被験者の割合は，メチルフェニデート群で 78.6%，アンフェタミン群で 75.8%であり，同程度であった．

高度の有害事象は 2.7% (75 例中 2 例) に発現し，いずれも TEAE かつメチルフェニデート群での発現であった．

中止に至った TEAE は 6.7% (75 例中 5 例) に発現した．中止に至った TEAE が発現した被験者の割合は，メチルフェニデート群で 7.1% (42 例中 3 例)，アンフェタミン群で 6.1% (33 例中 2 例) であった．

表 2.7.6.21-12　有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

Subjects with:	Psychostimulant Group Methylphenidate N=42	 Amphetamine N=33	 Overall N=75
At least one AE[1]	41 (97.6%)	29 (87.9%)	70 (93.3%)
Prior to treatment[2]	8 (19.0%)	10 (30.3%)	18 (24.0%)
Treatment-emergent[3]	41 (97.6%)	28 (84.8%)	69 (92.0%)
AEs Possibly Related or Related[4]			
Prior to treatment[2,5]	1 (2.4%)	3 (9.1%)	4 (5.3%)
Treatment-emergent[3]	33 (78.6%)	25 (75.8%)	58 (77.3%)
Severe TEAEs[6]	2 (4.8%)	0	2 (2.7%)
TEAEs Leading to Discontinuation	3 (7.1%)	2 (6.1%)	5 (6.7%)

1 Subjects may have experienced more than one AE.
2 If the AE started prior to the Baseline Visit, it was considered prior to treatment.
3 Treatment-emergent AEs were those that started or worsened during the period between a subject's Baseline Visit and the third day (inclusive) after their treatment was stopped. AEs with missing start dates were considered as treatment-emergent AEs.
4 Possibly related or related AEs were those that were considered possibly related or related to S-877503 by the investigator, or one for which the relationship to S-877503 was missing.
5 Events started before the first dispense date and ended or continued on treatment.
6 AEs with missing severity were considered to be of moderate severity.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 13]

(C)　有害事象・副作用の一覧

安全性解析対象集団で，いずれかの中枢刺激薬群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.21-13 に，いずれかの中枢刺激薬群で 5%以上に発現した S-877503 と関連があるかもしれない又は関連がある有害事象を表 2.7.6.21-14 に，それぞれ示す．

発現率の高かった TEAE は，疲労 (被験者の 34.7%)，頭痛 (33.3%)，上腹部痛 (32.0%)，易刺激性 (32.0%)，傾眠 (18.7%)，不眠症 (16.0%)であった．これらの発現率の高かった 6 事象は，易刺激性 (アンフェタミン群 42.4%，メチルフェニデート群 23.8%) を除き，いずれも中枢刺激薬群間で同程度であった．また，悪心，嘔吐 NOS，上気道感染 NOS，浮動性めまい，

社会逃避行動の TEAE の発現率はメチルフェニデート群の方がアンフェタミン群よりも高く，便秘，食欲亢進 NOS，関節痛，抑うつ気分，咳嗽の TEAE の発現率はアンフェタミン群の方がメチルフェニデート群よりも高かった．

S-877503 と関連があるかもしれない又は関連がある TEAE は 77.3% (75 例中 58 例) に発現し, 中枢刺激薬群別ではメチルフェニデート群 78.6% (42 例中 33 例), アンフェタミン群 75.8% (33 例中 25 例) に発現した．

表 2.7.6.21-13　いずれかの中枢刺激薬群で 5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA®)	Psychostimulant Group Methylphenidate N=42 n (%)	 Amphetamine N=33 n (%)	Overall N=75 n (%)
Total[1]	41 (97.6%)	28 (84.8%)	69 (92.0%)
胃腸障害			
上腹部痛	12 (28.6%)	12 (36.4%)	24 (32.0%)
便秘	1 (2.4%)	2 (6.1%)	3 (4.0%)
悪心	3 (7.1%)	0	3 (4.0%)
嘔吐 NOS	3 (7.1%)	1 (3.0%)	4 (5.3%)
全身障害および投与局所様態			
疲労	15 (35.7%)	11 (33.3%)	26 (34.7%)
感染症および寄生虫症			
上気道感染 NOS	6 (14.3%)	2 (6.1%)	8 (10.7%)
代謝および栄養障害			
食欲不振	3 (7.1%)	3 (9.1%)	6 (8.0%)
食欲亢進 NOS	0	2 (6.1%)	2 (2.7%)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1 (2.4%)	2 (6.1%)	3 (4.0%)
神経系障害			
浮動性めまい	3 (7.1%)	0	3 (4.0%)
頭痛	12 (28.6%)	13 (39.4%)	25 (33.3%)
鎮静	4 (9.5%)	2 (6.1%)	6 (8.0%)
傾眠	6 (14.3%)	8 (24.2%)	14 (18.7%)
精神障害			
不安	6 (14.3%)	5 (15.2%)	11 (14.7%)
抑うつ気分	1 (2.4%)	3 (9.1%)	4 (5.3%)
初期不眠症	2 (4.8%)	3 (9.1%)	5 (6.7%)
不眠症	7 (16.7%)	5 (15.2%)	12 (16.0%)
易刺激性	10 (23.8%)	14 (42.4%)	24 (32.0%)
社会逃避行動	4 (9.5%)	1 (3.0%)	5 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	0	2 (6.1%)	2 (2.7%)
鼻咽頭炎	3 (7.1%)	2 (6.1%)	5 (6.7%)

Note: Treatment-emergent AEs were those that started or worsened during the period between a subject's Baseline Visit and the third day (inclusive) after their treatment was stopped. AEs with missing start dates were considered as treatment-emergent AEs.

1 Subjects may have experienced more than one AE.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 14]

表 2.7.6.21-14　いずれかの中枢刺激薬群で 5%以上に発現した S-877503 と関連があるかもしれない又は関連がある有害事象 (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA®)	Psychostimulant Group Methylphenidate N=42 n (%)	 Amphetamine N=33 n (%)	Overall N=75 n (%)
Total[1]	33 (78.6%)	25 (75.8%)	58 (77.3%)
胃腸食害			
上腹部痛	10 (23.8%)	9 (27.3%)	19 (25.3%)
悪心	3 (7.1%)	0	3 (4.0%)
全身障害および投与局所様態			
疲労	12 (28.6%)	6 (18.2%)	18 (24.0%)
代謝および栄養障害			
食欲不振	3 (7.1%)	1 (3.0%)	4 (5.3%)
食欲亢進 NOS	0	2 (6.1%)	2 (2.7%)
神経系障害			
頭痛	8 (19.0%)	7 (21.2%)	15 (20.0%)
鎮静	4 (9.5%)	2 (6.1%)	6 (8.0%)
傾眠	6 (14.3%)	8 (24.2%)	14 (18.7%)
精神障害			
不安	4 (9.5%)	3 (9.1%)	7 (9.3%)
抑うつ気分	1 (2.4%)	3 (9.1%)	4 (5.3%)
初期不眠症	2 (4.8%)	2 (6.1%)	4 (5.3%)
不眠症	6 (14.3%)	4 (12.1%)	10 (13.3%)
易刺激性	6 (14.3%)	11 (33.3%)	17 (22.7%)
社会逃避行動	3 (7.1%)	0	3 (4.0%)

1 Subjects may have experienced more than one AE.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 15]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験中に死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった.

(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 を表 2.7.6.21-15 に，一覧を表 2.7.6.21-16 に，それぞれ示す.

投与中止に至った TEAE は 6.7% (75 例中 5 例) に発現し，内訳は嗜眠，浮動性めまい，頭痛，傾眠，発疹 NOS であった．中枢刺激薬群別ではメチルフェニデート群 7.1% (42 例中 3 例), アンフェタミン群 6.1% (33 例中 2 例) であった. 5 件の投与中止に至った TEAE のうち，3 件は器官別大分類の神経系障害 (浮動性めまい，頭痛，傾眠) であった.

表 2.7.6.21-15　投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

Body System Preferred Term (MedDRA®)	Psychostimulant Group Methylphenidate N=42 n (%)	 Amphetamine N=33 n (%)	 Overall N=75 n (%)
Total	3 (7.1%)	2 (6.1%)	5 (6.7%)
全身障害および投与局所様態			
嗜眠	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)
神経系障害			
浮動性めまい	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)
頭痛	0	1 (3.0%)	1 (1.3%)
傾眠	0	1 (3.0%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害			
発疹 NOS	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 19]

表 2.7.6.21-16　投与中止に至った TEAE の一覧

中枢刺激薬群	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
アンフェタミン	550-003	27	男/白人	8	傾眠 [Somnolence]	16	回復	11	軽度	中止	関連あり
	550-011	20	男/白人	16	頭痛 [Headache]	9	回復	5	中等度	中止	関連あるかもしれない
メチルフェニデート	550-001	13	男/ヒスパニック系	11	発疹 NOS [Rash]	13	未回復	---	中等度	中止	関連あるかもしれない
	566-001	31	女/白人	11	嗜眠 [Lethargy]	6	回復	27	軽度	中止	関連あり
	508-006	25	男/白人	10	浮動性めまい [Dizziness]	25	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.
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 5.3.5.2-02，Tables 3.3.14 and 3.3.15]

(F)　臨床検査

臨床検査値異常により S-877503 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．いずれの中枢刺激薬群でも，スクリーニングから Visit 6，治験終了 (Visit 9) まで，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の平均値は比較的安定している，又は基準値範囲内であった．血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査の外れ値に，臨床的に重要な傾向はなかった．

(G)　血圧及び脈拍数，体重

安全性解析対象集団で，血圧，脈拍数又は体重が外れ値になった被験者数及び割合を表 2.7.6.21-17 に示す．

治験期間中に，50%以上の被験者が外れ値となった項目は，6～12 歳群の収縮期血圧 90 mmHg 未満 (52.8%)，13～17 歳群の収縮期血圧 100 mmHg 未満 (71.4%)，13～17 歳群の拡張

期血圧 60 mmHg 未満 (76.2%) であり，いずれも血圧低下であった．

13～17 歳群に認められた外れ値で，メチルフェニデート群の方がアンフェタミン群より高かった項目は，脈拍数 50 bpm 以下 (メチルフェニデート群 9.5%，アンフェタミン群 0%) ，立位性低血圧 (拡張期血圧の 15 mmHg 以上の変化) (4.8%，0%) ，収縮期血圧 100 mmHg 未満 (88.9%，58.3%) であった．また，13～17 歳群に認められた外れ値で，アンフェタミン群の方がメチルフェニデート群より高かった項目は，脈拍数 100 bpm 超 (アンフェタミン群 43.8%，メチルフェニデート群 28.6%) ，スクリーニング後の体重変化 7%以上 (15.6%，7.1%)，収縮期血圧 140 mmHg 超 (16.7%，11.1%) であった．

表 2.7.6.21-17 血圧・脈拍数又は体重が外れ値になった被験者数及び割合 (安全性解析対象集団)

	Psychostimulant Group		
	Methylphenidate N=42	Amphetamine N=33	Overall N=75
Number of Subjects Studied	42	32	74
Vital Sign			
Pulse ≤50bpm	4 (9.5%)	0	4 (5.4%)
Pulse ≥100bpm	12 (28.6%)	14 (43.8%)	26 (35.1%)
Body Weight Change from Screening ≥7%	3 (7.1%)	5 (15.6%)	8 (10.8%)
Postural Orthostatic BP[1]			
Diastolic BP ≥15mmHg	2 (4.8%)	0	2 (2.7%)
Systolic BP ≥30mmHg	0	0	0
Systolic BP (mmHg)[2]			
6-12 years: <90	17 (51.5%)	11 (55.0%)	28 (52.8%)
13-17 years: <100	8 (88.9%)	7 (58.3%)	15 (71.4%)
6-12 years: >120	5 (15.2%)	2 (10.0%)	7 (13.2%)
13-17 years: >140	1 (11.1%)	2 (16.7%)	3 (14.3%)
Diastolic BP (mmHg)[2]			
6-12 years: <50	9 (27.3%)	3 (15.0%)	12 (22.6%)
13-17 years: <60	6 (66.7%)	10 (83.3%)	16 (76.2%)
6-12 years: >80	7 (21.2%)	5 (25.0%)	12 (22.6%)
13-17 years: >90	0	1 (8.3%)	1 (4.8%)

Note: Vital signs outlier criteria were used to evaluate blood pressure or pulse measurements taken while the subject was seated, supine, or standing.

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

2 Percentages are based on the number of subjects in each age group.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 28]

(H) 心電図

心電図の結果は中枢刺激薬群間で同程度であった．心電図の変化で最も顕著であったのは，心拍数の減少 (Visit 6 時点で−11.3 bpm) であった．

2.7.6.21.3 結論

- 死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった．また，投与中止に至った TEAE は 6.7% (75 例中 5 例) に発現した．5 件の投与中止に至った TEAE のうち，3 件は器官別大分類の神

経系障害 (浮動性めまい，頭痛，傾眠) であった.

- 発現率の高かった TEAE は，疲労 (被験者の 34.7%)，頭痛 (33.3%)，上腹部痛 (32.0%)，易刺激性 (32.0%)，傾眠 (18.7%)，不眠症 (16.0%)であった.
- ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係は関連があるかもしれない又は関連があると判断された.
- 血液学的検査，血液生化学的検査 (ヒト成長ホルモン及びコルチゾールを含む)，尿検査又は身体的診察の結果に臨床的に重要な傾向はなかった.
- 坐位収縮期血圧のベースラインからの平均変化量はメチルフェニデート群で−4.7 mmHg 及びアンフェタミン群で−2.0 mmHg，坐位拡張期血圧のベースラインからの平均変化量はメチルフェニデート群で−1.2 mmHg 及びアンフェタミン群で−1.6 mmHg，坐位脈拍数のベースラインからの平均変化量はメチルフェニデート群で−2.8 bpm 及びアンフェタミン群で−6.4 bpm であった．血圧低下に関連する有害事象はまれであった.
- 心電図の変化で最も顕著であったのは，心拍数の減少であった (Visit 6 に−11.3 bpm).
- ADHD-RS-IV 合計スコア及びサブスケールスコア (多動性-衝動性及び不注意) の改善は，いずれの中枢刺激薬群でも統計的に有意であった．改善の程度はいずれの中枢刺激薬群でも同程度であった.
- ADHD-RS-IV 合計スコアの年齢別の部分集団解析では，いずれの中枢刺激薬群でも年齢区分 (6〜12 歳及び 13〜17 歳) にかかわらず統計的に有意な改善が示された.
- CPRS-R 合計スコア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，いずれの中枢刺激薬群でも全ての時点 (投与 12, 14, 24 時間後) で統計的に有意であった. CPRS-R 合計スコアの 1 日あたりの平均でも統計的に有意であった.
- いずれの中枢刺激薬群でも，ほとんどの被験者の CGI-I (医師による評価) 及び PGA (親による評価) はエンドポイントで改善した.
- 中枢刺激薬単独では十分なコントロールが得られない小児 (6〜17 歳) に対して，S-877503 及び中枢刺激薬 (メチルフェニデート及びアンフェタミン) の併用投与は忍容性が良好であり, 統計的に有意かつ臨床的に意味のある ADHD 症状の改善をもたらした.

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

[添付資料 5.3.5.2-03]

2.7.6.22.1 試験方法

表 2.7.6.22-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-303
実施地域	米国 (45 施設)
種類	多施設共同，非盲検，用量調節
目的	主要目的 6～17 歳の ADHD 患者を対象として先行試験 (SPD503-301) で開始した S-877503 (4 mg/日まで) の安全性の評価を継続する． 副次目的 長期的な有効性を評価する．主要評価項目は各月の評価時点での ADHD-RS-IV 合計スコアと定義した． その他の副次目的 • 3 つの漸減前用量群 (S-877503 2 mg/日，3 mg/日，4 mg/日) の安全性及び忍容性を比較する． • Parent Global Assessment (PGA) を用いて，親又は介護者の評価による ADHD 全般重症度及び改善度を評価する． • CHQ-PF50 及び CHQ-CF87 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，先行する二重盲検試験で治験薬が投与された ADHD 患者を対象に，S-877503 の安全性を評価する最長 24 ヵ月間の多施設共同，非盲検試験である．治験実施計画書の改訂後，本治験の投与期間は 12 ヵ月又は 24 ヵ月間を選択できることとした．本治験は，本治験ベースライン Visit (先行試験二重盲検投与期の最終 Visit：1 日)，投与期 (12～24 ヵ月) 及びフォローアップ期 (30 日) で構成された． 適格とされた被験者は最高 36 回まで来院した．投与開始月は週 1 回来院し，安全性及び忍容性の評価に加えて，副作用を最小限に抑えながら最大の有効性を得るための用量調節を実施した．その後は最長 22 ヵ月まで月 1 回来院した．投与最終月は週 1 回来院し，S-877503 の用量を 1 週あたり 1 mg ずつ減量した．
主な選択基準	S-877503 の継続投与ができない臨床的に重要な有害事象が発現することなく，先行試験の二重盲検期に 2 週間以上の投与を終了した者．6～17 歳 (先行試験登録時) の男性又は女性で，移行時に健康状態が良好な者．
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おそれのある他の徴候がある者．体重が 55 ポンド (25 kg) 未満の者．治験責任医師の意見として，病的な体重過剰又は肥満の者．QTc 間隔が 440 msec を超える者．治験責任医師の意見として，除外を要する特定の心疾患又は家族歴がある者．高血圧の者．血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を使用している者．過去 2 年間に痙攣 (熱性痙攣を除く) の既往がある者，チック症 (薬剤誘発性チック症を除く) の者又はトゥレット症の家族歴がある者．
目標症例数	約 300 例
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg

項目	内容
投与方法	S-877503 を 2 mg/日の用量で投与を開始し，治験責任医師の判断により 1 週につき 1 mg ずつ，最高 3 又は 4 mg/日まで増量した．投与期間中は規定 Visit 時に必要に応じて増量又は減量できることとした. 投与最終月は各被験者の用量に応じて段階的に，1 週につき 1 mg ずつ減量し，投与最終週は全ての被験者に 1 mg/日を投与した．投与は 1 日 1 回朝に行った.
投与期間	最長 24 ヵ月間
評価項目	安全性及び忍容性評価：有害事象，バイタルサイン，臨床検査，診察，心電図，併用薬，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A)，ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) 及び早期中止 有効性主要評価：ADHD 評価スケール (ADHD-RS-IV) 合計スコア 有効性の他の評価：PGA，CHQ-PF50，及び CHQ-CF87
主な解析方法	安全性 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．安全性解析は全て安全性解析対象集団を用いて実施した. ベースラインは本治験のベースライン Visit とした．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，発現例数及び発現率を器官別大分類及び基本語別に要約した．投与開始前の有害事象，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．また，治験中止例を要約した．診察，バイタルサイン，心電図及び臨床検査については，要約統計量を示した. 有効性 有効性の主要評価項目は，評価時点別及びエンドポイント時の ADHD-RS-IV 合計スコア及び先行試験ベースラインからの変化量を, 解析対象集団全体及び漸減前用量群別に報告した．Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団における ADHD-RS-IV スコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの変化量を，1 標本 t 検定 (両側) を用いて解析した．また，ITT 解析対象集団における 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，PGA，CHQ-PF50 及び CHQ-CF87 などの有効性の副次評価項目は，先行試験ベースラインからエンドポイントまでの変化量を，1 標本 t 検定 (両側検定) を用いて解析した．PGA については，「著明改善」と「中等度改善」を「改善」，それ以外を「改善なし」として 2 つのカテゴリに分類して解析した．ITT 解析対象集団における各評価時点の要約統計量を要約した．連続変数は，例数，平均値，標準偏差 (SD)，中央値，最小値，最大値を用いて要約した．カテゴリ変数は例数及び割合を用いて要約した.
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

実施スケジュールを表 2.7.6.22-2 及び表 2.7.6.22-3 に示す.

表 2.7.6.22-2 実施スケジュール (1)

	Baseline$_{303}$*	Open-label Treatment																		Follow-up
Visit number	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14††	15‡‡	16‡‡	17‡‡	18	19§§	20
Visit window	± 2 Days	± 7 Days														± 2 Days					±2 Days
Month number		1				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				13	
Week number		1	2	3	4	Weeks will be dictated by the calendar month length										49	50	51	52	53	57
Day number	0	7	14	21	28	Days will be dictated by the calendar month length										344	351	358	365	367-369	395
Consent & assent	X																				
Inclusion/ exclusion criteria	X																				
Medical history	X																				
Serum pregnancy test†	X									X										X	
Urine pregnancy test†	X																				
Urine drug screen	X									X											
Physical examination	X																			X	
Vital signs & temperature‡	X‡	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X‡	X
Height & weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Clinical laboratory tests§	X						X#			X#			X#							X	
ECG (12 lead)	X						X			X			X							X	
HAM-A/HAM-D	X									X									X		
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PGA	X						X			X			X						X		
CHQ-CF87							X			X			X						X		
CHQ-PF50							X			X			X						X		
Distribute drug	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Assess compliance		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
AEs/CMEDS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X**

* Baseline procedures for this protocol were a compilation of End-of-Study assessments performed in antecedent Protocol SPD503-301 (Baseline$_{301}$) and additional assessments performed exclusively for SPD503-303 (Baseline$_{303}$). Please see Section 5.5.1.2 for additional details.

† For FOCP.

‡ Temperature measured at Baseline$_{303}$ and End-of-Study Visits only.

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

Blood was drawn for human growth hormone (HGH) testing at this visit.

** Serious adverse events (SAEs) were collected throughout the study and for 30 days after discontinuation of study drug.

†† If a subject at Visit 14 wished to continue participation in this study for 24 months of S-877503 treatment, the subject continued with Visits 21 through 38.

‡‡ If a subject at Visits 15, 16, or 17 wished to continue participation in this study for 24 months of S-877503 treatment, the subject completed a subsequent Visit 15A, 16A, or 17A, respectively. A subject who had completed Visits 15, 16, or 17 returned to the Visit 14 S-877503 dosage by a dose increase of 1mg every three days. Once a subject tapered to his/her Visit 14 dosage, he/she continued with Visits 22 through 38.

§§ End-of-Study Visit. If a subject who chose to receive 12 months of S-877503 treatment then decided to terminate early, he/she had the Visit 19 evaluations/assessments performed as the End-of-Study Visit.

表 2.7.6.22-3 実施スケジュール (2)

	Open-label Treatment													Follow-up
Visit number	15A**	16A**	17A**	21#	22	23-26	27	28-32	33	34	35	36	37††	38
Visit window	± 2 Days			± 7 Days	± 7 Days				± 2 Days					± 2 Days
Month number	12			12	13	14-17	18	19-23	24				25	
Week number	50	51	52	52	Weeks will be dictated by the calendar month length				101	102	103	104	105	108
Day number	351	358	365	365	Days will be dictated by the calendar month length				709	716	723	730	732-734	760
Consent & assent														
Inclusion/ exclusion criteria														
Medical history														
Serum pregnancy test*					X		X						X	
Urine pregnancy test*														
Urine drug screen					X		X							
Physical exam													X	
Vital signs & temperature†	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X†	X
Height & weight				X	X	X	X	X				X	X	X
Clinical laboratory tests‡					X		X						X	
ECG (12 lead)					X		X						X	
HAM-A/HAM-D					X		X					X		
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PGA					X		X					X		
CHQ-CF87					X		X					X		
CHQ-PF50					X		X					X		
Distribute drug	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Assess compliance	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
AEs/CMEDS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X§

* For FOCP.

† Temperature measured at $Baseline_{303}$ and End-of-Study Visits only.

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

§ SAEs were collected throughout the study and for 30 days after discontinuation of study drug.

If a subject at Visit 14 wished to continue participation in this study for 24 months of S-877503 treatment, the subject continued with Visits 21 through 38.

** If a subject at Visits 15, 16, or 17 wished to continue participation in this study for 24 months of S-877503 treatment, the subject completed a subsequent Visit 15A, 16A, or 17A, respectively. A subject who had completed Visits 15, 16, or 17 returned to the Visit 14 S-877503 dosage by a dose increase of 1mg every three days. Once a subject returned to his/her Visit 14 dosage, he/she continued with Visits 22 through 38.

†† End-of-Study Visit. If a subject who chose to receive 24 months of S-877503 treatment then decided to terminate early, he/she had the Visit 37 evaluations/assessments performed as the End-of-Study Visit.

2.7.6.22.2 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 2.7.6.22-4 に示す.

本治験には 240 例が登録され，そのうち 42 例 (17.5%) が治験を完了した (投与期間 12 ヵ月 12 例，投与期間 24 ヵ月 30 例). 早期中止の主な理由は，同意撤回 (28.3%，240 例中 68 例)，有害事象 (21.3%，240 例中 51 例) 及び追跡不能 (15.0%，240 例中 36 例) であった．なお，被験者 1 例 (被験者 ID 129-001) は，中止理由が症例報告書の中止のページでは同意撤回，症例報告書の有害事象のページでは有害事象と記録されていた．この不一致はデータベース固定後に特定されたため，データベースの修正は行わなかった．しかし，有害事象に関する被験者の内訳を最も保守的な方法で提示するために，本被験者は同意撤回による中止ではなく，有害事象による中止として表 2.7.6.22-4 に含めた．有害事象による中止に関するその他の全てのデータは正しく記載されている.

表 2.7.6.22-4 被験者の内訳 (全登録被験者)

	Subjects, n (%) (N=240)
All Active	
Enrolled[*]	240 (100.0)
Completed	42 (17.5)
Early discontinuation	198 (82.5)
Intent-to-treat[†]	228 (95.0)
Safety[‡]	240 (100.0)
Reason for early discontinuation, n (%)	
Adverse event	52 (21.7)
Death	0
Protocol violation	11 (4.6)
Withdrew consent[§]	67 (27.9)
Pregnancy	1 (0.4)
Lost to follow-up	36 (15.0)
Other[#]	31 (12.9)

[*] Subjects enrolled include those subjects who were entered into the study after eligibility was confirmed.

[†] Intent-to-treat Population included all subjects who had a $Baseline_{301}$ and at least one valid post-$Baseline_{303}$ primary efficacy measurement recorded on the CRF during the study.

[‡] Safety included all enrolled subjects who had taken at least one dose of study drug.

[§] One subject (#129-001) had a reason for discontinuation recorded on the CRF termination page as "withdrew consent"; however, the CRF page for AEs also recorded discontinuation was due to an "AE." In order to present data in the most conservative manner, the reason for discontinuation for subject # 129-001 was categorized as an "AE", in place of "withdrew consent."

[#] "Other" represents: "lack of efficacy" (n=25), "moving away" (n=3), "site closing" (n=1),"subject left town" (n=1), "investigator decision" (n=1).

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 8]

(2) 解析対象集団

本治験に登録された 240 例は，100.0% (240 例中 240 例) が安全性解析対象集団に含まれ，95.0% (240 例中 228 例) が ITT 解析対象集団 (S-877503 2 mg 群 63 例，3 mg 群 77 例，4 mg 群 88 例) に含まれた．12 例はベースライン後の測定値がなかったため，ITT 解析対象集団から除外された．本治験は非盲検試験であるため，投与群への被験者の無作為割付けは行われなかったが，S-877503 の漸減前の用量 (投与期間が 12 ヵ月の場合は Visit 14，24 ヵ月の場合は Visit 32 での用量又は早期中止の場合は漸減前の用量) 別に解析した．

(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 2.7.6.22-5 に示す．

平均年齢は 10.5 歳 (範囲：6～17 歳) であった．年齢区分別では，6～12 歳が 78.3% (240 例中 188 例)，13 歳以上が 21.7% (240 例中 52 例) であった．被験者の多くは男性 (76.7%，240 例中 184 例) 及び白人 (69.6%，240 例中 167 例) であった．体重はばらつきが大きく，53～275 ポンドであった．身長は平均的であり，45.8～72.7 インチであった．ADHD のサブタイプは多くの被験者が混合型サブタイプであった (72.5%，240 例中 174 例)．ADHD の平均罹患期間は 2.25 年であった．

表 2.7.6.22-5 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristics	All Active (N=240)
Age (y)	
Mean (SD)	10.5 (2.59)
Median	10.0
Min, Max	6, 17
Age category, n (%)	
6-12 years	188 (78.3)
≥13 years	52 (21.7)
Gender, n (%)	
Male	184 (76.7)
Female	56 (23.3)
Ethnic origin, n (%)	
White	167 (69.6)
Black	30 (12.5)
Hispanic	25 (10.4)
Asian or Pacific Islander	1 (0.4)
Native American	1 (0.4)
Other	16 (6.7)
Weight (lb)	
Mean (SD)	96.7 (36.36)
Median	88.0
Min, Max	53, 275
Weight category, n (%)	
<75lb	82 (34.2)
≥75 and ≤110lb	83 (34.6)
≥110lb	75 (31.3)
Height (in)	
Mean (SD)	57.18 (6.40)
Median	56.00
Min, Max	45.8, 72.7
ADHD subtype, n (%)	
Inattentive	63 (26.3)
Hyperactive-impulsive	3 (1.3)
Combined	174 (72.5)
Years since ADHD diagnosis	
Mean (SD)	2.25 (2.88)
Median	0.57
Min, Max	0, 12.17

Note: Characteristics were determined during $Baseline_{301}$ Visit from the antecedent study. Subjects in the Safety Population included those subjects who were enrolled and had a least one dose of medication.
Percentages were based on the number of subjects overall.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 解析対象集団における，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及び先行試験ベースラインからの変化量を，漸減前用量群別に表 2.7.6.22-6 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，2 mg 群で−18.1，3 mg 群で−17.6，4 mg 群で−18.4 であり，全ての用量群で統計的に有意な改善がみられた (いずれも $P < 0.001$).

表 2.7.6.22-6 エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア及び先行試験ベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg	All Active
Number of subjects	62	77	88	227
Endpoint*				
Mean	18.1	18.8	20.6	19.3
(SD)	(12.85)	(11.40)	(13.46)	(12.62)
Median	17.5	19.0	20.0	19.0
Min, Max	0, 52	0, 53	0, 54	0, 54
Change from $Baseline_{301}$†				
Mean	-18.1	-17.6	-18.4	-18.1
(SD)	(13.38)	(12.60)	(13.13)	(12.97)
Median	-20.0	-18.0	-17.5	-19.0
Min, Max	-40, 27	-47, 18	-46, 10	-47, 27
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.
* Endpoint was the last non-missing valid post-$Baseline_{303}$ ADHD-RS-IV total score obtained while the subject was on study drug.
† $Baseline_{301}$ was from the antecedent study.
‡ p-values for change from $Baseline_{301}$ were based on a two-sided one sample *t* test.

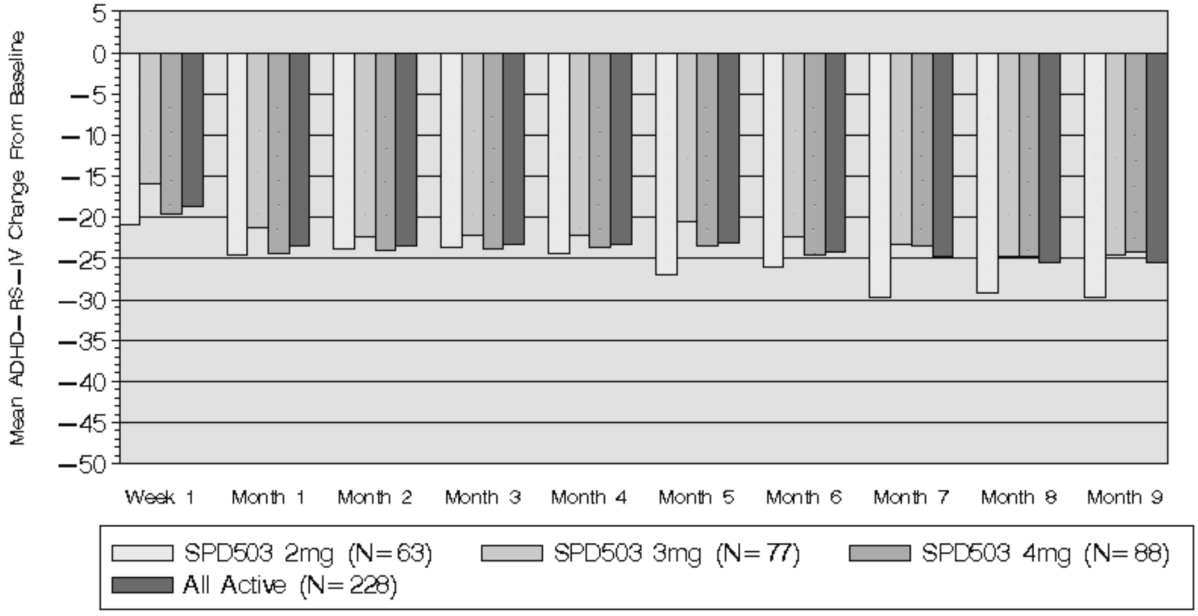
[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 46]

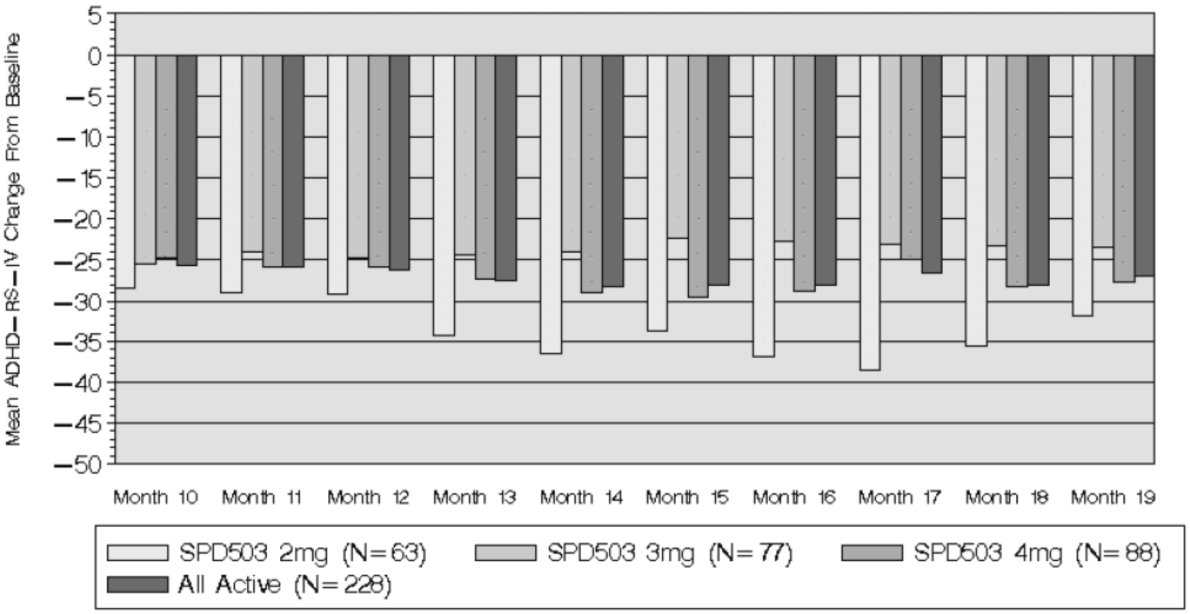
(b) ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの平均変化量 (観測時点別)

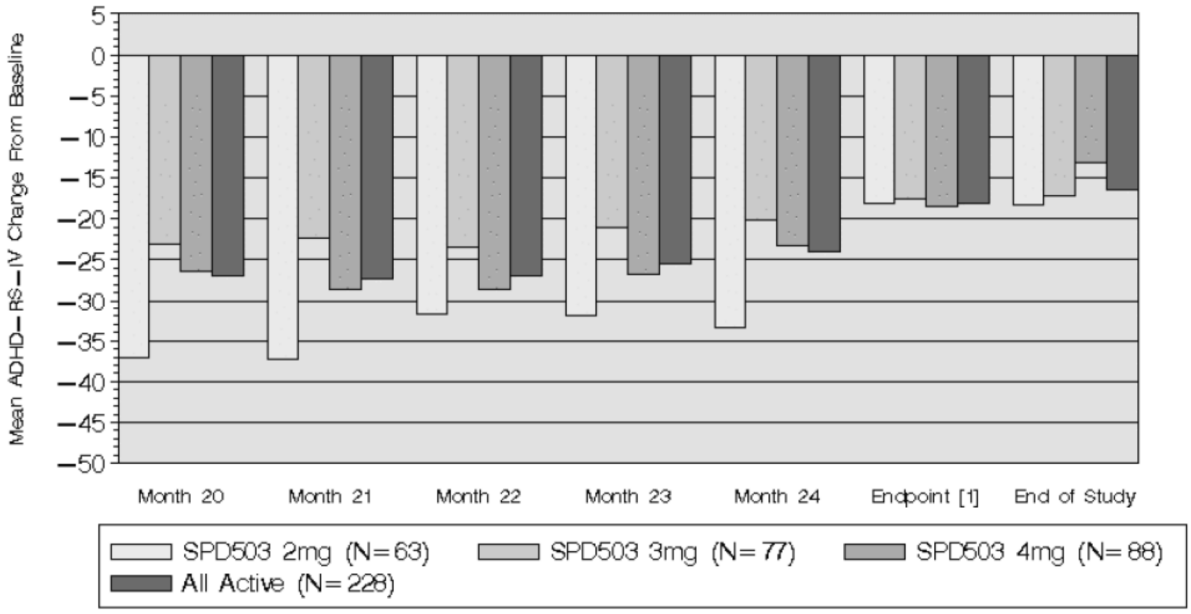
ITT 解析対象集団における，観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量を漸減前用量群別に図 2.7.6.22-1 に示す.

全ての漸減前用量群で Week 1 より先行試験ベースラインからの減少がみられ (本治験ベースライン後から Month 1 の前までのスコア)，先行試験ベースラインからの平均変化量は 2 mg 群で−20.8，3 mg 群で−15.9，4 mg 群で−19.7 であった．Month 11 (12 ヵ月間の登録被験者の漸減前最終月) では，全ての漸減前用量群で先行試験ベースラインからの減少が継続して認められ，先行試験ベースラインからの平均変化量は 2 mg 群で−29.1，3 mg 群で−24.0，4 mg 群で−25.8 であった．Month 23 (24 ヵ月間の登録被験者の漸減前最終月) では，全ての漸減前用量群で先行試験ベースラインからの減少が継続して認められ，先行試験ベースラインからの平均変化量は 2 mg 群で−32.0，3 mg 群で−21.0，4 mg 群で−26.7 であった.

図 2.7.6.22-1 観測時点別の ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの平均変化量 (ITT 解析対象集団)







Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.
Note: Endpoint was the last non-missing valid post-Baseline$_{303}$ ADHD-RS-IV total score obtained while the subject was on study drug. End of study was the visit when subjects returned to the site within 2-4 days after their final dose of study drug for final assessments.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Figure 3]

(c) S-877503 の用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア（エンドポイント）

ITT 解析対象集団における，エンドポイントでの S-877503 の用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア及び先行試験ベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.22-7 に示す.

S-877503 の用量別の ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，1 mg で−14.8，2 mg で−17.3，3 mg で−18.9，4 mg で−21.0 であり，統計的に有意な改善がみられた (いずれも $P < 0.001$).

表 2.7.6.22-7 S-877503 の用量別の ADHD-RS-IV 合計スコア及び先行試験ベースラインからの平均変化量 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg	All Active
Number of subjects	52	63	52	60	227
Endpoint*					
Mean	22.8	18.5	17.1	19.0	19.3
(SD)	(13.58)	(12.69)	(10.52)	(13.02)	(12.62)
Median	20.0	19.0	15.5	16.5	19.0
Min, Max	4, 54	0, 48	0, 43	0, 54	0, 54
Change from Baseline$_{301}$ †					
Mean	-14.8	-17.3	-18.9	-21.0	-18.1
(SD)	(12.61)	(13.22)	(12.15)	(13.29)	(12.97)
Median	-14.5	-18.0	-18.5	-23.5	-19.0
Min, Max	-39, 18	-43, 27	-47, 4	-46, 10	-47, 27
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* Endpoint was the last non-missing valid post-Baseline$_{303}$ ADHD-RS-IV total score obtained while the subject was on study drug.

† $Baseline_{301}$ was from the antecedent study.
‡ p-values for change from $Baseline_{301}$ are based on a two-sided one-sample *t* test.
Note: Subjects can take more than one dose in a time period.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 47]

(d) 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア（エンドポイント）

ITT 解析対象集団における，エンドポイントでの年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコア及び先行試験ベースラインからの変化量を漸減前用量群別に表 2.7.6.22-8 に示す.

6～12 歳及び 13 歳以上の年齢区分での ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，いずれの用量群でも統計的に有意な改善がみられた（いずれも $P < 0.001$）. ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は, 6～12 歳の年齢区分では, 2 mg 群で−17.9, 3 mg 群で−16.8, 4 mg 群で−17.8，13 歳以上の年齢区分では，2 mg 群で−19.1，3 mg 群で−21.3，4 mg 群で−20.1 であった.

表 2.7.6.22-8 エンドポイントでの年齢区分別 ADHD-RS-IV 合計スコア及び先行試験ベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg	All Active
Age 6-12 years, n	51	63	64	178
Endpoint*				
Mean (SD)	18.9 (12.97)	19.5 (11.68)	23.1 (13.68)	20.6 (12.87)
Median	19.0	19.0	22.0	20.0
Min, Max	0, 52	2, 53	3, 54	0, 54
Change from $Baseline_{301}$†				
Mean (SD)	-17.9 (13.51)	-16.8 (12.54)	-17.8 (13.77)	-17.5 (13.20)
Median	-19.5	-16.0	-16.0	-17.0
Min, Max	-40, 27	-44, 18	-46, 10	-46, 27
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Age ≥13 years, n	11	14	24	49
Endpoint*				
Mean (SD)	14.4 (12.12)	15.5 (9.73)	13.9 (10.45)	14.5 (10.44)
Median	13.0	14.0	12.5	14.0
Min, Max	0, 40	0, 41	0, 45	0, 45
Change from $Baseline_{301}$†				
Mean (SD)	-19.1 (13.38)	-21.3 (12.71)	-20.1 (11.36)	-20.2 (11.98)
Median	-22.0	-22.5	-20.0	-22.0
Min, Max	-36, 0	-47, 2	-39, 0	-47, 2
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.
* Endpoint was the last non-missing valid post-$Baseline_{303}$ ADHD-RS-IV total score obtained while the subject was on study drug.
† $Baseline_{301}$ was from the antecedent study.
‡ p-values for change from $Baseline_{301}$ are based on a two-sided one-sample *t* test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 48]

(e) ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア（エンドポイント）

ITT 解析対象集団における，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び先行試験ベースラインからの変化量を，漸減前用量群別に表 2.7.6.22-9 に示す.

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，2 mg 群で−9.8，3 mg 群で−9.4，4 mg 群で−9.5 であり，いずれの用量群でも統計的に有意な改善がみられた (いずれも P < 0.001)．これらの結果から，S-877503 の有効性は鎮静作用による二次的なものではなく，S-877503 は不注意症状に対する特異的な作用を有することが示唆された．

表 2.7.6.22-9　ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg	All Active
Number of subjects	62	77	88	227
Endpoint*				
Mean (SD)	10.8 (7.35)	11.1 (6.14)	12.0 (7.18)	11.4 (6.88)
Median	11.0	10.0	12.0	11.0
Min, Max	0, 27	0, 27	0, 27	0, 27
Change from $Baseline_{301}$†				
Mean (SD)	-9.8 (8.11)	-9.4 (7.58)	-9.5 (7.32)	-9.5 (7.60)
Median	-10.0	-8.0	-8.0	-9.0
Min, Max	-25, 14	-27, 9	-23, 8	-27, 14
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.
* Endpoint was the last non-missing valid post-$Baseline_{303}$ ADHD-RS-IV Inattentiveness Subscale Score obtained while the subject was on study drug.
† $Baseline_{301}$ was from the antecedent study.
‡ p-values for change from $Baseline_{301}$ were based on a two-sided one-sample *t* test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 49]

(f)　年齢区分別の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア (エンドポイント)

ITT 解析対象集団における，エンドポイントでの年齢区分別の ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び先行試験ベースラインからの変化量を漸減前用量群別に表 2.7.6.22-10 に示す．

6～12 歳及び 13 歳以上の年齢区分での ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，いずれの用量群でも統計的に有意な改善がみられた．ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，6～12 歳の年齢区分では，2 mg 群で−9.4，3 mg 群で−8.9，4 mg 群で−9.0 (いずれも P < 0.001)，13 歳以上の年齢区分では，2 mg 群で−11.2 (P = 0.002)，3 mg 群で−11.5 (P < 0.001)，4 mg 群で−11.0 (P < 0.001) であった．

表 2.7.6.22-10　エンドポイントにおける年齢区分別ADHD-RS-IV不注意サブスケールスコア及び平均変化量 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg	All Active
Age 6-12 years, n	51	63	64	178
Endpoint*				
Mean (SD)	11.0 (7.15)	11.3 (6.26)	13.1 (6.97)	11.8 (6.81)
Median	11.0	11.0	13.0	12.0
Min, Max	0, 27	0, 27	2, 27	0, 27
Change from Baseline$_{301}$†				
Mean (SD)	-9.4 (8.05)	-8.9 (7.51)	-9.0 (7.53)	-9.1 (7.63)
Median	-10.0	-8.0	-8.0	-8.5
Min, Max	-21, 14	-23, 9	-23, 8	-23, 14
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Age ≥13 years, n	11	14	24	49
Endpoint*				
Mean (SD)	10.3 (8.61)	9.9 (5.57)	9.3 (7.15)	9.7 (6.96)
Median	11.0	9.5	7.5	9.0
Min, Max	0, 25	0, 21	0, 26	0, 26
Change from Baseline$_{301}$†				
Mean (SD)	-11.2 (8.66)	-11.5 (7.80)	-11.0 (6.68)	-11.2 (7.32)
Median	-13.0	-9.5	-11.5	-10.0
Min, Max	-25, 0	-27, 4	-22, 3	-27, 4
p-value‡	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.
* Endpoint was the last non-missing valid post-Baseline$_{303}$ ADHD-RS-IV Inattentiveness Subscale Score obtained while the subject was on study drug.
† Baseline$_{301}$ was from the antecedent study.
‡ p-values for change from Baseline$_{301}$ were based on a two-sided one-sample *t* test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 50]

(g)　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 解析対象集団における，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及び先行試験ベースラインからの変化量を，漸減前用量群別に表 2.7.6.22-11 に示す.

ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，2 mg 群で−8.4，3 mg 群で−8.2，4 mg 群で−8.9 であり，いずれの用量群でも統計的に有意な改善がみられた (いずれも $P < 0.001$).

表 2.7.6.22-11　ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg	All Active
Number of subjects	62	77	88	227
Endpoint*				
Mean (SD)	7.2 (7.01)	7.7 (6.31)	8.5 (7.37)	7.9 (6.92)
Median	5.5	6.0	7.0	6.0
Min, Max	0, 25	0, 26	0, 27	0, 27
Change from $Baseline_{301}$†				
Mean (SD)	-8.4 (6.75)	-8.2 (6.59)	-8.9 (7.02)	-8.5 (6.78)
Median	-9.0	-8.0	-9.0	-9.0
Min, Max	-20, 13	-23, 9	-25, 5	-25, 13
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.
* Endpoint was the last non-missing valid post-$Baseline_{303}$ Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score obtained while the subject was on study drug.
† $Baseline_{301}$ was from the antecedent study.
‡ p-values for change from $Baseline_{301}$ were based on a two-sided one-sample *t* test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 51]

(h)　年齢区分別の 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 解析対象集団における，エンドポイントでの年齢区分別の ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及び先行試験ベースラインからの変化量を漸減前用量群別に表 2.7.6.22-12 に示す.

6～12 歳及び 13 歳以上の年齢区分での ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，いずれの用量群でも統計的に有意な改善がみられた．ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，6～12 歳の年齢区分では，2 mg 群で−8.5，3 mg 群で−7.9，4 mg 群で−8.8 (いずれも $P < 0.001$)，13 歳以上の年齢区分では，2 mg 群で−7.9 ($P = 0.001$)，3 mg 群で−9.8 ($P < 0.001$)，4 mg 群で−9.1 ($P < 0.001$) であった.

表 2.7.6.22-12 エンドポイントにおける年齢区分別 ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及び平均変化量 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg	All Active
Age 6-12 years, n	51	63	64	178
Endpoint*				
Mean (SD)	7.9 (7.11)	8.2 (6.46)	10.0 (7.52)	8.8 (7.07)
Median	6.0	8.0	9.0	7.0
Min, Max	0, 25	0, 26	0, 27	0, 27
Change from $Baseline_{301}$†				
Mean (SD)	-8.5 (6.97)	-7.9 (6.71)	-8.8 (7.20)	-8.4 (6.94)
Median	-9.0	-7.0	-9.0	-9.0
Min, Max	-20, 13	-23, 9	-25, 5	-25, 13
p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Age ≥13 years, n	11	14	24	49
Endpoint*				
Mean (SD)	4.1 (5.79)	5.6 (5.31)	4.6 (5.31)	4.8 (5.34)
Median	2.0	4.5	3.0	3.0
Min, Max	0, 19	0, 20	0, 20	0, 20
Change from $Baseline_{301}$†				
Mean (SD)	-7.9 (5.92)	-9.8 (5.95)	-9.1 (6.64)	-9.0 (6.20)
Median	-7.0	-10.0	-8.0	-9.0
Min, Max	-17, 0	-20, -1	-20, 1	-20, 1
p-value‡	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.
* Endpoint was the last non-missing valid post-$Baseline_{303}$ Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score obtained while the subject was on study drug.
† $Baseline_{301}$ was from the antecedent study.
‡ p-values for change from $Baseline_{301}$ were based on a two-sided one-sample *t* test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03, Table 52]

(B) 副次評価項目

(a) Parent Global Assessment (PGA)

ITT 解析対象集団における，エンドポイントでの PGA スコア及びスコアの改善が認められた被験者の割合を漸減前用量群別に表 2.7.6.22-13 に示す.

エンドポイントでの PGA スコアの平均値は全体で 2.5 であり, 中等度改善 (2 点) と軽度改善 (3 点) の中間のスコアであった．エンドポイントに PGA スコアの改善が認められた被験者は，162 例中 95 例 (58.6%) であった.

表 2.7.6.22-13 エンドポイントでの PGA スコア及びスコアの改善が認められた被験者の割合 (ITT 解析対象集団)

	S-877503 2mg (N=43)	S-877503 3mg (N=55)	S-877503 4mg (N=73)	All Active (N=171)
Endpoint,* n	40	51	71	162
Mean (SD)	2.3 (1.38)	2.5 (1.07)	2.6 (1.10)	2.5 (1.16)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 6	1, 5	1, 6	1, 6
Dichotomized, n (%)	40	51	71	162
Improvement†	28 (70.0)	30 (58.8)	37 (52.1)	95 (58.6)
No Improvement†	12 (30.0)	21 (41.2)	34 (47.9)	67 (41.4)

* Endpoint was the last non-missing valid post-Baseline$_{303}$ assessment obtained while the subject was on study drug.
† Improvement includes categories "very much improved" and "much improved." No improvement includes all other categories.
Note: PGA assessments were based on the parent's observation and judgment of subject's condition on entry into the antecedent study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03, Table 53]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

治験薬投与量及び投与期間の要約を表 2.7.6.22-14 に示す.

S-877503 の投与期間の中央値は 5.95 ヵ月 (範囲 0～25 ヵ月) であった. 全体の総曝露期間 (中央値 × 例数) は約 1428 ヵ月であった. 多くの被験者の投与期間は 3 ヵ月以上であった.

表 2.7.6.22-14 投与期間の内訳

	Subjects, n (%)				
Length of Exposure*	S-877503 1mg N=1	S-877503 2mg N=74	S-877503 3mg N=77	S-877503 4mg N=88	All Active N=240
Months					
N	1	74	77	88	240
Mean	N/A	6.15	8.99	10.95	8.8
(SD)		(7.228)	(8.453)	(7.820)	(8.071)
Median	0.17	3.45	6.00	9.27	5.95
Min, Max	0.2, 0.2	0, 24.3	0.3, 24.4	0.7, 25	0, 25
Category, n (%)					
<1 month	1 (100)	22 (29.7)	12 (15.6)	2 (2.3)	37 (15.4)
≥1 month and <3 months	0	11 (14.9)	13 (16.9)	12 (13.6)	36 (15.0)
≥3 months and <6 months	0	18 (24.3)	13 (16.9)	17 (19.3)	48 (20.0)
≥6 months and <9 months	0	6 (8.1)	11 (14.3)	13 (14.8)	30 (12.5)
≥9 months and <12 months	0	2 (2.7)	6 (7.8)	9 (10.2)	17 (7.1)
≥12 months and <15 months	0	4 (5.4)	4 (5.2)	11 (12.5)	19 (7.9)
≥15 months and <18 months	0	3 (4.1)	3 (3.9)	7 (8.0)	13 (5.4)
≥18 months and <21 months	0	2 (2.7)	0	1 (1.1)	3 (1.3)
≥21 months and <24 months	0	0	4 (5.2)	1 (1.1)	5 (2.1)
≥24 months	0	6 (8.1)	11 (14.3)	15 (17.0)	32 (13.3)
Total days exposed	5	13656	20757	28915	63333

* Length of exposure was based on first dispensing date and last dose date during the study.
Note: Percentages were based on the number of subjects who were dispensed the dosage of study drug at least once.
Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14]

(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 2.7.6.22-15 に示す.

治験期間中に死亡は認められなかった．重篤な TEAE は 9 例 (3.8%) に 11 件発現し，内訳は S-877503 2 mg 群 1 例，3 mg 群 5 例，4 mg 群 3 例であった．投与中止に至った有害事象は 52 例に発現し (S-877503 2 mg 群 19 例，3 mg 群 24 例，4 mg 群 9 例)，このうち 50 例が TEAE による投与中止であった.

有害事象は 88.8% (240 例中 213 例) に発現した. TEAE の発現率は, S-877503 2 mg 群で 81.1% (74 例中 60 例)，S-877503 3 mg 群で 90.9% (77 例中 70 例)，S-877503 4 mg 群で 89.8% (88 例中 79 例) であった.

関連あるかもしれない又は関連ありの有害事象は 75.8%に発現し，関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE は 74.2%に発現した．関連あるかもしれない又は関連ありの有害事象は，5 例 (S-877503 2 mg 群 2 例，3 mg 群 2 例，4 mg 群 1 例) では投与終了後に発現した.

高度の有害事象は 13.8%に発現し，内訳は S-877503 2 mg 群 10 例，3 mg 群 12 例，4 mg 群 11 例であった．高度の有害事象は，3 mg 群で投与前に発現した 1 件を除き全て TEAE であった.

表 2.7.6.22-15 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)				
	S-877503 1mg N=1	S-877503 2mg N=74	S-877503 3mg N=77	S-877503 4mg N=88	All Active N=240
Total AEs					
Prior to treatment	0	4 (5.4)	2 (2.6)	3 (3.4)	9 (3.8)
Treatment-emergent*	0	60 (81.1)	70 (90.9)	79 (89.8)	209 (87.1)
Post-treatment†	0	4 (5.4)	4 (5.2)	13 (14.8)	21 (8.8)
Total	0	61 (82.4)	70 (90.9)	82 (93.2)	213 (88.8)
AEs possibly/related to study drug‡					
Prior to treatment	0	4 (5.4)	2 (2.6)	2 (2.3)	8 (3.3)
Treatment-emergent*	0	56 (75.7)	63 (81.8)	59 (67.0)	178 (74.2)
Post-treatment†	0	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.1)	5 (2.1)
Total	0	58 (78.4)	63 (81.8)	61 (69.3)	182 (75.8)
Severe AEs§					
Prior to treatment	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Treatment-emergent*	0	10 (13.5)	12 (15.6)	11 (12.5)	33 (13.8)
Post-treatment†	0	0	0	0	0
Total	0	10 (13.5)	12 (15.6)	11 (12.5)	33 (13.8)
AEs leading to discontinuation of study drug					
Prior to treatment	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (0.8)
Treatment-emergent*	0	18 (24.3)	23 (29.9)	9 (10.2)	50 (20.8)
Post-treatment†	0	0	0	0	0
Total	0	19 (25.7)	24 (31.2)	9 (10.2)	52 (21.7)
Serious AEs					
Prior to treatment	0	0	0	0	0
Treatment-emergent*	0	1 (1.4)	5 (6.5)	3 (3.4)	9 (3.8)
Post-treatment†	0	0	0	0	0
Total	0	1 (1.4)	5 (6.5)	3 (3.4)	9 (3.8)
AEs leading to death	0	0	0	0	0

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.

* An AE was defined as treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have occurred either prior to treatment or post-treatment. AEs with missing start dates were assumed to be treatment-emergent.

† An AE was considered to have occurred post-treatment if the start date occurred more than three days after stopping study treatment.

‡ An AE that was considered possibly or related to study drug as assessed by the investigator, regardless of when the AE may have occurred. An AE with a missing relationship was considered possibly related. Possibly related prior to treatment AEs were assessed conservatively, regardless of when these occurred.

§ An AE was considered moderate if the severity (defined by the Principal Investigator) was missing.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 15]

(C) 有害事象・副作用の一覧

安全性解析対象集団で，いずれかの漸減前用量群で 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.22-16 に，いずれかの漸減前用量群で 5%以上に発現した S-877503 と関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE を表 2.7.6.22-17 に示す.

TEAE は，漸減前用量群全体で，87.1% (240 例中 209 例) に発現した．各群の TEAE の発現率は，S-877503 2 mg 群で 81.1% (74 例中 60 例)，3 mg 群で 90.9% (77 例中 70 例)，4 mg 群で 89.8% (88 例中 79 例) であった.

安全性解析対象集団 240 例において，漸減前用量群全体で発現率の高かった TEAE は，鎮静 (13.3%)，疲労 (14.2%)，頭痛 (26.3%) 及び傾眠 (30.4%) であった．これらの TEAE の発現率は，漸減前用量群 (S-877503 2 mg 群，3 mg 群及び 4 mg 群) 間で概ね同程度であった．また，これらの TEAE は概ね軽度又は中等度であった．

S-877503 と関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE は，漸減前用量群全体で，74.2% (240 例中 178 例) に発現した. 各群の発現率は, S-877503 2 mg 群で 75.7% (74 例中 56 例), 3 mg 群で 81.8% (77 例中 63 例)，4 mg 群で 67.0% (88 例中 59 例) であった．

安全性解析対象集団 240 例において，漸減前用量群全体で発現率の高かった S-877503 と関連あるかもしれない又は関連ありの TEAE は，鎮静 (12.5%)，疲労 (13.8%)，頭痛 (16.3%)，及び傾眠 (30.0%) であった. これらの TEAE の発現率は, 漸減前用量群間で概ね同程度であった．また，これらの TEAE は概ね軽度又は中等度であった．

表 2.7.6.22-16 いずれかの漸減前用量群で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	Subjects, n (%) S-877503 1mg N=1	 S-877503 2mg N=74	 S-877503 3mg N=77	 S-877503 4mg N=88	 All Active N=240
Total subjects	0	60 (81.1)	70 (90.9)	79 (89.8)	209 (87.1)
胃腸障害					
上腹部痛	0	7 (9.5)	7 (9.1)	12 (13.6)	26 (10.8)
便秘	0	3 (4.1)	4 (5.2)	4 (4.5)	11 (4.6)
下痢 NOS	0	3 (4.1)	3 (3.9)	6 (6.8)	12 (5.0)
悪心	0	3 (4.1)	5 (6.5)	6 (6.8)	14 (5.8)
嘔吐 NOS	0	6 (8.1)	8 (10.4)	6 (6.8)	20 (8.3)
全身障害および投与局所様態					
疲労	0	9 (12.2)	17 (22.1)	8 (9.1)	34 (14.2)
嗜眠	0	7 (9.5)	4 (5.2)	3 (3.4)	14 (5.8)
発熱	0	6 (8.1)	8 (10.4)	6 (6.8)	20 (8.3)
感染症および寄生虫症					
インフルエンザ	0	1 (1.4)	4 (5.2)	4 (4.5)	9 (3.8)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.4)	1 (1.3)	5 (5.7)	7 (2.9)
上気道感染 NOS	0	5 (6.8)	12 (15.6)	8 (9.1)	25 (10.4)
臨床検査					
体重増加	0	9 (12.2)	7 (9.1)	5 (5.7)	21 (8.8)
神経系障害					
浮動性めまい	0	7 (9.5)	5 (6.5)	5 (5.7)	17 (7.1)
頭痛	0	23 (31.1)	19 (24.7)	21 (23.9)	63 (26.3)
鎮静	0	8 (10.8)	13 (16.9)	11 (12.5)	32 (13.3)
傾眠	0	23 (31.1)	29 (37.7)	21 (23.9)	73 (30.4)
精神障害					
攻撃性	0	0	4 (5.2)	1 (1.1)	5 (2.1)
不眠症	0	1 (1.4)	8 (10.4)	3 (3.4)	12 (5.0)
易刺激性	0	5 (6.8)	7 (9.1)	1 (1.1)	13 (5.4)
悪夢	0	4 (5.4)	1 (1.3)	1 (1.1)	6 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	0	6 (8.1)	9 (11.7)	14 (15.9)	29 (12.1)
鼻出血	0	1 (1.4)	5 (6.5)	4 (4.5)	10 (4.2)
鼻閉	0	4 (5.4)	6 (7.8)	5 (5.7)	15 (6.3)
鼻咽頭炎	0	3 (4.1)	5 (6.5)	11 (12.5)	19 (7.9)
咽頭炎	0	9 (12.2)	8 (10.4)	8 (9.1)	25 (10.4)
皮膚および皮下組織障害					
挫傷	0	3 (4.1)	5 (6.5)	3 (3.4)	11 (4.6)
血管障害					
低血圧 NOS	0	1 (1.4)	4 (5.2)	2 (2.3)	7 (2.9)

Note: An AE was defined as treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have occurred either prior to treatment or post-treatment. AEs with missing start dates were assumed to be treatment-emergent.

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 16]

表 2.7.6.22-17　いずれかの漸減前用量群で 5%以上に発現した S-877503 と関連あるかもしれない又は関連ありの有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	Subjects, n (%) S-877503 1mg N=1	 S-877503 2mg N=74	 S-877503 3mg N=77	 S-877503 4mg N=88	 All Active N=240
Total subjects (%)	0	56 (75.7)	63 (81.8)	59 (67.0)	178 (74.2)
胃腸障害					
上腹部痛	0	5 (6.8)	2 (2.6)	5 (5.7)	12 (5.0)
嘔吐 NOS	0	2 (2.7)	4 (5.2)	1 (1.1)	7 (2.9)
全身障害および投与局所様態					
疲労	0	9 (12.2)	17 (22.1)	7 (8.0)	33 (13.8)
嗜眠	0	7 (9.5)	4 (5.2)	3 (3.4)	14 (5.8)
臨床検査					
体重増加	0	8 (10.8)	5 (6.5)	4 (4.5)	17 (7.1)
神経系障害					
浮動性めまい	0	7 (9.5)	4 (5.2)	4 (4.5)	15 (6.3)
頭痛	0	17 (23.0)	9 (11.7)	13 (14.8)	39 (16.3)
鎮静	0	8 (10.8)	12 (15.6)	10 (11.4)	30 (12.5)
傾眠	0	23 (31.1)	28 (36.4)	21 (23.9)	72 (30.0)
精神障害					
不眠症	0	1 (1.4)	7 (9.1)	0	8 (3.3)
易刺激性	0	4 (5.4)	7 (9.1)	1 (1.1)	12 (5.0)
悪夢	0	4 (5.4)	1 (1.3)	1 (1.1)	6 (2.5)

Note: An AE was defined as treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have occurred either prior to treatment or post-treatment. AEs with missing start dates are assumed to be treatment-emergent. An AE was considered possibly related or related to study drug if it was recorded as such, or if the relationship was not recorded.

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 17]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった.

安全性解析対象集団に発現した重篤な TEAE を，器官別大分類及び基本語，並びに漸減前用量群別に表 2.7.6.22-18 に，重篤な有害事象発現症例の一覧を表 2.7.6.22-19 に示す.

重篤な有害事象は全体で 9 例に 11 件発現した．各群の内訳は，S-877503 2 mg 群 1 例，3 mg 群 5 例，4 mg 群 3 例であった．これらの 11 件の重篤な有害事象は全て回復し，このうち 9 件は後遺症なく回復し，2 件は後遺症 (リンパ腫 NOS 及び肺炎 NOS) を伴って回復した.

表 2.7.6.22-18 重篤な TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	Subjects, n (%) S-877503 1mg N=1	 S-877503 2mg N=74	 S-877503 3mg N=77	 S-877503 4mg N=88	 All Active N=240
Total subjects (%)	0	1 (1.4)	5 (6.5)	3 (3.4)	9 (3.8)
感染症および寄生虫症					
蓄膿 NOS	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
肺炎 NOS	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症					
偶発的過量投与	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
消化管損傷 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
腸管ストーマ合併症	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)					
リンパ腫 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
神経系障害					
痙攣 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
失神	0	0	1 (1.3)	1 (1.1)	2 (0.8)
精神障害					
間欠性爆発性障害	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
血管障害					
起立性低血圧	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)

Note: An AE was considered treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have occurred either prior to treatment or post-treatment. AEs with missing start dates were assumed to be treatment-emergent.

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 20]

表 2.7.6.22-19 重篤な TEAE 発現症例の一覧

漸減前用量群	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
2 mg	102-003	32	男/白人	8	鎮静 [Sedation]	1	未回復	-	高度	非重篤	なし	関連あり
					頭痛 [Headache]	11	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					咽頭炎 [Sore throat]	15	回復	不明	軽度	非重篤	なし	関連なし
					咽喉乾燥 [Dry throat]	27	回復	不明	軽度	非重篤	なし	関連なし
					頭痛 [Headache]	27	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	27	回復	1	高度	重篤	中止	関連あり
3 mg	131-005	101	男/白人	9	失神 [Fainting]	2	回復	1	軽度	重篤	なし	関連あるかもしれない
					体重増加 [Weight gain]	7	未回復	-	中等度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
					傾眠 [Sleepiness]	12	回復	9	中等度	非重篤	なし	関連あり
					角膜擦過傷 [Corneal abrasion]	13	回復	6	中等度	非重篤	なし	関連なし
					足部痛 [Foot pain]	100	回復	2	中等度	非重篤	なし	関連なし

漸減前用量群	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
					足骨折 [Fracture of left foot]	100	回復	30	高度	非重篤	なし	関連なし
3 mg	142-001	701	男/白人	9	発熱 [Fever]	12	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
					Rhinitis NOS [Rhinitis]	12	回復	5	軽度	非重篤	なし	関連なし
					傾眠 [Sleepiness]	16	回復	6	中等度	非重篤	なし	関連なし
					便秘 [Constipation]	93	回復	348	高度	非重篤	なし	関連なし
					そう痒症 [Dry, itchy scalp]	104	回復	17	中等度	非重篤	なし	関連なし
					上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	238	回復	5	中等度	非重篤	なし	関連なし
					疼痛 NOS [Trauma pain]	346	回復	3	中等度	非重篤	なし	関連なし
					消化管損傷 NOS [Recto-anal trauma]	346	回復	95	高度	重篤	中断	関連なし
					処置後痛 [Post operative pain]	347	回復	8	中等度	非重篤	なし	関連なし
					悪心 [Nausea]	348	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
					腸管ストーマ合併症 [Stoma stricture]	365	回復	4	高度	重篤	中断	関連なし
					腹痛 NOS [Abdominal pain]	365	回復	4	中等度	非重篤	なし	関連なし
					腸管ストーマ合併症 [Stoma stricture]	369	回復	69	中等度	非重篤	なし	関連なし
					尿路感染 NOS [Urinary tract infection]	395	回復	8	中等度	非重篤	なし	関連なし
					ウイルス感染 NOS [Viral illness]	416	回復	2	中等度	非重篤	なし	関連なし
					処置後痛 [Post-operative pain]	437	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
					鼻閉 [Nasal congestion]	549	回復	10	軽度	非重篤	なし	関連なし
					鎮静 [Sedation]	558	回復	22	中等度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
					口内乾燥 [Dry mouth]	559	回復	16	軽度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
					落ち着きのなさ [Restlessness]	559	回復	16	軽度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
					不眠症 [Difficulty sleeping]	559	回復	16	軽度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
					筋痛 [Muscle aches]	564	回復	17	軽度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
					上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	605	回復	60	軽度	非重篤	なし	関連なし
					副鼻腔炎 NOS [Sinus infection]	635	回復	22	中等度	非重篤	なし	関連なし
3 mg	147-005	230	男/黒人	7	傾眠 [Daytime sleepiness]	73	回復	159	軽度	非重篤	なし	関連あり
					嘔吐 NOS [Vomiting]	125	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし

漸減前用量群	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
					下痢 NOS [Diarrhea]	125	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし
					咳嗽 [Cough]	125	回復	10	軽度	非重篤	なし	関連なし
					頭痛 [Headache]	223	回復	8	軽度	非重篤	なし	関連なし
					上腹部痛 [Stomach pain]	223	回復	8	軽度	非重篤	なし	関連なし
					リンパ腫 NOS [Lymphoma]	230	回復/後遺症あり	184	高度	重篤	中止	関連なし
3 mg	155-003	230	男/白人	9	下痢 NOS [Diarrhea]	16	回復	3	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					挫傷 [Bruise on right sub-scapular area]	61	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
					偶発的過量投与 [Accidental overdose]	185	回復	2	中等度	重篤	中断	関連なし
					鎮静 [Sedation]	185	回復	3	中等度	非重篤	なし	関連あり
					徐脈 NOS [Bradycardia]	186	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連あり
3 mg	156-001	39	男/黒人	9	嗜眠 [Lethargy]	8	回復	9	高度	非重篤	なし	関連あり
					失神 [Syncope]	33	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連あり
					頭部損傷 [Trauma to head]	33	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					痙攣 NOS [Seizure]	33	回復	1	中等度	重篤	中止	関連なし
4 mg	124-006	67	女/白人	10	傾眠 [Sleepiness]	19	回復	4	軽度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
					失神 [Syncopal episode]	52	回復	1	中等度	重篤	中止	関連あるかもしれない
					徐脈 NOS [Bradycardia]	52	回復	19	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	58	回復	13	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
4 mg	124-008	432	男/ヒスパニック系	13	片頭痛 NOS [Migraines]	1	未回復	-	軽度	非重篤	なし	関連なし
					浮動性めまい [Dizziness]	9	回復	23	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
					傾眠 [Somnolence]	10	回復	6	軽度	非重篤	なし	関連あり
					傾眠 [Somnolence]	22	回復	10	中等度	非重篤	なし	関連あり
					発熱 [Fever]	61	回復	4	中等度	非重篤	なし	関連なし
					咳嗽 [Cough]	63	回復	24	中等度	非重篤	なし	関連なし
					間欠性爆発性障害 [Exacerbation of intermittent explosive disorder]	432	回復	5	中等度	重篤	中止	関連なし
					上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	451	未回復	-	中等度	非重篤	なし	関連なし
					中耳炎 NOS [Bilateral otitis media]	456	未回復	-	中等度	非重篤	なし	関連なし
4 mg	152-003	728	男/白人	12	鎮静 [Sedation]	16	回復	41	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない

漸減前用量群	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
					関節捻挫 [Sprained right wrist]	81	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし
					関節捻挫 [Sprained right wrist]	112	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし
					肺炎 NOS [Pneumonia]	193	回復	7	中等度	非重篤	なし	関連なし
					肺炎 NOS [Pneumonia]	200	回復/後遺症あり	9	高度	重篤	なし	関連なし
					蓄膿 NOS [Empyema]	203	回復	13	高度	重篤	なし	関連なし
					肺炎 NOS [Pneumonia]	209	回復	25	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 5.3.5.2-03，Table 21，Listings 1.1 and 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 を漸減前用量群別に表 2.7.6.22-20 に，一覧を表 2.7.6.22-21 に示す.

投与中止に至った TEAE は，全体で 20.8% (240 例中 50 例) に発現した．漸減前用量群別の発現率は，S-877503 2 mg 群で 24.3% (74 例中 18 例)，3 mg 群で 29.9% (77 例中 23 例)，4 mg 群で 10.2% (88 例中 9 例) であった.

全体で発現率の高かった，投与中止に至った TEAE は，体重増加 (2.9%，240 例中 7 例) 及び傾眠 (3.8%, 240 例中 9 例) であった. 体重増加の発現率は 2 mg 群で最も高かった (6.8%). また，洞性徐脈による投与中止が 2 mg 群の 1 例 (被験者 ID 129-008) に，徐脈 NOS による投与中止が 4 mg 群の 1 例 (被験者 ID 108-005) に認められた.

表 2.7.6.22-20 投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	Subjects, n (%) S-877503 1mg N=1	 S-877503 2mg N=74	 S-877503 3mg N=77	 S-877503 4mg N=88	 All Active N=240
Total	0	18 (24.3)	23 (29.9)	9 (10.2)	50 (20.8)
血液およびリンパ系障害					
血小板減少症	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
心臓障害					
徐脈 NOS	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
洞性不整脈	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
胃腸障害					
便秘	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態					
疲労	0	2 (2.7)	3 (3.9)	0	5 (2.1)
嗜眠	0	2 (2.7)	0	1 (1.1)	3 (1.3)
臨床検査					
最低血圧低下	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
体重増加	0	5 (6.8)	2 (2.6)	0	7 (2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)					
リンパ腫 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
神経系障害					
痙攣 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
浮動性めまい	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
頭痛	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (0.8)
鎮静	0	0	2 (2.6)	0	2 (0.8)
傾眠	0	3 (4.1)	4 (5.2)	2 (2.3)	9 (3.8)
失神	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
精神障害					
感情不安定	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
攻撃性	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
不安	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
うつ病	0	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.1)	4 (1.7)
初期不眠症	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
間欠性爆発性障害	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
易刺激性	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
悪夢	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
睡眠障害 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
血管障害					
低血圧 NOS	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (0.8)
起立性低血圧	0	2 (2.7)	0	0	2 (0.8)

Note: An AE was considered treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have occurred either prior to treatment or post-treatment. AEs with missing start dates were assumed to be treatment-emergent.

Note: Dose Prior to Tapering Group assignments do not necessarily represent dose at which assessment occurred.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 22]

表 2.7.6.22-21 投与中止に至った TEAE の一覧

漸減前用量群	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
2 mg	102-003	32	男/白人	8	起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	27	回復	1	高度	中止	関連あり
2 mg	105-009	585	女/白人	8	体重増加 [Weight gain]	229	回復	383	軽度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	106-008	59	男/ヒスパニック系	8	傾眠 [Somnolence]	8	回復	7	中等度	中止	関連あり
2 mg	106-010	4	男/ヒスパニック系	8	頭痛 [Headaches]	2	回復	3	高度	中止	関連あるかもしれない
					傾眠 [Somnolence]	2	回復	3	中等度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	108-002	179	男/ヒスパニック系	10	体重増加 [Weight gain]	120	回復	89	中等度	中止	関連あり
2 mg	108-004	145	男/白人	9	体重増加 [Weight gain]	58	回復	117	中等度	中止	関連あり
2 mg	113-001	261	男/その他	8	疲労 [Tiredness]	94	回復	168	軽度	中止	関連あり
					体重増加 [Weight gain]	143	回復	124	中等度	中止	関連あり
2 mg	116-004	19	女/白人	10	低血圧 NOS [Low blood pressure]	7	回復	50	軽度	中止	関連あり
2 mg	127-005	61	女/白人	16	起立性低血圧 [Orthostatic hypotension]	15	回復	49	中等度	中止	関連あり
					浮動性めまい [Dizziness]	29	回復	33	中等度	中止	関連あり
2 mg	129-008	23	男/ヒスパニック系	15	洞性徐脈 [Worsening abnormal ecg-sinus arrhythmia]	20	回復	65	中等度	中止	関連あり
2 mg	146-008	191	女/その他	10	体重増加 [Weight gain]	89	回復	137	中等度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	150-008	10	女/ヒスパニック系	10	傾眠 [Somnolence]	2	回復	10	中等度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	151-002	105	男/白人	9	疲労 [Fatigue]	25	回復	106	中等度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	151-009	5	男/その他	8	悪夢 [Nightmares]	1	回復	7	中等度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	155-015	21	女/白人	9	不安 [Anxiety]	8	回復	5	中等度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	156-004	256	男/白人	12	うつ病 [Depression]	250	未回復	-	中等度	中止	関連なし
2 mg	156-007	150	女/白人	13	嗜眠 [Lethargy]	57	回復	126	軽度	中止	関連あるかもしれない
2 mg	156-020	99	男/白人	10	嗜眠 [Lethargy]	7	回復	101	軽度	中止	関連あり
3 mg	103-026	195	男/白人	15	傾眠 [Somnolence]	116	回復	85	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	105-012	159	男/白人	11	うつ病 [Atypical depression]	98	回復	85	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	108-025	21	男/ヒスパニック系	8	頭痛 [Headaches]	9	回復	6	軽度	中止	関連あるかもしれない

漸減前用量群	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
3 mg	110-001	88	女/白人	10	疲労 [Fatigue]	88	回復	9	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	119-010	466	男/白人	6	感情不安定 [Increased emotional lability]	463	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	120-011	440	女/白人	13	体重増加 [Weight gain]	432	回復	19	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	121-007	130	男/白人	12	最低血圧低下 [Low diastolic blood pressure]	121	回復	11	中等度	中止	関連あり
3 mg	122-003	14	女/白人	10	疲労 [Fatigue]	6	回復	10	中等度	中止	関連あり
3 mg	123-001	48	男/白人	13	疲労 [Daytime tiredness]	48	回復	3	中等度	中止	関連あり
3 mg	123-005	59	男/白人	8	攻撃性 [Aggressive behavior]	62	回復	10	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	124-001	112	男/その他	7	うつ病 [Depression]	97	回復	21	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	124-003	216	男/ヒスパニック系	9	傾眠 [Somnolence]	183	回復	37	中等度	中止	関連あり
3 mg	127-002	24	男/白人	9	易刺激性 [Irritability]	8	回復	18	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	131-005	101	男/白人	9	体重増加 [Weight gain]	7	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	131-006	115	男/白人	7	傾眠 [Sleepiness]	9	回復	103	中等度	中止	関連あり
3 mg	136-004	18	女/白人	9	睡眠障害 NOS [Sleep disturbance]	14	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	142-007	280	男/白人	10	便秘 [Constipation]	272	回復	8	中等度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	143-009	26	男/黒人	8	低血圧 NOS [Hypotension]	19	回復	12	高度	中止	関連あり
3 mg	147-005	230	男/黒人	7	リンパ腫 NOS [Lymphoma]	230	回復/後遺症あり	184	高度	中止	関連なし
3 mg	151-008	200	男/白人	6	鎮静 [Sedation]	48	回復	108	高度	中止	関連あるかもしれない
3 mg	156-001	39	男/黒人	9	痙攣 NOS [Seizure]	33	回復	1	中等度	中止	関連なし
3 mg	156-012	93	男/白人	7	鎮静 [Sedation]	33	回復	60	軽度	中止	関連あり
3 mg	157-004	63	男/ヒスパニック系	12	傾眠 [Somnolence]	22	回復	46	中等度	中止	関連あるかもしれない
4 mg	108-001	65	男/ヒスパニック系	10	初期不眠症 [Difficulty falling asleep]	24	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
4 mg	108-005	94	男/ヒスパニック系	12	徐脈 NOS [Bradycardia]	85	回復/後遺症あり	20	軽度	中止	関連あるかもしれない
4 mg	111-003	94	男/白人	12	うつ病 [Depression]	71	回復	25	軽度	中止	関連なし
4 mg	124-002	142	男/その他	9	傾眠 [Somnolence]	68	回復	67	中等度	中止	関連あり

漸減前用量群	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
4 mg	124-006	67	女/白人	10	失神 [Syncopal episode]	52	回復	1	中等度	中止	関連あるかもしれない
4 mg	124-008	432	男/ヒスパニック系	13	間欠性爆発性障害 [Exacerbation of intermittent explosive disorder]	432	回復	5	中等度	中止	関連なし
4 mg	129-001	66	女/その他	6	傾眠 [Somnolence]	34	回復	19	中等度	中止	関連あり
4 mg	132-010	367	女/その他	6	嗜眠 [Lethargy]	195	回復	167	軽度	中止	関連あるかもしれない
4 mg	135-004	45	男/黒人	11	血小板減少症 [Thrombocytopenia]	29	回復	3	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.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 23，Listings 1.1 and 13]

(F)　臨床検査

全体として，臨床検査値の先行試験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．S-877503 と臨床検査値異常との間に一定の関係はみられなかった．

個々の所見については，臨床検査値異常 (中等度の血小板減少症) による投与中止が 4 mg 群の 1 例 (被験者 ID 135-004) に認められた．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．血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の平均値は正常範囲内であり，先行試験ベースラインからエンドポイントまで比較的安定して推移した．S-877503 と関連あるかもしれない又は関連ありの有害事象で血液生化学的検査又は尿検査の外れ値によるものはなかった．血液学的検査の所見による有害事象が発現した被験者は 3 例のみであった．内訳は，2 mg 群の 74 例中 2 例 [好中球数減少 (被験者 ID 105-007) 及び中等度の白血球数増加 (被験者 ID 150-014)] 及び 4 mg 群の 88 例中 1 例 [中等度の血小板減少症 (被験者 ID 135-004)] であった．

(G)　血圧及び脈拍数，体重

収縮期血圧及び拡張期血圧は，概ね漸増期間中に S-877503 の用量の増加に伴い低下し，その後，本治験の残りの投与期間及び漸減期間に，ベースライン値に向かって上昇した．全体での収縮期血圧の先行試験ベースラインからの平均変化量の範囲は，–5.6～1.4 mmHg であった．投与期間中の全体での拡張期血圧の先行試験ベースラインからの平均変化量の範囲は，–3.6～0.2 mmHg であった．投与期間中の全体での脈拍数の先行試験ベースラインからの平均変化量の範囲は，–6.1～–0.6 bpm であった．先行試験からの変化量は概ね小さく，忍容性は良好であった．

全体での体重のベースラインからの平均増加量は，Month 12 で 17.0 ポンド，Month 24 で 28.1 ポンド，エンドポイントで 13.0 ポンドであった．本治験は，成長期の小児を対象としていること及び長期試験であることを考慮すると，体重の推移は多くの被験者で比較的

安定していた．S-877503 と関連あるかもしれない又は関連ありと判断された体重増加が認められた被験者は 17 例 (7.1%) のみであった (表 2.7.6.22-17).

安全性解析対象集団で，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧が外れ値になった被験者数及び割合を用量別にそれぞれ表 2.7.6.22-22，表 2.7.6.22-23 及び表 2.7.6.22-24 に示す.

脈拍数及び血圧が外れ値になった被験者はいずれの評価時点及び用量でも多くみられた．外れ値になった被験者は用量 2，3 及び 4 mg で多く，1 mg では少数であった．この差は個人のばらつきが原因と考えられた．脈拍数が外れ値になった被験者の多くは高値の外れ値であった．6～12 歳では 13～17 歳に比べ収縮期血圧及び拡張期血圧の外れ値が低値になった被験者は少なかったが，収縮期血圧及び拡張期血圧の外れ値が高値になった被験者が多かった．13～17 歳では血圧の外れ値が高値になった被験者はいなかった.

表 2.7.6.22-22　用量別の脈拍数が外れ値になった被験者数及び割合 (安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)			
Timepoint	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
Overall (On Therapy),* n	65	228	189	122
Pulse ≤50bpm	0	4 (1.8)	6 (3.2)	7 (5.7)
Pulse ≥100bpm	4 (6.2)	24 (10.5)	20 (10.6)	13 (10.7)

* Overall (On Therapy) includes all measurements taken while on the study drug.
Note: Subjects may appear in more than one column due to change in actual dose throughout the study.
[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 34]

表 2.7.6.22-23　用量別の収縮期血圧が外れ値になった被験者数及び割合 (安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)			
Overall (On Therapy)*	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
6 – 12 Years				
Subjects, n	53	178	147	90
<90mmHg	2 (3.8)	48 (27.0)	49 (33.3)	25 (27.8)
>120mmHg	4 (7.5)	8 (4.5)	12 (8.2)	7 (7.8)
13 – 17 Years				
Subjects, n	12	50	42	32
<100mmHg	1 (8.3)	19 (38.0)	17 (40.5)	20 (62.5)
>140mmHg	0	0	0	0

* Overall (On Therapy) includes all measurements taken while on the study drug.
Note: Subjects may appear in more than one column due to change in actual dose throughout the study.
[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 35]

表 2.7.6.22-24 用量別の拡張期血圧が外れ値になった被験者数及び割合 (安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)			
Overall (On Therapy)*	S-877503 1mg	S-877503 2mg	S-877503 3mg	S-877503 4mg
6 – 12 Years				
Subjects, n	53	178	147	90
<50mmHg	1 (1.9)	19 (10.7)	26 (17.7)	14 (15.6)
>80mmHg	1 (1.9)	3 (1.7)	7 (4.8)	8 (8.9)
13 – 17 Years				
Subjects, n	12	50	42	32
<60mmHg	2 (16.7)	19 (38.0)	16 (38.1)	20 (62.5)
>90mmHg	0	0	0	0

* Overall (On Therapy) includes all measurements taken while on the study drug.
Note: Subjects may appear in more than one column due to change in actual dose throughout the study.
[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 36]

(H) 心電図

重篤な有害事象として報告された心電図異常はなく，心電図異常により治験を中止した被験者は 3 例のみであった．PR 間隔，QRS 間隔及び非補正 QT 間隔の先行試験ベースラインからの平均変化量は, S-877503 の各用量及び各評価時点で大きな差はなかった. S-877503 のいずれの用量でも非補正 QRS 間隔が一様に短縮又は延長することはなかった．Bazett 式及び Fridericia 式を用いた補正 QTcB 間隔及び QTcF 間隔の全体の平均値は，先行試験ベースライン値と比較して概ね一様に短縮がみられた．S-877503 用量全体の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，Month 3 の 1.8 msec～Month 18 の–5.8 msec であった．投与終了時では，S-877503 用量全体の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は–2.4 msec であった．個々の所見については，治験責任医師の判断による臨床的に重要な心電図異常が 3 例 (徐脈 NOS 2 例，上室性期外収縮 1 例) に認められた.

2.7.6.22.3 結論

- S-877503 は ADHD の治療において安全であり，忍容性も良好であった.
- 死亡例は認められず，重篤な有害事象は 240 例中 9 例に 11 件発現した．治験薬の投与中止に至った有害事象は 52 例に発現し，このうち 50 例 (20.8%) が TEAE による投与中止であった (発現率の高かった，投与中止に至った TEAE は体重増加及び傾眠).
- 発現率の高かった TEAE は, 鎮静 (13.3%), 疲労 (14.2%), 頭痛 (26.3%) 及び傾眠 (30.4%) であった.
- 鎮静に関連する有害事象は，ほとんどの被験者で軽度又は中等度であった.
- 傾眠，鎮静及び疲労による投与中止例は，全体でそれぞれ 9 例 (3.8%)，2 例 (0.8%) 及び 5 例 (2.1%) であった.
- 傾眠, 鎮静又は疲労が発現するまでの日数の中央値は, 投与開始後 3 週間以内であった.
- 鎮静に関する事象はほとんどが本治験中に回復し，本治験終了時に回復していなかった被験者は 3.3%のみであった.
- 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.

- 全体での先行試験ベースラインからの収縮期血圧平均変化量の範囲は，–5.6～1.4 mmHg であった．投与期間中の全体での拡張期血圧の先行試験ベースラインからの平均変化量の範囲は，–3.6～0.2 mmHg であった．投与期間中の全体での脈拍数の先行試験ベースラインからの平均変化量の範囲は，–6.1～–0.6 bpm であった．先行試験ベースラインからの変化量は概ね小さく，忍容性は良好であった.
- 重篤な有害事象として報告された心電図異常はなく，心電図異常により治験を中止した被験者は 3 例のみであった.
- PR 間隔，QRS 間隔及び非補正 QT 間隔の先行試験ベースラインからの平均変化量は，S-877503 の各用量及び各評価時点で大きな差はみられなかった．S-877503 のいずれの用量でも非補正 QRS 間隔が一様に短縮又は延長することはなかった.
- S-877503 用量全体の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の範囲は, Month 3 での 1.8 msec～Month 18 での–5.8 msec であった．投与終了時では，S-877503 用量全体の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は–2.4 msec であった.
- 心拍数，PR 間隔及び QT 間隔の外れ値が少数の被験者に認められた．心拍数は，50 bpm 以下が心電図検査を受けた被験者の 8.4%，100 bpm 以上が心電図検査を受けた被験者の 4.5%に報告された．PR 間隔は，200 msec 以上が心電図検査を受けた被験者の 1.1%，QT 間隔は，120 msec 以上が心電図検査を受けた被験者の 1.1%に報告された.
- 個々の所見では，治験責任医師の判断による臨床的に重要な心電図異常が 3 例に認められた (徐脈 NOS 2 例，上室性期外収縮 1 例).
- 投与期間中のいずれの心電図規定評価時点でも，120 msec 以上の QRS 間隔，500 msec 以上の QTcB 間隔, 500 msec 以上の QTcF 間隔, 60 msec 以上の QTcB 間隔の先行試験ベースラインからの変化量又は 60 msec 以上の QTcF 間隔の先行試験ベースラインからの変化量は認められなかった.
- ITT 解析対象集団全体及び各漸減前用量群 ($P < 0.001$) について，いずれの解析でも，エンドポイントにおける ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの有意な改善が認められた.
- 不注意サブスケールに改善がみられたことから，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.
- 有効性の主要評価項目 (ADHD-RS-IV) を年齢区分 (6～12 歳，13 歳以上) 別に解析した結果，いずれの年齢区分でも，全ての漸減前用量群でエンドポイントに先行試験ベースラインからの有意な改善がみられた．エンドポイントにおける ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの平均変化量は，6～12 歳で–17.5，13 歳以上で–20.2 であった.

S-877503 (最高 4 mg/日) の投与は，6～17 歳の ADHD 被験者の治療において安全であり，忍容性も良好であった.

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

[添付資料 5.3.5.2-04]

2.7.6.23.1 試験方法

表 2.7.6.23-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-305
実施地域	米国 (48 施設)
種類	多施設共同，非盲検，用量調節
目的	主要目的 先行試験 (SPD503-205 及び SPD503-304) に引き続き，6～17 歳の小児 ADHD 患者に対する S-877503 (1，2，3 又は 4 mg/日) の安全性及び忍容性を評価する． 副次目的 ● SPD503-205 試験に引き続き，小児 (6～17 歳) ADHD 患者における S-877503 (1, 2, 3 又は 4 mg/日) と中枢刺激薬 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) との併用投与の安全性及び忍容性を評価する． ● ADHD-RS-IV 合計スコアを用いて長期有効性を評価する． ● 保護者用の評価スケールで判定された S-877503 の効果の持続期間を評価する． ● 医師及び親/保護者の評価に基づき，ADHD の全般的な重症度及び改善度を評価する． ● CHQ-PF50 に基づき，自尊心，精神的健康及び家族機能に与える S-877503 の影響を評価する． ● 投与後 0，4，8，12 及び 24 時間の S-877503 の薬物動態と前日に記入された Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R) の結果との関係を評価する． ● 血漿中薬物濃度の測定及びノンコンパートメント法を用いた解析によってグアンファシンの薬物動態パラメータを評価する．
治験デザイン	本治験は，ADHD の児童及び青少年を対象に，S-877503 を最長 24 ヵ月間投与したときの安全性及び忍容性を検討する多施設共同，非盲検試験である．先行試験 (SPD503-205 又は SPD503-304) の Visit 9 までの全ての Visit を完了した被験者，又は先行する SPD503-304 試験の Visit 4 完了後に効果不十分のために投与中止している被験者を本治験に適格とした． 適格被験者は，約 25 ヵ月間にわたり 32 回来院することとした．さらに，被験者は治験薬の最終投与後 30 ± 2 日に電話連絡による追跡調査を受けることとした．本治験は米国の 48 施設で実施され，計 262 例の被験者が参加した．全ての被験者に対して 1 mg の用量で S-877503 投与を開始し，それぞれの至適用量へと漸増した．
主な選択基準	● 全ての選択基準を満たし，かつ先行試験 (SPD503-304 又は SPD503-205) に参加した者． ● 先行試験 (SPD503-304 又は SPD503-205) への登録時点で 6～17 歳であった者． ● SPD503-304 試験に登録されかつ体重が 55 ポンド (25 kg) を超えている者，又は SPD503-205 試験に登録されかつ体重が 65 ポンド (29.5 kg) を超えている者． ● SPD503-304 試験又は SPD503-205 試験の Visit 9 までの全ての Visit を完了した者，又は SPD503-304 試験の Visit 4 完了後に効果不十分のために投与中止

項目	内容
	した者.
主な除外基準	● 現在コントロール不良の，併存する精神障害 (反抗挑戦性障害を除く) の診断を受けており，重大な症状を伴う者 (SPD503-205 試験に参加した被験者における軽度の不安は許容された). ● 病的な過体重又は肥満 (Body Mass Index が 35 以上) の者. ● 治験責任医師の判断に基づき, 除外する必要がある特定の心臓疾患又はその家族歴がある者. ● 治験責任医師により，高血圧又は起立性低血圧と診断を受けた者. ● 本治験での安全性評価を交絡させる可能性のある, 又は被験者へのリスクを増加させる可能性のある, 慢性又は急性疾患 (重度のアレルギー性鼻炎又は重度の感冒等)，障害又はその他の病態が併存している者. ● 治験責任医師の見解に基づき, 本治験のベースライン時に臨床的に重大な臨床検査値異常が認められる者. ● 血圧又は心拍数に影響を及ぼす併用薬を使用している者. ● 禁止されている併用薬を使用している者. ● 本治験のベースライン Visit (Visit 0) 時に尿中薬物検査で陽性である者. SPD503-205 試験に参加し，それぞれが使用している中枢刺激薬と S-877503 との併用投与を受けることを選択した被験者については, 尿中薬物スクリーニングでそれぞれの中枢刺激薬が陽性でも可とした. ● 妊娠又は授乳中である者 [本治験のベースライン Visit (Visit 0) 時に妊娠検査陽性であった女性を含む].
目標症例数	最大約 370 例
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg
投与方法	S-877503 (グアンファシン塩酸塩徐放製剤) は，S-877503 (1，2，3 又は 4 mg) 1 日 1 回経口投与用錠剤として提供する. 全ての被験者に対して 1 mg の用量で治験薬投与を開始し，それぞれの至適用量へと漸増した. 全ての被験者は，それぞれに処方された治験薬のボトルから朝に 1 錠服用した. 先行試験 (SPD503-205) に参加した被験者は, S-877503 の単独投与又はそれぞれが使用している中枢刺激薬 (アンフェタミン又はメチルフェニデート) と S-877503 との併用投与を受けた. 治験責任医師の判断により，臨床効果を得る目的で S-877503 と中枢刺激薬の両方の用量調節を可とした.
投与期間	最長 24 ヵ月
評価項目	● 主要有効性評価項目：ADHD-RS-IV 合計スコア ● 副次有効性評価項目：臨床全般改善度 (CGI-I)，PGA，CHQ-PF50，Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R) ● 安全性評価：有害事象，バイタルサイン，臨床検査，身体的診察，心電図，併用薬，Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)，Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)，Hamilton Depression Scale (HAM-D)，早期中止 ● 薬物動態評価：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 ($AUC_{0\text{-}last}$)，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})
主な解析方法	<u>安全性</u> 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. 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の発現頻度 (事象が報告された被験者数及び被験者の割合) を器官別大分類別，基本語別に算出した. 中止に至った有害事象を器官別大分類別及び基本語別に要約した. 該当する Visit 時に，PDSS，HAM-A 及び HAM-D スケール，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び心電図) に対して要約統計量 [例数，平

項目	内容
	均値，標準偏差 (SD)，最小値，中央値及び最大値] を算出した．臨床検査値の正常/異常の判定結果を，先行試験ベースライン後の各 Visit について，シフトテーブルを用いて定性的に要約した． バイタルサイン (収縮期及び拡張期血圧，並びに脈拍数) 及び診察を要約した．バイタルサインの先行試験ベースライン (先行試験における Visit 0) からの変化量を要約した．治験中止についても要約した． 有効性 最大の解析対象集団 (FAS) を対象に有効性解析を行った．FAS には，主要有効性評価項目について先行試験ベースラインの測定値があり，本治験ベースライン後の測定値が少なくとも 1 つある全ての被験者が含まれた．本治験で使用した先行試験ベースラインの有効性データは，先行試験のベースライン Visit (Visit 0) 時に収集されたものであった． 主要有効性評価項目は，月 1 回の各 Visit 時に収集された ADHD-RS-IV 合計スコアであった．ADHD-RS-IV スコアの実測値及び先行試験ベースラインからの変化量を Visit 別，全体，投与群別 (単独投与又は中枢刺激薬との併用投与)，年齢区分別 (6～12 歳及び 13 歳以上)，及び用量漸減前の投与量別，実用量別，及び体重換算用量別に報告した．FAS を対象に両側 1 標本 t 検定を用いて，エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量に関して，主要有効性の解析を行った．検定の有意水準は両側 0.05 とした． 副次有効性評価項目には CGI-I，PGA，CHQ-PF50 及び CPRS-R が含まれた．FAS における CHQ-PF50 及び CPRS-R の実測値及び先行試験ベースラインからの変化量 (該当する場合) を各評価時点で報告し，両側 1 標本 t 検定を用いて先行試験ベースラインからエンドポイントまでの変化量を解析した．CGI-I 及び PGA を各評価時点で要約した．検定の有意水準は両側 0.05 とした． 薬物動態： 本治験の薬物動態パートに参加した被験者を対象に薬物動態解析を行った．投与後 0 (投与前)，4，8，12 及び 24 時間に採血を実施した．検体から血漿中グアンファシン濃度を測定し，ノンコンパートメント解析法を用いて薬物動態パラメータ ($AUC_{0\text{-last}}$，C_{max} 及び T_{max}) を算出した．
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 2.7.6.23-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.23-2 及び表 2.7.6.23-3 に，それぞれ示す．

図 2.7.6.23-1 治験デザイン (Month 1，2，24，25)

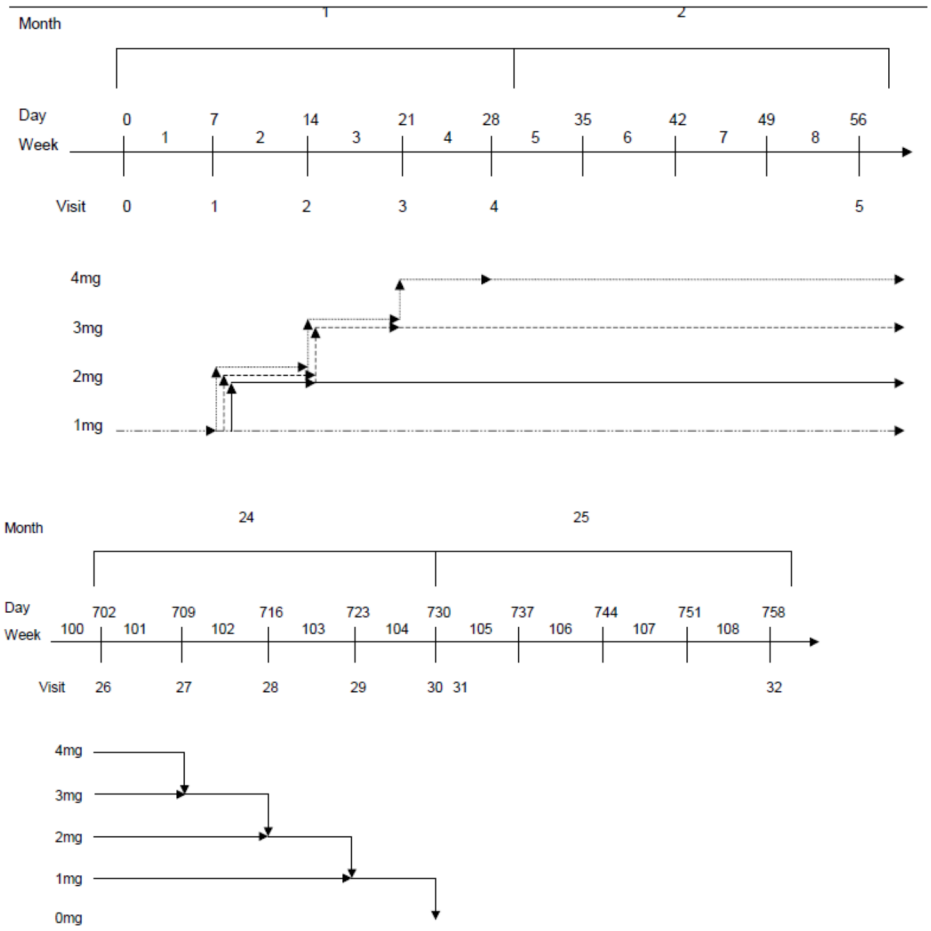


表 2.7.6.23-2 実施スケジュール (1)

	$Baseline_{305}$*	Open-label Treatment											
Visit Number	0	1	2	3	4	5	6	7-8	9	10-11	12	13-14	15
Visit Window	± 2 Days					± 7 Days							
Month Number		1				2	3	4-5	6	7-8	9	10-11	12
Week Number		1	2	3	4	Weeks will be dictated by the calendar month length							
Day Number	0	7	14	21	28	Days will be dictated by the calendar month length							
Consent and Assent	X												
Inclusion/Exclusion Criteria	X												
Medication and Medical† History	X												
Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum Pregnancy Test‡	X						X		X		X		X
Urine Pregnancy Test‡	X												
Urine Drug Screen§	X								X		X		X
Physical Examination	X												X
Vital Signs‡‡ and Temperature#	X‡‡#	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
Clinical Laboratory Tests**	X						X$		X		X$		X
ECG (12 lead)	X						X		X		X		X
HAM-A/HAM-D	X								X				X
ADHD-RS-IV		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-I							X		X		X		X
PGA							X		X		X		X
CHQ-PF50									X				X
CPRS-R##							X		X		X		X
Distribute Drug	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Assess Compliance		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AEs/ Concomitant Medications		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Baseline procedures for this protocol were a compilation of end of study assessments performed in antecedent protocols SPD503-205 and SPD503-304 (but were not all-inclusive) and additional assessments performed exclusively for SPD503-305.

† Medical history included a sleep history.

‡ For females of childbearing potential.

Temperature performed ONLY at $Baseline_{305}$ Visit (Visit 0), Visit 15 (calendar Month 12) and Visit 31 (calendar Month 25).

§ (Subjects who previously participated in SPD503-205 and chose to receive S-877503 co-administered with their psychostimulant, were permitted to have a positive urine drug screen for their psychostimulant.)

‡‡ Orthostatic and seated blood pressure were performed at $Baseline_{305}$ Visit (Visit 0), Visits 9, 15, 21, and 31 (calendar Months 6, 12, 18, and 25, respectively).

** Clinical Laboratory Tests included hematology, chemistry, urinalysis, and thyroid function.

$ Only Human Growth Hormone (HGH) was tested at this visit.

Parent/caregiver completed on the last day before each visit at 6 am (or 24 hours after the previous day's dose time), 6:00 pm (or 12 hours after that morning's dose time), and 8:00 pm (or 14 hours after that morning's dose time).

表 2.7.6.23-3 実施スケジュール (2)

Table 1: Schedule of Assessments											End of Study	Follow-up	
	Open-label Treatment											Clinic	Phone
Visit Number	16-17	18	19-20	21	22-23	24	25-26	27	28	29	30	31	32
Visit Window	± 7 Days							± 2 Days					± 2 Days
Month Number	13-14	15	16-17	18	19-20	21	22-23	24				25	
Week Number	Weeks will be dictated by the calendar month length							101	102	103	104	105	108
Day Number	Days will be dictated by the calendar month length							709	716	723	730	732-734	760
Consent and Assent													
Inclusion/Exclusion Criteria													
Medication and Medical† History													
Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Serum Pregnancy Test‡				X								X	
Urine Pregnancy Test‡		X				X							
Urine Drug Screen§				X									
Physical Examination												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	
Clinical Laboratory Tests**				X								X	
ECG (12 lead)				X								X	
HAM-A/HAM-D				X							X		
ADHD-RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CGI-I		X		X		X					X		
PGA				X							X		
CHQ-PF50				X							X		
CPRS-R##		X		X		X					X		
Distribute Drug	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Assess Compliance	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
AEs/Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X§§

† For females of childbearing potential.

Temperature performed ONLY at $Baseline_{305}$ Visit (Visit 0), Visit 15 (calendar Month 12) and Visit 31 (calendar Month 25).

§ (Subjects who previously participated in SPD503-205 and chose to receive S-877503 co-administered with their psychostimulant, were permitted to have a positive urine drug screen for their psychostimulant.)

‡‡ Orthostatic and seated blood pressure were performed at $Baseline_{305}$ Visit (Visit 0), Visits 9, 15, 21, and 31 (calendar Months 6, 12, 18, and 25, respectively).

** Clinical Laboratory Tests included hematology, chemistry, urinalysis and thyroid function.

§§ Serious adverse events were collected throughout the study and for 30 days after discontinuation of study drug.

2.7.6.23.2 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

全登録被験者の分布及び内訳を表 2.7.6.23-4 に示す.

計 262 例の被験者を登録した．これらの被験者のうち，259 例を安全性解析に含めた [被験者 3 例は治験薬を服用しなかった (2 例は同意撤回，1 例は追跡不能)]．そのうち 2 例は Visit 1 を完了しなかった．そのため，治験薬の投与を受け，本治験ベースライン後に少なくとも 1 回の主要有効性評価を完了した被験者数は 257 例であった．したがって，有効性解析の対象として被験者 257 例が FAS に含められた．2 年間の治験期間にわたり，登録被験者 262 例中 202 例 (77.1%) が本治験を中止し，60 例 (22.9%) が本治験を完了した.

全体として，本治験の早期中止の最も多い理由は同意撤回 (27.9%，262 例中 73 例) 及び「その他」に分類される理由 (17.2%，262 例中 45 例) であった．「その他」のカテゴリの被験者 45

例中，27 例 (262 例の 10.3%) は効果不十分による早期中止であった．この長期安全性試験において，31 例 (262 例の 11.8%) は有害事象のために早期中止した．計 37 例 (被験者 262 例の 14.1%) が追跡不能であり，16 例 (被験者 262 例の 6.1%) は治験実施計画書違反のために中止した．

表 2.7.6.23-4 被験者の内訳 (全登録被験者)

	Subjects, n (%)	
Category	No Study Drug (N=3)	**All Enrolled (N=262)**
Enrolled*	3 (100)	262 (100)
Safety†	0	259 (98.9)
Full analysis set (FAS)‡	0	257 (98.1)
Study completers (SC)	0	60 (22.9)
Early termination (ET)	3 (100)	202 (77.1)
Reason for Early Termination		
Subject withdrew consent	2 (66.7)	73 (27.9)
Lost to follow-up	1 (33.3)	37 (14.1)
Adverse event	0	31 (11.8)
Protocol violation	0	16 (6.1)
Death	0	0
Pregnancy	0	0
Other	0	45 (17.2)
Lack of efficacy		27 (10.3)
Site closure		10 (3.8)
Unstable family situation		2 (0.8)
Non-compliance		3 (1.1)
Sponsor/Investigator decision		2 (0.8)
Subject incarcerated		1 (0.4)

* Enrolled includes those subjects who were entered into the study after eligibility had been confirmed.
† Safety Population includes all enrolled subjects who took at least one dose of study drug. Three subjects were not included in the Safety Population because they had not received study drug.
‡ Full Analysis Set includes all subjects with a BaselineANT and at least one valid post-Baseline305 primary efficacy measurement recorded

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 7]

(2) 解析対象集団

本治験に登録した 262 例のうち，259 例 (S-877503 単独投与 206 例，中枢刺激薬併用投与 53 例) を安全性解析対象集団に含めた．このうち 2 例は Visit 1 を完了しなかったため，有効性解析の対象として 259 例中 257 例を FAS に含めた．

(3) 被験者背景因子

安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び疾患の背景を表 2.7.6.23-5 に示す．

全体として，平均年齢は 10.7 歳 (範囲：6～17 歳) であった．年齢カテゴリは 6～12 歳が 73.7% (259 例中 191 例) 及び 13 歳以上が 26.3% (259 例中 68 例) であった．大多数は男性 (72.6%，259 例中 188 例) 及び白人 (69.5%，259 例中 180 例) であった．性別の分布は一般的な ADHD 被験者集団とほぼ同様であった．体重は 55～237 ポンドと大きくばらついていた．用量調節を行ったことから予測されたとおり，漸減前用量 4 mg 群では，年齢が高く (13 歳以上) 体重が重い (体

重の中央値は 100 ポンド) 被験者の割合が他の漸減前用量群よりも高かった. 身長は 40.7～71.3 インチであった. 大多数の被験者は ADHD の混合型サブタイプ (73.0%, 259 例中 189 例) であり, ADHD の平均罹患期間は 2.5 年 (範囲：0～12.18 年) 及び罹患期間の中央値は 1.6 年であった.

表 2.7.6.23-5 人口統計学的特性及び疾患の背景の要約 (安全性解析対象集団)

Characteristics	Overall (N=259)	Monotherapy (N=206)	Co-administered Psychostimulants (N=53)
Age (years)			
Mean (SD)	10.7 (2.58)	10.6 (2.73)	11.2 (1.84)
Median	10.0	10.0	11.0
Min, Max	6, 17	6, 17	7, 15
Age category, n (%)			
6-12 years	191 (73.7)	151 (73.3)	40 (75.5)
≥13 years	68 (26.3)	55 (26.7)	13 (24.5)
Gender, n (%)			
Male	188 (72.6)	148 (71.8)	40 (75.5)
Female	71 (27.4)	58 (28.2)	13 (24.5)
Ethnic origin, n (%)			
White	180 (69.5)	142 (68.9)	38 (71.7)
Black	39 (15.1)	30 (14.6)	9 (17.0)
Hispanic	25 (9.7)	20 (9.7)	5 (9.4)
Asian or Pacific Islander	8 (3.1)	7 (3.4)	1 (1.9)
Native American	0	0	0
Other	7 (2.7)	7 (3.4)	0
Weight (lb)			
Mean (SD)	96.6 (33.17)	95.4 (33.95)	101.2 (29.78)
Median	90.0	88.0	95.0
Min, Max	55, 237	55, 237	61, 180
Weight category, n (%)			
<75 lb	79 (30.5)	71 (34.5)	8 (15.1)
≥75 - <110 lb	104 (40.2)	76 (36.9)	28 (52.8)
≥110 lb	76 (29.3)	59 (28.6)	17 (32.1)
Height (in)			
Mean (SD)	57.5 (5.67)	57.1 (5.89)	59.2 (4.40)
Median	58.00	57.40	60.0
Min, Max	40.7, 71.3	40.7, 71.3	52, 70.3
ADHD subtype, n (%)			
Inattentive	62 (23.9)	51 (24.8)	11 (20.8)
Hyperactive	8 (3.1)	5 (2.40)	3 (5.7)
Combined	189 (73.0)	150 (72.8)	39 (73.6)
Years since ADHD diagnosis			
Mean (SD)	2.53 (2.85)	2.15 (2.79)	4.01 (2.62)
Median	1.580	0.760	3.99
Min, Max	0, 12.18	0, 12.18	0, 10.08

[出典：添付資料 5.3.5.2-04, Table 9]

(4)　有効性

(A)　主要評価項目 (ADHD-RS-IV)

(a)　エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア (漸減前用量別)

FAS におけるエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析を，漸減前用量群別に表 2.7.6.23-6 に示す．ADHD-RS-IV の 18 項目はそれぞれ，0 (症状なし) ～3 (高度の症状) でスコアが付けられ，合計スコアは 0～54 であった．

ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験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は全体で統計的に有意であり (−20.1，P < 0.001)，漸減前用量群のいずれにおいても統計的に有意であった (1 mg 群で−23.8, 2 mg 群で−22.5, 3 mg 群で−20.0 及び 4 mg 群で−18.4, いずれも P < 0.001)．これらの ADHD-RS-IV 合計スコアの改善は臨床的にも意味があると判断された．

表 2.7.6.23-6　エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析 (漸減前用量群別, FAS)

		S-877503 Dose Prior to Tapering				
		1mg (N=13)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active (N=257)**
Number of subjects		12	55	92	97	256
Endpoint*	Mean	14.3	13.2	18.4	21.1	18.1
	(SD)	(12.13)	(10.53)	(12.08)	(12.83)	(12.38)
	Median	10.0	11.0	16.0	19.0	16.0
	Min, Max	2, 48	0, 41	0, 48	0, 54	0, 54
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	–23.8	–22.5	–20.0	–18.4	–20.1
	(SD)	(12.30)	(12.25)	(13.95)	(13.73)	(13.48)
	Median	–28.5	–23.0	–18.5	–17.0	–19.0
	Min, Max	–41, –4	–49, 4	–50, 8	–48, 12	–50, 12
	p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-Baseline$_{305}$ and on-treatment.
† Baseline$_{ANT}$ was defined as the antecedent study Baseline Visit.
‡ p-values for change from Baseline$_{ANT}$ were based on a one-sample *t*-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 51]

(b)　ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量の平均値 (Visit 別，漸減前用量群別)

FAS における ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量の平均値を，漸減前用量群別に図 2.7.6.23-2～図 2.7.6.23-5 に示す．

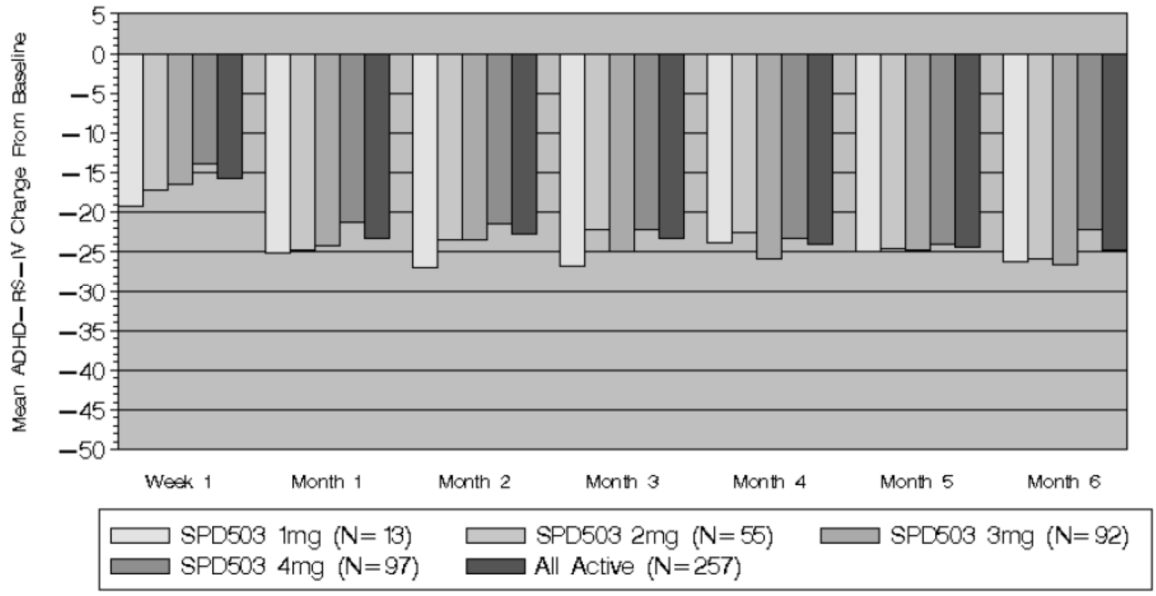
FAS における各観察時点では，Week 1 (本治験ベースライン以降，Month 1 前) 時に，全体として ADHD-RS-IV 合計スコアの改善が認められ，先行試験ベースラインからの変化量の平均値は−15.8 であった．さらに，漸減前用量群のいずれにおいても ADHD-RS-IV 合計スコアの改善が認められた．先行試験ベースラインからの平均変化量は，漸減前用量 1 mg, 2 mg，3 mg 及び 4 mg の各群で，それぞれ−19.3，−17.2，−16.5 及び−13.9 であった．

Month 12 に，全体として，ADHD-RS-IV 合計スコアの継続的改善が認められ，先行試験ベースラインからの変化量の平均値は−25.2 であった．さらに，全ての漸減前用量において

も ADHD-RS-IV 合計スコアの継続的改善が認められ，先行試験ベースラインからの変化量の平均値は，漸減前用量 1 mg，2 mg，3 mg 及び 4 mg の各群で，それぞれ−29.2，−26.2，−25.9 及び−23.5 であった．

Month 12 における変化量 (改善) の約半分が Week 1 (本治験ベースライン以降，Month 1 前) で認められた．ADHD-RS-IV 合計スコアの改善は Month 24 まで維持された．

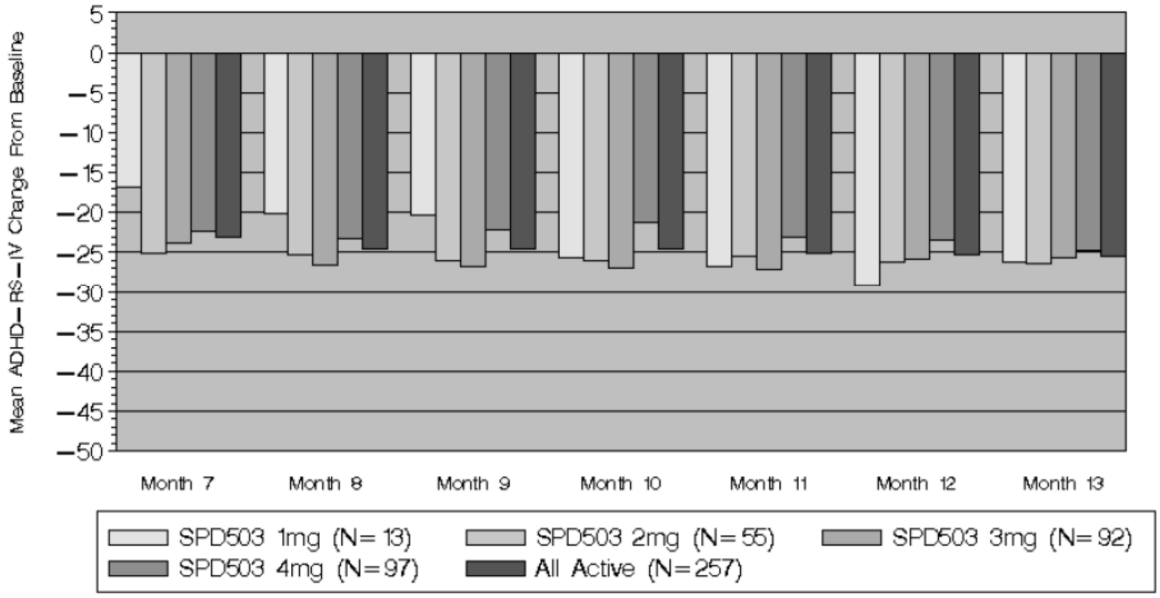
図 2.7.6.23-2　ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量の平均値 (漸減前用量群別，Week 1～Month 6 の観測時点別，FAS)



Source: Section 13.1 Figure 1.1 and Table 2.1.1.1
Note: Baseline was $Baseline_{ANT}$ (the antecedent study Baseline Visit).
Note: Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-$Baseline_{305}$ and on-treatment.
Note: Week 1 included post-$Baseline_{305}$ scores prior to Month 1.
Note: End of study is the first score obtained post-treatment.
Note: The Ns above are the maximum number of subjects assigned to each dose prior to tapering group and overall (all active). The numbers of subjects varied by time-point and are presented in Section 13.1 Table 2.1.1.1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Figure 4]

図 2.7.6.23-3 ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量の平均値 (漸減前用量群別，Month 7～Month 13 の観測時点別，FAS)



Source: Section 13.1 Figure 1.1 and Table 2.1.1.1

Note: Baseline was $Baseline_{ANT}$ (the antecedent study Baseline Visit).

Note: Week 1 included post-$Baseline_{305}$ scores prior to Month 1.

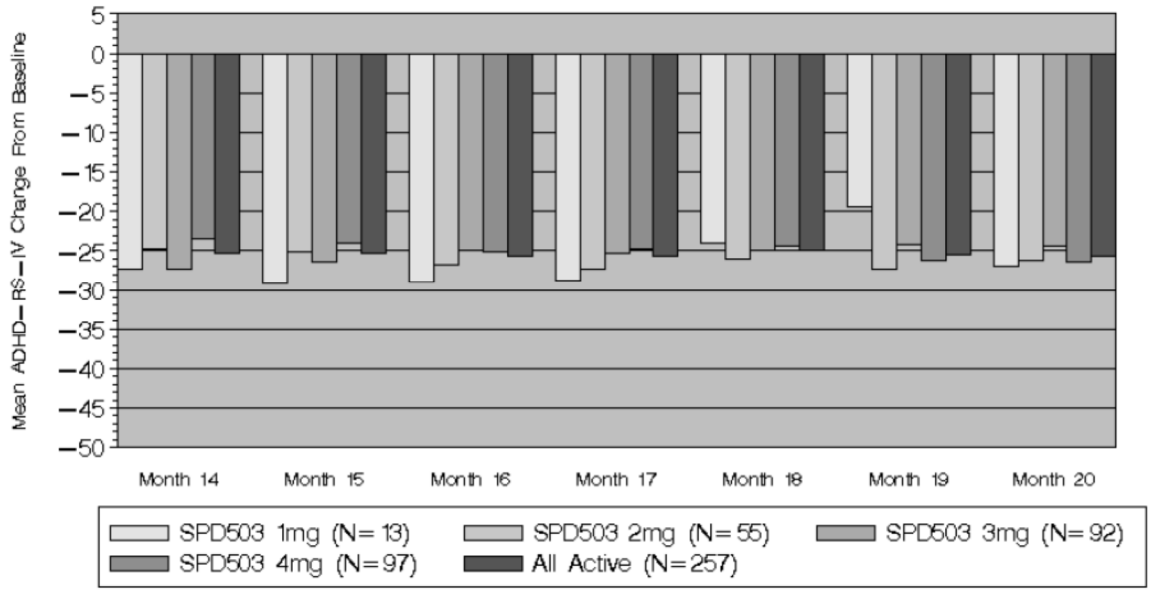
Note: Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-$Baseline_{305}$ and on-treatment.

Note: End of study is the first score obtained post-treatment.

Note: The Ns above are the maximum number of subjects assigned to for each dose prior to tapering group and overall (all active). The numbers of subjects varied by time-point and are presented in Section 13.1 Table 2.1.1.1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Figure 5]

図 2.7.6.23-4 ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量の平均値 (漸減前用量群別，Month 14～Month 20 の観測時点別，FAS)



Source: Section 13.1 Figure 1.1 and Table 2.1.1.1

Note: Baseline was $Baseline_{ANT}$ (the antecedent study Baseline Visit).

Note: Week 1 included post-$Baseline_{305}$ scores prior to Month 1.

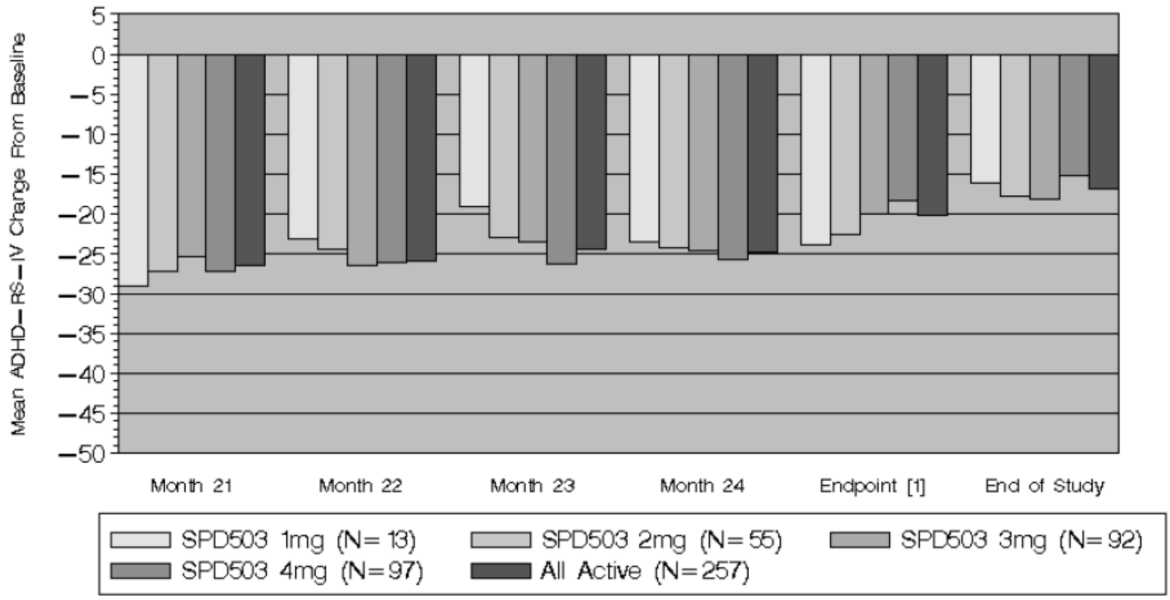
Note: Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-$Baseline_{305}$ and on-treatment.

Note: End of study is the first score obtained post-treatment.

Note: The Ns above are the maximum number of subjects assigned to for each dose prior to tapering group and overall (all active). The numbers of subjects varied by time-point and are presented in Section 13.1 Table 2.1.1.1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Figure 6]

図 2.7.6.23-5 ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量の平均値 (漸減前用量群別，Month 21～Month 24 の観測時点別，FAS)



Source: Section 13.1 Figure 1.1 and Table 2.1.1.1
Note: Baseline was $Baseline_{ANT}$ (the antecedent study Baseline Visit).
Note: Week 1 included post-$Baseline_{305}$ scores prior to Month 1.
Note: Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-$Baseline_{305}$ and on-treatment.
Note: End of study is the first score obtained post-treatment.
Note: The Ns above are the maximum number of subjects assigned to for each dose prior to tapering group and overall (all active). The numbers of subjects varied by time-point and are presented in Section 13.1 Table 2.1.1.1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Figure 7]

(c) ADHD-RS-IV 合計スコア (エンドポイント評価時点の S-877503 実用量別)

FAS におけるエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析を，評価時点の実用量別に表 2.7.6.23-7 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験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は，S-877503 実用量区分のいずれにおいても統計的に有意であった (1 mg 投与で–18.3，2 mg 投与で–20.1，3 mg 投与で–23.6 及び 4 mg 投与で–20.9，いずれも $P < 0.001$)．この評価時点における S-877503 実用量別の結果は，漸減前用量群別の結果を支持している.

表 2.7.6.23-7 エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析 (評価時点の S-877503 実用量別，FAS)

		S-877503 Actual Dose				
		1mg (N=247)	2mg (N=250)	3mg (N=223)	4mg (N=132)	**All Active (N=257)**
Number of subjects		114	38	46	58	256
Endpoint*	Mean	18.1	16.1	18.5	19.2	18.1
	(SD)	(12.00)	(13.63)	(12.00)	(12.71)	(12.38)
	Median	16.0	12.5	16.0	16.0	16.0
	Min, Max	0, 54	0, 48	0, 48	0, 54	0, 54
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	–18.3	–20.1	–23.6	–20.9	–20.1
	(SD)	(11.96)	(14.40)	(14.15)	(14.81)	(13.48)
	Median	–17.0	–19.5	–24.5	–21.5	–19.0
	Min, Max	-45, 7	–49, 8	–50, 2	–48, 12	–50, 12
	p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-Baseline$_{305}$ and on-treatment.
† Baseline$_{ANT}$ was defined as the antecedent study Baseline Visit.
‡ p-values for change from Baseline$_{ANT}$ were based on a one-sample *t*-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 53]

(d) エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア (S-877503 の体重換算用量別)

FAS におけるエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析を，S-877503 の体重換算用量別及び単独投与又は中枢刺激薬との併用投与別に表 2.7.6.23-8 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験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は，全体で統計的に有意であり (–20.1，P < 0.001)，S-877503 の体重換算用量区分のいずれにおいても統計的に有意であった (0.01～0.04 mg/kg で–18.9, 0.05～0.08 mg/kg で–19.8, 0.09～0.12 mg/kg で–25.5，0.13～0.17 mg/kg で–20.8，いずれも P < 0.001)．これらの ADHD-RS-IV 合計スコアの改善は臨床的にも意味があると判断された.

同様に, S-877503 の単独投与を受けた被験者で, ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験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は全体で統計的に有意であり (–21.2, P < 0.001)，S-877503 の体重換算用量区分のいずれにおいても統計的に有意であった (0.01～0.04 mg/kg で–20.1，0.05～0.08 mg/kg で–20.8，0.09～0.12 mg/kg で–25.9，0.13～0.17 mg/kg で–20.8，いずれも P < 0.001)．S-877503 と中枢刺激薬の併用投与を受けた被験者で，ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験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は全体で統計的に有意であり (–16.1，P < 0.001)，S-877503 の体重換算用量区分のいずれにおいても統計的に有意であった (0.01～0.04 mg/kg 区分で–15.3，0.05～0.08 mg/kg 区分で–16.0，0.09～0.12 mg/kg 区分で–23.0，いずれも P < 0.001)．なお，S-877503 と中枢刺激薬の併用投与を受けた被験者で，S-877503 の体重換算用量が 0.13～0.17 mg/kg の被験者はいなかった.

表 2.7.6.23-8　エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析 (S-877503 の体重換算用量別，単独投与又は中枢刺激薬との併用投与別，FAS)

FAS Overall						
		Weight-Adjusted S-877503 Dose (mg/kg)				
		0.01-0.04 (N=249)	0.05-0.08 (N=234)	0.09-0.12 (N=104)	0.13-0.17 (N=29)	**All Active (N=257)**
Number of subjects		132	81	31	12	256
Endpoint*	Mean	17.1	19.6	17.5	21.8	18.1
	(SD)	(12.04)	(12.99)	(11.58)	(13.60)	(12.38)
	Median	15.0	17.0	15.0	18.5	16.0
	Min, Max	0, 54	0, 48	2, 54	5, 52	0, 54
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	-18.9	-19.8	-25.5	-20.8	-20.1
	(SD)	(12.13)	(14.66)	(14.32)	(15.48)	(13.48)
	Median	-18.5	-19.0	-25.0	-21.5	-19.0
	Min, Max	-47, 7	-50, 9	-48, 3	-46, 12	-50, 12
	p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Subjects on Monotherapy						
		Weight-Adjusted S-877503 Dose (mg/kg)				
		0.01-0.04 (N=200)	0.05-0.08 (N=186)	0.09-0.12 (N=85)	0.13-0.17 (N=27)	**All Active (N=204)**
Number of subjects		100	64	27	12	203
Endpoint*	Mean	18.5	21.4	17.2	21.8	19.4
	(SD)	(12.66)	(13.42)	(12.25)	(13.60)	(12.92)
	Median	16.0	19.0	15.0	18.5	16.0
	Min, Max	0, 54	0, 48	2, 54	5, 52	0, 54
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	–20.1	–20.8	–25.9	–20.8	–21.2
	(SD)	(12.20)	(15.32)	(15.30)	(15.48)	(13.89)
	Median	–20.0	–21.0	–30.0	–21.5	–20.0
	Min, Max	–47, 7	–50, 9	–48, 3	–46, 12	–50, 12
	p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Subjects Co-administered Psychostimulants						
		Weight-Adjusted S-877503 Dose (mg/kg)				
		0.01-0.04 (N=49)	0.05-0.08 (N=48)	0.09-0.12 (N=19)	0.13-0.17 (N=2)	**All Active (N=53)**
Number of subjects		32	17	4		53
Endpoint*	Mean	12.8	12.6	19.8		13.2
	(SD)	(8.67)	(8.35)	(5.74)		(8.47)
	Median	11.0	10.0	18.0		12.0
	Min, Max	1, 42	0, 29	15, 28		0, 42
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	–15.3	–16.0	–23.0		–16.1
	(SD)	(11.29)	(11.45)	(3.37)		(11.0)
	Median	–16.5	–18.0	–24.5		–18.0
	Min, Max	–38, 4	–35, 2	–25, –18		–38, 4
	p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001

* Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-Baseline305 and on-treatment.
† BaselineANT was defined as the antecedent study Baseline Visit.
‡ p-values for change from BaselineANT were based on a one-sample t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 54]

(e)　エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコア (漸減前用量群別，年齢区分別)

表 2.7.6.23-9 に，FAS におけるエンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析を漸減前用量群別及び年齢区分別に示す．ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベース

ラインからエンドポイントまでの変化量の平均値は，いずれの年齢区分でも全体で統計的に有意であり (6～12 歳で−20.4 及び 13 歳以上で−19.4, いずれも P < 0.001), 漸減前用量 2 mg, 3 mg 及び 4 mg 群においても統計的に有意であった．漸減前用量 1 mg 群の解析は，このサブグループにおける被験者数が少ないことから，解釈には限界がある可能性がある．

表 2.7.6.23-9 エンドポイントでの ADHD-RS-IV 合計スコアの要約及び解析 (漸減前用量群別, 年齢区分別，FAS)

		S-877503 Dose Prior to Tapering Group				
		1mg	2mg	3mg	4mg	**All Active**
Age 6-12 years, n		10	44	71	63	189
Endpoint*	Mean	14.4	14.3	19.0	23.4	19.1
	(SD)	(13.05)	(10.78)	(12.52)	(14.34)	(13.22)
	Median	10.0	11.0	15.0	21.0	16.0
	Min, Max	2, 48	0, 41	0, 48	0, 54	0, 54
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	–23.2	–22.6	–20.7	–17.9	–20.4
	(SD)	(12.96)	(12.81)	(14.07)	(14.37)	(13.86)
	Median	–28.5	–22.5	–19.0	–19.0	–20.0
	Min, Max	–41, –4	–49, 4	–50, 8	–48, 12	–50, 12
	p-value‡	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Age ≥13 years, n		2	11	21	34	68
Endpoint*	Mean	13.5	9.1	16.4	16.8	15.4
	(SD)	(9.19)	(8.63)	(10.46)	(7.93)	(9.17)
	Median	13.5	8.0	17.0	17.5	16.0
	Min, Max	7, 20	0, 28	3, 41	4, 33	0, 41
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	–27.0	–22.3	–17.5	–19.2	–19.4
	(SD)	(11.31)	(10.26)	(13.54)	(12.61)	(12.45)
	Median	–27.0	–23.0	–17.0	–17.0	–18.0
	Min, Max	–35, –19	–39, –3	–47, 3	–46, 3	–47, 3
	p-value‡	0.183	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-Baseline$_{305}$ and on-treatment.
† Baseline$_{ANT}$ was defined as the antecedent study Baseline Visit.
‡ p-values for change from Baseline$_{ANT}$ were based on a one-sample *t*-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 55]

(B) 副次評価項目

(a) エンドポイントでの Conners 評価スケール保護者用 (CPRS-R) 合計スコア (漸減前用量群別)

表 2.7.6.23-10 に，FAS におけるエンドポイントでの CPRS-R 合計スコアの要約及び解析を漸減前用量群別に示す．

CPRS-R 合計スコアの先行試験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は全体で統計的に有意であり (–18.2，P < 0.001)，いずれの漸減前用量群でも統計的に有意であった [1 mg 群で–17.4 (P = 0.031)，2 mg 群で–19.9 (P < 0.001)，3 mg 群で–20.3 (P < 0.001) 及び 4 mg 群で–15.7 (P < 0.001)].

表 2.7.6.23-10　エンドポイントでの CPRS-R 合計スコアの要約及び解析 (漸減前用量群別，FAS)

		S-877503 Dose Prior to Tapering Group				
		1mg (N=13)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active (N=257)**
Number of subjects		10	41	61	79	191
Endpoint*	Mean	24.7	16.1	21.4	31.2	24.5
	(SD)	(15.46)	(14.79)	(14.95)	(20.37)	(18.32)
	Median	24.5	10.7	19.3	27.3	19.7
	Min, Max	6, 56	0, 50	0, 65	1, 79	0, 79
Change from Baseline$_{ANT}$†	Mean	–17.4	–19.9	–20.3	–15.7	–18.2
	(SD)	(21.60)	(17.53)	(16.84)	(21.79)	(19.40)
	Median	–16.5	–20.0	–17.3	–17.0	–17.2
	Min, Max	–64, 9	–71, 9	–71, 18	–68, 42	–71, 42
	p-value‡	0.031	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* Endpoint (for this report) was defined as the last valid assessment obtained post-Baseline$_{305}$ and on-treatment.
† Baseline$_{ANT}$ was defined as the antecedent study Baseline Visit.
‡ p-values for change from Baseline$_{ANT}$ were based on a one-sample *t*-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 56]

(b)　先行試験ベースライン時の CGI-S 及びエンドポイントでの CGI-I (漸減前用量群別)

先行試験ベースライン時の CGI-S 及びエンドポイントでの CGI-I の要約を，漸減前用量群別に表 2.7.6.23-11 に示す.

全体において, CGI-I の「著明改善」が 29.3% (215 例中 63 例),「中等度改善」が 28.8% (215 例中 62 例)，及び「軽度改善」が 22.3% (215 例中 48 例) であった.「不変」 (10.7%，215 例中 23 例),「軽度悪化」 (4.2%，215 例中 9 例),「中等度悪化」 (4.2%，215 例中 9 例) 及び「著明悪化」 (0.5%，215 例中 1 例) と判断された被験者の割合は低かった．被験者 215 例中の計 125 例 (58.1%) が，CGI-I スケールで一般的に改善したとされる「中等度改善」又は「著明改善」と評価された.

先行試験ベースライン時の CGI-S スコアの平均値は漸減前用量群間で同程度であり (1 mg 群で 4.3，2 mg 群で 4.6，3 mg 群で 4.6 及び 4 mg 群で 4.7)，全体の平均値は 4.6 (中等度から高度の疾患に相当) であった．エンドポイントでの全体の CGI-I スコアの平均値は 2.5 であった.

表 2.7.6.23-11　先行試験ベースライン時の CGI-S 及びエンドポイントでの CGI-I の要約及び解析 (漸減前用量群別)

		S-877503 Dose Prior to Tapering Group				
		1mg (N=13)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active (N=257)**
Number of subjects		13	55	92	97	257
Baseline$_{ANT}$†, n(%)	Normal, Not at all Ill	0	0	0	0	0
	Borderline Mentally Ill	0	0	0	0	0
	Mildly Ill	1 (7.7)	5 (9.1)	9 (9.8)	3 (3.1)	18 (7.0)
	Moderately Ill	7 (53.8)	19 (34.5)	37 (40.2)	38 (39.2)	101 (39.3)
	Markedly Ill	5 (38.5)	26 (47.3)	32 (34.8)	43 (44.3)	106 (41.2)
	Severely Ill	0	5 (9.1)	14 (15.2)	13 (13.4)	32 (12.5)
	Among the Most Extremely Ill	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	4.3 (0.63)	4.6 (0.79)	4.6 (0.87)	4.7 (0.74)	4.6 (0.80)
	Median	4.0	5.0	4.5	5.0	5.0
	Min, Max	3, 5	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
Number of Subjects		12	46	73	84	215
Endpoint*, n(%)	Very Much Improved	2 (16.7)	17 (37.0)	20 (27.4)	24 (28.6)	63 (29.3)
	Much Improved	4 (33.3)	10 (21.7)	26 (35.6)	22 (26.2)	62 (28.8)
	Minimally Improved	3 (25.0)	13 (28.3)	10 (13.7)	22 (26.2)	48 (22.3)
	No change	2 (16.7)	5 (10.9)	7 (9.6)	9 (10.7)	23 (10.7)
	Minimally Worse	1 (8.3)	1 (2.2)	3 (4.1)	4 (4.8)	9 (4.2)
	Much Worse	0	0	7 (9.6)	2 (2.4)	9 (4.2)
	Very Much Worse	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
	Mean (SD)	2.7 (1.23)	2.2 (1.13)	2.6 (1.55)	2.5 (1.37)	2.5 (1.38)
	Median	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 5	1, 5	1, 6	1, 7	1, 7

* Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-Baseline$_{305}$ and on-treatment.

† Baseline$_{ANT}$ was defined as the antecedent study Baseline Visit.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 58]

(c)　エンドポイントでの Parent's Global Assessment (PGA) による疾患の重症度 (漸減前用量群別)

エンドポイントでの PGA の要約を漸減前用量群別に表 2.7.6.23-12 に示す.

エンドポイントでの PGA スコア変化量の分布は，ベースラインと比較して「著明改善」又は「中等度改善」と親/保護者に判定された被験者の割合が高かった (59.7%, 211 例中 126 例).

表 2.7.6.23-12　エンドポイントでの PGA の要約及び解析 (漸減前用量群別)

		S-877503 Dose Prior to Tapering Group				
		1mg (N=13)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active (N=257)**
Number of subjects		12	46	73	80	211
Endpoint*, n(%)	Very Much Improved	3 (25.0)	12 (26.1)	12 (16.4)	5 (6.3)	32 (15.2)
	Much Improved	8 (66.7)	19 (41.3)	31 (42.5)	36 (45.0)	94 (44.5)
	Minimally Improved	1 (8.3)	10 (21.7)	21 (28.8)	20 (25.0)	52 (24.6)
	No change	0	4 (8.7)	3 (4.1)	7 (8.8)	14 (6.6)
	Minimally Worse	0	0	2 (2.7)	6 (7.5)	8 (3.8)
	Much Worse	0	0	3 (4.1)	5 (6.3)	8 (3.8)
	Very Much Worse	0	1 (2.2)	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (1.4)
	Mean (SD)	1.8 (0.58)	2.2 (1.16)	2.5 (1.27)	2.9 (1.37)	2.6 (1.29)
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	1, 3	1, 7	1, 7	1, 7	1, 7

*　Endpoint was defined as the last valid assessment obtained post-Baseline$_{305}$ and on-treatment.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 59]

(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薬物曝露期間の要約を，全体，及び単独投与又は中枢刺激薬との併用投与別に表 2.7.6.23-13 に示す.

全体として，S-877503 投与期間の中央値は 9.3 ヵ月間 (0.1～27.9 ヵ月の範囲) であった. 全被験者における S-877503 の総曝露日数 (平均値 × N) は 90,322 日であった. 全体として，大多数の被験者 (約 73%) の治験薬投与期間は 3 ヵ月以上であり，3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 13.5% (259 例中 35 例)，6 ヵ月以上 9 ヵ月未満が 8.1% (259 例中 21 例)，9 ヵ月以上 12 ヵ月未満が 9.7% (259 例中 25 例), 12 ヵ月以上 15 ヵ月未満が 5.4% (259 例中 14 例), 15 ヵ月以上 18 ヵ月未満が 3.5% (259 例中 9 例)，18 ヵ月以上 21 ヵ月未満が 3.9% (259 例中 10 例)，21 ヵ月以上 24 ヵ月未満が 7.3% (259 例中 19 例)，及び 24 ヵ月以上が 21.2% (259 例中 55 例) であった. 投与期間が 12 ヵ月以上の被験者は全体の 41.3% (259 例中 107 例) であった。

表 2.7.6.23-13 被験者全体及び単独投与又は中枢刺激薬との併用投与の被験者における治験薬曝露期間の要約 (安全性解析対象集団)

Length of exposure*	**Overall** (N=259)	**Monotherapy** (N=206)	**Co-administered Psychostimulants** (N=53)
Months			
Mean (SD)	11.62 (9.28)	10.56 (9.01)	15.77 (9.25)
Median	9.30	8.42	20.20
Min, Max	0.1, 27.9	0.1, 27.9	0.9, 25.3
Category, n (%)			
<1 Month	16 (6.2)	15 (7.3)	1 (1.9)
≥1 and <3 Months	55 (21.2)	49 (23.8)	6 (11.3)
≥3 and <6 Months	35 (13.5)	29 (14.1)	6 (11.3)
≥6 and <9 Months	21 (8.1)	17 (8.3)	4 (7.5)
≥9 and <12 Months	25 (9.7)	22 (10.7)	3 (5.7)
≥12 and <15 Months	14 (5.4)	10 (4.9)	4 (7.5)
≥15 and <18 Months	9 (3.5)	8 (3.9)	1 (1.9)
≥18 and <21 Months	10 (3.9)	8 (3.9)	2 (3.8)
≥21 and <24 Months	19 (7.3)	13 (6.3)	6 (11.3)
≥24 Months	55 (21.2)	35 (17.0)	20 (37.7)
Total Days Exposed	90,322	65,253	25,069
Weight-Adjusted Dose (mg/kg)			
Mean (SD)	0.075 (0.031)	0.076 (0.031)	0.072 (0.027)
Median	0.070	0.070	0.070
Min, Max	0.01, 0.16	0.01, 0.16	0.02, 0.14
Category, n(%)			
0.01-0.04mg/kg	41 (15.8)	34 (16.5)	7 (13.2)
0.05-0.08mg/kg	135 (52.1)	104 (50.5)	31 (58.5)
0.09-0.12mg/kg	68 (26.3)	55 (26.7)	13 (24.5)
0.13-0.17mg/kg	15 (5.8)	13 (6.3)	2 (3.8)

* Length of exposure was based on the first SPD503-305 dosing date and the last dosing date.
Note: Percentages were based on the number of subjects who were dispensed the dosage of study drug at least once.
[出典：添付資料 5.3.5.2-04, Table 12]

(B) 有害事象の要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を，漸減前用量群別に表 2.7.6.23-14 に示す．本治験では，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」と判断された有害事象を，治験薬と関連がある有害事象として集計した．

全被験者の 87.6% (259 例中 227 例) に有害事象が発現した. TEAE の発現率は, 全体で 87.3% (259 例中 226 例) であり, 漸減前用量群別では 1 mg 群で 60.0% (15 例中 9 例), 2 mg 群で 92.7% (55 例中 51 例), 3 mg 群で 89.1% (92 例中 82 例) 及び 4 mg 群で 86.6% (97 例中 84 例) であった．

被験者全体の 74.1% (259 例中 192 例) に治験薬と関連がある有害事象が発現した．治験薬と関連がある TEAE は 259 例中 190 例 (73.4%) に報告された．本治験での S-877503 初回投与前に発現した治験薬と関連がある有害事象が 4 例に報告された．これらの被験者 (及び発現した事象) について以下に示す : 被験者 ID 244-005 (中等度の体重増加), 被験者 ID 202-004 (軽度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加), 被験者 ID 520-006 (軽度の心拍数増加) 及

び被験者 ID 242-001 (軽度の低血圧 NOS). 全ての被験者が先行試験において S-877503 (2～4 mg) の投与を受けていた. 本治験での投与前に発現したこれらの事象は全て, 本治験実施中に回復した. 投与終了後に発現した治験薬と関連がある有害事象が, 漸減前用量 2 mg 群の 55 例中 2 例 (3.6%), 3 mg 群の 92 例中 1 例 (1.1%) 及び 4 mg 群の 97 例中 1 例 (1.0%) に報告された. これらの被験者 (及び発現した事象) について以下に示す：被験者 ID 203-004 (びくびく感, 注意力障害, 浮動性めまい, 悪心, 上腹部痛), 被験者 ID 581-005 (心電図 QT 延長), 被験者 ID 518-003 (頻脈 NOS) 及び被験者 ID 518-001 (頻脈 NOS). 被験者全体の 8.1% (259 例中 21 例) に高度の TEAE が報告された [1 mg 群の 1 例 (6.7%), 2 mg 群の 6 例 (10.9%), 3 mg 群の 7 例 (7.6%) 及び 4 mg 群の 7 例 (7.2%)]. 投与終了後に高度の肥満が, 4 mg 群の被験者 97 例中 1 例 (被験者 ID 243-003) に発現した. 被験者 259 例中 16 例 (6.2%) に重篤な TEAE が発現した [1 mg 群の 15 例中 0 例 (0%), 2 mg 群の 55 例中 4 例 (7.3%), 3 mg 群の 92 例中 5 例 (5.4%) 及び 4 mg 群の 97 例中 7 例 (7.2%)].

表 2.7.6.23-14 有害事象の要約 (漸減前用量群別, 安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)				
	S-877503 Dose Prior to Tapering				
	1mg (N=15)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active (N=259)**
All Adverse Events					
Prior to treatment	2 (13.3)	6 (10.9)	5 (5.4)	1 (1.0)	14 (5.4)
Treatment-emergent*	9 (60.0)	51 (92.7)	82 (89.1)	84 (86.6)	226 (87.3)
Post-treatment†	0	3 (5.5)	4 (4.3)	4 (4.1)	11 (4.2)
Total	10 (66.7)	51 (92.7)	82 (89.1)	84 (86.6)	227 (87.6)
AEs possibly related/related to study drug‡					
Prior to treatment	1 (6.7)	2 (3.6)	1 (1.1)	0	4 (1.5)
Treatment-emergent*	8 (53.3)	45 (81.8)	69 (75.0)	68 (70.1)	190 (73.4)
Post-treatment†	0	2 (3.6)	1 (1.1)	1 (1.0)	4 (1.5)
Total	8 (53.3)	47 (85.5)	69 (75.0)	68 (70.1)	192 (74.1)
Severe AE§					
Prior to treatment	0	0	0	0	0
Treatment-emergent*	1 (6.7)	6 (10.9)	7 (7.6)	7 (7.2)	21 (8.1)
Post-treatment†	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
Total	1 (6.7)	6 (10.9)	7 (7.6)	8 (8.2)	22 (8.5)
AEs causing discontinuation of study drug					
Prior to treatment	0	0	0	0	0
Treatment-emergent*	1 (6.7)	9 (16.4)	13 (14.1)	8 (8.2)	31 (12.0)
Post-treatment†	0	0	0	0	0
Total	1 (6.7)	9 (16.4)	13 (14.1)	8 (8.2)	31 (12.0)
Serious AEs					
Prior to treatment	0	0	0	0	0
Treatment-emergent*	0	4 (7.3)	5 (5.4)	7 (7.2)	16 (6.2)
Post-treatment†	0	0	0	0	0
Total	0	4 (7.3)	5 (5.4)	7 (7.2)	16 (6.2)

* An AE was defined as treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have had occurred either prior to treatment or post-treatment. AEs with missing start dates were assumed to be treatment-emergent.

† An AE was considered to have occurred post-treatment if the start date occurred more than three days after stopping

study treatment.
‡ An AE that was considered possibly or related to study drug; an AE with a missing relationship was considered possibly related.
§ An AE was considered moderate if the severity (defined by the Principal Investigator) was missing.
[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 13]

(C) 有害事象・副作用の一覧

TEAE は非盲検投与の開始から投与中止後 3 日までに発現したものとした．安全性解析対象集団において，いずれかの漸減前用量群で 5%以上の被験者に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.23-15 に示す．

本治験において，被験者の 87.3% (259 例中 226 例) に TEAE が報告された．TEAE の発現率は，1 mg 群で 60.0% (15 例中 9 例)，2 mg 群で 92.7% (55 例中 51 例)，3 mg 群で 89.1% (92 例中 82 例) 及び 4 mg 群で 86.6% (97 例中 84 例) であった．表 2.7.6.23-15 に記載されたほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった．

安全性解析対象集団の全被験者 259 例でよくみられた (被験者の 10%以上に報告された) TEAE は，傾眠 (30.5%, 259 例中 79 例)，頭痛 (24.3%, 259 例中 63 例)，上気道感染 NOS (17.8%, 259 例中 46 例)，鼻咽頭炎 (14.3%，259 例中 37 例)，疲労 (13.9%，259 例中 36 例)，上腹部痛 (12.7%，259 例中 33 例) 及び鎮静 (11.2%，259 例中 29 例) であった．よくみられた TEAE には含まれないが，低血圧 NOS (5.0%，259 例中 13 例)，最低血圧低下 (3.5%，259 例中 9 例)，血圧低下 (2.7%，259 例中 7 例) 及び最高血圧低下 (2.3%，259 例中 6 例) も報告された．

安全性解析対象集団において，いずれかの漸減前用量群で 5%以上の被験者に報告された治験薬と関連がある TEAE の要約を，器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.6.23-16 に示す．治験薬と関連がある TEAE の発現率は全体で 73.4% (259 例中 190 例) であり，漸減前用量群別では 1 mg 群で 53.3% (15 例中 8 例)，2 mg 群で 81.8% (55 例中 45 例)，3 mg 群で 75.0% (92 例中 69 例) 及び 4 mg 群で 70.1% (97 例中 68 例) であった．

安全性解析対象集団の全被験者 259 例で最もよくみられた (被験者の 10%以上に報告された)，治験薬と関連がある TEAE は，傾眠 (29.7%，259 例中 77 例)，頭痛 (13.1%，259 例中 34 例)，疲労 (12.7%, 259 例中 33 例) 及び鎮静 (10.8%, 259 例中 28 例) であった．表 2.7.6.23-16 に記載されたほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった．

表 2.7.6.23-15 いずれかの漸減前用量群で 5%以上の被験者に報告された TEAE (器官別大分類別及び基本語別，安全性解析対象集団)

Subjects, n (%)					
	S-877503 Dose Prior to Tapering				
System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	1mg (N=15)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active** **(N=259)**
Total Number of Subjects with AEs, n (%)	9 (60.0)	51 (92.7)	82 (89.1)	84 (86.6)	226 (87.3)
眼障害					
眼刺激	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸障害					
上腹部痛	0	8 (14.5)	16 (17.4)	9 (9.3)	33 (12.7)
下痢 NOS	0	3 (5.5)	4 (4.3)	3 (3.1)	10 (3.9)
消化不良	0	2 (3.6)	0	5 (5.2)	7 (2.7)
悪心	1 (6.7)	4 (7.3)	3 (3.3)	12 (12.4)	20 (7.7)
嘔吐 NOS	0	8 (14.5)	4 (4.3)	11 (11.3)	23 (8.9)
全身障害および投与局所様態					
胸痛	1 (6.7)	0	1 (1.1)	0	2 (0.8)
疲労	1 (6.7)	8 (14.5)	15 (16.3)	12 (12.4)	36 (13.9)
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	2 (3.6)	2 (2.2)	6 (6.2)	11 (4.2)
嗜眠	1 (6.7)	1 (1.8)	2 (2.2)	5 (5.2)	9 (3.5)
発熱	1 (6.7)	8 (14.5)	8 (8.7)	6 (6.2)	23 (8.9)
免疫系障害					
季節性アレルギー	1 (6.7)	1 (1.8)	0	5 (5.2)	7 (2.7)
感染症および寄生虫症					
細菌性結膜炎 NOS	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
耳の感染症 NOS	1 (6.7)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	5 (1.9)
ウイルス性胃腸炎 NOS	1 (6.7)	4 (7.3)	5 (5.4)	7 (7.2)	17 (6.6)
インフルエンザ	0	4 (7.3)	6 (6.5)	2 (2.1)	12 (4.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0	3 (5.5)	5 (5.4)	3 (3.1)	11 (4.2)
副鼻腔炎 NOS	0	4 (7.3)	2 (2.2)	2 (2.1)	8 (3.1)
上気道感染 NOS	2 (13.3)	8 (14.5)	16 (17.4)	20 (20.6)	46 (17.8)
ウイルス感染 NOS	1 (6.7)	2 (3.6)	5 (5.4)	4 (4.1)	12 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症					
皮膚裂傷	0	2 (3.6)	4 (4.3)	5 (5.2)	11 (4.2)
熱傷	1 (6.7)	0	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (1.2)
臨床検査					
最低血圧低下	2 (13.3)	1 (1.8)	2 (2.2)	4 (4.1)	9 (3.5)
血圧上昇	0	0	5 (5.4)	0	5 (1.9)
最高血圧低下	1 (6.7)	2 (3.6)	1 (1.1)	2 (2.1)	6 (2.3)
体重増加	0	4 (7.3)	2 (2.2)	4 (4.1)	10 (3.9)
代謝および栄養障害					
食欲減退 NOS	1 (6.7)	3 (5.5)	6 (6.5)	4 (4.1)	14 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	0	3 (5.5)	1 (1.1)	0	4 (1.5)
神経系障害					
浮動性めまい	0	9 (16.4)	6 (6.5)	1 (1.0)	16 (6.2)
頭痛	4 (26.7)	12 (21.8)	22 (23.9)	25 (25.8)	63 (24.3)
感覚減退	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
鎮静	1 (6.7)	7 (12.7)	11 (12.0)	10 (10.3)	29 (11.2)
傾眠	5 (33.3)	24 (43.6)	29 (31.5)	21 (21.6)	79 (30.5)
失神	0	3 (5.5)	0	2 (2.1)	5 (1.9)
精神障害					
怒り	1 (6.7)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	4 (1.5)

	Subjects, n (%)				
	S-877503 Dose Prior to Tapering				
System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	1mg (N=15)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active** **(N=259)**
初期不眠症	0	0	1 (1.1)	6 (6.2)	7 (2.7)
不眠症	0	3 (5.5)	0	10 (10.3)	13 (5.0)
易刺激性	0	3 (5.5)	10 (10.9)	9 (9.3)	22 (8.5)
中期不眠症	1 (6.7)	0	0	3 (3.1)	4 (1.5)
チック	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	2 (13.3)	6 (10.9)	8 (8.7)	8 (8.2)	24 (9.3)
鼻出血	1 (6.7)	2 (3.6)	4 (4.3)	2 (2.1)	9 (3.5)
鼻閉	0	4 (7.3)	2 (2.2)	2 (2.1)	8 (3.1)
鼻咽頭炎	2 (13.3)	9 (16.4)	9 (9.8)	17 (17.5)	37 (14.3)
咽頭炎	1 (6.7)	4 (7.3)	8 (8.7)	10 (10.3)	23 (8.9)
鼻炎 NOS	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎 NOS	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害					
接触性皮膚炎	0	4 (7.3)	2 (2.2)	1 (1.0)	7 (2.7)
蕁麻疹 NOS	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
血管障害					
低血圧 NOS	0	4 (7.3)	7 (7.6)	2 (2.1)	13 (5.0)

Note: An AE was considered treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have had occurred either prior to treatment or post-treatment. Adverse events with missing start dates are assumed to be treatment-emergent.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 15]

表 2.7.6.23-16 いずれかの漸減前用量群で 5%以上の被験者に報告された治験薬と関連がある TEAE の要約 (器官別大分類別及び基本語別，安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)				
	S-877503 Dose Prior to Tapering				
System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	1mg (N=15)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active** **(N=259)**
Total subjects	8 (53.3)	45 (81.8)	69 (75.0)	68 (70.1)	190 (73.4)
胃腸障害					
上腹部痛	0	4 (7.3)	9 (9.8)	7 (7.2)	20 (7.7)
悪心	0	1 (1.8)	1 (1.1)	7 (7.2)	9 (3.5)
嘔吐 NOS	0	3 (5.5)	2 (2.2)	1 (1.0)	6 (2.3)
全身障害および投与局所様態					
疲労	1 (6.7)	7 (12.7)	13 (14.1)	12 (12.4)	33 (12.7)
嗜眠	1 (6.7)	0	2 (2.2)	5 (5.2)	8 (3.1)
臨床検査					
最低血圧低下	1 (6.7)	1 (1.8)	2 (2.2)	3 (3.1)	7 (2.7)
最高血圧低下	1 (6.7)	2 (3.6)	1 (1.1)	2 (2.1)	6 (2.3)
体重増加	0	4 (7.3)	1 (1.1)	1 (1.0)	6 (2.3)
代謝および栄養障害					
食欲減退 NOS	1 (6.7)	2 (3.6)	5 (5.4)	4 (4.1)	12 (4.6)
神経系障害					
浮動性めまい	0	8 (14.5)	6 (6.5)	1 (1.0)	15 (5.8)
頭痛	4 (26.7)	6 (10.9)	14 (15.2)	10 (10.3)	34 (13.1)
感覚減退	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
鎮静	1 (6.7)	7 (12.7)	11 (12.0)	9 (9.3)	28 (10.8)
傾眠	5 (33.3)	23 (41.8)	29 (31.5)	20 (20.6)	77 (29.7)
失神	0	3 (5.5)	0	2 (2.1)	5 (1.9)
精神障害					
怒り	1 (6.7)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	4 (1.5)
初期不眠症	0	0	1 (1.1)	5 (5.2)	6 (2.3)
不眠症	0	1 (1.8)	0	9 (9.3)	10 (3.9)
易刺激性	0	2 (3.6)	8 (8.7)	9 (9.3)	19 (7.3)
中期不眠症	1 (6.7)	0	0	3 (3.1)	4 (1.5)
チック	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
鼻出血	1 (6.7)	0	3 (3.3)	0	4 (1.5)
血管障害					
低血圧 NOS	0	4 (7.3)	7 (7.6)	2 (2.1)	13 (5.0)

Note: An AE was considered treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have had occurred either prior to treatment or post-treatment. Adverse events with missing start dates are assumed to be treatment-emergent. Adverse events missing relationship to study drug were considered as possibly related.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 18]

(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おける重篤な TEAE の要約を，漸減前用量群別に表 2.7.6.23-17 に示す．計 16 例 (6.2%) の被験者 [2 mg 群で 4 例，3 mg 群で 5 例及び 4 mg 群で 7 例] に 22 件の重篤な TEAE が報告された.

重篤な TEAE の一覧を漸減前用量群別に表 2.7.6.23-18 に示す．22 件の重篤な TEAE のう

ち 21 件は回復した．残る 1 件の頭部損傷の転帰は，追跡不能となったため不明である．重篤な TEAE として，失神 (5 例) 及び意識消失 (2 例に 3 件) が報告され，1 例に報告された 1 件の意識消失を除き全てが治験薬と関連がある又は関連があるかもしれないと判定された．これら 7 例の被験者のうち 2 例は本治験を継続することができた．自殺念慮が 2 例に報告されたがいずれも治験薬と関連はないと判定された．1 件の単純部分発作も治験薬と関連はないと判定された．1 件の気分障害 NOS 及び 1 件の攻撃性は治験薬と関連があるかもしれないと判定された．

表 2.7.6.23-17 重篤な TEAE が報告された被験者 (漸減前用量群別，器官別大分類別及び基本語別，安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)				
	S-877503 Dose Prior to Tapering				
System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	1mg (N=15)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active (N=259)**
Total Subjects with SAEs	0	4 (7.3)	5 (5.4)	7 (7.2)	16 (6.2)
胃腸障害					
虫垂炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
腹膜炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症					
偶発的過量投与	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
脳振盪	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
硬膜外血腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
頭部損傷	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (0.8)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害					
大腿骨頭すべり症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
神経系障害					
意識消失	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.8)
単純部分発作	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
失神	0	3 (5.5)	0	2 (2.1)	5 (1.9)
精神障害					
攻撃性	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
気分障害 NOS	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
自殺念慮	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (0.8)

Note: An AE was considered treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have had occurred either prior to treatment or post-treatment. Adverse events with missing start dates were assumed to be treatment emergent.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 22]

表 2.7.6.23-18 重篤な TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

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
208-013	639	女/白人	14	体重減少 [Weight loss]	1	回復	462	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				傾眠 [Sleepiness]	16	回復	13	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				咳嗽 [Cough]	553	回復	10	中等度	非重篤	なし	関連なし
				嘔吐 NOS [Vomiting]	611	回復	2	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				胃腸炎 NOS [Gastroenteritis]	611	回復	6	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				下痢 NOS [Diarrhea]	611	回復	6	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				発熱 [Fever]	612	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				脱水 [Dehydration]	612	回復	5	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				失神 [Vasovagal syncope]	612	回復	5	高度	重篤	中止	関連あるかもしれない
218-011	486	男/白人	6	皮膚変色 [Dark pigmentation of skin on sides of face]	2	回復	20	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				サンバーン [Sunburn]	19	回復	9	中等度	非重篤	なし	関連なし
				体重増加 [Weight gain]	115	未回復	-	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				発疹 NOS [Rash on neck & shoulder]	121	回復	2	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				鼻咽頭炎 [Cold symptoms]	159	回復	21	中等度	非重篤	なし	関連なし
				四肢痛 [Right leg pain]	318	回復	61	中等度	非重篤	なし	関連なし
				皮膚変色 [Dark pigmentation of skin or neck]	399	回復	62	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				自殺念慮 [Suicidal threat]	448	回復	2	中等度	重篤	中断	関連なし
276-002	744	男/ヒスパニック系	9	最低血圧低下 [Decrease in diastolic blood pressure (out of range)]	8	回復	131	中等度	非重篤	なし	関連あり
				最高血圧低下 [Decrease in systolic bp]	8	回復	272	中等度	非重篤	なし	関連あり
				上腹部痛 [Stomach cramps]	10	回復	14	中等度	非重篤	なし	関連あり
				傾眠 [Sleepy]	12	回復	118	中等度	非重篤	なし	関連あり
				異物による損傷 [Swallowed marble]	13	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
				疲労 [Fatigue]	26	回復	538	中等度	非重篤	なし	関連あり
				上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	61	回復	8	中等度	非重篤	なし	関連なし
				失神 [Fainting spell]	286	回復	1	高度	重篤	なし	関連あり

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
				浮動性めまい [Dizziness]	286	回復	18	中等度	非重篤	なし	関連あり
				上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	431	回復	7	中等度	非重篤	なし	関連なし
				悪心 [Nausea]	503	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし
				抑うつ気分 [Depressed mood]	545	回復	11	軽度	非重篤	なし	関連なし
				咳嗽 [Cough]	633	回復	6	中等度	非重篤	なし	関連なし
				腹痛 NOS [Abdominal pain]	634	回復	2	高度	非重篤	なし	関連なし
				便秘 [Constipation]	634	回復	2	高度	非重篤	なし	関連なし
280-006	749	女/白人	9	頭痛 [Headache]	93	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし
				歯膿瘍 [Abscessed tooth extraction]	111	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
				低血圧 NOS [Hypotension]	122	回復	32	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				失神 [Syncope]	128	回復	1	軽度	重篤	なし	関連あるかもしれない
				頭痛 [Headache]	204	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
				骨障害 NOS [Irritated growth plates]	345	回復	24	中等度	非重篤	なし	関連なし
				接触性皮膚炎 [Contact dermatitis]	414	回復	37	軽度	非重篤	なし	関連なし
				拡張期高血圧 [Diastolic hypertension]	455	未回復	-	軽度	非重篤	なし	関連あり
224-002	748	男/白人	12	疲労 [Tiredness]	16	回復	3	軽度	非重篤	なし	関連あり
				傾眠 [Somnolence]	30	回復	26	中等度	非重篤	中断	関連あり
				偶発的過量投与 [Unintentional overdose]	53	回復	1	中等度	重篤	中断	関連なし
				浮動性めまい [Dizziness]	55	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				ウイルス性胃腸炎 NOS [Gastrointestinal viral syndrome]	205	回復	4	中等度	非重篤	なし	関連なし
				易刺激性 [Irritability]	592	回復	29	軽度	非重篤	なし	関連なし
238-005	758	女/白人	9	大腿骨頭すべり症 [Left slipped capital femoral epiphysis]	114	回復/後遺症あり	2	高度	重篤	なし	関連なし
				処置後痛 [Post surgical pain management]	115	回復	8	中等度	非重篤	なし	関連なし
				皮膚裂傷 [Laceration of left knee]	235	回復	34	中等度	非重篤	なし	関連なし
				疲労 [Fatigue]	417	回復	355	中等度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
				収縮期高血圧 [Systolic hypertension]	581	回復	66	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない

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
242-001	343	男/ヒスパニック系	14	低血圧 NOS [Hypotension]	0	回復	8	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				剥離 NOS [Skin abrasions]	57	回復/後遺症あり	13	中等度	非重篤	なし	関連なし
				ざ瘡 NOS [Acne]	74	未回復	-	中等度	非重篤	なし	関連なし
				血中甲状腺刺激ホルモン減少 [Low TSH]	91	回復	57	軽度	非重篤	なし	関連なし
				上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	185	回復	3	中等度	非重篤	なし	関連なし
				交通事故 [Motor vehicle accident]	272	回復	1	中等度	非重篤	中断	関連なし
				脊椎圧迫骨折 [Lumbar compression fracture]	272	回復	3	中等度	重篤	中断	関連なし
				脳震盪 [Post concussion syndrome]	272	回復	3	中等度	重篤	中断	関連なし
				骨痛 [Pain (lumbar vertebra pain)]	272	回復	48	中等度	非重篤	なし	関連なし
				腰椎骨折 [Lumbar fracture]	272	回復	65	中等度	非重篤	なし	関連なし
				鎮静 [Daytime sedation]	315	回復	30	軽度	非重篤	中止	関連あるかもしれない
268-002	214	男/白人	10	体重増加 [Weight gain]	52	回復	71	軽度	非重篤	なし	関連なし
				食欲不振 [Loss of appetite]	101	回復	5	軽度	非重篤	なし	関連なし
				倦怠感 [Malaise]	101	回復	5	軽度	非重篤	なし	関連なし
				浮動性めまい [Lightheadedness]	178	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				意識消失 [Passed out]	178	回復	1	軽度	重篤	なし	関連あるかもしれない
				浮動性めまい [Dizziness]	178	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				霧視 [Blurred vision]	178	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				意識消失 [Passed out]	211	回復	1	中等度	重篤	中止	関連あるかもしれない
				蒼白 [Paleness of skin]	211	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				浮動性めまい [Dizziness]	211	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
				浮動性めまい [Lightheadedness]	211	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連あり
581-004	86	男/白人	14	頭部損傷 [Head trauma]	86	-	-	高度	重篤	なし	関連なし
				硬膜外血腫 [Epidural hematoma]	86	回復	1	高度	重篤	中止	関連なし
				意識消失 [Loss of consciousness]	86	回復	1	高度	重篤	なし	関連なし
				転倒 [Fall]	86	回復	1	高度	非重篤	なし	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
208-005	59	女/白人	16	失神 [Fainted]	59	回復	1	中等度	重篤	中止	関連あり
				皮膚裂傷 [Head laceration]	59	回復	7	軽度	非重篤	なし	関連なし
				浮動性めまい [Dizziness]	59	回復	9	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				頭痛 [Intermittent headaches]	59	回復	9	中等度	非重篤	なし	関連なし
224-004	319	男/白人	7	不眠症 [Intermittent wakefulness early in the morning (not able to fall back asleep)]	69	未回復	-	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				ウイルス感染 NOS [Viral syndrome]	181	回復	13	軽度	非重篤	なし	関連なし
				傾眠 [Somnolence]	188	回復	27	軽度	非重篤	なし	関連あり
				ウイルス性胃腸炎 NOS [Gastrointestinal viral syndrome]	300	回復	2	中等度	非重篤	なし	関連なし
				失神 [Vasovagal syncope]	306	回復	1	軽度	重篤	中止	関連あるかもしれない
226-010	189	男/白人	13	ウイルス性胃腸炎 NOS [24 hr stomach flu]	5	回復	2	高度	非重篤	なし	関連なし
				傾眠 [Somnolence]	22	回復	8	中等度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	53	回復	13	軽度	非重篤	なし	関連なし
				鼻咽頭炎 [Head cold]	111	回復	4	軽度	非重篤	なし	関連なし
				虫垂炎 [Appendicitis]	183	回復	1	高度	重篤	中止	関連なし
				小腸閉塞 NOS [Small bowel obstruction]	183	回復	5	軽度	非重篤	なし	関連なし
				腹膜炎 [Secondary peritonitis]	183	回復	22	高度	重篤	なし	関連なし
				直腸周囲膿瘍 [Pre-rectal abscess]	188	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
				胸水 [Bilateral pleural effusion]	188	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし
				頭痛 [Headache]	189	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
				咽喉頭疼痛 [Throat pain]	189	回復	6	中等度	非重篤	なし	関連なし
				高血圧 NOS [Hypertension]	189	回復	47	中等度	非重篤	なし	関連なし
				胸水 [Left pleural effusion]	190	回復	-	軽度	非重篤	なし	関連なし
				嘔吐 NOS [Vomiting]	191	回復	27	軽度	非重篤	なし	関連なし
				膵酵素障害 NOS [Pancreatic enzyme insufficiency]	193	未回復	-	中等度	非重篤	なし	関連なし
238-003	261	男/白人	9	上腹部痛 [Stomachaches]	47	回復	25	高度	非重篤	中断	関連あり
				疲労 [Fatigue]	47	回復	27	高度	非重篤	中断	関連あり
				攻撃性 [Acute aggressive episode]	246	回復	13	高度	重篤	中止	関連あるかもしれない

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
254-004	329	女/白人	12	疲労 [Fatigue]	24	回復	7	軽度	非重篤	中断	関連あるかもしれない
				消化不良 [Upset stomach]	28	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
				鼻咽頭炎 [Common cold]	28	回復	6	軽度	非重篤	なし	関連なし
				咽頭炎 [Sore throat]	85	回復	3	中等度	非重篤	なし	関連なし
				節足動物咬傷 [Flea bites]	126	回復	5	中等度	非重篤	なし	関連なし
				咽頭炎 [Sore throat]	153	回復	4	軽度	非重篤	なし	関連なし
				鼻咽頭炎 [Common cold]	206	回復	4	軽度	非重篤	なし	関連なし
				歯痛 [Tooth pain]	231	回復	3	中等度	非重篤	なし	関連なし
				咳嗽 [Cough]	255	回復	16	軽度	非重篤	なし	関連なし
				非偶発的過量投与 [Possible intentional drug OD]	280	回復	1	高度	非重篤	なし	関連なし
				自殺念慮 [Suicidality]	280	回復	4	高度	重篤	中止	関連なし
279-001	268	女/黒人	11	最高血圧上昇 [Increase in systolic bp greater than 15%]	56	回復	29	軽度	非重篤	なし	関連なし
				最低血圧低下 [Diastolic BP (not within expected range) decrease by greater than 15% since base]	84	回復	27	軽度	非重篤	なし	関連なし
				最高血圧上昇 [Systolic BP increased greater than 15% since screen visit]	128	回復	64	軽度	非重篤	なし	関連なし
				耳痛 [Earache]	153	回復	1	軽度	非重篤	なし	関連なし
				最低血圧上昇 [Diastolic BP reading more than 15% higher than baseline]	154	回復	62	軽度	非重篤	なし	関連なし
				単純部分発作 [Partial simple seizure]	242	回復	1	中等度	重篤	なし	関連なし
				最低血圧低下 [Diastolic BP decreased by 15% or more from baseline]	247	回復	25	軽度	非重篤	なし	関連なし
				咽頭炎 [Sore throat]	263	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
				発熱 [Fever]	263	回復	1	中等度	非重篤	なし	関連なし
				最高血圧上昇 [Systolic BP increased by 15% or more from baseline]	268	未回復	-	軽度	非重篤	なし	関連なし
552-005	672	男/白人	12	気管支炎 NOS [Bronchitis]	28	回復	58	軽度	非重篤	なし	関連なし
				鎮静 [Sedation]	34	回復	93	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない

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
				頭部損傷 [Head injury]	117	回復	2	高度	重篤	中断	関連なし
				転倒 [Fall]	117	回復	2	高度	非重篤	なし	関連なし
				頚部痛 [Neck ache]	158	回復	5	軽度	非重篤	なし	関連なし
				上腹部痛 [Stomach ache]	180	回復	2	軽度	非重篤	なし	関連なし
				頚部痛 [Neck pain]	252	回復	28	軽度	非重篤	なし	関連なし
				頭痛 [Headache]	302	回復	3	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				上気道感染 NOS [Upper respiratory infection]	395	回復	30	軽度	非重篤	なし	関連なし
				レンサ球菌性咽頭炎 [Strep throat]	474	回復	6	軽度	非重篤	なし	関連なし
				気分障害 NOS [Mood disorder]	675	回復	11	中等度	重篤	なし	関連あるかもしれない
				動悸 [Pounding in chest (probably refers to "palpitations")]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				咽頭炎 [Sore throat]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連なし
				疲労 [Fatigue]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				頭痛 [Headache at night]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				咳嗽 [Cough]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連なし
				初期不眠症 [Difficulty falling asleep]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				体重減少 [Weight loss]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				齲歯 NOS [Hole in tooth (dental caries)]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連なし
				幻聴 [Auditory hallucination]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連あるかもしれない
				胃腸障害 NOS [Gi symptoms]	675	回復	54	軽度	非重篤	なし	関連なし

a 治験薬服薬終了日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
b MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d 転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Tables 23 and 3.3.19.1，Listings 1.1 and 11]

(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 を漸減前用量群別に表 2.7.6.23-19 に，一覧を表 2.7.6.23-20 に示す.

投与中止に至った TEAE の発現率は全体で 12.0% (259 例中 31 例) であり，漸減前用量群別では 1 mg 群で 6.7% (15 例中 1 例)，2 mg 群で 16.4% (55 例中 9 例)，3 mg 群で 14.1% (92 例中 13 例) 及び 4 mg 群で 8.2% (97 例中 8 例) であった.

被験者全体でよくみられた投与中止に至った TEAE は，傾眠 (2.3%，259 例中 6 例)，失神

(1.2%，259 例中 3 例) 及びうつ病 (1.2%，259 例中 3 例) であった．傾眠，鎮静又は疲労により投与を中止した被験者の割合は 2 mg 群で 7.3% (55 例中 4 例), 3 mg 群で 5.4% (92 例中 5 例) 及び 4 mg 群で 1.0% (97 例中 1 例) であった．すなわち，TEAE により投与を中止した被験者 31 例のうち 10 例 (32.3%) が傾眠，鎮静又は疲労により投与を中止した．

表 2.7.6.23-19　投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)				
	S-877503 Dose Prior to Tapering				
System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	1mg (N=15)	2mg (N=55)	3mg (N=92)	4mg (N=97)	**All Active** **(N=259)**
Total subjects	1 (6.7)	9 (16.4)	13 (14.1)	8 (8.2)	31 (12.0)
心臓障害					
伝導障害 NOS	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
胃腸障害					
虫垂炎	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態					
疲労	0	2 (3.6)	0	0	2 (0.8)
傷害，中毒および処置合併症					
硬膜外血腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
臨床検査					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
体重増加	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害					
筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
神経系障害					
頭痛	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (0.8)
意識消失	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
鎮静	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.8)
傾眠	0	2 (3.6)	3 (3.3)	1 (1.0)	6 (2.3)
失神	0	1 (1.8)	0	2 (2.1)	3 (1.2)
精神障害					
攻撃性	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
怒り	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
うつ病	0	1 (1.8)	2 (2.2)	0	3 (1.2)
易刺激性	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
中期不眠症	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.4)
反抗挑戦性障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
自殺念慮	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)

Note: An AE was considered treatment-emergent if the start date occurred on or after the first dispensing day or within three days (inclusive) of stopping treatment, otherwise it was considered to have had occurred either prior to treatment or post-treatment. Adverse Events with missing start dates were assumed to be treatmentemergent.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 24]

表 2.7.6.23-20 投与中止に至った TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

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
508-008	85	男/ヒスパニック系	11	中期不眠症 [Difficulty staying asleep]	71	未回復	-	軽度	中止	関連あるかもしれない
202-004	338	男/白人	8	体重増加 [Weight gain]	228	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
203-004	279	女/白人	17	伝導障害 NOS [Abnormal ekg (conduction delay)]	277	回復	8	中等度	中止	関連あるかもしれない
203-007	158	女/白人	9	傾眠 [Sleepiness]	137	回復	22	中等度	中止	関連あるかもしれない
208-013	639	女/白人	14	失神 [Vasovagal syncope]	612	回復	5	高度	中止	関連あるかもしれない
240-004	33	男/白人	7	疲労 [Tiredness]	10	回復	51	中等度	中止	関連あるかもしれない
251-004	35	男/白人	8	易刺激性 [Irritability]	1	回復	37	軽度	中止	関連なし
253-009	8	男/アジア・太平洋諸島系	7	傾眠 [Sleepiness]	8	回復	1	中等度	中止	関連あり
282-006	304	男/白人	13	うつ病 [Depression]	280	未回復	-	中等度	中止	関連なし
283-008	21	男/白人	8	疲労 [Fatigue]	14	回復	5	中等度	中止	関連あり
202-006	47	男/黒人	7	傾眠 [Increase in daytime drowsiness]	24	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
208-002	106	男/ヒスパニック系	15	筋骨格系胸痛 [Musculoskeletal chest pain intermittent]	102	回復	19	軽度	中止	関連あるかもしれない
221-006	31	男/白人	6	傾眠 [Daytime somnolence]	15	回復	9	中等度	中止	関連あり
226-003	429	男/白人	7	怒り [Anger outbursts]	1	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
242-001	343	男/ヒスパニック系	14	鎮静 [Daytime sedation]	315	回復	30	軽度	中止	関連あるかもしれない
254-005	28	女/白人	8	反抗挑戦性障害 [Oppositional behavior]	16	未回復	-	中等度	中止	関連あるかもしれない
266-002	343	女/白人	11	うつ病 [Depression]	276	回復	69	軽度	中止	関連なし
267-016	574	女/白人	14	うつ病 [Depression]	566	未回復	-	軽度	中止	関連なし
268-002	214	男/白人	10	意識消失 [Passed out]	211	回復	1	中等度	中止	関連あるかもしれない
271-001	70	女/ヒスパニック系	9	傾眠 [Excessive daytime sleepiness]	56	回復	5	中等度	中止	関連あり
274-004	59	男/白人	9	鎮静 [Sedation]	22	回復	37	中等度	中止	関連あり
283-004	51	男/白人	12	頭痛 [Headache]	31	回復	14	軽度	中止	関連あるかもしれない
581-004	86	男/白人	14	硬膜外血腫 [Epidural hematoma]	86	回復	1	高度	中止	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	治験薬の処置	治験薬との因果関係
202-005	495	男/黒人	11	傾眠 [Sleepiness]	484	回復	13	高度	中止	関連あり
208-005	59	女/白人	16	失神 [Fainted]	59	回復	1	中等度	中止	関連あり
224-004	319	男/白人	7	失神 [Vasovagal syncope]	306	回復	1	軽度	中止	関連あるかもしれない
226-010	189	男/白人	13	虫垂炎 [Appendicitis]	183	回復	1	高度	中止	関連なし
238-003	261	男/白人	9	攻撃性 [Acute aggressive episode]	246	回復	13	高度	中止	関連あるかもしれない
254-004	329	女/白人	12	自殺念慮 [Suicidality]	280	回復	4	高度	中止	関連なし
256-001	597	男/黒人	13	頭痛 [Headache]	597	回復	29	軽度	中止	関連あるかもしれない
585-002	197	女/黒人	11	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [Elevated AST]	183	回復	63	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.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04, Table 25, Listings 1.1 and 11]

(F) 臨床検査

全体として，S-877503 による臨床検査パラメータの先行試験ベースラインから投与終了時(エンドポイント) までの変化で特筆すべきものは概して認められなかった．臨床検査値異常のいずれにも S-877503 投与による特有の傾向は認められなかった．1 例で ALT，GGT 及び AST の上昇が認められた．いずれも非重篤で中等度の有害事象として報告され，S-877503 と関連あるかもしれないと判断された．当該被験者は AST 上昇により投与中止となった．いずれの有害事象も治療なしで回復した．

(G) 脈拍数

安全性解析対象集団全体で，5.9%の被験者 (256 例中 15 例) に脈拍数の減少 (50 bpm 以下) が報告され，また 30.1% (256 例中 77 例) には脈拍数の増加 (100 bpm 以上) が報告された．被験者 4 例における脈拍数の減少は治験依頼者により臨床的に重要であると判定された．

(H) 血圧

収縮期血圧, 拡張期血圧及び起立性血圧の外れ値を, 評価時点の実用量別に, 表 2.7.6.23-21, 表 2.7.6.23-22 及び表 2.7.6.23-23 にそれぞれ示す.

全体として，外れ値として収縮期及び拡張期血圧の低下及び上昇の両方が報告された．しかし，血圧低下の方が血圧上昇よりも多く報告された．外れ値として収縮期血圧又は拡張期血圧の上昇が報告された 6～12 歳の被験者の割合は 13～17 歳の被験者の約 2 倍であった (23.9% vs. 13.2%)．外れ値として拡張期血圧低下が報告された 13～17 歳の被験者の割合は 6

～12 歳の被験者の約 2.5 倍であった (67.6% vs. 27.7%). 外れ値として収縮期血圧低下が報告された被験者の割合は 13～17 歳の被験者が 6～12 歳の被験者よりも高かった (61.8% vs. 46.8%). しかし，大多数の被験者において，本治験期間中に収縮期及び拡張期血圧値はほぼ安定していた．また，256 例中 2 例 (0.8%) の拡張期血圧が起立性低血圧の外れ値の基準を満たしたが，いずれも失神又は浮動性めまいを伴わなかった．収縮期血圧が起立性低血圧の外れ値の基準を満たした被験者は認められなかった.

表 2.7.6.23-21 収縮期血圧の外れ値 (投与期間全体の評価時点における実用量別，安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)					
	$Baseline_{ANT}$	S-877503 Actual Dose				
Overall (On-Therapy)*	All Active (N=259)	1mg (N=248)	2mg (N=250)	3mg (N=223)	4mg (N=132)	**All Active (N=256)**
6-12 Years						
Subjects, n	191	180	183	161	91	188
<90mmHg†	17 (8.9)	22 (12.2)	49 (26.8)	47 (29.2)	30 (33.0)	88 (46.8)
>120mmHg†	11 (5.8)	13 (7.2)	18 (9.8)	17 (10.6)	14 (15.4)	45 (23.9)
13-17 Years						
Subjects, n	68	68	67	62	41	68
<100mmHg†	21 (30.9)	12 (17.6)	18 (26.9)	26 (41.9)	22 (53.7)	42 (61.8)
>140mmHg†	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.0)	4 (6.5)	5 (12.2)	9 (13.2)

* Overall (On-Therapy) included all measurement taken while on the study drug.

† Outliers presented may be from either the seated, standing or supine measurement.

Note: BaselineANT was from the antecedent studies. Subjects may appear in more than one column due to change in actual dose at time of assessment throughout the study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 38]

表 2.7.6.23-22 拡張期血圧の外れ値 (投与期間全体の評価時点における実用量別，安全性解析対象集団)

	Subjects, n (%)					
	$Baseline_{ANT}$	S-877503 Actual Dose				
Overall (On-Therapy)*	All Active (N=259)	1mg (N=248)	2mg (N=250)	3mg (N=223)	4mg (N=132)	**All Active (N=256)**
6-12 Years						
Subjects, n	191	180	183	161	91	188
<50mmHg†	8 (4.2)	6 (3.3)	22 (12.0)	21 (13.0)	20 (22.0)	52 (27.7)
>80mmHg†	11 (5.8)	11 (6.1)	6 (3.3)	11 (6.8)	8 (8.8)	30 (16.0)
13-17 Years						
Subjects, n	68	68	67	62	41	68
<60mmHg†	18 (26.5)	12 (17.6)	19 (28.4)	28 (45.2)	27 (65.9)	46 (67.6)
>90mmHg†	0	0	1 (1.5)	2 (3.2)	1 (2.4)	4 (5.9)

* Overall (On-Therapy) included all measurement taken while on the study drug.

† Outliers presented may be from either the seated, standing or supine measurement.

Note: BaselineANT was from the antecedent studies. Subjects may appear in more than one column due to change in actual dose at time of assessment throughout the study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 39]

表 2.7.6.23-23 体位性起立性血圧の外れ値 (投与期間全体の評価時点における実用量別，安全性解析対象集団)*

		Subjects, n (%)				
	$Baseline_{ANT}$	S-877503 Actual Dose				
Overall (On-Therapy)†	All Active	1mg	2mg	3mg	4mg	**All Active**
Subjects, n	259	248	250	223	132	256
Systolic BP ≥30 mmHg	0	0	0	0	0	0
Diastolic BP ≥15 mmHg	3 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)

BP = blood pressure.
* Postural orthostatic hypotension is assessed using the change from the last supine blood pressure to the first standing blood pressure.
† Overall (On-Therapy) included all measurement taken while on the study drug.
Note: BaselineANT was from the antecedent studies. Subjects may appear in more than one column due to change in actual dose at time of assessment throughout the study

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 40]

(l) 心電図

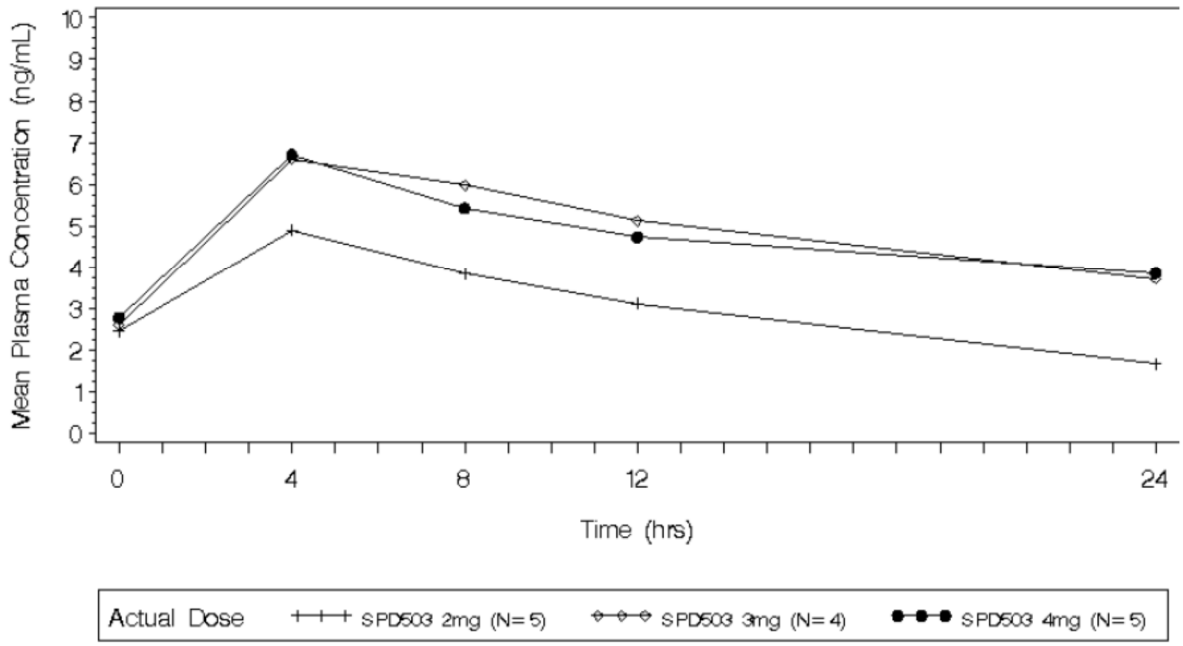
評価した被験者の 4.5% (199 例中 9 例) に 100 bpm 以上の心拍数が認められた．被験者の 0.5% (199 例中 1 例) に 200 msec 以上の PR 間隔が認められた．QTcF 間隔の先行試験ベースラインからの変化量が 30 msec 以上 60 msec 未満であった被験者は，評価した被験者の 15.1% (199 例中 30 例) であった．QTcB 間隔の先行試験ベースラインからの変化量が 30 msec 以上 60 msec 未満であった被験者は，評価した被験者の 10.6% (199 例中 21 例) であった．治験責任医師の評価により，治験薬投与期間中に以下の被験者 2 例 (199 例の 1.0%) に臨床的に意味のある心電図所見が認められた：被験者 ID 203-004 における advanced AV block [当初重篤な有害事象と報告されたが，追加の検査及び評価後に非重篤な伝導障害 NOS に変更された] 及び被験者 ID 224-005 における洞性徐脈 (心拍数はベースライン時に 63 bpm，Month 3 に 45 bpm，Month 3 の再測定で 46 bpm，治験終了時に 76 bpm).

(6) 薬物動態

S-877503 実用量別の血漿中グアンファシン濃度の平均値の推移を図 2.7.6.23-6 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.23-24 に示す.

S-877503 投与前の血漿中グアンファシン濃度の平均値は，2 mg，3 mg 及び 4 mg 群でほぼ同様であった．投与後，グアンファシン濃度は上昇し，3 mg 群と 4 mg 群ではほぼ同様の濃度推移を示した．グアンファシンの薬物動態パラメータについて，S-877503 を 2 mg，3 mg 及び 4 mg 投与した時の $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値はそれぞれ 73.52，118.24 及び 111.84 ng·hr/mL であった．C_{max} の平均値はそれぞれ 4.90，6.64 及び 6.71 ng/mL，T_{max} の平均値はそれぞれ 4.84，4.98 及び 4.00 時間であった.

図 2.7.6.23-6　血漿中グアンファシン濃度の平均値の推移



Source: Section 13.1 Figure 3.2.1 and Table 4.1.1
All measurements for Subject 285-012 were excluded as all concentrations were reported as Below Limit of Quantification (0.05ng/mL).

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Figure 8]

表 2.7.6.23-24　グアンファシンの薬物動態パラメータ

		Actual Dose		
Hours Post-Dose		2 mg (N=5)	3 mg (N=4)	4 mg (N=5)
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean	3.987	6.364	4.213
	Mean (SD)	4.90 (2.82)	6.64 (1.95)	6.71 (7.25)
	CV(%)	57.6	29.4	108.1
	Median	4.250	7.515	3.570
	Min, Max	1.05, 7.7	3.72, 7.81	1.4, 18.8
T_{max} (hr)	Geometric mean	4.64	4.73	4.00
	Mean (SD)	4.84 (1.77)	4.98 (2.02)	4.00 (0.00)
	CV(%)	36.5	40.5	0.0
	Median	4.10	4.00	4.00
	Min, Max	4, 8	3.9, 8	4, 4
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	Geometric mean	62.24	111.16	52.25
	Mean (SD)	73.52 (35.87)	118.24 (42.49)	111.84 (164.52)
	CV(%)	48.8	35.9	147.1
	Median	87.197	128.67	34.58
	Min, Max	17.43, 104.167	60.01, 155.62	20.303, 357.90

[出典：添付資料 5.3.5.2-04，Table 62]

2.7.6.23.3 結論

- 小児 (6～17 歳) ADHD 患者を対象とした最長 2 年間 (中央値 9.3 ヵ月) の長期非盲検試験において，S-877503 (1，2，3 又は 4 mg/日) 投与は安全かつ忍容性が良好であった．
- 本治験において，死亡例は認められず，被験者 16 例 (6.2%) に 22 件の重篤な TEAE が報告され，そのほとんどは治験薬と関連はないと判断された．また被験者 31 例 (12.0%) に中止に至った TEAE が発現した (このうち，最もよくみられた TEAE は傾眠，うつ病及び失神であった).
- 主な TEAE は傾眠，頭痛，上気道感染 NOS，鼻咽頭炎，疲労，上腹部痛及び鎮静であった．
- 血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査又は診察の結果に，明らかに有害となる傾向は認められなかった．
- 安全性解析対象集団において，投与期間中に 256 例中 2 例 (0.8%) の拡張期血圧が起立性低血圧の外れ値の基準を満たしたが，いずれも失神又は浮動性めまいを伴わなかった．
- 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．
- QTcF 又は QTcB 間隔の先行試験ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた又は QTcF 又は QTcB 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった．
- いずれの漸減前用量群でも，ADHD-RS-IV 合計スコアの改善は統計的に有意であり，かつ臨床的に意味のあるものであった．
- ADHD-RS-IV 合計スコアの年齢区分別サブグループ解析において，6～12 歳の年齢区分及び 13 歳以上の年齢区分の両方で統計的に有意な先行試験ベースラインからの改善が示された．
- 評価時点の S-877503 実用量区分の全てに対して，ADHD-RS-IV 合計スコアの先行試験ベースラインからエンドポイントまでの統計的及び臨床的に有意な改善が示された．
- 全ての漸減前用量群で，Week 1 (Month 1 前) に ADHD-RS-IV 合計スコアの改善が認められ，また本治験期間にわたり維持された．
- 本長期試験において S-877503 は安全かつ忍容性が良好であった．失神の発現率 (1.9%, 259 例中 5 例) を除き，本治験の安全性の結果は，短期，プラセボ対照試験の結果と一致しており，血圧，脈拍数及び有害事象の安全性プロファイルに新たなパターン又は傾向は認められず，統計的及び臨床的に有意な有効性が維持された．
- S-877503 と中枢刺激薬との併用投与の忍容性も良好であった．S-877503 と中枢刺激薬との併用投与を受けた被験者数は比較的少ないが (N=53)，これらの被験者における曝露期間 (平均値 15.8 ヵ月) は単独投与を受けた被験者における曝露期間 (平均値 10.6 ヵ月) よりも長かった．

2.7.6.24 外国人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (SPD503-315，SPD503-316 から継続) (SPD503-318)

[添付資料 5.3.5.2-05]

2.7.6.24.1 試験方法

表 2.7.6.24-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-318
実施地域	欧州 11 ヵ国 (オーストリア，ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，スペイン，ウクライナ及び英国) の 51 施設
種類	多施設共同，非盲検，用量調節
目的	主要目的 S-877503 の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する. 副次目的 SPD503-315 又は SPD503-316 試験に続いて参加する被験者に最大 2 年間にわたって S-877503 を継続投与し，先行試験で達成された S-877503 の有効性の維持について評価する.
治験デザイン	試験の方法 本治験は，SPD503-315 試験又は SPD503-316 試験に参加した欧州の児童及び青少年に S-877503 を継続投与することによって，最大 2 年間にわたる S-877503 の長期の安全性及び有効性データを得るようにデザインした. 全ての適格な被験者に，非盲検下で S-877503 を投与した. 本治験は，以下に示す期間で構成される. スクリーニング期 (Visit 1) ベースライン期 (Visit 2) 用量調節期 (Visit 3～Visit 9, Day 1～Day 49)：被験者の年齢及び体重に基づいて至適用量まで漸増. 用量維持期 (Visit 10～Visit 19, Day 50～Day 714)：用量調節期での最終用量を最大約 95 週間維持. 漸減期 (Visit 20)：2 週間 後観察期 (Visit 21)：1 週間 主要目的である安全性を，治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の解析，特定のバイタルサイン評価，心電図検査結果及びコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) によって評価した. さらに S-877503 が発達に与える影響についても評価した. 副次目的は，先行する SPD503-315 又は SPD503-316 試験に参加した被験者に S-877503 を最大で 2 年間継続投与し，先行試験で認められた S-877503 の有効性の維持を評価することであった. 有効性の維持は ADHD-RS-IV 及び臨床全般重症度 (CGI-S) を用いて評価した. この中間報告には，規制当局へ提出するために計画されたデータカットオフ日 (2013 年 7 月 1 日) までに得られた継続中の安全性データについて記載する. この中間データでは有効性解析を行わなかった.
主な選択基準	先行する SPD503-315 試験から登録された被験者：SPD503-315 試験の二重盲検無作為化治療中止期に移行するための奏効基準を満たし，かつ二重盲検無作為化治療中止期を完了した又は治験実施計画書に定義された効果不十分の基準を満

項目	内容
	たしたために早期中止した被験者を SPD503-318 試験に適格とした．2 週間の漸減期及び安全性事後調査 Visit (Visit 25) を完了していることとした． 先行する SPD503-316 試験から登録された被験者：SPD503-316 試験の二重盲検期の評価及び最終 Visit (Visit 15) を完了し，2 週間の漸減期及び事後調査 Visit (Visit 18) を完了した被験者を SPD503-318 試験に適格とした． 全被験者：先行する SPD503-315 又は SPD503-316 試験の全ての選択基準を満たした被験者を適格とした．S-877503 以外の ADHD 治療薬によって十分にコントロールされており，忍容性が許容でき，かつ使用中の ADHD 治療薬に親/保護者が満足している場合を除き，先行試験の最終 Visit 時点で本治験が開始前であってもスクリーニングを受けることができた．
主な除外基準	先行する SPD503-315 試験から登録された被験者：フランス又はスペインの施設に参加している被験者で，SPD503-315 試験の二重盲検無作為化治療中止期 (2 週間の漸減期及び事後調査 Visit を含む) を完了しなかった者 全被験者：治験実施計画書の不遵守，被験者のコンプライアンス不良，有害事象，重篤な有害事象又は同意の撤回により先行試験を早期に中止した者，又は先行する SPD503 試験で臨床的に重要な有害事象が発現し，治験責任医師により S-877503 投与は不可能であると判断された者
目標症例数	約 249 例
治験薬	S-877503：1，2，3 又は 4 mg
投与方法	S-877503 を 1 mg, 2 mg, 3 mg 及び 4 mg 錠として提供した．被験者は朝に S-877503 を 1 錠 (1～4 mg/日投与の場合) 又は S-877503 を 2 錠 (5～7 mg/日投与の場合) 服用した．有害事象のリスクを最小に維持して潜在的ベネフィットを最大化するため，S-877503 の用量を適宜調節した．
投与期間	最大 2 年間 (7 週間の用量調節期，95 週間の用量維持期及び 2 週間の漸減期)
評価項目	安全性評価： TEAE，特定のバイタルサイン評価，C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行動の発生，重症度及び頻度，並びに心電図，体重，身長及び体温への影響． 有効性評価： ADHD-RS-IV 及び CGI-S
主な解析方法	主要有効性解析： 本報告では有効性解析を実施しなかった． 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，バイタルサイン，心電図，臨床検査，身体的診察 (身長，体重及び BMI の評価を含む) 及び C-SSRS に基づいて S-877503 の安全性及び忍容性を評価した．
治験期間	2012 年 3 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.24-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.24-2 に，それぞれ示す．

図 2.7.6.24-1 治験デザイン

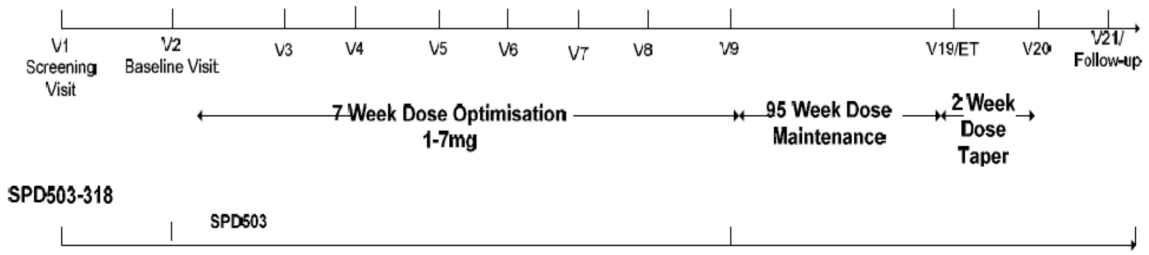


表 2.7.6.24-2 実施スケジュール

Phase	Screening		Treatment												Safety Follow-up
Period			Dose Optimization							Dose Maintenance				Dose Taper	
Visit[a]	Screening (1)	Baseline (2)	3	4	5	6	7[b]	8[b]	9[b, c]	10	11-12	13-18	19/ET	20	21
Assessment Week	0 to –5	0	1	2	3	4	5	6	7	8	12-16	28, 40, 52, 64, 76, 88	102	104	105
Assessment Day	–3 to –35	0	7	14	21	28	35	42	49	56	84-112	196-616	714	728	735
Informed consent/assent	✓														
Inclusion/exclusion criteria[d]	✓	✓ (review)													
Demographics	✓														
Medical and medication history	✓														
Physical examination	✓	✓[e]											✓		
Vital signs[f]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height[g]	✓	✓							✓		✓	✓	✓	✓	✓
Calculate BMI[h]	✓														
Weight[g]	✓	✓							✓		✓	✓	✓	✓	✓
Serum pregnancy test[p]	✓														
Urine pregnancy test[i]		✓				✓				✓	✓	✓	✓		
Clinical laboratory test[p]	✓	✓[j]													
Urine drug screen[p]	✓														
12-lead ECG		✓[k]								✓		✓ (V15)	✓		✓
Investigator dose assessment			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
ADHD-RS-IV[l]		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
C-SSRS[l, m]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CGI-S[l]		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Suitability to remain in study			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
IRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
SPD503 distributed		✓[n]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
SPD503 returned			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance assessed			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Concomitant medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Adverse events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓[o]

a Visit windows were ・2 days until Visit 10. The visit windows were ・7 days from Visits 11-18 and Visit 20. The visit window was -14 days and +7 days from Visits 18-19. The visit window for the Safety Follow-up Visit (Visit 21) was +2 days.

b Visits 7, 8, and/or 9 were optional for subjects who had reached their optimal dose by Visits 6-8.

c Duration of the Dose Optimization Period was 7 weeks. Dose Maintenance Period began at Visit 10.

d The K-SADS-Lifetime module was not required.

e Abbreviated physical examination and clinical laboratory tests were required if more than 30 days had elapsed since date that informed consent was obtained. The results were reviewed by the investigator prior to enrolment.

f Included oral or tympanic temperature, respiratory rate, supine and standing blood pressure and pulse.

g Height and weight were measured without shoes.

h Body mass index was calculated by the site (for determination of eligibility) and programmatically by the sponsor, or sponsor's designee, for inclusion in the study sponsor database.

i For females of childbearing potential. Additional urine pregnancy tests were scheduled or conducted "as needed" based on the judgment of the investigator.

j Clinical laboratory tests include hematology, biochemistry, and urinalysis. If Baseline Visit (Visit 2) was within 35 days of the Screening Visit (Visit 1), clinical laboratory tests at the Baseline Visit (Visit 2) were not required.

k Three ECGs were recorded with approximately 10 minutes between each ECG for the Baseline Visit (Visit 2) evaluation.

l Scales were completed by the same rater whenever possible.

m The “Baseline” version of the C-SSRS was completed at the Screening Visit, and the “Since Last Visit” version was completed at all subsequent visits.
n Subjects enrolling from SPD503-315 must have had a gap in treatment of 7 days between last dose in Study SPD503-315 and first dose in this study. Subjects enrolling from SPD503-316 must have had a gap in treatment of □30 days between the last dose in Study SPD503-316 and the first dose in this study.
o Adverse events/SAEs were captured up to 7 (+2) days after dose of last S-877503.
p The earliest these tests could be collected for this study was at the antecedent study Follow-up Visit.
ADHD-RS-IV=Attention-deficit/Hyperactivity Disorder rating Scale IV; BMI=body mass index; CGI-S=Clinical Global Impressions – Severity of Illness; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; ET=Early termination; IRT=Interactive Response Technology.

2.7.6.24.2 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

登録被験者の内訳を年齢区分別に表 2.7.6.24-3 に示す.

欧州 11 ヵ国 (オーストリア，ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，スペイン，ウクライナ及び英国) の 51 施設において 210 例がスクリーニングを受け, 201 例 (6～12 歳の被験者が 124 例, 13 歳以上の被験者が 77 例) を本治験に登録した. スクリーニングを受けた被験者のうち，カットオフ時点で 9 例が本治験に登録されておらず, うち 3 例はスクリーニング不適格，他の 6 例はスクリーニング Visit (Visit 1) を行ったがベースライン Visit (Visit 2) をまだ行っていない被験者であった. カットオフ時点で 167 例 (84.3%) が本治験を継続しており，年齢区分別では 6～12 歳が 102 例 (83.6%)，13 歳以上が 65 例 (85.5%) であった (パーセンテージは安全性解析対象集団に基づく).

カットオフ時点で 31 例 (6～12 歳の被験者の 16.4%，13 歳以上の被験者の 14.5%) が本治験を中止していた. 報告数が多かった主な中止理由は同意の撤回 (5.1%) 及び効果不十分 (4.5%) であった. 4 例 (2.0%，6～12 歳の 3 例，13 歳以上の 1 例) は主な中止理由が TEAE であった.

表 2.7.6.24-3 年齢区分別の被験者の内訳 (年齢区分別) (全登録被験者)

	6-12 Years N=124 n (%)	13 Years and Above N=77 n (%)	Total N=201 n (%)
Screened subjects	129	81	210
Enrolled subjects	124	77	201
Safety Analysis Set[a]	122 (98.4)	76 (98.7)	198 (98.5)
Completed study	0	0	0
Ongoing subjects	102 (83.6)	65 (85.5)	167 (84.3)
Did not complete study	20 (16.4)	11 (14.5)	31 (15.7)
Primary reason for withdrawal			
Adverse event[b]	3 (2.5)	1 (1.3)	4 (2.0)
Protocol violation	0	0	0
Withdrawal by subject	7 (5.7)	3 (3.9)	10 (5.1)
Lost to follow-up	0	0	0
Lack of efficacy	5 (4.1)	4 (5.3)	9 (4.5)
Other	5 (4.1)	3 (3.9)	8 (4.0)
Antecedent Study SPD503-315 (randomized treatment)[c]	50 (41.0)	26 (34.2)	76 (38.4)
S-877503	29 (23.8)	13 (17.1)	42 (21.2)
Placebo	20 (16.4)	12 (15.8)	32 (16.2)
Antecedent Study SPD503-316 (randomized treatment)	72 (59.0)	50 (65.8)	122 (61.6)
S-877503	20 (16.4)	21 (27.6)	41 (20.7)
Strattera	33 (27.0)	12 (15.8)	45 (22.7)
Placebo	19 (15.6)	17 (22.4)	36 (18.2)

a The Safety Analysis Set included all subjects who received at least 1 dose of investigational product. Percentages for the Safety Analysis Set were based on enrolled subjects in that age group. Other percentages were based on the Safety Analysis Set for that age group.

b Three additional subjects were reported as discontinuing from the study due to an AE (see Table 13). However, for these subjects the AE was not the primary reason for withdrawal.

c Numbers were based upon the antecedent study recorded in the CRF. At the time of the interim data cut, 2 subjects (270-0001 and 607-0004) had an incorrect antecedent subject ID recorded in the CRF and it was not possible to obtain the randomized treatment from the antecedent study.

AE=adverse event; CRF=case report form

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 8]

(2) 解析対象集団

198 例を安全性解析対象集団に含めた．年齢区分別では 6～12 歳の被験者が 122 例，13 歳以上の被験者が 76 例であった (表 2.7.6.24-3).

(3) 被験者背景因子

安全性解析対象集団に関する被験者背景因子の要約を表 2.7.6.24-4 に，ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.6.24-5 に示す.

人口統計学的特性は年齢区分間で概して同様であった．特筆すべき点として，いずれの年齢区分でも男性が女性よりも多かった (6～12 歳の被験者で 81.1% vs. 18.9%，13 歳以上の被験者で 64.5% vs. 35.5%)．平均年齢は 6～12 歳の被験者で 9.9 歳，13 歳以上の被験者で 14.6 歳であった．大多数の被験者は男性 (74.7%)，非ヒスパニック又は非ラテン系 (91.9%) 及び白人 (94.9%) であった.

被験者の多くは混合型サブタイプであり (83.8%，198 例中 166 例) ，ADHD 診断後の経過年数の平均値は 3.1 年であった．ベースライン時の CGI-S スコアに基づく重症度は，全ての被験者で「精神疾患の境界線上」以上であった．また，全被験者の 10.6%がベースライン時に反抗挑戦性障害と診断された．

表 2.7.6.24-4 被験者背景因子 (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

Characteristic	6-12 Years N=122	13 Years and Above N=76	Total N=198
Age (years)[a, b]			
Mean (SD)	9.9 (1.56)	14.6 (1.50)	11.7 (2.79)
SEM	0.14	0.17	0.20
Median	10.0	14.0	11.0
Min, max	6, 12	13, 18	6, 18
Sex n (%)			
Male	99 (81.1)	49 (64.5)	148 (74.7)
Female	23 (18.9)	27 (35.5)	50 (25.3)
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino	7 (5.7)	3 (3.9)	10 (5.1)
Not Hispanic or Latino	109 (89.3)	73 (96.1)	182 (91.9)
Missing	6 (4.9)	0	6 (3.0)
Race n (%)			
White	114 (93.4)	74 (97.4)	188 (94.9)
Non-white	2 (1.6)	2 (2.6)	4 (2.0)
Black or African American	1 (0.8)	0	1 (0.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.8)	0	1 (0.5)
Asian	0	1 (1.3)	1 (0.5)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Other	0	1 (1.3)	1 (0.5)
Missing	6 (4.9)	0	6 (3.0)
BMI (kg/m^2)[c]	122	76	198
Mean (SD)	18.27 (2.524)	20.99 (2.711)	19.32 (2.911)
SEM	0.229	0.311	0.207
Median	17.70	20.79	18.64
Min, max	14.3, 24.7	16.5, 28.1	14.3, 28.1

a Age was calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.

b Children and adolescents were aged 6-17 years of age inclusive at the time of consent in the antecedent SPD503 studies SPD503-315 or SPD503-316).

c BMI was calculated as (weight [kg]/height$(m)^2$).

BMI=body mass index; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 9]

表 2.7.6.24-5 ベースラインの疾患特性 (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

Characteristic	6-12 Years N=122	13 Years and Above N=76	Total N=198
ADHD-RS-IV total score at baseline$_{318}$			
Mean (SD)	40.6 (8.67)	31.2 (10.83)	37.0 (10.57)
SEM	0.79	1.24	0.75
Median	42.0	31.0	39.0
Min, max	13, 54	4, 54	4, 54
CGI-S at baseline$_{318}$, n (%)			
Normal, not at all ill	0	0	0
Borderline mentally ill	0	2 (2.6)	2 (1.0)
Mildly ill	5 (4.1)	15 (19.7)	20 (10.1)
Moderately ill	22 (18.0)	29 (38.2)	51 (25.8)
Markedly ill	52 (42.6)	22 (28.9)	74 (37.4)
Severely ill	39 (32.0)	7 (9.2)	46 (23.2)
Among the most extremely ill subjects	3 (2.5)	1 (1.3)	4 (2.0)
Missing	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ADHD subtype, n (%)			
Predominantly inattentive	6 (4.9)	12 (15.8)	18 (9.1)
Predominantly hyperactive-impulsive	6 (4.9)	7 (9.2)	13 (6.6)
Combined subtype	110 (90.2)	56 (73.7)	166 (83.8)
Missing	0	1 (1.3)	1 (0.5)
Time since onset of symptoms meeting ADHD criteria (yrs)			
n	122	75	197
Mean (SD)	5.18 (2.245)	7.96 (2.984)	6.24 (2.882)
SEM	0.203	0.345	0.205
Median	5.00	8.00	6.00
Min, max	0.0, 11.0	1.0, 16.0	0.0, 16.0
Time since ADHD diagnosis (yrs)			
n	121	75	196
Mean (SD)	2.45 (2.113)	4.11 (3.697)	3.08 (2.931)
SEM	0.192	0.427	0.209
Median	2.00	4.00	2.50
Min, max	0.0, 8.0	0.0, 15.0	0.0, 15.0
Current psychiatric comorbidities, n (%)			
None	106 (86.9)	69 (90.8)	175 (88.4)
Diagnosis of ODD	15 (12.3)	6 (7.9)	21 (10.6)
Other	1 (0.8)	0	1 (0.5)
Missing	0	1 (1.3)	1 (0.5)
Past psychiatric comorbidities, n (%)			
None	113 (92.6)	72 (94.7)	185 (93.4)
Diagnosis of ODD	9 (7.4)	2 (2.6)	11 (5.6)
Other	0	1 (1.3)	1 (0.5)
Missing	0	1 (1.3)	1 (0.5)
Current diagnosis of ODD (per psychiatric history CRF), n (%)			
Yes	15 (12.3)	6 (7.9)	21 (10.6)
No	107 (87.7)	69 (90.8)	176 (88.9)
Missing	0	1 (1.3)	1 (0.5)

ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV=ADHD Rating Scale-IV; CRF=case report form; SD=standard deviation; SEM=standard error of mean; ODD=oppositional defiant disorder ; CGI-S=Clinical Global Impression-Severity of Illness.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 10]

(4) 有効性

本中間報告では有効性データの解析を実施しなかった.

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

表 2.7.6.24-6 に, 安全性解析対象集団の S-877503 への曝露期間の内訳を年齢区分別に示す. 本中間解析のカットオフ時点で, 198 例 (6～12 歳の 122 例, 13 歳以上の 76 例) が S-877503 の投与を受けた. 曝露期間の平均値±標準偏差は, 6～12 歳の被験者で 149.7±90.45 日, 13 歳以上の被験者で 122.4±87.68 日であった.

表 2.7.6.24-6 S-877503 への曝露期間 (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

	6-12 Years N=122	**13 Years and Above N=76**	**Total N=198**
Length of exposure (days)			
Mean (SD)	149.7 (90.45)	122.4 (87.68)	139.2 (90.16)
SEM	8.19	10.06	6.41
Median	113.5	103.0	111.5
Min, max	5, 430	2, 345	2, 430
Length of exposure category (days), n (%)			
<30	7 (5.7)	9 (11.8)	16 (8.1)
30-59	11 (9.0)	11 (14.5)	22 (11.1)
60-89	17 (13.9)	10 (13.2)	27 (13.6)
90-179	43 (35.2)	28 (36.8)	71 (35.9)
180-269	31 (25.4)	13 (17.1)	44 (22.2)
270-359	11 (9.0)	5 (6.6)	16 (8.1)
360-449	2 (1.6)	0	2 (1.0)
≥450	0	0	0
Total days exposed	18 258	9 303	27 561
Total years exposed	50.0	25.5	75.5

SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean

[出典：添付資料 5.3.5.2-05, Table 11]

(B) 有害事象の要約

表 2.7.6.24-7 に, 安全性解析対象集団における TEAE の概要を年齢区分別に示す. 129 例 [6～12 歳の 88 例 (72.1%), 13 歳以上の 41 例 (53.9%)] に 470 件の TEAE が報告された. 大多数の TEAE は軽度又は中等度であった. 本治験中に死亡は認められなかった. 重篤な TEAE として, 6～12 歳区分の 1 例 (被験者 ID 259-0002) に胃腸炎 (高度, 関連なし) が報告された. また, 6～12 歳区分の 1 例 (被験者 ID 258-0001) に, 木から落下したことによる脳震盪 (中等度, 関連なし) 及び橈骨骨折 (高度, 関連なし) の 2 件の重篤な有害事象が報告された. ただし, データカットオフ時点で投与に関する情報が不足していたため, 被験者 ID 258-0001 の重篤な有害事象 2 件は, 本中間解析では重篤な TEAE に分類されなかった.

治験中止に至った TEAE が 7 例 [6～12 歳の 5 例 (4.1%), 13 歳以上の 2 例 (2.6%)] に報告され, このうち 4 例では有害事象が主な中止理由として報告された (表 2.7.6.24-3). 94 例 [6

～12 歳の 67 例 (54.9%)，13 歳以上の 27 例 (35.5%)] に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上報告され，また 30 例 [6～12 歳の 24 例 (19.7%)，13 歳以上の 6 例 (7.9%)] に用量減量に至った TEAE が 1 件以上報告された．

表 2.7.6.24-7　TEAE の概要 (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

Category	6-12 Years N=122		13 Years and Above N=76		Total N=198	
	# Subjects (%)	# AEs	# Subjects (%)	# AEs	# Subjects (%)	# AEs
Any TEAE	88 (72.1)	320	41 (53.9)	150	129 (65.2)	470
Severe	7 (5.7)	8	5 (6.6)	6	12 (6.1)	14
Serious[a]	1 (0.8)	1	0	0	1 (0.5)	1
Related	67 (54.9)	148	27 (35.5)	60	94 (47.5)	208
Leading to termination[b]	5 (4.1)	8	2 (2.6)	2	7 (3.5)	10
Leading to dose reduction	24 (19.7)	34	6 (7.9)	9	30 (15.2)	43
Leading to death	0	0	0	0	0	0

a One subject (258-0001) also experienced 2 treatment-emergent SAEs of concussion (moderate, not related) and radius fracture (severe, not related) resulting from a fall from a tree. Due to incomplete dosing information at the time of the cut-off, these SAEs were not classified as treatment-emergent in the interim clinical trial database.

b Adverse event was not the primary reason for withdrawal for 3 of the 7 subjects.

Note: Percentages were based on all subjects in the Safety Analysis Set in that age group experiencing the event.

Note: Treatment-emergent AEs were defined as AEs which started during the period between the day of a subject's first dose of S-877503 and the third day (inclusive) after treatment was stopped.

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 13]

(C)　有害事象・副作用の一覧

表 2.7.6.24-8 に，安全性解析対象集団における発現頻度の高い (いずれかの年齢区分で 5%以上) TEAE を基本語別及び年齢区分別に示す．

報告頻度の高かった (全被験者の 5%以上) TEAE は，傾眠 (30.3%)，頭痛 (19.2%)，疲労 (14.6%)，浮動性めまい (6.6%) 及び不眠症 (5.6%) であった．

全体として，本治験で報告された TEAE は S-877503 の既知の安全性プロファイルと一致している．

安全性解析対象集団で，いずれかの年齢区分の 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE (治験責任医師の判断による) を基本語別に表 2.7.6.24-9 に示す．

報告の多かった (いずれかの年齢区分の 5%以上) 治験薬と関連のある TEAE は，傾眠 (55 例，27.8%)，疲労 (23 例，11.6%)，頭痛 (12 例，6.1%) 及び浮動性めまい (7 例，3.5%) であった．一般に，治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は 6～12 歳の被験者が 13 歳以上の被験者よりも高かった．年齢区分間の差が最も大きかった (10%超) のは傾眠 (6～12 歳で 32.0%，13 歳以上で 21.1%) であった．

表 2.7.6.24-8　発現頻度の高い (5%以上) TEAE (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

Preferred Term	6-12 Years N=122		13 Years and Above N=76		Total N=198	
	# Subjects (%)	# AEs	# Subjects (%)	# AEs	# Subjects (%)	# AEs
傾眠	42 (34.4)	64	18 (23.7)	25	60 (30.3)	89
頭痛	23 (18.9)	37	15 (19.7)	24	38 (19.2)	61
疲労	21 (17.2)	23	8 (10.5)	9	29 (14.6)	32
浮動性めまい	7 (5.7)	7	6 (7.9)	7	13 (6.6)	14
不眠症	7 (5.7)	7	4 (5.3)	4	11 (5.6)	11
鼻咽頭炎	3 (2.5)	6	4 (5.3)	4	7 (3.5)	10
悪心	7 (5.7)	9	1 (1.3)	1	8 (4.0)	10

Note: Percentages were based on all subjects in the Safety Analysis Set in that age group.
Note: Adverse events were classified into preferred term using Version 12.1 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Subjects were counted once per preferred term.
AE=adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 14]

表 2.7.6.24-9　治験薬と関連のある発現頻度の高い (5%以上) TEAE (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

Preferred Term	6-12 Years (N=122)		13 Years and Above (N=76)		Total (N=198)	
Number (%) of Subjects	# Subjects (%)	# AEs	# Subjects (%)	# AEs	# Subjects (%)	# AEs
Any Related TEAE	67 (54.9)	148	27 (35.5)	60	94 (47.5)	208
傾眠	39 (32.0)	59	16 (21.1)	23	55 (27.8)	82
疲労	18 (14.8)	20	5 (6.6)	5	23 (11.6)	25
頭痛	9 (7.4)	14	3 (3.9)	9	12 (6.1)	23
浮動性めまい	3 (2.5)	3	4 (5.3)	4	7 (3.5)	7

Note: Percentages were based on all subjects in the Safety Analysis Set in that age group.
Note: Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 12.1 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Subjects were counted once per once per system organ class and once per preferred term. If a subject had more than one TEAE of the same preferred term, the most related was counted.
AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 16]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本中間解析の対象期間中に死亡は報告されなかった.

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 2.7.6.24-10 に示す．本中間解析の対象期間中に，1 件の重篤な TEAE が報告された．被験者 ID 259-0002 に高度の重篤な有害事象である胃腸炎が発現し，入院に至った．胃腸炎は回復し，また治験責任医師により S-877503 と関連はないと判断された.

また，被験者 ID 258-0001 に，木から落下したことによる脳震盪 (中等度，関連なし) 及び橈骨骨折 (高度，関連なし) の 2 件の重篤な有害事象が報告された．ただし，データカットオフ時点で投与に関する情報が不足していたため，これらの重篤な有害事象は本中間解析では重篤な TEAE に分類されなかった.

表 2.7.6.24-10　重篤な有害事象の一覧

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	258-0001	266	男/ 白人	11	脳震盪 [Commotio cerebri]	282	回復	2	中等度	重篤	該当せず	関連なし
					結膜炎 [Conjunctivitis]	217	回復	3	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					橈骨骨折 [Dislocated fracture of there radius both arms]	282	未回復	-	高度	重篤	該当せず	関連なし
					異物による損傷 [Foreign body riight ear]	5	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					頭痛 [Headache]	5	回復	3	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					頭痛 [Headache]	28	回復	1	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					上気道感染 [Infection upper airways]	7	回復	8	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					上気道感染 [Infection upper airways]	223	回復	4	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
					乱視 [Stigmatismus]	182	未回復	-	軽度	非重篤	変更せず	関連なし
	259-0002	259	男/ 白人	10	胃腸炎 [Patient was hospitalzed because of gastroenteritis]	197	回復	3	高度	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 5.3.5.2-05，Section 15，Listings 7.1 and 7.6]

(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 を年齢区分別に表 2.7.6.24-11 に，一覧を表 2.7.6.24-12 に示す.

投与中止に至った TEAE は 7 例 (6〜12 歳の 5 例，13 歳以上の 2 例) に 10 件報告された. このうち，4 件 [傾眠 (2 件)，攻撃性及び疲労] は高度と報告され，8 件 [睡眠の質低下，上腹部痛，体重増加，傾眠 (2 件)，攻撃性 (2 件) 及び浮動性めまい] は S-877503 と関連があると報告された．中止に至った TEAE は全て回復し，また重篤と報告されたものはなかった.

表 2.7.6.24-11 投与中止に至った TEAE (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	6-12 Years N=122		13 Years and Above N=76		Total N=198	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE Leading to Discontinuation	5 (4.1)	8	2 (2.6)	2	7 (3.5)	10
胃腸障害	2 (1.6)	2	0	0	2 (1.0)	2
上腹部痛	1 (0.8)	1	0	0	1 (0.5)	1
嘔吐	1 (0.8)	1	0	0	1 (0.5)	1
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (1.3)	1	1 (0.5)	1
疲労	0	0	1 (1.3)	1	1 (0.5)	1
臨床検査	1 (0.8)	1	0	0	1 (0.5)	1
体重増加	1 (0.8)	1	0	0	1 (0.5)	1
神経系障害	3 (2.5)	3	1 (1.3)	1	4 (2.0)	4
浮動性めまい	0	0	1 (1.3)	1	1 (0.5)	1
睡眠の質低下	1 (0.8)	1	0	0	1 (0.5)	1
傾眠	2 (1.6)	2	0	0	2 (1.0)	2
精神障害	2 (1.6)	2	0	0	2 (1.0)	2
攻撃性	2 (1.6)	2	0	0	2 (1.0)	2

Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set in that age group. n = Number of subjects experiencing the event, m =Number of events.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 12.1 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 4.4.2]

表 2.7.6.24-12 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	001-0001	173	男/白人	8	睡眠の質低下 [Restless sleep]	100	回復	70	軽度	中止	関連あり
					上腹部痛 [Stomachache]	51	回復	119	中等度	中止	関連あり
					体重増加 [Weight increase]	51	回復	119	中等度	中止	関連あり
	266-0008	64	男/白人	12	傾眠 [Extreme sleepiness]	43	回復	12	高度	中止	関連あり
	266-0010	7	男/白人	8	傾眠 [Sleepiness]	1	回復	7	高度	中止	関連あり
	266-0012	35	男/白人	9	攻撃性 [Aggressivity]	14	回復	8	高度	中止	関連あり
	607-0004	51	男/白人	18	疲労 [Pshysical fatigue]	36	回復	11	高度	中止	関連なし
	607-0008	2	女/白人	13	浮動性めまい [Dizziness]	2	回復	1	中等度	中止	関連あり
	710-0002	37	男/白人	8	攻撃性 [Agressive]	27	回復	16	中等度	中止	関連あり
					嘔吐 [Vomited once]	27	回復	2	軽度	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 5.3.5.2-05，Section 15，Listing 7.4]

(F) 臨床検査

全体として，注目すべき臨床検査結果は認められなかった.

(G) 血圧及び脈拍数

臨床的に重要な可能性のある血圧及び脈拍数の結果を年齢区分別に表 2.7.6.24-13 に示す.

投与期間全体で，臨床的に重要な可能性のある仰臥位脈拍数高値 (100 bpm 以上) が 6～12 歳の被験者 11 例 (9.2%) に認められ，13 歳以上の被験者では認められなかった．立位脈拍数については，臨床的に重要な可能性のある立位脈拍数高値 (100 bpm 以上) が 6～12 歳の被験者 30 例 (25.0%) に認められ，13 歳以上では 12 例 (16.7%) に認められた.

仰臥位収縮期血圧については，投与期間全体で，6～12 歳の被験者 30 例 (25.0%) に臨床的に重要な可能性のある仰臥位収縮期血圧低値 (90 mmHg 未満) が認められ，また 13 歳以上の被験者 19 例 (26.4%) に臨床的に重要な可能性のある仰臥位収縮期血圧低値 (100 mmHg 未満) が認められた．6～12 歳の 14 例 (11.7%) に臨床的に重要な可能性のある仰臥位収縮期血圧高値 (120 mmHg 超) が認められ，また 13 歳以上の 1 例 (1.4%) に臨床的に重要な可能性のある仰臥位収縮期血圧高値 (140 mmHg 超) が認められた.

仰臥位拡張期血圧については，投与期間全体で，6～12 歳の被験者 22 例 (18.3%) に臨床的に重要な可能性のある仰臥位拡張期血圧低値 (50 mmHg 未満) が認められ，また 13 歳以上の 36 例 (50.0%) に臨床的に重要な可能性のある仰臥位拡張期血圧低値 (60 mmHg 未満) が認められた．6～12 歳の被験者の 3 例 (2.5%) に臨床的に重要な可能性のある仰臥位拡張期血圧高値 (80 mmHg 超) が認められたが，13 歳以上の被験者では臨床的に重要な可能性のある仰臥位拡張期血圧高値 (90 mmHg 超) が認められた被験者はいなかった.

投与期間全体で，6～12 歳の被験者における臨床的に重要な可能性のある体位性起立性収縮期血圧 (25 mmHg 以上) の発生頻度は低く [6～12 群で 6 例 (5.0%)，13 歳以上の被験者で 0 例]，また臨床的に重要な可能性のある体位性起立性拡張期血圧 (15 mmHg 以上) の発生頻度は両年齢区分で同程度であった [6～12 歳の被験者で 41 例 (34.2%)，13 歳以上の被験者で 24 例 (33.3%)].

投与期間全体で，6～12 歳の被験者の 16 例 (15.0%) に臨床的に重要な可能性のある BMI 高値 (95 パーセンタイル超) が認められ，13 歳以上の被験者では 3 例 (5.4%) に認められた．各年齢区分のそれぞれ 1 例に臨床的に重要な可能性のある BMI 低値 (5 パーセンタイル未満) が認められた.

表 2.7.6.24-13 投与期間全体における臨床的に重要な可能性のある血圧及び脈拍数の結果 (年齢区分別) (安全性解析対象集団)

Vital Sign	Statistic	6-12 Years (N=122)	13 Years and Above (N=76)	Total (N=198)
Supine pulse				
Number of subjects	m	120	72	192
≤50bpm	n (%)	10 (8.3)	10 (13.9)	20 (10.4)
≥100bpm	n (%)	11 (9.2)	0	11 (5.7)
Standing pulse				
Number of subjects	m	120	72	192
≤50bpm	n (%)	3 (2.5)	2 (2.8)	5 (2.6)
≥100bpm	n (%)	30 (25.0)	12 (16.7)	42 (21.9)
Supine systolic blood pressure				
Number of subjects	m	120	72	192
<90mmHg (6-12 years)	n (%)	30 (25.0)	N/A	30 (15.6)
>120mmHg (6-12 years)	n (%)	14 (11.7)	N/A	14 (7.3)
<100mmHg (13 years and above)	n (%)	N/A	19 (26.4)	19 (9.9)
>140mmHg (13 years and above)	n (%)	N/A	1 (1.4)	1 (0.5)
Supine diastolic blood pressure				
Number of subjects	m	120	72	192
<50mmHg (6-12 years)	n (%)	22 (18.3)	N/A	22 (11.5)
>80mmHg (6-12 years)	n (%)	3 (2.5)	N/A	3 (1.6)
<60mmHg (13 years and above)	n (%)	N/A	36 (50.0)	36 (18.8)
>90mmHg (13 years and above)	n (%)	N/A	0	0
Postural orthostatic blood pressure				
Subjects with SBP measurement	m	120	72	192
Decrease ≥25mmHg	n (%)	6 (5.0)	0	6 (3.1)
Subjects with DBP measurement	n (%)	120	72	192
Decrease ≥15mmHg	n (%)	41 (34.2)	24 (33.3)	65 (33.9)
BMI				
Subjects with weight and height measurement	m	107	56	163
<5th percentile	n (%)	1 (0.9)	1 (1.8)	2 (1.2)
>95th percentile	n (%)	16 (15.0)	3 (5.4)	19 (11.7)

Note: m represents the number of subjects with a valid result for a given parameter at that category/visit.
Note: n represents the number of subjects with a result satisfying the relevant potentially clinically important criteria. Percentages are calculated as (n/m) x 100.
Note: Postural orthostatic blood pressure actual values refer to the change from supine to standing; changes from baseline are the double delta change from baseline change from supine to standing.
BMI=body mass index; DBP=diastolic blood pressure; SBP=systolic blood pressure

[出典：添付資料 5.3.5.2-05，Table 19]

(H) 心電図

定性的な心電図の結果に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった.

(I) C-SSRS

C-SSRS による評価結果から，本中間解析の対象期間中に自殺を試みた被験者はいなかった.

2.7.6.24.3 結論

ADHD の児童及び青少年を対象とした本非盲検試験の中間解析の結果，安全性プロファイル

は S-877503 のこれまでの試験と一致し，新たな又は特有の所見を示すエビデンスはなかった.

2.7.6.25 日本人健康成人における生物学的同等性試験 (A3113)

[添付資料 5.3.1.2-01]

2.7.6.25.1 試験方法

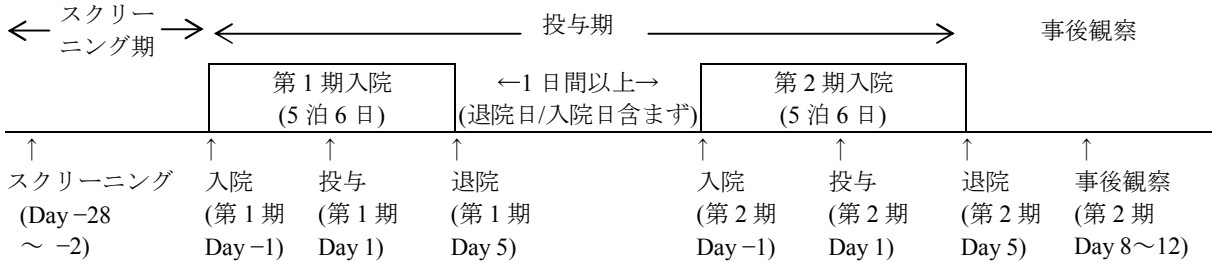
表 2.7.6.25-1　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>Protocol No.</td><td>A3113</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>日本 (2 施設)</td></tr>
<tr><td>種類</td><td>多施設共同，非盲検，非対照</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的
空腹時投与，食後投与のそれぞれについて，S-877503 1 mg 錠 ×3 錠と同 3 mg 錠 ×1 錠の薬物動態を比較し，生物学的同等性を検討する.
副次目的
S-877503 1 mg 錠 ×3 錠と同 3 mg 錠 ×1 錠の各単回投与時の安全性を検討する.</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>本治験は，健康成人男性を対象として，多施設共同，非盲検，無作為化，2 組 2 期のクロスオーバーデザイン (空腹時投与，食後投与それぞれについて) により実施した.
本治験には日本人健康男性被験者 140 例 (空腹時投与，食後投与それぞれ 70 例) を登録した.
治験はスクリーニング期 (1～27 日間)，投与期 (第 1 期 6 日間，1 日以上の間隔をあけて第 2 期 6 日間) 及び事後観察で構成した. 各期の投与条件を投与グループごとに下表に示す.
<table>
<tr><th rowspan="2">グループ
(被験者数)</th><th colspan="2">投与条件</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>A
(35 名)</td><td>S-877503 1 mg 錠 ×3 錠
空腹時</td><td>S-877503 3 mg 錠 ×1 錠
空腹時</td></tr>
<tr><td>B
(35 名)</td><td>S-877503 3 mg 錠 ×1 錠
空腹時</td><td>S-877503 1 mg 錠 ×3 錠
空腹時</td></tr>
<tr><td>C
(35 名)</td><td>S-877503 1 mg 錠 ×3 錠
食後 (高脂肪食)</td><td>S-877503 3 mg 錠 ×1 錠
食後 (高脂肪食)</td></tr>
<tr><td>D
(35 名)</td><td>S-877503 3 mg 錠 ×1 錠
食後 (高脂肪食)</td><td>S-877503 1 mg 錠 ×3 錠
食後 (高脂肪食)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>同意取得時に 20 歳以上 40 歳未満の日本人男性 (両親及び祖父母が日本人)．スクリーニング時の体重が 50 kg 以上かつ Body mass index (BMI) が 18.5 以上 25.0 未満の者.</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>1. 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある者.
• 自殺企図の既往がある者.
• 自殺念慮のある者又はその既往がある者.
• コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る.
2. 高血圧の既往がある者，もしくはスクリーニング時における安静時の仰臥位収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者．ただし，本基準を超えた場合，10 分間安静後，1 回に限り再測定可とした.
3. 症候性又は臨床的に意味のある起立性低血圧，あるいは失神の既往があると</td></tr>
</table>

項目	内容
	治験責任 (分担) 医師が判断した者. 4. 何らかの治療が必要な者，又は治験の完了が困難な医学的障害を有する者，治験薬の服薬規定又は治験手順から逸脱する可能性を有する者，もしくは身体的又は精神疾患を有する者.
目標症例数	140 例
治験薬	S-877503　1 又は 3 mg 錠
投与方法	S-877503 1 mg 錠 × 3 錠又は S-877503 3 mg 錠 × 1 錠を 150 mL の水とともに第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 1 に単回経口投与する. 第 1 期の投与と第 2 期の投与との間には 7 日間以上の間隔を設ける.
投与期間	治療期間：単回投与 (1 日間) × 2 期
評価項目	【薬物動態】 血漿中及び尿中グアンファシン濃度に基づき，以下の薬物動態パラメータを算出した. 最高血漿中薬物濃度 (C_{max})，台形法による投与後 0 時間から最終サンプリング時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-96})，最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})，台形法による投与後 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-last})，台形法による投与後 0 時間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-inf})，平均滞留時間 (MRT)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，終末相消失速度定数 (λ_z)，ラグタイム (t_{lag}) また，空腹時投与，食後投与のそれぞれについて，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠と同 3 mg 錠 × 1 錠の薬物動態を比較し，生物学的同等性を判定した. 【安全性】 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)，血圧及び脈拍数，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査) 及び C-SSRS
主な解析方法	【薬物動態】 S-877503 1 mg 錠 × 3 錠又は 3 mg 錠 × 1 錠を空腹時あるいは食後に投与した時の薬物動態パラメータを食事条件ごとに比較し考察した. S-877503 1 mg 錠 × 3 錠又は 3 mg 錠 × 1 錠を空腹時投与あるいは食後投与した時の S-877503 の C_{max} 及び AUC_{0-96} について，製剤，投与時期及び投与グループを固定効果，被験者を変量効果とした分散分析 (ANOVA) を食事条件ごとに行い，幾何最小二乗平均の比 [S-877503 3 mg 錠 × 1 錠/ 1 mg 錠 × 3 錠] とその 90%信頼区間を推定した．どちらの食事条件においても，C_{max} 及び AUC_{0-96} の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲にある時，これら 2 製剤は生物学的に同等と判定することとした. なお，上記の判定基準に適合しない場合でも，幾何最小二乗平均の比が 0.90～1.11 であり，かつ溶出試験で溶出挙動が同等と判定された場合には，これら 2 製剤は生物学的に同等と判定することとした. 【安全性】 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 17.1 を用いてコード化した．投与群を，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時)，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時)，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (食後)，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) と定義した．第 1 期の治験薬投与以降に発現した有害事象 (TEAE)，死亡，重篤な TEAE，重要な TEAE，投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現率を要約した．器官別大分類と基本語による TEAE についても要約した. 血圧及び脈拍数，臨床検査値，心電図は，治験薬投与開始後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各測定時点までの変化量を要約した.
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 2.7.6.25-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.25-2 及び表 2.7.6.25-3 に示す.

図 2.7.6.25-1　治験デザイン



← 第 1 期の投与と第 2 期の投与との間には →
7 日間以上の間隔を設ける

表 2.7.6.25-2　実施スケジュール (第 1 期)

観察・検査項目	スクリーニング検査	第 1 期 (入院)																退院 [a]
		Day −1	Day 1 (投与日)												Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
投与後 (hrs)[b]			投与前	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	24	48	72	96
同意	○																	
選択/除外基準	○	○																
背景因子	○	○																
診察	○	○	○				○				○		○		○	○	○	○
身長，体重	○	○																
血圧・脈拍数 [c]	○	○	○				○				○		○		○	○	○	○
心電図	○	○	○				○				○				○	○		○
臨床検査	○	○																○
HIV 抗原・抗体，HBs 抗原，HCV 抗体	○																	
TSH, Free T4	○																	
尿中薬物検査	○	○																
アルコール検査	○	○																
詳細な問診 (C-SSRS)	○	○																○
治験薬服薬			○															
PK 用採血			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象等確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a　中止時には可能な限り退院時の評価を実施し，中止日 (中止判断日) の 3～7 日後に事後観察を実施した.

b　時間 (時間後) は各期の Day 1 の投与予定時刻 (0 時間後) を基準とした.

c　血圧と脈拍数は，臥位と立位で実施した.

表 2.7.6.25-3 実施スケジュール (第 2 期)

観察・検査項目	第 2 期 (入院)																退院[a]	事後観察
	Day −1	Day 1 (投与日)[b]												Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 8～12
投与後 (hrs)[c]		投与前	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	24	48	72	96	
診察	○	○				○				○		○		○	○	○	○	○
身長，体重	○																	
血圧・脈拍数[d]	○	○				○				○		○		○	○	○	○	
心電図	○	○				○				○				○	○		○	
臨床検査	○																○	
尿中薬物検査	○																	
アルコール検査	○																	
詳細な問診 (C-SSRS)	○																○	
治験薬服薬		○																
PK 用採血		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象等確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a 中止時には可能な限り退院時の評価を実施し，中止日 (中止判断日) の 3～7 日後に事後観察を実施した.
b 第 1 期の投与日 (Day 1) を含む 8 日間以上の間隔をあけて第 2 期の投与を実施した.
c 時間 (時間後) は各期の Day 1 の投与予定時刻 (0 時間後) を基準とした.
d 血圧と脈拍数は，臥位と立位で実施した.

2.7.6.25.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

完了例・未完了 (中止) 例の集計を表 2.7.6.25-4 に示す.

本治験には 140 例の被験者を登録し，食事条件別に投与グループへ無作為に割付け，治験薬を投与した．無作為に割付けられた被験者 140 例のうち，137 例が予定された通り全ての治験手順を完了し，3 例が治験を中止した．中止理由は，被験者の申し出が 2 例，有害事象が 1 例であった.

表 2.7.6.25-4 完了例・未完了 (中止) 例の集計 (全登録例)

		Total N=140 n (%)
Completed		137 (97.9)
Withdrawn		3 (2.1)
Reason for withdrawal		
	Adverse event	1 (0.7)
	Protocol deviation	0
	Withdrawal by subject	2 (1.4)
	Lost to follow up	0
	Other	0

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 14.1.1]

(2) 解析対象集団

(A) PK 濃度集団

本治験に登録され，かつ GCP を遵守して実施された被験者のうち，S-877503 が少なくとも 1 回投与され，血漿中 S-877503 濃度が少なくとも 1 点測定された被験者で構成される集団とした．PK 濃度集団は 140 例であった.

(B) PK パラメータ集団

本治験に登録され，かつ GCP を遵守して実施された被験者のうち，S-877503 の薬物動態パラメータが少なくとも 1 つ適切に推定された被験者で構成される集団とした. PK パラメータ集団は 140 例であった.

(C) 安全性解析対象集団

本治験に登録され, かつ医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を遵守して実施された被験者から，投与後未観測例及び未投与例を除いた集団とした．安全性解析対象集団は 140 例であった.

ただし，治験を早期中止した 3 例 (グループ A，B，C 各 1 例) はいずれも第 1 期投与終了後かつ第 2 期投与前に治験を中止したため第 2 期の投与が実施されなかった．したがって，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時)，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) 及び S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) の解析対象はそれぞれ 69 例であった.

(3) 被験者の背景因子

安全性解析対象集団の被験者背景因子を表 2.7.6.25-5 及び表 2.7.6.25-6 に示す.

年齢の平均値 (最小値～最大値) はグループ A で 27.1 歳 (20～39 歳), グループ B で 26.4 歳 (20～39 歳) であった. 身長の平均値 (最小値～最大値) はグループ A で 170.42 cm (162.1～178.1 cm), グループ B で 171.13 cm (164.1～182.0 cm) であった. 体重の平均値 (最小値～最大値) はグループ A で 61.45 kg (50.6～78.3 kg), グループ B で 60.81 kg (51.5～82.2 kg) であった. BMI の平均値 (最小値～最大値) はグループ A で 21.12 (18.5～24.9), グループ B で 20.74 (18.5～24.8) であった. いずれもグループ間で分布に有意差はなかった.

年齢の平均値 (最小値～最大値) はグループ C で 26.7 歳 (20～37 歳), グループ D で 28.2 歳 (20～39 歳) であった. 身長の平均値 (最小値～最大値) はグループ C で 169.82 cm (154.0～188.0 cm), グループ D で 170.86 cm (160.5～180.8 cm) であった. 体重の平均値 (最小値～最大値) はグループ C で 61.33 kg (50.9～82.4 kg), グループ D で 62.44 kg (50.7～75.8 kg) であった. BMI の平均値 (最小値～最大値) はグループ C で 21.25 (18.5～24.6), グループ D で 21.38 (18.5～24.6) であった. いずれもグループ間で分布に有意差はなかった.

表 2.7.6.25-5 被験者の背景因子 (グループ A 及び B) (安全性解析対象集団)

		Sequence A N=35 n (%)	Sequence B N=35 n (%)	p-value [a]
Sex	Male	35 (100.0)	35 (100.0)	Pe=---
	Female	0	0	
Age (years)	n	35	35	Pt=0.6220
	Mean	27.1	26.4	
	SD	6.1	5.4	
	Min	20	20	
	Median	25.0	26.0	
	Max	39	39	
Height (cm)	n	35	35	Pt=0.5337
	Mean	170.42	171.13	
	SD	4.73	4.78	
	Min	162.1	164.1	
	Median	170.20	170.70	
	Max	178.1	182.0	
Weight (kg)	n	35	35	Pt=0.6942
	Mean	61.45	60.81	
	SD	6.86	6.58	
	Min	50.6	51.5	
	Median	61.00	58.60	
	Max	78.3	82.2	
BMI (kg/m2)	n	35	35	Pt=0.4020
	Mean	21.12	20.74	
	SD	1.85	1.89	
	Min	18.5	18.5	
	Median	20.70	20.30	
	Max	24.9	24.8	
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	Pe=---
	Asian	35 (100.0)	35 (100.0)	
	Black or African American	0	0	

		Sequence A N=35 n (%)	Sequence B N=35 n (%)	p-value [a]
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	
	White	0	0	
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	Pe=---
	Not Hispanic or Latino	35 (100.0)	35 (100.0)	
	Not reported	0	0	
	Unknown	0	0	
Drinking habit	Yes	25 (71.4)	22 (62.9)	Pe=0.6113
	No	10 (28.6)	13 (37.1)	
Smoking habit	Yes	16 (45.7)	21 (60.0)	Pe=0.3383
	No	19 (54.3)	14 (40.0)	
Blood donation	Yes	0	0	Pe=---
	No	35 (100.0)	35 (100.0)	

[a] Pt, Welch's t-test; Pe, Fisher's exact test.
Sequence A : S-877503 1 mg (fasted) - S-877503 3 mg (fasted).
Sequence B : S-877503 3 mg (fasted) - S-877503 1 mg (fasted).

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 14.1.3.1]

表 2.7.6.25-6 被験者の背景因子 (グループ C 及び D) (安全性解析対象集団)

		Sequence C N=35 n (%)	Sequence D N=35 n (%)	p-value [a]
Sex	Male	35 (100.0)	35 (100.0)	Pe=---
	Female	0	0	
Age (years)	n	35	35	Pt=0.2074
	Mean	26.7	28.2	
	SD	4.6	5.1	
	Min	20	20	
	Median	26.0	26.0	
	Max	37	39	
Height (cm)	n	35	35	Pt=0.4792
	Mean	169.82	170.86	
	SD	6.72	5.40	
	Min	154.0	160.5	
	Median	168.80	170.30	
	Max	188.0	180.8	
Weight (kg)	n	35	35	Pt=0.5029
	Mean	61.33	62.44	
	SD	7.14	6.59	
	Min	50.9	50.7	
	Median	59.60	61.60	
	Max	82.4	75.8	
BMI (kg/m2)	n	35	35	Pt=0.7721
	Mean	21.25	21.38	
	SD	1.84	2.02	
	Min	18.5	18.5	
	Median	21.50	21.30	
	Max	24.6	24.6	
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	Pe=---
	Asian	35 (100.0)	35 (100.0)	
	Black or African American	0	0	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	
	White	0	0	

		Sequence C N=35 n (%)	Sequence D N=35 n (%)	p-value [a]
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	Pe=---
	Not Hispanic or Latino	35 (100.0)	35 (100.0)	
	Not reported	0	0	
	Unknown	0	0	
Drinking habit	Yes	19 (54.3)	12 (34.3)	Pe=0.1483
	No	16 (45.7)	23 (65.7)	
Smoking habit	Yes	13 (37.1)	11 (31.4)	Pe=0.8015
	No	22 (62.9)	24 (68.6)	
Blood donation	Yes	0	0	Pe=---
	No	35 (100.0)	35 (100.0)	

[a] Pt, Welch's t-test; Pe, Fisher's exact test.
Sequence C : S-877503 1 mg (fed) - S-877503 3 mg (fed).
Sequence D : S-877503 3 mg (fed) - S-877503 1 mg (fed).

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 14.1.3.2]

(4) 薬物動態

(A) 血漿中薬物濃度プロファイル

S-877503 1 mg 錠 × 3 錠，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠を空腹時又は食後に投与した時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-7 に，平均血漿中 S-877503 濃度時間推移を図 2.7.6.25-2 及び図 2.7.6.25-3 に示す．

空腹時投与における平均血漿中 S-877503 濃度時間推移は，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠の単回投与時と S-877503 3 mg 錠 × 1 錠の単回投与時とで類似していた．また，C_{max} 及び AUC の幾何平均値の変動係数は 22.5%～43.9%であった．

食後投与における平均血漿中 S-877503 濃度時間推移は，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠の単回投与時と比較して S-877503 3 mg 錠 × 1 錠の単回投与時の方が若干高かった．C_{max} 及び AUC の幾何平均値の変動係数は 18.3%～27.8%であった．

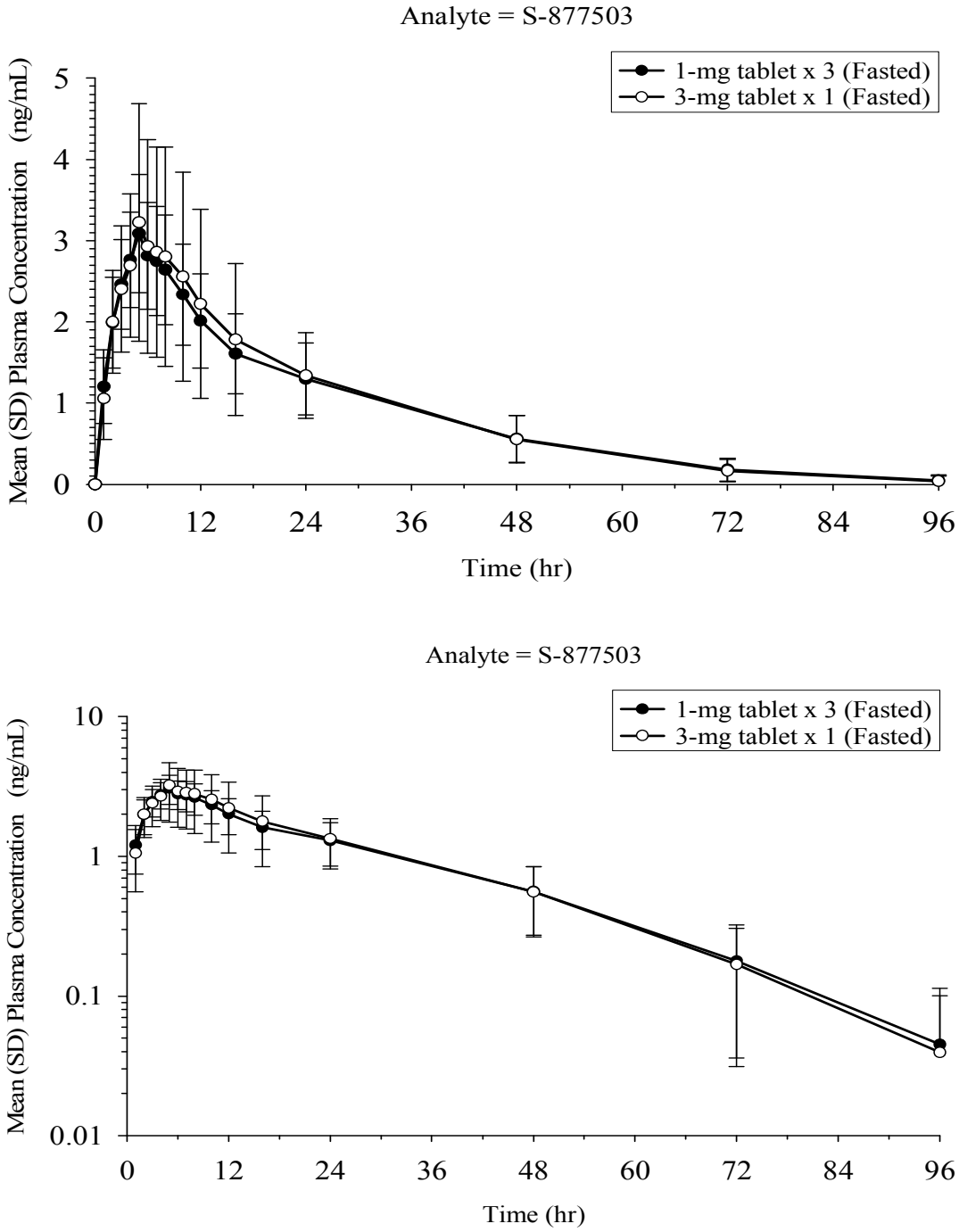
表 2.7.6.25-7　S-877503 各投与条件下での薬物動態パラメータ

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	Plasma S-877503			
	Fasted		Fed	
	1-mg tablet × 3	3-mg tablet × 1	1-mg tablet × 3	3-mg tablet × 1
N	69	69	70	69
C_{max} (ng/mL)	3.11 (22.5)	3.14 (43.9)	3.84 (18.3)	4.48 (20.5)
T_{max}[a] (hr)	5.00 (2.00, 8.00)	5.00 (1.00, 24.00)	5.00 (2.00, 12.00)	5.00 (2.00, 12.00)
$AUC_{0\text{-}96}$ (ng·hr/mL)	76.99 (31.3)	77.32 (41.2)	93.36 (24.3)	100.7 (27.2)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	75.89 (32.4)	76.12 (42.7)	92.65 (24.9)	99.75 (27.8)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	78.65 (31.8)	79.26 (41.3)[b]	94.84 (24.3)	102.1 (26.9)
MRT (hr)	23.9 (25.4)	23.4 (24.7)[b]	23.6 (15.5)	22.0 (18.2)
$T_{1/2,z}$ (hr)	14.5 (21.8)	14.1 (19.6)[b]	14.6 (16.4)	13.8 (17.8)
λ_z (1/hr)	0.0477 (21.8)	0.0491 (19.6)[b]	0.0476 (16.4)	0.0502 (17.8)
t_{lag}[a] (hr)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)

[a] Median (Min, Max)
[b] n=67

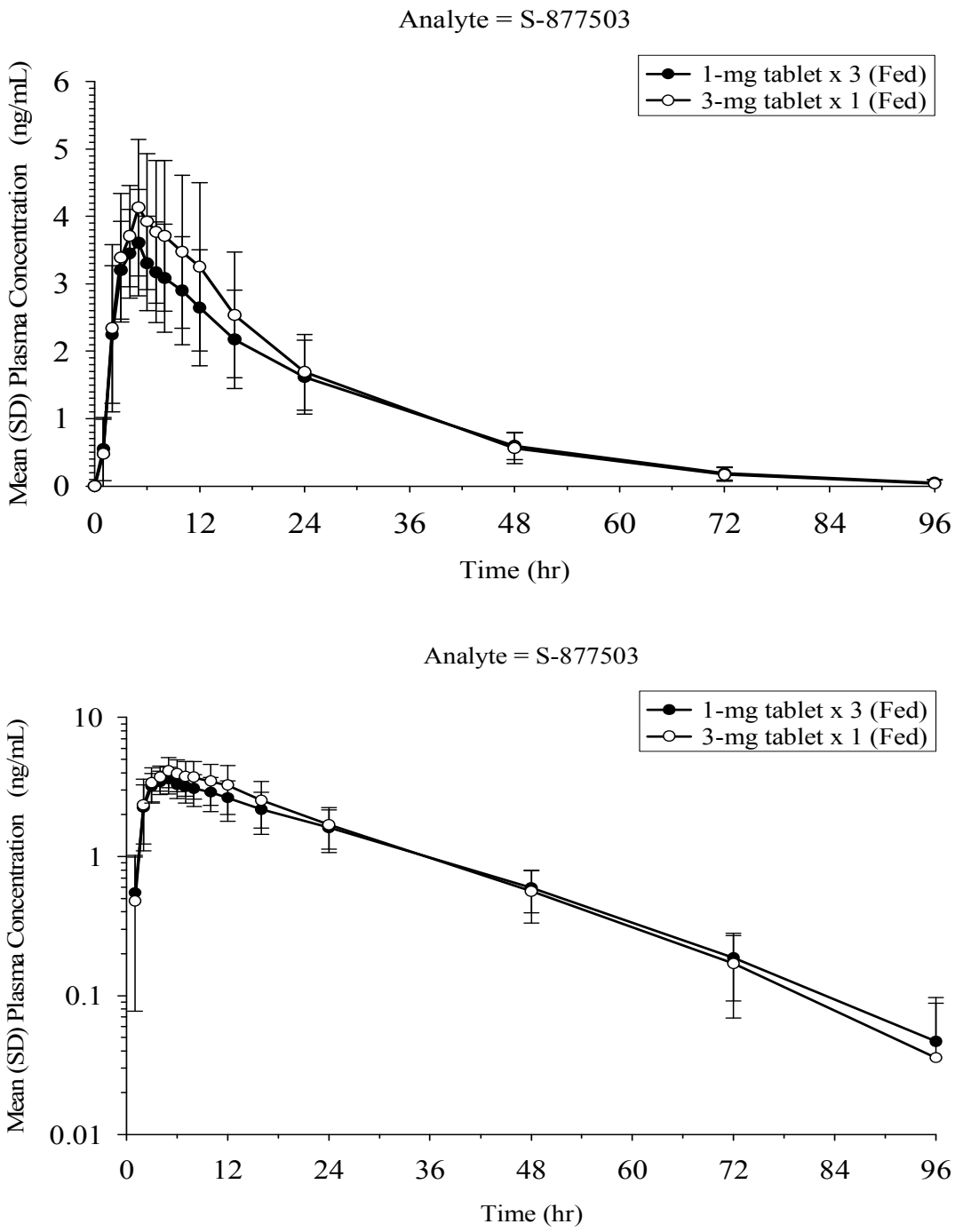
[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 11.4-1]

図 2.7.6.25-2 平均血漿中 S-877503 濃度時間推移 —空腹時投与 (上 : 線形目盛, 下 : 片対数目盛)



[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Figure 11.4-1]

図 2.7.6.25-3 平均血漿中 S-877503 濃度時間推移 —食後投与 (上：線形目盛，下：片対数目盛)



[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Figure 11.4-2]

(B) 生物学的同等性

空腹時及び食後における，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠投与時の ANOVA による薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.25-8 に示す.

空腹時における S-877503 3 mg 錠 × 1 錠投与時の S-877503 1 mg 錠 × 3 錠投与時に対する C_{max} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 1.01 (0.93, 1.10)，$AUC_{0\text{-}96}$ については 1.00

(0.93, 1.08) であった．C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) を満たした．空腹時投与での全ての薬物動態パラメータにおいて，幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 1 を含み，生物学的同等性の判定基準を満たした．また，幾何最小二乗平均の比はほぼ 1 であった．これらの結果から，空腹時における S-877503 1 mg 錠 × 3 錠投与時と S-877503 3 mg 錠 × 1 錠投与時の薬物動態パラメータに差はないことが示唆された．

食後における S-877503 3 mg 錠 × 1 錠投与時の S-877503 1 mg 錠 × 3 錠投与時に対する C_{max} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 1.17 (1.13, 1.21)，AUC_{0-96} については 1.08 (1.03, 1.12) であった．C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) を満たした．食後投与での全ての薬物動態パラメータにおいて，幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 1 を含まなかったものの，生物学的同等性の判定基準を満たした．また，幾何最小二乗平均の比は 1 に近い値であった．これらの結果から，食後投与における S-877503 1 mg 錠 × 3 錠投与時と S-877503 3 mg 錠 × 1 錠投与時の薬物動態パラメータに大きな差はないことが示唆された．

これらの結果から，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠と S-877503 3 mg 錠 × 1 錠は生物学的に同等であると判定した．

表 2.7.6.25-8 S-877503 1 mg 錠 × 3 錠と S-877503 3 mg 錠 × 1 錠との薬物動態パラメータの比較

(a) 空腹時

Food condition	Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio	90% CI	
		1-mg tablet × 3 (N=69)	3-mg tablet × 1 (N=69)	3-mg tablet × 1 / 1-mg tablet × 3	Lower	Upper
Fasted	C_{max} (ng/mL)	3.11	3.14	1.01	0.93	1.10
	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	77.07	77.37	1.00	0.93	1.08
	AUC_{0-last} (ng•hr/mL)	75.98	76.18	1.00	0.93	1.08
	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	78.72	79.42[a]	1.01	0.93	1.09
	MRT (hr)	23.9	23.5[a]	0.98	0.94	1.03
	$t_{1/2,z}$ (hr)	14.5	14.1[a]	0.97	0.93	1.01

CI : confidence interval. a: N=67

(b) 食後

Food condition	Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio	90% CI	
		1-mg tablet × 3 (N=70)	3-mg tablet × 1 (N=69)	3-mg tablet × 1 / 1-mg tablet × 3	Lower	Upper
Fed	C_{max} (ng/mL)	3.84	4.48	1.17	1.13	1.21
	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	93.36	100.5	1.08	1.03	1.12
	AUC_{0-last} (ng•hr/mL)	92.65	99.53	1.07	1.03	1.12
	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	94.84	101.9	1.07	1.03	1.12
	MRT (hr)	23.6	22.0	0.93	0.90	0.96
	$t_{1/2,z}$ (hr)	14.6	13.8	0.95	0.91	0.98

CI : confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 11.4-2]

それぞれの食事条件で, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠投与及び S-877503 3 mg 錠 × 1 錠投与の両方を完了し，かつ適切に薬物動態パラメータが算出できた被験者を対象に，同様に ANOVA

による薬物動態パラメータの比較を行った結果を表 2.7.6.25-9 に示す.

その結果，全被験者での解析結果 (表 2.7.6.25-8) と同様に，空腹時投与，食後投与ともに C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) を満たした.

表 2.7.6.25-9　S-877503 1 mg 錠 × 3 錠と S-877503 3 mg 錠 × 1 錠との薬物動態パラメータの比較
(両方の投与を完了しかつ適切に薬物動態パラメータが算出できた被験者)

(a) 空腹時

Food condition	Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio	90% CI	
		1-mg tablet × 3 (N=68)	3-mg tablet × 1 (N=68)	3-mg tablet × 1 / 1-mg tablet × 3	Lower	Upper
Fasted	C_{max} (ng/mL)	3.12	3.15	1.01	0.93	1.10
	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	77.01	77.16	1.00	0.93	1.08
	AUC_{0-last} (ng•hr/mL)	75.89	75.94	1.00	0.92	1.08
	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)[a]	78.42	79.10	1.01	0.93	1.09
	MRT (hr)[a]	23.7	23.4	0.99	0.94	1.04
	$t_{1/2,z}$ (hr)[a]	14.5	14.1	0.97	0.93	1.01

CI : confidence interval. a: N=66

(b) 食後

Food condition	Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio	90% CI	
		1-mg tablet × 3 (N=69)	3-mg tablet × 1 (N=69)	3-mg tablet × 1 / 1-mg tablet × 3	Lower	Upper
Fed	C_{max} (ng/mL)	3.83	4.48	1.17	1.13	1.21
	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	93.62	100.7	1.08	1.03	1.12
	AUC_{0-last} (ng•hr/mL)	92.90	99.70	1.07	1.03	1.12
	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	95.10	102.1	1.07	1.03	1.12
	MRT (hr)	23.6	22.0	0.93	0.90	0.96
	$t_{1/2,z}$ (hr)	14.6	13.8	0.95	0.91	0.98

CI : confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 11.4-3]

(5)　安全性

(A)　投与期間及び用量

治験薬は全 140 例 (空腹時投与 70 例，食後投与 70 例) に投与された．いずれも 1 mg 錠 × 3 錠又は 3 mg 錠 × 1 錠の単回投与 × 2 期であった．ただし，治験を早期中止した 3 例はいずれも第 1 期投与終了後かつ第 2 期投与前に治験を中止したため，これらの症例はそれぞれ S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時)，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) 及び S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) の投与を受けなかった.

(B)　有害事象の要約

TEAE 及び治験薬との因果関係があると判定された TEAE (副作用) の発現状況の要約を表 2.7.6.25-10 に示す.

TEAE は，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時) で 69 例中 7 例 (10.1%) に 10 件，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) で 69 例中 5 例 (7.2%) に 5 件，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (食後) で

70 例中 4 例 (5.7%) に 8 件, S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) で 69 例中 12 例 (17.4%) に 20 件発現した.

治験期間中の死亡及び重篤な TEAE は発現しなかった.

重要な TEAE (高度な有害事象又は治験薬投与中止の原因となった有害事象のうち, 重篤でないもの) は 1 例に 1 件発現した. 当該事象は中止に至った TEAE であった.

副作用は, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時) で 69 例中 7 例 (10.1%) に 10 件, S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) で 69 例中 3 例 (4.3%) に 3 件, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (食後) で 70 例中 4 例 (5.7%) に 8 件, S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) で 69 例中 12 例 (17.4%) に 20 件発現した.

表 2.7.6.25-10 TEAE 及び副作用の発現状況の要約 (安全性解析対象集団)

	S-877503 1 mg Fasted N=69	S-877503 3 mg Fasted N=69	S-877503 1 mg Fed N=70	S-877503 3 mg Fed N=69
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)				
- Number of subjects	7	5	4	12
- (Number of events)	(10)	(5)	(8)	(20)
- Percentage of subjects (%)	10.1	7.2	5.7	17.4
- 95% Confidence interval (%)	(4.2, 19.8)	(2.4, 16.1)	(1.6, 14.0)	(9.3, 28.4)
Deaths				
- Number of subjects	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 5.2)	(0.0, 5.2)	(0.0, 5.1)	(0.0, 5.2)
Serious TEAEs				
- Number of subjects	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 5.2)	(0.0, 5.2)	(0.0, 5.1)	(0.0, 5.2)
Significant TEAEs				
- Number of subjects	0	1	0	0
- (Number of events)	(0)	(1)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 5.2)	(0.0, 7.8)	(0.0, 5.1)	(0.0, 5.2)
TEAEs leading to withdrawal of study drug				
- Number of subjects	0	1	0	0
- (Number of events)	(0)	(1)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 5.2)	(0.0, 7.8)	(0.0, 5.1)	(0.0, 5.2)
Treatment-related adverse events (TRAEs)				
- Number of subjects	7	3	4	12
- (Number of events)	(10)	(3)	(8)	(20)
- Percentage of subjects (%)	10.1	4.3	5.7	17.4
- 95% Confidence interval (%)	(4.2, 19.8)	(0.9, 12.2)	(1.6, 14.0)	(9.3, 28.4)

The confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 14.3.1.1]

(C) 有害事象・副作用の一覧

TEAE の種類別発現頻度を表 2.7.6.25-11 に, 副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.25-12 に示

す.

2 例以上に発現した TEAE は，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時) の起立性低血圧 [69 例中 6 例 (8.7%)] 及び血圧低下 [69 例中 2 例 (2.9%)]，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) の起立性低血圧 [69 例中 2 例 (2.9%)]，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (食後) の起立性低血圧 [70 例中 3 例 (4.3%)] 及び血圧低下 [70 例中 3 例 (4.3%)]，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) の起立性低血圧 [69 例中 4 例 (5.8%)] 及び血圧低下 [69 例中 8 例 (11.6%)] であった．これらは全て治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された.

1 例に発現した TEAE は，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) の鼻咽頭炎，頚部痛及び血圧低下，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) の頭痛及び傾眠であった．これらのうち鼻咽頭炎及び頚部痛は治験薬との因果関係が否定されたが，その他は治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された.

表 2.7.6.25-11 TEAE の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	S-877503 1 mg Fasted N=69 n (%)	S-877503 3 mg Fasted N=69 n (%)	S-877503 1 mg Fed N=70 n (%)	S-877503 3 mg Fed N=69 n (%)
Subjects with any TEAEs	7 (10.1)	5 (7.2)	4 (5.7)	12 (17.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.4)	0	0
- 鼻咽頭炎	0	1 (1.4)	0	0
神経系障害	0	0	0	2 (2.9)
- 頭痛	0	0	0	1 (1.4)
- 傾眠	0	0	0	1 (1.4)
血管障害	6 (8.7)	2 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.8)
- 起立性低血圧	6 (8.7)	2 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.4)	0	0
- 頚部痛	0	1 (1.4)	0	0
臨床検査	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)	8 (11.6)
- 血圧低下	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)	8 (11.6)

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 14.3.1.2.1j]

表 2.7.6.25-12 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	S-877503 1 mg Fasted N=69 n (%)	S-877503 3 mg Fasted N=69 n (%)	S-877503 1 mg Fed N=70 n (%)	S-877503 3 mg Fed N=69 n (%)
Subjects with any TRAEs	7 (10.1)	3 (4.3)	4 (5.7)	12 (17.4)
神経系障害	0	0	0	2 (2.9)
- 頭痛	0	0	0	1 (1.4)
- 傾眠	0	0	0	1 (1.4)
血管障害	6 (8.7)	2 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.8)
- 起立性低血圧	6 (8.7)	2 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.8)
臨床検査	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)	8 (11.6)
- 血圧低下	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)	8 (11.6)

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 14.3.1.2.2j]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

(E)　重要な有害事象

重要な有害事象 (高度な有害事象又は治験薬投与中止の原因となった有害事象のうち，重篤でないもの) の一覧を表 2.7.6.25-13 に示す.

重要な TEAE は 1 例に 1 件発現した．第 1 期の退院後に感冒に罹患したため第 2 期の投与を行わず治験の継続を中止したものであり，治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された.

表 2.7.6.25-13　重要な TEAE

投与グループ/被験者 ID	性別/年齢 (歳)	有害事象名 (報告事象名)	発現時期	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
B/ FMH031	男/ 24	鼻咽頭炎 (感冒)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	7/ 5	中等度/ 非重篤/ 関連なし	中止/ あり/ 回復

[a] 発現日 − 治験薬の投与開始日 ＋1
[b] 転帰日 − 発現日
投与グループ B : S-877503 3 mg 錠 × 1 錠 (空腹時) → S-877503 1 mg 錠 × 3 錠 (空腹時)
[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 12.3-1]

(F)　特に注目すべき有害事象

以下に関連する有害事象を特に注目すべき有害事象とした．該当する TEAE の一覧を表 2.7.6.25-14 に示す.

- 低血圧，徐脈及び失神
- 鎮静及び傾眠
- QT 延長

起立性低血圧が 12 例に 20 件，血圧低下が 13 例に 19 件，傾眠が 1 例に 1 件発現した.

起立性低血圧は全て第 1 期又は第 2 期の投与当日又は翌日に発現した．血圧低下もほとんどが第 1 期又は第 2 期の投与当日又は翌日に発現したが, 6 件の血圧低下を発現した 1 例 (被験者 ID：SUH089) でのみ投与 2〜4 日後にも血圧低下の発現が認められた．なお,「起立性低血圧」は全て被験者の自覚症状 (立ちくらみ) であり,「血圧低下」は血圧測定値に基づいて治験責任医師が有害事象として報告したものである．1 例 (被験者 ID：SUH089) を除き，起立性低血圧と血圧低下を同時に発現した被験者はいなかった.

傾眠は第 1 期投与当日に発現した.

特に注目すべき TEAE の全てが，薬理作用と考えられるために治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断されたが，全て軽度であり，治験の中止やその他の処置を要することなく発現当日又は翌日に回復した.

表 2.7.6.25-14 特に注目すべき TEAE

投与グループ/被験者 ID	性別/年齢 (歳)	有害事象名 (報告事象名)	発現時期	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
A/ FMH012	男/ 25	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 2 期投与後	9/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
A/ FMH039	男/ 21	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	2/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
A/ FMH052	男/ 23	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
A/ FMH053	男/ 21	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
A/ FMH064	男/ 25	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
B/ FMH010	男/ 27	血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
B/ FMH045	男/ 22	血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
B/ FMH071	男/ 21	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 2 期投与後	8/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 2 期投与後	8/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
B/ FMH102	男/ 21	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 2 期投与後	8/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
C/ SUH045	男/ 35	血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 1	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
C/ SUH052	男/ 23	血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
C/ SUH073	男/ 26	血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復

投与グループ/被験者 ID	性別/年齢 (歳)	有害事象名 (報告事象名)	発現時期	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
C/ SUH089	男/ 22	血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	3/ 1	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	4/ 1	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 1	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 2 期投与後	9/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 2 期投与後	10/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	11/ 1	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
C/ SUH097	男/ 27	血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
C/ SUH101	男/ 21	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
C/ SUH130	男/ 25	血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 1	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
D/ SUH002	男/ 38	血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
D/ SUH041	男/ 26	血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 1	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
D/ SUH095	男/ 20	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
D/ SUH096	男/ 37	傾眠 (傾眠)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復

投与グループ/被験者 ID	性別/年齢 (歳)	有害事象名 (報告事象名)	発現時期	発現までの日数 [a]/ 持続日数 [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
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
D/ SUH098	男/ 23	起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	2/ 0	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復
		血圧低下 (血圧低下)	第 2 期投与後	9/ 1	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
		起立性低血圧 (起立性低血圧)	第 2 期投与後	10/ 0	軽度 非重篤 関連あり	該当せず なし 回復
D/ SUH143	男/ 22	血圧低下 (血圧低下)	第 1 期投与後かつ第 2 期投与前	1/ 1	軽度 非重篤 関連あり	投与量変更せず なし 回復

[a] 発現日 − 治験薬の投与開始日 ＋1
[b] 転帰日 − 発現日
投与グループ A : S-877503 1 mg 錠 ×3 錠 (空腹時) → S-877503 3 mg 錠 ×1 錠 (空腹時)
投与グループ B : S-877503 3 mg 錠 ×1 錠 (空腹時) → S-877503 1 mg 錠 ×3 錠 (空腹時)
投与グループ C : S-877503 1 mg 錠 ×3 錠 (食後) → S-877503 3 mg 錠 ×1 錠 (食後)
投与グループ D : S-877503 3 mg 錠 ×1 錠 (食後) → S-877503 1 mg 錠 ×3 錠 (食後)

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 12.3-2]

(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認められなかった．また，投与群間で特有の傾向も認められなかった．

(H) 血圧及び脈拍数

仰臥位収縮期血圧の平均値は，空腹時投与群，食後投与群ともに Day 1 の投与 4 時間後から Day 4 までの全ての測定時点でベースラインより低値を示し, Day 5 ではほぼベースライン値まで回復した．Day 1 の投与 8 及び 12 時間後には空腹時投与群におけるベースラインからの変化量 (低下量) が食後投与群の約 2 倍となったが, その後は食事条件間で特定の傾向は認められなかった.

仰臥位拡張期血圧の平均値は，空腹時投与群，食後投与群ともに Day 1 の投与 4 時間後から Day 4 までの全ての測定時点でベースラインより低値を示し, Day 5 ではほぼベースライン値まで回復した. Day 1 の投与 8 時間後には空腹時投与群におけるベースラインからの変化量 (低下量) が食後投与群の約 2 倍となったが，その後は食事条件間で特定の傾向は認められなかった.

仰臥位脈拍数の平均値は，空腹時投与群，食後投与群ともに Day 1 の投与 4 時間後から Day 4 までの全ての測定時点でベースラインより低値を示し，Day 5 ではベースラインより高値を示した．Day 1 の投与 4 時間後から Day 4 までは，食後投与群におけるベースラインからの変化量 (減少量) が空腹時投与群よりわずかに大きかった．

立位収縮期血圧の平均値は，空腹時投与群，食後投与群ともに Day 1 の投与 4 時間後から Day 3 までの全ての測定時点でベースラインより低値を示し，Day 4 ではベースライン値に回復する傾向がみられ，Day 5 にはベースラインよりも高値を示した．Day 1 の投与 4 時間後から Day 3 まで，食後投与群におけるベースラインからの変化量 (低下量) が空腹時投与群より大きい傾向が認められた．

立位拡張期血圧の平均値は，空腹時投与群，食後投与群ともに Day 1 の投与 4 時間後から Day 4 までの全ての測定時点でベースラインより低値を示し，Day 5 にはベースラインよりも高値を示した．ベースラインからの変化量 (低下量) に，食事条件間で特定の傾向は認められなかった．

立位脈拍数の平均値は，空腹時投与群では Day 1 の投与 4 時間後から 12 時間後までベースラインより高値を示し，Day 2 から Day 5 までベースラインよりも低値を示した．食後投与群では，Day 1 の投与 4 時間後から 8 時間後までベースラインよりも高値を示し，Day 2 から Day 4 までベースラインよりも低値，Day 5 にはベースラインよりも高値を示した．ベースラインからの変化量 (減少量) はわずかであり，食事条件間で特定の傾向は認められなかった．

血圧及び脈拍数に関連する TEAE は，起立性低血圧及び血圧低下であった (特に注目すべき TEAE として既述).

(l) 心電図

心拍数の平均値は，空腹時投与群では Day 1 の投与 4 時間後から Day 3 までベースラインより低値を示し，Day 5 にはベースラインより高値を示した．食後投与群では Day 1 の投与 8 時間後から Day 3 までベースラインより低値を示し，Day 5 にはベースラインより高値を示した．いずれもベースラインからの変化量はわずかであり，食事条件間で特定の傾向は認められなかった．

RR 間隔の平均値は，空腹時投与群では Day 1 の投与 4 時間後から Day 3 までベースラインより高値を示し，Day 5 にはベースラインより低値を示した．食後投与群では Day 1 の投与 8 時間後から Day 3 までベースラインより高値を示し，Day 5 にはベースラインより低値を示した．いずれもベースラインからの変化量はわずかであり，食事条件間で特定の傾向は認められなかった．

PR 間隔の平均値は，空腹時投与群，食後投与群ともに Day 1 の投与 4 時間後にベースラインよりわずかに低値を示したが，その後は特に明確な傾向は認められなかった．いずれもベースラインからの変化量はわずかであり，食事条件間で特定の傾向は認められなかった．

QRS 間隔の平均値は，空腹時投与群，食後投与群ともに Day 1 の投与 4 及び 8 時間後にベースラインよりわずかに低値を示したが，その後は特に明確な傾向は認められなかった．いずれもベースラインからの変化量はわずかであり，食事条件間で特定の傾向は認められなかっ

た.

QT 間隔の平均値は, 空腹時投与群では Day 1 の投与 4 時間後にベースラインよりわずかに高値を示したが, Day 3 及び Day 5 にはベースラインより低値を示した. 食後投与群では Day 2 を除く全ての測定時点でベースラインより低値を示した. ほとんどの測定時点で, ベースラインからの変化量 (減少量) は, 食後投与群の方が大きかった.

QTcB の平均値は, 空腹時投与群, 食後投与群ともに, ほとんどの測定時点でベースラインより低値を示した. また, ほとんどの測定時点で, ベースラインからの変化量 (減少量) は, 食後投与群の方が大きかった.

QTcF の平均値は, 空腹時投与群では Day 1 の投与 4 時間後にベースラインよりわずかに高値を示したが, Day 1 の投与 8 時間後, Day 3 及び Day 5 にはベースラインより低値を示した. 食後投与群では全ての測定時点でベースラインより低値を示した. ほとんどの測定時点で, ベースラインからの変化量 (減少量) は, 食後投与群の方が大きかった.

心電図の正異判定の結果, 全ての評価時点で全ての被験者について正常と判定された.

心電図に関連する TEAE の発現はなかった.

(J) コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)

本治験の観測時点を問わず, いずれの投与群でも C-SSRS の自殺念慮又は自殺行動に関する質問を肯定する回答はなかった.

2.7.6.25.3 結論

薬物動態：

- 日本人健康成人に対して, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠又は S-877503 3 mg 錠 × 1 錠を単回投与した時の薬物動態を比較し, 空腹時投与又は食後 (高脂肪食) 投与での生物学的同等性を検討した結果, 空腹時投与, 食後 (高脂肪食) 投与ともに, C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ の幾何最小二乗平均の比 [S-877503 3 mg 錠 × 1 錠/ 1 mg 錠 × 3 錠] の 90%信頼区間は, 生物学的同等性の判定基準を満たした. このことから, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠と S-877503 3 mg 錠 × 1 錠とは生物学的に同等であると判断した.

安全性：

- 治験期間中の死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった.
- TEAE は, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時) で 69 例中 7 例 (10.1%) に 10 件, S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) で 69 例中 5 例 (7.2%) に 5 件, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (食後) で 70 例中 4 例 (5.7%) に 8 件, S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) で 69 例中 12 例 (17.4%) に 20 件発現した.
- 治験薬との因果関係があると判定された TEAE (副作用) は, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時) で 69 例中 7 例 (10.1%) に 10 件, S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) で 69 例中 3 例 (4.3%) に 3 件, S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (食後) で 70 例中 4 例 (5.7%) に 8 件, S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) で 69 例中 12 例 (17.4%) に 20 件発現した.

- 2 例以上に発現した TEAE は，S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (空腹時) の起立性低血圧 [69 例中 6 例 (8.7%)] 及び血圧低下 [69 例中 2 例 (2.9%)]，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) の起立性低血圧 [69 例中 2 例 (2.9%)], S-877503 1 mg 錠 × 3 錠群 (食後) の起立性低血圧 [70 例中 3 例 (4.3%)] 及び血圧低下 [70 例中 3 例 (4.3%)]，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) の起立性低血圧 [69 例中 4 例 (5.8%)] 及び血圧低下 [69 例中 8 例 (11.6%)] であった．これらは全て治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された．
- 1 例に発現した TEAE は，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (空腹時) の鼻咽頭炎，頚部痛及び血圧低下，S-877503 3 mg 錠 × 1 錠群 (食後) の頭痛及び傾眠であった．これらのうち鼻咽頭炎及び頚部痛は治験薬との因果関係が否定されたが，その他は治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された．
- 重要な TEAE (高度な有害事象又は治験薬投与中止の原因となった有害事象のうち，重篤でないもの) は 1 例に 1 件発現した．第 1 期の退院後に感冒に罹患したため第 2 期の投与を行わず治験の継続を中止したものであり，治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された．
- 特に注目すべき TEAE (低血圧，徐脈，失神，鎮静，傾眠，及び QT 延長と定義) として，起立性低血圧が 12 例に 20 件，血圧低下が 13 例に 19 件，傾眠が 1 例に 1 件発現した．これらは全て，薬理作用と考えられるために治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断されたが，全て軽度であり，治験の中止やその他の処置を要することなく発現当日又は翌日に回復した．
- 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．また，投与群間で特有の傾向は認められなかった．
- 血圧/脈拍数は，仰臥位及び立位ともに，S-877503 投与後に低下/減少したが，Day 5 には回復した．ベースラインからの変化量 (低下量) に，空腹時投与と食後投与との間で差がみられる場合もあったが顕著な差ではなく，食事条件間で特定の傾向はないと考えられた．血圧及び脈拍数に関連する TEAE は，起立性低血圧及び血圧低下であった．これらについては特に注目すべき有害事象として上述した．
- 心拍数は S-877503 投与後に減少したが，Day 5 には回復した．RR 間隔は S-877503 投与後に増加したが，Day 5 には回復した．心拍数，RR 間隔ともにベースラインからの変化量はわずかであり, 食事条件間で特定の傾向は認められなかった. PR 間隔, QRS 間隔も，S-877503 投与後の変化量はわずかであり, 食事条件間で特定の傾向は認められなかった．QT 間隔及び QTcF は，S-877503 投与 4 時間後にベースラインよりわずかに高値となったもののその後はむしろベースラインより低値となった．QTcB は S-877503 投与後のほとんどの測定時点でベースラインより低値となった．
  心電図の正異判定の結果，全ての評価時点で全ての被験者について正常と判定された．また，心電図に関連する TEAE の発現はなかった．
- C-SSRS の調査の結果に異常は認められず, 自殺企図又は自殺念慮に関連する TEAE の報告はなかった．

以上のとおり，S-877503 1 mg 錠 ×3 錠と S-877503 3 mg 錠 ×1 錠は，空腹時投与，食後投与ともに生物学的同等性の判定基準を満たし，生物学的に同等であると判定した．また，S-877503 1 mg 錠 ×3 錠又は S-877503 3 mg 錠 ×1 錠を空腹時又は食後に単回投与した時の安全性に問題は認められなかった．