では本剤の各用量投与時よりも明らかに強いことが示された.

これらの結果から，DRQS Liking Score により薬物嗜好性を評価したところ，本剤 30～150 mg の用量範囲では，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与と比較して薬物嗜好性は低い傾向が認められた.

2.7.2.2.6.2 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A02)

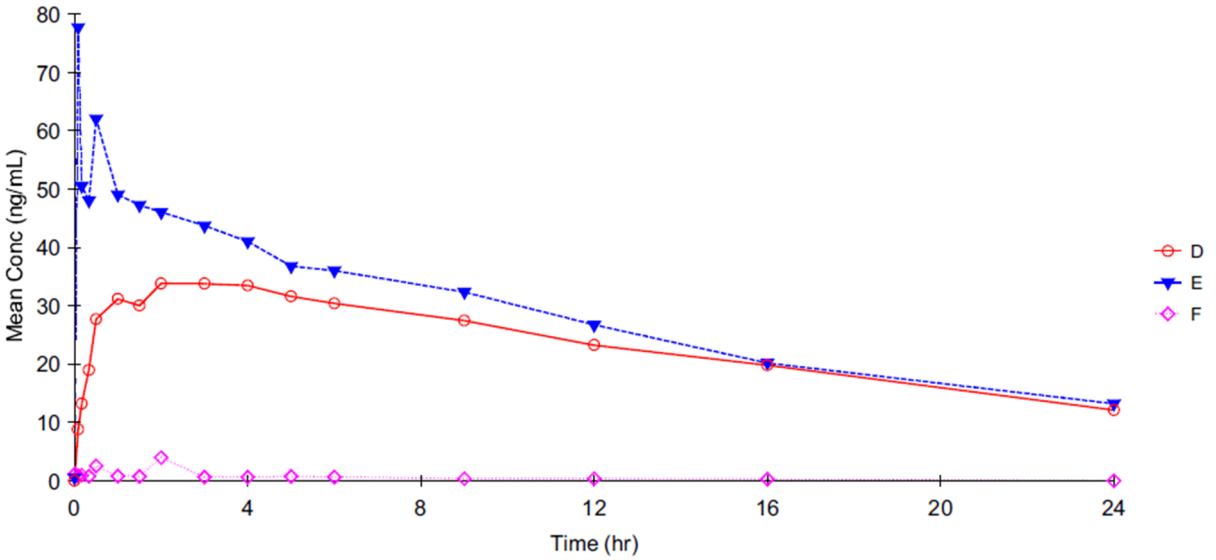
[添付資料 5.3.5.4-02]

中枢刺激薬乱用歴のある外国人健康成人を対象に，本薬 25 及び 50 mg を単回静脈内投与した時の薬物嗜好性を，*d*-アンフェタミン硫酸塩及びプラセボ投与時との比較により評価した．本治験は，スクリーニング期及び用量漸増期で構成され，スクリーニングにおいて，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の中枢刺激薬乱用に関する基準に合致するかの確認及び乱用していた薬剤の記録のために中枢刺激薬乱用履歴を聴取した．用量漸増期では，各被験者を 2 つのコホート (コホート 1 : 3 例，コホート 2 : 9 例) のいずれかに無作為に割付け，コホート 1 では，本薬 25 mg，*d*-アンフェタミン硫酸塩 10 mg 及びプラセボ，コホート 2 では，本薬 50 mg，*d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 及びプラセボを 3 期のクロスオーバー法により，単回静脈内投与した．なお，投与間隔は 48 時間以上とした．12 例全ての被験者が試験を完了した.

DRQS 及び DRQO 評価による薬物嗜好性に関する Liking Score 及び Addiction Research Center Inventory (ARCI) のサブスケールスコアのベースラインからの最大変化量を評価した．各投与日の投与前，投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後に，DRQS，DRQO 及び ARCI を評価した．また，血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン濃度の解析のため，投与前，投与 5，10，及び 20 分後，並びに 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後に採血を実施した.

本薬静脈内投与後，リスデキサンフェタミンの血漿中濃度は速やかに C_{max} に到達した．25 mg 投与 (コホート 1) 及び 50 mg 投与 (コホート 2) での T_{max} の中央値は両コホート共に 0.08 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値はそれぞれ 0.72 時間及び 1.25 時間であった．コホート 1 において，本薬 25 mg 投与時の *d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は 2.00 時間，アンフェタミン遊離塩基の含量が同等の用量となる *d*-アンフェタミン硫酸塩 10 mg 投与時では 0.12 時間であり，本薬投与時の C_{max} は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べ 1/4～1/3 であった．コホート 2 での本薬 50 mg とアンフェタミン遊離塩基の含量が同等の用量となる *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg を静脈内投与した時の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-33 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-35 に示す. 本薬 50 mg 及び *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg を投与した時の T_{max} の中央値は，それぞれ 2.00 時間及び 0.17 時間であり，本薬投与時の C_{max} は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べ 1/3～1/2 であった．本薬 50 mg 投与時の投与後 1 時間までの AUC は，*d*-アンフェタミン 20 mg 投与に比べ顕著に低かった．両コホート共に，本薬静脈内投与後，リスデキサンフェタミンは速やかに *d*-アンフェタミンに加水分解されるが，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて *d*-アンフェタミンの C_{max} は低く，T_{max} は遅かった.

図 2.7.2.2-33　コホート 2 での本薬 50 mg，*d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 及びプラセボ静脈内投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



算術平均値．9 例/50 mg 本薬群，20 mg *d*-アンフェタミン硫酸塩群及びプラセボ群．D =本薬 50 mg．E = *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg．F = プラセボ．

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 page 16 (PK Report)]

表 2.7.2.2-35　コホート 2 での本薬 50 mg 及び *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 静脈内投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	本薬 50 mg (N=9)	*d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg (N=9)
$AUC_{0\text{-}0.25}$ (ng·hr/mL)	2.495 (1.143)	12.84 (10.08)
$AUC_{0.25\text{-}0.5}$ (ng·hr/mL)	5.069 (1.844)	13.24 (5.273)
$AUC_{0.5\text{-}1.0}$ (ng·hr/mL)	14.93 (4.539)	27.49 (9.572)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	562.7 (115.5)	681.4 (96.69)
C_{max} (ng/mL)	38.9 (8.09)	105 (91.4)
T_{max} (hr)	2.00 (0.57，5.00)	0.17 (0.08，3.98)

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

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 page 80-81 (PK Report)]

DRQS 及び DRQO の Liking Score のベースラインからの最大変化量について，それぞれの薬剤投与群とプラセボ群との比較を分散分析により解析した．DRQS 及び DRQO の Liking Score の最大変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) を表 2.7.2.2-36 に示す．DRQ 評価において，本薬 50 mg 投与時 (コホート 2 での本剤の最大評価用量) の最大変化量の最小二乗平均値は *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 投与時に比べ低い傾向が認められた．両剤投与時共に，プラセボ投与時と比較して，DRQS 及び DRQO の Liking Score 最大変化量において増加が認められたが，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時では有意差が認められた．

表 2.7.2.2-36　DRQS 及び DRQO Liking Score の最大変化量 (コホート 2)

	プラセボ (N = 9)	本薬 50 mg (N = 9)	*d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg (N = 9)
Do you like the drug effect you are feeling now? (Liking – Subject)	0.0 (1.3)	2.1 (1.3)	5.6 (1.3)*
Does the subject like the drug? (Liking – Observer)	0.4 (0.8)	0.7 (0.8)	3.9 (0.8)*

最小二乗平均値（標準誤差）．*p<0.05 compared to placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 4]

また，DRQS Liking Score と本剤及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与後の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の Pearson の相関係数を算出した (表 2.7.2.2-37)．本剤 50 mg 投与時では，DRQS Liking Score における Pearson の相関係数は約 0 (-0.018) であり，*d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 投与では，0.473 であった．

表 2.7.2.2-37　血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と DRQS 及び DRQO Liking Score の相関係数

	Liking - Subject		Liking – Observer	
	Pearson r	P value	Pearson r	P value
本薬 25 mg	NC	NA	NC	NA
本薬 50 mg	-0.018	0.951	0.067	0.819
d-アンフェタミン硫酸塩 10 mg	0.606	0.022*	0.540	0.046*
d-アンフェタミン硫酸塩 20 mg	0.473	0.088	0.506	0.065
プラセボ	NC	NA	-0.052	0.860

*p<0.05．NC = Not calculate．NA = Not available.

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 8]

ARCI に関しても同様の結果が得られた．3 つの ARCI サブスケール (Morphine Benzedrine Group [MBG] Scale：euphoric effects，Benzedrine Group (BG) Scale：stimulant effects 及び Amphetamine Scale：amphetamine like effects) のベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) を表 2.7.2.2-38 に示す．本薬 50 mg 投与において，プラセボ投与時と比較し最大変化量の増加が認められたが，その効果は *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 投与に比べ小さかった．

表 2.7.2.2-38　ARCI Subscale Score の最大変化量 (コホート 2)

	プラセボ (N = 9)	本薬 50 mg (N = 9)	*d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg (N = 9)
Morphine Benzedrine Group Scale	0.0 (1.2)	3.0 (1.2)	3.9 (1.2)*
Benzedrine Scale	4.0 (0.6)	5.7 (0.6)	6.6 (0.6)*
Amphetamine Scale	0.0 (0.8)	1.8 (0.8)	2.9 (0.8)*

最小二乗平均値（標準誤差）．*p<0.05 compared to placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 5]

これらの結果から，本薬 50 mg 静脈内投与では，アンフェタミン遊離塩基の含量が同等の用量となる *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 投与と比較して作用が緩徐であり薬物嗜好性は低い傾向が認められた．

2.7.2.2.6.3 薬物嗜好性試験 (NRP104.A03)

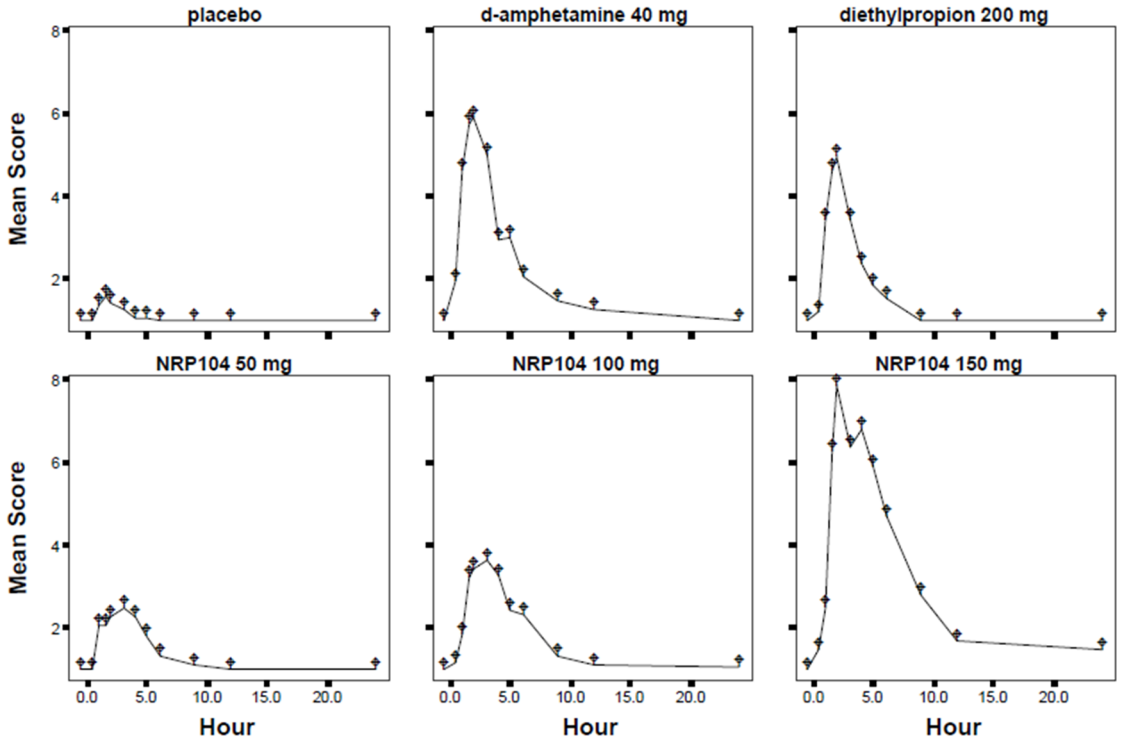
[添付資料 5.3.5.4-03]

中枢刺激薬乱用歴のある外国人健康成人を対象に，本剤 50，100 及び 150 mg を単回経口投与した時の薬物嗜好性を，即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩及びジエチルプロピオン塩酸塩単回経口投与時との比較により評価した．スクリーニングにおいて，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の中枢刺激薬乱用に関する基準に合致するかの確認及び乱用していた薬剤の記録のために中枢刺激薬乱用履歴を聴取した．各被験者を 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割付け，本剤 50，100 及び 150 mg，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg，ジエチルプロピオン塩酸塩 200 mg 及びプラセボを空腹時に単回経口投与した．なお，本剤 3 用量の投与順序は漸増となるようにし，投与間隔は 48 時間以上とした．38 例の中枢刺激薬乱用歴のある健康成人が本試験に参加し，36 例が試験を完了した．1 例は血圧上昇のため治験薬投与前に治験を中止し，1 例は 5 回目の投与後 (本剤 150 mg 投与) に，家庭の事情のために治験を中止した．

DRQS 及び DRQO 評価による薬物嗜好性に関する Liking Score 及び Addiction Research Center Inventory (ARCI) のサブスケールスコアのベースラインからの最大変化量を評価した．各投与日の投与前，投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12 及び 24 時間後に，DRQS，DRQO 及び ARCI を評価した．

各指標について，Treatment (6 群)，Period (6 期) を固定効果，Subject を変量効果とし，分散分析を行った．本剤 50，100 及び 150 mg，*d*-アンフェタミン硫酸塩及びジエチルプロピオン塩酸塩投与時における，DRQS Liking Score のベースラインからの最大変化量の平均値-時間推移を図 2.7.2.2-34 に示す．本剤，*d*-アンフェタミン硫酸塩及びジエチルプロピオン塩酸塩投与後の DRQS Liking Score のベースラインからの最大変化量は，プラセボ投与時と比べて高い値を示したが，本剤 50 mg 及び 100 mg (アンフェタミン遊離塩基として *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg と同等) 投与時の DRQS Liking Score のベースラインからの最大変化量は，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 及びジエチルプロピオン塩酸塩 200 mg 投与時と比較して低い値を示した．本剤 150 mg (最大薬効評価用量 70 mg の約 2 倍) 投与では，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 及びジエチルプロピオン塩酸塩 200 mg 投与時と比較して，DRQS Liking Score の最大変化量は高かったが，本剤 150 mg 投与時と *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与時及びジエチルプロピオン塩酸塩 200 mg 投与時の間で有意差は認められなかった．また，平均最大効果到達時間は，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 及びジエチルプロピオン塩酸塩 200 mg 投与では約 2 時間後であったが，本剤 150 mg 投与では約 4 時間後であり，約 2 時間遅かった．

図 2.7.2.2-34　本剤 50，100 及び 150 mg，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg，ジエチルプロピオン塩酸塩 200 mg 及びプラセボ経口投与時の平均 DRQ Liking Score 変化量推移



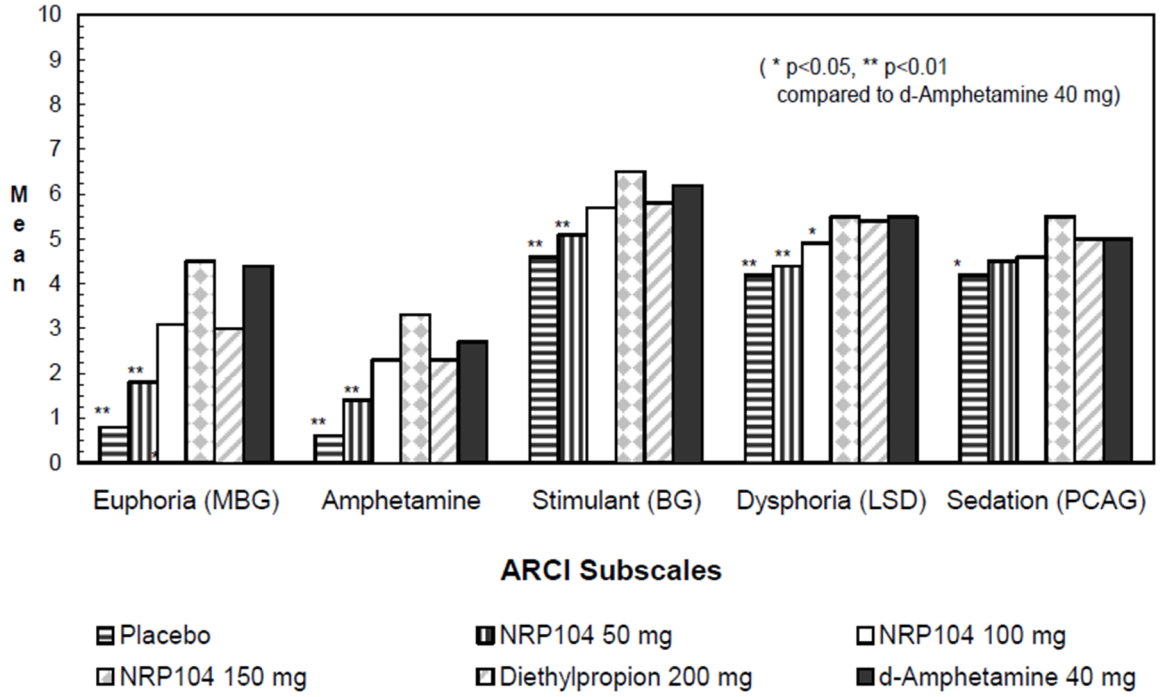
NRP104 = 本剤 (S-877489).

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 page 51]

各薬剤投与時における，5 つの ARCI サブスケール (MBG Scale : euphoria scale，Amphetamine Scale：amphetamine effects，BG Scale：stimulant effects，Lysergic Acid Diethylamide [LSD] Scale：dysphoria 及び Phenobarbital-Chlorpromazine-Alcohol [PCAG] Scale：sedation) のベースラインからの最大変化量の平均値を図 2.7.2.2-35 に示す．本剤の全ての用量において，*d*-アンフェタミン硫酸塩及びジエチルプロピオン塩酸塩投与時と同様に，ARCI サブスケールの最大変化量はプラセボ投与時と比べて高かった．本剤 50 mg 投与時の sedation scale 以外の全てのサブスケールは，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与と比較して有意に低い値を示した．*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg とアンフェタミン遊離塩基の含量が同等である本剤 100 mg 投与時においても，全てのサブスケールは，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg と比較して低い値を示した．本剤 150 mg 投与では，euphoria 及び dysphoria scale では *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与時と同様の値を示し，amphetamine 及び stimulant scale では高い値を示した．また，sedation scale においては，6 つの投与条件の中で最大の値を示した．

これらの結果より，等量のアンフェタミン遊離塩基を有する *d*-アンフェタミン硫酸塩 (40 mg) と本剤 (100 mg) を比較した時，本剤投与時の DRQS Liking Score の最大変化量は低く，薬物嗜好性は低い傾向が認められた．

図 2.7.2.2-35　ARCI サブスケールの最大変化量の平均値



NRP104 = 本剤 (S-877489).

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Figure 3]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析

国内探索試験 (A3221)，国内継続長期試験 (A3222)，国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内長期試験 (A3231) における日本人小児 ADHD 患者及び児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) 及び海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) における外国人児童 ADHD 患者から得られた本剤投与時の活性体である *d*-アンフェタミンの血漿中濃度に基づいて，母集団薬物動態解析により小児患者における薬物動態を評価した (「小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析」と略す)．解析に用いた試験概要を表 2.7.2.3-1 に示す．国内試験で得られた男児 95 例，女児 67 例の 573 ポイント，海外試験で得られた男児 21 例，女児 11 例の 792 ポイントの血漿中 *d*-アンフェタミン濃度データを用いた．図 2.7.2.3-1 に日本人小児及び外国人児童 ADHD 患者の体重及び年齢のヒストグラムを示す．図 2.7.2.3-2 に母集団薬物動態解析に用いた日本人小児 ADHD 患者の血漿中濃度データを示す．

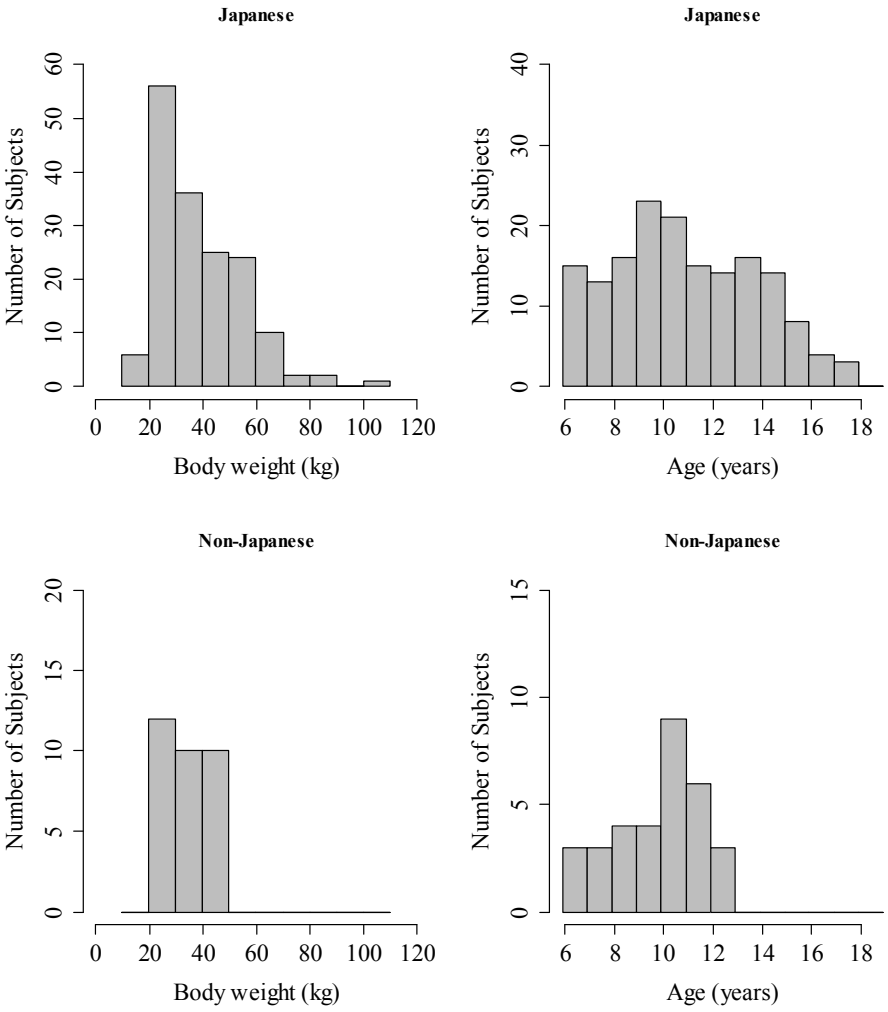
表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態解析に用いた試験概要

試験番号	用量 / 用法	対象被験者 (年齢)	PK 測定ポイント	被験者数	ポイント数
A3221 [5.3.5.2-01]	30, 50, 70 mg /1 日 1 回 4 週間反復投与 (用量調節)	小児 ADHD 患者 (6-17 歳)	各被験者 1 ポイント (Week 4 もしくは，治療期中止時)	31 (A3221: 31, A3222: 29)	31
A3222 [5.3.5.2-02]	30, 50, 70 mg /1 日 1 回 53 週間反復投与 (用量調節)		各被験者 4 ポイント (Week 13, 25, 37, 53 もしくは治療期中止時)		101
A3223 [5.3.5.1-01]	30, 50 及び 70 mg /1 日 1 回 4 週間反復投与 (漸増)	小児 ADHD 患者 (6-17 歳)	各被験者 4 ポイント (Week 4 もしくは，治療期中止時)	131 (A3223: 52, A3231: 125)	52
A3231[a] [5.3.5.2-03]	30, 50 及び 70 mg /1 日 1 回 53 週間反復投与(用量調節)		各被験者 4 ポイント (Week 13, 25, 37, 53 もしくは治療期中止時)		389
NRP104.103 [5.3.3.2-01]	30, 50 及び 70 mg / 単回投与	児童 ADHD 患者 (6-12 歳)	投与前 (0 hour) 及び投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 及び 48 時間	18	670
NRP104.201 [5.3.5.1-02]	30, 50 及び 70 mg / 1 日 1 回 1 週間反復投与	児童 ADHD 患者 (6-12 歳)	投与前 (0 hour) 及び投与後 1, 2, 3, 4.5, 6, 8, 10 及び 12 時間 (1 週間反復投与後)	14	122

[a] 中間報告（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを用いた.

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 1]

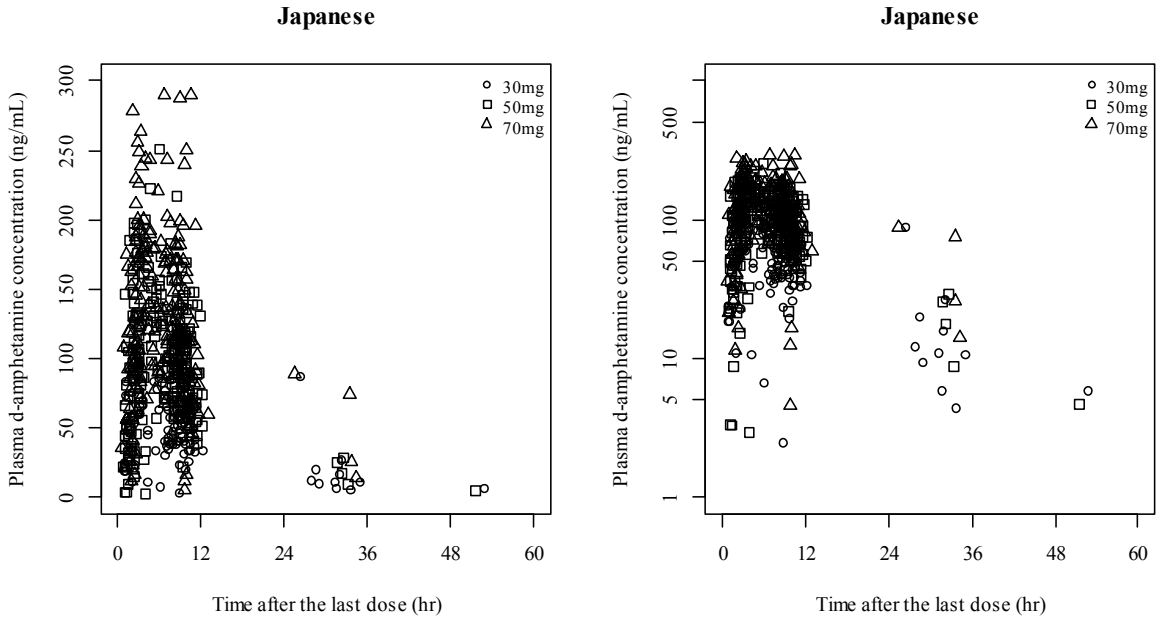
図 2.7.2.3-1　体重及び年齢のヒストグラム



左：体重，右：年齢．162 例/日本人小児．32 例/外国人児童．

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Figure 1]

図 2.7.2.3-2　母集団薬物動態解析に使用した日本人小児 ADHD 患者での血漿中 d-アンフェタミン濃度



右：片対数軸．364 点/30 mg．484 点/50 mg．517 点/70 mg.

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Figure 4]

母集団薬物動態モデルには，ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを選択した．個体間変動は指数誤差モデル，個体内変動は比例誤差モデルを用いた．

薬物動態の共変量の探索を，年齢，体重，性別及び民族 (日本人と日本人以外) を候補とし検討した．小児の薬物動態においては体重の影響が大きいと考えられるため，まず体重の影響を検討し，その後年齢及び性別の影響を検討した．薬物動態パラメータに及ぼす民族の効果はその他の共変量の効果との分離評価が困難であることから，体重，年齢及び性別の影響を検討後，民族の影響を検討した．その結果，体重と民族が CL/F の共変量に，体重がみかけの分布容積 (V/F) の共変量となり，年齢及び性別は有意な共変量とならなかった．母集団薬物動態解析で構築した最終モデルのパラメータを表 2.7.2.3-2 に示す.

表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	推定値	%RSE	パラメータ	推定値	%RSE
CL/F (L/hr)	8.96	2.1	CL/F の個体間変動 (%)	18.4	20.9
CL/F への体重の効果	0.600	10.3	V/F の個体間変動 (%)	7.9	56.2
CL/F への民族の効果	1.26	3.8	Ka の個体間変動 (%)	55.7	26.9
V/F (L)	133	2.4	ALAG の個体間変動 (%)	2.1	71.4
V/F への体重の効果	0.776	12.3	比例誤差の残差誤差 (%)	25.4	9.5
Ka (hr^{-1})	0.480	9.4			
ALAG (hr)	0.435	0.8			

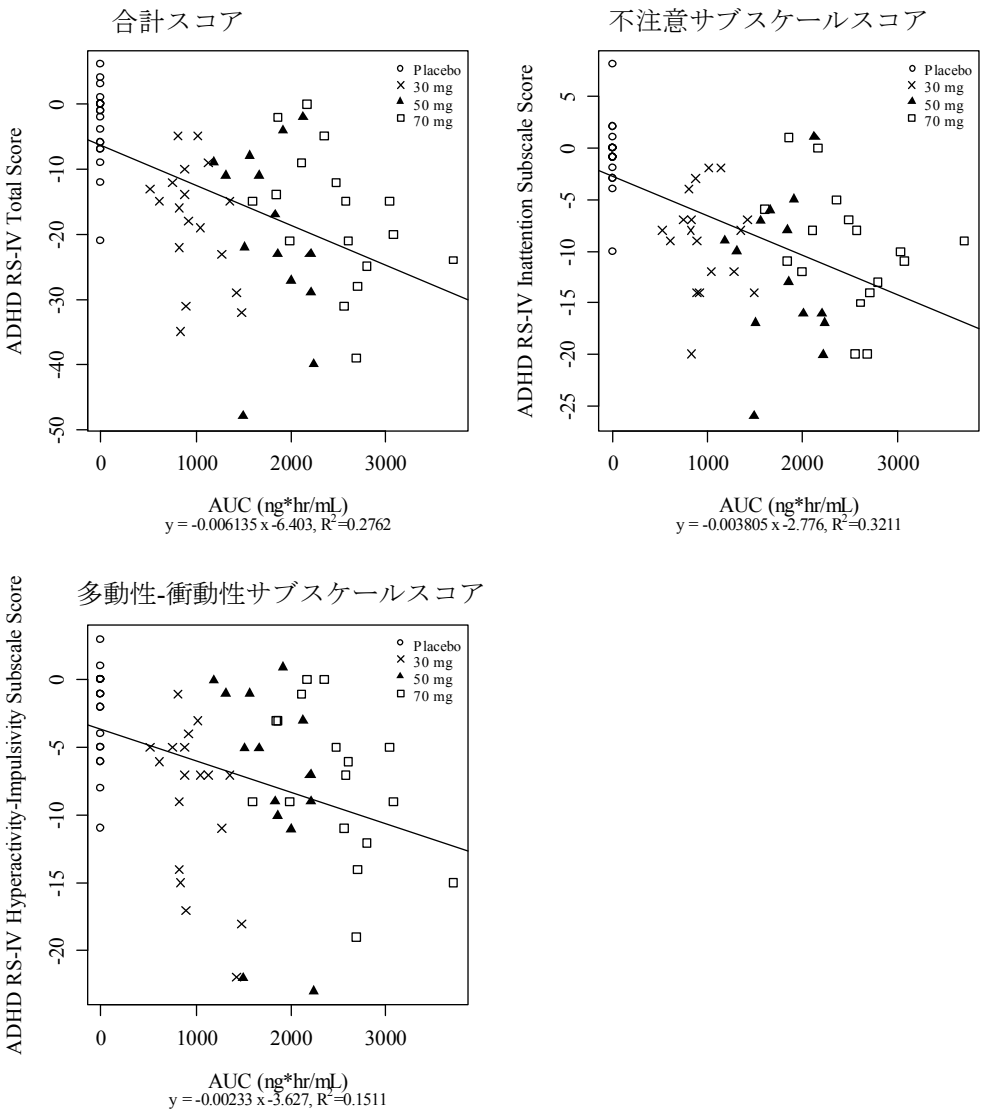
%RSE：標準誤差との相対値 (%). CL/F：みかけの全身クリアランス. V/F：みかけの分布容積.
Ka：吸収速度定数. ALAG：ラグタイム. CL/F (L/hr) = $8.96 \times (\text{体重}/34.1)^{0.600} \times 1.26^{\text{Ethnicity}}$ (Ethnicity：日本人= 0, 日本人以外 = 1). V/F (L) = $133 \times (\text{体重}/34.1)^{0.776}$.

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 6]

2.7.2.3.2 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係

国内プラセボ対照試験 (A3223) について, 個人ごとの AUC 推定値と最終評価時 (Week 4) の薬効指標との関係を図 2.7.2.3-3, 図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 に示す. 被験者個人ごとの AUC は小児 ADHD 患者での母集団薬物動態パラメータ [2.7.2.3.1 項参照] を用いてベイジアン法により推定した CL/F より算出した. その結果, ADHD-RS-IV の合計スコア, 多動性-衝動性及び不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量は, AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられた. Conners 3 日本語版保護者用のベースラインからの変化量については, 不注意サブスケールスコア, 多動性-衝動性サブスケールスコア及びその合計スコア (不注意+多動性-衝動性サブスケールスコア) について, バラツキは大きいものの AUC が高いほどスコアが減少する傾向がみられた. 素行障害及び反抗挑戦性障害サブスケールスコアに関しては AUC との明らかな相関はみられなかった. また, 子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 合計スコアのベースラインからの変化量は, どのカテゴリーにおいても AUC との明らかな相関はみられなかった.

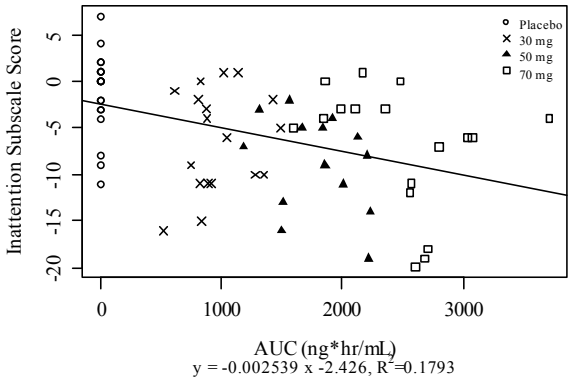
図 2.7.2.3-3　AUC 推定値と Week 4 での ADHD-RS-IV のベースラインからの変化量の相関図



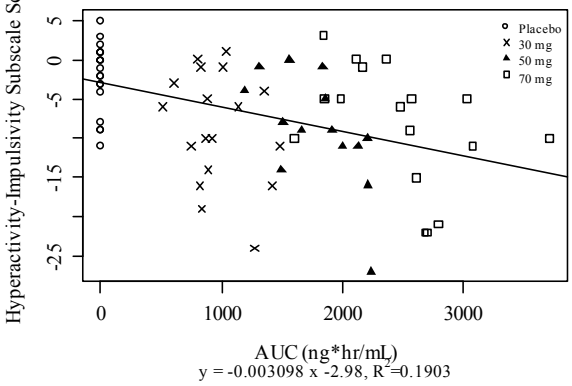
○：プラセボ，×：30 mg，▲：50 mg，□：70 mg

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

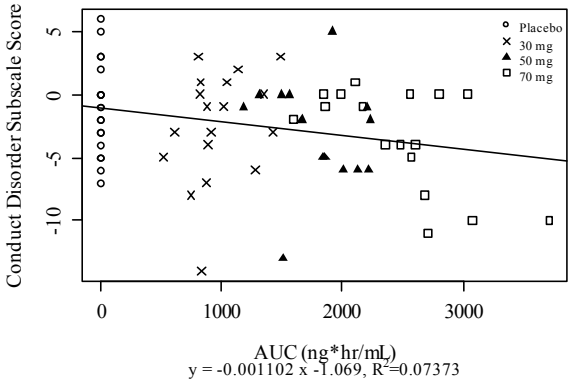
不注意サブスケールスコア



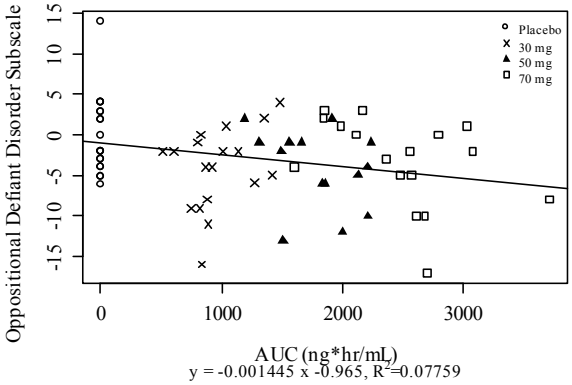
多動性-衝動性サブスケールスコア



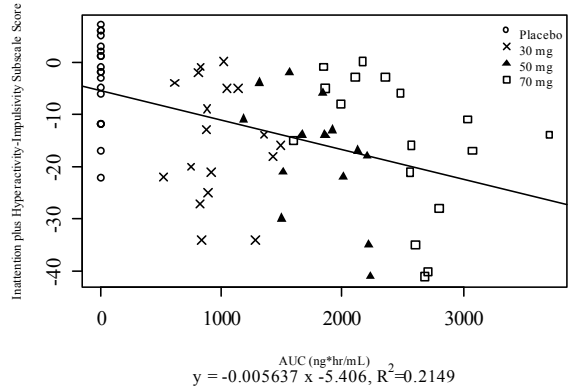
素行障害サブスケールスコア



反抗挑戦性障害サブスケールスコア

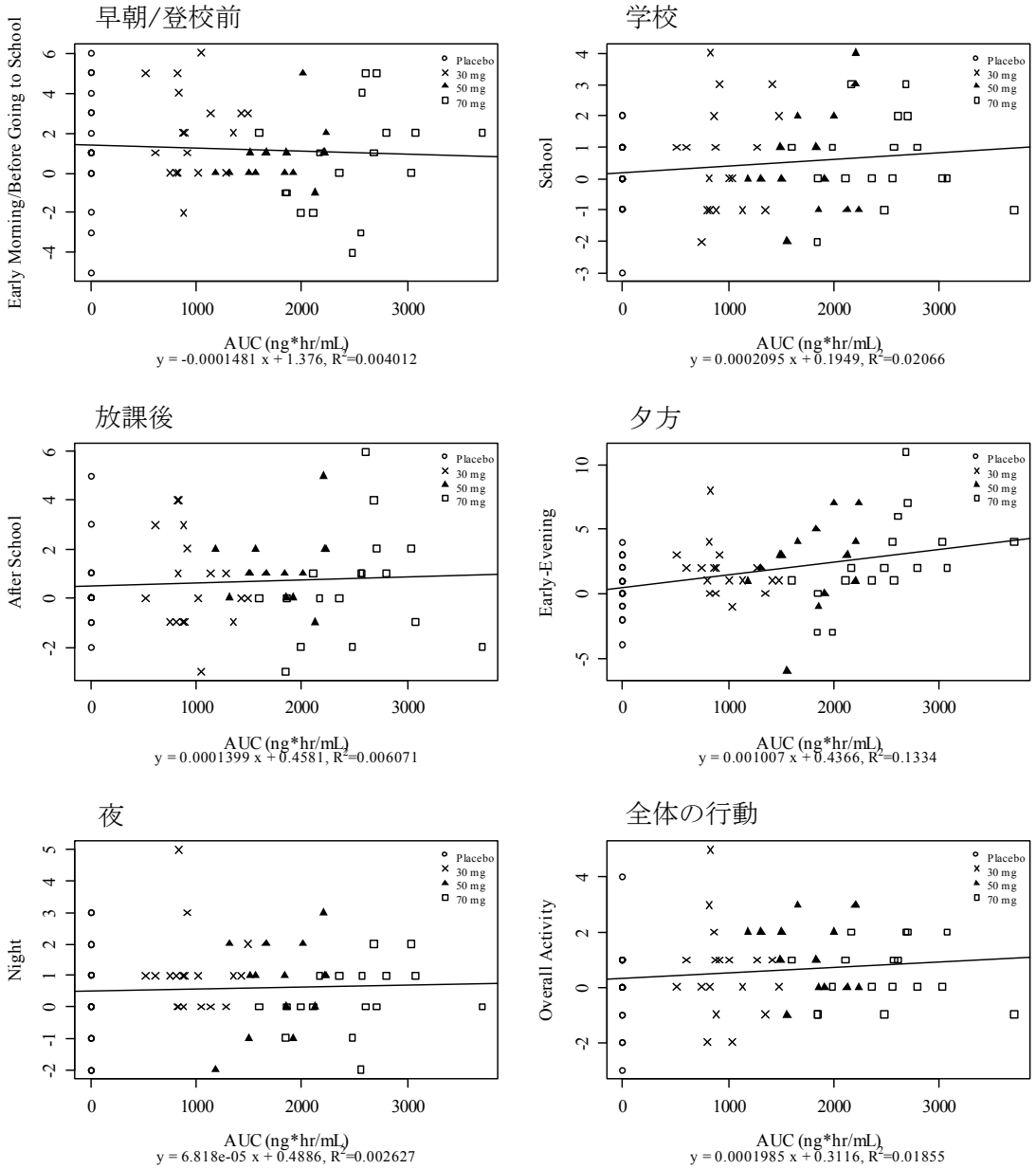


不注意+多動性-衝動性サブスケールスコア



○：プラセボ，×：30 mg，▲：50 mg，□：70 mg

図 2.7.2.3-5 AUC 推定値と Week 4 での子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 合計スコアのベースラインからの変化量の相関図



○：プラセボ，×：30 mg，▲：50 mg，□：70 mg

2.7.2.3.3 薬物動態

2.7.2.3.3.1 吸収

リスデキサンフェタミンは主に PEPT1 を介して吸収され，吸収後速やかに活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される [2.6.4.3.1.1 項参照].

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) において日本人健康成人での単回投与 (20 mg) 及び反復投与 (20，50 及び 70 mg) 後のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの

T_{max} の中央値はそれぞれ 1～1.5 時間及び 3～5 時間であった．反復投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増加した [2.7.2.2.2.1 項参照].

小児 ADHD 患者の母集団薬物動態パラメータ [2.7.2.3.1 項参照] を用い，ベイジアン法により日本人小児 ADHD 患者を対象とした国内探索試験 (A3221) 及び国内プラセボ対照試験 (A3223) での日本人小児 ADHD 患者の薬物動態パラメータを推定し，定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を算出した．用量群及び年齢群別 (6～12 歳及び 13～17 歳) に分類した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の推定値を表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に示す.

表 2.7.2.3-3　日本人小児 ADHD 患者における *d*-アンフェタミン C_{max} の推定値 (定常状態)

用量 (mg)	児童 6～12 歳 (N=60)		青少年 13～17 歳 (N=19)		小児全体 (N=79)	
	N	C_{max} (ng/mL)	N	C_{max} (ng/mL)	N	C_{max} (ng/mL)
30	16	66.7 (50.4 - 99.6)	5	47.7 (33.0 - 54.4)	21	58.0 (33.0 - 99.6)
50	18	119 (82.8 - 147)	5	77.3 (59.5 - 89.6)	23	112 (59.5 - 147)
70	26	168 (94.3 - 250)	9	118 (102 - 129)	35	157 (94.3 - 250)

中央値 (範囲).

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 7]

表 2.7.2.3-4　日本人小児 ADHD 患者における *d*-アンフェタミン $AUC_{0-\tau}$ の推定値 (定常状態)

用量 (mg)	児童 6～12 歳 (N=60)		青少年 13～17 歳 (N=19)		小児全体 (N=79)	
	N	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	N	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	N	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)
30	16	1028 (821.8 - 1487)	5	750.1 (518.3 - 883.9)	21	885.5 (518.3 - 1487)
50	18	1885 (1362 - 2278)	5	1310 (961.0 - 1500)	23	1662 (961.0 - 2278)
70	26	2669 (1599 - 3711)	9	1953 (1563 - 2144)	35	2479 (1563 - 3711)

中央値 (範囲).

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 7]

2.7.2.3.3.2 分布

d-アンフェタミンの *in vitro* ヒト血漿たん白結合率は 16.2% であった [2.6.4.4.1.1 項参照]．また，授乳中の女性でアンフェタミン投与時，乳汁中に移行することが報告されている [11].

2.7.2.3.3.3 代謝と排泄

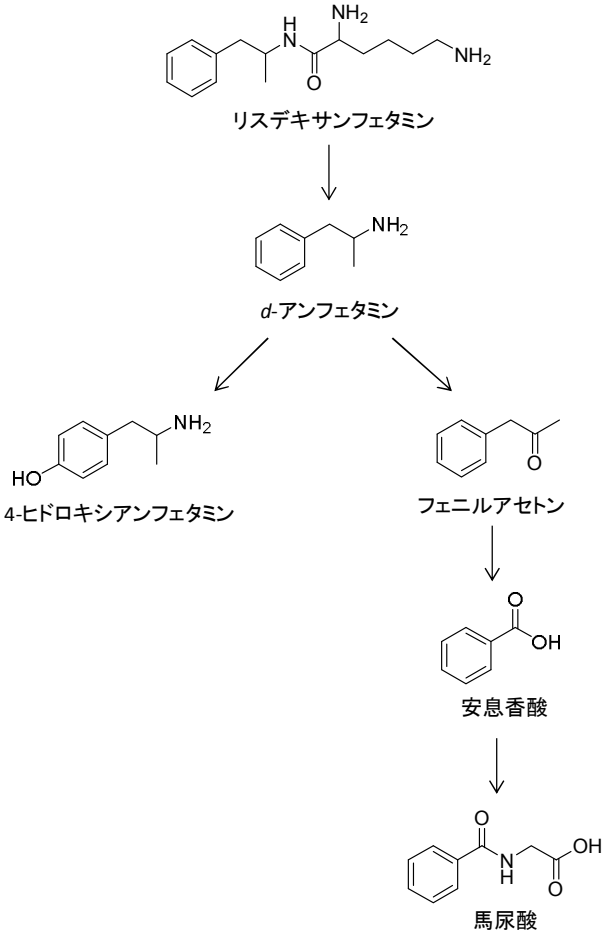
In vivo 代謝試験及び *d*-アンフェタミンの *in vitro* 代謝試験の結果より，リスデキサンフェタミンの主要な代謝経路は，活性体 *d*-アンフェタミンへの加水分解，それに続く *d*-アンフェタミンの脱アミノ反応等の酸化反応 (安息香酸の生成) 及びグリシン抱合反応 (馬尿酸の生成) であると考えられる [2.7.2.2.2.2 ，2.6.4.5.1.2 項参照]．推定されたヒトにおけるリスデキサンフェタミンの代謝経路を図 2.7.2.3-6 に示す.

外国人健康成人 6 名を対象に，^{14}C 標識した本薬を 70 mg 空腹時単回経口投与したとき，投与後 120 時間までに投与された放射能のうち 96.4%が尿中に排泄された．投与 48 時間後までの尿中に，リスデキサンフェタミンは投与量の 2.2%しか検出されず，主要な尿中代謝物として *d*-アンフェタミン及び馬尿酸がそれぞれ投与量の 41.5%及び 24.8%の割合で検出された. 加えて安

息香酸 (投与量の 2.2%) 及び未同定の代謝物 (1 種，投与量の 8.9%) が検出され，4-ヒドロキシアンフェタミンは検出されなかった．これらの結果より，ヒトにおいては吸収されたリスデキサンフェタミンの大部分が *d*-アンフェタミンへと加水分解されると推察され，続く *d*-アンフェタミンの代謝では主に脱アミノ反応が進むことが明らかとなった．糞中への排泄率は，投与後 120 時間までに投与された放射能のうち 0.3%未満とわずかであった [2.7.2.2.2.2 項参照].

リスデキサンフェタミンの加水分解に関与する酵素ついて検討した結果，肝細胞では加水分解されず，主に赤血球の可溶性画分に存在するアミノペプチダーゼが関与することが示唆された [2.6.4.5.1.1，2.6.4.5.4.5 項参照]．また，*d*-アンフェタミンの脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が，4 位水酸化反応には CYP2D6 の関与が報告されている [2.6.4.5.5 項参照].

図 2.7.2.3-6　リスデキサンフェタミンのヒトにおける推定代謝経路

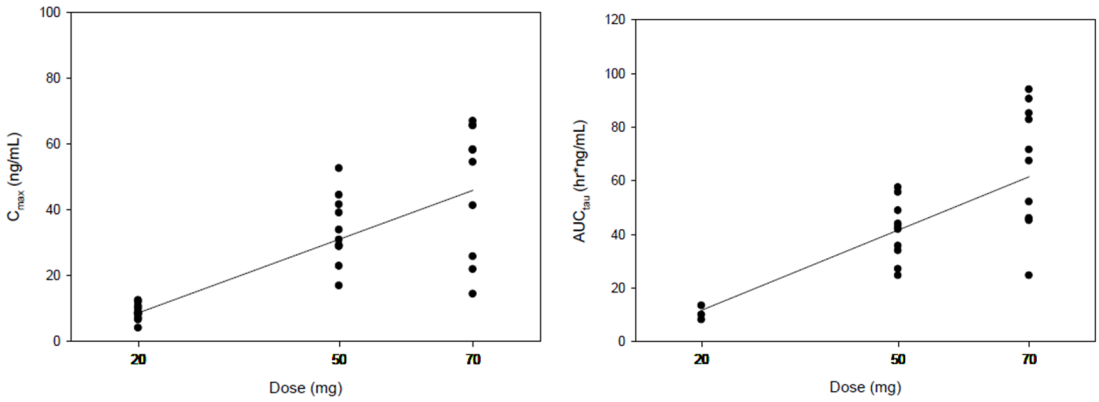


日本人健康成人に本剤 20 mg を単回投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿からの $t_{1/2,z}$ は 0.44 時間及び 9.65 時間であった．また，本剤 20 mg 単回投与時のリスデキサンフェタミンの投与量に対する尿中排泄率は 0.248%，*d*-アンフェタミンでは 43.6%であった [2.7.2.2.2.1 項参照].

2.7.2.3.3.4 用量依存性

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) で，日本人健康成人に本剤を反復投与したときのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係を図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示す．20，50 及び 70 mg (1 日 1 回反復) 投与でのリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，やや用量比以上の増加を示したが，リスデキサンフェタミンは消失が速いため，特に低用量時は各パラメータ共に適切に推定できていないと考えられる．また，定常状態における *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，用量に比例して増加した．*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ 及び CL/F は用量に関わらず一定であった [2.7.2.2.2.1 項参照].

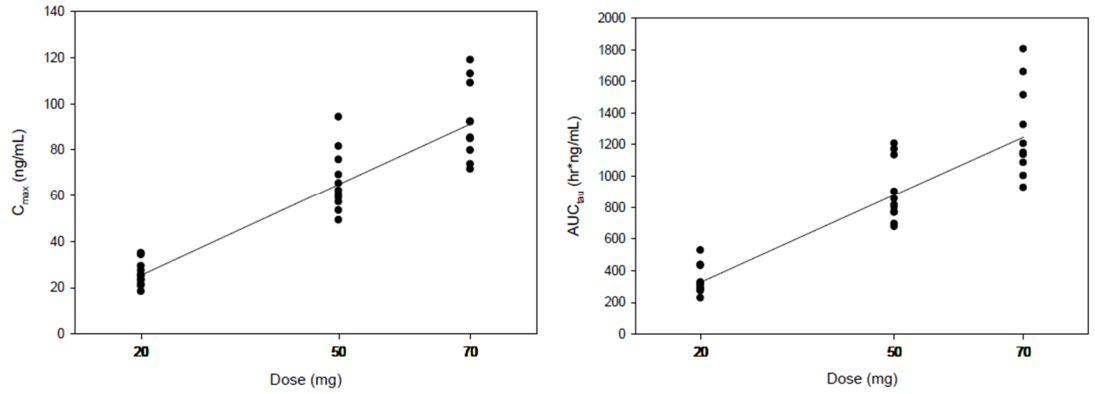
図 2.7.2.3-7　日本人健康成人における反復投与後のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係



左：C_{max}，右：$AUC_{0-\tau}$．実線：回帰曲線．

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.41，Figure 2.1.43]

図 2.7.2.3-8　日本人健康成人における反復投与後の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係



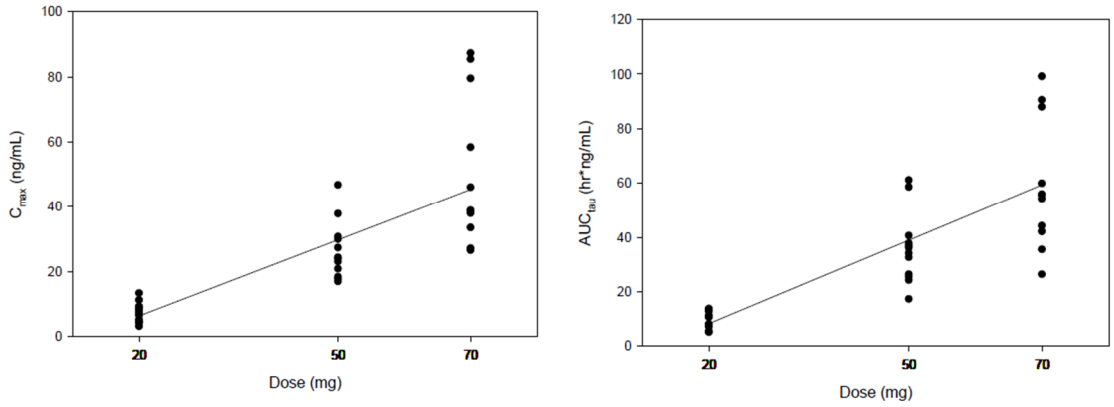
左：C_{max}，右：$AUC_{0-\tau}$．実線：回帰曲線．

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.59，Figure 2.1.61]

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) で，白人健康成人に本剤を反復投与したときのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係を図

2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-10 に示す. 20, 50 及び 70 mg (1 日 1 回反復) 投与でのリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，やや用量比以上の増加を示したが，リスデキサンフェタミンは消失が速いため, 特に低用量時は各パラメータ共に適切に推定できていないと考えられる. また，定常状態における *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は, 用量に比例して増加した. *d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ 及び CL/F は用量に関わらず一定であった [2.7.2.2.2.1 項参照].

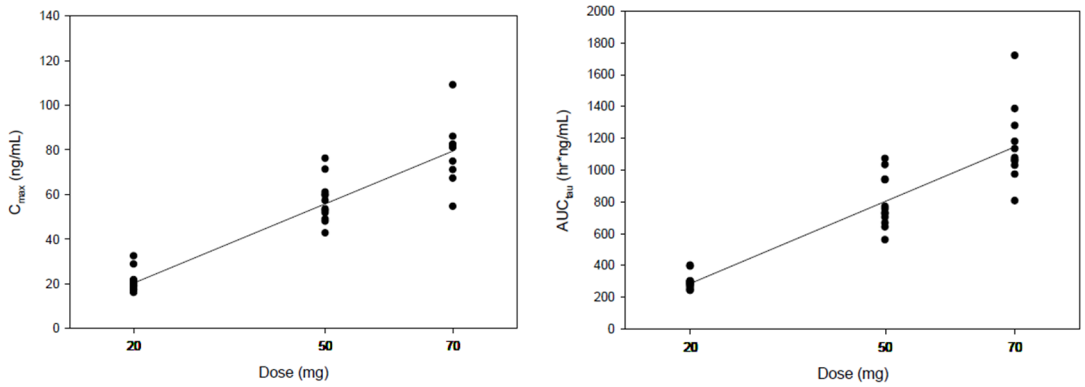
図 2.7.2.3-9　白人健康成人における反復投与後のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係



左：C_{max}，右：$AUC_{0-\tau}$．実線：回帰曲線.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.42, Figure 2.1.44]

図 2.7.2.3-10　白人健康成人における反復投与後の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係



左：C_{max}，右：$AUC_{0-\tau}$．実線：回帰曲線.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.60, Figure 2.1.62]

また，児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) で，外国人児童 ADHD 患者に本剤 30, 50 及び 70 mg を単回投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max}, AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の用量比例性について, パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した．リスデキサンフェタミンの C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} は，やや用量比以上の増加を示

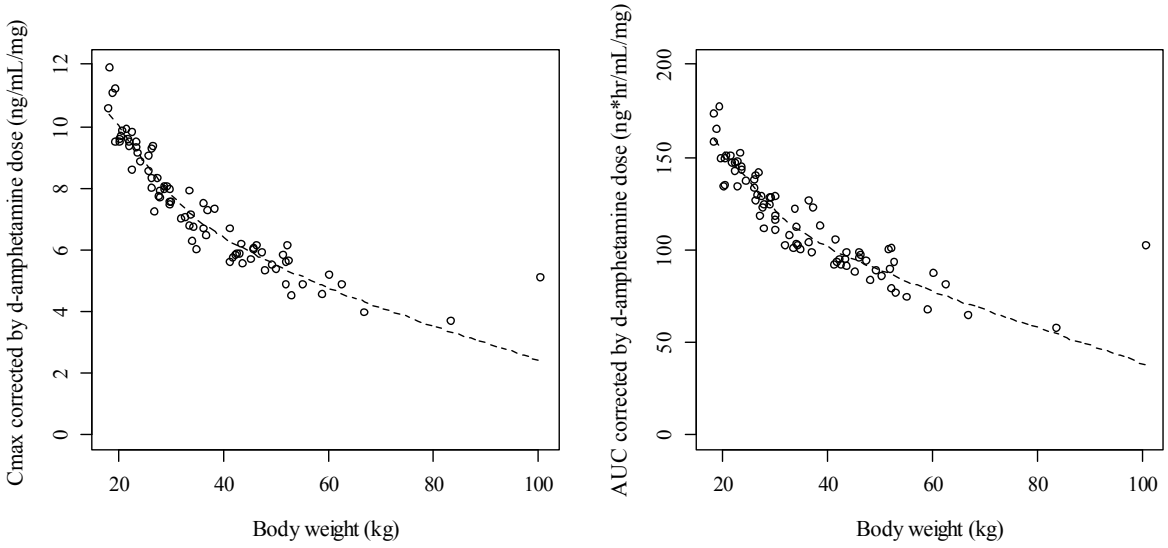
したが，リスデキサンフェタミンは消失が速いため，特に低用量投与時では各パラメータ共に適切に推定できていないと考えられる．また，*d*-アンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，用量に比例して増加した [2.7.2.2.3.5 項参照].

2.7.2.3.4 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

2.7.2.3.4.1 体重

小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果，体重が *d*-アンフェタミンの薬物動態 (CL/F 及び V/F) への影響因子であることが示された. ベイジアン法により推定した個人ごとの薬物動態パラメータから算出した日本人小児 ADHD 患者 (A3221 及び A3223 試験) の定常状態での投与量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ と体重との関係を図 2.7.2.3-11 に示す. *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は体重の増加に伴い低くなる傾向が認められた [2.7.2.3.1 項参照]. 以上より，*d*-アンフェタミンの薬物動態に体重による変動は認められるものの，本剤は各被験者での有効性及び安全性を確認しながら用量を調節して投与する薬剤であるため，体重による用量調節の必要はないと判断した．なお，国内臨床試験においても，体重による用量調節は実施せず，有効性・安全性の評価を行った.

図 2.7.2.3-11　日本人小児 ADHD 患者における 30, 50 及び 70 mg 投与時の *d*-アンフェタミン換算投与量で補正した *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC と体重の関係



曲線：Locally weighted regression (LOWESS) smoother 曲線.

2.7.2.3.4.2 年齢

小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果, 体重の影響を考慮すると, 年齢は *d*-アンフェタミンの CL/F 及び V/F に対して統計学的に有意な変動要因ではなかった．日本人小児 ADHD 患者 (A3221 及び A3223 試験) を児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～18 歳) に層別した時のベイジアン推定値による 70 mg 投与群における定常状態時の C_{max} の中央値はそれぞれ 168 及び 118 ng/mL，また，$AUC_{0\text{-}\tau}$ の中央値はそれぞれ 2669 及び 1953 ng·hr/mL であり，青少年に比べて児

童で C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は約 1.4 倍であった．小児において年齢と体重には強い相関があり，体重は本剤の薬物動態に対する影響因子であることから，年齢による影響はあると考えられるが，本剤は各被験者での有効性及び安全性を確認しながら用量を調節して投与する薬剤であるため，年齢による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.1 項参照]．なお，国内臨床試験においても，年齢による用量調節は実施せず，有効性・安全性の評価を行った．

2.7.2.3.4.3 性差

小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果, 体重の影響を考慮すると, 性別は *d*-アンフェタミンの CL/F 及び V/F に対して統計学的に有意な変動要因ではなかった．したがって，性別による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.1 項参照]．

2.7.2.3.4.4 肝機能

小児及び成人での本薬の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響は評価されていない．

リスデキサンフェタミンの活性体 *d*-アンフェタミンへの加水分解について検討した結果，ヒト肝ミクロソーム，新鮮ヒト肝細胞及びヒト各種組織ホモジネート画分の存在下では安定であったが，血液中で加水分解された [2.6.4.5.1.1，2.6.4.5.4.1 項参照]．以上より，リスデキサンフェタミンは肝臓ではなく血液中で主に代謝されることが示唆された．

また，ヒト肝細胞を用いて ^{14}C 標識した *d*-アンフェタミン硫酸塩の代謝安定性を評価した結果，試料中放射能の 91.6%が *d*-アンフェタミンであり，脱アミノ反応を経由して生成する代謝物 (安息香酸及び馬尿酸の合計：4.1%，フェニルアセトン：3.73%) と 4 位水酸化反応により生成する代謝物 (4-ヒドロキシアンフェタミン：0.66%) が検出された [2.6.4.5.1.2 項参照]．なお，4 位水酸化反応には CYP2D6 が関与し，脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が報告されている [2.6.4.5.5 項参照]．

マスバランス試験 (NRP104.106) において，^{14}C 標識した本薬 70 mg 単回投与後 120 時間までの投与量に対する放射能の尿中回収率は 96.4%であった．また，投与 48 時間後までの尿中に，リスデキサンフェタミンは投与量の 2.2%しか検出されず，尿中主代謝物として *d*-アンフェタミン及び馬尿酸がそれぞれ投与量の 41.5%及び 24.8%の割合で検出された．加えて安息香酸 (投与量の 2.2%) 及び未同定の代謝物 (1 種，投与量の 8.9%) が検出された．糞中への放射能の排泄率は，投与量の 0.3%未満であった．この結果より，*d*-アンフェタミンは投与量の 41.5%以上が尿中に排泄されると考えられ，本剤の排泄に及ぼす肝臓を介した代謝・排泄の寄与は，限定的であることが示唆された [2.7.2.2.2.2 項参照]．

以上より，リスデキサンフェタミンの活性体 *d*-アンフェタミンへの代謝は肝臓ではなく主に血液中での加水分解であり，*d*-アンフェタミンは肝臓で代謝を受けるものの，その多くは *d*-アンフェタミンのまま尿中に排泄されること，また本剤は用量を調節して投与することを踏まえ，肝機能障害による用量調節の必要はないと判断した．なお，海外で販売されており長年使用経験のあるアンフェタミンでは，肝機能障害者における注意喚起はされていない．

2.7.2.3.4.5 腎機能

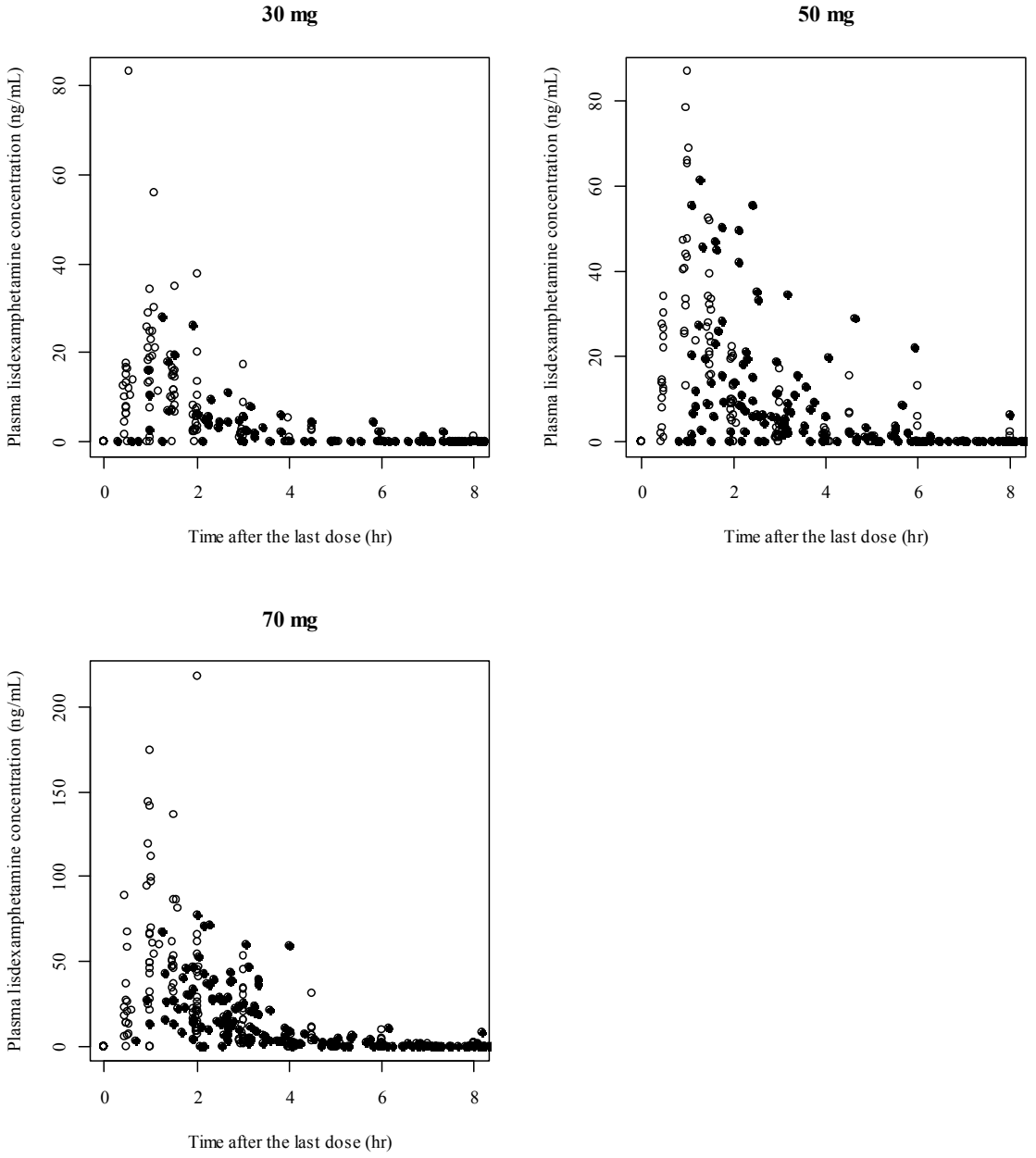
小児での本薬の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は評価されていない.

成人の腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) の結果，腎機能の低下に伴い，*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が延長し曝露は上昇したものの，腎機能正常者と軽度 (eGFR 60 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下) 及び中等度腎機能障害者 (eGFR 30 以上 59 mL/min/1.73 m^2 以下) 間で，*d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられず，これらの腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はないと判断した．一方で，腎機能正常者及び高度腎機能障害者 (eGFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m^2 以下) を対象に，本剤 30，50 及び 70 mg 投与時の定常状態の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度のシミュレーションを実施した結果, 高度腎機能障害者での 50 mg 投与時の曝露は，腎機能正常者の 70 mg 投与時の曝露に相当することが示唆され，高度腎機能障害を有する患者 (GFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m^2 以下) では，最大用量を 50 mg/日に設定することが適切と判断した．また，血液透析を要する ESRD 患者では腎機能正常者と比べて *d*-アンフェタミンの AUC が約 1.9 倍であり，更なる減量が必要であることが示唆された．本試験での血液透析を要する ESRD 患者 8 例中 7 例の eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満であったことから，GFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満である ESRD 患者においても血液透析を要する ESRD 患者と同様の注意喚起が必要であると判断した．なお，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは透析によりほとんど除去されない [2.7.2.2.4 項参照].

2.7.2.3.4.6 民族差

日本人小児 ADHD 患者における国内探索試験 (A3221)，国内継続長期試験 (A3222)，国内プラセボ対照試験 (A3223)，国内長期試験 (A3231)，外国人児童 ADHD 患者における児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) 及び海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) で得られた血漿中リスデキサンフェタミン濃度を投与量ごとに図 2.7.2.3-12 に示す．リスデキサンフェタミンは吸収後速やかに *d*-アンフェタミンに加水分解され，血漿中からの消失が速く，反復投与による蓄積が認められない [2.7.2.2.2.1 項参照] ことから，単回投与時と反復投与時の血漿中濃度を同一の図に示した．日本人小児 ADHD 患者では，リスデキサンフェタミンの T_{max} である 1 時間前後の濃度ポイントが少ないものの，民族による大きな違いは認められなかった．また，小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果，体重の影響を考慮した上で，民族の違い (日本人及び日本人以外) は *d*-アンフェタミンの CL/F に対して統計学的に有意な共変量となったものの, 日本人小児患者と比較して外国人児童患者での CL/F は 1.26 倍程度であり，臨床的に意味のある差は認められなかった．また，ベイジアン法により推定した日本人児童 ADHD 患者 (6～12 歳) 個人ごとの 30，50 及び 70 mg 投与時の定常状態での *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を表 2.7.2.3-5 に示す．同じ表に，外国人児童 ADHD 患者 (6～12 歳) における 30，50 及び 70 mg 反投投与時の C_{max} (NRP104.201 試験) 及び単回投与時の AUC_{0-inf} (NRP104.103 試験) を示す．日本人児童 ADHD 患者及び外国人児童 ADHD 患者の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC はほぼ同様の値を示し，民族間での薬物曝露量に大きな差はないことが示唆された．以上より，小児 ADHD 患者でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的に意味のある民族差はないと判断した [2.7.2.3.1 項参照].

図 2.7.2.3-12 日本人小児 ADHD 患者及び外国人児童 ADHD 患者における単回投与及び反復投与後の血漿中リスデキサンフェタミン濃度



●：日本人小児 ADHD 患者，○：外国人児童 ADHD 患者

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 2.1.4，2.1.5，2.1.6，添付資料 5.3.5.1-02 page 29-31 (PK Report)，添付資料 5.3.3.5-01 Figure 3]

表 2.7.2.3-5　日本人児童 ADHD 患者と外国人児童 ADHD 患者における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

	投与量 (mg)	N	日本人児童 ADHD 患者 [a]	N	外国人児童 ADHD 患者 [b]
C_{max} (ng/mL)	30	16	66.7 (50.4-99.6)	3	69.8 (33.6)
	50	18	119 (82.8-147)	3	88.6 (36.2)
	70	26	168 (94.3-250)	8	155 (31.4)
AUC (ng·hr/mL) [c]	30	16	1028 (821.8-1487)	16	844.6 (116.7)
	50	18	1885 (1362-2278)	17	1510 (241.6)
	70	26	2669 (1599-3711)	17	2157 (383.3)

[a] 中央値 (範囲).
[b] 算術平均値 (標準偏差). C_{max} は NRP104.201 試験結果より引用．AUC は NRP104.103 試験結果より引用.
[c] 日本人児童 ADHD 患者は定常状態時の $AUC_{0-\tau}$．外国人児童 ADHD 患者は単回投与時の AUC_{0-inf}.
[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 2.1.7，2.1.8，2.1.9，添付資料 5.3.5.1-02 page 110-112 (PK Report)，添付資料 5.3.3.5-01 Table 7]

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121 試験) における本剤 20 mg 単回及び 20, 50 及び 70 mg 反復投与で，日本人及び白人健康成人のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を比較した．日本人及び白人健康成人における 20 mg 単回投与時及び 20，50 及び 70 mg 反復投与時のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ比較を表 2.7.2.3-6 に示す．単回投与時のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は日本人でわずかに高い傾向がみられたものの (C_{max}：約 1.36 倍，AUC_{0-inf}：約 1.31 倍)，AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の信頼区間は 1 を含んでおり，白人と日本人健康成人の間で大きな差は認められなかった．反復投与時でも同様に $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の信頼区間は 1 を含んでおり，両民族間の曝露は概ね同程度であった．なお，単回投与時及び反復投与時において，体重補正した CL/F は日本人と白人健康成人で同程度であり，T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ についても同程度であった．

表 2.7.2.3-6　日本人及び白人健康成人におけるリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

用量	パラメータ	幾何平均値		日本人/白人 幾何平均値の比 (90%信頼区間)
		日本人	白人	
20 mg 単回	C_{max} (ng/mL)	8.16	5.99	1.364 (1.1, 1.691)
日本人 (n=12)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	11.99 [a]	9.15 [b]	1.309 (0.897, 1.912)
白人 (n=15)	CL/F (L/hr)	1669 [a]	2185 [b]	0.764 (0.523, 1.115)
	CL/F (L/hr/kg)	27.58 [a]	32.47 [b]	0.849 (0.536, 1.346)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	0.44 [a]	0.40 [b]	1.097 (1.005, 1.198)
20 mg 反復	C_{max} (ng/mL)	8.47	6.51	1.3 (1, 1.689)
日本人 (n=11)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	10.27 [c]	8.66 [d]	1.186 (0.76, 1.851)
白人 (n=14)	CL/F (L/hr)	1947 [c]	2310 [d]	0.843 (0.54, 1.315)
	CL/F (L/hr/kg)	32.97 [c]	31.88 [d]	1.034 (0.741, 1.444)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	0.39 [c]	0.45 [d]	0.861 (0.673, 1.1)
50 mg 反復	C_{max} (ng/mL)	32.13	25.25	1.272 (1.015, 1.594)
日本人 (n=11)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	40.02	33.78	1.185 (0.941, 1.491)
白人 (n=12)	CL/F (L/hr)	1249	1480	0.844 (0.671, 1.062)
	CL/F (L/hr/kg)	19.98	20.28	0.985 (0.807, 1.202)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	0.46	0.49	0.927 (0.815, 1.054)
70 mg 反復	C_{max} (ng/mL)	42.21	46.44	0.909 (0.626, 1.32)
日本人 (n=10)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	61.44	54.90	1.119 (0.818, 1.532)
白人 (n=11)	CL/F (L/hr)	1139	1275	0.893 (0.653, 1.223)
	CL/F (L/hr/kg)	18.25	16.97	1.076 (0.818, 1.414)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	0.51	0.51	0.996 (0.84, 1.181)

[a] 3 例. [b] 4 例. [c] 3 例. [d] 8 例.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.20, 2.1.21]

日本人及び白人健康成人における 20 mg 単回投与時及び 20, 50 及び 70 mg 反復投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-7 に示す. 単回投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は日本人でわずかに高い傾向が認められ (C_{max}：約 1.34 倍, $AUC_{0\text{-}inf}$：約 1.23 倍), 反復投与時では, C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限が 1 を上回ったものの幾何平均値の比はほぼ 1 に近かった. また, $AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何平均値の比の信頼区間は 1 を含んでおり, 両民族間で曝露に大きな差は認められなかった. なお, 体重補正した CL/F は白人及び日本人で同程度であった. また, *d*-アンフェタミンの T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ は日本人と白人健康成人で同程度であり, CL_R は体重補正の有無にかかわらず日本人と白人健康成人の間に差は認められなかった.

本試験では日本人と白人被験者の間で体重の差が認められており, 日本人被験者の平均体重 (62.3 kg) は白人被験者 (75.2 kg) より約 13 kg (約 17%) 軽かった. *d*-アンフェタミンの体重補正した CL/F 及び CL_R, また, T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ は日本人と白人で同程度であり, 日本人で曝露量 (C_{max} 及び AUC) がわずかに高い傾向が認められた原因は, 体重に基づくものであると考えられる.

以上より, 健康成人でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的に意味のある民族差はないと判断した.

表 2.7.2.3-7　日本人及び白人健康成人における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

用量	パラメータ	幾何平均値		日本人/白人 幾何平均値の比 (90%信頼区間)
		日本人	白人	
20 mg 単回	C_{max} (ng/mL)	20.91	15.57	1.343 (1.204, 1.499)
日本人 (n=12)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	342.3	279.3 [a]	1.226 (1.084, 1.385)
白人 (n=15)	CL/F (L/hr)	58.44	71.62 [a]	0.816 (0.722, 0.922)
	CL/F (L/hr/kg)	0.94	0.97 [a]	0.976 (0.844, 1.13)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	9.55	9.91 [a]	0.964 (0.85, 1.093)
	CL_R (mL/hr)	9223	10390 [a]	0.888 (0.754, 1.045)
	CL_R (mL/hr/kg)	148.7	140.1 [a]	1.062 (0.892, 1.265)
20 mg 反復	C_{max} (ng/mL)	25.33	20.37	1.243 (1.085, 1.423)
日本人 (n=11)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	326.1	288.5	1.13 (0.985, 1.298)
白人 (n=14)	CL/F (L/hr)	61.33	69.33	0.885 (0.77, 1.016)
	CL/F (L/hr/kg)	0.98	0.93	1.049 (0.911, 1.209)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	9.22	9.61	0.96 (0.851, 1.083)
50 mg 反復	C_{max} (ng/mL)	65.00	56.15	1.158 (1.019, 1.315)
日本人 (n=11)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	872.0	778.6	1.12 (0.968, 1.296)
白人 (n=12)	CL/F (L/hr)	57.34	64.22	0.893 (0.772, 1.033)
	CL/F (L/hr/kg)	0.92	0.88	1.042 (0.881, 1.232)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	10.10	10.10	1 (0.867, 1.153)
70 mg 反復	C_{max} (ng/mL)	90.78	78.17	1.161 (1.019, 1.324)
日本人 (n=10)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	1253	1132	1.106 (0.945, 1.294)
白人 (n=11)	CL/F (L/hr)	55.88	61.81	0.904 (0.773, 1.058)
	CL/F (L/hr/kg)	0.90	0.82	1.088 (0.914, 1.296)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	9.62	10.65	0.904 (0.808, 1.011)

[a] 14 例

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 13, 14]

2.7.2.3.5 薬物相互作用

2.7.2.3.5.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する阻害能は低く，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対する誘導能も低かった [2.6.4.7.1，2.6.4.7.2，2.6.4.9.3 項参照]．また，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは，P-gp を介した輸送を阻害しないことが示された [2.6.4.7.3 項参照]. リスデキサンフェタミンの OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，NTCP，PEPT1 及び PEPT2 に対する阻害能は低いあるいは認められず，*d*-アンフェタミンによる BCRP，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害能も低いあるいは認められなかった [2.6.4.7.4.1，2.6.4.7.4.3，2.6.4.9.3 項参照]．以上の結果より，臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤をこれら CYP 及びトランスポーターの基質となる医薬品と併用した場合に，併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる．

外国人健康成人に本剤 70 mg と CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 及び CYP3A の選択的基質 (それぞれカフェイン，デキストロメトルファン，オメプラゾール及びミダゾラム) であるプローブ薬剤をカクテルとして併用投与したところ，単独投与時に比べミダゾラム及びカフェインの薬物動態に変化は認められず，本剤併用による CYP1A2 及び CYP3A 活性への影響は認められないことが示唆された．また，デキストロメトルファンの C_{max} は約 18%増加したがその差は大

きくなく，AUC に変化は認められず，本剤投与による CYP2D6 活性への影響は小さいことが示唆された．一方で，オメプラゾールの AUC には変化は認められなかったものの C_{max} は約 31%減少し，本剤投与により CYP2C19 活性又はオメプラゾールの吸収のいずれかに影響を及ぼす可能性が示唆された [2.7.2.2.5.4 項参照].

2.7.2.3.5.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果，リスデキサンフェタミンは主に赤血球の可溶性画分に存在するアミノペプチダーゼによって加水分解され，*d*-アンフェタミンに加水分解されることが示唆された [2.6.4.5.4.5 項参照].

d-アンフェタミンは主に脱アミノ反応を経て馬尿酸や安息香酸に代謝され，また，一部 4 位水酸化反応でも代謝されることが報告されている [2.6.4.5.1.2 項参照]．なお，4 位水酸化反応には CYP2D6 の関与が，脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が報告されている [2.6.4.5.5 項参照].

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは P-gp の基質ではないため，臨床において本剤を P-gp の阻害薬及び誘導薬と併用した場合に，リスデキサンフェタミンの経口吸収性及び *d*-アンフェタミンの中枢移行性が変動する可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.3，2.6.4.9.3 項参照]. また，*d*-アンフェタミンは，OAT1 及び OAT3 の基質ではないものの，近位尿細管に発現する OCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された．ただし，*d*-アンフェタミンの腎クリアランスに占める糸球体濾過の割合は大きく，*d*-アンフェタミンの排泄に対する尿細管分泌の寄与は限定的であると考えられることから，臨床において本剤を OCT2，MATE1 又は MATE2-K の阻害剤と併用した場合にも，*d*-アンフェタミンの曝露が大きな影響を受ける可能性は低いと推察している [2.6.4.7.4.2，2.6.4.9.3 項参照].

本剤 50mg とプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール 40 mg を併用したとき，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった．この結果より，本剤の薬物動態は胃内の pH による影響を受けないことが示唆された [2.7.2.2.5.1 項参照].

2.7.2.3.5.3 臨床併用される薬物との相互作用

本剤 50 mg とグアンファシン塩酸塩 (インチュニブ) 4 mg (グアンファシンとして) を併用した場合，グアンファシンの C_{max} は約 19%増加したが，グアンファシンの AUC，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC には変化がなく，両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった [2.7.2.2.5.2 項参照].

本剤 70 mg とベンラファキシン塩酸塩 (イフェクサー) 225 mg (ベンラファキシンとして) を併用したとき，ベンラファキシンの C_{max} は約 10%，$AUC_{0-\tau}$ は約 13%増加し，また，ベンラファキシンの活性代謝物である ODV の C_{max} は約 9%，$AUC_{0-\tau}$ は約 17%減少した．一方で，ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$，また，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ には変化がなく，両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.2.2.5.3 項参照].

2.7.2.3.6 薬力学作用

2.7.2.3.6.1 薬物嗜好性

中枢刺激薬乱用歴のある健康成人を対象に本薬とアンフェタミン遊離塩基の含量が同等の用量となる *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与し，本薬の薬物嗜好性を検討した．その結果，投与ルート（経口投与及び静脈内投与）に関わらず *d*-アンフェタミン硫酸塩と比較して本薬の Liking score は低く，乱用の可能性は低いことが示された [2.7.2.2.6.1 ，2.7.2.2.6.2 及び 2.7.2.2.6.3 項参照].

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 心電図への影響

(1) 非臨床試験結果

安全性薬理試験において，ホールセルパッチクランプ法により本薬及び *d*-アンフェタミンの Human ether-à-go-go-related gene (hERG) チャネル電流（テールピーク電流）を測定し，薬物適用前後での電流の抑制率を算出した．その結果，本薬 50 µg/mL 適用群における hERG チャネル電流抑制率は 8.3%であり，媒体対照群に対して有意な抑制を示さなかった．一方，*d*-アンフェタミン硫酸塩 5，15 及び 50 µg/mL 適用群における hERG チャネル電流抑制率は，それぞれ 16.3%，28.4%及び 47.7%を示し，50 µg/mL 適用群において有意な抑制が認められたが電流抑制率は 50%に達しておらず，25%阻害濃度（IC_{25}）は 31 µg/mL であった [2.6.2.4.2.1 項参照]．なお，日本人小児 ADHD 患者（6～17 歳）における最大投与量（70 mg/日）投与時の推定された *d*-アンフェタミンの C_{max} の最大値は 250 ng/mL [2.7.2.3.3.1 項参照] であり，*d*-アンフェタミンのヒト血漿タンパク結合率 16.2% [2.6.4.4.1.1 項参照] で補正した最大血漿中非結合型濃度（209.5 ng/mL）とこの IC_{25} の間には，約 148 倍の解離が認められる．

Tontodonati らは，ビーグルイヌを用いて神経行動学的及び心血管系に対する影響について同時評価した中で，覚醒下の 4 例の雄性イヌに *d*-アンフェタミン硫酸塩を 0（対照群），0.25，0.75 及び 1.5 mg/kg の用量で，少なくとも各 3 日間の投与間隔を設けて，漸増単回経口投与し，血圧，心拍数，心電図，体温，活動量及び一般症状を投与後 24 時間まで観察した [12]．その結果，*d*-アンフェタミン硫酸塩は用量依存的な血圧上昇を示すと共に，心筋収縮性の指標となる QA 間隔を短縮させた．心拍数の上昇は，1.5 mg/kg の投与群のみで認められた．イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験（本薬 15→12 mg/kg/日，*d*-アンフェタミン硫酸塩 4→2.4 mg/kg/日まで：いずれも雌は 2 日，雄は 3 日目以降減量）[2.6.6.3.3 項参照] 及び幼若イヌにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（本薬 12 mg/kg/日まで）[2.6.6.6.6 項参照] において，心電図の異常は認められていない．イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（本薬 1，3，8 mg/kg/日）の心電図検査において，統計的に有意ではないが，3 及び 8 mg/kg/日投与群で心拍数の低下が認められた．また，8 mg/kg/日投与群の雌雄において QT 間隔及び QTc の有意な延長が認められた [2.6.6.3.5 項参照]．心拍数の低下は *d*-アンフェタミンの薬理作用である血圧上昇に対する反射と考えられる．また，39 週において 8 mg/kg/日投与群に認められた QTc の変化は，背景値と比較して+5.96%，群の前値より+6.41%と軽度であり，統計学的に有意であった．しかしながら，Japanese PRODACT study [CTD 4.3-32 参照] で生物学的に重要な懸念と考えられる *in vivo*

無麻酔下イヌモデルにおける薬物誘発性の 10%以上の QTc 延長変化より低値であることから，この変動値の生物学的な意義は低く，臨床における重要性はないと考えられる．量的心電図パラメータの変化は休薬期間中に認められず，可逆性であった．

(2) 国内外臨床試験における心電図 QT/QTc 間隔

QT 間隔は，Bazett 補正では心拍数が高い場合に過剰に補正されるため，小児不整脈の診断・治療ガイドライン [13] で，心拍数の早い小児での QT 間隔補正には Fridericia 補正を採用するよう勧められている．国内プラセボ対照試験 (A3223) の最終評価時の QTcF のベースラインからの平均変化量は，30 mg 群で−3.81 msec，50 mg 群で−0.59 msec，70 mg 群で 1.87 msec，プラセボ群で−0.61 msec であり，いずれの投与群でも大きな変化はみられなかった．また，投与開始後のいずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えたのは，50 mg 群及び 70 mg 群の各 1 例であり，450 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった．ベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった．

国内非対照試験の最終評価時の QTcF のベースラインからの平均変化量は，短期投与の国内探索試験 (A3221) では 1.78 msec，国内長期投与試験 [国内継続投与試験 (A3222) 及び国内長期試験 (A3231) の併合] では−4.24 msec であり，大きな変化はみられなかった．また，投与開始後のいずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えたのは，国内探索試験で 3 例 (9.4%)，国内長期投与試験で 12 例 (7.4%) であったが，450 msec を超えた被験者はみられなかった．また，ベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者は，国内探索試験で 4 例 (12.5%)，国内長期投与試験で 8 例 (4.9%) であったが，変化量が 60 msec を超えた被験者はみられなかった．国内長期投与試験では，有害事象として，心電図 QT 延長が 1.2% (2/172 例) に発現した．

児童を対象とした海外第 3 相プラセボ対照試験(NRP104.301) の最終評価時の QTcF のベースラインからの平均変化量は，30 mg 群で 2.13 msec，50 mg 群で 0.35 msec，70 mg 群で 2.11 msec，プラセボ群で−0.18 msec であり，プラセボと比較して本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められたが，臨床的に意味のある変化ではなく，用量反応の関係を示す所見は認められなかった．また，青年を対象とした海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305) の最終評価時の QTcF のベースラインからの平均変化量は，30 mg 群で 3.3 msec，50 mg 群で 0.9 msec，70 mg 群で−0.1 msec，プラセボ群で 2.8 msec であり，本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と同程度であった．

児童及び青少年を対象とした海外長期投与試験 (NRP104.302 及び SPD489-306) の QTcF のベースラインからの平均変化量は，1.4 msec 及び 1.8 msec であり，プラセボ対照試験と同程度であった．

EU 申請時に終了していた第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306) で，QT 間隔延長関連の有害事象は本剤群で 14 例 (児童 8 例, 青少年 6 例), プラセボ群で 2 例 (児童 1 例, 青少年 1 例) に発現した．大半の例で，440 msec を超える QTcB 値，又は 30 msec を超えるベースラインからの QTcB 変化量に限られた ECG 所見を認めたために，有害事象 (MedDRA 基本語：心電図 QT 延長) として報告されている．QT 間隔延長の有害事象が報告された本剤投与群の 14 例はすべ

て，QTcF が 450 msec 未満であった [2.7.4.4.3 参照].

以上の結果から，本剤 70 mg/日までの投与で，臨床的に問題となる QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと考えた.

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (リスデキサンフェタミンの薬物動態)

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	リスデキサンフェタミンの薬物動態学的パラメータ算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
SPD489-121 (米国)	20 mg カプセル/ 3093489 50 mg カプセル/ 3093534 70 mg カプセル/ 3093545	安全性, 忍容性, 薬物動態	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	15 (11/4) /12	日本人健康成人 (39.2, 23 - 52)	20 mg (単回)	8.52 (2.63)	1 (1，1.5)	12.35 (3.81)	0.44 (0.01)	1715.7 (473.46)	5.3.3.1-01
						20 mg (反復)	8.82 (2.44)	1 (1，1.5)	10.5 (2.69) [b]	0.4 (0.13)	1988.41 (489.32)	
						50 mg (反復)	33.58 (10.19)	1 (1，2)	41.32 (10.52) [b]	0.46 (0.07)	1293.01 (370.73)	
						70 mg (反復)	47.27 (19.94)	1.5 (1，3)	65.89 (23.09) [b]	0.51 (0.09)	1246.47 (636.7)	
				19 (13/6) /15	白人健康成人 (37.1，22 - 54)	20 mg (単回)	6.32 (2.21)	1 (1，4)	9.3 (1.92)	0.4 (0.03)	2219.84 (454.15)	
						20 mg (反復)	7.07 (2.96)	1 (0.5，2)	9.21 (3.3) [b]	0.46 (0.07)	2465.62 (967.26)	
						50 mg (反復)	26.44 (8.84)	1.5 (1，2)	35.83 (13.04) [b]	0.5 (0.09)	1570.13 (575.34)	
						70 mg (反復)	50.79 (23.07)	1 (1，1.5)	59.14 (23.68) [b]	0.53 (0.15)	1376.96 (580.77)	
NRP104.106 (米国)	液剤/050422 (^{14}C 標識体)	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	6 (3/3) /6	外国人健康成人 (36.7，22 - 52)	70 mg 液剤	58.2 (28.1)	1.00 (0.50, 4.00)	67.04 (18.94)	0.47 (0.16)	-	5.3.3.1-02
NRP104.103 (米国)	30 mg カプセル/ 3040824 50 mg カプセル/ 3040827 70 mg カプセル/ 3040830	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー	18 (10/8) /17	外国人児童 ADHD 患者 (9.6，6.0 - 12.0)	30 mg	21.9 (5.97)	0.99 (0.48, 1.12)	27.88 (9.294)	0.50 (0.19)	-	5.3.3.2-01
						50 mg	46.0 (20.7)	0.97 (0.92, 1.18)	57.90 (21.03)	0.60 (0.44)	-	
						70 mg	89.5 (38.5)	1.02 (0.93, 1.55)	108.9 (50.46)	0.51 (0.19)	-	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	リスデキサンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
NRP104.201 (米国)	30 mg カプセル/ 3041016R 50 mg カプセル/ 3041017R 70 mg カプセル/ 3041018R	有効性, 安全性	【用量調節期】非盲検, 用量調節 【二重盲検期】プラセボ及び実薬対照, 二重盲検, 3 期クロスオーバー	52 (33/19) /14	外国人児童 ADHD 患者 (9.1, 6.0-12.0)[c]	30 mg	21.3 (16.0)	2.00 (2.00, 2.00)	42.24 (18.60) [d]	1.25 (0.86)	-	5.3.5.1-02
						50 mg	14.9 (2.54)	3.00 (3.00, 4.50)	44.15 (12.76) [d]	1.87 (0.84)	-	
						70 mg	70.1 (60.4)	2.00 (1.00, 3.00)	141.4 (55.52) [d]	1.07 (0.60)	-	
SPD489-120 (米国)	30 mg カプセル/ 3108768	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	40 (23/17) /40	外国人腎機能正常者 (61.8, 49 - 68)	30 mg	15.7 (3.3)	1.0 (1.0, 1.5)	23.7 (3.9)	0.5 (0.1)	17.0 (2.6) [e]	5.3.3.3-01
					外国人軽度腎機能障害者 (63.4，48 - 72)	30 mg	16.0 (10.5)	1.0 (0.5, 1.5)	31.4 (24.5)	0.7 (0.3)	19.3 (16.1) [e]	
					外国人中等度腎機能障害者 (66.0，53 - 76)	30 mg	12.8 (3.7)	1.0 (1.0, 1.1)	17.9 (6.4)	0.7 (0.1)	20.4 (4.7) [e]	
					外国人高度腎機能障害者もしくは血液透析を要しない外国人 ESRD 患者 (65.9, 53 - 76)	30 mg	13.9 (9)	1.3 (1.0, 3.0)	28.6 (6.4)	0.6 (0.2)	13.0 (2.9) [e]	
					血液透析を要する外国人 ESRD 患者 (51.1，40 - 65)	30 mg 透析前投与	60.7 (120.3)	1.0 (1.0, 1.5)	24.0 (2.8)	0.7 (0.3)	13.1 (1.7) [e]	
						30 mg 透析後投与	37.7 (71)	1.0 (1.0, 48)	-	-	-	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)		投与	リスデキサンフェタミンの薬物動態学的パラメータ算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
								C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
NRP104.A01 (米国)	30 mg カプセル/ 3041016R 50 mg カプセル/ 3041017R 70 mg カプセル/ 3041018R	安全性, 忍容性	プラセボ及び実薬対照, 単盲検，無作為化	12 (12/0) /12	中枢刺激薬乱用歴のある外国人健康成人 (43.0, 29.0 - 52.0)	コホート 1	30 mg	11.3 (2.18)	1.48 (1.45, 1.55)	18.64 (5.428)	0.68 (0.25)	-	5.3.5.4-01
							50 mg	27.0 (12.2)	1.25 (1.00, 1.63)	33.06 (9.657)	0.55 (0.07)	-	
							70 mg	40.5 (16.0)	1.75 (1.00, 2.00)	59.75 (22.33)	0.64 (0.16)	-	
							100 mg	53.4 (28.4)	1.51 (0.98, 1.53)	77.64 (35.80)	0.58 (0.17)	-	
						コホート 2	50 mg	19.0 (13.3)	0.99 (0.97, 1.45)	35.88 (7.745)	0.69 (0.35)	-	
							70 mg	48.3 (14.6)	0.99 (0.98, 1.50)	60.77 (28.44)	0.44 (0.09)	-	
							100 mg	55.0 (27.7)	1.50 (1.02, 2.00)	85.76 (39.95)	0.53 (0.07)	-	
							130 mg	74.2 (30.9)	1.00 (1.00, 1.48)	113.5 (58.37)	0.62 (0.26)	-	
						コホート 3	70 mg	57.0 (11.7)	1.48 (1.00, 1.52)	78.25 (18.07)	0.46 (0.11)	-	
							100 mg	56.5 (23.5)	1.50 (1.48, 2.00)	89.00 (13.50)	0.64 (0.32)	-	
							130 mg	93.4 (34.7)	1.50 (0.98, 1.50)	124.7 (23.01)	0.56 (0.24)	-	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	リスデキサンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						150 mg	91.4 (9.84)	1.48 (1.00, 1.50)	142.0 (18.66)	0.76 (0.25)	-	
NRP104.A02 (米国)	液剤/ 3046234	安全性, 忍容性	プラセボ及び実薬対照, 二重盲検，無作為化, 3 期クロスオーバー	12 (12/0) /12	中枢刺激薬乱用歴のある外国人健康成人 (45.9，42.0 - 52.0)	25 mg 静注	1150 (710)	0.08 (0.08, 0.10)	283.0 (103.4)	0.72 (0.09)	-	5.3.5.4-02
						50 mg 静注	1570 (779)	0.08 (0.07, 0.57)	599.5 (232.0)	1.25 (1.13)	-	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．[b] AUC_{0-24}．[c] 安全性解析集団における平均年齢及び範囲．[d] AUC_{0-12}．[e] CL/F (L/hr/kg).

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約 (*d*-アンフェタミンの薬物動態)

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	*d*-アンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
SPD489-121 (米国)	20 mg カプセル/ 3093489 50 mg カプセル/ 3093534 70 mg カプセル/ 3093545	安全性, 忍容性, 薬物動態	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	15 (11/4) /12	日本人健康成人 (39.2，23 - 52)	20 mg (単回)	21.14 (3.32)	3 (2，4)	348.83 (74.37)	9.65 (1.48)	59.46 (11.02)	5.3.3.1-01
						20 mg (反復)	25.8 (5.29)	3 (1.5，5)	335.84 (89.73) [b]	9.38 (1.88)	62.98 (14.56)	
						50 mg (反復)	66.12 (13.24)	4 (3，5)	889.48 (191.83) [b]	10.28 (2.1)	58.41 (11.36)	
						70 mg (反復)	92.07 (16.51)	5 (3，8)	1280.56 (290.06) [b]	9.71 (1.41)	57.06 (11.95)	
				19 (13/6) /15	白人健康成人 (37.1，22 - 54)	20 mg (単回)	15.79 (2.79)	4 (2，6)	282.77 (45.64)	10.11 (1.96)	72.56 (12.4)	
						20 mg (反復)	20.76 (4.51)	4.5 (3，8.1)	291.78 (48.31) [b]	9.72 (1.49)	70.05 (9.89)	
						50 mg (反復)	56.86 (9.58)	3.5 (3，6)	793.24 (162.24) [b]	10.27 (1.92)	65.4 (12.85)	
						70 mg (反復)	79.2 (13.43)	4 (3，6)	1153.45 (241.44) [b]	10.76 (1.65)	62.89 (11.99)	
NRP104.106 (米国)	液剤/050422 (^{14}C 標識体)	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	6 (3/3) /6	外国人健康成人 (36.7，22 - 52)	70 mg 液剤	80.3 (11.8)	3.00 (2.00, 6.00)	1342 (216.9)	10.39 (1.90)	-	5.3.3.1-02
NRP104.103 (米国)	30 mg カプセル/ 3040824 50 mg カプセル/ 3040827 70 mg カプセル/ 3040830	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー	18 (10/8) /17	外国人児童 ADHD 患者 (9.6，6.0 - 12.0)	30 mg	53.2 (9.62)	3.00 (1.95, 5.93)	844.6 (116.7)	8.90 (1.33)	-	5.3.3.2-01
						50 mg	93.3 (18.2)	3.05 (2.00, 5.97)	1510 (241.6)	8.61 (1.04)	-	
						70 mg	134 (26.1)	3.00 (1.93, 6.03)	2157 (383.3)	8.64 (1.32)	-	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	*d*-アンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
NRP104.201 (米国)	30 mg カプセル/ 3041016R 50 mg カプセル/ 3041017R 70 mg カプセル/ 3041018R	有効性, 安全性	【用量調節期】非盲検, 用量調節 【二重盲検期】プラセボ及び実薬対照，二重盲検，3 期クロスオーバー	52 (33/19) /14	外国人児童 ADHD 患者 (9.1，6.0 - 12.0) [c]	30 mg	69.8 (33.6)	4.50 (4.50, 10.00)	547.3 (251.7) [d]	9.47 (2.29)	-	5.3.5.1-02
						50 mg	88.6 (36.2)	8.00 (6.00, 8.00)	680.9 (235.2) [d]	14.95 (1.38)	-	
						70 mg	155 (31.4)	4.50 (4.50, 6.00)	1326 (285.8) [d]	9.22 (3.92)	-	
SPD489-120 (米国)	30 mg カプセル/ 3108768	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	40 (23/17) /40	外国人腎機能正常者 (61.8, 49 - 68)	30 mg	32.2 (5.3)	3.5 (3，4)	597.9 (44.5)	12.1 (2.5)	0.7 (0.1) [e]	5.3.3.3-01
					外国人軽度腎機能障害者 (63.4，48 - 72)	30 mg	35.1 (11.1)	4 (2，6)	637.7 (123.8)	12.8 (2)	0.7 (0.1) [e]	
					外国人中等度腎機能障害者 (66.0，53 - 76)	30 mg	27.5 (4.9)	4 (3，6)	702.7 (182.9)	16.8 (5.2)	0.5 (0.1) [e]	
					外国人高度腎機能障害者もしくは血液透析を要しない外国人 ESRD 患者 (65.9, 53 - 76)	30 mg	28.4 (5.9)	4 (2，6)	856.9 (161.5)	19.8 (1.9)	0.4 (0.1) [e]	
					血液透析を要する外国人 ESRD 患者 (51.1，40 - 65)	30 mg 透析前投与	25.5 (8)	3 (2，4)	1065.9 (360.4)	40.9 (16.3)	0.3 (0.1) [e]	
						30 mg 透析後投与	20.1 (3.3)	4 (2，8)	1126.3 (437.9)	38.2 (16.5)	0.3 (0.2) [e]	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)		投与	*d*-アンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
								C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
NRP104.A01 (米国)	30 mg カプセル/ 3041016R 50 mg カプセル/ 3041017R 70 mg カプセル/ 3041018R	安全性，忍容性	プラセボ及び実薬対照，単盲検，無作為化	12 (12/0) /12	中枢刺激薬乱用歴のある外国人成人 (43.0, 29.0 - 52.0)	コホート 1	30 mg	31.1 (7.08)	3.48 (2.00, 4.97)	634.6 (43.75)	12.99 (3.53)	-	5.3.5.4-01
							50 mg	48.3 (12.0)	4.49 (3.93, 5.00)	909.8 (203.9)	11.06 (0.81)	-	
							70 mg	65.3 (13.0)	4.49 (2.98, 5.00)	1294 (157.3)	11.48 (2.21)	-	
							100 mg	81.9 (14.2)	3.07 (3.00, 6.00)	1557 (432.9)	11.23 (1.90)	-	
						コホート 2	50 mg	34.1 (5.69)	3.50 (3.00, 5.98)	719.6 (190.1)	11.68 (2.41)	-	
							70 mg	57.2 (5.17)	2.99 (2.97, 5.00)	991.1 (195.1)	10.11 (2.13)	-	
							100 mg	85.0 (14.9)	4.00 (4.00, 5.00)	1835 (549.9)	12.71 (4.03)	-	
							130 mg	102 (11.3)	4.01 (2.98, 6.00)	2095 (367.8)	11.63 (1.93)	-	
						コホート 3	70 mg	68.7 (11.5)	3.50 (2.98, 4.00)	1406 (322.2)	13.96 (5.77)	-	
							100 mg	104 (14.1)	3.97 (3.00, 4.98)	1955 (468.4)	12.46 (3.70)	-	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	*d*-アンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						130 mg	136 (10.2)	3.00 (2.98, 3.00)	2808 (566.2)	13.07 (3.86)	-	
						150 mg	138 (7.93)	3.00 (3.00, 6.00)	2690 (207.5)	13.51 (2.05)	-	
NRP104.A02 (米国)	液剤/ 3046234	安全性, 忍容性	プラセボ及び実薬対照 二重盲検 無作為化 3 期クロスオーバー	12 (12/0) /12	中枢刺激薬乱用歴のある外国人成人 (45.9，42.0 - 52.0)	25 mg 静注	20.7 (1.54)	2.00 (1.45, 3.98)	477.9 (100.5)	14.81 (3.96)	-	5.3.5.4-02
						50 mg 静注	38.9 (8.09)	2.00 (0.57, 5.00)	802.9 (225.3)	12.89 (3.80)	-	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．[b] $AUC_{0\text{-}24}$. [c] 安全性解析集団における平均年齢及び範囲. [d] $AUC_{0\text{-}12}$. [e] CL/F (L/hr/kg).

表 2.7.2.5-3　薬物動態試験の要約 (薬物相互作用)

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与			試験薬の薬物動態学的パラメータ，算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬		相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
SPD489-113 (米国)	50 mg カプセル/ 3060378	薬物相互作用	非盲検，無作為化, 4 期クロスオーバー	24 (18/6) /24	外国人健康成人 (37.7，20 - 45)	本剤 50 mg	リスデキサンフェタミン	-	24.46 (12.945)	1.25 (0.75, 1.5)	30.813 (9.791)	0.74 (0.36)	1813.24 (703.91)	5.3.3.4-01
							d-アンフェタミン		45.037 (13.971)	3 (1.5, 5.5)	713.016 (134.745)	9.71 (1.55)	72.41 (13.09)	
						本剤 50 mg	リスデキサンフェタミン	オメプラゾール 40 mg	26.124 (13.757)	1.25 (0.75, 1.75)	34.723 (14.846)	0.76 (0.3)	1718.04 (769.82)	
							d-アンフェタミン		46.335 (9.71)	3 (2.5, 5.5)	761.573 (191.126)	10.43 (1.65)	69.36 (16.4)	
SPD503-115 (米国)	50 mg カプセル/ 3072086	薬物相互作用	非盲検，無作為化, 3 期クロスオーバー	42 (33/9) /42	外国人健康成人 (30.5，18 - 45)	本剤 50 mg	リスデキサンフェタミン	-	26.14 (15.37)	1 (1, 1.5)	36.1 (18.9)	0.5 (0.1)	1701.28 (751.79)	5.3.3.4-02
							d-アンフェタミン		36.48 (7.13)	4 (3，6)	686.9 (159.8)	11.2 (1.6)	77.21 (20.81)	
						本剤 50 mg	リスデキサンフェタミン	グアンファシン 4 mg	27.13 (15.49)	1 (0.5, 1.5)	37.1 (19.1)	0.5 (0.1)	1630.59 (647.88)	
							d-アンフェタミン		36.50 (6.00)	4 (3，8)	708.4 (137.8)	11.2 (1.5)	73.3 (14.58)	
						グアンファシン 4 mg		-	2.55 (1.03)	6 (1.5, 30)	104.9 (34.7)	23.5 (10.2)	42.06 (13.22)	
						グアンファシン		本剤	2.97 (0.98)	6 (3,	112.8	21.4	38.93	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与			試験薬の薬物動態学的パラメータ，算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬		相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						4 mg		50 mg		30)	(35.7)	(8.2)	(12.23)	
SPD489-117 (米国)	30 mg カプセル/ 80017153A 50 mg カプセル/ 308095 70 mg カプセル/ 3081614	薬物相互作用	非盲検，無作為化	77 (55/22) /77	外国人健康成人 (33.2，20 - 45)	本剤 30 mg (単回)	リスデキサンフェタミン	-	12.25 (5.74)	1 (0.5, 1.5)	12.6 (7) [b]	-	-	5.3.3.4-03
							d-アンフェタミン		32.11 (14.19)	3 (2, 12)	365.8 (83.6) [b]	-	-	
						本剤 70 mg (反復)	リスデキサンフェタミン	-	49.06 (32.25)	1 (1，2)	65.5 (44) [b]	0.4 (0.1)	1315.59 (484.63)	
							d-アンフェタミン		88.91 (26.87)	3 (1.5, 8)	1143.4 (292.8) [b]	10.4 (1.8)	64.49 (13.85)	
						本剤 70 mg (反復)	リスデキサンフェタミン	ベンラファキシン 225 mg	49.84 (34.3)	1 (0.5, 2)	63.9 (43.7) [b]	0.4 (0.1)	1347.97 (494.44)	
							d-アンフェタミン		88.91 (22.72)	3 (1.5, 6)	1135.4 (301.5) [b]	9.8 (1.7)	86.25 (136.81)	
						ベンラファキシン	ベンラファキシン	本剤 70 mg	198.5 (105.48)	6 (1.5, 8)	2839.7 (1706.8) [b]	10.7 (2.4)	115.55 (101.94)	

試験/実施計画書番号(国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与			試験薬の薬物動態学的パラメータ，算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬		相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						225 mg (反復)	*O*-デスメチルベンラファキシン		413.71 (149.97)	8 (6, 12)	8061.3 (2868.7) [b]	18.3 (4.4)	31.19 (10.56)	
							ベンラファキシン+*O*-デスメチルベンラファキシン		603.49 (181.32)	6 (4, 9)	10673.9 (3035.7) [b]	17.9 (4.9)	22.95 (7.54)	
					外国人健康成人 (33.8，20 - 45)	本剤 70 mg (反復)	リスデキサンフェタミン	ベンラファキシン 225 mg	50.77 (19.68)	1 (0.5, 2)	60.8 (19.2) [b]	0.4 (0.2)	1268.64 (426.59)	
							d-アンフェタミン		85.27 (20.55)	3 (1.5, 9)	1049.2 (268.7) [b]	9.7 (2.1)	77.2 (55.12)	
						ベンラファキシン 75 mg (単回)	ベンラファキシン	-	39.89 (19.11)	6 (6, 8)	494.6 (278.3) [b]	-	-	
							O-デスメチルベンラファキシン		99.99 (28.31)	9 (8, 12)	1668.6 (450.3) [b]	-	-	
							ベンラファキシン+*O*-デス		134.62 (29.04)	8 (6, 12)	2166.6 (479.1) [b]	-	-	

試験/実施計画書番号(国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与			試験薬の薬物動態学的パラメータ，算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬		相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
							メチルベンラファキシン							
						ベンラファキシン 225 mg (反復)	ベンラファキシン	-	210.98 (120.6)	6 (6, 8)	2900 (1919.3) [b]	10.8 (2.7)	113.67 (81.42)	
							O-デスメチルベンラファキシン		420.55 (139.67)	8 (6, 11)	8363.3 (2168.1) [b]	19.5 (6)	28.9 (8.68)	
							ベンラファキシン+*O*-デスメチルベンラファキシン		624.56 (179.7)	8 (6, 9)	10738 (3273.3) [b]	16.9 (4.3)	24.54 (16.45)	
						ベンラファキシン 225 mg (反復)	ベンラファキシン	本剤 70 mg	228.89 (124.42)	6 (4, 8)	3202.6 (1942.5) [b]	11.2 (3.1)	98.13 (64.32)	
							O-デスメチルベンラファキシン		371.54 (104.92)	8 (6, 12)	6955.1 (1962.8) [b]	20.9 (6.7)	35.29 (11.8)	
							ベンラファキシン+*O*-デスメチル		588.68 (158.79)	6 (6, 9)	10342.2 (3096.1) [b]	18.4 (5.6)	23.81 (7.57)	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与			試験薬の薬物動態学的パラメータ，算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬		相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
							ベンラファキシン							
SPD489-122 (米国)	70 mg カプセル/ PR121101	薬物相互作用	非盲検，無作為化, 2 期クロスオーバー	30 (18/12) /30	外国人健康成人 (35.6，19 - 45)	オメプラゾール 40 mg	オメプラゾール	-	808.33 (494.38)	2 (1，5)	1851.3 (1486.1)	1.2 (0.56)	36.04 (27.53)	5.3.3.4-04
							5-ヒドロキシオメプラゾール		421.7 (149.65)	3 (1，5)	1127.8 (223.1)	1.53 (0.5)	36.96 (8.19)	
						オメプラゾール 40 mg	オメプラゾール	本剤 70 mg	658.42 (527.23)	3.2 (1, 12)	1955.4 (1421.8)	1.43 (0.52)	30.69 (18.46)	
							5-ヒドロキシオメプラゾール		346.35 (164.48)	4 (1, 12)	1183.1 (272.6)	1.57 (0.46)	35.24 (6.8)	
						ミダゾラム 0.025 mg/kg 静注	ミダゾラム	-	35.93 (6.75)	0.5 (0.5, 0.5)	95.2 (24.4)	5.9 (1.65)	21.42 (5.42)	
							1-ヒドロキシミダゾラム		3.14 (1.46)	1 (0.5, 1.5)	15.3 (5.7)	5.99 (2.57)	140.01 (45.91)	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与			試験薬の薬物動態学的パラメータ，算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬		相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						ミダゾラム 0.025 mg/kg 静注	ミダゾラム	本剤 70 mg	35.66 (6.26)	0.5 (0.5, 0.5)	95.9 (26.9)	5.54 (1.49)	21.41 (5.4)	
							1-ヒドロキシミダゾラム		2.96 (1.27)	1 (0.5, 2)	14.7 (5.6)	6.02 (3.11)	147.95 (51.72)	
						デキストロメトルファン 30 mg	デキストロメトルファン	-	8.71 (13.31)	4 (1.5, 6)	388.5 (800.6)	14.5 (15.47)	3160.25 (3718.18)	
							デキストロファン	-	3.69 (2.72)	3 (1.5, 6)	25.1 (14.6)	14.27 (22.49)	1635.75 (1053.43)	
						デキストロメトルファン 30 mg	デキストロメトルファン	本剤 70 mg	9.02 (13.06)	5 (2, 72)	412.7 (829.3)	14.21 (15.86)	2820.59 (3499.11)	
							デキストロファン		3.29 (2.23)	3 (1.5, 5)	24.2 (13.2)	21.87 (44.51)	1553.39 (745.37)	
						カフェイン 200 mg	カフェイン	-	5590 (1698.1)	1 (0.5, 2)	65240.4 (42289)	6.95 (3.33)	4.1 (2.37)	
							パラキサンチン		1568.37 (424.78)	12 (4, 24)	37727.4 (15711.5)	8.98 (4.49)	6.31 (2.78)	

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与			試験薬の薬物動態学的パラメータ，算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						試験薬		相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						カフェイン 200 mg	カフェイン	本剤 70 mg	5472.07 (1747.19)	1.5 (1, 2)	65474.5 (52989.2)	6.81 (3.66)	4.2 (2.46)	
							パラキサンチン		1525.38 (397.37)	8 (3, 12)	38708.8 (22435)	12.79 (23.71)	6.09 (2.39)	

[a] T_{max} は中央値（最小値，最大値）．[b] $AUC_{0\text{-}24}$.

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性評価試験の概観 8
2.7.3.1.2 対象患者 10
2.7.3.1.2.1 対象患者の比較 10
2.7.3.1.3 試験デザイン 14
2.7.3.1.3.1 国内プラセボ対照試験 (A3223) (評価) 14
2.7.3.1.3.2 国内探索試験 (A3221) (評価) 15
2.7.3.1.3.3 国内継続長期試験 (A3222) (評価) 16
2.7.3.1.3.4 国内長期試験 (A3231) (評価) 16
2.7.3.1.3.5 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) (参考) 17
2.7.3.1.3.6 海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301) (参考) 18
2.7.3.1.3.7 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305) (参考) 18
2.7.3.1.3.8 海外第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311) (参考) 18
2.7.3.1.3.9 海外第 3 相アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) (参考) 18
2.7.3.1.3.10 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325) (参考) 19
2.7.3.1.3.11 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-326) (参考) 19
2.7.3.1.3.12 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) (参考) 20
2.7.3.1.3.13 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) (参考) 20
2.7.3.1.3.14 海外長期試験 (NRP104.302) (参考) 20
2.7.3.1.3.15 海外継続長期試験 (SPD489-306) (参考) 20
2.7.3.1.3.16 海外オープンラベル試験 (SPD489-310) (参考) 21
2.7.3.1.3.17 海外長期試験 (SPD489-404) (参考) 21
2.7.3.1.4 評価項目 21
2.7.3.1.5 統計手法 23
2.7.3.1.5.1 解析対象集団 23
2.7.3.1.5.2 統計解析手法 24
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 25
2.7.3.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3223) (評価) 25
2.7.3.2.2 国内探索試験 (A3221) (評価) 26
2.7.3.2.3 国内継続長期試験 (A3222) (評価) 26
2.7.3.2.4 国内長期試験 (A3231) (評価) 26
2.7.3.2.5 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201)(参考) 27
2.7.3.2.6 海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301)(参考) 27
2.7.3.2.7 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305)(参考) 27
2.7.3.2.8 海外第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311)(参考) 28

2.7.3.2.9 海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317)(参考) 28
2.7.3.2.10 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325)(参考) 28
2.7.3.2.11 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-326) (参考) 29
2.7.3.2.12 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) (参考) 29
2.7.3.2.13 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) (参考) 29
2.7.3.2.14 海外長期試験 (NRP104.302) (参考) 29
2.7.3.2.15 海外継続長期試験 (SPD489-306) (参考) 29
2.7.3.2.16 海外オープンラベル試験 (SPD489-310) (参考) 30
2.7.3.2.17 海外長期試験 (SPD489-404) (参考) 30
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.3.3.1 試験対象集団 30
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 30
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性 33
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.2.1 ADHD-RS-IV 合計スコア 36
2.7.3.3.2.2 その他の評価項目 43
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 51
2.7.3.3.3.1 年齢区分別 51
2.7.3.3.3.2 性別 53
2.7.3.3.3.3 ADHD サブタイプ別 55
2.7.3.3.3.4 体重別 57
2.7.3.3.3.5 ADHD に対する前治療薬の有無別 58
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 60
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 61
2.7.3.6 付録 62

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.3.1-2 選択基準 (国内短期投与試験) 11
表 2.7.3.1-3 除外基準 (国内短期投与試験) 11
表 2.7.3.1-4 選択基準 (国内長期投与試験) 12
表 2.7.3.1-5 除外基準 (国内長期投与試験) 13
表 2.7.3.1-6 国内短期投与試験で使用した有効性評価項目の一覧 23
表 2.7.3.1-7 国内長期投与試験で使用した有効性評価項目の一覧 23
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 –国内短期投与試験 31
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳 –国内長期投与試験 32
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳 –海外第 3 相プラセボ対照試験 32

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳 –海外長期投与試験 33
表 2.7.3.3-5 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内短期投与試験 34
表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内長期投与試験 35
表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (ITT 又は FAS) –海外第 3 相プラセボ対照試験 35
表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (ITT 又は FAS) –海外長期投与試験 36
表 2.7.3.3-9 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 37
表 2.7.3.3-10 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) –海外第 3 相プラセボ対照試験 38
表 2.7.3.3-11 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 38
表 2.7.3.3-12 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–国内長期投与試験 (A3222 及び A3231 の併合) 39
表 2.7.3.3-13 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–海外長期試験 (NRP104.302) 40
表 2.7.3.3-14 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–海外継続長期試験 (SPD489-306) 40
表 2.7.3.3-15 ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量 (FAS) –海外実薬対照試験 42
表 2.7.3.3-16 ADHD-RS-IV サブスケールスコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) – 国内プラセボ対照試験 (A3223) 44
表 2.7.3.3-17 ADHD-RS-IV サブスケールスコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) –海外第 3 相プラセボ対照試験 44
表 2.7.3.3-18 ADHD-RS-IV のサブスケールスコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) – 国内探索試験 (A3221) 45
表 2.7.3.3-19 Conners 3 症状スケールスコア及び合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 46
表 2.7.3.3-20 Conners 3 症状スケールスコア及び合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 46
表 2.7.3.3-21 最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 47
表 2.7.3.3-22 最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率 (ITT) –海外第 3 相プラセボ対照試験 47
表 2.7.3.3-23 最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 47
表 2.7.3.3-24 CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 48
表 2.7.3.3-25 CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 48
表 2.7.3.3-26 最終評価時 (LOCF) の PGA 改善率 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験

(A3223) 49
表 2.7.3.3-27 最終評価時 (LOCF) の PGA 改善率 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 49
表 2.7.3.3-28 QCD 合計スコアのカテゴリー別最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 50
表 2.7.3.3-29 QCD 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 51
表 2.7.3.3-30 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 51
表 2.7.3.3-31 各用量群の年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 52
表 2.7.3.3-32 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 52
表 2.7.3.3-33 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 53
表 2.7.3.3-34 各用量群の性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 54
表 2.7.3.3-35 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 54
表 2.7.3.3-36 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) –海外第 3 相プラセボ対照試験 55
表 2.7.3.3-37 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 56
表 2.7.3.3-38 各用量群の ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 56
表 2.7.3.3-39 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 57
表 2.7.3.3-40 体重別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 57
表 2.7.3.3-41 各用量群の体重別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 58
表 2.7.3.3-42 体重別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 58
表 2.7.3.3-43 ADHD に対する前治療の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 59
表 2.7.3.3-44 各用量群の ADHD に対する前治療の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223) 59
表 2.7.3.3-45 ADHD に対する前治療の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221) 60

表 2.7.3.6-1 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–国内継続長期試験 (A3222) 62
表 2.7.3.6-2 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–国内長期試験 (A3231) 62
表 2.7.3.6-3 国内探索試験 (A3221) 及び国内継続長期試験 (A3222) の連続した ADHD-RS-IV 合計スコアの推移 (m-ITT) 63
表 2.7.3.6-4 国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内長期試験 (A3231) の連続した ADHD-RS-IV 合計スコアの推移 (m-ITT) 64

図

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概略 (国内プラセボ対照試験，A3223) 15
図 2.7.3.1-2 試験デザインの概略 (国内探索試験，A3221) 16
図 2.7.3.1-3 試験デザインの概略 (国内継続長期試験，A3222) 16
図 2.7.3.1-4 試験デザインの概略 (国内長期試験，A3231) 17

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ADHD RS-IV	attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV	ADHD 評価スケール
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
CGI-I	clinical global impression of improvement	臨床全般改善度
CGI-S	clinical global impression of severity	臨床全般重症度
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition – text revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版(改訂版)
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Free T4	free thyroxine	遊離チロキシン
ITT	intent-to-treat	登録されたすべての集団
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測補完
m-ITT	modified intent-to-treat	一部修飾した登録されたすべての集団
MMRM	mixed-effects model repeated measures	経時反復測定値の混合効果モデル
NRP104	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
PGA	parent’s global assessment	親による子供の全般評価
QCD	questionnaire children with difficulties	子どもの日常生活チェックリスト
SKAMP-DS	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale Deportment Scale	-
SPD489	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価試験の概観

リスデキサンフェタミンメシル酸塩を有効成分とするカプセル剤 (以下, 本剤) の小児の注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 患者に対する有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す.

日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 [以降, 国内探索試験 (A3221) と称する], 国内探索試験 (A3221) の継続投与試験 [以降, 国内継続長期試験 (A3222) と称する], 日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 [以降, 国内プラセボ対照試験 (A3223) と称する], 及び国内プラセボ対照試験 (A3223) の継続投与患者並びに新規の日本人小児 ADHD 患者を対象とした長期投与試験 [以降, 国内長期試験 (A3231) と称する] を評価資料とし, 日本人の小児 ADHD 患者における本剤の有効性を評価した. また, 海外で実施した臨床試験 13 試験を参考資料とした.

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	登録/割付例数	投与期間	対象 年齢	評価/ 参考
国内臨床試験						
A3223 国内プラセボ対照試験 [5.3.5.1-01]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：30，50，70 mg プラセボ	本剤 30 mg 19 例, 50 mg 18 例, 70 mg 20 例 プラセボ 19 例	4 週 (二重盲検期後のプラセボ 1 週間投与を除く)	6～17 歳	評価
A3221 国内探索試験 [5.3.5.2-01]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	33 例	4 週	6～17 歳	評価
A3222 国内継続長期試験 [5.3.5.2-02]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	30 例	53 週	6～17 歳	評価
A3231 国内長期試験 [5.3.5.2-03, 5.3.5.2-08]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	132 例	53 週+4 週 [a]	6～17 歳	評価
海外臨床試験						
NRP104.201 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 [5.3.5.1-02]	【用量調節期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー	本剤：30，50，70 mg 混合アンフェタミン [b] (Adderall XR) : 10，20，30 mg プラセボ	52 例	用量調節期 3 週 二重盲検期 1 週 ×3 期クロスオーバー	6～12 歳	参考
NRP104.301 海外第 3 相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-03]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：30，50，70 mg プラセボ	本剤 30 mg 71 例, 50 mg 74 例, 70 mg 73 例 プラセボ 72 例	4 週	6～12 歳	参考

試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	登録/割付例数	投与期間	対象 年齢	評価/ 参考
SPD489-305 海外第 3 相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-04]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：30，50，70 mg プラセボ	本剤 30 mg 78 例， 50 mg 79 例， 70 mg 78 例 プラセボ 79 例	4 週	13～17 歳	参考
SPD489-311 海外第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 [5.3.5.1-05]	【用量調節期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照 無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー	本剤：30，50，70 mg プラセボ	129 例	用量調節期 4 週 二重盲検期 1 週 ×2 期クロスオーバー	6～12 歳	参考
SPD489-317 海外アトモキセチン対照試験 [5.3.5.1-06]	実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	本剤：30，50，70 mg アトモキセチン (ストラテラ) : 0.5, 1.2 mg/kg (<70 kg)，40，80，100 mg (≥70 kg)	本剤 133 例 実薬 134 例	9 週	6～17 歳	参考
SPD489-325 海外第 3 相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-07]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	本剤：30，50，70 mg メチルフェニデート (コンサータ) : 18，36，54 mg プラセボ	本剤 113 例 実薬 112 例 プラセボ 111 例	7 週	6～17 歳	参考
SPD489-326 海外第 3 相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-08]	【非盲検期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照 無作為化二重盲検	本剤：30，50，70 mg プラセボ	【非盲検期】276 例 【二重盲検期】本剤 78 例，プラセボ 79 例	用量調節期 4 週，維持期 20 週以上，用量固定期 2 週，二重盲検治療中止期 6 週間	6～17 歳	参考
SPD489-405 海外メチルフェニデート対照試験 [5.3.5.1-09]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	本剤：30，50，70 mg メチルフェニデート (コンサータ) : 18，36，54，72 mg プラセボ	本剤 186 例 実薬 185 例 プラセボ 93 例	8 週	13～17 歳	参考
SPD489-406 海外メチルフェニデート対照試験 [5.3.5.1-10]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：70 mg メチルフェニデート (コンサータ) : 72 mg プラセボ	本剤 219 例 実薬 220 例 プラセボ 110 例	6 週	13～17 歳	参考
NRP104.302 海外長期試験 [5.3.5.2-04]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	274 例	12 ヵ月	6～12 歳	参考
SPD489-306 海外継続長期試験 [5.3.5.2-05]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	269 例	52 週	13～17 歳	参考
SPD489-310 海外オープンラベル試験 [5.3.5.2-06]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：20～70 mg	318 例	7 週	6～12 歳	参考
SPD489-404 海外長期試験 [5.3.5.2-07]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	314 例	104 週	6～17 歳	参考

a 投与開始後 53 週時点で 50 mg 又は 70 mg を投与されており，かつ投与開始後 45 週以降で用量の増減をしていない被験者は，製剤の切り替えを行い，追加で 4 週間投与することとした．
b 混合アンフェタミン：*dl*-アンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの合剤

2.7.3.1.2 対象患者

国内臨床試験の対象は，6～17 歳の小児 ADHD 患者 [精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版又は第 5 版 (DSM-IV-TR 又は DSM-5) の診断基準により ADHD と診断され，混合型，不注意優勢型，又は多動性-衝動性優勢型の病型を満たす患者] とした．また，適切に薬効評価するため，中等度以上の ADHD 患者 [ADHD 評価スケール (ADHD-RS-IV) 合計スコアが 28 点以上．ただし，国内長期試験 (A3231) の新規登録患者は，臨床全般重症度 (CGI-S) が中等度以上] を組み入れた．詳細な選択・除外基準を 2.7.3.1.2.1 項に示す．

海外臨床試験の対象は，13 試験のうち，4 試験 (SPD489-317，SPD489-325，SPD489-326，SPD489-404) では 6～17 歳の小児 ADHD 患者，5 試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, NRP104.302, SPD489-310) では 6～12 歳の児童 ADHD 患者，4 試験 (SPD489-305, SPD489-405, SPD489-406，SPD489-306) では 13～17 歳の青少年 ADHD 患者とした．また，長期投与試験での先行試験からの継続投与患者，海外長期試験 (NRP104.302) の新規登録患者，及び海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) を除き，ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 点以上の患者を対象とした．

2.7.3.1.2.1 対象患者の比較

国内短期投与試験 (A3221，A3223) の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に，国内長期投与試験 (A3222，A3231) の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.1-4 及び表 2.7.3.1-5 にそれぞれ示す．国内短期投与試験及び国内長期投与試験のそれぞれの試験間で大きな相違はなかった．

表 2.7.3.1-2　選択基準 (国内短期投与試験)

国内探索試験 (A3221)	国内プラセボ対照試験 (A3223)
1) 同意取得時に，6 歳以上 18 歳未満の男女外来患者 2) 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 3) DSM-IV-TR による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 ・ 314.01 注意欠陥/多動性障害，混合型 ・ 314.00 注意欠陥/多動性障害，不注意優勢型 ・ 314.01 注意欠陥/多動性障害，多動性-衝動性優勢型 4) Visit 2 の ADHD評価尺度 (ADHD-RS-IV) 合計評点が 28 点以上である患者 5) 年齢に応じた知能レベルを有する患者 6) カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者	1) 同意取得時に，6 歳以上 18 歳未満の男女外来患者 2) 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 3) DSM-5 の診断基準による主診断が ADHD であり，ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 ・ 314.01 混合して存在 ・ 314.00 不注意優勢に存在 ・ 314.01 多動・衝動優勢に存在 4) Visit 2 の ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 点以上である患者 5) 年齢に応じた知能レベルを有する患者 6) カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者 7) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である患者．甲状腺機能異常に対する治療薬を使用し TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である場合は，用量を Visit 1 (仮登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者

表 2.7.3.1-3　除外基準 (国内短期投与試験)

国内探索試験 (A3221)	国内プラセボ対照試験 (A3223)
1) 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 2) 統合失調症，双極性障害や広汎性発達障害などの精神疾患を有する患者 3) パーソナリティ障害 (人格障害)，精神遅滞がある患者 4) 行為 (素行) 障害の患者．ただし，反抗挑戦性障害の患者は除く 5) 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又はチック障害 (トウレット障害を含む) の既往がある患者，あるいはトウレット障害の家族歴がある患者 6) 体重が 15 kg 未満の患者，又は高度やせと治験責任 (分担) 医師が判断した患者 7) 高度肥満と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 8) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者 9) 高血圧症の患者 10) 緑内障の患者 11) TSH 及びチロキシン (T4) の異常を示す甲状腺機能異常のある患者．ただし，一定用量の甲状腺機能異常に対する治療薬により 90 日以上の治療を受けている患者は除く 12) 医学的処置や追加検査を要するような心電図又は臨床検査値の異常がある患者．ただし，一過性の異常と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は除く 13) アンフェタミンに対して，アレルギーの既往，過敏症又は不耐性を有する患者	1) 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 2) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害などの精神疾患を有する患者 3) パーソナリティ障害，知的能力障害がある患者 4) 素行症の患者．ただし，反抗挑発症の患者は除く 5) 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又はチック症 (トウレット症を含む) の合併又は既往がある患者，あるいはトウレット症の家族歴がある患者 6) 体重が 15 kg 未満の患者，又は高度やせと治験責任 (分担) 医師が判断した患者 7) 高度肥満と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 8) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者 9) 高血圧症の患者 10) Visit 1 の時点で心電図又は臨床検査値異常に対して医学的処置が施行されている患者．Visit 2 の時点で心電図又は臨床検査値異常に対して追加検査又は医学的処置が必要な患者．ただし，一過性又はアレルギー性疾患の異常と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は除く 11) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者．ただし，ADHD の治療目的で投与された場合は除く 12) 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

国内探索試験 (A3221)	国内プラセボ対照試験 (A3223)
14) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者．ただし，ADHD の治療目的で投与された場合は除く 15) 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 16) Visit 2 までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者，あるいは Visit 1 から Visit 2 までの間に併用禁止薬/併用禁止療法及び併用制限薬/併用制限療法の規定を逸脱した患者 17) 過去 6 ヵ月以内に，DSM-IV-TR で規定された物質乱用又は物質依存が疑われた患者 18) 尿中薬物検査で陽性の患者．ただし，検出された薬物が ADHD の治療目的で投与された場合は除く 19) 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 20) Visit 1 の来院前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者 21) 過去に S-877489 が投与された患者 22) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加により不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者	・ 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」に該当する患者．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」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る 13) Visit 2 までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者 14) Visit 1 (仮登録) から Visit 2 までの間に併用禁止薬/併用禁止療法及び併用制限薬/併用制限療法の規定を逸脱した患者 15) 過去 6 ヵ月以内に，物質使用障害群が疑われた患者 16) 尿中薬物検査で陽性の患者 17) 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 18) Visit 1 (仮登録) までの 30 日間に他の治験薬が投与された患者 19) Visit 1 (仮登録) から Visit 7 (長期投与試験に移行しない場合は Visit 8) までの間に海外への渡航を予定している患者 20) 過去に S-877489，lisdexamfetamine dimesylate，又はアンフェタミンが投与された患者 21) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加により不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者，治験薬の有効性又は安全性の評価が不適当な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者

表 2.7.3.1-4　選択基準 (国内長期投与試験)

国内継続長期試験 (A3222)	国内長期試験 (A3231)	
	継続	新規
1) 国内探索試験 (A3221) を完了した患者 2) 先行試験から継続して S-877489 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	1) 国内プラセボ対照試験 (A3223) を完了した患者 2) 先行試験から継続して S-877489 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	1) 同意取得時に，6 歳以上 18 歳未満の男女外来患者 2) 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 3) DSM-5 の診断基準による主診断が ADHD であり，ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者 ・ 314.01 混合して存在 ・ 314.00 不注意優勢に存在 ・ 314.01 多動・衝動優勢に存在 4) Visit 1 (登録) の臨床全般重症度 (CGI-S) が中等度の疾患以上である患者 5) 年齢に応じた知能レベルを有する患者 6) カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者 7) TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である患者．甲状腺機能異常に対する治療薬を使用し TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である場合は，用量を Visit 1 (登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者

表 2.7.3.1-5　除外基準 (国内長期投与試験)

国内継続長期試験 (A3222)	国内長期試験 (A3231)	
	継続	新規
1) 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 2) 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 ・ 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 3) 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 4) その他，治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者	1) 重篤な肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の疾患を Visit 1 時点で有している患者 2) 体重が 15 kg 未満の患者，又は高度やせと治験責任 (分担) 医師が判断した患者 3) 高度肥満と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 4) 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 ・ 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」に該当する患者．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」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る 5) 先行試験の Visit 7 終了後から Visit 1 までに併用禁止薬を使用した患者 6) 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 7) Visit 1 から Visit 18 までの間に海外への渡航を予定している患者 8) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加により不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者，治験薬の有効性又は安全性の評価が不適当な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者	1) 重篤な肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の疾患を Visit 1 時点で有している患者 2) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害などの精神疾患を有する患者 3) パーソナリティ障害，知的能力障害がある患者 4) 素行症の患者．ただし，反抗挑発症の患者は除く 5) 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又はチック症 (トウレット症を含む) の合併又は既往がある患者，あるいはトウレット症の家族歴がある患者 6) 体重が 15 kg 未満の患者，又は高度やせと治験責任 (分担) 医師が判断した患者 7) 高度肥満と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 8) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者 9) 高血圧症の患者 10) 心電図又は臨床検査値異常に対して医学的処置が施行されている患者，あるいは心電図又は臨床検査値異常に対して追加検査又は医学的処置が必要な患者．ただし，一過性又はアレルギー性疾患の異常と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は除く 11) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者 12) 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 ・ 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」に該当する患者．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」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る 13) Visit 1 (登録) までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者 14) 過去 6 ヵ月以内に，物質使用障害群が疑われた患者 15) 尿中薬物検査で陽性の患者 16) 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 17) Visit 1 (登録) までの 30 日間に他の治験薬が投与された患者 18) Visit 1 (登録) から Visit 18 までの間に海外への渡航を予定している患者 19) 過去に S-877489，lisdexamfetamine dimesylate，又はアンフェタミンが投与された患者 20) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加に

国内継続長期試験 (A3222)	国内長期試験 (A3231)	
	継続	新規
		より不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者，治験薬の有効性又は安全性の評価が不適当な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者

なお，米国での児童及び青少年への承認取得の根拠であった海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) を参考に，国内プラセボ対照試験 (A3223) の試験デザイン，選択・除外基準を設定した．すなわち，これらの海外第 3 相プラセボ対照試験も中等度以上の ADHD 患者を対象としていた．海外臨床試験の選択基準及び除外基準は 2.7.6 項に示す．

2.7.3.1.3 試験デザイン

2.7.3.1.3.1 国内プラセボ対照試験 (A3223) (評価)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示す．

本試験は多施設共同，無作為化二重盲検，プラセボ対照，固定用量 (強制漸増) 試験であり，1～4 週間のスクリーニング期, 4 週間の治療期 (二重盲検期), プラセボ投与 1 週間の治療期 (単盲検期)，及び 1 週間の事後観察期の 4 期 (計 7～10 週間) で構成した．ただし，国内長期試験 (A3231) に移行する被験者では，事後観察期を除く 3 期 (計 6～9 週間) とした．対象は，日本人の 6～17 歳の小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした．

被験者を，ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上) 及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) を因子とする最小化法により，本剤の 3 群 (30 mg，50 mg，70 mg) 又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比率で割付けた．

4 週間の治療期 (二重盲検期) では，本剤群は 30 mg から投与を開始し，目標用量に到達するまで 1 週間に 20 mg ずつ強制増量した. 目標用量に到達後, 固定用量で 1 日 1 回朝に投与した．プラセボ群はプラセボを 1 日 1 回朝に 4 週間投与した．被験者の安全性に問題があり，治験責任 (分担) 医師が治験を継続できないと判断する場合にはいつでも中止できるが, 治験薬の減量及び休薬は不可とした．

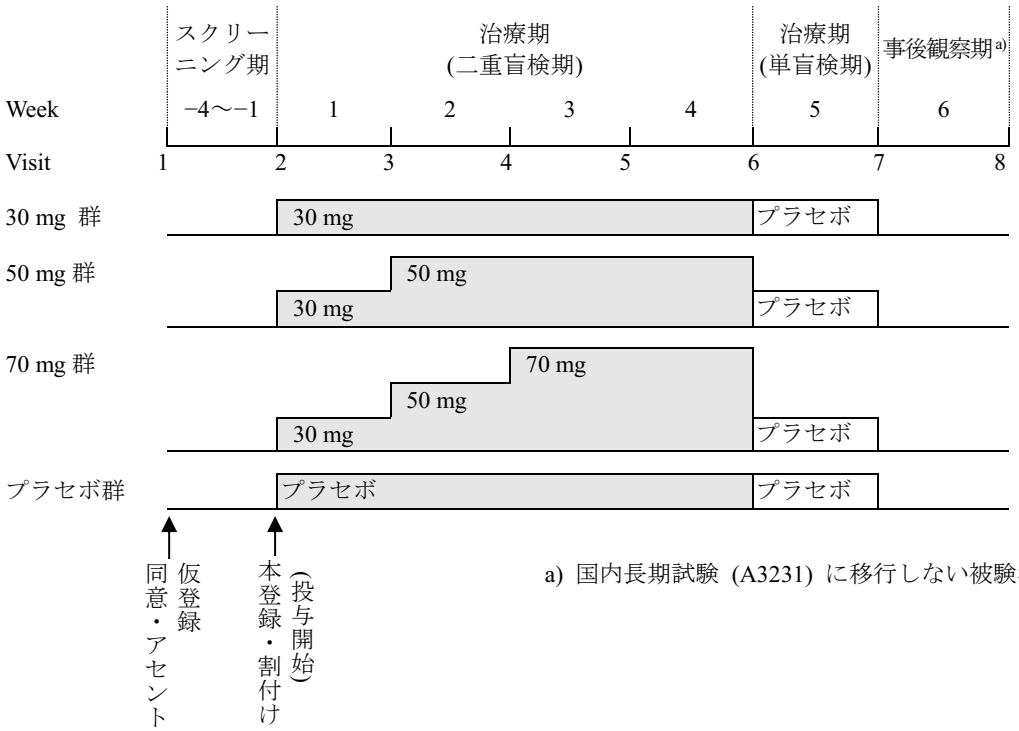
治療期 (単盲検期) では, いずれの用量群も単盲検下でプラセボを 1 日 1 回朝に 1 週間投与した．治療期 (単盲検期) 終了後，国内長期試験 (A3231) に移行する被験者を除き，1 週間の事後観察を行った．なお，国内長期試験 (A3231) への移行に同意した被験者は，治療期 (単盲検期) 終了後に移行した．

基本的なデザインは，試験計画当時，米国での児童及び青少年への承認取得の根拠となった海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) を参考に設定した．また，治療期 (単盲検期) 及び事後観察期は，本剤が中枢刺激薬であることを考慮し，依存性及び離脱症状を評価するため設定した．

本剤は，試験計画当時，米国で児童 (6～12 歳)，青少年 (13～17 歳)，及び成人の ADHD に対する適応を用量 30～70 mg/日で取得しており，児童及び青少年の承認取得の根拠となった海外プラセボ対照試験 (児童では NRP104.301，青少年では SPD489-305) では，30 mg，50 mg，又

は 70 mg の用量で有効性，安全性及び忍容性が確認されていた．また，日本人及び白人健康成人を対象とした第 1 相薬物動態試験 (SPD489-121) で，活性体である *d*-アンフェタミンの薬物動態は 20～70 mg までの用量範囲で線形性が認められ，単回投与時又は反復投与時ともに日本人と白人との間で大きな差は認められなかったことから [2.7.2.2.2.1，2.7.2.3.4.6 項参照]，本試験の用量として 30 mg，50 mg，及び 70 mg を選択した．

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略 (国内プラセボ対照試験，A3223)



2.7.3.1.3.2 国内探索試験 (A3221) (評価)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示す．

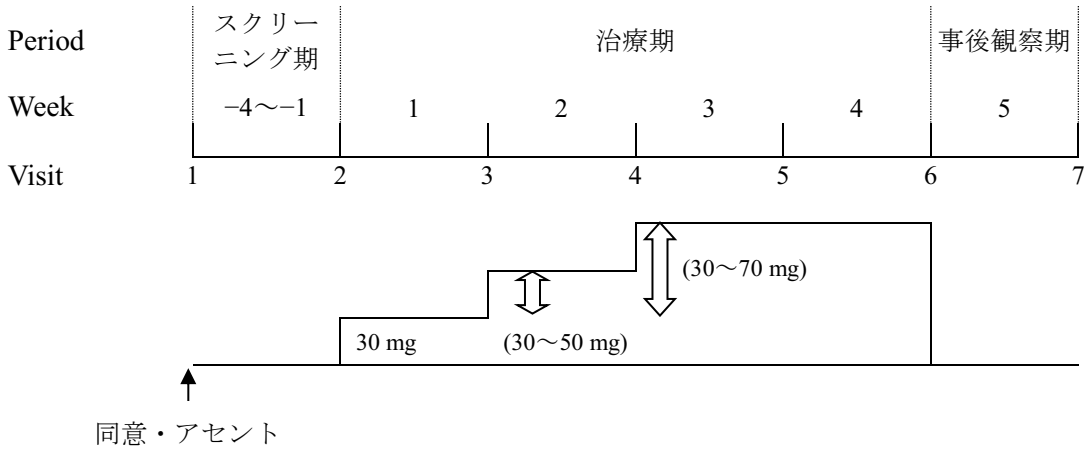
本試験は多施設共同，非盲検，非対照，用量調節試験であり，1～4 週間のスクリーニング期，4 週間の治療期，1 週間の事後観察期の 3 期 (計 6～9 週間) で構成した．対象は，日本人の 6～17 歳の小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした．

治療期では，本剤 30 mg から投与を開始し，その後は，30 mg，50 mg，70 mg の用量範囲で，増量・減量規定に従って 1 週間に 20 mg ずつ増量又は減量し，1 日 1 回朝に 4 週間投与した．

本試験は，日本人の小児 ADHD 患者を対象に，S-877489 の日本人での安全性，有効性，及び薬物動態を探索的に評価することを目的とした臨床試験であるため，非盲検とした．また，日本人の小児 ADHD 患者を対象とした初めての臨床試験でもあることから，想定する臨床用量範囲内での日本人患者に対する安全性及び忍容性評価を主目的とし，治療期中の用量は固定せず，対照群も置かないデザインとした．

本試験の用量範囲 (30～70 mg) は，国内プラセボ対照試験 (A3223) と同様の理由に基づき設定した [2.7.3.1.3.1 項参照]．

図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略 (国内探索試験，A3221)



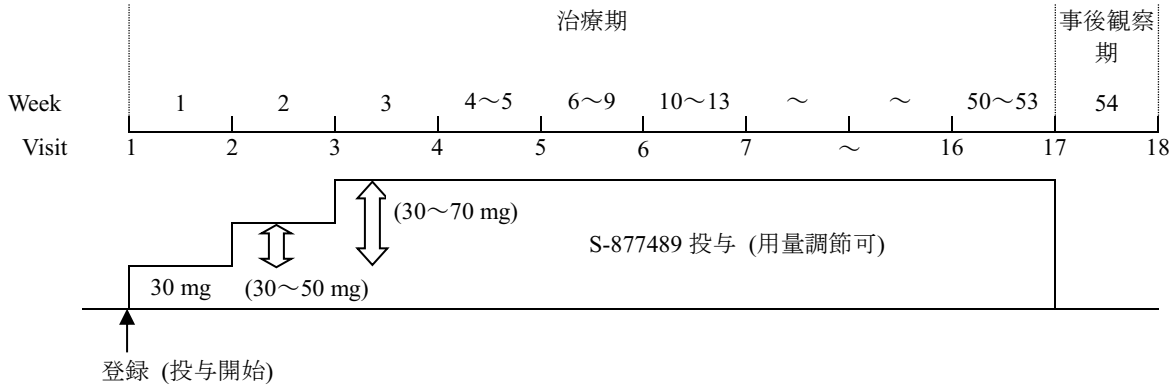
2.7.3.1.3.3 国内継続長期試験 (A3222) (評価)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-3 に示す.

本試験は多施設共同，非盲検，非対照，用量調節，長期投与試験であり，53 週間の治療期及び 1 週間の事後観察期の 2 期 (計 54 週間) で構成した. 対象は, 先行試験 (国内探索試験, A3221) の投与を完了し，継続投与を希望した患者とした.

治療期では, 先行試験の事後観察期終了後, 本剤 30 mg から投与を開始し, その後は, 30 mg, 50 mg，70 mg の用量範囲で，増量・減量規定に従って 1 週間に 20 mg ずつ増量又は減量しながら，1 日 1 回朝に 53 週間投与した.

図 2.7.3.1-3　試験デザインの概略 (国内継続長期試験，A3222)



2.7.3.1.3.4 国内長期試験 (A3231) (評価)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-4 に示す.

本試験は多施設共同，非盲検，非対照，用量調節，長期投与試験であり，最長 57 週間の治療期 (4 週間の製剤の切り替え治療期を含む) 及び 1 週間の事後観察期の 2 期 (計 58 週間) で構成した．対象は，先行試験 (国内プラセボ対照試験，A3223) の投与を完了し，継続投与を希望し

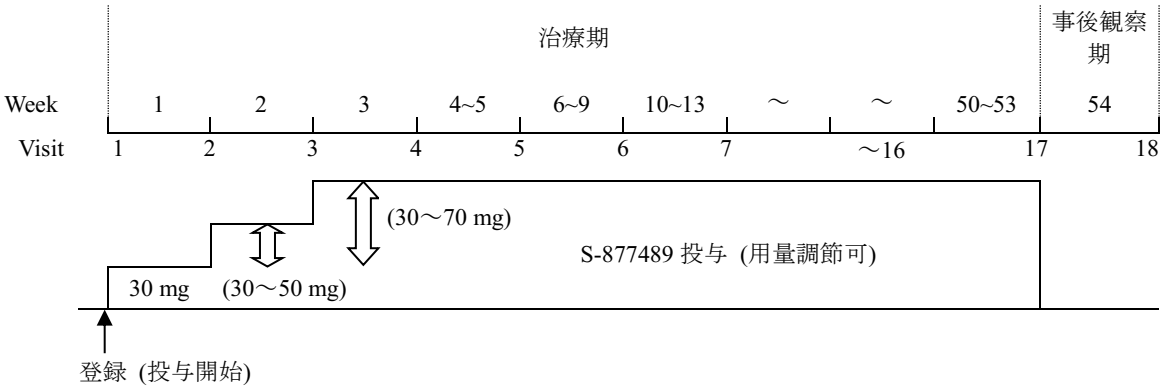
た患者及び新規登録された小児 ADHD 患者とした.

治療期では，30 mg から投与を開始し，その後は，30 mg，50 mg，70 mg の用量範囲で，増量・減量規定に従って 1 週間に 20 mg ずつ増量又は減量しながら，1 日 1 回朝に 53 週間投与した. ただし，試験開始後に実施した医薬品[redacted]相談での結果を踏まえ [2.5.1.5.1.1 項参照]，投与開始後 53 週時点で 50 mg 又は 70 mg を投与されており，かつ投与開始後 45 週以降に用量の増減をしていない被験者は，切り替え治療期に移行して，下記の通り製剤の切り替えを行い，追加で 1 日 1 回朝に 4 週間投与した.

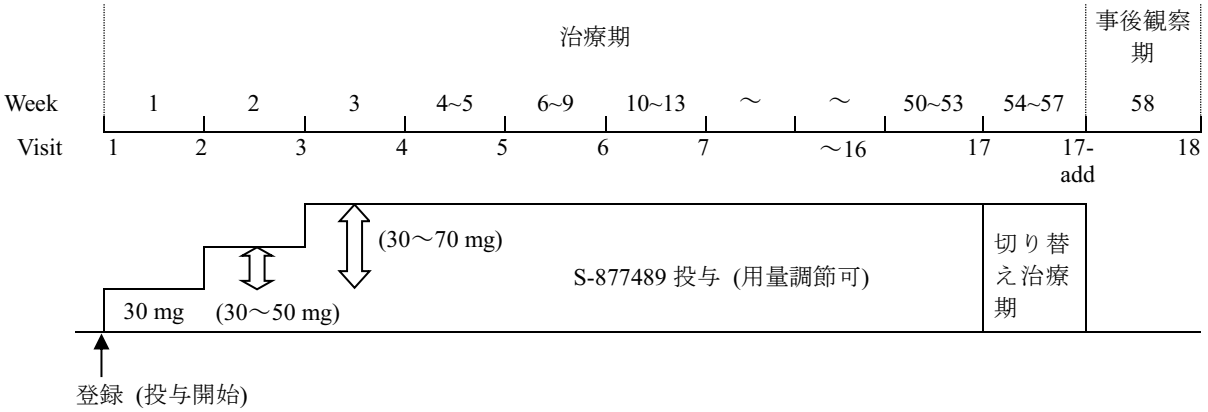
- 50 mg カプセル：20 mg カプセル及び 30 mg カプセルへの切り替え
- 70 mg カプセル：20 mg カプセル×2 及び 30 mg カプセルへの切り替え

図 2.7.3.1-4　試験デザインの概略 (国内長期試験，A3231)

【切り替え治療期に移行しない場合】



【切り替え治療期に移行する場合】



2.7.3.1.3.5 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) (参考)

本試験は多施設共同，3 期クロスオーバー，無作為化二重盲検，プラセボ及び実薬 (混合アンフェタミン) 対照，用量調節試験であり，1 週間のスクリーニング/ウォッシュアウト期，3 週間の非盲検下での用量調節期，及び 3 週間の二重盲検クロスオーバー期 [本剤 (30 mg，50 mg，70 mg)，混合アンフェタミン (10 mg，20 mg，30 mg)，又はプラセボを 1 週間ずつ] で構成した. 対象は，6～12 歳の児童 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコアの条件は特になし) とした.

非盲検下の用量調節期では，混合アンフェタミンの用量を 1 日 1 回 10 mg 投与から開始して至適用量となるよう 1 週間に 10 mg ずつ調節し，これに基づいてクロスオーバー期の本剤の用量を決定した (混合アンフェタミン 10 mg の場合は本剤 30 mg，20 mg の場合は 50 mg，30 mg の場合は 70 mg).

2.7.3.1.3.6 海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301) (参考)

本試験は多施設共同，無作為化二重盲検，プラセボ対照，固定用量 (強制漸増) 試験であり，1 週間のスクリーニング期，1 週間のウォッシュアウト期 (必要に応じて)，及び 4 週間の治療期 (二重盲検期) で構成した．対象は，6～12 歳の児童 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした．

被験者を本剤の 3 群 (30 mg，50 mg，70 mg) 又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比率で無作為に割付けた. 30 mg 群では投与期間 4 週間を通して 30 mg を投与, 50 mg 群では Week 1 に 30 mg，Week 2 以降に 50 mg を投与，70 mg 群では Week 1 に 30 mg，Week 2 に 50 mg，Week 3 以降に 70 mg を投与した．

2.7.3.1.3.7 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305) (参考)

本試験は多施設共同，無作為化二重盲検，プラセボ対照，固定用量 (強制漸増) 試験であり，最大 2 週間のスクリーニング/ウォッシュアウト期，4 週間の二重盲検期，及び 1 週間の事後観察期で構成した. 対象は, 13～17 歳の青少年 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした．

被験者を本剤の 3 群 (30 mg，50 mg，70 mg) 又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比率で無作為に割付けた. 30 mg 群では投与期間 4 週間を通して 30 mg を投与, 50 mg 群では Week 1 に 30 mg，Week 2 以降に 50 mg を投与，70 mg 群では Week 1 に 30 mg，Week 2 に 50 mg，Week 3 以降に 70 mg を投与した．

2.7.3.1.3.8 海外第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311) (参考)

本試験は多施設共同，2 期クロスオーバー，無作為化二重盲検，プラセボ対照，用量調節試験であり, 最大 3 週間のスクリーニング期, 最大 1 週間のウォッシュアウト期 (必要に応じて), 4 週間の非盲検下での用量調節期, 及び 2 週間の二重盲検クロスオーバー期 [本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) 又はプラセボを 1 週間ずつ] で構成した．対象は，6～12 歳の児童 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした．

非盲検下の用量調節期では，本剤の用量を 30 mg から開始して至適用量となるよう 1 週間に 20 mg ずつ調節し，クロスオーバー期では本剤の至適用量又はプラセボを投与した．

2.7.3.1.3.9 海外第 3 相アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) (参考)

本試験は多施設共同, 無作為化二重盲検, 実薬 (アトモキセチン) 対照, 用量調節試験であり，最大 2 週間のスクリーニング/ウォッシュアウト期, 9 週間の二重盲検期 (4 週間の用量調節期及び 5 週間の用量維持期)，及び 7～9 日間の事後観察期で構成した．対象は，メチルフェニデー

トによる現行治療又は前治療の効果が不十分であった 6～17 歳の小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした.

被験者を本剤群又はアトモキセチン群のいずれかに均等に無作為に割付けた．用量調節期では，本剤群は 30 mg から開始し，至適用量となるよう 1 週間に 20 mg ずつ調節，アトモキセチン群は体重<70 kg の場合は 0.5 mg/kg，≥70 kg の場合は 40 mg から開始し，至適用量となるよう 1 週間後に体重<70 kg の場合 1.2 mg/kg，≥70 kg の場合 80，100 mg と増量した (本剤は 30 mg，50 mg，又は 70 mg，アトモキセチンは体重<70 kg の場合 10～80 mg，≥70 kg の場合 40，80，100 mg)．用量維持期では，至適用量を維持した.

2.7.3.1.3.10 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325) (参考)

本試験は多施設共同，無作為化二重盲検，プラセボ及び実薬 (メチルフェニデート) 対照，用量調節試験であり, 最大 42 日間のスクリーニング/ウォッシュアウト期, 7 週間の二重盲検期 (最大 4 週間の用量調節期及び最小 3 週間の用量維持期)，及び 1 週間の事後観察期で構成した．対象は，6～17 歳の小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした.

被験者を本剤群，プラセボ群，又はメチルフェニデート群のいずれかに均等に無作為に割付けた．用量調節期では，開始用量を本剤群は 30 mg，メチルフェニデート群は 18 mg とし，至適用量となるよう 1 週間ごとに調節した (本剤は 20 mg ずつ調節し，30 mg，50 mg，70 mg，メチルフェニデートは 18 mg ずつ調節し，18 mg，36 mg，54 mg とした)．用量維持期では，至適用量を維持した.

2.7.3.1.3.11 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-326) (参考)

本試験は多施設共同，プラセボ対照，二重盲検無作為化治療中止試験であり，1～6 週間のスクリーニング/ウォッシュアウト期 (米国の新規登録患者のみ)，4 週間の非盲検下での用量調節期，20 週間以上の非盲検下での用量維持期，2 週間の非盲検下での用量固定期，6 週間の二重盲検無作為化治療中止期，及び 1 週間の事後観察期で構成した．対象は，SPD489-325 試験 (先行試験) で治験薬を 4 週間以上投与され，Week 4 の評価及び投与終了後 1 週間のウォッシュアウトを完了した欧州の小児 ADHD 患者 (先行試験の同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下)，及び米国で新規登録された 6～17 歳の小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした.

非盲検下での用量調節期では本剤の用量を 30 mg から開始して至適用量となるよう 1 週間に 20 mg ずつ調節した．非盲検下での用量維持期では，至適用量を 20 週間以上投与した．非盲検下での用量固定期では，用量調節が必要となった場合，忍容性が許容できない場合又は ADHD-RS-IV 合計スコアが 22 超もしくは CGI-S スコアが 3 以上となった場合には，速やかに治験を中止することとした．二重盲検無作為化治療中止期では，本剤群 (用量固定期の用量で本剤を継続投与) 又はプラセボ群 (プラセボに切り替え) のいずれかに均等に無作為に割付け，再発基準 (無作為割付け時と比較して ADHD-RS-IV 合計スコアが 50%以上増加かつ CGI-S スコアが 2 ポイント以上増加) に該当した被験者は，速やかに治験を中止することとした.

2.7.3.1.3.12 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) (参考)

本試験は多施設共同，無作為化二重盲検，プラセボ及び実薬 (メチルフェニデート) 対照，用量調節試験であり，最大 4 週間のスクリーニング/ウォッシュアウト期，8 週間の二重盲検期 (5 週間の用量調節期及び 3 週間の用量維持期)，及び 1 週間の事後観察期で構成した．対象は，13～17 歳の青少年 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした．

被験者を本剤群，メチルフェニデート群又はプラセボ群のいずれかに 2：2：1 の比率で無作為に割付けた．用量調節期では，開始用量を本剤群は 30 mg，メチルフェニデート群は 18 mg とし，至適用量となるよう 1 週間ごとに調節した (本剤は 20 mg ずつ調節し，30 mg，50 mg，70 mg，メチルフェニデートは 18 mg ずつ調節し，18 mg，36 mg，54 mg，72 mg とした)．用量維持期では，至適用量を維持した．

2.7.3.1.3.13 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) (参考)

本試験は多施設共同，無作為化二重盲検，プラセボ及び実薬 (メチルフェニデート) 対照，固定用量 (強制漸増) 試験であり，最大 4 週間のスクリーニング/ウォッシュアウト期，6 週間の二重盲検期 (4 週間の強制漸増期及び 2 週間の用量維持期)，及び 1 週間の事後観察期で構成した．対象は，13～17 歳の青少年 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした．

被験者を本剤群，メチルフェニデート群又はプラセボ群のいずれかに 2：2：1 の比率で無作為に割付けた．用量調節期では，本剤群は 30 mg から開始し，1 週間ごとに 40 mg，50 mg，70 mg に強制漸増し，用量維持期では 70 mg を維持した．メチルフェニデート群は 18 mg から開始し，1 週間ごとに 36 mg，54 mg，72 mg に強制漸増し，用量維持期では 72 mg を維持した．

2.7.3.1.3.14 海外長期試験 (NRP104.302) (参考)

本試験は多施設共同，非盲検，非対照，用量調節，長期投与試験であり，最大 1 週間のスクリーニング期，1 週間のウォッシュアウト期 (必要に応じて)，4 週間の用量調節期，11 ヵ月間の用量維持期で構成した．対象は，先行試験 (NRP104.201，NRP104.301) に参加した患者又は新規登録された 6～12 歳の児童 ADHD 患者とした．

用量調節期では，本剤 30 mg から投与を開始し，至適用量となるよう 1 週間に 20 mg ずつ調節した (30 mg，50 mg，70 mg)．用量維持期では，至適用量を維持することとしたが，有効性及び忍容性の観点から治験責任医師が適切と判断した場合は，さらなる用量調節を可とした．

2.7.3.1.3.15 海外継続長期試験 (SPD489-306) (参考)

本試験は多施設共同，非盲検，非対照，用量調節，長期投与試験であり，SPD489-305 (先行試験) からの継続試験である．4 週間の用量調節期，48 週間の用量維持期，1 週間の事後観察期で構成した．対象は，先行試験で治験薬を 3 週間以上投与されて Week 3 の評価を完了した，13～17 歳 (先行試験の同意取得時) の青少年 ADHD 患者とした．

用量調節期では，本剤 30 mg から投与を開始し，至適用量となるよう 1 週間に 20 mg ずつ調節した (30 mg，50 mg，70 mg)．用量維持期では，至適用量を維持することとしたが，用量維持期を通して，治験責任医師による有害事象並びに有効性及び忍容性の臨床的判断に基づき，

さらなる用量調節を可とした.

2.7.3.1.3.16 海外オープンラベル試験 (SPD489-310) (参考)

本試験は多施設共同，非盲検，非対照，用量調節試験であり，1 週間のスクリーニング期，最大 1 週間のウォッシュアウト期 (必要に応じて)，7 週間の用量調節/維持期，30 日間の事後観察期で構成した. 対象は 6～12 歳の児童 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした.

用量調節期 (最大 5 週間) では，本剤 20 mg から投与を開始し，至適用量となるよう 1 週間に 10 mg ずつ調節した (20～70 mg). 用量維持期では，至適用量を維持した.

2.7.3.1.3.17 海外長期試験 (SPD489-404) (参考)

本試験は多施設共同，非盲検，用量調節，非対照，長期投与試験であり，3～42 日間のスクリーニング/ウォッシュアウト期，104 週間の投与期 (4 週間の用量調節期，100 週間の用量維持期)，28～30 日間の事後観察期で構成した. 対象は，先行試験 (SPD489-317，SPD489-325，SPD489-326) に参加した患者 (先行試験終了時から本試験登録時までが 7 日超の場合は，登録時に ADHD-RS-IV 合計スコアが 28 以上) 又は 6～17 歳の小児 ADHD 患者 (ADHD-RS-IV 合計スコア 28 以上) とした.

用量調節期では，本剤 30 mg から投与を開始し，至適用量となるよう 1 週間に 20 mg ずつ調節した (30 mg，50 mg，70 mg). 用量維持期では，至適用量を維持することとしたが，用量維持期を通して，治験責任医師による有害事象並びに有効性及び忍容性の臨床的判断に基づき，さらなる用量調節を可とした.

2.7.3.1.4 評価項目

国内短期投与試験で使用した有効性評価項目を表 2.7.3.1-6 に，国内長期投与試験で使用した有効性評価項目を表 2.7.3.1-7 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では ADHD-RS-IV 合計スコアを主要有効性評価項目とした. 本項目は, EU 申請時にピボタル試験と位置づけていた海外第 3 相プラセボ対照の小児対象試験 (NRP104.301，SPD489-305，SPD489-325) 並びに並行群間比較デザインの海外実薬対照試験 (SPD489-405，SPD489-406) 及び海外オープンラベル試験 (SPD489-310)で主要有効性評価項目としていた. さらに，評価項目としては，NRP104.201 を除く海外 12 試験で本項目が使用されていた.

ADHD-RS-IV は，不注意及び多動性-衝動性の各サブスケールについてそれぞれ 9 項目，計 18 項目で構成された ADHD 評価スケールである. 治験責任 (分担) 医師は，保護者から聴取した被験者の家庭及び学校での行動をもとに，各項目に対して 0 点 (ない，もしくはほとんどない) から 3 点 (非常にしばしばある) までの 4 段階で評価する. 合計スコアは 0～54 点である. ADHD-RS-IV の 18 項目は，DSM-IV に記載された ADHD の診断基準に準じた ADHD 症状を反映している. なお，海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) と同様に，国内臨床試験でも ADHD-RS-IV は医師による評価としたが，教師から学校生活等での ADHD 症状を適切に収集するため，代諾者に，可能な限り事前に教師から学校での行動に関して情報を入手して

おくように指導した．必要に応じて，教師からの学校生活等での ADHD 症状の情報収集に利用できるよう，参考資材として ADHD-RS-IV の全 18 項目を中心に構成されたチェックシートも用意した．

国内臨床試験の副次有効性評価項目は，ADHD-RS-IV サブスケールスコア (不注意，多動性-衝動性)，Conners 3 (日本語版保護者用)[症状スケールスコア (ADHD 不注意，ADHD 多動性-衝動性，素行障害，反抗挑戦性障害) 及び合計スコア (不注意と多動性-衝動性の合計)]，臨床全般改善度 (CGI-I)，CGI-S，parent's global assessment (PGA)，及び子どもの日常生活チェックリスト (Questionnaire - Children with difficulties，QCD) であった．

Conners 3 (保護者用) は，ADHD の症状に加え，実行機能，学習上の問題，攻撃性，友人/家族関係など, ADHD と関連性の高い諸問題も評価できる 110 項目で構成された評価尺度であり，被験者の行動をもとに 4 段階で保護者が回答した．CGI-I 及び CGI-S は，精神科領域で一般的に用いられる評価尺度であり，被験者の ADHD 症状の改善度又は重症度をそれぞれ 7 段階で治験責任 (分担) 医師が評価した. PGA は, 被験者の ADHD 症状の改善度を 7 段階で治験責任 (分担) 医師が保護者の印象に基づいて評価した．QCD は，ADHD の症状だけでなく，社会機能の改善を測定する指標としてドイツ国内で広く臨床応用されているチェックリストである．英語版は 50 項目で構成されているが，国内臨床試験では，国内で後藤ら [1] によって妥当性が確認された 20 項目 (早朝/登校前，学校，放課後，夕方，夜，全体の行動) の日本語版を使用し，被験者の行動をもとに 4 段階で保護者が回答した．

これら評価項目のうち, CGI-I は海外 13 試験全てで使用されており, ADHD-RS-IV サブスケールスコアは NRP104-201 を除く海外 12 試験で使用されていた．国内臨床試験のみで使用されていた評価項目は Conners 3 及び QCD であった．

その他，海外臨床試験のみで使用されていた評価項目は，ADHD 関連症状の評価尺度である Conner’s Parent Rating Scale [Revised Short Version; (CPRS-R)]，QOL 指標である Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form (CHIP-CE:PRF)，ADHD に伴う機能障害を評価する Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (WFIRS-P) 等であったが, 用いる評価項目は試験ごとに様々であった [2.7.6 項参照]．なお，Conners 3 は，海外第 3 相プラセボ対照試験 (NPR104.301，SPD489-325) 等で用いられた CPRS-R の最新版であるが, 標準版, 短縮版, ADHD 指標, 及び総合指標の 4 種類が存在し, 信頼性が検証されている日本語版は標準版のみのため, 国内臨床試験では標準版の保護者用を使用した．

2.7.3 項では，国内臨床試験で使用された評価項目について結果を示した．

表 2.7.3.1-6 国内短期投与試験で使用した有効性評価項目の一覧

評価項目[a]	国内短期		海外短期[b]								
	A3221	A3223	NRP104.201	NRP104.301	SPD489-305	SPD489-311	SPD489-317	SPD489-325	SPD489-405	SPD489-406	SPD489-310
	Open	DBT	Open/DBT	DBT	DBT	Open/DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	Open
ADHD-RS-IV 合計スコア	○	●	-	●	●	○	○	●	●	●	●
ADHD-RS-IV サブスケールスコア	○	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○
Conners 3	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CGI-I	○	○	○	○	○	○	●	○	○	○	○
CGI-S[c]	○	○	-	-	-	-	○	○	-	-	-
PGA	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○
QCD	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-

●：主要評価項目，○：副次評価項目.
ADHD-RS-IV：ADHD 評価スケール，Conners 3：保護者による ADHD 関連症状を評価する尺度 [症状スケールスコア (不注意，多動性-衝動性，素行障害，反抗挑戦性障害) 及び合計スコア (不注意と多動性-衝動性の合計)]，CGI-I：医師による臨床全般改善度，CGI-S：医師による臨床全般重症度，PGA：Patient's Global Assesment，QCD：子供の日常生活チェックリスト.
a 国内臨床試験の評価項目に限定した.
b 海外短期投与試験は投与期間 9 週以下の試験とした.
c NRP104.201，NRP104.301，SPD489-305，SPD489-311，SPD489-405，SPD489-406，SPD489-310 では，ベースラインとしての評価のみ.

表 2.7.3.1-7 国内長期投与試験で使用した有効性評価項目の一覧

評価項目[a]	国内長期		海外長期[b]			
	A3222	A3231	NRP104.302	SPD489-306	SPD489-326	SPD489-404
	Open	Open	Open	Open	Open/DBT	Open
ADHD-RS-IV	○	○	○	○	○	○
Conners 3	○	○	-	-	-	-
CGI-I	○	○	○	○	○	○
CGI-S	○	○	-	-	○	○
PGA	○	○	-	-	-	-
QCD	○	○	-	-	-	-

○：副次評価項目.
ADHD-RS-IV：ADHD 評価スケール [合計スコア及びサブスケールスコア (不注意，多動性-衝動性)]，Conners 3：保護者による ADHD 関連症状を評価する尺度 [症状スケールスコア (不注意，多動性-衝動性，素行障害，反抗挑戦性障害) 及び合計スコア (不注意と多動性-衝動性の合計)]，CGI-I：医師による臨床全般改善度，CGI-S：医師による臨床全般重症度，PGA：Patient's Global Assesment，QCD：子供の日常生活チェックリスト.
a 国内臨床試験の評価項目に限定した.
b 海外長期投与試験は投与期間 26 週以上の試験とした.

2.7.3.1.5 統計手法

2.7.3.1.5.1 解析対象集団

国内臨床試験では，有効性の主要解析対象集団を最大の解析対象集団 [modified intent-to-treat

(m-ITT)] [全ての被験者 (国内プラセボ対照試験では，無作為化された全ての被験者) から重大な GCP 不遵守例，未投与例及び ADHD RS-IV の未観測例を除いた集団] とした．

有効性評価に用いた海外臨床試験では，有効性の主要解析対象集団を intention-to-treat (ITT) 又は full analysis set (FAS) としていた．ITT の定義は「無作為化 (又は投与) され，主要評価項目について, ベースライン後の観測値が 1 つ以上ある被験者からなる集団」とする試験が多く，FAS の定義は「1 回以上の治験薬投与を受け，主要評価項目について，ベースライン後の観測値が 1 つ以上ある被験者からなる集団」とする試験が多かった．

2.7.3.1.5.2 統計解析手法

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，有効性の主要評価項目である ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) のベースラインからの変化量を，経時反復測定値の混合効果モデル [mixed effect model for repeated measures (MMRM)] により解析した．MMRM は，Week 1～4 の各時点で得られた利用可能なデータを全て用い，ベースラインからの変化量を応答として，投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) を共変量としてあてはめた．MMRM では誤差分散に特定の分散共分散構造を仮定しなかった．また，MMRM では欠測値を補完しなかった．この MMRM を適用して，投与群×評価時点交互作用効果に対する調整平均値，調整平均値の群間差とその 95%信頼区間，P 値を算出した．MMRM の下で，最終評価時の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量を，各用量群とプラセボ群との対ごとに両側有意水準 0.05 で対比較を行った．対比較は，serial gatekeeping 法を用いて，70 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較，及び 50 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較を行い，2 つの群間比較で有意差がともに認められた場合のみ，30 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較を行った．

また，MMRM を適用して，ADHD-RS-IV 合計スコア及び各サブスコアの各評価時点のベースラインからの変化量について，各評価時点の各用量群とプラセボ群の対比較を実施した．さらに，MMRM を適用して，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量について，年齢区分別及び性別に各用量群とプラセボ群の対比較を実施した．なお，年齢区分別における共変量は，ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア，年齢 (連続値) を用いた．これらの解析では多重性の調整は行わなかった．

Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア，並びに QCD 合計スコアについて，各評価時点のベースラインからの変化量を，MMRM を用いて，各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を実施した．

CGI-I 及び PGA について，各評価時点の各判定を群別に集計し，各群の改善例数と改善率を求めた．CGI-I 改善率は，CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と判定された割合，PGA 改善率は，PGA が「著明改善」又は「改善」と判定された割合とした．改善率について，各用量群とプラセボ群との比較を Fisher の正確検定により行った．また，CGI-I 判定の分布については，各用量群とプラセボ群との比較を Wilcoxon 順位和検定により行った．

CGI-S について，各評価時点の各判定を群別に集計し，群ごとに，正常又はほとんど異常な

しと判定された被験者の例数と割合を求めた．正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合について，各用量群とプラセボ群との比較を Fisher の正確検定により行った．

国内探索試験 (A3221)，国内継続長期試験 (A3222) 及び国内長期試験 (A3231) では，安全性評価を主目的としたため，有効性評価項目の解析方法は，要約統計量と信頼区間の算出の統計的推定を主体とした．ADHD-RS-IV については評価時点ごとの合計スコア及びベースラインからの変化量 (平均値) を算出し，ベースラインからの変化量の 95%信頼区間を算出した．

国内プラセボ対照試験 (A3223) の試験デザイン等の参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)では，ITT 又は FAS 集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量を共分散分析 (ANCOVA) により解析した．有効性の主要評価項目は，無作為化後に得られた評価可能な ADHD-RS-IV スコアの最終観測値のベースラインからの変化量とした．ANCOVA モデルでは，投与群を固定効果 (ただし，NRP104.301 では，投与群及び施設を固定効果とした)，ベースライン値を共変量とした．また，CGI-I の評価には，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い，最終評価時の投与効果を検証した．両側有意水準は 0.05 とした．

海外長期投与試験のうち，国内長期投与試験と類似した投与期間である海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) では，ITT 又は FAS 集団における ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量 (平均値) を，t 検定を用いて解析した．両側有意水準は 0.05 とした．

その他の試験の解析方法については，2.7.6 項に示す．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3223) (評価)

小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を 4 週間投与した時のプラセボ群に対する優越性を検証し，S-877489 の有効性を評価した．

主要評価項目である，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，30 mg 群で−16.38±2.24，50 mg 群で−18.10±2.35，70 mg 群で−16.47±2.29，プラセボ群で−2.78±2.25 であり，多重性を調整した結果，いずれの投与群でも，プラセボ群と比較して有意差が認められ (全ての用量群で P<0.0001)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．また，ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時以外の全ての評価時点 (Week 1〜3) でも，本剤の各用量群はプラセボ群と比較して有意差が認められ (P<0.0001〜P=0.0337)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．

副次評価項目では，ADHD-RS-IV の不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアともに，全ての用量群で経時的に減少した．不注意サブスケールスコアではいずれの評価時点でもプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められ，ADHD-RS-IV の多動性-衝動性サブスケールスコアは，70 mg 群の投与開始後 1 週を除き，プラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められた．Conners 3 では，素行障害の投与開始後 3 週及び 4 週のいずれの評価時点でも全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果は認められなかったが，他の症状スケールスコア (不注意，多動性-衝動性，反抗挑戦性障害) 及び不注意と多動

性-衝動性の合計スコアのいずれの評価時点でも，全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められた．CGI-I 改善率は，投与開始後 1 週の 50 mg 群及び 70 mg 群並びに投与開始後 2 週の 70 mg 群では有意差は認められなかったが，他の評価時点では全ての用量群でラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められた．PGA 改善率は，投与開始後 1 週の 70 mg 群では有意差は認められなかったが，その他の評価時点並びに他の全ての用量群のいずれの評価時点でもプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められた．CGI-S では，有意差は認められなかったものの，最終評価時 [last observation carried forward (LOCF)] にいずれの用量群でもプラセボ群と比較して重症度が改善する傾向がみられた．QCD 合計スコアでは，最終評価時 (Week 4) にいずれの用量群でもプラセボ群と比較して改善がみられ，50 mg 群では有意差が認められた [2.7.6.6.1 項参照].

2.7.3.2.2 国内探索試験 (A3221) (評価)

小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を 4 週間用量調節投与した時の有効性を評価した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，全ての評価時点 (Week 1～4) 及び最終評価時でベースラインからの有意な低下 (改善) を示した (P<0.0001). その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア，Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD) でも，最終評価時点で改善が認められた [2.7.6.6.11 項参照].

2.7.3.2.3 国内継続長期試験 (A3222) (評価)

小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を最長 53 週間投与した時の有効性を検討した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時及び長期投与試験の投与開始後 1 週から 53 週までの全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した (P<0.0001) [表 2.7.3.6-1 参照].

その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア，Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD) でも最終評価時点で改善が認められ，本剤の長期投与により有効性が持続したと考えられた [2.7.6.6.12 項参照].

2.7.3.2.4 国内長期試験 (A3231) (評価)

小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を最長 57 週間 (4 週間の製剤の切り替え治療期を含む) 投与した時の有効性を検討した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時及び長期投与試験の投与開始後 1 週から 53 週までの全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下(改善) を示した (P<0.0001) [表 2.7.3.6-2 参照].

その他の評価項目 (ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア，Conners 3 の各症状スケールスコア及び合計スコア，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD) でも最終評価時点で改善が認められ，本剤の長期投与により有効性が持続したと考えられた [2.7.6.6.13 項参照].

製剤の切り替え治療期に移行した患者 (14 例) での ADHD RS-IV 合計スコア，ADHD RS-IV サブスケールスコア，Conners 3 の各サブスケールスコア，及び QCD のサブカテゴリ別合計スコアについて，QCD の「夕方」の 50 mg を除き，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間のスコアに大きな差はなく，スコアの差の 95%信頼区間は，50 mg 及び 70 mg 共に 0 を含んでいた．また，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) の CGI-I 改善率及び PGA 改善率は，50 mg 及び 70 mg 共に 90%以上であった．これらの結果から，製剤切り替え前後で有効性に差がないと考えられた [2.7.6.6.13 項参照].

2.7.3.2.5 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201)(参考)

児童 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) 及び混合アンフェタミン (10 mg，20 mg，30 mg) を投与した時の有効性を，クロスオーバー法によりプラセボ投与時と比較検討した．

疑似教室下で行われた疑似授業で Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale Deportment Scale (SKAMP-DS) を評価した結果，評価日の調整平均値は，プラセボ投与時よりも本剤投与時及び混合アンフェタミン投与時で有意に優れた改善効果を示した (いずれも $P < 0.0001$)．また，CGI-I スコア (調整平均値) は，プラセボ投与時と比較して本剤投与時及び混合アンフェタミン投与時で有意に優れた改善効果を示した [2.7.6.6.2 項参照].

2.7.3.2.6 海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301)(参考)

児童 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を 4 週間投与した時の有効性をプラセボと比較検討した．

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，全ての投与群でプラセボ群に対する有意差が認められ (いずれも $P<0.0001$)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で−21.77，50 mg 群で−23.40，70 mg 群で−26.69，プラセボ群で−6.19 であり，本剤のスコアの改善に用量反応性が示された [表 2.7.3.3-10 参照].

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，全ての用量群でプラセボ群に対する有意差が認められ，プラセボよりも優れた改善効果を示した．最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率は，全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められた [2.7.6.6.3 項参照].

2.7.3.2.7 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305)(参考)

青少年 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を 4 週間投与した時の有効性をプラセボと比較検討した．

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，全ての投与群でプラセボ群に対する有意差が認められ (30 mg 群：$P=0.0056$，50 mg 及び 70 mg 群：$P<0.0001$)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で−18.3，50 mg 群で−21.1，70 mg 群で−20.7，プラセボ群で−12.8 であった [表

2.7.3.3-10 参照].

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの最終評価時 (LOCF) 変化量は，全ての用量群でプラセボ群に対する有意差が認められ，プラセボよりも優れた改善効果を示した．最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率は，全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果が認められた [2.7.6.6.4 項参照].

2.7.3.2.8 海外第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311)(参考)

児童 ADHD 患者を対象に, 本剤 (30 mg, 50 mg, 70 mg) を投与した時の治療効果発現時間を，クロスオーバー法によりプラセボ投与時と比較検討した.

疑似教室下で行われた疑似授業で SKAMP-DS を評価した結果，初回評価時点 (投与 1.5 時間後) から投与 13 時間後まで全ての評価時点で調整平均値の差は，本剤投与時はプラセボ投与時と比較して有意に優れた結果を示した ($P < 0.0001$). ADHD-RS-IV 合計スコア，各サブスケールスコアの変化量も，本剤投与時はプラセボ投与時に対する有意差が認められ，プラセボ群よりも優れた改善効果を示した [2.7.6.6.5 項参照].

2.7.3.2.9 海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317)(参考)

メチルフェニデートによる治療が効果不十分と判断された小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を投与した時の治療効果発現時間をアトモキセチン [0.5，1.2 mg/kg (<70 kg)，40，80，100 mg (≥70 kg)] と比較検討した.

効果発現 [CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善)] までの時間の中央値は, S-877489 群で 12.0 日，アトモキセチン群で 21.0 日であり，本剤群はアトモキセチン群より有意に短かった ($P=0.001$). CGI-I 改善率は, 全ての評価時点で本剤群はアトモキセチン群よりも有意に高かった．ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，全ての評価時点で本剤群はアトモキセチン群と比較して有意差が認められ，アトモキセチンよりも優れた改善効果を示した [2.7.6.6.6 項参照].

2.7.3.2.10 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325)(参考)

小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を 7 週間投与した時の有効性をプラセボと比較検討した．また，メチルフェニデート (18 mg，36 mg，54 mg) の有効性もプラセボと比較検討した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (調整平均値) のプラセボ群との群間差は，本剤群で−18.6，メチルフェニデート群で−13.0 であり，いずれも統計学的に有意であった (いずれも $P<0.001$). 効果サイズは，メチルフェニデート群よりも本剤群で数値が大きかった (本剤群：1.804，メチルフェニデート群：1.263) [表 2.7.3.3-15 参照]．二重盲検期の全ての評価時点でも同様に，本剤群及びメチルフェニデート群のプラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であり (本剤群：いずれも $P<0.001$，メチルフェニデート群：Visit 1 で $P=0.004$，Visit 8 で $P=0.009$，それ以外 $P<0.001$)，効果サイズは，メチルフェニデート群よりも本剤群で数値が大きかった．CGI-I 改善率は，本剤群では二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で，メチルフェニデート群では Visit 1 を除く全ての評価時点及び最終評価時点でプラセボ群よりも統

計学的に有意に高かった [2.7.6.6.7 項参照].

2.7.3.2.11 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-326) (参考)

小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を投与した時の有効性の持続性をプラセボと比較検討した.

二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点で，治療無効の割合は，本剤群 12/76 例 (15.8%) に対し, プラセボ群 52/77 例 (67.5%) であり, 投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001). 治療無効までの期間の中央値 [95%信頼区間] は，本剤群では算出できず，プラセボ群では 17.0 日 [12.0 日，22.0 日] であり，治療無効までの期間の投与群間差は，統計学的に有意であった (P<0.001)[2.7.6.6.8 項参照].

2.7.3.2.12 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) (参考)

青少年 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を 8 週間投与した時の有効性をメチルフェニデート (18 mg，36 mg，54 mg，72 mg) 及びプラセボと比較検討した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 8) 変化量は，本剤群及びメチルフェニデート群のいずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ (P<0.0001)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．その効果サイズは本剤群で 1.16，メチルフェニデート群で 0.97 であった．本剤群の変化量は，メチルフェニデート群よりも大きかったが，本剤群とメチルフェニデート群との間に有意差は認められなかった (P=0.0717) [2.7.6.6.9 項参照].

2.7.3.2.13 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) (参考)

青少年 ADHD 患者を対象に, 本剤 (70 mg) を 6 週間投与した時の有効性をメチルフェニデート (72 mg) 及びプラセボと比較検討した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 6) 変化量は，本剤群及びメチルフェニデート群のいずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ (P<0.0001)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．その効果サイズは本剤群で 0.82，メチルフェニデート群で 0.50 であった．さらに, 本剤群はメチルフェニデート群と比較しても有意な改善効果を示した (P=0.0013) [2.7.6.6.10 項参照].

2.7.3.2.14 海外長期試験 (NRP104.302) (参考)

児童 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を長期投与した時の有効性を評価した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時及び全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した (P<0.0001) [2.7.6.6.14 項参照].

2.7.3.2.15 海外継続長期試験 (SPD489-306) (参考)

青少年 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を長期投与した時の有効性を評価した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時及び長期投与試験の投与開始後 2 週から 53 週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 (長期投与試験開始時) から有意な低下 (改善)を示したと考えられた [表 2.7.3.3-14 参照].

2.7.3.2.16 海外オープンラベル試験 (SPD489-310) (参考)

児童 ADHD 患者を対象に，本剤 (20～70 mg) を 7 週間投与した時の有効性を評価した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時点及び全ての評価時点で，ベースラインからの有意な低下 (改善) が認められた (いずれも P<0.0001). ADHD-RS-IV 各サブスケールスコアの結果も，合計スコアと同様に最終評価時点及び全ての評価時点で，ベースラインからの有意な改善が持続して認められた (P<0.0001) [2.7.6.6.16 項参照].

2.7.3.2.17 海外長期試験 (SPD489-404) (参考)

小児 ADHD 患者を対象に，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) を長期投与した時の有効性を評価した.

ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時点で，ベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) が認められた (P<0.001). 合計スコアの改善は Week 1 からみられ，その後 4 週間は改善し続け，その改善は Week 104 まで持続した [2.7.6.6.17 項参照].

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では，国内臨床試験 4 試験について示す. さらに，国内プラセボ対照試験 (A3223) の試験デザイン及び選択・除外基準等の参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305), 及び国内長期投与試験と類似した投与期間である海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) についても示す.

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

国内短期投与試験 (A3221，A3223) 及び国内長期投与試験 (A3222，A3231) の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示す. また，海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) 及び海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示す.

2.7.3.1.5.1 項で述べた通り，国内臨床試験の有効性の主要解析対象集団は全て m-ITT とした.

国内探索試験 (A3221) の m-ITT は，登録例 33 例から投与後未観測例 1 例を除いた 32 例であった. 治験を中止した被験者の割合は 9.1%であり，中止理由は有害事象発現であった.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の m-ITT は，割付例 76 例全例 (30 mg 群 19 例，50 mg 群 18 例，70 mg 群 20 例，プラセボ群 19 例) であり，治療期に治験を中止した被験者の割合は 30 mg 群で 5.3%，50 mg 群で 5.6%，70 mg 群で 15.0%，プラセボ群で 0%であり，主な中止理由は有害事象発現であった.

国内継続長期試験 (A3222) の m-ITT は，登録例 30 例全例であった．治験を中止した被験者の割合は 26.7%であり，主な中止理由は有害事象発現であった．

国内長期試験 (A3231) の m-ITT は，登録例 132 例全例であった．治験を中止した被験者の割合は 21.2% であり，主な中止理由は有害事象発現であった．

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の有効性の解析は，NRP104.301 は ITT, SPD489-305 は FAS を対象に実施した. 治験を中止した被験者の割合は, NRP104.301 では, 30 mg 群で 21.1%，50 mg 群で 18.9%，70 mg 群で 17.8%，プラセボ群で 25.0%であり，主な中止理由は本剤群では有害事象発現, プラセボ群では効果不十分であった. また, SPD489-305 では, 30 mg 群で 19.2%，50 mg 群で 16.5%，70 mg 群で 14.1%，プラセボ群で 12.7%であり，主な中止理由は本剤群では有害事象発現又はその他であり，プラセボ群では効果不十分であった．

海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) の有効性の解析は，NRP104.302 は ITT, SPD489-306 は FAS を対象に実施した. 治験を中止した被験者の割合は, NRP104.302 では 46.0%, SPD489-306 では 42.0%であり，主な中止理由はいずれも被験者の申し出であった．

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 –国内短期投与試験

試験略名	国内探索試験 (A3221)	国内プラセボ対照試験 (A3223)			
投与群	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	30 mg n (%)	50 mg n (%)	70 mg n (%)
登録例/割付例	33	19	19	18	20
治療期完了例	30 (90.9)	19 (100.0)	18 (94.7)	17 (94.4)	17 (85.0)
治療期中止例	3 (9.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (15.0)
中止理由					
有害事象発現	3 (9.1)	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
被験者/代諾者の申し出	0 (0.0)	0	0	0	0
追跡不能	0 (0.0)	0	0	0	0
効果不十分	0 (0.0)	0	1 (5.3)	0	0
不適格	0 (0.0)	0	0	0	1 (5.0)
その他	0 (0.0)	0	0	0	0
有効性解析対象集団 (m-ITT)	32 (97.0)[a]	19 (100.0)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)

a 登録例 33 例から投与後未観測例 1 例を除いた 32 例.

[添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.1.1.1，14.1.2，添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.1，14.1.2]

表 2.7.3.3-2 被験者の内訳 –国内長期投与試験

試験略名	国内継続長期試験 (A3222)	国内長期試験 (A3231)
投与群	本剤 n (%)	本剤 n (%)
登録例	30	132
治療期完了例	22 (73.3)	104 (78.8)
治療期中止例	8 (26.7)	28 (21.2)
中止理由		
有害事象発現	4 (13.3)	12 (9.1)
被験者/代諾者の申し出	2 (6.7)	7 (5.3)
追跡不能	0 (0.0)	0
効果不十分	1 (3.3)	4 (3.0)
不適格	0 (0.0)	0
その他	1 (3.3)	5 (3.8)
有効性解析対象集団 (m-ITT)	30 (100.0)	132 (100.0)

[添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.1.1.1，14.1.2，添付資料 5.3.5.2-08 Table 14.1.1.1，14.1.2]

表 2.7.3.3-3 被験者の内訳 –海外第 3 相プラセボ対照試験

試験番号	NRP104.301				SPD489-305			
	プラセボ n (%)	30 mg n (%)	50 mg n (%)	70 mg n (%)	プラセボ n (%)	30 mg n (%)	50 mg n (%)	70 mg n (%)
割付例	72 (100.0)	71 (100.0)	74 (100.0)	73 (100.0)	79 (100.0)	78 (100.0)	79 (100.0)	78 (100.0)
完了例	54 (75.0)	56 (78.9)	60 (81.1)	60 (82.2)	69 (87.3)	63 (80.8)	66 (83.5)	67 (85.9)
中止例	18 (25.0)	15 (21.1)	14 (18.9)	13 (17.8)	10 (12.7)	15 (19.2)	13 (16.5)	11 (14.1)
中止理由								
有害事象発現	1 (1.4)	6 (8.5)	4 (5.4)	10 (13.7)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	4 (5.1)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.4)	0	2 (2.7)	0	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.5)	0
医師の判断	0	0	2 (2.7)	0	-	-	-	-
被験者の申し出	2 (2.8)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.5)	2 (2.6)
追跡不能	1 (1.4)	4 (5.6)	4 (5.4)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)
効果不十分	12 (16.7)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	4 (5.1)	4 (5.1)	2 (2.5)	0
その他	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	1 (1.3)	5 (6.4)	3 (3.8)	2 (2.6)
有効性解析対象集団 (ITT 又は FAS)	72 (100.0)	69 (97.2)	71 (95.9)	73 (100.0)	77 (97.5)	78 (100.0)	76 (96.2)	78 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 1.5.2，1.5.3 一部追加，添付資料 5.3.5.1-04 Table 6]

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳 –海外長期投与試験

試験略名	海外長期試験 (NRP104.302)	海外継続長期試験 (SPD489-306)
登録例	274	269
完了例	147 (53.6)	156 (58.0)
中止例	127 (46.4)	113 (42.0)
中止理由		
有害事象発現	25 (9.1)	18 (6.7)
治験実施計画書からの逸脱	3 (1.1)	16 (5.9)
医師の判断	5 (1.8)	-
依頼者の判断	1 (0.4)	-
被験者の申し出	42 (15.3)	31 (11.5)
追跡不能	38 (13.9)	25 (9.3)
効果不十分	11 (4.0)	5 (1.9)
不適格	1 (0.4)	-
その他	1 (0.4)	18 (6.7)
有効性解析対象集団 (ITT 又は FAS)	270 (99.3)	265 (98.5)

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 1.5.1 一部追加，添付資料 5.3.5.2-05 Table 2]

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

国内短期投与試験 (A3221，A3223) 及び国内長期投与試験 (A3222，A3231) について，有効性解析対象集団 (m-ITT) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を，それぞれ表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示す．さらに，海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)，及び海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) の有効性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を，それぞれ表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8 に示す．

女性より男性が多い点で，国内臨床試験と海外臨床試験とは共通していた．

ADHD サブタイプについては，不注意優勢型を除外しなかった全ての国内臨床試験と海外臨床試験 (SPD489-305，SPD489-306) との間では，混合型，不注意優勢型，多動性-衝動性優勢型の順に多く，多動性-衝動性優勢型の被験者はわずかであったことが共通していた．

表 2.7.3.3-5 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内短期投与試験

試験略名		国内探索試験 (A3221)	国内プラセボ対照試験 (A3223)			
投与群		本剤	プラセボ	30 mg	50 mg	70 mtg
		N=32	N=19	N=19	N=18	N=20
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
性別	男	30 (93.8)	16 (84.2)	16 (84.2)	13 (72.2)	18 (90.0)
	女	2 (6.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (27.8)	2 (10.0)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	23 (71.9)	-	-	-	-
	6 以上 9 以下	-	9 (47.4)	9 (47.4)	9 (50.0)	9 (45.0)
	10 以上 12 以下	-	7 (36.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	7 (35.0)
	13 以上	9 (28.1)	3 (15.8)	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (20.0)
	例数	32	19	19	18	20
	平均値	10.0	9.9	10.1	10.0	10.1
	標準偏差	2.8	2.7	3.1	2.9	2.5
身長 (cm)	例数	32	19	19	18	20
	平均値	138.66	138.2	139.2	135.0	138.9
	標準偏差	17.26	15.5	17.4	13.5	13.7
体重 (kg)	15 未満	0	0	0	0	0
	15 以上 25 未満	10 (31.3)	5 (26.3)	4 (21.1)	4 (22.2)	3 (15.0)
	25 以上 35 未満	8 (25.0)	7 (36.8)	4 (21.1)	9 (50.0)	10 (50.0)
	35 以上 45 未満	4 (12.5)	2 (10.5)	6 (31.6)	2 (11.1)	2 (10.0)
	45 以上 55 未満	6 (18.8)	4 (21.1)	3 (15.8)	2 (11.1)	4 (20.0)
	55 以上 65 未満	2 (6.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
	65 以上	2 (6.3)	0	1 (5.3)	0	0
	例数	32	19	19	18	20
	平均値	37.25	34.9	38.5	33.1	35.8
	標準偏差	17.87	12.3	15.9	11.2	11.7
ADHD サブタイプ	混合型	19 (59.4)	14 (73.7)	10 (52.6)	13 (72.2)	11 (55.0)
	不注意優勢型	12 (37.5)	3 (15.8)	9 (47.4)	5 (27.8)	9 (45.0)
	多動性-衝動性優勢型	1 (3.1)	2 (10.5)	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.1.3.2, 添付資料5.3.5.1-01 Table 14.1.3.1]

表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (m-ITT) –国内長期投与試験

試験略名		国内継続長期試験 (A3222)	国内長期試験 (A3231)
投与群		本剤 N=30 n (%)	本剤 N=132 n (%)
性別	男	28 (93.3)	111 (84.1)
	女	2 (6.7)	21 (15.9)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	21 (70.0)	96 (72.7)
	13 以上	9 (30.0)	36 (27.3)
	例数	30	132
	平均値	10.3	10.5
	標準偏差	2.8	2.9
身長 (cm)	例数	30	132
	平均値	139.66	141.00
	標準偏差	17.29	16.84
体重 (kg)	15 未満	0	0
	15 以上 25 未満	8 (26.7)	28 (21.2)
	25 以上 35 未満	8 (26.7)	39 (29.5)
	35 以上 45 未満	4 (13.3)	27 (20.5)
	45 以上 55 未満	6 (20.0)	21 (15.9)
	55 以上 65 未満	2 (6.7)	12 (9.1)
	65 以上	2 (6.7)	5 (3.8)
	例数	30	132
	平均値	38.21	37.96
	標準偏差	18.06	14.25
ADHD サブタイプ	混合型	17 (56.7)	77 (58.3)
	不注意優勢型	12 (40.0)	51 (38.6)
	多動性-衝動性優勢型	1 (3.3)	4 (3.0)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.1.3.2，添付資料5.3.5.2-08 Table 14.1.3.2]

表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (ITT 又は FAS) –海外第 3 相プラセボ対照試験

試験番号		NRP104.301				SPD489-305			
投与群		プラセボ N=72 n (%)	30 mg N=69 n (%)	50 mg N=71 n (%)	70 mg N=73 n (%)	プラセボ N=77 n (%)	30 mg N=78 n (%)	50 mg N=76 n (%)	70 mg N=78 n (%)
性別	男	50 (69.4)	51 (73.9)	44 (62.0)	52 (71.2)	53 (68.8)	59 (75.6)	61 (80.3)	44 (56.4)
	女	22 (30.6)	18 (26.1)	27 (38.0)	21 (28.8)	24 (31.2)	19 (24.4)	15 (19.7)	34 (43.6)
年齢 (歳)	6 以上 9 以下	35 (48.6)	43 (62.3)	46 (64.8)	48 (65.8)	-	-	-	-
	10 以上 12 以下	37 (51.4)	26 (37.7)	25 (35.2)	25 (34.2)	-	-	-	-
	13 以上 14 以下	-	-	-	-	41 (53.2)	42 (53.8)	35 (46.1)	44 (56.4)
	15 以上 17 以下	-	-	-	-	36 (46.8)	36 (46.2)	41 (53.9)	34 (43.6)
	例数	72	69	71	73	77	78	76	78
	平均値	9.4	9.0	8.9	8.7	14.5	14.6	14.8	14.4
	標準偏差	1.7	1.9	1.8	1.8	1.25	1.39	1.28	1.30
身長 (in)	例数	72	69	71	73	77	78	76	78
	平均値	55.0	54.4	53.7	53.7	65.65	66.16	66.70	65.40
	標準偏差	3.9	4.8	4.1	4.1	3.981	3.853	3.651	3.324
体重 (lb)	例数	72	69	71	73	77	78	76	78
	平均値	82.6	80.8	80.7	79.0	137.53	145.32	143.92	135.31
	標準偏差	22.8	27.3	25.8	23.7	29.426	33.523	29.971	22.339

試験番号		NRP104.301				SPD489-305			
投与群		プラセボ N=72 n (%)	30 mg N=69 n (%)	50 mg N=71 n (%)	70 mg N=73 n (%)	プラセボ N=77 n (%)	30 mg N=78 n (%)	50 mg N=76 n (%)	70 mg N=78 n (%)
ADHD サブタイプ[a]	例数	72	69	71	73	77	78	77	78
	混合型	69 (95.8)	65 (94.2)	68 (95.8)	71 (97.3)	54 (70.1)	57 (73.1)	44 (57.1)	48 (61.5)
	不注意優勢型	-	-	-	-	23 (29.9)	21 (26.9)	32 (41.6)	29 (37.2)
	多動性-衝動性優勢型	3 (4.2)	4 (5.8)	3 (4.2)	2 (2.7)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

a SPD489-305 の ADHD サブタイプは，安全性解析対象集団に基づくデータ.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 1.2.3, 1.3.3，添付資料 5.3.5.1-04 Table 1.2.2, 1.3]

表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (ITT 又は FAS) –海外長期投与試験

試験略名		海外長期試験 (NRP104.302) N=270 n (%)	海外継続長期試験 (SPD489-306) N=265 n (%)
性別	男	188 (69.6)	187 (70.6)
	女	82 (30.4)	78 (29.4)
年齢 (歳)	6 以上 9 以下	148 (54.8)	-
	10 以上 12 以下	119 (44.1)	-
	13 以上	3 (1.1)	-
	13 以上 14 以下	-	144 (54.3)
	15 以上 17 以下	-	121 (45.7)
	例数	270	265
	平均値	9.2	14.5
	標準偏差	1.8	1.30
身長 (in)	例数	267	265
	平均値	54.2	65.8
	標準偏差	4.2	3.67
体重 (lb)	例数	269	265
	平均値	78.2	140.4
	標準偏差	23.2	29.22
ADHD サブタイプ[a]	例数	270	265
	混合型	260 (96.3)	171 (64.5)
	不注意優勢型	-	92 (34.7)
	多動性-衝動性優勢型	10 (3.7)	2 (0.8)

a SPD489-306 の ADHD サブタイプは，安全性解析対象集団に基づくデータ.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 1.2.3, 1.3.3，添付資料5.3.5.2-05 Table 1.2.2, 1.3]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 ADHD-RS-IV 合計スコア

ADHD-RS-IV 合計スコアについて，国内プラセボ対照試験 (A3223) と，同試験の評価項目の参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)，及び国内短期投与試験である国内探索試験 (A3221) の結果を示す．また，長期投与時の有効性として，国内長期投与試験 (A3222，A3231) と，国内長期投与試験と類似した投与期間である海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) の結果を示す．さらに，海外で実施された実薬対照試験のうち，並行群間比較デザインの 4 試験 (SPD489-317，SPD489-325，SPD489-405，SPD489-406) の結果を示す.

(1)　プラセボ対照試験及び国内探索試験

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の結果を表 2.7.3.3-9 に，海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の結果を表 2.7.3.3-10 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-11 にそれぞれ示す．

国内プラセボ対照試験 (A3223) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，30 mg 群で−16.38±2.24，50 mg 群で−18.10±2.35，70 mg 群で−16.47±2.29，プラセボ群で−2.78±2.25 であり，多重性を調整した結果，いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意差が認められ (全ての用量群で P<0.0001)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．なお，効果サイズは，30 mg 群で 1.43，50 mg 群で 1.61，70 mg 群で 1.44，本剤全体で 1.51 であった．

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の最終評価時 (LOCF) 変化量は，両試験ともに，全ての投与群でプラセボ群に対する有意差が認められ，プラセボよりも優れた改善効果を示した．

国内探索試験 (A3221) の最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値±標準偏差) は−25.2±9.4 であり，ベースラインからの有意な低下 (改善) を示した (P<0.0001)．本試験の最終評価時変化量は，国内プラセボ対照試験 (A3223) の各用量群の結果 (絶対値) 以上の低下が認められた．

表 2.7.3.3-9　ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較		効果サイズ [b]
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値 [a]	
プラセボ	19	37.95 (7.40)	19	34.68 (10.73)	-2.78 (2.25)			
30 mg	19	38.05 (6.74)	18	19.78 (9.74)	-16.38 (2.24)	-13.61 [-19.80, -7.42]	<0.0001	1.43
50 mg	18	37.06 (6.94)	17	17.41 (9.04)	-18.10 (2.35)	-15.32 [-21.65, -9.00]	<0.0001	1.61
70 mg	20	37.15 (7.80)	17	20.47 (13.15)	-16.47 (2.29)	-13.69 [-19.98, -7.40]	<0.0001	1.44

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造
a　多重性を調整するため，serial gatekeeping 法により P 値を算出した．
70 mg 群とプラセボ群，及び 50 mg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) により有意差が認められた場合のみ，30 mg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行った．
b　効果サイズは，MMRM 解析で得られた各群のプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した．
[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.1，CTD 用解析 2.7.3-01]

表 2.7.3.3-10　ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) –海外第 3 相プラセボ対照試験

試験番号	用量	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 [a]		効果サイズ
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値	
NRP104 .301	プラセボ	72	42.40 (7.13)	72	36.64 (12.64)	-6.19 (1.56)			
	30 mg	69	43.17 (6.68)	69	21.22 (13.02)	-21.77 (1.60)	-15.58 (-20.781, -10.380)	<0.0001	-
	50 mg	71	43.25 (6.74)	71	19.63 (14.49)	-23.40 (1.56)	-17.21 (-22.331, -12.081)	<0.0001	-
	70 mg	73	45.08 (6.82)	73	17.88 (14.41)	-26.69 (1.54)	-20.49 (-25.626, -15.361)	<0.0001	-
SPD489 -305	プラセボ	77	38.5 (7.11)	76	25.4 (12.68)	-12.8 (1.25)			
	30 mg	78	38.3 (6.71)	76	20.0 (13.03)	-18.3 (1.25)	-5.5 (-9.7,-1.3)	0.0056	0.5
	50 mg	76	37.3 (6.33)	72	16.6 (10.34)	-21.1 (1.28)	-8.3 (-12.5,-4.1)	<0.0001	0.8
	70 mg	78	37.0 (7.30)	75	16.8 (9.40)	-20.7 (1.25)	-7.9 (-12.1,-3.8)	<0.0001	0.7

NRP104.301　共分散分析
固定効果：投与群，施設
共変量：ベースライン値
SPD489-305　共分散分析
固定効果：投与群
共変量：ベースライン値
効果サイズは，共分散分析で得られたプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した．

a　P 値及び 95%信頼区間は Dunnett 検定により算出した．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 2.1.1，添付資料 5.3.5.1-04 Table 13，14]

表 2.7.3.3-11　ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	95%信頼区間	P 値 [a]
32	37.8 ± 7.0	12.5 ± 11.0	-25.2 ± 9.4	(-28.6, -21.8)	<0.0001

a　P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した．

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.2.1.1.1，14.2.1.3.1]

(2)　長期投与試験

ADHD-RS-IV 合計スコアの各評価時点の変化量について，国内長期投与試験 (A3222，A3231) の併合結果を表 2.7.3.3-12 に，国内継続長期試験 (A3222) の結果を表 2.7.3.6-1 に，国内長期試験 (A3231) の結果を表 2.7.3.6-2 にそれぞれ示す．また，海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) の結果をそれぞれ表 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-14 に示す．

小児を対象とした国内長期投与試験 (併合) では，ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時 (LOCF) 及び長期投与試験の投与開始後 1 週から 53 週までの全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した (P<0.0001)．なお，国内長期試験 (A3231) では 57 週 (14 例) でもベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した (P<0.0001)．

海外長期投与試験でも，児童を対象とした海外長期試験 (NRP104.302) では，ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時 (LOCF) 及び全ての評価時点でベースライン (長期投与試験開始時) からの有意な低下 (改善) を示した (P<0.0001). 青少年を対象とした海外継続長期試験 (SPD489-306) でも，ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，最終評価時 (LOCF) 及び長期投与試験の投与開始後 2 週から 53 週までのすべて全ての評価時点で 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 (長期投与試験開始時) から有意にスコアが低下 (改善) したと考えられた.

表 2.7.3.3-12 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–国内長期投与試験 (A3222 及び A3231 の併合)

評価時点	例数	観測値	ベースラインからの変化量		
		平均値 (標準偏差)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 [a]	P 値 [a]
ベースライン	162	30.59 (10.11)	---	---	---
Week 1	162	21.57 (10.50)	-9.02 (8.94)	(-10.41, -7.63)	<0.0001
Week 2	161	18.33 (10.30)	-12.27 (9.97)	(-13.83, -10.72)	<0.0001
Week 3	159	16.11 (10.58)	-14.60 (10.79)	(-16.29, -12.91)	<0.0001
Week 5	155	14.95 (9.97)	-15.77 (10.76)	(-17.47, -14.06)	<0.0001
Week 9	150	14.83 (10.08)	-15.99 (10.78)	(-17.73, -14.25)	<0.0001
Week 13	149	14.13 (9.71)	-16.63 (10.69)	(-18.36, -14.90)	<0.0001
Week 17	143	13.29 (9.64)	-17.51 (11.27)	(-19.37, -15.65)	<0.0001
Week 21	141	13.26 (9.90)	-17.63 (10.84)	(-19.44, -15.83)	<0.0001
Week 25	138	13.02 (9.77)	-17.99 (10.97)	(-19.83, -16.14)	<0.0001
Week 29	139	12.76 (9.85)	-18.15 (10.51)	(-19.91, -16.39)	<0.0001
Week 33	136	12.70 (10.07)	-18.32 (10.74)	(-20.14, -16.49)	<0.0001
Week 37	130	12.45 (9.84)	-18.94 (10.70)	(-20.79, -17.08)	<0.0001
Week 41	128	12.18 (9.40)	-19.29 (10.53)	(-21.13, -17.45)	<0.0001
Week 45	128	12.51 (9.53)	-18.75 (10.56)	(-20.60, -16.90)	<0.0001
Week 49	128	12.05 (9.76)	-19.38 (10.89)	(-21.29, -17.48)	<0.0001
Week 53	126	11.97 (9.29)	-19.41 (10.70)	(-21.30, -17.53)	<0.0001
Week 57	14	12.36 (9.25)	-21.86 (8.26)	(-26.63, -17.09)	<0.0001
最終評価時 (LOCF)	162	13.32 (9.51)	-17.27 (10.89)	(-18.95, -15.58)	<0.0001

ベースラインは，長期投与試験 (A3222 及び A3231) 開始時とした.

a P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-02]

表 2.7.3.3-13　各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–海外長期試験 (NRP104.302)

評価時点	例数	観測値	ベースラインからの変化量	
		平均値 (標準偏差)	平均値(標準偏差)	P 値 [a]
ベースライン	270	43.3 (7.7)		
Week 1	270	25.4 (13.1)	-17.9 (12.9)	<0.0001
Week 2	263	20.3 (12.8)	-23.1 (12.9)	<0.0001
Week 3	259	17.9 (11.7)	-25.6 (12.5)	<0.0001
Week 4	251	15.3 (10.4)	-28.2 (11.9)	<0.0001
Month 2	243	15.5 (11.3)	-27.9 (12.3)	<0.0001
Month 3	222	14.9 (10.7)	-28.3 (12.4)	<0.0001
Month 4	204	14.2 (9.1)	-29.0 (11.0)	<0.0001
Month 5	193	14.0 (10.3)	-29.2 (12.4)	<0.0001
Month 6	190	14.4 (10.6)	-28.9 (12.1)	<0.0001
Month 7	172	13.6 (10.3)	-29.7 (12.4)	<0.0001
Month 8	165	13.7 (9.8)	-29.7 (12.1)	<0.0001
Month 9	158	12.6 (9.1)	-31.2 (11.3)	<0.0001
Month 10	156	13.5 (10.2)	-30.4 (11.5)	<0.0001
Month 11	150	12.4 (9.0)	-31.3 (11.0)	<0.0001
Month 12	146	11.9 (8.9)	-31.8 11.3)	<0.0001
最終評価時 (LOCF)	270	16.1 (12.0)	-27.2 (13.0)	<0.0001

本試験のベースラインがない場合は，先行試験のベースラインとした.

a　P 値は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 5]

表 2.7.3.3-14　各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–海外継続長期試験 (SPD489-306)

評価時点	例数	観測値	ベースラインからの変化量	
		平均値 (標準偏差)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間
ベースライン	265	19.5 (11.89)		
Week 1	258	20.1 (11.07)	0.7 (8.95)	-0.4, 1.8
Week 2	256	15.4 (9.38)	-4.0 (8.49)	-5.1, -3.0
Week 3	255	13.1 (8.45)	-6.3 (10.26)	-7.6, -5.0
Week 4	250	11.6 (8.19)	-7.8 (10.13)	-9.1, -6.6
Week 8	235	11.3 (7.02)	-8.1 (10.70)	-9.4, -6.7
Week 12	222	10.4 (6.84)	-8.8 (10.24)	-10.1, -7.4
Week 16	213	10.0 (6.64)	-9.1 (10.56)	-10.6, -7.7
Week 20	201	9.2 (6.22)	-9.5 (10.43)	-11.0, -8.1
Week 24	192	9.7 (6.34)	-9.0 (10.10)	-10.4, -7.6
Week 28	182	9.3 (6.52)	-9.5 (10.34)	-11.0, -8.0
Week 32	180	9.2 (6.86)	-9.5 (10.46)	-11.1, -8.0
Week 36	175	9.3 (6.70)	-9.6 (10.74)	-11.2, -8.0
Week 40	170	8.8 (6.58)	-10.1 (10.31)	-11.7, -8.6
Week 44	167	8.8 (6.50)	-10.2 (10.61)	-11.8, -8.6
Week 48	160	9.0 (6.86)	-10.0 (10.61)	-11.7, -8.3
Week 52	156	8.9 (6.53)	-10.1 (10.82)	-11.9, -8.4
最終評価時 (LOCF)	265	11.8 (9.19)	-7.7 (11.48)	-9.1, -6.3

ベースラインは先行試験 (SPD489-305) のエンドポイントとした.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 2.1.2]

(3)　海外実薬対照試験

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，海外実薬対照試験 4 試験の結果を表 2.7.3.3-15 に示す.

海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) では，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，アトモキセチン [0.5，1.2 mg/kg (<70kg)，40～100 mg (≥70 kg)] 群と比較して有意差が認められ (P<0.001)，アトモキセチンよりも優れた改善効果を示した．

海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325) では，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) 群及びメチルフェニデート (18～54 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ (P<0.001)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．その効果サイズは本剤群で 1.804，メチルフェニデート群で 1.263 であった．また，本剤群の変化量 (絶対値) は，メチルフェニデート群よりも大きかった．

海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) では，本剤 (30 mg，50 mg，70 mg) 群及びメチルフェニデート (18～72 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 8) 変化量は，いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ (P<0.0001)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．その効果サイズは本剤群で 1.16，メチルフェニデート群で 0.97 であった．本剤群の変化量 (絶対値) は，メチルフェニデート群よりも大きかったが，本剤群とメチルフェニデート群との間に有意差は認められなかった (P=0.0717)．

海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) では，本剤 (70 mg) 群及びメチルフェニデート (72 mg) 群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 6) 変化量は，いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ (P<0.0001)，プラセボよりも優れた改善効果を示した．その効果サイズは本剤群で 0.82，メチルフェニデート群で 0.50 であった．さらに，本剤群はメチルフェニデート群と比較しても有意に優れた改善効果を示した (P=0.0013)．

表 2.7.3.3-15　ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量 (FAS) –海外実薬対照試験

試験番号(最終評価時点)	投与群	ベースライン		最終評価時		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較		効果サイズ	実薬との比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値		調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
SPD489-317	本剤	127	42.6 (6.17)	126	16.3 (11.16)	-26.1	-	-	-	-6.5 (-9.3, -3.6)	<0.001
(LOCF)	アトモキセチン	135	41.9 (6.68)	133	22.5 (13.21)	-19.7	-	-	-	-	-
SPD489-325	プラセボ	105	41.0 (7.14)	104	34.8 (11.89)	-5.7	-	-	-	-	-
(LOCF)	本剤	102	40.7 (7.31)	100	16.0 (10.44)	-24.3	-18.6 (-21.5, -15.7)	<0.001	1.804	-	-
	メチルフェニデート	106	40.5 (6.72)	104	21.7 (13.30)	-18.7	-13.0 (-15.9, -10.2)	<0.001	1.263	-	-
SPD489-405	プラセボ	89	38.2 (6.91)	67	23.2 (13.94)	-13.4 (1.19)	-	-	-	-	-
(Week 8)	本剤	179	36.6 (6.36)	139	11.3 (9.81)	-25.6 (0.82)	-12.2 (-15.1, -9.4)	<0.0001	1.16	-2.1 (-4.3, 0.2)	0.0717
	メチルフェニデート	184	37.8 (6.06)	152	13.8 (10.28)	-23.5 (0.80)	-10.1 (-13.0, -7.3)	<0.0001	0.97	-	-
SPD489-406	プラセボ	106	36.1 (5.99)	93	19.4 (12.73)	-17.0 (1.03)	-	-	-	-	-
(Week 6)	本剤	210	37.3 (6.44)	175	11.5 (9.05)	-25.4 (0.74)	-8.5 (-11.0, -6.0)	<0.0001	0.82	-3.4 (-5.4, -1.3)	0.0013
	メチルフェニデート	216	37.0 (6.40)	181	14.6 (10.62)	-22.1 (0.73)	-5.1 (-7.6, -2.6)	<0.0001	0.50	-	-

SPD489-317　LOCF を用いた共分散分析
固定効果：投与群，実施国
共変量：ベースライン値

SPD489-325　LOCF を用いた共分散分析
固定効果：投与群，実施国，年齢
共変量：ベースライン値
効果サイズは，共分散分析で得られたプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した.

SPD489-405　MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア，ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア×評価時点交互作用
分散共分散構造：無構造
効果サイズは，MMRM 解析で得られたプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した.

SPD489-406　MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア，ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア×評価時点交互作用
分散共分散構造：無構造
効果サイズは，MMRM 解析で得られたプラセボ群に対する差と標準偏差を用いて算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 16, 17，添付資料 5.3.5.1-07 Table 9, 10，添付資料 5.3.5.1-09 Table 17, 3.1.2, 添付資料 5.3.5.1-10 Table 17, 3.1.1]

2.7.3.3.2.2 その他の評価項目

国内臨床試験で用いた有効性評価項目について，国内プラセボ対照試験 (A3223) と，同試験の評価項目の設定の参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) 及び国内探索試験 (A3221) の結果を示す.

(1) ADHD-RS-IV の各サブスケールスコア

ADHD-RS-IV の各サブスケールスコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の結果を表 2.7.3.3-16 に，海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の結果を表 2.7.3.3-17 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-18 にそれぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，30 mg 群で−8.26±1.23，50 mg 群で−11.23±1.28，70 mg 群で−9.62±1.27，プラセボ群で−0.57±1.25 であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意差が認められ (全ての群 : P<0.0001)，プラセボ群よりも優れた改善効果を示した．また，ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 4) 変化量は，30 mg 群で−8.14±1.21，50 mg 群で−7.02±1.27，70 mg 群で−7.10±1.26，プラセボ群で−1.89±1.21 であり，いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意差が認められ (30 mg 群 : P=0.0005，50 mg 群 : P=0.0046，70 mg 群 : P=0.0038)，プラセボ群よりも優れた改善効果を示した.

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301 及び SPD489-305) では，両試験ともに，ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，全ての用量群でプラセボ群に対する有意差が認められ，プラセボ群よりも優れた改善効果を示した.

国内探索試験 (A3221) では，ADHD-RS-IV の各サブスケールスコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値±標準偏差) は，不注意サブスケールスコアで−14.03±6.08，ADHD-RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアで−11.19±5.57 であり，いずれもベースラインからの有意な低下 (改善) を示した (いずれも P<0.0001)．本試験の ADHD-RS-IV の各サブスケールスコアの最終評価時変化量は，いずれも，国内プラセボ対照試験 (A3223) の各用量群の変化量 (絶対値) 以上の低下が認められた.

表 2.7.3.3-16 ADHD-RS-IV サブスケールスコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
不注意サブスケールスコア							
プラセボ	19	20.47 (4.93)	19	19.74 (5.17)	-0.57 (1.25)		
30 mg	19	22.68 (3.74)	18	13.83 (5.96)	-8.26 (1.23)	-7.69 [-11.17, -4.22]	<0.0001
50 mg	18	22.56 (3.05)	17	10.71 (5.13)	-11.23 (1.28)	-10.66 [-14.20, -7.12]	<0.0001
70 mg	20	23.40 (2.95)	17	13.53 (7.20)	-9.62 (1.27)	-9.05 [-12.61, -5.48]	<0.0001
多動性-衝動性サブスケールスコア							
プラセボ	19	17.47 (6.44)	19	14.95 (7.58)	-1.89 (1.21)		
30 mg	19	15.37 (6.16)	18	5.94 (5.15)	-8.14 (1.21)	-6.25 [-9.64, -2.86]	0.0005
50 mg	18	14.50 (6.02)	17	6.71 (4.44)	-7.02 (1.27)	-5.13 [-8.62, -1.65]	0.0046
70 mg	20	13.75 (6.58)	17	6.94 (6.93)	-7.10 (1.26)	-5.21 [-8.68, -1.74]	0.0038

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV サブスケールスコア，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造

[出典：添付資料5.3.5.1-01 Table 14.2.2.1.1，14.2.2.2.1]

表 2.7.3.3-17 ADHD-RS-IV サブスケールスコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) – 海外第 3 相プラセボ対照試験

試験番号	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 [a]	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
NRP104.301	不注意サブスケールスコア							
	プラセボ	72	22.68 (3.48)	72	19.72 (6.04)	-2.88 (0.80)		
	30 mg	69	22.67 (3.54)	69	11.52 (7.06)	-10.96 (0.82)	-8.09 (-10.761, -5.413)	<0.0001
	50 mg	71	22.48 (3.60)	71	10.66 (7.42)	-11.64 (0.80)	-8.77 (-11.398, -6.137)	<0.0001
	70 mg	73	23.22 (3.63.)	73	9.74 (7.38)	-13.21 (0.79)	-10.34 (-12.952, -7.721)	<0.0001
	多動性-衝動性サブスケールスコア							
	プラセボ	72	19.72 (5.53)	72	16.92 (7.36)	-3.43 (0.83)		
	30 mg	69	20.51 (4.48)	69	9.70 (6.93)	-10.86 (0.85)	-7.43 (-10.188, -4.668)	<0.0001
	50 mg	71	20.77 (4.49)	71	8.97 (7.78)	-11.75 (0.83)	-8.32 (-11.042, -5.591)	<0.0001
	70 mg	73	21.86 (4.89)	73	8.14 (7.58)	-13.37 (0.82)	-9.94 (-12.668, -7.208)	<0.0001
SPD489-305	不注意サブスケールスコア							
	プラセボ	77	22.8 (3.01)	76	15.2 (6.66)	-7.4 (0.73)		
	30 mg	78	22.5 (3.48)	76	12.2 (7.29)	-10.4 (0.73)	-3.0 (-5.4,-0.6)	0.0109
	50 mg	76	22.7 (3.19)	72	10.1 (6.01)	-12.4 (0.75)	-5.0 (-7.5,-2.6)	<0.0001
	70 mg	78	21.9 (3.44)	75	10.1 (5.84)	-12.2 (0.74)	-4.8 (-7.2,-2.3)	<0.0001

試験番号	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 [a]	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
	多動性-衝動性サブスケールスコア							
	プラセボ	77	15.7 (6.39)	76	10.1 (7.54)	-5.3 (0.61)		
	30 mg	78	15.8 (5.73)	76	7.8 (6.77)	-7.9 (0.61)	-2.5 (-4.6,-0.5)	0.0099
	50 mg	76	14.6 (5.67)	72	6.4 (5.89)	-8.6 (0.63)	-3.3 (-5.3,-1.2)	0.0007
	70 mg	78	15.1 (6.36)	75	6.7 (5.16)	-8.6 (0.61)	-3.3 (-5.3,-1.2)	0.0005

NRP104.301　共分散分析
固定効果：投与群，施設
共変量：ベースライン値
SPD489-305　共分散分析
固定効果：投与群
共変量：ベースライン値

a　P 値及び 95%信頼区間は Dunnett 検定により算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 2.1.2，2.1.3，添付資料 5.3.5.1-04 Table 16～19]

表 2.7.3.3-18　ADHD-RS-IV のサブスケールスコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

	例数	ベースライン	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量		
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [a]	P 値 [a]
不注意サブスケールスコア	32	21.84 (3.80)	7.81 (6.04)	-14.03 (6.08)	(-16.22, -11.84)	<0.0001
多動性-衝動性サブスケールスコア	32	15.91 (6.22)	4.72 (5.70)	-11.19 (5.57)	(-13.19, -9.18)	<0.0001

a　P 値及び 95%信頼区間は，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に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-05]

(2)　Conners 3

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) では評価されていなかったため，国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内探索試験 (A3221) の結果を示す.

Conners 3 (日本語版保護者用) の各症状スケールスコア及び合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の結果を表 2.7.3.3-19 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-20 にそれぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，Conners 3 の素行障害を除く全ての症状スケールスコア (不注意，多動性-衝動性，反抗挑戦性障害) 及び合計スコア (不注意と多動性-衝動性の合計) の最終評価時 (Week 4) 変化量は，全ての用量群でプラセボ群に対する有意差が認められ (P=0.0015～0.0458)，プラセボよりも優れた改善効果を示した.

国内探索試験 (A3221) では，Conners 3 の全ての症状スケールスコア及び合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，いずれもベースラインからの有意な低下 (改善) を示した (いずれのスコアも P<0.0001). 本試験の Conners 3 の全ての症状スケールスコア及び合計スコアの最終評価時変化量は，いずれも，国内プラセボ対照試験 (A3223) の各用量群の変化量 (絶対値) と同等あるいはそれ以上の低下が認められた.

表 2.7.3.3-19　Conners 3 症状スケールスコア及び合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

サブスケール	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (Week 4) 例数	最終評価時 (Week 4) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 P 値
不注意	プラセボ	19	18.05 (6.06)	19	16.79 (7.98)	-1.30 (1.37)		
	30 mg	19	20.53 (6.45)	18	14.33 (7.13)	-5.15 (1.34)	-3.85 [-7.63, -0.07]	0.0458
	50 mg	18	22.67 (5.65)	17	14.35 (6.86)	-7.41 (1.42)	-6.11 [-10.06, -2.16]	0.0030
	70 mg	20	21.80 (5.97)	17	14.94 (8.35)	-5.68 (1.39)	-4.38 [-8.26, -0.50]	0.0276
多動性-衝動性	プラセボ	19	18.37 (9.85)	19	16.32 (10.57)	-1.23 (1.41)		
	30 mg	19	18.26 (6.67)	18	9.22 (6.84)	-7.29 (1.41)	-6.05 [-9.95, -2.15]	0.0029
	50 mg	18	18.28 (8.14)	17	9.94 (7.22)	-7.33 (1.47)	-6.10 [-10.10, -2.09]	0.0034
	70 mg	20	17.25 (8.60)	17	10.06 (7.07)	-6.80 (1.45)	-5.57 [-9.53, -1.60]	0.0066
素行障害	プラセボ	19	5.32 (3.94)	19	4.26 (3.77)	-1.34 (0.83)		
	30 mg	19	7.47 (6.12)	18	4.56 (5.35)	-1.50 (0.83)	-0.16 [-2.49, 2.17]	0.8930
	50 mg	18	7.39 (4.73)	17	3.88 (3.92)	-2.73 (0.86)	-1.39 [-3.76, 0.99]	0.2470
	70 mg	20	5.45 (5.25)	17	2.71 (2.78)	-3.44 (0.85)	-2.10 [-4.44, 0.25]	0.0788
反抗挑戦性障害	プラセボ	19	10.58 (6.27)	19	10.58 (7.03)	0.15 (1.06)		
	30 mg	19	12.89 (6.96)	18	8.28 (5.85)	-2.97 (1.07)	-3.12 [-6.10, -0.14]	0.0407
	50 mg	18	13.28 (6.11)	17	8.59 (6.88)	-3.42 (1.11)	-3.57 [-6.63, -0.52]	0.0225
	70 mg	20	8.80 (6.29)	17	6.06 (4.99)	-3.11 (1.11)	-3.26 [-6.28, -0.25]	0.0343
不注意+多動性-衝動性	プラセボ	19	36.42 (11.70)	19	33.11 (15.51)	-2.33 (2.63)		
	30 mg	19	38.79 (9.28)	18	23.56 (12.53)	-12.29 (2.59)	-9.96 [-17.18, -2.74]	0.0076
	50 mg	18	40.94 (12.36)	17	24.29 (13.04)	-14.74 (2.71)	-12.41 [-19.87, -4.96]	0.0015
	70 mg	20	39.05 (13.09)	17	25.00 (14.78)	-12.36 (2.66)	-10.04 [-17.39, -2.68]	0.0082

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン Conners 3 症状スケールスコア又は合計スコア，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.3.1.1，14.2.3.2.1，14.2.3.3.1，14.2.3.4.1，14.2.3.5.1]

表 2.7.3.3-20　Conners 3 症状スケールスコア及び合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

項目	例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [a]	P 値 [a]
不注意	32	21.63 (5.40)	11.63 (7.11)	-10.00 (4.69)	(-11.69, -8.31)	<0.0001
多動性-衝動性	32	18.28 (8.64)	8.31 (6.98)	-9.97 (6.64)	(-12.36, -7.58)	<0.0001
素行障害	32	5.59 (5.70)	2.16 (2.87)	-3.44 (3.97)	(-4.87, -2.01)	<0.0001
反抗挑戦性障害	32	9.16 (6.12)	5.56 (5.25)	-3.59 (3.77)	(-4.95, -2.24)	<0.0001
不注意+多動性-衝動性	32	39.91 (11.61)	19.94 (12.94)	-19.97 (8.56)	(-23.06, -16.88)	<0.0001

a　P 値及び 95%信頼区間は，Conners 3 症状スケールスコア又は合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した．

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-06]

(3)　CGI-I

最終評価時の CGI-I 改善率について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の結果を表 2.7.3.3-21

に，海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の結果を表 2.7.3.3-22 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-23 にそれぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率は，30 mg 群で 57.9%，50 mg 群で 66.7%，70 mg 群で 60.0%，プラセボ群で 10.5%であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した (30 mg 群：P=0.0051, 50 mg 群：P=0.0006, 70 mg 群：P=0.0022).

いずれの海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) でも，最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率は，全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した.

国内探索試験 (A3221) では，最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率は 87.5%であり，国内プラセボ対照試験 (A3223) の各用量群の結果よりも高かった.

表 2.7.3.3-21　最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

投与群	例数	改善した例数及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 [95%信頼区間][a]	P 値 [b]
プラセボ	19	2 (10.5)		
30 mg	19	11 (57.9)	47.37 [13.80, 73.19]	0.0051
50 mg	18	12 (66.7)	56.14 [23.61, 79.01]	0.0006
70 mg	20	12 (60.0)	49.47 [20.31, 73.94]	0.0022

改善：「著明改善」又は「中等度改善」と定義した.
a　二項確率に基づく正確な信頼区間を用いて算出した.
b　P 値は Fisher の正確検定により算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.4.1.1]

表 2.7.3.3-22　最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率 (ITT) –海外第 3 相プラセボ対照試験

試験番号	投与群	例数	改善した例数及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
				改善率の差	P 値 [a]
NRP104.301	プラセボ	72	13 (18.1)		
	30 mg	69	48 (69.6)	51.5	<0.0001
	50 mg	71	50 (70.4)	52.3	<0.0001
	70 mg	73	56 (76.7)	58.6	<0.0001
SPD489-305	プラセボ	77	30 (39.5)		
	30 mg	78	44 (57.9)	---	0.0235
	50 mg	76	53 (73.6)	---	<0.0001
	70 mg	78	57 (76.0)	---	<0.0001

改善：CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した.
a　P 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 2.2.14，添付資料 5.3.5.1-04 Table 22]

表 2.7.3.3-23　最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

例数	改善した例数及び改善率 (%)	95%信頼区間 (%) [a]
32	28 (87.5)	(71.0, 96.5)

改善：「著明改善」又は「中等度改善」と定義した.
a　95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 11-5]

(4) CGI-S

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) では評価されていなかったため，国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内探索試験 (A3221) の結果を示す.

ベースライン及び最終評価時の CGI-S で正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の解析対象集団に占める割合について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の結果を表 2.7.3.3-24 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-25 にそれぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，ベースラインで，正常又はほとんど異常なしと判定された被験者はいなかったが，最終評価時 (LOCF) では，30 mg 群で 5.3%，50 mg 群で 11.1%，70 mg 群で 5.0%，プラセボ群で 0%であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して重症度が改善する傾向がみられた.

国内探索試験 (A3221) では，ベースラインで，正常又はほとんど異常なしと判定された被験者はいなかったが，最終評価時 (LOCF) では 28.1%であり，正常又はほとんど異常なしと判定された被験者はベースラインから有意に増えた (P=0.0027). この結果 (割合) は，国内プラセボ対照試験 (A3223) の各用量群の結果よりも高かった.

表 2.7.3.3-24　CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

評価時点	投与群	例数	正常又はほとんど異常なしの例数及びその割合 (%)	プラセボとの比較	
				改善率の差 [95%信頼区間][a]	P 値[b]
ベースライン	プラセボ	19	0		
	30 mg	19	0	---	---
	50 mg	18	0	---	---
	70 mg	20	0	---	---
最終評価時 (LOCF)	プラセボ	19	0		
	30 mg	19	1 (5.3)	5.26 [-28.36, 38.04]	1.0000
	50 mg	18	2 (11.1)	11.11 [-21.13, 41.13]	0.2297
	70 mg	20	1 (5.0)	5.00 [-25.74, 35.26]	1.0000

a　差の信頼区間は二項確率に基づく正確な信頼区間を用いて算出した.
b　P 値は Fisher の正確検定により算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.5.1.1]

表 2.7.3.3-25　CGI-S が正常又はほとんど異常なしと判定された被験者の割合 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

評価時点	例数	正常又はほとんど異常なしの例数及びその割合 (%)	ベースラインとの比較 P 値[a]
ベースライン	32	0	
最終評価時 (LOCF)	32	9 (28.1)	0.0027

a　P 値は McNemar 検定により算出した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.3-07]

(5) PGA

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) では評価されていなかったため，国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内探索試験 (A3221) の結果を示す.

最終評価時の PGA 改善率について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の結果を表 2.7.3.3-26 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-27 にそれぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，最終評価時 (LOCF) の PGA 改善率は，30 mg 群で 52.6%，50 mg 群で 61.1%，70 mg 群で 55.0%，プラセボ群で 15.8%であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した (30 mg 群：P=0.0382, 50 mg 群：P=0.0069, 70 mg 群：P=0.0187).

国内探索試験 (A3221) では，最終評価時 (LOCF) の PGA 改善率は 84.4%であり，国内プラセボ対照試験 (A3223) の各用量群の結果よりも高かった.

表 2.7.3.3-26 最終評価時 (LOCF) の PGA 改善率 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

投与群	例数	改善した例数 及び改善率 (%)	プラセボとの比較	
			改善率の差 [95%信頼区間] [a]	P 値 [b]
プラセボ	19	3 (15.8)		
30 mg	19	10 (52.6)	36.84 [2.69, 65.00]	0.0382
50 mg	18	11 (61.1)	45.32 [11.84, 70.72]	0.0069
70 mg	20	11 (55.0)	39.21 [9.00, 65.96]	0.0187

改善：「著明改善」又は「中等度改善」と定義した.
a 差の信頼区間は二項確率に基づく正確な信頼区間を用いて算出した.
b P 値は Fisher の正確検定により算出した.

[出典：添付資料5.3.5.1-01 Table 14.2.6.1.1]

表 2.7.3.3-27 最終評価時 (LOCF) の PGA 改善率 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

例数	改善した例数 及び改善率 (%)	95%信頼区間 (%) [a]
32	27 (84.4)	(67.2, 94.7)

改善：「著明改善」又は「中等度改善」と定義した.
a 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.2.5.2.1]

(6) QCD

QCD は国内特有の指標であるため，国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内探索試験 (A3221) の結果を示す．QCD 合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の結果を表 2.7.3.3-28 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-29 にそれぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，QCD 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，全体評価では 30 mg 群で 0.39±0.31，50 mg 群で 0.99±0.32，70 mg 群で 0.45±0.32，プラセボ群で 0.01±0.31 であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して改善がみられ，このうち 50 mg 群で有意差が認められた (P=0.0302)．また，時間帯別の評価では，30 mg

群の学校，夕方及び夜，50 mg 群の学校，放課後，夕方及び夜，70 mg 群の学校及び夕方でプラセボ群の変化量よりも数値上改善がみられ，このうち 70 mg 群の夕方で有意差が認められた (P=0.0361).

国内探索試験 (A3221) では，QCD 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値±標準偏差) は，9.6±7.9 であり，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スコアが低下 (改善) したと考えられた．本試験の全体評価での QCD 合計スコアの最終評価時変化量は，国内プラセボ対照試験 (A3223) の各用量群の結果 (絶対値) 以上の低下が認められた．

表 2.7.3.3-28 QCD 合計スコアのカテゴリー別最終評価時 (Week 4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

カテゴリー	サブカテゴリー	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
			n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
全体評価	全体の行動	プラセボ	19	2.47 (1.74)	19	2.58 (1.80)	0.01 (0.31)		
		30 mg	19	2.21 (1.36)	18	2.89 (1.49)	0.39 (0.31)	0.37 [-0.49, 1.23]	0.3896
		50 mg	18	2.17 (1.86)	17	3.41 (2.06)	0.99 (0.32)	0.97 [0.10, 1.85]	0.0302
		70 mg	20	2.80 (1.28)	17	3.35 (1.37)	0.45 (0.32)	0.43 [-0.44, 1.31]	0.3242
時間帯別評価	早朝/登校前	プラセボ	19	5.84 (2.69)	19	7.11 (3.23)	1.47 (0.53)		
		30 mg	19	4.05 (2.07)	18	6.11 (3.03)	1.44 (0.52)	-0.03 [-1.51, 1.44]	0.9669
		50 mg	18	4.50 (3.31)	17	5.35 (3.32)	0.47 (0.54)	-1.00 [-2.49, 0.49]	0.1857
		70 mg	20	4.25 (2.43)	17	5.00 (2.60)	0.33 (0.54)	-1.14 [-2.63, 0.35]	0.1309
	学校	プラセボ	19	5.74 (2.10)	19	5.84 (1.83)	0.02 (0.34)		
		30 mg	19	5.05 (1.78)	18	5.72 (2.08)	0.22 (0.34)	0.21 [-0.74, 1.16]	0.6625
		50 mg	18	5.61 (2.50)	17	6.59 (2.29)	0.63 (0.35)	0.61 [-0.36, 1.58]	0.2119
		70 mg	20	5.30 (1.45)	17	6.24 (1.44)	0.35 (0.35)	0.33 [-0.63, 1.29]	0.4967
	放課後	プラセボ	19	5.58 (2.09)	19	5.95 (2.01)	0.43 (0.40)		
		30 mg	19	4.53 (1.98)	18	5.28 (2.16)	0.36 (0.40)	-0.07 [-1.20, 1.05]	0.8962
		50 mg	18	5.06 (2.39)	17	6.12 (2.39)	0.90 (0.41)	0.47 [-0.67, 1.61]	0.4129
		70 mg	20	4.75 (2.20)	17	5.53 (2.35)	0.28 (0.41)	-0.15 [-1.29, 0.98]	0.7902
	夕方	プラセボ	19	5.16 (2.57)	19	5.58 (3.11)	0.26 (0.57)		
		30 mg	19	5.26 (2.45)	18	6.89 (3.14)	1.22 (0.57)	0.95 [-0.63, 2.54]	0.2333
		50 mg	18	4.72 (2.32)	17	6.71 (3.18)	1.53 (0.59)	1.27 [-0.35, 2.89]	0.1213
		70 mg	20	4.70 (3.16)	17	7.12 (2.52)	1.99 (0.58)	1.73 [0.12, 3.34]	0.0361
	夜	プラセボ	19	6.47 (1.90)	19	6.74 (2.33)	0.26 (0.31)		
		30 mg	19	5.53 (2.22)	18	6.72 (2.11)	0.77 (0.31)	0.51 [-0.37, 1.38]	0.2503
		50 mg	18	5.94 (2.04)	17	6.53 (2.45)	0.44 (0.32)	0.18 [-0.71, 1.07]	0.6860
		70 mg	20	5.70 (1.98)	17	5.82 (1.98)	0.05 (0.32)	-0.21 [-1.10, 0.68]	0.6374

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースラインサブカテゴリースコア，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.7.1.1]

表 2.7.3.3-29　QCD 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

	ベースライン	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量	
例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	[95%信頼区間]
32	25.6 (10.3)	35.2 (11.1)	9.6 (7.9)	(6.7, 12.4)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.2.6.1.1，14.2.6.2.1]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内短期投与試験 (A3221，A3223)，並びに国内プラセボ対照試験 (A3223) の試験デザイン及び選択・除外基準等の設定の参考にした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) を対象に，ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量について以下の部分集団で検討した．ただし，海外第 3 相プラセボ対照試験は，年齢区分別及び性別の部分集団解析のみ検討した．

2.7.3.3.3.1 年齢区分別

(1)　国内臨床試験

年齢区分別 (6～12 歳, 13～17 歳) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤併合の結果を表 2.7.3.3-30 に，各用量群の結果を表 2.7.3.3-31 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-32 にそれぞれ示す．

国内プラセボ対照試験 (A3223) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，6～12 歳の本剤群で−19.12±1.53，プラセボ群で−2.99±2.51，13～17 歳の本剤群で−11.67±2.07，プラセボ群で−6.84±3.29 であり，本剤群の比較では 13～17 歳よりも 6～12 歳の変化量 (絶対値) がやや大きい傾向がみられたが，いずれの年齢区分でも本剤群はプラセボ群と比較して改善した．

国内探索試験 (A3221) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値±標準偏差) は，6～12 歳で−25.87±9.71，13～17 歳で−23.56±8.69 であり，いずれの年齢区分でも変化量に大きな差はなかった．

表 2.7.3.3-30　年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

年齢区分	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
6～12 歳	プラセボ	16	37.88 (7.39)	16	35.25 (11.48)	-2.99 (2.51)		
	本剤併合	45	38.69 (7.15)	40	18.68 (11.50)	-19.12 (1.53)	-16.13 [-22.00, -10.27]	<0.0001
13～17 歳	プラセボ	3	38.33 (9.07)	3	31.67 (5.69)	-6.84 (3.29)		
	本剤併合	12	32.67 (4.36)	12	21.08 (7.13)	-11.67 (2.07)	-4.82 [-13.77, 4.12]	0.2619

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢
分散共分散構造：無構造 (>=6 to <13)，無構造 (>=13 to <18)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-08]

表 2.7.3.3-31 各用量群の年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

年齢区分	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (Week 4) 例数	最終評価時 (Week 4) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 P 値
6～12 歳	プラセボ	16	37.88 (7.39)	16	35.25 (11.48)	-2.98 (2.56)		
	30 mg	15	39.33 (6.75)	14	19.14 (10.69)	-18.31 (2.63)	-15.33 [-22.65, -8.01]	0.0001
	50 mg	14	38.79 (6.75)	13	16.92 (10.23)	-20.44 (2.76)	-17.46 [-24.98, -9.94]	<0.0001
	70 mg	16	38.00 (8.20)	13	19.92 (14.01)	-18.65 (2.71)	-15.67 [-23.16, -8.18]	0.0001
13～17 歳	プラセボ	3	38.33 (9.07)	3	31.67 (5.69)	-6.78 (3.58)		
	30 mg	4	33.25 (4.57)	4	22.00 (5.83)	-10.49 (3.34)	-3.71 [-15.09, 7.67]	0.4826
	50 mg	4	31.00 (3.56)	4	19.00 (3.56)	-12.33 (3.79)	-5.56 [-17.84, 6.72]	0.3372
	70 mg	4	33.75 (5.50)	4	22.25 (11.44)	-12.54 (3.45)	-5.76 [-17.19, 5.67]	0.2864

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢
分散共分散構造：無構造 (>=6 to <13)，無構造 (>=13 to <18)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.3.02]

表 2.7.3.3-32 年齢区分別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

年齢区分	例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) [95%信頼区間][a]	P 値 [a]
6～12 歳	23	38.83 (6.76)	12.96 (12.22)	-25.87 (9.71) [-30.07, -21.67]	<0.0001
13～17 歳	9	35.00 (7.12)	11.44 (7.55)	-23.56 (8.69) [-30.24, -16.88]	<0.0001

a P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-09]

(2) 海外臨床試験

海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) では，それぞれ児童 (6～12 歳) 又は青少年 (13～17 歳) を対象にしていたが，両試験ともに，本剤群の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量に大きな差はなく，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した [表 2.7.3.3-10 参照].

なお，成人 (18～55 歳) を対象とした海外プラセボ対照試験 (NRP104.303) では，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (調整平均値) は，本剤併合群で−17.4，プラセボ群で−8.2 であり，児童及び青少年と本剤群の変化量に大きな差はなく，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に優れた改善効果を示した (全ての群：P<0.0001)[添付資料 5.3.5.3-01，Module 2.7.3，Table 35].

2.7.3.3.3.2 性別

(1) 国内臨床試験

男女別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤併合の結果を表 2.7.3.3-33 に，各用量群の結果を表 2.7.3.3-34 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-35 にそれぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，男性の本剤群で−17.38±1.53，プラセボ群で−2.51±2.59，女性の本剤群で−11.78±3.55，プラセボ群で−4.50±4.20 であり，本剤群の比較では女性よりも男性の変化量 (絶対値) がやや大きい傾向がみられたが, 男女いずれの集団でも本剤群はプラセボ群と比較して改善した.

国内探索試験 (A3221) では, ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値±標準偏差) は，男性で−25.60±9.39 であり，女性は 2 例と少なく，−19.50±9.19 であった.

表 2.7.3.3-33 性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

性別	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
男	プラセボ	16	37.44 (7.07)	16	34.19 (10.32)	-2.51 (2.59)		
	本剤併合	47	37.89 (7.28)	43	19.37 (11.30)	-17.38 (1.53)	-14.87 [-20.67, -9.08]	<0.0001
女	プラセボ	3	40.67 (10.21)	3	37.33 (15.01)	-4.50 (4.20)		
	本剤併合	10	35.20 (5.83)	9	18.56 (7.13)	-11.78 (3.55)	-7.28 [-20.41, 5.85]	0.2468

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 (男)，無構造 (女)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-10]

表 2.7.3.3-34　各用量群の性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

性別	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
男	プラセボ	16	37.44 (7.07)	16	34.19 (10.32)	-2.66 (2.62)		
	30 mg	16	38.19 (7.35)	15	19.60 (9.79)	-16.24 (2.54)	-13.59 [-20.72, -6.46]	0.0004
	50 mg	13	37.92 (6.51)	13	17.08 (10.00)	-20.07 (2.84)	-17.41 [-24.86, -9.97]	<0.0001
	70 mg	18	37.61 (8.10)	15	21.13 (13.90)	-16.54 (2.51)	-13.88 [-21.05, -6.72]	0.0003
女	プラセボ	3	40.67 (10.21)	3	37.33 (15.01)	-4.32 (4.66)		
	30 mg	3	37.33 (1.53)	3	20.67 (11.59)	-17.74 (5.26)	-13.42 [-30.32, 3.48]	0.1043
	50 mg	5	34.80 (8.29)	4	18.50 (5.80)	-9.05 (4.34)	-4.73 [-19.84, 10.38]	0.4958
	70 mg	2	33.00 (1.41)	2	15.50 (2.12)	-14.64 (7.01)	-10.32 [-30.40, 9.77]	0.2734

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 (男)，無構造 (女)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.4]

表 2.7.3.3-35　性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

性別	例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) [95%信頼区間][a]	P 値[a]
男	30	38.30 (6.85)	12.70 (11.25)	-25.60 (9.39) [-29.11, -22.09]	<0.0001
女	2	29.50 (0.71)	10.00 (8.49)	-19.50 (9.19) [-102.09, 63.09]	0.2048

a　P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-11]

(2)　海外臨床試験

男女別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の結果を表 2.7.3.3-36 に示す.

ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量は，両試験ともに，男女のいずれの集団でも各用量群の変化量に大きな差はなく，本剤群はプラセボ群と比較して改善した.

表 2.7.3.3-36　性別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (ITT 又は FAS) –海外第 3 相プラセボ対照試験

試験番号	性別	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 例数	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 [a] 調整平均値の差 (95%信頼区間)	プラセボとの比較 [a] P 値
NRP104.301	男	プラセボ	50	43.60 (7.27)	50	38.18 (12.35)	-5.92 (1.88)		
		30 mg	51	43.82 (6.64)	51	20.06 (13.00)	-23.82 (1.88)	-17.90 (-24.055, -11.752)	<0.0001
		50 mg	44	43.32 (6.50)	44	19.02 (13.75)	-24.81 (2.01)	-18.89 (-25.201, -12.575)	<0.0001
		70 mg	52	45.19 (6.78)	52	17.33 (15.29)	-27.59 (1.81)	-21.67 (-27.767, -15.574)	<0.0001
	女	プラセボ	22	39.68 (6.11)	22	33.14 (12.89)	-8.13 (3.14)		
		30 mg	18	41.33 (6.64)	18	24.50 (12.86)	-18.98 (3.33)	-10.85 (-21.846, 0.140)	0.0537
		50 mg	27	43.15 (7.23)	27	20.63 (15.85)	-18.81 (2.88)	-10.68 (-20.726, -0.639)	0.0345
		70 mg	21	44.81 (7.10)	21	19.24 (12.19)	-24.80 (3.27)	-16.67 (-28.502, -4.836)	0.0035
SPD489-305	男	プラセボ	53	38.9 (7.27)	52	26.5 (13.05)	-11.6 (1.50)		
		30 mg	59	37.3 (6.20)	58	18.3 (12.14)	-19.2 (1.42)	-7.6 (-12.5,-2.7)	0.0009
		50 mg	61	37.1 (6.10)	57	16.1 (9.93)	-21.5 (1.43)	-9.8 (-14.7,-4.9)	<0.0001
		70 mg	44	36.7 (7.99)	42	15.5 (8.18)	-22.0 (1.67)	-10.3 (-15.6,-5.0)	<0.0001
	女	プラセボ	24	37.4(6.77)	24	23.0 (11.75)	-14.6 (2.20)		
		30 mg	19	41.6(7.34)	18	25.2 (14.72)	-16.3 (2.61)	-1.7 (-10.0,6.6)	0.9323
		50 mg	15	38.0(7.39)	15	18.5 (11.98)	-19.6 (2.78)	-4.9 (-13.4,3.6)	0.3781
		70 mg	34	37.3(6.40)	33	18.6 (10.62)	-19.1 (1.88)	-4.5 (-11.4,2.4)	0.2892

NRP104.301　共分散分析
固定効果：投与群，施設
共変量：ベースライン値
SPD489-305　共分散分析
固定効果：投与群
共変量：ベースライン値

a　P 値及び 95%信頼区間は Dunnett 検定により算出した．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 2.1.5，2.1.6，添付資料 5.3.5.1-04 Table 2.1.3.1，2.1.3.2，2.1.3.3，2.1.3.4]

2.7.3.3.3.3 ADHD サブタイプ別

ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤併合の結果を表 2.7.3.3-37 に，各用量群の結果を表 2.7.3.3-38 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-39 にそれぞれ示す．なお，海外臨床試験では ADHD サブタイプ別の評価はされていない．

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，混合型の本剤群で−18.01±2.30，プラセボ群で−3.63±3.12，不注意優勢型の本剤群で−14.39±1.82，プラセボ群で−0.89±3.42 であり，いずれのサブタイプ別集団でも本剤群の変化量に大きな差はなく，本剤群はプラセボ群と比較して改善した．なお，多動性-衝動性優勢型はプラセボ群の 2 例のみであり，評価できなかった．

国内探索試験 (A3221) では，ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値

±標準偏差) は，混合型で−26.21±11.00，不注意優勢型で−23.75±6.66 であり，いずれのサブタイプ別集団でも変化量に大きな差はなかった．なお，多動性-衝動性優勢型は 1 例のみで，−24.00 であった．

表 2.7.3.3-37 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

ADHD サブタイプ	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
混合型	プラセボ	14	39.64 (7.57)	14	35.57 (11.94)	-3.63 (3.12)		
	本剤併合	34	40.59 (6.89)	31	19.94 (12.39)	-18.01 (2.30)	-14.38 [-21.66, -7.10]	0.0003
不注意優勢型	プラセボ	3	30.33 (3.21)	3	28.67 (4.73)	-0.89 (3.42)		
	本剤併合	23	32.74 (4.21)	21	18.19 (7.51)	-14.39 (1.82)	-13.50 [-20.15, -6.85]	0.0005
多動性-衝動性優勢型	プラセボ	2	37.50 (2.12)	2	37.50 (6.36)	---		
	本剤併合	0	---	0	---	---	---	---

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 (混合型)，無構造 (不注意優勢型)，無構造 (多動性-衝動性優勢型)
[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-12-01]

表 2.7.3.3-38 各用量群の ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

ADHD サブタイプ	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
混合型	プラセボ	14	39.64 (7.57)	14	35.57 (11.94)	-3.63 (3.20)		
	30 mg	10	41.80 (6.75)	9	19.00 (11.92)	-18.52 (4.10)	-14.89 [-24.79, -4.99]	0.0041
	50 mg	13	38.92 (7.16)	12	17.92 (9.95)	-18.64 (3.37)	-15.01 [-24.06, -5.97]	0.0018
	70 mg	11	41.45 (6.96)	10	23.20 (15.70)	-16.86 (3.70)	-13.23 [-22.65, -3.82]	0.0071
不注意優勢型	プラセボ	3	30.33 (3.21)	3	28.67 (4.73)	-0.80 (3.59)		
	30 mg	9	33.89 (3.72)	9	20.56 (7.63)	-14.03 (2.29)	-13.24 [-20.89, -5.58]	0.0020
	50 mg	5	32.20 (3.19)	5	16.20 (7.19)	-14.53 (3.08)	-13.73 [-21.99, -5.47]	0.0028
	70 mg	9	31.89 (5.23)	7	16.57 (7.83)	-14.52 (2.51)	-13.72 [-21.60, -5.84]	0.0019
多動性-衝動性優勢型	プラセボ	2	37.50 (2.12)	2	37.50 (6.36)	---		
	30 mg	0	---	0	---	---	---	---
	50 mg	0	---	0	---	---	---	---
	70 mg	0	---	0	---	---	---	---

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 (混合型)，無構造 (不注意優勢型)，無構造 (多動性-衝動性優勢型)
[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-12-02]

表 2.7.3.3-39　ADHD サブタイプ別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

ADHD サブタイプ	例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) [95%信頼区間][a]	P 値 [a]
混合型	19	40.32 (7.18)	14.11 (13.15)	-26.21 (11.00) [-31.51, -20.91]	<0.0001
不注意優勢型	12	34.33 (4.79)	10.58 (6.79)	-23.75 (6.66) [-27.98, -19.52]	<0.0001
多動性-衝動性優勢型	1	30.00 (---)	6.00 (---)	-24.00 (---) [---]	---

a　P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-13]

2.7.3.3.3.4 体重別

体重別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤併合の結果を表 2.7.3.3-40 に，各用量群の結果を表 2.7.3.3-41 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-42 にそれぞれ示す．なお，海外臨床試験では体重別の評価はされていない.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，体重が中央値未満の本剤群で−18.03±2.08，プラセボ群で−1.79±2.99，中央値以上の本剤群で−16.88±1.90，プラセボ群で−4.90±3.37 であり，体重別のいずれの集団でも本剤群の変化量に大きな差はなく，本剤群はプラセボ群と比較して改善した.

国内探索試験 (A3221) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値±標準偏差) は，体重が中央値未満で−25.31±10.57，中央値以上で−25.13±8.30 であり，体重別のいずれの集団でも変化量に大きな差はなかった.

表 2.7.3.3-40　体重別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

体重	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (Week 4) 例数	最終評価時 (Week 4) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 P 値
中央値未満	プラセボ	11	39.45 (7.69)	11	36.45 (13.03)	-1.79 (2.99)		
	本剤併合	27	39.11 (6.22)	24	17.42 (9.51)	-18.03 (2.08)	-16.24 [-23.27, -9.21]	<0.0001
中央値以上	プラセボ	8	35.88 (6.92)	8	32.25 (6.48)	-4.90 (3.37)		
	本剤併合	30	35.90 (7.54)	28	20.79 (11.46)	-16.88 (1.90)	-11.98 [-19.68, -4.28]	0.0034

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 [<中央値 (32.75)]，無構造 [>=中央値 (32.75)]

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-14-01]

表 2.7.3.3-41　各用量群の体重別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

体重	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (Week 4) 例数	最終評価時 (Week 4) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 P 値
中央値未満	プラセボ	11	39.45 (7.69)	11	36.45 (13.03)	-1.77 (3.05)		
	30 mg	8	38.50 (6.28)	7	17.00 (11.17)	-17.02 (3.53)	-15.25 [-24.57, -5.94]	0.0022
	50 mg	10	39.80 (5.81)	9	19.22 (9.82)	-17.39 (3.34)	-15.62 [-24.52, -6.72]	0.0011
	70 mg	9	38.89 (7.24)	8	15.75 (8.53)	-19.66 (3.54)	-17.89 [-27.01, -8.78]	0.0004
中央値以上	プラセボ	8	35.88 (6.92)	8	32.25 (6.48)	-4.83 (3.38)		
	30 mg	11	37.73 (7.34)	11	21.55 (8.81)	-16.70 (2.85)	-11.88 [-20.96, -2.79]	0.0122
	50 mg	8	33.63 (7.03)	8	15.38 (8.21)	-20.75 (3.53)	-15.92 [-25.61, -6.23]	0.0022
	70 mg	11	35.73 (8.30)	9	24.67 (15.49)	-14.03 (3.21)	-9.20 [-18.37, -0.02]	0.0495

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 [<中央値 (32.75)]，無構造 [>=中央値 (32.75)]

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-14-02]

表 2.7.3.3-42　体重別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

体重	例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) [95%信頼区間][a]	P 値[b]
中央値[a]未満	16	39.75 (7.73)	14.44 (13.92)	-25.31 (10.57) [-30.95, -19.68]	<0.0001
中央値[a]以上	16	35.75 (5.66)	10.63 (6.98)	-25.13 (8.30) [-29.55, -20.70]	<0.0001

a　中央値は 31.40.
b　P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-15]

2.7.3.3.3.5 ADHD に対する前治療薬の有無別

ADHD に対する前治療薬の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時変化量について，国内プラセボ対照試験(A3223) の本剤併合の結果を表 2.7.3.3-43 に，各用量群の結果を表 2.7.3.3-44 に，国内探索試験 (A3221) の結果を表 2.7.3.3-45 にそれぞれ示す．なお，海外臨床試験では ADHD に対する前治療薬の有無別の評価はされていない.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week 4) 変化量 (調整平均値±標準誤差) は，ADHD に対する前治療薬ありの本剤群で−17.61±2.63，プラセボ群で−0.79±4.13，前治療薬なしの本剤群で−16.53±1.68，プラセボ群で−3.86±2.70 であり，前治療薬の有無別のいずれの集団でも本剤群の変化量に大きな差はなく，本剤群はプラセボ群と比較して改善した.

国内探索試験 (A3221) の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (平均値±標

準偏差) は, ADHD に対する前治療薬ありで−20.45±10.61, 前治療薬なしで−27.71±7.77 であり, 前治療薬の有無別のいずれの集団でも変化量に大きな差はなかった.

表 2.7.3.3-43 ADHD に対する前治療の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

前治療の有無	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
あり	プラセボ	6	40.83 (6.49)	6	39.67 (10.98)	-0.79 (4.13)		
	本剤併合	18	37.83 (7.01)	17	18.65 (8.99)	-17.61 (2.63)	-16.82 [-26.72, -6.92]	0.0022
なし	プラセボ	13	36.62 (7.64)	13	32.38 (10.22)	-3.86 (2.70)		
	本剤併合	39	37.23 (7.19)	35	19.51 (11.47)	-16.53 (1.68)	-12.67 [-18.85, -6.49]	0.0002

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 (あり)，無構造 (なし)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-16-01]

表 2.7.3.3-44 各用量群の ADHD に対する前治療の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (Week4) 変化量 (m-ITT) –国内プラセボ対照試験 (A3223)

前治療の有無	投与群	ベースライン		最終評価時 (Week 4)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
あり	プラセボ	6	40.83 (6.49)	6	39.67 (10.98)	-0.49 (3.75)		
	30 mg	7	38.14 (8.17)	6	22.17 (9.85)	-11.36 (3.94)	-10.86 [-21.76, 0.03]	0.0506
	50 mg	6	36.17 (6.88)	6	18.83 (6.46)	-17.51 (3.70)	-17.02 [-28.10, -5.93]	0.0048
	70 mg	5	39.40 (6.50)	5	14.20 (10.31)	-24.85 (4.08)	-24.35 [-35.82, -12.88]	0.0003
なし	プラセボ	13	36.62 (7.64)	13	32.38 (10.22)	-3.88 (2.65)		
	30 mg	12	38.00 (6.15)	12	18.58 (9.89)	-18.84 (2.72)	-14.96 [-22.54, -7.38]	0.0003
	50 mg	12	37.50 (7.23)	11	16.64 (10.39)	-18.41 (2.87)	-14.53 [-22.15, -6.92]	0.0004
	70 mg	15	36.40 (8.25)	12	23.08 (13.69)	-13.03 (2.63)	-9.15 [-16.55, -1.74]	0.0167

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満)
分散共分散構造：無構造 (あり)，無構造 (なし)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-16-02]

表 2.7.3.3-45　ADHD に対する前治療の有無別の ADHD-RS-IV 合計スコアの最終評価時 (LOCF) 変化量 (m-ITT) –国内探索試験 (A3221)

前治療の有無	例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (LOCF) 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) [95%信頼区間][a]	P 値 [a]
あり	11	40.27 (7.55)	19.82 (14.01)	-20.45 (10.61) [-27.58, -13.33]	<0.0001
なし	21	36.43 (6.44)	8.71 (6.72)	-27.71 (7.77) [-31.25, -24.18]	<0.0001

a　P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-17]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は，以下の通り設定した.

通常，小児にはリスデキサンフェタミンメシル酸塩として 30 mg を 1 日 1 回朝経口投与する. 症状により，1 日 70 mg を超えない範囲で適宜増減するが，増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg を超えない範囲で行うこと.

(1)　初回用量

有害事象を最小限に抑えながら治療効果を得るため，本剤の投与方法は，海外での開発当初から維持用量まで用量を漸増する方法を設定していた．国内臨床試験でも初回用量は海外臨床試験と同様に 30 mg/日とし，1 週に 20 mg ずつ 70 mg まで漸増した．その結果，安全性に特筆すべき問題は認められなかった. 以上のことから, 30 mg を初回用量とし, 1 日用量として 20 mg を超えない範囲で増量を行うこととした.

(2)　維持用量及び最大用量

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，30 mg 群，50 mg 群及び 70 mg 群を設け，それぞれのプラセボ群に対する優越性を検証した．その結果，主要評価項目において，全ての用量群でプラセボ群と比較して統計的に有意に優れた改善効果を示した [表 2.7.3.3-9 参照]．このうち，最小有効用量である 1 日 30 mg を維持用量とした．一方，国内で実施した長期投与試験 (A3222, A3231) で被験者ごとに至適用量を投与した結果，最終用量が 70 mg であった被験者は 39.5% (64/162 例) とわずかな差ではあるが最も多く [表 2.7.4.1-10 参照]，実医療現場でも 70 mg を必要とする患者は多いと考えられた．したがって，70 mg を最大用量とした．なお，欧州及び米国では 70 mg を承認最大用量として承認されている.

(3)　投与時期

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，本剤を 1 日 1 回朝に投与したところ，主要評価項目では，全ての用量群でプラセボ群と比較して統計的に有意に優れた改善効果を示した [表 2.7.3.3-9 参照]. また, 国内探索試験 (A3221), 国内継続長期試験 (A3222), 国内長期試験 (A3231)

でも，本剤を 1 日 1 回朝に投与し，良好な結果が得られている．これらの臨床試験での投与実績を踏まえ，1 日 1 回朝に投与することとした．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

国内長期投与試験 (A3222，A3231) では，ADHD-RS-IV 合計スコアは，最終評価時及び全ての評価時点で国内長期投与試験開始時からの有意な低下 (改善) を示した [表 2.7.3.3-12，表 2.7.3.6-1，表 2.7.3.6-2 参照]．また，いずれの国内長期投与試験でも，最終評価時及び全ての評価時点で先行試験 [国内探索試験 (A3221) 又は国内プラセボ対照試験 (A3223)] 開始時からの有意な低下 (改善) を示した [表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-4 参照]．

海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306，SPD489-404) の投与期間はそれぞれ 12 ヵ月，52 週，104 週であったが，いずれも，ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量は，長期投与試験開始時からの有意な低下 (改善) を示していた [表 2.7.3.3-13, 表 2.7.3.3-14, 2.7.6.6.17.2 (4) 項参照]．また，海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-326) では，本剤を 26 週以上投与した後，本剤群又はプラセボ群に割り付け，6 週後の治療無効 [ADHD-RS-IV 合計スコアがベースラインから 50%増加 (悪化) 及び CGI-S スコアがベースラインから 2 ポイント以上増加 (悪化)] の割合を比較した結果，本剤群の治療無効の割合は，プラセボ群と比較して有意に低かった [2.7.3.2.11 項参照]．

これらの結果から，ADHD の症状改善効果は長期にわたり持続することが確認された．

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–国内継続長期試験 (A3222)

評価時点	例数	観測値	ベースラインからの変化量		
		平均値 (標準偏差)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 [a]	P値[a]
ベースライン	30	27.63 (11.57)	---	---	---
Week 1	30	16.33 (9.17)	-11.30 (7.78)	(-14.21, -8.39)	<0.0001
Week 2	30	12.67 (8.49)	-14.97 (10.14)	(-18.75, -11.18)	<0.0001
Week 3	30	11.53 (8.34)	-16.10 (10.40)	(-19.98, -12.22)	<0.0001
Week 5	29	13.00 (8.67)	-15.03 (11.36)	(-19.36, -10.71)	<0.0001
Week 9	27	13.63 (10.24)	-14.63 (10.95)	(-18.96, -10.30)	<0.0001
Week 13	28	12.61 (8.35)	-15.93 (10.26)	(-19.91, -11.95)	<0.0001
Week 17	25	11.08 (8.76)	-17.60 (11.54)	(-22.36, -12.84)	<0.0001
Week 21	27	11.63 (8.35)	-16.93 (10.94)	(-21.25, -12.60)	<0.0001
Week 25	25	11.08 (8.21)	-17.44 (11.55)	(-22.21, -12.67)	<0.0001
Week 29	26	12.62 (9.72)	-16.19 (10.80)	(-20.55, -11.83)	<0.0001
Week 33	24	11.96 (9.60)	-17.00 (11.26)	(-21.75, -12.25)	<0.0001
Week 37	23	12.65 (9.00)	-16.48 (12.12)	(-21.72, -11.24)	<0.0001
Week 41	22	12.73 (10.00)	-16.64 (12.13)	(-22.02, -11.26)	<0.0001
Week 45	22	13.77 (9.99)	-15.59 (12.97)	(-21.34, -9.84)	<0.0001
Week 49	22	13.00 (8.86)	-16.36 (11.90)	(-21.64, -11.09)	<0.0001
Week 53	22	12.95 (9.06)	-16.41 (12.81)	(-22.09, -10.73)	<0.0001
最終評価時 (LOCF)	30	13.30 (8.52)	-14.33 (11.97)	(-18.80, -9.86)	<0.0001

ベースラインは，A3222 試験開始時とした.

a P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-03]

表 2.7.3.6-2 各評価時点の ADHD-RS-IV 合計スコアの変化量–国内長期試験 (A3231)

評価時点	例数	観測値	ベースラインからの変化量		
		平均値 (標準偏差)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 [a]	P 値 [a]
ベースライン	132	31.26 (9.67)	---	---	---
Week 1	132	22.76 (10.45)	-8.50 (9.13)	(-10.07, -6.93)	<0.0001
Week 2	131	19.63 (10.27)	-11.66 (9.87)	(-13.36, -9.95)	<0.0001
Week 3	129	17.17 (10.79)	-14.26 (10.89)	(-16.15, -12.36)	<0.0001
Week 5	126	15.40 (10.22)	-15.94 (10.65)	(-17.81, -14.06)	<0.0001
Week 9	123	15.10 (10.07)	-16.29 (10.76)	(-18.21, -14.37)	<0.0001
Week 13	121	14.48 (10.00)	-16.79 (10.82)	(-18.74, -14.85)	<0.0001
Week 17	118	13.76 (9.79)	-17.49 (11.26)	(-19.54, -15.44)	<0.0001
Week 21	114	13.64 (10.23)	-17.80 (10.85)	(-19.81, -15.78)	<0.0001
Week 25	113	13.45 (10.06)	-18.11 (10.89)	(-20.14, -16.08)	<0.0001
Week 29	113	12.80 (9.92)	-18.60 (10.44)	(-20.55, -16.66)	<0.0001
Week 33	112	12.86 (10.20)	-18.60 (10.66)	(-20.59, -16.60)	<0.0001
Week 37	107	12.40 (10.05)	-19.47 (10.35)	(-21.45, -17.48)	<0.0001
Week 41	106	12.07 (9.32)	-19.84 (10.14)	(-21.79, -17.89)	<0.0001
Week 45	106	12.25 (9.46)	-19.41 (9.94)	(-21.32, -17.49)	<0.0001
Week 49	106	11.86 (9.96)	-20.01 (10.62)	(-22.06, -17.96)	<0.0001
Week 53	104	11.76 (9.36)	-20.05 (10.15)	(-22.02, -18.07)	<0.0001
Week 57	14	12.36 (9.25)	-21.86 (8.26)	(-26.63, -17.09)	<0.0001
最終評価時 (LOCF)	132	13.33 (9.75)	-17.93 (10.56)	(-19.75, -16.11)	<0.0001

ベースラインは，国内長期試験 (A3231) 開始時とした.

a P 値及び 95%信頼区間は，ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-04]

表 2.7.3.6-3 国内探索試験 (A3221) 及び国内継続長期試験 (A3222) の連続した ADHD-RS-IV 合計スコアの推移 (m-ITT)

評価時点[a]	例数	観測値	ベースラインからの変化量		
		平均値 (標準偏差)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間[b]	P値[b]
ベースライン	30	37.23 (6.83)	---	---	---
(Week 1)	30	24.63 (9.19)	-12.60 (7.87)	(-15.54, -9.66)	<0.0001
(Week 2)	30	17.27 (9.31)	-19.97 (8.71)	(-23.22, -16.71)	<0.0001
(Week 3)	30	13.70 (9.57)	-23.53 (8.54)	(-26.72, -20.34)	<0.0001
(Week 4)	30	10.87 (8.63)	-26.37 (8.20)	(-29.43, -23.30)	<0.0001
Week 0 (Week 5)	30	27.63 (11.57)	-9.60 (8.45)	(-12.75, -6.45)	<0.0001
Week 1 (Week 6)	30	16.33 (9.17)	-20.90 (8.12)	(-23.93, -17.87)	<0.0001
Week 2 (Week 7)	30	12.67 (8.49)	-24.57 (7.54)	(-27.38, -21.75)	<0.0001
Week 3 (Week 8)	30	11.53 (8.34)	-25.70 (7.67)	(-28.56, -22.84)	<0.0001
Week 5 (Week 10)	29	13.00 (8.67)	-24.28 (8.22)	(-27.40, -21.15)	<0.0001
Week 9 (Week 14)	27	13.63 (10.24)	-23.85 (8.41)	(-27.18, -20.53)	<0.0001
Week 13 (Week 18)	28	12.61 (8.35)	-24.89 (8.14)	(-28.05, -21.74)	<0.0001
Week 17 (Week 22)	25	11.08 (8.76)	-26.80 (8.53)	(-30.32, -23.28)	<0.0001
Week 21 (Week 26)	27	11.63 (8.35)	-25.93 (8.79)	(-29.40, -22.45)	<0.0001
Week 25 (Week 30)	25	11.08 (8.21)	-26.84 (8.59)	(-30.39, -23.29)	<0.0001
Week 29 (Week 34)	26	12.62 (9.72)	-25.31 (9.52)	(-29.15, -21.46)	<0.0001
Week 33 (Week 38)	24	11.96 (9.60)	-26.33 (9.18)	(-30.21, -22.46)	<0.0001
Week 37 (Week 42)	23	12.65 (9.00)	-25.74 (9.12)	(-29.68, -21.79)	<0.0001
Week 41 (Week 46)	22	12.73 (10.00)	-25.55 (9.30)	(-29.67, -21.42)	<0.0001
Week 45 (Week 50)	22	13.77 (9.99)	-24.50 (9.95)	(-28.91, -20.09)	<0.0001
Week 49 (Week 54)	22	13.00 (8.86)	-25.27 (9.22)	(-29.36, -21.19)	<0.0001
Week 53 (Week 58)	22	12.95 (9.06)	-25.32 (9.23)	(-29.41, -21.22)	<0.0001
最終評価時 (LOCF)	30	13.30 (8.52)	-23.93 (8.71)	(-27.19, -20.68)	<0.0001

国内継続長期試験 (A3222) への継続患者を母数とした.

a ( ) 内は先行試験からの継続患者の治験薬初回投与後の評価時点を表す. ベースラインは, 国内探索試験 (A3221) 開始時とした.

b P 値及び 95%信頼区間は, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-18]

表 2.7.3.6-4 国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内長期試験 (A3231) の連続した ADHD-RS-IV 合計スコアの推移 (m-ITT)

評価時点 [a]	群 (先行試験での投与群)	例数	観測値	ベースラインからの変化量		
			平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [b]	P 値 [b]
ベースライン	新規患者	---	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	19	37.95 (7.40)	---	---	---
	継続患者 (本剤)	50	37.70 (6.86)	---	---	---
(Week 1)	新規患者	---	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	19	35.95 (8.71)	-2.00 (3.93)	(-3.89, -0.11)	0.0396
	継続患者 (本剤)	50	27.40 (10.52)	-10.30 (9.20)	(-12.91, -7.69)	<0.0001
(Week 2)	新規患者	---	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	18	35.83 (9.59)	-2.67 (4.85)	(-5.08, -0.25)	0.0322
	継続患者 (本剤)	50	22.80 (9.81)	-14.90 (9.34)	(-17.55, -12.25)	<0.0001
(Week 3)	新規患者	---	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	19	34.89 (10.58)	-3.05 (6.21)	(-6.05, -0.06)	0.0462
	継続患者 (本剤)	50	20.78 (10.74)	-16.92 (10.68)	(-19.96, -13.88)	<0.0001
(Week 4)	新規患者	---	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	19	34.68 (10.73)	-3.26 (6.31)	(-6.31, -0.22)	0.0370
	継続患者 (本剤)	50	19.40 (10.81)	-18.30 (10.59)	(-21.31, -15.29)	<0.0001
Week 0 (Week 5)	新規患者	63	31.35 (8.04)	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	19	34.84 (10.76)	-3.11 (5.74)	(-5.87, -0.34)	0.0300
	継続患者 (本剤)	50	29.78 (10.88)	-7.92 (8.12)	(-10.23, -5.61)	<0.0001
Week 1 (Week 6)	新規患者	63	20.37 (10.05)	-10.98 (10.14)	(-13.54, -8.43)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	19	29.79 (8.32)	-8.16 (6.09)	(-11.09, -5.22)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	50	23.10 (10.57)	-14.60 (8.58)	(-17.04, -12.16)	<0.0001
Week 2 (Week 7)	新規患者	62	18.10 (9.94)	-13.31 (10.18)	(-15.89, -10.72)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	19	26.63 (9.41)	-11.32 (6.99)	(-14.69, -7.95)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	50	18.86 (10.09)	-18.84 (9.69)	(-21.59, -16.09)	<0.0001
Week 3 (Week 8)	新規患者	61	15.11 (10.36)	-16.34 (11.12)	(-19.19, -13.50)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	18	25.22 (10.14)	-12.83 (7.91)	(-16.76, -8.90)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	50	16.78 (10.38)	-20.92 (10.15)	(-23.81, -18.03)	<0.0001
Week 5 (Week 10)	新規患者	61	12.67 (9.06)	-18.77 (10.11)	(-21.36, -16.18)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	17	23.76 (10.21)	-13.71 (9.21)	(-18.44, -8.97)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	48	15.92 (10.12)	-22.04 (9.73)	(-24.87, -19.22)	<0.0001
Week 9 (Week 14)	新規患者	58	12.93 (9.28)	-19.12 (9.54)	(-21.63, -16.61)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	16	23.38 (9.54)	-13.31 (9.76)	(-18.51, -8.11)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	49	14.96 (9.91)	-22.84 (10.07)	(-25.73, -19.94)	<0.0001
Week 13 (Week 18)	新規患者	58	11.72 (9.11)	-19.84 (9.53)	(-22.35, -17.34)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	16	22.13 (8.96)	-15.06 (8.61)	(-19.65, -10.48)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	47	15.28 (10.06)	-22.79 (9.79)	(-25.66, -19.91)	<0.0001
Week 17 (Week 22)	新規患者	57	10.82 (8.41)	-20.88 (9.47)	(-23.39, -18.36)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	15	20.67 (8.80)	-15.67 (10.17)	(-21.30, -10.03)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	46	15.15 (10.40)	-23.11 (10.11)	(-26.11, -20.11)	<0.0001
Week 21 (Week 26)	新規患者	55	10.62 (9.47)	-20.85 (8.92)	(-23.27, -18.44)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	15	20.93 (9.77)	-16.80 (9.88)	(-22.27, -11.33)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	44	14.93 (9.97)	-23.41 (10.35)	(-26.56, -20.26)	<0.0001
Week 25 (Week 30)	新規患者	54	11.09 (9.38)	-20.63 (9.24)	(-23.15, -18.11)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	15	19.53 (10.27)	-18.20 (10.46)	(-23.99, -12.41)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	44	14.27 (10.01)	-24.07 (10.07)	(-27.13, -21.01)	<0.0001
Week 29 (Week 34)	新規患者	55	10.40 (9.17)	-21.07 (8.85)	(-23.46, -18.68)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	15	18.80 (10.01)	-18.93 (10.36)	(-24.67, -13.20)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	43	13.77 (9.97)	-24.53 (10.12)	(-27.65, -21.42)	<0.0001
Week 33 (Week 38)	新規患者	55	10.29 (9.68)	-21.18 (8.79)	(-23.56, -18.81)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	15	17.00 (8.82)	-20.73 (9.09)	(-25.77, -15.70)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	42	14.74 (10.62)	-23.60 (10.46)	(-26.86, -20.33)	<0.0001

評価時点 [a]	群 (先行試験での投与群)	例数	観測値 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [b]	P 値 [b]
Week 37 (Week 42)	新規患者	53	9.23 (9.27)	-22.36 (8.40)	(-24.67, -20.04)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	15	17.33 (8.66)	-20.40 (8.42)	(-25.07, -15.73)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	39	14.82 (10.33)	-23.74 (10.20)	(-27.05, -20.44)	<0.0001
Week 41 (Week 46)	新規患者	51	8.67 (8.00)	-23.20 (7.75)	(-25.37, -21.02)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	15	16.47 (8.16)	-21.27 (7.83)	(-25.60, -16.93)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	40	14.75 (9.89)	-23.60 (9.99)	(-26.80, -20.40)	<0.0001
Week 45 (Week 50)	新規患者	52	8.83 (7.92)	-22.90 (7.53)	(-25.00, -20.81)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	14	17.57 (7.53)	-19.36 (6.57)	(-23.15, -15.56)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	40	14.83 (10.36)	-23.53 (10.42)	(-26.86, -20.19)	<0.0001
Week 49 (Week 54)	新規患者	52	8.46 (8.31)	-23.27 (8.24)	(-25.56, -20.98)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	14	16.50 (9.72)	-21.79 (8.73)	(-26.83, -16.75)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	40	14.65 (10.70)	-23.70 (10.50)	(-27.06, -20.34)	<0.0001
Week 53 (Week 58)	新規患者	51	8.49 (7.37)	-23.31 (7.05)	(-25.30, -21.33)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	13	15.23 (7.72)	-22.62 (8.07)	(-27.49, -17.74)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	40	14.80 (10.78)	-23.55 (10.31)	(-26.85, -20.25)	<0.0001
Week 57 (Week 62)	新規患者	5	6.00 (6.16)	-21.80 (5.45)	(-28.57, -15.03)	0.0009
	継続患者 (プラセボ)	3	18.00 (14.73)	-25.00 (7.81)	(-44.40, -5.60)	0.0310
	継続患者 (本剤)	6	14.83 (6.21)	-25.33 (4.37)	(-29.92, -20.75)	<0.0001
最終評価時 (LOCF)	新規患者	63	10.40 (8.66)	-20.95 (8.75)	(-23.16, -18.75)	<0.0001
	継続患者 (プラセボ)	19	18.63 (9.31)	-19.32 (8.56)	(-23.44, -15.19)	<0.0001
	継続患者 (本剤)	50	15.00 (10.13)	-22.70 (10.38)	(-25.65, -19.75)	<0.0001

国内長期試験 (A3231) への継続患者又は新規患者を母数とした.

a ( ) 内は先行試験からの継続患者の治験薬初回投与後の評価時点を表す. ベースラインは, 継続患者は国内プラセボ対照試験 (A3223) 開始時, 新規患者は国内長期試験 (A3231) 開始時とした.

b P 値及び 95%信頼区間は, ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定に基づき算出した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-19]

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
2.7.4.1.1.1 安全性評価試験の概観 10
2.7.4.1.1.2 被験者の内訳 13
2.7.4.1.1.3 安全性評価対象集団 15
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.2 有害事象 22
2.7.4.2.1 有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 25
2.7.4.2.1.2 重症度別，転帰別，発現時期別，発現時用量別，製剤の切り替え 32
2.7.4.2.1.3 死亡 37
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 37
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 43
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析 47
2.7.4.2.1.7 その他の特記すべき有害事象の解析 49
2.7.4.2.1.7.1 精神神経系に関連する有害事象 49
2.7.4.2.1.7.2 敵意攻撃性に関連する有害事象 51
2.7.4.2.1.7.3 薬物乱用，依存，及び離脱症状に関する有害事象 52
2.7.4.2.1.7.4 心血管系に関する有害事象 54
2.7.4.2.1.7.5 成長障害に関連する有害事象 55
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 56
2.7.4.2.3 Ph1 臨床試験 56
2.7.4.3 臨床検査値の評価 56
2.7.4.3.1 臨床検査に関連する有害事象 56
2.7.4.3.2 臨床検査値の変化 57
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 57
2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数 57
2.7.4.4.2 体重 59
2.7.4.4.3 心電図 62
2.7.4.4.4 依存性調査票 67
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 68
2.7.4.5.1 内因性要因 68
2.7.4.5.1.1 年齢 68
2.7.4.5.1.2 性別 71

2.7.4.5.1.3 体重 74
2.7.4.5.1.4 ADHD サブタイプ別 75
2.7.4.5.1.5 肝機能障害患者 77
2.7.4.5.1.6 腎機能障害患者 77
2.7.4.5.2 外因性要因 78
2.7.4.5.3 薬物相互作用 78
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 81
2.7.4.5.5 過量投与 81
2.7.4.5.6 薬物乱用 82
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 83
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 83
2.7.4.6 市販後データ 83
2.7.4.7 付録 86

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた患者を対象とした臨床試験一覧 11
表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いた健康成人を対象とした臨床試験一覧 13
表 2.7.4.1-3 被験者の内訳 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 14
表 2.7.4.1-4 被験者の内訳 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) 14
表 2.7.4.1-5 被験者の内訳 –海外臨床試験 (NRP104.301，SPD489-325，NRP104.302：児童) 14
表 2.7.4.1-6 被験者の内訳 –海外臨床試験 (SPD489-305，SPD489-325，SPD489-306：青少年) 15
表 2.7.4.1-7 安全性の解析対象集団 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 16
表 2.7.4.1-8 安全性解析対象の内訳 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) 16
表 2.7.4.1-9 投与期間の内訳 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 17
表 2.7.4.1-10 投与期間の内訳 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) 17
表 2.7.4.1-11 投与期間の内訳 –海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310：児童) 18
表 2.7.4.1-12 投与期間の内訳 –海外臨床試験 (SPD489-305，SPD489-325，SPD489-306：青少年) 19
表 2.7.4.1-13 被験者の人口統計学的特性 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 19
表 2.7.4.1-14 被験者の人口統計学的特性 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) 20
表 2.7.4.1-15 被験者の人口統計学的特性 –海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-325：児童) 21
表 2.7.4.1-16 被験者の人口統計学的特性 –海外プラセボ対照試験 (SPD489-305，SPD489-325：青少年) 21

表 2.7.4.1-17 被験者の人口統計学的特性 –海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306)..... 22
表 2.7.4.2-1 有害事象の発現状況 –国内臨床試験 (A3221，A3222，A3223，A3231 の併合)..... 23
表 2.7.4.2-2 有害事象の発現状況 –海外臨床試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306)..... 25
表 2.7.4.2-3 主な有害事象・副作用の発現状況 –国内臨床試験 (A3221，A3223，A3222, A3231 の併合)..... 26
表 2.7.4.2-4 主な有害事象の発現状況 –海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301, SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310：児童)..... 27
表 2.7.4.2-5 主な有害事象の発現状況 –海外臨床試験 (SPD489-305，SPD489-325, SPD489-306：青少年)..... 27
表 2.7.4.2-6 有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 29
表 2.7.4.2-7 有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222, A3231)..... 30
表 2.7.4.2-8 重症度別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 32
表 2.7.4.2-9 重症度別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 32
表 2.7.4.2-10 転帰別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 34
表 2.7.4.2-11 転帰別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 34
表 2.7.4.2-12 発現時期別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 35
表 2.7.4.2-13 発現時期別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221：短期)..... 35
表 2.7.4.2-14 発現時期別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3222，A3231：長期)..... 35
表 2.7.4.2-15 発現時投与量別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 36
表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の一覧 –国内継続長期試験 (A3222)..... 38
表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象の一覧 –海外臨床試験 (SPD489-325，SPD489-405, SPD489-406，NRP104.302，SPD489-306，SPD489-310，SPD489-326，SPD489-404)..... 38
表 2.7.4.2-18 投与中止に至った有害事象の一覧 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 44
表 2.7.4.2-19 投与中止に至った有害事象の一覧 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 44
表 2.7.4.2-20 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 48
表 2.7.4.2-21 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222, A3231)..... 48
表 2.7.4.2-22 精神神経系に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 50
表 2.7.4.2-23 精神神経系に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)..... 50
表 2.7.4.2-24 敵意攻撃性に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 52
表 2.7.4.2-25 敵意攻撃性に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)..... 52
表 2.7.4.2-26 心血管系に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 54

表 2.7.4.2-27 心血管系に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 55
表 2.7.4.2-28 成長障害に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 55
表 2.7.4.2-29 成長障害に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 56
表 2.7.4.4-1 血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 57
表 2.7.4.4-2 血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 58
表 2.7.4.4-3 血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)..... 58
表 2.7.4.4-4 血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306)，海外長期試験 (SPD489-404)..... 59
表 2.7.4.4-5 体重の投与前後値及び変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 60
表 2.7.4.4-6 体重の投与前後値及び変化量 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 60
表 2.7.4.4-7 最終評価時の体重変化 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 61
表 2.7.4.4-8 最終評価時の体重変化 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 61
表 2.7.4.4-9 体重の投与前後値及び変化量 -海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)..... 62
表 2.7.4.4-10 体重の投与前後値及び変化量 -海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306)，海外長期試験 (SPD489-404)..... 62
表 2.7.4.4-11 心電図の正異判定結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 63
表 2.7.4.4-12 心電図の正異判定結果 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 63
表 2.7.4.4-13 心電図の各パラメータの投与前後値及び変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 64
表 2.7.4.4-14 心電図の各パラメータの投与前後値及び変化量 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 64
表 2.7.4.4-15 QTcF の異常値の集計結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 65
表 2.7.4.4-16 QTcF の異常値の集計結果 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 65
表 2.7.4.4-17 QTcF の投与前後値及び変化量 -海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)..... 66
表 2.7.4.4-18 QTcF の投与前後値及び変化量 -海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306)，海外長期試験 (SPD489-404)..... 67
表 2.7.4.5-1 年齢区分別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 69
表 2.7.4.5-2 年齢区分別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 70
表 2.7.4.5-3 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験

(A3223) 71
表 2.7.4.5-4 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222，A3231) 72
表 2.7.4.5-5 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –海外臨床試験 (児童) 73
表 2.7.4.5-6 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –海外臨床試験 (青少年) 73
表 2.7.4.5-7 体重別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 74
表 2.7.4.5-8 体重別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222，A3231) 75
表 2.7.4.5-9 ADHD サブタイプ別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 76
表 2.7.4.5-10 ADHD サブタイプ別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) 77
表 2.7.4.6-1 本剤の副作用一覧 84
表 2.7.4.7-1 全ての有害事象・副作用の発現状況 –国内臨床試験 (A3221，A3223，A3222, A3231) 86
表 2.7.4.7-2 全ての有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 91
表 2.7.4.7-3 全ての有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) 93
表 2.7.4.7-4 重症度別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 97
表 2.7.4.7-5 重症度別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222，A3231) 99
表 2.7.4.7-6 食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度 (A3231) 100
表 2.7.4.7-7 新規患者及び継続患者別の食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度 (A3231) 101
表 2.7.4.7-8 不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のスコア (A3231) 103
表 2.7.4.7-9 新規患者及び継続患者別の不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のカテゴリ分類 (A3231) 104
表 2.7.4.7-10 転帰別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 106
表 2.7.4.7-11 転帰別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222，A3231) 109
表 2.7.4.7-12 発現時期別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 111
表 2.7.4.7-13 発現時期別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221：短期) 114
表 2.7.4.7-14 発現時期別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3222，A3231：長期) 115
表 2.7.4.7-15 発現時投与量別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222,

A3231)..... 116
表 2.7.4.7-16 臨床検査値の投与前後値及び最終変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 121
表 2.7.4.7-17 臨床検査値の投与前後値及び最終変化量 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 123
表 2.7.4.7-18 治療期 (二重盲検期) 最終評価時点の D-2-A (治療期用) 調査結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223) 124
表 2.7.4.7-19 D-2-B (後観察期) 調査結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223)..... 127
表 2.7.4.7-20 最終評価時点の D-2-A (治療期用) 調査結果 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)..... 128
表 2.7.4.7-21 D-2-B (後観察期) 調査結果 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)..... 130

図

図 2.7.4.7-1 食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度の平均値 (A3231) 100
図 2.7.4.7-2 新規患者及び継続患者別の食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度の平均値 (A3231) 102
図 2.7.4.7-3 不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のスコアの平均値 (A3231) 103
図 2.7.4.7-4 新規患者及び継続患者別の不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のスコアの平均値 (A3231)..... 105

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ARCI	Addiction Research Center Inventory	―
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	AUC over the dosing interval τ	台形法により算出した投与間隔τにおける血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
D-2	Dependency-2	依存性調査票
DRQO	Drug Rating Questionnaire-Observer	―
DRQS	Drug Rating Questionnaire-Subject	―
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	―
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NRP104	―	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
NTCP	sodium/taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QTcB	ECG QT interval corrected for heart rate using Bazett's Formula	Bazett 法による補正 QT (間隔)
QTcF	ECG QT interval corrected for heart rate	Fridericia 法による補正 QT (間隔)

略号	英語	日本語
	using Fridericia's Formula	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD489	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
SPD503	—	Shire 社でのインチュニブの治験薬コード

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価試験の概観

リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (以降, 本薬と称する) を有効成分とするカプセル剤 (以降, 本剤と称する) の小児 ADHD 患者に対する安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示す.

国内比較対照試験である日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相試験 (以降，国内プラセボ対照試験と称する) (A3223), 国内非対照試験である日本人小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相試験 (以降，国内探索試験と称する) (A3221)，日本人小児 ADHD 患者を対象とした継続投与試験 (以降，国内継続長期試験と称する) (A3222)，及び日本人小児 ADHD 患者を対象とした長期試験 (以降，国内長期試験と称する) (A3231) を評価資料とした.

第 2 相以降の海外臨床試験 13 試験を安全性評価の参考資料とした. 海外で実施された臨床試験のうち，EU 申請時にピボタル試験と位置づけられていたプラセボ対照試験 3 試験 [外国人児童 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (NRP104.301)，外国人青少年 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD489-305)，及び外国人小児 ADHD 患者を対象とした第 3 相試験 (SPD489-325)] (以降，海外プラセボ対照試験と称する)，並びに国内長期投与試験と同様の用量調節・長期投与試験である 2 試験 [外国人児童 ADHD 患者を対象とした長期試験 (NRP104.302) 及び外国人青少年 ADHD 患者を対象とした継続長期試験 (SPD489-306)] (以降，海外長期投与試験と称する) は，国内プラセボ対照試験 (A3223)，並びに国内継続長期試験 (A3222) 及び国内長期試験 (A3231) との比較のために用いた. また, 本剤を約 2 年投与した海外長期試験 (SPD489-404) は，本剤の長期投与時の安全性を確認するために，海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317)，海外プラセボ対照試験 (SPD489-325)，及び海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405，SPD489-406) は，実薬との比較のために用いた.

また，海外第 1 相臨床試験である薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01，NRP104.A02) 及び薬物嗜好性試験 (NRP104.A03) は，本剤の乱用可能性を検討するために，安全性評価の参考資料とした.

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	登録/割付例数	投与期間	対象年齢	評価/参考
国内臨床試験						
A3223 国内プラセボ対照試験 [5.3.5.1-01]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：30，50，70 mg プラセボ	本剤 30 mg 19 例， 50 mg 18 例， 70 mg 20 例 プラセボ 19 例	4 週 (二重盲検期後のプラセボ 1 週間投与を除く)	6～17 歳	評価
A3221 国内探索試験 [5.3.5.2-01]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	33 例	4 週	6～17 歳	評価
A3222 国内継続長期試験 [5.3.5.2-02]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	30 例	53 週	6～17 歳	評価
A3231 国内長期試験 [5.3.5.2-03，5.3.5.2-08]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	132 例	53 週+4 週 [a]	6～17 歳	評価
海外臨床試験						
NRP104.201 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 [5.3.5.1-02]	【用量調節期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー	本剤：30，50，70 mg 混合アンフェタミン [b] (Adderall XR)：10，20，30 mg プラセボ	52 例	用量調節期 3 週 二重盲検期 1 週×3 期クロスオーバー	6～12 歳	参考
NRP104.301 海外第 3 相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-03]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：30，50，70 mg プラセボ	本剤 30 mg 71 例， 50 mg 74 例， 70 mg 73 例 プラセボ 72 例	4 週	6～12 歳	参考
SPD489-305 海外第3相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-04]	プラセボ対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：30，50，70 mg プラセボ	本剤 30 mg 78 例， 50 mg 79 例， 70 mg 78 例 プラセボ 79 例	4 週	13～17 歳	参考
SPD489-311 海外第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 [5.3.5.1-05]	【用量調節期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照 無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー	本剤：30，50，70 mg プラセボ	129 例	用量調節期 4 週 二重盲検期 1 週×2 期クロスオーバー	6～12 歳	参考
SPD489-317 海外アトモキセチン対照試験 [5.3.5.1-06]	実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	本剤：30，50，70 mg アトモキセチン (ストラテラ)：0.5，1.2 mg/kg (<70 kg)，40，80，100 mg (≥70 kg)	本剤 133 例 実薬 134 例	9 週	6～17 歳	参考

試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	登録/割付例数	投与期間	対象年齢	評価/参考
SPD489-325 海外第 3 相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-07]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	本剤：30，50，70 mg/日 メチルフェニデート(コンサータ)：18，36，54 mg プラセボ	本剤 113 例 実薬 112 例 プラセボ 111 例	7 週	6～17 歳	参考
SPD489-326 海外第3相プラセボ対照試験 [5.3.5.1-08]	【非盲検期】 非盲検 用量調節 【二重盲検期】 プラセボ対照 無作為化二重盲検	本剤：30，50，70 mg プラセボ	【非盲検期】276 例 【二重盲検期】本剤 78 例，プラセボ 79 例	用量調節期 4 週，維持期 20 週以上，用量固定期 2 週，二重盲検治療中止期 6 週間	6～17 歳	参考
SPD489-405 海外メチルフェニデート対照試験 [5.3.5.1-09]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 用量調節	本剤：30，50，70 mg メチルフェニデート(コンサータ)：18，36，54，72 mg プラセボ	本剤 186 例 実薬 185 例 プラセボ 93 例	8 週	13～17 歳	参考
SPD489-406 海外メチルフェニデート対照試験 [5.3.5.1-10]	プラセボ及び実薬対照 無作為化二重盲検 並行群間 固定用量	本剤：70 mg メチルフェニデート(コンサータ)：72 mg プラセボ	本剤 219 例 実薬 220 例 プラセボ 110 例	6 週	13～17 歳	参考
NRP104.302 海外長期試験 [5.3.5.2-04]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	274 例	12 ヵ月	6～12 歳	参考
SPD489-306 海外継続長期試験 [5.3.5.2-05]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	269 例	52 週	13～17 歳	参考
SPD489-310 海外オープンラベル試験 [5.3.5.2-06]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：20～70 mg	318 例	7 週	6～12 歳	参考
SPD489-404 海外長期試験 [5.3.5.2-07]	非盲検 非対照 用量調節	本剤：30，50，70 mg	314 例	104 週	6～17 歳	参考

a　投与開始後 53 週時点で 50 mg 又は 70 mg を投与されており，かつ投与開始後 45 週以降で用量の増減をしていない被験者は，53 週時点で製剤の切り替えを行い，追加で 4 週間投与した．

b　混合アンフェタミン：*dl*-アンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの合剤

表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いた健康成人を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の略称 [添付資料番号]	試験デザイン	投与量	登録/割付例数	投与期間	対象年齢	評価/参考
NRP104.A01 薬物嗜好性 PK 試験 [5.3.5.4-01]	プラセボ及び実薬対照 単盲検 無作為化	本剤：30～150 mg *d*-アンフェタミン： 40 mg プラセボ	12 例	単回	18～55 歳	参考
NRP104.A02 薬物嗜好性 PK 試験 [5.3.5.4-02]	プラセボ及び実薬対照 二重盲検 無作為化 3 期クロスオーバー	本薬：25，50 mg (静注) *d*-アンフェタミン：10， 20 mg プラセボ	12 例	単回	18～55 歳	参考
NRP104.A03 薬物嗜好性試験 [5.3.5.4-03]	プラセボ及び実薬対照 二重盲検 無作為化 6 期クロスオーバー	本剤：50，100，150 mg *d*-アンフェタミン： 40 mg ジエチルプロピオン： 200 mg プラセボ	38 例	単回	18～55 歳	参考

2.7.4.1.1.2 被験者の内訳

小児 (6～17 歳) ADHD 患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3223) の被験者の内訳を表 2.7.4.1-3 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) の被験者の内訳を表 2.7.4.1-4 に，児童 (6～12 歳) ADHD 患者を対象とした海外臨床試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-5 に，青少年 (13～17 歳) ADHD 患者を対象とした海外臨床試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-6 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) で二重盲検期を中止した被験者の割合は，本剤群で 8.8% (5/57 例)，プラセボ群で 0% (0/19 例) であり，本剤群の主な中止理由は，有害事象発現であった.

非対照試験である国内探索試験 (A3221) で中止した被験者の割合は，9.1% (3/33 例) であり，中止理由は有害事象発現であった．国内継続長期試験 (A3222) 及び国内長期試験 (A3231) の併合 (以降，国内長期投与試験と称する) で中止した被験者の割合は，22.2% (36/162 例) であり，主な中止理由は有害事象発現であった．最も中止理由が多かった有害事象発現による中止率 (9.9%) は，短期投与試験 (国内プラセボ対照試験 5.3%，国内探索試験 9.1%) とほぼ同程度であった.

海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305，SPD489-325) で中止した被験者の割合は，本剤群で 15.9%～31.2%，プラセボ群で 10.4%～62.0%であり，本剤群の主な中止理由は有害事象発現及び効果不十分，プラセボ群の主な中止理由は効果不十分であった．海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) で中止した被験者の割合は，45.6%及び 41.1%であり，主な中止理由は同意撤回及び来院せずであった．また，本剤を約 2 年投与した海外長期試験 (SPD489-404) で中止した被験者の割合は 39.2%であり，主な中止理由は被験者の申し出 (13.1%) 及び有害事象発現 (12.4%) であった [2.7.6.6 項参照].

表 2.7.4.1-3 被験者の内訳 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

		プラセボ	30 mg	50 mg	70 mg	本剤併合
割付け例		19	19	18	20	57
完了例		19 (100.0)	18 (94.7)	17 (94.4)	17 (85.0)	52 (91.2)
中止例		0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (15.0)	5 (8.8)
中止理由	対象条件不適	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
	来院せず	0	0	0	0	0
	被験者の申し出	0	0	0	0	0
	有害事象発現	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (5.3)
	効果不十分・悪化	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
	その他	0	0	0	0	0

例数 (%).
二重盲検期の内訳を示した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.1，CTD 用解析 表 2.7.4-01]

表 2.7.4.1-4 被験者の内訳 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

		短期 (A3221) 30～70 mg	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg
登録例		33	162
完了例		30 (90.9)	126 (77.8)
中止例		3 (9.1)	36 (22.2)
中止理由	対象条件不適	0	0
	来院せず	0	0
	被験者の申し出	0	9 (5.6)
	有害事象発現	3 (9.1)	16 (9.9)
	効果不十分・悪化	0	5 (3.1)
	その他	0	6 (3.7)

例数 (%).

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.1.1.1，CTD 用解析 表 2.7.4-02]

表 2.7.4.1-5 被験者の内訳 –海外臨床試験 (NRP104.301，SPD489-325，NRP104.302：児童)

		NRP104.301		SPD489-325			NRP104.302
		プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	メチルフェニデート	本剤
割付/登録例		72	218	79	77	80	270
中止例		18 (25.0)	42 (19.3)	49 (62.0)	24 (31.2)	28 (35.0)	123 (45.6)
中止理由	有害事象発現	1 (1.4)	20 (9.2)	4 (5.1)	3 (3.9)	2 (2.5)	25 (9.3)
	同意撤回	2 (2.8)	3 (1.4)	3 (3.8)	4 (5.2)	2 (2.5)	40 (14.8)
	効果不十分	12 (16.7)	2 (0.9)	38 (48.1)	8 (10.4)	18 (22.5)	11 (4.1)
	来院せず	1 (1.4)	10 (4.6)	0	0	1 (1.3)	37 (13.7)
	ランダム化不適	0	0	0	0	0	0
	医師の判断	0	2 (0.9)	0	0	0	5 (1.9)
	プロトコール不遵守	1 (1.4)	2 (0.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.5)	3 (1.1)
	再発基準に合致	0	0	0	0	0	0
	依頼者の判断	0	0	0	0	0	1 (0.4)
	死亡	0	0	0	0	0	0
	対象条件不適	0	0	0	0	0	0
	その他	1 (1.4)	3 (1.4)	3 (3.8)	7 (9.1)	3 (3.8)	1 (0.4)

例数 (%).

[出典：添付資料 5.3.5.3-01，M2.7.4 Table 9，Table 10]

表 2.7.4.1-6 被験者の内訳 –海外臨床試験 (SPD489-305，SPD489-325，SPD489-306：青少年)

		SPD489-305		SPD489-325			SPD489-306
		プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	メチルフェニデート	本剤
登録例		77	233	31	34	31	265
中止例		8 (10.4)	37 (15.9)	18 (58.1)	7 (20.6)	9 (29.0)	109 (41.1)
中止理由	有害事象発現	1 (1.3)	10 (4.3)	0	2 (5.9)	0	18 (6.8)
	同意撤回	0	3 (1.3)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	30 (11.3)
	効果不十分	4 (5.2)	6 (2.6)	16 (51.6)	3 (8.8)	4 (12.9)	5 (1.9)
	来院せず	0	4 (1.7)	0	0	0	24 (9.1)
	ランダム化不適	0	0	0	0	0	0
	医師の判断	0	0	0	0	0	0
	プロトコール不遵守	2 (2.6)	4 (1.7)	1 (3.2)	0	1 (3.2)	15 (5.7)
	再発基準に合致	0	0	0	0	0	0
	依頼者の判断	0	0	0	0	0	0
	死亡	0	0	0	0	0	0
	対象条件不適	0	0	0	0	0	0
	その他	1 (1.3)	10 (4.3)	0	2 (5.9)	2 (6.5)	17 (6.4)

例数 (%).

[出典：添付資料 5.3.5.3-01，M2.7.4 Table10，Table 14]

2.7.4.1.1.3 安全性評価対象集団

国内プラセボ対照試験 (A3223) の安全性の解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-7 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) の安全性の解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の安全性解析対象集団は 76 例であり，30 mg 群 19 例，50 mg 群 18 例，70 mg 群 20 例，プラセボ群 19 例であった.

国内非対照試験では，短期の国内探索試験 (A3221) の安全性解析対象集団は 33 例，長期の国内継続長期試験 (A3222) は 30 例，国内長期試験 (A3231) は 132 例であり，国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合)では 162 例であった.

また，国内臨床試験 (A3221，A3223，A3222，A3231 の併合) の本剤の安全性解析対象集団は，172 例であり，各試験の安全性解析対象集団のうち，本剤を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団とした．なお，複数の試験で本剤を投与された患者は 1 例として計数した.

第 2 相以降の海外臨床試験の安全性解析対象集団は, EU 申請時に終了していた児童を対象とした試験 [NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310] で本剤投与例 852 例，青少年を対象とした試験 [SPD489-305，SPD489-325 (青少年のみ)，SPD489-306] で，本剤投与例 337 例であった．個々の海外臨床試験の安全性解析対象集団は，2.7.6 項に示した.

以降の本文中及び図表では，これらの安全性解析対象集団に基づく結果を示す.

表 2.7.4.1-7 安全性の解析対象集団 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ	30 mg	50 mg	70 mg	本剤併合
登録例/割付例	19	19	18	20	57
安全性解析対象集団	19 (100.0)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	57 (100.0)
除外理由	0	0	0	0	0
GCP 不遵守	0	0	0	0	0
未観測	0	0	0	0	0
未投与	0	0	0	0	0

例数 (%).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.1.2]

表 2.7.4.1-8 安全性解析対象の内訳 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

	短期 (A3221) 30～70 mg	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg
登録例	33	162
安全性解析対象集団	33 (100.0)	162 (100.0)
除外理由		
GCP 不遵守	0	0
未観測	0	0
未投与	0	0

例数 (%).

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-03]

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内プラセボ対照試験 (A3223) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-9 に, 国内非対照試験 (A3221, A3222，A3231) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-10 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の投与日数 (平均値) は，本剤 30 mg 群で 26.8 日，50 mg 群で 26.2 日，70 mg 群で 25.0 日，プラセボ群で 27.6 日であり，本剤群とプラセボ群の間で差はなかった．いずれの投与群でも，ほとんどの被験者が 3 週を超えて投与された．本剤総投与量の平均値は，30 mg 群は 772.1 mg，50 mg 群は 1138.3 mg，70 mg 群は 1309.5 mg であった.

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) では投与日数 (平均値) は 26.0 日であり，ほとんどの被験者が 4 週間以上治験薬を投与された．治療期の最終用量別の被験者数は，30 mg が 6 例，50 mg が 9 例，70 mg が 18 例であり，治療期の最大 1 日投与量別の被験者数は，30 mg が 4 例，50 mg が 7 例，70 mg が 21 例であった．治療期の最長用量は 70 mg が 18 例，次いで 50 mg が 8 例であり，最も投与頻度が低かった用量は 30 mg で 7 例であった.

国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) では 322.9 日であり，52 週間を超えて本剤が投与された症例は，162 例中 126 例 (77.8%) であった．治療期の最終用量別の被験者数は，30 mg が 38 例, 50 mg が 60 例, 70 mg が 64 例であり, 治療期の最大 1 日投与量別の被験者数は, 30 mg が 14 例，50 mg が 52 例，70 mg が 94 例であった．治療期の最長用量は 50 mg が 66 例，次いで 70 mg が 55 例であり，最も投与頻度が低かった用量は 30 mg で 41 例であった.

第 2 相以降の海外臨床試験のうち，EU 申請時に終了していた児童を対象とした試験 [NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310 の併合] では，投与日数 (平均値) は 115.6 日であり，青少年を対象とした試験 [SPD489-305,

SPD489-325 (青少年のみ)，SPD489-306 の併合] では，237.7 日であった．

海外プラセボ対照試験のうち，国内と同じ 4 週間の固定用量並行群間比較試験である海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の投与日数 (平均値) は，本剤群でそれぞれ 25.3 日及び 25.8 日，プラセボ群で 24.9 日及び 27.2 日であった [表 2.7.4.1-11，表 2.7.4.1-12 参照]．

海外長期投与試験のうち，約 1 年の投与である海外長期試験 (NRP104.302) 及び海外継続長期試験 (SPD489-306) の投与日数 (平均値) は，260.0 日及び 273.8 日であった [表 2.7.4.1-11，表 2.7.4.1-12 参照]．また，約 2 年の投与である海外長期試験 (SPD489-404) の投与日数 (平均値) は，555.3 日であった [2.7.6.6 項参照]．

その他の海外臨床試験の投与日数は，2.7.6 項に示した．

表 2.7.4.1-9 投与期間の内訳 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

		プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
投与期間 (日)	例数	19	19	18	20
	平均値	27.6	26.8	26.2	25.0
	標準偏差	1.4	2.0	6.3	8.4
投与期間 (週)	1 以下	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
	1 超 2 以下	0	0	0	0
	2 超 3 以下	0	1 (5.3)	0	0
	3 超 4 以下	16 (84.2)	17 (89.5)	16 (88.9)	14 (70.0)
	4 超	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (20.0)
総投与量 (mg)	例数	19	19	18	20
	平均値	0.0	772.1	1138.3	1309.5
	標準偏差	0.0	61.5	284.2	494.5

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.1.1]

表 2.7.4.1-10 投与期間の内訳 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

		短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
投与期間 (日) [a]	例数	33	162
	平均値	26.0	322.9
	標準偏差	6.6	107.1
投与期間 (週)	1 未満	2 (6.1)	-
	1 以上 2 未満	0	-
	2 以上 3 未満	1 (3.0)	-
	3 以上 4 未満	5 (15.2)	-
	4 以上	25 (75.8)	-
投与期間 (週) [a]	12 未満	-	12 (7.4)
	12 以上 26 未満	-	11 (6.8)
	26 以上 52 未満	-	13 (8.0)
	52 以上	-	126 (77.8)

		短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
治療期の最終用量	30 mg	6 (18.2)	38 (23.5)
	50 mg	9 (27.3)	60 (37.0)
	70 mg	18 (54.5)	64 (39.5)
	その他	0	0
治療期の最大 1 日用量	30 mg	4 (12.1)	14 (8.6)
	50 mg	7 (21.2)	52 (32.1)
	70 mg	21 (63.6)	94 (58.0)
	その他 [c]	1 (3.0)	2 (1.2)
治療期の最長用量 [b]	30 mg	7 (21.2)	41 (25.3)
	50 mg	8 (24.2)	66 (40.7)
	70 mg	18 (54.5)	55 (34.0)
	その他	0	0

[a] 長期併合については，長期投与試験開始時からの投与期間.

[b] 最長用量とは，治療期において最も頻回に投与された用量とした．最長用量が複数ある場合，より高用量を選択した.

[c] A3221 試験では，朝 50 mg を服薬後に来院し，有害事象のため来院翌日から 30 mg に減量するよう指示されたが，被験者が誤って来院日の夜にも 30 mg を服薬した．A3231 試験では，いずれも被験者が誤って 70 mg を 2 カプセル服薬した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-04]

表 2.7.4.1-11 投与期間の内訳 –海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310：児童)

			NRP104.301		SPD489-325			NRP104.302
		本剤全体	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	メチルフェニデート	本剤
投与期間 (日)	例数	852	72	218	79	77	80	270
	平均値	115.6	24.9	25.3	34.8	41.3	41.6	260.0
	標準偏差	135.21	6.61	7.29	12.90	14.03	12.88	133.57
投与期間 (日)	1-30	114 (13.4)	70 (97.2)	203 (93.1)	32 (40.5)	16 (20.8)	16 (20.0)	19 (7.0)
	31-90	509 (59.7)	2 (2.8)	15 (6.9)	47 (59.5)	61 (79.2)	64 (80.0)	33 (12.2)
	91-180	34 (4.0)	-	-	-	-	-	34 (12.6)
	181-270	30 (3.5)	-	-	-	-	-	22 (8.1)
	271-360	32 (3.8)	-	-	-	-	-	64 (23.7)
	>360	133 (15.6)	-	-	-	-	-	98 (36.3)

例数 (%).

本剤全体は，NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310 試験の併合.

[出典：添付資料 5.3.5.3-01，M2.7.4 Table11，12，13]

表 2.7.4.1-12 投与期間の内訳 –海外臨床試験 (SPD489-305，SPD489-325，SPD489-306：青少年)

			SPD489-305		SPD489-325			SPD489-306
		本剤全体	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	メチルフェニデート	本剤
投与期間 (日)	例数	337	77	233	31	34	31	265
	平均値	237.7	27.2	25.8	37.3	44.5	46.3	273.8
	標準偏差	160.71	4.20	6.39	12.94	10.56	7.90	131.25
投与期間 (日)	1-30	49 (14.5)	74 (96.1)	221 (94.8)	10 (32.3)	4 (11.8)	2 (6.5)	19 (7.2)
	31-90	58 (17.2)	3 (3.9)	12 (5.2)	21 (67.7)	30 (88.2)	29 (93.5)	25 (9.4)
	91-180	36 (10.7)	-	-	-	-	-	32 (12.1)
	181-270	16 (4.7)	-	-	-	-	-	16 (6.0)
	271-360	16 (4.7)	-	-	-	-	-	18 (6.8)
	>360	162 (48.1)	-	-	-	-	-	155 (58.5)

例数 (%).
本剤全体は SPD489-305，SPD489-325 (青少年のみ)，SPD489-306 試験の併合.

[出典：添付資料 5.3.5.3-01，M2.7.4 Table13，15，16]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内プラセボ対照試験 (A3223) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-13 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に示す．また，海外プラセボ対照試験のうち児童を対象とした試験 (NRP104.301，SPD489-325) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-15 に，青少年を対象とした試験 (SPD489-305，SPD489-325) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-16 に, 海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-17 に示す．その他の海外臨床試験の人口統計学的特性は，2.7.6 項に示した.

国内外ともに，女性より男性が多く，国内では，年齢は 13 歳以上 17 歳以下より 6 歳以上 12 歳以下が多かった.

表 2.7.4.1-13 被験者の人口統計学的特性 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

		A3223				
		プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤併合 N=57 n (%)
性別	男性	16 (84.2)	16 (84.2)	13 (72.2)	18 (90.0)	47 (82.5)
	女性	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (27.8)	2 (10.0)	10 (17.5)
年齢 (歳)	6以上12以下	16 (84.2)	15 (78.9)	14 (77.8)	16 (80.0)	45 (78.9)
	13以上17以下	3 (15.8)	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (20.0)	12 (21.1)
	例数	19	19	18	20	57
	平均値	9.9	10.1	10.0	10.1	10.1
	標準偏差	2.7	3.1	2.9	2.5	2.8
身長 (cm)	例数	19	19	18	20	57
	平均値	138.24	139.23	134.95	138.89	137.76
	標準偏差	15.47	17.39	13.51	13.70	14.83

		A3223				
		プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤併合 N=57 n (%)
体重 (kg)	15 未満	0	0	0	0	0
	15 以上 25 未満	5 (26.3)	4 (21.1)	4 (22.2)	3 (15.0)	11 (19.3)
	25 以上 35 未満	7 (36.8)	4 (21.1)	9 (50.0)	10 (50.0)	23 (40.4)
	35 以上 45 未満	2 (10.5)	6 (31.6)	2 (11.1)	2 (10.0)	10 (17.5)
	45 以上 55 未満	4 (21.1)	3 (15.8)	2 (11.1)	4 (20.0)	9 (15.8)
	55 以上 65 未満	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)	3 (5.3)
	65 以上	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
	例数	19	19	18	20	57
	平均値	34.86	38.51	33.13	35.80	35.86
	標準偏差	12.26	15.92	11.23	11.71	13.08
ADHDサブタイプ	混合型	14 (73.7)	10 (52.6)	13 (72.2)	11 (55.0)	34 (59.6)
	不注意優勢型	3 (15.8)	9 (47.4)	5 (27.8)	9 (45.0)	23 (40.4)
	多動性-衝動性優勢型	2 (10.5)	0	0	0	0

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-05]

表 2.7.4.1-14 被験者の人口統計学的特性 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

		短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
性別	男性	31 (93.9)	139 (85.8)
	女性	2 (6.1)	23 (14.2)
年齢 (歳)	6 以上 12 以下	24 (72.7)	117 (72.2)
	13 以上 17 以下	9 (27.3)	45 (27.8)
	例数	33	162
	平均値	9.9	10.4
	標準偏差	2.8	2.9
身長 (cm)	例数	33	162
	平均値	138.14	140.75
	標準偏差	17.25	16.88
体重 (kg)	15 未満	0	0
	15 以上 25 未満	11 (33.3)	36 (22.2)
	25 以上 35 未満	8 (24.2)	47 (29.0)
	35 以上 45 未満	4 (12.1)	31 (19.1)
	45 以上 55 未満	6 (18.2)	27 (16.7)
	55 以上 65 未満	2 (6.1)	14 (8.6)
	65 以上	2 (6.1)	7 (4.3)
	例数	33	162
	平均値	36.85	38.01
	標準偏差	17.74	14.96
ADHD サブタイプ	混合型	20 (60.6)	94 (58.0)
	不注意優勢型	12 (36.4)	63 (38.9)
	多動性-衝動性優勢型	1 (3.0)	5 (3.1)

国内長期投与試験に移行した症例の人口統計学的特性は，先行試験 (A3221，A3223) でのベースラインの値とした.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-06]

表 2.7.4.1-15 被験者の人口統計学的特性 –海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-325：児童)

		NRP104.301		SPD489-325		
		プラセボ N=72 n (%)	本剤 N=218 n (%)	プラセボ N=79 n (%)	本剤 N=77 n (%)	メチルフェニデート N=80 n (%)
性別	男性	50 (69.4)	151 (69.3)	65 (82.3)	59 (76.6)	65 (81.3)
	女性	22 (30.6)	67 (30.7)	14 (17.7)	18 (23.4)	15 (18.8)
年齢 (歳)	例数	72	218	79	77	80
	平均値	9.4	8.9	9.7	9.3	9.6
	標準偏差	1.65	1.83	1.91	1.83	1.83
身長 (cm)	例数	72	218	79	77	80
	平均値	139.6	136.9	141.0	139.9	140.4
	標準偏差	9.86	10.95	11.44	12.09	12.03
体重 (kg)	例数	72	218	79	77	80
	平均値	37.4	36.4	37.7	36.7	37.1
	標準偏差	10.35	11.51	11.14	11.87	11.01
ADHD サブタイプ	例数	72	218	79	77	80
	混合型	69 (95.8)	209 (95.9)	65 (82.3)	60 (77.9)	68 (85.0)
	不注意優勢型	0	0	8 (10.1)	15 (19.5)	11 (13.8)
	多動性-衝動性優勢型	3 (4.2)	9 (4.1)	6 (7.6)	2 (2.6)	1 (1.3)

[出典：添付資料 5.3.5.3-01，M2.7.4 Table 26]

表 2.7.4.1-16 被験者の人口統計学的特性 –海外プラセボ対照試験 (SPD489-305，SPD489-325：青少年)

		SPD489-305		SPD489-325		
		プラセボ N=77 n (%)	本剤 N=233 n (%)	プラセボ N=31 n (%)	本剤 N=34 n (%)	メチルフェニデート N=31 n (%)
性別	男性	53 (68.8)	165 (70.8)	26 (83.9)	28 (82.4)	25 (80.6)
	女性	24 (31.2)	68 (29.2)	5 (16.1)	6 (17.6)	6 (19.4)
年齢 (歳)	例数	77	233	31	34	31
	平均値	14.5	14.6	14.5	14.4	14.1
	標準偏差	1.25	1.33	1.52	1.21	1.09
身長 (cm)	例数	77	233	31	34	31
	平均値	166.8	167.8	165.8	168.7	167.0
	標準偏差	10.11	9.28	8.01	8.89	10.66
体重 (kg)	例数	77	233	31	34	31
	平均値	62.4	64.1	55.2	62.3	58.6
	標準偏差	13.35	13.26	12.30	14.62	12.43
ADHD サブタイプ	例数	77	233	31	34	30
	混合型	54 (70.1)	149 (63.9)	22 (71.0)	26 (76.5)	27 (87.1)
	不注意優勢型	23 (29.9)	82 (35.2)	8 (25.8)	8 (23.5)	3 (9.7)
	多動性-衝動性優勢型	0	2 (0.9)	1 (3.2)	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.3-01，M2.7.4 Table 28]

表 2.7.4.1-17 被験者の人口統計学的特性 –海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306)

		NRP104.302	SPD489-306
		本剤 N=272 n (%)	本剤 N=265 n (%)
性別	男性	189 (69.5)	187 (70.6)
	女性	83 (30.5)	78 (29.4)
年齢 (歳)	例数	272	265
	平均値	9.2	14.5
	標準偏差	1.8	1.30
身長 (in)	例数	269	265
	平均値	54.2	65.8
	標準偏差	4.2	3.67
身長 (cm)	例数	-	265
	平均値	-	167.2
	標準偏差	-	9.31
体重 (Ib)	例数	271	265
	平均値	78.2	140.4
	標準偏差	23.1	29.22
体重 (kg)	例数	-	265
	平均値	-	63.7
	標準偏差	-	13.25
ADHD サブタイプ	例数	272	265
	混合型	262 (96.3)	171 (64.5)
	不注意優勢型	0	92 (34.7)
	多動性-衝動性優勢型	10 (3.7)	2 (0.8)

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Section 15 Table 1.2.2，Table 1.3.2，5.3.5.2-05 Section 14 Table 1.2.1，Table 1.3]

2.7.4.2 有害事象

本項では，治験薬投与下の有害事象 (以降，有害事象と称する) を用いて集計した．また，有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) による器官別大分類及び基本語に統一して集計した．国内の臨床試験の有害事象には，MedDRA17.1 を用い，海外臨床試験の有害事象のうち，複数試験の併合結果には MedDRA11.1 を，各試験の有害事象 (一覧表を含む) は 2.7.6 項に記載の MedDRA のバージョンを用いた．

国内臨床試験では，事象別の集計に際し，ある被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合，1 例として集計した．また，重症度別の集計では，高度，中等度，軽度の優先順位で，優先順位が最も高い重症度に 1 例として集計し，転帰別の集計では，死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明 (，未定) の優先順位で，優先順位が最も高い転帰に 1 例として集計した．発現時期別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる時期区分で複数回発現した場合，それぞれの時期区分で 1 例として集計した．

副作用は，治験薬との因果関係がありと判断されたものを集計した．

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 国内臨床試験

国内臨床試験 (A3221，A3222，A3223，A3231) の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-1 に示す．

国内臨床試験の本剤投与例の有害事象は，98.3% (169/172 例) に発現した．死亡例はなく，重

篤な有害事象は 0.6% (1/172 例)，投与中止に至った有害事象は 12.8% (22/172 例) に発現した．また，副作用は 89.5% (154/172 例) に発現した．

国内プラセボ対照試験 (A3223) の有害事象は，本剤 30 mg 群で 68.4% (13/19 例)，50 mg 群で 100.0% (18/18 例)，70 mg 群で 70.0% (14/20 例)，プラセボ群で 42.1% (8/19 例) に発現した．重篤な有害事象の発現はなく，投与中止に至った有害事象は 50 mg 群で 5.6% (1/18 例)，70 mg 群で 10.0% (2/20 例) に発現し，30 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった．また，副作用は，本剤 30 mg 群で 68.4% (13/19 例)，50 mg 群で 100.0% (18/18 例)，70 mg 群で 65.0% (13/20 例) に発現し，プラセボ群での発現はなかった．

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) の有害事象は，84.8% (28/33 例) に発現した．重篤な有害事象はなく，投与中止に至った有害事象は 9.1% (3/33 例) に発現した．また，副作用は，81.8% (27/33 例) に発現した．

国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) の有害事象は，98.8% (160/162 例) に発現した．重篤な有害事象は 0.6% (1/162 例) に発現した．投与中止に至った有害事象は 9.9% (16/162 例) に発現した．また，副作用は 87.7% (142/162 例) に発現した．

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況 –国内臨床試験 (A3221，A3222，A3223，A3231 の併合)

	本剤全体	二重盲検					非盲検	
		プラセボ対照 (A3223)					短期 (A3221)	長期併合 (A3222, A3231)
	N=172	プラセボ N=19	30 mg N=19	50 mg N=18	70 mg N=20	本剤併合 N=57	30～70 mg N=33	30～70 mg N=162
有害事象								
発現例数	169	8	13	18	14	45	28	160
(発現件数)	(1078)	(17)	(34)	(53)	(32)	(119)	(133)	(868)
発現率 (%)	98.3	42.1	68.4	100.0	70.0	78.9	84.8	98.8
95%信頼区間	(95.0, 99.6)	(20.3, 66.5)	(43.4, 87.4)	(81.5, 100.0)	(45.7, 88.1)	(66.1, 88.6)	(68.1, 94.9)	(95.6, 99.9)
治験中の死亡								
発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
(発現件数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
95%信頼区間	(0.0, 2.1)	(0.0, 17.6)	(0.0, 17.6)	(0.0, 18.5)	(0.0, 16.8)	(0.0, 6.3)	(0.0, 10.6)	(0.0, 2.3)
重篤な有害事象								
発現例数	1	0	0	0	0	0	0	1
(発現件数)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
発現率 (%)	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
95%信頼区間	(0.0, 3.2)	(0.0, 17.6)	(0.0, 17.6)	(0.0, 18.5)	(0.0, 16.8)	(0.0, 6.3)	(0.0, 10.6)	(0.0, 3.4)
投与中止に至った有害事象								
発現例数	22	0	0	1	2	3	3	16
(発現件数)	(29)	(0)	(0)	(2)	(2)	(4)	(3)	(22)
発現率 (%)	12.8	0.0	0.0	5.6	10.0	5.3	9.1	9.9
95%信頼区間	(8.2, 18.7)	(0.0, 17.6)	(0.0, 17.6)	(0.1, 27.3)	(1.2, 31.7)	(1.1, 14.6)	(1.9, 24.3)	(5.8, 15.5)

	本剤全体	二重盲検					非盲検	
		プラセボ対照 (A3223)					短期 (A3221)	長期併合 (A3222, A3231)
	N=172	プラセボ N=19	30 mg N=19	50 mg N=18	70 mg N=20	本剤併合 N=57	30～70 mg N=33	30～70 mg N=162
副作用								
発現例数	154	0	13	18	13	44	27	142
(発現件数)	(608)	(0)	(23)	(41)	(28)	(92)	(114)	(435)
発現率 (%)	89.5	0.0	68.4	100.0	65.0	77.2	81.8	87.7
95%信頼区間	(84.0, 93.7)	(0.0, 17.6)	(43.4, 87.4)	(81.5, 100.0)	(40.8, 84.6)	(64.2, 87.3)	(64.5, 93.0)	(81.6, 92.3)

国内長期投与試験 (A3222，A3231) の有害事象については，国内長期投与試験期間に発現した事象，及び先行試験 (A3221，A3223) で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した.
信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-07]

(2) 海外臨床試験

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-2 に示す.

EU 申請時に終了していた海外臨床試験のうち，児童を対象とした試験 [NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310 の併合] の有害事象は，本剤投与例の 83.2% (709/852 例) に発現し，青少年を対象とした試験 [SPD489-305，SPD489-325 (青少年のみ)，SPD489-306 の併合] の有害事象は，本剤投与例の 86.6% (292/337 例) に発現した．重篤な有害事象は児童で 1.1% (9/852 例)，青少年で 3.0% (10/337 例)，投与中止に至った有害事象は児童で 7.7% (66/852 例)，青少年で 8.0% (27/337 例) に発現した.

海外プラセボ対照試験のうち児童を対象とした試験 (NRP104.301，SPD489-325 の併合) の有害事象は，本剤群で 73.2% (216/295 例)，プラセボ群で 49.7% (75/151 例) に発現した．重篤な有害事象は本剤群で 1.0% (3/295 例)，プラセボ群で 1.3% (2/151 例)，投与中止に至った有害事象は本剤群で 7.8% (23/295 例)，プラセボ群で 3.3% (5/151 例) に発現した．また，青少年を対象とした試験 (SPD489-305，SPD489-325 の併合) の有害事象は，本剤群で 69.3% (185/267 例)，プラセボ群で 61.1% (66/108 例) に発現した．重篤な有害事象は本剤群で 0.9% (1/267 例)，プラセボ群で 0%, 投与中止に至った有害事象は本剤群で 4.5% (12/267 例), プラセボ群で 1.9% (2/108 例) に発現した.

表 2.7.4.2-2 有害事象の発現状況 –海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306)

	児童 (6～12 歳)			青少年 (13～17 歳)		
	DBT parallel-group		本剤全体 N=852	DBT parallel-group		本剤全体 N=337
	プラセボ N=151	本剤 N=295		プラセボ N=108	本剤 N=267	
有害事象	75 (49.7)	216 (73.2)	709 (83.2)	66 (61.1)	185 (69.3)	292 (86.6)
治験中の死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (1.3)	3 (1.0)	9 (1.1)	0	1 (0.9)	10 (3.0)
投与中止に至った有害事象	5 (3.3)	23 (7.8)	66 (7.7)	2 (1.9)	12 (4.5)	27 (8.0)

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験の併合結果.
例数 (%)
児童 (6-12 歳) : 本剤全体は，NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310 試験の併合．DBT parallel-group の試験は NRP104.301 及び SPD489-325 試験の併合.
青少年 (13～17 歳): 本剤全体は SPD489-305, SPD489-325 (青少年のみ), SPD489-306 試験の併合. DBT parallel-group の試験は SPD489-305 及び SPD489-325 試験の併合.

[出典：添付資料 5.3.5.3-01 M2.7.4 Table 33，Table 36]

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 試験全体

国内臨床試験 (A3221，A3222，A3223，A3231) の本剤投与例で 5%以上の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-3 に，全ての有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-1 に示す．また，EU 申請時に終了していた児童を対象とした海外臨床試験 [NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310 の併合] の 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2-4 に，青少年を対象とした海外臨床試験 [SPD489-305，SPD489-325 (青少年のみ)，SPD489-306 の併合] の 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す.

国内臨床試験の本剤投与例での有害事象発現率は，98.3% (169/172 例) であった．主な事象は食欲減退 (79.7%)，鼻咽頭炎 (40.7%)，初期不眠症 (37.8%)，体重減少 (25.6%)，頭痛 (20.9%) であった．また，副作用の発現率は，89.5% (154/172 例) であり，主な事象は，食欲減退 (79.1%)，初期不眠症 (36.6%)，体重減少 (25.6%)，頭痛 (18.0%)，悪心 (11.0%) であった.

EU 申請時に終了していた第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306) の有害事象の発現率は，児童で 83.2% (709/852 例)，青少年で 86.6% (292/337 例) であった．主な事象 (児童，青少年での発現率) は食欲減退 (41.7%，38.9%)，不眠症 (22.8%，16.3%)，頭痛 (17.4%，24.0%)，体重減少 (15.1%，21.1%) であった.

以上の通り，国内臨床試験で発現した有害事象は，海外臨床試験でみられた有害事象と類似していた.

表 2.7.4.2-3 主な有害事象・副作用の発現状況 –国内臨床試験 (A3221, A3223, A3222, A3231 の併合)

器官別大分類 - 基本語	本剤全体 N=172 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
全体	169 (98.3)	154 (89.5)
感染症および寄生虫症	108 (62.8)	0
- 鼻咽頭炎	70 (40.7)	0
- インフルエンザ	26 (15.1)	0
- 胃腸炎	12 (7.0)	0
代謝および栄養障害	137 (79.7)	136 (79.1)
- 食欲減退	137 (79.7)	136 (79.1)
精神障害	94 (54.7)	88 (51.2)
- 初期不眠症	65 (37.8)	63 (36.6)
- 不眠症	16 (9.3)	16 (9.3)
神経系障害	52 (30.2)	45 (26.2)
- 頭痛	36 (20.9)	31 (18.0)
心臓障害	13 (7.6)	12 (7.0)
- 頻脈	10 (5.8)	9 (5.2)
胃腸障害	75 (43.6)	50 (29.1)
- 悪心	23 (13.4)	19 (11.0)
- 腹痛	21 (12.2)	16 (9.3)
- 下痢	17 (9.9)	10 (5.8)
- 嘔吐	16 (9.3)	10 (5.8)
- 便秘	11 (6.4)	6 (3.5)
- 口内炎	11 (6.4)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	23 (13.4)	1 (0.6)
- 湿疹	9 (5.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (13.4)	13 (7.6)
- 倦怠感	9 (5.2)	5 (2.9)
臨床検査	60 (34.9)	56 (32.6)
- 体重減少	44 (25.6)	44 (25.6)
傷害、中毒および処置合併症	38 (22.1)	0
- 挫傷	9 (5.2)	0

本剤の有害事象発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
本剤列の「N=**」には，国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内長期投与試験の安全性解析対象集団に含まれる例数，国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群の例数，及び国内非対照試験の安全性解析対象集団に含まれる例数の合計を表示した (複数試験に含まれる同一症例は 1 例と扱った).
本剤列には，国内プラセボ対照試験期間に本剤群で発現した事象，国内非対照試験で発現した事象，及び国内プラセボ対照試験のプラセボ群で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-08-02j]

表 2.7.4.2-4 主な有害事象の発現状況 –海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310：児童)

基本語	DBT parallel-group (NRP104.301，SPD489-325 の併合)		本剤全体
	プラセボ	本剤	N=852
	N=151	N=295	
全体	75 (49.7)	216 (73.2)	709 (83.2)
食欲減退	5 (3.3)	91 (30.8)	355 (41.7)
不眠症	2 (1.3)	54 (18.3)	194 (22.8)
頭痛	19 (12.6)	35 (11.9)	148 (17.4)
体重減少	2 (1.3)	31 (10.5)	129 (15.1)
易刺激性	0	24 (8.1)	122 (14.3)
上腹部痛	9 (6.0)	31 (10.5)	117 (13.7)
嘔吐	4 (2.6)	22 (7.5)	74 (8.7)
感情不安定	0	9 (3.1)	63 (7.4)
悪心	4 (2.6)	21 (7.1)	63 (7.4)
上気道感染	5 (3.3)	8 (2.7)	57 (6.7)
初期不眠症	1 (0.7)	10 (3.4)	53 (6.2)
食欲不振	3 (2.0)	24 (8.1)	49 (5.8)
鼻咽頭炎	9 (6.0)	14 (4.7)	49 (5.8)

本剤全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
児童 (6-12 歳) : 本剤全体は，NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310 試験の併合．DBT parallel-group の試験は NRP104.301 及び SPD489-325 試験の併合.
[出典：添付資料 5.3.5.3-01 M2.7.4 Table 48]

表 2.7.4.2-5 主な有害事象の発現状況 –海外臨床試験 (SPD489-305，SPD489-325，SPD489-306：青少年)

基本語	DBT parallel-group (SPD489-305，SPD489-325 の併合)		本剤全体
	プラセボ	本剤	N=337
	N=108	N=267	
全体	66 (61.1)	185 (69.3)	292 (86.6)
食欲減退	2 (1.9)	89 (33.3)	131 (38.9)
頭痛	20 (18.5)	41 (15.4)	81 (24.0)
体重減少	0	29 (10.9)	71 (21.1)
上気道感染	6 (5.6)	12 (4.5)	67 (19.9)
不眠症	3 (2.8)	30 (11.2)	55 (16.3)
易刺激性	3 (2.8)	18 (6.7)	48 (14.2)
浮動性めまい	3 (2.8)	13 (4.9)	26 (7.7)
口内乾燥	1 (0.9)	13 (4.9)	26 (7.7)
鼻咽頭炎	4 (3.7)	11 (4.1)	26 (7.7)
悪心	3 (2.8)	13 (4.9)	25 (7.4)
インフルエンザ	0	2 (0.7)	20 (5.9)
疲労	3 (2.8)	12 (4.5)	18 (5.3)

本剤全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
青少年 (13～17 歳): 本剤全体は SPD489-305, SPD489-325 (青少年のみ), SPD489-306 試験の併合. DBT parallel-group の試験は SPD489-305 及び SPD489-325 試験の併合.
[出典：添付資料 5.3.5.3-01 M2.7.4 Table 52]

(2) プラセボ対照試験

国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内と同じ4週間の固定用量並行群間比較試験である海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) について，以下に記載する．国内プラセボ対

照試験 (A3223) で, 本剤群での発現率が 5%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-6 に, 全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-2 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の有害事象の発現率は，30 mg 群で 68.4% (13/19 例)，50 mg 群で 100.0% (18/18 例)，70 mg 群で 70.0% (14/20 例)，プラセボ群で 42.1% (8/19 例) であり，本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かったが，用量依存的に有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった．本剤群で発現率が 10%以上の有害事象のうち，プラセボ群より発現率が高かった有害事象 (30 mg 群，50 mg 群，70 mg 群，プラセボ群の発現率) は，食欲減退 (47.4%，77.8%，55.0%，0%)，初期不眠症 (10.5%，27.8%，25.0%，0%)，頭痛 (10.5%，38.9%，5.0%，0%) であった.

児童を対象とした海外プラセボ対照試験 (NRP104.301) では，有害事象の発現率は，30 mg 群で 71.8% (51/71 例)，50 mg 群で 67.6% (50/74 例)，70 mg 群で 83.6% (61/73 例)，プラセボ群で 47.2% (34/72 例) であり，本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かった．本剤群の発現率が 10%以上の有害事象のうち，本剤群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象 (30 mg 群，50 mg 群，70 mg 群，プラセボ群の発現率) は，食欲減退 (36.6%，31.1%，49.3%，4.2%)，不眠症 (15.5%，16.2%，24.7%，2.8%)，上腹部痛 (14.1%，6.8%，15.1%，5.6%)，頭痛 (9.9%，9.5%，16.4%，9.7%) であった [2.7.6.6.3 項参照]．青少年を対象とした海外プラセボ対照試験 (SPD489-305) では，有害事象の発現率は，30 mg 群で 65.4% (51/78 例)，50 mg 群で 68.8% (53/77 例)，70 mg 群で 71.8% (56/78 例)，プラセボ群で 58.4% (45/77 例) であり，本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かった．本剤群の発現率が 10%以上の有害事象のうち，本剤群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象 (30 mg 群，50 mg 群，70 mg 群，プラセボ群の発現率) は，食欲減退 (37.2%，27.3%，37.2%，2.6%)，頭痛 (11.5%，16.9%，15.4%，13.0%)，不眠症 (9.0%，10.4%，14.1%，3.9%) であった [2.7.6.6.4 項参照].

以上の通り，国内プラセボ対照試験で発現した有害事象は，海外プラセボ対照試験でみられた有害事象と類似しており，発現率でも大きな差は認められなかった.

表 2.7.4.2-6 有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤 N=57 n (%)
全体	8 (42.1)	13 (68.4)	18 (100.0)	14 (70.0)	45 (78.9)
感染症および寄生虫症	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (22.2)	1 (5.0)	9 (15.8)
- 鼻咽頭炎	4 (21.1)	2 (10.5)	4 (22.2)	1 (5.0)	7 (12.3)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	34 (59.6)
- 食欲減退	0	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	34 (59.6)
精神障害	0	3 (15.8)	8 (44.4)	6 (30.0)	17 (29.8)
- 初期不眠症	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)	12 (21.1)
- 不眠症	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)	4 (7.0)
神経系障害	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)	13 (22.8)
- 頭痛	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)	10 (17.5)
胃腸障害	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)	15 (26.3)
- 腹痛	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)	4 (7.0)
- 悪心	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (5.3)
- 口内炎	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	0	3 (5.3)
- 嘔吐	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)	3 (5.3)
臨床検査	0	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (5.0)	5 (8.8)
- 体重減少	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)	4 (7.0)

本剤群で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-09-02j]

(3) 非対照試験

国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) 及び海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306, SPD489-404) について, 以下に記載する. 国内非対照試験全体で発現率 5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-7 に, 全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-3 に示す.

短期の国内探索試験 (A3221) の有害事象の発現率は, 84.8% (28/33 例) であり, 発現率が 10% (4 例) 以上の有害事象は, 食欲減退 (78.8%), 頭痛 (33.3%), 悪心 (33.3%), 体重減少 (27.3%), 不眠症 (18.2%), 嘔吐 (18.2%), 初期不眠症 (15.2%), 腹痛 (15.2%), 鼻咽頭炎 (15.2%), 下痢 (12.1%) であり, 国内プラセボ対照試験と同様の事象であった.

国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) の有害事象の発現率は 98.8% (160/162 例) であった. 発現率が 10% (17 例) 以上の有害事象は, 食欲減退 (72.2%), 鼻咽頭炎 (38.9%), 初期不眠症 (34.6%), 体重減少 (24.7%), インフルエンザ (16.0%), 頭痛 (15.4%) であり, 国内短期投与試験 (A3221, A3223) と同様の事象であった.

海外長期投与試験である児童を対象とした海外長期試験 (NRP104.302) 及び青少年を対象とした海外継続長期試験 (SPD489-306) の有害事象発現率は, それぞれ 78.3% (213/272 例) 及び 86.8% (230/265 例) であった. いずれの試験でも発現率が 10%以上の有害事象 (NRP104.302 試験, SPD489-306 試験の発現率) は, 食欲減退 (33.1%, 21.1%), 頭痛 (17.6%, 20.8%), 体重減少 (17.6%, 16.2%), 不眠症 (17.3%, 12.1%), 上気道感染 (10.7%, 21.9%), 易刺激性 (10.3%, 12.5%) であった [2.7.6.6.14, 2.7.6.6.15 項参照]. また, 本剤を 2 年間投与した小児を対象とした海外長期試験 (SPD489-404) の有害事象発現率は, 89.8% (282/314 例) であり, 10%以上の有害事象は, 食欲減退 (54.1%), 鼻咽頭炎 (23.2%), 頭痛 (21.7%), 体重減少 (20.1%), 不眠症

(19.1%)，初期不眠症 (12.1%)，易刺激性 (11.5%)，発熱 (10.2%) であった [2.7.6.6.17 項参照].

以上の通り，国内探索試験及び国内長期投与試験で発現した有害事象は類似しており，国内プラセボ対照試験及び海外長期投与試験でみられた有害事象とも類似していた.

表 2.7.4.2-7 有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 本剤 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 本剤 30～70 mg N=162 n (%)
全体	28 (84.8)	160 (98.8)
感染症および寄生虫症	5 (15.2)	103 (63.6)
- 鼻咽頭炎	5 (15.2)	63 (38.9)
- インフルエンザ	0	26 (16.0)
- 胃腸炎	0	12 (7.4)
代謝および栄養障害	26 (78.8)	117 (72.2)
- 食欲減退	26 (78.8)	117 (72.2)
精神障害	17 (51.5)	81 (50.0)
- 初期不眠症	5 (15.2)	56 (34.6)
- 不眠症	6 (18.2)	8 (4.9)
神経系障害	13 (39.4)	39 (24.1)
- 頭痛	11 (33.3)	25 (15.4)
心臓障害	2 (6.1)	10 (6.2)
- 頻脈	2 (6.1)	8 (4.9)
胃腸障害	20 (60.6)	57 (35.2)
- 悪心	11 (33.3)	10 (6.2)
- 腹痛	5 (15.2)	16 (9.9)
- 下痢	4 (12.1)	14 (8.6)
- 嘔吐	6 (18.2)	11 (6.8)
- 便秘	0	10 (6.2)
- 口内炎	0	9 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1)	21 (13.0)
- 湿疹	2 (6.1)	9 (5.6)
臨床検査	12 (36.4)	56 (34.6)
- 体重減少	9 (27.3)	40 (24.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	38 (23.5)
- 挫傷	0	9 (5.6)

国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
国内長期投与試験 (A3222，A3231) の有害事象については，国内長期投与試験期間に発現した事象，及び先行試験 (A3221，A3223) で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10-02j]

(4) 実薬対照試験

実薬を対照とした海外臨床試験 (SPD489-317，SPD489-325，SPD489-405，SPD489-406) について，以下に記載する.

海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) の有害事象の発現率は，本剤 (30～70 mg) 群で 71.9% (92/128 例)，アトモキセチン [ストラテラ，0.5，1.2 mg/kg (<70 kg)，40，80，100 mg (≥70 kg)] 群で 70.9% (95/134 例) であり，本剤群の有害事象発現率はアトモキセチン群と同程度であった．また，投与中止に至った有害事象は本剤群で 6.3%，アトモキセチン群で 7.5%，高度の有害事象は本剤群で 5.5%，アトモキセチン群で 3.0%であり，投与群間で同程度であった．本剤

群の主な事象は，食欲減退 (25.8%)，体重減少 (21.9%)，頭痛 (13.3%)，悪心 (12.5%)，不眠症 (11.7%)，疲労 (9.4%)，便秘，口内乾燥，易刺激性，及び鼻咽頭炎 (各 6.3%)，アトモキセチン群の主な事象は，頭痛 (16.4%)，悪心 (15.7%)，傾眠 (11.9%)，食欲減退及び疲労 (各 10.4%)，嘔吐 (9.7%)，上腹部痛 (7.5%)，下痢及び体重減少 (各 6.7%)，腹痛，不眠症，鼻咽頭炎，鎮静，及び上気道感染 (各 6.0%) であった [2.7.6.6.6 項参照].

海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325) の有害事象の発現率は，本剤 (30～70 mg) 群で 72.1% (80/111 例), プラセボ群で 57.3% (63/110 例), メチルフェニデート (コンサータ, 18～54 mg) 群で 64.9% (72/111 例) であった．投与中止に至った有害事象は本剤群で 4.5%，プラセボ群で 3.6%，メチルフェニデート群で 1.8%，高度の有害事象は本剤群で 6.3%，プラセボ群で 2.7%，メチルフェニデート群で 1.8%であり，投与群間で大きな差はなかった．本剤群の主な事象は，食欲減退 (25.2%)，頭痛 (14.4%)，不眠症 (14.4%)，体重減少 (13.5%)，悪心 (10.8%)，食欲不振 (10.8%)，上腹部痛 (7.2%)，鼻咽頭炎 (7.2%)，腹痛 (5.4%)，及び睡眠障害(5.4%)，メチルフェニデート群の主な事象は, 頭痛 (19.8%), 食欲減退 (15.3%), 鼻咽頭炎 (12.6%), 上腹部痛 (8.1%)，不眠症 (8.1%)，悪心 (7.2%)，咳嗽 (7.2%)，初期不眠症 (6.3%) 及び食欲不振 (5.4%) であった [2.7.6.6.7 項参照].

海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) の有害事象の発現率は，本剤 (30～70 mg) 群で 83.2% (153/184 例)，プラセボ群で 63.7% (58/91 例)，メチルフェニデート (コンサータ，18～72 mg) 群で 82.1% (151/184 例) であり，本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かったが，メチルフェニデート群と同程度であった．投与中止に至った有害事象は，本剤群で 7.6%，プラセボ群で 3.3%，メチルフェニデート群で 1.6%であった．高度の有害事象は，本剤群で 5.4%，プラセボ群で 2.2%，メチルフェニデート群で 3.8%に発現した．本剤群の主な事象は，食欲減退 (53.3%)，体重減少及び易刺激性 (各 20.1%)，頭痛 (15.2%)，不眠症 (8.7%)，初期不眠症及び口内乾燥 (各 8.2%)，悪心 (7.6%)，上腹部痛及び浮動性めまい (各 6.5%)，鼻咽頭炎 (6.0%)，傾眠及び疲労 (各 5.4%)，メチルフェニデート群の主な事象は，食欲減退 (41.8%)，頭痛 (15.2%), 体重減少 (13.0%), 不眠症及び悪心 (各 8.2%), 易刺激性 (7.6%), 鼻咽頭炎 (7.1%)，初期不眠症 (6.5%)，口内乾燥及び心拍数増加 (各 6.0%)，上腹部痛(5.4%) であった [2.7.6.6.9 項参照].

海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) の有害事象の発現率は，本剤 (70 mg) 群で 66.5% (145/218 例)，プラセボ群で 44.5% (49/110 例)，メチルフェニデート (コンサータ，72 mg) 群で 58.9% (129/219 例) であり, 本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かったが，メチルフェニデート群と同程度であった．投与中止に至った有害事象は本剤群で 7.3%，プラセボ群で 0.9%，メチルフェニデート群で 6.8%，高度の有害事象は本剤群で 1.4%，プラセボ群で 0.9%，メチルフェニデート群で 2.7%であり，本剤群とメチルフェニデート群の発現率は同程度であった．本剤群の主な事象は，食欲減退 (31.7%)，頭痛 (15.1%)，体重減少 (10.6%)，不眠症 (7.8%)，口内乾燥 (7.3%)，浮動性めまい (5.5%)，易刺激性，悪心，及び上腹部痛 (各 5.0%)，メチルフェニデート群の主な事象は，食欲減退 (23.3%)，頭痛 (16.0%)，不眠症 (7.8%)，易刺激性 (6.8%)，体重減少，浮動性めまい，及び悪心 (各 5.0%) であった [2.7.6.6.10 項参照].

2.7.4.2.1.2 重症度別，転帰別，発現時期別，発現時用量別，製剤の切り替え

評価試験である国内臨床試験 (A3221，A3222，A3223，A3231) について，有害事象の重症度別，転帰別，発現時期別，発現時用量別に評価した結果を以下に示す．また，国内長期試験 (A3231) での製剤の切り替え後の結果についても以下に示す.

(1) 重症度別

重症度別の有害事象の発現状況について, 国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-8 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-9 に示す．また，重症度別の有害事象 (発現率 5%以上) の器官別大分類別及び基本語別の集計を, 国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.7-4 に，国内非対照試験は表 2.7.4.7-5 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，高度の有害事象の発現はなかった．有害事象の重症度別発現率は，軽度が 30 mg 群で 63.2% (12/19 例)，50 mg 群で 94.4% (17/18 例)，70 mg 群で 65.0% (13/20 例)，プラセボ群で 36.8% (7/19 例) であり，中等度は，それぞれの投与群で各 1 例 (5.0%～5.6%) であった．発現した有害事象は，ほとんどが軽度であり，用量増加に伴い重症度が高くなる傾向はみられなかった.

国内非対照試験でも，高度の有害事象の発現はなかった．短期の国内探索試験 (A3221 試験) の有害事象の重症度別発現率は，軽度が 45.5% (15/33 例)，中等度が 39.4% (13/33 例)，国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) では，軽度が 80.2% (130/162 例)，中等度が 18.5% (30/162 例) であった.

表 2.7.4.2-8 重症度別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
高度	0	0	0	0
中等度	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
軽度	7 (36.8)	12 (63.2)	17 (94.4)	13 (65.0)

同一症例に異なる重症度の有害事象が発現した場合には，最も重い重症度で集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.4.1j]

表 2.7.4.2-9 重症度別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
全体	15 (45.5)	13 (39.4)	0	130 (80.2)	30 (18.5)	0

同一症例に異なる重症度の同一の有害事象が複数回発現した場合には，最も重い重症度で集計した.
国内長期投与試験 (A3222，A3231) の有害事象については，国内長期投与試験期間に発現した事象，及び先行試験 (A3221，A3223) で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-11j]

本剤投与例に高頻度に見られる有害事象として, 食欲減退及び不眠症 (初期不眠症を含む) がある．そこで，国内長期試験 (A3231) では，食欲不振の程度及び入眠までの時間について調査した.

食欲減退発現例 (97 例) を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度 [0 (全くなかった) ～ 10 (これ以上考えられないほど強かった)] の平均値を表 2.7.4.7-6 及び図 2.7.4.7-1 に示す. また，発現例の新規患者及び継続患者別の結果を表 2.7.4.7-7 及び図 2.7.4.7-2 に示す．なお，事象発現中の欠測値は最悪値 (10) で補完し，発現前及び回復後は 0 で補完して集計した．その結果，投与開始後の各評価時点での食欲不振の程度は，評価時点の経過とともに悪化する傾向はみられなかった.

不眠症発現例 (57 例) を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のカテゴリ分類 (10 分以内，20 分以内，30 分以内，1 時間以内，1 時間超) をスコア化 (それぞれ 0，1，2，3，4) したもとでの平均値を表 2.7.4.7-8 及び図 2.7.4.7-3 に示す．また，発現例の新規患者及び継続患者別の結果を表 2.7.4.7-9 及び図 2.7.4.7-4 に示す．なお，事象発現中の欠測値は最悪値 (4) で補完し，発現前及び回復後は 0 で補完して集計した．その結果，投与開始後の各評価時点での入眠までの時間は，評価時点の経過とともに長くなる傾向はみられなかった.

(2) 転帰別

転帰別の有害事象の発現状況について，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-10 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-11 に示す．また，転帰別の有害事象 (発現率 5%以上) の器官別大分類別及び基本語別の集計を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.7-10 に，国内非対照試験は表 2.7.4.7-11 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の転帰別有害事象の発現率は，回復が 30 mg 群で 68.4% (13/19 例)，50 mg 群で 100.0% (18/18 例)，70 mg 群 65.0% (13/20 例)，プラセボ群で 31.6% (6/19 例) であり，継続試験に移行するために転帰が未定となった事象以外は，全て回復した.

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) の有害事象の転帰別発現率は，回復が 81.8% (27/33 例)，未定が 3.0% (1/33 例) であり，継続試験に移行するために転帰が未定となった事象以外は，全て回復した．国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) では，回復が 80.9% (131/162 例)，軽快が 8.0% (13/162 例)，未回復が 9.9% (16/162 例) であった.

表 2.7.4.2-10 転帰別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
死亡	0	0	0	0
後遺症 [a]	0	0	0	0
未回復	0	0	0	0
軽快	0	0	0	0
回復	6 (31.6)	13 (68.4)	18 (100.0)	13 (65.0)
不明	0	0	0	0
未定 [b]	2 (10.5)	0	0	1 (5.0)
合計	8 (42.1)	13 (68.4)	18 (100.0)	14 (70.0)

[a] 後遺症: 回復したが後遺症あり.
[b] 継続試験に移行したため，転帰を未定とした.
同一症例に異なる転帰の同一の有害事象が複数回発現した場合には，最も優先度の高い転帰 (死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明，未定の順) で集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.5.1j]

表 2.7.4.2-11 転帰別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

	短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
死亡	0	0
後遺症 [a]	0	0
未回復	0	16 (9.9)
軽快	0	13 (8.0)
回復	27 (81.8)	131 (80.9)
不明	0	0
未定 [b]	1 (3.0)	0

国内長期投与試験 (A3222，A3231) の有害事象については，国内長期投与試験期間に発現した事象，及び先行試験 (A3221，A3223) で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した.
[a] 後遺症: 回復したが後遺症あり.
[b] 継続試験に移行したため，転帰が判定されていない場合は，未定として集計した.
同一症例に異なる転帰の同一の有害事象が複数回発現した場合には，最も優先度の高い転帰 (死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明，未定の順) で集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-12j]

(3) 発現時期別

発現時期別の有害事象の発現状況について，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-12 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示す．また，発現時期別の有害事象 (発現率 5%以上) の器官別大分類別及び基本語別の集計を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.7-12 に，国内非対照試験は表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，本剤群の有害事象発現率は投与開始後 1 週以内が最も高かった．主な有害事象である食欲減退，初期不眠症，頭痛は，投与開始後 1 週以内が最も高かった.

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) でも，国内プラセボ対照試験と同様に投与開始後 1 週以内が最も高かった．国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) でも，投与初

期の有害事象の発現率が高く，本剤の長期投与による有害事象発現率の増加は認められなかった.

表 2.7.4.2-12 発現時期別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ		30 mg		50 mg		70mg	
	評価対象例数	例数 (%)	評価対象例数	例数 (%)	評価対象例数	例数 (%)	評価対象例数	例数 (%)
二重盲検期								
1 週以内	19	2 (10.5)	19	10 (52.6)	18	16 (88.9)	20	9 (45.0)
1 週超 2 週以内	19	2 (10.5)	19	5 (26.3)	17	6 (35.3)	18	4 (22.2)
2 週超 3 週以内	19	2 (10.5)	19	3 (15.8)	17	3 (17.6)	18	4 (22.2)
3 週超 4 週以内	19	1 (5.3)	18	3 (16.7)	17	3 (17.6)	18	3 (16.7)
4 週超	3	0	1	0	1	0	4	0
単盲検期	19	5 (26.3)	18	2 (11.1)	17	3 (17.6)	17	2 (11.8)
事後観察期	0	0	1	0	2	0	4	0

同一症例に異なる発現時期の有害事象が複数回発現した場合には, それぞれの発現時期で各 1 例として集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-13-02j]

表 2.7.4.2-13 発現時期別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221：短期)

	本剤 30～70 mg	
	評価対象例数	例数 (%)
1 週以内	33	27 (81.8)
1 週超 2 週以内	31	13 (41.9)
2 週超 3 週以内	30	13 (43.3)
3 週超 4 週以内	30	7 (23.3)
事後観察期	33	4 (12.1)

同一症例に異なる発現時期の有害事象が複数回発現した場合には, それぞれの発現時期で各 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.3.1.9j]

表 2.7.4.2-14 発現時期別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3222，A3231：長期)

	本剤 30～70 mg	
	評価対象例数	例数 (%)
継続	99	34 (34.3)
9 週以内	162	143 (88.3)
9 週超 17 週以内	150	76 (50.7)
17 週超 25 週以内	144	53 (36.8)
25 週超 33 週以内	139	57 (41.0)
33 週超 41 週以内	135	38 (28.1)
41 週超 49 週以内	129	35 (27.1)
49 週超	127	33 (26.0)
事後観察期	157	6 (3.8)

継続: 先行試験 (A3221，A3223) で発現し，国内長期投与試験 (A3222，A3231) で継続して観察した有害事象.

同一症例に異なる発現時期の有害事象が複数回発現した場合には, それぞれの発現時期で各 1 例として集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-13-01j]

(4) 発現時投与量別

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，2.7.4.2.1.1 (2) 項に示したとおり，用量依存的に有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった.

国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) の発現時投与量別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況を表 2.7.4.2-15 に，全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-15 に示す.

国内非対照試験では，短期の国内探索試験 (A3221) の有害事象の発現時用量別発現率は，30 mg 群で 81.8% (27/33 例)，50 mg 群で 55.2% (16/29 例)，70 mg 群で 71.4% (15/21 例) であり，用量依存的に有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった．国内長期投与試験 (A3222, A3231) では，30 mg 群で 65.4% (106/162 例)，50 mg 群で 69.6% (103/148 例)，70 mg 群で 85.4% (82/96 例) であり, 用量依存的に有害事象の発現率が高くなる傾向がみられた. 主な事象のうち，鼻咽頭炎及びインフルエンザは，用量依存的に発現率が高くなる傾向がみられたが，これ以外の食欲減退，初期不眠症，体重減少，及び頭痛は，用量依存的に発現率が高くなる傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2-15 発現時投与量別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162		
	30 mg N=33 n (%)	50 mg N=29 n (%)	70 mg N=21 n (%)	30 mg N=162 n (%)	50 mg N=148 n (%)	70 mg N=96 n (%)
全体	27 (81.8)	16 (55.2)	15 (71.4)	106 (65.4)	103 (69.6)	82 (85.4)
感染症および寄生虫症	1 (3.0)	3 (10.3)	2 (9.5)	33 (20.4)	52 (35.1)	40 (41.7)
- 鼻咽頭炎	1 (3.0)	3 (10.3)	2 (9.5)	20 (12.3)	27 (18.2)	21 (21.9)
- インフルエンザ	0	0	0	3 (1.9)	12 (8.1)	11 (11.5)
- 胃腸炎	0	0	0	1 (0.6)	8 (5.4)	4 (4.2)
代謝および栄養障害	22 (66.7)	4 (13.8)	3 (14.3)	78 (48.1)	35 (23.6)	24 (25.0)
- 食欲減退	22 (66.7)	4 (13.8)	3 (14.3)	78 (48.1)	35 (23.6)	24 (25.0)
精神障害	11 (33.3)	5 (17.2)	1 (4.8)	43 (26.5)	29 (19.6)	17 (17.7)
- 初期不眠症	2 (6.1)	3 (10.3)	0	33 (20.4)	16 (10.8)	9 (9.4)
- 不眠症	6 (18.2)	0	0	5 (3.1)	2 (1.4)	0
神経系障害	10 (30.3)	0	5 (23.8)	16 (9.9)	15 (10.1)	12 (12.5)
- 頭痛	7 (21.2)	0	5 (23.8)	11 (6.8)	9 (6.1)	5 (5.2)
心臓障害	1 (3.0)	0	1 (4.8)	5 (3.1)	3 (2.0)	4 (4.2)
- 頻脈	1 (3.0)	0	1 (4.8)	3 (1.9)	3 (2.0)	4 (4.2)
胃腸障害	12 (36.4)	4 (13.8)	6 (28.6)	17 (10.5)	33 (22.3)	14 (14.6)
- 悪心	6 (18.2)	2 (6.9)	3 (14.3)	5 (3.1)	4 (2.7)	2 (2.1)
- 腹痛	2 (6.1)	1 (3.4)	2 (9.5)	7 (4.3)	4 (2.7)	4 (4.2)
- 下痢	3 (9.1)	0	1 (4.8)	2 (1.2)	6 (4.1)	7 (7.3)
- 嘔吐	4 (12.1)	1 (3.4)	2 (9.5)	3 (1.9)	6 (4.1)	2 (2.1)
- 便秘	0	0	0	1 (0.6)	5 (3.4)	3 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	7 (4.3)	8 (5.4)	7 (7.3)
- 湿疹	1 (3.0)	0	1 (4.8)	3 (1.9)	4 (2.7)	3 (3.1)
臨床検査	4 (12.1)	5 (17.2)	4 (19.0)	14 (8.6)	23 (15.5)	13 (13.5)
- 体重減少	3 (9.1)	4 (13.8)	2 (9.5)	9 (5.6)	17 (11.5)	8 (8.3)

N は，安全性解析対象集団のうち，その用量を少なくとも 1 回は投与されたことのある患者の例数とした.
国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
国内長期投与試験 (A3222, A3231) の有害事象については，先行試験 (A3221, A3223) で発現した事象は含まず，国内長期投与試験期間に発現した事象について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-14-02j]

(5) 製剤の切り替え後の結果

国内長期試験 (A3231) では，50 mg 又は 70 mg を投与されており，かつ 45 週以降で用量の増減をしていない被験者は，製剤の切り替え治療期 (53 週～57 週) に移行し，50 mg カプセルは 20 mg カプセル及び 30 mg カプセルへ，70 mg カプセルは 20 mg カプセル×2 及び 30 mg カプセルへの切り替えを行った.

製剤の切り替え治療期移行後に発現した有害事象は，14 例中 1 例 (7.1%) に発現した鼻咽頭炎のみであり，50 mg 投与時に発現した事象であった．副作用の発現はなかった.

2.7.4.2.1.3 死亡

国内外で実施した臨床試験で死亡例は認められなかった.

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

国内プラセボ対照試験 (A3223)，国内探索試験 (A3221)，及び国内長期試験 (A3231) では，重篤な有害事象は発現しなかった．国内継続長期試験 (A3222) で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-16 に示す．また，参考資料とした海外臨床試験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-17 に示す.

死亡以外の重篤な有害事象は，国内臨床試験のうち，国内継続長期試験 (A3222) で 1 例に 1 件 (虫垂炎) 発現した．虫垂炎は，治験薬の投与 110 日目の 70 mg 投与時に発現し，全身麻酔下虫垂切除術を施行後，発現から 8 日で回復した．手術に伴い 2 日間は治験薬を投与されなかったが，50 mg より投与を再開し，70 mg に増量し治験を終了した．治験責任医師より，治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

本剤投与例では，海外臨床試験 (13 試験) のうち，8 試験 (SPD489-325，SPD489-405，SPD489-406，NRP104.302，SPD489-306，SPD489-310，SPD489-326，SPD489-404) で，58 例に 72 件の重篤な有害事象が発現した．複数発現した事象は，失神が 12 例に 14 件，虫垂炎が 4 例に 4 件，攻撃性，及び自殺念慮が各 3 例に 3 件，腹痛，蜂巣炎，反抗挑戦性障害，腎盂腎炎，及び精巣捻転が各 2 例に 2 件であった．治験薬との因果関係がありと判断された事象は，失神が 4 例 6 件，血管迷走神経性失神及び不整脈が各 1 例 1 件であった．比較対照試験 (SPD489-325，SPD489-406) のプラセボ群では，4 例に 4 件 (意識消失，血腫，鎖骨骨折，精神病性障害) の重篤な有害事象が発現した．実薬対照試験 (SPD489-317，SPD489-325，SPD489-405，SPD489-406) のうち，3 試験 (SPD489-325，SPD489-405，SPD489-406) のメチルフェニデート群では，4 例に 4 件 (過量投与，失神，腎嚢胞，虫垂炎) の重篤な有害事象が発現した．このうち過量投与は，治験薬との因果関係がありと判断された.

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の一覧 –国内継続長期試験 (A3222)

試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の 処置/ 転帰
A3222 [redacted]	男 7 Asian 20.5 371	虫垂炎 (急性虫垂炎)	70 mg	110 8	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず あり 回復

[a] 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 + 1
[b] MedDRA Version 17.1 基本語
[c] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[d] 転帰確認日−発現日

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Listing16.2.7.3j]

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象の一覧 –海外臨床試験 (SPD489-325, SPD489-405, SPD489-406, NRP104.302, SPD489-306, SPD489-310, SPD489-326, SPD489-404)

投与群	試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c] 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
本剤	SPD489-325 [redacted]	女 / 11 白人 / 49	失神 (syncope)	50 mg	42 0	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-325 [redacted]	女 / 12 白人 / 49	胃食道逆流性疾患 (gastrooesophageale r reflux)	30 mg	1 3	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-325 [redacted]	男 / 8 白人 / 49	虫垂炎 (appendicitis)	30 mg	1 21	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-405 [redacted]	男/16/ 黒人，アフリカ系アメリカ人 / 25	自殺念慮 (suicidal ideation)	70mg	23 2	中等度 関連なし	中止 回復
	SPD489-406 [redacted]	男 / 13 黒人，アフリカ系アメリカ人 / 35	自殺念慮 (suicidal ideation)	70 mg	36 1	中等度 関連なし	中止 回復
	NRP104.302 [redacted]	男 / 11 白人 / 不明	脾臓損傷 (lacerated spleen)	70 mg	134 7	高度 関連なし	休薬 回復
	NRP104.302 [redacted]	女 / 8 ヒスパニック / 継続	脱水 (acute dehydration)	50 mg	135 2	中等度 関連なし	休薬 回復
	NRP104.302 [redacted]	男 / 12 黒人，アフリカ系アメリカ人 / 182	躁病 (manic episode)	70 mg	182 10	中等度 関連なし	中止 回復
			激越 (manic agitation)	70 mg	206 8	中等度 関連なし	なし 回復
	NRP104.302 [redacted]	女 / 10 白人 / 継続	胃腸炎 (gastroenteritis)	70 mg	251 1	高度 関連なし	休薬 回復

投与群	試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c] 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
	SPD489-306 [redacted]	女 / 16 白人 / 362	子宮外妊娠 (tubal pregnancy)	70 mg	343 21	高度 関連なし	中止 回復
	SPD489-306 [redacted]	女 / 15 白人 / 364	失神 (syncope)	70 mg	72 0	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-306 [redacted]	男 / 14 黒人，アフリカ系アメリカ人 / 365	外傷性肝損傷 (lacerated liver)	70 mg	353 5	高度 関連なし	なし 回復
			関節捻挫 (sprained left ankle)	70 mg	353 34	高度 関連なし	なし 回復
			骨盤骨折 (fractured left pelvis)	70 mg	353 34	高度 関連なし	なし 回復
			手首関節骨折 (broken left wrist)	70 mg	353 34	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-306 [redacted]	女 / 17 白人 / 367	失神 (syncope episode)	30 mg	334 0	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-306 [redacted]	女 / 14 白人 / 42	攻撃性 (aggression)	70 mg	42 3	中等度 関連なし	中止 回復
	SPD489-306 [redacted]	男 / 16 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 364	肺炎 (pneumonia)	30 mg	351 3	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-306 [redacted]	女 / 15 白人 / 28	血管迷走神経性失神 (vasovagal syncopal episode)	70 mg	21 0	中等度 関連あり	なし 回復
	SPD489-306 [redacted]	男 / 17 黒人，アフリカ系アメリカ人 / 371	攻撃性 (extreme temper outburst)	70 mg	301 2	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-306 [redacted]	男 / 13 白人 / 364	陰嚢水腫 (left testicular torsion causing bilateral hydrocele)	50 mg	197 0	高度 関連なし	休薬 回復
			精巣捻転 (left testicular torsion causing bilateral hydrocele)	50 mg	197 0	高度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-306 [redacted]	男 / 13 白人 / 371	失神 (syncopal episode)	50 mg	219 0	中等度 関連あり	減量 回復
			失神 (syncopal episode)	50 mg	256 0	中等度 関連あり	減量 回復
	SPD489-310 [redacted]	女 / 12 白人 /48	失神 (worsened - intermitten/pre-existing syncope)	60 mg	45 1	中等度 関連あり	なし 回復
	SPD489-310 [redacted]	男 / 7 白人 / 35	洞停止 (sinus pauses)	30 mg	27 –	軽度 関連なし	なし 未回復

投与群	試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c] 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
	SPD489-326 [redacted]	男 / 15 白人 / 173	胃感染 (gastric infection)	50 mg	119 1	中等度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-326 [redacted]	女 / 11 白人 / 108	失神 (syncope)	50 mg	108 0	軽度 関連なし	中止 回復
	SPD489-326 [redacted]	男 / 16 白人 /173	創傷 (lacerated – contused wound of nasal pyramid and chin, forearms wound)	70 mg	99 3	中等度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-326 [redacted]	男 / 10 白人 /168	攻撃性 (agression)	30 mg	153 16	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-326 [redacted]	男 / 17 その他 / 250	治療非遵守 (drug non compliance)	30 mg	9 275	–(不明) 関連なし	なし 回復
	SPD489-326 [redacted]	男 / 9 白人 /112	腹痛 (abdominal pain)	30 mg	71 55	中等度 関連なし	中止 回復
	SPD489-326 [redacted]	男 / 7 白人 / 134	怒り (anger outburst after teacher's provocation)	30 mg	128 0	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-326 [redacted]	男 / 10 白人 /334	蜂巣炎 (orbital phlegmone)	30 mg	11 10	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-326 [redacted]	男 / 13 白人 /335	反抗挑戦性障害 (worsening of preexisting oppositional defiant disorder)	50 mg	47 5	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 12 白人 / 490	精巣捻転 (testis torsion)	70 mg	355 2	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	女 / 15 白人 / 646	腎盂腎炎 (pyelonephritis)	70 mg	337 18	高度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 11 白人 / 749	術後激越 (agitated behavior after narcosis for planned tooth extraction)	70 mg	334 1	高度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 8 白人 / 608	失神 (syncope)	50 mg	87 0	中等度 関連あり	なし 回復
			失神 (syncope)	50 mg	195 0	高度 関連あり	休薬 回復
			反抗挑戦性障害 (oppositional defiant disorder exacerbation)	50 mg	473 238	高度 関連なし	なし 回復
			状態悪化 (oppositional defiant disorder exacerbation)	50 mg	473 238	高度 関連なし	なし 回復

投与群	試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c] 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
	SPD489-404 [redacted]	男 / 15 白人 / 777	失神 (syncope)	70 mg	19 0	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 13 白人 / 730	発熱 (pirexia)	70 mg	335 3	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 11 白人 / 553	失神 (syncope)	70 mg	350 0	中等度 関連あり	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 10 白人 / 709	自殺念慮 (suicidal ideation)	70 mg	196 –	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	女 / 9 白人 / 731	リンパ節炎 (lymphodenitis)	50 mg	141 9	中等度 関連なし	休薬 回復
			齲歯 (dental caries)	50 mg	141 9	中等度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 9 白人 / 735	口腔ヘルペス (oral herpes)	50 mg	98 4	中等度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 13 白人 / 734	虫垂炎 (acute appendicitis)	30 mg	494 1	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 13 白人 / 726	上腕骨骨折 (humerus fracture)	70 mg	191 4	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 12 白人 /730	腹痛 (abdominal pain)	70 mg	328 2	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 12 白人 / 728	感染性腹膜炎 (peritonitis)	70 mg	552 14	高度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-404 [redacted]	女 / 16 白人 / 729	失神 (syncope)	50 mg	216 0	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 15 白人 / 729	失神 (syncope)	50 mg	329 0	中等度 関連なし	なし 回復
			パニック発作 (panic attack)	50 mg	329 0	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	女 / 12 白人 / 721	処置後出血 (severe bleeding after tonsillectomy)	50 mg	133 0	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 17 白人 / 127	気胸 (pneumothorax)	50 mg	75 64	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 12 白人 / 112	蜂巣炎 (cellulitis)	50 mg	101 5	軽度 関連なし	なし 回復
			大葉性肺炎 (lobar pneumonia)	50 mg	112 9	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 11 白人 / 728	ムンプス (mumps)	50 mg	345 29	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 7 白人 / 729	細菌叢異常症 (tenuis-concomitant bacterial)	50 mg	250 5	軽度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 12 白人 / 719	片頭痛 (migraine headache)	50 mg	174 2	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 14 白人 / 443	硬膜下血腫 (subdural haematoma)	70 mg	441 2	軽度 関連なし	なし 回復
			不整脈 (cardiac arrythmia)	70 mg	443 4	高度 関連あり	中止 回復

投与群	試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c] 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
	SPD489-404 [redacted]	男 / 9 白人 / 254	腎盂腎炎 (complex pyelonephritis with hospitalisation)	70 mg	173 11	高度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 12 黒人，アフリカ系アメリカ人 / 77	自殺企図 (suicide attempt)	70 mg	61 0	高度 関連なし	中止 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 11 白人 / 727	失神 (syncope)	70 mg	216 0	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-404 [redacted]	男 / 13 白人 / 163	虫垂炎 (appendicitis)	50 mg	149 23	中等度 関連なし	休薬 回復
			後腹膜膿瘍 (retoperitoneal abcess)	50 mg	157 15	中等度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-404 [redacted]	女 /14 白人 / 386	虫垂炎 (acute appendicitis)	50 mg	385 1	高度 関連なし	なし 回復
プラセボ	SPD489-325 [redacted]	男 / 16 白人 / 8	意識消失 (loss of conciousness)	0 mg	8 0	中等度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-325 [redacted]	男 / 10 白人 / 27	血腫 (underbelly haematoma)	0 mg	5 1	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-325 [redacted]	男 / 12 白人 / 49	鎖骨骨折 (fracture clavicle right)	0 mg	14 7	高度 関連なし	休薬 回復
	SPD489-406 [redacted]	男 / 15 黒人，アフリカ系アメリカ人 / 3	精神病性障害 (psychotic episode)	0 mg	3 1	高度 関連あり	中止 回復
メチルフェニデート	SPD489-325 [redacted]	男 / 11 白人 / 52	過量投与 (OVERDOSE)	54	32 0	軽度 関連あり	なし 回復
	SPD489-325 [redacted]	女 / 15 白人 / 49	失神 (FAINTED)	54	40 0	中等度 関連なし	なし 回復
	SPD489-405 [redacted]	女 / 16 白人 / 54	腎嚢胞 (Kidney cysts with acute abdominal pain [Hospitalization])	72	57 -	高度 関連なし	該当なし 未回復
	SPD489-406 [redacted]	男 / 13 白人 / 15	虫垂炎 (Appendicitis)	36	15/ 0	中等度/ 関連なし	中止/ 回復

[a] 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 +1
[b] MedDRA 基本語 (Version は各試験の CSR に準ずる)
[c] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[d] 転帰確認日−発現日
[出典：2.7.6.6.7 表 2.7.6.6.7-19，2.7.6.6.8 表 2.7.6.6.8-33，2.7.6.6.9 表 2.7.6.6.9-13，2.7.6.6.10 表 2.7.6.6.10-10，2.7.6.6.14 表 2.7.6.6.14-10，2.7.6.6.15 表 2.7.6.6.15-16，2.7.6.6.16 表 2.7.6.6.16-15，2.7.6.6.17 表 2.7.6.6.17-22]

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象について，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-18 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-19 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) で投与中止に至った有害事象は, 50 mg 群で 1 例 (5.6%) に 2 件 (不眠症，頭痛)，70 mg 群で 2 例 (10.0%) に 2 件 (悪心，不眠症) 発現した．これらはいずれも治験薬との関連ありと判断され，開始用量である 30 mg の投与 1 日目に発現した．重症度は軽度又は中等度であり，中止後に回復した.

国内探索試験 (A3221) で投与中止に至った有害事象は，3 例 (9.1%) に 3 件 (腹痛，易刺激性，悪心) 発現した．これらはいずれも治験薬との関連ありと判断され，開始用量である 30 mg の投与 1 又は 3 日目に発現した．重症度は軽度又は中等度であり，投与中止後に回復した.

国内継続長期試験 (A3222) で投与中止に至った有害事象は, 4 例 (13.3%) に 4 件 (食欲減退，体重減少，初期不眠症，痙攣) 発現した．痙攣以外は，治験薬との関連ありと判断された．初期不眠症は先行試験 (A3221) で，食欲減退及び痙攣は国内継続長期試験開始後，開始用量である 30 mg 投与 5 日目及び 36 日目に，体重減少は 50 mg へ増量後 8 日目に発現した．重症度は軽度又は中等度であり，いずれも投与中止後に回復又は軽快した.

国内長期試験 (A3231) で投与中止に至った有害事象は, 12 例 (9.1%) に 18 件 (食欲減退が 6 件，体重減少及び初期不眠症が各 2 件，不眠症，概日リズム睡眠障害，悪心，嘔吐，血圧低下，心電図 QT 延長，心拍数増加，傾眠が各 1 件) 発現した．これらはいずれも治験薬との関連ありと判断された．発現時用量別の内訳は，30 mg 投与時に 10 例 15 件，50 mg 投与時に 1 例 2 件，70 mg 投与時に 1 例 1 件であった．重症度はいずれも軽度又は中等度であり，投与中止後に回復した.

以上のように，国内臨床試験では，本剤を長期投与した場合でも投与中止に至った有害事象の発現率の増加は認められなかった.

第 2 相以降の海外臨床試験のうち，EU 申請時に終了していた児童を対象とした試験 [NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325 (児童のみ)，NRP104.302，SPD489-310 の併合] で投与中止に至った有害事象は，本剤投与例で 7.7% (66/852 例) に発現した．主な中止に至った有害事象 (0.5%, 4 例以上) は, 易刺激性, 食欲減退, 不眠症, 嘔吐 [各 0.8% (7/852 例)], 攻撃性 [0.7% (6/852 例)], 体重減少 [0.6% (5/852 例)], 精神運動亢進 [0.5% (4/852 例)] であった．児童を対象とした海外プラセボ対照試験 [NRP104.301 及び SPD489-325 (児童のみ) の併合] で投与中止に至った有害事象は，本剤群で 7.8% (23/295 例)，プラセボ群で 3.3% (5/151 例) に発現した [5.3.5.3-01, M2.7.4-2.1.5.2 項参照]. 青少年を対象とした試験 [SPD489-305, SPD489-325 (青少年のみ), SPD489-306 の併合] で投与中止に至った有害事象は, 本剤投与例で 8.0% (27/337 例) に発現した．主な中止に至った有害事象 (0.8%，3 例以上) は，不眠症 [1.8% (6/337 例)]，易刺激性 [1.2% (4/337 例)]，抑うつ気分 [0.9% (3/337 例)] であった．青少年を対象とした海外プラセボ対照試験 [SPD489-305 及び SPD489-325 (青少年のみ) の併合] で投与中止に至った有害事象は，本剤群で 4.5% (12/267 例)，プラセボ群で 1.9% (2/108 例) に発現した [5.3.5.3-01, M2.7.4-2.1.5.3 項参照].

個々の海外臨床試験の中止に至った有害事象については，2.7.6 項に示した.

表 2.7.4.2-18 投与中止に至った有害事象の一覧 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

投与群	被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の 処置/ 転帰
50 mg	[redacted]	女 8 Asian 26.4 1	不眠症 (不眠)	30 mg	1 1	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
			頭痛 (頭痛)	30 mg	1 1	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
70 mg	[redacted]	男 11 Asian 32.7 22	悪心 (嘔気)	30 mg	1 23	軽度 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
	[redacted]	男 12 Asian 32.8 1	不眠症 (不眠)	30 mg	1 1	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復

[a] 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 +1
[b] MedDRA Version 17.1 基本語
[c] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[d] 転帰確認日−発現日

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Listing16.2.7.4j]

表 2.7.4.2-19 投与中止に至った有害事象の一覧 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の 処置/ 転帰
A3221						
[redacted]	男 7 Asian 24.2 1	腹痛 (腹痛)	30 mg	1 10	軽度 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
[redacted]	男 7 Asian 24.4 14	易刺激性 (易刺激性)	30 mg	3 12	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復

試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の 処置/ 転帰
[redacted]	男 6 Asian 21.4 4	悪心 (嘔気)	30 mg	1 3	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
A3222						
[redacted]	男 6 Asian 20.7 41	食欲減退 (食欲低下)	30 mg	5 44	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 14 Asian 66.9 252	初期不眠症 (入眠障害)	30 mg	-30 288	中等度 非重篤 関連あり	中止 あり 軽快
[redacted]	男 11 Asian 43.7 36	痙攣 (けいれん)	30 mg	36 0	中等度 非重篤 関連なし	中止 なし 回復
[redacted]	男 12 Asian 47.4 231	体重減少 (体重減少)	50 mg	18 312	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
A3231						
[redacted]	男 9 Asian 36.9 91	血圧低下 (血圧低下)	30 mg	91 7	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 6 Asian 18.9 172	心電図 QT 延長 (QT 延長)	30 mg	172 7	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
		心拍数増加 (脈拍数増加)	30 mg	172 7	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 7 Asian 27.0 3	嘔吐 (嘔吐)	30 mg	1 4	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復

試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の 処置/ 転帰
[redacted]	男 9 Asian 43.6 236	食欲減退 (食欲減退)	50 mg	7 230	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
	男 9 Asian 43.6 236	体重減少 (体重減少)	50 mg	68 177	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 12 Asian 57.1 28	傾眠 (傾眠)	30 mg	18 33	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	女 16 Asian 61.1 54	食欲減退 (食欲不振)	30 mg	41 14	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
		初期不眠症 (入眠障害)	30 mg	41 14	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 6 Asian 23.9 10	食欲減退 (食欲不振)	30 mg	1 12	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
		悪心 (嘔気)	30 mg	1 12	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 14 Asian 47.5 61	食欲減退 (食欲低下)	30 mg	2 61	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 9 Asian 38.5 224	初期不眠症 (入眠障害)	30 mg	115 110	中等度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
		食欲減退 (食欲不振)	30 mg	176 49	中等度 非重篤 関連あり	中止 あり 回復

試験番号 被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名 [b] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 [c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の 処置/ 転帰
[redacted]	男 12 Asian 35.9 121	不眠症 (不眠の悪化)	30 mg	1 127	中等度 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
[redacted]	女 8 Asian 23.6 63	食欲減退 (食欲不振)	30 mg	1 63	中等度 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
		体重減少 (体重減少)	30 mg	7 69	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
[redacted]	男 15 Asian 52.2 105	概日リズム睡眠障害 (睡眠覚醒リズム障害)	70 mg	32 119	軽度 非重篤 関連あり	中止 なし 回復

[a] 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 + 1
[b] A3221：MedDRA Version 16.1 基本語，A3222 及び A3231：MedDRA Version 17.1 基本語
[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 5.3.5.2-01 Listing 16.2.4.1，Listing16.2.7.1.2j，5.3.5.2-02 Listing16.2.7.1j，5.3.5.2-08 Listing16.2.7.4j]

(2) 減量を要した有害事象

国内プラセボ対照試験を除く国内臨床試験では，30～70 mg の間で，用量変更を可能としていた．これらの試験で治験薬の減量を要した有害事象は，国内探索試験 (A3221) では，頭痛 3 例 (9.1%)，悪心，嘔吐，腹痛，下痢，食欲減退，体位性めまい，初期不眠症が各 1 例 (3.0%)，国内継続長期試験 (A3222) では，体重減少 5 例 (16.7%)，食欲減退 3 例 (10.0%)，頭痛 2 例 (6.7%)，嘔吐，下痢，疲労，倦怠感，鎮静，振戦，初期不眠症，不眠症，睡眠時驚愕，チック，感情不安定が各 1 例 (3.3%)，国内長期試験 (A3231) では，食欲減退が 32 例 (24.2%)，初期不眠症及び体重減少が各 8 例 (6.1%)，頻脈が 5 例 (3.8%)，頭痛が 3 例 (2.3%)，易刺激性，チック，抜毛癖が各 2 例 (1.5%)，不眠症，注意力維持の変化，気分動揺，浮動性めまい，傾眠，鎮静，耳鳴，高血圧，下痢，便秘，悪心，口渇，心拍数増加，血圧上昇が各 1 例 (0.8%) であった [2.7.6.6.11～2.7.6.6.13 項参照].

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別大分類ごとの有害事象発現状況を，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-20 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-21 に，それぞれ示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) で発現率の高かった (発現率 20%以上) 器官別大分類は，本

剤併合群では代謝および栄養障害 (59.6%)，精神障害 (29.8%)，胃腸障害 (26.3%)，神経系障害 (22.8%) であり，プラセボ群では感染症および寄生虫症 (31.6%) であった．胃腸障害は，本剤併合群とプラセボ群との間で発現率に大きな差はないと考えられるが，代謝および栄養障害，精神障害，神経系障害の発現率はプラセボ群と比較して本剤併合群で高かった．

国内探索試験 (A3221) で発現率の高かった (発現率 20%以上) 器官別大分類は，本剤併合群では代謝および栄養障害 (78.8%)，胃腸障害 (60.6%)，精神障害 (51.5%)，神経系障害 (39.4%)，臨床検査 (36.4%) であった．

国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) で発現率の高かった (発現率 20%以上) 器官別大分類は，代謝および栄養障害 (72.2%)，感染症および寄生虫症 (63.6%)，精神障害 (50.0%)，胃腸障害 (35.2%)，臨床検査 (34.6%)，神経系障害 (24.1%)，傷害，中毒および処置合併症 (23.5%) であった．

表 2.7.4.2-20 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤 N=57 n (%)
全体	8 (42.1)	13 (68.4)	18 (100.0)	14 (70.0)	45 (78.9)
感染症および寄生虫症	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (22.2)	1 (5.0)	9 (15.8)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	34 (59.6)
精神障害	0	3 (15.8)	8 (44.4)	6 (30.0)	17 (29.8)
神経系障害	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)	13 (22.8)
眼障害	0	0	3 (16.7)	0	3 (5.3)
心臓障害	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0	2 (3.5)
血管障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (11.1)	0	2 (3.5)
胃腸障害	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)	15 (26.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.3)	3 (16.7)	0	4 (7.0)
臨床検査	0	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (5.0)	5 (8.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)	4 (7.0)

MedDRA Version 17.1

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-09-01j]

表 2.7.4.2-21 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類	短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
有害事象発現例	28 (84.8)	160 (98.8)
感染症および寄生虫症	5 (15.2)	103 (63.6)
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	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.9)
免疫系障害	0	3 (1.9)
代謝および栄養障害	26 (78.8)	117 (72.2)
精神障害	17 (51.5)	81 (50.0)
神経系障害	13 (39.4)	39 (24.1)
眼障害	1 (3.0)	8 (4.9)

器官別大分類	短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
耳および迷路障害	1 (3.0)	2 (1.2)
心臓障害	2 (6.1)	10 (6.2)
血管障害	0	4 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.0)	23 (14.2)
胃腸障害	20 (60.6)	57 (35.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1)	21 (13.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (1.9)
腎および尿路障害	2 (6.1)	3 (1.9)
生殖系および乳房障害	1 (3.0)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.2)	17 (10.5)
臨床検査	12 (36.4)	56 (34.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	38 (23.5)

MedDRA Version 17.1

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10-01j]

2.7.4.2.1.7 その他の特記すべき有害事象の解析

本剤は，プロドラッグであり，主に血液中で，*d*-アンフェタミン及び L-リジンに加水分解される．*d*-アンフェタミンは，神経終末において重要な機能を果たすモノアミン (ドパミン，ノルアドレナリン，セロトニン) の濃度を増加させ，利用率を上昇させることにより，中枢神経系での薬理効果を発揮すると考えられる．アンフェタミンの投与は，中枢神経系の反応を引き起こす他，血圧上昇や脈拍数増加などの心血管作用を誘発する．

以下に，本剤の作用機序や非臨床成績，アンフェタミンや中枢刺激薬の副作用を参考に，本剤の想定されうる有害事象について検討した結果を示す．

2.7.4.2.1.7.1 精神神経系に関連する有害事象

精神病性障害がある患者への中枢刺激薬の投与は，症状を悪化させる可能性があり，双極性障害を合併している患者への中枢刺激薬の投与は，複合型/躁病エピソードを生じるリスクがあるため，注意すべきである．また，精神病性障害又は躁病のない患者に中枢刺激薬を投与した場合でも，精神病性又は躁病の症状が引き起こされる可能性がある．また，中枢刺激薬は，痙攣閾値を下げ，発作を誘発する可能性もある．

MedDRA 器官別大分類 (SOC) の精神障害及び神経系障害に該当する事象を精神神経系に関連する有害事象と定義し，精神神経系に関する有害事象の発現状況を，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-22 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-23 に示す．

国内プラセボ対照試験 (A3223) の本剤群で発現率が 5%以上の精神神経系に関連する有害事象は，初期不眠症，頭痛，及び不眠症であり，本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かったが，用量依存的に有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった．国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) でも，主な事象は，初期不眠症，頭痛，及び不眠症であり，国内プラセボ対照試験と同様であった．

短期投与の国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内探索試験 (A3221) では，うつ病，躁病，自殺，痙攣等の事象は報告されなかった．国内長期投与試験 (A3222，A3231) では，抑うつ症

状，自殺念慮，痙攣が各 1 例に発現したが，いずれの事象も，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．抑うつ症状は，投与開始 55 日目の 70 mg 投与時に発現し，軽度で治験薬の処置を要さず回復した．自殺念慮は，本剤投与開始 342 日目の 30 mg 投与時に発現しており，軽度で発現した当日に回復した．痙攣は，投与開始 36 日目の 30 mg 投与時に発現し，中等度で治験薬の投与を中止した．

表 2.7.4.2-22 精神神経系に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤併合 N=57 n (%)
精神障害	0	3 (15.8)	8 (44.4)	6 (30.0)	17 (29.8)
- 初期不眠症	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)	12 (21.1)
- 不眠症	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)	4 (7.0)
- 注意力維持の変化	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 易刺激性	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- チック	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 自閉症スペクトラム障害	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
神経系障害	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)	13 (22.8)
- 頭痛	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)	10 (17.5)
- アカシジア	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 浮動性めまい	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- 体位性めまい	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
- 舌咽神経痛	1 (5.3)	0	0	0	0

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-09-01j]

表 2.7.4.2-23 精神神経系に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
精神障害	17 (51.5)	81 (50.0)
- 初期不眠症	5 (15.2)	56 (34.6)
- 不眠症	6 (18.2)	8 (4.9)
- 易刺激性	2 (6.1)	6 (3.7)
- 爪咬癖	2 (6.1)	5 (3.1)
- チック	0	4 (2.5)
- 睡眠時驚愕	0	3 (1.9)
- 抜毛癖	0	3 (1.9)
- 感情不安定	1 (3.0)	2 (1.2)
- 激越	2 (6.1)	0
- 怒り	1 (3.0)	1 (0.6)
- 不安	0	2 (1.2)
- 注意力維持の変化	0	2 (1.2)
- 中期不眠症	0	2 (1.2)
- 睡眠障害	0	2 (1.2)
- 不快気分	0	1 (0.6)
- 気分動揺	0	1 (0.6)
- 強迫性障害	0	1 (0.6)
- 夢遊症	0	1 (0.6)

- 自殺念慮	0	1 (0.6)
- 抑うつ症状	0	1 (0.6)
- 異常行動	0	1 (0.6)
- 自閉症スペクトラム障害	0	1 (0.6)
神経系障害	13 (39.4)	39 (24.1)
- 頭痛	11 (33.3)	25 (15.4)
- 浮動性めまい	1 (3.0)	5 (3.1)
- 体位性めまい	2 (6.1)	4 (2.5)
- 傾眠	2 (6.1)	2 (1.2)
- 概日リズム睡眠障害	0	3 (1.9)
- 鎮静	0	2 (1.2)
- 振戦	0	2 (1.2)
- 痙攣	0	1 (0.6)
- 知覚過敏	0	1 (0.6)
- 坐骨神経痛	0	1 (0.6)
- 肋間神経痛	0	1 (0.6)
- 無表情	0	1 (0.6)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-10-01j]

海外臨床試験 (13 試験) で本剤投与例に発現した重篤な自殺関連事象は，自殺念慮が 3 例，自殺企図が 1 例であった．全ての事象は回復し，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された [表 2.7.4.2-17 参照].

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306) では，非重篤の自殺念慮が 1189 例中 3 例 (児童 2 例及び青少年 1 例) に発現した．NRP104.302 試験の 1 例 (被験者 ID [redacted]，12 歳，男性) は，短期 (1 日) の自殺念慮を発現し，その翌日に重篤な躁病を発現し，躁病により投与中止に至った．SPD489-311 試験の 1 例 (被験者 ID [redacted]，11 歳，男性) は，短期 (1 日) で軽度の自殺念慮を発現し，本剤の投与を中止した．当該事象の治験薬との因果関係は関連ありと判断された．SPD489-306 試験の 1 例 (被験者 ID [redacted]，青少年) は，短期 (1 日) の自殺念慮を発現した．本事象は，興奮し，攻撃的で情緒不安定な行動の中で発生した．この有害事象により本剤の投与を中止した [5.3.5.3-01，M2.7.4-2.1.7.3 項参照].

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306) では，発作やその他のてんかん関連の有害事象は認められなかった [5.3.5.3-01，M2.7.4-2.1.7.4 項参照]．また，海外臨床試験 (13 試験) で，重篤な痙攣発作の発現はみられていない.

2.7.4.2.1.7.2 敵意攻撃性に関連する有害事象

ADHD 患者では，敵意攻撃性がしばしば観察されるが，中枢刺激薬によって敵意攻撃性が引き起こされる可能性もある.

MedDRA 標準検索式 (SMQ) の敵意攻撃性に該当する事象を敵意攻撃性に関連する有害事象と定義し，敵意攻撃性に関する有害事象の発現状況を，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-24 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-25 に示す.

国内臨床試験で最も発現率が高かった事象は，易刺激性であった．易刺激性は，全て非重篤であり，1 例は中等度で治験薬の投与を中止し，2 例は軽度で治験薬を減量した．それ以外は軽度で，処置を要することなく回復した．

表 2.7.4.2-24 敵意攻撃性に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤併合 N=57 n (%)
全体	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
精神障害	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- 易刺激性	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-19-01j]

表 2.7.4.2-25 敵意攻撃性に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
全体	6 (18.2)	11 (6.8)
精神障害	6 (18.2)	10 (6.2)
- 易刺激性	2 (6.1)	6 (3.7)
- 感情不安定	1 (3.0)	2 (1.2)
- 激越	2 (6.1)	0
- 怒り	1 (3.0)	1 (0.6)
- 異常行動	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.2)
- 損傷	0	1 (0.6)
- 裂傷	0	1 (0.6)

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-19-02j]

海外臨床試験 (13 試験) で本剤投与例に発現した重篤な敵意攻撃性に該当する事象は，攻撃性が 3 例，反抗挑戦性障害が 2 例，躁病，激越，怒り，術後激越が各 1 例であった．全ての事象は回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された [表 2.7.4.2-17 参照].

2.7.4.2.1.7.3 薬物乱用，依存，及び離脱症状に関する有害事象

アンフェタミンには，乱用，依存等の可能性がある．アンフェタミンの乱用は薬剤耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神依存を引き起こす可能性があり，離脱症状が発現する可能性もある．本剤はプロドラッグであり，経口投与後，消化管から吸収され，血中で加水分解されて生じる *d*-アンフェタミンが薬理活性を示す．本剤はこの活性化機序により，*d*-アンフェタミン即放製剤の経口投与や静脈内投与で認められるような *d*-アンフェタミンの急激な血中濃度上昇を抑制し，一方で血中濃度を持続的に維持することを可能としている．

(1) 薬物乱用及び依存に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式 (SMQ) の薬物乱用及び依存に該当する事象を薬物乱用及び依存に関連する有害事象と定義し，薬物乱用及び依存に関連する有害事象の発現状況を集計した．その結果，国内臨床試験では，薬物乱用及び依存に関連する有害事象の発現はなかった．なお，国内臨床試験では，依存性評価指標である D-2-A 及び D-2-B を用いて依存性を評価した．その結果を 2.7.4.4.4 項に示す．いずれの試験でも，依存性を疑う症例はないと考えられた．

海外臨床試験 (13 試験) で，本剤投与例に重篤な薬物乱用及び依存に関連する有害事象の発現は認められなかった．

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306) では，乱用及び誤用に関連する事象として下表の MedDRA 基本語 (PT) を抽出した結果，本剤投与 1189 例中，偶発的過量投与が 2 例，過量投与が 1 例，薬剤誤用が 2 例に認められた．偶発的過量投与の 1 例が高度であったが，処置を要することなく回復しており，治験薬との因果関係は関連なしと判断された (SPD489-311，被験者 ID [redacted])．これ以外の事象は全て軽度であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断された [5.3.5.3-01, M2.7.4-5.6 項, Listing 4.2.6 参照].

乱用及び誤用に関連する事象	Drug abuse, Drug abuser, Intentional drug misuse, Drug misuse, Intentional overdose, Multiple drug overdose intentional, Polysubstance dependence, Substance abuse, Substance abuser, Drug administered at inappropriate site, Drug level above therapeutic, Drug level increased, Drug toxicity, Multiple drug overdose, Multiple drug overdose accidental, Accidental overdose, Needle track marks, Overdose, Therapeutic agent toxicity, Drug rehabilitation, Drug diversion

海外では，中枢刺激薬乱用歴のある被験者を対象に，本剤を経口投与又は静脈内投与した後，薬物嗜好性効果を評価することにより乱用可能性を検討した (NRP104.A01，NRP104.A02，NRP104.A03). その結果，薬物嗜好性効果 [Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQS) Liking Score] の自覚反応では，本剤はプラセボに対する有意な差が認められたものの，モル当量の即放性 *d*-アンフェタミンと比較して反応は小さかった [2.7.4.5.6 項参照].

(2) 離脱症状に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式 (SMQ) の薬剤離脱に該当する事象を離脱症状に関連する有害事象と定義し，離脱症状に関連する有害事象の発現状況を集計した．その結果，国内臨床試験 (A3221，A3222，A3223，A3231) では，離脱症状に関連する有害事象の発現はなかった．

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，離脱症状及び反跳現象を確認するため，本剤又はプラセボに割付け 4 週間投与した後に，1 週間のプラセボ投与期間を設けた．この単盲検のプラセボ投与中に発現した有害事象は，30 mg 群で 11.1% (2/18 例)，50 mg 群で 17.6% (3/17 例)，70 mg 群で 11.8% (2/17 例)，プラセボ群で 26.3% (5/19 例) であり，本剤群の発現率はプラセボ群と同程度以下であった．50 mg 群に発現した頭痛 1 例のみ，治験薬との因果関係ありと判断されたが，軽度であり，発現した日に回復した．また，国内長期投与試験 (A3222, A3231) の治験薬投

与終了後 (事後観察期又は後観察期) に発現した有害事象の発現率は 3.8% (6/157 例) で，国内プラセボ対照試験と同程度であり，2 例以上に発現した事象は鼻咽頭炎及びインフルエンザであった [2.7.4.2.1.2 (3) 項参照].

2.7.4.2.1.7.4 心血管系に関する有害事象

心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者は，それだけで突然死のリスクがあるが，中枢刺激薬投与時の突然死が報告されている．また，中枢刺激薬は，血圧上昇及び脈拍数増加を引き起こすことも知られている．本薬を麻酔イヌに静脈内投与した非臨床試験で，心血管系パラメータに対する作用 (血圧，心拍数，心拍出量，左心室圧等の増加) が認められている．本薬の作用は，*d*-アンフェタミン換算で同用量である *d*-アンフェタミン硫酸塩の作用と類似していたが，軽度であり，緩やかに発現したことから，本薬のイヌ心血管系パラメータに対する主な影響は，リスデキサンフェタミンの活性体である *d*-アンフェタミンに起因することが示唆された [2.6.2.4.2.2 項参照]. 本薬のラット及びイヌの反復投与毒性試験では，心原性の突然死及び心臓の病理組織学的変化は認められていない [2.6.6.3 項参照].

MedDRA 器官別大分類 (SOC) の心臓障害及び血管障害に該当する事象を，心血管系に関連する有害事象と定義し，心血管系に関連する有害事象の発現状況を，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-26 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-27 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) で本剤群に発現した心血管系に関連する有害事象は，動悸，頻脈，末梢冷感が各 1 例 (1.8%) であった．国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) で，2 例以上に発現したのは頻脈，動悸，起立性低血圧であった．頻脈，動悸は全て軽度であり，国内長期試験 (A3231) で頻脈 5 例が減量を要した．国内臨床試験では，突然死，心筋症，トルサード ド ポアン，心筋梗塞，心不全，及び失神等の有害事象は報告されなかった.

なお，血圧，脈拍，及び心電図の変化については，2.7.4.4 項に示す.

表 2.7.4.2-26 心血管系に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤併合 N=57 n (%)
心臓障害	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0	2 (3.5)
- 動悸	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
- 頻脈	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
血管障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 末梢冷感	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-09-01j]

表 2.7.4.2-27 心血管系に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
心臓障害	2 (6.1)	10 (6.2)
- 頻脈	2 (6.1)	8 (4.9)
- 動悸	0	3 (1.9)
血管障害	0	4 (2.5)
- 起立性低血圧	0	2 (1.2)
- 高血圧	0	1 (0.6)
- 内出血	0	1 (0.6)

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10-01j]

海外臨床試験 (13 試験) では，突然死，心筋症，トルサード ド ポアン，心筋梗塞，及び心不全等の重篤有害事象は認められなかったが，重篤な失神 (血管迷走神経性失神を含む) が 13 例に 15 件報告された．失神については，後期に実施された海外臨床試験では，重篤と扱うよう実施計画書で規定していたため，発現したものは全て重篤例として報告されている．海外長期試験 (SPD489-404) で発現した 1 件のみ高度と判断されたが，治験薬を休薬し回復した．それ以外は，全て軽度又は中等度と判断され，転帰は全て回復であった．本剤の投与中止及び減量に至った事象が各 1 例に認められた [表 2.7.4.2-17 参照].

2.7.4.2.1.7.5 成長障害に関連する有害事象

中枢刺激薬は，体重減少及び成長遅延を引き起こすことが知られている．本薬の非臨床試験では，用量相関的な摂餌量の減少，体重減少が観察されている [2.6.6.3 項参照].

成長障害に関連する有害事象として，MedDRA 基本語 (PT) の成長障害，成長遅延，思春期遅発症，異常体重減少，過少体重，体重減少，体重増加不良，身長減少，正常値を下回る身長，致死性低身長症，低身長症に該当する事象を成長障害に関連する有害事象と定義した．成長障害に関連する有害事象の発現状況を，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.2-28 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.2-29 に示す.

国内臨床試験で発現した成長障害に関連する有害事象は，体重減少のみであった．いずれも軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係は関連ありと判断された.

なお，平均体重の変化については，2.7.4.4.2 項に示す.

表 2.7.4.2-28 成長障害に関連する有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

基本語	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤併合 N=57 n (%)
体重減少	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)	4 (7.0)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-09-01j]

表 2.7.4.2-29 成長障害に関連する有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33 n (%)	長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
体重減少	9 (27.3)	40 (24.7)

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10-01j]

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-325, NRP104.302, SPD489-310, SPD489-305, SPD489-306) でも，発現率の高い有害事象として体重減少が認められている [2.7.4.2.1.1 項参照]. 海外臨床試験 (13 試験) では，成長障害に関連する重篤有害事象は認められなかった.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象に関する詳細は，2.7.6 項に示す.

2.7.4.2.3 Ph1 臨床試験

日本人及び非ヒスパニック系白人を対象とした健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) では，死亡及び重篤な有害事象はなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象は，5 例に発現し，全例が本剤群の被験者であった．日本人被験者が 2 例 (血圧上昇及び浮動性めまいが各 1 例)，非ヒスパニック系白人被験者が 3 例 (心電図異常，浮動性めまい及び不安が各 1 例) であった．日本人被験者の 1 例は単回投与時に，残りの 4 例は反復投与時に治験薬の投与中止に至った.

単回投与時の有害事象は，本剤群の日本人被験者で 33.3% (4/12 例)，非ヒスパニック系白人被験者で 6.3% (1/16 例)，プラセボ群の日本人被験者で 33.3% (1/3 例)，非ヒスパニック系白人被験者で 0%であった．反復投与時の有害事象は，本剤群の日本人被験者で 72.7% (8/11 例)，非ヒスパニック系白人被験者で 80.0% (12/15 例)，プラセボ群の日本人被験者で 33.3% (1/3 例)，非ヒスパニック系白人被験者で 0%であった.

本剤群の日本人被験者で 2 例以上に発現した有害事象は，反復投与時の頭痛 (3 例)，浮動性めまい (2 例)，及び動悸 (2 例) であった [2.7.6.2.1 項参照].

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査に関連する有害事象

国内プラセボ対照試験 (A3223) で，本剤群で 5%以上であった臨床検査値関連 (器官別大分類が臨床検査) の有害事象は，体重減少 [本剤群 7.0% (4 例)，プラセボ群 0%] であった [2.7.4.2.1.1 項参照]. いずれも軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係は関連ありと判断された.

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) で発現率が 5%以上 (2 例以上) であった臨床検査値関連の有害事象は，体重減少 (27.3%，9 例)，血中ビリルビン増加 (6.1%，2 例)，

血圧上昇 (6.1%，2 例) であった．いずれも軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

国内継続長期試験 (A3222) で発現率が 5%以上 (2 例以上) であった臨床検査値関連の有害事象は，体重減少 (36.7%，11 例)，血中ビリルビン増加 (6.7%，2 例)，リンパ球数減少 (6.7%，2 例)，好中球数増加 (6.7%，2 例)，尿中蛋白陽性 (6.7%，2 例) であった．いずれも軽度又は中等度であり，血中ビリルビン増加，リンパ球数減少，及び好中球数増加の各 1 例以外は，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

国内長期試験 (A3231) で発現率が 5%以上 (7 例以上) であった臨床検査値関連の有害事象は，体重減少 (22.0%，29 例) であった．いずれも軽度であり，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

2.7.4.3.2 臨床検査値の変化

血液学的検査及び血液生化学的検査の投与前後値及びその変化量を，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.7-16 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.7-17 に示す．

国内プラセボ対照試験及び国内非対照試験のいずれの投与群でも，全ての検査項目で投与前後の平均値に大きな変動はなかった．

なお，EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした海外臨床試験でも，臨床検査値の平均値又はベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった．

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数

血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量を，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.4-1 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.4-2 に示す．

国内プラセボ対照試験 (A3223) での収縮期血圧は，全ての投与群で治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったが，拡張期血圧及び脈拍数では，プラセボ群と比較して本剤群でわずかな増加がみられた．しかし，用量に依存して変動が大きくなる傾向はみられなかった．

国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) でも，プラセボ対照試験と同程度の変動であり，長期投与により変化量が大きくなる傾向はみられなかった．

表 2.7.4.4-1　血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

検査項目 (単位)	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ	19	104.82	105.37	0.54
	30 mg	19	104.18	103.21	-0.96
	50 mg	18	96.59	101.09	4.50
	70 mg	20	105.32	103.78	-1.53
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ	19	63.42	60.88	-2.54
	30 mg	19	61.72	64.23	2.51
	50 mg	18	55.39	63.15	7.76
	70 mg	20	60.20	62.85	2.65

検査項目 (単位)	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
脈拍数 (回/分)	プラセボ	19	89.46	85.68	-3.77
	30 mg	19	82.40	89.89	7.49
	50 mg	18	78.61	90.17	11.56
	70 mg	20	80.92	88.37	7.45

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.4.1，Table 14.3.4.4.2]

表 2.7.4.4-2　血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

検査項目 (単位)	試験	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
収縮期血圧 (mmHg)	短期	32	99.84	104.00	4.16
	長期	162	103.09	105.41	2.32
拡張期血圧 (mmHg)	短期	32	59.22	67.56	8.34
	長期	162	59.94	64.22	4.29
脈拍数 (回/分)	短期	32	80.28	90.34	10.06
	長期	162	82.76	93.07	10.31

安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の両方のデータがある被験者を対象に集計した.
短期：A3221 試験.
長期：A3222 及び A3231 試験の併合．継続例のベースラインは先行試験 (A3221，A3223) 開始時とした.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-23]

血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量を，海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) は表 2.7.4.4-3 に，海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) は表 2.7.4.4-4 に示す.

海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305) の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均変化量は，本剤群とプラセボ群で同程度であった．また，本剤群での脈拍数の平均変化量は，プラセボ群よりもわずかに大きかった．海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) 及び海外長期試験 (SPD489-404) の収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数の平均変化量は，プラセボ対照試験と同程度であった.

表 2.7.4.4-3　血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)

検査項目 (単位)	試験	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		
			例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
収縮期血圧 (mmHg)	NRP104.301	プラセボ	72	102.35	72	103.89	1.54
		30 mg	71	103.86	69	103.91	-0.14
		50 mg	74	103.30	71	104.83	1.66
		70 mg	73	101.90	73	104.99	3.08
	SPD489-305	プラセボ	77	110.9	76	113.1	2.2
		30 mg	78	114.7	76	114.1	-0.8
		50 mg	77	113.3	72	113.6	0.3

検査項目 (単位)	試験	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		
			例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
		70 mg	78	111.2	75	113.0	1.7
拡張期血圧 (mmHg)	NRP104.301	プラセボ	72	64.36	72	64.94	0.58
		30 mg	71	64.31	69	64.93	0.55
		50 mg	74	64.64	71	66.31	1.73
		70 mg	73	63.92	73	66.47	2.55
	SPD489-305	プラセボ	77	66.0	76	66.5	0.5
		30 mg	78	68.0	76	67.7	-0.5
		50 mg	77	68.4	72	69.0	0.4
		70 mg	78	65.7	75	68.9	3.4
脈拍数 (回/分)	NRP104.301	プラセボ	72	80.82	72	80.75	-0.07
		30 mg	71	82.20	69	82.32	0.17
		50 mg	74	81.65	71	83.83	2.03
		70 mg	73	82.78	73	86.34	3.56
	SPD489-305	プラセボ	77	72.2	76	73.1	0.8
		30 mg	78	73.3	76	78.2	5.0
		50 mg	77	72.5	72	76.0	3.8
		70 mg	78	74.2	75	79.4	5.4

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 5.1.2，Table 5.1.3，5.3.5.1-04 Table 3.4.1]

表 2.7.4.4-4　血圧及び脈拍数の投与前後値及び最終変化量 –海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306)，海外長期試験 (SPD489-404)

検査項目 (単位)	試験名	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		
		例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
収縮期血圧 (mmHg)	NRP104.302	272	104.0	270	104.7	0.7
	SPD489-306	265	112.8	265	115.1	2.3
	SPD489-404	314	108.7	313	112.1	3.4
拡張期血圧 (mmHg)	NRP104.302	272	65.7	270	66.3	0.6
	SPD489-306	265	67.4	265	69.9	2.5
	SPD489-404	314	66.6	313	69.8	3.2
脈拍数 (回/分)	NRP104.302	272	84.1	270	85.4	1.4
	SPD489-306	265	73.0	265	79.2	6.3
	SPD489-404	314	76.0	313	82.9	7.0

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 5.1.1，Table 5.1.2，Table 5.1.3，5.3.5.2-05 Table 3.4.1，5.3.5.2-07 Table 4.7.1]

2.7.4.4.2 体重

体重の投与前後値及びその変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.4-5 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.4-6 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) での最終評価時の体重 (平均値) は，プラセボ群では増加した (0.50 kg) のに対し, 本剤群では減少する傾向がみられた (30 mg 群−1.39 kg, 50 mg 群−1.23 kg, 70 mg 群−1.68 kg). 国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) でも，最終評価時の体重は，プラセボ対照試験と同程度の変化量であった (A3221：−1.41 kg，A3222 及び A3231：−0.94 kg). 国内長期投与試験のうち，国内継続長期試験 (A3222) の平均体重は，25 週目まで段階的に減少し (25 週時の体重の平均変化量−1.96 kg)，その後 41 週時に最も減少した (41 週時の体重の平均変化量−2.18 kg) が，それ以降，平均体重の減少は徐々に小さくなった (最終評価時の体重の平均

変化量−0.89 kg). 国内長期試験 (A3231) の平均体重は，13 週目まで段階的に減少し (13 週時の体重の平均変化量−1.95 kg)，13 週目目以降，平均体重の減少は徐々に小さくなった (最終評価時の体重の平均変化量−0.72 kg).

平成 26 年国民健康・栄養調査報告 [1] によると，6〜17 歳で年齢ごとの体重の平均値から算出した，1 歳下との体重の差 (最小値〜最大値) は，男性で 1.1〜7.1 kg，女性で−2.0〜6.7 kg であった．当該データは同一症例における 1 年間での変化量を示したものではないこと，また，男女の両方のデータであること等から，これらの数値を直接比較することはできないものの，上記の結果は，平均的な体重幅から大きく外れるものではないと考えられる.

表 2.7.4.4-5 体重の投与前後値及び変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

検査項目 (単位)	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
体重 (kg)	プラセボ	19	34.86	35.36	0.50
	30 mg	19	38.51	37.12	-1.39
	50 mg	18	33.13	31.90	-1.23
	70 mg	20	35.80	34.12	-1.68

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.5.1，Table 14.3.4.5.2]

表 2.7.4.4-6 体重の投与前後値及び変化量 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

検査項目 (単位)	試験	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
体重 (kg)	短期	32	37.25	35.84	-1.41
	長期	162	38.01	37.07	-0.94

安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の両方のデータがある被験者を対象に集計した.
短期：A3221 試験.
長期：A3222 及び A3231 試験の併合．継続例のベースラインは先行試験 (A3221，A3223) 開始時とした.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-24]

最終評価時の体重の変化した割合について，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.4-7 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.4-8 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) で，最終評価時の体重がベースラインに比べ 7%以上増加した割合は, 本剤群では 0%, プラセボ群では 5.3% (1/19 例) であり , 7%以上減少した割合は, 30 mg 群で 15.8% (3/19 例)，50 mg 群で 22.2% (4/18 例)，70 mg 群で 20.0% (4/20 例)，プラセボ群で 0%であった．本剤群では体重が減少する傾向がみられたが，用量増加に伴い体重減少の割合が高くなる傾向はみられなかった.

国内非対照試験で，最終評価時の体重がベースラインに比べ 7%以上増加した割合は，短期の国内探索試験 (A3221) では 0%，国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) では 12.3% (20/162 例)，7%以上減少した割合は，短期の国内探索試験では 12.5% (4/32 例)，国内長期投与試験では 24.7% (40/162 例) であった．体重が 7%以上減少した割合は，国内長期投与試験で増加した.

有害事象と判断された体重減少については，2.7.4.3.1 項に示した.

表 2.7.4.4-7 最終評価時の体重変化 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
7%以上の増加	1 (5.3)	0	0	0
7%以上の減少	0	3 (15.8)	4 (22.2)	4 (20.0)
それ以外	18 (94.7)	16 (84.2)	14 (77.8)	16 (80.0)
合計	19 (100.0)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.5.3]

表 2.7.4.4-8 最終評価時の体重変化 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

パラメータ	短期 (A3221) 30～70 mg N=32 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
7%以上の増加	0	20 (12.3)
7%以上の減少	4 (12.5)	40 (24.7)
それ以外	28 (87.5)	102 (63.0)
合計	32 (100.0)	162 (100.0)

安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の両方のデータがある被験者を対象に集計した.
短期：A3221 試験.
長期：A3222 及び A3231 試験の併合．継続例のベースラインは先行試験 (A3221，A3223) 開始時とした.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-25]

体重の投与前後値及びその変化量について，海外プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-9 に，海外長期投与試験は表 2.7.4.4-10 に示す.

最終評価時の体重の平均変化量は，児童を対象とした海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301) の本剤群で−0.39～−1.12 kg，プラセボ群で 0.46 kg，青少年を対象とした海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305) の本剤群で−1.24～−2.16 kg，プラセボ群で 0.90 kg であり，用量に依存して平均体重が減少する傾向がみられた．児童を対象とした海外長期試験 (NRP104.302) の平均体重は，4 ヵ月目まで段階的に減少し (4 ヵ月時の体重の平均変化量−0.91 kg), 4 ヵ月目以降, 平均体重の減少は徐々に少なくなった (最終評価時の体重の平均変化量 0.27 kg)．青少年を対象とした海外継続長期試験 (SPD489-306) の平均体重は，5 ヵ月目まで段階的に減少し (5 ヵ月時の体重の平均変化量−2.71 kg)，5 ヵ月目以降，平均体重の減少は徐々に少なくなった (最終評価時の体重の平均変化量−0.96 kg)．本剤を 2 年間投与した小児を対象とした海外長期試験 (SPD489-404) の平均体重は，6 ヵ月目まで段階的に減少し (6 ヵ月時の体重の平均変化量−1.9 kg)，6 ヵ月目以降，平均体重の減少は徐々に少なくなった (最終評価時の体重の平均変化量 2.1 kg).

表 2.7.4.4-9 体重の投与前後値及び変化量 -海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)

検査項目 (単位)	試験	ベースライン			最終評価時 (LOCF)		
		投与群	例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
体重 (lbs)	NRP104.301	プラセボ	72	82.56	69	82.76	1.01 (0.46 kg)
		30 mg	71	80.91	65	80.88	-0.87 (-0.39 kg)
		50 mg	74	80.66	68	78.82	-1.86 (-0.84 kg)
		70 mg	73	79.03	71	74.85	-2.46 (-1.12 kg)
	SPD489-305	プラセボ	77	137.53	76	139.13	1.98
		30 mg	78	145.32	76	143.04	-2.73
		50 mg	77	143.40	72	137.51	-4.27
		70 mg	78	135.31	75	130.54	-4.77
体重 (kg)	SPD489-305	プラセボ	77	62.38	76	63.11	0.90
		30 mg	78	65.92	76	64.88	-1.24
		50 mg	77	65.04	72	62.37	-1.94
		70 mg	78	61.38	75	59.21	-2.16

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 7.2.1，5.3.5.1-04 Table 3.4.1]

表 2.7.4.4-10 体重の投与前後値及び変化量 -海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306)，海外長期試験 (SPD489-404)

検査項目 (単位)	試験名	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		
		例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
体重 (lbs/kg)	NRP104.302	271	78.2 / 35.5	262	78.6 / 35.7	0.6 / 0.27
体重 (kg)	SPD489-306	265	63.67	265	62.71	-0.96
体重 (kg)	SPD489-404	314	46.1	313	48.3	2.1

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 7.2.1，5.3.5.2-05 Table 3.4.1，5.3.5.2-07 Table 4.7.1]

2.7.4.4.3 心電図

心電図の正異判定結果について，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.4-11 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.4-12 に示す．各パラメータの投与前後値及びその変化量について，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-13 に，国内非対照試験は表 2.7.4.4-14 に示す．QTcF の異常値の集計結果について，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-15 に，国内非対照試験は表 2.7.4.4-16 に示す．

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，心電図の正異判定の結果，最終評価時点では，全ての被験者が正常であった．パラメータの平均値では，心拍数は，プラセボ群ではベースラインと比較して減少したのに対し，本剤の各用量群ではベースラインに比べて増加した．RR 間隔では，本剤の各用量群で短縮する傾向がみられたが，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB 及び QTcF は，いずれの投与群でもベースラインと比較して大きな変動はみられなかった．

国内非対照試験では，心電図の正異判定の結果，最終評価時点で異常と判断されたのは，国内探索試験 (A3221) で 1 例 (3.1%)，国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) で 2 例 (1.2%) であった．国内探索試験の 1 例は異常所見として ST 低下がみられたが，有害事象とは判断されなかった．長期投与試験の 2 例は QT 延長がみられ，いずれも有害事象 (心電図 QT 延長) と判断された．また，パラメータの平均値では，国内非対照試験でも，心拍数はベースラインに比

べて増加した．その他のパラメータ (RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB 及び QTcF) は，プラセボ対照試験と同様の傾向がみられた．

QT 間隔は，Bazett 補正では心拍数が高い場合に過剰に補正されるため，小児不整脈の診断・治療ガイドライン [2] で，心拍の早い小児での QT 間隔補正には Fridericia 補正を採用するよう勧められている．国内プラセボ対照試験 (A3223) で，投与開始後のいずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えたのは，50 mg 群及び 70 mg 群の各 1 例であったが，450 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった．また，ベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった．

国内非対照試験で，投与開始後のいずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えたのは，国内探索試験 (A3221) で 3 例 (9.4%)，国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) で 12 例 (7.4%) であったが，450 msec を超えた被験者はみられなかった．また，ベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者は，国内探索試験で 4 例 (12.5%)，国内長期投与試験で 8 例 (4.9%) であったが，変化量が 60 msec を超えた被験者はみられなかった．

表 2.7.4.4-11　心電図の正異判定結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

評価時点	投与群	カテゴリー	ベースライン		
			正常	異常	未観測
最終評価時（LOCF）	プラセボ	正常	19 (100.0)	0	0
		異常	0	0	0
		未観測	0	0	0
	30 mg	正常	19 (100.0)	0	0
		異常	0	0	0
		未観測	0	0	0
	50 mg	正常	18 (100.0)	0	0
		異常	0	0	0
		未観測	0	0	0
	70 mg	正常	20 (100.0)	0	0
		異常	0	0	0
		未観測	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.6.1]

表 2.7.4.4-12　心電図の正異判定結果 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

評価時点	試験	カテゴリー	ベースライン		
			正常	異常	未観測
最終評価時（LOCF）	短期	正常	31 (96.9)	0	0
		異常	1 (3.1)	0	0
		未観測	0	0	0
	長期	正常	160 (98.8)	0	0
		異常	2 (1.2)	0	0
		未観測	0	0	0

安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の両方のデータがある被験者を対象に集計した．
短期：A3221 試験．
長期：A3222 及び A3231 試験の併合．継続例のベースラインは先行試験 (A3221，A3223) 開始時とした．

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-26]

表 2.7.4.4-13 心電図の各パラメータの投与前後値及び変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

検査項目 (単位)	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
心拍数 (回/分)	プラセボ	19	83.26	75.1	-8.16
	30 mg	19	78.51	80.4	1.91
	50 mg	18	73.57	80.4	6.81
	70 mg	20	76.25	81.7	5.4
RR 間隔 (msec)	プラセボ	19	726.81	805.3	78.46
	30 mg	19	786.61	759.6	-26.98
	50 mg	18	828.17	764.8	-63.33
	70 mg	20	797.62	742.9	-54.77
PR 間隔 (msec)	プラセボ	19	143.21	139.6	-3.58
	30 mg	19	140.86	151.3	10.4
	50 mg	18	137.54	136.2	-1.31
	70 mg	20	143.33	138.3	-5.03
QRS 間隔 (msec)	プラセボ	19	88.81	89.4	0.56
	30 mg	19	87.25	88.9	1.7
	50 mg	18	84.69	86	1.31
	70 mg	20	90.87	92.9	1.98
QT 間隔 (msec)	プラセボ	19	363.72	375.7	11.96
	30 mg	19	369.46	362.2	-7.25
	50 mg	18	384.57	373.7	-10.91
	70 mg	20	377.67	370.4	-7.27
QTcB (msec)	プラセボ	19	427.33	419.4	-7.91
	30 mg	19	418.84	416.9	-1.89
	50 mg	18	423.93	429.2	5.24
	70 mg	20	423.8	430.6	6.8
QTcF (msec)	プラセボ	19	404.61	404	-0.61
	30 mg	19	401.23	397.4	-3.81
	50 mg	18	409.98	409.4	-0.59
	70 mg	20	407.38	409.3	1.87

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.6.2, Table 14.3.4.6.3]

表 2.7.4.4-14 心電図の各パラメータの投与前後値及び変化量 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

検査項目 (単位)	試験	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
心拍数 (回/分)	短期	32	74.76	81.94	7.18
	長期	162	77.22	84.17	6.95
RR 間隔 (msec)	短期	32	809.01	747.84	-61.17
	長期	162	794.63	734.30	-60.33
PR 間隔 (msec)	短期	32	138.04	131.31	-6.73
	長期	162	140.03	138.31	-1.71
QRS 間隔 (msec)	短期	32	83.30	83.09	-0.21
	長期	162	88.20	89.33	1.14
QT 間隔 (msec)	短期	32	374.91	366.34	-8.56
	長期	162	374.08	359.97	-14.11
QTcB (msec)	短期	32	417.25	425.09	7.84
	長期	162	421.29	422.17	0.88

検査項目 (単位)	試験	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
QTcF (msec)	短期	32	402.31	404.09	1.78
	長期	162	404.46	399.80	-4.66

安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の両方のデータがある被験者を対象に集計した.
短期：A3221 試験.
長期：A3222 及び A3231 試験の併合．継続例のベースラインは先行試験 (A3221，A3223) 開始時とした.
[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-27]

表 2.7.4.4-15　QTcF の異常値の集計結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

パラメータ	カテゴリ	プラセボ N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
QTcF (msec)	430超	0	0	1 (5.6)	1 (5.0)
	450超	0	0	0	0
	480超	0	0	0	0
	500超	0	0	0	0
QTcFのベースラインからの増加量 (msec)	30超	0	0	0	0
	60超	0	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.6.4，Listing 16.2.8.4]

表 2.7.4.4-16　QTcF の異常値の集計結果 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

パラメータ	カテゴリ	短期 (A3221) 30～70 mg N=32 n (%)	長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162 n (%)
QTcF (msec)	430超	3 (9.4)	12 (7.4)
	450超	0	0
	480超	0	0
	500超	0	0
QTcFのベースラインからの増加量 (msec)	30超	4 (12.5)	8 (4.9)
	60超	0	0

安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の両方のデータがある被験者を対象に集計した.
短期：A3221 試験.
長期：A3222 及び A3231 試験の併合．継続例のベースラインは先行試験 (A3221，A3223) 開始時とした.
[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-28]

海外臨床試験の QTcF の投与前後値及びその変化量について，海外プラセボ対照試験 (NRP104.301, SPD489-305) は表 2.7.4.4-17 に, 海外長期投与試験 (NRP104.302, SPD489-306) は表 2.7.4.4-18 に示す.

児童を対象とした海外プラセボ対照試験 (NRP104.301) では，プラセボ群と比較して本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められたが，臨床的に意味のある変化ではなく，用量反応の関係を示す所見は認められなかった．また，青少年を対象とした海外プラセボ対照試験 (SPD489-305) では, 本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量は,

プラセボ群と同程度であった.

児童及び青少年を対象とした海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306) 及び本剤を 2 年間投与した小児を対象とした海外長期試験 (SPD489-404) の QTcF のベースラインからの平均変化量は，プラセボ対照試験と同程度であった.

児童を対象とした海外プラセボ対照試験 (NRP104.301) では，投与後のいずれかの時点で QTcF が 450 msec を超えた被験者はおらず, ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者もいなかった [5.3.5.3-01，M2.7.4-4.2.2.1 項 Table 76 参照]. 青少年を対象とした海外プラセボ対照試験 (SPD489-305) では，QTcF が 450 msec を超えた被験者が本剤群で 4 例 (1.7%) みられたが，480 msec を超えた被験者はいなかった. ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は，本剤群で 7 例 (3.0%)，プラセボで 1 例 (1.3%) にみられた [5.3.5.3-01，M2.7.4-4.2.2.2 項 Table 77 参照].

また，QTcF が 450 msec を超えた被験者は，児童を対象とした海外長期試験 (NRP104.302) で 1 例 (0.4%)，青少年を対象とした海外継続長期試験 (SPD489-306) で 2 例 (0.8%)，小児を対象とした海外長期試験 (SPD489-404) で 1 例 (0.3%) にみられ, 480 msec を超えた被験者は海外長期試験 (SPD489-404) の 1 例のみであった. ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は，それぞれ 1 例 (0.4%)，3 例 (1.2%)，0 例であった [5.3.5.3-01，M2.7.4-4.2.3 項 Table 78，5.3.5.2-07 Table 4.9.1.4 参照].

なお，EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201，NRP104.301，SPD489-311，SPD489-325，NRP104.302，SPD489-310，SPD489-305，SPD489-306) で，QT 間隔延長の有害事象は本剤投与例で 1189 例中 14 例 (児童 8 例，青少年 6 例)，プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-325，SPD489-305) のプラセボ群で 259 例中 2 例 (児童 1 例，青少年 1 例) に発現した. 有害事象 (心電図 QT 延長) の大半では，440 msec を超える QTcB 値，又は 30 msec を超えるベースラインからの QTcB 変化量の ECG 所見を認めたために，有害事象として報告されている. QT 間隔延長の有害事象が報告された本剤投与例の 14 例は全て，QTcF が 450 msec 未満であった [5.3.5.3-01，M2.7.4-2.1.7.2 項参照].

表 2.7.4.4-17 QTcF の投与前後値及び変化量 -海外プラセボ対照試験 (NRP104.301，SPD489-305)

検査項目 (単位)	試験	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		
			例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
QTcF (msec)	NRP104.301	プラセボ	71	382.76	72	382.65	-0.18
		30 mg	71	379.38	69	381.84	2.13
		50 mg	74	379.78	71	379.89	0.35
		70 mg	72	379.42	73	381.64	2.11
	SPD489-305	プラセボ	77	379.5	76	382.5	2.8
		30 mg	78	381.6	76	384.6	3.3
		50 mg	77	381.9	72	382.9	0.9
		70 mg	78	385.4	75	386.1	-0.1

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 6.1.6，5.3.5.1-04 Table 3.5.1]

表 2.7.4.4-18　QTcF の投与前後値及び変化量 -海外長期投与試験 (NRP104.302，SPD489-306)，海外長期試験 (SPD489-404)

検査項目 (単位)	試験名	ベースライン		最終評価時 (LOCF)		
		例数	平均値	例数	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
QTcF (msec)	NRP104.302	259	381.1	247	382.4	1.4
	SPD489-306	265	381.8	257	383.8	1.8
	SPD489-404	313	371.7	303	371.4	-0.6

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 6.1.6，5.3.5.2-05 Table 30，5.3.5.2-07 Table 4.9.1.1]

2.7.4.4.4 依存性調査票

治験担当医師は，治療期及び中止時に依存性調査票の D-2-A を用いて，後観察期に D-2-B を用いて，被験者から本剤に対する依存性を聴取し，4 段階 (非常に，かなり，少し，いいえ) で評価した.

D-2-A	
1	この薬をのむと頭がかるくなって，回転が良くなるような感じがしますか
2	この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか
3	この薬をのむと口数やからだの動きが多くなりますか
4	この薬をのむと気が大きくなりますか
5	この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか
6	この薬がきれる頃いらいらしたり，なんとなく淋しい気持ちになりますか
7	この薬をずっと続けてのみたいですか
8	段々，前程きかなくなったようですか
9	この薬をもっと多くのみたいですか
10	この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか
D-2-B	
1	あの薬をやめてから，いらいらして落ちつかなくなりました
2	あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか
3	あの薬をやめてから嘔気，嘔吐，手足のふるえしびれ，発汗などがみられましたか
4	あの薬を是非又のみたいですか
5	あの薬をやめてから，ひきつけがありましたか
6	あの薬をやめてから，もうろうとしたり，変なものが見えたり聞えたりしましたか

国内プラセボ対照試験 (A3223) の D-2-A (治療期用) 調査結果を表 2.7.4.7-18 に, D-2-B (後観察期) 調査結果を表 2.7.4.7-19 に示す. また, 国内探索試験 (A3221), 国内長期投与試験 (A3222, A3231) の D-2-A (治療期用) 調査結果を表 2.7.4.7-20 に，D-2-B (後観察期) 調査結果を表 2.7.4.7-21 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) の D-2-A (治療期用) 調査結果では，治療期 (二重盲検期) の最終評価時点で，「Q6：この薬がきれる頃いらいらしたり，なんとなく淋しい気持ちになりますか」の質問に対し，いずれの投与群でも，「非常に」又は「かなり」と回答した被験者はいなかった．また，その他の質問で「非常に」と回答したのは，「Q2：この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか」では 50 mg 群で 1 例のみ，「Q7：この薬をずっと続けてのみたいですか」では全ての投与群でそれぞれ 1 例ずつであった．D-2-B (後観察期) 調査結果では，「Q1 : あの薬をやめてから，いらいらして落ちつかなくなりましたか」の質問に対し，「非常に」

又は「かなり」と回答した被験者はいなかった．その他の質問では全ての被験者で「いいえ」と回答された．独立安全性評価委員会で，対象症例の背景情報 (年齢，性別，ADHD 病型，病歴等)，依存性調査票 D-2-A 及び D-2-B，有害事象情報，有効性に関する情報等を確認し，1 例ずつ依存性を検討した結果，得られたデータからは依存性を疑う症例はないと判断された．

国内非対照試験の D-2-A (治療期用) 調査結果では，最終評価時点で，「Q6：この薬がきれる頃いらいらしたり，なんとなく淋しい気持ちになりますか」の質問に対し，「非常に」と回答した被験者は国内探索試験 (A3221) で 1 例 (3.1%)，「かなり」と回答した被験者は，国内継続長期試験 (A3222) で 1 例 (3.3%) 及び国内長期試験 (A3231) で 1 例 (0.8%)であった．また，その他の質問で「非常に」と回答したのは，「Q1：この薬をのむと頭がかるくなって，回転が良くなるような感じがしますか」では国内探索試験 (A3221) で 2 例 (6.3%)，「Q2：この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか」では国内継続長期試験 (A3222) で 1 例 (3.3%) 及び国内長期試験 (A3231) で 2 例 (1.5%)，「Q7：この薬をずっと続けてのみたいですか」では国内探索試験 (A3221) で 3 例 (9.4%)，国内継続長期試験 (A3222) で 1 例 (3.3%)，及び国内長期試験 (A3231) で 10 例 (7.6%)，「Q9：この薬をもっと多くのみたいですか」では国内継続長期試験 (A3222) で 1 例 (3.3%) 及び国内長期試験 (A3231) で 1 例 (0.8%)であった．D-2-B (後観察期) 調査結果では，「Q1：あの薬をやめてから，いらいらして落ちつかなくなりましたか」の質問に対し，「非常に」と回答した被験者は国内継続長期試験 (A3222) で 3 例 (10.0%) 及び国内長期試験 (A3231) で 4 例 (3.1%)，「かなり」と回答した被験者は，国内探索試験 (A3221) で 5 例 (15.2%)，国内継続長期試験 (A3222) で 3 例 (10.0%)，及び国内長期試験 (A3231) で 7 例 (5.5%) であった．「Q3：あの薬をやめてから嘔気，嘔吐，手足のふるえしびれ，発汗などがみられましたか」の質問に対し，「非常に」又は「かなり」と回答した被験者はいずれの試験でもいなかった．また，その他の質問で「非常に」と回答したのは，「Q4：あの薬を是非又のみたいですか」では国内探索試験 (A3221) で 1 例 (3.0%)，国内継続長期試験 (A3222) で 3 例 (10.0%)，及び国内長期試験 (A3231) で 13 例 (10.2%) であった．国内継続長期試験 (A3222) 及び国内長期試験 (A3231) では，独立安全性評価委員会で，これらの調査内容と有害事象や有効性に関する情報等とを合わせて確認した結果，依存形成を疑う症例はないと判断された．なお，国内探索試験 (A3221) では，独立安全性評価委員会での検討はされていない．

国内臨床試験のいずれの試験でも，依存性を疑う症例はないと考えられた．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

年齢区分別 [児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～17 歳)] の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況について，国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.5-1 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.5-2 に示す．

国内プラセボ対照試験，国内非対照試験ともに，児童 (6～12 歳) より青少年 (13～17 歳) の構成比率が低く，正確な年齢区分別での比較は困難と考えられるが，参考として以下に集計結果を示す．

国内プラセボ対照試験 (A3223) での本剤群の有害事象発現率は，児童で 82.2% (37/45 例)，青少年で 66.7% (8/12 例) であり，青少年と比較して児童で発現率が高い傾向がみられた．しかしながら，個々の有害事象では，発現率の差はほとんどみられず，児童と青少年で発現率の差が 10%以上であったもの (児童，青少年) は，口内炎 (2.2%，16.7%) のみであった．

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) での有害事象発現率は，児童で 87.5% (21/24 例)，青少年で 77.8% (7/9 例) であり，児童と青少年との間で大きな差は認められなかった. 個々の有害事象で, 児童と青少年で発現率の差が 10%以上であったもの (児童, 青少年) は，頭痛 (29.2%，44.4%)，悪心 (37.5%，22.2%)，下痢 (4.2%，33.3%) であった．

国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) での有害事象発現率は, 児童で 99.1% (116/117 例), 青少年で 97.8% (44/45 例) であり，児童と青少年との間で大きな差は認められなかった．個々の有害事象で，児童と青少年で発現率の差が 10%以上であったもの (児童，青少年) は，初期不眠症 (38.5%，24.4%)，頭痛 (12.0%，24.4%) であった．

以上より，年齢別の有害事象の発現率に特定の傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5-1　年齢区分別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ N=19		本剤 N=57	
器官別大分類	児童 (6-12 歳)	青少年 (13-17 歳)	児童 (6-12 歳)	青少年 (13-17 歳)
- 基本語	N=16	N=3	N=45	N=12
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	7 (43.8)	1 (33.3)	37 (82.2)	8 (66.7)
感染症および寄生虫症	5 (31.3)	1 (33.3)	6 (13.3)	3 (25.0)
- 鼻咽頭炎	4 (25.0)	0	5 (11.1)	2 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (6.3)	0	27 (60.0)	7 (58.3)
- 食欲減退	0	0	27 (60.0)	7 (58.3)
精神障害	0	0	13 (28.9)	4 (33.3)
- 初期不眠症	0	0	10 (22.2)	2 (16.7)
- 不眠症	0	0	3 (6.7)	1 (8.3)
神経系障害	1 (6.3)	0	10 (22.2)	3 (25.0)
- 頭痛	0	0	8 (17.8)	2 (16.7)
胃腸障害	3 (18.8)	0	12 (26.7)	3 (25.0)
- 腹痛	1 (6.3)	0	4 (8.9)	0
- 悪心	0	0	3 (6.7)	0
- 口内炎	1 (6.3)	0	1 (2.2)	2 (16.7)
- 嘔吐	0	0	3 (6.7)	0
臨床検査	0	0	5 (11.1)	0
- 体重減少	0	0	4 (8.9)	0

本剤群全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した．

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-15-01j]

表 2.7.4.5-2 年齢区分別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33		長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162	
	児童 (6-12 歳) N=24 n (%)	青少年 (13-17 歳) N=9 n (%)	児童 (6-12 歳) N=117 n (%)	青少年 (13-17 歳) N=45 n (%)
全体	21 (87.5)	7 (77.8)	116 (99.1)	44 (97.8)
感染症および寄生虫症	3 (12.5)	2 (22.2)	73 (62.4)	30 (66.7)
- 鼻咽頭炎	3 (12.5)	2 (22.2)	44 (37.6)	19 (42.2)
- インフルエンザ	0	0	18 (15.4)	8 (17.8)
- 胃腸炎	0	0	9 (7.7)	3 (6.7)
代謝および栄養障害	19 (79.2)	7 (77.8)	83 (70.9)	34 (75.6)
- 食欲減退	19 (79.2)	7 (77.8)	83 (70.9)	34 (75.6)
精神障害	13 (54.2)	4 (44.4)	64 (54.7)	17 (37.8)
- 初期不眠症	4 (16.7)	1 (11.1)	45 (38.5)	11 (24.4)
- 不眠症	5 (20.8)	1 (11.1)	7 (6.0)	1 (2.2)
神経系障害	9 (37.5)	4 (44.4)	23 (19.7)	16 (35.6)
- 頭痛	7 (29.2)	4 (44.4)	14 (12.0)	11 (24.4)
心臓障害	2 (8.3)	0	6 (5.1)	4 (8.9)
- 頻脈	2 (8.3)	0	5 (4.3)	3 (6.7)
胃腸障害	14 (58.3)	6 (66.7)	38 (32.5)	19 (42.2)
- 悪心	9 (37.5)	2 (22.2)	8 (6.8)	2 (4.4)
- 腹痛	3 (12.5)	2 (22.2)	12 (10.3)	4 (8.9)
- 下痢	1 (4.2)	3 (33.3)	9 (7.7)	5 (11.1)
- 嘔吐	5 (20.8)	1 (11.1)	10 (8.5)	1 (2.2)
- 便秘	0	0	6 (5.1)	4 (8.9)
- 口内炎	0	0	5 (4.3)	4 (8.9)
皮膚および皮下組織障害	3 (12.5)	0	18 (15.4)	3 (6.7)
- 湿疹	2 (8.3)	0	8 (6.8)	1 (2.2)
臨床検査	8 (33.3)	4 (44.4)	38 (32.5)	18 (40.0)
- 体重減少	6 (25.0)	3 (33.3)	26 (22.2)	14 (31.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	29 (24.8)	9 (20.0)
- 挫傷	0	0	7 (6.0)	2 (4.4)

国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
国内長期投与試験 (A3222, A3231) のうち, 継続患者の年齢は, 先行試験 (A3221, A3223) のデータを用いた.
[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-15-02j]

海外臨床試験での年齢別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況は, 2.7.4.2.1.1 (表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5) に示す. 本剤併合群の有害事象発現率は, 児童が 83.2% (709/852 例), 青少年が 86.6% (292/337 例) であり, 児童と青少年との間で大きな差は認められなかった. また, 高頻度の有害事象の発現状況も, 児童と青少年との間で大きな差は認められなかった. なお, EU 申請時に終了していた成人を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験の本剤併合群の有害事象発現率は, 78.6% (591/752 例) であり, 児童及び青少年と成人との間で大きな差はなかった. また, 高頻度の有害事象は食欲減退 (28.9%), 口内乾燥 (26.9%), 不眠症 (23.0%), 及び頭痛 (22.9%) であり, 児童及び青少年と成人との間で大きな差はなかった [5.3.5.3-01 M2.7.4-2.1.1.4, M2.7.4-2.1.2.4 参照].

2.7.4.5.1.2 性別

性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況について, 国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.5-3 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.5-4 に示す.

国内プラセボ対照試験，国内非対照試験ともに，男性と比較して女性の構成比率が低く，正確な性別での比較は困難と考えられるが，参考として以下に集計結果を示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) での本剤群の発現率は, 男性で 76.6% (36/47 例), 女性で 90.0% (9/10 例) であり，男性と比較して女性で発現率が高い傾向がみられた．個々の有害事象で，男性と女性で発現率の差が 10%以上であったもの (男性, 女性) は, 初期不眠症 (23.4%, 10.0%) 及び嘔吐 (2.1%，20.0%) であった.

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) での有害事象発現率は，男性で 83.9% (26/31 例), 女性で 100.0% (2/2 例) であり, 男性と比較して女性で発現率が高い傾向がみられた．女性の例数が 2 例のみであったため，個々の事象でもバラツキがみられた.

国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) での有害事象発現率は, 男性で 98.6% (137/139 例), 女性で 100% (23/23 例) であり，男性と女性との間で大きな差は認められなかった．個々の有害事象で，男性と女性で発現率の差が 10%以上となるものはなかった.

以上より，性別の有害事象の発現率に特定の傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-3 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ N=19		本剤 N=57	
器官別大分類 - 基本語	男性 N=16 n (%)	女性 N=3 n (%)	男性 N=47 n (%)	女性 N=10 n (%)
全体	7 (43.8)	1 (33.3)	36 (76.6)	9 (90.0)
感染症および寄生虫症	5 (31.3)	1 (33.3)	7 (14.9)	2 (20.0)
- 鼻咽頭炎	3 (18.8)	1 (33.3)	5 (10.6)	2 (20.0)
代謝および栄養障害	0	1 (33.3)	28 (59.6)	6 (60.0)
- 食欲減退	0	0	28 (59.6)	6 (60.0)
精神障害	0	0	15 (31.9)	2 (20.0)
- 初期不眠症	0	0	11 (23.4)	1 (10.0)
- 不眠症	0	0	3 (6.4)	1 (10.0)
神経系障害	0	1 (33.3)	12 (25.5)	1 (10.0)
- 頭痛	0	0	9 (19.1)	1 (10.0)
胃腸障害	2 (12.5)	1 (33.3)	11 (23.4)	4 (40.0)
- 腹痛	1 (6.3)	0	3 (6.4)	1 (10.0)
- 悪心	0	0	3 (6.4)	0
- 口内炎	1 (6.3)	0	2 (4.3)	1 (10.0)
- 嘔吐	0	0	1 (2.1)	2 (20.0)
臨床検査	0	0	3 (6.4)	2 (20.0)
- 体重減少	0	0	3 (6.4)	1 (10.0)

本剤群全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-16-01j]

表 2.7.4.5-4 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33		長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162	
	男性 N=31 n (%)	女性 N=2 n (%)	男性 N=139 n (%)	女性 N=23 n (%)
全体	26 (83.9)	2 (100.0)	137 (98.6)	23 (100.0)
感染症および寄生虫症	5 (16.1)	0	87 (62.6)	16 (69.6)
- 鼻咽頭炎	5 (16.1)	0	54 (38.8)	9 (39.1)
- インフルエンザ	0	0	24 (17.3)	2 (8.7)
- 胃腸炎	0	0	10 (7.2)	2 (8.7)
代謝および栄養障害	24 (77.4)	2 (100.0)	100 (71.9)	17 (73.9)
- 食欲減退	24 (77.4)	2 (100.0)	100 (71.9)	17 (73.9)
精神障害	16 (51.6)	1 (50.0)	70 (50.4)	11 (47.8)
- 初期不眠症	5 (16.1)	0	47 (33.8)	9 (39.1)
- 不眠症	6 (19.4)	0	7 (5.0)	1 (4.3)
神経系障害	11 (35.5)	2 (100.0)	34 (24.5)	5 (21.7)
- 頭痛	9 (29.0)	2 (100.0)	22 (15.8)	3 (13.0)
心臓障害	2 (6.5)	0	9 (6.5)	1 (4.3)
- 頻脈	2 (6.5)	0	7 (5.0)	1 (4.3)
胃腸障害	18 (58.1)	2 (100.0)	46 (33.1)	11 (47.8)
- 悪心	10 (32.3)	1 (50.0)	10 (7.2)	0
- 腹痛	3 (9.7)	2 (100.0)	13 (9.4)	3 (13.0)
- 下痢	4 (12.9)	0	12 (8.6)	2 (8.7)
- 嘔吐	6 (19.4)	0	10 (7.2)	1 (4.3)
- 便秘	0	0	9 (6.5)	1 (4.3)
- 口内炎	0	0	7 (5.0)	2 (8.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.7)	0	14 (10.1)	7 (30.4)
- 湿疹	2 (6.5)	0	8 (5.8)	1 (4.3)
臨床検査	10 (32.3)	2 (100.0)	45 (32.4)	11 (47.8)
- 体重減少	7 (22.6)	2 (100.0)	33 (23.7)	7 (30.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	31 (22.3)	7 (30.4)
- 挫傷	0	0	6 (4.3)	3 (13.0)

国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-16-02j]

EU 申請時に終了していた児童又は青少年を対象とした第 2 相以降の海外臨床試験 (NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-325, NRP104.302, SPD489-310, SPD489-305, SPD489-306) の性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況を表 2.7.4.5-5 及び表 2.7.4.5-6 に示す. 有害事象の発現率は, 児童では男性が 84.3% (510/605 例), 女性が 80.6% (199/247 例), 青少年では男性が 85.4% (205/240 例), 女性が 89.7% (87/97 例) であり, 男性と女性との間で大きな差は認められなかった. また, 個々の有害事象の発現状況も, 男性と女性との間で大きな差は認められなかった.

表 2.7.4.5-5 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –海外臨床試験 (児童)

基本語	DBT parallel-group				本剤併合	
	プラセボ		本剤			
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
	N=115	N=36	N=210	N=85	N=605	N=247
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	54 (47.0)	21 (58.3)	153 (72.9)	63 (74.1)	510 (84.3)	199 (80.6)
食欲減退	4 (3.5)	1 (2.8)	64 (30.5)	27 (31.8)	257 (42.5)	98 (39.7)
不眠症	1 (0.9)	1 (2.8)	38 (18.1)	16 (18.8)	141 (23.3)	53 (21.5)
頭痛	14 (12.2)	5 (13.9)	25 (11.9)	10 (11.8)	109 (18.0)	39 (15.8)
易刺激性	0	0	20 (9.5)	4 (4.7)	93 (15.4)	29 (11.7)
体重減少	1 (0.9)	1 (2.8)	23 (11.0)	8 (9.4)	89 (14.7)	40 (16.2)
上腹部痛	7 (6.1)	2 (5.6)	20 (9.5)	11 (12.9)	79 (13.1)	38 (15.4)
嘔吐	3 (2.6)	1 (2.8)	16 (7.6)	6 (7.1)	51 (8.4)	23 (9.3)
感情不安定	0	0	7 (3.3)	2 (2.4)	46 (7.6)	17 (6.9)
上気道感染	3 (2.6)	2 (5.6)	6 (2.9)	2 (2.4)	43 (7.1)	14 (5.7)
初期不眠症	1 (0.9)	0	10 (4.8)	0	41 (6.8)	12 (4.9)
悪心	4 (3.5)	0	14 (6.7)	7 (8.2)	41 (6.8)	22 (8.9)
鼻咽頭炎	4 (3.5)	5 (13.9)	8 (3.8)	6 (7.1)	34 (5.6)	15 (6.1)
食欲不振	2 (1.7)	1 (2.8)	17 (8.1)	7 (8.2)	33 (5.5)	16 (6.5)
咳嗽	2 (1.7)	2 (5.6)	6 (2.9)	0	25 (4.1)	13 (5.3)

児童 (6-12 歳) : 本剤全体は, NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-325 (児童のみ), NRP104.302, SPD489-310 試験の併合. DBT parallel-group の試験は NRP104.301 及び SPD489-325 試験の併合.
例数 (%).

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 81, Table 82, M5.3.5.3 Integrated Safety Database Table 4.2.3.5]

表 2.7.4.5-6 性別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –海外臨床試験 (青少年)

基本語	DBT parallel-group				本剤併合	
	プラセボ		本剤			
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
	N=79	N=29	N=193	N=74	N=240	N=97
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	48 (60.8)	18 (62.1)	130 (67.4)	55 (74.3)	205 (85.4)	87 (89.7)
食欲減退	2 (2.5)	0	67 (34.7)	22 (29.7)	97 (40.4)	34 (35.1)
頭痛	17 (21.5)	3 (10.3)	27 (14.0)	14 (18.9)	55 (22.9)	26 (26.8)
体重減少	0	0	21 (10.9)	8 (10.8)	52 (21.7)	19 (19.6)
上気道感染	5 (6.3)	1 (3.4)	7 (3.6)	5 (6.8)	46 (19.2)	21 (21.6)
不眠症	2 (2.5)	1 (3.4)	18 (9.3)	12 (16.2)	36 (15.0)	19 (19.6)
易刺激性	3 (3.8)	0	11 (5.7)	7 (9.5)	34 (14.2)	14 (14.4)
鼻咽頭炎	4 (5.1)	0	9 (4.7)	2 (2.7)	20 (8.3)	6 (6.2)
浮動性めまい	2 (2.5)	1 (3.4)	10 (5.2)	3 (4.1)	19 (7.9)	7 (7.2)
口内乾燥	1 (1.3)	0	11 (5.7)	2 (2.7)	19 (7.9)	7 (7.2)
疲労	2 (2.5)	1 (3.4)	10 (5.2)	2 (2.7)	16 (6.7)	2 (2.1)
インフルエンザ	0	0	2 (1.0)	0	16 (6.7)	4 (4.1)
悪心	3 (3.8)	0	8 (4.1)	5 (6.8)	15 (6.3)	10 (10.3)
上腹部痛	3 (3.8)	1 (3.4)	3 (1.6)	1 (1.4)	7 (2.9)	5 (5.2)

青少年 (13～17 歳): 本剤全体は SPD489-305, SPD489-325 (青少年のみ), SPD489-306 試験の併合. DBT parallel-group の試験は SPD489-305 及び SPD489-325 試験の併合.
例数 (%) .

[出典：添付資料 5.3.5.3-01, M2.7.4 Table 84, Table 85, M5.3.5.3 Integrated Safety Database Table 4.2.3.6]

2.7.4.5.1.3 体重

体重別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況について, 国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.5-7 に，国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231) は表 2.7.4.5-8 に示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) での本剤群の発現率は, 体重が中央値未満で 92.6% (25/27 例), 中央値以上で 66.7% (20/30 例) であり，中央値以上と比較して中央値未満で発現率が高い傾向がみられたが，プラセボ群 (体重が中央値未満で 54.5%，中央値以上で 25.0%) でも，同様の傾向であった．個々の有害事象で，体重別で発現率の差が 10%以上であったもの (中央値未満, 中央値以上) は, 鼻咽頭炎 (18.5%, 6.7%), 食欲減退 (74.1%, 46.7%), 初期不眠症 (29.6%, 13.3%), 頭痛 (25.9%，10.0%)，腹痛 (14.8%，0%)，体重減少 (14.8%，0%) であった.

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) での有害事象発現率は，体重が中央値未満で 87.5% (14/16 例)，中央値以上で 82.4% (14/17 例) であり，中央値未満と中央値以上との間で大きな差は認められなかった．個々の有害事象で，体重別で発現率の差が 10%以上であったもの (中央値未満, 中央値以上) は, 不眠症 (25.0%, 11.8%), 下痢 (0%, 23.5%), 嘔吐 (25.0%, 11.8%)，体重減少 (18.8%，35.3%) であった.

国内長期投与試験 (A3222, A3231 の併合) での有害事象発現率は, 体重が中央値未満で 98.8% (80/81 例)，中央値以上で 98.8% (80/81 例) であり，中央値未満と中央値以上との間で差は認められなかった. 個々の有害事象で, 体重別で発現率の差が 10%以上であったもの (中央値未満, 中央値以上) は，初期不眠症 (40.7%，28.4%)，体重減少 (18.5%，30.9%) であった.

以上より，体重別の有害事象の発現率に特定の傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-7 体重別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ N=19		本剤 N=57	
器官別大分類 - 基本語	中央値未満 N=11 n (%)	中央値以上 N=8 n (%)	中央値未満 N=27 n (%)	中央値以上 N=30 n (%)
全体	6 (54.5)	2 (25.0)	25 (92.6)	20 (66.7)
感染症および寄生虫症	4 (36.4)	2 (25.0)	5 (18.5)	4 (13.3)
- 鼻咽頭炎	3 (27.3)	1 (12.5)	5 (18.5)	2 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (9.1)	0	20 (74.1)	14 (46.7)
- 食欲減退	0	0	20 (74.1)	14 (46.7)
精神障害	0	0	10 (37.0)	7 (23.3)
- 初期不眠症	0	0	8 (29.6)	4 (13.3)
- 不眠症	0	0	2 (7.4)	2 (6.7)
神経系障害	1 (9.1)	0	9 (33.3)	4 (13.3)
- 頭痛	0	0	7 (25.9)	3 (10.0)
胃腸障害	3 (27.3)	0	10 (37.0)	5 (16.7)
- 腹痛	1 (9.1)	0	4 (14.8)	0
- 悪心	0	0	2 (7.4)	1 (3.3)
- 口内炎	1 (9.1)	0	1 (3.7)	2 (6.7)
- 嘔吐	0	0	2 (7.4)	1 (3.3)
臨床検査	0	0	4 (14.8)	1 (3.3)
- 体重減少	0	0	4 (14.8)	0

中央値 32.75 kg

本剤群全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-17-01j]

表 2.7.4.5-8 体重別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33		長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162	
	中央値未満 N=16 n (%)	中央値以上 N=17 n (%)	中央値未満 N=81 n (%)	中央値以上 N=81 n (%)
全体	14 (87.5)	14 (82.4)	80 (98.8)	80 (98.8)
感染症および寄生虫症	3 (18.8)	2 (11.8)	53 (65.4)	50 (61.7)
- 鼻咽頭炎	3 (18.8)	2 (11.8)	34 (42.0)	29 (35.8)
- インフルエンザ	0	0	15 (18.5)	11 (13.6)
- 胃腸炎	0	0	5 (6.2)	7 (8.6)
代謝および栄養障害	12 (75.0)	14 (82.4)	59 (72.8)	58 (71.6)
- 食欲減退	12 (75.0)	14 (82.4)	59 (72.8)	58 (71.6)
精神障害	9 (56.3)	8 (47.1)	47 (58.0)	34 (42.0)
- 初期不眠症	2 (12.5)	3 (17.6)	33 (40.7)	23 (28.4)
- 不眠症	4 (25.0)	2 (11.8)	5 (6.2)	3 (3.7)
神経系障害	6 (37.5)	7 (41.2)	15 (18.5)	24 (29.6)
- 頭痛	6 (37.5)	5 (29.4)	11 (13.6)	14 (17.3)
心臓障害	1 (6.3)	1 (5.9)	2 (2.5)	8 (9.9)
- 頻脈	1 (6.3)	1 (5.9)	2 (2.5)	6 (7.4)
胃腸障害	9 (56.3)	11 (64.7)	26 (32.1)	31 (38.3)
- 悪心	6 (37.5)	5 (29.4)	5 (6.2)	5 (6.2)
- 腹痛	2 (12.5)	3 (17.6)	9 (11.1)	7 (8.6)
- 下痢	0	4 (23.5)	5 (6.2)	9 (11.1)
- 嘔吐	4 (25.0)	2 (11.8)	7 (8.6)	4 (4.9)
- 便秘	0	0	4 (4.9)	6 (7.4)
- 口内炎	0	0	4 (4.9)	5 (6.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5)	1 (5.9)	13 (16.0)	8 (9.9)
- 湿疹	1 (6.3)	1 (5.9)	7 (8.6)	2 (2.5)
臨床検査	5 (31.3)	7 (41.2)	22 (27.2)	34 (42.0)
- 体重減少	3 (18.8)	6 (35.3)	15 (18.5)	25 (30.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	19 (23.5)	19 (23.5)
- 挫傷	0	0	5 (6.2)	4 (4.9)

中央値 短期 (A3221) : 30.00 kg, 長期 (A3222, A3231) : 34.60 kg
国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-17-02j]

2.7.4.5.1.4 ADHD サブタイプ別

ADHD サブタイプ別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況について, 国内プラセボ対照試験 (A3223) は表 2.7.4.5-9 に, 国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231) は表 2.7.4.5-10 に示す.

国内プラセボ対照試験, 国内非対照試験ともに, 混合型及び不注意優勢型と比較して多動性-衝動性優勢型の構成比率が低く, 正確なサブタイプ別での比較は困難と考えられるが, 参考として以下に集計結果を示す.

国内プラセボ対照試験 (A3223) では, 多動性-衝動性優勢型の被験者はいなかった. 本剤群の発現率は, 混合型では 85.3% (29/34 例), 不注意優勢型では 69.6% (16/23 例) であり, 不注意優勢型と比較して混合型で発現率が高い傾向がみられた. 個々の有害事象で, 混合型及び不注意優勢型のサブタイプ間で発現率の差が 10%以上であったもの (混合型, 不注意優勢型) は,

頭痛 (26.5%，4.3%)，体重減少 (11.8%，0%) であった．なお，プラセボ群の発現率は，混合型では 57.1% (8/14 例)，不注意優勢型 (3 例) 及び多動性-衝動性優勢型 (2 例) では 0%であり，混合型でのみ有害事象が発現した．

国内非対照試験のうち，短期の国内探索試験 (A3221) での有害事象発現率は，混合型では 85.0% (17/20 例)，不注意優勢型では 83.3% (10/12 例)，多動性-衝動性優勢型では 100.0% (1/1 例) であった．個々の有害事象で，混合型及び不注意優勢型のサブタイプ間で発現率の差が 10%以上であったもの (混合型, 不注意優勢型) は, 初期不眠症 (10.0%, 25.0%), 不眠症 (20.0%, 8.3%), 頻脈 (10.0%，0%)，悪心 (35.0%，25.0%)，嘔吐 (20.0%，8.3%)，湿疹 (10.0%，0%)，体重減少 (20.0%，33.3%) であった．

国内長期投与試験 (A3222，A3231 の併合) での有害事象発現率は，混合型では 98.9% (93/94 例)，不注意優勢型では 98.4% (62/63 例)，多動性-衝動性優勢型では 100.0% (5/5 例) であり，サブタイプ別の有害事象の発現率に大きな差は認められなかった．個々の有害事象で，混合型及び不注意優勢型のサブタイプ間で発現率の差が 10%以上であったもの (混合型，不注意優勢型) は，鼻咽頭炎 (35.1%，46.0%) であった．

以上より，多動性-衝動性優勢型は症例数が少ないため解釈に限界があるが，サブタイプ別の有害事象の発現率に特定の傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5-9　ADHD サブタイプ別の有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

	プラセボ N=19			本剤 N=57		
器官別大分類 - 基本語	混合型 N=14 n (%)	不注意優勢型 N=3 n (%)	多動性-衝動性優勢型 N=2 n (%)	混合型 N=34 n (%)	不注意優勢型 N=23 n (%)	多動性-衝動性優勢型 N=0 n (%)
全体	8 (57.1)	0	0	29 (85.3)	16 (69.6)	0
感染症および寄生虫症	6 (42.9)	0	0	4 (11.8)	5 (21.7)	0
- 鼻咽頭炎	4 (28.6)	0	0	3 (8.8)	4 (17.4)	0
代謝および栄養障害	1 (7.1)	0	0	20 (58.8)	14 (60.9)	0
- 食欲減退	0	0	0	20 (58.8)	14 (60.9)	0
精神障害	0	0	0	10 (29.4)	7 (30.4)	0
- 初期不眠症	0	0	0	7 (20.6)	5 (21.7)	0
- 不眠症	0	0	0	3 (8.8)	1 (4.3)	0
神経系障害	1 (7.1)	0	0	11 (32.4)	2 (8.7)	0
- 頭痛	0	0	0	9 (26.5)	1 (4.3)	0
胃腸障害	3 (21.4)	0	0	10 (29.4)	5 (21.7)	0
- 腹痛	1 (7.1)	0	0	3 (8.8)	1 (4.3)	0
- 悪心	0	0	0	3 (8.8)	0	0
- 口内炎	1 (7.1)	0	0	1 (2.9)	2 (8.7)	0
- 嘔吐	0	0	0	2 (5.9)	1 (4.3)	0
臨床検査	0	0	0	5 (14.7)	0	0
- 体重減少	0	0	0	4 (11.8)	0	0

本剤群全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した．

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-18-01j]

表 2.7.4.5-10 ADHD サブタイプ別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222，A3231) 30～70 mg N=162		
	混合型 N=20 n (%)	不注意優勢型 N=12 n (%)	多動性-衝動性優勢型 N=1 n (%)	混合型 N=94 n (%)	不注意優勢型 N=63 n (%)	多動性-衝動性優勢型 N=5 n (%)
全体	17 (85.0)	10 (83.3)	1 (100.0)	93 (98.9)	62 (98.4)	5 (100.0)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)	2 (16.7)	0	58 (61.7)	42 (66.7)	3 (60.0)
- 鼻咽頭炎	3 (15.0)	2 (16.7)	0	33 (35.1)	29 (46.0)	1 (20.0)
- インフルエンザ	0	0	0	16 (17.0)	8 (12.7)	2 (40.0)
- 胃腸炎	0	0	0	5 (5.3)	7 (11.1)	0
代謝および栄養障害	15 (75.0)	10 (83.3)	1 (100.0)	65 (69.1)	47 (74.6)	5 (100.0)
- 食欲減退	15 (75.0)	10 (83.3)	1 (100.0)	65 (69.1)	47 (74.6)	5 (100.0)
精神障害	11 (55.0)	5 (41.7)	1 (100.0)	47 (50.0)	32 (50.8)	2 (40.0)
- 初期不眠症	2 (10.0)	3 (25.0)	0	32 (34.0)	22 (34.9)	2 (40.0)
- 不眠症	4 (20.0)	1 (8.3)	1 (100.0)	5 (5.3)	3 (4.8)	0
神経系障害	7 (35.0)	5 (41.7)	1 (100.0)	27 (28.7)	11 (17.5)	1 (20.0)
- 頭痛	6 (30.0)	4 (33.3)	1 (100.0)	16 (17.0)	8 (12.7)	1 (20.0)
心臓障害	2 (10.0)	0	0	4 (4.3)	6 (9.5)	0
- 頻脈	2 (10.0)	0	0	4 (4.3)	4 (6.3)	0
胃腸障害	14 (70.0)	5 (41.7)	1 (100.0)	30 (31.9)	24 (38.1)	3 (60.0)
- 悪心	7 (35.0)	3 (25.0)	1 (100.0)	9 (9.6)	1 (1.6)	0
- 腹痛	3 (15.0)	1 (8.3)	1 (100.0)	10 (10.6)	5 (7.9)	1 (20.0)
- 下痢	2 (10.0)	2 (16.7)	0	7 (7.4)	7 (11.1)	0
- 嘔吐	4 (20.0)	1 (8.3)	1 (100.0)	5 (5.3)	4 (6.3)	2 (40.0)
- 便秘	0	0	0	4 (4.3)	6 (9.5)	0
- 口内炎	0	0	0	4 (4.3)	5 (7.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (10.0)	0	1 (100.0)	14 (14.9)	6 (9.5)	1 (20.0)
- 湿疹	2 (10.0)	0	0	8 (8.5)	1 (1.6)	0
臨床検査	6 (30.0)	5 (41.7)	1 (100.0)	32 (34.0)	24 (38.1)	0
- 体重減少	4 (20.0)	4 (33.3)	1 (100.0)	22 (23.4)	18 (28.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	21 (22.3)	16 (25.4)	1 (20.0)
- 挫傷	0	0	0	6 (6.4)	3 (4.8)	0

国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-18-02j]

2.7.4.5.1.5 肝機能障害患者

非臨床の毒性試験の結果から，肝毒性に関する特別な所見はなかった．国内臨床試験，海外臨床試験ともに，肝機能障害のある被験者を対象とした臨床試験は実施していない．なお，国内臨床試験で肝機能に関連する有害事象及び臨床検査値の変動はみられていない [2.7.4.3 項参照].

2.7.4.5.1.6 腎機能障害患者

非臨床の毒性試験の結果から，腎毒性に関する特別な所見はなかった.

成人の腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) で発現した有害事象は，腎機能正常者で 37.5% (3/8 例)，軽度腎機能障害者 (eGFR 60 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下) で 50.0% (4/8 例)，中等度腎機能障害者 (eGFR 30 以上 59 mL/min/1.73 m^2 以下) で 37.5% (3/8 例)，高度腎機能障害者 (eGFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m^2 以下) で 25.0% (2/8 例)，血液透析を要する末期腎不全 (ESRD) 患者で 25.0% (2/8 例) であり，腎機能障害の程度の悪化に伴う有害事象発現率の増加は認められなかった．全体で 2 例以上に発現した有害事象は，浮動性めまい，ゆったり感，及び血圧上昇 (各 2 例) であった．重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった [2.7.6.4.1 項参照].

d-アンフェタミンの薬物動態を，腎機能の正常な成人と腎機能に様々な程度の障害のある成人との間で比較した結果，腎機能の低下に伴い，*d*-アンフェタミンの消失半減期が延長し曝露は上昇したものの，腎機能正常者と軽度及び中等度腎機能障害者間で *d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられず，これらの腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はないと判断した．一方で，腎機能正常者及び高度腎機能障害者を対象に，本剤 30，50 及び 70 mg 投与時の定常状態の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度のシミュレーションを実施した結果，高度腎機能障害者での 50 mg 投与時の曝露は，腎機能正常者の 70 mg 投与時の曝露に相当することが示唆され，最大用量を 50 mg/日に設定することが適切と判断した．また，血液透析を要する ESRD 患者では腎機能正常者と比べて *d*-アンフェタミンの AUC が約 1.9 倍であり，更なる減量を考慮することが必要と考える [2.7.2.2.4.1 項参照].

したがって，高度な腎機能障害を有する患者 (GFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満) には，1 日 50 mg を超えて投与しないこと，透析患者又は GFR 15 mL/min/1.73 m^2 未満の患者では，更に減量を考慮することを，添付文書で注意喚起する．

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因による安全性は検討していない.

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) CYP 阻害，誘導，トランスポーターに関与する薬剤

In vitro 試験の結果，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンのチトクローム P450 (CYP) 1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する阻害能は低く，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対する誘導能も低かった．そのため，臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤をこれら CYP 分子種により代謝される医薬品と併用した場合に，併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる．また，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは P-糖タンパク質 (P-gp) の基質ではなく，P-gp を介した輸送を阻害しないことが示されたため，P-gp を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられる．*d*-アンフェタミンは，有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3 の基質ではないものの，近位尿細管に発現する有機カチオントランスポーター (OCT) 2，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 及び MATE2-K の基質であることが示された．ただし，*d*-アンフェタミンの腎クリアランスの大部分は糸球体濾過によるものであり，*d*-アンフェタミンの排泄に対する尿

細管分泌の寄与は限定的であると考えられることから，臨床において本剤を OCT2，MATE1 又は MATE2-K の阻害剤と併用した場合にも，*d*-アンフェタミンの曝露が大きな影響を受ける可能性は低いと推察している．更に，リスデキサンフェタミンの有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，OATP2B1，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド (NTCP)，PEPT1，及び PEPT2 に対する阻害能は低いあるいは認められず，*d*-アンフェタミンによる乳がん耐性タンパク質 (BCRP)，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害能も低いあるいは認められなかった．臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤を今回評価したいずれのトランスポーターの基質となる医薬品と併用した場合にも，併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる [2.7.2.1.3 項参照].

健康成人を対象に，本剤と CYP1A2，CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A の選択的基質 (それぞれカフェイン，デキストロメトルファン，オメプラゾール及びミダゾラム) であるプローブ薬剤をカクテルとして併用投与した試験 (SPD489-122) での有害事象の発現率は，カクテル単独投与で 60.0% (18/30 例)，カクテルと本剤併用投与で 89.7% (26/29 例) であった．高頻度で発現した有害事象は，カクテル単独投与時では傾眠 (43.3%)，カクテルと本剤併用投与時では不眠症 (41.4%)，傾眠 (34.5%)，口内乾燥 (31.0%)，血圧上昇 (27.6%)，頻脈 (17.2%) 及び浮動性めまい (17.2%) であった．傾眠及び浮動性めまいを除き，本剤併用投与時に高頻度で発現した有害事象は，いずれも本剤の既知の有害事象であった．傾眠及び浮動性めまいの発現率はいずれの投与法でも同程度であり，本剤ではなくカクテル投与との関連が考えられた．重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験中止に至った有害事象はいずれの投与法でも認められなかった [2.7.6.5.4 項参照].

カクテルと本剤併用投与により CYP1A2，CYP2D6 及び CYP3A の基質の薬物動態に大きな変化は認められず，本剤併用による CYP1A2，CYP2D6 及び CYP3A 活性への影響は認められなかった．一方で，CYP2C19 基質であるオメプラゾールの C_{max} にわずかな減少が認められ，本剤投与により CYP2C19 活性またはオメプラゾールの吸収のいずれかに影響を及ぼす可能性が示唆された [2.7.2.2.5.4 項参照].

(2) 胃 pH を変化させる薬剤

健康成人を対象に，本剤とプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールを併用した試験 (SPD489-113) での有害事象発現率は，本剤単独投与で 37.5% (9/24 例)，本剤とオメプラゾール併用投与で 47.6% (10/21 例) であった．本剤とオメプラゾール併用投与時に高頻度で発現した有害事象は，不安 (38.1%)，血管痙攣 (19.0%)，頭痛 (14.3%) であった．全体的に有害事象の発現率は低く，本剤単独投与時とオメプラゾール併用投与時で明らかな違いはなかった．報告された有害事象は主に中枢刺激薬投与時によく認められる事象であった．重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった [2.7.6.5.1 項参照].

本剤とオメプラゾールを併用した時，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に影響は認められず，本剤の薬物動態は胃内 pH による影響を受けないことが示唆された [2.7.2.2.5.1 項参照].

(3) 尿 pH を変化させる薬剤

アンフェタミンは弱塩基であり，本剤投与時，*d*-アンフェタミンは 40%以上尿中に排泄されるため，尿の pH の変動により *d*-アンフェタミンの尿中排泄及び薬物動態が影響を受けることが考えられる．海外論文から，本剤と尿を酸性化するアスコルビン酸や他の薬剤との併用時では，*d*-アンフェタミンの腎排泄が促進されることで，*d*-アンフェタミンの消失半減期が短縮し曝露は減少することが示唆される．一方で，本剤と尿をアルカリ化する重炭酸ナトリウムや他の薬剤との併用時では，*d*-アンフェタミンの腎排泄が抑制されることで，消失半減期が延長し，曝露が増加することが示唆される．したがって，本剤投与時には，尿 pH を酸性化又はアルカリ性化させる薬剤との併用に注意するよう，添付文書で注意喚起する．

(4) モノアミン酸化酵素阻害剤

本剤とモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤の併用により神経外モノアミン濃度が高まる可能性がある．したがって，MAO 阻害剤を投与中又は投与中止後 2 週間以内の患者には投与しないよう，添付文書で注意喚起する．

(5) セロトニン作用薬

健康成人を対象に，本剤とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬であるベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル (イフェクサー) を併用投与した試験 (SPD489-117) での有害事象発現率は，本剤とベンラファキシン塩酸塩併用投与で 68.7% (46/67 例) であった．高頻度で発現した有害事象は，頭痛 (19.4%)，便秘 (16.4%)，浮動性めまい (10.4%) であった．重篤な有害事象は，漸増期に S-877489 の単独投与を受けた 1 例に 1 件 (失神寸前の状態) 発現し，被験者は当該事象により治験薬の投与を中止した．当該事象は，治験薬との関連ありと判断されたが，その日のうちに回復した．重篤有害事象以外の投与中止に至った有害事象は，6 例に 9 件 (胃不快感，抑うつ気分，動悸，下痢，嘔吐，消化不良，悪心，攻撃性，幻覚) 発現し，全て治験薬との関連ありと判断された．有害事象のプロファイルは，本剤単独投与時と併用投与時で同様であった．いずれの投与法でも認められた主な有害事象は胃腸障害，神経系障害及び精神障害に関連する事象であった [2.7.6.5.3 項参照].

本剤とベンラファキシン塩酸塩を併用した時，ベンラファキシンの C_{max} は約 10%，$AUC_{0-\tau}$ は約 13%増加した．また，ベンラファキシンの活性代謝物である *O*-デスメチルベンラファキシン (ODV) の C_{max} は約 9%，$AUC_{0-\tau}$ は約 17%減少した．一方で，ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$，また，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ には変化がなく，両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった [2.7.2.2.5.3 項参照].

アンフェタミンを抗うつ薬の SSRI 又は SNRI と併用した場合，稀にセロトニン症候群が発現することが報告されている．また，セロトニン症候群は，アンフェタミンの過量投与によって引き起こされることも報告されている．したがって，本剤のセロトニン再取り込み阻害作用及び神経終末からのセロトニン放出促進により，セロトニン作用が増強すると考えられることから，セロトニン作用薬との併用に注意するよう，添付文書で注意喚起する．

(6)　交感神経刺激薬

本剤は，交感神経刺激薬であり，他の交感神経刺激薬と併用することで，交感神経刺激作用を増強する可能性がある．したがって，併用に注意するよう，添付文書で注意喚起する．

(7)　グアンファシン塩酸塩

健康成人を対象として，本剤と選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬であるグアンファシン塩酸塩徐放錠 (インチュニブ) を単独又は併用投与した試験 (SPD489-115) での有害事象発現率は，全体で 42.9% (18/42 例)，グアンファシン塩酸塩単独投与で 17.5% (7/40 例)，本剤単独投与で 19.5% (8/41 例)，グアンファシン塩酸塩と本剤併用投与で 24.4% (10/41 例) であった．高頻度で発現した有害事象は，めまいに関連する有害事象 (浮動性めまい及び体位性めまい) であった．浮動性めまいの発現率 (グアンファシン塩酸塩単独投与，本剤単独投与，併用投与) は，それぞれ 5.0%，7.3%，7.3%，体位性めまいの発現率は，それぞれ 10.0%，2.4%，0.0%であった．投与法間で有害事象の種類又は発現率に違いは認められなかった．また，重篤な有害事象，高度の有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった [2.7.6.5.2 項参照].

本剤とグアンファシン塩酸塩を併用した時，グアンファシンの C_{max} は約 19%上昇した．グアンファシンの AUC，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC には変化がなく，両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった [2.7.2.2.5.2 項参照].

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験，海外臨床試験ともに，妊婦を対象とした臨床試験は実施していない．

非臨床試験では，本薬の遺伝毒性は認められていない [2.4.4.3 項参照]．また，*dl*-アンフェタミンを投与したがん原性試験においてがん原性は認められていない [2.4.4.4 項参照]．本薬を用いた生殖発生毒性試験では，催奇形性は認められておらず，胚・胎児の生存への影響も認められていない．しかし，げっ歯類で，出生前又は出生後早期に臨床用量に相当する *d*-又は *dl*-アンフェタミンを曝露した場合に，出生児に学習障害，記憶障害，又は自発運動量の変化等の神経行動学的変化が認められている [2.4.4.5 項参照]．また，アンフェタミンはヒト乳汁中へ移行することが確認されている [2.7.2.3.3.2 項参照].

したがって，妊娠中は，治療上のベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ本剤を使用すること，本剤投与中は授乳を避けさせることを，添付文書で注意喚起する．

2.7.4.5.5 過量投与

国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内継続長期試験 (A3222) では，過量投与の症例はなかった．

国内探索試験 (A3221) で 1 例，国内長期試験 (A3231) で 2 例の申請予定用量を超える過量投与 (80～140 mg/日) があったが，いずれも被験者の服薬間違いによるものであり，過量投与に伴う有害事象の発現はなかった．

アンフェタミンの急性過量投与の症状は，落ち着きのなさ，振戦，反射亢進，頻呼吸，錯乱，攻撃性，幻覚，パニック状態，異常高熱，横紋筋融解等である．セロトニン症候群の発現も報告されている．通常，疲労及び抑うつは中枢神経系刺激後に生じる．心血管系への影響として，不整脈，高血圧，低血圧，循環虚脱等がある．また，消化管症状は，悪心，嘔吐，下痢，腹部仙痛等がある．致死的な中毒を起こす前には，通常，痙攣及び昏睡が現れる．リスデキサンフェタミンと *d*-アンフェタミンは透析で除去されない．

したがって，過量投与の場合，本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮して，患者の状況に応じて必要な対症療法を行うことを，添付文書で注意喚起する．

2.7.4.5.6 薬物乱用

アンフェタミンの乱用は薬剤耐性及び様々な異常行動を伴う精神依存を引き起こす可能性がある．症状として，皮膚病，不眠症，易刺激性，過活動，情緒不安定，精神病等がある．疲労やうつ等の離脱症状も報告されている．

しかしながら，本剤はプロドラッグであり，体内で加水分解されて *d*-アンフェタミンを生じることにより活性化するため，*d*-アンフェタミンの急速な体内への放出が抑制されていると考えられる．海外で，中枢刺激薬乱用歴のある健康成人を対象に，本剤を経口投与又は静脈内投与した後，薬物嗜好性効果を評価することにより乱用可能性を検討した (NRP104.A01，NRP104.A02，NRP104.A03)．その結果，薬物嗜好性試験 (NRP104.A03，被験者 38 例) では，中枢刺激薬乱用歴のある被験者に本剤 100 mg 及び即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg (アンフェタミン塩基の含量で等量) を経口投与したとき，本剤は主要評価項目の薬物嗜好性効果 (DRQS Liking Score) で自覚反応を示したが，その反応は即放性 *d*-アンフェタミン 40 mg よりも有意に小さかった．しかし，高用量の本剤 150 mg の経口投与では，正の自覚反応は増加し，経口即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg (米国では Schedule 2 の中枢刺激薬) 及びジエチルプロピオン塩酸塩 200 mg (米国では Schedule 4 の中枢刺激薬) 投与による正の自覚反応と同様に，プラセボに対する有意な差が認められた．本剤 150 mg 中に含まれるアンフェタミンは *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 中に含まれるアンフェタミンよりもモル数で 50%超多いにもかかわらず，本剤 150 mg 投与時の最大変化量は，*d*-アンフェタミン又はジエチルプロピオンのいずれと比較しても統計学的に有意ではなかった [2.7.6.7.3 項参照]．また，もう一つの薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A02，被験者 9 例) では，中枢刺激薬乱用歴のある被験者に本剤 50 mg を静脈内投与したとき，薬物嗜好性効果 [DRQS 及び Drug Rating Questionnaire-Observer (DRQO) Score の Liking Score]，Addiction Research Center Inventory (ARCI) の Morphine Benzedrine 効果，Amphetamine 効果，Benzedrine 効果の各サブスケールで，プラセボと比較して大きな正の自覚反応が示されたが，統計学的有意差は認められず，*d*-アンフェタミン 20 mg (アンフェタミン遊離塩基の含量で等量) を静脈内投与したときと比較して反応は小さかった [2.7.6.7.2 項参照]．薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01，被験者 12 例) では，薬物嗜好性効果は，本剤 30～150 mg の用量範囲では，明らかな用量依存性はみられなかった [2.7.6.7.1 項参照]．

国内臨床試験では，薬物乱用及び依存に関する有害事象は報告されていない [2.7.4.2.1.7.3 項参照]．また，依存性評価指標である D-2-A 及び D-2-B の結果からも，依存性を疑う症例はない

と考えられた [2.7.4.4.4 項参照].

上記のことから，本剤の薬物乱用リスクは低いと考えられるものの，乱用の可能性は否定できないため，添付文書で注意喚起する．また，医療目的外使用での過量服用を防止するため，1回分の処方日数を最小限にとどめることも，添付文書で注意喚起する．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

国内プラセボ対照試験 (A3223) では，離脱症状及び反跳現象を確認するため，本剤又はプラセボに割付け 4 週間投与した後に，1 週間のプラセボ投与期間を設けた．この単盲検のプラセボ投与期間中の有害事象発現率は，本剤群とプラセボ群で同程度であった．また，国内臨床試験では，離脱症状に関する有害事象は報告されていない [2.7.4.2.1.7.3 項参照].

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転や機械操作等への影響を調査した成績はない.

しかしながら，国内臨床試験では，SOC が神経系障害に該当する有害事象として，めまい及び傾眠の発現が報告されている [2.7.4.2.1.7.1 項参照]. したがって，高所作業等危険を伴う作業を行う際には注意が必要と考える.

2.7.4.6 市販後データ

本剤は 2007 年 2 月に ADHD 患者の治療薬として初めて米国で承認され，現在，米国，カナダ，オーストラリア，及びブラジルで小児及び成人の ADHD 治療の適応で承認されている．欧州経済領域 (EEA) 12 ヵ国では，小児 ADHD の適応を取得しており，デンマーク，イギリス，スウェーデンでは，2015 年 2 月に成人の ADHD に対しても適応を取得した．スイス及びイスラエルでは，小児及び成人に，メキシコでは児童の ADHD に対して適応がある．さらに，米国では，中等度から高度のむちゃ食い障害に対して承認されている．本剤は，2016 年 8 月までに，累積で 6,740,772 人年に相当する患者に投与されたと推定されている.

本剤は，VYVANSE® / VENVANSE® /ELVANSE® / TYVENSE® / ELVANSE ADULT® / ADUVANZ® / ELVANSE VUXEN®の商品名で販売されており，定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report：PSUR) 又は定期的ベネフィット・リスク評価報告 (Periodic Benefit Risk Evaluation Report：PBRER)[ICH E2C (R2) 様式の PSUR] として 17 回報告されている.

PBRER 17 では，味覚障害，胸痛等が，本剤の副作用に追加されたが，これらの事象は，本剤のベネフィット・リスクプロファイルに影響を与えないと判断された．報告期間中 (2015 年 8 月 23 日～2016 年 8 月 22 日) に，本剤の重要なリスクに対する新たな重大な情報はなかった．これらの結果から，ADHD 治療に対する本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断された [5.3.6-01 参照].

本剤の副作用の ADHD における頻度を表 2.7.4.6-1 に示す．これらの副作用は，臨床試験成績，市販後報告，及び文献で報告された事象を含め，本剤に関する入手可能な全ての安全性情報に基づいている．むちゃ食い障害も含めた本剤の副作用の詳細は，1.6 CCDS に示した.

表 2.7.4.6-1　本剤の副作用一覧

		ADHD		
器官別大分類	副作用	成人	青少年	児童
免疫系障害	アナフィラキシー	*頻度不明*	*頻度不明*	*頻度不明*
	過敏症	低頻度	低頻度	低頻度
代謝及び栄養障害	食欲減退	高頻度	高頻度	高頻度
精神障害	不眠症	高頻度	高頻度	高頻度
	激越	中頻度	低頻度	低頻度
	不安	中頻度	中頻度	低頻度
	言葉もれ	低頻度	低頻度	低頻度
	リビドー減退	中頻度	*頻度不明*	該当なし
	うつ病	低頻度	中頻度	低頻度
	チック	低頻度	低頻度	中頻度
	感情不安定	中頻度	低頻度	中頻度
	不快気分	低頻度	低頻度	低頻度
	多幸症	低頻度	低頻度	*頻度不明*
	精神運動亢進	中頻度	低頻度	低頻度
	歯ぎしり	中頻度	低頻度	低頻度
	自傷性皮膚症	低頻度	低頻度	低頻度
	精神病エピソード	*頻度不明*	*頻度不明*	*頻度不明*
	躁病	低頻度	低頻度	低頻度
	幻覚	*頻度不明*	低頻度	低頻度
	攻撃性	*頻度不明*	低頻度	中頻度
神経系障害	頭痛	高頻度	高頻度	高頻度
	浮動性めまい	中頻度	中頻度	中頻度
	落ち着きのなさ	中頻度	中頻度	低頻度
	振戦	中頻度	中頻度	低頻度
	傾眠	低頻度	中頻度	中頻度
	発作	*頻度不明*	*頻度不明*	*頻度不明*
	ジスキネジー	低頻度	低頻度	低頻度
	味覚障害	*低頻度*	*低頻度*	*低頻度*
眼障害	霧視	低頻度	*頻度不明*	低頻度
	散瞳	*頻度不明*	低頻度	低頻度
心臓障害	頻脈	中頻度	中頻度	中頻度
	動悸	中頻度	中頻度	低頻度
	心筋症	*頻度不明*	低頻度	*頻度不明*
血管障害	レイノー現象	*頻度不明*	*頻度不明*	低頻度
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	中頻度	中頻度	低頻度
胃腸障害	口内乾燥	高頻度	中頻度	中頻度
	下痢	中頻度	中頻度	中頻度
	便秘	中頻度	低頻度	中頻度
	上腹部痛	中頻度	中頻度	高頻度
	悪心	中頻度	中頻度	中頻度
	嘔吐	低頻度	中頻度	中頻度
肝胆道系障害	好酸球性肝炎	*頻度不明*	*頻度不明*	*頻度不明*
皮膚及び皮下組織障害	多汗症	中頻度	低頻度	低頻度
	蕁麻疹	低頻度	低頻度	低頻度
	発疹	低頻度	低頻度	中頻度
	血管浮腫	*頻度不明*	*頻度不明*	*頻度不明*
	スティーブンス・ジョンソン症候群	*頻度不明*	*頻度不明*	*頻度不明*

		ADHD		
器官別大分類	副作用	成人	青少年	児童
一般・全身障害及び投与部位の状態	胸痛	*中頻度*	*低頻度*	*低頻度*
	易刺激性	中頻度	中頻度	中頻度
	疲労	中頻度	中頻度	中頻度
	びくびく感	中頻度	中頻度	低頻度
	発熱	低頻度	中頻度	中頻度
臨床検査	血圧上昇	中頻度	低頻度	低頻度
	体重減少	中頻度	高頻度	高頻度
生殖系及び乳房障害	勃起不全	中頻度	低頻度	該当なし

ADHD=注意欠陥・多動性障害
頻度： 高頻度 (10%以上)
中頻度 (1%以上 10%未満)
低頻度 (0.1%以上 1%未満)
まれ (0.01%以上 0.1%未満)
非常にまれ (0.01%未満)
頻度不明
イタリック体は，市販後で認められた副作用.
副作用は，複数の基本語をまとめて集計している場合もある．詳細は 1.6 CCDS 参照.

[出典：1.6 CCDS Section 7]

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 全ての有害事象・副作用の発現状況 –国内臨床試験 (A3221，A3223，A3222，A3231)

	有害事象		副作用	
器官別大分類 - 基本語	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)
全体	8 (42.1)	169 (98.3)	0	154 (89.5)
感染症および寄生虫症	6 (31.6)	108 (62.8)	0	0
- 鼻咽頭炎	4 (21.1)	70 (40.7)	0	0
- インフルエンザ	1 (5.3)	26 (15.1)	0	0
- 胃腸炎	0	12 (7.0)	0	0
- 咽頭炎	0	6 (3.5)	0	0
- 上気道感染	0	6 (3.5)	0	0
- ウイルス性上気道感染	0	5 (2.9)	0	0
- マイコプラズマ性肺炎	0	4 (2.3)	0	0
- 気管支炎	0	3 (1.7)	0	0
- 麦粒腫	1 (5.3)	3 (1.7)	0	0
- 外耳炎	0	3 (1.7)	0	0
- レンサ球菌感染	0	3 (1.7)	0	0
- 結膜炎	0	2 (1.2)	0	0
- ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.2)	0	0
- 手足口病	0	2 (1.2)	0	0
- 中耳炎	0	2 (1.2)	0	0
- 副鼻腔炎	0	2 (1.2)	0	0
- 扁桃炎	0	2 (1.2)	0	0
- 水痘	0	2 (1.2)	0	0
- 口腔ヘルペス	0	2 (1.2)	0	0
- 虫垂炎	0	1 (0.6)	0	0
- 気管支肺炎	0	1 (0.6)	0	0
- 膀胱炎	0	1 (0.6)	0	0
- 蓄膿	0	1 (0.6)	0	0
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.6)	0	0
- せつ	0	1 (0.6)	0	0
- 歯肉炎	0	1 (0.6)	0	0
- ヘルパンギーナ	0	1 (0.6)	0	0
- 帯状疱疹	0	1 (0.6)	0	0
- 膿痂疹	0	1 (0.6)	0	0
- ムンプス	0	1 (0.6)	0	0
- 急性中耳炎	0	1 (0.6)	0	0
- 爪囲炎	0	1 (0.6)	0	0
- レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.6)	0	0
- 鼻炎	0	1 (0.6)	0	0
- ウイルス性腸炎	0	1 (0.6)	0	0
- 細菌性膣炎	0	1 (0.6)	0	0
- 急性副鼻腔炎	1 (5.3)	0	0	0
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	1 (0.6)	0	0
- 皮膚乳頭腫	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)
- 貧血	0	1 (0.6)	0	0
- 鉄欠乏性貧血	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- リンパ節症	0	1 (0.6)	0	0
免疫系障害	0	3 (1.7)	0	0

	有害事象		副作用	
器官別大分類 - 基本語	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)
- 季節性アレルギー	0	3 (1.7)	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.3)	137 (79.7)	0	136 (79.1)
- 食欲減退	0	137 (79.7)	0	136 (79.1)
- 食欲亢進	1 (5.3)	1 (0.6)	0	0
精神障害	0	94 (54.7)	0	88 (51.2)
- 初期不眠症	0	65 (37.8)	0	63 (36.6)
- 不眠症	0	16 (9.3)	0	16 (9.3)
- 易刺激性	0	7 (4.1)	0	7 (4.1)
- チック	0	5 (2.9)	0	5 (2.9)
- 爪咬癖	0	5 (2.9)	0	5 (2.9)
- 睡眠時驚愕	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)
- 抜毛癖	0	3 (1.7)	0	3 (1.7)
- 激越	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 不安	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
- 注意力維持の変化	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 中期不眠症	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
- 睡眠障害	0	2 (1.2)	0	0
- 感情不安定	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 怒り	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 不快気分	0	1 (0.6)	0	0
- 気分動揺	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 強迫性障害	0	1 (0.6)	0	0
- 夢遊症	0	1 (0.6)	0	0
- 自殺念慮	0	1 (0.6)	0	0
- 抑うつ症状	0	1 (0.6)	0	0
- 異常行動	0	1 (0.6)	0	0
- 自閉症スペクトラム障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
神経系障害	1 (5.3)	52 (30.2)	0	45 (26.2)
- 頭痛	0	36 (20.9)	0	31 (18.0)
- 浮動性めまい	0	6 (3.5)	0	5 (2.9)
- 体位性めまい	0	5 (2.9)	0	5 (2.9)
- 傾眠	0	4 (2.3)	0	4 (2.3)
- 概日リズム睡眠障害	0	3 (1.7)	0	2 (1.2)
- 鎮静	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 振戦	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
- アカシジア	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 痙攣	0	1 (0.6)	0	0
- 知覚過敏	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 坐骨神経痛	0	1 (0.6)	0	0
- 肋間神経痛	0	1 (0.6)	0	0
- 無表情	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 舌咽神経痛	1 (5.3)	0	0	0
眼障害	0	10 (5.8)	0	3 (1.7)
- アレルギー性結膜炎	0	4 (2.3)	0	0
- 瞬目過多	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 眼瞼炎	0	1 (0.6)	0	0
- 霰粒腫	0	1 (0.6)	0	0
- 結膜出血	0	1 (0.6)	0	0
- 羞明	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	3 (1.7)	0	2 (1.2)
- 乗物酔い	0	1 (0.6)	0	0
- 耳鳴	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 突発難聴	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)

	有害事象		副作用	
器官別大分類 - 基本語	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)
心臓障害	0	13 (7.6)	0	12 (7.0)
- 頻脈	0	10 (5.8)	0	9 (5.2)
- 動悸	0	4 (2.3)	0	4 (2.3)
血管障害	0	5 (2.9)	0	4 (2.3)
- 起立性低血圧	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 高血圧	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 末梢冷感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 内出血	0	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	26 (15.1)	0	2 (1.2)
- アレルギー性鼻炎	0	6 (3.5)	0	0
- 上気道の炎症	0	6 (3.5)	0	0
- 咳嗽	0	4 (2.3)	0	0
- 鼻出血	0	3 (1.7)	0	0
- 鼻漏	0	3 (1.7)	0	0
- 喘息	0	2 (1.2)	0	0
- 口腔咽頭痛	0	2 (1.2)	0	0
- アレルギー性咳嗽	0	1 (0.6)	0	0
- 喉頭不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 口腔咽頭不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 肺痛	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	3 (15.8)	75 (43.6)	0	50 (29.1)
- 悪心	0	23 (13.4)	0	19 (11.0)
- 腹痛	1 (5.3)	21 (12.2)	0	16 (9.3)
- 下痢	0	17 (9.9)	0	10 (5.8)
- 嘔吐	0	16 (9.3)	0	10 (5.8)
- 便秘	0	11 (6.4)	0	6 (3.5)
- 口内炎	1 (5.3)	11 (6.4)	0	1 (0.6)
- 齲歯	1 (5.3)	3 (1.7)	0	0
- 上腹部痛	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 腸炎	0	2 (1.2)	0	0
- 胃炎	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
- 腹部不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 急性腹症	0	1 (0.6)	0	0
- 裂肛	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 舌炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 痔核	0	1 (0.6)	0	0
- 口腔内不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 軟便	0	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	23 (13.4)	0	1 (0.6)
- 湿疹	0	9 (5.2)	0	0
- そう痒症	0	3 (1.7)	0	0
- 皮膚乾燥	0	2 (1.2)	0	0
- 発疹	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
- 蕁麻疹	0	2 (1.2)	0	0
- ざ瘡	0	1 (0.6)	0	0
- 水疱	0	1 (0.6)	0	0
- 皮膚炎	0	1 (0.6)	0	0
- アトピー性皮膚炎	0	1 (0.6)	0	0
- 接触性皮膚炎	0	1 (0.6)	0	0
- 過角化	1 (5.3)	1 (0.6)	0	0
- 痒疹	0	1 (0.6)	0	0
- 斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.6)	0	0
- 皮膚びらん	0	1 (0.6)	0	0

	有害事象		副作用	
器官別大分類 - 基本語	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (1.7)	0	0
- 筋肉痛	0	1 (0.6)	0	0
- 骨端症	0	1 (0.6)	0	0
- 腱鞘炎	0	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	0	5 (2.9)	0	1 (0.6)
- 頻尿	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)
- 遺尿	0	1 (0.6)	0	0
- 尿失禁	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	0	3 (1.7)	0	0
- 月経過多	0	1 (0.6)	0	0
- 不規則月経	0	1 (0.6)	0	0
- 陰部そう痒症	0	1 (0.6)	0	0
- 性器腫脹	0	1 (0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	23 (13.4)	0	13 (7.6)
- 倦怠感	0	9 (5.2)	0	5 (2.9)
- 口渇	0	5 (2.9)	0	4 (2.3)
- 疲労	0	4 (2.3)	0	3 (1.7)
- 発熱	0	4 (2.3)	0	0
- 異常感	0	3 (1.7)	0	3 (1.7)
- 胸痛	0	1 (0.6)	0	0
- 熱感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 腫脹	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	0	60 (34.9)	0	56 (32.6)
- 体重減少	0	44 (25.6)	0	44 (25.6)
- 心拍数増加	0	5 (2.9)	0	5 (2.9)
- 尿中蛋白陽性	0	5 (2.9)	0	3 (1.7)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (2.3)	0	3 (1.7)
- 血圧上昇	0	4 (2.3)	0	4 (2.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.7)	0	2 (1.2)
- 血中ビリルビン増加	0	3 (1.7)	0	2 (1.2)
- 心電図ＱＴ延長	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
- リンパ球数減少	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
- 好中球数増加	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 血圧低下	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 単球数増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
- 好中球数減少	0	1 (0.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	38 (22.1)	0	0
- 挫傷	1 (5.3)	9 (5.2)	0	0
- 節足動物刺傷	0	5 (2.9)	0	0
- 凍瘡	0	5 (2.9)	0	0
- 靭帯捻挫	0	5 (2.9)	0	0
- 擦過傷	1 (5.3)	4 (2.3)	0	0
- 創傷	0	4 (2.3)	0	0
- 熱中症	0	4 (2.3)	0	0
- 足骨折	0	3 (1.7)	0	0
- 足関節部骨折	0	2 (1.2)	0	0
- 靭帯損傷	0	2 (1.2)	0	0
- 節足動物咬傷	0	1 (0.6)	0	0
- 手骨折	0	1 (0.6)	0	0

	有害事象		副作用	
器官別大分類 - 基本語	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)	Placebo N=19 n (%)	本剤 N=172 n (%)
- 損傷	0	1 (0.6)	0	0
- 関節脱臼	0	1 (0.6)	0	0
- 裂傷	0	1 (0.6)	0	0
- 歯牙破折	0	1 (0.6)	0	0
- 骨亀裂	0	1 (0.6)	0	0
- 皮膚擦過傷	0	1 (0.6)	0	0
- 靭帯断裂	0	1 (0.6)	0	0
- 処置後便秘	0	1 (0.6)	0	0
- 眼瞼挫傷	1 (5.3)	0	0	0

プラセボ列の「N=**」には，国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団におけるプラセボ群の例数を表示した．
本剤列の「N=**」には，国内プラセボ対照試験のプラセボ群かつ国内長期投与試験の安全性解析対象集団に含まれる例数，国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団における本剤群の例数，及び国内非対照試験の安全性解析対象集団に含まれる例数の合計を表示した (複数試験に含まれる同一症例は 1 例と扱った).
プラセボ列には，国内プラセボ対照試験期間にプラセボ群で発現した事象について集計した．
本剤列には，国内プラセボ対照試験期間に本剤群で発現した事象，国内非対照試験で発現した事象，及び国内プラセボ対照試験のプラセボ群で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した．

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-08-01j]

表 2.7.4.7-2 全ての有害事象の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤 N=57 n (%)
全体	8 (42.1)	13 (68.4)	18 (100.0)	14 (70.0)	45 (78.9)
感染症および寄生虫症	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (22.2)	1 (5.0)	9 (15.8)
- 鼻咽頭炎	4 (21.1)	2 (10.5)	4 (22.2)	1 (5.0)	7 (12.3)
- マイコプラズマ性肺炎	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- 口腔ヘルペス	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- 急性副鼻腔炎	1 (5.3)	0	0	0	0
- 麦粒腫	1 (5.3)	0	0	0	0
- インフルエンザ	1 (5.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.3)	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	34 (59.6)
- 食欲減退	0	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)	34 (59.6)
- 食欲亢進	1 (5.3)	0	0	0	0
精神障害	0	3 (15.8)	8 (44.4)	6 (30.0)	17 (29.8)
- 初期不眠症	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)	12 (21.1)
- 不眠症	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)	4 (7.0)
- 注意力維持の変化	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 易刺激性	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- チック	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 自閉症スペクトラム障害	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
神経系障害	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)	13 (22.8)
- 頭痛	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)	10 (17.5)
- アカシジア	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 浮動性めまい	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- 体位性めまい	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
- 舌咽神経痛	1 (5.3)	0	0	0	0
眼障害	0	0	3 (16.7)	0	3 (5.3)
- 瞬目過多	0	0	2 (11.1)	0	2 (3.5)
- 羞明	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
心臓障害	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0	2 (3.5)
- 動悸	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
- 頻脈	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
血管障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 末梢冷感	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (11.1)	0	2 (3.5)
- 咳嗽	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
- 鼻漏	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
胃腸障害	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)	15 (26.3)
- 腹痛	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)	4 (7.0)
- 悪心	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (5.3)
- 口内炎	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	0	3 (5.3)
- 嘔吐	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)	3 (5.3)
- 便秘	0	2 (10.5)	0	0	2 (3.5)
- 下痢	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0	2 (3.5)
- 胃炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
- 舌炎	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- 齲歯	1 (5.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 皮膚炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 過角化	1 (5.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.3)	3 (16.7)	0	4 (7.0)
- 異常感	0	0	2 (11.1)	0	2 (3.5)
- 疲労	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	本剤 N=57 n (%)
- 倦怠感	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
臨床検査	0	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (5.0)	5 (8.8)
- 体重減少	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)	4 (7.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)	4 (7.0)
- 節足動物刺傷	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
- 手骨折	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.8)
- 靭帯捻挫	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 擦過傷	1 (5.3)	0	0	1 (5.0)	1 (1.8)
- 挫傷	1 (5.3)	0	0	0	0
- 眼瞼挫傷	1 (5.3)	0	0	0	0

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-09-01j]

表 2.7.4.7-3 全ての有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) N=33 n (%)	長期併合 (A3222, A3231) N=162 n (%)
全体	28 (84.8)	160 (98.8)
感染症および寄生虫症	5 (15.2)	103 (63.6)
- 鼻咽頭炎	5 (15.2)	63 (38.9)
- インフルエンザ	0	26 (16.0)
- 胃腸炎	0	12 (7.4)
- 咽頭炎	0	6 (3.7)
- 上気道感染	0	6 (3.7)
- ウイルス性上気道感染	0	5 (3.1)
- マイコプラズマ性肺炎	0	4 (2.5)
- 気管支炎	0	3 (1.9)
- 麦粒腫	0	3 (1.9)
- 外耳炎	0	3 (1.9)
- レンサ球菌感染	0	3 (1.9)
- 結膜炎	0	2 (1.2)
- ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.2)
- 手足口病	0	2 (1.2)
- 中耳炎	0	2 (1.2)
- 副鼻腔炎	0	2 (1.2)
- 扁桃炎	0	2 (1.2)
- 水痘	0	2 (1.2)
- 虫垂炎	0	1 (0.6)
- 気管支肺炎	0	1 (0.6)
- 膀胱炎	0	1 (0.6)
- 蓄膿	0	1 (0.6)
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.6)
- せつ	0	1 (0.6)
- 歯肉炎	0	1 (0.6)
- ヘルパンギーナ	0	1 (0.6)
- 帯状疱疹	0	1 (0.6)
- 膿痂疹	0	1 (0.6)
- ムンプス	0	1 (0.6)
- 急性中耳炎	0	1 (0.6)
- 爪囲炎	0	1 (0.6)
- レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.6)
- 鼻炎	0	1 (0.6)
- ウイルス性腸炎	0	1 (0.6)
- 細菌性膣炎	0	1 (0.6)
- 口腔ヘルペス	0	1 (0.6)
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	1 (0.6)
- 皮膚乳頭腫	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.9)
- 貧血	0	1 (0.6)
- 鉄欠乏性貧血	0	1 (0.6)
- リンパ節症	0	1 (0.6)
免疫系障害	0	3 (1.9)
- 季節性アレルギー	0	3 (1.9)
代謝および栄養障害	26 (78.8)	117 (72.2)
- 食欲減退	26 (78.8)	117 (72.2)
- 食欲亢進	0	1 (0.6)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) N=33 n (%)	長期併合 (A3222, A3231) N=162 n (%)
精神障害	17 (51.5)	81 (50.0)
- 初期不眠症	5 (15.2)	56 (34.6)
- 不眠症	6 (18.2)	8 (4.9)
- 易刺激性	2 (6.1)	6 (3.7)
- 爪咬癖	2 (6.1)	5 (3.1)
- チック	0	4 (2.5)
- 睡眠時驚愕	0	3 (1.9)
- 抜毛癖	0	3 (1.9)
- 感情不安定	1 (3.0)	2 (1.2)
- 激越	2 (6.1)	0
- 怒り	1 (3.0)	1 (0.6)
- 不安	0	2 (1.2)
- 注意力維持の変化	0	2 (1.2)
- 中期不眠症	0	2 (1.2)
- 睡眠障害	0	2 (1.2)
- 不快気分	0	1 (0.6)
- 気分動揺	0	1 (0.6)
- 強迫性障害	0	1 (0.6)
- 夢遊症	0	1 (0.6)
- 自殺念慮	0	1 (0.6)
- 抑うつ症状	0	1 (0.6)
- 異常行動	0	1 (0.6)
- 自閉症スペクトラム障害	0	1 (0.6)
神経系障害	13 (39.4)	39 (24.1)
- 頭痛	11 (33.3)	25 (15.4)
- 浮動性めまい	1 (3.0)	5 (3.1)
- 体位性めまい	2 (6.1)	4 (2.5)
- 傾眠	2 (6.1)	2 (1.2)
- 概日リズム睡眠障害	0	3 (1.9)
- 鎮静	0	2 (1.2)
- 振戦	0	2 (1.2)
- 痙攣	0	1 (0.6)
- 知覚過敏	0	1 (0.6)
- 坐骨神経痛	0	1 (0.6)
- 肋間神経痛	0	1 (0.6)
- 無表情	0	1 (0.6)
眼障害	1 (3.0)	8 (4.9)
- アレルギー性結膜炎	0	4 (2.5)
- 結膜出血	1 (3.0)	1 (0.6)
- 眼瞼炎	0	1 (0.6)
- 霰粒腫	0	1 (0.6)
- 瞬目過多	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (3.0)	2 (1.2)
- 乗物酔い	1 (3.0)	0
- 耳鳴	0	1 (0.6)
- 突発難聴	0	1 (0.6)
心臓障害	2 (6.1)	10 (6.2)
- 頻脈	2 (6.1)	8 (4.9)
- 動悸	0	3 (1.9)
血管障害	0	4 (2.5)
- 起立性低血圧	0	2 (1.2)
- 高血圧	0	1 (0.6)
- 内出血	0	1 (0.6)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) N=33 n (%)	長期併合 (A3222, A3231) N=162 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.0)	23 (14.2)
- アレルギー性鼻炎	0	6 (3.7)
- 上気道の炎症	0	6 (3.7)
- 咳嗽	0	3 (1.9)
- 鼻出血	0	3 (1.9)
- 喘息	0	2 (1.2)
- 鼻漏	0	2 (1.2)
- 口腔咽頭痛	0	2 (1.2)
- アレルギー性咳嗽	0	1 (0.6)
- 喉頭不快感	1 (3.0)	0
- 口腔咽頭不快感	0	1 (0.6)
- 肺痛	0	1 (0.6)
胃腸障害	20 (60.6)	57 (35.2)
- 腹痛	5 (15.2)	16 (9.9)
- 悪心	11 (33.3)	10 (6.2)
- 下痢	4 (12.1)	14 (8.6)
- 嘔吐	6 (18.2)	11 (6.8)
- 便秘	0	10 (6.2)
- 口内炎	0	9 (5.6)
- 齲歯	0	3 (1.9)
- 上腹部痛	0	2 (1.2)
- 腸炎	0	2 (1.2)
- 腹部不快感	1 (3.0)	0
- 急性腹症	0	1 (0.6)
- 裂肛	0	1 (0.6)
- 胃炎	0	1 (0.6)
- 痔核	0	1 (0.6)
- 口腔内不快感	1 (3.0)	0
- 軟便	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1)	21 (13.0)
- 湿疹	2 (6.1)	9 (5.6)
- そう痒症	1 (3.0)	2 (1.2)
- 皮膚乾燥	0	2 (1.2)
- 発疹	1 (3.0)	1 (0.6)
- 蕁麻疹	0	2 (1.2)
- ざ瘡	0	1 (0.6)
- 水疱	0	1 (0.6)
- アトピー性皮膚炎	0	1 (0.6)
- 接触性皮膚炎	0	1 (0.6)
- 過角化	0	1 (0.6)
- 痒疹	0	1 (0.6)
- 斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.6)
- 皮膚びらん	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (1.9)
- 筋肉痛	0	1 (0.6)
- 骨端症	0	1 (0.6)
- 腱鞘炎	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	2 (6.1)	3 (1.9)
- 頻尿	2 (6.1)	1 (0.6)
- 遺尿	0	1 (0.6)
- 尿失禁	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (3.0)	2 (1.2)
- 月経過多	0	1 (0.6)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) N=33 n (%)	長期併合 (A3222, A3231) N=162 n (%)
- 不規則月経	0	1 (0.6)
- 陰部そう痒症	0	1 (0.6)
- 性器腫脹	1 (3.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.2)	17 (10.5)
- 倦怠感	3 (9.1)	6 (3.7)
- 口渇	1 (3.0)	4 (2.5)
- 発熱	0	4 (2.5)
- 疲労	0	3 (1.9)
- 熱感	1 (3.0)	1 (0.6)
- 胸痛	0	1 (0.6)
- 異常感	0	1 (0.6)
- 腫脹	0	1 (0.6)
臨床検査	12 (36.4)	56 (34.6)
- 体重減少	9 (27.3)	40 (24.7)
- 血中ビリルビン増加	2 (6.1)	3 (1.9)
- 血圧上昇	2 (6.1)	3 (1.9)
- 心拍数増加	0	5 (3.1)
- 尿中蛋白陽性	0	5 (3.1)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (2.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.9)
- リンパ球数減少	1 (3.0)	2 (1.2)
- 好中球数増加	1 (3.0)	2 (1.2)
- 心電図ＱＴ延長	0	2 (1.2)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.6)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.6)
- 血圧低下	0	1 (0.6)
- 単球数増加	0	1 (0.6)
- 好中球数減少	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	38 (23.5)
- 挫傷	0	9 (5.6)
- 凍瘡	0	5 (3.1)
- 靭帯捻挫	0	5 (3.1)
- 節足動物刺傷	0	4 (2.5)
- 擦過傷	0	4 (2.5)
- 創傷	0	4 (2.5)
- 熱中症	0	4 (2.5)
- 足骨折	0	3 (1.9)
- 足関節部骨折	0	2 (1.2)
- 靭帯損傷	0	2 (1.2)
- 節足動物咬傷	0	1 (0.6)
- 手骨折	0	1 (0.6)
- 損傷	0	1 (0.6)
- 関節脱臼	0	1 (0.6)
- 裂傷	0	1 (0.6)
- 歯牙破折	0	1 (0.6)
- 骨亀裂	0	1 (0.6)
- 皮膚擦過傷	0	1 (0.6)
- 靭帯断裂	0	1 (0.6)
- 処置後便秘	0	1 (0.6)

国内長期投与試験 (A3222，A3231) の有害事象については，国内長期投与試験期間に発現した事象，及び先行試験 (A3221，A3223) で発現し国内長期投与試験で継続して観察した事象について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10-01j]

表 2.7.4.7-4 重症度別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	Severity	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
全体	Severe	0	0	0	0
	Moderate	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
	Mild	7 (36.8)	12 (63.2)	17 (94.4)	13 (65.0)
	Total	8 (42.1)	13 (68.4)	18 (100.0)	14 (70.0)
感染症および寄生虫症	Severe	0	0	0	0
	Moderate	1 (5.3)	0	0	0
	Mild	5 (26.3)	4 (21.1)	4 (22.2)	1 (5.0)
	Total	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (22.2)	1 (5.0)
- 鼻咽頭炎	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	4 (21.1)	2 (10.5)	4 (22.2)	1 (5.0)
	Total	4 (21.1)	2 (10.5)	4 (22.2)	1 (5.0)
代謝および栄養障害	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (5.3)	0	0
	Mild	1 (5.3)	8 (42.1)	14 (77.8)	11 (55.0)
	Total	1 (5.3)	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)
- 食欲減退	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (5.3)	0	0
	Mild	0	8 (42.1)	14 (77.8)	11 (55.0)
	Total	0	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)
精神障害	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	1 (5.0)
	Mild	0	3 (15.8)	8 (44.4)	5 (25.0)
	Total	0	3 (15.8)	8 (44.4)	6 (30.0)
- 初期不眠症	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)
	Total	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)
- 不眠症	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	1 (5.0)
	Mild	0	0	3 (16.7)	0
	Total	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)
神経系障害	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)
	Total	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)
- 頭痛	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)
	Total	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)
胃腸障害	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)
	Total	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)
- 腹痛	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)
	Total	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)
- 悪心	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)

器官別大分類 - 基本語	Severity	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
	Total	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
- 口内炎	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	0
	Total	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	0
- 嘔吐	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Mild	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
	Total	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
臨床検査	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (5.3)	0	0
	Mild	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)
	Total	0	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (5.0)
- 体重減少	Severe	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (5.3)	0	0
	Mild	0	0	2 (11.1)	1 (5.0)
	Total	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)

本剤全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
同一症例に異なる重症度の同一の有害事象が複数回発現した場合には，最も重い重症度で集計した.
[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.4.1j]

表 2.7.4.7-5　重症度別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
全体	15 (45.5)	13 (39.4)	0	130 (80.2)	30 (18.5)	0
感染症および寄生虫症	4 (12.1)	1 (3.0)	0	98 (60.5)	5 (3.1)	0
- 鼻咽頭炎	4 (12.1)	1 (3.0)	0	63 (38.9)	0	0
- インフルエンザ	0	0	0	24 (14.8)	2 (1.2)	0
- 胃腸炎	0	0	0	12 (7.4)	0	0
代謝および栄養障害	22 (66.7)	4 (12.1)	0	105 (64.8)	12 (7.4)	0
- 食欲減退	22 (66.7)	4 (12.1)	0	105 (64.8)	12 (7.4)	0
精神障害	15 (45.5)	2 (6.1)	0	74 (45.7)	7 (4.3)	0
- 初期不眠症	4 (12.1)	1 (3.0)	0	52 (32.1)	4 (2.5)	0
- 不眠症	6 (18.2)	0	0	6 (3.7)	2 (1.2)	0
神経系障害	10 (30.3)	3 (9.1)	0	34 (21.0)	5 (3.1)	0
- 頭痛	8 (24.2)	3 (9.1)	0	22 (13.6)	3 (1.9)	0
心臓障害	2 (6.1)	0	0	10 (6.2)	0	0
- 頻脈	2 (6.1)	0	0	8 (4.9)	0	0
胃腸障害	16 (48.5)	4 (12.1)	0	54 (33.3)	3 (1.9)	0
- 悪心	8 (24.2)	3 (9.1)	0	9 (5.6)	1 (0.6)	0
- 腹痛	4 (12.1)	1 (3.0)	0	16 (9.9)	0	0
- 下痢	4 (12.1)	0	0	14 (8.6)	0	0
- 嘔吐	5 (15.2)	1 (3.0)	0	9 (5.6)	2 (1.2)	0
- 便秘	0	0	0	10 (6.2)	0	0
- 口内炎	0	0	0	9 (5.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (6.1)	1 (3.0)	0	21 (13.0)	0	0
- 湿疹	1 (3.0)	1 (3.0)	0	9 (5.6)	0	0
臨床検査	11 (33.3)	1 (3.0)	0	55 (34.0)	1 (0.6)	0
- 体重減少	8 (24.2)	1 (3.0)	0	39 (24.1)	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	34 (21.0)	4 (2.5)	0
- 挫傷	0	0	0	9 (5.6)	0	0

国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析表 2.7.4-11j]

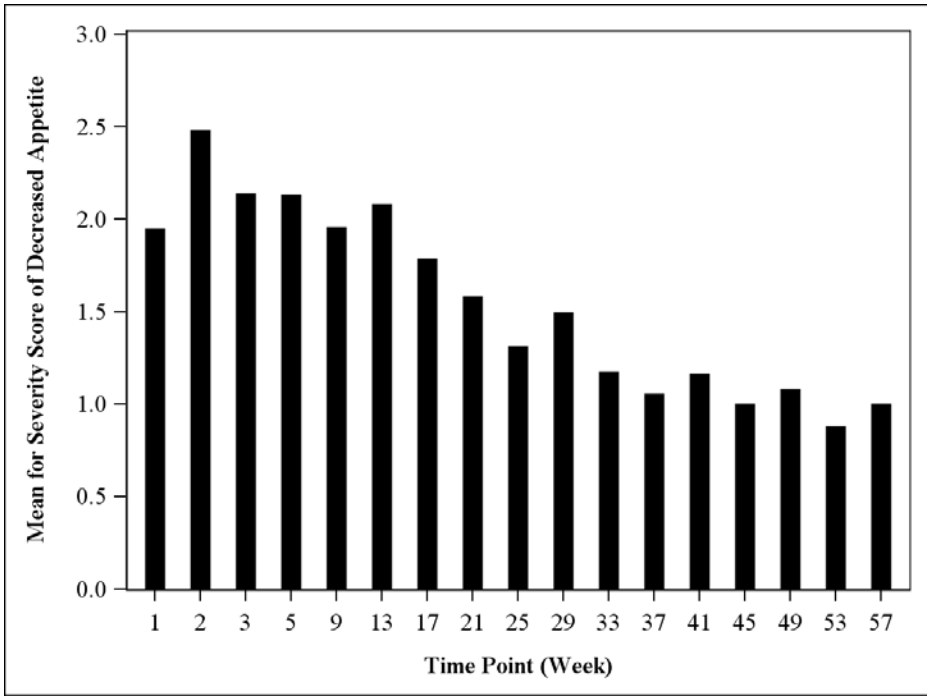
表 2.7.4.7-6 食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度 (A3231)

Time Point (Week)	All Patients				
	n	Mean (SD)	Min	Median	Max
1	97	1.95 (2.34)	0	1.00	10
2	96	2.48 (2.52)	0	2.00	8
3	94	2.14 (2.27)	0	2.00	10
5	92	2.13 (2.32)	0	2.00	10
9	88	1.95 (2.28)	0	1.00	8
13	87	2.08 (2.32)	0	1.00	8
17	84	1.79 (2.07)	0	1.00	8
21	81	1.58 (2.04)	0	1.00	8
25	80	1.31 (1.88)	0	0.00	8
29	81	1.49 (1.96)	0	1.00	7
33	81	1.17 (1.82)	0	0.00	8
37	77	1.05 (1.81)	0	0.00	8
41	75	1.16 (1.85)	0	0.00	9
45	75	1.00 (1.76)	0	0.00	9
49	76	1.08 (2.03)	0	0.00	10
53	74	0.88 (1.65)	0	0.00	9
57	11	1.00 (1.61)	0	0.00	4

食欲減退の発現日から転帰日までの間の評価時点で食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (10) を補完した.
上記を除き，食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-30-01]

図 2.7.4.7-1 食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度の平均値 (A3231)



食欲減退の発現日から転帰日までの間の評価時点で食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (10) を補完した.
上記を除き，食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した.

[出典：CTD 用解析 図 2.7.4-05-01]

表 2.7.4.7-7 新規患者及び継続患者別の食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度 (A3231)

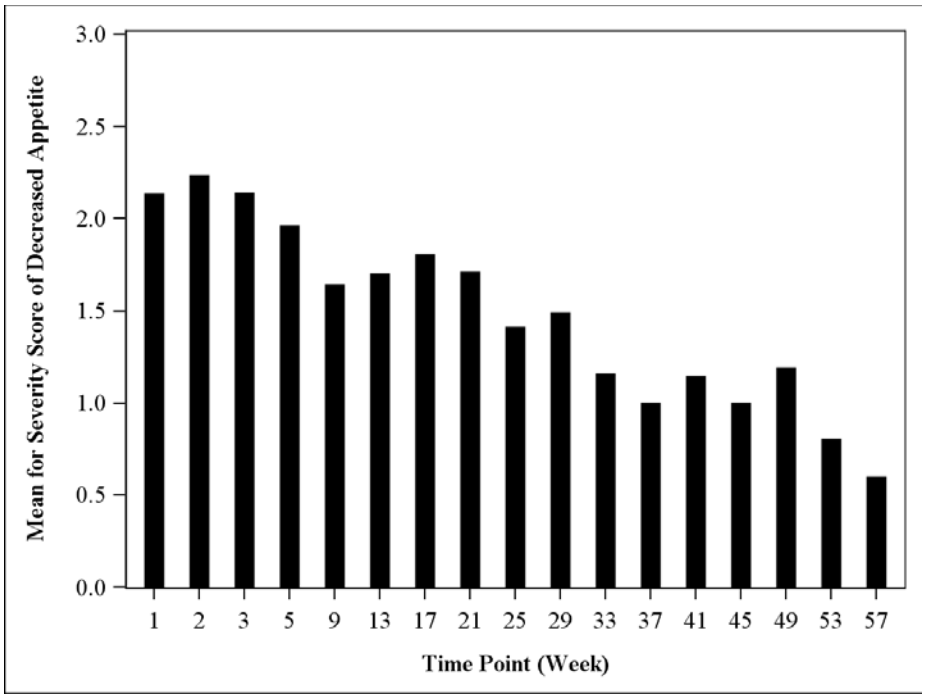
	Time Point (Week)	n	Mean (SD)	Min	Median	Max
新規患者						
	1	52	2.13 (2.52)	0	1.00	10
	2	51	2.24 (2.45)	0	2.00	8
	3	50	2.14 (2.12)	0	2.00	7
	5	50	1.96 (2.30)	0	2.00	10
	9	47	1.64 (1.92)	0	1.00	7
	13	47	1.70 (2.09)	0	1.00	8
	17	46	1.80 (2.19)	0	1.00	8
	21	45	1.71 (2.01)	0	1.00	8
	25	44	1.41 (1.96)	0	0.50	8
	29	45	1.49 (2.04)	0	0.00	7
	33	45	1.16 (2.07)	0	0.00	8
	37	43	1.00 (1.95)	0	0.00	8
	41	41	1.15 (2.14)	0	0.00	9
	45	42	1.00 (2.07)	0	0.00	9
	49	42	1.19 (2.46)	0	0.00	10
	53	41	0.80 (1.87)	0	0.00	9
	57	5	0.60 (0.89)	0	0.00	2
継続患者						
	1	45	1.73 (2.11)	0	1.00	7
	2	45	2.76 (2.60)	0	3.00	8
	3	44	2.14 (2.46)	0	2.00	10
	5	42	2.33 (2.35)	0	2.00	9
	9	41	2.32 (2.62)	0	2.00	8
	13	40	2.53 (2.51)	0	2.00	8
	17	38	1.76 (1.95)	0	1.00	6
	21	36	1.42 (2.10)	0	0.50	8
	25	36	1.19 (1.80)	0	0.00	6
	29	36	1.50 (1.89)	0	1.00	7
	33	36	1.19 (1.47)	0	1.00	5
	37	34	1.12 (1.65)	0	0.00	6
	41	34	1.18 (1.45)	0	1.00	5
	45	33	1.00 (1.30)	0	0.00	4
	49	34	0.94 (1.35)	0	0.00	4
	53	33	0.97 (1.36)	0	0.00	4
	57	6	1.33 (2.07)	0	0.00	4

食欲減退の発現日から転帰日までの間の評価時点で食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (10) を補完した.
上記を除き，食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した.

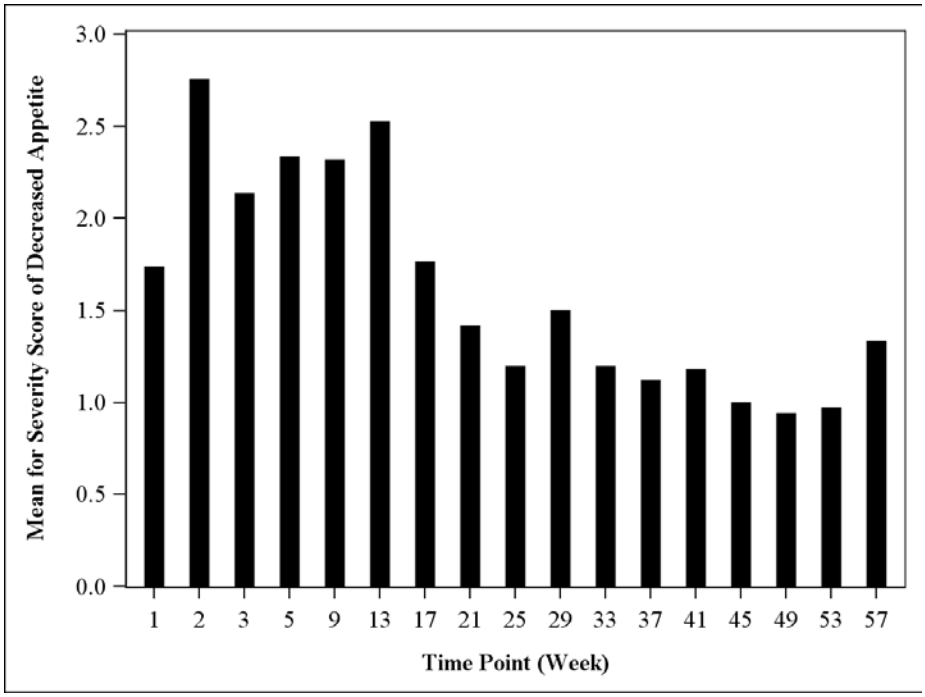
[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-30-02，表 2.7.4-30-03]

図 2.7.4.7-2 新規患者及び継続患者別の食欲減退発現例を対象とした評価時点ごとの食欲不振の程度の平均値 (A3231)

<新規患者>



<継続患者>



食欲減退の発現日から転帰日までの間の評価時点で食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (10) を補完した.
上記を除き，食欲不振の程度のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した.

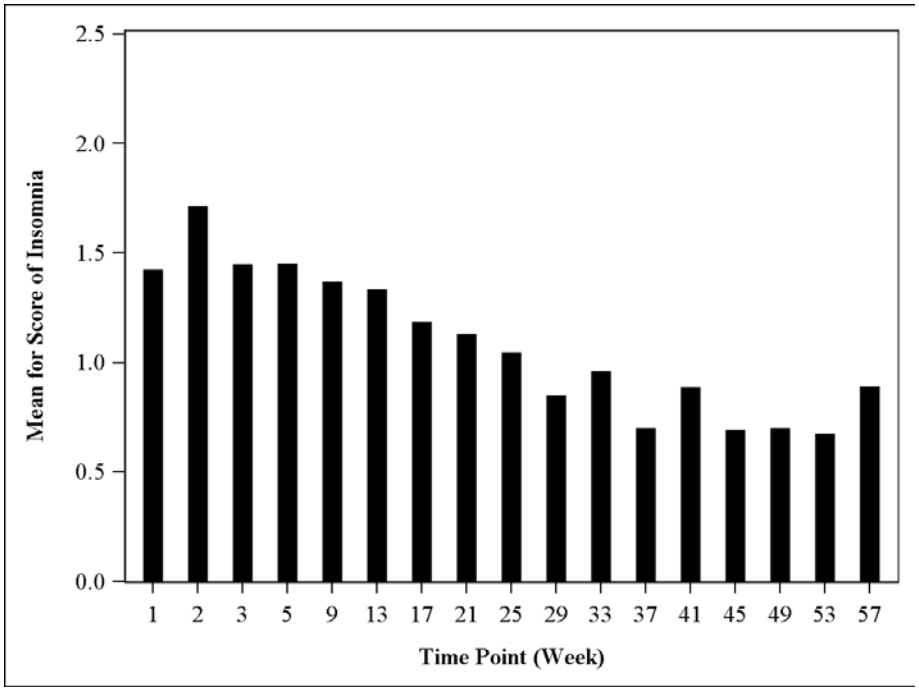
[出典：CTD 用解析 図 2.7.4-05-02，図 2.7.4-05-03]

表 2.7.4.7-8 不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のスコア (A3231)

Time Point (Week)	All Patients				
	n	Mean (SD)	Min	Median	Max
1	57	1.42 (1.76)	0	0.00	4
2	56	1.71 (1.77)	0	1.00	4
3	54	1.44 (1.57)	0	1.00	4
5	51	1.45 (1.54)	0	2.00	4
9	49	1.37 (1.54)	0	1.00	4
13	51	1.33 (1.62)	0	0.00	4
17	49	1.18 (1.59)	0	0.00	4
21	47	1.13 (1.53)	0	0.00	4
25	47	1.04 (1.52)	0	0.00	4
29	46	0.85 (1.41)	0	0.00	4
33	46	0.96 (1.52)	0	0.00	4
37	43	0.70 (1.24)	0	0.00	4
41	43	0.88 (1.45)	0	0.00	4
45	42	0.69 (1.30)	0	0.00	4
49	43	0.70 (1.26)	0	0.00	4
53	43	0.67 (1.21)	0	0.00	4
57	9	0.89 (1.45)	0	0.00	4

10 分以内，20 分以内，30 分以内，1 時間以内，1 時間超を，それぞれ 0，1，2，3，4 にスコア化した．
不眠症の発現日から転帰日までの間の評価時点で入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (4) を補完した．
上記を除き，入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した． [出典：CTD 用解析 表 2.7.4-31-01]

図 2.7.4.7-3 不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のスコアの平均値 (A3231)



10 分以内，20 分以内，30 分以内，1 時間以内，1 時間超を，それぞれ 0，1，2，3，4 にスコア化した．
不眠症の発現日から転帰日までの間の評価時点で入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (4) を補完した．
上記を除き，入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した． [出典：CTD 用解析 図 2.7.4-06-01]

表 2.7.4.7-9 新規患者及び継続患者別の不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のカテゴリ分類 (A3231)

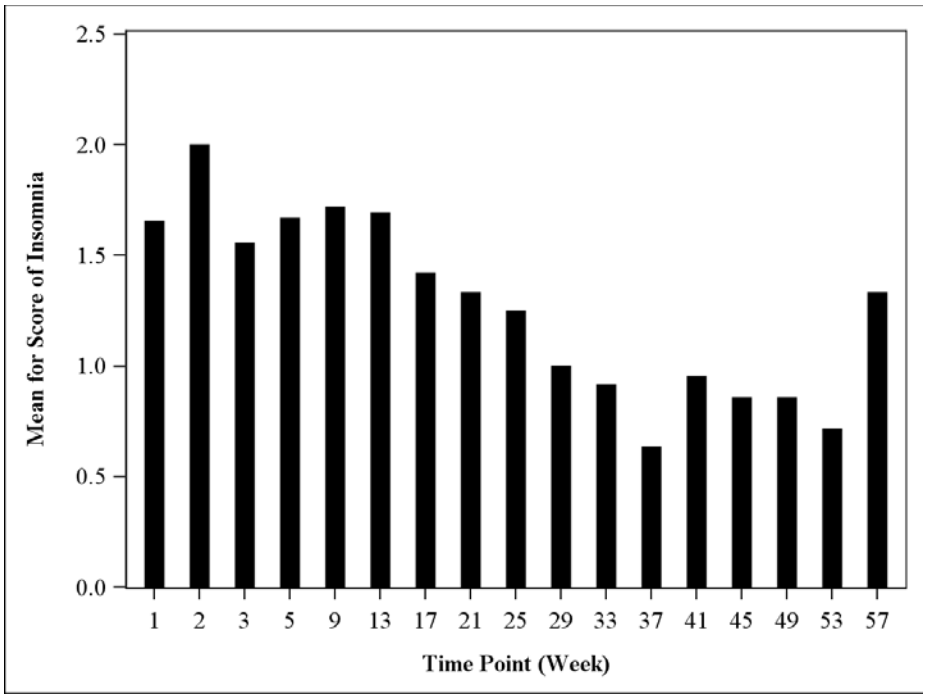
	Time Point (Week)	n	Mean (SD)	Min	Median	Max
新規患者						
	1	29	1.66 (1.86)	0	0.00	4
	2	28	2.00 (1.83)	0	2.50	4
	3	27	1.56 (1.63)	0	1.00	4
	5	27	1.67 (1.59)	0	2.00	4
	9	25	1.72 (1.65)	0	2.00	4
	13	26	1.69 (1.74)	0	1.50	4
	17	26	1.42 (1.72)	0	0.00	4
	21	24	1.33 (1.69)	0	0.00	4
	25	24	1.25 (1.67)	0	0.00	4
	29	24	1.00 (1.64)	0	0.00	4
	33	24	0.92 (1.59)	0	0.00	4
	37	22	0.64 (1.26)	0	0.00	4
	41	21	0.95 (1.60)	0	0.00	4
	45	21	0.86 (1.59)	0	0.00	4
	49	21	0.86 (1.53)	0	0.00	4
	53	21	0.71 (1.27)	0	0.00	4
	57	3	1.33 (2.31)	0	0.00	4
継続患者						
	1	28	1.18 (1.66)	0	0.00	4
	2	28	1.43 (1.69)	0	0.00	4
	3	27	1.33 (1.54)	0	0.00	4
	5	24	1.21 (1.47)	0	0.00	4
	9	24	1.00 (1.35)	0	0.00	4
	13	25	0.96 (1.43)	0	0.00	4
	17	23	0.91 (1.41)	0	0.00	4
	21	23	0.91 (1.35)	0	0.00	4
	25	23	0.83 (1.34)	0	0.00	4
	29	22	0.68 (1.13)	0	0.00	3
	33	22	1.00 (1.48)	0	0.00	4
	37	21	0.76 (1.26)	0	0.00	4
	41	22	0.82 (1.33)	0	0.00	4
	45	21	0.52 (0.93)	0	0.00	3
	49	22	0.55 (0.96)	0	0.00	3
	53	22	0.64 (1.18)	0	0.00	4
	57	6	0.67 (1.03)	0	0.00	2

10 分以内，20 分以内，30 分以内，1 時間以内，1 時間超を，それぞれ 0，1，2，3，4 にスコア化した．
不眠症の発現日から転帰日までの間の評価時点で入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (4) を補完した．
上記を除き，入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した．

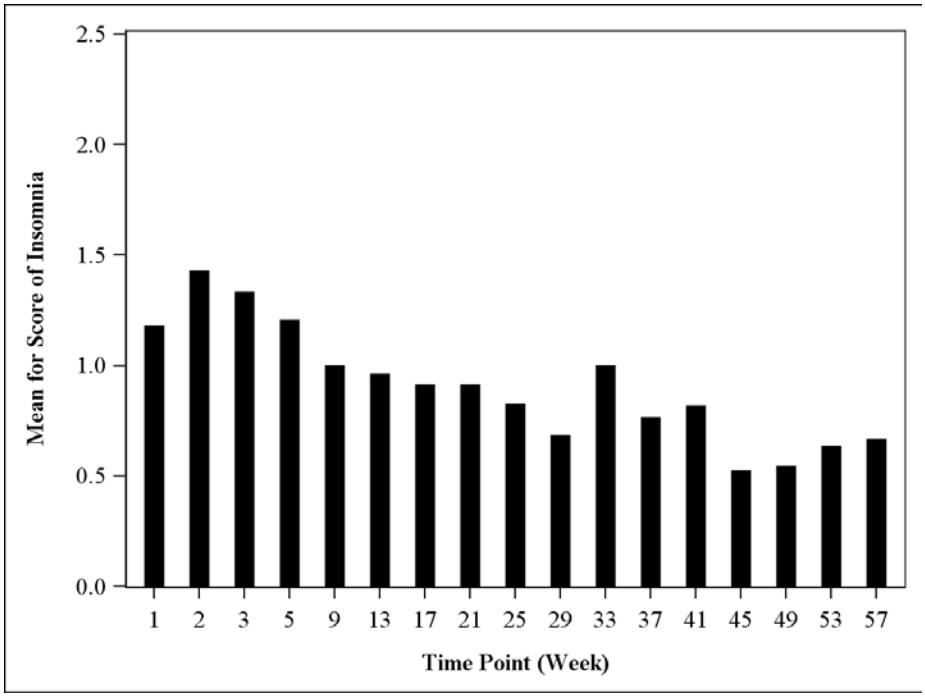
[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-31-02，表 2.7.4-31-03]

図 2.7.4.7-4 新規患者及び継続患者別の不眠発現例を対象とした評価時点ごとの入眠までの時間のスコアの平均値 (A3231)

<新規患者>



<継続患者>



10 分以内，20 分以内，30 分以内，1 時間以内，1 時間超を，それぞれ 0，1，2，3，4 にスコア化した．
不眠症の発現日から転帰日までの間の評価時点で入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，最悪値スコア (4) を補完した．
上記を除き，入眠までの時間のスコアが欠測している場合は，スコア 0 を補完した．また，転帰が回復で転帰日にスコアが欠測している場合もスコア 0 を補完した．

[出典：CTD 用解析 図 2.7.4-06-02，図 2.7.4-06-03]

表 2.7.4.7-10 転帰別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	Outcome	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
全体	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	6 (31.6)	13 (68.4)	18 (100.0)	13 (65.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	2 (10.5)	0	0	1 (5.0)
	Total	8 (42.1)	13 (68.4)	18 (100.0)	14 (70.0)
感染症および寄生虫症	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	5 (26.3)	2 (10.5)	4 (22.2)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	1 (5.3)	2 (10.5)	0	0
	Total	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (22.2)	1 (5.0)
- 鼻咽頭炎	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (22.2)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
	Total	4 (21.1)	2 (10.5)	4 (22.2)	1 (5.0)
代謝および栄養障害	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	8 (42.1)	14 (77.8)	11 (55.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
	Total	1 (5.3)	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)
- 食欲減退	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	8 (42.1)	14 (77.8)	11 (55.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	1 (5.3)	0	0
	Total	0	9 (47.4)	14 (77.8)	11 (55.0)
精神障害	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	2 (10.5)	8 (44.4)	6 (30.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	1 (5.3)	0	0
	Total	0	3 (15.8)	8 (44.4)	6 (30.0)
- 初期不眠症	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	Outcome	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	0	0	0
	Total	0	2 (10.5)	5 (27.8)	5 (25.0)
- 不眠症	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	0	0	0
	Total	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)
神経系障害	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	1 (5.3)	2 (10.5)	8 (44.4)	2 (10.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	1 (5.3)	0	0
	Total	1 (5.3)	3 (15.8)	8 (44.4)	2 (10.0)
- 頭痛	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	1 (5.3)	7 (38.9)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	1 (5.3)	0	0
	Total	0	2 (10.5)	7 (38.9)	1 (5.0)
胃腸障害	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	1 (5.3)	5 (26.3)	5 (27.8)	3 (15.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.0)
	Total	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (20.0)
- 腹痛	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	1 (5.3)	0	1 (5.6)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	1 (5.3)	0	1 (5.0)
	Total	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)
- 悪心	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	0	0	0
	Total	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
- 口内炎	Fatal	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	Outcome	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	2 (10.5)	1 (5.6)	0
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	1 (5.3)	0	0	0
	Total	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	0
- 嘔吐	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	0	0	0
	Total	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
臨床検査	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0
	Total	0	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (5.0)
- 体重減少	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0
	Not determined	0	0	1 (5.6)	0
	Total	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)

本剤全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.5.1j]

表 2.7.4.7-11 転帰別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

器官別大分類 - 基本語	Short term (A3221) 30～70 mg N=33							Long term (A3222, A3231) 30～70 mg N=162						
	Fatal n (%)	Recovered/ resolved with sequelae n (%)	Not recovered /not resolved n (%)	Recovering /resolving n (%)	Recovered /resolved n (%)	Unknown n (%)	Not determined n (%)	Fatal n (%)	Recovered/ resolved with sequelae n (%)	Not recovered /not resolved n (%)	Recovering /resolving n (%)	Recovered /resolved n (%)	Unknown n (%)	Not determined n (%)
全体	0	0	0	0	27 (81.8)	0	1 (3.0)	0	0	16 (9.9)	13 (8.0)	131 (80.9)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	3 (9.1)	0	2 (6.1)	0	0	0	1 (0.6)	102 (63.0)	0	0
- 鼻咽頭炎	0	0	0	0	3 (9.1)	0	2 (6.1)	0	0	0	1 (0.6)	62 (38.3)	0	0
- インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26 (16.0)	0	0
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (7.4)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	23 (69.7)	0	3 (9.1)	0	0	1 (0.6)	0	116 (71.6)	0	0
- 食欲減退	0	0	0	0	23 (69.7)	0	3 (9.1)	0	0	1 (0.6)	0	116 (71.6)	0	0
精神障害	0	0	0	0	12 (36.4)	0	5 (15.2)	0	0	5 (3.1)	3 (1.9)	73 (45.1)	0	0
- 初期不眠症	0	0	0	0	4 (12.1)	0	1 (3.0)	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)	52 (32.1)	0	0
- 不眠症	0	0	0	0	5 (15.2)	0	1 (3.0)	0	0	0	0	8 (4.9)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	13 (39.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	37 (22.8)	0	0
- 頭痛	0	0	0	0	11 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	24 (14.8)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	2 (6.1)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	9 (5.6)	0	0
- 頻脈	0	0	0	0	2 (6.1)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	7 (4.3)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	20 (60.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	54 (33.3)	0	0
- 悪心	0	0	0	0	11 (33.3)	0	0	0	0	0	0	10 (6.2)	0	0
- 腹痛	0	0	0	0	4 (12.1)	0	1 (3.0)	0	0	0	0	16 (9.9)	0	0
- 下痢	0	0	0	0	4 (12.1)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	13 (8.0)	0	0
- 嘔吐	0	0	0	0	6 (18.2)	0	0	0	0	0	0	11 (6.8)	0	0
- 便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	9 (5.6)	0	0
- 口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (5.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2 (6.1)	0	1 (3.0)	0	0	3 (1.9)	0	18 (11.1)	0	0
- 湿疹	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.6)	0	8 (4.9)	0	0
臨床検査	0	0	0	0	4 (12.1)	0	8 (24.2)	0	0	7 (4.3)	7 (4.3)	42 (25.9)	0	0
- 体重減少	0	0	0	0	4 (12.1)	0	5 (15.2)	0	0	6 (3.7)	7 (4.3)	27 (16.7)	0	0

器官別大分類 - 基本語	Short term (A3221) 30～70 mg N=33							Long term (A3222, A3231) 30～70 mg N=162						
	Fatal n (%)	Recovered/ resolved with sequelae n (%)	Not recovered /not resolved n (%)	Recovering /resolving n (%)	Recovered /resolved n (%)	Unknown n (%)	Not determined n (%)	Fatal n (%)	Recovered/ resolved with sequelae n (%)	Not recovered /not resolved n (%)	Recovering /resolving n (%)	Recovered /resolved n (%)	Unknown n (%)	Not determined n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	35 (21.6)	0	0
- 挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	8 (4.9)	0	0

国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-12j]

表 2.7.4.7-12 発現時期別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

器官別大分類 - 基本語	Timing of Onset (week)	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
例数	<=1	19	19	18	20
	>1 to <=2	19	19	17	18
	>2 to <=3	19	19	17	18
	>3 to <=4	19	18	17	18
	>4	3	1	1	4
	Single-blind	19	18	17	17
	Follow-up	0	1	2	4
全体	<=1	2 (10.5)	10 (52.6)	16 (88.9)	9 (45.0)
	>1 to <=2	2 (10.5)	5 (26.3)	6 (35.3)	4 (22.2)
	>2 to <=3	2 (10.5)	3 (15.8)	3 (17.6)	4 (22.2)
	>3 to <=4	1 (5.3)	3 (16.7)	3 (17.6)	3 (16.7)
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	5 (26.3)	2 (11.1)	3 (17.6)	2 (11.8)
	Follow-up	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	<=1	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (11.1)	0
	>1 to <=2	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0
	>2 to <=3	1 (5.3)	0	0	0
	>3 to <=4	0	1 (5.6)	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.9)
	Follow-up	0	0	0	0
- 鼻咽頭炎	<=1	2 (10.5)	0	2 (11.1)	0
	>1 to <=2	0	0	1 (5.9)	0
	>2 to <=3	1 (5.3)	0	0	0
	>3 to <=4	0	1 (5.6)	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
	Follow-up	0	0	0	0
代謝および栄養障害	<=1	0	8 (42.1)	12 (66.7)	8 (40.0)
	>1 to <=2	0	1 (5.3)	2 (11.8)	1 (5.6)
	>2 to <=3	1 (5.3)	0	1 (5.9)	2 (11.1)
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 食欲減退	<=1	0	8 (42.1)	12 (66.7)	8 (40.0)
	>1 to <=2	0	1 (5.3)	2 (11.8)	1 (5.6)
	>2 to <=3	0	0	1 (5.9)	2 (11.1)
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
精神障害	<=1	0	2 (10.5)	7 (38.9)	4 (20.0)
	>1 to <=2	0	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.6)
	>2 to <=3	0	1 (5.3)	0	2 (11.1)
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 初期不眠症	<=1	0	1 (5.3)	4 (22.2)	3 (15.0)

器官別大分類 - 基本語	Timing of Onset (week)	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
	>1 to <=2	0	0	1 (5.9)	0
	>2 to <=3	0	1 (5.3)	0	2 (11.1)
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 不眠症	<=1	0	0	3 (16.7)	1 (5.0)
	>1 to <=2	0	0	0	0
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
神経系障害	<=1	1 (5.3)	2 (10.5)	5 (27.8)	0
	>1 to <=2	0	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.6)
	>2 to <=3	0	0	0	1 (5.6)
	>3 to <=4	0	0	1 (5.9)	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	1 (5.9)	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 頭痛	<=1	0	1 (5.3)	4 (22.2)	0
	>1 to <=2	0	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (5.6)
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	0	1 (5.9)	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	1 (5.9)	0
	Follow-up	0	0	0	0
胃腸障害	<=1	0	4 (21.1)	3 (16.7)	3 (15.0)
	>1 to <=2	0	2 (10.5)	1 (5.9)	0
	>2 to <=3	0	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	>3 to <=4	1 (5.3)	1 (5.6)	0	1 (5.6)
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	2 (10.5)	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 腹痛	<=1	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (10.0)
	>1 to <=2	0	0	0	0
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	1 (5.3)	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 悪心	<=1	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
	>1 to <=2	0	0	0	0
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 口内炎	<=1	0	2 (10.5)	0	0
	>1 to <=2	0	0	1 (5.9)	0
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	0	0	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	1 (5.3)	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	Timing of Onset (week)	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
	Follow-up	0	0	0	0
- 嘔吐	<=1	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0
	>1 to <=2	0	0	0	0
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	0	0	1 (5.6)
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
臨床検査	<=1	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0
	>1 to <=2	0	0	0	1 (5.6)
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	1 (5.6)	1 (5.9)	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0
- 体重減少	<=1	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0
	>1 to <=2	0	0	0	1 (5.6)
	>2 to <=3	0	0	0	0
	>3 to <=4	0	0	1 (5.9)	0
	>4	0	0	0	0
	Single-blind	0	0	0	0
	Follow-up	0	0	0	0

本剤全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-13-02j]

表 2.7.4.7-13 発現時期別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3221：短期)

器官別大分類 - 基本語	Timing of Onset					
	Treatment Phase				Follow-up Phase	Total
	<= 1W N=33 n (%)	1W < to <= 2W N=31 n (%)	2W < to <= 3W N=30 n (%)	3W < to <= 4W N=30 n (%)	N=33 n (%)	N=33 n (%)
全体	27 (81.8)	13 (41.9)	13 (43.3)	7 (23.3)	4 (12.1)	28 (84.8)
心臓障害	1 (3.0)	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.1)
- 頻脈	1 (3.0)	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.1)
胃腸障害	11 (33.3)	4 (12.9)	6 (20.0)	1 (3.3)	0	20 (60.6)
- 悪心	6 (18.2)	3 (9.7)	2 (6.7)	0	0	11 (33.3)
- 嘔吐	4 (12.1)	0	3 (10.0)	0	0	6 (18.2)
- 腹痛	2 (6.1)	2 (6.5)	0	1 (3.3)	0	5 (15.2)
- 下痢	2 (6.1)	0	2 (6.7)	0	0	4 (12.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.1)	0	1 (3.3)	0	1 (3.0)	6 (18.2)
- 倦怠感	1 (3.0)	0	1 (3.3)	0	1 (3.0)	3 (9.1)
- 易刺激性	2 (6.1)	0	0	0	0	2 (6.1)
感染症および寄生虫症	1 (3.0)	2 (6.5)	1 (3.3)	0	2 (6.1)	5 (15.2)
- 鼻咽頭炎	1 (3.0)	2 (6.5)	1 (3.3)	0	2 (6.1)	5 (15.2)
臨床検査	4 (12.1)	2 (6.5)	3 (10.0)	4 (13.3)	0	12 (36.4)
- 体重減少	3 (9.1)	2 (6.5)	3 (10.0)	1 (3.3)	0	9 (27.3)
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (6.1)
- 血圧上昇	1 (3.0)	0	0	1 (3.3)	0	2 (6.1)
代謝および栄養障害	22 (66.7)	4 (12.9)	3 (10.0)	0	0	26 (78.8)
- 食欲減退	22 (66.7)	4 (12.9)	3 (10.0)	0	0	26 (78.8)
神経系障害	9 (27.3)	1 (3.2)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.0)	13 (39.4)
- 頭痛	6 (18.2)	1 (3.2)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.0)	11 (33.3)
- 体位性めまい	1 (3.0)	1 (3.2)	0	0	0	2 (6.1)
- 傾眠	2 (6.1)	0	0	0	0	2 (6.1)
精神障害	11 (33.3)	3 (9.7)	2 (6.7)	0	0	16 (48.5)
- 不眠症	6 (18.2)	0	0	0	0	6 (18.2)
- 初期不眠症	2 (6.1)	3 (9.7)	0	0	0	5 (15.2)
- 激越	1 (3.0)	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.1)
- 爪咬癖	1 (3.0)	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.1)
腎および尿路障害	1 (3.0)	1 (3.2)	0	0	0	2 (6.1)
- 頻尿	1 (3.0)	1 (3.2)	0	0	0	2 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (6.5)	1 (3.3)	0	0	3 (9.1)
- 湿疹	0	1 (3.2)	1 (3.3)	0	0	2 (6.1)

MedDRA Version 16.1 基本語
本剤全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.3.1.9j]

表 2.7.4.7-14　発現時期別の有害事象 (発現率 5%以上) の発現状況 –国内非対照試験 (A3222，A3231：長期)

器官別大分類 - 基本語	長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162 Ongoing from preceding study N=99 n (%)	<=9W N=162 n (%)	>9W to <=17W N=150 n (%)	>17W to <=25W N=144 n (%)	>25W to <=33W N=139 n (%)	>33W to <=41W N=135 n (%)	>41W to <=49W N=129 n (%)	>49W N=127 n (%)	Follow-up N=157 n (%)
全体	34 (34.3)	143 (88.3)	76 (50.7)	53 (36.8)	57 (41.0)	38 (28.1)	35 (27.1)	33 (26.0)	6 (3.8)
感染症および寄生虫症	7 (7.1)	40 (24.7)	31 (20.7)	24 (16.7)	28 (20.1)	16 (11.9)	14 (10.9)	14 (11.0)	4 (2.5)
- 鼻咽頭炎	5 (5.1)	20 (12.3)	16 (10.7)	9 (6.3)	16 (11.5)	6 (4.4)	5 (3.9)	9 (7.1)	2 (1.3)
- インフルエンザ	0	2 (1.2)	2 (1.3)	7 (4.9)	3 (2.2)	3 (2.2)	5 (3.9)	2 (1.6)	2 (1.3)
- 胃腸炎	0	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.2)	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	5 (5.1)	103 (63.6)	12 (8.0)	4 (2.8)	7 (5.0)	4 (3.0)	2 (1.6)	0	0
- 食欲減退	4 (4.0)	103 (63.6)	12 (8.0)	4 (2.8)	7 (5.0)	4 (3.0)	2 (1.6)	0	0
精神障害	7 (7.1)	65 (40.1)	9 (6.0)	6 (4.2)	4 (2.9)	2 (1.5)	4 (3.1)	3 (2.4)	0
- 初期不眠症	1 (1.0)	47 (29.0)	7 (4.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
神経系障害	3 (3.0)	26 (16.0)	5 (3.3)	3 (2.1)	5 (3.6)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (0.6)
- 頭痛	1 (1.0)	16 (9.9)	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
胃腸障害	5 (5.1)	40 (24.7)	8 (5.3)	9 (6.3)	4 (2.9)	3 (2.2)	3 (2.3)	2 (1.6)	0
- 腹痛	3 (3.0)	8 (4.9)	2 (1.3)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
- 下痢	0	11 (6.8)	3 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.8)	0
- 嘔吐	0	6 (3.7)	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0
- 便秘	1 (1.0)	6 (3.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
- 悪心	0	9 (5.6)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
- 口内炎	1 (1.0)	5 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	7 (4.3)	6 (4.0)	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	4 (3.1)	1 (0.8)	0
- 湿疹	1 (1.0)	3 (1.9)	3 (2.0)	0	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
臨床検査	11 (11.1)	20 (12.3)	14 (9.3)	7 (4.9)	3 (2.2)	4 (3.0)	2 (1.6)	4 (3.1)	0
- 体重減少	6 (6.1)	18 (11.1)	11 (7.3)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.0)	14 (8.6)	4 (2.7)	6 (4.2)	6 (4.3)	7 (5.2)	6 (4.7)	4 (3.1)	0
- 挫傷	1 (1.0)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	0

国内長期投与試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-13-01j]

表 2.7.4.7-15 発現時投与量別の有害事象の発現状況 –国内非対照試験 (A3221, A3222, A3231)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162		
	30 mg N=33 n (%)	50 mg N=29 n (%)	70 mg N=21 n (%)	30 mg N=162 n (%)	50 mg N=148 n (%)	70 mg N=96 n (%)
全体	27 (81.8)	16 (55.2)	15 (71.4)	106 (65.4)	103 (69.6)	82 (85.4)
感染症および寄生虫症	1 (3.0)	3 (10.3)	2 (9.5)	33 (20.4)	52 (35.1)	40 (41.7)
- 鼻咽頭炎	1 (3.0)	3 (10.3)	2 (9.5)	20 (12.3)	27 (18.2)	21 (21.9)
- インフルエンザ	0	0	0	3 (1.9)	12 (8.1)	11 (11.5)
- 胃腸炎	0	0	0	1 (0.6)	8 (5.4)	4 (4.2)
- 咽頭炎	0	0	0	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (1.0)
- 上気道感染	0	0	0	4 (2.5)	1 (0.7)	2 (2.1)
- ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.4)	2 (2.1)
- 気管支炎	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- 外耳炎	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (2.1)
- レンサ球菌感染	0	0	0	2 (1.2)	0	1 (1.0)
- 結膜炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	2 (2.1)
- 手足口病	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- 麦粒腫	0	0	0	2 (1.2)	0	0
- 中耳炎	0	0	0	0	0	2 (2.1)
- 副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 扁桃炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- 水痘	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 気管支肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 蓄膿	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- せつ	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- ヘルパンギーナ	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- ムンプス	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 急性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 爪囲炎	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 鼻炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 細菌性膣炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.7)	0
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	0	1 (0.7)	0
- 皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (2.1)
- 貧血	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- リンパ節症	0	0	0	1 (0.6)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)
- 季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	22 (66.7)	4 (13.8)	3 (14.3)	78 (48.1)	35 (23.6)	24 (25.0)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162		
	30 mg N=33 n (%)	50 mg N=29 n (%)	70 mg N=21 n (%)	30 mg N=162 n (%)	50 mg N=148 n (%)	70 mg N=96 n (%)
- 食欲減退	22 (66.7)	4 (13.8)	3 (14.3)	78 (48.1)	35 (23.6)	24 (25.0)
精神障害	11 (33.3)	5 (17.2)	1 (4.8)	43 (26.5)	29 (19.6)	17 (17.7)
- 初期不眠症	2 (6.1)	3 (10.3)	0	33 (20.4)	16 (10.8)	9 (9.4)
- 不眠症	6 (18.2)	0	0	5 (3.1)	2 (1.4)	0
- 易刺激性	2 (6.1)	0	0	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (1.0)
- 爪咬癖	1 (3.0)	1 (3.4)	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- チック	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (2.1)
- 睡眠時驚愕	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.4)	0
- 抜毛癖	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- 激越	0	1 (3.4)	1 (4.8)	0	0	0
- 不安	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 注意力維持の変化	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 中期不眠症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- 睡眠障害	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- 感情不安定	1 (3.0)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 怒り	1 (3.0)	0	0	0	0	0
- 不快気分	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 気分動揺	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 強迫性障害	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 夢遊症	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 自殺念慮	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 抑うつ症状	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 異常行動	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	10 (30.3)	0	5 (23.8)	16 (9.9)	15 (10.1)	12 (12.5)
- 頭痛	7 (21.2)	0	5 (23.8)	11 (6.8)	9 (6.1)	5 (5.2)
- 浮動性めまい	1 (3.0)	0	0	2 (1.2)	2 (1.4)	0
- 体位性めまい	1 (3.0)	0	1 (4.8)	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- 傾眠	2 (6.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 概日リズム睡眠障害	0	0	0	0	0	3 (3.1)
- 鎮静	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)
- 振戦	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (2.1)
- 痙攣	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 肋間神経痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 無表情	0	0	0	1 (0.6)	0	0
眼障害	0	0	1 (4.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (4.2)
- アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.6)	0	3 (3.1)
- 眼瞼炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 霰粒腫	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 結膜出血	0	0	1 (4.8)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (3.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)
- 乗物酔い	1 (3.0)	0	0	0	0	0
- 耳鳴	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 突発難聴	0	0	0	0	0	1 (1.0)
心臓障害	1 (3.0)	0	1 (4.8)	5 (3.1)	3 (2.0)	4 (4.2)
- 頻脈	1 (3.0)	0	1 (4.8)	3 (1.9)	3 (2.0)	4 (4.2)
- 動悸	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.7)	0
血管障害	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.7)	2 (2.1)
- 起立性低血圧	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162		
	30 mg N=33 n (%)	50 mg N=29 n (%)	70 mg N=21 n (%)	30 mg N=162 n (%)	50 mg N=148 n (%)	70 mg N=96 n (%)
- 高血圧	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 内出血	0	0	0	0	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.8)	7 (4.3)	8 (5.4)	10 (10.4)
- アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	2 (1.4)	4 (4.2)
- 上気道の炎症	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.4)	3 (3.1)
- 咳嗽	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)
- 鼻出血	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- 喘息	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- 鼻漏	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)
- アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 喉頭不快感	0	0	1 (4.8)	0	0	0
- 口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 肺痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0
胃腸障害	12 (36.4)	4 (13.8)	6 (28.6)	17 (10.5)	33 (22.3)	14 (14.6)
- 悪心	6 (18.2)	2 (6.9)	3 (14.3)	5 (3.1)	4 (2.7)	2 (2.1)
- 腹痛	2 (6.1)	1 (3.4)	2 (9.5)	7 (4.3)	4 (2.7)	4 (4.2)
- 下痢	3 (9.1)	0	1 (4.8)	2 (1.2)	6 (4.1)	7 (7.3)
- 嘔吐	4 (12.1)	1 (3.4)	2 (9.5)	3 (1.9)	6 (4.1)	2 (2.1)
- 便秘	0	0	0	1 (0.6)	5 (3.4)	3 (3.1)
- 口内炎	0	0	0	2 (1.2)	5 (3.4)	1 (1.0)
- 上腹部痛	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 齲歯	0	0	0	0	0	2 (2.1)
- 腸炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)
- 腹部不快感	1 (3.0)	0	0	0	0	0
- 急性腹症	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 裂肛	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 痔核	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 口腔内不快感	1 (3.0)	0	0	0	0	0
- 軟便	0	0	0	0	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	7 (4.3)	8 (5.4)	7 (7.3)
- 湿疹	1 (3.0)	0	1 (4.8)	3 (1.9)	4 (2.7)	3 (3.1)
- そう痒症	0	1 (3.4)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (1.4)	0
- 発疹	0	1 (3.4)	0	0	1 (0.7)	0
- 蕁麻疹	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 水疱	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 痒疹	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (2.1)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 骨端症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 腱鞘炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	1 (3.0)	1 (3.4)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)
- 頻尿	1 (3.0)	1 (3.4)	0	1 (0.6)	0	0

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162		
	30 mg N=33 n (%)	50 mg N=29 n (%)	70 mg N=21 n (%)	30 mg N=162 n (%)	50 mg N=148 n (%)	70 mg N=96 n (%)
- 遺尿	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 尿失禁	0	0	0	0	1 (0.7)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	1 (1.0)
- 月経過多	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 不規則月経	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 陰部そう痒症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 性器腫脹	0	0	1 (4.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.1)	0	2 (9.5)	8 (4.9)	7 (4.7)	5 (5.2)
- 倦怠感	1 (3.0)	0	2 (9.5)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.0)
- 口渇	1 (3.0)	0	0	2 (1.2)	1 (0.7)	2 (2.1)
- 発熱	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (1.0)
- 疲労	0	0	0	0	3 (2.0)	0
- 胸痛	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 異常感	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 熱感	1 (3.0)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
- 腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.0)
臨床検査	4 (12.1)	5 (17.2)	4 (19.0)	14 (8.6)	23 (15.5)	13 (13.5)
- 体重減少	3 (9.1)	4 (13.8)	2 (9.5)	9 (5.6)	17 (11.5)	8 (8.3)
- 心拍数増加	0	0	0	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.0)
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	4 (2.7)	1 (1.0)
- 血圧上昇	1 (3.0)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	1 (1.0)
- 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 (0.6)	0	2 (2.1)
- 血中ビリルビン増加	0	0	2 (9.5)	0	2 (1.4)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (2.1)
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)
- リンパ球数減少	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (1.0)
- 好中球数増加	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (1.0)
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 血圧低下	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 単球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 好中球数減少	0	0	0	1 (0.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	4 (2.5)	16 (10.8)	18 (18.8)
- 挫傷	0	0	0	1 (0.6)	4 (2.7)	3 (3.1)
- 凍瘡	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (3.1)
- 靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (0.7)	4 (4.2)
- 節足動物刺傷	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (2.1)
- 創傷	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (2.1)
- 熱中症	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (1.0)
- 足骨折	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- 擦過傷	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)
- 足関節部骨折	0	0	0	0	0	2 (2.1)
- 靭帯損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)
- 節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 損傷	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 関節脱臼	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 裂傷	0	0	0	1 (0.6)	0	0
- 歯牙破折	0	0	0	0	0	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	短期 (A3221) 30～70 mg N=33			長期併合 (A3222, A3231) 30～70 mg N=162		
	30 mg N=33 n (%)	50 mg N=29 n (%)	70 mg N=21 n (%)	30 mg N=162 n (%)	50 mg N=148 n (%)	70 mg N=96 n (%)
- 骨亀裂	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 靭帯断裂	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 処置後便秘	0	0	0	0	1 (0.7)	0

国内非対照試験全体で発現率が 5%以上であった基本語について集計した.
国内長期投与試験 (A3222, A3231) の有害事象については, 先行試験 (A3221, A3223) で発現した事象は含まず, 国内長期投与試験期間に発現した事象について集計した.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-14-01j]

表 2.7.4.7-16 臨床検査値の投与前後値及び最終変化量 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

検査項目 (単位)	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
White blood cells (/uL)	プラセボ	19	6856.3	6535.8	-320.5
	30 mg	19	6961.6	6507.4	-454.2
	50 mg	18	6853.3	6540.6	-312.8
	70 mg	20	7543.5	6489.0	-1054.5
Red blood cells (*10^4/uL)	プラセボ	19	487.6	480.1	-7.5
	30 mg	19	468.9	478.3	9.4
	50 mg	18	475.3	496.9	21.6
	70 mg	20	481.7	490.6	8.9
Hemoglobin (g/dL)	プラセボ	19	13.48	13.19	-0.29
	30 mg	19	13.55	13.75	0.19
	50 mg	18	13.32	13.90	0.58
	70 mg	20	13.51	13.83	0.33
Hematocrit (%)	プラセボ	19	39.6	39.00	-0.60
	30 mg	19	39.09	39.74	0.64
	50 mg	18	39.13	40.54	1.41
	70 mg	20	39.59	40.19	0.60
Neutrophils/leukocytes (%)	プラセボ	19	50.38	53.83	3.45
	30 mg	19	49.48	52.24	2.76
	50 mg	18	52.03	51.65	-0.38
	70 mg	20	52.66	54.66	2.00
Eosinophils/leukocytes (%)	プラセボ	19	2.85	3.22	0.36
	30 mg	19	4.71	4.28	-0.43
	50 mg	18	3.71	3.98	0.27
	70 mg	20	3.95	3.95	-0.01
Basophils/leukocytes (%)	プラセボ	19	0.46	0.45	-0.02
	30 mg	19	0.37	0.45	0.07
	50 mg	18	0.48	0.46	-0.02
	70 mg	20	0.57	0.56	-0.01
Lymphocytes/leukocytes (%)	プラセボ	19	41.17	37.26	-3.92
	30 mg	19	39.65	37.95	-1.7
	50 mg	18	37.89	39.34	1.44
	70 mg	20	37.15	35.64	-1.51
Monocytes/leukocytes (%)	プラセボ	19	5.13	5.25	0.12
	30 mg	19	5.63	5.08	-0.54
	50 mg	18	5.83	4.46	-1.37
	70 mg	20	5.53	5.20	-0.33
Platelets (*10^4/uL)	プラセボ	19	32.41	32.22	-0.19
	30 mg	19	30.73	30.55	-0.18
	50 mg	18	29.81	29.96	0.15
	70 mg	20	30.84	29.07	-1.77
Aspartate aminotransferase (IU/L)	プラセボ	19	26.1	26.5	0.4
	30 mg	19	22.9	22.6	-0.3
	50 mg	18	23.3	23.0	-0.3
	70 mg	20	25.7	25.3	-0.5
Alanine aminotransferase (IU/L)	プラセボ	19	16.6	17.9	1.4
	30 mg	19	15	15.7	0.7
	50 mg	18	13.3	12.5	-0.8
	70 mg	20	17.6	15.8	-1.8

検査項目 (単位)	投与群	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
Lactate dehydrogenase (IU/L)	プラセボ	19	230.2	223.7	-6.5
	30 mg	19	208.0	195.8	-12.2
	50 mg	18	215.9	208.8	-7.1
	70 mg	20	229.0	216.9	-12.2
Gamma glutamyl transferase (IU/L)	プラセボ	19	14.2	14.6	0.5
	30 mg	19	14.6	14.9	0.3
	50 mg	18	13.7	14.1	0.4
	70 mg	20	14.8	14.7	-0.1
Alkaline phosphatase (IU/L)	プラセボ	19	814.6	785.9	-28.7
	30 mg	19	755.1	704.5	-50.6
	50 mg	18	675.9	617.3	-58.6
	70 mg	20	934.8	845.2	-89.7
Total bilirubin (mg/dL)	プラセボ	19	0.43	0.42	-0.01
	30 mg	19	0.58	0.62	0.04
	50 mg	18	0.51	0.49	-0.02
	70 mg	20	0.42	0.48	0.06
Protein (g/dL)	プラセボ	19	7.11	6.87	-0.23
	30 mg	19	7.03	7.08	0.06
	50 mg	18	6.92	7.16	0.24
	70 mg	20	7.04	7.17	0.14
Blood urea nitrogen (mg/dL)	プラセボ	19	14.75	14.63	-0.13
	30 mg	19	13.82	13.35	-0.47
	50 mg	18	14.42	13.48	-0.94
	70 mg	20	14.19	13.52	-0.67
Creatinine (mg/dL)	プラセボ	19	0.453	0.447	-0.005
	30 mg	19	0.473	0.49	0.017
	50 mg	18	0.435	0.453	0.018
	70 mg	20	0.451	0.472	0.021
Sodium (mEq/L)	プラセボ	19	139.9	139.5	-0.4
	30 mg	19	139.8	139.7	-0.1
	50 mg	18	139.5	139.5	0.0
	70 mg	20	139.5	138.8	-0.7
Potassium (mEq/L)	プラセボ	19	4.29	4.24	-0.05
	30 mg	19	4.20	4.22	0.02
	50 mg	18	4.23	4.27	0.04
	70 mg	20	4.15	4.18	0.03
Chloride (mEq/L)	プラセボ	19	104.2	103.8	-0.4
	30 mg	19	103.3	103.4	0.2
	50 mg	18	104.2	103.2	-1.0
	70 mg	20	103.6	102.2	-1.4

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.1.1，Table 14.3.4.1.2，Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2]

表 2.7.4.7-17　臨床検査値の投与前後値及び最終変化量 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

検査項目 (単位)	試験	ベースライン		最終評価時 (LOCF)	
		例数	平均値	平均値	ベースラインからの変化量の平均値
White blood cells (/uL)	短期	32	6884.4	6600.0	-284.4
	長期	160	6862.6	6387.4	-475.1
Red blood cells (*10^4/uL)	短期	32	448.6	467.3	18.7
	長期	160	477.0	477.9	1.0
Hemoglobin (g/dL)	短期	32	13.02	13.47	0.45
	長期	160	13.53	13.66	0.14
Hematocrit (%)	短期	32	38.54	39.86	1.33
	長期	160	39.68	40.26	0.58
Neutrophils/leukocytes (%)	短期	32	49.73	53.19	3.47
	長期	160	50.74	53.18	2.44
Eosinophils/leukocytes (%)	短期	32	4.77	4.06	-0.72
	長期	160	4.09	3.55	-0.54
Basophils/leukocytes (%)	短期	32	0.38	0.45	0.07
	長期	160	0.47	0.52	0.05
Lymphocytes/leukocytes (%)	短期	32	39.17	36.19	-2.98
	長期	160	39.02	37.25	-1.77
Monocytes/leukocytes (%)	短期	32	5.95	6.12	0.17
	長期	160	5.62	5.48	-0.14
Platelets (*10^4/uL)	短期	32	27.68	27.64	-0.04
	長期	160	29.78	29.33	-0.46
Aspartate aminotransferase (IU/L)	短期	32	28.2	24.9	-3.3
	長期	160	25.6	23.3	-2.3
Alanine aminotransferase (IU/L)	短期	32	17.4	13.9	-3.5
	長期	160	17.0	15.0	-2.0
Lactate dehydrogenase (IU/L)	短期	32	228.4	210.8	-17.6
	長期	160	220.7	204.1	-16.6
Gamma glutamyl transferase (IU/L)	短期	32	13.2	11.8	-1.3
	長期	160	14.4	14.3	-0.1
Alkaline phosphatase (IU/L)	短期	32	805.2	712.1	-93.1
	長期	160	798.5	668.8	-129.8
Total bilirubin (mg/dL)	短期	32	0.53	0.59	0.07
	長期	160	0.51	0.56	0.06
Protein (g/dL)	短期	32	7.21	7.27	0.06
	長期	160	7.09	6.99	-0.10
Blood urea nitrogen (mg/dL)	短期	32	13.34	13.25	-0.09
	長期	160	13.67	13.19	-0.48
Creatinine (mg/dL)	短期	32	0.468	0.479	0.012
	長期	160	0.480	0.542	0.062
Sodium (mEq/L)	短期	32	140.1	140.5	0.4
	長期	160	139.8	140.1	0.3
Potassium (mEq/L)	短期	32	4.04	4.06	0.03
	長期	160	4.19	4.14	-0.05
Chloride (mEq/L)	短期	32	102.7	103.0	0.3
	長期	160	103.5	103.4	-0.1

安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の両方のデータがある被験者を対象に集計した.

短期：A3221 試験.

長期：A3222 及び A3231 試験の併合．ベースラインは先行試験 (A3221，A3223) 開始時とした.

[出典：CTD 用解析 表 2.7.4-29]

表 2.7.4.7-18 治療期 (二重盲検期) 最終評価時点の D-2-A (治療期用) 調査結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

Parameter	Time Point (Week)	Category	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
Q1：この薬をのむと頭がかるくなって，回転が良くなるような感じがしますか						
	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	1 (5.3)	4 (22.2)	2 (10.0)
		Slight	3 (15.8)	3 (15.8)	1 (5.6)	3 (15.0)
		None	16 (84.2)	15 (78.9)	13 (72.2)	15 (75.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0
		Slight	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0
		None	17 (89.5)	15 (78.9)	15 (83.3)	17 (85.0)
Q2：この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか						
Q2	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	1 (5.6)	0
		Moderate	0	2 (10.5)	0	1 (5.0)
		Slight	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
		None	19 (100.0)	16 (84.2)	16 (88.9)	18 (90.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	1 (5.0)
		Slight	0	2 (10.5)	1 (5.6)	0
		None	19 (100.0)	15 (78.9)	15 (83.3)	16 (80.0)
Q3：この薬をのむと口数やからだの動きが多くなりますか						
Q3	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	1 (5.3)	0	0	0
		None	18 (94.7)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	1 (5.3)	1 (5.6)	0
		Slight	0	0	0	0
		None	19 (100.0)	16 (84.2)	15 (83.3)	17 (85.0)
Q4：この薬をのむと気が大きくなりますか						
Q4	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	1 (5.3)	0	0
		Slight	1 (5.3)	0	0	1 (5.0)
		None	18 (94.7)	18 (94.7)	18 (100.0)	19 (95.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
		None	18 (94.7)	16 (84.2)	16 (88.9)	17 (85.0)
Q5：この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか						
Q5	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	19 (100.0)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)

Parameter	Time Point (Week)	Category	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	19 (100.0)	17 (89.5)	16 (88.9)	17 (85.0)
Q6：この薬がきれる頃いらいらしたり，なんとなく淋しい気持ちになりますか						
Q6	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	2 (10.5)	0	1 (5.6)	0
		None	17 (89.5)	19 (100.0)	17 (94.4)	20 (100.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	2 (10.5)	0	0	1 (5.0)
		None	17 (89.5)	17 (89.5)	16 (88.9)	16 (80.0)
Q7：この薬をずっと続けてのみたいですか						
Q7	Last observation (double-blind period)	Remarkable	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)
		Moderate	2 (10.5)	4 (21.1)	1 (5.6)	1 (5.0)
		Slight	1 (5.3)	3 (15.8)	5 (27.8)	5 (25.0)
		None	15 (78.9)	11 (57.9)	11 (61.1)	13 (65.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
		Moderate	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (11.1)	0
		Slight	2 (10.5)	3 (15.8)	2 (11.1)	4 (20.0)
		None	15 (78.9)	12 (63.2)	12 (66.7)	13 (65.0)
Q8：段々，前程きかなくなったようですか						
Q8	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	1 (5.3)	0	0
		None	19 (100.0)	18 (94.7)	18 (100.0)	20 (100.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	1 (5.3)	0	1 (5.0)
		Moderate	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)
		Slight	0	1 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.0)
		None	19 (100.0)	14 (73.7)	12 (66.7)	14 (70.0)
Q9：この薬をもっと多くのみたいですか						
Q9	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	2 (11.1)	0
		Slight	1 (5.3)	0	2 (11.1)	1 (5.0)
		None	18 (94.7)	19 (100.0)	14 (77.8)	19 (95.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	1 (5.6)	0
		Moderate	0	0	1 (5.6)	0
		Slight	1 (5.3)	0	0	2 (10.0)
		None	18 (94.7)	17 (89.5)	14 (77.8)	15 (75.0)
Q10：この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか						
Q10	Last observation (double-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0

Parameter	Time Point (Week)	Category	Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
		Slight	0	0	0	0
		None	19 (100.0)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)
	Last observation (single-blind period)	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	19 (100.0)	17 (89.5)	16 (88.9)	17 (85.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.7.1]

表 2.7.4.7-19 D-2-B (後観察期) 調査結果 –国内プラセボ対照試験 (A3223)

Parameter	Time Point (Week)	Category	Placebo N=0 n (%)	30 mg N=1 n (%)	50 mg N=2 n (%)	70 mg N=4 n (%)
Q1：あの薬をやめてから，いらいらして落ちつかなくなりました						
Q1	Follow-up	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	1 (25.0)
		None	0	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (75.0)
Q2：あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか						
Q2	Follow-up	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	0	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Q3：あの薬をやめてから嘔気，嘔吐，手足のふるえしびれ，発汗などがみられましたか						
Q3	Follow-up	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	0	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Q4：あの薬を是非又のみたいですか						
Q4	Follow-up	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	0	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Q5：あの薬をやめてから，ひきつけがありましたか						
Q5	Follow-up	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	0	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Q6：あの薬をやめてから，もうろうとしたり，変なものが見えたり聞えたりしましたか						
Q6	Follow-up	Remarkable	0	0	0	0
		Moderate	0	0	0	0
		Slight	0	0	0	0
		None	0	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.7.2]

表 2.7.4.7-20 最終評価時点の D-2-A (治療期用) 調査結果 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

Parameter	Time Point	Category	短期 A3221 本剤 N=33 n (%)	長期 A3222 本剤 N=30 n (%)	長期 A3231 本剤 N=132 n (%)
Q1：この薬をのむと頭がかるくなって，回転が良くなるような感じがしますか					
Q1	Last observation	Remarkable	2 (6.3)	0	0
		Moderate	5 (15.6)	3 (10.0)	3 (2.3)
		Slight	10 (31.3)	7 (23.3)	27 (20.5)
		None	15 (46.9)	20 (66.7)	102 (77.3)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q2：この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか					
Q2	Last observation	Remarkable	0	1 (3.3)	2 (1.5)
		Moderate	0	2 (6.7)	2 (1.5)
		Slight	4 (12.5)	2 (6.7)	10 (7.6)
		None	28 (87.5)	25 (83.3)	118 (89.4)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q3：この薬をのむと口数やからだの動きが多くなりますか					
Q3	Last observation	Remarkable	0	0	0
		Moderate	1 (3.1)	0	1 (0.8)
		Slight	1 (3.1)	1 (3.3)	2 (1.5)
		None	30 (93.8)	29 (96.7)	129 (97.7)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q4：この薬をのむと気が大きくなりますか					
Q4	Last observation	Remarkable	0	0	0
		Moderate	2 (6.3)	1 (3.3)	0
		Slight	0 (0.0)	0	4 (3.0)
		None	30 (93.8)	29 (96.7)	128 (97.0)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q5：この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか					
Q5	Last observation	Remarkable	0	0	0
		Moderate	0	0	0
		Slight	0	0	1 (0.8)
		None	32 (100.0)	30 (100.0)	131 (99.2)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q6：この薬がきれる頃いらいらしたり，なんとなく淋しい気持ちになりますか					
Q6	Last observation	Remarkable	1 (3.1)	0	0
		Moderate	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
		Slight	5 (15.6)	3 (10.0)	4 (3.0)
		None	26 (81.3)	26 (86.7)	127 (96.2)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q7：この薬をずっと続けてのみたいですか					
Q7	Last observation	Remarkable	3 (9.4)	1 (3.3)	10 (7.6)
		Moderate	7 (21.9)	7 (23.3)	10 (7.6)
		Slight	7 (21.9)	4 (13.3)	23 (17.4)
		None	15 (46.9)	18 (60.0)	89 (67.4)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q8：段々，前程きかなくなったようですか					
Q8	Last observation	Remarkable	0	0	0
		Moderate	0	1 (3.3)	2 (1.5)
		Slight	1 (3.1)	4 (13.3)	8 (6.1)
		None	31 (96.9)	25 (83.3)	122 (92.4)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)

Q9：この薬をもっと多くのみたいですか					
Q9	Last observation	Remarkable	0	1 (3.3)	1 (0.8)
		Moderate	1 (3.1)	0	3 (2.3)
		Slight	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (1.5)
		None	31 (96.9)	27 (90.0)	126 (95.5)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)
Q10：この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか					
Q10	Last observation	Remarkable	0	0	0
		Moderate	0	0	0
		Slight	1 (3.1)	0	0
		None	31 (96.9)	30 (100.0)	132 (100.0)
		Total	32 (100.0)	30 (100.0)	132 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.3.4.7.1，5.3.5.2-02 Table 14.3.4.8.1，5.3.5.2-08 Table 14.3.4.7.1]

表 2.7.4.7-21 D-2-B (後観察期) 調査結果 –国内非対照試験 (A3221，A3222，A3231)

Parameter	Time Point (Week)	Category	短期 A3221 本剤 N=33 n (%)	長期 A3222 本剤 N=30 n (%)	長期 A3231 本剤 N=132 n (%)
Q1：あの薬をやめてから，いらいらして落ちつかなくなりました					
Q1	Follow-up	Remarkable	0	3 (10.0)	4 (3.1)
		Moderate	5 (15.2)	3 (10.0)	7 (5.5)
		Slight	6 (18.2)	6 (20.0)	24 (18.9)
		None	22 (66.7)	18 (60.0)	92 (72.4)
		Total	33 (100.0)	30 (100.0)	127 (100.0)
Q2：あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか					
Q2	Follow-up	Remarkable	0	0	0
		Moderate	0	0	0
		Slight	0	2 (6.7)	1 (0.8)
		None	33 (100.0)	28 (93.3)	126 (99.2)
		Total	33 (100.0)	30 (100.0)	127 (100.0)
Q3：あの薬をやめてから嘔気，嘔吐，手足のふるえしびれ，発汗などがみられましたか					
Q3	Follow-up	Remarkable	0	0	0
		Moderate	0	0	0
		Slight	0	1 (3.3)	1 (0.8)
		None	33 (100.0)	29 (96.7)	126 (99.2)
		Total	33 (100.0)	30 (100.0)	127 (100.0)
Q4：あの薬を是非又のみたいですか					
Q4	Follow-up	Remarkable	1 (3.0)	3 (10.0)	13 (10.2)
		Moderate	9 (27.3)	7 (23.3)	5 (3.9)
		Slight	9 (27.3)	5 (16.7)	24 (18.9)
		None	14 (42.4)	15 (50.0)	85 (66.9)
		Total	33 (100.0)	30 (100.0)	127 (100.0)
Q5：あの薬をやめてから，ひきつけがありましたか					
Q5	Follow-up	Remarkable	0	0	0
		Moderate	0	0	0
		Slight	0	0	0
		None	33 (100.0)	30 (100.0)	127 (100.0)
		Total	33 (100.0)	30 (100.0)	127 (100.0)
Q6：あの薬をやめてから，もうろうとしたり，変なものが見えたり聞えたりしましたか					
Q6	Follow-up	Remarkable	0	0	0
		Moderate	0	0	0
		Slight	0	0	1 (0.8)
		None	33 (100.0)	30 (100.0)	126 (99.2)
		Total	33 (100.0)	30 (100.0)	127 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.3.4.7.2，5.3.5.2-02 Table 14.3.4.8.2，5.3.5.2-08 Table 14.3.4.7.2]

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7.1 の参考文献

参考文献なし

2.7.2 の参考文献

1. Rubio-Aliaga I, Daniel H. Peptide transporters and their roles in physiological processes and drug disposition. Xenobiotica 2008; 38: 1022-42.
2. Baggot JD, Davis LE, Neff CA. Extent of plasma protein binding of amphetamine in different species. Biochem Pharmacol 1972; 21: 1813-6.
3. Green CE, LeValley SE, Tyson CA. Comparison of amphetamine metabolism using isolated hepatocytes from five species including human. J Pharmacol Exp Ther 1986; 237: 931-6.
4. Golub M, Costa L, Crofton K, et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of amphetamine and methamphetamine. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 471-584.
5. Walsky RL, Astuccio AV, Obach RS. Evaluation of 227 drugs for in vitro inhibition of cytochrome P450 2B6. J Clin Pharmacol 2006; 46 (12): 1426-38.
6. Tournier N, Chevillard L, Megarbane B, Pirnay S, Scherrmann JM, Declèves X. Interaction of drugs of abuse and maintenance treatments with human P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2). Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13: 905-15.
7. Amphoux A, Vialou V, Drescher E, et al. Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. Neuropharmacology 2006; 50: 941-52.
8. 厚生労働省医薬食品局審査管理課．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)．平成 26 年 7 月 8 日．
9. Chainuvati S, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Kearns GL, Sellers E, et al. Combined phenotypic assessment of cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the “Cooperstown 5+1 cocktail”. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 437-47.
10. Streetman DS, Bleakley JF, Kim JS, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, et al. Combined phenotypic assessment of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase with the “Cooperstown cocktail”. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 375-83.
11. Steiner E, Villen T, Hallberg M, Rane A. Amphetamine secretion in breast milk. European Journal of Clinical Pharmacology 1984; 27: 123-4.
12. Tontodonati M, Fasdelli N, Moscardo E, Giarola A, Dorigatti R. A canine model used to simultaneously assess potential neurobehavioural and cardiovascular effects of candidate drugs. J Pharmacol Toxicol Methods 2007; 56: 265-75.
13. 小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」．小児不整脈の診断・治療ガイドライン．日本小児循環器学会雑誌 2010；Suppl：1-62.
14. Wagner DJ, Sager JE, Duan H, Isoherranen N, Wang J. Interaction and Transport of Methamphetamine and its Primary Metabolites by Organic Cation and Multidrug and Toxin Extrusion Transporters. Drug

Metab Dispos 2017; 45: 770-8.

2.7.3 の参考文献

1. 後藤 太郎，山下 裕史朗，宇佐美 政英，高橋 道宏，齊藤 万比古．小児の生活機能評価のためのツール「子どもの日常生活チェックリスト QCD」の臨床応用の可能性. 小児科臨床 2011；64：99-106.

2.7.4 の参考文献

1. 平成 26 年度国民健康・栄養調査報告 (厚生労働省ホームページ内) 第 12 表
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html
2. 小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌 2010；Suppl：1-62.

2.7.6 の参考文献

参考文献なし

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 6
2.7.6 個々の試験のまとめ 10
2.7.6.1.1 バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験(NRP104.102) 12
2.7.6.1.1.1 試験方法 12
2.7.6.1.1.2 試験成績 15
2.7.6.1.1.3 結論 23
2.7.6.1.2 オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験(SPD489-123) 24
2.7.6.1.2.1 試験方法 24
2.7.6.1.2.2 試験成績 30
2.7.6.1.2.3 結論 39
2.7.6.2.1 健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) 41
2.7.6.2.1.1 試験方法 41
2.7.6.2.1.2 試験成績 47
2.7.6.2.1.3 結論 70
2.7.6.2.2 マスバランス試験 (NRP104.106) 72
2.7.6.2.2.1 試験方法 72
2.7.6.2.2.2 試験成績 74
2.7.6.2.2.3 結論 81
2.7.6.3.1 児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) 83
2.7.6.3.1.1 試験方法 83
2.7.6.3.1.2 試験成績 86
2.7.6.3.1.3 結論 95
2.7.6.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) 97
2.7.6.4.1.1 試験方法 97
2.7.6.4.1.2 試験成績 103
2.7.6.4.1.3 結論 120
2.7.6.5.1 オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113) 121
2.7.6.5.1.1 試験方法 121
2.7.6.5.1.2 試験成績 125
2.7.6.5.1.3 結論 137
2.7.6.5.2 グアンファシンとの薬物相互作用試験 (SPD503-115) 138
2.7.6.5.2.1 試験方法 138
2.7.6.5.2.2 試験成績 143
2.7.6.5.2.3 結論 153
2.7.6.5.3 ベンラファキシンとの薬物相互作用試験 (SPD489-117) 154
2.7.6.5.3.1 試験方法 154
2.7.6.5.3.2 試験成績 158

2.7.6.5.3.3 結論 178
2.7.6.5.4 カクテル基質との薬物相互作用試験 (SPD489-122) 180
2.7.6.5.4.1 試験方法 180
2.7.6.5.4.2 試験成績 185
2.7.6.5.4.3 結論 197
2.7.6.6.1 国内プラセボ対照試験 (A3223) 198
2.7.6.6.1.1 試験方法 198
2.7.6.6.1.2 試験成績 205
2.7.6.6.1.3 結論 228
2.7.6.6.2 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) 229
2.7.6.6.2.1 試験方法 229
2.7.6.6.2.2 試験成績 233
2.7.6.6.2.3 結論 243
2.7.6.6.3 海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301) 244
2.7.6.6.3.1 試験方法 244
2.7.6.6.3.2 試験成績 247
2.7.6.6.3.3 結論 266
2.7.6.6.4 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-305) 267
2.7.6.6.4.1 試験方法 267
2.7.6.6.4.2 試験成績 271
2.7.6.6.4.3 結論 285
2.7.6.6.5 海外第 3 相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311) 286
2.7.6.6.5.1 試験方法 286
2.7.6.6.5.2 試験成績 291
2.7.6.6.5.3 結論 304
2.7.6.6.6 海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317) 306
2.7.6.6.6.1 試験方法 306
2.7.6.6.6.2 試験成績 312
2.7.6.6.6.3 結論 336
2.7.6.6.7 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-325) 338
2.7.6.6.7.1 試験方法 338
2.7.6.6.7.2 試験成績 343
2.7.6.6.7.3 結論 377
2.7.6.6.8 海外第 3 相プラセボ対照試験 (SPD489-326) 378
2.7.6.6.8.1 試験方法 378
2.7.6.6.8.2 試験成績 386
2.7.6.6.8.3 結論 440
2.7.6.6.9 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405) 441

2.7.6.6.9.1 試験方法 441
2.7.6.6.9.2 試験成績 446
2.7.6.6.9.3 結論 466
2.7.6.6.10 海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406) 467
2.7.6.6.10.1 試験方法 467
2.7.6.6.10.2 試験成績 472
2.7.6.6.10.3 結論 493
2.7.6.6.11 国内探索試験 (A3221) 495
2.7.6.6.11.1 試験方法 495
2.7.6.6.11.2 試験成績 500
2.7.6.6.11.3 結論 514
2.7.6.6.12 国内継続長期試験 (A3222) 516
2.7.6.6.12.1 試験方法 516
2.7.6.6.12.2 試験成績 520
2.7.6.6.12.3 結論 535
2.7.6.6.13 国内長期試験 (A3231) 537
2.7.6.6.13.1 試験方法 537
2.7.6.6.13.2 試験成績 546
2.7.6.6.13.3 結論 576
2.7.6.6.14 海外長期試験 (NRP104.302) 577
2.7.6.6.14.1 試験方法 577
2.7.6.6.14.2 試験成績 581
2.7.6.6.14.3 結論 600
2.7.6.6.15 海外継続長期試験 (SPD489-306) 601
2.7.6.6.15.1 試験方法 601
2.7.6.6.15.2 試験成績 604
2.7.6.6.15.3 結論 629
2.7.6.6.16 海外オープンラベル試験 (SPD489-310) 630
2.7.6.6.16.1 試験方法 630
2.7.6.6.16.2 試験成績 633
2.7.6.6.16.3 結論 650
2.7.6.6.17 海外長期試験 (SPD489-404) 651
2.7.6.6.17.1 試験方法 651
2.7.6.6.17.2 試験成績 657
2.7.6.6.17.3 結論 697
2.7.6.7.1 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01) 698
2.7.6.7.1.1 試験方法 698
2.7.6.7.1.2 試験成績 701

2.7.6.7.1.3 結論 712
2.7.6.7.2 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A02) 713
2.7.6.7.2.1 試験方法 713
2.7.6.7.2.2 試験成績 716
2.7.6.7.2.3 結論 728
2.7.6.7.3 薬物嗜好性試験 (NRP104.A03) 729
2.7.6.7.3.1 試験方法 729
2.7.6.7.3.2 試験成績 732
2.7.6.7.3.3 結論 745
2.7.6.7.4 海外成人第 3 相プラセボ対照試験成績 (NRP104.303) 746
2.7.6.7.4.1 試験方法 746
2.7.6.7.4.2 試験成績 748
2.7.6.7.4.3 結論 751

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ADHD RS-IV	attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV	ADHD 評価スケール
Aeu	cumulative amount of the drug excreted in urine	尿中排泄量
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARCI	Addiction Research Center Inventory	—
AS	Amphetamine Scale	—
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-12}	AUC from time zero to 12 hours post dose	投与時から投与 12 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from time zero to 24 hours post dose	投与時から投与 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	AUC extrapolated from time zero to infinity	投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	AUC from time zero to the time point of the last quantifiable plasma concentration after dosing	投与時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
$AUC_{0-\tau}$	AUC over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{Extrap}	extrapolated percent of AUC_{0-inf}	AUC 外挿部分が AUC_{0-inf} に占める割合
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BG	Benzedrine Group	—
BMI	body mass index	—
BPRS-C	Brief Psychiatric Rating Scale for Children	— (簡易精神症状評価尺度-小児用)
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function	実行機能に関する行動評価尺度
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	—

略号	英語	日本語
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CGI-I	clinical global impression of improvement	臨床全般改善度
CGI-S	clinical global impression of severity	臨床全般重症度
CHIP-CE:PRF	Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form	—
C_{last}	last quantifiable plasma concentration	濃度測定可能最終時点の血漿中薬物濃度
CL_D	dialysis clearance, calculated from the arterio- and venous-line concentrations	透析器の動脈ライン及び静脈ラインの薬物濃度から算出される透析クリアランス
CL_{DR}	dialysis clearance, calculated from the drug recovery in dialysate fluid	透析液中の薬物回収量から算出される透析クリアランス
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CPRS-R	Conner's Parent Rating Scale (Revised Short Version)	Conners 評価スケール親用
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
CV%	coefficient of variation	変動係数%
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D-2	Dependency-2	依存性調査票
DRQO	Drug Rating Questionnaire-Observer	—
DRQS	Drug Rating Questionnaire-Subject	—
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition – text revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (改訂版)
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
EESC	Expression and Emotion Scale for Children	—
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Feu	fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
Free T4	free thyroxine	遊離チロキシン
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量

略号	英語	日本語
HBsAg	hepatitis B virus antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HUI-2	Health Utilities Index –Mark 2	—
ITT	intent-to-treat	登録されたすべての集団
LC/MS/MS	liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測補完
LSD	Lysergic Acid Diethylamide	—
MBG	Morphine-Benzedrine Group	—
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
m-ITT	modified intent-to-treat	一部修飾した登録されたすべての集団
MMRM	mixed-effects model repeated measures	反復測定値のデータに対する混合効果モデル
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire	—
NA	not available	不適用
NC	not calculate	算出不能
NRP104	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
OC	observed cases	欠測値を補完しない値
ODV	*O*-desmethylvenlafaxine	*O*-デスメチルベンラファキシン
OTC	over the counter	市販薬
PCAG	Phenobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group Scale	—
PERMP	Permanent Product Measure of Performance (math test)	—
PERMP-AS	PERMP Attempted Score	—
PERMP-CS	PERMP Correct Score	—
PGA	Parent's global assessment	親による子供の全般評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PT	preferred term	基本語
QCD	questionnaire children with difficulties	子どもの日常生活チェックリスト
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT

略号	英語	日本語
QTcB	ECG QT interval corrected for heart rate using Bazett's Formula	Bazett 法による補正 QT (間隔)
QTcF	ECG QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula	Fridericia 法による補正 QT (間隔)
SKAMP	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham Rating Scale	—
SKAMP-AS	SKAMP Attention Scale	—
SKAMP-DS	SKAMP Deportment Scale	—
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD489	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
SPD503	—	Shire 社でのインチュニブの治験薬コード
SVAQ	Street Value Assessment Questionnaire	—
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下の有害事象
TEAQ	Treatment Enjoyment Assessment Questionnaire	—
T_{last}	time of the last quantifiable concentration	濃度測定可能最終時点
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UKU-SERS-Clin	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale – Clinician	— (スカンジナビア精神薬理学会の副作用評価尺度-医師用)
Vz/F	apparent volume of distribution	みかけの終末相分布容積
WFIRS-P	Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent	— (機能評価)
YQOL-R	Youth Quality of Life Instrument – Research Version	—
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示す.

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	資料分類	試験報告書の添付資料番号
バイオアベイラビリティ (BA) 試験					
食事の影響試験	NRP104.102	2.7.6.1.1	バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102)	評価	5.3.1.1-01
食事の影響試験	SPD489-123	2.7.6.1.2	オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験 (SPD489-123)	参考	5.3.1.1-02
健康被験者における薬物動態 (PK) 及び初期忍容性試験					
健康被験者における PK 試験	SPD489-121	2.7.6.2.1	健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121)	評価	5.3.3.1-01
健康被験者における PK 試験	NRP104.106	2.7.6.2.2	マスバランス試験 (NRP104.106)	評価	5.3.3.1-02
患者における PK 及び初期忍容性試験					
患者における PK 試験	NRP104.103	2.7.6.3.1	児童ADHD患者における薬物動態試験 (NRP104.103)	参考	5.3.3.2-01
内因性要因を検討した PK 試験					
内因性要因を検討した PK 試験	SPD489-120	2.7.6.4.1	腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120)	評価	5.3.3.3-01
外因性要因を検討した PK 試験					
薬物相互作用試験	SPD489-113	2.7.6.5.1	オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113)	参考	5.3.3.4-01
薬物相互作用試験	SPD503-115	2.7.6.5.2	グアンファシンとの薬物相互作用試験 (SPD503-115)	参考	5.3.3.4-02
薬物相互作用試験	SPD489-117	2.7.6.5.3	ベンラファキシンとの薬物相互作用試験 (SPD489-117)	参考	5.3.3.4-03
薬物相互作用試験	SPD489-122	2.7.6.5.4	カクテル基質との薬物相互作用試験 (SPD489-122)	参考	5.3.3.4-04
申請する適応症に関する比較対照試験					
患者における有効性・安全性試験	A3223	2.7.6.6.1	国内プラセボ対照試験 (A3223)	評価	5.3.5.1-01
患者における有効性・安全性試験	NRP104.201	2.7.6.6.2	海外第2相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201)	参考	5.3.5.1-02
患者における有効性・安全性試験	NRP104.301	2.7.6.6.3	海外第3相プラセボ対照試験 (NRP104.301)	参考	5.3.5.1-03
患者における有効性・安全性試験	SPD489-305	2.7.6.6.4	海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-305)	参考	5.3.5.1-04
患者における有効性・安全性試験	SPD489-311	2.7.6.6.5	海外第3相プラセボ対照クロスオーバー試験 (SPD489-311)	参考	5.3.5.1-05
患者における有効性・安全性試験	SPD489-317	2.7.6.6.6	海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317)	参考	5.3.5.1-06
患者における有効性・安全性試験	SPD489-325	2.7.6.6.7	海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-325)	参考	5.3.5.1-07
患者における有効性・安全性試験	SPD489-326	2.7.6.6.8	海外第3相プラセボ対照試験 (SPD489-326)	参考	5.3.5.1-08
患者における有効性・安全性試験	SPD489-405	2.7.6.6.9	海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-405)	参考	5.3.5.1-09
患者における有効性・安全性試験	SPD489-406	2.7.6.6.10	海外メチルフェニデート対照試験 (SPD489-406)	参考	5.3.5.1-10

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	資料分類	試験報告書の添付資料番号
非対照試験					
患者における有効性・安全性試験	A3221	2.7.6.6.11	国内探索試験 (A3221)	評価	5.3.5.2-01
患者における有効性・安全性試験	A3222	2.7.6.6.12	国内継続長期試験 (A3222)	評価	5.3.5.2-02
患者における有効性・安全性試験	A3231	2.7.6.6.13	国内長期試験 (A3231)	評価	5.3.5.2-03, 5.3.5.2-08
患者における有効性・安全性試験	NRP104.302	2.7.6.6.14	海外長期試験 (NRP104.302)	参考	5.3.5.2-04
患者における有効性・安全性試験	SPD489-306	2.7.6.6.15	海外継続長期試験 (SPD489-306)	参考	5.3.5.2-05
患者における有効性・安全性試験	SPD489-310	2.7.6.6.16	海外オープンラベル試験 (SPD489-310)	参考	5.3.5.2-06
患者における有効性・安全性試験	SPD489-404	2.7.6.6.17	海外長期試験 (SPD489-404)	参考	5.3.5.2-07
その他の試験					
	NRP104.A01	2.7.6.7.1	薬物嗜好性PK試験 (NRP104.A01)	参考	5.3.5.4-01
	NRP104.A02	2.7.6.7.2	薬物嗜好性PK試験 (NRP104.A02)	参考	5.3.5.4-02
	NRP104.A03	2.7.6.7.3	薬物嗜好性試験 (NRP104.A03)	参考	5.3.5.4-03
申請する適応症以外の患者における有効性・安全性試験	NRP104.303	2.7.6.7.4	海外成人第3 相プラセボ対照試験成績 (NRP104.303)	参考	5.3.5.4-04

2.7.6.1.1 バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験(NRP104.102)

[添付資料 5.3.1.1-01]

2.7.6.1.1.1 試験方法

表 2.7.6.1.1-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.102
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，非盲検，無作為化，3 群 3 期クロスオーバー
目的	主要目的 • 健康成人を対象として，S-877489 70 mg (70 mg カプセル × 1) をカプセルのまま食事と共に又は空腹時に溶液として経口投与した時の *d*-アンフェタミンのバイオアベイラビリティを，空腹時にカプセルのまま経口投与した時と比較して評価する． 副次目的 • 健康成人を対象として，S-877489 70 mg を単回経口投与した時の安全性及び忍容性を評価する．
治験デザイン	本治験は，健康成人を対象として S-877489 70 mg カプセルのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の観点から生物学的同等性を評価する，単一施設，非盲検，単回投与，無作為化，3 群 3 期 6 投与順序クロスオーバー試験であった．各被験者に，S-877489 70 mg (70 mg カプセル × 1) を，空腹時にカプセルのまま単独投与 (以降，空腹時投与)，空腹時にカプセル内容物を溶かした溶液として投与 (以降，溶液投与)，又はカプセルのまま高脂肪食と共に投与 (以降，食後投与) の 3 つの投与法でそれぞれ単回投与した． 本治験は，スクリーニング期及び投与期 3 期 (各期 1 週間) で構成された．治験薬投与開始前のスクリーニング期に被験者の適格性を確認した．スクリーニング Visit 後，適格と判断された被験者は，施設の治験担当者から電話で，全ての適格性基準を満たしたことを伝えられた． 適格性基準を満たした被験者は，治験スケジュールに従って各投与期に来院し，治験薬を投与され，血液検体を採取された． 被験者を投与期 1 の入院時に，6 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けた．投与期 1 に，3 つの投与法 (空腹時投与，溶液投与又は食後投与) のいずれかで S-877489 70 mg を 240 mL の水と共に投与した．投与期 2 及び投与期 3 では，投与されていない投与法で投与した．3 回の治験薬投与日の間には，7 日間のウォッシュアウト期間を設けた．全ての被験者は，各治験薬投与前日の夜から 10 時間絶食し，治験薬投与 4 時間後に決められた食事を摂取した．治験を中止した被験者の補完はしなかった． 被験者は各治験薬投与前日の夕方から投与 24 時間後まで入院し，治験薬投与 48 時間後及び 72 時間後の時点で血液検体採取のために来院することとした．各投与期では，投与 72 時間後まで 7 mL ずつ 17 回の採血を実施した (表 2.7.6.1.1-2 参照)．バリデートされた液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) を用いて血漿中 *d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミン濃度を測定した． 診察 (身長及び体重測定を含む)，バイタルサイン，心電図及び臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査) 並びに尿妊娠検査 (妊娠の可能性のある女性を対象) を，スクリーニング時及び治験終了時に実施した．バイタルサイン，尿妊娠検査及び尿中薬物検査は各投与期の入院時にも実施した (表 2.7.6.1.1-2

	参照). 各投与期の治験薬投与前及び投与 24 時間後の退院前に被験者の健康状態について問診した．治験期間を通して，発現した有害事象を収集した．治験薬最終投与の約 30 日後まで，全ての被験者に対して電話による事後観察を実施し，投与期に発現した重篤な有害事象及び未回復の非重篤な有害事象, 並びに治験完了又は早期中止後に発現した新たな重篤な有害事象について調査した.
主な選択基準	体重が，身長及び Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bureau Tables (1983) による estimated frame size から算出される理想体重の± 15%内である 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女
主な除外基準	• 臨床的に問題となる胃腸障害，腎障害，肝障害，内分泌障害，悪性腫瘍，血液障害，神経障害，精神障害，免疫もしくは肺障害又は心疾患の既往歴がある者．臨床的に問題となる結核，てんかん，糖尿病，精神病性障害，緑内障又は治験責任医師の意見として，被験者の安全性に影響を及ぼす，治験の妥当性に影響するもしくは被験者の治験完了を妨げると判断されたその他の状態の者 • 薬物乱用又はアルコール乱用歴がある者 • あらゆる種類のタバコ製品 (喫煙用タバコ, 噛みタバコ等) を治験開始前 30 日以内に使用した者 • アンフェタミンもしくは類縁化合物に対するアレルギー又は有害反応の既往歴がある者 • 治験開始前 30 日以内に他の臨床試験に参加した者 • 治験開始前 30 日以内に 1 パイント以上の供血をした者 • 治験開始前 7 日以内に血漿成分献血をした者 • 治験開始前 30 日以内に異常なダイエットをした又は食習慣が大幅に変化した者 • 治験開始前 30 日以内又は治験期間中に代謝酵素に影響する薬剤 (バルビツール類，フェノチアジン類，シメチジン等) を使用した者 • 治験開始前 14 日以内又は治験期間中に処方薬を使用した者 (ホルモン含有避妊薬及びホルモン補充療法を除く) • 各投与期前 7 日以内又は各投与期に市販薬を使用した者 • 尿中アルコール検査又は薬物乱用検査で陽性の者
目標症例数	登録例として 18 例
治験薬	S-877489 70 mg カプセル
投与方法	投与期 1 の投与日の朝 (午前 7 時頃) に，割付けられた投与順序に従い，3 つの投与法 (S-877489 70 mg カプセル空腹時投与，カプセル食後投与又は溶液空腹時投与) のいずれかで投与した．投与期 2 及び投与期 3 では，投与日の朝 (投与期 1 とほぼ同じ時刻) に，割付けられた投与順序に従い，投与されていない投与法で投与した. 空腹時投与又は食後投与では，治験薬投与前日の夜から少なくとも 10 時間の絶食後，カプセルを 240 mL の室温の水と共に服薬させた．被験者は S-877489 カプセルの入った薬箱を渡され, 空腹時又は食後にカプセルをそのまま嚥下するよう指導された. 溶液投与では，カプセルを開封して内容物を容器に入れ，30 mL の室温の水に溶かして水溶液とした．被験者は空腹時にまず水溶液を飲み，その後 210 mL の室温の水を飲むこととした.
投与期間	3 日間 (各投与期 1 日間)
評価項目	薬物動態： • 投与時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 ($AUC_{0\text{-last}}$) • 投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-inf}}$) • 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)

	• 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}) 安全性： 有害事象，臨床検査 (血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査)，既往歴，診察，12 誘導心電図及びバイタルサイン
解析方法	薬物動態： 薬物動態パラメータの投与法間の差の評価には，パラメトリックな一般線形モデルを適用した．3 群 3 期クロスオーバーデザインに対して，投与順序，被験者，投与期及び投与法を因子としてモデルに含めた 3 元配置分散分析 (ANOVA) を実施した．投与順序の効果は被験者内要因を用いて検定し，その他の全ての効果はモデルの残差誤差を用いて検定した．帰無仮説は，検討対象のパラメータについて 3 投与法間の差がゼロであることとし，第 1 種過誤を 0.05 として検定した．対立仮説は投与法間の差がゼロでないこととした．2 投与法間の差がゼロとした帰無仮説は，空腹時投与を対照とした Dunnett 検定 (有意水準 0.05) により検定した． カプセル食後投与とかプセル空腹時投与間及び溶液空腹時投与とカプセル空腹時投与間の生物学的同等性の評価には，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の自然対数変換値に対して上記と同じ ANOVA モデルを用いた．幾何最小二乗平均値の比 (食後投与/空腹時投与，溶液投与/空腹時投与) の 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性の判定基準は，90%信頼区間が 80.00%～125.00%の範囲内であることとした． 安全性： 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 7.1 を用いてコード化した．治験薬投与下の有害事象 (TEAE) を基本語別及び器官別大分類別に集計し，各投与法及び全体の発現率を示した．バイタルサインについて，治験薬投与後の各評価時点での治験薬投与前からの変化量を，各投与法内の比較では対応のある t 検定を用いて，投与法間の比較では ANOVA の混合効果モデルを用いて解析した．心電図パラメータ及び臨床検査値を要約した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

実施スケジュールを表 2.7.6.1.1-2 に示す．

表 2.7.6.1.1-2　実施スケジュール

	SCREEN[1]	Check-in -1	Hours Post Dose of Periods 1, 2, and 3																Final Visit /ET[4]
Procedures			0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	24	48	72	
Informed Consent	X																			
Medical History	X																			
Physical Exam (weight/height)	X																			X
Vital Signs	X	X	X[3]		X		X		X				X		X		X	X	X	X
12-lead ECG	X																			X
Clinical Laboratory	X																			X
Urinalysis	X																			X
Serum Pregnancy	X	X																		X
Urine Drug Screen	X	X																		
Telephone Contact	X																			
Check-in (12 hrs pre-dose)		X																		
Overnight fast (10 hrs pre-dose)		X																		
Dosing at 7:00 am			X																	
PK Blood Draw			X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Clinic Confinement		X															X			
Discharge from Unit [2]																	X			
Clinic Return																		X	X	
Concomitant Medications		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
End of Study																				X

1　Prior to Period 1 only, may be done up to 21 days for screening.
2　Check out following completion of 24 hour procedures.
3　Prior to dose.
4　Final Visit is also the 72 hour post dose visit of Study Period 3
ECG = electrocardiogram; ET = early termination; PK = pharmacokinetic.

2.7.6.1.1.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

本治験には，18 例が登録された．18 例全例が無作為に割付けられ，治験薬を少なくとも 1 回投与された．18 例全例が治験を完了した．

(2)　解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬投与の有無に関わらず本治験に登録された全ての被験者とした．無作為割付けされた被験者は，無作為割付けされ，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者とした．PK 集団は，治験薬を投与され，3 期の投与期のうち 2 期を完了し，薬物動態解析に十分な血漿中薬物濃度データが得られた全ての被験者とした．

本治験では，安全性解析対象集団，無作為割付けされた被験者及び PK 集団は，いずれも 18 例であった．

(3)　被験者背景因子

無作為割付けされた被験者の被験者背景因子を表 2.7.6.1.1-3 に示す．

男性が 50.0% (9/18 例), 女性が 50.0% (9/18 例) であった．白人は 61.1% (11/18 例), ヒスパニッ

ク系は 22.2% (4/18 例)，アフリカ系アメリカ人は 11.1% (2/18 例) 及びアジア系アメリカ人は 5.6% (1/18 例) であった．

被験者の年齢の範囲は 18.0～46.0 歳であり，平均年齢 (標準偏差) は 31.6 歳 (8.6 歳) であった．無作為割付けされた被験者 18 例のうち，18～35 歳は 11 例，36～55 歳は 7 例であった．

体重の範囲は 54.5～88.5 kg で，平均体重は 70.4 kg であった．身長の範囲は 159.5～191.0 cm で，平均身長は 173.4 cm であった．

表 2.7.6.1.1-3　被験者背景因子 (無作為割付けされた被験者)

Characteristic	Category/Parameter	Total (N=18)
Race [n (%)]	Caucasian	11 (61.1)
	African American	2 (11.1)
	Hispanic	4 (22.2)
	Asian American	1 (5.6)
Gender [n (%)]	Male	9 (50.0)
	Female	9 (50.0)
Height (cm)	Mean	173.4
	SD	9.2
	Median	174.3
	Min-Max	159.5-191.0
Weight (kg)	Mean	70.4
	SD	10.3
	Median	68.1
	Min-Max	54.5-88.5
Age (years)	Mean	31.6
	SD	8.6
	Median	29.0
	Min-Max	18.0-46.0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table 1.2.1]

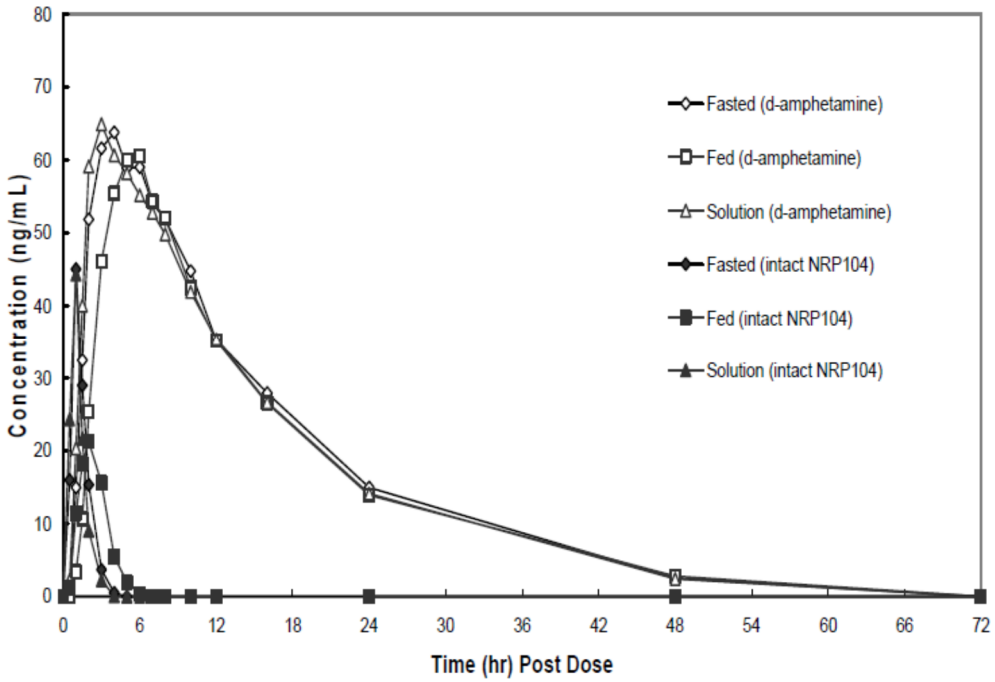
(4)　薬物動態

平均血漿中 *d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.1.1-1 に示す．

平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の最高血漿中濃度到達時間は，カプセル空腹時投与で投与 4 時間後，カプセル食後投与で投与 6 時間後，溶液空腹時投与で投与 3 時間後であった．薬物動態用検体の最終採取時点 (投与 72 時間後) では，血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は全ての被験者で定量下限未満であった．

平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度の最高血漿中濃度到達時間は，カプセル空腹時投与で投与 1 時間後，カプセル食後投与で投与 2 時間後，溶液空腹時投与で投与 1 時間後であった．投与 10 時間後までに，血漿中リスデキサンフェタミン濃度は全ての被験者で定量下限未満となった．

図 2.7.6.1.1-1　平均血漿中 *d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミン濃度-時間推移



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Section 9.4]

(A)　*d*-アンフェタミン

S-877489 を空腹時投与，食後投与又は溶液投与した時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-4 に示す.

$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値 ± 標準偏差）は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 1110 ± 314.2 ng·hr/mL，カプセル食後投与で 1038 ± 238.6 ng·hr/mL 及び溶液空腹時投与で 1074 ± 220.8 ng·hr/mL であった．ANOVA の結果，$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値に投与法間で有意差は認められなかった.

$AUC_{0\text{-}last}$（平均値 ± 標準偏差）は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 1020 ± 319.8 ng·hr/mL，カプセル食後投与で 972 ± 228.3 ng·hr/mL 及び溶液空腹時投与で 1007 ± 223.5 ng·hr/mL であった．ANOVA の結果，$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値に投与法間で有意差は認められなかった.

C_{max} (平均値 ± 標準偏差) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 69.3 ± 14.3 ng/mL，カプセル食後投与で 65.3 ± 13.4 ng/mL 及び溶液空腹時投与で 68.4 ± 14.6 ng/mL であった．ANOVA の結果，C_{max} の平均値に投与法間で有意差は認められなかった.

T_{max} の中央値 (最小値～最大値) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 4.00 時間 (2.00～5.05 時間)，カプセル食後投与で 5.00 時間 (2.00～6.00 時間) 及び溶液空腹時投与で 3.00 時間 (2.00～6.00 時間) であった.

$t_{1/2,z}$ (平均値 ± 標準偏差) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 9.69 ± 1.96 時間，カプセル食後投与で 9.59 ± 1.89 時間及び溶液空腹時投与で 9.37 ± 2.06 時間であった．ANOVA の結果，$t_{1/2,z}$ の平均値に投与法間で有意差は認められなかった.

表 2.7.6.1.1-4 S-877489 をカプセル空腹時投与，カプセル食後投与又は溶液空腹時投与した時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

PK parameters	Measures	S-877489 Fasted	S-877489 Fed	S-877489 Solution
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	N	18	17	17
	Mean	1110	1038	1074
	SD	314.2	238.6	220.8
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	N	18	18	18
	Mean	1020	972	1007
	SD	319.8	228.3	223.5
C_{max} (ng/mL)	N	18	18	18
	Mean	69.3	65.3	68.4
	SD	14.3	13.4	14.6
T_{max} (hr)	N	18	18	18
	Median	4.00	5.00	3.00
	(Min-Max)	(2.00-5.05)	(2.00-6.00)	(2.00-6.00)
$t_{1/2,z}$ (hr)	N	18	17	17
	Mean	9.69	9.59	9.37
	SD	1.96	1.89	2.06

Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table 4, Appendix Section 16.1.9.2.a Table 2.1.7, Table 2.1.8, Table 2.1.9]

d-アンフェタミンの分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.1.1-5 に示す.

$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比 (カプセル食後投与/カプセル空腹時投与及び溶液空腹時投与/カプセル空腹時投与) の 90%信頼区間は全て，生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった．これらの結果から，S-877489 をカプセル空腹時投与，カプセル食後投与及び溶液空腹時投与した時の *d*-アンフェタミンの生物学的同等性が示唆された.

表 2.7.6.1.1-5 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの剤型比較及び食事の影響

PK parameters	Estimates	Fed to Fasted	Solution to Fasted
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	95.93	99.40
	90% CI	90.74-101.41*	94.03-105.09*
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	97.51	101.27
	90% CI	90.65-104.90*	94.14-108.94*
C_{max} (ng/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	94.26	98.57
	90% CI	89.97-98.75*	94.08-103.27*

* Denotes 90% confidence interval fell within the recommended 80.00%-125.00% limits of bioequivalence when analyzed on natural logarithmic scale.

CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table 5]

(B) リスデキサンフェタミン

S-877489 をカプセル空腹時投与，カプセル食後投与又は溶液空腹時投与した時のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-6 に示す.

$AUC_{0\text{-}inf}$ (平均値 ± 標準偏差) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 66.84 ± 23.61 ng·hr/mL，カプセル食後投与で 58.81 ± 15.26 ng·hr/mL 及び溶液空腹時投与で 55.10 ± 16.97 ng·hr/mL であった．ANOVA の結果，$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値に投与法間で有意差は認められなかった.

$AUC_{0\text{-}last}$ (平均値 ± 標準偏差) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 59.47 ± 24.85 ng·hr/mL，カプセル食後投与で 53.68 ± 17.72 ng·hr/mL 及び溶液空腹時投与で 53.07 ± 16.56 ng·hr/mL であった．ANOVA の結果，$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値に投与法間で有意差は認められなかった.

C_{max} (平均値 ± 標準偏差) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 48.0 ± 23.8 ng/mL，カプセル食後投与で 26.2 ± 11.9 ng/mL 及び溶液空腹時投与で 45.6 ± 17.0 ng/mL であった．ANOVA の結果，C_{max} の平均値には投与法間で有意差が認められた ($P < 0.0001$)．Dunnett 検定にて，カプセル食後投与の C_{max} (26.2 ng/mL) とカプセル空腹時投与の C_{max} (48.0 ng/mL) の差が有意であることが示された ($P < 0.05$).

T_{max} の中央値 (最小値～最大値) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 1.00 時間 (1.00～2.00 時間), カプセル食後投与で 2.00 時間 (1.00～3.00 時間) 及び溶液空腹時投与で 1.00 時間 (0.50～1.50 時間) であった.

$t_{1/2,z}$ (平均値 ± 標準偏差) は，S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与で 0.41 ± 0.07 時間，カプセル食後投与で 0.63 ± 0.20 時間及び溶液空腹時投与で 0.44 ± 0.10 時間であった．ANOVA の結果，$t_{1/2,z}$ の平均値には投与法間で有意差が認められた ($P < 0.0001$)．Dunnett 検定にて，カプセル食後投与の $t_{1/2,z}$ とカプセル空腹時投与の $t_{1/2,z}$ の差が有意であることが示された ($P < 0.05$).

表 2.7.6.1.1-6　S-877489 をカプセル空腹時投与，カプセル食後投与又は溶液空腹時投与した時のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

PK parameters	Measures	S-877489 Fasted	S-877489 Fed	S-877489 Solution
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	N	13	16	17
	Mean	66.84	58.81	55.10
	SD	23.61	15.26	16.97
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	N	18	18	18
	Mean	59.47	53.68	53.07
	SD	24.85	17.72	16.56
C_{max} (ng/mL)	N	18	18	18
	Mean*	48.0	26.2	45.6
	SD	23.8	11.9	17.0
T_{max} (hr)	N	18	18	18
	Median	1.00	2.00	1.00
	(Min-Max)	(1.00-2.00)	(1.00-3.00)	(0.50-1.50)
$t_{1/2,z}$ (hr)	N	13	16	17
	Mean*	0.41	0.63	0.44
	SD	0.07	0.20	0.10

*　Differences among the three treatments were highly significant (P<0.0001, ANOVA)

ANOVA = analysis of variance; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table 6，Appendix Section 16.1.9.2.a Table 2.1.10，Table 2.1.11，Table 2.1.12]

リスデキサンフェタミンの分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.1.1-7 に示す.

カプセル食後投与とカプセル空腹時投与の比較では，$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準 (80.00%～125.00%) の範囲内であったが，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} では判定基準の下限を下回った．溶液空腹時投与とカプセル空腹時投与の比較では，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} で判定基準の範囲内であったが，$AUC_{0\text{-}inf}$ では判定基準の下限を下回った. これらの結果から, リスデキサンフェタミンのバイオアベイラビリティは S-877489 のカプセル空腹時投与と溶液空腹時投与で同程度であるが，カプセル空腹時投与とカプセル食後投与ではバイオアベイラビリティが異なることが示唆された.

表 2.7.6.1.1-7　リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータの剤型比較及び食事の影響

PK parameters	Estimates	Fed to Fasted	Solution to Fasted
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	86.66	85.52
	90% CI	76.03-98.79	75.52-96.85
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	93.60	93.87
	90% CI	81.73-107.21*	81.96-107.52*
C_{max} (ng/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	55.82	101.19
	90% CI	47.03-66.26	85.25-120.11*

*　Denotes 90% confidence interval fell within the recommended 80.00%-125.00% limits of bioequivalence when analyzed on natural logarithmic scale.

CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table 7]

(C)　薬物動態パラメータの部分集団解析

体重あたりの用量 (mg/kg) 補正あり又は補正なしでの，性別ごとの *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-8 に示す．本治験では 3 つの投与法で投与されたため，各被験者の薬物動態パラメータの算出には，3 つの投与法の平均値を用いた．

d-アンフェタミンの全身曝露について，体重あたりの用量で補正しなかった場合，AUC は男性と女性間でほぼ同程度で，C_{max} は男性よりも女性で 35.0%高かった．これは女性の方が体重あたりの用量が高かったためと考えられた．AUC 及び C_{max} を体重あたりの用量で補正すると，C_{max} の性別間の差は減少した．

表 2.7.6.1.1-8　体重あたりの用量 (mg/kg) 補正あり又は補正なしでの，性別の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

Sub-Group/PK Parameters		N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
Un-Normalized:	Men	9	1021.23	950.29	57.56
	Women	9	1140.76	1048.87	77.72
Normalized (mg/kg):	Men	9	1140.82	1062.29	63.93
	Women	9	1021.88	938.46	69.30

PK = pharmacokinetic.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table 8]

リスデキサンフェタミンの全身曝露は，男性よりも女性で 29.0%～33.0%高かった．AUC 及び C_{max} を体重あたりの用量で補正すると，これらの性別間の差は減少した．

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

登録された 18 例全例が無作為割付けされ，S-877489 70 mg (70 mg カプセル × 1) を空腹時投与，食後投与及び溶液投与の 3 つの投与法でそれぞれ単回投与された．

(B)　有害事象の要約

3 つの投与法全体で，有害事象は，治験期間中に治験薬を投与された 18 例中 10 例 (55.6%) に 32 件発現した．これらの事象は全て，無作為割付け後に発現した TEAE であった．

TEAE の重症度は，軽度が 25 件，中等度が 7 件であり，高度の TEAE はなかった．

治験薬との因果関係別では，TEAE は，関連なしが 18 例中 5 例 (27.8%) に 8 件，関連あるかもしれないが 5 例 (27.8%) に 6 件，おそらく関連ありが 9 例 (50.0%) に 18 件発現した．

本治験では，死亡例，その他の重篤な有害事象又は治験中止に至った TEAE はなかった．

(C)　有害事象の一覧

被験者全体の 10%超に発現した TEAE を表 2.7.6.1.1-9 に示す．

TEAE の発現率は，S-877489 70 mg 空腹時投与で 44.4% (8/18 例)，食後投与で 22.2% (4/18

例), 溶液投与で 22.2% (4/18 例) であった. 全体で発現率の高かった TEAE は, 頭痛 (22.2%), 動悸 (16.7%), 並びに口内乾燥, 運動過多, 多幸気分及び潮紅 (各 11.1%) であった. これらの有害事象は全て, アンフェタミン製剤投与時によく認められる事象であった.

治験薬との因果関係がおそらく関連ありであった TEAE の発現率は, 空腹時投与で 33.3% (6/18 例), 食後投与で 11.1% (2/18 例), 溶液投与で 22.2% (4/18 例) であった. 治験薬との因果関係がおそらく関連ありであった TEAE のうち, 全体で発現率の高かった TEAE は, 動悸 (16.7%) 並びに口内乾燥, 運動過多, 多幸気分及び潮紅 (各 11.1%) であった.

表 2.7.6.1.1-9 被験者全体の 10%超に発現した TEAE

Preferred Term (MedDRA 7.1)	No. (%) of Subjects Reporting			
	Fasted N=18	Fed N=18	Solution N=18	Any Treatment N=18
Any Events	8 (44.4)	4 (22.2)	4 (22.2)	10 (55.6)
頭痛	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (11.1)	4 (22.2)
動悸	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (16.7)
口内乾燥	1 (5.6)	1 (5.6)	0	2 (11.1)
運動過多	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
多幸気分	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
潮紅	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table 4.2.1, Table 4.2.2]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では, 死亡例又は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 (治験中止に至った有害事象)

治験中止に至った有害事象は認められなかった.

(F) 臨床検査

治験終了時の臨床検査値の平均値は, スクリーニング時と同程度であった. 多くのパラメータで, 治験終了時のベースラインからの平均変化量は小さく, ベースライン値の± 15%の範囲内であった. 治験責任医師が TEAE として報告した, 治験薬投与後の臨床検査の異常値はなかった.

(G) バイタルサイン

収縮期血圧の平均値は, S-877489 70 mg 空腹時投与及び溶液投与では投与 2, 4 及び 12 時間後に, 食後投与では投与 4 時間後に, 投与前と比較して有意な上昇が認められた ($P < 0.01$). 拡張期血圧の平均値は, 空腹時投与の投与 24 時間後に, 投与前と比較して有意な上昇が認められた ($P < 0.01$). 呼吸数の平均値は, いずれの投与法でも投与 2～24 時間後に, 投与前と比較して有意な減少が認められた ($P < 0.01$).

収縮期血圧の投与前からの変化量では, 投与 1 及び 2 時間後に, 投与法間で有意差が認められた ($P < 0.05$). 投与 1 及び 2 時間後の収縮期血圧は投与前と比較して, 溶液投与で 9～

17 mmHg 上昇したのに対し，食後投与では 1～3 mmHg 上昇した．拡張期血圧の投与前からの変化量でも，投与 1 時間後に，投与法間で有意差が認められた (P < 0.05)．投与 1 時間後の拡張期血圧は投与前と比較して，溶液投与で 4 mmHg 上昇したのに対し，食後投与では 3 mmHg 低下した．呼吸数の投与前からの変化量には，いずれの評価時点でも投与法間で有意差は認められなかった (P > 0.05).

(H) 心電図

臨床的に問題となるような心電図の異常所見はなかった．心電図に明らかな傾向は認められなかった.

(I) 診察

スクリーニング時及び治験終了時に全ての被験者で診察を実施した．治験終了時に，診察の異常所見が治験期間中に発現したと治験責任医師に判断された被験者はいなかった.

2.7.6.1.1.3 結論

本治験の結果から，健康成人を対象に S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与，カプセル食後投与又は溶液空腹時投与の 3 つの投与法で単回投与した時の *d*-アンフェタミンの AUC 及び C_{max} の生物学的同等性が示された．*d*-アンフェタミンの T_{max} は溶液空腹時投与及びカプセル空腹時投与では同程度であり，カプセル食後投与ではカプセル空腹時投与と比較して約 1 時間延長した．リスデキサンフェタミンでは，AUC はカプセル食後投与と溶液空腹時投与のいずれもカプセル空腹時投与と同程度であったが，カプセル食後投与ではカプセル空腹時投与と比較して C_{max} が低下し，T_{max} は延長した.

治験薬を投与された 18 例のうち，10 例 (55.6%) が 32 件の TEAE を発現した．TEAE の多くは軽度 (25/32 件) であり，高度の TEAE は発現しなかった．TEAE のうち 75.0%は，治験薬と関連あるかもしれない (6/32 件) 又はおそらく関連あり (18/32 件) と判断された.

TEAE の発現率は，食後投与 [22.2% (4/18 例)] 及び溶液投与 [22.2% (4/18 例)] よりも空腹時投与 [44.4% (8/18 例)] で高かった．発現率が高かった TEAE は，投与法に関わらず頭痛 (被験者全体で 22.2%)，動悸 (16.7%)，並びに口内乾燥，運動過多，多幸気分及び潮紅 (各 11.1%) であった．これらの TEAE は全て，アンフェタミン製剤投与時によく認められる事象であった.

治験薬投与 1～2 時間後の収縮期血圧の投与前からの変化量は，溶液投与で食後投与と比較して有意に 8～14 mmHg 大きかった (P < 0.05).

結論として，18 歳以上 55 歳以下の健康成人に S-877489 70 mg をカプセル空腹時投与，カプセル食後投与又は溶液空腹時投与の 3 つの投与法で単回投与した時，*d*-アンフェタミンの AUC 及び C_{max} のバイオアベイラビリティは生物学的に同等であることが示された．T_{max} は，*d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンのいずれも，カプセル食後投与でカプセル空腹時投与と比較して約 1 時間延長した．本治験で報告された有害事象はアンフェタミン製剤投与時の既知の事象と一致した．いずれの投与法でも忍容性は良好であった.

2.7.6.1.2 オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験(SPD489-123)

[添付資料 5.3.1.1-02]

2.7.6.1.2.1 試験方法

表 2.7.6.1.2-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-123
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，非盲検，無作為化，3 群 3 期クロスオーバー
目的	主要目的 • 健康成人を対象として, S-877489 カプセルの内容物をソフトフード (バニラヨーグルト) 又はオレンジジュースに混ぜて経口投与した時と，S-877489 カプセルをそのまま空腹時に経口投与した時の, リスデキサンフェタミン及びデキストロアンフェタミン (*d*-アンフェタミン) の薬物動態プロファイルを比較する. 副次目的 • 健康成人を対象として，S-877489 カプセルの内容物をソフトフード又はオレンジジュースに混ぜて単回投与した時と，S-877489 カプセルをそのまま空腹時に単回投与した時の安全性及び忍容性を比較する.
治験デザイン	本治験は，健康成人を対象とした単一施設，非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー試験であった．本治験は，スクリーニング期，投与期 3 期 (各期の間に 7 日間のウォッシュアウト期を設定) 及び電話による事後観察で構成された．スクリーニング期 (治験薬初回投与前 28 日以内) に被験者の適格性を判断し，投与期 1 の Day −1 に被験者が実施医療機関に入院する際に，適格性を確認した．被験者は各投与期の Day −1 に実施医療機関に入院し，Day 5 の全ての評価を完了した後に退院した. 投与期 1 の Day 1 に，被験者を 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けた．投与法 A，B 及び C を以下に示す. 投与法 A：S-877489 70 mg 1 カプセルの内容物をオレンジジュースに混ぜて投与 投与法 B：S-877489 70 mg 1 カプセルの内容物をバニラヨーグルトに混ぜて投与 投与法 C (対照)：S-877489 70 mg 1 カプセルをカプセルのまま空腹時に投与 薬物動態用血液検体は，各投与期の治験薬投与 96 時間後まで採取した. 投与法 A 又は投与法 B で治験薬を投与した場合には，治験薬の味の好みを，投与直後にリッカート尺度を用いて 5 段階で評価した. 治験薬最終投与 7 ± 2 日後に電話による事後観察を実施し，持続中又は新たに発現した有害事象，重篤な有害事象及び退院後に使用した併用薬について調査した.
選択基準	1. 同意取得時に 18 歳以上 55 歳以下の者. 同意取得日は，スクリーニング期の開始日とした (本基準は初回のスクリーニング Visit でのみ評価). 2. 治験実施計画書で規定した適切な避妊要件を全て遵守する意思のある, 以下の者 – 男性，又は, – 妊娠しておらず，授乳中でない女性 – 分娩後 90 日以上経過している又は未経産の女性 3. 「健康である」と判断された者．健康な状態とは，既往歴及び手術歴の詳細並びにバイタルサイン，12 誘導心電図，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査を含む診察を全て実施した結果から, 活動性又は慢性の疾患がな

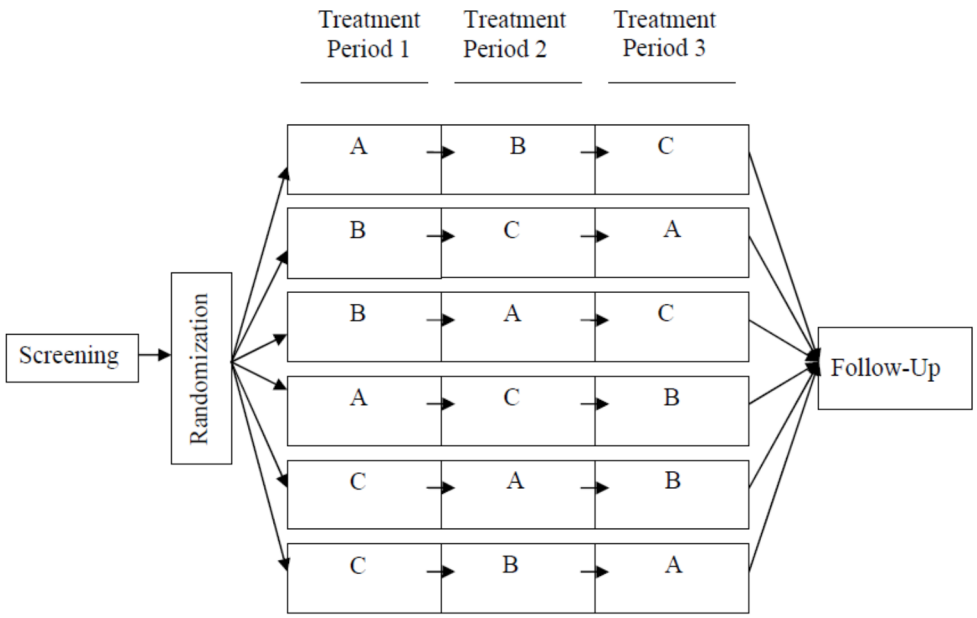
	いことが明らかな状態とした. 4. 治験手順及び制限事項を全て遵守するための理解力, 能力及び意思がある者 5. 治験に参加するために ICH GCP ガイドライン E6 (1996) 及び適用される規定に従い，自ら署名し日付を記入した同意書を提出することが可能な者 6. Body mass index (BMI) が 18.5 以上 30.0 以下の者 (本基準は初回スクリーニング Visit でのみ評価) 7. スクリーニング Visit 及び投与期 1 の Day −1 のヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上である者 8. 治験の規定に従い，治験薬を嚥下できる者
除外基準	1. 治験薬の作用, 吸収もしくは代謝に影響を及ぼす, 又は医学的検査もしくは臨床検査値の評価に影響を及ぼす可能性がある合併症 (再発を含む) (心疾患，腎障害，肝障害，胃腸障害，悪性腫瘍及びその他の疾患) がある者 2. 合併症又は関連する既往歴として, 身体的もしくは精神的疾患, 治療を要する医学的障害, 被験者が治験の要求事項を完全に遵守するもしくは治験を完了することが困難となる医学的障害, 又は治験薬投与もしくは治験手順により過度のリスクが生じる症状がある者 3. 治験薬初回投与前 2 週間以内に重要な疾患があると治験責任医師が判断した者 4. 治験責任医師により評価された重要な不安症状, 緊張又は激越の既往歴がある者 5. 緑内障と診断されている又はその既往歴がある者 6. 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者 7. 心臓の器質的異常，失神，心臓伝導障害，運動による心イベントもしくは臨床的に問題となる徐脈と診断されている又は既往歴がある者 8. 症候性心血管疾患，進行性動脈硬化症，心臓の器質的異常，心筋症，重篤な心調律異常，冠動脈疾患，一過性脳虚血性発作もしくは脳卒中の既往歴又は中枢刺激薬の交感神経様作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある者 9. コントロールされたもしくはコントロール不良な高血圧の既往歴がある者又は安静時仰臥位収縮期血圧が 139 mmHg 超もしくは拡張期血圧が 89 mmHg 超の者 10. 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 11. 自殺のリスクがある，自殺企図の既往歴がある，又は自殺念慮があるもしくはその既往歴がある者 12. あらゆる薬剤 (処方薬，市販薬，ハーブ又はホメオパシー療法を含む) を使用中 (治験薬初回投与前 14 日以内) の者．ただし，ホルモン補充療法及びホルモン含有避妊薬を除く. 13. 治験薬の代謝に関連するシトクロム P450 (CYP) を阻害又は誘導する薬剤を，治験薬初回投与前 14 日以内に使用した者 14. 治験薬, 類縁化合物又はあらゆる表記された成分に対し不耐性又は過敏症がある (又はその疑いがある) 者 15. オレンジジュース又はバニラヨーグルトに対し不耐性又は過敏症がある (又はその疑いがある) 者 16. 1 年以内にアルコール又はその他の物質の乱用歴がある者 17. スクリーニング Visit 又は投与期 1 の Day −1 に, アルコール又は薬物乱用検査が陽性の者 18. 男性で 3 単位/日超, 女性で 2 単位/日超のアルコールを摂取する者 [アルコール 1 単位 = ビール 1 杯 = ワイン 1 杯 (5 オンス) = 蒸留酒 1 杯 (1.5 オンス) = アルコール 0.75 オンス]

	19. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体, B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 又は C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体検査で陽性の者 20. あらゆる種類のタバコ製品 (喫煙用タバコ，噛みタバコ等) 又はその他ニコチン含有製品 (ガム，パッチ等) を治験薬初回投与前 30 日以内に使用した者 21. 2 単位/日超のカフェインを摂取する習慣がある, カフェインの摂取中断による頭痛を経験したことがある又はカフェイン摂取中断による頭痛の既往歴がある者 (カフェイン 1 単位は以下のものに含まれる：6 オンスのコーヒー 1 杯，12 オンスのコーラ 2 缶，12 オンスの紅茶 1 杯，1 オンスのチョコレートバー3 本．ただし，脱カフェイン処理をしたコーヒー，紅茶又はコーラはカフェインを含まないとする) 22. 治験薬初回投与前 60 日以内に供血 [全血又は成分献血 (血漿又は血小板等)] をした者 23. 他の治験薬を治験薬初回投与前 30 日以内に使用した又は他の薬剤もしくはワクチンの臨床試験に参加中の者 24. 治験薬初回投与前 30 日以内に食習慣が大幅に変化したと治験責任医師が判断した者 25. 治験中, 決められた食事及び食事スケジュールに従うことができない又は絶食することができない者 26. 既に本治験で，スクリーニング不適格となった，割付けられた，参加した又は登録された者
目標症例数	無作為割付け例として約 30 例，完了例として 24 例
治験薬	S-877489 70 mg カプセル
投与方法	無作為に割付けた投与順序に従い，各投与期の Day 1 に治験薬を経口投与した．被験者は治験薬投与前日の夜 (治験薬投与約 10 時間前) から治験薬投与 4 時間後まで絶食し, 治験薬投与 4 時間前から治験薬投与 2 時間後まで水分摂取を制限した．いずれの治験薬も，3 分間以内に服薬し終えることとした． 治験薬は以下の 3 つの投与法で投与した． 投与法 A (以降，オレンジジュース混合投与)： S-877489 70 mg カプセルを開封し，その内容物を約 120 mL の市販の果肉なしオレンジジュースに混ぜて空腹時に投与した. 空になったゼラチンカプセルは処分した．オレンジジュースは全量摂取するよう被験者に指導した． 投与法 B (以降，ヨーグルト混合投与)： S-877489 70 mg カプセルを開封し，その内容物を約 120 mL の市販のバニラヨーグルトに混ぜて空腹時に投与した．空になったゼラチンカプセルは処分した．バニラヨーグルトは全量摂取するよう被験者に指導した． 投与法 C (以降，カプセル空腹時投与)： S-877489 70 mg カプセルをそのまま，240 mL の室温の水と共に空腹時に投与した． 被験者が治験薬投与後 4 時間以内に横になることを禁じた．
投与期間	3 日間 (各投与法 1 日間)
評価項目	薬物動態： リスデキサンフェタミン又は *d*-アンフェタミンの各血漿中濃度データについてノンコンパートメント解析法を用い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}) • 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) • 投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) • 投与時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 ($AUC_{0\text{-}last}$) • 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)

	• 終末相消失速度定数 (λ_z) • みかけの全身クリアランス (CL/F) • みかけの終末相分布容積 (V_z/F) 安全性： 有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査 (血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査) 及び診察 その他： 5 段階のリッカート尺度を用いた治験薬の味の評価 (オレンジジュース混合投与時及びヨーグルト混合投与時のみ)
解析方法	安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に少なくとも 1 回安全性を評価された全ての被験者とした．薬物動態解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち薬物動態のデータが十分かつ評価可能と判断された全ての被験者とした． 薬物動態： 薬物動態パラメータの対数変換値について，投与順序，投与法及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析モデルを用いて，3 つの投与法間で比較した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の点推定値及びその 90%信頼区間を求め，オレンジジュース混合投与とカプセル空腹時投与間及びヨーグルト混合投与とカプセル空腹時投与間のバイオアベイラビリティを評価した．薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内であった場合，2 つの投与法は生物学的に同等であると判断し，2 つの投与法間に差があると仮定した帰無仮説を棄却した．90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲外であった場合には，2 つの投与法間に差があると判断し，幾何最小二乗平均値の比の推定値及びその信頼区間の臨床的意義を評価した． 投与法ごとに，全ての薬物動態パラメータの記述統計量 (観測数，平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最大値，最小値及び幾何平均値) を算出した．規定の採血時間での血漿中薬物濃度は，記述統計量を用いて要約した． 安全性： 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 16.0 を用いてコード化した．安全性の評価項目 [治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度，臨床検査，バイタルサイン及び心電図] は，適切な記述統計量を用いて要約した． その他： 5 段階のリッカート尺度による治験薬の味の評価について，投与法ごとに各段階の回答例数及びその割合を示した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.1.2-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.1.2-2 に示す．

図 2.7.6.1.2-1 治験デザイン



Note: There was a 7-day washout between doses of investigational product.
Treatment A: One S-877489 70 mg capsule emptied into orange juice.
Treatment B: One S-877489 70 mg capsule emptied into vanilla yogurt.
Treatment C: One S-877489 70 mg capsule administered under fasted conditions.
Follow-up telephone call was completed 7 ± 2 days after last dose of investigational product.

表 2.7.6.1.2-2 実施スケジュール

Period	Screening	Treatment Periods 1, 2 and 3[a]						Follow-up[b]
Study Day	–28 to -02	-1	1	2	3	4	5	
Informed consent	X							
Inclusion/exclusion criteria	X	X[d]						
Demography and medical/medication history	X							
Physical examination[c]	X	X					X	
Randomization			X[d]					
Supine vital signs (blood pressure, pulse)[c]	X	X	X	X	X	X	X	
Height and weight	X							
12-lead ECG[c]	X	X	X				X	
Biochemistry, hematology and urinalysis[c]	X	X					X	
HIV, HBsAg and HCV antibodies	X							
Serum pregnancy test[c]	X	X					X	
Urine drug and alcohol screening	X	X						
Investigational product administration			X					
Likert scale			X[e]					
Pharmacokinetic blood sampling			X	X	X	X	X	
In-house confinement		X	X	X	X	X	X	
AEs/SAEs[c]	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication[c]	X	X	X	X	X	X	X	X

a There was a 7-day washout between each dose of investigational product.
b A follow-up telephone call was completed 7 ± 2 days after the last dose of investigational product.
c In the event a subject was discontinued from the study, every attempt was made to complete these assessments.
d Treatment Period 1 only.
e Likert scale was administered immediately after the subject completed ingesting Treatments A and B.
AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; SAE = serious adverse event.

2.7.6.1.2.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には，30 例が登録された．30 例全例が無作為割付けされ，治験薬を少なくとも 1 回投与された．

治験を中止した被験者は，1 例 (被験者 ID [redacted]) であった．当該被験者は，投与期 3 に S-877489 70 mg カプセルの内容物をオレンジジュースに混ぜて投与された翌日，被験者の申し出により治験を中止した．当該被験者に有害事象は発現しなかった．

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団はいずれも，30 例であった．

(3) 被験者背景因子

安全性解析対象集団の被験者背景因子を表 2.7.6.1.2-3 に示す．

年齢の中央値は 40.0 歳 (範囲 : 18～53 歳) で，被験者の多くは男性 (73.3%) で，白人 (90.0%) であり，ヒスパニック系又はラテン系 (60.0%) であった．体重 (平均値 ± 標準偏差) は 77.31 ± 12.093 kg，BMI (平均値 ± 標準偏差) は 26.8 ± 2.94 であった．

表 2.7.6.1.2-3 被験者背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristic	Statistic	Total Subjects (N=30)
Age (years)	Mean (SD)	37.6 (10.07)
	Median	40.0
	Min-Max	18-53
Sex		
Male	n (%)	22 (73.3)
Female	n (%)	8 (26.7)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	18 (60.0)
Non-Hispanic or Latino	n (%)	12 (40.0)
Race		
White	n (%)	27 (90.0)
Black or African-American	n (%)	3 (10.0)
Weight (kg)	Mean (SD)	77.31 (12.093)
	Median	73.25
	Min-Max	60.0-105.0
Height (cm)	Mean (SD)	169.8 (9.46)
	Median	168.5
	Min-Max	153-188
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.8 (2.94)
	Median	27.8
	Min-Max	21.4-30.0

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

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 5]

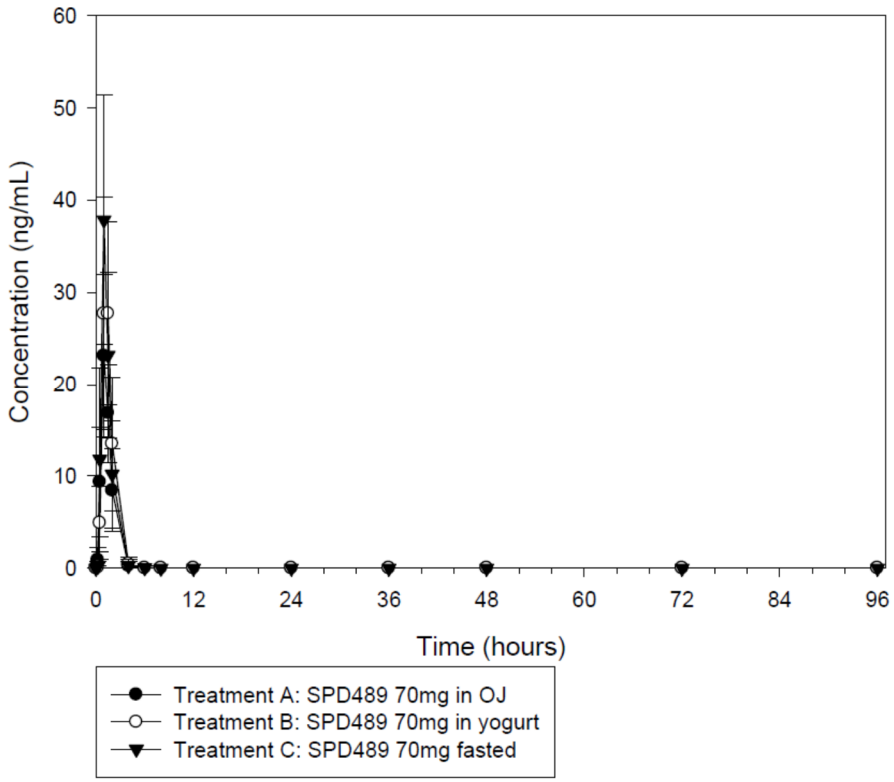
(4)　薬物動態

(A)　リスデキサンフェタミン

S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与における投与 0～96 時間後の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.1.2-2 に，投与 0～4 時間後の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.1.2-3 に示す．

血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移の形状は，3 つの投与法間で概ね同様であった．平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は S-877489 投与 1 時間後にピーク濃度に達し，いずれの投与法でも投与 4 時間後に定量下限近くまで低下した．S-877489 投与 1 時間後の血漿中リスデキサンフェタミン濃度 (平均値 ± 標準偏差) は，オレンジジュース混合投与 (23.1 ± 8.9 ng/mL) 又はヨーグルト混合投与 (27.7 ± 12.6 ng/mL) よりもカプセル空腹時投与 (37.9 ± 13.5 ng/mL) で高かった．

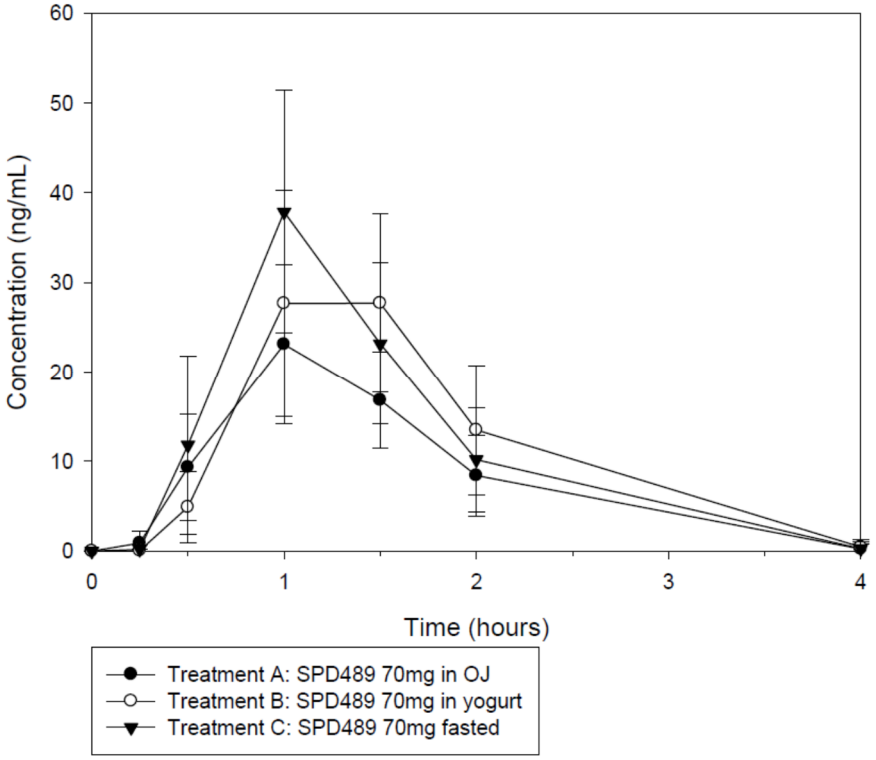
図 2.7.6.1.2-2　S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後の平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移



OJ = orange juice; SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Figure 2]

図 2.7.6.1.2-3　S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後の平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移 (投与 0～4 時間後)



OJ = orange juice; SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Figure 3]

S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-4 に示す．

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，いずれもカプセル空腹時投与で最も高く，オレンジジュース混合投与で最も低かった．$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値はオレンジジュース混合投与で最も低く，カプセル空腹時投与とヨーグルト混合投与では同程度であった．$t_{1/2,z}$ の平均値及び T_{max} の中央値は投与法間で同程度であった．

CL/F の平均値は，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与よりもオレンジジュース混合投与で高かった．

表 2.7.6.1.2-4　S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

		Treatment Group		
Pharmacokinetic Parameter	Statistic	S-877489 70 mg in Orange Juice (Trt A)	S-877489 70 mg in Yogurt (Trt B)	S-877489 70 mg Intact Capsule (Trt C)
C_{max} (ng/mL)	n	30	30	30
	Mean (SD)	24.5 (7.48)	32.2 (11.46)	38.5 (13.07)
	Min-Max	13.4-47.5	13.6-67.1	17.7-78.5
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	n	30	30	30
	Mean (SD)	27.0 (7.8)	36.0 (14.2)	38.3 (12.3)
	Min-Max	12.2-44.8	13.6-70.5	19.6-76.1
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	n	22	17	24
	Mean (SD)	33.3 (9.7)	46.4 (15.4)	43.8 (15.0)
	Min-Max	13.2-49.2	29.9-84.2	20.9-83.1
$t_{1/2,z}$ (hr)	n	22	17	24
	Mean (SD)	0.54 (0.16)	0.57 (0.15)	0.52 (0.22)
	Min-Max	0.32-0.82	0.42-1.08	0.30-1.13
T_{max} (hr)	n	30	30	30
	Median	1	1.5	1
	Min-Max	1-2	1-1.5	1-2
CL/F (L/hr)	n	22	17	24
	Mean (SD)	2334.6 (894.0)	1650.1 (472.2)	1770.2 (568.5)
	Min-Max	1421-5286	831-2339	843-3345

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; Trt = treatment.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 7，Table 2.1.3]

投与法間のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.1.2-5 に示す．

オレンジジュース混合投与/カプセル空腹時投与では，$AUC_{0\text{-inf}}$，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は全て，生物学的同等性の判定基準 0.80～1.25 の下限を下回った．ヨーグルト混合投与/カプセル空腹時投与では，$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は判定基準の範囲内であったが，C_{max} の比の 90%信頼区間の下限は判定基準の範囲を下回った．

表 2.7.6.1.2-5　投与法間のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータの比較

Parameter	S-877489 70 mg in Orange Juice (Trt A)	S-877489 70 mg in Yogurt (Trt B)	S-877489 70 mg Intact Capsule (Trt C)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)			
Geometric least squares means	30.33	42.38	42.39
Ratio of geometric least squares means (Trt A or Trt B:Trt C)	0.716	1.000	NA
90% CI	0.647, 0.792	0.896, 1.116	NA
P-value	<0.0001	0.9973	NA
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)			
Geometric least squares means	25.88	33.54	36.55
Ratio of geometric least squares means (Trt A or Trt B:Trt C)	0.708	0.918	NA
90% CI	0.655, 0.766	0.849, 0.992	NA
P-value	<0.0001	0.0716	NA

Parameter	S-877489 70 mg in Orange Juice (Trt A)	S-877489 70 mg in Yogurt (Trt B)	S-877489 70 mg Intact Capsule (Trt C)
C_{max} (ng/mL)			
Geometric least squares means	23.46	30.30	36.59
Ratio of geometric least squares means (Trt A or Trt B:Trt C)	0.641	0.828	NA
90% CI	0.582, 0.707	0.752, 0.912	NA
P-value	<0.0001	0.0019	NA

Note: Exponentiated least squares means and CIs are from an analysis of variance on natural log-transformed data.
CI = confidence interval; NA = Not applicable; Trt = treatment.

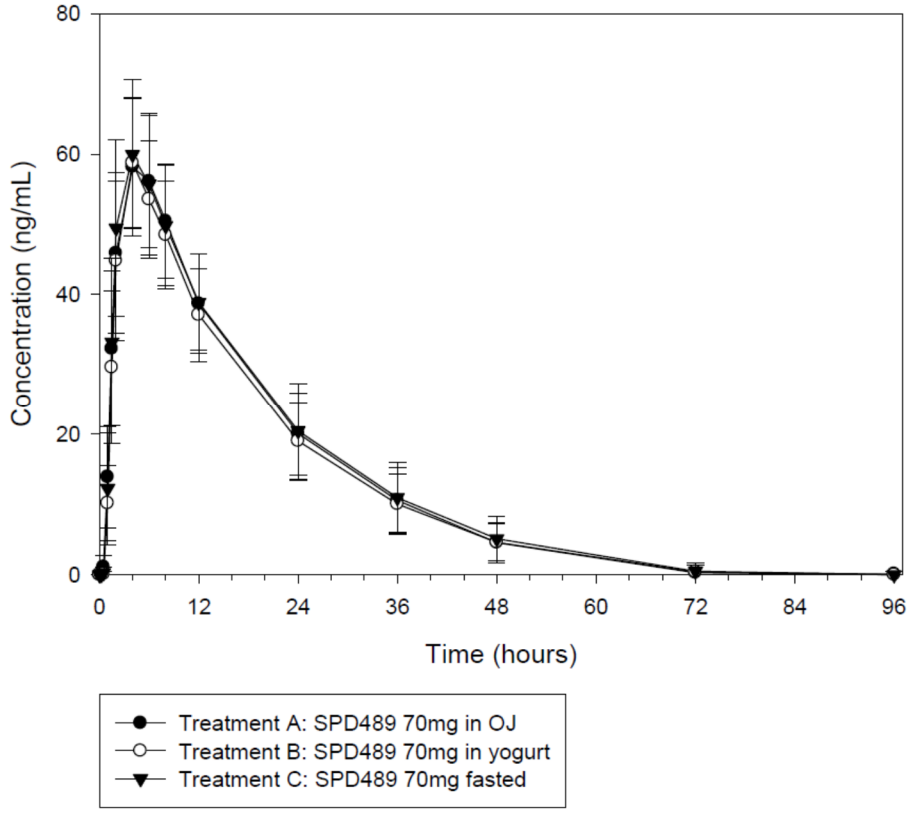
[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 8]

(B)　*d*-アンフェタミン

S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.1.2-4 に示す．

血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移の形状は，3 つの投与法間で同様であった．平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は S-877489 投与 4 時間後にピーク濃度に達し，投与 72 時間後に定量下限近くまで低下した．

図 2.7.6.1.2-4　S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後の平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



OJ = orange juice; SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Figure 7]

S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-6 に示す.

C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び CL/F の平均値は，投与法間で同程度であった．$AUC_{0\text{-}inf}$ (平均値 ± 標準偏差) は，オレンジジュース混合投与 (1230.9 ± 291.7 ng·hr/mL) 及びカプセル空腹時投与 (1252.4 ± 315.3 ng·hr/mL) よりもヨーグルト混合投与 (1180.4 ± 275.6 ng·hr/mL) でわずかに低かった．$t_{1/2,z}$ の平均値及び T_{max} の中央値は投与法間で同程度であった.

表 2.7.6.1.2-6　S-877489 のオレンジジュース混合投与，ヨーグルト混合投与又はカプセル空腹時投与後の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

		Treatment Group		
Pharmacokinetic Parameter	Statistic	S-877489 70 mg in Orange Juice (Trt A)	S-877489 70 mg in Yogurt (Trt B)	S-877489 70 mg Intact Capsule (Trt C)
C_{max} (ng/mL)	n	30	30	30
	Mean (SD)	59.1 (9.47)	59.0 (9.28)	61.0 (10.81)
	Min-Max	34.8-78.7	36.5-80.1	38.8-79.7
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	n	30	30	30
	Mean (SD)	1140.9 (274.1)	1110.1 (252.9)	1180.2 (295.1)
	Min-Max	699-2114	592-1885	729-2152
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	n	30	30	30
	Mean (SD)	1230.9 (291.7)	1180.4 (275.6)	1252.4 (315.3)
	Min-Max	740-2179	613-1978	761-2250
$t_{1/2,z}$ (hr)	n	30	30	30
	Mean (SD)	11.6 (2.4)	11.7 (2.2)	11.6 (2.2)
	Min-Max	6.98-19.16	7.21-16.97	7.44-15.35
T_{max} (hr)	n	30	30	30
	Median	4	4	4
	Min-Max	4-8	4-6	2-6
CL/F (L/hr)	n	30	30	30
	Mean (SD)	59.9 (13.86)	62.7 (15.86)	59.3 (14.52)
	Min-Max	32.1-94.6	35.4-114.1	31.1-92.0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; Trt = treatment.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 9，Table 2.1.4]

投与法間の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.1.2-7 に示す.

$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，オレンジジュース混合投与/カプセル空腹時投与，及びヨーグルト混合投与/カプセル空腹時投与のいずれも，全て生物学的同等性の判定基準 0.80～1.25 の範囲内であった.

表 2.7.6.1.2-7　投与法間の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの比較

Parameter	S-877489 70 mg in Orange Juice (Trt A)	S-877489 70 mg in Yogurt (Trt B)	S-877489 70 mg Intact Capsule (Trt C)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)			
Geometric least squares means	1200	1149	1216
Ratio of geometric least squares means (Trt A or Trt B:Trt C)	0.986	0.945	NA
90% CI	0.955, 1.019	0.915, 0.976	NA
P-value	0.4867	0.0054	NA
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)			
Geometric least squares means	1112	1083	1147
Ratio of geometric least squares means (Trt A or Trt B:Trt C)	0.970	0.944	NA
90% CI	0.937, 1.004	0.912, 0.977	NA
P-value	0.1425	0.0069	NA
C_{max} (ng/mL)			
Geometric least squares means	58.33	58.26	60.06
Ratio of geometric least squares means (Trt A or Trt B:Trt C)	0.971	0.970	NA
90% CI	0.945, 0.998	0.944, 0.997	NA
P-value	0.0792	0.0680	NA

Note: Exponentiated least squares means and CIs are from an analysis of variance on natural log-transformed data.
CI = confidence interval; NA = Not applicable; Trt = treatment.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 10]

(C)　個体内変動及び個体間変動

d-アンフェタミンの薬物動態パラメータの個体内変動及び個体間変動を表 2.7.6.1.2-8 に示す.

投与期 3 期の全てのデータについて，全体の変動は $AUC_{0\text{-}inf}$ で 24.6%，C_{max} で 17.3%であった. いずれのパラメータでも個体内変動は小さく (8%未満), 個体間変動の 1/3～1/2 であった.

表 2.7.6.1.2-8　*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの個体内変動及び個体間変動

	Intra-subject		Inter-subject		Total	
Parameter	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
Log $AUC_{0\text{-}inf}$	0.076	0.064, 0.093	0.234	0.182, 0.330	0.246	0.195, 0.334
Log C_{max}	0.063	0.054, 0.078	0.161	0.124, 0.228	0.173	0.137, 0.232

Note: Variability is on the SD scale for log-transformed parameters.
CI = confidence interval; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 11]

(5)　その他 (味の評価)

S-877489 70 mg をオレンジジュース又はヨーグルトに混ぜて投与した投与期では，投与直後にリッカート尺度を用いて 5 段階で味を評価した．その結果を表 2.7.6.1.2-9 に示す.

オレンジジュース混合投与時の味の評価は，Excellent 又は Good が 30 例中 24 例 (80.0%), Acceptable が 4 例 (13.3%)，Poor 及び Bad が各 1 例 (3.3%) であった．ヨーグルト混合投与時の味の評価は，Excellent 又は Good が 30 例中 26 例 (86.6%)，Acceptable が 3 例 (10.0%)，Bad が 1

例 (3.3%) であった.

表 2.7.6.1.2-9 リッカート尺度による味の評価 (安全性解析対象集団)

Likert Scale Rating	S-877489 70 mg in Orange Juice N=30 n (%)	S-877489 70 mg in Yogurt N=30 n (%)
Excellent	9 (30.0)	16 (53.3)
Good	15 (50.0)	10 (33.3)
Acceptable	4 (13.3)	3 (10.0)
Poor	1 (3.3)	0
Bad	1 (3.3)	1 (3.3)

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 12]

(6) 安全性

(A) 投与期間の内訳

登録された 30 例全例が，割付けられた投与順序に従い，計画どおりに 3 つの投与法で治験薬を投与された.

(B) 有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.1.2-10 に示す.

死亡例，重篤な TEAE，高度の TEAE 及び治験中止に至った TEAE は，いずれの投与法でも認められなかった.

TEAE の発現率は，73.3% (22/30 例) であった.

TEAE は 2 件を除き，全て治験薬との関連あり (副作用) と治験責任医師により判断され，副作用の発現率は 73.3% (22/30 例) であった．TEAE の重症度は，全て軽度であった.

表 2.7.6.1.2-10 TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

Category	S-877489 70 mg in Orange Juice (Trt A) N=30 n (%) m	S-877489 70 mg in Yogurt (Trt B) N=30 n (%) m	S-877489 70 mg Intact Capsule (Trt C) N=30 n (%) m	Total N=30 n (%) m
Any TEAEs	16 (53.3) 20	17 (56.7) 20	10 (33.3) 15	22 (73.3) 55
Any serious TEAEs	0	0	0	0
Related TEAEs	16 (53.3) 19	17 (56.7) 20	9 (30.0) 14	22 (73.3) 53
TEAEs leading to study discontinuation	0	0	0	0
Any severe TEAEs	0	0	0	0

Note: Subjects were counted according to the treatment most recently taken when an event occurred. Subjects were counted once per category per treatment. Treatment-emergent adverse events were defined as events that started or worsened on or after the date of the dose of investigational product, but no later than 72 hours following the dose of investigational product, within a period.

m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 13, Table 4.2.1]

(C)　有害事象・副作用の一覧

全ての TEAE の一覧を表 2.7.6.1.2-11 に示す.

TEAE の発現率は, カプセル空腹時投与 (33.3%) よりもオレンジジュース混合投与 (53.3%) 又はヨーグルト混合投与 (56.7%) で高かった.

被験者全体で発現率の高かった TEAE は，食欲減退 (46.7%)，口内乾燥 (26.7%) 及び頭痛 (20.0%) であった.

食欲減退の発現率は，カプセル空腹時投与 (10.0%) よりもオレンジジュース混合投与 (30.0%) 及びヨーグルト混合投与 (26.7%) で高かった．口内乾燥及び頭痛の発現率は，3 つの投与法間で概ね同程度であった.

背部痛及び癰を除き，本治験期間中に発現した TEAE は S-877489 の既知の事象であり，予測可能な事象であった．本治験では，心臓血管系の TEAE は報告されなかった.

背部痛及び癰の 2 件を除き，全ての TEAE は副作用と判断された.

表 2.7.6.1.2-11　TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 70 mg in Orange Juice (Trt A) N=30 n (%) m	S-877489 70 mg in Yogurt (Trt B) N=30 n (%) m	S-877489 70 mg Intact Capsule (Trt C) N=30 n (%) m	Total N=30 n (%) m
Any TEAEs	16 (53.3) 20	17 (56.7) 20	10 (33.3) 15	22 (73.3) 55
胃腸障害	3 (10.0) 3	5 (16.7) 5	3 (10.0) 3	8 (26.7) 11
口内乾燥	3 (10.0) 3	5 (16.7) 5	3 (10.0) 3	8 (26.7) 11
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.3) 1	1 (3.3) 1
癰	0	0	1 (3.3) 1	1 (3.3) 1
代謝および栄養障害	9 (30.0) 9	8 (26.7) 8	3 (10.0) 3	14 (46.7) 20
食欲減退	9 (30.0) 9	8 (26.7) 8	3 (10.0) 3	14 (46.7) 20
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.3) 1
背部痛	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.3) 1
神経系障害	6 (20.0) 6	7 (23.3) 7	5 (16.7) 6	12 (40.0) 19
浮動性めまい	1 (3.3) 1	2 (6.7) 2	1 (3.3) 1	4 (13.3) 4
頭痛	4 (13.3) 4	3 (10.0) 3	4 (13.3) 4	6 (20.0) 11
精神運動亢進	1 (3.3) 1	2 (6.7) 2	1 (3.3) 1	4 (13.3) 4
精神障害	1 (3.3) 1	0	2 (6.7) 2	3 (10.0) 3
激越	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.3) 1
不安	0	0	2 (6.7) 2	2 (6.7) 2

Note: Subjects were counted according to the treatment most recently taken when an event occurred. Subjects were counted once per system organ class, preferred term, and treatment. Treatment-emergent adverse events were defined as events that started or worsened on or after the date of the dose of investigational product, but no later than 72 hours following the dose of investigational product, within a period.

m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 14, Table 4.2.2]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では，死亡例又は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 (治験中止に至った有害事象)

治験中止に至った有害事象は認められなかった.

(F) 臨床検査

臨床検査値に，臨床的に意味のある変化は認められなかった.

各投与期終了時の臨床検査値のベースラインからの平均変化量は概ね小さく，投与法間で概ね同程度であり，臨床的に意味はないと判断された.

臨床的に重要と考えられる基準に該当した臨床検査値は散発的に認められたが，検査値の異常に，明確な発現パターンは認められなかった.

(G) バイタルサイン

脈拍数の平均値は，いずれの投与法でも治験薬投与後に増加し，投与 12 時間後に最高値となり，その後ベースラインの水準まで減少した．収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値も，全ての投与法で治験薬投与後に上昇し，それぞれ投与 4 時間後及び 2 時間後に最高値となり，その後ベースラインの水準まで低下した．これらの結果は予測可能であり，健康成人を対象とした他の第 1 相試験のバイタルサインの結果と同様であった．脈拍数の増加及び血圧の上昇に，投与法間で明らかな差はなかった.

(H) 心電図

心拍数及び心電図のベースラインからの平均変化量は小さく，投与法間で明らかな差はなかった．治験責任医師により，ベースライン後の心電図はいずれも臨床的に問題はないと判断された．ベースライン後の心拍数が臨床的に重要と考えられる基準に該当した被験者又は QTcB 間隔もしくは QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者はいなかった.

2.7.6.1.2.3 結論

- S-877489 70 mg をオレンジジュース又はヨーグルトに混ぜて単回投与した時の *d*-アンフェタミンの薬物動態プロファイルは，空腹時にカプセルをそのまま投与した時と同様であった．薬物動態パラメータ (C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$) の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内であった.
- リスデキサンフェタミンの薬物動態プロファイルに投与法間で差が認められたが，リスデキサンフェタミンは *d*-アンフェタミンのプロドラッグであり，薬力学的に不活性なため，その差は問題とはならないと考えられる.
- S-877489 をヨーグルト又はオレンジジュースに混ぜて投与した時，治験に参加した 30 例中少なくとも 28 例が，治験薬の味を Acceptable，Good 又は Excellent と評価した.
- 健康成人の集団で，S-877489 70 mg は概ね忍容性が良好であった．重篤な有害事象，高度の TEAE 又は治験中止に至った TEAE はなかった．発現率の高かった TEAE は，食欲減退，口内乾燥及び頭痛であり，いずれも S-877489 の既知の事象で，予測可能な事象であった．食欲減退の発現率は，カプセル空腹時投与よりも，オレンジジュース混合投与

又はヨーグルト混合投与で高かった．その他の TEAE の発現率は，それぞれ投与法間で概ね同程度であった．いずれの投与法でも治験薬投与後に脈拍数の増加並びに収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇がみられたが，投与後の時間経過に伴って徐々に解消した．これらの増加又は上昇は S-877489 の既知の作用であり，他の臨床試験の結果と一致している. 臨床的に問題となる心電図所見を示した被験者又は QTcF 間隔もしくは QTcB 間隔が 450 msec を超えた被験者はいなかった.

- 本治験の結果から，S-877489 カプセルをそのまま投与する代わりに，オレンジジュース又はソフトフード (ヨーグルト等) に混ぜて投与することの妥当性が示された.

2.7.6.2.1 健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121)

[添付資料 5.3.3.1-01]

2.7.6.2.1.1 試験方法

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-121
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
目的	主要目的 日本人健康成人を対象として，S-877489 を単回及び反復経口投与した時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する． 副次目的 • 非ヒスパニック系白人健康成人を対象として，S-877489 を単回及び反復経口投与した時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する． • 日本人健康成人と非ヒスパニック系白人健康成人とで安全性及び薬物動態プロファイルを比較する．
治験デザイン	本治験は，純系日本人 (以降，日本人) 及び非ヒスパニック系白人の健康成人を対象として，S-877489 を投与した時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与試験であった．本治験には 30 例 (日本人 15 例及び非ヒスパニック系白人 15 例) を登録することとした．性別，年齢 (± 10 歳) 及び Body Mass Index (BMI) (± 15%) を基準として，非ヒスパニック系白人被験者を日本人被験者に適合させた． 本治験は，スクリーニング期，2 期の投与期及び電話による事後観察で構成された． スクリーニング期 (Day −28～−2) ： 被験者の適格性を確認した． 投与期 (投与期 1；Day −1～4，投与期 2；Day 4～21) ： 被験者は Day −1 の検査実施後に実施医療機関に入院し，治験実施計画書に従い規定の安全性評価を受けた．Day 1 の投与前に，Day −1 での安全性評価結果に基づき，被験者が本治験の登録に適格であることを治験責任医師が再確認した．被験者は，Day 1 に S-877489 20 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割付けられた． 被験者は投与期 2 の終了時まで引き続き入院することとした．Day 4 に治験実施計画書に従い規定の安全性評価を実施した．被験者は 1 日 1 回，以下の用量で治験薬の投与を受けた． Day 4～8：S-877489 20 mg 又はプラセボ Day 9～13：S-877489 50 mg 又はプラセボ Day 14～18：S-877489 70 mg 又はプラセボ 治験手順 (薬物動態解析用血液検体及び尿検体の採取等) は治験実施計画書に規定した評価時点で行った． S-877489 の全般的理解及びファーマコゲノミクス解析の目的で biobanking に任意で追加の血液検体を提供することを可能とした．追加の血液検体は，投与期 1 の治験薬投与前に，別途文書同意した被験者からのみ採取した．本部分への参加は任意であり，検体を採取しなかった場合でも，本治験への参加に対する被験者の適格性に影響はなかった． 被験者の代謝能 (slow，intermediate 又は fast) を明らかにするために，CYP2D6

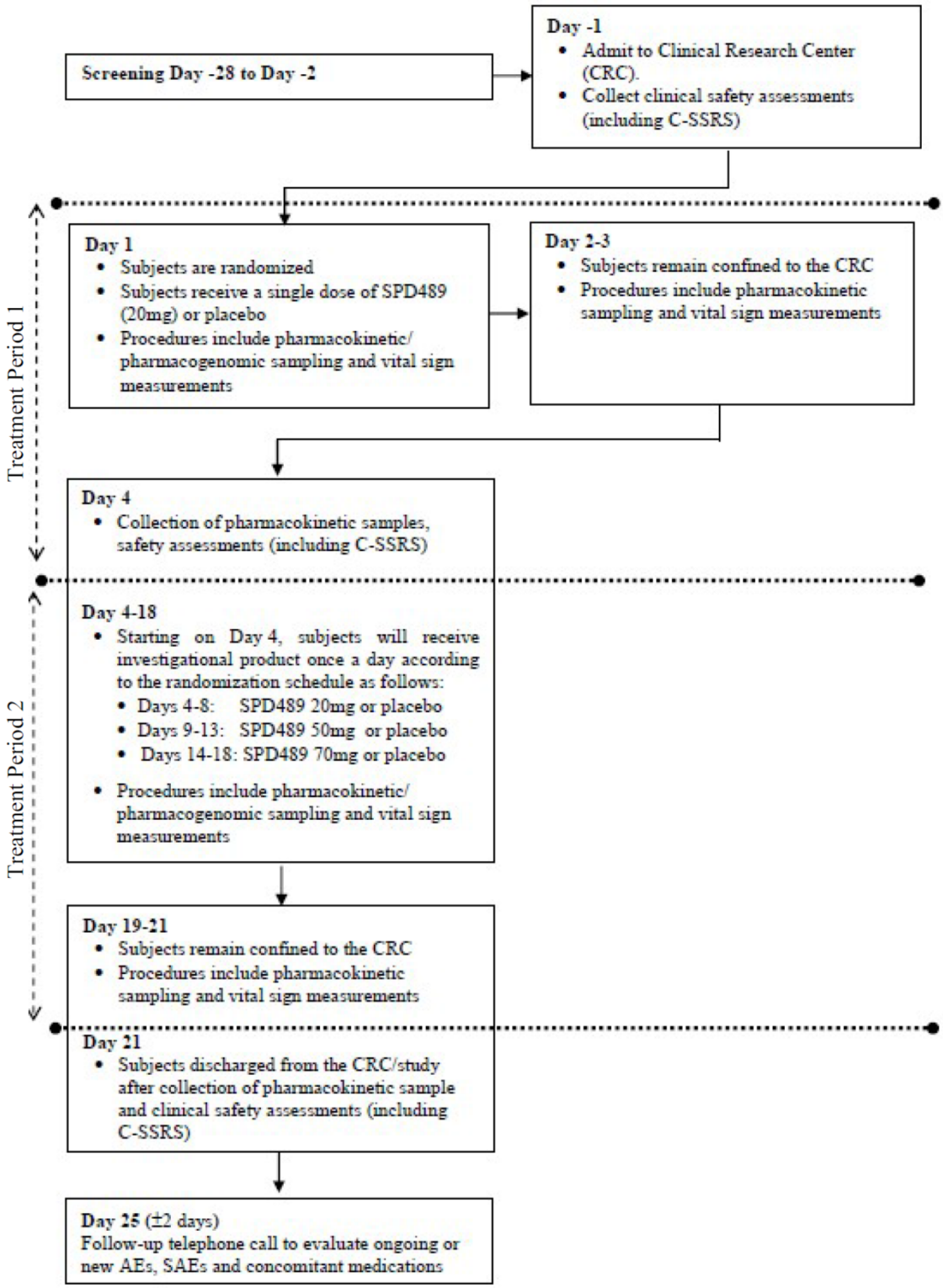
	の遺伝子型判定用の血液検体を採取した. 遺伝子型判定の結果による治験からの除外は行わなかった．しかし，遺伝子型判定の結果は，必要に応じて薬物動態解析の背景として使用することとした. 被験者は治験に関連した評価を終了後，Day 21 に退院した. 事後観察： 持続中もしくは新たな有害事象又は重篤な有害事象及び併用薬の変更を確認するため，治験薬最終投与から 7 日後 (± 2 日) に電話による事後観察を行った. 事後観察時までに発現した有害事象又は重篤な有害事象を電話で確認した.
主な選択基準	1. 同意取得時に 18 歳以上 55 歳以下である者 2. BMI が 18.0 以上 30.0 以下で，体重が 50 kg 以上の者 3. 以下のいずれかの基準を満たす者 a) 日本で生まれ日本国籍を有し, 5 年以上日本以外の国に居住しておらず，両親が共に日本人で，祖父母がいずれも日本で生まれた者 b) 両親が共に非ヒスパニック系白人である者 性別, 年齢 (± 10 歳) 及び BMI (± 15%) を基準として非ヒスパニック系白人被験者を日本人被験者に適合させた. 4. 治験実施計画書の適切な避妊要件を満たす意思があり, かつ以下のいずれかである者 a) 男性 b) 妊娠していない，授乳中でない女性 (分娩後 90 日以上経過している者又は未経産婦) 5. 入院中，決められた食事を摂取する意思がある者. 一連の薬物動態用血液検体の採取日には，全ての被験者が同一の食事を摂取する必要がある.
主な除外基準	1. 自殺のリスクがある，自殺企図の既往歴がある，又は積極的な自殺念慮があるもしくはその既往歴がある者. 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 4 又は 5 が「はい」に該当し，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった者又は自殺行動歴のある者. 2. 高血圧の既往がある者又は安静時坐位収縮期血圧が 139 mmHg 超もしくは拡張期血圧が 89 mmHg 超の者 3. 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者 4. 症候性心血管疾患，進行性動脈硬化症，心臓の器質的異常，心筋症，重篤な心調律異常，冠動脈疾患，一過性脳虚血性発作もしくは脳卒中の既往歴又は中枢刺激薬の交感神経刺激作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある者 5. 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 6. 緑内障の者
目標症例数	登録例として 30 例 [日本人及び非ヒスパニック系白人各 15 例 (S-877489 群 12 例，プラセボ群 3 例)]，完了例として非ヒスパニック系白人 12 例，日本人 12 例
治験薬	S-877489 20，50 及び 70 mg カプセル プラセボ
投与方法	投与期 1： S-877489 20 mg 又はプラセボを単回経口投与 投与期 2： • Day 4～8：S-877489 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 • Day 9～13：S-877489 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 • Day 14～18：S-877489 70 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 被験者は約 10 時間の絶食後，240 mL の水と共に治験薬を服薬し，投与 4 時間後まで絶食した.
投与期間	16 日間 (Day 1 及び Day 4～18)

評価項目	薬物動態： リスデキサンフェタミン又は *d*-アンフェタミンの各血漿中濃度データについて，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を算出した．また，尿中薬物動態パラメータは，リスデキサンフェタミン又は *d*-アンフェタミンの尿中濃度及び尿量に基づき算出した： • 最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) • 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) • 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) • 投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) (投与期 1 のみ) • 投与時から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24}$) (投与期 1 のみ) • 投与時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 ($AUC_{0\text{-}last}$) (投与期 1 のみ) • 投与時から投与間隔時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}\tau}$) (投与期 2 のみ) • みかけの全身クリアランス (CL/F) [$CL/F = Dose / AUC_{0\text{-}inf}$ (投与期 1)，$CL/F = Dose / AUC_{0\text{-}\tau}$ (投与期 2)] • みかけの終末相分布容積 (V_z/F) ($V_z/F = CL/F / \lambda_z$) • C_{max} (Day 8) / C_{max} (Day 1) で算出される蓄積率 ($R_{obsCmax}$) • $AUC_{0\text{-}\tau}$ (Day 8) / $AUC_{0\text{-}24}$ (Day 1) で算出される蓄積率 (R_{obsAUC}) • 尿中排泄量 (Aeu) (投与期 1 のみ) • 投与量に対する尿中排泄率 (Feu) (投与期 1 のみ) (Aeu / Dose × 100) • 腎クリアランス (CL_R) (投与期 1 のみ) 安全性： 有害事象，バイタルサイン (脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧)，心電図，診察，臨床検査 (血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査) 及び C-SSRS
解析方法	薬物動態： 薬物動態解析には，PK パラメータ集団を用いた．PK パラメータ集団は，PK 濃度集団のうち，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全ての被験者とした．PK パラメータ集団を対象に，薬物動態パラメータの算出，一覧表の作成及び要約統計量の算出を行った．また，個々の被験者及び平均の血漿中薬物濃度-時間推移データの図，並びに要約表を作成し，統計解析を実施した． 血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン濃度について，要約統計量 [例数，平均値，標準偏差，変動係数 (CV%)，中央値，最大値及び最小値] を算出し，民族別に示した．全ての薬物動態パラメータについて，要約統計量 (例数，平均値，標準偏差，CV%，中央値，最大値，最小値及び幾何平均値) を算出し，民族別に示した．個々の被験者のデータ及び要約データについて，線形プロット，spaghetti プロット及び散布図で図示した． 安全性： 安全性の解析には，安全性解析対象集団を用いた．安全性解析対象集団は，治験薬を投与され，投与後に安全性評価を 1 回以上受けた被験者とした． 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 15.0 を用いてコード化した．全ての治験薬投与下の有害事象 (TEAE)，高度の TEAE，副作用，重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の全体の発現例数及び発現率を要約した．発現例数及び発現率は，MedDRA 基本語及び器官別大分類別に集計し，重症度別又は治験薬との因果関係別に示した．重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現率は，基本語別に示した．

	臨床検査パラメータ (連続値) の各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量は，投与群別及び民族別に要約統計量を用いて要約した．治験薬投与後に臨床的に重要と考えられる基準に該当する臨床検査値を示した被験者数及びその発現率を，投与群別及び民族別に示した．バイタルサイン及び心電図の各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量は，投与群別及び民族別に要約統計量を用いて要約した．治験薬投与後に臨床的に重要と考えられる基準に該当するバイタルサイン又は心電図を示した被験者数及びその発現率を，投与群別及び民族別に示した．C-SSRS 及び診察について，被験者ごとに示した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.2.1-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.2.1-2 に示す．

図 2.7.6.2.1-1 治験デザイン



AE=adverse event; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; SAE=serious adverse event.
SPD489 = S-877489.

表 2.7.6.2.1-2 実施スケジュール

Periods	Screening	Treatment Period 1			Treatment Period 2											Follow-up[a]
Study Day(s)	-28 to -2	-1	1	2-3	4[b]	5-6	7	8	9-11	12	13	14-16	17	18	19-20	21	25±2
Informed consent	✓																
Inclusion/exclusion criteria	✓	✓															
Demography and medical / medication history	✓	✓															
Physical examination[c,d]	✓	✓			✓											✓	
Height	✓																
Weight	✓															✓	
BMI calculation	✓																
Vital signs (BP, pulse)[c,d,e]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Oral temperature	✓	✓															
12-Lead ECG[c,d]	✓	✓			✓											✓	
Hematology, chemistry, urinalysis[c]	✓	✓			✓											✓	
HIV, HBsAg, and HCV antibodies	✓																
CYP2D6 genotyping			✓														
Serum pregnancy test[c]	✓	✓														✓	
Alcohol screen	✓	✓															
Urine drug screen	✓	✓															
C-SSRS[c,d]	✓	✓			✓											✓	
Randomization[d]			✓														
Dose investigational product[d]			✓		✓[f]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Pharmacokinetic blood sampling[d]			✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Pharmacokinetic urine sampling[g]			✓	✓	✓												
Pharmacogenomic samples[d,h]			✓														
Confinement to CRC		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Discharge from CRC																✓	
AEs/SAEs[c,d]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Concomitant medications[c,d]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

a A follow-up telephone call was conducted 7 days (± 2 days) after administration of the last dose of investigational product to follow-up on any ongoing or new AEs/SAEs and changes in concomitant medications. AEs/SAEs occurring up to the time of the follow-up telephone call were captured.

b All safety assessments performed on Day 4 were to be conducted prior to investigational product administration and were associated with Treatment Period 1.

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

d Please see CSR Table 3 for specific timing of procedures during the treatment periods.

e Vital signs taken (including blood pressure and pulse) throughout the study were collected in triplicate.

f The dose of investigational product administered on Day 4 was to occur following collection of the 72-hour pharmacokinetic sample and completion of all safety assessments. The dose administered on Day 4 was the first in the series of the multiple doses administered.

g Urine samples for pharmacokinetic analysis were collected in Treatment Period 1 only at hour 0 (pre-dose) and during the following time intervals: 0-12, 12-24, 24-48, and 48-72 hours post-dose.

h Pharmacogenomic blood samples were taken only from subjects who elected to participate in the pharmacogenomic sub-study and who signed a pharmacogenomic informed consent form.

AE = adverse event; BMI = body mass index; BP = blood pressure; CRC = clinical research center; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; SAE = serious adverse event.