2.7.6.2.1.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.1-3 に示す.

本治験では，34 例 (日本人被験者 15 例及び非ヒスパニック系白人被験者 19 例) を登録し，日本人被験者 12 例及び非ヒスパニック系白人被験者 16 例を実薬 (S-877489) に，各 3 例をプラセボに無作為に割付け，治験薬を投与した.

S-877489 群に割付けられた被験者のうち，日本人被験者 10/12 例 (83.3%) 及び非ヒスパニック系白人被験者 11/16 例 (68.8%) が治験を完了した．プラセボ群に割付けられた被験者では，6 例全例 (日本人被験者 3 例及び非ヒスパニック系白人被験者 3 例) が治験を完了した.

S-877489 群の日本人被験者では，2/12 例 (16.7%) が治験を中止した．1 例は有害事象 (浮動性めまい) で，他の 1 例は治験責任医師の判断 (血圧上昇) により，それぞれ Day 17 及び Day 4 に治験薬の投与を中止した. S-877489 群の非ヒスパニック系白人被験者では, 5/16 例 (31.3%) が治験を中止し，中止理由の内訳は 3 例が有害事象 (浮動性めまい，心電図異常及び不安) ，2 例がその他 (投薬過誤及び治験実施計画書逸脱) であった.

表 2.7.6.2.1-3 被験者の内訳 (スクリーニングされた被験者)

	Placebo		S-877489		Both Treatments	
	Japanese n (%)	Caucasian n (%)	Japanese n (%)	Caucasian n (%)	Japanese n (%)	Caucasian n (%)
Screened Set	-	-	-	-	27	62
Enrolled Set	-	-	-	-	15	19
Randomized Set	3	3	12	16	15	19
Safety Analysis Set	3 (100)	3 (100)	12 (100)	16 (100)	15 (100)	19 (100)
Pharmacokinetic Concentration Analysis Set	0	0	12 (100)	15 (93.8)	12 (80.0)	15 (78.9)
Pharmacokinetic Parameter Analysis Set	0	0	12 (100)	15 (93.8)	12 (80.0)	15 (78.9)
Completed study	3 (100)	3 (100)	10 (83.3)	11 (68.8)	13 (86.7)	14 (73.7)
Did not complete study	0	0	2 (16.7)	5 (31.3)	2 (13.3)	5 (26.3)
Primary reason for withdrawal						
Adverse event	0	0	1 (8.3)	3 (18.8)	1 (6.7)	3 (15.8)
Death	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Non-compliance with investigational product	0	0	0	0	0	0
Physician decision	0	0	1 (8.3)[a]	0	1 (6.7)[a]	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0
Other/multiple reasons	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (10.5)

a One subject had a TEAE leading to dose discontinuation; however, the primary reason for withdrawal was recorded as 'Physician Decision.'

Notes: Percentages for the Safety Analysis Set are based on the Randomized Set. Other percentages are based on the Safety Analysis Set.

Screened Set consists of all subjects who have signed informed consent.

Enrolled Set consists of all subjects who have signed informed consent and for whom some study procedures have begun.

Randomized Set consists of all subjects in the Screened Set for whom a randomization number has been assigned.

Safety Analysis Set consists of Enrolled Set subjects who take at least 1 dose of investigational product and have at least 1 post-dose safety assessment.

Pharmacokinetic Concentration Analysis Set consists of all subjects who take at least 1 dose of investigational product and undergo plasma pharmacokinetic sampling and have evaluable pharmacokinetic assay results for lisdexamfetamine and *d*-amphetamine.
Pharmacokinetic Parameter Analysis Set consists of all subjects with at least 1 pharmacokinetic parameter estimated adequately in the Pharmacokinetic Concentration Analysis Set.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 4]

(2) 解析対象集団

無作為割付けされた 34 例の被験者全例が，安全性解析対象集団に含まれた．安全性解析対象集団のうち，S-877489 群の非ヒスパニック系白人被験者 1 例が，選択/除外基準不適格により PK 濃度集団及び PK パラメータ集団から除外された (表 2.7.6.2.1-3).

(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 2.7.6.2.1-4 に示す.

いずれの民族でも，背景因子について投与群間で明確な差はなかった.

性別，年齢及び BMI に基づき，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結果，いずれの投与群でも非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者で体重が小さかった．S-877489 群では，日本人被験者の平均体重 (62.3 kg) は非ヒスパニック系白人被験者 (75.2 kg) より約 13 kg (約 17%) 小さかった．プラセボ群では，日本人被験者の平均体重 (66.2 kg) は，非ヒスパニック系白人被験者 (77.0 kg) より約 11 kg (約 14%) 小さかった．平均身長についても，いずれの投与群でも日本人被験者は非ヒスパニック系白人被験者より低かった．体重及び身長の違いは予想されたものであった．性別，年齢と併せて BMI に基づいて被験者を適合させたことから，BMI は日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で同程度であった (平均 BMI は日本人被験者で 22.6，非ヒスパニック系白人被験者で 23.7).

表 2.7.6.2.1-4 被験者背景因子 (安全性解析対象集団)

		Placebo		S-877489		Both Treatments	
Characteristic[a]	Statistic	Japanese (N=3)	Caucasian (N=3)	Japanese (N=12)	Caucasian (N=16)	Japanese (N=15)	Caucasian (N=19)
Age (years)[b]	n	3	3	12	16	15	19
	Mean (SD)	37.0 (15.13)	38.3 (13.43)	39.2 (10.60)	37.1 (11.35)	38.7 (11.04)	37.3 (11.29)
	Median	42.0	44.0	40.5	35.0	41.0	38.0
	Min, Max	20, 49	23, 48	23, 52	22, 54	20, 52	22, 54
Sex							
Male	n (%)	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (75.0)	11 (68.8)	11 (73.3)	13 (68.4)
Female	n (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)	5 (31.3)	4 (26.7)	6 (31.6)
Weight (kg)	n	3	3	12	16	15	19
	Mean (SD)	66.20 (5.65)	76.97 (2.71)	62.32 (6.36)	75.18 (12.26)	63.09 (6.24)	75.46 (11.25)
	Median	66.30	76.70	64.45	75.85	65.20	76.70
	Min, Max	60.5, 71.8	74.4, 79.8	51.2, 70.6	52.7, 91.3	51.2, 71.8	52.7,91.3
Height (cm)	n	3	3	12	16	15	19
	Mean (SD)	168.23 (4.88)	181.40 (10.96)	166.82 (7.02)	177.18 (9.69)	167.10 (6.51)	177.84 (9.70)
	Median	170.90	185.40	167.30	178.00	168.00	178.80
	Min, Max	162.6, 171.2	169.0, 189.8	152.8, 179.1	158.8, 190.4	152.8, 179.1	158.8, 190.4

Characteristic[a]	Statistic	Placebo Japanese (N=3)	Placebo Caucasian (N=3)	S-877489 Japanese (N=12)	S-877489 Caucasian (N=16)	Both Treatments Japanese (N=15)	Both Treatments Caucasian (N=19)
BMI (kg/m^2)[c]	n	3	3	12	16	15	19
	Mean (SD)	23.36 (1.06)	23.50 (2.21)	22.41 (2.10)	23.78 (2.02)	22.60 (1.95)	23.73 (1.99)
	Median	22.88	22.31	22.23	23.99	22.62	23.82
	Min, Max	22.62, 24.58	22.15, 26.05	19.58, 26.32	20.90, 28.92	19.58, 26.32	20.90, 28.92
BMI Category[d]							
Underweight (<18.5)	n (%)	0	0	0	0	0	0
Normal (18.5 - <25.0)	n (%)	3 (100.0)	2 (66.7)	11 (91.7)	12 (75.0)	14 (93.3)	14 (73.7)
Overweight (25.0 - <30.0)	n (%)	0	1 (33.3)	1 (8.3)	4 (25.0)	1 (6.7)	5 (26.3)
Obese (≥30.0)	n (%)	0	0	0	0	0	0

a The baseline value for a characteristic is the value from the visit timepoint as specified in the statistical analysis plan.
b Age was calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.
c BMI was calculated as weight (kg)/height (m^2).
d Centers for Disease Control BMI categories for adults.
BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 5]

(4) 薬物動態

(A) リスデキサンフェタミン

(a) 単回投与

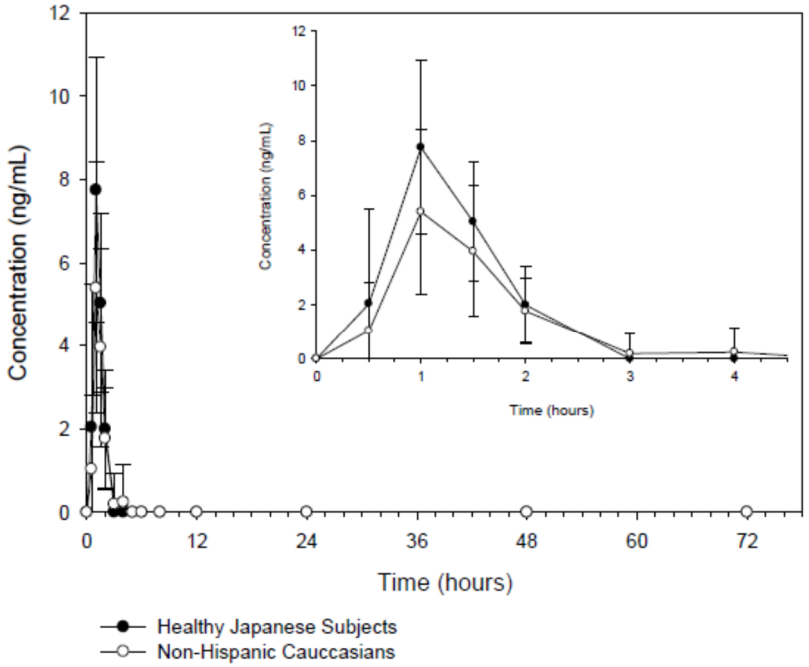
日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での単回投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.2.1-2 に，血漿中及び尿中のリスデキサンフェタミン薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.1-5 及び表 2.7.6.2.1-6 に示す．

リスデキサンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移の形状は，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者で同様であった．いずれの民族でも，平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は投与 3 時間後に定量下限未満となった．

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でわずかに高い傾向が認められたが，T_{max} の中央値及び $t_{1/2,z}$ の平均値は民族間で同程度であった．CL/F の平均値は，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でやや低かったが，体重で補正した CL/F の平均値は民族間で同程度であった．

リスデキサンフェタミンの Feu は，日本人被験者でわずかに高かった．CL_R の平均値は，体重補正の有無に関わらず，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者で高かった．

図 2.7.6.2.1-2　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 20 mg 単回投与)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 3]

表 2.7.6.2.1-5　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 20 mg 単回投与時の血漿中リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータ

	Ethnic Group	
	Japanese (N=12)	Caucasian (N=15)
Parameter	Mean (SD)	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	8.52 (2.63)	6.32 (2.21)
T_{max} (hr)	1 (1-1.5)	1 (1-4)
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.44 (0.01)[a]	0.40 (0.03)[b]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	12.35 (3.81)[a]	9.3 (1.92)[b]
CL/F (L/hr)	1715.7 (473.46)[a]	2219.84 (454.15)[b]
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	28.82 (9.89)[a]	33.12 (7.12)[b]

a　N=3.
b　N=4.
T_{max} は中央値 (最小値 － 最大値).
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.7]

表 2.7.6.2.1-6　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 20 mg 単回投与時の尿中リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータ

	Ethnic Group	
	Japanese (N=12)	Caucasian (N=14)
Parameter	Mean (SD)	Mean (SD)
Feu (%)	0.248 (0.057)	0.162 (0.083)
CL_R (mL/hr)	7016.3 (1871.7)	6261.3 (2947.3)
Weight-corrected CL_R (mL/hr/kg)	113.3 (29.9)	82.1 (34.7)

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 8]

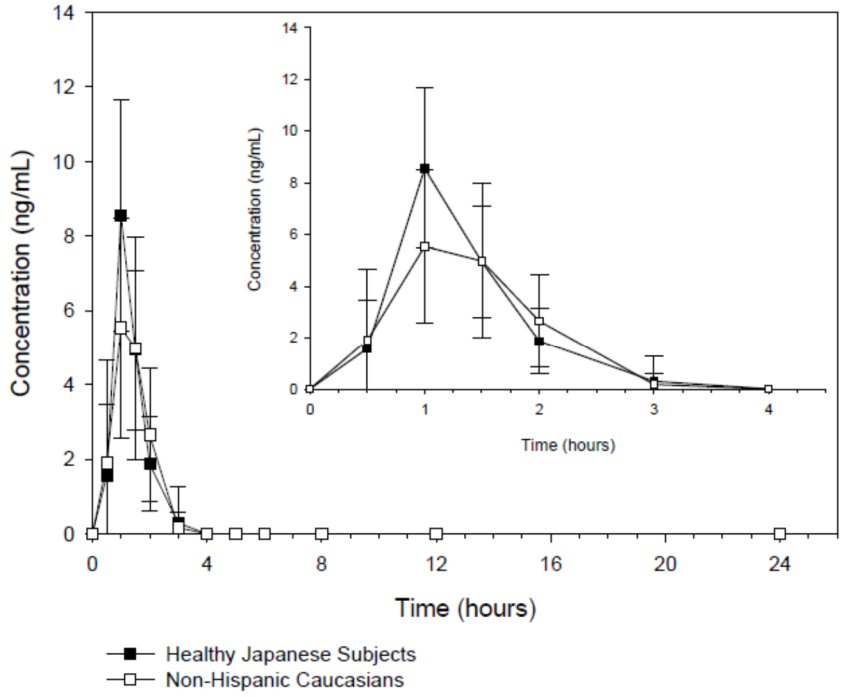
(b)　反復投与

日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 20, 50 及び 70 mg 反復投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移を，それぞれ図 2.7.6.2.1-3，図 2.7.6.2.1-4 及び図 2.7.6.2.1-5 に，リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-7 に示す.

いずれの用量投与時でも，リスデキサンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移の形状は日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で同様であった．平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は，いずれの民族でも全ての用量投与時で投与 3～5 時間後に定量下限未満となった.

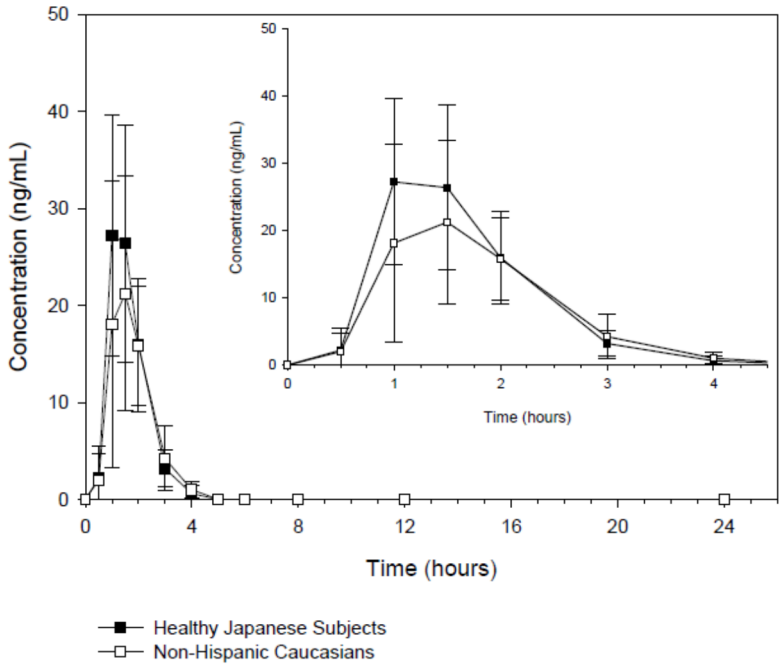
いずれの用量投与時でも，薬物動態パラメータは CL/F を除き，日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で概ね同程度であった．CL/F の平均値は，全ての用量投与時で非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でやや低かったものの，体重で補正した CL/F の平均値は民族間で同程度であった.

図 2.7.6.2.1-3 日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 20 mg 反復投与)



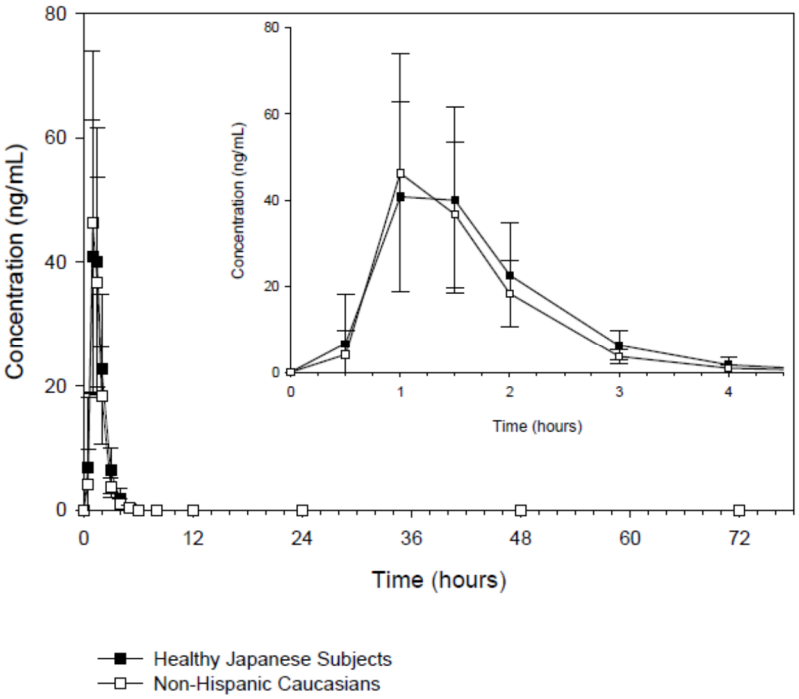
[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 4]

図 2.7.6.2.1-4 日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 50 mg 反復投与)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 5]

図 2.7.6.2.1-5　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 70 mg 反復投与)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 6]

表 2.7.6.2.1-7　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者における S-877489 反復投与時のリスデキサンフェタミン薬物動態パラメータ

	Ethnic Group			
	Japanese		Caucasian	
S-877489 Dose/Parameter	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
S-877489 20 mg				
C_{max} (ng/mL)	11	8.82 (2.44)	14	7.07 (2.96)
T_{max} (hr)	11	1 (1-1.5)	14	1 (0.5-2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	3	0.40 (0.13)	8	0.46 (0.07)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3	10.50 (2.69)	8	9.21 (3.30)
CL/F (L/hr)	3	1988.4 (489.3)	8	2465.6 (967.3)
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	3	33.1 (3.7)	8	33.1 (9.7)
S-877489 50 mg				
C_{max} (ng/mL)	11	33.58 (10.19)	12	26.44 (8.84)
T_{max} (hr)	11	1 (1-2)	12	1.5 (1-2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	11	0.46 (0.07)	12	0.5 (0.09)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	11	41.32 (10.52)	12	35.83 (13.04)
CL/F (L/hr)	11	1293.0 (370.7)	12	1570.1 (575.3)
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	11	20.43 (4.7)	12	21.2 (6.3)
S-877489 70 mg				
C_{max} (ng/mL)	10	47.27 (19.94)	11	50.79 (23.07)
T_{max} (hr)	10	1.5 (1-3)	11	1 (1-1.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	10	0.51 (0.09)	11	0.53 (0.15)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	10	65.89 (23.09)	11	59.14 (23.68)
CL/F (L/hr)	10	1246.5 (636.7)	11	1377.0 (580.8)
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	10	19.7 (9.0)	11	17.8 (6.1)

T_{max} は中央値 (最小値－最大値). SD = standard deviation.　　[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.8, Table 2.1.9]

(B)　*d*-アンフェタミン

(a)　単回投与

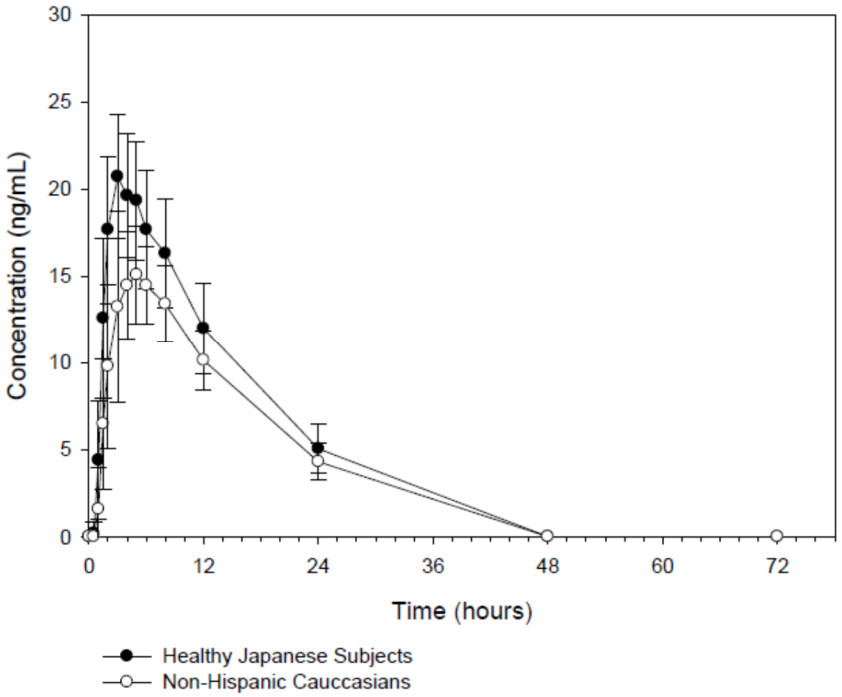
日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での単回投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.2.1-6 に，血漿中及び尿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.1-8 及び表 2.7.6.2.1-9 に示す．

d-アンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移の形状は，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者で概ね同様であった．いずれの民族でも，平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は投与 48 時間後に定量下限未満となった．

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でやや高かった．T_{max} の中央値は，いずれの民族も 3～4 時間であったが，非ヒスパニック系白人被験者より日本人で短かった．CL/F の平均値は日本人被験者で非ヒスパニック系白人被験者よりやや低かったが，体重で補正した CL/F の平均値は民族間で同程度であった．

d-アンフェタミンの CL_R の平均値は，体重補正の有無に関わらず，民族間で同程度であった．

図 2.7.6.2.1-6　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 20 mg 単回投与)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 7]

表 2.7.6.2.1-8　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 20 mg 単回投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ

	Ethnic Group	
	Japanese (N=12)	Caucasian (N=15)
Parameter	Mean (SD)	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	21.14 (3.32)	15.79 (2.79)
T_{max} (hr)	3 (2-4)	4 (2-6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	9.65 (1.48)	10.11 (1.96)[a]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	348.83 (74.37)	282.77 (45.64)[a]
CL/F (L/hr)	59.46 (11.02)	72.56 (12.40)[a]
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	0.95 (0.15)	1.00 (0.27)[a]

a　N=14.
T_{max} は中央値 (最小値 － 最大値).
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.10]

表 2.7.6.2.1-9　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 20 mg 単回投与時の尿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ

	Ethnic Group	
	Japanese (N=12)	Caucasian (N=14)
Parameter	Mean (SD)	Mean (SD)
CL_R (mL/hr)	9475.2 (2316.9)	10685.7 (2672.8)
CL_R (mL/hr/kg)	153.37 (37.70)	144.02 (32.90)

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 11]

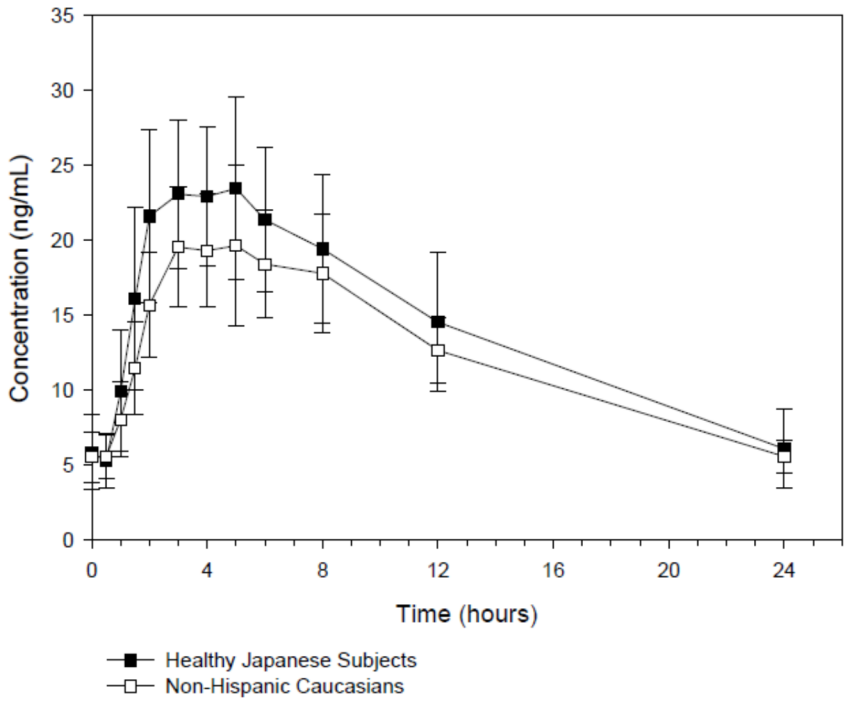
(b)　反復投与

日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 20, 50 及び 70 mg 反復投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移を，それぞれ図 2.7.6.2.1-7，図 2.7.6.2.1-8 及び図 2.7.6.2.1-9 に，*d*-アンフェタミン薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-10 に示す.

d-アンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移の形状は，いずれの用量投与時でも日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者で同様であった.

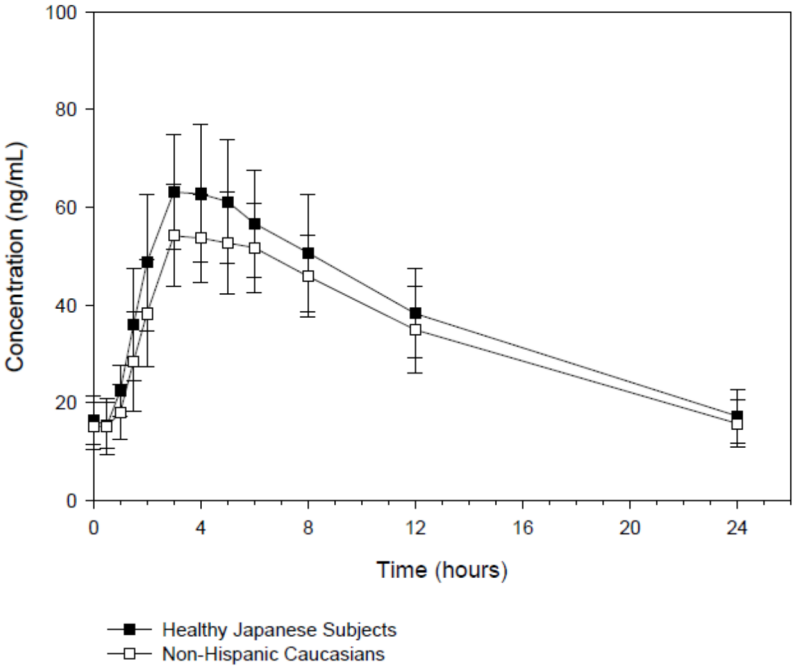
C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の平均値は，いずれの用量投与時でも，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でわずかに高かった．$t_{1/2,z}$ の平均値は，いずれの用量投与時でも民族間で同程度であり，用量間でも概ね同程度であった．T_{max} の中央値は，いずれの用量投与時でも民族間で同程度で，3～5 時間であり，用量間でも同程度であった．CL/F の平均値は，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でわずかに低かったが，体重で補正した CL/F の平均値はいずれの用量投与時でも民族間で同程度であった.

図 2.7.6.2.1-7 日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 20 mg 反復投与)



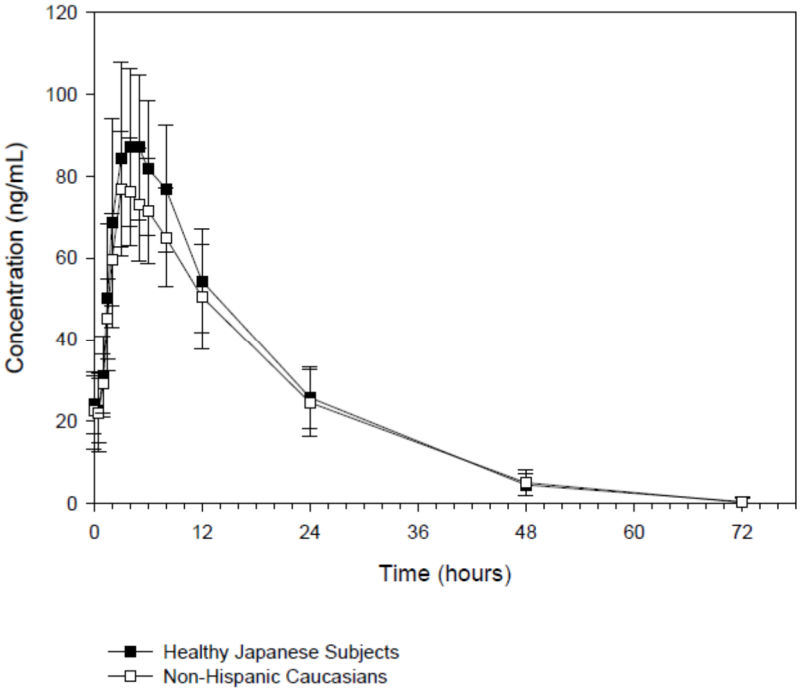
[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 8]

図 2.7.6.2.1-8 日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 50 mg 反復投与)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 9]

図 2.7.6.2.1-9　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (S-877489 70 mg 反復投与)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 10]

表 2.7.6.2.1-10　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者における S-877489 反復投与時の *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ

	Ethnic Group			
	Japanese		Caucasian	
S-877489 Dose/Parameter	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
S-877489 20mg				
C_{max} (ng/mL)	11	25.80 (5.29)	14	20.76 (4.51)
T_{max} (hr)	11	3 (1.5-5)	14	4.5 (3-8.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	11	9.38 (1.88)	14	9.72 (1.49)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	11	335.84 (89.73)	14	291.78 (48.31)
CL/F (L/hr)	11	62.98 (14.56)	14	70.05 (9.89)
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	11	1.0 (0.19)	14	0.95 (0.21)
S-877489 50mg				
C_{max} (ng/mL)	11	66.12 (13.24)	12	56.86 (9.58)
T_{max} (hr)	11	4 (3-5)	12	3.5 (3-6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	11	10.28 (2.10)	12	10.27 (1.92)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	11	889.48 (191.83)	12	793.24 (162.24)
CL/F (L/hr)	11	58.41 (11.36)	12	65.40 (12.85)
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	11	0.93 (0.15)	12	0.91 (0.28)
S-877489 70mg				
C_{max} (ng/mL)	10	92.07 (16.51)	11	79.20 (13.43)
T_{max} (hr)	10	5 (3-8)	11	4 (3-6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	10	9.71 (1.41)	11	10.76 (1.65)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	10	1280.56 (290.06)	11	1153.45 (241.44)
CL/F (L/hr)	10	57.06 (11.95)	11	62.89 (11.99)
Weight-corrected CL/F (L/hr/kg)	10	0.91 (0.16)	11	0.85 (0.23)

T_{max} は中央値 (最小値 － 最大値). SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 12，Table 2.1.11，Table 2.1.12]

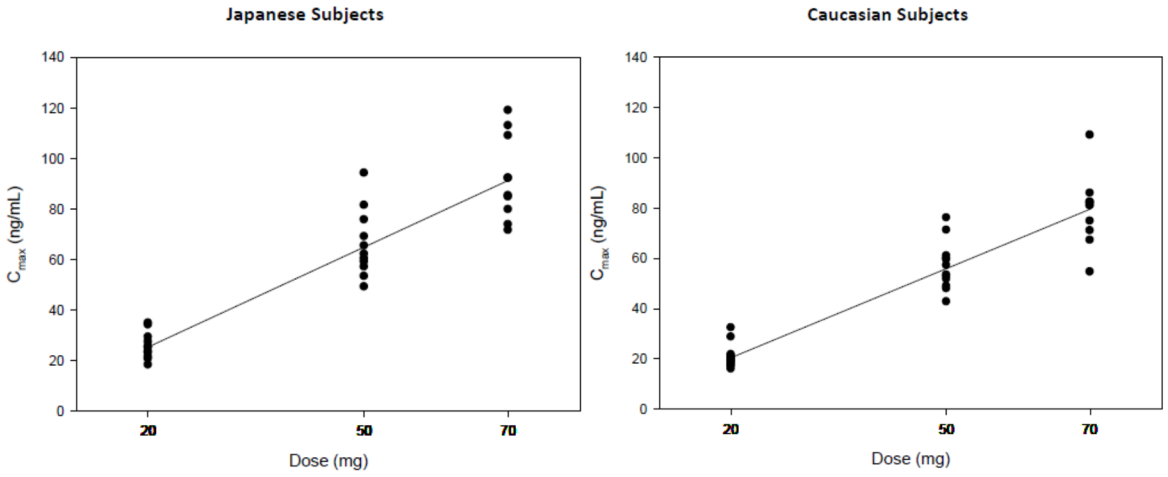
(C)　薬物動態パラメータの統計解析

日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係をそれぞれ図 2.7.6.2.1-10 及び図 2.7.6.2.1-11 に示す.

線形回帰分析の結果，日本人被験者での回帰直線の傾き (95%信頼区間) は C_{max} が 1.02 (0.965～1.08)，$AUC_{0-\tau}$ が 1.07 (1.02～1.12) であった．非ヒスパニック系白人被験者では，C_{max} が 1.09 (1.04～1.14)，$AUC_{0-\tau}$ が 1.11 (1.06～1.15) であった．日本人被験者の C_{max} を除き，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の傾きの 95%信頼区間の下限はいずれの民族でも 1 をわずかに上回ったが，傾きはほぼ 1 であることから，*d*-アンフェタミンの薬物動態はいずれの民族においても，20～70 mg の用量範囲で，ほぼ線形であることが示され，用量に比例して増大した.

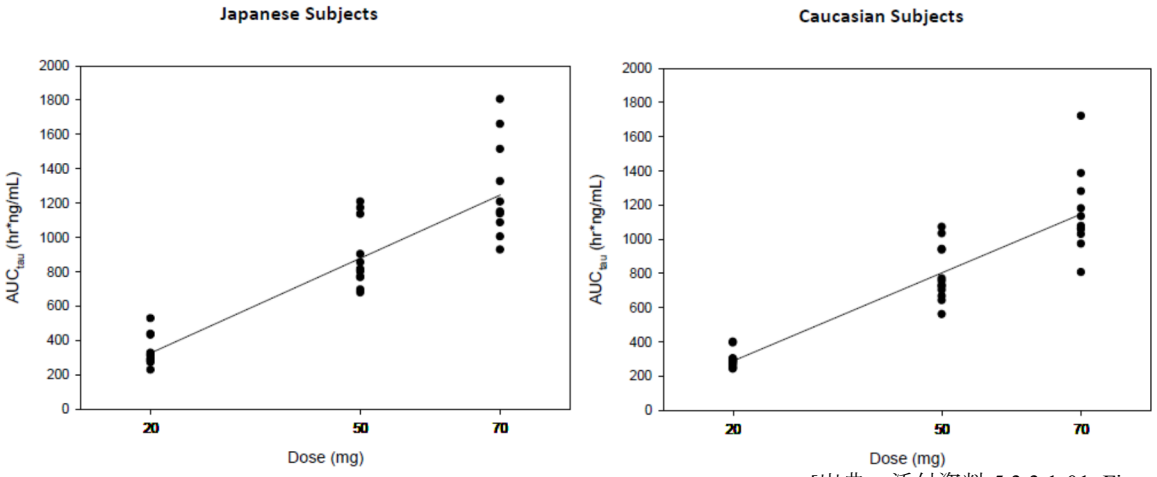
S-877489 反復投与時の *d*-アンフェタミンの CL/F，体重で補正した CL/F，及び $t_{1/2,z}$ の各用量間の幾何最小二乗平均値の比は，いずれの民族においても，0.871～1.095 の範囲内でありほぼ 1 であった．これらの結果より，20～70 mg の用量範囲で，CL/F，体重で補正した CL/F，及び $t_{1/2,z}$ の用量非依存性が示唆された.

図 2.7.6.2.1-10　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} と用量の関係



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 11]

図 2.7.6.2.1-11　日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者での S-877489 投与時の *d*-アンフェタミンの $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 12]

S-877489 20 mg 反復投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態への影響を検討したところ，初回投与時 (Day 1) の AUC_{0-inf} に対する Day 8 の $AUC_{0-\tau}$ の幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は，日本人被験者で 0.95 (0.901～1.002)，非ヒスパニック系白人被験者で 1.033 (0.963～1.108) であり，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者共に，反復投与により，*d*-アンフェタミンの薬物動態は変化しないことが示唆された．

S-877489 20 mg 反復投与時の *d*-アンフェタミンの AUC 及び C_{max} の蓄積率を検討したところ，AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の Day 8 / Day 1 の比 (それぞれ R_{obsAUC} 及び $R_{obsCmax}$) は，日本人被験者でそれぞれ 1.19 及び 1.21，非ヒスパニック系白人被験者でそれぞれ 1.34 及び 1.29 であった．いずれの民族でも S-877489 20 mg の反復投与による *d*-アンフェタミンの著しい蓄積はみられなかった．

S-877489 20 mg 単回投与時及び反復投与時の *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータの民族間比較を，それぞれ表 2.7.6.2.1-11 及び表 2.7.6.2.1-12 に示す．

S-877489 20 mg 単回投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値は，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でやや (それぞれ 34%及び 23%) 高かった．体重で補正した CL/F 及び CL_R 並びに $t_{1/2,z}$ の幾何最小二乗平均値は，民族間で同程度であった．

S-877489 反復投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何最小二乗平均値は，いずれの用量投与時でも，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でわずかに (それぞれ 16%～24%及び 11%～13%) 高かったものの，$AUC_{0-\tau}$ の比の信頼区間は 1 を含んでいた．$t_{1/2,z}$ 及び体重で補正した CL/F の幾何最小二乗平均値は，いずれの用量投与時でも民族間で同程度であった．

日本人被験者で曝露量がわずかに高い傾向が認められた原因は，日本人被験者の体重が非

ヒスパニック系白人被験者よりも約 13 kg (17%) 小さかったことに基づくものと考えられた.

表 2.7.6.2.1-11 S-877489 20 mg 単回投与時の *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータの民族間比較

	Geometric LS Means		
Parameter	Japanese	Caucasian	Japanese/Caucasian
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	342.3	279.3	
Ratio			1.226
90% CI of ratio			(1.084, 1.385)
CL/F (L/hr)	58.44	71.62	
Ratio			0.816
90% CI of ratio			(0.722, 0.922)
CL/F (L/hr/kg)	0.94	0.97	
Ratio			0.976
90% CI of ratio			(0.844, 1.13)
CL_R (mL/hr)	9223	10390	
Ratio			0.888
90% CI of ratio			(0.754, 1.045)
CL_R (mL/hr/kg)	148.7	140.1	
Ratio			1.062
90% CI of ratio			(0.892, 1.265)
C_{max} (ng/mL)	20.91	15.57	
Ratio			1.343
90% CI of ratio			(1.204, 1.499)
$t_{1/2,z}$ (hr)	9.55	9.91	
Ratio			0.964
90% CI of ratio			(0.850, 1.093)

CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 13]

表 2.7.6.2.1-12 S-877489 反復投与時の *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータの民族間比較

		Geometric LS Means		
S-877489 Dose	Parameter	Japanese	Caucasian	Japanese/Caucasian
20 mg	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	326.1	288.5	
	Ratio			1.13
	90% CI of ratio			(0.985, 1.298)
	CL/F (L/hr)	61.33	69.33	
	Ratio			0.885
	90% CI of ratio			(0.77, 1.016)
	CL/F (L/hr/kg)	0.98	0.93	
	Ratio			1.049
	90% CI of ratio			(0.911, 1.209)
	C_{max} (ng/mL)	25.33	20.37	
	Ratio			1.243
	90% CI of ratio			(1.085, 1.423)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	9.22	9.61	
	Ratio			0.96
	90% CI of ratio			(0.851, 1.083)
50 mg	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	872.0	778.6	
	Ratio			1.12
	90% CI of ratio			(0.968, 1.296)
	CL/F (L/hr)	57.34	64.22	
	Ratio			0.893
	90% CI of ratio			(0.772, 1.033)
	CL/F (L/hr/kg)	0.92	0.88	
	Ratio			1.042
	90% CI of ratio			(0.881, 1.232)
	C_{max} (ng/mL)	65.00	56.15	
	Ratio			1.158
	90% CI of ratio			(1.019, 1.315)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	10.10	10.10	
	Ratio			1
	90% CI of ratio			(0.867, 1.153)
70 mg	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1253	1132	
	Ratio			1.11
	90% CI of ratio			(0.945, 1.294)
	CL/F (L/hr)	55.88	61.81	
	Ratio			0.904
	90% CI of ratio			(0.773, 1.058)
	CL/F (L/hr/kg)	0.90	0.82	
	Ratio			1.088
	90% CI of ratio			(0.914, 1.296)
	C_{max} (ng/mL)	90.78	78.17	
	Ratio			1.161
	90% CI of ratio			(1.019, 1.324)
	$t_{1/2,z}$ (hr)	9.62	10.65	
	Ratio			0.904
	90% CI of ratio			(0.808, 1.011)

CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 14]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

投与期間の要約を表 2.7.6.2.1-13 に示す.

投与期 1 では，S-877489 群及びプラセボ群に割付けられた全例が，治験薬の単回投与を受けた．S-877489 群の日本人被験者 1 例及び非ヒスパニック系被験者 1 例が，それぞれ治験責任医師の判断 (血圧上昇) 及び投薬過誤により投与期 1 の治験薬投与後に治験を中止した.

投与期 2 の反復投与期では，S-877489 群の日本人被験者 1 例が S-877489 70 mg 投与中に治験を中止し, 非ヒスパニック系白人被験者 4 例 (3 例は S-877489 50 mg 投与中, 1 例は S-877489 70 mg 投与中) が治験を中止した．その他の無作為割付けされた被験者は全例，治験薬の投与を受けた.

表 2.7.6.2.1-13　投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

		Placebo		S-877489	
	Statistic	Japanese (N=3)	Caucasian (N=3)	Japanese (N=12)	Caucasian (N=16)
Single dose exposure	n	3	3	12	16
Multiple dose – length of exposure (days)					
20 mg/Placebo	n	3	3	11	15
	Mean (SD)	5.0 (0.0)	5.0 (0.0)	5.0 (0.0)	5.0 (0.0)
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0
	(Min, Max)	(5, 5)	(5, 5)	(5, 5)	(5, 5)
50 mg/Placebo	n	3	3	11	15
	Mean (SD)	5.0 (0.0)	5.0 (0.0)	5.0 (0.0)	4.4 (1.3)
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0
	(Min, Max)	(5, 5)	(5, 5)	(5, 5)	(1, 5)
70 mg/Placebo	n	3	3	11	12
	Mean (SD)	5.0 (0.0)	5.0 (0.0)	4.9 (0.3)	4.7 (1.2)
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0
	(Min, Max)	(5, 5)	(5, 5)	(4, 5)	(1, 5)
Final dose (mg)					
20	n (%)	NA	NA	1 (8.3)	1 (6.3)
50	n (%)	NA	NA	0	3 (18.8)
70	n (%)	NA	NA	11 (91.7)	12 (75.0)

Max = maximum ; Min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 15]

(B)　有害事象の要約

単回投与時及び反復投与時の TEAE の発現状況を，それぞれ表 2.7.6.2.1-14 及び表 2.7.6.2.1-15 に示す.

死亡，その他の重篤な TEAE 又は高度の TEAE は，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者のいずれでも報告されなかった.

単回投与時では，S-877489 群の日本人被験者 12 例中 4 例 (33.3%) 及び非ヒスパニック系白人被験者 16 例中 1 例 (6.3%) に TEAE が 1 件以上報告され，いずれの事象も治験薬との関連あり (副作用) と判断された．このうち投与中止に至った TEAE が，日本人被験者 1 例に報告された．プラセボ群では，日本人被験者 3 例中 1 例 (33.3%) に治験薬と関連なしと判断

されたTEAEが報告され,非ヒスパニック系白人被験者3例ではTEAEは報告されなかった.

反復投与時では，S-877489 群の日本人被験者 11 例中 8 例 (72.7%) 及び非ヒスパニック系白人被験者 15 例中 12 例 (80.0%) に TEAE が 1 件以上報告された．日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者のいずれでも，TEAE の発現率は，S-877489 20 mg 又は 70 mg 投与時より 50 mg 投与時で高かった．副作用は，S-877489 群の日本人被験者 6 例 (54.5%) 及び非ヒスパニック系白人被験者 9 例 (60.0%) に報告された．投与中止に至った TEAE は，日本人被験者 1 例 (9.1%) 及び非ヒスパニック系白人被験者 3 例 (20.0%) に報告された．プラセボ群では，日本人被験者 3 例中 1 例 (33.3%) に TEAE が 2 件報告され，このうち 1 件は副作用と判断された．非ヒスパニック系白人被験者 3 例に TEAE は報告されなかった.

表 2.7.6.2.1-14　TEAE の発現状況 (単回投与) (安全性解析対象集団)

	Single Dose											
	Placebo						S-877489 20 mg					
	Japanese (N=3)			Caucasian (N=3)			Japanese (N=12)			Caucasian (N=16)		
Category	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any TEAEs	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	4	(33.3)	7	1	(6.3)	3
Severe TEAEs	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
TEAEs related to investigational product	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(33.3)	7	1	(6.3)	3
Serious TEAEs	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
TEAEs leading to dose discontinuation	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0

Notes: Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set.
Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred. Subjects were counted once per category per treatment.
An adverse event is a TEAE if it had a start date on or after the date of the first dose of investigational product or if it had a start date before the date of the first dose of investigational product, but changes in severity on or after the date of first dose of investigational product. An adverse event that occurred more than 3 days after the date of last dose of investigational product was not counted as a TEAE.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 16]

表 2.7.6.2.1-15 TEAE の発現状況 (反復投与) (安全性解析対象集団)

	Multiple Dose																											
	Placebo						S-877489 20 mg						S-877489 50 mg						S-877489 70 mg						S-877489 All Doses			
	Japanese (N=3)			Caucasian (N=3)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=15)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=15)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=12)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=15)		
Category	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any TEAEs	1	(33.3)	2	0	(0.0)	0	4	(36.4)	9	6	(40.0)	7	5	(45.5)	8	9	(60.0)	19	3	(27.3)	9	4	(33.3)	5	8	(72.7)	26	12	(80.0)	31
Severe TEAEs	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
TEAEs related to investigational product	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	4	(36.4)	8	3	(20.0)	3	1	(9.1)	2	7	(46.7)	14	1	(9.1)	6	3	(25.0)	4	6	(54.5)	16	9	(60.0)	21
Serious TEAEs	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
TEAEs leading to dose discontinuation	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(13.3)	2	1	(9.1)	1	1	(8.3)	1	1	(9.1)	1	3	(20.0)	3

Notes: Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set.

Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred. Subjects were counted once per category per treatment.

An adverse event is a TEAE if it had a start date on or after the date of the first dose of investigational product or if it had a start date before the date of the first dose of investigational product, but changes in severity on or after the date of first dose of investigational product. An adverse event that occurred more than 3 days after the date of last dose of investigational product was not counted as TEAE.

m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 17]

(C) 有害事象・副作用の一覧

単回投与時及び反復投与時の TEAE の一覧を，それぞれ表 2.7.6.2.1-16 及び表 2.7.6.2.1-17 に示す.

単回投与時では，S-877489 群の日本人被験者で 2 例以上に発現した TEAE (基本語) はなかった．日本人被験者に発現した TEAE は，動悸，疲労，血圧上昇，食欲減退，頭痛，高揚状態及び不眠症で，各 1 例 (8.3%) であった．非ヒスパニック系白人被験者に発現した TEAE は，活力増進，異常な夢及び高揚状態で，各 1 例 (6.3%) であった．プラセボ群では，日本人被験者 3 例中 1 例に TEAE が 1 件 (筋力低下) 報告された．非ヒスパニック系白人被験者 3 例では TEAE は報告されなかった．単回投与時に発現した TEAE は全て軽度であった．単回投与時に S-877489 群で発現した TEAE はいずれも副作用と判断された．プラセボ群では副作用の発現はなかった.

反復投与時では, S-877489 群の日本人被験者で 2 例以上に発現した TEAE は, 頭痛 (3 例), 浮動性めまい (2 例) 及び動悸 (2 例) であり，その他の TEAE は全て各 1 例に発現した．非ヒスパニック系白人被験者で 2 例以上に発現した TEAE は，頭痛 (4 例)，不安 (3 例)，不眠症 (3 例), 食欲減退 (2 例), 浮動性めまい (2 例) 及び睡眠障害 (2 例) であり, その他の TEAE は全て各 1 例に発現した．プラセボ群では，日本人被験者 3 例中 1 例に 2 件の TEAE (動悸及び異常感) が報告された. 非ヒスパニック系白人被験者 3 例では TEAE は報告されなかった．中等度であった 2 件 (S-877489 50 mg 投与時に非ヒスパニック系白人被験者 1 例に発現した浮動性めまい及び S-877489 20 mg 投与時に日本人被験者 1 例に発現した動悸) を除き，全ての TEAE は軽度であった．S-877489 群で報告された TEAE は民族間で概ね同様であり，中枢刺激薬の投与と関連した典型的な事象 (頭痛，浮動性めまい及び不眠症等) であった．予測できない又は新たな TEAE は報告されなかった.

反復投与時に S-877489 群の日本人被験者で 2 例以上に発現した副作用は，頭痛 (3 例)，動悸 (2 例) 及び浮動性めまい (2 例) であり，その他の副作用は全て各 1 例に発現した．非ヒスパニック系白人被験者で 2 例以上に発現した副作用は, 頭痛 (3 例), 不安 (3 例), 不眠症 (3 例) 及び食欲減退 (2 例) であり，その他の副作用は全て各 1 例に発現した．プラセボ群で発現した副作用は，日本人被験者で 1 例に発現した動悸のみであった.

表 2.7.6.2.1-16 TEAE の一覧 (単回投与) (安全性解析対象集団)

	Single Dose											
	Placebo						S-877489 20 mg					
	Japanese (N=3)			Caucasian (N=3)			Japanese (N=12)			Caucasian (N=16)		
System Organ Class Preferred Term	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any TEAEs	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	4	(33.3)	7	1	(6.3)	3
心臓障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
動悸	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	1	(6.3)	1
活力増進	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.3)	1
疲労	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
血圧上昇	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
食欲減退	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋力低下	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0
精神障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(16.7)	2	1	(6.3)	2
異常な夢	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.3)	1
高揚状態	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	1	(6.3)	1
不眠症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0

Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 15.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term per dose level/treatment group. Subjects were counted by the dose level/treatment group most recently taken when the event occurred.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 4.2.2.1]

表 2.7.6.2.1-17　TEAE の一覧 (反復投与) (安全性解析対象集団)

	Multiple Dose																											
	Placebo						S-877489 20 mg						S-877489 50 mg						S-877489 70 mg						S-877489 All Doses			
	Japanese (N=3)			Caucasian (N=3)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=15)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=15)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=12)			Japanese (N=11)			Caucasian (N=15)		
System Organ Class Preferred Term	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any TEAEs	1	(33.3)	2	0	(0.0)	0	4	(36.4)	9	6	(40.0)	7	5	(45.5)	8	9	(60.0)	19	3	(27.3)	9	4	(33.3)	5	8	(72.7)	26	12	(80.0)	31
心臓障害	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	2	(18.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(18.2)	2	1	(6.7)	1
動悸	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	2	(18.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(18.2)	2	1	(6.7)	1
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	2	0	(0.0)	0
耳鳴	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	2	0	(0.0)	0
胃腸障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	2	(18.2)	2	1	(8.3)	1	2	(18.2)	2	2	(13.3)	2
便秘	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
下痢	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(8.3)	1	1	(9.1)	1	1	(6.7)	1
悪心	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	2	(13.3)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	2	(13.3)	3
胸部不快感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
疲労	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
異常感	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
疼痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
口渇	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
胃腸炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
心電図異常	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	2	(18.2)	2	2	(13.3)	2
食欲減退	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	2	(13.3)	2
脱水	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	2	0	(0.0)	0
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
頚部痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
神経系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(27.3)	4	2	(13.3)	3	1	(9.1)	1	4	(26.7)	5	2	(18.2)	3	1	(8.3)	1	5	(45.5)	8	5	(33.3)	9
浮動性めまい	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	1	(9.1)	1	1	(8.3)	1	2	(18.2)	2	2	(13.3)	2
頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(18.2)	2	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	4	(26.7)	4	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	3	(27.3)	3	4	(26.7)	5
過眠症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0

	Multiple Dose																											
	Placebo						S-877489 20 mg						S-877489 50 mg						S-877489 70 mg						S-877489 All Doses			
	Japanese			Caucasian			Japanese			Caucasian			Japanese			Caucasian			Japanese			Caucasian			Japanese			Caucasian		
System Organ Class	(N=3)			(N=3)			(N=11)			(N=15)			(N=11)			(N=15)			(N=11)			(N=12)			(N=11)			(N=15)		
Preferred Term	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
錯感覚	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	2
精神障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	2	(13.3)	2	1	(9.1)	2	5	(33.3)	7	1	(9.1)	1	3	(25.0)	3	2	(18.2)	4	8	(53.3)	12
異常な夢	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
不安	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(13.3)	2	0	(0.0)	0	2	(16.7)	2	1	(9.1)	1	3	(20.0)	4
無感情	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
不快気分	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
多幸気分	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
不眠症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	2	(13.3)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(20.0)	3
気分変化	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
気分動揺	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
睡眠障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1	0	(0.0)	0	2	(13.3)	2
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
骨盤不快感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
斑状出血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0

Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 15.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term per dose level/treatment group. Subjects were counted by the dose level/treatment group most recently taken when the event occurred. m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 4.2.2.2]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった.

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.2.1-18 に示す.

治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例に発現し，全例が S-877489 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.

表 2.7.6.2.1-18　投与中止に至った TEAE の一覧

投与期	被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 民族/ 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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の 処置/ 転帰
単回投与	[redacted]	男/ 40/ 日本人/ 1	血圧上昇 (Elevated BP)	20	4/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 不明
反復投与	[redacted]	男/ 52/ 日本人/ 17	浮動性めまい (Dizziness)	70	17/ 2	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 25/ 非ヒスパニック系白人/ 10	心電図異常 (Non-specific T-wave changes in anterior leads)	50	10/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 54/ 非ヒスパニック系白人/ 11	浮動性めまい (Dizziness)	50	12/ 0	中等度/ 関連なし	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 25/ 非ヒスパニック系白人/ 14	不安 (Anxiety)	70	14/ 10	軽度/ 関連あり	中止/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 15.0 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 発現日.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Section 15]

(F)　臨床検査

臨床検査では，ベースラインからの平均変化量の推移に民族間又は投与群間で明らかな傾向はみられなかった．臨床的に重要と考えられる基準に該当した検査値が散発的にみられ，そのうちのいくつかは，スクリーニング期及び/又は Day −1 の値であった．これらの値の発現に明らかなパターン及び傾向はみられなかった．TEAE として報告された臨床検査値所見はなかった.

(G) バイタルサイン

予測したとおり，単回投与時及び反復投与時の収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の治験薬投与後の平均値は，プラセボ群より S-877489 群で高かった．

S-877489 単回投与時では，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の治験薬投与 24 時間後までの平均値は，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者で概ね高かったが，プラセボ群でも同様のパターンであった．投与 48 時間後の平均値は，いずれの民族でも同程度であった．

反復投与時には，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の治験薬投与後の平均値は，S-877489 群では日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で同程度であり，プラセボ群では非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者で概ね高かった．収縮期血圧又は拡張期血圧の治験薬投与後の平均値の経時推移に，民族又は投与群で明らかな傾向はみられなかった．脈拍数の治験薬投与後の平均値は，S-877489 群の日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者のいずれも，S-877489 の投与量及び投与時間の増加に伴ってわずかに増加したが，投与終了後にはベースラインの水準まで回復した．

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数には，臨床的に重要と考えられる基準に該当した値が散発的にみられ，そのほとんどが S-877489 群であったものの，民族間で頻度は同程度であった．

(H) 心電図

心拍数及び心電図に臨床的に問題となるベースラインからの平均変化量及び明らかな経時的傾向はみられず，民族間又は投与群間で明らかな差はなかった．QTcB 間隔が 480 msec 以上の被験者及び QTcB 間隔が 30 msec 以上延長した被験者はいなかった．

(I) 体重

スクリーニング期の平均体重は，日本人被験者 [平均値 (標準偏差)：63.1 kg (6.2 kg)] より非ヒスパニック系白人被験者 [75.5 kg (11.3 kg)] で大きかった．S-877489 群の Day 21 でのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，日本人被験者で−0.50 kg (1.88 kg)，非ヒスパニック系白人被験者で−1.45 kg (1.25 kg) であった．体重減少は S-877489 で既知の副作用であり，日本人被験者より，高い平均体重で本治験を開始した非ヒスパニック系白人被験者で減少の程度は大きかった．プラセボ群では，Day 21 でのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は日本人被験者で+0.70 kg (0.70 kg)，非ヒスパニック系白人被験者で−0.53 kg (3.15 kg) であった．

(J) C-SSRS

いずれの評価時点でも，C-SSRS の自殺行動，自殺念慮又は自殺企図に関する質問に肯定する回答はなかった．

2.7.6.2.1.3 結論

- S-877489 の単回及び反復漸増投与 (70 mg/日まで) 時の忍容性は，日本人被験者及び非ヒ

スパニック系白人被験者のいずれも概ね良好であった．TEAE の発現状況は，S-877489 の安全性プロファイルと一致しており，日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で同様であった．新たな又は予測できない安全性上の所見はみられなかった．TEAE は概ね軽度で, 治療を必要とせずに回復した. 重篤な TEAE 又は高度の TEAE はみられなかった.

- S-877489 20 mg 単回投与又は S-877489 20, 50 及び 70 mg 反復投与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中濃度-時間推移の形状は，日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で概ね同様であった.
- S-877489 20 mg 単回投与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} の幾何最小二乗平均値は, 非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でやや高く (*d*-アンフェタミンで 34%)，各用量の反復投与時でも同様であった (*d*-アンフェタミンで 16%～24%). また，S-877489 20 mg 単回投与時及び各用量における反復投与時の AUC の幾何最小二乗平均値はいずれも，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者でわずかに高かった (*d*-アンフェタミンで単回投与時：23%，反復投与時：11%～13%).
- 日本人被験者において，非ヒスパニック系白人被験者と比較して，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 がわずかに高い傾向が認められた原因は，体重の差に基づくものと考えられた．S-877489 群の平均体重は，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者で約 17%小さかった．*d*-アンフェタミンの体重で補正した CL/F 及び CL_R の幾何最小二乗平均値は，民族間で同程度であった.
- *d*-アンフェタミンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者のいずれでも 20～70 mg の用量範囲でほぼ線形性を示した.
- *d*-アンフェタミンの CL/F 及び $t_{1/2,z}$ は本治験の用量範囲 (20～70 mg) で概ね一貫しており，日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で同程度であった.
- S-877489 反復投与時に，著しい *d*-アンフェタミンの蓄積は，日本人被験者及び非ヒスパニック系白人被験者のいずれでもみられなかった.
- S-877489 の吸収，代謝及び排泄は，日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で同様であった．日本人被験者ではやや平均曝露量が高い傾向が認められたが，非ヒスパニック系白人被験者より日本人被験者の体重が小さかったことに基づくものと考えられた．*d*-アンフェタミンの体重で補正した CL/F 及び CL_R は，民族間で同程度であった.
- 収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は，プラセボ群より S-877489 群で高く，S-877489 の安全性プロファイルと一致していた．日本人被験者では *d*-アンフェタミンの曝露量がわずかに高かったが，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は非ヒスパニック系白人被験者と同程度であった.
- 臨床検査値又は心電図に明らかな傾向はみられず，日本人被験者と非ヒスパニック系白人被験者で注目すべき差はなかった.
- いずれの評価時点でも，C-SSRS の自殺行動，自殺念慮又は自殺企図に関する質問に肯定する回答はなかった.

2.7.6.2.2 マスバランス試験 (NRP104.106)

[添付資料 5.3.3.1-02]

2.7.6.2.2.1 試験方法

表 2.7.6.2.2-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.106
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，非盲検
目的	主要目的 健康成人を対象に，[^{14}C]-S-877489 液剤を単回経口投与した時の分布・代謝・排泄を評価する． 副次目的 健康成人を対象に，[^{14}C]-S-877489 液剤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，健康成人男女を対象とし，[^{14}C]-S-877489 の分布・代謝・排泄及び安全性プロファイルを評価する，単一施設，非盲検，単回投与試験であった．治験参加中，被験者は治験薬投与約 12 時間前から投与約 120 時間後まで入院することとした． 適格と判断され，治験薬が投与される被験者を 6 例確保するため，8～10 例の被験者を実施医療機関に入院させることとした．男性及び女性は同例数を登録するよう試みた．各被験者に，約 125 μCi の ^{14}C を含む [^{14}C]-S-877489 70 mg 液剤を単回経口投与した． 治験期間 (スクリーニングから治験終了まで) は，最大 32 日間とした． 投与した [^{14}C]-S-877489 の 90%以上が排泄されるまで，被験者の入院を継続し，血液，尿及び糞検体を採取した． 血液検体の採取時間は治験薬投与 60 分前並びに投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，7，8，10，12，16，24，48，72，96 及び 120 時間後，尿検体は治験薬投与前並びに投与後 0～4，4～8，8～12，12～16，16～20，20～24，24～36，36～48，48～60，60～72，72～84，84～96，96～108 及び 108～120 時間，糞検体は治験薬投与前並びに投与後 0～12，12～24，24～48，48～72，72～96 及び 96～120 時間とした．また，バイタルサインのうち起立性の血圧及び心拍数は治験薬投与前並びに投与約 1，2，4，6，12，24，48，72 及び 96 時間後に，呼吸数及び体温は入院時及び退院時に測定した．有害事象は治験期間を通して収集した．
主な選択基準	18 歳以上 55 歳以下の健康成人で，体重がメトロポリタン生命保険会社体重表に基づく身長・推定体格別の理想体重の−10%～+20%内にある者
主な除外基準	治験薬初回投与前 60 日以内に喫煙した者又はタバコ製品を使用した者
目標症例数	登録例数として 6 例
治験薬	治験薬の投与製剤：約 125 μCi の ^{14}C を含む [^{14}C]-S-877489 70 mg 液剤 治験薬の投与製剤の調製方法：治験薬投与前日 (投与前 24 時間以内) に，実施医療機関の薬剤師が非放射能 S-877489 散剤 550 mg を滅菌水 470 mL に溶解し，本水溶液に 1.0 mCi の [^{14}C]-S-877489 エタノール溶液 10.0 mL を加えて，標的濃度 1.16 mg/mL，比放射能 1.55 μCi/mg に調製し，投与製剤とした．治験薬投与前に，投与製剤の放射能濃度及び純度を液体シンチレーションカウンターで 3 アリコート計数し，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の分画分取により確認した．治験薬の投与製剤の HPLC 放射能プロファイルは，リスデキサンフェタミ

	ン保持時間での単一ピークであった．治験薬投与時，投与製剤の放射能濃度は，60 mL (各被験者へ投与した容量) あたり 108 μCi であった．
投与方法	Day 1 朝に，[^{14}C]-S-877489 70 mg 液剤 60 mL を空腹時単回経口投与した． 被験者は，治験薬投与 10 時間以上前から投与 4 時間後まで，絶食することとした．治験薬 60 mL を投与後，投薬容器を室温の蒸留水 60 mL で 3 回洗い，各洗液も被験者に投与した．全投与手順は 1 分以内に実施することとした． 治験薬投与前後 1 時間を除き，治験期間中の水の摂取は任意とした．治験薬投与 1 時間後以降は，被験者に水を提供し，良好な保水状態を維持するよう指導した．医学的に必要な場合を除き，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	1 日間
評価項目	薬物動態： リスデキサンフェタミン及び *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}) • 濃度測定可能最終時点の血漿中薬物濃度 (C_{last}) • 濃度測定可能最終時点 (T_{last}) • 終末相消失速度定数 (λ_z) • 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) • 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 ($AUC_{0\text{-}inf}$) • AUC 外挿部分が $AUC_{0\text{-}inf}$ に占める割合 (AUC_{Extrap}) 放射能分析，放射能プロファイル： 全血，血漿，尿及び糞検体を採取し，放射能を測定した． 安全性： 有害事象，診察，12 誘導心電図及び臨床検査
解析方法	薬物動態： 薬物動態の解析は，薬物動態解析対象集団を対象に実施した．薬物動態解析対象集団の定義は，放射能標識 S-877489 が投与され，治験薬投与日から投与 120 時間後までの血液，尿及び糞検体が採取された被験者とした． データの提示及び解析は，被験者ごとに実施した． 薬物動態解析には，WinNonlin Enterprise Edition (Version 4.0) を用いた．データの要約及び記述統計量では，定量下限未満 (リスデキサンフェタミン：1.00 ng/mL 未満，*d*-アンフェタミン：2.00 ng/mL 未満) の濃度をゼロ (0.00 ng/mL) として取扱った．薬物動態解析では，0 時間から最初の濃度測定可能時点までの定量下限未満の濃度をゼロとして取扱い，濃度が測定された以降の定量下限未満の濃度を「missing」として取扱った．全ての薬物動態解析では，実際の検体採取時間を用いた． 安全性： 安全性及び忍容性の評価は，安全性解析対象集団を対象に実施した．安全性解析対象集団の定義は，治験薬を投与された全ての被験者とした． 安全性は，有害事象 (治験薬投与後から最終評価時点までに発現した有害事象)，併用薬の使用状況，診察所見，バイタルサイン測定値，12 誘導心電図測定値及び臨床検査値の変動から評価した．治験期間中に発現した (及び治験薬最終投与 30 日後までに報告された) 重篤な有害事象を記録した．

治験期間	20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.2.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験に登録された被験者は 6 例であり，全例が治験薬を単回投与され，治験を完了した．

(2) 解析対象集団

登録された 6 例全例が，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された．

(3) 被験者背景因子

被験者背景因子を表 2.7.6.2.2-2 に示す．

本治験に登録された被験者は，男性及び女性が各 3 例であった．

表 2.7.6.2.2-2　被験者背景因子

Subject	Age	Weight (kg)	Height (cm)	Smoker	Gender	Race	Frame	Study Complete
101	37	87.1	179.0	N	M	B	M	Y
102	52	62.6	162.0	N	F	B	L	Y
103	29	76.2	168.0	N	F	H	M	Y
104	50	76.5	178.5	N	M	H	M	Y
105	30	85.4	183.5	N	M	B	M	Y
106	22	64.2	165.0	N	F	H	M	Y

Y = Yes, N = No, M = Male, F = Female.
A = Asian, B = Black, C = Caucasian, H = Hispanic, O = Other.
S = Small Frame, M = Medium Frame, L = Large Frame.

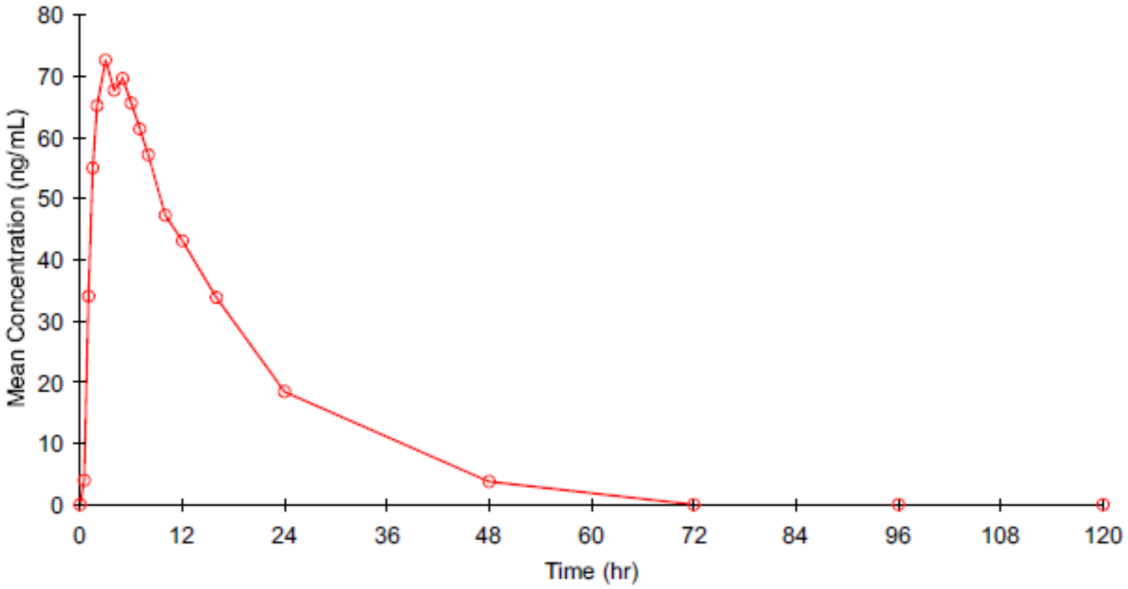
[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Clinical Listings Demographic Data]

(4) 薬物動態

[^{14}C]-S-877489 70 mg 単回経口投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.2.2-1 に，平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.2.2-2 に示す．

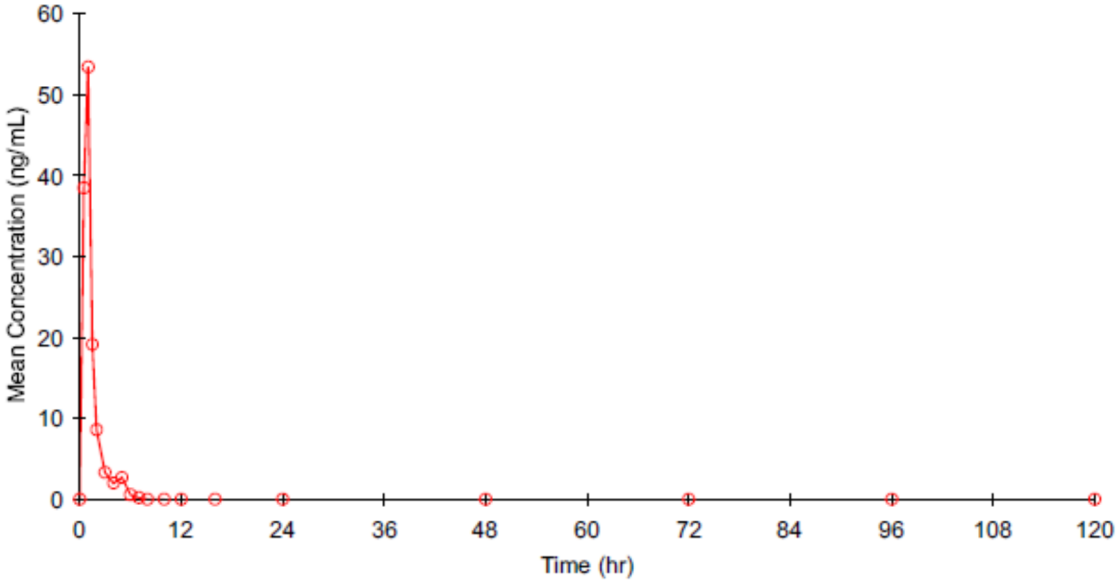
血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，6 例中 5 例で投与 0.5 時間後から定量可能となり，血漿中リスデキサンフェタミン濃度は，6 例全例で投与 0.5 時間後から定量可能となった．血漿中濃度（平均値 ± 標準偏差）の最高値は，*d*-アンフェタミンでは投与 3 時間後の 72.6 ± 26.9 ng/mL，リスデキサンフェタミンでは投与 1 時間後の 53.4 ± 31.3 ng/mL であった．S-877489 の吸収・代謝後の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移は，投与約 5 時間後から定量可能なデータが測定された期間を通して，一次の消失を示した．薬物動態解析用の最終採血時点では，全ての血漿中濃度が定量下限未満であった．血漿中 *d*-アンフェタミン濃度及び血漿中リスデキサンフェタミン濃度は，6 例全例でそれぞれ投与 72 時間後以降及び 8 時間後以降に定量下限未満となった．

図 2.7.6.2.2-1 [^{14}C]-S-877489 70 mg 単回経口投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Pharmacokinetic Report Mean Amphetamine Concentration-Time Plots after oral administration of 70 mg NRP104]

図 2.7.6.2.2-2 [^{14}C]-S-877489 70 mg 単回経口投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移



[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Pharmacokinetic Report Mean NRP104 Concentration-Time Plots after oral administration of 70 mg NRP104]

[^{14}C]-S-877489 70 mg 単回経口投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-3 に示す.

血漿中 *d*-アンフェタミンの C_{max} の平均値 ± 標準偏差は 80.3 ± 11.8 ng/mL, T_{max} の中央値は 3.00 時間であった．$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 1342 ± 216.9 ng·hr/mL（1087～1677 ng·hr/mL）であり，AUC_{Extrap} の平均値は 6.25%であった．$t_{1/2,z}$ の平均値 ± 標準偏差は 10.39 ± 1.90 時間であった．

血漿中リスデキサンフェタミンの C_{max} の平均値 ± 標準偏差は 58.2 ± 28.1 ng/mL，T_{max} の中央値は 1.00 時間であった．本治験では，1 例でリスデキサンフェタミンの $t_{1/2,z}$ を算出することができなかった．記述統計量の観測数が異なるために，$AUC_{0\text{-}last}$ (6 例) の平均値は $AUC_{0\text{-}inf}$ (5 例) の平均値よりもやや大きく，平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 70.21 ± 19.80 ng·hr/mL 及び 67.04 ± 18.94 ng·hr/mL であった．$t_{1/2,z}$ の平均値 ± 標準偏差は 0.47 ± 0.16 時間であり，T_{last} の中央値は 3.00 時間であった．

表 2.7.6.2.2-3　[^{14}C]-S-877489 70 mg 単回経口投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

				d-amphetamine		
Parameter	n	Mean	SD	Median	Min, Max	CV%
T_{max} (hr)	6	3.33	1.37	3.00	2.00, 6.00	40.99
C_{max} (ng/mL)	6	80.3	11.8	78.3	66.4, 101	14.64
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6	1260	219.7	1262	959.9, 1578	17.43
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6	1342	216.9	1341	1087, 1677	16.16
AUC_{Extrap} (%)	6	6.25	2.80	5.85	4.03, 11.65	44.86
λ_z (1/hr)	6	0.0690	0.0152	0.0651	0.0566, 0.0977	22.09
$t_{1/2,z}$ (hr)	6	10.39	1.90	10.71	7.09, 12.24	18.26
T_{last} (hr)	6	44.00	9.80	48.00	24.00, 48.00	22.27
C_{last} (ng/mL)	6	5.81	3.33	4.62	3.29, 12.4	57.20
				lisdexamfetamine		
Parameter	n	Mean	SD	Median	Min, Max	CV%
T_{max} (hr)	6	1.33	1.33	1.00	0.50, 4.00	99.69
C_{max} (ng/mL)	6	58.2	28.1	66.0	11.9, 87.3	48.36
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6	70.21	19.80	68.15	49.62, 94.52	28.19
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	5	67.04	18.94	62.08	50.84, 95.42	28.26
AUC_{Extrap} (%)	5	1.56	0.57	1.41	0.94, 2.42	36.48
λ_z (1/hr)	5	1.5773	0.4030	1.6260	0.9160, 1.9234	25.55
$t_{1/2,z}$ (hr)	5	0.47	0.16	0.43	0.36, 0.76	34.58
T_{last} (hr)	6	4.00	1.67	3.00	3.00, 7.00	41.83
C_{last} (ng/mL)	6	2.75	3.10	1.57	1.13, 9.05	112.60

CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Pharmacokinetic Report Pharmacokinetic Parameters of Amphetamine after Administration of 70 mg NRP104, Pharmacokinetic Parameters of NRP104 after Administration of 70 mg NRP104]

(5)　マスバランス及び排泄プロファイル

(A)　放射能の回収率及び排泄率

放射能の尿中及び糞中への各排泄率及び総回収率を表 2.7.6.2.2-4 に示す．

放射能の主な消失経路は尿中排泄であり，投与後 0～120 時間に投与量の 96.4% (平均値) が尿中へ排泄された．糞中への排泄率の平均値は投与量の 0.3%未満であった．糞中及び尿中への放射能の排泄は，大部分が投与後 48 時間以内に認められた．被験者ごとの放射能の総回収

率 (投与後 0～120 時間の尿中 + 糞中への排泄率) は，86.5%～111%の範囲であった．糞中への放射能の排泄率が投与量の 0.3%未満であったため，糞中代謝物の同定は実施しなかった．

表 2.7.6.2.2-4　放射能の尿中及び糞中の各排泄率及び総回収率

Subject	% Dose excreted		Total % Recovered
	Urine (0-120 hr)	Feces (0-108 hr)	
101	86.0	0.50	86.5
102	102	0.37	102
103	88.7	0.26	89.0
104	99.4	0.40	99.8
105	91.2	0.02	91.2
106	111	0.14	111
Mean (N=6)	96.4	0.28	96.7

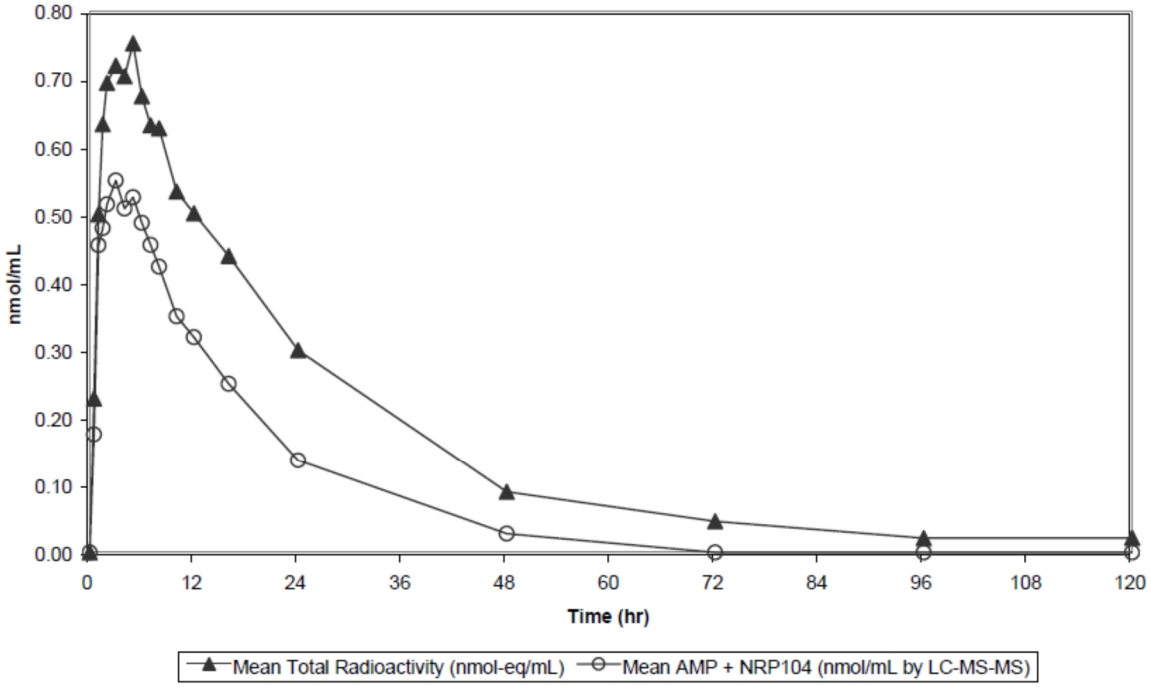
[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Mass Balance and Elimination Profiles of NRP-104-^{14}C and Radioactive Metabolites Table 13]

(B)　血漿中放射能データ

[^{14}C]-S-877489 70 mg 単回経口投与時の総放射能及び *d*-アンフェタミン + リスデキサンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.2.2-3 に示す．

平均血漿中総放射能濃度は，投与 5 時間後に最高値に達した．血漿中総放射能濃度 (単位：nmol-eq/mL) は，6 例全例で *d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンの血漿中濃度の合計より高かった．このことから，放射能の一部が，未知の代謝物又は *d*-アンフェタミン及び/もしくはリスデキサンフェタミンの代謝物として存在することが示された．また，血漿中総放射能濃度の消失推移は，*d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンの血漿中濃度と比較して穏やかであった．

図 2.7.6.2.2-3　[^{14}C]-S-877489 70 mg 単回経口投与時の総放射能及び *d*-アンフェタミン + リスデキサンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移



N=6.
AMP = *d*-amphetamine; LC-MS-MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NRP104 = lisdexamfetamine.
[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Mass Balance and Elimination Profiles of NRP-104-^{14}C and Radioactive Metabolites Figure 4]

(C)　全血中及び赤血球中の放射能

放射能プロファイルは，全血中と赤血球中で同様であった．総放射能濃度の結果から，明らかな赤血球結合は認められず，血漿中の薬物動態プロファイルは全血中の薬物動態プロファイルに近似していることが示唆された．

(D)　尿中放射能の HPLC プロファイル及び代謝物の暫定的同定

尿中放射能の HPLC 分画分取により，プロドラッグであるリスデキサンフェタミン，及び既知又は想定される全ての *d*-アンフェタミン代謝物を分離した．被験者ごとの投与後 0～48 時間の尿中放射能 HPLC プロファイルのほとんどで，バックグラウンドと判別可能な 5 つの放射能ピークが認められた．このうち 4 つの放射能ピークは，保持時間が標準試料と一致したことから，リスデキサンフェタミン，*d*-アンフェタミン，馬尿酸及び微量の安息香酸と暫定的に同定された．他の放射能ピークは極めて微量で，*d*-アンフェタミンと馬尿酸の間に溶出したが，検討したいずれの標準試料とも一致しなかった．

投与後 0～48 時間の尿中リスデキサンフェタミン及び代謝物の投与量に対する割合を表 2.7.6.2.2-5 に示す．

被験者 6 例の投与後 0～48 時間の尿から暫定的に同定された主な代謝物 (平均値) は，*d*-アンフェタミン (投与量の 41.5%) 及び馬尿酸 (投与量の 24.8%) であった．リスデキサン

フェタミン (平均値) は，投与量の 2.2%とごく少量が検出された.

表 2.7.6.2.2-5　投与後 0～48 時間の尿中リスデキサンフェタミン及び代謝物の投与量に対する割合

Subject	Percentage of Radioactive Dose Administered					
	lisdexamfetamine	*d*-amphetamine	hippuric acid	benzoic acid	Other	Total
101	2.4	30.4	25.3	3.1	7.4	68.3
102	2.2	57.3	20.1	2.9	7.2	89.7
103	1.9	29.4	24.8	1.8	15.9	73.8
104	2.0	39.7	27.3	1.7	10.4	81.2
105	3.4	48.8	21.7	2.3	1.1	75.7
106	1.4	43.3	29.6	1.6	11.6	87.6
Average (%) of Dose	2.2	41.5	24.8	2.2	8.9	79.4

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Mass Balance and Elimination Profiles of NRP-104-^{14}C and Radioactive Metabolites Table 28]

(6)　安全性

(A)　投与期間の内訳

登録された 6 例全例が治験薬を単回投与された.

(B)　有害事象の要約

有害事象は 6 例中 5 例に 17 件認められた．このうち，治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれない又は明らかに関連ありと判断された有害事象 (副作用) は，4 例に 13 件発現した.

死亡，その他の重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象又は高度の有害事象は認められなかった.

なお，総括報告書 (添付資料 5.3.3.1-02) では，有害事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用いてコード化していないため，本項では，総括報告書に記載された事象名と日本語に翻訳した事象名を併記した.

(C)　有害事象の一覧

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.2.2-6 に示す.

2 例以上に発現した有害事象は, 浮動性めまい (Dizziness) (3 例), 並びに激越 (Agitation) 及び疲労 (Fatigue) (各 2 例) であった.

副作用は，浮動性めまい (Dizziness)，激越 (Agitation) 及び疲労 (Fatigue) が各 2 例，並びに鼻漏 (Rhinorrhea)，口内乾燥 (Xerostomia)，多幸気分 (Euphoria)，不眠症 (Insomnia)，頭痛 (Headache)，うつ病 (Depression) 及び悪心 (Nausea) が各 1 例に発現した.

有害事象の重症度は，悪心 (Nausea) 1 例が中等度であり，その他は全て軽度であった．有害事象の転帰は全て回復であった.

表 2.7.6.2.2-6 有害事象の一覧

Subject	Total Dose	Adverse Events[a]	Date of Reaction	Time After Dose	Severity	Associate with Drug	Resolution	Time to Resolution	Action Taken
101	70 mg	鼻漏 (Rhinorrhea)	5/6/2005	0h20m	Mild	Possibly related	Resolved	3h10m	None
101	70 mg	浮動性めまい (Dizziness)	5/6/2005	1h48m	Mild	Possibly related	Resolved	6h12m	None
101	70 mg	激越 (Agitation)	5/6/2005	2h20m	Mild	Definitely related	Resolved	10h10m	None
101	70 mg	アレルギー性鼻炎 (Allergic rhinitis)	5/7/2005	5h30m	Mild	Not related	Resolved	95h30m	None
101	70 mg	咳嗽 (Cough)	5/7/2005	5h30m	Mild	Not related	Resolved	12h30m	None
102	70 mg	口内乾燥 (Xerostomia)	5/6/2005	2h12m	Mild	Possibly related	Resolved	7h58m	None
102	70 mg	多幸気分 (Euphoria)	5/6/2005	2h20m	Mild	Definitely related	Resolved	8h35m	None
102	70 mg	疲労 (Fatigue)	5/8/2005	47h15m	Mild	Possibly related	Resolved	4h40m	None
103	70 mg	激越 (Agitation)	5/6/2005	2h10m	Mild	Definitely related	Resolved	5h40m	None
103	70 mg	浮動性めまい (Dizziness)	5/6/2005	10h15m	Mild	Possibly related	Resolved	3h35m	None
103	70 mg	不眠症 (Insomnia)	5/6/2005	16h49m	Mild	Possibly related	Resolved	2h1m	None
103	70 mg	頭痛 (Headache)	5/7/2005	35h35m	Mild	Possibly related	Resolved	0h45m	None
103	70 mg	うつ病 (Depression)	5/8/2005	47h10m	Mild	Possibly related	Resolved	0h10m	None
103	70 mg	疲労 (Fatigue)	5/9/2005	71h10m	Mild	Possibly related	Resolved	23h50m	None
104	70 mg	悪心 (Nausea)	5/6/2005	2h51m	Moderate	Definitely related	Resolved	0h16m	None
106	70 mg	咽頭痛 (Pharyngeal pain)	5/9/2005	71h5m	Mild	Not related	Resolved	5h30m	None
106	70 mg	浮動性めまい (Dizziness)	5/9/2005	71h10m	Mild	Not related	Resolved	0h3m	None

a 総括報告書 (添付資料 5.3.3.1-02) では, 有害事象を MedDRA を用いてコード化していないため, 総括報告書に記載された事象名と日本語に翻訳した事象名を併記した.

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Clinical Listing Adverse Event Data]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

(E) 重要な有害事象 (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

臨床的に問題となる臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) は認められなかった.

(G) 心電図

臨床的に問題となる心電図所見は認められなかった.

(H) 診察

臨床的に問題となる診察所見は認められなかった.

2.7.6.2.2.3 結論

- [^{14}C]-S-877489 70 mg 液剤を単回経口投与した時，リスデキサンフェタミンは速やかに吸収され，消失した．血漿中リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータは，C_{max} の平均値 ± 標準偏差が 58.2 ± 28.1 ng/mL，T_{max} の中央値が 1.00 時間，$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値 ± 標準偏差が 67.04 ± 18.94 ng·hr/mL，$t_{1/2,z}$ の平均値 ± 標準偏差が 0.47 ± 0.16 時間であった.
- [^{14}C]-S-877489 70 mg 液剤を単回経口投与した時，*d*-アンフェタミンは，約 3 時間後に最高血漿中濃度に達し, 一次の消失を示した. 血漿中 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータは, C_{max} の平均値 ± 標準偏差が 80.3 ± 11.8 ng/mL, T_{max} の中央値が 3.00 時間であった. *d*-アンフェタミンの全身曝露量は，プロドラッグであるリスデキサンフェタミンより高く，$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値 ± 標準偏差は 1342 ± 216.9 ng·hr/mL であった．$t_{1/2,z}$ の平均値 ± 標準偏差は 10.39 ± 1.90 時間であった.
- 血漿 : プロドラッグであるリスデキサンフェタミンの血漿中濃度 (6 例の平均値) は投与 1 時間後に最高値の 53.4 ng/mL に達し，主に *d*-アンフェタミン及び *d*-アンフェタミン由来代謝物へ代謝された．血漿中リスデキサンフェタミン濃度は，投与 4 時間後に 6 例中 5 例で定量下限 (1.00 ng/mL) 未満となった．リスデキサンフェタミンの血漿中主要代謝物である *d*-アンフェタミンの血漿中濃度 (6 例の平均値) は投与 3 時間後に最高値の 72.6 ng/mL に達し，血漿中放射能濃度の大部分を占めた．血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，投与 72 時間後以降に 6 例全例で定量下限 (2.00 ng/mL) 未満となった.
- 尿 : 投与後 0～120 時間に，経口投与した放射能の 96.4% (6 例の平均値，以下同様) が尿中に排泄された．リスデキサンフェタミンは尿中にごく少量が検出され，投与後 0～48 時間の尿では投与量の 2.2%であった．投与後 0～48 時間の尿から検出された主な代謝物 (暫定的に同定) は，*d*-アンフェタミン (投与量の 41.5%) 及び馬尿酸 (投与量の 24.8%)

であった．微量代謝物は安息香酸であった．その他に，微量の未同定代謝物も認められた．

- 糞：糞中への放射能の排泄率の平均値は，投与量の 0.3%未満であった
- 本治験では，稀な又は未知の副作用は認められなかった．6 例全例が治験を完了し，臨床検査，12 誘導心電図，診察では臨床的に問題となる所見は認められなかった．

2.7.6.3.1 児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103)

[添付資料 5.3.3.2-01]

2.7.6.3.1.1 試験方法

表 2.7.6.3.1-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.103
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，用量比例性
目的	主要目的 • 6 歳以上 12 歳以下の児童の注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 患者を対象として，絶食後に S-877489 30，50 及び 70 mg を単回経口投与した時の *d*-アンフェタミンの用量比例性を評価する． 副次目的 • 児童の ADHD 患者を対象として，S-877489 30，50 及び 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，児童の ADHD 患者を対象として，S-877489 30，50 及び 70 mg の 3 用量を空腹時単回投与した，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，用量比例性試験であった． 本治験は，スクリーニング期及び各 1 週間の投与期 3 期で構成された．治験薬投与開始前のスクリーニング期 (Day −14 以降) 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又は直接，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 つの投与順序のうち 1 つに無作為に割付けた．投与期 1 に，3 用量 (30，50 又は 70 mg) のいずれかの S-877489 を，投与日の午前 7 時から午前 9 時の間に，240 mL の水と共に投与した．投与期 2 及び投与期 3 では，投与されていない用量を投与した．3 回の治験薬投与日の間には，6 日間 (投与日を含まない) 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 8 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 時間後まで入院した．各投与期では，投与48時間後まで3 mLずつ15回の採血を実施した (表 2.7.6.3.1-2 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児を対象) 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 2.7.6.3.1-2 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，被験者に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. 本治験完了時に，S-877489 を少なくとも 1 回投与され，臨床的に問題となる有害事象が発現していない被験者は，S-877489 の第 2 相プラセボ対照試験 (NRP104.201 試験) に移行可能とした.
主な選択基準	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で混合型又は多動性-衝動性優勢型の ADHD と診断され，健康状態が良好であり，体重が 55 lb (25 kg) 以上で, 血圧の測定値が性別, 身長及び年齢に対し 95 パーセンタイル以内である 6 歳以上 12 歳以下の男児及び女児
主な除外基準	• 精神障害 (精神病性障害，双極性疾患，広汎性発達障害，高度の強迫性障害，高度のうつ病又は高度の不安障害) の合併症又は診察した医師の意見として，S-877489 が禁忌となる，又は有効性/安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations) がある者 • 痙攣 (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家族歴がある者 • 体重が 55 lb (25 kg) 未満の者 • 著しい過体重又は肥満であると治験責任医師が判断した者 • 臨床的に問題のある心電図異常があると治験責任医師が判断した者 • スクリーニング Visit の QTc 間隔が 440 msec 超の者 • 特定の心臓症状又は家族歴があり，本治験から除外すべきと治験責任医師が判断した者 • 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を使用中の者 (現行の ADHD 治療薬を除く) • スクリーニング時又は入院時に尿中薬物検査が陽性の者 (スクリーニング時で現行の ADHD 治療薬が陽性であった者は除外しなかったが，入院時で陽性であった者は除外した) • 高血圧の者 • アンフェタミンに対するアレルギー又は不耐性が書面で確認される者 • クロニジン又は抗痙攣薬を使用中の者 • 中枢神経系作用を持つ又は機能に影響を及ぼす薬剤 (鎮静性抗ヒスタミン剤及び交感神経刺激作用のある鬱血除去剤等) を使用中の者 • 甲状腺機能異常がある者 • スクリーニング時に臨床的に問題となる臨床検査値異常があると治験責任医師が判断した者 • 慢性もしくは急性の合併症 (アレルギー性鼻炎又は高度の鼻咽頭炎等)，障害又は治験責任医師の意見として，本治験の安全性評価に影響を及ぼすもしくは被験者のリスクを増加させる可能性のあるその他の状態を有する者．治験責任医師の意見として，治験の完了を妨げる又は被験者にとって最善ではないその他の状態である者．治験実施計画書の遵守が困難となるような問題となる疾患又は不安定な医学的状態を含む.
目標症例数	登録例として 18 例 (6 歳以上 9 歳以下，10 歳以上 12 歳以下を各 9 例)
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
投与方法	投与期 1 の投与日の朝 (午前 7 時から午前 9 時の間) に，割付けられた投与順序に従い, S-877489 30 mg カプセル × 1, 50 mg カプセル × 1 又は 70 mg カプセル × 1 のいずれかを投与した．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，投与されていない用量を投与した.

	治験薬投与前日の夜から 8 時間以上の絶食後，治験薬を 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，カプセルをそのまま嚥下するよう指導された．
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)，病歴，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である AUC，C_{max} 及び $t_{1/2,z}$ の用量間の差の評価には，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，投与期及び用量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 用量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．対立仮説は用量間の差がゼロでないこととした． 用量比例性の評価では，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の自然対数変換値に対して，50 mg に用量補正した後，上記と同じ ANOVA モデルを用いて，30 mg と 50 mg 間及び 70 mg と 50 mg 間の生物学的同等性を評価した．幾何最小二乗平均値の比 (30 mg 投与時/50 mg 投与時，70 mg 投与時/50 mg 投与時) 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． 3 用量間の線形性を，$P = a \times Dose^b$ の指数モデル (P は C_{max} 又は AUC，a 及び b は定数) を用いて評価した．b の値が約 1 である時，線形性 (用量比例性) を示すとした． 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，各用量投与時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，各用量内の比較では対応のある t 検定を用いて，用量間の比較では 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

実施スケジュールを表 2.7.6.3.1-2 に示す．

表 2.7.6.3.1-2　実施スケジュール

	SCREEN -14 to –7 days[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	24	48	
Informed Consent	X																	
DSM-IV-TR	X																	
Medical History	X																	
Physical Exam (weight/height)	X																	X
Vital Signs	X	X	X[3]			X			X				X		X	X	X	X
12-lead ECG	X																	X
Clinical Laboratory	X																	X
Urinalysis	X																	X
Urine Pregnancy Test	X	X																X
Urine Drug Screen	X	X																
Telephone Contact (for washout)	X																	
Check-in (12 hrs pre-dose)		X																
Overnight fast (8 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	
Clinic Confinement		X														X		
Discharge from Unit [2]																X		
Clinic Return																	X	
Concomitant Medications		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
End of Study																		X

1　Prior to Period 1 only, may be done up to 14 days for screening and washout prior to study start.
2　Check out following completion of 24 hour procedures.
3　Prior to dose.
4　Final Visit is also the 48 hour post dose visit of Study Period 3.
DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision;
ECG = electrocardiogram; ET = early termination; PK = pharmacokinetic.

2.7.6.3.1.2 試験成績

(1)　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.3.1-3 に示す.

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 例のうち 1 例が治験を中止し，17 例が治験を完了した．治験を中止した 1 例 (患者 ID [redacted]) は，投与期 1 で S-877489 30 mg の投与 48 時間後の採血を終了した後，有害事象 (咽頭炎) のため治験を中止した.

表 2.7.6.3.1-3　患者の内訳

Characteristics	Parameter/Group	Subjects Randomized	S-877489 1 × 30 mg	S-877489 1 × 50 mg	S-877489 1 × 70 mg
Dosed	N (%)	18 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)
Status of Completion [n (%)]	Completed	17 (94.4)	17 (94.4)	17 (100.0)	17 (100.0)
	Discontinued	1 (5.6)	1 (5.6)	-	-
Trial Status Detail [n (%)]	Completed	17 (94.4)	17 (94.4)	17 (100.0)	17 (100.0)
	Adverse Events	1 (5.6)	1 (5.6)	-	-

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 1.4.2]

(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．

安全性解析対象集団及び無作為割付けされた被験者には，本治験に登録された 18 例全例が採用された．

1 例を除き全ての被験者が治験を完了したため，PK 集団は 17 例であった．

(3)　患者背景因子

無作為割付けされた被験者の患者背景因子を表 2.7.6.3.1-4 に示す．

男児が 55.6% (10/18 例)，女児が 44.4% (8/18 例) であった．白人及びアフリカ系アメリカ人は各 44.4% (8/18 例) であり，アメリカ先住民及びアジア系アメリカ人が各 1 例 (5.6%) であった．なお，投与期 1 の治験薬投与 48 時間後の採血終了後に治験を中止した 1 例 (患者 ID [redacted]) は，アメリカ先住民の女児であった．

無作為割付けされた被験者の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は，9.6 ± 1.9 歳であった．本治験は 6 歳以上 12 歳以下の児童を対象としており，無作為割付けされた被験者 18 例のうち，6～7 歳は 3 例，8～9 歳は 4 例，10～12 歳は 11 例であった．体重の範囲は 56.0～104.5 lb で，平均体重は 80.0 lb であった．身長の範囲は 49.5～62.0 in で，平均身長は 54.8 in であった．

表 2.7.6.3.1-4　患者背景因子 (無作為割付けされた被験者)

Characteristic	Category/Parameter	Total (N=18)
Race [n (%)]	Caucasian	8 (44.4)
	African American	8 (44.4)
	Native American	1 (5.6)
	Other (Asian American)	1 (5.6)
Gender [n (%)]	Male	10 (55.6)
	Female	8 (44.4)
Height (in)	Mean	54.8
	SD	4.0
	Median	54.8
	Min-Max	49.5-62.0
Weight (lb)	Mean	80.0
	SD	16.8
	Median	78.8
	Min-Max	56.0-104.5
Age (years)	Mean	9.6
	SD	1.9
	Median	10.0
	Min-Max	6.0-12.0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 1.2.1]

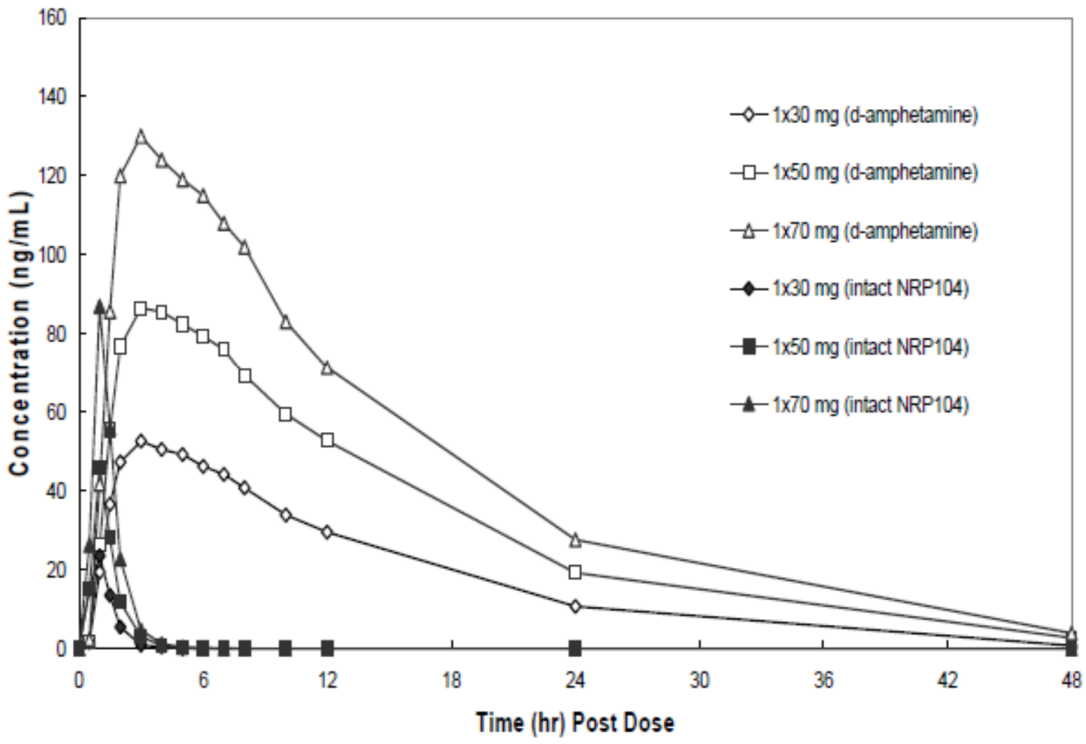
(4)　薬物動態

S-877489 30, 50 及び 70 mg 投与時の平均血漿中 *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 2.7.6.3.1-1 に示す.

平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は投与 3 時間後に最高値に到達し，その値は S-877489 の用量増加に伴い上昇した．投与 48 時間後に血漿中 *d*-アンフェタミン濃度が定量可能であった被験者は，30 mg 投与時には 5 例のみであったが，50 mg 投与時及び 70 mg 投与時にはほとんどの被験者で定量可能であった.

平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は投与 1 時間後に最高値に到達し，その値は S-877489 の用量増加に伴い上昇した．薬物動態の最終測定時点では，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であった．血漿中リスデキサンフェタミン濃度は，30 mg 投与時では投与 4 時間後まで定量可能であったのに対し，70 mg 投与時では投与 7 時間後まで定量可能であった.

図 2.7.6.3.1-1　S-877489 30，50 及び 70 mg 単回投与時の平均血漿中 *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 5.3.3.2-01 Section 9.4]

(A)　*d*-アンフェタミン

S-877489 30，50 及び 70 mg 投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.1-5 に示す.

T_{max}の中央値 (最小値～最大値) は, 30 mg 投与時で 3.00 時間 (1.95～5.93 時間), 50 mg 投与時で 3.05 時間 (2.00～5.97 時間) 及び 70 mg 投与時で 3.00 時間 (1.93～6.03 時間) であった.

$t_{1/2,z}$ (平均値 ± 標準偏差) は, 30 mg 投与時で 8.90 ± 1.33 時間, 50 mg 投与時で 8.61 ± 1.04 時間及び 70 mg 投与時で 8.64 ± 1.32 時間であった. ANOVA の結果, $t_{1/2,z}$の平均値には 3 用量間で有意差は認められなかった.

表 2.7.6.3.1-5　S-877489 30, 50 及び 70 mg 投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

PK parameters	Measures	S-877489 1 × 30 mg	S-877489 1 × 50 mg	S-877489 1 × 70 mg
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	N	16	17	17
	Mean*	844.6	1510	2157
	SD	116.7	241.6	383.3
	(Min-Max)	(684.7-1024)	(1216-2023)	(1540-3044)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	N	16	17	17
	Mean*	745.3	1448	2088
	SD	129.3	246.7	394.0
C_{max} (ng/mL)	N	16	17	17
	Mean*	53.2	93.3	134
	SD	9.62	18.2	26.1
	(Min-Max)	(40.5-77.1)	(67.1-138)	(92.1-199)
T_{max} (hr)	N	16	17	17
	Median	3.00	3.05	3.00
	(Min-Max)	(1.95-5.93)	(2.00-5.97)	(1.93-6.03)
$t_{1/2,z}$ (hr)	N	16	17	17
	Mean	8.90	8.61	8.64
	SD	1.33	1.04	1.32

*　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 5.3.3.2-01 Table 4, Appendix Section 16.1.9.2 Table 2.1.7, Table 2.1.8, Table 2.1.9]

d-アンフェタミンの ANOVA による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.3.1-6 に示す.

50 mg に用量補正した時, $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}の幾何最小二乗平均値の比 (30 mg 投与時/50 mg 投与時及び 70 mg 投与時/50 mg 投与時) の 90%信頼区間は, $AUC_{0\text{-}last}$ (30 mg 投与時/50 mg 投与時) を除いて全て, 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. $AUC_{0\text{-}last}$ (30 mg 投与時/50 mg 投与時) の 90%信頼区間の下限は, わずかに判定基準を下回った (79.12%～92.74%) ものの, これらの結果から, S-877489 30 mg～70 mg の用量範囲で *d*-アンフェタミンのC_{max}及び AUC の用量比例性が示された.

表 2.7.6.3.1-6　S-877489 30，50 及び 70 mg 投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの比較

PK parameters	Estimates	S-877489 1 × 30 mg to 1 × 50 mg (dose normalized to 50 mg)	S-877489 1 × 70 mg to 1 × 50 mg (dose normalized to 50 mg)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	93.28	101.62
	90% CI	87.36-99.60*	95.34-108.31*
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	85.66	102.42
	90% CI	79.12-92.74	94.80-110.65*
C_{max} (ng/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	95.25	102.36
	90% CI	90.56-100.17*	97.46-107.51*

*　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 5.3.3.2-01 Table 5]

d-アンフェタミンの指数モデル（$P = a \times Dose^b$）を用いた線形回帰分析の結果を表 2.7.6.3.1-7 に示す.

$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の定数 b は，それぞれ 1.1027，1.2191 及び 1.0887 と全て約 1.0 であり，50 mg に用量補正した ANOVA 結果と同様に，S-877489 カプセル 30～70 mg の用量範囲で *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC の用量比例性が示された.

表 2.7.6.3.1-7　*d*-アンフェタミンの指数モデルを用いた線形回帰分析結果

PK parameters	Constant a	Constant b	P value
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	19.7644	1.1027	<.0001
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	11.7761	1.2191	<.0001
C_{max} (ng/mL)	1.2939	1.0887	<.0001

PK = pharmacokinetic.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 7]

(B)　リスデキサンフェタミン

S-877489 30，50 及び 70 mg 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を表 2.7.6.3.1-8 に示す.

T_{max} の中央値（最小値～最大値）は，30 mg 投与時で 0.99 時間（0.48～1.12 時間），50 mg 投与時で 0.97 時間（0.92～1.18 時間）及び 70 mg 投与時で 1.02 時間（0.93～1.55 時間）であった.

$t_{1/2,z}$（平均値 ± 標準偏差）は，30 mg 投与時で 0.50 ± 0.19 時間，50 mg 投与時で 0.60 ± 0.44 時間及び 70 mg 投与時で 0.51 ± 0.19 時間であった．ANOVA の結果，$t_{1/2,z}$ の平均値には 3 用量間で有意差は認められなかった.

表 2.7.6.3.1-8　S-877489 30，50 及び 70 mg 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

PK parameters	Measures	S-877489 1 × 30 mg	S-877489 1 × 50 mg	S-877489 1 × 70 mg
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	N	16	17	17
	Mean*	27.88	57.90	108.9
	SD	9.29	21.03	50.46
	(Min-Max)	(15.52-48.11)	(34.85-96.16)	(51.94-228.2)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	N	16	17	17
	Mean*	25.54	56.20	107.4
	SD	8.37	21.51	50.25
C_{max} (ng/mL)	N	16	17	17
	Mean*	21.9	46.0	89.5
	SD	5.97	20.7	38.5
	(Min-Max)	(13.3-34.3)	(13.2-86.8)	(45.5-175)
T_{max} (hr)	N	16	17	17
	Median	0.99	0.97	1.02
	(Min-Max)	(0.48-1.12)	(0.92-1.18)	(0.93-1.55)
$t_{1/2,z}$ (hr)	N	16	17	17
	Mean	0.50	0.60	0.51
	SD	0.19	0.44	0.19

*　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 5.3.3.2-01 Table 8，Appendix Section 16.1.9.2 Table 2.1.10，Table 2.1.11，Table 2.1.12]

リスデキサンフェタミンの ANOVA による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.3.1-9 に示す.

50 mg に用量補正した時, $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%に対して，30 mg 投与時/50 mg 投与時では全て判定基準の範囲を下回り，70 mg 投与時/50 mg 投与時では上限が全て判定基準の範囲を上回った．これらの結果から，S-877489 30～70 mg の用量範囲でリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC は用量比例性がないことが示された.

表 2.7.6.3.1-9　S-877489 30 mg，50 mg 及び 70 mg 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の比較

PK parameters	Estimates	S-877489 1 × 30 mg to 1 × 50 mg (dose normalized to 50 mg)	S-877489 1 × 70 mg to 1 × 50 mg (dose normalized to 50 mg)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	78.55	130.27
	90% CI	69.16-89.23	115.08-147.45
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	74.83	132.96
	90% CI	65.60-85.36	116.97-151.12
C_{max} (ng/mL)	Ratio (%) of Geometric Means	84.31	141.71
	90% CI	69.57-102.17	117.55-170.84

CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic.
[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 9]

リスデキサンフェタミンの指数モデル ($P = a \times Dose^b$) を用いた線形回帰分析の結果を表 2.7.6.3.1-10 に示す.

$AUC_{0\text{-inf}}$, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の定数 b はそれぞれ 1.5452, 1.6308 及び 1.5826 と全て 1.5 を超えており, 50 mg に用量補正した ANOVA の結果と同様に, S-877489 カプセル 30～70 mg の用量範囲で, リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC は用量比例性がないことが示された.

表 2.7.6.3.1-10　リスデキサンフェタミンの指数モデルを用いた線形回帰分析結果

PK parameters	Constant a	Constant b	P value
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	0.1356	1.5452	<.0001
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	0.0930	1.6308	<.0001
C_{max} (ng/mL)	0.0934	1.5826	<.0001

PK = pharmacokinetic.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 10]

(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, 部分集団別の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.1-11 に示す. 本治験では 3 用量で投与されたため, 各被験者の薬物動態パラメータの算出には, 3 用量投与時の平均値を用いた.

d-アンフェタミンの全身曝露は, 体重あたりの用量で補正しなかった場合, 男児 (10 例) よりも女児 (7 例) で 12.6%～18.1%高く, これは体重あたりの用量が女児で高かったためであった. 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.

同様に, *d*-アンフェタミンの全身曝露は 10～12 歳 (11 例) よりも 6～9 歳 (6 例) で 18.3%～33.2%高く, これは体重あたりの用量が 6～9 歳の被験者で高かったためであった. AUC 及び C_{max} を体重あたりの用量で補正すると, これらの年齢区分間の差は減少した.

表 2.7.6.3.1-11　体重あたりの用量 (mg/kg) 補正あり又は補正なしでの, 部分集団別の *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:	Boys	10	1448.92	1374.01	88.17
	Girls	7	1632.14	1555.10	104.11
Normalized (mg/kg):	Boys	10	1108.78	1038.16	67.00
	Girls	7	1034.46	975.99	65.75
Un-Normalized:	6-9 years	6	1694.02	1619.44	112.96
	10-12 years	11	1431.82	1355.38	84.80
Normalized (mg/kg):	6-9 years	6	1021.34	967.60	67.19
	10-12 years	11	1109.18	1037.09	66.11

PK = pharmacokinetic.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 11]

リスデキサンフェタミンの全身曝露は，男児よりも女児，10～12 歳よりも 6～9 歳で高く，これらの差は 43.8%～51.5%であった．AUC 及び C_{max} を体重あたりの用量で補正すると，これらの性別間及び年齢区分間の差は 10.0%～20.1%に減少した．

(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，治験薬を少なくとも 1 回投与された．

S-877489 30 mg を単回投与された被験者は 18 例全例 (100.0%), 50 mg を単回投与された被験者は 17 例 (94.4%)，70 mg を単回投与された被験者は 17 例 (94.4%) であった．

投与期 2 の治験薬投与前に治験を中止した 1 例 (患者 ID [redacted]) は, S-877489 30 mg のみを投与された．

(B) 有害事象の要約

有害事象は，治験薬を投与された 18 例中 17 例 (94.4%) に 64 件発現した．このうち治験薬投与開始前に発現した事象は 3 件であり，TEAE は 61 件であった．

TEAE の重症度は，軽度が 54 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 4 例 (22.2%) に 5 件，関連あるかもしれないが 5 例 (27.8%) に 5 件, おそらく関連ありが 17 例 (94.4%) に 51 件発現した．

投与中止に至った TEAE は，1 例に発現した．

本治験では，死亡例又はその他の重篤な有害事象はなかった．

(C) 有害事象の一覧

いずれかの用量投与時に 10%超で発現した TEAE を表 2.7.6.3.1-12 に示す．

TEAE の発現率は，S-877489 30 mg 投与時で 44.4% (8/18 例)，50 mg 投与時で 58.8% (10/17 例)，70 mg 投与時で 88.2% (15/17 例) であった．全体で発現率の高かった TEAE は，食欲不振 (77.8%)，腹痛，血圧上昇及び傾眠 (各 22.2%) 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．

TEAE の発現率は概ね用量比例性を示し，特に食欲不振は，30 mg 投与時と 50 mg 投与時との間で用量と発現率に関連性が認められ，高用量投与時ほど多くの被験者に発現した．

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，S-877489 30 mg 投与時で 38.9% (7/18 例)，50 mg 投与時で 52.9% (9/17 例)，70 mg 投与時で 82.4% (14/17 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，食欲不振 (77.8%)，血圧上昇 (22.2%)，腹痛及び傾眠 (各 16.7%) であった．

表 2.7.6.3.1-12　いずれかの用量投与時に 10%超で発現した TEAE

Preferred Term (MedDRA 7.1)	No. (%) of Subjects Reporting			
	S-877489 30 mg N=18	S-877489 50 mg N=17	S-877489 70 mg N=17	Any Dose N=18
Any Events	8 (44.4)	10 (58.8)	15 (88.2)	17 (94.4)
食欲不振	4 (22.2)	7 (41.2)	8 (47.1)	14 (77.8)
腹痛	2 (11.1)	2 (11.8)	2 (11.8)	4 (22.2)
血圧上昇	2 (11.1)	1 (5.9)	3 (17.6)	4 (22.2)
傾眠	0	2 (11.8)	2 (11.8)	4 (22.2)
頭痛	0	1 (5.9)	3 (17.6)	3 (16.7)
不眠症	0	0	2 (11.8)	2 (11.1)
気分変動	0	2 (11.8)	0	2 (11.1)

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 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 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.3.1-13 に示す．

1 例 (患者 ID [redacted]) が咽頭炎を発現し，投与期 1 の S-877489 30 mg 投与後に治験を中止した．

表 2.7.6.3.1-13　投与中止に至った有害事象の一覧

患者 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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	女/ 7/ アメリカ先住民/ 1	咽頭炎 (Throat infection)	30	2/ 16	軽度/ 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 Version 7.1 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 + 1.
d　転帰確認日 − 発現日.

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Section 10.3.2，Listing 8]

(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．治験責任医師が臨床的に問題となると判断した，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には，30 mg 投与時の投与 1.5 時間後から 8 時間後，50 mg 投与時

の投与 1.5 時間後から 12 時間後，70 mg 投与時の投与 1.5 時間後から 24 時間後の評価時点で投与前と比較して有意な上昇 ($P < 0.01$) が認められた．拡張期血圧の平均値には，30 mg 投与時ではいずれの評価時点でも投与前と比較して有意な上昇 ($P < 0.01$) は認められなかったが，50 mg 投与時では投与 1.5 時間後及び 8 時間後，70 mg 投与時では投与 1.5 時間後から 12 時間後の評価時点で投与前と比較して有意な上昇 ($P < 0.01$) が認められた．収縮期血圧又は拡張期血圧の投与前からの変化量には，投与後の全ての評価時点で用量間の有意差は認められなかったが ($P > 0.05$)，投与 1.5 時間後から 12 時間後では高用量ほど変化量が大きかった．脈拍数には，70 mg 投与時の投与 8 時間後から 48 時間後の評価時点で投与前と比較して有意な変動 ($P < 0.01$) が認められたが，30 mg 投与時及び 50 mg 投与時ではいずれの評価時点でも有意な変動は認められなかった．脈拍数の投与前からの変化量には，投与 8 時間後に用量間で有意差が認められ ($P = 0.0277$)，30 mg 投与時及び 50 mg 投与時よりも 70 mg 投与時の平均変化量は 9～10 bpm 大きかった (平均変化量はそれぞれ 9 bpm，8 bpm 及び 18 bpm).

(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.

2.7.6.3.1.3 結論

本治験で 6 歳以上 12 歳以下の児童の ADHD 患者に S-877489 を 30～70 mg の用量範囲で単回投与した時，用量補正した薬物動態パラメータを用いた生物学的同等性評価及び指数モデルによる薬物動態パラメータの線形回帰分析の結果，*d*-アンフェタミンの AUC 及び C_{max} は用量比例性を示した．*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ は用量間で有意差が認められなかった．*d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は 3.00～3.05 時間であり，3 用量間で同程度であった．リスデキサンフェタミンでは S-877489 30～70 mg の用量範囲で用量比例性は認められなかった.

治験薬を投与された 18 例のうち, 17 例 (94.4%) が治験期間中に TEAE を発現した. TEAE の多くは軽度であり，高度の TEAE は発現しなかった．TEAE の多くは治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された．被験者全体の TEAE の発現率は，用量増加に伴い上昇し，30 mg 投与時で 44.4%，50 mg 投与時で 58.8%，70 mg 投与時で 88.2% であった．発現率の高かった TEAE は，用量に関わらず食欲不振 (全体で 77.8%)，腹痛，血圧上昇及び傾眠 (各 22.2%) 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 8 時間後の脈拍数の投与前からの変化量は，70 mg 投与時で，30 mg 投与時又は 50 mg 投与時と比較して有意に 9～10 bpm 大きかった (P = 0.0277).

結論として，6 歳以上 12 歳以下の児童の ADHD 患者に S-877489 カプセルを 30～70 mg の用量範囲で単回投与した時，*d*-アンフェタミンの AUC 及び C_{max} の用量比例性が示された. 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. S-877489 カプセルは，30～70 mg の用量範囲で忍容性が良好であった.

2.7.6.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120)

[添付資料 5.3.3.3-01]

2.7.6.4.1.1 試験方法

表 2.7.6.4.1-1　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>Protocol No.</td><td>SPD489-120</td></tr>
<tr><td>実施国</td><td>米国 (2 施設)</td></tr>
<tr><td>種類</td><td>多施設共同，非盲検</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的
腎機能正常者及び様々な程度の腎機能障害者を対象として，S-877489 30 mg を単回投与した時のリスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの薬物動態を検討する．

副次目的
リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの透析性を評価する．また，腎機能正常者及び様々な程度の腎機能障害者に S-877489 を投与した時の安全性及び忍容性を検討する．</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>本治験は，成人被験者を対象とした単回投与，非盲検試験であった．スクリーニング Visit に，Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式を用いて算出した推算糸球体濾過量 (推算 GFR) に基づいて，被験者を 5 つの腎機能グループのうち 1 つに登録し，Day −1 又は Day −2 (グループ 5 では，2 期の投与期のうち投与期 1 のみ) に被験者の腎機能を確定した．
腎機能グループの定義を以下に示す．

<table>
<tr><th>Group</th><th>Description</th><th>Estimated GFR</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Normal renal function</td><td>≥90 mL/min/1.73m^2</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Mild renal impairment</td><td>≥60 to ≤89 mL/min/1.73m^2</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Moderate renal impairment</td><td>≥30 to ≤59 mL/min/1.73m^2</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Severe renal impairment, OR
ESRD not requiring hemodialysis</td><td>≥15 to ≤29 mL/min/1.73m^2, OR
<15 mL/min/1.73m^2</td></tr>
<tr><td>5</td><td>ESRD (requiring hemodialysis)</td><td>Not applicable</td></tr>
</table>
ESRD = end-stage renal disease; GFR = glomerular filtration rate.

腎機能正常グループの被験者は，軽度腎機能障害グループの被験者と性別，年齢 (± 5 歳)，人種及び体重 (± 5 kg) を適合させた．
グループ 1～4 の被験者では，治験期間はスクリーニング期，5 日間の投与期及び事後観察期で構成された．スクリーニング期の後，グループ 1～4 の被験者に対し，投与期の Day 1 に S-877489 30 mg を単回経口投与した．治験薬投与 7～10 日後に，来院又は電話による事後観察を完了した．
グループ 5 の被験者では，治験期間はスクリーニング期，2 期の投与期 (4 日間及び 3 日間，各投与期の間にウォッシュアウト期を設定) 及び事後観察期で構成された．グループ 5 の被験者に対し，2 期の投与期 (投与期 1 の血液透析前，投与期 2 の血液透析約 1 時間後) にそれぞれ，S-877489 30 mg を単回経口投与した．投与期 1 と投与期 2 の間に，7～14 日間のウォッシュアウトを実施した．治験薬最終投与 7～10 日後に，来院又は電話による事後観察を完了した．
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，別途文書同意した被験者からのみ，実施スケジュール (表 2.7.6.4.1-2 及び表 2.7.6.4.1-3</td></tr>
</table>

	参照) に示した時点で採取した．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．
選択基準	1. 治験に参加するために ICH GCP ガイドライン E6 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 2. 同意取得時に 18 歳以上 85 歳以下の男性及び女性. 本基準はスクリーニング Visit でのみ評価した． 3. 正常な腎機能又は様々な程度の腎機能障害 (軽度，中等度及び高度) で腎機能が安定している者, 及び血液透析を必要とする又は必要としない末期腎不全 (ESRD) 患者 (腹膜透析を受けている者は除外した). MDRD 式に基づく推算 GFR をスクリーニング Visit に推定することとし，以下のグループに分類した： a) 腎機能正常者：90 mL/min/1.73m^2 以上 b) 軽度腎機能障害者：60 mL/min/1.73m^2 以上 89 mL/min/1.73m^2 以下 c) 中等度腎機能障害者：30 mL/min/1.73m^2 以上 59 mL/min/1.73m^2 以下 d) 高度腎機能障害者：15 mL/min/1.73m^2 以上 29 mL/min/1.73m^2 以下 e) ESRD 患者 (血液透析を必要としない)：15 mL/min/1.73m^2 未満 f) ESRD 患者 (血液透析を必要とする)：該当なし 少なくとも 7 日間の間隔を空けて 2 回測定した血清クレアチニン値で, 腎機能が安定していることを確認した (そのうち 1 回分は過去 3 ヵ月以内の測定値を用いてもよいとした)．2 回測定した血清クレアチニン値の差が，低い方の値の 30%以内の場合に，腎機能は安定していると判断した．この基準は ESRD 患者には適用しなかった． MDRD 式による推算 GFR の値が正確でないと治験責任医師が判断した場合には，より正確な推定値を得るため 24 時間蓄尿の実施を可とし，24 時間蓄尿による推定値を腎機能グループ分類の参考値とした． 4. 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 c) 分娩後 90 日以上経過している者又は未経産婦 5. 既往歴，診察，バイタルサイン，心電図もしくは臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) に臨床的に問題のある又は関連のある異常 (腎機能障害又は慢性腎不全を除く) が認められず, 医学的評価に問題がないと治験責任医師により判断された者．例として，腎疾患罹患者が，コントロールされた高血圧又は 2 型糖尿病を有する場合は可としたが, 肝機能障害を有する場合は不可とした． 6. Body mass index (BMI) が 18.5 以上 40.0 以下の者．本基準はスクリーニング Visit でのみ評価した． 7. スクリーニング Visit 及び Day −1 又は Day −2 (グループ 5 の被験者では投与期 1 の Day −1 又は Day −2) のヘモグロビン値が 9.0 g/dL 以上の者 8. 一定の用法・用量で薬剤の服薬を継続しており，S-877489 の吸収又は代謝に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用中でない者 9. 喫煙の有無は問わないが，1 日に 10 本超のタバコを使用する喫煙者は除外した． 10. 治験手順及び制限事項を遵守し，治験を完了するための理解力，能力及び意思がある者 11. 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) がある者 (腎機能障害又は慢性腎不全を除く)

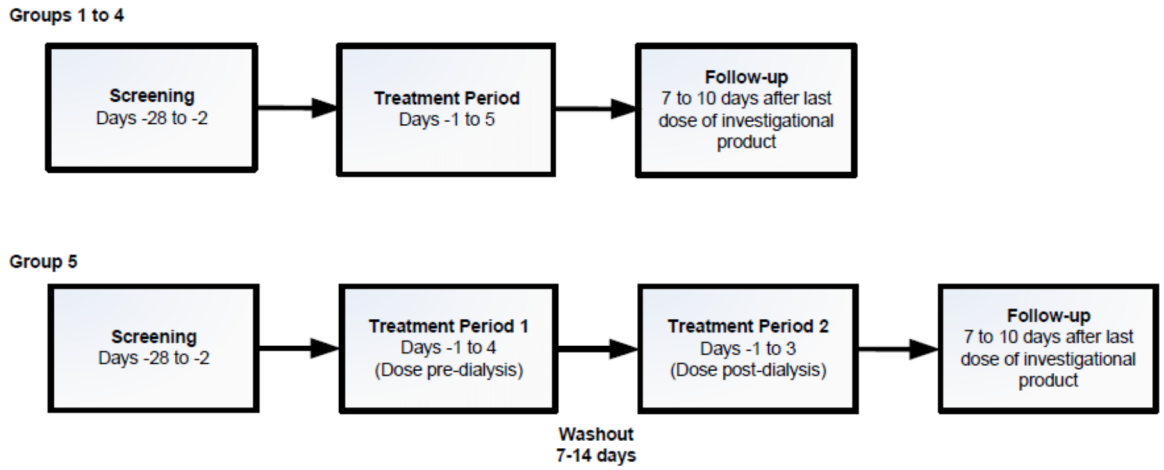
	2. 腎機能正常者の場合 (グループ 1)： 合併症又は関連する既往歴として，重篤，高度もしくは不安定な (急性又は進行性の) 身体的もしくは精神的疾患，治療を要するもしくは被験者が治験を完了することが困難となる医学的障害，又は治験薬投与もしくは治験手順により過度のリスクが生じる症状がある者 3. 腎機能障害者の場合 (グループ 2～5)： 慢性もしくは急性の合併症，又は悪化することによって本治験の安全性評価に影響を及ぼす，被験者のリスクを増加させる，もしくは治験実施計画書の遵守が困難となる不安定な医学的状態 (腎疾患に関連するものを除く) を有する者 4. 治験薬投与前 14 日以内に急性疾患を有していた者 5. 治験薬，類縁化合物又は添加物のいずれかに対し不耐性もしくは過敏症である，又はその疑いがある者 6. 男性で 21 単位/週超又は 3 単位/日超，女性で 14 単位/週超又は 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] 7. 治験薬投与前 60 日以内に供血をした者 8. 治験薬投与前 14 日以内に血漿成分献血をした者 9. 他の治験薬を治験薬投与前 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 10. 治験薬投与前 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 11. 治験期間中の必要な期間，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 12. 自殺のリスクがある者 13. 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴，チック障害，トゥレット障害の現病歴もしくは家族歴，重篤な神経疾患，重大な頭部外傷の既往歴，認知症，脳血管系疾患，パーキンソン病又は頭蓋内病変がある者 14. 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，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 15. 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 16. スクリーニング Visit 又は治験薬初回投与前の時点で，臨床的に問題となる心電図又は臨床検査値の異常 (腎疾患に関連した異常を除く) がある者 17. 甲状腺障害の既往歴があり，スクリーニング Visit 前 3 ヵ月以内の甲状腺治療薬の投与又は治療が安定していない者 18. 中等度から高度のコントロール不良な高血圧の既往歴がある者又はスクリーニング Visit 及び Day −1 もしくは Day −2 (グループ 5 の被験者では投与期 1 の Day −1 もしくは Day −2) の安静時坐位収縮期血圧が 149 mmHg 超もしくは安静時坐位拡張期血圧が 90 mmHg 超の者 19. 対象疾患に影響 (改善又は悪化) を及ぼす可能性がある，又は治験薬の作用，吸収もしくは代謝，診断もしくは臨床検査に影響を及ぼす可能性がある，あらゆる薬剤 [市販のマルチビタミン剤，ハーブ又はホメオパシー療法を含む] を使用中 (治験薬投与前 30 日以内) の者．併用が許されている薬剤を服薬中の者は，治験薬投与前 30 日間の用量が一定であることとした． 20. スクリーニング Visit で薬物検査が陽性の者．陽性結果が，併用が許されている薬剤 (睡眠薬としてのベンゾジアゼピン類，鎮痛剤としてのオピオイド受容体作動薬等) によるものと治験責任医師が確定できる場合は，登録可とした． 21. 過去 6 ヵ月以内に精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR®) の

	基準で物質乱用又は依存を疑われた者．アンフェタミン，コカイン又はその他の中枢刺激薬の乱用歴又は依存歴のある者． 22. 緑内障の者 23. 既に本治験を完了，中止又は脱落した者 24. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体検査，B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 検査又は C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体検査で陽性の者
目標症例数	登録例として最大 40 例 (各グループ最大 8 例)，完了例として各グループ 5 例
治験薬	S-877489 30 mg カプセル
投与方法	グループ 1～4： Day 1 に S-877489 30 mg を単回経口投与 グループ 5： 投与期 1 の Day 1 の血液透析前及び投与期 2 の Day 1 の血液透析約 1 時間後に，S-877489 30 mg を単回経口投与．投与期 1 と投与期 2 の間には 7～14 日間のウォッシュアウトを実施した． 治験薬を 240 mL の室温の水と共に服薬した．治験薬はそのまま服薬し，粉砕，噛砕き又は分割はしなかった．被験者は，治験薬投与約 10 時間前から規定の投与後 4 時間の薬物動態用血液検体を採取するまで絶食することとした．治験薬は全て治験責任医師の監督下で投与した．
投与期間	グループ 1～4：1 日間 (Day 1) グループ 5：2 日間 (投与期 1 及び投与期 2 の Day 1)
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) • 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_D) • 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_{DR}) 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
主な解析方法	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，投与後の安全性評価を少なくとも 1 回受け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，薬物動態の主要な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． 全ての薬物動態パラメータについて，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) を腎機能グループ別に算出した．規定の各検体採取時点での血漿中薬物濃度を，腎機能グループ別に記述統計量を用いて要約した． 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の平均値 (標準偏差) の時間推移 (線形及び対数スケール) を，腎機能グループ別に示した．さらに，被験者ごとの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時間

	推移 (対数スケール) を，腎機能グループ別に spaghetti プロットで図示した． リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンについて，CL/F 等の薬物動態パラメータと腎機能との間の回帰分析を実施した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンについて，薬物動態パラメータと腎機能の関係を腎機能グループ別に図示した． 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． 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現率，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図等の安全性の評価項目は，適切な記述統計量を用いて要約した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.4.1-1 に，グループ 1～4 の被験者の実施スケジュールを表 2.7.6.4.1-2 に，グループ 5 の被験者の実施スケジュールを表 2.7.6.4.1-3 に示す．

図 2.7.6.4.1-1　治験デザイン



Note: Subjects may have been admitted for inpatient confinement on Day −2. For these subjects, the Day −1 procedures specified in CSR Table 3 (Groups 1-4) and CSR Table 5 (Group 5) were completed on Day −2 instead.

表 2.7.6.4.1-2 実施スケジュール (グループ 1～4)

Period	Screening	Treatment Period						Follow-up [a]
Study Day	−28 to −2	−1	1	2	3	4	5	
Informed consent	X							
Inclusion/exclusion criteria	X	X						
Demography and medical/medication history	X							
Height and weight	X							
Physical examination[b]	X	X[c]					X	
Vital signs (blood pressure, pulse)[b]	X	X[c]	X	X	X	X	X	
Oral temperature	X	X[c]						
ECG (12-lead)[b]	X	X[c]	X				X	
Biochemistry, hematology, and urinalysis[b,d,e]	X	X[c]					X	
HIV, HBsAg, and HCV Antibodies	X							
Serum pregnancy test[b]	X	X[c]					X	
24-hour urine collection for creatinine clearance determination[d,f,g]		X						
Test for drugs of abuse screening including tests for alcohol	X	X[c]						
Investigational product administration			X					
Pharmacokinetic blood sampling			X	X	X	X	X	
Pharmacogenomic blood sampling[h]			X			X		
In-house confinement		X[c]	X	X	X	X	X	
AEs/SAEs[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication[b]	X	X	X	X	X	X	X	X

a A Follow-up Visit/telephone call was to be completed 7-10 days after the last dose of investigational product.
b In addition to scheduled time points, an attempt to perform these assessments and procedures was to be made for any subject who withdrew or was removed from the study.
c Subjects may have been admitted for the inpatient confinement on Day −2. For these subjects, the Day −1 procedures specified were completed on Day −2 instead.
d If subject was anuric, the urinalysis test was not performed.
e The screening clinical laboratory assessments included a thyroid function panel.
f Starting at approximately 19:00 on Day −1.
g Subjects may have been asked to return on Day −2 for the determination of creatinine clearance.
h Pharmacogenomic blood samples were only taken from subjects who elected to participate in the pharmacogenomic study and who signed a pharmacogenomic informed consent.

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

表 2.7.6.4.1-3 実施スケジュール (グループ 5)

Period	Screening	Treatment Periods [a]				Follow-up [b]
Study Day	−28 to −2	−1	1	2	3	4[c]	
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	X[c]					
Demography and medical/medication history	X						
Height and weight	X						
Physical examination[d]	X	X[e]			X[f]	X	
Vital signs (blood pressure, pulse)[d]	X	X[e]	X	X	X	X	
Oral temperature	X	X[e]					
ECG (12-lead) [d]	X	X[e]	X		X[f]	X	
Biochemistry and hematology[d]	X	X[e]				X	
HIV, HBsAg, and HCV antibodies	X						
Serum pregnancy test[d]	X	X[e]				X	
Test for drugs of abuse screening including tests for alcohol	X	X[e]					
Hemodialysis			X				
Investigational product administration			X				
Pharmacokinetic blood sampling			X	X	X	X	
Pharmacogenomic blood sampling[g]			X		X[f]	X	
Dialysate sampling[c]			X				
Arterial-venous blood sample[c]			X				
In-house confinement		X[e]	X	X	X	X	
AEs/SAEs[d]	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication[d]	X	X	X	X	X	X	X

a Assessments and procedures apply to Treatment Periods 1 and 2; treatment periods were separated by a 7-14 day washout.
b A Follow-up Visit/telephone call was to be completed 7-10 days after the last dose of investigational product.
c Treatment Period 1 only.
d In addition to scheduled time points, an attempt to perform these assessments and procedures was to be made for any subject who withdrew or was removed from the study.
e Subjects may have been admitted for the inpatient confinement on Day −2. For these subjects, the Day −1 procedures specified were to be completed on Day −2 instead.
f Treatment Period 2 only.
g Pharmacogenomic blood samples were only taken from subjects who elected to participate in the pharmacogenomic study and who signed a pharmacogenomic informed consent.

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

2.7.6.4.1.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.1-4 に示す.

本治験では，68 例がスクリーニングされ，40 例が本治験に登録された (5 つの腎機能グループに各 8 例)．40 例全例が治験薬を投与され，全例が治験を完了した.

表 2.7.6.4.1-4 被験者の内訳 (スクリーニングされた被験者)

	Normal Renal Function n (%)	Mild Renal Impairment n (%)	Moderate Renal Impairment n (%)	Severe[a] Renal Impairment n (%)	ESRD n (%)	Total n (%)
Screened subjects[b]	-	-	-	-	-	68
Enrolled subjects	8	8	8	8	8	40
Safety Analysis Set[c]	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)
Pharmacokinetic Analysis Set[d]	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)
Completed study	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	40 (100)

a Includes ESRD subjects not requiring hemodialysis.
b The Screened Subjects Set consists of all subjects who signed the informed consent form and were assigned a screening number.
c The Safety Analysis Set consists of subjects who took at least 1 dose of investigational product and had at least 1 post-dose safety assessment.
d The Pharmacokinetic Analysis Set consists of as all subjects in the Safety Analysis Set for whom the primary pharmacokinetic data were considered sufficient and interpretable.
Note: Percentages for the Safety Analysis Set were based on all Enrolled Subjects. Other percentages were based on the Safety Analysis Set.
Note: No subjects terminated early from the study (CSR Appendix 16.2, Listing 1.2).
ESRD = end-stage renal disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 8]

(2) 解析対象集団

登録された 40 例全例が，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された (表 2.7.6.4.1-4).

(3) 被験者背景因子

安全性解析対象集団における被験者背景因子を表 2.7.6.4.1-5 に示す.

男性が 23 例，女性が 17 例であり，年齢の範囲は 40～76 歳であった (平均年齢 61.6 歳). 被験者の半数以上は，白人 (62.5%) で民族は非ヒスパニック及びラテン系 (57.5%) であった. 被験者全体の平均体重は 83.32 kg (範囲：56.8～123.7 kg) で，平均 BMI は 28.928 (範囲：20.98～39.43) であった. 腎機能正常者と軽度腎機能障害者は，年齢，性別，民族及び人種が概ね適合していたが，平均体重 (それぞれ 68.91 kg 及び 72.03 kg) 及び平均 BMI (それぞれ 25.078 及び 27.423) は，軽度腎機能障害者でわずかに高かった.

表 2.7.6.4.1-5 被験者背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristic[a]	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Mild Renal Impairment (N=8)	Moderate Renal Impairment (N=8)	Severe[b] Renal Impairment (N=8)	ESRD (N=8)	Total (N=40)
Age (years)[c]	Mean (SD)	61.8 (5.99)	63.4 (7.85)	66.0 (8.28)	65.9 (7.62)	51.1 (8.97)	61.6 (9.25)
	Median	63.5	65.5	67.5	66.0	49.0	64.0
	Min, Max	49, 68	48, 72	53, 76	53, 76	40, 65	40, 76
Sex							
Male	n (%)	2 (25.0)	2 (25.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	7 (87.5)	23 (57.5)
Female	n (%)	6 (75.0)	6 (75.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	17 (42.5)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	n (%)	3 (37.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	17 (42.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	23 (57.5)
Race							
White	n (%)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	5 (62.5)	0	25 (62.5)
Non-white	n (%)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	8 (100)	15 (37.5)
Black or African American	n (%)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	8 (100)	15 (37.5)
Weight (kg)	Mean	68.91	72.03	84.53	92.80	98.35	83.32
	(SD)	(5.619)	(7.682)	(11.380)	(17.090)	(21.657)	(17.605)
	Median	67.90	71.45	85.80	90.15	96.35	79.95
	Min, Max	60.4, 76.1	56.8, 80.6	66.9, 98.3	71.9, 118.0	61.6, 123.7	56.8, 123.7
Height (cm)	Mean	166.31	162.09	173.81	166.06	178.50	169.36
	(SD)	(8.345)	(5.467)	(9.102)	(10.428)	(6.676)	(9.820)
	Median	166.50	162.10	177.00	169.50	180.50	171.00
	Min, Max	155.0, 178.0	153.0, 172.0	158.5, 184.0	146.0, 175.5	165.0, 185.0	146.0, 185.0
BMI (kg/m^2)[d]	Mean	25.078	27.423	27.866	33.528	30.748	28.928
	(SD)	(3.2939)	(2.7653)	(1.7739)	(4.2528)	(6.2047)	(4.7747)
	Median	24.760	27.242	28.092	33.556	28.928	28.332
	Min, Max	20.98, 31.22	22.47, 30.76	24.91, 31.03	26.16, 39.43	22.63, 38.61	20.98, 39.43

a The baseline value for a characteristic is the value from the visit time point as specified in the Statistical Analysis Plan.
b Includes ESRD subjects not requiring hemodialysis.
c Age was calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.
d BMI was calculated as [weight (kg) / height $(m)^2$].
BMI = body mass index; ESRD = end-stage renal disease; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 9]

(4) 薬物動態

(A) リスデキサンフェタミン

(a) 血漿中濃度-時間推移

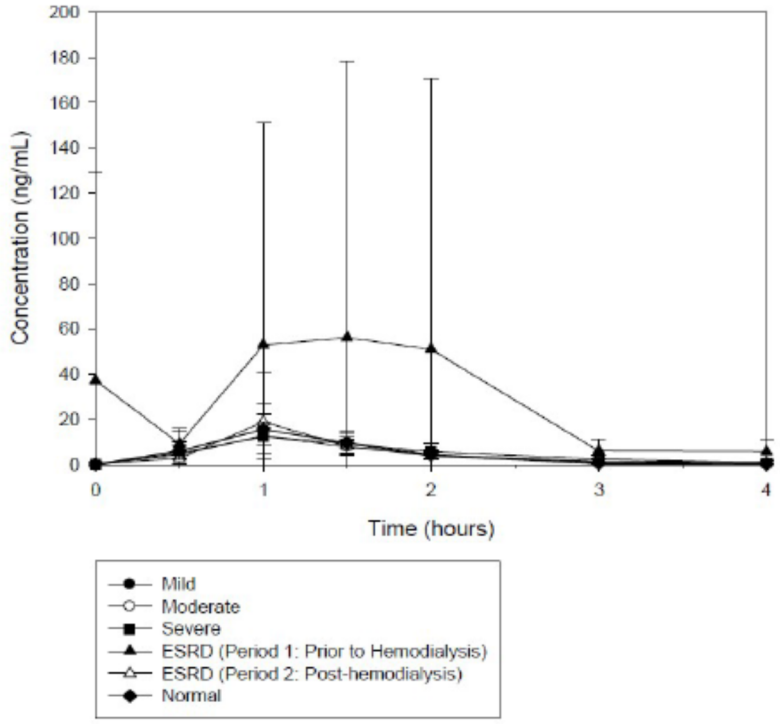
ESRD 患者 (グループ 5) では，血漿中リスデキサンフェタミン濃度の測定において，分析単位間におけるバラつきが大きく，これは，血漿検体中の因子によるマトリックス効果が一因であると考えられた．このことより，ESRD 患者 (グループ 5) の血漿中リスデキサンフェタミン濃度は，慎重に解釈する必要があると考えられた．その他のグループでは，血漿中リスデキサンフェタミン濃度データにはこのような傾向は認められず，正確であった．

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-時間推移について，全ての

腎機能グループの結果を図 2.7.6.4.1-2 に，ESRD 患者での結果を図 2.7.6.4.1-3 に示す．

血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移は，腎機能正常者，並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害者で概ね同様であった．これらの被験者では，平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は投与 1 時間後には 12.4～15.6 ng/mL でピーク濃度に達し，投与 4～6 時間後には定量下限未満となった．ESRD 患者では，平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は投与 1.5 時間後にピーク濃度に達し，その後全体的に低下した．

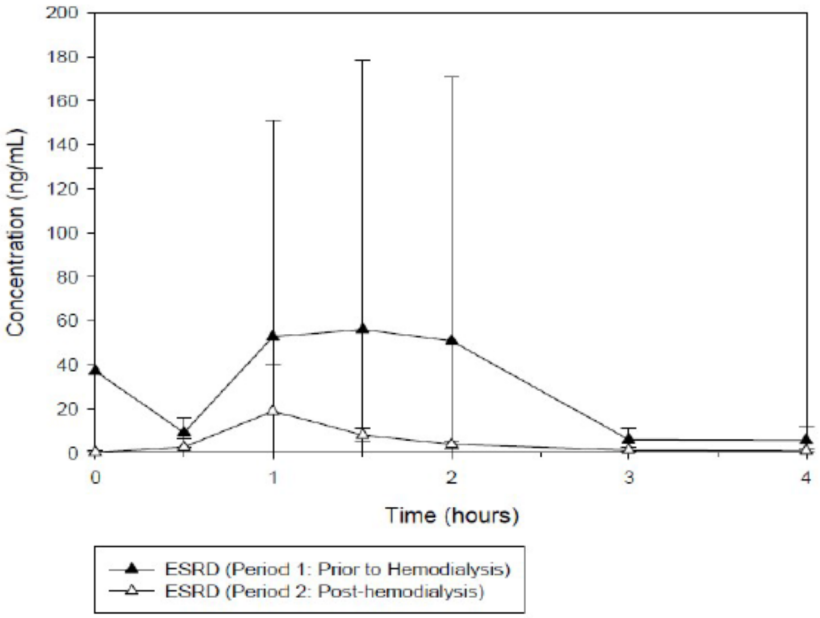
図 2.7.6.4.1-2　投与 0～4 時間後の平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移



Note: Severe includes ESRD subjects not requiring hemodialysis.
ESRD = end-stage renal disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 2]

図 2.7.6.4.1-3　ESRD 患者での投与 0～4 時間後の平均 (標準偏差) 血漿中リスデキサンフェタミン濃度-時間推移



ESRD = end-stage renal disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 3]

(b)　血漿中薬物動態パラメータ

腎機能グループ別の血漿中リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-6 に示す.

S-877489 30 mg 投与後のリスデキサンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値について，軽度，中等度及び高度腎機能障害者では，腎機能正常者と大きな違いはなかった. T_{max} の中央値及び $t_{1/2,z}$ の平均値は，これらの腎機能グループ間で概ね同程度であった. 体重で補正した CL/F の平均値は，腎機能正常者 (17.0 L/hr/kg) と比較して，軽度及び中等度腎機能障害者 (19.3～20.4 L/hr/kg) では同程度，高度腎機能障害者 (13.0 L/hr/kg) ではやや低かった.

ESRD 患者 (グループ 5) では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値が腎機能正常者よりも高かったが，本グループの血漿中リスデキサンフェタミン濃度は慎重に解釈する必要があることから，この影響の大きさを正確には評価できなかった.

全体として，リスデキサンフェタミンの曝露は，軽度，中等度及び高度腎機能障害者では同程度であった. 体重で補正した CL/F は, 高度腎機能障害者及び ESRD 患者で低かった.

表 2.7.6.4.1-6　血漿中リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameter	Statistic	Renal Function Group: Normal Renal Function	Mild Renal Impairment	Moderate Renal Impairment	Severe[a] Renal Impairment	ESRD[b] Period 1 (Dose Pre-dialysis)	ESRD[b] Period 2 (Dose Post-dialysis)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	15.7 (3.3)	16.0 (10.5)	12.8 (3.7)	13.9 (9)	60.7 (120.3)	37.7 (71)
	Median	15.1	14.1	11.9	13.1	19.7	12.8
	%CV	21.2	66	29.0	65.2	198.2	188.6
	min-max	11.7-21.2	7.9-40.8	7.7-17.5	3.8-30.7	7.6-358	5.3-213
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	17.5 (4.5)	16.7 (12.6)	15.5 (5.9)	19.2 (10)	1244.3 (2768.9)	864.5 (2094.1)
	Median	18.4	13.0	14.9	17.3	323.3	149
	%CV	25.6	75.3	38.2	51.9	222.5	242.2
	min-max	12.5-25.8	8.3-47.4	6.5-27.3	5.1-33.5	7.2-8064.7	5.1-6038.8
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	n	2	2	5	4	2	0
	Mean (SD)	23.7 (3.9)	31.4 (24.5)	17.9 (6.4)	28.6 (6.4)	24.0 (2.8)	Statistics not calculable with the available data
	Median	23.7	31.4	15.5	29.4	24.0	
	%CV	16.5	77.8	36.0	22.4	11.7	
	min-max	20.9-26.5	14.1-48.7	13.3-29.1	20.4-35.2	22.0-26.0	
$t_{1/2,z}$ (hr)	n	2	2	5	4	2	0
	Mean (SD)	0.5 (0.1)	0.7 (0.3)	0.7 (0.1)	0.6 (0.2)	0.7 (0.3)	Statistics not calculable with the available data
	Median	0.5	0.7	0.6	0.6	0.7	
	%CV	12.3	43.8	20.4	24.9	45.0	
	min-max	0.5-0.5	0.5-0.9	0.5-0.8	0.5-0.8	0.5-0.9	
T_{max} (hr)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	1.1 (0.2)	1.1 (0.4)	1.0 (0)	1.5 (0.7)	1.1 (0.2)	9.8 (17.4)
	Median	1.0	1.0	1.0	1.3	1.0	1.0
	%CV	16.6	31.0	1.8	47.1	16.6	177.2
	min-max	1.0-1.5	0.5-1.5	1.0-1.1	1.0-3.0	1.0-1.5	1.0-48
CL/F (L/hr/kg)	n	2	2	5	4	2	0
	Mean (SD)	17.0 (2.6)	19.3 (16.1)	20.4 (4.7)	13.0 (2.9)	13.1 (1.7)	Statistics not calculable with the available data
	Median	17.0	19.3	19.7	11.8	13.1	
	%CV	15.5	83.4	23.2	22.2	12.6	
	min-max	15.1-18.8	7.9-30.7	14.5-25.5	11.0 -17.3	11.9-14.2	

a　Includes subjects with ESRD not requiring hemodialysis.

b　There were large variations in lisdexamfetamine concentrations in the samples from subjects with ESRD which may be due to matrix effect in the samples of these subjects. Therefore, the lisdexamfetamine pharmacokinetic data from samples from subjects with ESRD should be interpreted with caution (see CSR Section 9.1).

CV = coefficient of variation; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 13]

(c)　リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータと腎機能との関連性

リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータと腎機能指標 (Cockcroft-Gault 法によるクレアチニンクリアランス推定値及び MDRD 式による推算 GFR 値) との回帰分析を実施した．なお，ESRD 患者の投与期 2 のデータは，回帰分析から除外した．その結果，腎機能

と薬物動態パラメータの間に，強い相関はみられなかった.

(d)　透析液中リスデキサンフェタミン濃度及び薬物動態パラメータ

ESRD 患者に対し S-877489 30 mg を血液透析前に投与した時の透析液中リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-7 に示す.

リスデキサンフェタミンは透析液中にほとんど回収されず，平均回収率は 0% (範囲：0%～0.01%) であった.

表 2.7.6.4.1-7　ESRD 患者に S-877489 30 mg を投与した時の透析液中リスデキサンフェタミン薬物動態パラメータ (投与期 1：血液透析前投与)

	Pharmacokinetic Parameters in Dialysate			
Subject	Arterial AUC_{4-8} (ng·hr/mL)	Amount Recovered (mg)	Percent Recovered (%)	CL_{DR} (L/hr)
002-2009	4.99	0	0	0
002-2010	457.56	0	0	0
002-2013	Not able to calculate with the available data	0	0.01	Not able to calculate with the available data
002-2014	14.76	0	0.01	0.10
002-2015	0.60	0	0.01	3.14
002-2016	9.89	0	0.01	0.17
002-2017	Not able to calculate with the available data	0	0	Not able to calculate with the available data
002-2018	23.88	0	0.01	0.07
N	6	8	8	6
Mean (SD)	85.28 (182.56)	0	0	0.58 (1.26)
Geometric mean	12.98	0	0.01	0.25
Median	12.32	0	0.01	0.09
%CV	214.1	83.3	83.3	216.2
Minimum	0.60	0	0	0
Maximum	457.56	0	0.01	3.14

AUC_{4-8} = area under the curve from hour 4 to hour 8; CV = coefficient of variation; ESRD = end-stage renal disease; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 14]

(B)　*d*-アンフェタミン

(a)　血漿中濃度-時間推移

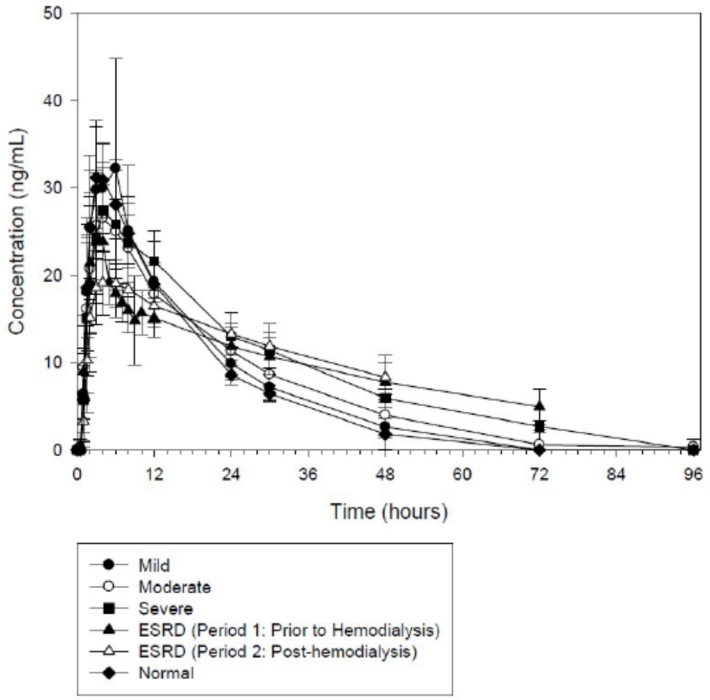
平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移について，全ての腎機能グループの結果を図 2.7.6.4.1-4 に，ESRD 患者での結果を図 2.7.6.4.1-5 に示す.

血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移は，全ての腎機能グループで概ね同様であったが，ピーク濃度は，ESRD 患者 [投与期 1 (血液透析前投与) で約 24 ng/mL] でその他のグループ (26.5～30.9 ng/mL) と比較してわずかに低かった. 平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，腎機能正常者，並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害者では，投与約 4 時間後にピーク濃度まで上昇し，その後，投与約 72～96 時間後に投与前の水準に戻った.

ESRD 患者では，血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移は投与期 1 (血液透析前投与) と

投与期 2 (血液透析後投与) で同様であった．平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，投与約 4 時間後にピーク濃度 (投与期 1：23.9 ng/mL，投与期 2：19.1 ng/mL) まで上昇し，その後投与約 72 時間後 (投与期 1) 又は 48 時間後 (投与期 2) にはほぼ投与前の水準に戻った．

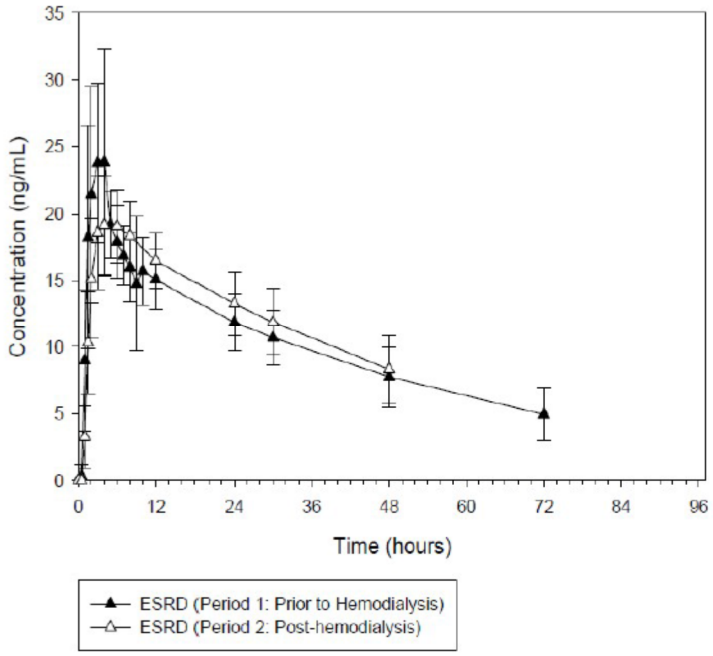
図 2.7.6.4.1-4　平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



Note: Severe includes ESRD subjects not requiring hemodialysis.
ESRD = end-stage renal disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 5]

図 2.7.6.4.1-5 ESRD 患者での平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



ESRD = end-stage renal disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 6]

(b) 血漿中薬物動態パラメータ

腎機能グループ別の血漿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-8 に示す.

S-877489 30 mg の投与後，腎機能障害者では腎機能正常者と比較して，腎機能障害の程度の悪化に伴い *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の平均値は増加したが，C_{max} の平均値は軽度腎機能障害者以外で低下した. 腎機能正常者では*d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値が 527.9 ng·hr/mL，$AUC_{0\text{-inf}}$ の平均値が 597.9 ng·hr/mL 及び C_{max} の平均値が 32.2 ng/mL であったのに対して，腎機能障害者では，$AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は，高度腎機能障害者 (779.5 ng·hr/mL) 及び ESRD 患者 (投与期 1：741.8 ng·hr/mL，投与期 2：623.8 ng·hr/mL) で最も高く，$AUC_{0\text{-inf}}$ の平均値も ESRD 患者 (投与期 1：1065.9 ng·hr/mL，投与期 2：1126.3 ng·hr/mL) で最も高かったが，C_{max} の平均値は ESRD 患者で最も低かった (投与期 1：25.5 ng/mL，投与期 2：20.1 ng/mL). T_{max} の中央値は全てのグループで同程度であり，3～4 時間であった. $t_{1/2,z}$ の中央値は腎機能障害の程度の悪化に伴って延長し，腎機能正常者 (11.4 時間) で最も短く，ESRD 患者 (投与期 1 : 34.6 時間，投与期 2 : 37 時間) で最も長かった. 体重で補正した CL/F の平均値は，腎機能正常者 (0.7 L/hr/kg) と比較して，ESRD 患者で最も低く (いずれの投与期でも 0.3 L/hr/kg)，約 50%低下した.

ESRD 患者では，血漿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータは投与期 1 (血液透析前投与) と投与期 2 (血液透析後投与) の間で大きな違いはなかった.

表 2.7.6.4.1-8　血漿中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameter	Statistic	Renal Function Group: Normal Renal Function	Mild Renal Impairment	Moderate Renal Impairment	Severe[a] Renal Impairment	ESRD: Period 1 (Dose Pre-dialysis)	ESRD: Period 2 (Dose Post-dialysis)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	32.2 (5.3)	35.1 (11.1)	27.5 (4.9)	28.4 (5.9)	25.5 (8)	20.1 (3.3)
	Median	34.2	32.2	26.9	27.6	23.1	20
	%CV	16.3	31.7	17.7	20.6	31.3	16.4
	min-max	21.9-38.5	24.1-56.6	21.5-36.6	19.9-35.8	18-43.3	14.8-24
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	527.9 (69.9)	577.1 (117.9)	610.6 (170.7)	779.5 (146.1)	741.8 (134.8)	623.8 (102)
	Median	535.2	550.4	612.3	750.2	751.6	626.2
	%CV	13.2	20.4	27.9	18.7	18.2	16.4
	min-max	431.1-616.6	436.6-781.7	321.3-920.8	601.7-1001.3	528.2-968.8	459.3-743.4
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	597.9 (44.5)	637.7 (123.8)	702.7 (182.9)	856.9 (161.5)	1065.9 (360.4)	1126.3 (437.9)
	Median	601.8	636.5	709.5	817.2	1058.9	1123.1
	%CV	7.4	19.4	26	18.9	33.8	38.9
	min-max	526-657.9	474.8-841	401.9-1023.5	673-1125.5	673.7-1865	665.8-2049.7
$t_{1/2,z}$ (hr)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	12.1 (2.5)	12.8 (2)	16.8 (5.2)	19.8 (1.9)	40.9 (16.3)	38.2 (16.5)
	Median	11.4	12.5	15.7	19.8	34.6	37
	%CV	20.4	15.6	30.8	9.4	39.9	43.3
	min-max	9.9-17.6	9.7-15.8	12-28	16.6-22.4	23.5-67.7	18.3-73.9
T_{max} (hr)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	3.5 (0.5)	4.3 (1.6)	3.9 (1)	4.1 (1.4)	3.3 (0.7)	4.5 (2)
	Median	3.5	4	4	4	3	4
	%CV	15.3	37.1	25.5	32.9	21.8	44.4
	min-max	3-4	2-6	3-6	2-6	2-4	2-8
CL/F (L/hr/kg)	n	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	0.5 (0.1)	0.4 (0.1)	0.3 (0.1)	0.3 (0.2)
	Median	0.7	0.7	0.6	0.4	0.3	0.3
	%CV	8.9	18.5	25.7	14.1	36.8	54
	min-max	0.6-0.8	0.5-0.9	0.3-0.8	0.3-0.5	0.2-0.6	0.2-0.7

a　Includes subjects with ESRD not requiring hemodialysis.
CV = coefficient of variation; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 15]

(c)　*d*-アンフェタミン薬物動態パラメータと腎機能の関連性

各被験者の *d*-アンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$及び体重補正した CL/F と腎機能の関係を，腎機能グループ別にそれぞれ図 2.7.6.4.1-6，図 2.7.6.4.1-7，図 2.7.6.4.1-8 及び図 2.7.6.4.1-9 に示す．

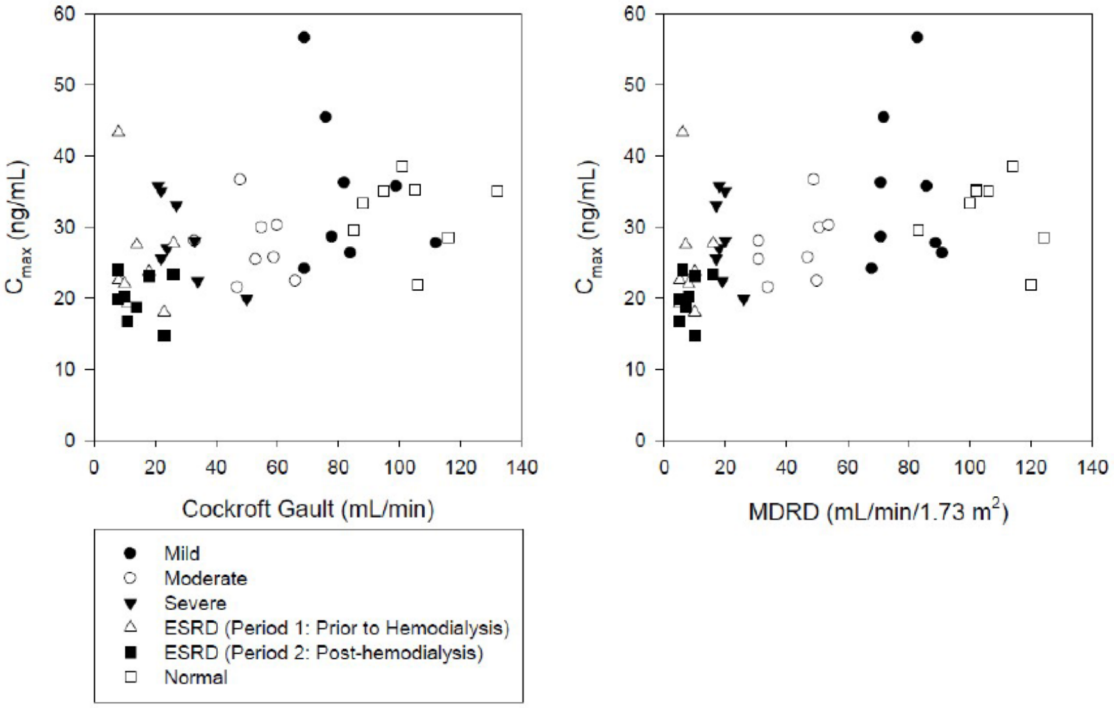
d-アンフェタミンの各薬物動態パラメータと腎機能の関係は，腎機能の指標に Cockcroft-Gault 法又は MDRD 式のいずれを用いた場合でも同様の結果であった．

d-アンフェタミン薬物動態パラメータと腎機能指標 (Cockcroft-Gault 法によるクレアチニンクリアランス推定値及び MDRD 式による推算 GFR 値) との回帰分析を実施した．なお，ESRD 患者の投与期 2 のデータは，回帰分析から除外した．その結果，腎機能障害の程度の悪化に伴って曝露 (AUC) は増加し，CL/F は減少した．腎機能と $AUC_{0\text{-inf}}$の間，及

び腎機能と体重で補正したCL/Fの間には比較的強い相関がみられた（それぞれ$R^2 = 0.404$, $R^2 = 0.593$）．これは，GFRが30 mL/min/1.73m^{2}未満の被験者（高度腎機能障害者又はESRD患者）の結果によるものである可能性が高いと考えられた．

他の*d*-アンフェタミン薬物動態パラメータでは，腎機能との間に明らかな傾向はみられなかった．

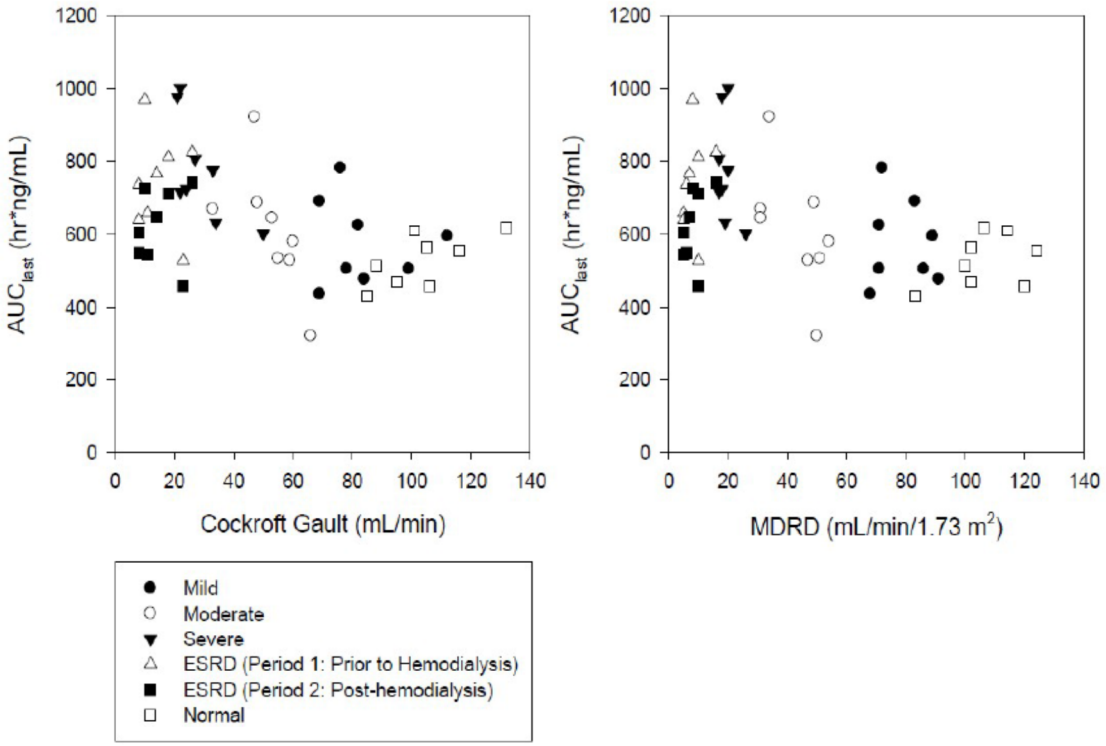
図 2.7.6.4.1-6　各被験者の*d*-アンフェタミンのC_{max}と腎機能の関係



Note: Severe includes subjects with ESRD not requiring hemodialysis.
ESRD = end-stage renal disease; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 7]

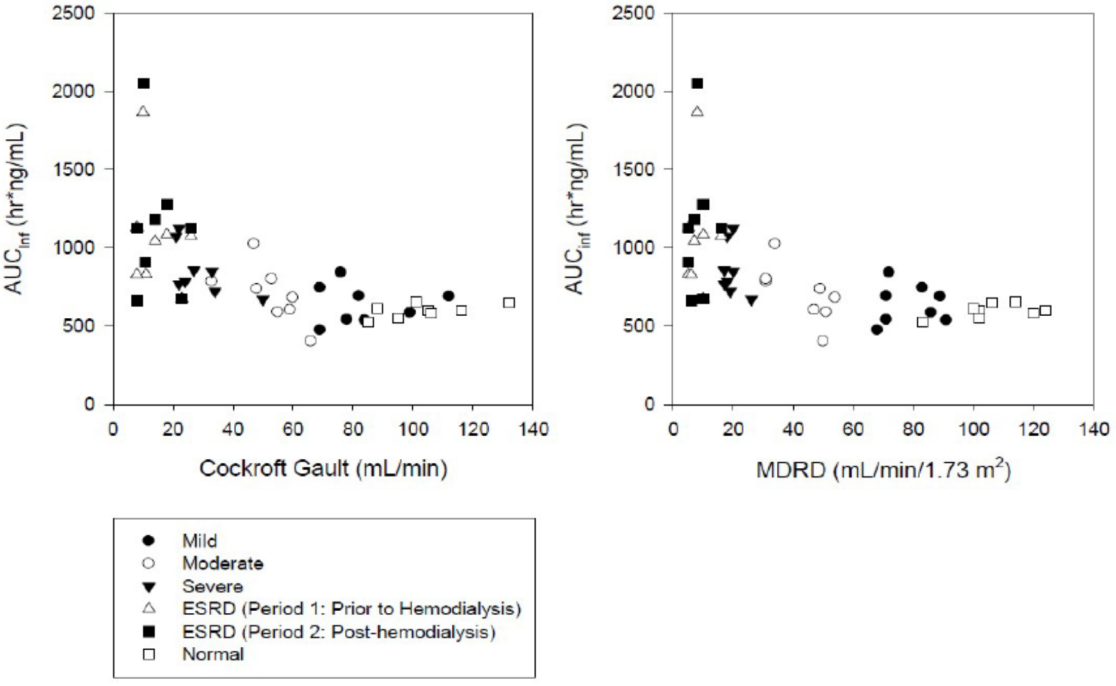
図 2.7.6.4.1-7　各被験者の *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-last}}$ と腎機能の関係



Note: Severe includes subjects with ESRD not requiring hemodialysis.
ESRD = end-stage renal disease; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 8]

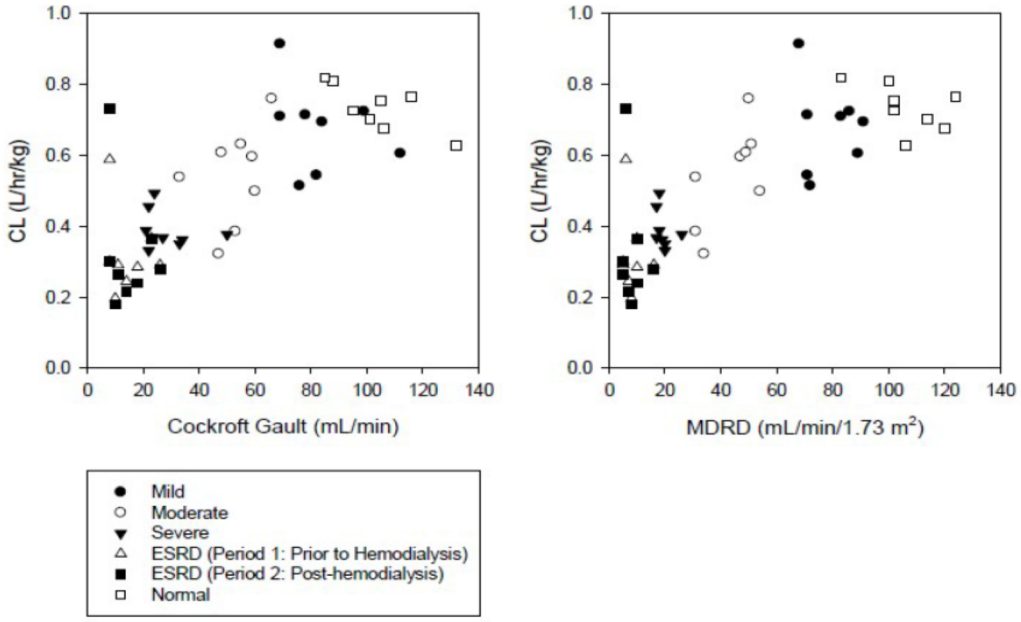
図 2.7.6.4.1-8　各被験者の *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-inf}}$ と腎機能の関係



Note: Severe includes subjects with ESRD not requiring hemodialysis.
ESRD = end-stage renal disease; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 9]

図 2.7.6.4.1-9　各被験者の *d*-アンフェタミンの体重で補正した CL/F と腎機能の関係



Note: Severe includes subjects with ESRD not requiring hemodialysis.
CL = weight-corrected CL/F; ESRD = end-stage renal disease; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease.
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 10]

(d)　透析液中 *d*-アンフェタミン濃度及び薬物動態パラメータ

ESRD 患者に対し S-877489 30 mg を血液透析前に投与した時の透析液中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-9 に示す.

d-アンフェタミンは透析液中にほとんど回収されず，平均回収率は 2.63% (範囲：2.18%～3.30%) であった.

表 2.7.6.4.1-9　ESRD 患者に S-877489 30 mg を投与した時の透析液中 *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータ (投与期 1：血液透析前投与)

	Pharmacokinetic Parameters in Dialysate			
Subject	Arterial AUC_{4-8} (ng·hr/mL)	Amount Recovered (mg)	Percent Recovered (%)	CL_{DR} (L/hr)
002-2009	67.74	0.68	2.28	10.11
002-2010	92.51	0.99	3.30	10.70
002-2013	87.09	0.89	2.98	10.26
002-2014	78.34	0.81	2.71	10.37
002-2015	77.14	0.76	2.53	9.85
002-2016	80.76	0.75	2.49	9.24
002-2017	58.01	0.65	2.18	11.29
002-2018	68.39	0.78	2.59	11.35
N	8	8	8	8
Mean (SD)	76.25 (11.18)	0.79 (0.11)	2.63 (0.36)	10.40 (0.71)
Geometric mean	75.51	0.78	2.61	10.37
Median	77.74	0.77	2.56	10.31
%CV	14.7	13.8	13.8	6.9
Minimum	58.01	0.65	2.18	9.24
Maximum	92.51	0.99	3.30	11.35

AUC_{4-8} = area under the curve from hour 4 to hour 8; CV = coefficient of variation; ESRD = end-stage renal disease; SD = standard deviation.

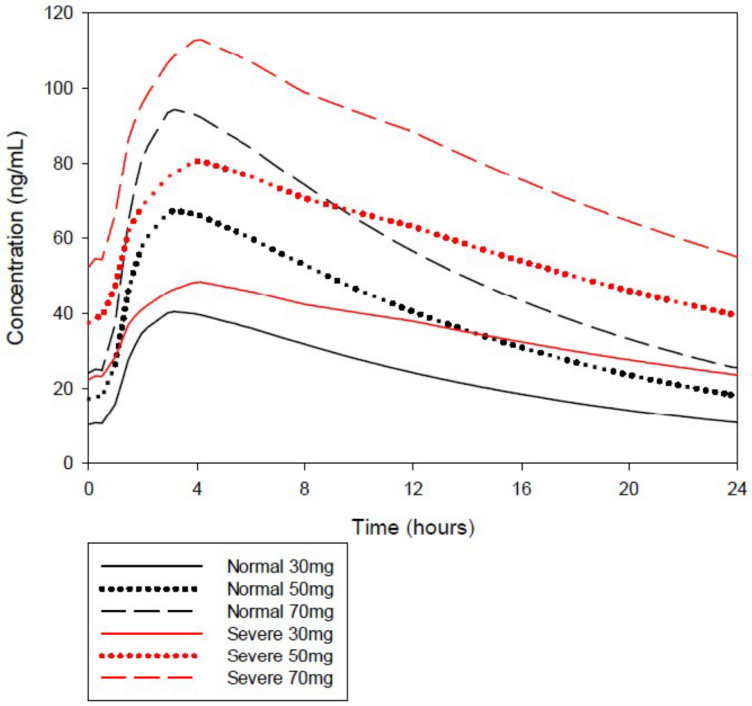
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 16]

(e)　腎機能正常者及び高度腎機能障害者での, 定常状態の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度及び薬物動態パラメータのシミュレーション

高度の腎機能障害 (GFR 15 mL/min/1.73m^2 以上 30 mL/min/1.73m^2 未満) が血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の時間推移に及ぼす影響をさらに評価する目的で，本治験で得られたデータに基づき，シミュレーションを実施した．腎機能正常者及び高度腎機能障害者 (グループ 4 の被験者) を対象に, S-877489 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及び薬物動態パラメータのシミュレーションを実施した結果を，それぞれ図 2.7.6.4.1-10 及び表 2.7.6.4.1-10 に示す.

シミュレーションの結果，高度の腎機能障害を有する患者 (GFR 15 mL/min/1.73m^2 以上 30 mL/min/1.73m^2 未満) では, 最大用量は 50 mg/日を超えるべきではないことが示唆された.

図 2.7.6.4.1-10　腎機能正常者及び高度腎機能障害者での S-877489 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結果



[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 11]

表 2.7.6.4.1-10　腎機能正常者及び高度腎機能障害者での S-877489 30，50 及び 70 mg 投与時の定常状態の *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータのシミュレーション結果

Renal Function Group		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)
Normal Renal Function	30 mg	40.38	572.0
	50 mg	67.30	953.3
	70 mg	94.22	1334.6
Severe Renal Impairment	30 mg	48.40	856.6
	50 mg	80.66	1427.7
	70 mg	112.92	1998.8

$AUC_{0-\tau}$ = area under the curve for the defined interval between doses.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 17]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

全例が治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後の安全性評価を 1 回以上受けた．

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.4.1-11 に示す．

死亡に至った TEAE，その他の重篤な TEAE，高度の TEAE 又は投与中止に至った TEAE は，5 つの腎機能グループのいずれでも認められなかった．

被験者全体で，TEAE は 40 例中 14 例 (35.0%) に 18 件発現した．その内訳は，腎機能正常

者で 3 例に 4 件，軽度腎機能障害者で 4 例に 6 件，中等度腎機能障害者で 3 例に 3 件，高度腎機能障害者で 2 例に 2 件，ESRD 患者で 2 例に 3 件であった．

TEAE の重症度は，中等度腎機能障害者 1 例に発現した中等度の血圧上昇 1 件を除き，全て軽度であった．

副作用 (治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した事象) は, 12 例 (30.0%) に 15 件発現した．

表 2.7.6.4.1-11 TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

Category	Normal Renal Function (N=8) n (%) m	Mild Renal Impairment (N=8) n (%) m	Moderate Renal Impairment (N=8) n (%) m	Severe[a] Renal Impairment (N=8) n (%) m	ESRD (N=8) n (%) m	Total (N=40) n (%) m
Any TEAEs	3 (37.5) 4	4 (50.0) 6	3 (37.5) 3	2 (25.0) 2	2 (25.0) 3	14 (35.0) 18
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs related to investigational product	3 (37.5) 4	4 (50.0) 6	3 (37.5) 3	1 (12.5) 1	1 (12.5) 1	12 (30.0) 15
TEAEs leading to discontinuation[b]	0	0	0	0	0	0
Severe TEAEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

a Includes ESRD subjects not requiring hemodialysis.
b TEAEs Leading to discontinuation of investigational product.
Note: Percentages were based on all subjects in the Safety Analysis Set. n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Subjects were counted once per category per Renal Function Group.
ESRD = end-stage renal disease; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 18]

(C) 有害事象・副作用の一覧

TEAE の一覧を表 2.7.6.4.1-12 に示す．

被験者全体で 2 例以上に発現した TEAE 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．腎機能障害の程度の悪化に伴う TEAE の発現率の上昇は認められなかった．

副作用は 12 例 (30.0%) に発現し，被験者全体で 2 例以上に発現した副作用は，浮動性めまい，ゆったり感及び血圧上昇 (各 2 例) であった．本治験で発現した副作用は，中枢刺激薬の投与と関連した典型的な事象 (浮動性めまい，口内乾燥，不眠症，頭痛及び血圧上昇等) であった．

表 2.7.6.4.1-12 TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Normal Renal Function (N=8) n (%) m	Mild Renal Impairment (N=8) n (%) m	Moderate Renal Impairment (N=8) n (%) m	Severe[a] Renal Impairment (N=8) n (%) m	ESRD (N=8) n (%) m	Total (N=40) n (%) m
Any TEAEs	3 (37.5) 4	4 (50.0) 6	3 (37.5) 3	2 (25.0) 2	2 (25.0) 3	14 (35.0) 18
浮動性めまい	1 (12.5) 1	0	1 (12.5) 1	0	0	2 (5.0) 2
ゆったり感	0	2 (25.0) 2	0	0	0	2 (5.0) 2
血圧上昇	0	1 (12.5) 1	1 (12.5) 1	0	0	2 (5.0) 2
悪心	1 (12.5) 1	0	0	0	0	1 (2.5) 1
嘔吐	1 (12.5) 1	0	0	0	0	1 (2.5) 1
口内乾燥	0	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (2.5) 1
おくび	0	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (2.5) 1
頭痛	0	0	0	1 (12.5) 1	0	1 (2.5) 1
傾眠	0	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (2.5) 1
不眠症	1 (12.5) 1	0	0	0	0	1 (2.5) 1
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (12.5) 1	1 (2.5) 1
四肢痛	0	0	0	0	1 (12.5) 1	1 (2.5) 1
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (12.5) 1	0	1 (2.5) 1
全身性そう痒症	0	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (2.5) 1
低血圧	0	0	0	0	1 (12.5) 1	1 (2.5) 1

a Includes ESRD patients not requiring hemodialysis.
Note: Percentages were based on all subjects in the Safety Analysis Set. n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Adverse events were classified into preferred term using Version 16.0 of MedDRA.
Note: Subjects were counted once per preferred term, per renal function group.
ESRD = end-stage renal disease; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 19]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった.

(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE は認められなかった.

(F) 臨床検査

臨床検査値 (血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査) の平均変化量の経時推移には，臨床的に重要な傾向はなかった．ベースライン後の臨床検査値に，臨床的に重要と考えられる基準に該当し，TEAE として報告されたものはなかった.

(G) バイタルサイン

治験薬投与後に全ての腎機能グループで血圧の変動及び脈拍数の増加がみられ，これは中枢刺激薬投与時に予測される変動と一致していた.

臨床的に重要と考えられる基準に該当したバイタルサインのうち，TEAE として報告されたものは 2 例に発現した血圧上昇及び 1 例に発現した低血圧のみであった．これらの事象は

全て副作用と判断された．血圧上昇は，軽度腎機能障害者 1 例及び中等度腎機能障害者 1 例で，それぞれ治験薬投与約 2 時間後及び約 8 時間後に発現し，いずれも事象発現の約 2 時間後及び約 4 時間後に治療を必要とせずに回復した．低血圧は，ESRD 患者 1 例 (血液透析を必要とする) で，投与期 1 の治験薬投与約 1 時間後に発現し，事象発現の約 1 時間後に治療を必要とせずに回復した．

(H) 心電図

心拍数及び心電図に臨床的に重要な傾向はなく，ベースライン後の心電図に，臨床的に重要と考えられる基準に該当し，TEAE として報告されたものはなかった．

2.7.6.4.1.3 結論

- 腎機能障害の程度の悪化に伴う $t_{1/2,z}$ の延長により，*d*-アンフェタミンの曝露 (AUC) が増大すると考えられた．
- 本治験の結果より，高度の腎機能障害を有する患者 (GFR 15 mL/min/1.73m^2 以上 30 mL/min/1.73m^2 未満) では，S-877489 の最大用量は 50 mg/日を超えるべきではないことが示唆された．
- 様々な程度の腎機能障害者に対する，S-877489 の忍容性は良好であった．

2.7.6.5.1 オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113)

[添付資料 5.3.3.4-01]

2.7.6.5.1.1 試験方法

表 2.7.6.5.1-1 試験方法の概要

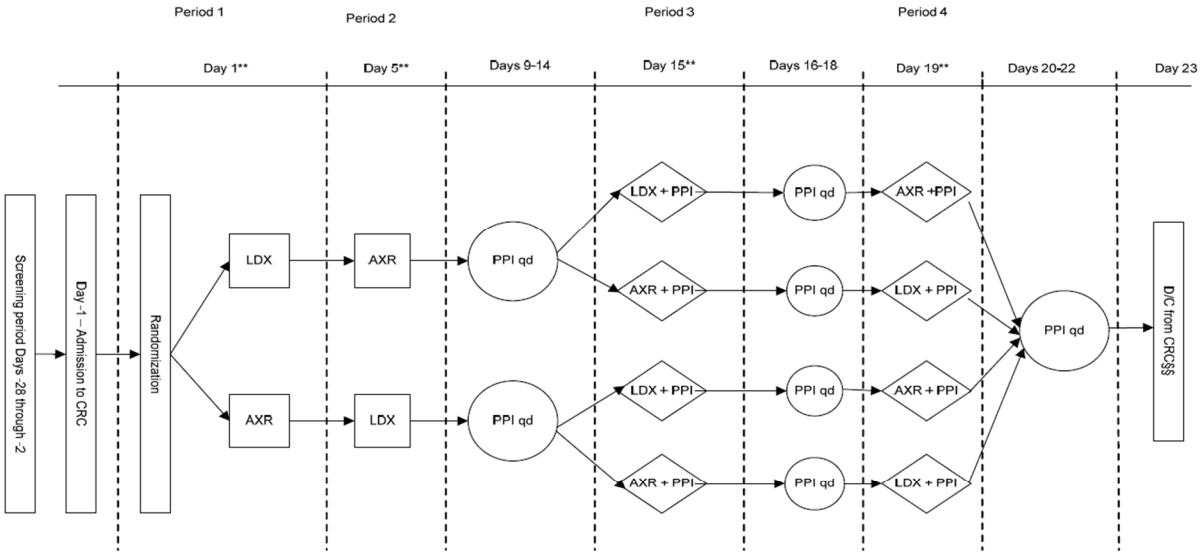
項目	内容
Protocol No.	SPD489-113
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，非盲検，無作為化，4 期クロスオーバー，薬物相互作用試験
目的	主要目的 • S-877489 及び ADDERALL XR®の単独単回投与時及びオメプラゾール (PRILOSEC OTC™) 併用単回投与時の薬物動態を評価する． 副次目的 • S-877489 及び ADDERALL XR®の単独投与時及びオメプラゾール併用投与時の安全性情報を得る． • S-877489 及び ADDERALL XR®の嗜好性をオメプラゾール併用投与時に Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQS)，Question 2 を用いて評価する． • S-877489 及び ADDERALL XR®の被験者の感覚レベルをオメプラゾール併用投与時に DRQS，Question 1 を用いて評価する． • S-877489 及び ADDERALL XR®の嫌悪感をオメプラゾール併用投与時に DRQS，Question 3 を用いて評価する．
治験デザイン	本治験は，24 例の 18 歳以上 45 歳以下の健康成人を対象とし，S-877489 又は ADDERALL XR®のプロトンポンプ阻害薬 (PPI) であるオメプラゾール併用投与時の薬物動態を検討する非盲検，無作為化，4 期クロスオーバー薬物相互作用試験である．本治験は，スクリーニング期，投与期 4 期及び事後観察期で構成された．投与期に以下の 4 つの投与法で投与した． • 投与法 A：S-877489 50 mg • 投与法 B：ADDERALL XR® 20 mg • 投与法 C：オメプラゾール 40 mg (20 mg × 2 錠/回) 及び S-877489 50 mg の併用投与 • 投与法 D：オメプラゾール 40 mg (20 mg × 2 錠/回) 及び ADDERALL XR® 20 mg の併用投与 本治験は以下の期で構成される． <u>スクリーニング期：</u> スクリーニング期 (投与期 1 の治験薬投与前 28 日以内) に被験者の適格性を確認した． 適格と判断された被験者を Day −1 に再来院させ，Day −1 に決められた入院前検査及び手順を完了した被験者を入院させた． <u>投与期 1～4：</u> Day 1 (投与期 1) に被験者を 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割付け，S-877489 50 mg (投与法 A) 又は ADDERALL XR® 20 mg (投与法 B) のいずれかを単回投与した．Day 5 (投与期 2) に，投与法 A 及び B のうち Day 1 で投与していない投与法で単回投与した． 併用投与期間の胃酸抑制効果を最大に保つため，Day 9～22 に全ての被験者にオメプラゾール 40 mg (20 mg × 2 錠/回) を 1 日 1 回投与した． 割付けられた投与順序に従って，Day 15 (投与期 3) に S-877489 50 mg 又は ADDERALL XR® 20 mg のいずれかとオメプラゾール (投与法 C 又は投与法 D)

	を併用単回投与した．Day 19 (投与期 4) に，投与法 C 及び D のうち Day 15 に投与していない投与法で S-877489 50 mg 又は ADDERALL XR® 20 mg のいずれかとオメプラゾールを併用単回投与した． Day 23 に被験者を退院させた． 事後観察期： 被験者の退院後 5～7 日に，電話にて持続中又は新たな併用薬，有害事象及び/又は重篤な有害事象の確認を行った．
主な選択基準	• 同意取得時に 18 歳以上 45 歳以下の健康成人 • 男性，又は妊娠しておらず，授乳中でない女性 • Body Mass Index (BMI) 20.0 以上 30.0 以下の者 (初回のスクリーニング検査来院時でのみ評価する) • 重要な又は関連のある異常所見がなく，医学的評価に問題がない者
主な除外基準	スクリーニング時又はベースライン時に，下記のいずれかの基準に該当する者は除外した． • 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 • 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 • 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 • 緑内障と診断されている又はその既往歴がある者 • 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 • 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 • 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 • 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 • 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 • 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 • スクリーニング期又は治験薬投与前日に，アルコール又は薬物乱用検査が陽性の者 • 治験薬初回投与前 30 日以内に喫煙した者 • 2 単位/日超のカフェインを摂取する習慣がある又はカフェイン摂取中断により頭痛を経験したことがある者
目標症例数	無作為割付け例として 24 例
治験薬	S-877489 50 mg カプセル，ADDERALL XR® 20 mg カプセル，PRILOSEC OTC™ 20 mg 錠

投与方法	Day 1 に S-877489 50 mg 又は ADDERALL XR® 20 mg のいずれかを単回経口投与した．Day 5 に S-877489 50 mg 及び ADDERALL XR® 20 mg のうち Day 1 に投与していない治験薬を単回経口投与した． Day 9～22 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与した． Day 15 に S-877489 50 mg 又は ADDERALL XR® 20 mg のいずれかとオメプラゾール 40 mg を併用単回経口投与した．Day 19 に S-877489 50 mg 及び ADDERALL XR® 20 mg のうち Day 15 に投与していない治験薬とオメプラゾール 40 mg を併用単回経口投与した． 全ての治験薬を 240 mL の水と共に経口投与した． 被験者は治験薬投与約 10 時間前から絶食とし，治験薬投与日 (Day 1，5，15 及び 19 を含む) の治験薬投与 30 分後に中等度脂肪食の朝食を摂取した．
投与期間	16 日間 [S-877489 及び ADDERALL XR®各 2 日間，オメプラゾール 14 日間 (2 日間は S-877489 及び ADDERALL XR®と併用投与)]
評価項目	薬物動態： S-877489 投与時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン並びに ADDERALL XR®投与時の *d*-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及び総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． 薬物動態パラメータは，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 ($AUC_{0\text{-}inf}$)，投与時から特定の採血時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (部分 AUC) 及び終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) を算出した． 薬力学： 主観的な薬力学尺度は，DRQS の Question 1，2 及び 3 の回答で得られたスコアとした．薬力学の主要評価項目は AUC ($AUCPD2_{0\text{-}4}$，$AUCPD1_{0\text{-}4}$，$AUCPD3_{0\text{-}4}$) とし，線形台形法を用いて算出した．評価時点は投与前並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，5，6，8，12 及び 24 時間後とした． 安全性： 有害事象，バイタルサイン，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)
解析方法	薬物動態： 全ての投与法の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した．血漿中薬物濃度は記述統計量を用いて要約した． 薬物動態パラメータを投与順序及び投与法を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて投与法間で比較した．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の各対数値の平均値の差の点推定値及びその 90%信頼区間を求め，それらを真数値に戻し，幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間を示した．また，潜在的な吸収による差を検討するために部分 AUC について探索した． 薬力学： 各 AUCPD パラメータの要約統計量を投与法別に示した．正式な検定は実施しなかった． 安全性： 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 11.0 を用いて基本語及び器官別大分類別に要約した．バイタルサイン，心電図及び診察は適切な記述統計量を用いて投与法別に要約した．臨床検査値は評価時点別に記述統計量を算出した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.5.1-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.5.1-2 に示す．

図 2.7.6.5.1-1 治験デザイン



** A 96 hour PK sampling will occur after dosing on Days 1, 5, 15 and 19
§§ A follow-up telephone call is to be made to the subject 5 to 7 days after discharge from the CRC
LDX = Vyvanse 50mg capsule, single dose
AXR = Adderall XR 20mg capsule, single dose
PPI = Prilosec OTC 40mg (two 20 mg tablets per dose)
qd = once daily

CRC = clinical research center; OTC = over-the-counter; PK = pharmacokinetic; Vyvanse = S-877489.

表 2.7.6.5.1-2 実施スケジュール

Visit	Screen		Treatment Periods 1 through 4										F/U
Treatment Period			TP1		TP2			TP 3		TP4			
Study Day	-28 to -2	-1	1	2-4	5	6-8	9-14	15	16-18	19	20-22	23	
Informed consent	✔												
Inclusion/exclusion criteria	✔	✔											
Randomization[1]			✔										
Demography and medical/surgical history	✔												
Height and weight	✔[2]												
Physical examination	✔	✔										✔	
Oral temperature	✔	✔											
Vital signs (sitting BP and Pulse)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
12-lead ECG	✔	✔	✔		✔			✔		✔			
Clinical biochemistry, hematology and urinalysis	✔	✔									✔[3]		
HIV, HBsAg and Hep C Antibody	✔												
Helicobater Pylori Test	✔												
Pregnancy test[4] (female subjects only)	✔	✔										✔	
Drugs of abuse screening including tests for alcohol	✔	✔											
ADDERALL XR®/VYVANSE® administration[5]			✔		✔			✔		✔			
PPI administration[5]							✔	✔	✔	✔	✔		
Pharmacokinetic blood sampling			✔	✔	✔	✔		✔	✔	✔	✔	✔	
Administer DRQ-S[6]								✔	✔	✔	✔		
In-house confinement		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
AEs / SAEs	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Concomitant medication	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

1 Randomization only occurred once on Day 1 of Treatment Period 1.
2 Height and Weight were only to be assessed one time during a Screening visit.
3 Day 22 only, clinical biochemistry, hematology, and urinalysis were to be done.
4 A serum pregnancy test was to be performed at Screening; all remaining pregnancy tests were allowed to be urine dipstick pregnancy tests.

5 Per Randomization, subjects received single doses of S-877489 or ADDERALL XR® on Day 1 and then crossed over and received a single dose of the opposite regimen on Day 5. All subjects received PRILOSEC OTC™ 40 mg once daily beginning on Day 9 and continued through Day 22. On Day 15 subjects took a dose of S-877489 or ADDERALL XR® with the scheduled PRILOSEC OTC™ and on Day 19, subjects crossed over and took a dose of the opposite regimen with the scheduled PRILOSEC OTC™ dose.
6 The DRQ-S was only to be administered in conjunction with particular pharmacokinetic sampling times associated with the co-administration dosing on Days 15 and 19.
AE = adverse event; BP = blood pressure; DRQ-S = Drug Rating Questionnaire-Subject; ECG = electrocardiogram; F/U = follow-up; HBsAg = hepatitis B surface antigen; Hep C = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; PPI = proton pump inhibitor; SAE = serious adverse event; TP = treatment period; VYVANSE® = S-877489.

2.7.6.5.1.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.1-3 に示す.

本治験には 24 例が無作為に割付けられた．このうち 3 例が治験を中止し，21 例が治験を完了した.

中止理由の内訳は，有害事象が 1 例 [被験者 ID [redacted] (筋痙縮及び頚部痛，各 1 件) (投与期 2 完了後に中止)], 同意撤回が 2 例 [被験者 ID [redacted] (投与期 1 後に中止), 被験者 ID [redacted] (投与期 2 後に中止)] であった．治験を中止した被験者はいずれも S-877489 又は ADDERALL XR® と PPI を併用投与しなかった.

表 2.7.6.5.1-3 被験者の内訳 (無作為割付けされた被験者)

Category	All Subjects n (%)
Randomized Subjects	24
Safety Population	24 (100.0)
Completed Study	21 (87.5)
Did Not Complete Study	3 (12.5)
Reason for Early Termination	
Adverse Event	1 (4.2)
Protocol Violation	0
Consent Withdrawn	2 (8.3)
Lost to Follow-Up	0
Other	0

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 5]

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後に安全性を少なくとも 1 回評価された被験者集団とし，無作為割付けされた全 24 例が含まれた.

薬力学解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち Day 15 (投与期 3) 及び Day 19 (投与期 4) で評価可能な DRQS の回答が得られた被験者集団とし，21 例が含まれた.

薬物動態解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち評価可能なリスデキサンフェタミン，*d*-アンフェタミン，又は *l*-アンフェタミンの各血漿中濃度-時間プロファイルが得られた被験者集団とし，24 例が含まれた.

(3)　被験者の背景因子

安全性解析対象集団の被験者背景因子を表 2.7.6.5.1-4 に示す.

治験薬を投与された被験者の平均年齢 (標準偏差) は，37.7 歳 (6.54 歳) であった．被験者の大半は男性 (75.0%) で，白人 (87.5%) であり，平均 BMI (標準偏差) は 26.4 (2.13) であった.

表 2.7.6.5.1-4　被験者背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristic	All Subjects N=24
Age (years)	
n	24
Mean (SD)	37.7 (6.54)
Median	40.0
Min, Max	20, 45
Sex, n (%)	
Male	18 (75.0)
Female	6 (25.0)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	23 (95.8)
Not Hispanic or Latino	1 (4.2)
Race, n (%)	
White	21 (87.5)
Black or African American	3 (12.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
Asian	0
American Indian or Alaska Native	0
Other	0
Weight (kg)	
n	24
Mean (SD)	77.5 (11.54)
Median	77.7
Min, Max	55.5, 103.2
Height (cm)	
n	24
Mean (SD)	171.1 (9.4)
Median	169.6
Min, Max	157.0, 190.0
BMI (kg/m^2)	
n	24
Mean (SD)	26.4 (2.13)
Median	26.4
Min, Max	22.3, 29.6

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

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 6]

(4)　薬物動態

(A)　S-877489

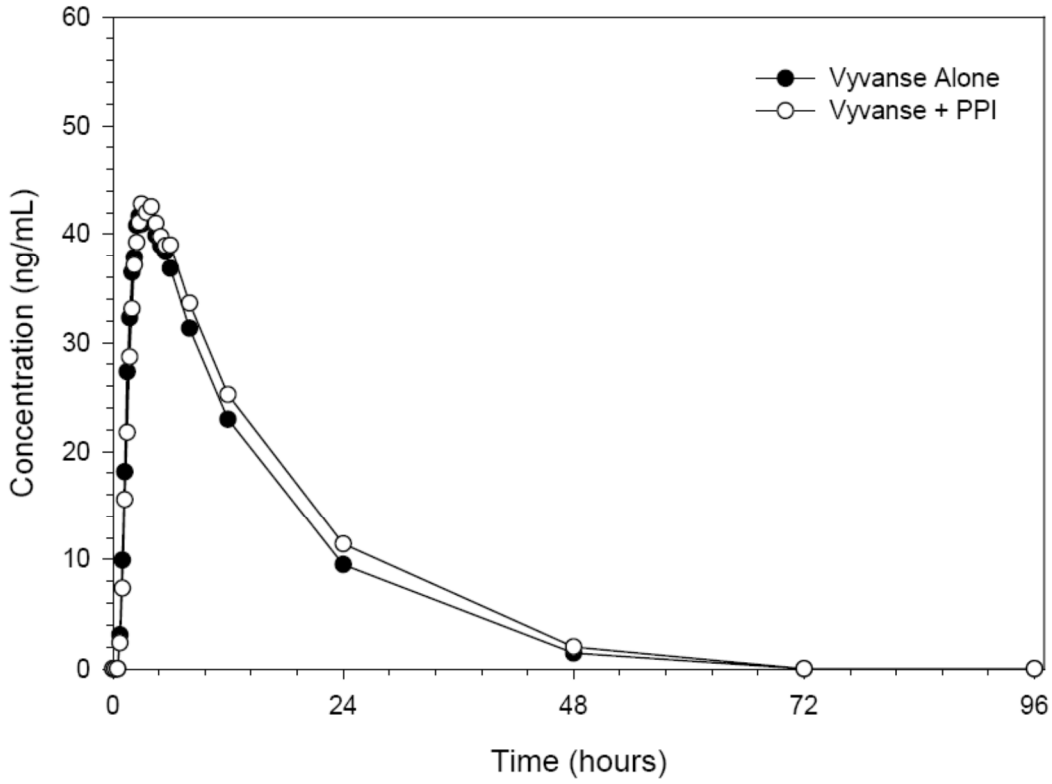
S-877489 単独投与時及び S-877489 と PPI 併用投与時の *d*-アンフェタミンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.1-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.1-5 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.1-6 に示す.

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度-時間推移は, S-877489 単独投与時と PPI 併用投与時で同程度であり顕著な差は認められなかった.

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パラメータはいずれも S-877489 単独投与時と PPI 併用投与時で同程度であり顕著な差は認められなかった.

d-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}3hr}$ における S-877489 単独投与時に対する PPI 併用投与時の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の下限をわずかに下回ったものの，その他の期間の部分 AUC 及び C_{max} 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の範囲内であった．また，*d*-アンフェタミンの T_{max} は PPI の併用により大きな影響を受けなかったが, S-877489 単独投与時と比較して，PPI 併用投与時の T_{max} が 1 時間以上短縮した被験者は 20 例中 5 例 (25.0%)，2 時間以上短縮した被験者は 2 例 (10.0%) であった.

図 2.7.6.5.1-2　S-877489 単独投与時及び PPI 併用投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



PPI = proton pump inhibitor; Vyvanse = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Figure 2]

表 2.7.6.5.1-5 S-877489 単独投与時及び PPI 併用投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

		Treatment Regimen	
		S-877489 Alone	S-877489 + PPI
C_{max}	N	24	21
(ng/mL)	Mean (SD)	45.04 (13.971)	46.34 (9.71)
	Geo. Mean	46.03	45.49
	Median	44.10	45.77
	%CV	31	21
	Min, Max	0, 76.33	32.1, 75.64
T_{max}	N	23	21
(hr)	Mean (SD)	3.5 (1.14)	3.5 (0.97)
	Geo. Mean	3.3	3.4
	Median	3	3
	%CV	33	27.7
	Min, Max	1.5, 5.5	2.5, 5.5
$AUC_{0\text{-last}}$	N	24	21
(ng·hr/mL)	Mean (SD)	626.27 (198.982)	687.00 (196.906)
	Geo. Mean	637.43	661.26
	Median	658.07	684.74
	%CV	31.8	28.7
	Min, Max	0, 1034.127	415.70, 1224.42
$AUC_{0\text{-inf}}$	N	23	21
(ng·hr/mL)	Mean (SD)	713.02 (134.745)	761.57 (191.126)
	Geo. Mean	701.52	740.57
	Median	691.16	746.29
	%CV	18.9	25.1
	Min, Max	493.59, 1094.091	475.63, 1327.11
$t_{1/2,z}$	N	23	21
(hr)	Mean (SD)	9.7 (1.55)	10.4 (1.65)
	Geo. Mean	9.6	10.3
	Median	9.7	10.6
	%CV	15.9	15.8
	Min, Max	7.1, 12.82	7.2, 12.73

CV = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; PPI = proton pump inhibitor; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 10]

表 2.7.6.5.1-6 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの S-877489 単独投与時と PPI 併用投与時の比較

	Geometric LS Means		
Parameter	S-877489 Alone (Reference)	S-877489 + PPI (Test)	Test/Reference
C_{max} (ng/mL)	45.75	45.18	
Ratio			0.987
90% CI of Ratio			(0.944, 1.033)
P-value			0.6352
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	690.2	723.3	
Ratio			1.048
90% CI of Ratio			(1.002, 1.096)
P-value			0.0849

Parameter	Geometric LS Means		Test/Reference
	S-877489 Alone (Reference)	S-877489 + PPI (Test)	
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	627.8	644.1	
Ratio			1.026
90% CI of Ratio			(0.955, 1.102)
P-value			0.5436
$AUC_{0\text{-3hr}}$ (ng·hr/mL)	66.59	59.10	
Ratio			0.887
90% CI of Ratio			(0.786, 1.002)
P-value			0.1055
$AUC_{0\text{-8hr}}$ (ng·hr/mL)	259.0	252.0	
Ratio			0.973
90% CI of Ratio			(0.929, 1.019)
P-value			0.3192
$AUC_{0\text{-12hr}}$ (ng·hr/mL)	368.8	365.6	
Ratio			0.991
90% CI of Ratio			(0.956, 1.028)
P-value			0.6784

CI = confidence interval; LS = least square; PPI = proton pump inhibitor.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 12]

(B)　ADDERALL XR®

ADDERALL XR®単独投与時及び ADDERALL XR®と PPI 併用投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移を図 2.7.6.5.1-3 に示す．また，*d*-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及び総アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.1-7 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.1-8～表 2.7.6.5.1-10 に示す．

d-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及び総アンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移は ADDERALL XR®単独投与時と PPI 併用投与時で同様であったが，被験者別では，PPI 併用投与時の血漿中濃度の検出時点が早い被験者が認められ，*d*-アンフェタミン及び *l*-アンフェタミンの放出が早まり，T_{max} が短縮したことが示唆された．

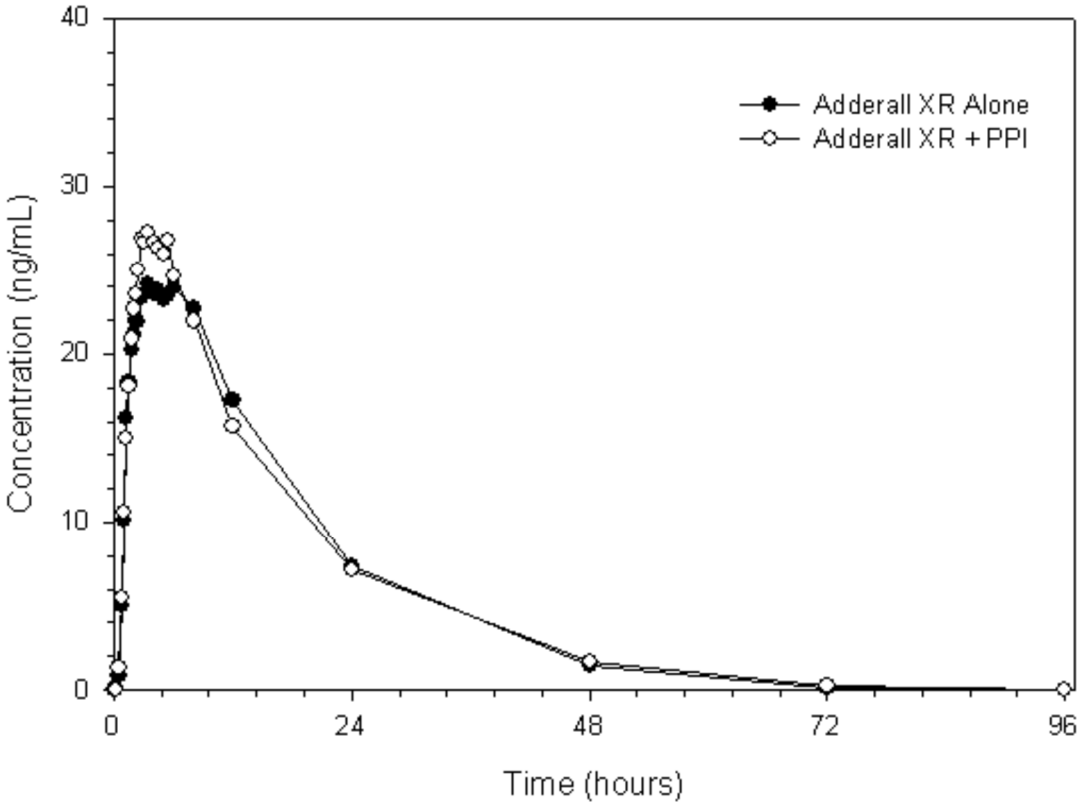
d-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及び総アンフェタミンの薬物動態パラメータは，ADDERALL XR®単独投与時と PPI 併用投与時で同程度であったが，T_{max} の中央値は，PPI 併用投与時に *d*-アンフェタミンでは 4.0 時間から 2.8 時間に，*l*-アンフェタミンでは 5.5 時間から 3 時間に，総アンフェタミンでは 5.00 時間から 2.75 時間に短縮した．

d-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及び総アンフェタミンのいずれも，一部の部分 AUC で ADDERALL XR®単独投与時に対する PPI 併用投与時の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間の上限が生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の上限をわずかに上回った．それ以外の部分 AUC 及び C_{max} 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の範囲内であった．

d-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及び総アンフェタミンのいずれも ADDERALL XR®単独投与時と比較して PPI 併用投与時で T_{max} の中央値の短縮及び分散の減少がみられた．PPI 併用投与時に T_{max} が短縮した被験者は，*d*-アンフェタミンでは 1 時間以上が 12 例 (57.1%)，2 時間以上が 10 例 (47.6%)，*l*-アンフェタミンでは 1 時間以上が 13 例 (61.9%)，2 時間以上が

11 例 (52.4%), 総アンフェタミンでは 1 時間以上が 12 例 (57.1%), 2 時間以上が 10 例 (47.6%) であった.

図 2.7.6.5.1-3 ADDERALL XR®単独投与時及び PPI 併用投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



PPI = proton pump inhibitor.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Figure 5]

表 2.7.6.5.1-7 ADDERALL XR®単独投与時及び PPI 併用投与時の *d*-アンフェタミン, *l*-アンフェタミン及び総アンフェタミンの薬物動態パラメータ

		d-amphetamine		*l*-amphetamine		Total amphetamine	
Treatment regimen		B	D	B	D	B	D
C_{max}	N	23	21	23	21	23	21
(ng/mL)	Mean	28.66	29.97	7.912	8.096	36.56	38.05
	(SD)	(7.174)	(5.719)	(2.022)	(1.632)	(9.188)	(7.351)
	Geo. Mean	27.84	29.48	7.683	7.951	35.51	37.41
	Median	27.50	28.77	7.648	7.663	35.22	36.37
	%CV	25	19.1	25.6	20.2	25.1	19.3
	Min, Max	16.21, 48.63	21.38, 44.75	4.382, 13.921	5.683, 12.314	20.59, 62.55	27.07, 57.06

		d-amphetamine		*l*-amphetamine		Total amphetamine	
Treatment regimen		B	D	B	D	B	D
T_{max}	N	23	21	23	21	23	21
(hr)	Mean	5.2	3.3	5.6	3.5	5.30	3.29
	(SD)	(3.10)	(1.45)	(3)	(1.74)	(3.07)	(1.45)
	Geo. Mean	4.4	3.0	4.84	3.19	4.50	3.04
	Median	4.0	2.8	5.5	3	5.00	2.75
	%CV	59.1	44.3	53.6	49.6	57.9	44.3
	Min, Max	1.8, 12.0	1.8, 8.0	1.75, 12	1.75, 8	1.75, 12.00	1.75, 8.00
$AUC_{0\text{-last}}$	N	23	21	23	21	23	21
(ng·hr/mL)	Mean	473.70	472.35	145.284	145.828	620.68	620.91
	(SD)	(71.043)	(108.891)	(24.355)	(38.233)	(95.689)	(145.378)
	Geo. Mean	468.47	461.36	143.244	141.793	613.42	606.58
	Median	460.29	451.74	140.667	137.891	601.10	582.93
	%CV	15	23.1	16.8	26.2	15.4	23.4
	Min, Max	316.63, 601.99	296.84, 796.05	91.307, 183.106	94.914, 273.395	408.03, 785.29	422.14, 1077.21
$AUC_{0\text{-inf}}$	N	23	21	23	21	23	21
(ng·hr/mL)	Mean	490.44	492.80	152.461	154.118	640.82	643.88
	(SD)	(71.932)	(104.724)	(24.888)	(38.088)	(95.655)	(143.156)
	Geo. Mean	485.29	483.32	150.443	150.287	633.82	630.25
	Median	476.15	471.59	146.917	143.907	624.88	611.44
	%CV	14.7	21.3	16.3	24.7	14.9	22.2
	Min, Max	333.70, 620.47	342.178, 813.23	98.742, 193.075	103.733, 278.602	432.35, 813.90	424.20, 1080.90
$t_{1/2,z}$	N	23	21	23	21	23	21
(hr)	Mean	10.25	10.91	11.98	13.06	10.38	11.05
	(SD)	(1.36)	(1.95)	(1.92)	(2.63)	(1.56)	(2.22)
	Geo. Mean	10.17	10.73	11.84	12.79	10.28	10.83
	Median	9.94	10.50	11.5	12.51	9.96	10.83
	%CV	13.30	17.90	16	20.1	15.0	20.1
	Min, Max	8.51, 13.56	7.25, 14.35	9.28, 16.14	7.92, 17.58	8.44, 14.18	6.05, 15.07

Treatment regimen B: ADDERALL XR® Alone; D: ADDERALL XR® + PPI.
CV = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; PPI = proton pump inhibitor; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 15，Table 1.9，Table 21]

表 2.7.6.5.1-8 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの ADDERALL XR®単独投与時と PPI 併用投与時の比較

Parameter	Geometric LS Means		Test/Reference
	ADDERALL XR® Alone (Reference)	ADDERALL XR® + PPI (Test)	
C_{max} (ng/mL)	27.83	29.49	
Ratio			1.06
90% CI of Ratio			(0.996, 1.127)
P-value			0.1212
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	485.6	483.2	
Ratio			0.995
90% CI of Ratio			(0.94, 1.053)
P-value			0.8803

Parameter	Geometric LS Means		Test/Reference
	ADDERALL XR® Alone (Reference)	ADDERALL XR® + PPI (Test)	
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	468.8	461.3	
Ratio			0.984
90% CI of Ratio			(0.925, 1.047)
P-value			0.6621
$AUC_{0\text{-4hr}}$ (ng·hr/mL)	60.94	69.49	
Ratio			1.14
90% CI of Ratio			(1.022, 1.272)
P-value			0.0516
$AUC_{0\text{-8hr}}$ (ng·hr/mL)	153.4	168.0	
Ratio			1.095
90% CI of Ratio			(1.019, 1.178)
P-value			0.0428
$AUC_{0\text{-12hr}}$ (ng·hr/mL)	234.1	242.6	
Ratio			1.036
90% CI of Ratio			(0.989, 1.085)
P-value			0.2003

CI = confidence interval; LS = least square; PPI = proton pump inhibitor.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 17]

表 2.7.6.5.1-9 *l*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの ADDERALL XR®単独投与時と PPI 併用投与時の比較

Parameter	Geometric LS Means		Test/Reference
	ADDERALL XR® Alone (Reference)	ADDERALL XR® + PPI (Test)	
C_{max} (ng/mL)	7.68	7.94	
Ratio			1.035
90% CI of Ratio			(0.974, 1.099)
P-value			0.3406
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	150.7	150.4	
Ratio			0.998
90% CI of Ratio			(0.934, 1.066)
P-value			0.9640
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	143.5	141.9	
Ratio			0.989
90% CI of Ratio			(0.923, 1.059)
P-value			0.7834
$AUC_{0\text{-5.5hr}}$ (ng·hr/mL)	25.55	29.02	
Ratio			1.136
90% CI of Ratio			(1.025, 1.259)
P-value			0.0451
$AUC_{0\text{-8hr}}$ (ng·hr/mL)	41.94	45.55	
Ratio			1.086
90% CI of Ratio			(1.009, 1.169)
P-value			0.0664
$AUC_{0\text{-12hr}}$ (ng·hr/mL)	65.11	66.94	
Ratio			1.028
90% CI of Ratio			(0.981, 1.077)
P-value			0.3214

CI = confidence interval; LS = least square; PPI = proton pump inhibitor.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 20]

表 2.7.6.5.1-10 総アンフェタミンの薬物動態パラメータの ADDERALL XR®単独投与時と PPI 併用投与時の比較

Parameter	Geometric LS Means		Test/Reference
	ADDERALL XR® Alone (Reference)	ADDERALL XR® + PPI (Test)	
C_{max} (ng/mL)	35.49	37.42	
Ratio			1.054
90% CI of Ratio			(0.991, 1.121)
P-value			0.1550
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	634.2	630.1	
Ratio			0.994
90% CI of Ratio			(0.936, 1.055)
P-value			0.8556
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	614.1	606.7	
Ratio			0.988
90% CI of Ratio			(0.928, 1.051)
P-value			0.7389
$AUC_{0\text{-}5hr}$ (ng·hr/mL)	105.9	121.2	
Ratio			1.144
90% CI of Ratio			(1.03, 1.272)
P-value			0.0394
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)	195.4	213.6	
Ratio			1.093
90% CI of Ratio			(1.017, 1.176)
P-value			0.0470
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	299.3	309.5	
Ratio			1.034
90% CI of Ratio			(0.988, 1.083)
P-value			0.2227

CI = confidence interval; LS = least square; PPI = proton pump inhibitor.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 22]

(5) 薬力学

S-877489 及び ADDERALL XR®はいずれも PPI 併用投与時に，薬物嗜好性の上昇が確認された．大部分の被験者が全ての評価時点で低スコアを示した．薬物嗜好性の最大スコア到達時間は，概ね C_{max} の上昇と関連がみられた．なお，本治験は非盲検，非プラセボ対照及び非実薬対照試験であることから，これらのデータから結論付けることはできない．

(6) 安全性

(A) 投与期間の内訳

Day 1 (投与期 1) 又は Day 5 (投与期 2) に 24 例が S-877489 50 mg, 23 例が ADDERALL XR® 20 mg の単回経口投与を受け，Day 15 (投与期 3) 又は Day 19 (投与期 4) に 21 例が S-877489 50 mg 及びオメプラゾール 40 mg の併用単回経口投与，21 例が ADDERALL XR® 20 mg 及びオメプラゾール 40 mg の併用単回経口投与を受けた．治験薬が投与された 24 例中 21 例に 4 種類全ての投与法で治験薬が投与された．

(B)　有害事象の要約

S-877489 投与時の治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現状況を表 2.7.6.5.1-11 に示す.

TEAE は，S-877489 単独投与時で 24 例中 9 例 (37.5%) に 13 件，PPI 併用投与時で 21 例中 10 例 (47.6%) に 22 件報告された．全ての TEAE の重症度は軽度であった．S-877489 単独投与時及び PPI 併用投与時のいずれでも大部分の TEAE は治験責任医師により治験薬との関連あり (副作用) と判断され，その発現頻度は S-877489 単独投与時で 8 例 (33.3%)，PPI 併用投与時で 10 例 (47.6%)であった．重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は報告されなかった.

表 2.7.6.5.1-11　S-877489 投与時の TEAE 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	All Events (A, B, C & D)	Treatment Regimen			
		S-877489 (A) N=24		S-877489 + PPI (C) N=21	
		n (%)	m	n (%)	m
All TEAEs	52	9 (37.5)	13	10 (47.6)	22
Serious TEAEs	0	0		0	
TEAEs Leading to Withdrawal	2	0		0	
TEAEs Related to Study Drug	49	8 (33.3)		10 (47.6)	
Severe TEAEs	0	0		0	

Treatment regimen A: S-877489 Alone; B: ADDERALL XR® Alone; C: S-877489 + PPI; D: ADDERALL XR® + PPI.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; PPI = proton pump inhibitor;
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 25]

ADDERALL XR®投与時の TEAE の発現状況を表 2.7.6.5.1-12 に示す.

TEAE は ADDERALL XR®単独投与時で 23 例中 7 例 (30.4%) に 9 件，PPI 併用投与時で 21 例中 7 例 (33.3%) に 8 件報告された. 全ての TEAE の重症度は軽度であった. ADDERALL XR® 単独投与時及び PPI 併用投与時のいずれでも大部分の TEAE は副作用と判断され，その発現頻度は ADDERALL XR®単独投与時で 6 例 (26.1%), PPI 併用投与時で 7 例 (33.3%) であった. 重篤な TEAE は報告されず，治験中止に至った TEAE が 1 例に 2 件報告された.

表 2.7.6.5.1-12　ADDERALL XR®投与時の TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	All Events (A, B, C & D)	Treatment Regimen			
		ADDERALL XR® (B) N=23		ADDERALL XR® + PPI (D) N=21	
		n (%)	m	n (%)	m
All TEAEs	52	7 (30.4)	9	7 (33.3)	8
Serious TEAEs	0	0		0	
TEAEs Leading to Withdrawal	2	1 (4.3)		0	
TEAEs Related to Study Drug	49	6 (26.1)		7 (33.3)	
Severe TEAEs	0	0		0	

Treatment regimen A: S-877489 Alone; B: ADDERALL XR® Alone; C: S-877489 + PPI; D: ADDERALL XR® + PPI.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; PPI = proton pump inhibitor;
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 27]

(C)　有害事象・副作用の一覧

S-877489 投与時及び ADDERALL XR®投与時の全ての TEAE の一覧を表 2.7.6.5.1-13 に示す.

S-877489 と PPI 併用投与時に 3 例以上で報告された TEAE は，不安が 8 例に 9 件，血管痙攣が 4 例に 4 件，頭痛が 3 例に 3 件であった．全体的に TEAE の発現頻度は低く，S-877489 単独投与時と PPI 併用投与時で明らかな違いはなかった．報告された TEAE 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.

S-877489 投与時に発現した TEAE は，S-877489 単独投与時の上気道感染 1 例及び PPI 併用投与時の傾眠 1 例を除き，全ての事象が副作用と判断された．3 例以上で報告された副作用は，PPI 併用投与時の不安 (8 例，38.1%)，血管痙攣 (4 例，19.0%) 及び頭痛 (3 例，14.3%) であり，その他はいずれも 2 例以下であった．S-877489 単独投与時では，いずれの副作用も 2 例以下であった.

ADDERALL XR®と PPI 併用投与時に 3 例以上で報告された TEAE は，血管痙攣が 3 例に 3 件であった．全体的に TEAE の発現頻度は低く，ADDERALL XR®単独投与時と PPI 併用投与時で明らかな違いはなかった．報告された TEAE 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.

ADDERALL XR®投与時に発現した TEAE は，ADDERALL XR®単独投与時の耳痛 1 例を除き，全ての事象が副作用であった．3 例以上で報告された副作用は PPI 併用投与時の血管痙攣 (3 例，14.3%) のみであり，ADDERALL XR®単独投与時ではいずれの副作用も 2 例以下であった.

表 2.7.6.5.1-13　S-877489 投与時及び ADDERALL XR®投与時に発現した全ての TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

Adverse Event[a] System Organ Class Preferred Term	All Events	Treatment Regimen S-877489 Alone N=24 n (%) m	 ADDERALL XR® Alone N=23 n (%) m	 S-877489 + PPI N=21 n (%) m	 ADDERALL XR® + PPI N=21 n (%) m
Treatment-Emergent Adverse Events	52	9 (37.5) 13	7 (30.4) 9	10 (47.6) 22	7 (33.3) 8
心臓障害	6	4 (16.7) 5	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
動悸	3	2 (8.3) 2	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
洞性頻脈	1	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
頻脈	2	2 (8.3) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
耳および迷路障害	1	0 (0.0) 0	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
耳痛	1	0 (0.0) 0	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
胃腸障害	6	1 (4.2) 1	2 (8.7) 2	1 (4.8) 1	2 (9.5) 2
腹痛	1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1	0 (0.0) 0
口内乾燥	2	0 (0.0) 0	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1
消化不良	1	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
排便回数増加	1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1
食道炎	1	0 (0.0) 0	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
感染症および寄生虫症	1	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
上気道感染	1	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
筋骨格系および結合組織障害	3	1 (4.2) 1	1 (4.3) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
筋痙縮	2	1 (4.2) 1	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
頚部痛	1	0 (0.0) 0	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

Adverse Event[a] System Organ Class Preferred Term	All Events	Treatment Regimen S-877489 Alone N=24 n (%) m	ADDERALL XR® Alone N=23 n (%) m	S-877489 + PPI N=21 n (%) m	ADDERALL XR® + PPI N=21 n (%) m
神経系障害	9	2 (8.3) 2	0 (0.0) 0	4 (19.0) 6	1 (4.8) 1
浮動性めまい	3	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	2 (9.5) 2	0 (0.0) 0
味覚異常	1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1
頭痛	4	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	3 (14.3) 3	0 (0.0) 0
傾眠	1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1	0 (0.0) 0
精神障害	16	2 (8.3) 2	3 (13.0) 3	9 (42.9) 10	1 (4.8) 1
不安	13	2 (8.3) 2	2 (8.7) 2	8 (38.1) 9	0 (0.0) 0
多幸気分	2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1
不眠症	1	0 (0.0) 0	1 (4.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
皮膚および皮下組織障害	1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1	0 (0.0) 0
紅斑	1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1	0 (0.0) 0
血管障害	9	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	4 (19.0) 4	4 (19.0) 4
潮紅	1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (4.8) 1
高血圧	1	1 (4.2) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
血管痙攣	7	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	4 (19.0) 4	3 (14.3) 3

Safety population consists of subjects who take at least one dose of investigational medicinal product and have at least one post-dose safety assessment.
a　Adverse events are classified according to MedDRA Version 11.0.
Note: Subjects are counted once within system organ class and once within preferred term within each treatment regimen.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; PPI = proton pump inhibitor.
[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 3.1.1]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では死亡及びその他の重篤な TEAE 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 TEAE の一覧を表 2.7.6.5.1-14 に示す.

治験中止に至った TEAE は ADDERALL XR®単独投与時に 1 例に 2 件 (筋痙縮及び頚部痛, 各 1 件) 報告され，転帰はいずれも回復であった.

表 2.7.6.5.1-14　治験中止に至った TEAE の一覧

投与群	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)	発現日 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
投与法 B[e]	[redacted]	女/ 40/ ヒスパニック系/ 5	筋痙縮 (Neck muscle spasm with pain)	6/ 6	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			頚部痛 (Neck muscle spasm with pain)	6/ 6	軽度/ 関連あり	中止/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 + 1.
b　MedDRA Version 11.0 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 + 1.
d　転帰確認日 − 発現日.
e　投与法 B = ADDERALL XR® 20 mg.
[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Section 10.4.2]

(F) 臨床検査

臨床検査値に臨床的に問題となる結果又はベースラインからの変化は認められなかった．また，検査の所見に関する TEAE は報告されなかった．

(G) バイタルサイン

いずれの投与法でも平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧の最大値は概ね治験薬投与 2～8 時間後にみられ，24 時間後までに治験薬投与前とほぼ同程度まで回復した．また平均脈拍数の最大値は治験薬投与 8～12 時間後にみられ，48 時間後までに治験薬投与前とほぼ同程度まで回復した．

バイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった．

(H) 心電図

心電図の結果に臨床的に問題となる変化は認められなかった．

(I) 診察

異常所見は主に皮膚に関連するものであり，臨床的に問題となる所見ではないと判断された．1 例で退院時に筋痙縮及び頚部痛が認められた．これらの所見は有害事象として報告され，当該被験者は治験中止に至った．

2.7.6.5.1.3 結論

- S-877489 単独投与時と S-877489 及びオメプラゾール併用投与時で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顕著な差は認められなかった．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度は, S-877489 単独投与時と S-877489 及びオメプラゾール併用投与時で生物学的に同等であることが示された．個々の被験者の結果は被験者全体を要約した結果と一致していた．
- ADDERALL XR®単独投与時と ADDERALL XR®及びオメプラゾールの併用投与時で，*d*-アンフェタミン, *l*-アンフェタミン及び総アンフェタミンの薬物動態に顕著な差は認められなかった．約半数の被験者では，個々の被験者の結果と被験者全体を要約した結果が異なり，ADDERALL XR®単独投与時と比較してオメプラゾール併用投与時ではアンフェタミンの T_{max} が 2 時間以上早かった．
- S-877489 50 mg 及び ADDERALL XR® 20 mg は単独投与時とオメプラゾール併用投与時のいずれでも全般的に安全性が確認され，忍容性は良好であった．
- 臨床的に問題となる安全性の所見はなかった．重篤な TEAE は認められなかった．予測できない TEAE は発現せず，報告された TEAE 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．
- 全般的に，臨床的に問題となる臨床検査値の変化及び診察所見はなかった．本治験中に認められた血圧及び脈拍数の上昇は，中枢刺激薬を用いた他の臨床試験で認められた事象と一致した．