2.7.6.5.2 グアンファシンとの薬物相互作用試験 (SPD503-115)

[添付資料 5.3.3.4-02]

2.7.6.5.2.1 試験方法

表 2.7.6.5.2-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD503-115
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー，薬物相互作用試験
目的	主要目的 • グアンファシン塩酸塩 (Intuniv) 及び S-877489 の単独単回投与時及び併用単回投与時の両薬剤の薬物動態を評価する． 副次目的 • グアンファシン塩酸塩単独投与時，及びグアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与時の安全性情報を得る．
治験デザイン	本治験は，約 42 例 (完了例として 36 例) の 18 歳以上 45 歳以下の健康成人を対象とし，グアンファシン塩酸塩及び S-877489 を単独単回経口投与及び併用単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討する，単一施設，非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー，薬物相互作用試験である．本治験は，スクリーニング期及び投与期 3 期で構成された．投与期 3 期では，それぞれグアンファシン塩酸塩 4 mg (徐放錠) 単独投与，S-877489 50 mg 単独投与，及びグアンファシン塩酸塩 4 mg と S-877489 50 mg 併用投与を行った．投与期 1 の Day 1 に，6 つの投与順序 (図 2.7.6.5.2-1 参照) に被験者を少なくとも 6 例ずつ無作為に割付けた．連続する各投与期の間にウォッシュアウト期を設定した． 各投与期の Day −1 から退院手順が完了する治験薬投与約 72 時間後まで，被験者を入院させた．本治験の入院期間は合計 12 日間であった．治験薬最終投与約 7 日後に電話による事後観察を行った．
選択基準	スクリーニング検査時に下記全ての選択基準を満たす者を対象とした． 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 45 歳以下の健康成人 3. 治験実施計画書で規定した適切な避妊要件を遵守する意思のある者で，男性，又は分娩後 90 日超経過しているもしくは未経産婦で，妊娠しておらず授乳中でない女性 4. スクリーニング検査時及び各投与期 Day −1 (治験薬投与前日に入院した後) に実施する血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン (HCG) 妊娠検査が陰性の女性 5. Body mass index (BMI) 20.0 以上 30.0 以下の者 (本基準はスクリーニング検査時でのみ評価) 6. 被験者の治験参加，完了を妨げる原因となるような重要な又は関連のある異常が既往歴，診察，バイタルサイン及び臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) に認められず，医学的評価に問題がないと治験責任医師が判断した者 7. スクリーニング検査時の心電図所見が正常又は臨床的に問題がないと治験責任医師が判断した者 8. 治験手順及び制限事項を遵守するための理解力，能力及び意思がある者 9. 全ての治験薬を嚥下できる者
除外基準	スクリーニング検査時又は Day −1 (再評価した場合) に下記のいずれかの基準に該当する者は除外した．

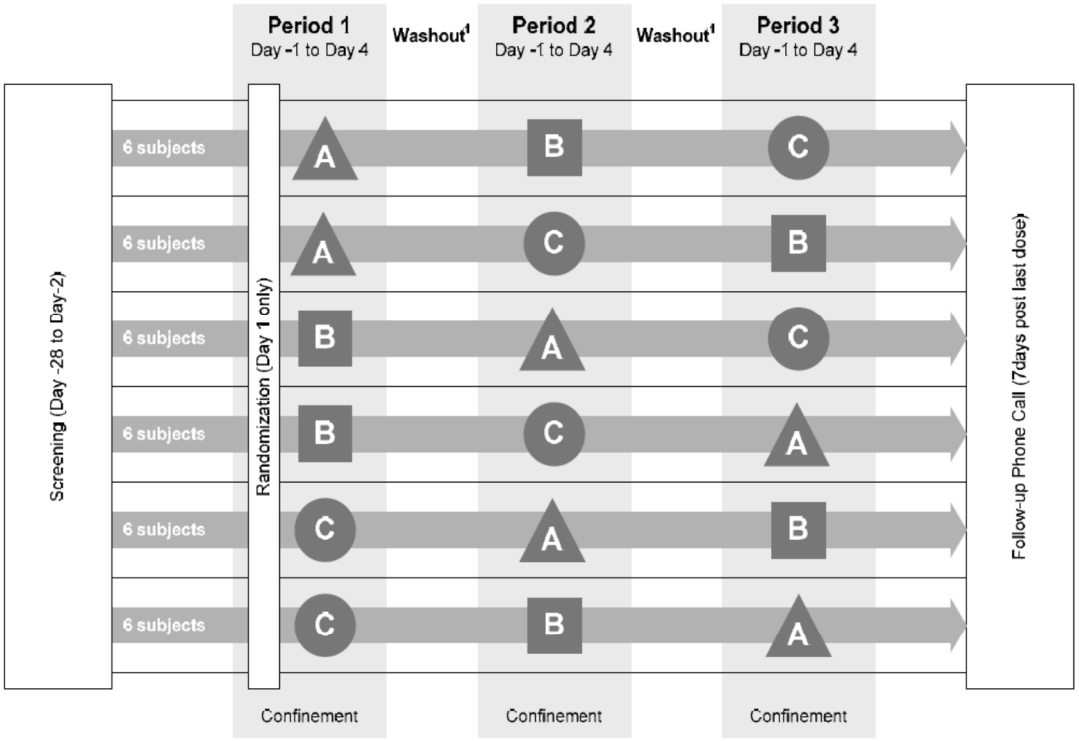
	1. 治験薬の作用，吸収もしくは代謝に影響を及ぼす，又は医学的検査もしくは臨床検査値の評価に影響を及ぼす可能性がある合併症 (再発を含む) (心疾患，腎障害，肝障害，胃腸障害，悪性腫瘍及びその他の疾患) がある者 2. 合併症又は関連する既往歴として，身体的もしくは精神的疾患，治療を要する医学的障害，被験者が治験の要求事項を完全に遵守するもしくは治験を完了することが困難となる医学的障害，又は治験薬投与もしくは治験手順により過度のリスクが生じる症状がある者 3. 治験薬初回投与前 2 週間以内に重要な疾患があると治験責任医師が判断した者 4. 治験責任医師により評価された重要な不安症状，緊張又は激越の既往歴がある者 5. 緑内障と診断されている又はその既往歴がある者 6. 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者 7. 心臓の器質的異常，失神，心臓伝導障害，運動による心イベントもしくは臨床的に重要な徐脈と診断されている又は既往歴がある者 8. 症候性心血管疾患，進行性動脈硬化症，心臓の器質的異常，心筋症，重篤な心調律異常，冠動脈疾患，一過性脳虚血性発作もしくは脳卒中の既往歴又は中枢刺激薬の交感神経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 9. コントロールされたもしくはコントロール不良な高血圧の既往歴がある者又は安静時坐位収縮期血圧が 139 mmHg 超もしくは拡張期血圧が 89 mmHg 超の者 10. 症候性又は臨床的に意味のある起立性低血圧があると治験責任医師が判断した者 11. 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 12. 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 13. あらゆる薬剤 [処方薬，市販薬 (OTC)，ハーブ又はホメオパシー療法を含む] を使用中 (治験薬初回投与前 14 日以内) の者．ただし，ホルモン補充療法又はホルモン含有避妊薬は除く． 14. 治験薬，類縁化合物又はあらゆる表記された成分に対し不耐性又は過敏症がある (又はその疑いがある) 者 15. 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 16. スクリーニング検査時又は各投与期の Day −1 に，アルコール又は薬物乱用検査が陽性の者 17. 男性で 3 単位/日超，女性で 2 単位/日超のアルコールを摂取する者 [アルコール 1 単位 = ビール 1 杯 = ワイン 1 杯 (5 オンス) = 蒸留酒 1 杯 (1.5 オンス) = アルコール 0.75 オンス] 18. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 又は C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体検査で陽性の者 19. あらゆる種類のタバコ製品 (喫煙用タバコ，噛みタバコ等) 又はその他ニコチン含有製品 (ガム，パッチ等) を治験薬初回投与前 30 日以内に使用した者 20. 2 単位/日超のカフェインを摂取する習慣がある，カフェインの摂取中断により頭痛を経験したことがある又はカフェイン摂取中断による頭痛の既往歴がある者 (カフェイン 1 単位は以下のものに含まれる：6 オンスのコーヒー 1 杯，12 オンスのコーラ 2 缶，12 オンスの紅茶 1 杯，1 オンスのチョコレートバー3 本，ただし脱カフェイン処理をしたコーヒー，紅茶又はコーラはカフェインを含まないとする)

	21. 治験薬初回投与前 60 日以内に供血 [全血又は成分献血 (血漿又は血小板等)] をした者 22. 他の治験薬を治験薬初回投与前 30 日以内に使用した又は他の薬剤もしくはワクチンの臨床試験に参加中の者 23. Intuniv を使用した他の臨床試験に参加したことがある者 24. 治験中, 決められた食事及び食事スケジュールに従うことができない又は絶食することができない者 25. 治験薬初回投与前 30 日以内に食習慣が大幅に変化したと治験責任医師が判断した者 26. 本治験に以前登録していた者 (同意取得後に登録基準に合致しなかった被験者を含む)
目標症例数	42 例，完了例として 36 例 (各投与順序 6 例)
治験薬	Intuniv 4 mg 錠剤，S-877489 50 mg カプセル
投与方法	無作為に割付けた投与順序 (図 2.7.6.5.2-1 参照) に従って，投与期 3 期に，以下の 3 つの投与法で治験薬を投与した． • 投与法 A：グアンファシン塩酸塩 4 mg 単回投与 • 投与法 B：S-877489 50 mg 単回投与 • 投与法 C：グアンファシン塩酸塩 4 mg と S-877489 50 mg の併用単回投与 全ての治験薬は 240 mL の水と共に経口投与した．錠剤及びカプセル剤は全てそのまま服薬し，粉砕，噛砕き又は分割はしなかった． 被験者はグアンファシン塩酸塩及び S-877489 投与約 10 時間前から絶食とした．全ての治験薬は朝に投与した．被験者は，各投与期の Day1 の治験薬投与 4 時間後に中等度脂肪食の昼食 (各投与期で同一の食事) を摂取した．水を含む全ての水分の摂取を治験薬投与 2 時間前から治験薬投与 30 分後まで制限した (治験薬投与時の水を除く).
投与期間	3 日間 (グアンファシン塩酸塩単独投与：1 日間，S-877489 単独投与：1 日間，グアンファシン塩酸塩と S-877489 の併用投与：1 日間)
評価項目	薬物動態： リスデキサンフェタミン, *d*-アンフェタミン及びグアンファシンの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 ($t_{1/2,z}$) • みかけの全身クリアランス (CL/F) • みかけの分布容積 (V_z/F) CL/F 及び V_z/F は体重で補正した． 安全性： 有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図
解析方法	薬物動態： 主要評価項目は薬物動態解析に基づいた．薬物動態解析は，薬物動態解析対象集団を対象として実施した．薬物動態解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち評価可能なリスデキサンフェタミン, *d*-アンフェタミン及びグアンファシンの各血漿中濃度-時間プロファイルが得られた全ての被験者とした． 各投与法の全ての薬物動態パラメータの要約統計量 (観測数, 平均値, 標準偏差, 変動係数，中央値，最大値，最小値及び幾何平均値) を算出した．規定の採血時

	間の血漿中薬物濃度は記述統計量を用いて要約した． *d*-アンフェタミン及びグアンファシンの薬物動態パラメータを，投与順序，投与期及び投与法を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析により，投与法間で比較した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 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． 安全性： 安全性の要約は，安全性解析対象集団を対象とした．安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に安全性を少なくとも 1 回評価された全ての被験者とした． 全ての有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 12.0 を用いて基本語及び器官別大分類別に要約した．鎮静に関連する有害事象 (傾眠，鎮静，疲労，嗜眠，無力症及び過眠症) 及び失神に関連する有害事象 (失神，血管迷走神経性失神及び意識消失) を要約することとした．血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査について，記述統計量 (連続変数は例数，平均値，標準偏差，標準誤差，中央値，最小値及び最大値，カテゴリ変数は例数及び被験者の割合) を示した．また，ベースラインから治験終了までの定性的変化を示した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.5.2-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.5.2-2 に示す．

図 2.7.6.5.2-1 治験デザイン



SPD503 = グアンファシン塩酸塩; Vyvanse = S-877489.

表 2.7.6.5.2-2 実施スケジュール

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

a Randomization occurred once on Day 1 of Treatment Period 1.
b An attempt to perform these assessments and procedures was made for any subject who withdrew or was removed early from the study.
c Biochemistry test done at the Screening Visit included thyroid function panel.
d Serum pregnancy tests were to be performed.
e AEs/SAEs were collected from time of consent until 7 days after last dose of investigational medicinal product.
f There was to be at least a 7-day washout between the Day 1 dosing days of the 3 periods.
AE = adverse event; BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; SAE = serious adverse event.

2.7.6.5.2.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-3 に示す.

本治験では，42 例の被験者が 3 つの投与法からなる 6 つの投与順序に，7 例ずつ無作為に割付けられ，全例が治験薬を投与された．このうち 2 例 (4.8%) が治験を中止し，40 例 (95.2%) が

治験を完了した.

中止理由の内訳は，被験者の申し出が 1 例，その他が 1 例であった．中止理由がその他であった 1 例は，治験実施計画書に従って治験責任医師の判断により中止した．当該被験者ではグアンファシン塩酸塩と S-877489 の併用投与時の忍容性が不良であったために，グアンファシン塩酸塩単独投与は実施されなかった．治験中止の理由について，投与順序間で重要な違いは認められなかった.

表 2.7.6.5.2-3 被験者の内訳 (無作為割付けされた被験者)

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

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

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 5]

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団には，無作為割付けされた被験者 42 例全例が採用された (表 2.7.6.5.2-3).

(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 2.7.6.5.2-4 に示す.

被験者の平均年齢は 30.5 歳であり，被験者の大半が男性 (78.6%) であった．被験者背景因子について，投与順序間で重要な違いは認められなかった.

表 2.7.6.5.2-4 被験者背景因子 (安全性解析対象集団)

	Overall (N=42)
Age (years)	
Mean (SD)	30.5 (7.41)
Median	28.5
Min, Max	18, 45
Gender [n (%)]	
Male	33 (78.6)
Female	9 (21.4)
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.2 (11.20)
Median	75.6
Min, Max	54, 101

	Overall (N=42)
Height (cm)	
Mean (SD)	173.8 (8.76)
Median	175.5
Min, Max	157, 189
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.8 (2.55)
Median	25.9
Min, Max	21, 30
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic or Latino	12 (28.6)
Not Hispanic or Latino	30 (71.4)
Race [n (%)]	
White	15 (35.7)
Black or African American	27 (64.3)

Note: Percentages are of the number of subjects in the safety set and each randomized treatment sequence.
BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 6]

(4) 薬物動態

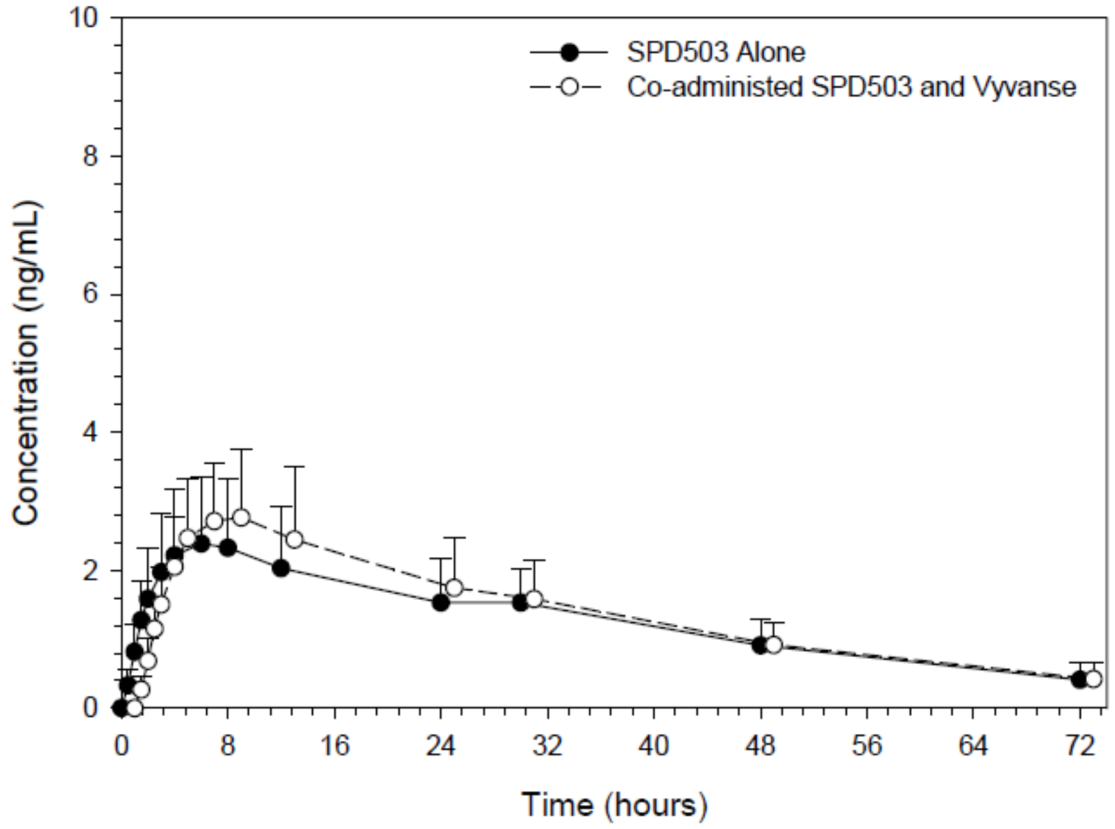
(A) グアンファシン

グアンファシン塩酸塩単独投与時及びグアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与時のグアンファシンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.2-2 に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5.2-5 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.2-6 に示す．

グアンファシンの平均血漿中濃度は，グアンファシン塩酸塩単独投与時と比較して S-877489 併用投与時でわずかに高かった．

グアンファシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時のグアンファシンの T_{max} の中央値は，いずれも 6 時間であった．グアンファシンの C_{max} はグアンファシン塩酸塩単独投与時と比較して S-877489 併用投与時で 19%高く，血漿中濃度-時間推移の結果と一貫していた．グアンファシンの C_{max} では，グアンファシン塩酸塩単独投与時に対する S-877489 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%) の上限を上回っていたが，変化量は比較的小さく，グアンファシン塩酸塩と S-877489 の間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった．CL/F 及び V_z/F (いずれも体重で補正) は，グアンファシン塩酸塩単独投与時と S-877489 併用投与時で同程度であった．また，グアンファシンの $AUC_{0\text{-inf}}$ では，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．

図 2.7.6.5.2-2 グアンファシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時の平均 (標準偏差) 血漿中グアンファシン濃度-時間推移



Note: A time shift has been applied to the figure.
SPD503 = グアンファシン塩酸塩; Vyvanse = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Figure 3]

表 2.7.6.5.2-5 グアンファシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)
グアンファシン塩酸塩 単独投与						
N	40	40	37	37	37	37
Mean (SD)	2.55 (1.03)	8.6 (7.7)	104.9 (34.7)	23.5 (10.2)	0.54 (0.17)	17.36 (7.54)
Median	2.30	6	102.4	20.5	0.51	15.34
Min, Max	0.98, 5.79	1.5, 30	54, 218.2	11.4, 50	0.27, 1.04	7.02, 38.05
グアンファシン塩酸塩 + S-877489						
N	41	41	39	39	39	39
Mean (SD)	2.97 (0.98)	7.9 (5)	112.8 (35.7)	21.4 (8.2)	0.5 (0.15)	15.33 (7.35)
Median	2.87	6	109.4	18.8	0.46	13.61
Min, Max	1.52, 5.60	3, 30	61.5, 213.6	11.9, 48.2	0.3, 0.89	6.36, 44.79

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

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 8]

表 2.7.6.5.2-6　グアンファシンの薬物動態パラメータのグアンファシン塩酸塩単独投与時と S-877489 併用投与時の比較

Analyte	Parameter	Geometric LS Means グアンファシン塩酸塩 単独投与	Geometric LS Means グアンファシン塩酸塩 + S-877489	グアンファシン塩酸塩 + S-877489/グアンファシン塩酸塩
Guanfacine	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	101.2	108.0	
	Ratio			1.068
	90% CI of Ratio			(0.981, 1.162)
	C_{max} (ng/mL)	2.38	2.83	
	Ratio			1.187
	90% CI of Ratio			(1.066, 1.321)

CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 9]

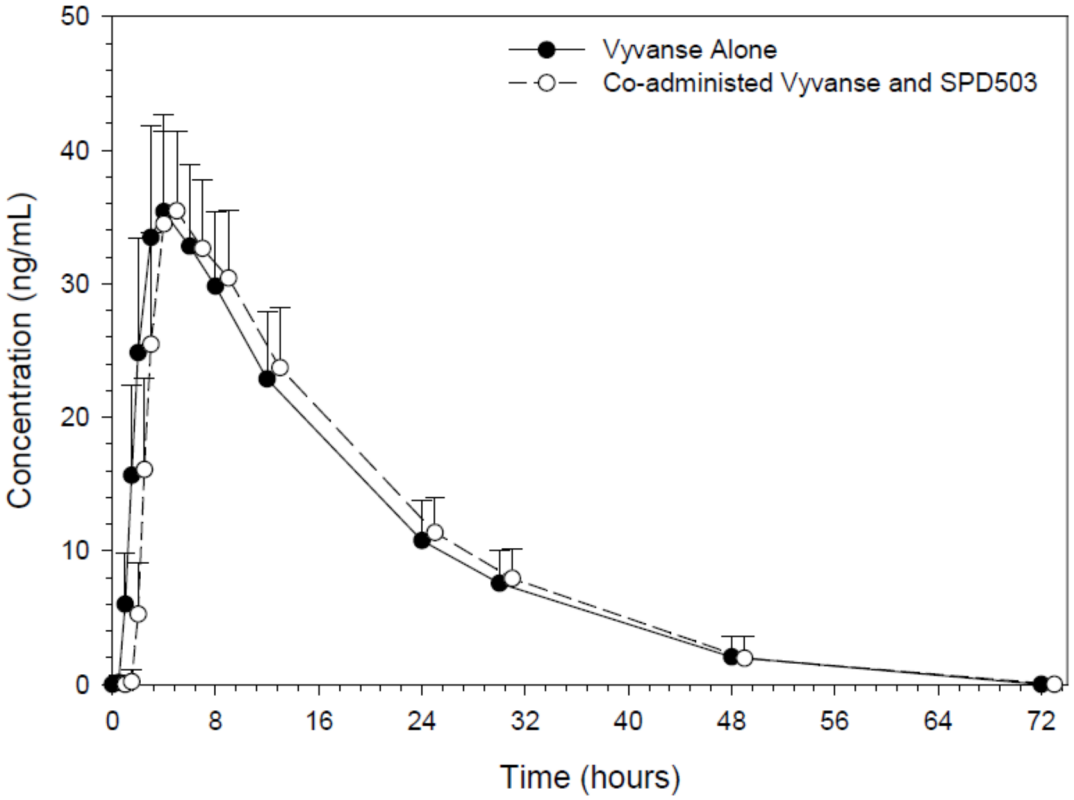
(B)　*d*-アンフェタミン

S-877489 単独投与時及び S-877489 とグアンファシン塩酸塩併用投与時の *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 2.7.6.5.2-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2-7 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.2-8 に示す．

d-アンフェタミンの平均血漿中濃度は，S-877489 単独投与時とグアンファシン塩酸塩併用投与時で同様であり，顕著な差は認められなかった．

S-877489 単独投与時及びグアンファシン塩酸塩併用投与時の *d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は，いずれも 4 時間であった．*d*-アンフェタミンの薬物動態プロファイルはグアンファシン塩酸塩併用投与により変化しなかった．CL/F 及び V_z/F (いずれも体重で補正) は，S-877489 単独投与時とグアンファシン塩酸塩併用投与時で同程度であった．また，*d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ では，S-877489 単独投与時に対するグアンファシン塩酸塩併用投与時の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の範囲内であった．

図 2.7.6.5.2-3 S-877489 単独投与時及びグアンファシン塩酸塩併用投与時の平均 (標準偏差) 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



Note: A time shift has been applied to the figure.
SPD503 = グアンファシン塩酸塩; Vyvanse = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Figure 6]

表 2.7.6.5.2-7 S-877489 単独投与時及びグアンファシン塩酸塩併用投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)
S-877489 単独投与						
N	41	41	41	41	41	41
Mean (SD)	36.48 (7.13)	4.2 (1.1)	686.9 (159.8)	11.2 (1.6)	0.99 (0.23)	15.58 (2.52)
Median	36.95	4	687.7	11.3	0.93	15.33
Min, Max	20.51, 57.15	3, 6	324.6, 1070	8.3, 14.6	0.66, 1.8	11.16, 21.77
S-877489 + グアンファシン塩酸塩						
N	41	41	41	41	41	41
Mean (SD)	36.50 (6.00)	3.9 (1.1)	708.4 (137.8)	11.2 (1.5)	0.95 (0.17)	15.11 (2.37)
Median	35.71	4	713.6	11	0.95	14.43
Min, Max	23.05, 53.06	3, 8	456.1, 954.1	8, 15.1	0.67, 1.34	11.45, 23.8

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

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 10]

表 2.7.6.5.2-8　*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの S-877489 単独投与時とグアンファシン塩酸塩併用投与時の比較

		Geometric LS Means		グアンファシン塩酸塩 + S-877489/グアンファシン塩酸塩
Analyte	Parameter	S-877489 単独投与	グアンファシン塩酸塩 + S-877489	
d-amphetamine	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	672.1	685.9	
	Ratio			1.02
	90% CI of Ratio			(0.983, 1.06)
	C_{max} (ng/mL)	36.03	35.78	
	Ratio			0.993
	90% CI of Ratio			(0.967, 1.019)

CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 11]

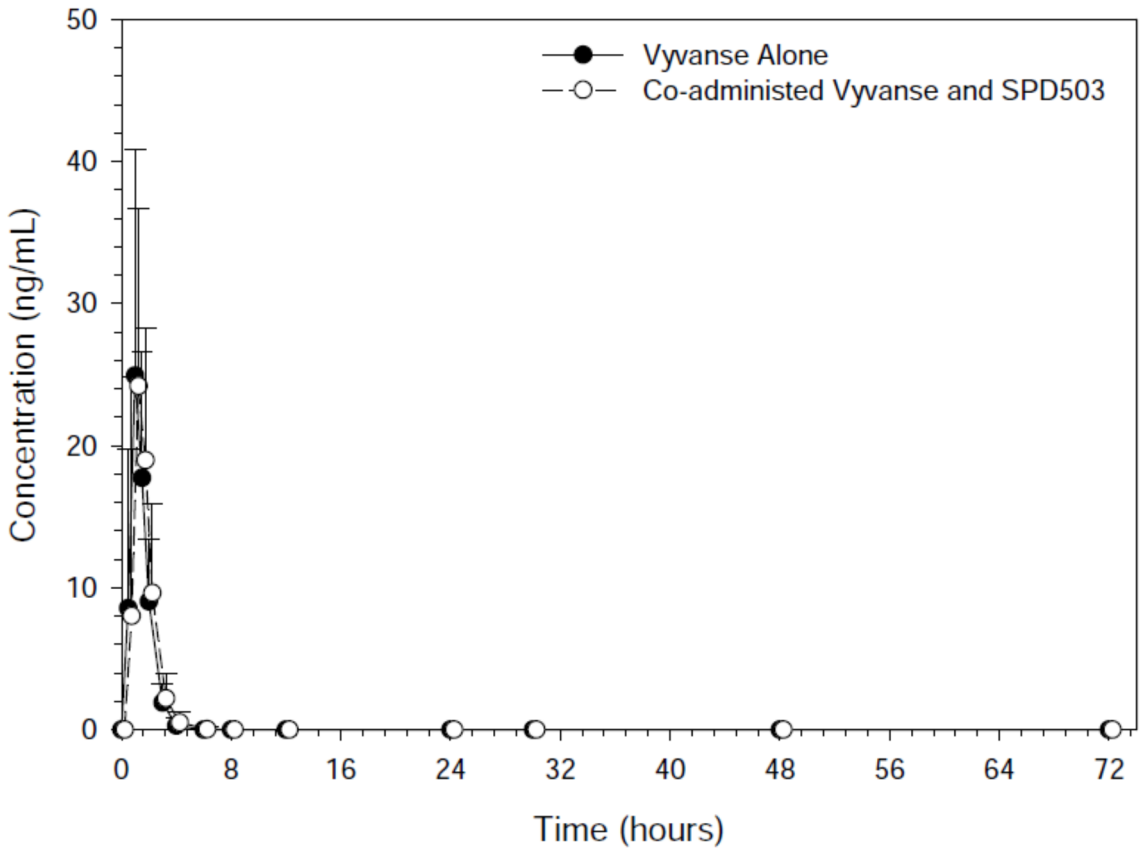
(C)　リスデキサンフェタミン

S-877489 単独投与時及び S-877489 とグアンファシン塩酸塩併用投与時のリスデキサンフェタミンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.2-4 に示す.

リスデキサンフェタミンの平均血漿中濃度は，S-877489 単独投与時とグアンファシン塩酸塩併用投与時で同様であった.

リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータについて，S-877489 単独投与時とグアンファシン塩酸塩併用投与時の間で顕著な差は認められなかった.

図 2.7.6.5.2-4 S-877489 単独投与時及びグアンファシン塩酸塩併用投与時の平均 (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: A time shift has been applied to the figure.
SPD503 = グアンファシン塩酸塩; Vyvanse = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Figure 9]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.5.2-9 に示す.

本治験期間中，42 例が，3 つの投与法からなる 6 つの投与順序に，7 例ずつ無作為に割付けられ，全例が治験薬を投与された．このうち 2 例 (無作為割付けされた投与順序：BAC 及び CBA) は，治験薬初回投与 [それぞれ投与法 B (S-877489 単独投与) 及び投与法 C (グアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与)] 3 日後に治験を中止した．したがって，投与法別の投与例数の内訳は，グアンファシン塩酸塩 4 mg 単独投与が 40 例，S-877489 50 mg 単独投与が 41 例，グアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与が 41 例であった.

表 2.7.6.5.2-9　投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	Randomized Treatment		
	グアンファシン塩酸塩 4 mg	S-877489 50 mg	Co-administration
Overall	40	41	41
Period 1	14	14	14
Period 2	13	13	14
Period 3	13	14	13

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 12]

(B)　有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.5.2-10 に示す.

本治験では, 各投与期の治験薬投与から投与 72 時間後までの期間に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象 (TEAE), 治験薬初回投与前の期間に発現した有害事象を pre-TEAE, 各投与期の治験薬投与 72 時間後以降及びウォッシュアウト期に発現した有害事象を post-TEAE と定義した.

全体で, 有害事象は 18 例 (42.9%) に 41 件発現し, いずれも TEAE であった. 投与法別では, TEAE は, グアンファシン塩酸塩 4 mg 単独投与で 17.5% (7/40 例) に 10 件, S-877489 50 mg 単独投与で 19.5% (8/41 例) に 16 件, グアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与で 24.4% (10/41 例) に 15 件発現した. このうち, TEAE を発現した全例で, 2 件 (S-877489 50 mg 単独投与の 1 件及びグアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与の 1 件) を除く全ての TEAE が, 治験責任医師により治験薬との関連あり (副作用) と判断された.

本治験期間中に, 重篤な有害事象, 高度の有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.5.2-10　有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

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

AE = adverse event; TEAE = treatment adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 13]

(C)　有害事象・副作用の一覧

TEAE の一覧を表 2.7.6.5.2-11 に示す.

高頻度で発現した TEAE は, めまいに関連する有害事象 (浮動性めまい及び体位性めまい) であった. 浮動性めまいの発現率は, グアンファシン塩酸塩単独投与時で 5.0%, S-877489 単独投与時で 7.3%, グアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与時で 7.3%であった. 体位性めまいの発現率は, グアンファシン塩酸塩単独投与時で 10.0%, S-877489 単独投与時で 2.4%,

グアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与時で 0.0%であった．投与法間で TEAE の種類又は発現率に違いは認められなかった．

S-877489 単独投与時の 1 件 (月経困難症) 及びグアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与時の 1 件 (非心臓性胸痛) を除く全ての TEAE が，副作用であった．

TEAE の大部分は重症度が軽度であり，高度の TEAE は認められなかった．また，投与法間で TEAE の重症度に違いは認められなかった．

治験期間中に，鎮静に関連する有害事象及び失神に関連する有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.5.2-11 TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	グアンファシン塩酸塩 4 mg (N=40) n (%)	S-877489 50 mg (N=41) n (%)	Co-Administration (N=41) n (%)
Any Events	7 (17.5)	8 (19.5)	10 (24.4)
心臓障害	0 (0.0)	3 (7.3)	2 (4.9)
上室性不整脈	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
動悸	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
頻脈	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
移動性ペースメーカー	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (7.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
悪心	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
非心臓性胸痛	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	7 (17.5)	4 (9.8)	7 (17.1)
浮動性めまい	2 (5.0)	3 (7.3)	3 (7.3)
体位性めまい	4 (10.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
頭痛	3 (7.5)	2 (4.9)	3 (7.3)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 14]

(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 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った有害事象は認められなかった．

(F) 臨床検査

臨床検査値について，治験期間中に臨床的に意味のある変化は認められず，投与法間でも臨床的に意味のある違いは認められなかった.

(G) バイタルサイン

背臥位の脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧に対するグアンファシン塩酸塩単独投与及び S-877489 単独投与の影響は，予想されたとおりであった．グアンファシン塩酸塩単独投与時では, 脈拍数の平均値は投与後に中程度低下し, 投与 6 時間後から投与前値へ回復し始めた．収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，投与後 12 時間にわたって中程度低下した．S-877489 単独投与時では，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はいずれも中程度上昇した.

グアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与時では，背臥位の脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の結果は S-877489 単独投与時と同様であった.

グアンファシン塩酸塩と S-877489 併用投与時では，脈拍数及び血圧の起立時と背臥位時の測定値の差に測定時点ごとで変動があったが，グアンファシン塩酸塩単独投与時と比較して臨床的に重要な変動ではないと考えられた.

(H) 診察

診察所見について，治験期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった.

(I) 心電図

心電図所見について，治験期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった.

2.7.6.5.2.3 結論

グアンファシン塩酸塩と S-877489 の併用投与時にグアンファシンの C_{max} は 19%上昇したものの, グアンファシンの AUC, リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC には変化がなく，グアンファシン塩酸塩と S-877489 の間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった.

グアンファシン塩酸塩を S-877489 と併用単回投与した時の忍容性は概ね良好であった.

2.7.6.5.3 ベンラファキシンとの薬物相互作用試験 (SPD489-117)

[添付資料 5.3.3.4-03]

2.7.6.5.3.1 試験方法

表 2.7.6.5.3-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-117
実施国	米国 (2 施設)
種類	多施設共同，非盲検，無作為化，薬物相互作用試験
目的	主要目的 • S-877489 及びベンラファキシン塩酸塩 (EFFEXOR XR) の各単独投与時，並びに S-877489 とベンラファキシン塩酸塩併用投与時の両薬剤の薬物動態を評価する． 副次目的 • S-877489 単独投与時，及び S-877489 とベンラファキシン塩酸塩併用投与時の安全性情報を得る．
治験デザイン	本治験は，健康成人を対象とし，S-877489 (30，50 及び 70 mg) 及びベンラファキシン塩酸塩 (75，150 及び 225 mg) を単独投与，並びに S-877489 とベンラファキシン塩酸塩を併用投与した時の薬物動態及び安全性プロファイルを評価する多施設共同，非盲検，無作為化，薬物相互作用試験である．本治験はスクリーニング期，38 日間の投与期及び電話による事後観察で構成された． <u>スクリーニング期：</u> スクリーニング期 (治験薬初回投与前 28 日以内) に被験者の適格性を確認した． <u>投与期：</u> 投与期は入院 2 期 (1 期目：Day −2～2，2 期目：Day 14～31) 及び各入院の後の通院 (それぞれ Day 3～13 及び Day 32～39) で構成された． 適格性基準を満たした被験者を Day −2 に入院 (1 期目) させ，Day −2 又は Day −1 に投与群 A 又は投与群 B のいずれかに無作為に割付けた．投与群 A には Day 1～15 に S-877489 を単独漸増投与，Day 16～30 に S-877489 とベンラファキシン塩酸塩を併用投与，Day 31～38 にベンラファキシン塩酸塩を単独漸減投与した．投与群 B には Day 1～15 にベンラファキシン塩酸塩を単独漸増投与，Day 16～30 に S-877489 とベンラファキシン塩酸塩を併用投与，Day 31～38 にベンラファキシン塩酸塩を単独漸減投与した． Day 39 には最後の治験手順及び最終評価を行った． <u>事後観察：</u> 治験薬最終投与 7 日後 (± 2 日) である Day 45 (± 2) に電話し，持続中又は新たな併用薬，有害事象 (妊娠を含む) 及び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 • 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	• 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

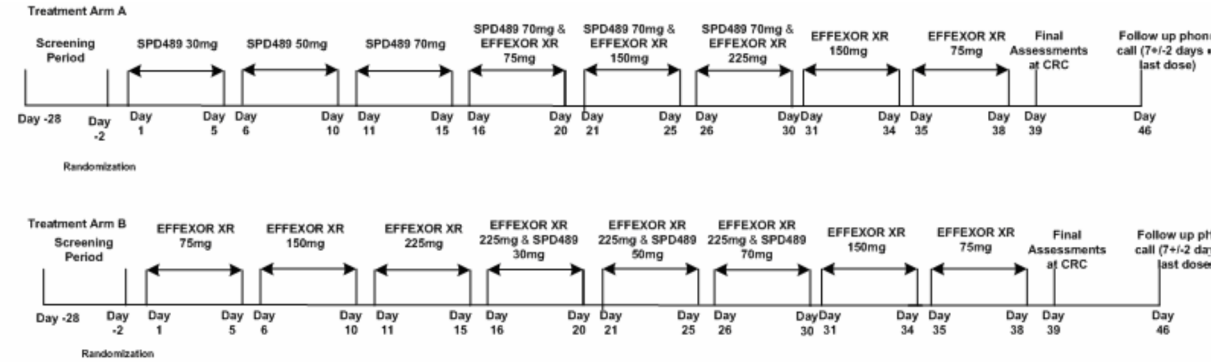
	る者 • 緑内障と診断されている又はその既往歴がある者 • 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者 • 症候性心血管疾患，進行性動脈硬化症，心臓の器質的異常，心筋症，重篤な心調律異常，冠動脈疾患，一過性脳虚血性発作もしくは脳卒中の既往歴又は中枢刺激薬の交感神経刺激作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある者 • コントロールされたもしくはコントロール不良な高血圧の既往歴がある者又は安静時収縮期血圧が 139 mmHg 超もしくは拡張期血圧が 89 mmHg 超の者 • 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 • コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 4 又は 5 が「はい」に該当する又は自殺行動の既往歴がある者 • アルコール，オレンジ，グレープフルーツ又はグレープフルーツを含む物を治験薬初回投与前 7 日以内に摂取した者 • あらゆる薬剤 [処方薬，市販薬 (OTC)，ハーブ，ホメオパシー療法又はサプリメントを含む] を使用中 (治験薬初回投与前 14 日以内) の者．ただし，アセトアミノフェンの頓服又はホルモン含有避妊薬は除く． • 治験薬，類縁化合物又はあらゆる表記された成分に対し不耐性又は過敏症がある (又はその疑いがある) 者 • 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 Day −2 に，アルコール又は薬物乱用検査が陽性の者 • 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] • ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 又は C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体検査で陽性の者 • あらゆる種類のタバコ製品 (喫煙用タバコ，噛みタバコ等) 又はその他ニコチン含有製品 (ガム，パッチ等) を使用中の者．喫煙歴のある者は治験薬初回投与 30 日以上前にタバコの使用をやめたことを報告することとした． • 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の摂取中断により頭痛を経験したことがある者 (カフェイン 1 単位は以下のものに含まれる：6 オンスのコーヒー1 杯，12 オンスのコーラ 2 缶，12 オンスの紅茶 1 杯，1 オンスのチョコレートバー3 本，8 オンスのエナジードリンク 1 杯．ただし，脱カフェイン処理をしたコーヒー，紅茶又はコーラはカフェインを含まないとする) • 治験薬初回投与前 60 日以内に供血 [全血又は成分献血 (血漿又は血小板等)] をした者 • 他の治験薬を治験薬初回投与前 30 日以内に使用した又は他の薬剤もしくはワクチンの臨床試験に参加中の者 • 治験中，決められた食事及び食事スケジュールに従うことができない又は絶食することができない者 • 治験薬初回投与前 30 日以内に食習慣が大幅に変化したと治験責任医師が判断した者 • 既に本治験で，スクリーニング不適格となった，割付けられた，参加した又は登録された者
目標症例数	無作為割付け例として 72 例 (各投与群 36 例)，完了例として各投与群 24 例
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル EFFEXOR XR® 75 mg カプセル

投与方法	投与群 A 又は投与群 B に割付けられた被験者に，以下の用量の治験薬を 1 日 1 回経口投与した. 投与群 A 漸増期 Day 1～5：S-877489 30 mg Day 6～10：S-877489 50 mg Day 11～15：S-877489 70 mg 併用投与期 Day 16～20：S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 75 mg Day 21～25：S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 150 mg Day 26～30：S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 225 mg 漸減期 Day 31～34：ベンラファキシン塩酸塩 150 mg Day 35～38：ベンラファキシン塩酸塩 75 mg 投与群 B 漸増期 Day 1～5：ベンラファキシン塩酸塩 75 mg Day 6～10：ベンラファキシン塩酸塩 150 mg Day 11～15：ベンラファキシン塩酸塩 225 mg 併用投与期 Day 16～20：ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 30 mg Day 21～25：ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 50 mg Day 26～30：ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 70 mg 漸減期 Day 31～34：ベンラファキシン塩酸塩 150 mg Day 35～38：ベンラファキシン塩酸塩 75 mg 全ての治験薬を 240 mL の室温の水と共に経口投与した．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，血液検体採取日 (Day 1, 15 及び 30) の治験薬投与約 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした．水分摂取 (治験薬投与時を除く) は，治験薬投与 4 時間前から投与 2 時間後まで制限した.
投与期間	38 日間 (S-877489 又はベンラファキシン塩酸塩単独漸増投与 15 日間，S-877489 及びベンラファキシン塩酸塩併用投与 15 日間，ベンラファキシン塩酸塩単独漸減投与 8 日間)
評価項目	薬物動態： リスデキサンフェタミン，*d*-アンフェタミン，ベンラファキシン，*O*-デスメチルベンラファキシン (ODV)，及びベンラファキシンと ODV を合わせた，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投与群ごとに算出した. • 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}) • 投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) • 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) • みかけの全身クリアランス (体重で補正) (CL/F) 安全性： 有害事象，バイタルサイン (脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧)，心電図，診察，臨床検査 (血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査)，C-SSRS

解析方法	薬物動態： 薬物動態解析は，薬物動態解析対象集団を対象として実施した．全ての薬物動態パラメータの要約統計量を算出し，投与群ごとに示した．規定の採血時間の血漿中薬物濃度は記述統計量を用いて投与群ごとに要約した． 薬物動態パラメータを，投与方法を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて，分散分析により，投与方法間で比較した．C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 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． 安全性： 安全性は，安全性解析対象集団を対象として解析した．有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 11.1 を用いて基本語及び器官別大分類別で要約した． 臨床検査値 (連続変数) は，実測値及びベースラインからの変化量を要約統計量を用いて，投与群ごとに要約した．バイタルサイン及び心電図結果は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を用いて，投与群ごとに要約した． C-SSRS は被験者ごとに示した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.5.3-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.5.3-2 に示す．

図 2.7.6.5.3-1　治験デザイン



SPD489 = S-877489; CRC = clinical research center.

表 2.7.6.5.3-2　実施スケジュール

Study Periods:	Screening Period			Treatment Period												
Visit:	Screen	Subjects Confined In-house				Daily Clinic Visits	Subjects Confined In-house							Daily Clinic Visits		FU call
Study Day:	-28 to -2	-2	-1	1	2	3-13	14	15	16	17 - 28	29	30	31	32-38	39	45±2
Informed consent	✔															
Inclusion/exclusion criteria	✔	✔	✔													
Randomization		✔	✔													
Demography and medical/medication history	✔															
Height and weight	✔															
Physical examination[a, b]	✔	✔			✔			✔							✔	
Vital signs (seated blood pressure and pulse)[a, b]	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Oral temperature	✔	✔														
12-lead electrocardiogram[a, b]	✔	✔	✔	✔			✔	✔			✔	✔			✔	
Biochemistry, hematology and urinalysis[a, b]	✔	✔		✔			✔					✔			✔	
HIV, HBsAg and HCV Antibodies	✔															
CYP2D6 genotyping			✔													
Pregnancy test[a, b]	✔	✔					✔								✔	
Urine screening for drugs of abuse including tests for alcohol	✔	✔					✔[e]									
Investigational product administration				✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔		
Columbia-Suicide Severity Rating Scale[a, b, c]	✔	✔			✔		✔								✔	
Pharmacokinetic blood sampling[b]				✔	✔		✔	✔	✔		✔	✔	✔			
Admission to CRC		✔					✔									
Discharge from CRC					✔								✔		✔	
Adverse events/SAEs[a, d]	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Concomitant Medications	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

a　An attempt to perform these assessments and procedures should have been made for any subject who withdrew or was removed early from the study.
b　See CSR Table 2 for specific timing of serial assessments on Day -1, Days 1-2, 14-16 and 29-31.
c　C-SSRS “Baseline/Screening” version was to be completed at screening. C-SSRS “Since Last Visit” version was to be completed at all remaining scheduled timepoints. In addition, the C-SSRS may have been administered at any time at the Investigator’s discretion (any clinical suspicion of suicidality).
d　Adverse events/SAEs were collected from time of consent until 7 days after the last dose of investigational product. If any AE/SAE was ongoing after 7 days, every effort was made to follow the event until it resolved.
e　Drug abuse test took into account those subjects who were receiving S-877489 on Days 1-15. If these subjects tested positive for amphetamine they were not withdrawn from the study.

AE = adverse event; CRC = clinical research center; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; CYP = cytochrome P450; FU = follow-up; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; SAE = serious adverse event.

2.7.6.5.3.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.3-3 に示す.

本治験では，80 例の健康成人を同人数となるよう，投与群 A (42 例) 又は投与群 B (38 例) に無作為に割付けた．80 例の被験者のうち，16 例が治験を中止し，64 例が治験を完了した．治験を中止した被験者の割合は，投与群 B と比較して投与群 A で高かった (投与群 A 26.2%，投与群 B 13.2%)．中止理由は，有害事象 (5 例)，被験者の申し出 (5 例)，治験実施計画書逸脱 (2

例) 及びその他 (4 例) であった．被験者の申し出により治験を中止した 5 例は全例が投与群 A であった．治験中止理由が有害事象，治験実施計画書逸脱及びその他であった被験者数はいずれも投与群間で同程度であった．割付けられた 80 例のうち，77 例 (投与群 A 40 例，投与群 B 38 例) に治験薬が投与された．

表 2.7.6.5.3-3　被験者の内訳 (スクリーニングされた被験者)

	Treatment Arm A n (%)	Treatment Arm B n (%)	Total n (%)
Screened Subjects	-	-	175
Randomized Subjects[a]	42	38	80
Safety Analysis Set	40 (95.2)	37 (97.4)	77 (96.3)
Pharmacokinetic Analysis Set	40 (95.2)	37 (97.4)	77 (96.3)
Completed the Study	31 (73.8)	33 (86.8)	64 (80.0)
Did not Complete the Study	11 (26.2)	5 (13.2)	16 (20.0)
Reason(s) for Withdrawal			
Adverse Event[b]	3 (7.1)	2 (5.3)	5 (6.3)
Protocol Violation	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (2.5)
Withdrawal by Subject	5 (11.9)	0 (0.0)	5 (6.3)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (4.8)	2 (5.3)	4 (5.0)

a Subjects 2012, 2023, and 2035 were randomized but did not take any investigational product. Subjects 2012 and 2023 were randomized to Treatment Arm A and Subject 2035 was randomized to Treatment Arm B. Subject 2012 was discontinued due to a protocol violation and Subjects 2023 and 2035 were discontinued due to "other" reasons (ie, exclusion criteria violations).

b This table includes 5 subjects whose reason for withdrawal is recorded as "Adverse Event". Two additional subjects (2026, 2040), both in Treatment Arm A, each had a TEAE that led to discontinuation. However, the reason captured by the Investigator for withdrawal for both of these subjects was "Withdrawal by Subject". Hence, these 2 subjects are included in this table in the count for "Withdrawal by Subject".

TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 5]

(2)　解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与され，投与後に少なくとも 1 回安全性が評価された被験者集団とした．

薬物動態解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，治験薬服薬に関する逸脱 (嘔吐等) がなく，得られた主要な薬物動態データが十分かつ解釈可能と判断された被験者集団とした．

割付けられた 80 例のうち 3 例 (投与群 A 2 例，投与群 B 1 例) は治験薬投与前に治験を中止したため，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団から除外した．

したがって，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団はいずれも 77 例であった．

(3)　被験者背景因子

被験者背景因子を表 2.7.6.5.3-4 に示す．

安全性解析対象集団の平均年齢 (標準偏差) は，投与群 A 及び投与群 B でそれぞれ 33.2 歳 (7.01 歳) 及び 33.8 歳 (7.29 歳) であった．いずれの投与群でも大半の被験者が男性 (投与群 A 70.0%，投与群 B 73.0%) で，白人 (投与群 A 77.5%，投与群 B 67.6%) であった．平均 Body Mass

Index (BMI) は投与群 A 及び投与群 B 共に 25.5 であった.

CYP2D6 の遺伝子型判定の結果，大半の被験者 (59 例) が extensive 又は ultra-extensive metabolizer に分類された．また，16 例が intermediate metabolizer，2 例が poor metabolizer であった.

表 2.7.6.5.3-4 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristic[a]	Treatment Arm A (N=40)	Treatment Arm B (N=37)	Total (N=77)
Age (Years)[b]			
n	40	37	77
Mean (SD)	33.2 (7.01)	33.8 (7.29)	33.5 (7.10)
Median	33.5	35.0	34.0
Min, Max	20, 45	20, 45	20, 45
Sex, n (%)			
Male	28 (70.0)	27 (73.0)	55 (71.4)
Female	12 (30.0)	10 (27.0)	22 (28.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	30 (75.0)	27 (73.0)	57 (74.0)
Not Hispanic or Latino	10 (25.0)	10 (27.0)	20 (26.0)
Race, n (%)			
White	31 (77.5)	25 (67.6)	56 (72.7)
Non-White	9 (22.5)	12 (32.4)	21 (27.3)
Black or African American	9 (22.5)	11 (29.7)	20 (26.0)
Asian	0	1 (2.7)	1 (1.3)
Oral Temperature (°C)			
n	40	37	77
Mean (SD)	36.6 (0.26)	36.6 (0.24)	36.6 (0.25)
Median	36.7	36.7	36.7
Min, Max	36, 37	36, 37	36, 37
Weight (kg)			
n	40	37	77
Mean (SD)	75.5 (12.09)	74.5 (11.64)	75.0 (11.81)
Median	77.4	74.0	75.5
Min, Max	53, 100	51, 102	51, 102
Height (cm)			
n	40	37	77
Mean (SD)	172.1 (11.87)	170.5 (8.67)	171.3 (10.42)
Median	172.5	171.0	171.0
Min, Max	145, 192	153, 185	145, 192
BMI (kg/m^2)[c]			
n	40	37	77
Mean (SD)	25.5 (2.83)	25.5 (2.70)	25.5 (2.75)
Median	26.3	25.6	25.8
Min, Max	19, 29	20, 30	19, 30

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 Body Mass Index was calculated as [weight (kg) / height (m) ^ 2].

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

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 6]

(4)　薬物動態

(A)　S-877489

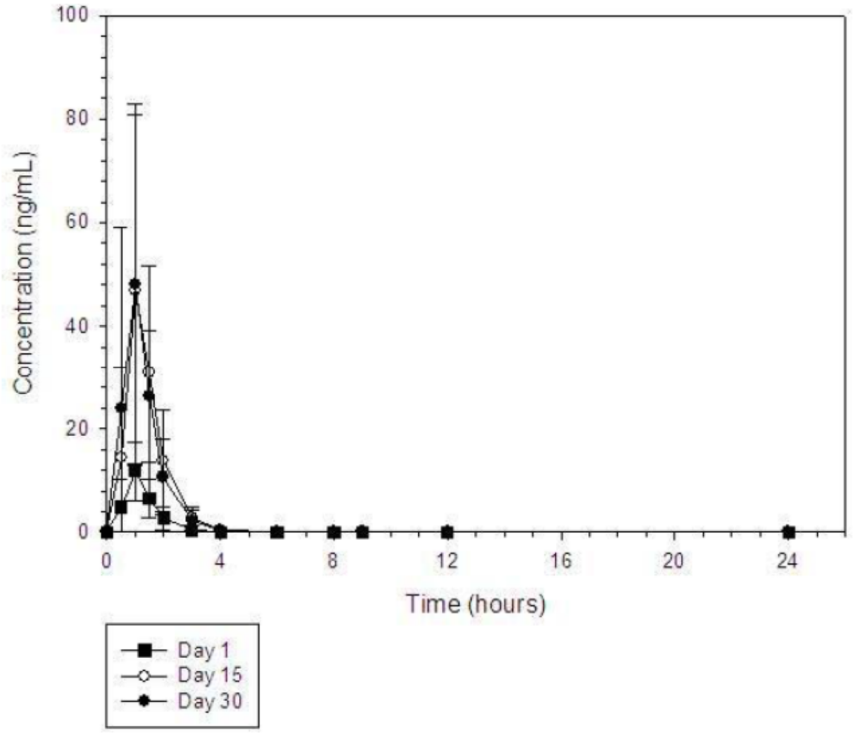
リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態について，投与群 A の Day 1 及び Day 15 (S-877489 30 及び 70 mg 各単独投与時), 並びに Day 30 (S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 225 mg 併用投与時) の結果を示す．また，投与群 B の Day 30 (ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 70 mg 併用投与時) の結果も併せて示す．

(a)　リスデキサンフェタミン

S-877489 単独投与時及び S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与時のリスデキサンフェタミンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.3-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.3-5 に示す．

リスデキサンフェタミンの血漿中濃度-時間推移の形状は, 投与群 A の Day 15 及び Day 30 で同様であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は，Day 15 と Day 30 で同程度であった．また，投与群 B の Day 30 の結果とも同程度であった．Day 15 及び Day 30 (投与群 A 及び投与群 B) の T_{max} の中央値は 1 時間，$t_{1/2,z}$ の平均値は 30 分未満であった．

図 2.7.6.5.3-2　S-877489 単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩併用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



Note:　Day 1　S-877489 30 mg　　Beginning of Titration
Day 15　S-877489 70 mg　　End of Titration
Day 30　S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 225 mg　End of Co-administration

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 3]

表 2.7.6.5.3-5　S-877489 単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩併用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

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
S-877489 30 mg (Day 1)	n	40	40	40	NC
(Treatment Arm A)	Mean	12.25	1	12.6	NC
	SD	5.74	0.2	7	NC
	Geo. Mean	11.2	1	11.3	NC
	Median	10.82	1	10.8	NC
	%CV	46.9	16	55.4	NC
	Min	5.83	0.5	4.9	NC
	Max	34.66	1.5	44	NC
S-877489 70 mg (Day 15)	n	32	32	23	23
(Treatment Arm A)	Mean	49.06	1.1	65.5	0.4
	SD	32.25	0.3	44	0.1
	Geo. Mean	42.72	1.1	57.8	0.4
	Median	43.11	1	56.7	0.4
	%CV	65.7	25.5	67.1	21.1
	Min	19.35	1	30.4	0.3
	Max	188.88	2	241.9	0.7
S-877489 70 mg + EFFEXOR XR 225 mg (Day 30)	n	32	32	25	25
(Treatment Arm A)	Mean	49.84	1.1	63.9	0.4
	SD	34.3	0.3	43.7	0.1
	Geo. Mean	40.23	1.1	56.4	0.4
	Median	43.3	1	52.1	0.4
	%CV	68.8	23.9	68.5	23.6
	Min	1.19	0.5	28.4	0.3
	Max	199.12	2	249.1	0.7
EFFEXOR XR 225 mg + S-877489 70 mg (Day 30)	n	34	34	22	22
(Treatment Arm B)	Mean	50.77	1	60.8	0.4
	SD	19.68	0.3	19.2	0.2
	Geo. Mean	43.97	1	58	0.4
	Median	50.82	1	60.2	0.4
	%CV	38.8	24.6	31.6	34.4
	Min	1.71	0.5	30.7	0.3
	Max	82.65	2	112.9	1

CV = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; NC = Not able to calculate with available data; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 9]

(b)　*d*-アンフェタミン

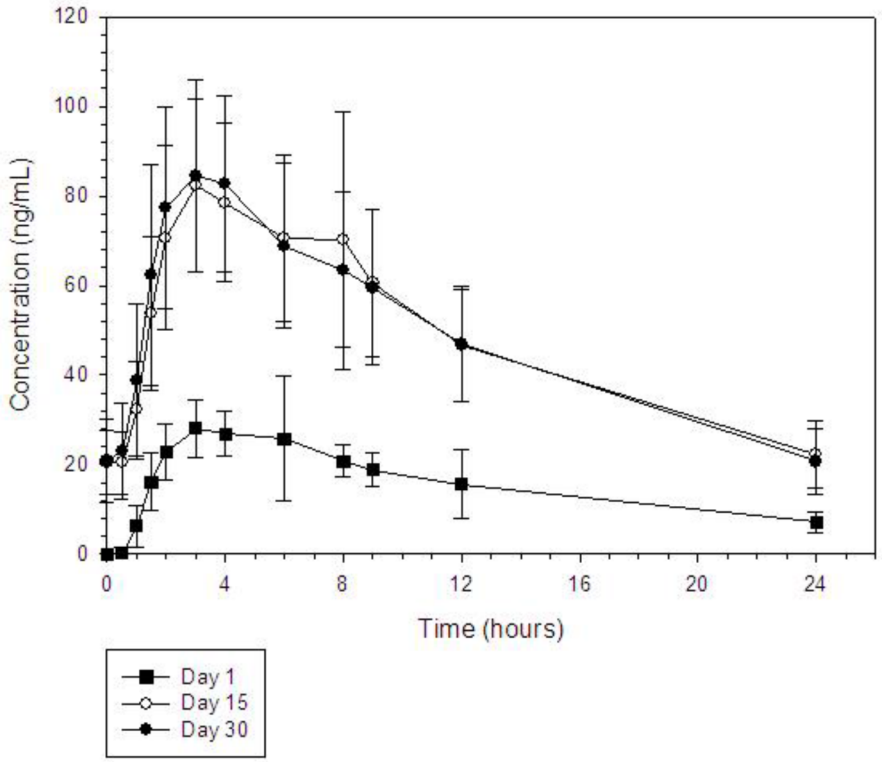
S-877489 単独投与時及び S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与時の *d*-アンフェタミンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.3-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.3-6 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.3-7 に示す．

d-アンフェタミンの血漿中濃度-時間推移の形状は投与群 A の Day 15 と Day 30 で同様であった．Day 15 及び Day 30 (投与群 A 及び投与群 B) の T_{max} の中央値は 3 時間，$t_{1/2,z}$ の平均値は 9.7～10.4 時間であった．

分散分析の結果，S-877489 単独投与時 (Day 15) とベンラファキシン塩酸塩併用投与時 (Day 30) の *d*-アンフェタミンの全身曝露量は同程度であった．$AUC_{0-\tau}$ の幾何最小二乗平均

値の比 (S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩/S-877489) の 90%信頼区間は 0.806～1.121 であり，生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の範囲内であった．同様に S-877489 単独投与時とベンラファキシン塩酸塩併用投与時のピーク曝露量は同程度であり，C_{max} の幾何最小二乗平均値の比 (S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩/S-877489) の 90%信頼区間は 0.821～1.139 と生物学的同等性の判定基準の範囲内であった．

図 2.7.6.5.3-3　S-877489 単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩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



Note: Day 1　S-877489 30 mg　　Beginning of Titration
Day 15　S-877489 70 mg　　End of Titration
Day 30　S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 225 mg　　End of Co-administration

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 4]

表 2.7.6.5.3-6　S-877489 単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩併用投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
S-877489 30 mg (Day 1)	n	40	40	40	NC
(Treatment Arm A)	Mean	32.11	3.8	365.8	NC
	SD	14.19	1.8	83.6	NC
	Geo. Mean	30.37	3.5	357.7	NC
	Median	28.43	3	355.5	NC
	%CV	44.2	47.4	22.9	NC
	Min	20.96	2	257.1	NC
	Max	105.95	12	673.7	NC

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
S-877489 70 mg (Day 15)	n	32	32	31	31
(Treatment Arm A)	Mean	88.91	3.5	1143.4	10.4
	SD	26.87	1.5	292.8	1.8
	Geo. Mean	85.87	3.2	1112.3	10.3
	Median	82.03	3	1052.5	10.6
	%CV	30.2	42.8	25.6	17.1
	Min	58.34	1.5	764.9	6.9
	Max	195.39	8	1992.1	14.2
S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩	n	32	32	32	32
225 mg (Day 30)	Mean	88.91	3.2	1135.4	9.8
(Treatment Arm A)	SD	22.72	1	301.5	1.7
	Geo. Mean	83.03	3	1057.3	9.7
	Median	88.54	3	1097.1	9.7
	%CV	25.6	30	26.6	17.1
	Min	6.72	1.5	84	7
	Max	132.77	6	1893	13
ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489	n	34	34	33	33
70 mg (Day 30)	Mean	85.27	3.1	1049.2	9.7
(Treatment Arm B)	SD	20.55	1.3	268.7	2.1
	Geo. Mean	81.39	2.9	999.9	9.5
	Median	86.35	3	1039.9	9.5
	%CV	24.1	42.4	25.6	22
	Min	14.35	1.5	188.5	5.6
	Max	125.9	9	1734.7	14.3

CV = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; NC = Not able to calculate with available data; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 10]

表 2.7.6.5.3-7 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの S-877489 単独投与時とベンラファキシン塩酸塩併用投与時の比較

Analyte	Parameter	Geometric Least Squares Means		Test/Reference
		S-877489 Alone	S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩	
d-amphetamine	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1112	1057	
	Ratio			0.95
	90% CI of Ratio			(0.806, 1.121)
	C_{max} (ng/mL)	85.87	83.03	
	Ratio			0.967
	90% CI of Ratio			(0.821, 1.139)

CI = confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 11]

(B) ベンラファキシン塩酸塩

ベンラファキシン，ODV，及びベンラファキシンと ODV を合わせた場合の薬物動態について, 投与群 B の Day 1 及び Day 15 (ベンラファキシン塩酸塩 75 及び 225 mg 各単独投与時), 並びに Day 30 (ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 70 mg 併用投与時) の結果を示す. また, 投与群 A の Day 30 (S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 225 mg 併用投与時) の結果も併せて示す.

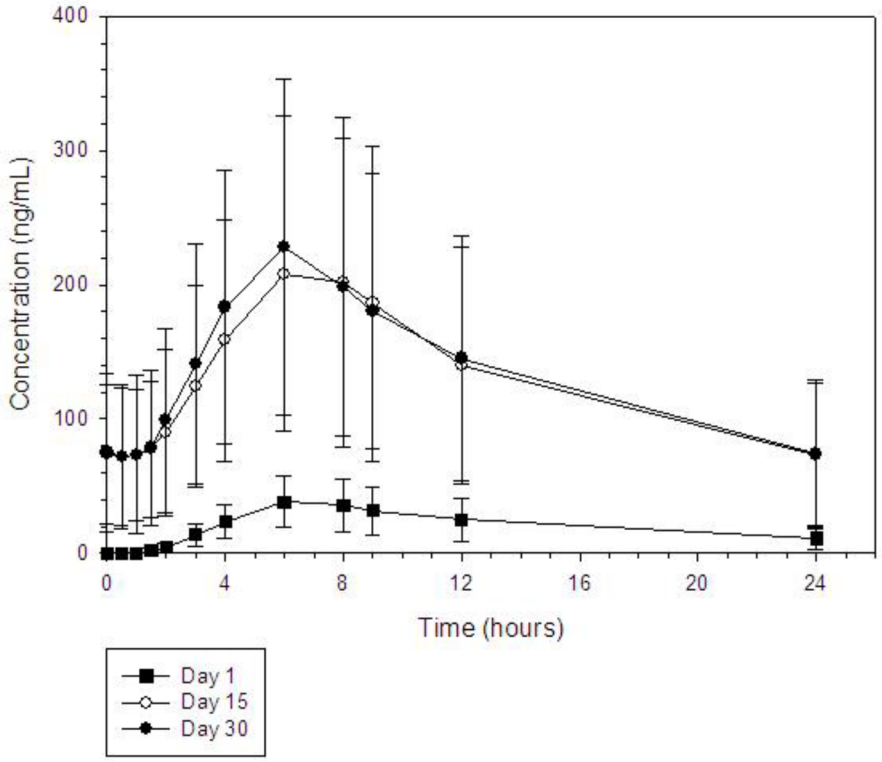
(a)　ベンラファキシン

ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩 + S-877489 併用投与時のベンラファキシンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.3-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.3-8 に，ベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.3-9 に示す.

ベンラファキシンの血漿中濃度-時間推移の形状は，投与群 B の Day 15 と Day 30 で同様であった．Day 15 及び Day 30 (投与群 A 及び投与群 B) の T_{max} の中央値は 6 時間，$t_{1/2,z}$ の平均値は 10.7～11.2 時間であった.

分散分析の結果，ベンラファキシンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比 (ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489/ベンラファキシン塩酸塩) の 90%信頼区間は，それぞれ 0.88～1.45 及び 0.881～1.38 であり，信頼区間の上限は生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の上限を上回った．この結果から血漿中ベンラファキシン濃度は，ベンラファキシン塩酸塩単独投与時と比較して S-877489 併用投与時でわずかに上昇することが示された.

図 2.7.6.5.3-4　ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時の平均血漿中ベンラファキシン濃度-時間推移



Note: Day 1　ベンラファキシン塩酸塩 75 mg　　Beginning of Titration
Day 15　ベンラファキシン塩酸塩 225 mg　　End of Titration
Day 30　ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 70 mg　　End of Co-administration

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 5]

表 2.7.6.5.3-8 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
ベンラファキシン塩酸塩 75 mg (Day 1)	n	36	36	36	NC
(Treatment Arm B)	Mean	39.89	6.3	494.6	NC
	SD	19.11	0.8	278.3	NC
	Geo. Mean	35.46	6.3	422.4	NC
	Median	34.61	6	434.4	NC
	%CV	47.9	11.9	56.3	NC
	Min	11.34	6	104	NC
	Max	80.14	8	1141.4	NC
ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 15)	n	35	35	32	32
(Treatment Arm B)	Mean	210.98	6.4	2900	10.8
	SD	120.6	0.8	1919.3	2.7
	Geo. Mean	180.7	6.4	2407.1	10.5
	Median	175.6	6	2479.7	10.6
	%CV	57.2	12.7	66.2	24.5
	Min	43.36	6	513.4	5.5
	Max	583.16	8	9847.3	17.1
ベンラファキシン塩酸塩 225 mg	n	34	34	34	34
+ S-877489 70 mg (Day 30)	Mean	228.89	5.9	3202.6	11.2
(Treatment Arm B)	SD	124.42	0.6	1942.5	3.1
	Geo. Mean	199.22	5.9	2718.6	10.8
	Median	203.92	6	2897	11
	%CV	54.4	10.1	60.7	28.2
	Min	50.05	4	630.7	6.5
	Max	566.45	8	9234.7	18.8
S-877489 70 mg	n	32	32	32	32
+ ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 30)	Mean	198.5	6	2839.7	10.7
(Treatment Arm A)	SD	105.48	1.3	1706.8	2.4
	Geo. Mean	172.62	5.8	2415.2	10.5
	Median	177.45	6	2584.4	10.2
	%CV	53.1	21.7	60.1	22.1
	Min	33.7	1.5	449.6	6.2
	Max	546.65	8	9225.3	16.3

CV = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; NC = Not able to calculate with available data; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 12]

表 2.7.6.5.3-9 ベンラファキシンの薬物動態パラメータのベンラファキシン塩酸塩単独投与時と S-877489 併用投与時の比較

Analyte	Parameter	Geometric Least Squares Means		Test/Reference
		ベンラファキシン塩酸塩 単独投与	ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489	
Venlafaxine	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	2407	2719	
	Ratio			1.129
	90% CI of Ratio			(0.88, 1.45)
	C_{max} (ng/mL)	180.7	199.2	
	Ratio			1.103
	90% CI of Ratio			(0.881, 1.38)

CI = confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 13]

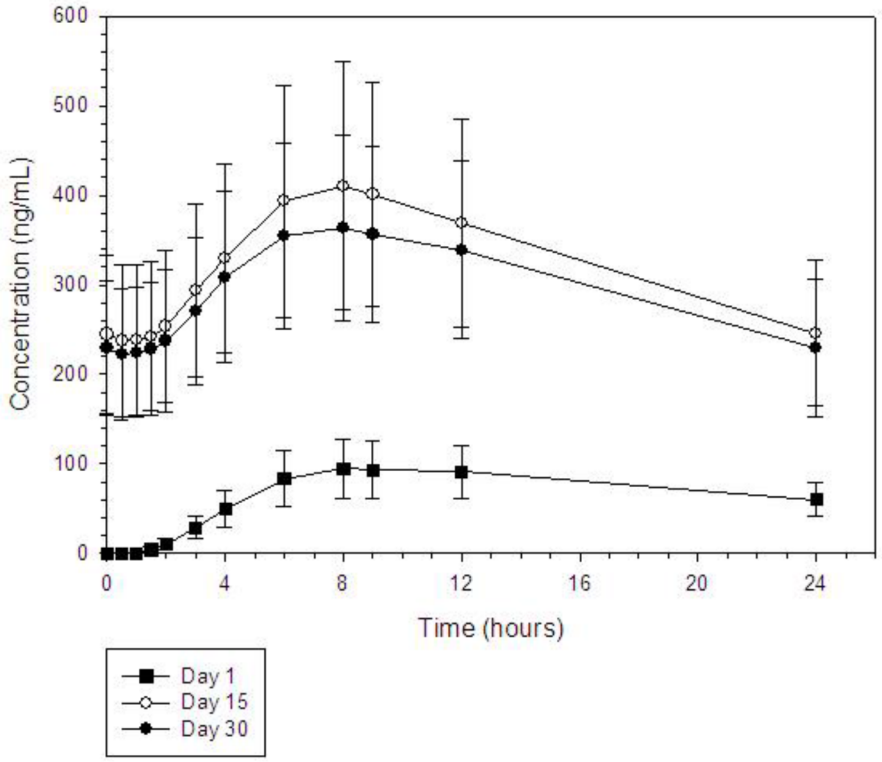
(b)　O-デスメチルベンラファキシン (ODV)

ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時の ODV について平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.3-5 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.3-10 に，ODV の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.3-11 に示す.

ODV の血漿中濃度-時間推移の形状は，投与群 B の Day 15 と Day 30 で同様であった. Day 15 及び Day 30 (投与群 A 及び投与群 B) の T_{max} の中央値は 8 時間, $t_{1/2,z}$ の平均値は 18.3～20.9 時間であった.

分散分析の結果，ODV の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比 (ベンラファキシン塩酸塩 ＋S-877489/ベンラファキシン塩酸塩) の 90%信頼区間はそれぞれ 0.713～0.956 及び 0.777～1.058 であり，信頼区間の下限は生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の下限を下回った. この結果から血漿中 ODV 濃度は，ベンラファキシン塩酸塩単独投与時と比較して S-877489 併用投与時でわずかに低下することが示された.

図 2.7.6.5.3-5　ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時の平均血漿中 ODV 濃度-時間推移



Note: Day 1　ベンラファキシン塩酸塩 75 mg　Beginning of Titration
Day 15　ベンラファキシン塩酸塩 225 mg　End of Titration
Day 30　ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 70 mg　End of Co-administration

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 6]

表 2.7.6.5.3-10 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
ベンラファキシン塩酸塩 75 mg (Day 1)	n	36	36	36	NC
(Treatment Arm B)	Mean	99.99	9.6	1668.6	NC
	SD	28.31	1.7	450.3	NC
	Geo. Mean	95.73	9.4	1602	NC
	Median	100.19	9	1697.7	NC
	%CV	28.3	17.5	27	NC
	Min	42.95	8	747.8	NC
	Max	161.47	12	2738.6	NC
ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 15)	n	35	35	21	21
(Treatment Arm B)	Mean	420.55	7.9	8363.3	19.5
	SD	139.67	1.2	2168.1	6
	Geo. Mean	391.48	7.9	8083.1	18.7
	Median	425.38	8	8110.7	17.8
	%CV	33.2	14.6	25.9	30.7
	Min	63.37	6	4273.3	11.2
	Max	719.8	11	12452	35.1
ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489	n	34	34	23	23
70 mg (Day 30)	Mean	371.54	7.9	6955.1	20.9
(Treatment Arm B)	SD	104.92	1.3	1962.8	6.7
	Geo. Mean	354.94	7.8	6675.6	20
	Median	376.66	8	7404	19.7
	%CV	28.2	16.7	28.2	32
	Min	158.49	6	3287	12.9
	Max	643.71	12	11982.4	34.7
S-877489 70 mg	n	32	32	20	20
+ ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 30)	Mean	413.71	8.5	8061.3	18.3
(Treatment Arm A)	SD	149.97	1.7	2868.7	4.4
	Geo. Mean	388.52	8.3	7618.3	17.8
	Median	382.35	8	7798.8	18.2
	%CV	36.3	20.3	35.6	24.2
	Min	125.61	6	3894.2	11.7
	Max	821.15	12	15460.3	28.4

CV = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; NC = Not able to calculate with available data; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 14]

表 2.7.6.5.3-11 ODV の薬物動態パラメータのベンラファキシン塩酸塩単独投与時と S-877489 併用投与時の比較

Analyte	Parameter	Geometric Least Squares Means		Test/Reference
		ベンラファキシン塩酸塩 単独投与	ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489	
ODV	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	8083	6676	
	Ratio			0.826
	90% CI of Ratio			(0.713, 0.956)
	C_{max} (ng/mL)	391.5	354.9	
	Ratio			0.907
	90% CI of Ratio			(0.777, 1.058)

CI = confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 15]

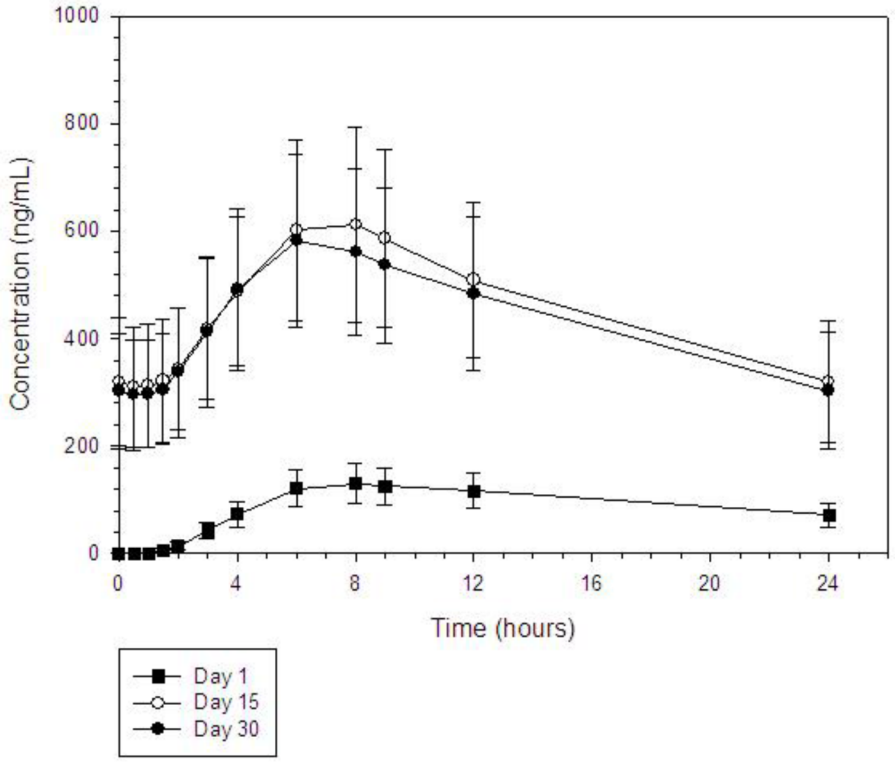
(c)　ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合

ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時のベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.3-6 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.3-12 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5.3-13 に示す．

ベンラファキシンと ODV を合わせた血漿中濃度-時間推移の形状は，投与群 B の Day 15 と Day 30 で同様であった．Day 15 及び Day 30 (投与群 A 及び投与群 B) の T_{max} の中央値は 6～8 時間，$t_{1/2,z}$ の平均値は 16.9～18.4 時間であった．

分散分析の結果，ベンラファキシン塩酸塩単独投与時 (Day 15) と S-877489 併用投与時 (Day 30) のベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の全身曝露量は同程度であった．$AUC_{0-\tau}$ の幾何最小二乗平均値の比 (ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489/ベンラファキシン塩酸塩) の 90%信頼区間は 0.848～1.126 であり，生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の範囲内であった．同様に C_{max} の幾何最小二乗平均値の比 (ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489/ベンラファキシン塩酸塩) の 90%信頼区間は 0.84～1.089 と，生物学的同等性の判定基準の範囲内であった．

図 2.7.6.5.3-6　ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時のベンラファキシンと ODV を合わせた平均血漿中濃度-時間推移



Note: Day 1　ベンラファキシン塩酸塩 75 mg　　Beginning of Titration
Day 15　ベンラファキシン塩酸塩 225 mg　　End of Titration
Day 30　ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 70 mg　　End of Co-administration

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 7]

表 2.7.6.5.3-12　ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び S-877489 併用投与時のベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の薬物動態パラメータ

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
ベンラファキシン塩酸塩 75 mg (Day 1)	n	36	36	36	NC
(Treatment Arm B)	Mean	134.62	8.1	2166.6	NC
	SD	29.04	1.3	479.1	NC
	Geo. Mean	131.31	8	2109.1	NC
	Median	130.52	8	2116.4	NC
	%CV	21.6	15.7	22.1	NC
	Min	61.35	6	952	NC
	Max	187.04	12	3092.5	NC
ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 15)	n	35	35	33	33
(Treatment Arm B)	Mean	624.56	7.3	10738	16.9
	SD	179.7	1.1	3273.3	4.3
	Geo. Mean	593.11	7.2	10127.7	16.4
	Median	606.3	8	10699.8	15.4
	%CV	28.8	15.8	30.5	25.4
	Min	132.38	6	2040.8	10.5
	Max	1057.66	9	19573.9	29.1
ベンラファキシン塩酸塩 225 mg	n	34	34	34	34
+ S-877489 70 mg (Day 30)	Mean	588.68	7	10342.2	18.4
(Treatment Arm B)	SD	158.79	1.2	3096.1	5.6
	Geo. Mean	567.44	6.9	9894.4	17.6
	Median	553.95	6	9848.6	17.1
	%CV	27	16.9	29.9	30.5
	Min	286.85	6	5170.8	11.2
	Max	953.4	9	18557.6	33.8
S-877489 70 mg	n	32	32	32	32
+ ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 30)	Mean	603.49	7.1	10673.9	17.9
(Treatment Arm A)	SD	181.32	1.4	3035.7	4.9
	Geo. Mean	576.96	6.9	10249.4	17.3
	Median	566.84	6	10737.9	17.4
	%CV	30	19.3	28.4	27.3
	Min	232.79	4	4394.6	11.4
	Max	1063.99	9	18721.9	34.8

CV = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; NC = Not able to calculate with available data; SD = standard deviation.　[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 16]

表 2.7.6.5.3-13　ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の薬物動態パラメータのベンラファキシン塩酸塩単独投与時と S-877489 併用投与時の比較

Analyte	Parameter	Geometric Least Squares Means		Test/Reference
		ベンラファキシン塩酸塩 単独投与	ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489	
Composite[a]	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	10128	9894	
	Ratio			0.977
	90% CI of Ratio			(0.848, 1.126)
	C_{max} (ng/mL)	593.1	567.4	
	Ratio			0.957
	90% CI of Ratio			(0.84, 1.089)

a　Composite = venlafaxine + *O*-desmethylvenlafaxine (ODV).
CI = confidence interval.　[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 17]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験実施計画書で規定した投与期間は，投与群に関わらず 38 日間であった．治験薬の投与期間の平均値 (標準偏差) は，投与群 A 及び投与群 B でそれぞれ 31.3 日 (13.22 日) 及び 35.9 日 (7.30 日) であった．また，投与期別では，15 日間の漸増期は，投与群 A 及び投与群 B でそれぞれ 13.1 日 (4.07 日) 及び 14.6 日 (2.14 日)，15 日間の併用投与期はそれぞれ 15.0 日 (0.00 日) 及び 14.8 日 (1.35 日)，8 日間の漸減期はいずれの投与群でも 7.8 日 (1.06 日) であった．

治験実施計画書で規定した投与法で投与された被験者数を評価したところ，いずれの投与群でもほとんどの被験者が規定された投与法を完了していた (表 2.7.6.5.3-14).

表 2.7.6.5.3-14　治験薬曝露状況-投与法別の治験薬投与例数 (安全性解析対象集団)

	Treatment Arm A (N=40)		Treatment Arm B (N=37)	
Dosing Period	Dose Regimen	n (%)	Dose Regimen	n (%)
Titration	S-877489 30 mg	40 (100.0)	EFFEXOR XR 75 mg	37 (100.0)
	S-877489 50 mg	35 (87.5)	EFFEXOR XR 150 mg	36 (97.3)
	S-877489 70 mg	32 (80.0)	EFFEXOR XR 225 mg	36 (97.3)
Combination	S-877489 70 mg + EFFEXOR XR 75 mg	32 (80.0)	EFFEXOR XR 225 mg + S-877489 30 mg	35 (94.6)
	S-877489 70 mg + EFFEXOR XR 150 mg	32 (80.0)	EFFEXOR XR 225 mg + S-877489 50 mg	35 (94.6)
	S-877489 70 mg + EFFEXOR XR 225 mg	32 (80.0)	EFFEXOR XR 225 mg + S-877489 70 mg	34 (91.9)
Tapering	EFFEXOR XR 150 mg	32 (80.0)	EFFEXOR XR 150 mg	35 (94.6)
	EFFEXOR XR 75 mg	31 (77.5)	EFFEXOR XR 75 mg	34 (91.9)

n represents the number of subjects who took at least one dose of the regimen.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 18]

(B)　有害事象の要約

S-877489 投与時 [漸増期 : S-877489 (30，50 及び 70 mg) 単独投与 (投与群 A)，併用投与期 : S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 (75，150 及び 225 mg) 併用投与 (投与群 A) 及びベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 (30，50 及び 70 mg) 併用投与 (投与群 B)] の治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現状況を表 2.7.6.5.3-15 に示す.

漸増期に S-877489 の単独投与を受けた 40 例中 33 例 (82.5%) に 137 件の TEAE が発現した．この 33 例中 32 例に発現した 135 件が副作用 (治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE) であった．1 例に重篤な TEAE (失神寸前の状態) が発現し，治験薬との関連ありと判断され，被験者は治験薬の投与を中止した．さらに，投与中止に至った TEAE が別の 3 例 (胃不快感，抑うつ気分及び動悸が各 1 例 1 件) に発現し，いずれの事象も副作用であった.

併用投与期に S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与 (32 例) 又はベンラファキシン塩酸塩 + S-877489 併用投与 (35 例) を受けた 67 例中 46 例 (68.7%) に 129 件の TEAE が発現した．46 例に発現した 129 件中 122 件は副作用であった．重篤な TEAE は認められず，投与

中止に至った TEAE は 1 例 (攻撃性 1 件) に発現し，治験薬との関連ありと判断された．

表 2.7.6.5.3-15　S-877489 投与時の TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Titration Dosing Period		Combination Dosing Periods	
	S-877489 (N=40)		S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩/ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489[a] (N=67)	
Subjects With:	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAEs	33 (82.5)	137	46 (68.7)	129
Any Related TEAEs	32 (80.0)	135	46 (68.7)	122
Any Serious TEAEs	1 (2.5)	1	0	0
Any Serious Related TEAEs	1 (2.5)	1	0	0
Any TEAEs Leading to Discontinuation of Investigational Product	4 (10.0)	4	1 (1.5)	1

a　These data represent the combination of results from Treatment Arm A (S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 75, 150, and 225 mg) + Treatment Arm B (ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 30, 50, and 70 mg) obtained during the Combination Dosing Period.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 19]

ベンラファキシン塩酸塩投与時 [漸増期：ベンラファキシン塩酸塩 (75，150 及び 225 mg) 単独投与 (投与群 B)，漸減期：ベンラファキシン塩酸塩 (150 及び 75 mg) 単独投与 (投与群 A 及び B)] の TEAE の発現状況を表 2.7.6.5.3-16 に示す．

漸増期にベンラファキシン塩酸塩の単独投与を受けた 37 例中 25 例 (67.6%) に 75 件の TEAE が発現した．25 例に発現した 75 件中 74 件が副作用であった．1 例が幻覚を発現し，治験薬の投与を中止した．

漸減期でベンラファキシン塩酸塩の単独投与を受けた 67 例中 20 例 (29.9%) に 39 件の TEAE が発現し，全ての事象が副作用であった．1 例が下痢，消化不良，悪心及び嘔吐を発現し，治験薬の投与を中止した．

表 2.7.6.5.3-16　ベンラファキシン塩酸塩投与時の TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	ベンラファキシン塩酸塩 Titration (N=37)		ベンラファキシン塩酸塩 Tapering[a] (N=67)	
Subjects With:	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAEs	25 (67.6)	75	20 (29.9)	39
Any Related TEAEs	25 (67.6)	74	20 (29.9)	39
Any Serious TEAEs	0	0	0	0
Any Serious Related TEAEs	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Discontinuation of Investigational Product	1 (2.7)	1	1 (1.5)	4

a　These data represent the combination of results from Treatment Arm A (ベンラファキシン塩酸塩 150 and 75 mg) + Treatment Arm B (ベンラファキシン塩酸塩 150 and 75 mg) obtained during the Tapering Dosing Period.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 21]

(C) 有害事象・副作用の一覧

全ての TEAE の一覧を表 2.7.6.5.3-17 に示す.

漸増期に S-877489 の単独投与を受けた 40 例 (投与群 A) で 5.0%以上で発現した TEAE は, 食欲不振 (12 例, 30.0%) , 口内乾燥 (10 例, 25.0%), 動悸 (8 例, 20.0%), 頭痛, 不眠症及び傾眠 (各 7 例, 17.5%), 悪心 (6 例, 15.0%), 不安 (5 例, 12.5%), 便秘, 胸痛, 浮動性めまい及び多幸気分 (各 3 例, 7.5%) 並びに霧視, 下痢, 胃不快感, 背部痛及び呼吸困難 (各 2 例, 5.0%) であった.

併用投与期に S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与 (投与群 A) 又はベンラファキシン塩酸塩 + S-877489 併用投与 (投与群 B) を受けた 67 例で 5.0%以上で発現した TEAE は, 頭痛 (13 例, 19.4%), 便秘 (11 例, 16.4%), 浮動性めまい (7 例, 10.4%), 口内乾燥 (6 例, 9.0%), 不眠症, 排尿躊躇, 精巣痛及び鼻出血 (各 5 例, 7.5%) 並びに悪心 (4 例, 6.0%) であった.

S-877489 単独投与時に副作用は 40 例中 32 例 (80.0%) で発現した. 5.0%以上で発現した副作用は, 食欲不振 (12 例, 30.0%), 口内乾燥 (9 例, 22.5%), 動悸 (8 例, 20.0%), 頭痛, 傾眠及び不眠症 (各 7 例, 17.5%), 悪心 (6 例, 15.0%), 不安 (5 例, 12.5%), 便秘, 胸痛, 浮動性めまい及び多幸気分 (各 3 例, 7.5%) 並びに霧視, 下痢, 胃不快感, 背部痛及び呼吸困難 (各 2 例, 5.0%) であった.

S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与時 (投与群 A) 又はベンラファキシン塩酸塩 + S-877489 併用投与時 (投与群 B) に副作用は 67 例中 46 例 (68.7%) で発現した. 5.0%以上で発現した副作用は, 頭痛 (13 例, 19.4%), 便秘 (11 例, 16.4%), 浮動性めまい (7 例, 10.4%), 口内乾燥 (6 例, 9.0%), 不眠症, 排尿躊躇, 精巣痛及び鼻出血 (各 5 例, 7.5%) 並びに悪心 (4 例, 6.0%) であった.

漸増期にベンラファキシン塩酸塩の単独投与を受けた 37 例 (投与群 B) で 5.0%以上で発現した TEAE は食欲不振 (9 例, 24.3%), 口内乾燥, 悪心及び傾眠 (各 7 例, 18.9%), 頭痛 (6 例, 16.2%), 浮動性めまい (4 例, 10.8%), 便秘, 下痢及び不眠症 (各 3 例, 8.1%) 並びにリビドー減退 (2 例, 5.4%) であった. 漸減期にベンラファキシン塩酸塩単独投与を受けた 67 例 (投与群 A 及び B) で 5.0%以上で発現した TEAE は, 浮動性めまい (7 例, 10.4%) 及び悪心 (6 例, 9.0%) であった.

漸増期のベンラファキシン塩酸塩単独投与時に副作用は, 37 例中 25 例 (67.6%) で発現した. 5.0%以上で発現した副作用は, 食欲不振 (9 例, 24.3%), 口内乾燥, 悪心及び傾眠 (各 7 例, 18.9%), 頭痛 (6 例, 16.2%), 浮動性めまい (4 例, 10.8%), 便秘, 下痢及び不眠症 (各 3 例, 8.1%) 並びにリビドー減退 (2 例, 5.4%) であった.

漸減期のベンラファキシン塩酸塩単独投与時に副作用は, 67 例中 20 例 (29.9%) で発現した. 5.0%以上で発現した副作用は, 浮動性めまい (7 例, 10.4%) 及び悪心 (6 例, 9.0%) であった.

表 2.7.6.5.3-17　全ての TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 Titration (N=40)[a] n (%)	m	ベンラファキシン塩酸塩 Titration (N=37)[b] n (%)	m	ベンラファキシン塩酸塩 Tapering (N=67)[c] n (%)	m	S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩 (N=67)[d] n (%)	m
Any TEAEs	33 (82.5)	137	25 (67.6)	75	20 (29.9)	39	46 (68.7)	129
心臓障害	8 (20.0)	12	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	3 (4.5)	4
動悸	8 (20.0)	11	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.0)	3
上室性期外収縮	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
頻脈	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
耳および迷路障害	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
聴覚過敏	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
眼障害	3 (7.5)	3	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	1 (1.5)	1
眼瞼炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
眼瞼浮腫	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
霧視	2 (5.0)	2	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	17 (42.5)	30	17 (45.9)	27	7 (10.4)	13	24 (35.8)	37
腹部不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
腹痛	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
下腹部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
便秘	3 (7.5)	3	3 (8.1)	3	0 (0.0)	0	11 (16.4)	14
下痢	2 (5.0)	3	3 (8.1)	3	2 (3.0)	2	2 (3.0)	2
口内乾燥	10 (25.0)	13	7 (18.9)	8	0 (0.0)	0	6 (9.0)	6
消化不良	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	1 (1.5)	1
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
痔核	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	3 (4.5)	3
口の感覚鈍麻	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
悪心	6 (15.0)	7	7 (18.9)	9	6 (9.0)	7	4 (6.0)	4
排便痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.0)	2
胃不快感	2 (5.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
嘔吐	1 (2.5)	1	1 (2.7)	1	3 (4.5)	3	1 (1.5)	1
全身障害および投与局所様態	9 (22.5)	13	2 (5.4)	2	3 (4.5)	3	2 (3.0)	2
無力症	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胸痛	3 (7.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
活力増進	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
疲労	1 (2.5)	2	1 (2.7)	1	2 (3.0)	2	1 (1.5)	1
異常感	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
びくびく感	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
易刺激性	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
疼痛	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
口渇	1 (2.5)	2	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
蜂巣炎	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
障害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
口腔内損傷	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
臨床検査	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.0)	2	0 (0.0)	0
肝酵素上昇	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.0)	2	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	12 (30.0)	21	9 (24.3)	10	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
食欲不振	12 (30.0)	21	9 (24.3)	10	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.5)	3	1 (2.7)	2	1 (1.5)	1	1 (1.5)	1
背部痛	2 (5.0)	2	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
鼡径部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1

System Organ Class Preferred Term	S-877489 Titration (N=40)[a] n (%)	m	ベンラファキシン塩酸塩 Titration (N=37)[b] n (%)	m	ベンラファキシン塩酸塩 Tapering (N=67)[c] n (%)	m	S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩 (N=67)[d] n (%)	m
筋肉痛	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
四肢痛	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
開口障害	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
神経系障害	16 (40.0)	21	14 (37.8)	19	11 (16.4)	14	18 (26.9)	31
アカシジア	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
浮動性めまい	3 (7.5)	3	4 (10.8)	5	7 (10.4)	7	7 (10.4)	9
頭痛	7 (17.5)	8	6 (16.2)	6	3 (4.5)	3	13 (19.4)	17
片側頭痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
感覚鈍麻	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
失神寸前の状態	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
精神運動亢進	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
傾眠	7 (17.5)	7	7 (18.9)	7	3 (4.5)	3	0 (0.0)	0
失神	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
振戦	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	2 (3.0)	3
精神障害	17 (42.5)	25	8(21.6)	11	2 (3.0)	3	13 (19.4)	19
攻撃性	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	1 (1.5)	2
不安	5 (12.5)	7	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.0)	2
錯乱状態	1 (2.5)	1	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
泣き	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	1 (1.5)	1
意識レベルの低下	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
抑うつ気分	1 (2.5)	1	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	2 (3.0)	2
うつ病	1 (2.5)	1	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
失見当識	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
多幸気分	3 (7.5)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
幻覚	1 (2.5)	1	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
不眠症	7 (17.5)	7	3 (8.1)	5	0 (0.0)	0	5 (7.5)	6
リビドー減退	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
リビドー亢進	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
神経過敏	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	2 (3.0)	3
腎および尿路障害	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	6 (9.0)	6
排尿困難	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
排尿躊躇	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	5 (7.5)	5
生殖系および乳房障害	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	5 (7.5)	7
勃起不全	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
精巣障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
精巣痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	5 (7.5)	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.5)	3	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	7 (10.4)	13
呼吸困難	2 (5.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
鼻出血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1	5 (7.5)	5
口腔咽頭痛	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (4.5)	4
咽喉絞扼感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.0)	3
皮膚および皮下組織障害	3 (7.5)	3	2 (5.4)	2	0 (0.0)	0	3 (4.5)	6
冷汗	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
多汗症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
寝汗	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
点状出血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
そう痒症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.5)	1
発疹	1 (2.5)	1	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0	1 (1.5)	3
そう痒性皮疹	1 (2.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

a Treatment Arm A (S-877489 30, 50, and 70 mg)

b Treatment Arm B (ベンラファキシン塩酸塩 75, 150, and 225 mg)

c Treatment Arm A (ベンラファキシン塩酸塩 150 and 75 mg) + Treatment Arm B (ベンラファキシン塩酸塩 150 and

75 mg)
d Treatment Arm A (S-877489 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 75, 150, and 225 mg) + Treatment Arm B (ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + S-877489 30, 50, and 70 mg)
Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set.
AE = adverse event; m = Number of events; n = Number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 11.1 of MedDRA.
Treatment-emergent AEs are defined in Section 4.2.2 of the SAP.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 4.2.2.3]

(D) 死亡及びその他の重篤な TEAE

死亡例は認められなかった.

重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.5.3-18 に示す.

投与群 A に割付けられた被験者 1 例 (被験者 ID [redacted]) に重篤な TEAE (失神寸前の状態) が発現し，被験者は当該事象により治験薬の投与を中止した.

その他に重篤な TEAE は報告されなかった.

表 2.7.6.5.3-18　重篤な TEAE 発現症例の一覧

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)	発現時用量 (mg)	発現日 (日)[c]/持続期間 (日)[d]	重症度/重篤度/因果関係	治験薬の処置/転帰
投与群 A	[redacted]	男/25/白人/4	不眠症[e]	-	0/5	軽度/非重篤/不明	不明/回復
			傾眠	S-877489 30 mg	1/0	軽度/非重篤/関連あり	不明/回復
			動悸	S-877489 30 mg	1/4	軽度/非重篤/関連あり	不明/回復
			勃起不全	S-877489 30 mg	1/4	軽度/非重篤/関連あり	不明/回復
			食欲不振	S-877489 30 mg	3/2	中等度/非重篤/関連あり	不明/回復
			失神寸前の状態 (Near syncope)	S-877489 30 mg	5/0	高度/重篤/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 11.1 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.
e TEAE の集計期間外に発現した有害事象.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Section 10.3.2.1]

(E) 重要な TEAE (投与中止に至った TEAE)

重篤な TEAE 以外の投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.5.3-19 に示す.

投与中止に至った TEAE は 7 例に発現した．7 例中 1 例 (被験者 ID [redacted]) は重篤かつ投与中止に至った TEAE であった．全ての投与中止に至った TEAE は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された．

表 2.7.6.5.3-19　投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な TEAE 以外)

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
投与群 A	[redacted]	男/37/白人/3	胃不快感 (Upset Stomach)	S-877489 30 mg	3/4	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/24/白人/3	抑うつ気分 (Feels Depressed)	S-877489 30 mg	3/3	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/39/白人/4	動悸 (Palpitations)	S-877489 30 mg	4/1	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/27/白人/32	下痢 (Diarrhea)	ベンラファキシン塩酸塩 150 mg	32/1	軽度/関連あり	中止/回復
			嘔吐 (Vomiting)	ベンラファキシン塩酸塩 150 mg	32/1	軽度/関連あり	中止/回復
			消化不良 (Epigastric Burning)	ベンラファキシン塩酸塩 150 mg	32/2	軽度/関連あり	中止/回復
			悪心 (Nausea)	ベンラファキシン塩酸塩 150 mg	32/2	中等度/関連あり	中止/回復
投与群 B	[redacted]	男/30/白人/24	攻撃性 (Aggressive Behavior)	ベンラファキシン塩酸塩 225 mg/S-877489 50 mg	22/1	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/20/白人/2	幻覚 (Hallucination)	ベンラファキシン塩酸塩 75 mg	2/0	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 11.1 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 5.3.3.4-03 Section 10.3.2.2]

(F)　臨床検査

いずれの投与群でも臨床的に意味のある臨床検査結果又はベースラインからの変化は認められなかった．

(G)　バイタルサイン

S-877489 単独投与時 (Day 15) に血圧及び脈拍数でベースラインからの上昇が認められた

が，これは中枢刺激薬投与時の安全性プロファイル及び S-877489 の既知の安全性プロファイルと一致していた．同様に，ベンラファキシン塩酸塩単独投与時にみられた血圧及び脈拍数の上昇は, ベンラファキシン塩酸塩投与と関連する既知の事象であり, 予測可能な事象であった．しかし，S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与時 (Day 30) の血圧及び脈拍数のベースラインからの上昇は，いずれの投与群でも単独投与時と比較して大きかった．Day 30 のベースラインからの平均変化量は，収縮期血圧及び拡張期血圧では治験薬投与後 2 及び 4 時間後に大きく増加し (収縮期血圧 : 11.93～13.78 mmHg, 拡張期血圧 : 11.55～12.46 mmHg), 脈拍数では治験薬投与 4 及び 8 時間後に大きく増加した (16.03～20.85 bpm)．治験薬投与終了後，バイタルサインの値はスクリーニング Visit の値に近づいた．

本治験中，脈拍数及び血圧に予測できない高値又は臨床的に問題となる急激な上昇は認められなかった．

(H) 心電図

心電図に，予測できない傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった．

(I) C-SSRS

本治験のいずれの評価時点でも C-SSRS の全ての質問で，肯定する回答はなかった．

2.7.6.5.3.3 結論

- ベンラファキシン塩酸塩の併用投与による *d*-アンフェタミンの薬物動態 ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}) への影響は認められなかった．
- ベンラファキシン塩酸塩単独投与時と比較して，ベンラファキシン塩酸塩 + S-877489 併用投与時では，ODV の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はわずかに低く，ベンラファキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はわずかに高かったことから，S-877489 (*d*-アンフェタミン) は CYP2D6 に対し弱い阻害作用を有することが示唆された．一方で，ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，ベンラファキシン塩酸塩単独投与時と S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与時とで同程度であった．
- TEAE のプロファイルは，S-877489 単独投与時と S-877489 + ベンラファキシン塩酸塩併用投与時で同様であった．いずれの投与法でも認められた主な TEAE は胃腸障害，神経系障害及び精神障害に関連する事象であった．
- いずれの投与群でも臨床検査値に，臨床的に意味のあ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．
- S-877489 及びベンラファキシン塩酸塩の単独投与時の血圧及び脈拍数の上昇は予測可能な事象であった．また，バイタルサインのベースラインからの変化は，S-877489 又はベンラファキシン塩酸塩単独投与時と比較して併用投与時で大きかった．
- いずれの投与群でも，心電図の結果に予測できない傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった．

- S-877489 を単独投与又はベンラファキシン塩酸塩と併用投与した時，全般的に忍容性は良好であった．本治験での S-877489 の安全性プロファイルは，S-877489 の他の試験のプロファイルと一致していた．

2.7.6.5.4 カクテル基質との薬物相互作用試験 (SPD489-122)

[添付資料 5.3.3.4-04]

2.7.6.5.4.1 試験方法

表 2.7.6.5.4-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-122
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー，薬物相互作用試験
目的	主要目的 • シトクロム P450 (CYP) 1A2，CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A の選択的基質 (それぞれカフェイン，デキストロメトルファン，オメプラゾール及びミダゾラム) をカクテル (Cooperstown Cocktail) として単独投与又は S-877489 と併用投与した時の 4 種類の基質の薬物動態を評価する． 副次目的 • S-877489 とシトクロム P450 の選択的基質を併用投与した時の S-877489 の安全性情報を得る．
治験デザイン	本治験は，健康成人を対象とした，単一施設，非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー，薬物相互作用試験である．本治験は，適格性を確認する 28 日間のスクリーニング期，投与期 2 期 (各期の間にウォッシュアウト期を設定) 及び電話による事後観察調査で構成された．適格と判断された被験者を 2 つの投与順序 [投与法 A (カクテル単独) →投与法 B (カクテルと S-877489 併用)，投与法 B→投与法 A] のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割付けた．各投与期の Day 1 に無作為に割付けた投与順序に従い，治験薬を投与した．薬物動態用血液検体は，各投与期の Day 1 に治験薬を投与後，72 時間まで連続的に採取した．投与期 1 の Day 1 と投与期 2 の Day 1 の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた．バイタルサイン，12 誘導心電図，診察及び臨床検査は各投与期に予め規定した間隔で評価し，治験期間を通して有害事象及び併用薬を収集した．電話による事後観察を治験薬最終投与 7 ± 2 日後に実施し，持続中の/新たな有害事象及び退院後に使用した併用薬を全て追跡調査した． さらに 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 (投与期 1 の治験薬投与前) を提供することを可能とした．本手順には，別途文書同意を必要とした．本手順への参加は任意であり，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． 投与期の投与法は，以下の 2 とおりとした． • 投与法 A：カクテル単独投与 – カフェイン 200 mg – デキストロメトルファン 30 mg – オメプラゾール 40 mg – ミダゾラム 0.025 mg/kg • 投与法 B：カクテルと S-877489 70 mg の併用投与
選択基準	下記全ての選択基準を満たす者を対象とした． 1. 同意取得時に 18 歳以上 45 歳以下の者．同意取得日は，スクリーニング期の開始日とした (本基準は初回のスクリーニング Visit でのみ評価)． 2. 治験実施計画書で規定した適切な避妊要件を全て遵守する意思があり，かつ以下のいずれかである者 – 男性

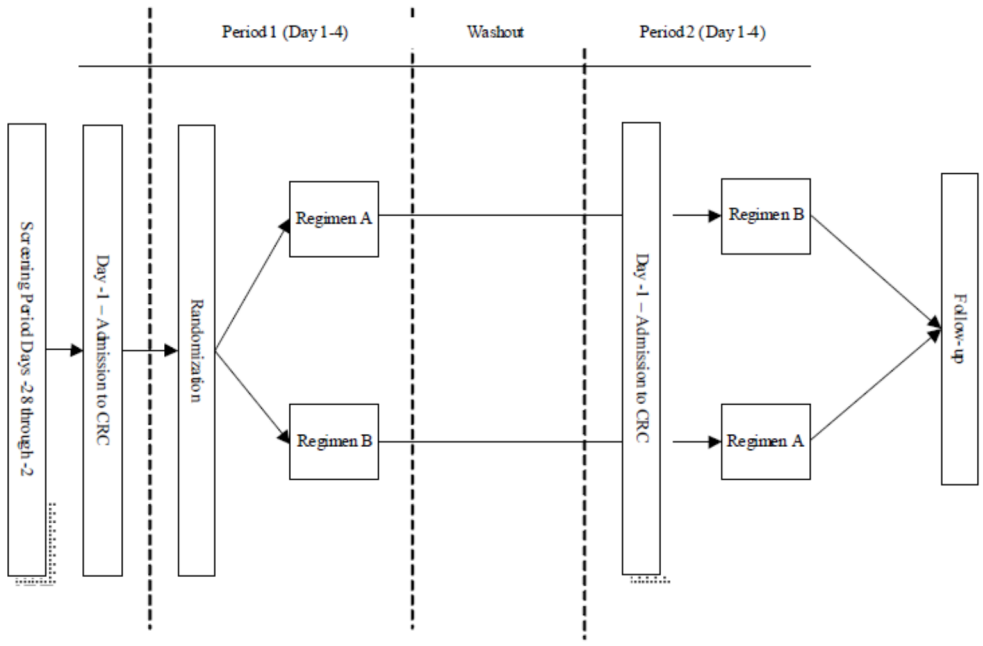
	– 妊娠していない，授乳中でない女性 – 分娩後 90 日以上経過している又は未経産の女性 3. 既往歴，診察，バイタルサイン，12 誘導心電図もしくは臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) に臨床的に問題のある又は関連のある異常が認められず，医学的評価に問題がないと治験責任医師により判断された者 4. 治験手順及び制限事項を遵守し，治験を完了するための理解力，能力及び意思がある者 5. 治験に参加するために ICH GCP ガイドライン E6 (1996) 及び適用される規定に従い，自ら署名し日付を記入した同意書を提出することが可能な者 6. Body mass index (BMI) が 18.5 以上 30.0 以下の者 (本基準は初回のスクリーニング Visit でのみ評価) 7. スクリーニング Visit 及び投与期 1 の Day −1 のヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上の者 8. 治験薬を嚥下できる者
除外基準	スクリーニング Visit 又は投与期 1 の Day −1 に下記のいずれかの基準に該当する者は除外した. 1. 治験薬の作用，吸収もしくは代謝に影響を及ぼす，又は医学的検査もしくは臨床検査値の評価に影響を及ぼす可能性がある合併症 (再発を含む) (心疾患，腎障害，肝障害，胃腸障害，悪性腫瘍及びその他の疾患) がある者 2. 合併症又は関連する既往歴として，身体的もしくは精神的疾患，治療を要する医学的障害，被験者が治験の要求事項を完全に遵守するもしくは治験を完了することが困難となる医学的障害，又は治験薬投与もしくは治験手順により過度のリスクが生じる症状がある者 3. 治験薬初回投与前 2 週間以内に重要な疾患があると治験責任医師が判断した者 4. 治験責任医師により評価された重要な不安症状，緊張又は激越の既往歴がある者 5. 緑内障と診断されている又はその既往歴がある者 6. 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者 7. 心臓の器質的異常，失神，心臓伝導障害，運動による心イベントもしくは臨床的に問題となる徐脈と診断されている又はその既往歴がある者 8. 症候性心血管疾患，進行性動脈硬化症，心臓の器質的異常，心筋症，重篤な心調律異常，冠動脈疾患，一過性脳虚血性発作もしくは脳卒中の既往歴又は中枢刺激薬の交感神経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 9. 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 10. 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 11. 自殺のリスクがある，自殺企図の既往歴がある，又は自殺念慮があるもしくはその既往歴がある者 12. あらゆる薬剤 [処方薬，市販薬 (OTC)，ハーブ又はホメオパシー療法を含む] を使用中 (治験薬初回投与前 14 日以内) の者 13. 治験薬，類縁化合物又はあらゆる表記された成分に対し不耐性又は過敏症がある (又はその疑いがある) 者 14. 1 年以内にアルコール又はその他の物質の乱用歴又は依存歴がある者 15. スクリーニング Visit 又は投与期 1 の Day −1 に，アルコール又は薬物乱用検査が陽性の者 16. 男性で 3 単位/日超，女性で 2 単位/日超のアルコールを摂取する者 [アルコー

	ル 1 単位 = ビール 1 杯 = ワイン 1 杯 (5 オンス) = 蒸留酒 1 杯 (1.5 オンス) = アルコール 0.75 オンス] 17. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体, B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 又は C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体検査で陽性の者 18. あらゆる種類のタバコ製品 (喫煙用タバコ，噛みタバコ等) 又はその他ニコチン含有製品 (ガム，パッチ等) を治験薬初回投与前 30 日以内に使用した者 19. 2 単位/日超のカフェインを摂取する習慣がある, カフェインの摂取中断により頭痛を経験したことがある又はカフェイン摂取中断による頭痛の既往歴がある者 (カフェイン 1 単位は以下のものに含まれる：6 オンスのコーヒー 1 杯，12 オンスのコーラ 2 缶，12 オンスの紅茶 1 杯，1 オンスのチョコレートバー3 本．ただし，脱カフェイン処理をしたコーヒー，紅茶又はコーラはカフェインを含まないとする) 20. 治験薬初回投与前 60 日以内に供血 [全血又は成分献血 (血漿又は血小板等)] をした者 21. 他の治験薬を治験薬初回投与前 30 日以内に使用した又は他の薬剤もしくはワクチンの臨床試験に参加中の者 22. 治験薬初回投与前 30 日以内に食習慣が大幅に変化したと治験責任医師が判断した者 23. 治験中, 決められた食事及び食事スケジュールに従うことができない又は絶食することができない者 24. 既に本治験で，スクリーニング不適格となった，割付けられた，参加した又は登録された者
目標症例数	無作為割付け例として約 30 例，完了例として 24 例
治験薬	Cooperstown Cocktail [VIVARIN® 200 mg 錠 (カフェイン)，ROBITUSSIN® 15 mg ソフトジェルカプセル (デキストロメトルファン)，オメプラゾール ジェネリック 40 mg カプセル，塩酸ミダゾラム ジェネリック 5 mg/mL バイアル (注射剤)] S-877489 70 mg カプセル
投与方法	各投与期の Day 1 に無作為に割付けた投与順序に従い，治験薬を投与した． 被験者は治験薬投与前日の夜 (治験薬投与約 10 時間前) から治験薬投与 4 時間後まで絶食し，治験薬投与 4 時間前から投与 2 時間後まで水分摂取を制限した． 各投与日に，カフェイン 200 mg，デキストロメトルファン 30 mg 及びオメプラゾール 40 mg を 240 mL の室温の水と共に経口投与した．S-877489 70 mg カプセルを投与する際 (投与法 B) はオメプラゾール投与後 (ミダゾラム静脈内投与前) に 240 mL の室温の水と共に投与した．全ての経口治験薬を 1 分以内に服薬し終えることとした． 経口治験薬投与 (及び口腔内の点検) 後，ミダゾラム 0.025 mg/kg を 1 分間で急速静脈内投与した. ミダゾラムの投与は治験責任医師又は要件を満たしかつ指名された治験分担医師のみが行った． ミダゾラムの投与中，ミダゾラムの解毒薬 (フルマゼニル) は直ちに使用可能な状態とした．ミダゾラム静脈内投与直後に留置カテーテルから 5 mL の生理食塩水を静脈内にフラッシュすることとした. ミダゾラムの静脈内投与は経口治験薬投与後 3 分以内に行うこととした． 錠剤及びカプセル剤の全ての経口治験薬はそのまま服薬し，開封，粉砕，噛砕き又は分割はしなかった． 被験者が治験薬投与後 4 時間以内に横になることを禁じた．
投与期間	2 日間 [カクテル (カフェイン，デキストロメトルファン，オメプラゾール及びミダゾラム) 単独 1 日間，カクテル及び S-877489 併用投与 1 日間]
評価項目	薬物動態：

	オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール，ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，デキストロメトルファン，デキストロルファン，カフェイン，パラキサンチン，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解析法により薬物動態パラメータを算出した．ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムでは血管内投与 (急速静脈内投与) でのノンコンパートメント解析法を用いた． 主要評価項目は，カクテル単独投与時及び S-877489 併用投与時におけるカフェイン，デキストロメトルファン，オメプラゾール，ミダゾラム (未変化体) 及びそれらの代謝物の最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) 及び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 ($AUC_{0\text{-}inf}$) とした． また，カクテルの各基質化合物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の未変化体/代謝物比を投与法ごとに算出した． 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，尿検査)，診察
解析方法	薬物動態： 全ての薬物動態解析は薬物動態解析対象集団を対象とした．薬物動態解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち十分かつ評価可能な薬物動態のデータが得られた全ての被験者とした． 各基質化合物の薬物動態を投与期及び投与法を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析を用いて投与法間で比較した．C_{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 ($AUC_{0\text{-}last}$) 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，それらを真数に戻し，幾何最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間を示した．幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内の場合，薬物相互作用はないと結論付けた．90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲外の場合，薬物相互作用の可能性は排除できず，幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間の限界値の臨床的意義を評価した． 全ての薬物動態パラメータの要約統計量 [被験者数，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] を投与法ごとに示した．規定の採血時間での血漿中薬物濃度は記述統計量を用いて要約した． 安全性： 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 15.1 を用いてコード化した．安全性の評価項目 [治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現率，臨床検査，バイタルサイン及び心電図] は必要に応じ，記述統計量を用いて要約した．全ての安全性解析は安全性解析対象集団を対象とした．安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に安全性を少なくとも 1 回評価された全ての被験者とした．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.5.4-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.5.4-2 に示す．

図 2.7.6.5.4-1 治験デザイン



Regimen A: Cooperstown Cocktail as a single administration on Day1
Regimen B: Cooperstown Cocktail+ SPD489 70mg as a single administration on Day1
Washout consists of 7 days duration between Period1, Day 1 and Period 2, Day 1
Follow-up must be completed 7±2 days after last dose of investigational product

CRC = clinical research center; SPD489 = S-877489.

表 2.7.6.5.4-2　実施スケジュール

Visit	Screening	Treatment Periods 1 and 2[a]					Follow-up Call[b]
Study Day	–28 to –2	-1	1	2	3	4	
Informed consent	✔						
Inclusion/exclusion criteria	✔	✔[c]					
Demography and medical/medication history	✔						
Physical examination[d]	✔	✔				✔[e]	
Randomization			✔[c]				
Vital signs (blood pressure and pulse)[d]	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Height	✔						
Weight	✔	✔[c]					
12-lead electrocardiogram[d]	✔	✔	✔			✔[e]	
Biochemistry, hematology, and urinalysis[d]	✔	✔				✔[e]	
CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 genotyping			✔[c]				
HIV, HBsAg and HCV antibodies	✔						
Pregnancy test[d]	✔	✔				✔[e]	
Urine drug and alcohol screening	✔	✔					
Investigational product administration			✔				
Pharmacokinetic blood sampling			✔	✔	✔	✔	
Pharmacogenomic blood sampling[f]			✔[c]				
In-house confinement		✔	✔	✔	✔	✔	
Adverse events/Serious Adverse Events[d]	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Concomitant medication[d]	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

a　There was a 7-day washout period between the day of dosing (ie, Day 1) in Period 1 and Period 2.
b　A follow-up telephone call was to be completed 7 ± 2 days after the last dose of investigational product.
c　Period 1 only.
d　In the event a subject was discontinued from the study, every attempt was to be made to complete these assessments.
e　Performed at Period 2 only.
f　Pharmacogenomic blood samples were only collected from subjects who consented to participate in the pharmacogenomic study. A pre-dose pharmacogenomic blood sampling was to be drawn within 30 minutes before taking investigational product.

CYP = cytochrome P450; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus.

2.7.6.5.4.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.4-3 に示す.

70 例がスクリーニングされ，30 例が本治験に登録された．30 例全例が無作為に割付けられ，15 例はカクテル単独投与後に S-877489 併用投与を受け，15 例は S-877489 併用投与後にカクテル単独投与を受けた．30 例のうち 1 例が投与期 1 のカクテル単独投与後に，被験者の申し出により治験を中止した．残りの 29 例は治験を完了した．

表 2.7.6.5.4-3 被験者の内訳

	Cocktail/ Cocktail + S-877489 70 mg		Cocktail + S-877489 70 mg/ Cocktail		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Screened Subjects					70	
Enrolled Subjects					30	
Randomized Subjects	15		15		30	
Safety Analysis Set	15	(100)	15	(100)	30	(100)
Pharmacokinetic Set	15	(100)	15	(100)	30	(100)
Completed study	14	(93.3)	15	(100)	29	(96.7)
Did not complete study	1	(6.7)	0		1	(3.3)
Primary reason for withdrawal						
Adverse event	0		0		0	
Protocol violation	0		0		0	
Withdrawal by subject	1	(6.7)	0		1	(3.3)
Lost to follow-up	0		0		0	
Other	0		0		0	

Percentages for the Safety Analysis Set are based on all Randomized Subjects. Other percentages are based on the Safety Analysis Set.
Safety Analysis Set consists of subjects who take at least 1 dose of investigational product and have at least 1 post-dose safety assessment.
Pharmacokinetic Set is defined as all subjects in the Safety Analysis Set for whom the primary pharmacokinetic data are considered sufficient and interpretable.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 1.1.1]

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団には，本治験に登録された 30 例全例が含まれた．

(3) 被験者背景因子

安全性解析対象集団の被験者背景因子を表 2.7.6.5.4-4 に示す．

年齢の中央値は 38.0 歳 (範囲：19～45 歳) であった．大半の被験者は白人 (86.7%) で，民族はヒスパニック又はラテン系 (70.0%) であった．年齢，民族及び人種は 2 つの投与順序に割付けられた被験者間で同様であった．

カクテル単独投与後に S-877489 併用投与を受けた被験者の男性の割合は 86.7%であり，S-877489 併用投与後にカクテル単独投与を受けた被験者 (33.3%) よりも高かった．結果として，カクテル単独投与後に S-877489 併用投与を受けた被験者は，S-877489 併用投与後にカクテル単独投与を受けた被験者と比べ，体重は大きく (中央値：それぞれ 84.30 kg，77.00 kg)，身長は高く (中央値：それぞれ 178.0 cm，171.0 cm)，BMI は高かった (中央値：それぞれ 28.41，25.14)．これらの違いは試験結果に実質的に影響を及ぼさなかった．

表 2.7.6.5.4-4　被験者背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristic[a]	Statistic	Cocktail/ Cocktail + S-877489 70 mg (N=15)	Cocktail + S-877489 70 mg/ Cocktail (N=15)	Total (N=30)
Age (years)[b]	n	15	15	30
	Mean (SD)	35.0 (8.32)	36.2 (7.71)	35.6 (7.91)
	Median	36.0	38.0	38.0
	Min, Max	21, 45	19, 45	19, 45
Sex				
Male	n (%)	13 (86.7)	5 (33.3)	18 (60.0)
Female	n (%)	2 (13.3)	10 (66.7)	12 (40.0)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	9 (60.0)	12 (80.0)	21 (70.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	6 (40.0)	3 (20.0)	9 (30.0)
Race				
White	n (%)	13 (86.7)	13 (86.7)	26 (86.7)
Non-white	n (%)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)
Weight (kg)	n	15	15	30
	Mean (SD)	83.69 (11.72)	72.47 (15.10)	78.08 (14.45)
	Median	84.30	77.00	79.50
	Min, Max	63.4, 101.6	49.1, 95.1	49.1, 101.6
Height (cm)	n	15	15	30
	Mean (SD)	175.3 (9.22)	167.8 (10.75)	171.5 (10.55)
	Median	178.0	171.0	173.0
	Min, Max	159, 188	140, 182	140, 188
BMI (kg/m^2)[c]	n	15	15	30
	Mean (SD)	27.18 (2.56)	25.47 (3.04)	26.32 (2.90)
	Median	28.41	25.14	27.04
	Min, Max	21.2, 29.9	21.0, 30.0	21.0, 30.0

a　The baseline value for a characteristic was the value from the visit time point as specified in the SAP.
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 $(m)^2$].
Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set.
BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 6]

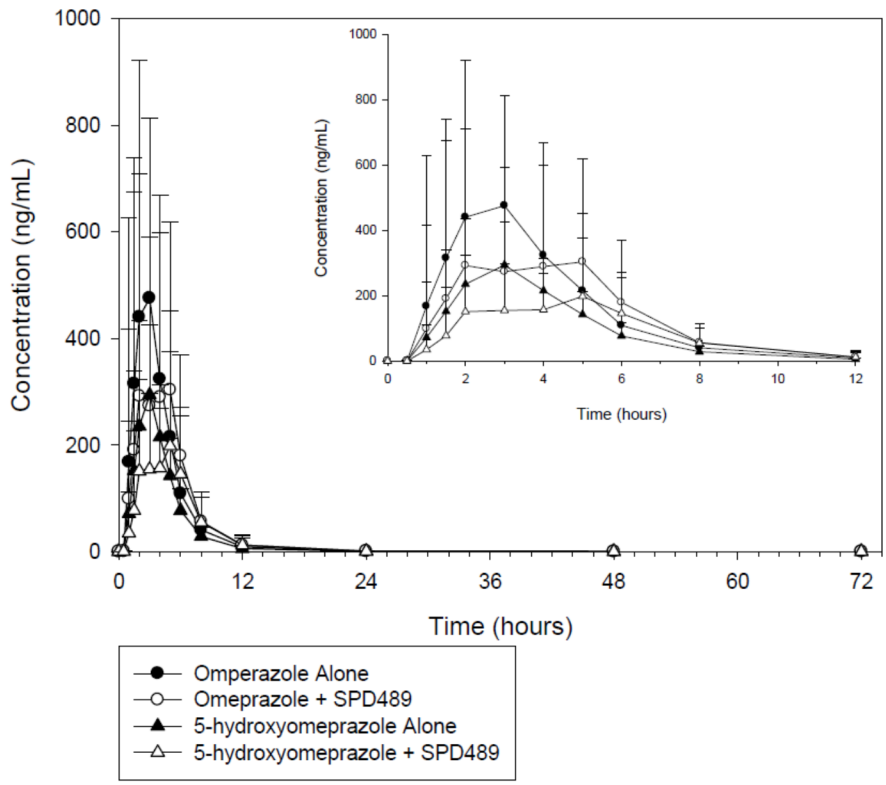
(4)　薬物動態

(A)　オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾール

カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.4-2 に，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の比較を表 2.7.6.5.4-5 に示す．

オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールにおける C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲外であった．90%信頼区間の下限値は 0.80 未満，上限値は 1.0 未満であり，S-877489 投与による CYP2C19 活性へのわずかな影響が示されたが，$AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった．$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間の下限値はいずれも 0.80 をわずかに下回り，オメプラゾールが 0.71，5-ヒドロキシオメプラゾールが 0.78 であったものの，90%信頼区間は 1.0 を含んでいた．

図 2.7.6.5.4-2　カクテル単独投与時及びカクテルと S-87489 併用投与時の平均 (標準偏差) 血漿中オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾール濃度-時間推移



SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Figure 2]

表 2.7.6.5.4-5　オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較

Analyte	Geometric LS Means		Cocktail + S-877489/Cocktail (90% CI)
	Cocktail	Cocktail + S-877489	
Omeprazole			
C_{max} (ng/mL)	677.9	466.9	0.689 (0.527, 0.900)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1428.0	1499.0	1.049 (0.990, 1.112)
5-hydroxyomeprazole			
C_{max} (ng/mL)	396.5	290.2	0.732 (0.596, 0.899)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1106.0	1116.0	1.009 (0.975, 1.045)

Note: Exponentiated LS means and CIs are from an ANOVA using natural log-transformed data.
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 10]

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について，オメプラゾール (未変化体)/5-ヒドロキシオメプラゾール (代謝物) の比の平均値 (標準偏差) を表 2.7.6.5.4-6 に示す.

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のオメプラゾール/5-ヒドロキシオメプラゾールの比は 2 つの投与法で同程度であり，S-877489 の併用投与は，オメプラゾールから 5-ヒドロキシオメプラゾールへの変換率に影響を及ぼさないことが示唆された．また，$AUC_{0\text{-}last}$ でも同様であった.

表 2.7.6.5.4-6　カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のオメプラゾール/5-ヒドロキシオメプラゾールの比の平均値 (標準偏差)

Omeprazole/5-hydroxyomeprazole	Treatment Regimen	
	Cocktail (N=30) Mean (SD)	Cocktail + S-877489 (N=29) Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	2.078 (1.432)	1.881 (1.342)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1.608 (1.236)	1.701 (1.356)[a]

a　N=22.
SD = standard deviation.

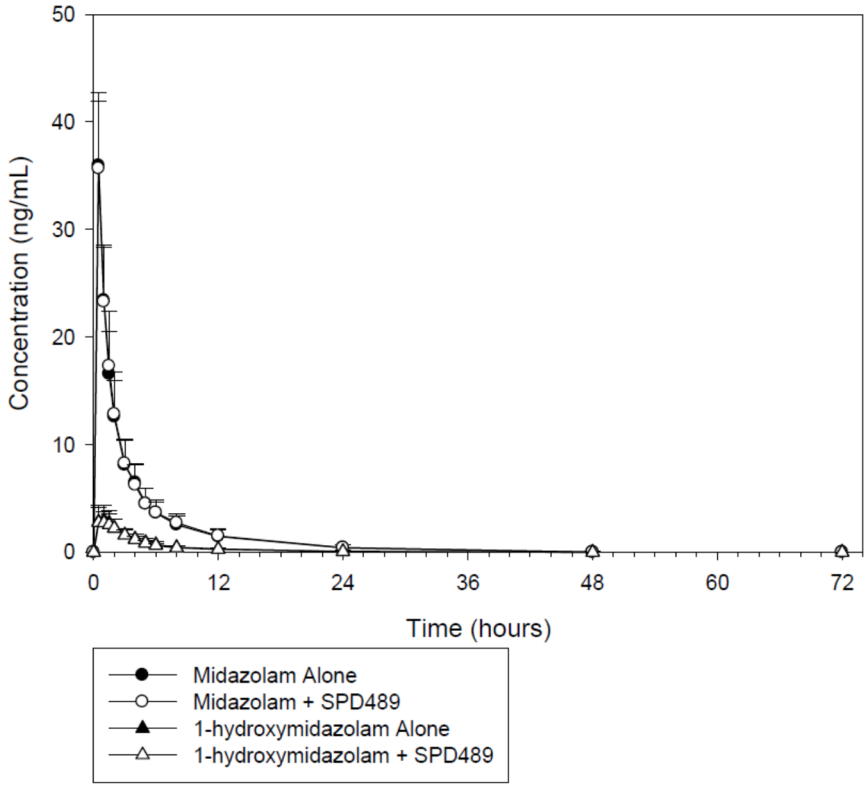
[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 11]

(B)　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム

カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.4-3 に，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較を表 2.7.6.5.4-7 に示す．

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムにおける C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり，S-877489 の併用投与はミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に影響を及ぼさないことが示された．また，$AUC_{0\text{-}last}$ でも同様であった．

図 2.7.6.5.4-3　カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時の平均 (標準偏差) 血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度-時間推移



SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Figure 7]

表 2.7.6.5.4-7　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較

Analyte	Geometric LS Means		Cocktail + S-877489/Cocktail (90% CI)
	Cocktail	Cocktail + S-877489	
Midazolam			
C_{max} (ng/mL)	35.23	35.11	0.996 (0.952, 1.043)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	92.07	93.04	1.011 (0.978, 1.044)
1-hydroxymidazolam			
C_{max} (ng/mL)	2.89	2.75	0.953 (0.888, 1.022)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	14.41	13.77	0.955 (0.916, 0.997)

Note: Exponentiated LS means and CIs are from an ANOVA using natural log-transformed data.
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 13]

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について，ミダゾラム (未変化体)/1-ヒドロキシミダゾラム (代謝物) の比の平均値 (標準偏差) を表 2.7.6.5.4-8 に示す．

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のミダゾラム/1-ヒドロキシミダゾラムの比は 2 つの投与法で同程度であり，S-877489 の併用投与は，ミダゾラムから 1-ヒドロキシミダゾラムへの変換率に影響を及ぼさないことが示された．また，$AUC_{0\text{-}last}$ でも同様であった．

表 2.7.6.5.4-8　カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のミダゾラム/1-ヒドロキシミダゾラム比の平均値 (標準偏差)

Midazolam/1-hydroxymidazolam	Treatment Regimen	
	Cocktail (N=30) Mean (SD)	Cocktail + S-877489 (N=29) Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	13.125 (5.271)	13.878 (6.005)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6.906 (2.766)	7.343 (3.298)

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 14]

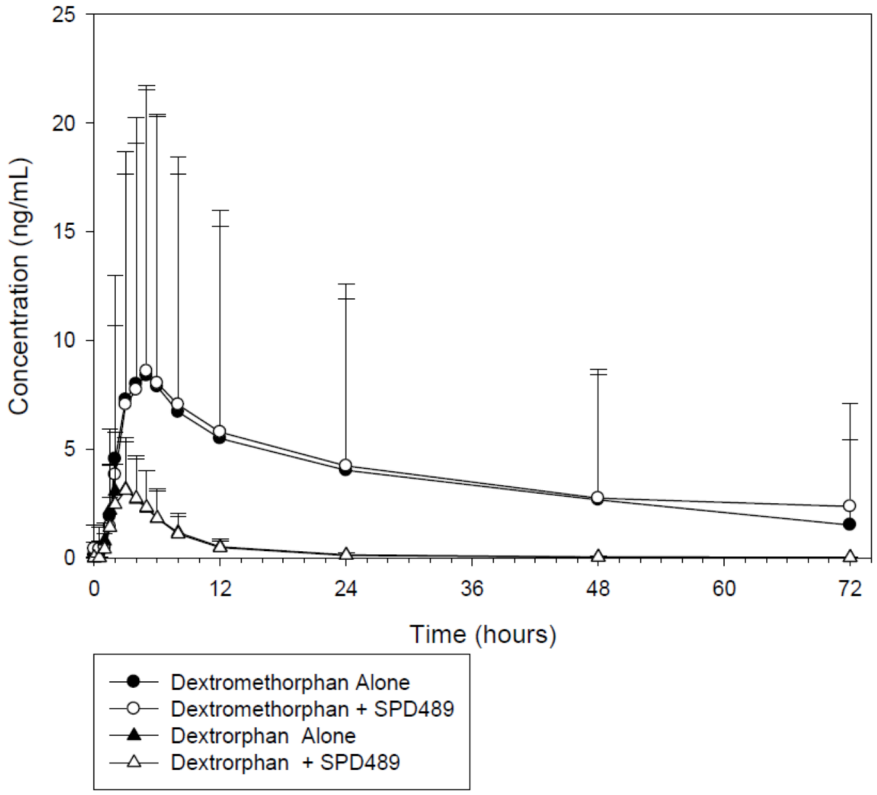
(C)　デキストロメトルファン及びデキストロルファン

カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時のデキストロメトルファン及びデキストロルファンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.4-4 に，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較を表 2.7.6.5.4-9 に示す．

デキストロメトルファンにおける C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間の下限値はわずかに 1.0 を，上限値はわずかに 1.25 を上回っていた．これは $AUC_{0\text{-}last}$ の 90%信頼区間でも同様であった．

一方，デキストロメトルファンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 並びにデキストロルファンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり，S-877489 の併用投与はこれらの薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが示唆された．また，デキストロルファンの $AUC_{0\text{-}last}$ も同様であった．

図 2.7.6.5.4-4　カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時の平均 (標準偏差) 血漿中デキストロメトルファン及びデキストロルファン濃度-時間推移



SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Figure 12]

表 2.7.6.5.4-9　デキストロメトルファン及びデキストロルファンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較

Analyte	Geometric LS Means		Cocktail + S-877489/ Cocktail (90% CI)
	Cocktail	Cocktail + S-877489	
Dextromethorphan			
C_{max} (ng/mL)	2.43	2.87	1.181 (1.007, 1.384)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	34.85	37.27	1.069 (0.965, 1.185)
Dextrorphan			
C_{max} (ng/mL)	2.54	2.38	0.938 (0.849, 1.037)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	21.47	21.80	1.016 (0.913, 1.129)

Note: Exponentiated LS means and CIs are from an ANOVA using natural log-transformed data.
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 16]

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について，デキストロメトルファン (未変化体)/デキストロルファン (代謝物) の比の平均値 (標準偏差) を表 2.7.6.5.4-10 に示す.

デキストロメトルファン/デキストロルファンの比の平均値は，C_{max} では 2 つの投与法で同程度であったが，$AUC_{0\text{-}inf}$ では S-877489 併用投与時でカクテル単独投与時よりも低かった．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のデキストロメトルファン/デキストロルファン比がいずれの投与法でも他の被験者と比較して非常に高い値を示した被験者が 5 例認められた．この 5 例の外れ値は他

の被験者の値と比べ，比の平均値に大きな影響を及ぼしていると考えられ，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値を算出したところ，2 つの投与法で同程度であった．遺伝子型判定の結果，外れ値を示した 5 例は CYP2D6 の poor metabolizer であった．

以上の結果から，S-877489 の併用投与は，デキストロメトルファンからデキストロルファンへの変換率に大きな影響を及ぼさないことが示唆された．

表 2.7.6.5.4-10　カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のデキストロメトルファン/デキストロルファン比の平均値 (標準偏差)

Dextromethorphan/dextrorphan	Treatment Regimen	
	Cocktail (N=30)	Cocktail + S-877489 (N=29)
	Mean (SD)	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	19.695 (45.933)	18.955 (43.024)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	34.326 (82.873)[a]	21.868 (47.523)[b]
	Geometric Mean	Geometric Mean
C_{max} (ng/mL)	0.959	1.252
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1.702	1.887

a　N=29.
b　N=28.
SD = standard deviation.

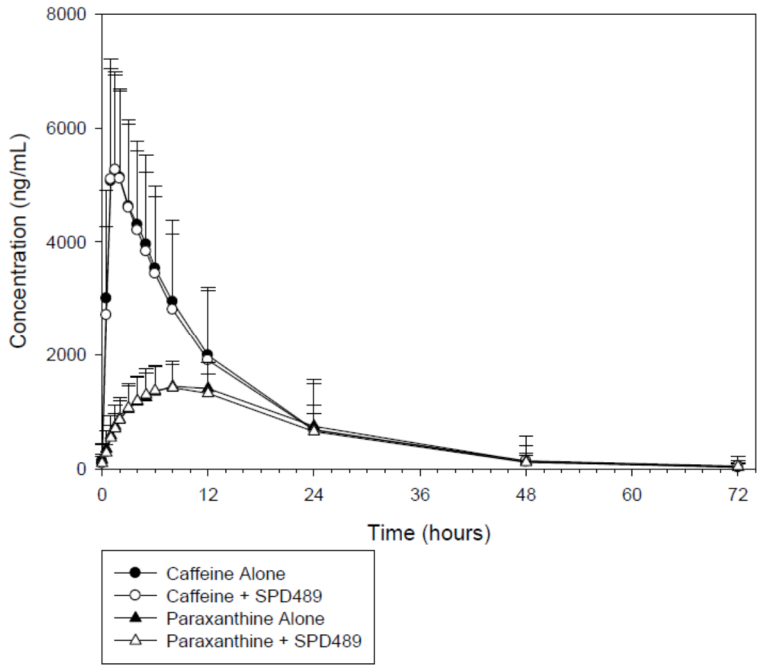
[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 17]

(D)　カフェイン及びパラキサンチン

カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時のカフェイン及びパラキサンチンについて，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.5.4-5 に，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較を表 2.7.6.5.4-11 に示す．

カフェイン及びパラキサンチンにおける C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり，S-877489 の併用投与はカフェイン及びパラキサンチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に影響を及ぼさないことが示された．また，$AUC_{0\text{-}last}$ でも同様であった．

図 2.7.6.5.4-5　カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時の平均 (標準偏差) 血漿中カフェイン及びパラキサンチン濃度-時間推移



SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Figure 17]

表 2.7.6.5.4-11　カフェイン及びパラキサンチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較

Analyte	Geometric LS Means		Cocktail + S-877489/ Cocktail (90% CI)
	Cocktail	Cocktail + S-877489	
Caffeine			
C_{max} (ng/mL)	5370	5246	0.977 (0.945, 1.010)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	56207	56688	1.009 (0.959, 1.060)
Paraxanthine			
C_{max} (ng/mL)	1520	1473	0.969 (0.924, 1.016)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	36380	35809	0.984 (0.910, 1.065)

Note: Exponentiated LS means and CIs are from an ANOVA using natural log-transformed data.
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 19]

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について，カフェイン (未変化体)/パラキサンチン (代謝物) の比の平均値 (標準偏差) を表 2.7.6.5.4-12 に示す.

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のカフェイン/パラキサンチンの比は 2 つの投与法で同程度であり，S-877489 の併用投与は，カフェインからパラキサンチンへの変換率に影響を及ぼさないことが示された．また，$AUC_{0\text{-}last}$ でも同様であった.

表 2.7.6.5.4-12　カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のカフェイン/パラキサンチンの比の平均値 (標準偏差)

Caffeine/paraxanthine	Treatment Regimen	
	Cocktail (N=30) Mean (SD)	Cocktail + S-877489 (N=29) Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	3.649 (1.101)	3.750 (1.702)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1.526 (0.390)[a]	1.630 (0.388)[b]

a　N=18.
b　N=26.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 20]

(E)　リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン

血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの濃度-時間推移は，健康成人を対象とした他の S-877489 単回投与薬物動態試験と同様の結果であった．

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

本治験に登録された被験者 30 例のうち 1 例 (被験者 ID [redacted]) を除く全ての被験者が治験実施計画書及び無作為割付けされたスケジュールに従い治験薬の投与を受けた．被験者 ID [redacted] は投与期 1 のカクテル単独投与後に治験を中止し，投与期 2 のカクテルと S-877489 の併用投与を受けなかった．

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.5.4-13 に示す．

重篤な TEAE，高度の TEAE 及び治験中止に至った TEAE はいずれの投与法でも認められなかった．

TEAE の発現率は，カクテル単独投与時 (60.0%) と比較して S-877489 併用投与時 (89.7%) で高かった．TEAE の発現件数もカクテル単独投与時 (27 件) と比較して S-877489 併用投与時 (77 件) で多かった．

いずれの投与法でも，全ての TEAE が治験責任医師により治験薬との関連あり (副作用) と判断された．

表 2.7.6.5.4-13　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

Category	Cocktail (N=30) n	(%)	m	Cocktail + S-877489 70 mg (N=29) n	(%)	m	Total (N=30) n	(%)	m
Any TEAEs	18	(60.0)	27	26	(89.7)	77	27	(90.0)	104
Any serious TEAEs		0			0			0	
TEAEs related to investigational product	18	(60.0)	27	26	(89.7)	77	27	(90.0)	104
TEAEs leading to study discontinuation		0			0			0	
Any severe TEAEs		0			0			0	

Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set for each treatment.
Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred. Subjects were counted once per category per treatment.
Treatment-emergent adverse events were defined as events that started or worsened on or after the date of the dose of investigational product, but no later than 72 hours following the dose of investigational product, within a period.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 21]

(C)　有害事象の一覧

全ての TEAE の一覧を表 2.7.6.5.4-14 に示す.

S-877489 併用投与時に 5 例以上で発現した TEAE は, 不眠症 (12 例, 41.4%), 傾眠 (10 例, 34.5%), 口内乾燥 (9 例, 31.0%), 血圧上昇 (8 例, 27.6%), 頻脈 (5 例, 17.2%) 及び浮動性めまい (5 例, 17.2%) であった. カクテル単独投与時に 5 例以上で発現した TEAE は, 傾眠 (13 例, 43.3%) であった.

傾眠及び浮動性めまいを除き, S-877489 併用投与時に高頻度で発現した TEAE は, いずれも S-877489 の既知の有害事象であった. 傾眠及び浮動性めまいの発現率はいずれの投与法でも同程度であり, S-877489 ではなくカクテル投与との関連が考えられた.

全ての TEAE の重症度は軽度であった.

表 2.7.6.5.4-14　全ての TEAE の一覧 (安全性解析対象集団)

System Organ Class / Preferred Term	Cocktail (N=30) n	(%)	m	Cocktail + S-877489 70 mg (N=29) n	(%)	m	Total (N=30) n	(%)	m
Any TEAEs	18	(60.0)	27	26	(89.7)	77	27	(90.0)	104
心臓障害		0		5	(17.2)	5	5	(16.7)	5
頻脈		0		5	(17.2)	5	5	(16.7)	5
胃腸障害	3	(10.0)	3	13	(44.8)	16	13	(43.3)	19
腹痛		0		2	(6.9)	2	2	(6.7)	2
口内乾燥		0		9	(31.0)	9	9	(30.0)	9
おくび	1	(3.3)	1		0		1	(3.3)	1
鼓腸		0		1	(3.4)	1	1	(3.3)	1
悪心	2	(6.7)	2	3	(10.3)	4	3	(10.0)	6
一般・全身障害および投与部位の状態		0		1	(3.4)	1	1	(3.3)	1
悪寒		0		1	(3.4)	1	1	(3.3)	1
臨床検査	2	(6.7)	2	8	(27.6)	8	8	(26.7)	10
血圧上昇	2	(6.7)	2	8	(27.6)	8	8	(26.7)	10
代謝および栄養障害		0		4	(13.8)	4	4	(13.3)	4
食欲減退		0		4	(13.8)	4	4	(13.3)	4

System Organ Class Preferred Term	Cocktail (N=30) n	(%)	m	Cocktail + S-877489 70 mg (N=29) n	(%)	m	Total (N=30) n	(%)	m
神経系障害	17	(56.7)	20	15	(51.7)	18	21	(70.0)	38
浮動性めまい	4	(13.3)	4	5	(17.2)	5	7	(23.3)	9
頭痛	2	(6.7)	2	2	(6.9)	2	3	(10.0)	4
感覚鈍麻		0		1	(3.4)	1	1	(3.3)	1
傾眠	13	(43.3)	13	10	(34.5)	10	16	(53.3)	23
振戦	1	(3.3)	1		0		1	(3.3)	1
精神障害	2	(6.7)	2	15	(51.7)	22	15	(50.0)	24
不安		0		3	(10.3)	3	3	(10.0)	3
抑うつ気分		0		3	(10.3)	3	3	(10.0)	3
多幸気分		0		4	(13.8)	4	4	(13.3)	4
不眠症	2	(6.7)	2	12	(41.4)	12	14	(46.7)	14
皮膚および皮下組織障害		0		1	(3.4)	1	1	(3.3)	1
冷汗		0		1	(3.4)	1	1	(3.3)	1
血管障害		0		2	(6.9)	2	2	(6.7)	2
末梢冷感		0		2	(6.9)	2	2	(6.7)	2

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set for each treatment.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term. Subjects were counted by the treatment 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 5.3.3.4-04 Table 22]

(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 (治験中止に至った有害事象)

治験中止に至った TEAE は認められなかった.

(F) 臨床検査

いずれの臨床検査項目でも，治験終了時のベースラインからの平均変化量は概ね小さく，臨床上問題となる変化は認められなかった．また，投与法間でも概ね同様であった．臨床的に重要と考えられる基準に該当した検査値は散発的に認められたが，その発現に明らかな傾向はなかった．TEAE として報告された検査所見はなかった.

(G) バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の治験薬投与 4，8 及び 12 時間後の平均値は，カクテル単独投与時と比較して S-877489 併用投与時で高かった．また，臨床的に重要と考えられる基準に該当した高値も治験薬投与 4，8 及び 12 時間後にカクテル単独投与時と比較して S-877489 併用投与時で高頻度に認められた．これは予測可能な結果であり，中枢刺激薬の使用経験がない健康成人に S-877489 70 mg を投与した，他の第 1 相試験のバイタルサインの結果と同様であった.

(H) 心電図

心拍数及び心電図のベースラインからの平均変化量は小さく，投与法間で明らかな違いはなかった．治験責任医師により，ベースライン後の心電図はいずれも臨床上問題はないと判断された．ベースライン後の QT 間隔 (実測値及び補正値) が 450 msec を超えた被験者はいなかった．

2.7.6.5.4.3 結論

- S-877489 は CYP1A2 基質の薬物動態に影響を及ぼさなかった．
- S-877489 は CYP2D6 基質の薬物動態に影響を及ぼさなかった．
- S-877489 の併用投与によりオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの C_{max} はわずかに低下し，S-877489 は，CYP2C19 の活性又はオメプラゾールの吸収のいずれかに影響を及ぼす可能性が示唆された．総曝露量 ($AUC_{0\text{-}inf}$) への影響は認められなかった．オメプラゾール (未変化体)/5-ヒドロキシオメプラゾール (代謝物) 比に変化はみられず，S-877489 の併用投与は，オメプラゾールから 5-ヒドロキシオメプラゾールへの変換率に影響を及ぼさなかった．
- S-877489 は CYP3A 基質の薬物動態に影響を及ぼさなかった．
- カクテル単独投与時及びカクテルと S-877489 70 mg 併用投与時の忍容性は概ね良好であった．重篤な TEAE 及び高度の TEAE は報告されなかった．TEAE の発現率は，カクテル単独投与時と比較して S-877489 併用投与時で高く，発現件数も多かった．しかしながら，報告された TEAE は S-877489 の既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな又は予測できない安全性所見はなかった．

2.7.6.6.1 国内プラセボ対照試験 (A3223)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.6.1.1 試験方法

表 2.7.6.6.1-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	[redacted]A3223
実施国	日本 (23 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，固定用量 (強制漸増)
目的	小児注意欠如・多動症 (ADHD) 患者を対象に，S-877489 の有効性，安全性，及び薬物動態を評価する． 【主要目的】 小児 ADHD 患者を対象に, ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) による医師の評価を指標として，S-877489 の各用量群 (30，50 及び 70 mg) のプラセボ群に対する優越性を検証し，S-877489 の有効性を評価する． 【副次目的】 1) 以下の副次評価項目を指標として，S-877489 の各用量群 (30，50 及び 70 mg) とプラセボ群を比較し，小児 ADHD 患者における S-877489 の有効性を評価する． • Conners 3 (保護者用) • 臨床全般改善度 (CGI-I) • 臨床全般重症度 (CGI-S) • Parent's global assessment (PGA) • 子どもの日常生活チェックリスト (QCD) 2) 有害事象・副作用の有無及び発現頻度を指標として，小児 ADHD 患者における S-877489 の安全性を評価する． 3) 小児 ADHD 患者における S-877489 及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を確認する．
治験デザイン	本治験は，多施設共同のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験であり，1～4 週間のスクリーニング期，4 週間の治療期 (二重盲検期)，1 週間の治療期 (単盲検期)，及び 1 週間の後観察期の 4 期 (計 7～10 週間) で構成した．ただし，長期投与試験に移行する被験者では，後観察期を除く 3 期 (計 6～9 週間) とした． 同意及びアセント取得後，適格性が確認された被験者を仮登録 (Visit 1) し，1～4 週間のスクリーニング期終了後，再び適格性を確認して本登録 (Visit 2) した．本登録された被験者を，ADHD RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上) 及び年齢 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) を因子とする最小化法により，S-877489 の各用量群 (30，50 及び 70 mg) 又はプラセボ群のいずれかに割付けた．症例数の割付け比率は 1：1：1：1 とした．割付け後，治療期 (二重盲検期) では二重盲検下で S-877489 又はプラセボを 1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した (Visit 2～6). S-877489 群の 4 週間の治療期 (二重盲検期) では，30 mg から投与を開始し，目標用量に到達するまで 1 週ごとに 20 mg ずつ強制増量した．目標用量に到達後，固定用量で投与した．プラセボ群はプラセボを治療期 (二重盲検期) の 4 週間投与した． 治療期 (二重盲検期) 終了後の治療期 (単盲検期) では，いずれの用量群も単盲検下でプラセボを 1 日 1 回朝に 1 週間経口投与した (Visit 6～7). 治療期 (単盲検期) 終了後，長期投与試験に移行する被験者を除き，1 週間の後

<table>
<tr><td></td><td>観察を行った．長期投与試験に移行する被験者は，治療期 (単盲検期) 終了後に移行した．
治験実施計画書に規定した各評価時に，ADHD RS-IV，Conners 3，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD を用いて有効性を評価した．また，各評価時に，診察，体重，血圧及び脈拍数の測定，心電図検査，臨床検査，コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 及び依存性調査票の結果から，有害事象の有無を確認し安全性を評価した．さらに，治療期開始 4 週後又は中止時に，S-877489 及び d-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した．</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>下記の全ての基準を満たす患者を選択した．

<table>
<tr><th>選択基準</th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1)　同意取得時に，6 歳以上 18 歳未満の男女外来患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>2)　自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者．なお，6 歳以上 13 歳未満の患者の場合，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．13 歳以上の患者の場合には，本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>3)　精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) の診断基準による主診断*が ADHD であり，ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者
• 314.01 混合して存在
• 314.00 不注意優勢に存在
• 314.01 多動・衝動優勢に存在
* 外来の状況で複数の診断が下されたとき，通院医療を受ける主な要因となる疾患</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>4)　Visit 2 の ADHD RS-IV 合計スコアが 28 点以上である患者</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>5)　年齢に応じた知能レベルを有する患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>6)　カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>7)　甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である患者．甲状腺機能異常に対する治療薬を使用し TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である場合は，用量を Visit 1 (仮登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者．</td><td></td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した．

<table>
<tr><th>除外基準</th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1)　重篤な*肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の合併症を有する患者
* 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号) のグレード 3 参考</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>2)　統合失調症スペクトラム障害や双極性障害などの精神疾患を有する患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>3)　パーソナリティ障害，知的能力障害がある患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>4)　素行症の患者．ただし，反抗挑発症の患者は除く</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>5)　痙攣 (熱性痙攣を除く) 又はチック症 (トウレット症を含む) の合併又は既往がある患者，あるいはトウレット症の家族歴がある患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>6)　体重が 15 kg 未満の患者, 又は高度やせ*と治験責任 (分担) 医師が判断した患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	* 「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」の高度やせ判定基準参考		
	7) 高度肥満*と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 * 「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」の高度肥満判定基準参考	○	○
	8) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者		○
	9) 高血圧症*の患者 * 「高血圧治療ガイドライン 2014」の小児の高血圧基準参考	○	
	10) Visit 1 の時点で心電図又は臨床検査値異常に対して医学的処置が施行されている患者．Visit 2 の時点で心電図又は臨床検査値異常に対して追加検査又は医学的処置が必要な患者．ただし，一過性又はアレルギー性疾患の異常と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は除く．	○	○
	11) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者．ただし，ADHD の治療目的で投与された場合は除く．	○	
	12) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 • 自殺企図の既往がある患者 • 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 • コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る．	○	○
	13) Visit 2 までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者		○
	14) Visit 1 (仮登録) から Visit 2 までの間に併用禁止薬/併用禁止療法及び併用制限薬/併用制限療法の規定を逸脱した患者		○
	15) 過去 6 ヵ月以内に，物質使用障害群が疑われた患者	○	
	16) 尿中薬物検査で陽性の患者	○	
	17) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者，あるいは授乳中の女性患者，並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者	○	
	18) Visit 1 (仮登録) までの 30 日間に他の治験薬が投与された患者	○	
	19) Visit 1 (仮登録) から Visit 7 (長期投与試験に移行しない場合は Visit 8) までの間に海外への渡航を予定している患者	○	○
	20) 過去に S-877489，lisdexamfetamine dimesylate，又はアンフェタミンが投与された患者	○	
	21) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加により不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者，治験薬の有効性又は安全性の評価が不適当な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者	○	○
目標症例数	目標症例数：76 例 (各群 19 例)		
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル プラセボカプセル		
投与方法	S-877489 群の 4 週間の治療期 (二重盲検期) では，二重盲検下で 30 mg から投与を開始し，目標用量 (30，50 又は 70 mg) に到達するまで 1 週ごとに 20 mg ずつ強制増量した．目標用量に到達後，固定用量で投与した．プラセボ群はプラセボを治療期 (二重盲検期) の 4 週間投与した．治療期 (単盲検期) では，いずれの用量群も単盲検下でプラセボを 1 週間投与した．被験者の安全性に問題があり，治験責任 (分担) 医師が治験を継続できないと判断した場合にはいつでも中止		

<table>
<tr><td></td><td>できるが，治験薬の減量及び休薬は不可とした.
治験薬の服薬カプセル数を下表に示す.

<table>
<tr><th rowspan="2">用量群</th><th colspan="3">治療期 (二重盲検期)</th><th>治療期 (単盲検期)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3～4 週目</th><th>5 週目</th></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ
1 カプセル</td><td>プラセボ
1 カプセル</td><td>プラセボ
1 カプセル</td><td>プラセボ
1 カプセル</td></tr>
<tr><td>30 mg 群</td><td>30 mg
1 カプセル</td><td>30 mg
1 カプセル</td><td>30 mg
1 カプセル</td><td>プラセボ
1 カプセル</td></tr>
<tr><td>50 mg 群</td><td>30 mg
1 カプセル</td><td>50 mg
1 カプセル</td><td>50 mg
1 カプセル</td><td>プラセボ
1 カプセル</td></tr>
<tr><td>70 mg 群</td><td>30 mg
1 カプセル</td><td>50 mg
1 カプセル</td><td>70 mg
1 カプセル</td><td>プラセボ
1 カプセル</td></tr>
</table>

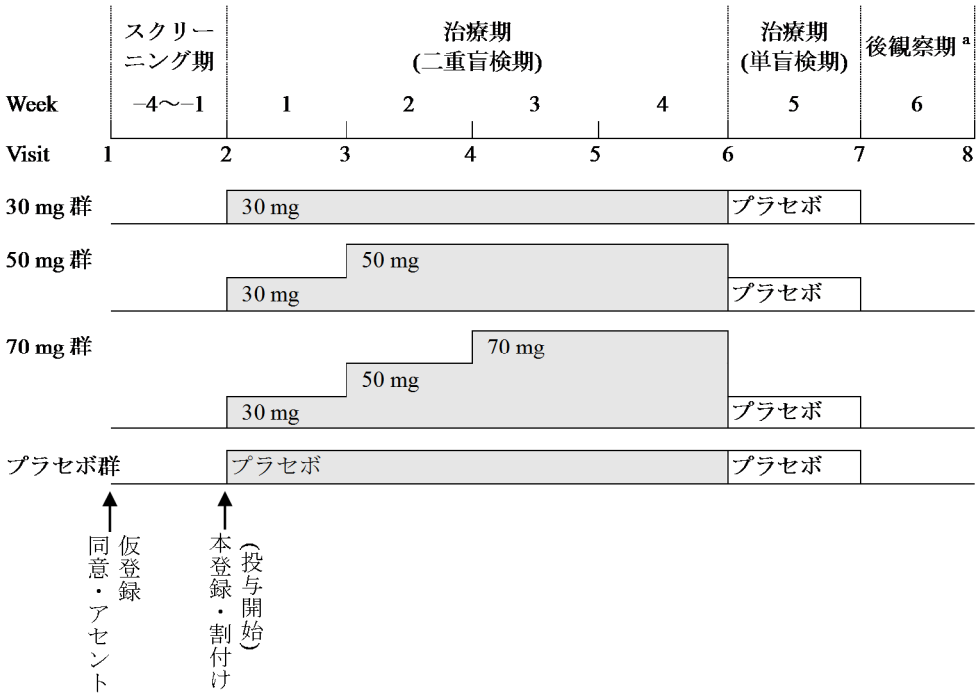
治験薬投与中に治験責任 (分担) 医師が，治験実施計画書に規定した投与中止基準に該当すると判断した場合は，速やかに投与を中止した.</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>5 週間 [治療期 (二重盲検期) 4 週間，治療期 (単盲検期) 1 週間]</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>【有効性評価項目】
• ADHD RS-IV
• Conners 3
• CGI-I
• CGI-S
• PGA
• QCD
【安全性評価項目】
• 有害事象・副作用の有無及び発現頻度
• 臨床検査値
• 体重，血圧及び脈拍数，心電図
• 依存性調査 (治療期用 D-2-A，後観察期用 D-2-B)
【薬物動態評価項目】
• S-877489 及び d-アンフェタミンの血漿中濃度</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性
(1) 主要評価項目 (ADHD RS-IV)
1) 主要解析
有効性の主要評価指標 [ADHD RS-IV 合計スコアの投与開始後 4 週 (Visit 6) のベースラインからの変化量] については，最大の解析対象集団 [modified intent-to-treat (m-ITT)] を対象とし，Visit 3～6 の各時点で得られた利用可能なデータを全て用い，ベースラインからの変化量を応答として，用量群，時点，用量群 × 時点交互作用を固定効果，ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコア (40 未満，40 以上)，年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) を共変量とする経時反復測定値の混合効果モデル (MMRM) をあてはめた．MMRM では誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった．MMRM の下で，投与開始後 4 週 (Visit 6) の ADHD RS-IV 合計スコア変化量について，各用量群とプラセボ群の対比較を行った．70 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較，及び 50 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較で構成される第 1 仮説族と，30 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較で構成される第 2 仮説族を考えた．検定の繰り返しによる多重性を調整するため，2 つの仮説族からなる serial gatekeeping 法を用いた.
具体的には，第 1 仮説族における 2 群間比較をそれぞれ両側有意水準 0.05 で行い，共に有意であった場合に限り，第 2 仮説族における 2 群間比較を両側有意水準 0.05 で行った.</td></tr>
</table>

	2) 副次解析 • 主要評価指標に対して，治験実施計画書適合集団 [per protocol set (PPS)] を対象に主要解析と同様の解析を行った. • 年齢区分別 [(6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満), (6 歳以上 13 歳未満, 13 歳以上 18 歳未満)], 又は性別 (女性, 男性) に, 主要評価項目の主要解析と同じモデル上で, 各用量群とプラセボ群の対比較を実施した. なお, 年齢区分別における共変量は, ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコア，年齢 (連続値) を用いた. • Last observation carried forward (LOCF) に基づいた最終評価時点での変化量を応答変数とし，ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコア及び年齢区分を共変量として組み入れた共分散分析モデルの下で, 各用量群とプラセボ群との対比較を行った．この解析に対しては多重性の調整を行った. • 各評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を応答変数として，主要評価項目の主要解析と同様の MMRM をあてはめた．このモデル上で，各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を行った．ADHD RS-IV 合計スコア変化量の調整平均値 (± 標準誤差) の推移図を投与群ごとに作成した. • 各評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアの観測値及びベースラインからの変化量について，投与群ごとに要約統計量を算出した. (2) 副次評価項目 1) ADHD RS-IV サブスケールスコア ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア (奇数項目の合計スコア) 又は多動性-衝動性サブスケールスコア (偶数項目の合計スコア) の各評価時点のベースラインからの変化量を応答変数として，主要評価項目の主要解析と同様の MMRM をあてはめた. 共変量は，各サブスケールのベースライン (連続値) 及び年齢区分を用いた．このモデル上で, 各評価時点の各用量群とプラセボ群の対比較を行った. 各評価時点の ADHD RS-IV の各サブスケールスコアの観測値及びベースラインからの変化量について，投与群ごとに要約統計量を算出した. 2) Conners 3 Conners 3 の症状スケールスコア及び不注意と多動性-衝動性の合計スコアの各評価時点のベースラインからの変化量をそれぞれ応答変数として, 主要解析と同様の MMRM をあてはめた．共変量は，各症状スケールスコア及び不注意と多動性-衝動性の合計スコアのベースライン値 (連続値) 及び年齢区分を用いた. このモデル上で, 各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を行った. 各評価時点の各症状スケールスコア及び不注意と多動性-衝動性の合計スコアの観測値及びベースラインからの変化量について, 投与群ごとに要約統計量を算出した. 3) CGI-I 各評価時点の CGI-I の各判定を投与群別に集計し, 各投与群の改善例数と改善率を求めた．改善率は「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合と定義した. 各用量群とプラセボ群の改善率の対比較を Fisher's exact test により実施した．CGI-I 判定の分布について各用量群とプラセボ群の対比較を Wilcoxon 順位和検定により行った. 4) CGI-S 各評価時点の CGI-S の各判定を投与群別に要約し，各投与群の「正常」又は「ほとんど異常なし」(「正常/ほとんど異常なし」, Normal/borderline mentally ill) である例数とその割合を求めた．また，各用量群とプラセボ群における「正常/ほとんど異常なし」の割合の対比較を Fisher's exact test により実施した. 5) PGA

	各評価時点の PGA の各判定を投与群別に要約し，各投与群の改善例数と改善率を求めた．改善率は「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合と定義した. 各用量群とプラセボ群の改善率の対比較を Fisher's exact test により実施した. 6) QCD 各評価時点における QCD の各サブカテゴリー合計スコア (早朝/登校前, 学校, 放課後，夕方，夜，全体の行動) のベースラインからの変化量を応答変数として，主要評価項目の主要解析と同様の MMRM をあてはめた．共変量のベースライン値は, QCD 合計スコアのベースライン値 (連続値) 及び年齢区分を用いた. このモデル上で, 各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を行った．QCD の各サブカテゴリー合計評点の各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量について，投与群ごとに要約統計量を算出した. 安全性 (1) 有害事象 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 17.1 による器官別大分類 (SOC) と基本語 (PT) で分類した. 症例報告書で報告された有害事象のうち，治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象 (TEAE) とし，安全性の解析に用いた. 投与群ごとに，TEAE の発現例数と発現件数を計数し，発現率とその 95%信頼区間を算出した．発現率は，解析対象例に占める発現例の割合とし，発現率の信頼区間には Clopper-Pearson 法を用いた．また，Fisher's exact test を用いて各用量群とプラセボ群間の発現率を比較した. TEAE の要約と同様に, 死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，高度の TEAE，投与中止に至った TEAE，及び治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE (副作用) についても解析を行った. SOC と PT による TEAE の要約について，有害事象が発現した被験者数とその割合を投与群ごとに示した．さらに，重症度別，転帰別，発現時期別に要約した．治験薬の初回投与前に出現した有害事象を含めて，全ての有害事象を一覧表に示した. (2) 臨床検査値，体重，バイタルサイン，心電図 定量値で観測される検査項目について，投与群ごとに各評価時点での観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．ベースラインは割付け前に得られた最終の値と定義した．心電図のベースラインは Visit 2 時点の観測値とし，報告された 3 回の測定値の平均値を用いた．定性値で観測される尿検査の項目については，投与群ごとに各評価時点での各カテゴリー別の被験者数とその割合を求めた. 体重について，最終評価時の値がベースラインと比べて「7%以上の増加」,「7%以上の減少」,「その他」であった被験者の割合を算出した. 心電図の QTcF について，いずれかの評価時点で，各カテゴリー (測定値が 430 msec 超, 500 msec 超. ベースラインからの増加が 30 msec 超, 60 msec 超) に該当した被験者数とその割合を投与群ごとに求めた．また，心電図の異常の有無については，投与群ごとに，ベースラインと最終評価時に対するシフトテーブルを作成した. (3) 依存性調査 投与群ごとに，各評価時点での依存性調査票の各項目における各カテゴリーの例数及び割合を算出した. 薬物動態 S-877489 及び*d*-アンフェタミンの血漿中濃度データを直前投与からの経過時間に対してグラフ化し，薬物動態を確認した.
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.6.1-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.1-2 に示す.

図 2.7.6.6.1-1　治験デザイン



a　国内長期試験 (A3231) に移行しない被験者のみ実施.

表 2.7.6.6.1-2　実施スケジュール

	スクリーニング期		治療期 (二重盲検期)					治療期 (単盲検期)		後観察期 [a]
Visit	1	2	3	4	5	6	中止時 [f]	7	中止時 [f]	8
Week	−4~−1	0	1	2	3	4	-	5		-
同意/アセント取得	X									
被験者背景・病歴確認	X									
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X									
体重	X	X	X	X	X	X	X			
C-SSRS[b]	X	X	X	X	X	X	X			
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X[c]	X			
心電図		X				X[c]	X			
臨床検査	X					X	X			
甲状腺機能検査	X									
妊娠検査	X[d]	X[e]								
尿中薬物検査	X									
有害事象，併用治療	X									
適格性確認・登録	X	X								
治験薬割付け		X								
治験薬処方		X	X	X	X	X				
ADHD RS-IV	X	X	X	X	X	X	X			
Conners 3		X			X	X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X			
CGI-S		X	X	X	X	X	X			
PGA			X	X	X	X	X			
QCD		X	X	X	X	X	X			
依存性調査票 D-2-A				X		X	X	X	X	
依存性調査票 D-2-B										X
血漿中薬物濃度測定						X	X			

a　長期投与試験に移行しない症例のみ実施.
b　Visit 1 ではベースライン評価，Visit 2 以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.
c　可能な限り午前中に実施する.
d　初潮後の女性患者のみ実施.
e　適宜実施.
f　可能な限り治療期中止時の評価を実施し，後観察期に移行する.
ADHD RS-IV = 注意欠如・多動症評価スケール，C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，CGI-I = 臨床全般改善度，CGI-S = 臨床全般重症度，PGA = parent's global assessment，QCD = 子どもの日常生活チェックリスト.

2.7.6.6.1.2 試験成績

(1)　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.1-3 に示す.

スクリーニング期登録例は 103 例であり，そのうち 76 例が治療期に移行し，治験薬を投与された．治療期 (二重盲検期) 移行例のうち有害事象のために 3 例が，不適格及び効果不十分のためそれぞれ 1 例が中止となり，71 例が治療期 (二重盲検期) を完了した．治療期 (二重盲検期) を完了した 71 例全例が治療期 (単盲検期) を完了した.

治療期 (二重盲検期) に有害事象のため中止した 3 例は 2 例が 70 mg 群及び 1 例が 50 mg 群であり，不適格及び効果不十分で中止した各 1 例はそれぞれ 70 mg 群及び 30 mg 群であった.

表 2.7.6.6.1-3 患者の内訳

			Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
Treatment period (double-blind period)	Completed		19 (100.0)	18 (94.7)	17 (94.4)	17 (85.0)
	Withdrawn		0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (15.0)
	Reason for withdrawal	Ineligible	0	0	0	1 (5.0)
		Lost to follow up	0	0	0	0
		Withdrawal by subject or representative	0	0	0	0
		Adverse event	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
		Lack of efficacy	0	1 (5.3)	0	0
		Other	0	0	0	0
Treatment period (single-blind period)	Enrolled		19 (100.0)	18 (94.7)	17 (94.4)	17 (85.0)
	Completed		19 (100.0)	18 (94.7)	17 (94.4)	17 (85.0)
	Withdrawn		0	0	0	0
	Reason for withdrawal	Ineligible	0	0	0	0
		Lost to follow up	0	0	0	0
		Withdrawal by subject or representative	0	0	0	0
		Adverse event	0	0	0	0
		Lack of efficacy	0	0	0	0
		Other	0	0	0	0
Enrolled in A3231			19 (100.0)	18 (94.7)	16 (88.9)	16 (80.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 10-1]

(2) 解析対象集団

(A) 有効性の解析対象集団

m-ITT 及び PPS を有効性の解析対象集団とした.

m-ITT は，全ての無作為化された被験者から，重大な GCP 不遵守例 (文書同意が未取得の症例，治験審査委員会の審議がなされなかった施設，又は契約が締結されていない施設の症例等)，未投与例及び未観測例 (有効性の主要な評価項目である ADHD RS-IV のベースライン値が得られていない，又は治験薬投与開始から Visit 6 までの間で ADHD RS-IV が全く評価されていない症例) を除いた集団とした．また，PPS は，m-ITT に含まれ，不適格例 (治験実施計画書の適格基準に違反した症例，除外基準に抵触した症例等)，処置違反例 (併用薬・併用療法，割付け，評価方法に関する違反に該当した症例等)，処置不遵守例 (治療期の治験薬の服薬率が 80%未満又は 120%超の症例等)，及び経過観察不充足例 (Visit 6 までに本治験から脱落した症例等) を除いた集団とした.

治療期 (二重盲検期) 移行例は 76 例であった．治療期 (二重盲検期) 移行例 76 例全例が m-ITT であった．PPS は，m-ITT から 9 例 (処置不遵守例 4 例，不適格例 2 例，処置違反例 2 例，経過観察不充足例 1 例) を除いた 67 例であった．PPS の採用率の投与群間で統計学的有意差は認められなかった.

(B)　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，全ての無作為化された被験者から，重大な GCP 不遵守例，未投与例，未観測例 (治験薬投与後の安全性に関するデータが全くない症例) を除いた集団とし，治験薬が投与された 76 例全例であった.

(3)　患者背景因子

m-ITT の患者背景を表 2.7.6.6.1-4 に示す.

投与群間で既往歴及び ADHD の病型で偏りが認められたが，その他の背景因子では偏りは認められなかった (有意水準 0.15).

性別はいずれの投与群でも女性より男性が多く，各投与群で男性が 72.2～90.0%であった．年齢の平均値 (範囲) は, 9.9～10.1 歳 (6～17 歳) であった. ADHD の病型はプラセボ群及び 50 mg 群では混合型が多く (それぞれ 73.7%及び 72.2%), 30 mg 群及び 70 mg 群では混合型と不注意優勢型がほぼ同程度 (30 mg 群：52.6%及び 47.4%，70 mg 群：55.0%及び 45.0%) であり，多動性-衝動性優勢型はプラセボ群の 2 例のみであった．ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインの平均値 (範囲) は，各投与群で 37.1～38.1 (28～54) であった.

表 2.7.6.6.1-4　患者背景因子 (m-ITT)

		Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	P-value[a]
性別	男	16 (84.2)	16 (84.2)	13 (72.2)	18 (90.0)	Pe=0.5576
	女	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (27.8)	2 (10.0)	
年齢 (歳)	>=6 to <10	9 (47.4)	9 (47.4)	9 (50.0)	9 (45.0)	
	>=10 to <13	7 (36.8)	6 (31.6)	5 (27.8)	7 (35.0)	
	>=13 to <18	3 (15.8)	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (20.0)	
	n	19	19	18	20	Pa=0.9963
	Mean	9.9	10.1	10.0	10.1	
	SD	2.7	3.1	2.9	2.5	
	Min	6	6	6	6	
	Median	10.0	10.0	9.5	10.0	
	Max	15	17	17	15	
身長 (cm)	n	19	19	18	20	Pa=0.8183
	Mean	138.2	139.2	135.0	138.9	
	SD	15.5	17.4	13.5	13.7	
	Min	118	111	108	115	
	Median	132.8	135.5	134.0	139.4	
	Max	169	174	158	170	

		Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)	P-value[a]
体重 (kg)	<15	0	0	0	0	
	>=15 to <25	5 (26.3)	4 (21.1)	4 (22.2)	3 (15.0)	
	>=25 to <35	7 (36.8)	4 (21.1)	9 (50.0)	10 (50.0)	
	>=35 to <45	2 (10.5)	6 (31.6)	2 (11.1)	2 (10.0)	
	>=45 to <55	4 (21.1)	3 (15.8)	2 (11.1)	4 (20.0)	
	>=55 to <65	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)	
	>=65	0	1 (5.3)	0	0	
	n	19	19	18	20	Pa=0.6416
	Mean	34.9	38.5	33.1	35.8	
	SD	12.3	15.9	11.2	11.7	
	Min	21	18	20	19	
	Median	30.6	38.5	29.6	33.3	
	Max	60	84	60	64	
人種	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	---
	Asian	19 (100.0)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	
	Black or African American	0	0	0	0	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	
	White	0	0	0	0	
民族	Hispanic or Latino	0	0	0	0	---
	Not Hispanic or Latino	19 (100.0)	19 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	
既往歴	Yes	8 (42.1)	2 (10.5)	5 (27.8)	3 (15.0)	Pe=0.1091
	No	11 (57.9)	17 (89.5)	13 (72.2)	17 (85.0)	
合併症	Yes	14 (73.7)	14 (73.7)	12 (66.7)	17 (85.0)	Pe=0.6216
	No	5 (26.3)	5 (26.3)	6 (33.3)	3 (15.0)	
前治療薬	Yes	6 (31.6)	7 (36.8)	6 (33.3)	5 (25.0)	Pe=0.9024
	No	13 (68.4)	12 (63.2)	12 (66.7)	15 (75.0)	
前治療法	Yes	3 (15.8)	4 (21.1)	3 (16.7)	4 (20.0)	Pe=1.0000
	No	16 (84.2)	15 (78.9)	15 (83.3)	16 (80.0)	
ADHD の病型	Combined subtype	14 (73.7)	10 (52.6)	13 (72.2)	11 (55.0)	Pe=0.1217
	Predominately inattentive	3 (15.8)	9 (47.4)	5 (27.8)	9 (45.0)	
	Predominately hyperactive-impulsive	2 (10.5)	0	0	0	
ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン	<40	12 (63.2)	12 (63.2)	12 (66.7)	12 (60.0)	
	>=40	7 (36.8)	7 (36.8)	6 (33.3)	8 (40.0)	
	n	19	19	18	20	Pa=0.9610
	Mean	37.9	38.1	37.1	37.2	
	SD	7.4	6.7	6.9	7.8	
	Min	28	30	28	28	
	Median	36.0	37.0	35.5	35.0	
	Max	50	53	49	54	

a Pa, One-way analysis of variance; Pe, Fisher's exact test.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-3]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (ADHD RS-IV 合計スコア)

m-ITT を解析対象集団とした ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-5 に，その推移 (調整平均値 ± 標準誤差) を図 2.7.6.6.1-2 に示す.

主要評価項目である，投与開始後 4 週 (Visit 6) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，30 mg 群で−16.38 (2.24)，50 mg 群で−18.10 (2.35)，70 mg 群で−16.47 (2.29) であり，全ての用量群で，プラセボ群 [−2.78 (2.25)] と比較して統計学的に有意な改善が認められた (全ての用量群で P < 0.0001). また，ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は，30 mg 群で−13.61，50 mg 群で−15.32，70 mg 群で−13.69 であり，50 mg 群で若干大きく，30 mg 群と 70 mg 群ではほぼ同程度であった．また，投与開始後 1 週～3 週のいずれの評価時点でも，全ての用量群で，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた．PPS でも m-ITT とほぼ同様の結果であった.

また，LOCF 法で欠測補完した場合の結果は欠測補完をしない MMRM による解析結果と同様であった.

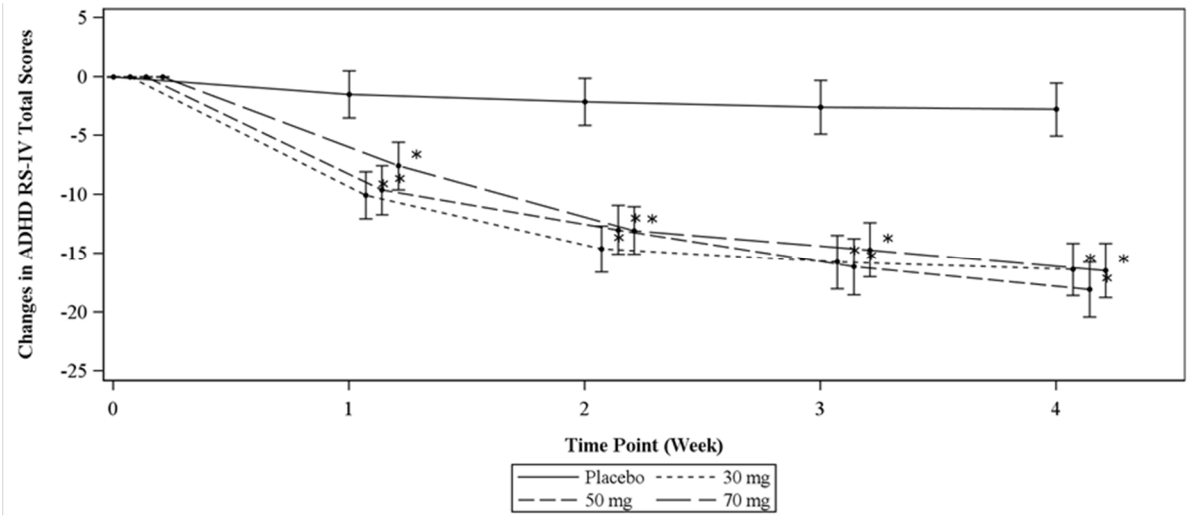
表 2.7.6.6.1-5　ADHD RS-IV の合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value[a]
1	Placebo			19	35.95 (8.71)	-1.51 (2.01)		
	30 mg			19	27.58 (11.51)	-10.06 (1.99)	-8.54 [-14.01, -3.08]	0.0027
	50 mg			18	27.00 (9.36)	-9.62 (2.06)	-8.11 [-13.66, -2.56]	0.0048
	70 mg			18	29.89 (12.16)	-7.55 (2.02)	-6.03 [-11.59, -0.48]	0.0337
2	Placebo			18	35.83 (9.59)	-2.12 (2.01)		
	30 mg			19	23.00 (11.45)	-14.64 (1.98)	-12.52 [-17.97, -7.07]	<0.0001
	50 mg			17	22.47 (5.44)	-12.99 (2.07)	-10.86 [-16.43, -5.30]	0.0002
	70 mg			18	24.39 (12.50)	-13.05 (2.02)	-10.93 [-16.47, -5.39]	0.0002
3	Placebo			19	34.89 (10.58)	-2.57 (2.28)		
	30 mg			19	21.89 (11.75)	-15.74 (2.27)	-13.18 [-19.44, -6.91]	<0.0001
	50 mg			17	19.35 (8.57)	-16.16 (2.38)	-13.59 [-20.01, -7.18]	<0.0001
	70 mg			18	22.72 (13.01)	-14.71 (2.31)	-12.15 [-18.51, -5.78]	0.0003
4	Placebo	19	37.95 (7.40)	19	34.68 (10.73)	-2.78 (2.25)		
	30 mg	19	38.05 (6.74)	18	19.78 (9.74)	-16.38 (2.24)	-13.61 [-19.80, -7.42]	<0.0001
	50 mg	18	37.06 (6.94)	17	17.41 (9.04)	-18.10 (2.35)	-15.32 [-21.65, -9.00]	<0.0001
	70 mg	20	37.15 (7.80)	17	20.47 (13.15)	-16.47 (2.29)	-13.69 [-19.98, -7.40]	<0.0001

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (>=6 to <10, >=10 to <13, >=13 to <18).
Covariance Structure: Unstructured.
a　Multiple comparison, Serial gatekeeping procedure for P-value at Week 4.
At first, 70 mg vs Placebo and 50 mg vs Placebo are compared under significance level 0.05, respectively. Next, only if they are significant, then 30 mg vs Placebo is compared under significance level 0.05.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-5]

図 2.7.6.6.1-2　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (MMRM) (m-ITT)



MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (>=6 to <10, >=10 to <13, >=13 to <18).
Covariance Structure: Unstructured.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; MMRM = mixed-effects model repeated measures.
[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Figure 11-2]

(B)　副次評価項目

(a)　ADHD RS-IV サブスケールスコア

ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア

m-ITT における，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの各評価時点のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-6 に示す.

ADHD RS-IV の不注意サブスケールスコアは，全ての用量群で経時的に減少し，いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた.

表 2.7.6.6.1-6　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
1	Placebo			19	19.68 (5.48)	-0.62 (1.10)		
	30 mg			19	17.74 (6.45)	-4.78 (1.07)	-4.16 [-7.20, -1.12]	0.0080
	50 mg			18	16.22 (5.52)	-6.16 (1.10)	-5.53 [-8.61, -2.46]	0.0006
	70 mg			18	18.44 (6.54)	-4.81 (1.11)	-4.19 [-7.32, -1.06]	0.0095
2	Placebo			18	20.17 (5.11)	-0.58 (1.11)		
	30 mg			19	15.21 (5.95)	-7.31 (1.08)	-6.73 [-9.79, -3.67]	<0.0001
	50 mg			17	14.00 (4.54)	-7.90 (1.12)	-7.32 [-10.44, -4.21]	<0.0001
	70 mg			18	15.50 (6.93)	-7.76 (1.12)	-7.18 [-10.33, -4.03]	<0.0001

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
3	Placebo			19	19.79 (5.23)	-0.52 (1.27)		
	30 mg			19	14.42 (6.50)	-8.10 (1.24)	-7.58 [-11.10, -4.06]	<0.0001
	50 mg			17	11.41 (4.81)	-10.49 (1.30)	-9.97 [-13.57, -6.37]	<0.0001
	70 mg			18	15.00 (6.89)	-8.26 (1.29)	-7.74 [-11.36, -4.12]	<0.0001
4	Placebo	19	20.47 (4.93)	19	19.74 (5.17)	-0.57 (1.25)		
	30 mg	19	22.68 (3.74)	18	13.83 (5.96)	-8.26 (1.23)	-7.69 [-11.17, -4.22]	<0.0001
	50 mg	18	22.56 (3.05)	17	10.71 (5.13)	-11.23 (1.28)	-10.66 [-14.20, -7.12]	<0.0001
	70 mg	20	23.40 (2.95)	17	13.53 (7.20)	-9.62 (1.27)	-9.05 [-12.61, -5.48]	<0.0001

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline ADHD RS-IV Inattention Subscale Score, Age Category (>=6 to <10, >=10 to <13, >=13 to <18).
Covariance Structure: Unstructured.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-6]

ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

m-ITT における，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの各評価時点のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-7 に示す.

ADHD RS-IV の多動性-衝動性サブスケールスコアは，全ての用量群で経時的に減少した. ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較では, 70 mg 群の投与開始後 1 週を除き，統計学的に有意な改善が認められた.

表 2.7.6.6.1-7　ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
1	Placebo			19	16.26 (6.97)	-0.58 (1.05)		
	30 mg			19	9.84 (6.71)	-5.29 (1.04)	-4.72 [-7.61, -1.82]	0.0018
	50 mg			18	10.78 (5.55)	-3.61 (1.08)	-3.03 [-6.00, -0.06]	0.0457
	70 mg			18	11.44 (6.86)	-2.99 (1.08)	-2.41 [-5.38, 0.56]	0.1099
2	Placebo			18	15.67 (7.66)	-1.27 (1.09)		
	30 mg			19	7.79 (6.79)	-7.34 (1.07)	-6.07 [-9.08, -3.06]	0.0001
	50 mg			17	8.47 (3.39)	-5.24 (1.13)	-3.96 [-7.06, -0.87]	0.0129
	70 mg			18	8.89 (6.79)	-5.54 (1.12)	-4.27 [-7.35, -1.19]	0.0074
3	Placebo			19	15.11 (7.40)	-1.73 (1.26)		
	30 mg			19	7.47 (6.54)	-7.66 (1.25)	-5.93 [-9.43, -2.42]	0.0013
	50 mg			17	7.94 (4.84)	-5.80 (1.32)	-4.07 [-7.69, -0.45]	0.0280
	70 mg			18	7.72 (7.14)	-6.71 (1.30)	-4.97 [-8.56, -1.39]	0.0072

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
4	Placebo	19	17.47 (6.44)	19	14.95 (7.58)	-1.89 (1.21)		
	30 mg	19	15.37 (6.16)	18	5.94 (5.15)	-8.14 (1.21)	-6.25 [-9.64, -2.86]	0.0005
	50 mg	18	14.50 (6.02)	17	6.71 (4.44)	-7.02 (1.27)	-5.13 [-8.62, -1.65]	0.0046
	70 mg	20	13.75 (6.58)	17	6.94 (6.93)	-7.10 (1.26)	-5.21 [-8.68, -1.74]	0.0038

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline ADHD RS-IV Hyperactivity-Impulsivity Subscale Score, Age Category (>=6 to <10, >=10 to <13, >=13 to <18).
Covariance Structure: Unstructured.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-7]

(b) Conners 3

m-ITT における，投与開始後 3 週及び 4 週の各症状スケールスコア及び不注意と多動性-衝動性の合計スコアについて，ベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-8 に示す．

素行障害 (Conduct Disorder) の症状スケールスコアについては，投与開始後 3 週及び 4 週のいずれの評価時点のどの用量群でも有意差は認められなかったが，他の症状スケールスコア及び不注意と多動性-衝動性の合計スコアでは，いずれの評価時点でも，全ての用量群で統計学的に有意な改善が認められた．

表 2.7.6.6.1-8 投与開始後 3 週及び 4 週の Conners 3 の各症状スケールスコア及び不注意と多動性-衝動性の合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
Inattention								
3	Placebo			19	17.42 (7.51)	-0.67 (1.25)		
	30 mg			19	15.32 (6.94)	-4.86 (1.20)	-4.19 [-7.58, -0.80]	0.0161
	50 mg			17	16.06 (6.64)	-5.70 (1.28)	-5.04 [-8.61, -1.47]	0.0064
	70 mg			18	16.72 (7.91)	-4.49 (1.24)	-3.82 [-7.32, -0.33]	0.0325
4	Placebo	19	18.05 (6.06)	19	16.79 (7.98)	-1.30 (1.37)		
	30 mg	19	20.53 (6.45)	18	14.33 (7.13)	-5.15 (1.34)	-3.85 [-7.63, -0.07]	0.0458
	50 mg	18	22.67 (5.65)	17	14.35 (6.86)	-7.41 (1.42)	-6.11 [-10.06, -2.16]	0.0030
	70 mg	20	21.80 (5.97)	17	14.94 (8.35)	-5.68 (1.39)	-4.38 [-8.26, -0.50]	0.0276
Hyperactivity-Impulsivity								
3	Placebo			19	16.79 (9.98)	-0.76 (1.46)		
	30 mg			19	10.26 (8.31)	-7.24 (1.44)	-6.48 [-10.49, -2.47]	0.0020
	50 mg			17	11.71 (8.14)	-5.57 (1.52)	-4.81 [-8.94, -0.67]	0.0233
	70 mg			18	10.94 (7.26)	-6.28 (1.49)	-5.52 [-9.59, -1.44]	0.0087

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
4	Placebo	19	18.37 (9.85)	19	16.32 (10.57)	-1.23 (1.41)		
	30 mg	19	18.26 (6.67)	18	9.22 (6.84)	-7.29 (1.41)	-6.05 [-9.95, -2.15]	0.0029
	50 mg	18	18.28 (8.14)	17	9.94 (7.22)	-7.33 (1.47)	-6.10 [-10.10, -2.09]	0.0034
	70 mg	20	17.25 (8.60)	17	10.06 (7.07)	-6.80 (1.45)	-5.57 [-9.53, -1.60]	0.0066
Oppositional Defiant Disorder								
3	Placebo			19	10.95 (7.00)	0.52 (0.91)		
	30 mg			19	8.74 (6.19)	-3.31 (0.91)	-3.83 [-6.36, -1.30]	0.0036
	50 mg			17	9.18 (5.90)	-2.83 (0.95)	-3.35 [-5.96, -0.75]	0.0125
	70 mg			18	7.06 (4.72)	-2.31 (0.94)	-2.83 [-5.39, -0.28]	0.0303
4	Placebo	19	10.58 (6.27)	19	10.58 (7.03)	0.15 (1.06)		
	30 mg	19	12.89 (6.96)	18	8.28 (5.85)	-2.97 (1.07)	-3.12 [-6.10, -0.14]	0.0407
	50 mg	18	13.28 (6.11)	17	8.59 (6.88)	-3.42 (1.11)	-3.57 [-6.63, -0.52]	0.0225
	70 mg	20	8.80 (6.29)	17	6.06 (4.99)	-3.11 (1.11)	-3.26 [-6.28, -0.25]	0.0343
Conduct Disorder								
3	Placebo			19	5.26 (4.21)	-0.34 (0.84)		
	30 mg			19	5.11 (6.81)	-1.83 (0.84)	-1.49 [-3.83, 0.86]	0.2101
	50 mg			17	4.00 (3.87)	-2.61 (0.88)	-2.27 [-4.67, 0.13]	0.0637
	70 mg			18	3.72 (3.86)	-2.22 (0.85)	-1.88 [-4.23, 0.48]	0.1160
4	Placebo	19	5.32 (3.94)	19	4.26 (3.77)	-1.34 (0.83)		
	30 mg	19	7.47 (6.12)	18	4.56 (5.35)	-1.50 (0.83)	-0.16 [-2.49, 2.17]	0.8930
	50 mg	18	7.39 (4.73)	17	3.88 (3.92)	-2.73 (0.86)	-1.39 [-3.76, 0.99]	0.2470
	70 mg	20	5.45 (5.25)	17	2.71 (2.78)	-3.44 (0.85)	-2.10 [-4.44, 0.25]	0.0788
Inattention plus Hyperactivity-Impulsivity								
3	Placebo			19	34.21 (14.48)	-1.22 (2.46)		
	30 mg			19	25.58 (13.82)	-12.02 (2.39)	-10.80 [-17.47, -4.12]	0.0019
	50 mg			17	27.76 (13.03)	-11.27 (2.51)	-10.05 [-16.97, -3.13]	0.0051
	70 mg			18	27.67 (14.34)	-10.72 (2.45)	-9.50 [-16.30, -2.70]	0.0069
4	Placebo	19	36.42 (11.70)	19	33.11 (15.51)	-2.33 (2.63)		
	30 mg	19	38.79 (9.28)	18	23.56 (12.53)	-12.29 (2.59)	-9.96 [-17.18, -2.74]	0.0076
	50 mg	18	40.94 (12.36)	17	24.29 (13.04)	-14.74 (2.71)	-12.41 [-19.87, -4.96]	0.0015
	70 mg	20	39.05 (13.09)	17	25.00 (14.78)	-12.36 (2.66)	-10.04 [-17.39, -2.68]	0.0082

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Each Baseline Conners 3 Subscale Score, Age Category (>=6 to <10, >=10 to <13, >=13 to <18).
Covariance Structure: Unstructured.
LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.
[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.3.1.1，Table 14.2.3.2.1，Table 14.2.3.3.1，Table 14.2.3.4.1，Table 14.2.3.5.1]

(c) CGI-I

m-ITT における，各評価時点の CGI-I の改善率（「著明改善」及び「中等度改善」と判断された被験者の解析対象集団に占める割合）を表 2.7.6.6.1-9 に示す.

CGI-I の改善率は，50 mg 群の投与開始後 4 週でのみ投与開始後 3 週に比べ減少したが，これ以外は，全ての用量群で改善率が経時的に上昇した. 最終評価時では，30 mg 群で 57.9% (11/19 例), 50 mg 群で 66.7% (12/18 例), 70 mg 群で 60.0% (12/20 例), 及びプラセボ群で 10.5% (2/19 例) であった．プラセボ群との比較では，投与開始後 1 週の 50 mg 群及び 70 mg 群並びに投与開始後 2 週の 70 mg 群では有意差が認められなかったが，他の評価時点では全て

の用量群で統計学的に有意な改善が認められた.

表 2.7.6.6.1-9　CGI-I の改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Observed Value n	Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval][a]	P-value[b]
1	Placebo	19	2 (10.5)		
	30 mg	19	9 (47.4)	36.84 [2.69, 64.99]	0.0293
	50 mg	18	7 (38.9)	28.36 [-5.19, 55.18]	0.0625
	70 mg	18	4 (22.2)	11.70 [-21.13, 41.13]	0.4048
2	Placebo	18	1 (5.6)		
	30 mg	19	10 (52.6)	47.08 [17.48, 72.49]	0.0030
	50 mg	17	10 (58.8)	53.27 [19.63, 77.18]	0.0009
	70 mg	18	6 (33.3)	27.78 [-7.56, 58.36]	0.0877
3	Placebo	19	2 (10.5)		
	30 mg	19	11 (57.9)	47.37 [13.80, 73.19]	0.0051
	50 mg	17	13 (76.5)	65.94 [34.64, 86.28]	0.0001
	70 mg	18	9 (50.0)	39.47 [5.95, 65.30]	0.0128
4	Placebo	19	2 (10.5)		
	30 mg	18	11 (61.1)	50.58 [17.57, 74.66]	0.0019
	50 mg	17	12 (70.6)	60.06 [27.95, 82.19]	0.0004
	70 mg	17	12 (70.6)	60.06 [27.95, 82.19]	0.0004
Last observation	Placebo	19	2 (10.5)		
	30 mg	19	11 (57.9)	47.37 [13.80, 73.19]	0.0051
	50 mg	18	12 (66.7)	56.14 [23.61, 79.01]	0.0006
	70 mg	20	12 (60.0)	49.47 [20.31, 73.94]	0.0022

Improvement is defined as CGI-I score of 1 (Very much improved) or 2 (Much improved).
a　Exact unconditional confidence interval.
b　Fisher's exact test.
CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-8]

(d)　CGI-S

m-ITT において，各評価時点の CGI-S が「正常/ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (「正常」又は「ほとんど異常なし」と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.6.1-10 に示す.

CGI-S が，「正常/ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合は，全ての用量群でベースラインと比較してわずかに増加する傾向を示した.「重度の疾患」の被験者数は，30 mg 群，50 mg 群及び 70 mg 群で，ベースラインではそれぞれ 8 例，5 例，8 例であったのに対し，最終評価時ではそれぞれ 2 例，0 例，1 例となった.

表 2.7.6.6.1-10　CGI-S で「正常/ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Observed Value n	Number and Percentage of Normal/borderline mentally ill (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval][a]	P-value[b]
Baseline	Placebo	19	0		
	30 mg	19	0	---	---
	50 mg	18	0	---	---
	70 mg	20	0	---	---
1	Placebo	19	0		
	30 mg	19	0	---	---
	50 mg	18	1 (5.6)	5.56 [-26.26, 36.26]	0.4865
	70 mg	18	1 (5.6)	5.56 [-26.26, 36.26]	0.4865
2	Placebo	18	0		
	30 mg	19	1 (5.3)	5.26 [-26.26, 36.26]	1.0000
	50 mg	17	0	---	---
	70 mg	18	2 (11.1)	11.11 [-23.80, 44.13]	0.4857
3	Placebo	19	0		
	30 mg	19	1 (5.3)	5.26 [-28.36, 38.04]	1.0000
	50 mg	17	1 (5.9)	5.88 [-26.79, 37.98]	0.4722
	70 mg	18	1 (5.6)	5.56 [-26.26, 36.26]	0.4865
4	Placebo	19	0		
	30 mg	18	1 (5.6)	5.56 [-26.26, 36.26]	0.4865
	50 mg	17	2 (11.8)	11.76 [-20.91, 43.31]	0.2159
	70 mg	17	1 (5.9)	5.88 [-26.79, 37.98]	0.4722
Last observation	Placebo	19	0		
	30 mg	19	1 (5.3)	5.26 [-28.36, 38.04]	1.0000
	50 mg	18	2 (11.1)	11.11 [-21.13, 41.13]	0.2297
	70 mg	20	1 (5.0)	5.00 [-25.74, 35.26]	1.0000

Normal/borderline mentally ill is defined as CGI-S score of 1 (Normal, not at all ill) or 2 (Borderline mentally ill).
a　Exact unconditional confidence interval.
b　Fisher's exact test.
CGI-S = clinical global impression of severity.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-9]

(e)　PGA

m-ITT における，各評価時点の PGA の改善率 (「著明改善」及び「中等度改善」と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.6.1-11 に示す.

PGA の改善率は，全ての用量群で経時的に上昇し，最終評価時では，30 mg 群で 52.6% (10/19 例), 50 mg 群で 61.1% (11/18 例), 70 mg 群で 55.0% (11/20 例), 及びプラセボ群で 15.8% (3/19 例) であった．また，プラセボ群との比較では，投与開始後 1 週の 70 mg 群では有意差が認められなかったが，その他の評価時点並びに他の全ての用量群のいずれの評価時点でも統計学的に有意な改善が認められた.

表 2.7.6.6.1-11 PGA 改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	Treatment Group	Observed Value n	Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval][a]	P-value[b]
1	Placebo	19	1 (5.3)		
	30 mg	19	9 (47.4)	42.11 [8.19, 69.15]	0.0078
	50 mg	18	7 (38.9)	33.63 [0.32, 59.67]	0.0188
	70 mg	18	3 (16.7)	11.40 [-21.13, 41.13]	0.3398
2	Placebo	18	1 (5.6)		
	30 mg	19	9 (47.4)	41.81 [11.65, 68.33]	0.0078
	50 mg	17	7 (41.2)	35.62 [1.30, 62.04]	0.0178
	70 mg	18	7 (38.9)	33.33 [-1.94, 62.89]	0.0408
3	Placebo	19	2 (10.5)		
	30 mg	19	10 (52.6)	42.11 [8.19, 69.15]	0.0128
	50 mg	17	11 (64.7)	54.18 [21.51, 77.82]	0.0014
	70 mg	18	10 (55.6)	45.03 [11.69, 70.09]	0.0051
4	Placebo	19	3 (15.8)		
	30 mg	18	10 (55.6)	39.77 [6.04, 66.06]	0.0170
	50 mg	17	11 (64.7)	48.92 [15.67, 73.92]	0.0054
	70 mg	17	11 (64.7)	48.92 [15.67, 73.92]	0.0054
Last observation	Placebo	19	3 (15.8)		
	30 mg	19	10 (52.6)	36.84 [2.69, 65.00]	0.0382
	50 mg	18	11 (61.1)	45.32 [11.84, 70.72]	0.0069
	70 mg	20	11 (55.0)	39.21 [9.00, 65.96]	0.0187

Improvement is defined as PGA score of 1 (Very much improved) or 2 (Much improved).
a Exact unconditional confidence interval.
b Fisher's exact test.
PGA = parent's global assessment.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-10]

(f) QCD

m-ITT における，各評価時点の QCD 合計スコアについて，Time zone evaluation 及び Overall evaluation 別のサブカテゴリー (早朝/登校前，学校，放課後，夕方，夜，全体の行動) 別に，ベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-12 に示す．

QCD 合計スコアの平均値は，各サブカテゴリーの全ての用量群で概ね経時的に増加 (改善) する傾向を示した．ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較では，30 mg 群では Time zone evaluation の放課後の投与開始 2 週後，50 mg 群では Time zone evaluation の夕方の投与開始 3 週後及び Overall evaluation の全体の行動の投与開始 4 週後で，70 mg 群では Time zone evaluation の夕方の投与開始 3 週後及び 4 週後で統計学的有意差が認められた．

表 2.7.6.6.1-12 Time zone evaluation 及び Overall evaluation 別の QCD のベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Category	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
Time zone evaluation									
Early morning/ before going to school	1	Placebo			19	6.37 (2.54)	0.73 (0.42)		
		30 mg			19	5.37 (2.69)	1.01 (0.41)	0.28 [-0.88, 1.43]	0.6355
		50 mg			18	5.44 (2.89)	0.74 (0.41)	0.01 [-1.15, 1.16]	0.9896
		70 mg			18	4.56 (2.28)	0.01 (0.41)	-0.72 [-1.89, 0.44]	0.2190
	2	Placebo			18	6.28 (2.85)	0.91 (0.46)		
		30 mg			19	5.32 (2.26)	0.96 (0.45)	0.05 [-1.23, 1.32]	0.9423
		50 mg			17	6.12 (2.67)	1.26 (0.46)	0.35 [-0.94, 1.64]	0.5928
		70 mg			18	4.78 (2.53)	0.23 (0.46)	-0.68 [-1.96, 0.61]	0.2965
	3	Placebo			19	6.84 (3.13)	1.21 (0.51)		
		30 mg			19	6.11 (2.79)	1.74 (0.50)	0.54 [-0.89, 1.96]	0.4540
		50 mg			17	5.76 (3.36)	0.88 (0.52)	-0.33 [-1.78, 1.12]	0.6494
		70 mg			18	4.67 (2.54)	0.12 (0.52)	-1.09 [-2.53, 0.36]	0.1374
	4	Placebo	19	5.84 (2.69)	19	7.11 (3.23)	1.47 (0.53)		
		30 mg	19	4.05 (2.07)	18	6.11 (3.03)	1.44 (0.52)	-0.03 [-1.51, 1.44]	0.9669
		50 mg	18	4.50 (3.31)	17	5.35 (3.32)	0.47 (0.54)	-1.00 [-2.49, 0.49]	0.1857
		70 mg	20	4.25 (2.43)	17	5.00 (2.60)	0.33 (0.54)	-1.14 [-2.63, 0.35]	0.1309
School	1	Placebo			19	5.63 (2.19)	-0.19 (0.26)		
		30 mg			19	5.05 (2.22)	-0.18 (0.26)	0.02 [-0.71, 0.74]	0.9663
		50 mg			18	5.89 (2.27)	0.17 (0.26)	0.36 [-0.37, 1.09]	0.3258
		70 mg			18	5.56 (1.25)	-0.07 (0.26)	0.12 [-0.61, 0.85]	0.7382
	2	Placebo			18	5.78 (1.73)	0.07 (0.31)		
		30 mg			19	5.21 (2.39)	-0.02 (0.30)	-0.10 [-0.95, 0.76]	0.8249
		50 mg			17	6.41 (2.24)	0.45 (0.32)	0.38 [-0.49, 1.25]	0.3865
		70 mg			18	5.50 (1.76)	-0.13 (0.31)	-0.20 [-1.07, 0.66]	0.6428
	3	Placebo			19	5.95 (1.99)	0.12 (0.36)		
		30 mg			19	5.58 (2.39)	0.35 (0.36)	0.23 [-0.78, 1.23]	0.6565
		50 mg			17	6.82 (2.30)	0.86 (0.38)	0.74 [-0.29, 1.77]	0.1555
		70 mg			18	5.72 (2.05)	0.09 (0.37)	-0.03 [-1.05, 0.99]	0.9584
	4	Placebo	19	5.74 (2.10)	19	5.84 (1.83)	0.02 (0.34)		
		30 mg	19	5.05 (1.78)	18	5.72 (2.08)	0.22 (0.34)	0.21 [-0.74, 1.16]	0.6625
		50 mg	18	5.61 (2.50)	17	6.59 (2.29)	0.63 (0.35)	0.61 [-0.36, 1.58]	0.2119
		70 mg	20	5.30 (1.45)	17	6.24 (1.44)	0.35 (0.35)	0.33 [-0.63, 1.29]	0.4967
After school	1	Placebo			19	5.74 (1.94)	0.22 (0.27)		
		30 mg			19	4.42 (2.09)	-0.29 (0.27)	-0.52 [-1.28, 0.24]	0.1794
		50 mg			18	5.39 (2.03)	0.28 (0.28)	0.06 [-0.70, 0.82]	0.8745
		70 mg			18	5.06 (1.95)	0.03 (0.28)	-0.19 [-0.95, 0.57]	0.6202
	2	Placebo			18	5.83 (1.79)	0.38 (0.32)		
		30 mg			19	4.16 (2.32)	-0.56 (0.32)	-0.94 [-1.84, -0.03]	0.0424
		50 mg			17	5.82 (2.10)	0.60 (0.33)	0.22 [-0.70, 1.14]	0.6325
		70 mg			18	5.33 (1.68)	0.31 (0.33)	-0.07 [-0.98, 0.84]	0.8791
	3	Placebo			19	6.00 (1.83)	0.49 (0.35)		
		30 mg			19	4.26 (2.05)	-0.45 (0.35)	-0.94 [-1.91, 0.04]	0.0594
		50 mg			17	6.29 (2.14)	1.07 (0.36)	0.58 [-0.41, 1.57]	0.2466
		70 mg			18	5.33 (2.20)	0.31 (0.35)	-0.18 [-1.16, 0.81]	0.7225

Category	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
	4	Placebo	19	5.58 (2.09)	19	5.95 (2.01)	0.43 (0.40)		
		30 mg	19	4.53 (1.98)	18	5.28 (2.16)	0.36 (0.40)	-0.07 [-1.20, 1.05]	0.8962
		50 mg	18	5.06 (2.39)	17	6.12 (2.39)	0.90 (0.41)	0.47 [-0.67, 1.61]	0.4129
		70 mg	20	4.75 (2.20)	17	5.53 (2.35)	0.28 (0.41)	-0.15 [-1.29, 0.98]	0.7902
Early evening	1	Placebo			19	5.42 (3.13)	0.11 (0.47)		
		30 mg			19	6.32 (3.42)	0.91 (0.46)	0.81 [-0.48, 2.09]	0.2160
		50 mg			18	5.89 (2.45)	0.84 (0.47)	0.73 [-0.58, 2.04]	0.2698
		70 mg			18	5.72 (2.27)	0.79 (0.47)	0.69 [-0.62, 2.00]	0.2995
	2	Placebo			18	5.50 (2.73)	0.40 (0.55)		
		30 mg			19	6.42 (3.47)	1.02 (0.54)	0.62 [-0.89, 2.12]	0.4168
		50 mg			17	6.65 (2.42)	1.46 (0.56)	1.06 [-0.48, 2.60]	0.1744
		70 mg			18	6.67 (2.91)	1.74 (0.55)	1.34 [-0.19, 2.87]	0.0859
	3	Placebo			19	5.89 (2.51)	0.58 (0.53)		
		30 mg			19	6.37 (3.20)	0.96 (0.53)	0.38 [-1.09, 1.86]	0.6041
		50 mg			17	7.35 (2.50)	2.17 (0.55)	1.59 [0.08, 3.10]	0.0396
		70 mg			18	7.11 (2.87)	2.18 (0.54)	1.60 [0.10, 3.10]	0.0365
	4	Placebo	19	5.16 (2.57)	19	5.58 (3.11)	0.26 (0.57)		
		30 mg	19	5.26 (2.45)	18	6.89 (3.14)	1.22 (0.57)	0.95 [-0.63, 2.54]	0.2333
		50 mg	18	4.72 (2.32)	17	6.71 (3.18)	1.53 (0.59)	1.27 [-0.35, 2.89]	0.1213
		70 mg	20	4.70 (3.16)	17	7.12 (2.52)	1.99 (0.58)	1.73 [0.12, 3.34]	0.0361
Night	1	Placebo			19	6.37 (1.89)	-0.11 (0.33)		
		30 mg			19	6.16 (2.48)	0.43 (0.33)	0.55 [-0.38, 1.47]	0.2447
		50 mg			18	6.11 (1.68)	0.06 (0.34)	0.17 [-0.76, 1.10]	0.7179
		70 mg			18	5.00 (1.75)	-0.84 (0.34)	-0.73 [-1.66, 0.21]	0.1268
	2	Placebo			18	6.56 (1.89)	0.21 (0.32)		
		30 mg			19	6.11 (2.49)	0.38 (0.32)	0.18 [-0.72, 1.07]	0.6959
		50 mg			17	5.94 (2.05)	-0.15 (0.33)	-0.36 [-1.27, 0.55]	0.4362
		70 mg			18	5.44 (1.82)	-0.39 (0.32)	-0.60 [-1.50, 0.31]	0.1920
	3	Placebo			19	6.74 (2.08)	0.26 (0.36)		
		30 mg			19	6.21 (2.59)	0.49 (0.36)	0.23 [-0.79, 1.25]	0.6544
		50 mg			17	6.35 (2.21)	0.26 (0.38)	0.00 [-1.04, 1.04]	0.9992
		70 mg			18	5.39 (2.33)	-0.45 (0.37)	-0.71 [-1.74, 0.32]	0.1759
	4	Placebo	19	6.47 (1.90)	19	6.74 (2.33)	0.26 (0.31)		
		30 mg	19	5.53 (2.22)	18	6.72 (2.11)	0.77 (0.31)	0.51 [-0.37, 1.38]	0.2503
		50 mg	18	5.94 (2.04)	17	6.53 (2.45)	0.44 (0.32)	0.18 [-0.71, 1.07]	0.6860
		70 mg	20	5.70 (1.98)	17	5.82 (1.98)	0.05 (0.32)	-0.21 [-1.10, 0.68]	0.6374
Overall evaluation									
Overall activity	1	Placebo			19	2.47 (1.47)	-0.09 (0.25)		
		30 mg			19	2.53 (1.61)	0.16 (0.25)	0.25 [-0.44, 0.95]	0.4723
		50 mg			18	2.67 (1.61)	0.33 (0.26)	0.42 [-0.29, 1.13]	0.2398
		70 mg			18	2.61 (1.29)	-0.14 (0.26)	-0.05 [-0.76, 0.66]	0.8899
	2	Placebo			18	2.56 (1.54)	0.09 (0.28)		
		30 mg			19	2.47 (1.65)	0.11 (0.28)	0.02 [-0.76, 0.79]	0.9617
		50 mg			17	3.00 (1.46)	0.57 (0.29)	0.48 [-0.31, 1.28]	0.2300
		70 mg			18	2.94 (1.51)	0.19 (0.28)	0.10 [-0.68, 0.89]	0.7950
	3	Placebo			19	2.68 (1.49)	0.12 (0.27)		
		30 mg			19	2.74 (1.59)	0.37 (0.27)	0.25 [-0.51, 1.01]	0.5090
		50 mg			17	3.24 (1.64)	0.81 (0.28)	0.69 [-0.09, 1.47]	0.0813
		70 mg			18	3.06 (1.80)	0.30 (0.28)	0.18 [-0.59, 0.96]	0.6340

Category	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
	4	Placebo	19	2.47 (1.74)	19	2.58 (1.80)	0.01 (0.31)		
		30 mg	19	2.21 (1.36)	18	2.89 (1.49)	0.39 (0.31)	0.37 [-0.49, 1.23]	0.3896
		50 mg	18	2.17 (1.86)	17	3.41 (2.06)	0.99 (0.32)	0.97 [0.10, 1.85]	0.0302
		70 mg	20	2.80 (1.28)	17	3.35 (1.37)	0.45 (0.32)	0.43 [-0.44, 1.31]	0.3242

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline Sub Category Score, Age Category (>=6 to <10, >=10 to <13, >=13 to <18).
Covariance Structure: Unstructured.
LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.7.1.1]

(C) 部分集団の検討

(a) 年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコアの投与開始後 4 週 (Visit 6) のベースラインからの変化量

m-ITT を解析対象集団とした年齢区分別 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) の投与開始後 4 週 (Visit 6) の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-13 に，年齢区分別 (6 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) の投与開始後 4 週 (Visit 6) の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-14 に示す．

年齢区分別 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) の ADHD RS-IV 合計スコアの投与開始 4 週後 (Visit 6) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，全ての用量群で 6 歳以上 10 歳未満で最も大きく，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた．また，13 歳以上 18 歳未満ではベースラインからの変化量は全ての用量群でプラセボ群と比較して大きかったもののプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった．さらに，年齢区分を 6 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満とした場合，ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，13 歳以上 18 歳未満と比較して 6 歳以上 13 歳未満で大きく，全ての用量群で，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた．

表 2.7.6.6.1-13 年齢区分別 (6 歳以上 10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) の ADHD RS-IV 合計スコアの投与開始 4 週後 (Visit 6) のベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Age Category	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
>=6 to <10	Placebo	9	38.44 (7.83)	9	35.56 (12.91)	-2.91 (3.67)		
	30 mg	9	41.44 (7.20)	9	18.78 (12.02)	-22.54 (3.62)	-19.63 [-30.21, -9.06]	0.0007
	50 mg	9	40.78 (5.89)	8	15.13 (11.32)	-23.70 (3.76)	-20.79 [-31.58, -9.99]	0.0005
	70 mg	9	40.44 (8.83)	9	20.00 (15.04)	-20.44 (3.62)	-17.53 [-28.12, -6.93]	0.0021
>=10 to <13	Placebo	7	37.14 (7.34)	7	34.86 (10.33)	-1.54 (3.42)		
	30 mg	6	36.17 (4.96)	5	19.80 (9.04)	-10.49 (4.04)	-8.96 [-19.90, 1.99]	0.1024
	50 mg	5	35.20 (7.33)	5	19.80 (8.53)	-13.87 (4.18)	-12.34 [-23.77, -0.90]	0.0361
	70 mg	7	34.86 (6.59)	4	19.75 (13.50)	-14.82 (3.92)	-13.29 [-23.92, -2.66]	0.0173
>=13 to <18	Placebo	3	38.33 (9.07)	3	31.67 (5.69)	-6.78 (3.58)		
	30 mg	4	33.25 (4.57)	4	22.00 (5.83)	-10.49 (3.34)	-3.71 [-15.09, 7.67]	0.4826
	50 mg	4	31.00 (3.56)	4	19.00 (3.56)	-12.33 (3.79)	-5.56 [-17.84, 6.72]	0.3372
	70 mg	4	33.75 (5.50)	4	22.25 (11.44)	-12.54 (3.45)	-5.76 [-17.19, 5.67]	0.2864

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age.
Covariance Structure: Unstructured (>=6 to <10), Unstructured (>=10 to <13), Unstructured (>=13 to <18).
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-13]

表 2.7.6.6.1-14 年齢区分別 (6 歳以上 13 歳未満，13 歳以上 18 歳未満) の ADHD RS-IV 合計スコアの投与開始後 4 週 (Visit 6) のベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Age Category	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
>=6 to <13	Placebo	16	37.88 (7.39)	16	35.25 (11.48)	-2.98 (2.56)		
	30 mg	15	39.33 (6.75)	14	19.14 (10.69)	-18.31 (2.63)	-15.33 [-22.65, -8.01]	0.0001
	50 mg	14	38.79 (6.75)	13	16.92 (10.23)	-20.44 (2.76)	-17.46 [-24.98, -9.94]	<.0001
	70 mg	16	38.00 (8.20)	13	19.92 (14.01)	-18.65 (2.71)	-15.67 [-23.16, -8.18]	0.0001
>=13 to <18	Placebo	3	38.33 (9.07)	3	31.67 (5.69)	-6.78 (3.58)		
	30 mg	4	33.25 (4.57)	4	22.00 (5.83)	-10.49 (3.34)	-3.71 [-15.09, 7.67]	0.4826
	50 mg	4	31.00 (3.56)	4	19.00 (3.56)	-12.33 (3.79)	-5.56 [-17.84, 6.72]	0.3372
	70 mg	4	33.75 (5.50)	4	22.25 (11.44)	-12.54 (3.45)	-5.76 [-17.19, 5.67]	0.2864

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age.
Covariance Structure: Unstructured (>=6 to <13), Unstructured (>=13 to <18).
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-14]

(b)　性別の ADHD RS-IV 合計スコアの投与 4 週後 (Visit 6) のベースラインからの変化量

m-ITT を解析対象集団とした男女別の投与 4 週後 (Visit 6) の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.1-15 に示す.

性別の ADHD RS-IV 合計スコアの投与開始後 4 週 (Visit 6) のベースラインからの変化量は，男性では，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたが，女性では，全ての用量群でプラセボ群と比較して変化量は大きかったものの統計学的有意差は認められなかった．女性の被験者数は，全ての投与群で 2～4 例と少なかった.

表 2.7.6.6.1-15　性別の ADHD RS-IV 合計スコアの投与 4 週後 (Visit 6) のベースラインからの変化量 (MMRM) (m-ITT)

Sex	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
		n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
Male	Placebo	16	37.44 (7.07)	16	34.19 (10.32)	-2.66 (2.62)		
	30 mg	16	38.19 (7.35)	15	19.60 (9.79)	-16.24 (2.54)	-13.59 [-20.72, -6.46]	0.0004
	50 mg	13	37.92 (6.51)	13	17.08 (10.00)	-20.07 (2.84)	-17.41 [-24.86, -9.97]	<.0001
	70 mg	18	37.61 (8.10)	15	21.13 (13.90)	-16.54 (2.51)	-13.88 [-21.05, -6.72]	0.0003
Female	Placebo	3	40.67 (10.21)	3	37.33 (15.01)	-4.32 (4.66)		
	30 mg	3	37.33 (1.53)	3	20.67 (11.59)	-17.74 (5.26)	-13.42 [-30.32, 3.48]	0.1043
	50 mg	5	34.80 (8.29)	4	18.50 (5.80)	-9.05 (4.34)	-4.73 [-19.84, 10.38]	0.4958
	70 mg	2	33.00 (1.41)	2	15.50 (2.12)	-14.64 (7.01)	-10.32 [-30.40, 9.77]	0.2734

MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline ADHD RS-IV Total Score (<40, >=40), Age Category (>=6 to <10, >=10 to <13, >=13 to <18).
Covariance Structure: Unstructured (Male), Unstructured (Female).
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; LS = least square; MMRM = mixed-effects model repeated measures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11-15]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験薬の投与期間及び総投与量を表 2.7.6.6.1-16 に示す.

治療期 (二重盲検期) の投与期間の平均値 (範囲) はプラセボ群 27.6 日 (25～31 日), 30 mg 群 26.8 日 (20～29 日), 50 mg 群 26.2 日 (1～29 日) 及び 70 mg 群 25.0 日 (1～31 日) で，ほとんどの被験者が 3 週間以上治験薬を投与された．S-877489 総投与量の平均値は，30 mg 群で 772.1 mg，50 mg 群で 1138.3 mg，70 mg 群で 1309.5 mg であった.

治療期 (単盲検期) の投与期間の平均値は各投与群で 7.4～7.9 日であった.

表 2.7.6.6.1-16 治験薬の投与期間及び総投与量 (安全性解析対象集団)

		Placebo N=19 n (%)	30 mg N=19 n (%)	50 mg N=18 n (%)	70 mg N=20 n (%)
Duration of study treatment for double-blind period (weeks)	<=1	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)
	>1 to <=2	0	0	0	0
	>2 to <=3	0	1 (5.3)	0	0
	>3 to <=4	16 (84.2)	17 (89.5)	16 (88.9)	14 (70.0)
	>4	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (20.0)
Duration of study treatment for double-blind period (days)	n	19	19	18	20
	Mean	27.6	26.8	26.2	25.0
	SD	1.4	2.0	6.3	8.4
	Min	25	20	1	1
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	Max	31	29	29	31
Duration of study treatment for single-blind period (days)	n	19	18	17	17
	Mean	7.9	7.9	7.4	7.7
	SD	1.5	1.4	0.9	1.6
	Min	5	5	6	4
	Median	7.0	7.5	7.0	8.0
	Max	10	10	10	10
Cumulative dosage (mg)	n	19	19	18	20
	Mean	0.0	772.1	1138.3	1309.5
	SD	0.0	61.5	284.2	494.5
	Min	0	600	30	30
	Median	0.0	780.0	1210.0	1525.0
	Max	0	840	1260	1750

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12-1]

(B) 有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.1-17 に示す.

TEAE はプラセボ群で 19 例中 8 例 (42.1%) 17 件, 30 mg 群で 19 例中 13 例 (68.4%) 34 件, 50 mg 群で 18 例中 18 例 (100.0%) 53 件, 70 mg 群で 20 例中 14 例 (70.0%) 32 件であり, TEAE の発現率はプラセボ群に比べて 50 mg 群で有意に高かった (P = 0.0001).

死亡例, 重篤な TEAE 及び高度の TEAE の発現はなかった.

治験薬の投与中止に至った TEAE は 50 mg 群で 1 例 (5.6%) に 2 件, 70 mg 群で 2 例 (10.0%) に 2 件発現した. 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率はプラセボ群と比較して 50 mg 群及び 70 mg 群のいずれの用量群でも有意差は認められなかった.

副作用は 30 mg 群で 19 例中 13 例 (68.4%) 23 件, 50 mg 群で 18 例中 18 例 (100.0%) 41 件, 70 mg 群で 20 例中 13 例 (65.0%) 28 件であり, プラセボ群では認められなかった. 副作用の発現率はプラセボ群に比べて全ての用量群で有意に高かった (全ての用量群で P < 0.0001).

表 2.7.6.6.1-17　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Placebo N=19	30 mg N=19	50 mg N=18	70 mg N=20
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)				
- Number of patients	8	13	18	14
- (Number of events)	(17)	(34)	(53)	(32)
- Percentage of patients (%)	42.1	68.4	100.0	70.0
- 95% Confidence interval (%)	(20.3, 66.5)	(43.4, 87.4)	(81.5, 100.0)	(45.7, 88.1)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		0.1914	0.0001	0.1110
Deaths				
- Number of patients	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 17.6)	(0.0, 17.6)	(0.0, 18.5)	(0.0, 16.8)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		---	---	---
Serious TEAEs				
- Number of patients	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 17.6)	(0.0, 17.6)	(0.0, 18.5)	(0.0, 16.8)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		---	---	---
TEAEs leading to withdrawal of study drug				
- Number of patients	0	0	1	2
- (Number of events)	(0)	(0)	(2)	(2)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	5.6	10.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 17.6)	(0.0, 17.6)	(0.1, 27.3)	(1.2, 31.7)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		---	0.4865	0.4872
Severe TEAEs				
- Number of patients	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 17.6)	(0.0, 17.6)	(0.0, 18.5)	(0.0, 16.8)
Fisher's exact test				
- vs. Placebo		---	---	---

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12-2]

(C)　有害事象・副作用の一覧

TEAE の種類別発現率を表 2.7.6.6.1-18 に示す.

いずれかの投与群で発現率が 10%以上の TEAE は，食欲減退 [プラセボ群 0%，30 mg 群 47.4% (9/19 例) 9 件，50 mg 群 77.8% (14/18 例) 15 件，70 mg 群 55.0% (11/20 例) 11 件，以下同順]，初期不眠症 [0%，10.5% (2/19 例) 2 件，27.8% (5/18 例) 5 件，25.0% (5/20 例) 5 件]，鼻咽頭炎 [21.1% (4/19 例) 4 件，10.5% (2/19 例) 2 件，22.2% (4/18 例) 4 件，5.0% (1/20 例) 1 件]，頭痛 [0%，10.5% (2/19 例) 2 件，38.9% (7/18 例) 7 件，5.0% (1/20 例) 1 件]，腹痛 [5.3% (1/19

例) 1 件，5.3% (1/19 例) 1 件，5.6% (1/18 例) 1 件，10.0% (2/20 例) 2 件]，不眠症 [0%，0%，16.7% (3/18 例) 3 件，5.0% (1/20 例) 1 件]，口内炎 [5.3% (1/19 例) 1 件，10.5% (2/19 例) 2 件，5.6% (1/18 例) 1 件，0%]，体重減少 [0%，5.3% (1/19 例) 1 件，11.1% (2/18 例) 2 件，5.0% (1/20 例) 1 件]，悪心 [0%，0%，5.6% (1/18 例) 1 件，10.0% (2/20 例) 2 件]，瞬目過多 [0%，0%，11.1% (2/18 例) 2 件，0%]，異常感 [0%，0%，11.1% (2/18 例) 2 件，0%]，及び便秘 [0%，10.5% (2/19 例) 2 件，0%，0%] であった．

いずれかの投与群で発現率が 10%以上の副作用は，食欲減退 [0%，42.1% (8/19 例) 8 件，77.8% (14/18 例) 14 件，55.0% (11/20 例) 11 件]，初期不眠症 [0%，10.5% (2/19 例) 2 件，27.8% (5/18 例) 5 件，25.0% (5/20 例) 5 件]，頭痛 [0%，10.5% (2/19 例) 2 件，33.3% (6/18 例) 6 件，5.0% (1/20 例) 1 件]，腹痛 [0%，5.3% (1/19 例) 1 件，5.6% (1/18 例) 1 件，10.0% (2/20 例) 2 件]，不眠症 [0%，0%，16.7% (3/18 例) 3 件，5.0% (1/20 例) 1 件]，体重減少 [0%，5.3% (1/19 例) 1 件，11.1% (2/18 例) 2 件，5.0% (1/20 例) 1 件]，悪心 [0%，0%，5.6% (1/18 例) 1 件，10.0% (2/20 例) 2 件]，瞬目過多 [0%，0%，11.1% (2/18 例) 2 件，0%]，異常感 [0%，0%，11.1% (2/18 例) 2 件，0%] であった．プラセボ群で認められた TEAE は，全て治験薬との因果関係が否定された．

鼻咽頭炎及び口内炎は全て治験薬との因果関係は否定された. また, 食欲減退の 1 例 (30 mg 群)，便秘の 1 例 (30 mg 群)，頭痛の 1 例 (50 mg 群) 以外の事象は副作用と判断された．

高度の TEAE はなく, 中等度の TEAE であるインフルエンザ (プラセボ群), 食欲減退 (30 mg 群)，体重減少 (30 mg 群)，手骨折 (50 mg 群) 及び不眠症 (70 mg 群) の合計 4 例 5 件 (食欲減退と体重減少は同一被験者) を除いて，軽度であった．

全ての投与群で未回復の TEAE はみられず，プラセボ群の 2 例及び 70 mg 群の 1 例で転帰が未記載であったこと以外，いずれの TEAE でも回復が確認された．

TEAE の発現時期別発現状況は，いずれの用量群でも治療期開始後 1 週以内の発現が最も多く，30 mg 群で 52.6% (10/19 例)，50 mg 群で 88.9% (16/18 例) 及び 70 mg 群で 45.0% (9/20 例) であった. 次に発現が多かったのは 1 週超 2 週以内 [それぞれ 26.3% (5/19 例), 35.3% (6/17 例)，22.2% (4/18 例)] で 4 週を超えてから新たな発現はなかった．

表 2.7.6.6.1-18 TEAE の種類別発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=19 n (%) m	30 mg N=19 n (%) m	50 mg N=18 n (%) m	70 mg N=20 n (%) m
Patients with any TEAEs	8 (42.1) 17	13 (68.4) 34	18 (100.0) 53	14 (70.0) 32
感染症および寄生虫症	6 (31.6) 7	4 (21.1) 4	4 (22.2) 4	1 (5.0) 1
- 鼻咽頭炎	4 (21.1) 4	2 (10.5) 2	4 (22.2) 4	1 (5.0) 1
- マイコプラズマ性肺炎	0	1 (5.3) 1	0	0
- 口腔ヘルペス	0	1 (5.3) 1	0	0
- 急性副鼻腔炎	1 (5.3) 1	0	0	0
- 麦粒腫	1 (5.3) 1	0	0	0
- インフルエンザ	1 (5.3) 1	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.3) 1	9 (47.4) 9	14 (77.8) 15	11 (55.0) 11
- 食欲減退	0	9 (47.4) 9	14 (77.8) 15	11 (55.0) 11
- 食欲亢進	1 (5.3) 1	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=19 n (%) m	30 mg N=19 n (%) m	50 mg N=18 n (%) m	70 mg N=20 n (%) m
精神障害	0	3 (15.8) 4	8 (44.4) 8	6 (30.0) 8
- 初期不眠症	0	2 (10.5) 2	5 (27.8) 5	5 (25.0) 5
- 不眠症	0	0	3 (16.7) 3	1 (5.0) 1
- 注意力維持の変化	0	0	0	1 (5.0) 1
- 易刺激性	0	1 (5.3) 1	0	0
- チック	0	0	0	1 (5.0) 1
- 自閉症スペクトラム障害	0	1 (5.3) 1	0	0
神経系障害	1 (5.3) 1	3 (15.8) 3	8 (44.4) 8	2 (10.0) 2
- 頭痛	0	2 (10.5) 2	7 (38.9) 7	1 (5.0) 1
- アカシジア	0	0	0	1 (5.0) 1
- 浮動性めまい	0	1 (5.3) 1	0	0
- 体位性めまい	0	0	1 (5.6) 1	0
- 舌咽神経痛	1 (5.3) 1	0	0	0
眼障害	0	0	3 (16.7) 3	0
- 瞬目過多	0	0	2 (11.1) 2	0
- 羞明	0	0	1 (5.6) 1	0
心臓障害	0	1 (5.3) 1	1 (5.6) 1	0
- 動悸	0	0	1 (5.6) 1	0
- 頻脈	0	1 (5.3) 1	0	0
血管障害	0	0	0	1 (5.0) 1
- 末梢冷感	0	0	0	1 (5.0) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (11.1) 2	0
- 咳嗽	0	0	1 (5.6) 1	0
- 鼻漏	0	0	1 (5.6) 1	0
胃腸障害	3 (15.8) 3	6 (31.6) 8	5 (27.8) 6	4 (20.0) 5
- 腹痛	1 (5.3) 1	1 (5.3) 1	1 (5.6) 1	2 (10.0) 2
- 悪心	0	0	1 (5.6) 1	2 (10.0) 2
- 口内炎	1 (5.3) 1	2 (10.5) 2	1 (5.6) 1	0
- 嘔吐	0	1 (5.3) 1	1 (5.6) 1	1 (5.0) 1
- 便秘	0	2 (10.5) 2	0	0
- 下痢	0	1 (5.3) 1	1 (5.6) 1	0
- 胃炎	0	0	1 (5.6) 1	0
- 舌炎	0	1 (5.3) 1	0	0
- 齲歯	1 (5.3) 1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3) 1	0	0	1 (5.0) 1
- 皮膚炎	0	0	0	1 (5.0) 1
- 過角化	1 (5.3) 1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.3) 1	3 (16.7) 3	0
- 異常感	0	0	2 (11.1) 2	0
- 疲労	0	0	1 (5.6) 1	0
- 倦怠感	0	1 (5.3) 1	0	0
臨床検査	0	2 (10.5) 3	2 (11.1) 2	1 (5.0) 1
- 体重減少	0	1 (5.3) 1	2 (11.1) 2	1 (5.0) 1
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.3) 1	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.3) 1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3) 4	1 (5.3) 1	1 (5.6) 1	2 (10.0) 2
- 節足動物刺傷	0	1 (5.3) 1	0	0
- 手骨折	0	0	1 (5.6) 1	0
- 靭帯捻挫	0	0	0	1 (5.0) 1
- 擦過傷	1 (5.3) 1	0	0	1 (5.0) 1
- 挫傷	1 (5.3) 2	0	0	0
- 眼瞼挫傷	1 (5.3) 1	0	0	0

m means the number of TEAEs.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12-3]

(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 は発現しなかった.

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.6.1-19 に示す.

治験薬の投与中止に至った TEAE は, 50 mg 群では 1 例に不眠症及び頭痛の 2 件が発現し, 70 mg 群では悪心及び不眠症がそれぞれ 1 例に 1 件ずつ発現した. いずれも開始用量である 30 mg の投与開始 1 日目に発現し, 治験薬との因果関係は関連ありであった. 重症度は, 70 mg 群で発現した不眠症が中等度であったが, 他は全て軽度であり, いずれも転帰は回復であった. なお, 悪心以外は治験薬投与中止以外の処置を要することなく回復した.

表 2.7.6.6.1-19　投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]/	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
S-877489 50 mg	[redacted]	女/ 8/ アジア人/ 26.4/ 1	不眠症 (不眠)	30	1/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
			頭痛 (頭痛)	30	1/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
S-877489 70 mg	[redacted]	男/ 11/ アジア人/ 32.7/ 22	悪心 (嘔気)	30	1/ 23	軽度/ 関連あり	中止/ あり/ 回復
	[redacted]	男/ 12/ アジア人/ 32.8/ 1	不眠症 (不眠)	30	1/ 1	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 +1.
b　MedDRA Version 17.1 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 +1.
d　転帰確認日 − 発現日.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12-4]

(F)　臨床検査

臨床検査値は, いずれの検査項目でも, 全ての投与群で投与前後の平均値に大きな変動はなかった.

TEAE と判断された臨床検査値異常は 30 mg 群で 1 例に 2 件 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) であった (表 2.7.6.6.1-18). いずれも軽度で治験薬との因果関係は関連ありと判断された.

(G) 血圧及び脈拍数

収縮期血圧は全ての投与群で治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったが，最終評価時の拡張期血圧は，ベースラインと比べプラセボ群では 2.54 mmHg 減少し，30 mg 群で 2.51 mmHg，50 mg 群で 7.76 mmHg，70 mg 群で 2.65 mmHg それぞれ増加した．脈拍数は最終評価時ではベースラインと比べてプラセボ群で 3.77 回/分減少し, 30 mg 群で 7.49 回/分，50 mg 群で 11.56 回/分，70 mg 群で 7.45 回/分それぞれ増加した．

TEAE と判断された血圧及び脈拍数の異常はなかった．

(H) 体重

体重はプラセボ群ではベースラインと比べ最終評価時で 0.50 kg 増加したのに対し，30 mg 群で 1.39 kg，50 mg 群で 1.23 kg，70 mg 群で 1.68 kg それぞれ減少する傾向がみられた．最終評価時の体重がベースラインと比べ「7%以上の減少」がみられた被験者は 30 mg 群で 15.8% (3/19 例)，50 mg 群で 22.2% (4/18 例)，70 mg 群で 20.0% (4/20 例) であった．なお，プラセボ群では「7%以上の増加」がみられた被験者は 5.3% (1/19 例) であり，「7%以上の減少」がみられた被験者はいなかった．

TEAE と判断された体重の異常はいずれも体重減少で 30 mg 群で 1 例, 50 mg 群で 2 例, 70 mg 群で 1 例であった (表 2.7.6.6.1-18)．重症度は 30 mg 群の 1 例が中等度であったが，他の 3 例は軽度であった．いずれも治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

(I) 心電図

心電図では，正異判定の結果，最終評価時点では全ての被験者が正常と判定された．心拍数は，プラセボ群ではベースラインに比べて減少したのに対し，いずれの用量群でもベースラインに比べて増加する傾向がみられた. RR 間隔では各用量群で最終評価時点で短縮する傾向がみられたが，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB 及び QTcF は，用量群及びプラセボ群共に最終評価時点で，ベースラインと比較して大きな変動はみられなかった．いずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えた被験者は，50 mg 群で 1 例，70 mg 群で 1 例であったが，500 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった．また，ベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった. TEAE と判断された心電図の異常はなかった．

(J) 薬剤に対する依存性

依存性調査 (D-2-A 及び D-2-B) のいくつかの質問に対して 4 段階 (非常に, かなり, 少し, いいえ) の「いいえ」以外を回答した被験者がいたものの，独立安全性評価委員会で，これらの調査内容と有害事象や有効性に関する情報等とを合わせて，対象症例の依存性を 1 例ずつ検討した結果，得られたデータからは依存形成を疑う症例はないと判断された．自閉症スペクトラム障害合併例 (2 例) で治験薬投与後に常同行動と考えられる事象が認められており，覚せい剤使用者に常同行動が惹起されることを踏まえると，依存性とは異なるものの今後も注意して情報取集すべき，とのコメントとともに，S-877489 の試験継続に問題ないと判

断された．以上より，本剤の 4 週間投与では依存性を示す明らかな徴候はないと判断した．

2.7.6.6.1.3 結論

S-877489 30，50 及び 70 mg の 4 週間投与で，プラセボ群に対する優越性が検証され，小児 ADHD 患者に対する S-877489 の有効性が示された．重篤な有害事象及び高度の有害事象並びに日本人特有の有害事象はなく，安全性に大きな懸念はないと考えられた．

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

[添付資料 5.3.5.1-02]

2.7.6.6.2.1 試験方法

表 2.7.6.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.201
実施国	米国 (4 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，用量調節，3 群 3 期クロスオーバー
目的	主要目的 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で注意欠陥・多動性障害 (ADHD) と診断された児童 (6～12 歳) を対象とし，管理された環境下で S-877489 及び Adderall XR®の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する．治療反応は，治療評価日に Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham Rating Scale (SKAMP) 及び Permanent Product Measure of Performance (math test) (PERMP) を用いて評価する． 副次目的 • S-877489 及び Adderall XR®の治療反応持続期間をプラセボと比較する．治療反応持続期間は，朝の治験薬投与 1，2，3，4.5，6，8，10 及び 12 時間後の SKAMP 及び PERMP を用いて評価する． • Clinical Global Impression (CGI) に基づき S-877489 及び Adderall XR®の有効性をプラセボと比較して評価する． • 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度，血圧及び心拍数に基づき S-877489 の安全性を評価する． • 反復投与後の S-877489 の薬物動態プロファイル及び薬物動態/薬力学の関係を評価する．
治験デザイン	本治験は，ADHD と診断された児童を対象に，疑似教室環境下で，S-877489 (30，50 又は 70 mg) 及び Adderall XR® (10 mg 1 カプセル，10 mg 2 カプセル又は 10 mg 3 カプセル) の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，3 群 3 期クロスオーバー試験であった．疑似教室環境下では疑似授業を行い，滞在時間は 13 時間とした．本治験はスクリーニング期，用量調節期，二重盲検クロスオーバー期の 3 期及び最終 Visit で構成された． <u>スクリーニング/ウォッシュアウト期 (Visit 1)</u>：1 週間 被験者の治験参加の適格性を確認するためのスクリーニングを実施した．適格性基準を満たした被験者は，使用中の ADHD 治療用中枢刺激薬を登録前に 3 日間以上ウォッシュアウトした． <u>用量調節期 (Visit 2～5)</u>：3 週間 非盲検下での Adderall XR®の用量調節 (Visit 2～4) 及び予行練習 (Visit 5) を実施した．適格性基準を満たした被験者を登録のため来院させ (Visit 2)，ベースラインの測定及び適格性の継続的な評価を実施した．適格と判断された被験者を用量調節期に移行し，ADHD の治療として Adderall XR®を非盲検下で投与した．被験者は用量調節を 1 週目の 10 mg から開始した．投与開始 1 週間後の来院日 (Visit 3) に治験責任医師は，CGI，親との面談及び安全性データに基づき，被験者の

治療反応及び治療の忍容性を評価し，2 週目に用量を増量するか又は維持するかを判断した．増量する場合は，2 週目の Adderall XR®の用量を 20 mg とした．投与開始 2 週間後の来院日 (Visit 4) に治験責任医師は再度被験者を評価し，用量の増量，減量又は維持を判断した．増量する場合は 2 週目の用量から 10 mg 増量し，減量する場合は 10 mg 減量することとした．用量調節期終了時の用量を本治験の至適用量とした．各被験者の至適用量を，二重盲検クロスオーバー期の ADHD 治療に用いた．用量調節期の最終日である Visit 5 を疑似教室環境下での予行練習日とし，被験者を疑似教室に来所させ，グループオリエンテーション，並びに職員及び二重盲検下の Visit 6～8 に実施する手順に慣れさせるための練習を実施した．Visit 5 の最後に被験者を二重盲検クロスオーバー期での 3 つの投与順序のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割付けた．

二重盲検クロスオーバー期 (Visit 6～8)：3 期，各 1 週間
被験者に S-877489，Adderall XR®及びプラセボを各 1 週間，二重盲検下で投与した．Visit 5 の手順の最後に無作為割付けされた被験者に，二重盲検クロスオーバー期 1 週目の治験薬を処方した．3 週間の二重盲検クロスオーバー期に投与される 3 種類の治験薬の用量は，以下の換算表を用いて各被験者の Adderall XR® の至適用量から決定した．

Adderall XR®の至適用量	二重盲検クロスオーバー期の用量
Adderall XR® 10 mg	S-877489 30 mg, Adderall XR® 10 mg (10 mg 1 カプセル) 又はプラセボ
Adderall XR® 20 mg	S-877489 50 mg, Adderall XR® 20 mg (10 mg 2 カプセル) 又はプラセボ
Adderall XR® 30 mg	S-877489 70 mg, Adderall XR® 30 mg (10 mg 3 カプセル) 又はプラセボ

二重盲検クロスオーバー期の各週の Day 1～6 に，被験者は毎朝自宅で治験薬を服薬し，Day 7 に評価のため疑似教室に来所して治験薬を服薬した．疑似教室での評価日 (練習日を含む) では，疑似授業を朝の治験薬投与約 1，2，3，4.5，6，8, 10 及び 12 時間後に設定し，各疑似授業の継続時間は約 30 分間とした．SKAMP 及び PERMP による有効性の評価を 8 回の疑似授業ごとに収集した．二重盲検クロスオーバー期の間，各週の CGI は疑似教室で評価した．二重盲検クロスオーバー期 1 週目及び 2 週目の Day 7 (Visit 6 及び 7) 終了時に次週の治験薬を処方した．疑似教室の最終評価日 (Visit 8) では血液検体を採取し，治験薬投与前 (0 時間) 並びに投与 1，2，3，4.5，6，8，10 及び 12 時間後の血漿中 S-877489 (*d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミン) 濃度及び血漿中 Adderall XR® (*d*-アンフェタミン及び *l*-アンフェタミン) 濃度を評価した．

最終 Visit (Visit 9)：
非盲検下で Adderall XR®を投与された被験者を含む，治験薬を投与された全ての被験者を最終 Visit (治験終了 Visit) に来院させ，安全性を評価した．最終 Visit は疑似教室での最終評価日後 3 日以内，又は中止時に実施した．

治験期間を通して 9 回の Visit が予定された [Visit 1 (スクリーニング), Visit 2 (登録)，Visit 3～4 (用量調節)，Visit 5 (予行練習/無作為割付け)，Visit 6～8 (二重盲検クロスオーバー)，Visit 9 (最終 Visit/治験終了 Visit)]．Visit 5～8 は疑似教室で実施した．被験者の既往歴の収集及び診察はスクリーニング Visit に実施した．診察は，最終 Visit (Visit 9) でも実施した．臨床検査及び妊娠検査のための血液及び尿検体は，スクリーニング Visit 及び最終 Visit に採取した．バイタルサインは

	スクリーニング Visit，登録 Visit，用量調節 Visit，最終 Visit 及び疑似教室の評価日に実施した．心電図はスクリーニング Visit，最終 Visit 及び疑似教室の評価日に実施した．有害事象及び併用薬は各 Visit で記録した．また，治験薬投与中止後約 30 日間，電話で事後観察を実施し，この期間に発現した重篤な有害事象を収集した．
主な選択基準	• 同意取得時に 6 歳以上 12 歳以下の児童 • DSM-IV-TR の基準により ADHD と診断され，詳細な精神学的評価に基づき，混合型又は多動性-衝動性優勢型と診断された者 • スクリーニング前 6 ヵ月間のうち少なくとも 1 ヵ月間，中枢刺激薬 (Adderall®，Adderall XR®，デキストロアンフェタミン又はメチルフェニデート) の用法・用量が安定しており，中枢刺激薬に対して，適度な反応を示す者
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，Adderall XR®もしくは S-877489 が禁忌となるもしくは有効性/安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations) がある者 • 過去 2 年間に痙攣 (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現病歴もしくは家族歴がある者 • 通常の学級活動が困難な程，攻撃的な行動歴が文書で確認できる者 • クロニジン又は抗痙攣薬を使用している者 • 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を使用中の者 • 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，交感神経刺激作用のある鬱血除去剤 (経口又は局所)] を使用中の者 • 甲状腺機能亢進症の者 • 緑内障の者
目標症例数	無作為割付け例数として 48 例
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル Adderall XR® 10 mg カプセル Adderall XR®プラセボカプセル (盲検性を維持するため，オーバーカプセル化した．)
投与方法	用量調節期 (3 週間) では，Adderall XR®を非盲検下で，1 日 1 回朝に経口投与した．1 週目の用量は 10 mg から開始した．投与開始 1 週間後の来院日 (Visit 3) に治験責任医師は，CGI，親との面談及び安全性データに基づき，被験者の治療反応及び治療の忍容性を評価し，用量の増量又は維持を判断した．増量する場合は，投与 2 週目の Adderall XR®の用量を 20 mg とした．投与開始 2 週間後の来院日 (Visit 4) に治験責任医師は再度被験者を評価し，用量の増量，減量又は維持を判断した．増量する場合は 2 週目の用量から 10 mg 増量，減量する場合は 10 mg 減量することとした．用量調節期終了時の用量を至適用量とした． 二重盲検クロスオーバー期 (3 週間) では S-877489，Adderall XR®及びプラセボを各 1 週間，1 日 1 回朝に経口投与した．治験薬の用量は，用量調節期で得られた至適用量から決定した．
投与期間	用量調節期 3 週間，二重盲検クロスオーバー期 3 週間 (各治験薬 1 週間)． 合計治療期間 6 週間
評価項目	1．有効性 主要評価項目： SKAMP Deportment Scale (SKAMP-DS) の二重盲検クロスオーバー期評価日の平均値：SKAMP-DS は評価日の投与 1，2，3，4.5，6，8，10 及び 12 時間後の 8 時点で測定し，S-877489 の治療反応持続期間をプラセボ及び Adderall XR®と比較した． 副次評価項目：

	• SKAMP Attention Scale (SKAMP-AS)：SKAMP-DS と同時点で評価した. • PERMP Derived Measure：SKAMP と同時点で評価した．PERMP は PERMP Attempted Score (PERMP-AS) 及び PERMP Correct Score (PERMP-CS) から成る. • CGI：臨床全般改善度 (CGI-I) 及び臨床全般重症度 (CGI-S) を Visit 2～8 の各 Visit で評価した. 2. 薬物動態 • 疑似教室の最終評価日 (Visit 8) における投与時から 12 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-12}), 最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) 及び最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})，並びに各測定時点の血漿中薬物濃度. 3. 安全性 TEAE，バイタルサイン，臨床検査パラメータ及び心電図並びに診察を用いて S-877489 の安全性及び忍容性をプラセボ及び Adderall XR®と比較した.
解析方法	1. 有効性の主解析 主解析は，Intention-to-Treat (ITT) 集団を対象とし，主要評価項目である評価日の SKAMP-DS (実施された全疑似授業の平均) を混合効果モデルによる分散分析 (ANOVA) で解析した．ITT 集団は無作為割付けされた被験者のうち，無作為割付け後に少なくとも 1 回 SKAMP-DS の平均スコアが得られた全ての被験者とした．混合効果モデルは，薬剤 (3 剤) 及び時期 (3 期) を固定効果，被験者を変量効果とした．3 剤は，S-877489 (30，50 及び 70 mg)，Adderall XR® (10，20 及び 30 mg) 及びプラセボとした. 薬剤間全体で統計学的に有意な差 ($P < 0.05$) が認められた場合に, 各薬剤間の調整平均値を t 検定で対比較した．主要評価項目での比較は，S-877489 (30，50 及び 70 mg 併合) とプラセボ間の比較とし, P 値は有意水準 0.05 で検定した. また，Adderall XR® (10，20 及び 30 mg 併合) とプラセボ間，及び S-877489 と Adderall XR®間の比較も行った. 主要評価項目について至適用量別による部分集団解析を実施し, 用量反応性を評価した. 2. 有効性の副次解析 評価日の SKAMP-AS，PERMP-AS 及び PERMP-CS 及び CGI-I を，主解析と同じ混合効果モデル及び解析手法を用いて評価した. 治療反応持続期間を評価するため, 評価日の各評価時点で評価された SKAMP 及び PERMP を主解析と同じ混合効果モデルを用いて評価し，その後，S-877489 又は Adderall XR®とプラセボ間で t 検定による比較を実施した．S-877489 又は Adderall XR®とプラセボの治療反応持続期間の比較では, 有意水準 0.05 で閉検定手順を用いた．閉検定手順は投与 1 時間後から開始し，投与 2，3，4.5，6，8，10 及び 12 時間後の順に実施した．治療効果発現時間は，薬剤間で初めて統計学的に有意な差が認められた時点とした．治療反応持続期間は，有意水準が 0.05 未満である最終評価時点までとした. 各評価時点での至適用量別による部分集団解析を実施し, 治療反応持続期間の解析感度を評価した. 3. 薬物動態/薬力学解析 S-877489 及び Adderall XR®について，*d*-アンフェタミンと SKAMP 及び PERMP の薬物動態/薬力学相関関係を Pearson の相関係数を用いて評価した. 4. 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．安全性の評価項目 (TEAE，バイタルサイン及び心電図) を薬剤間で比較した．バイタルサイン及び心電図では，本治験で規定したカットオフ値に基づき，外れ値分析を行った．
治験期間	2004 年 9 月～2004 年 12 月

実施スケジュールを表 2.7.6.6.2-2 に示す．

表 2.7.6.6.2-2　実施スケジュール

	Screen	Enroll	Dose Titration			Double-Blind Crossover			Final Visit*
Visit number	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Study day	-28 to -7	0	7±1	14±1	21	28	35	42	43-45
Informed consent	X								
Psychiatric evaluation	X								
Inclusion/Exclusion [a]	X	X							
Enrolment		**X**							
Medical History	X								
Demographics	X								
Urine pregnancy test [b]	X								X
Physical exam [c]	X								X
ECG (12-lead) [d]	X				X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests	X								X
Urine sample for urinalysis	X								X
Urine drug screen	X								
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SKAMP & PERMP					X	X	X	X	
CGI		X	X	X	X	X	X	X	
Blood Samples for PK								X	
Open-label drug distribution		X	X	X					
Randomization					**X**				
Blind drug distribution					X	X	X		
Drug acct. & compliance			X	X	X	X	X	X	X [e]
Adverse events (AEs)		X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant meds		X	X	X	X	X	X	X	X
End of Study									**X**

* All procedures indicated must be performed and/or reviewed for final study visit or early termination visit.
a Inclusion and exclusion criteria must be reviewed at Screening and Enrollment Visits to confirm eligibility.
b For female subjects who have experienced menarche.
c Including height and weight.
d Three ECG tracings will be taken at least 10 minutes apart at Screening Visit.
e For those who discontinue from the study after enrollment.
CGI = clinical global impression; ECG = electrocardiogram; PERMP = Permanent Product Measure of Performance (math test); PK = pharmacokinetics; SKAMP = Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale.

2.7.6.6.2.2 試験成績

本項では，本治験で検討された有効性評価項目のうち，主要評価項目以外については，国内試験と共通のものについて記載した．

(1)　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.2-3 に示す.

本治験の登録例数は 52 例 (使用中の ADHD 治療薬をウォッシュアウトした被験者数又はウォッシュアウト不要な被験者数の合計) であり, 全例が用量調節期 (非盲検) の治験薬を投与され, 二重盲検クロスオーバー期に無作為に割付けられた. このうち二重盲検クロスオーバー期 1 週目にプラセボを投与された 2 例が治験を中止し, 中止理由は有害事象 (1 例) 及び追跡不能 (1 例) であった. いずれの被験者も二重盲検クロスオーバー期の治験薬はコホート A (S-877489 30 mg, Adderall XR® 10 mg 又はプラセボ) であった.

表 2.7.6.6.2-3　患者の内訳

	No. of subjects
Enrolled	52
Titrated in the open-label period	52
Randomized into the double-blind period	52
Completed	50
Discontinued post randomization	2
Adverse events	1
Lost to follow-up	1
Analysis populations	
Efficacy	
ITT[a]	50
PP	50
Safety	52

a　Subjects 01-002 and 03-008 discontinued prior to being assessed for efficacy evaluations during the double-blind period.
ITT = Intention-to-Treat; PP = Per Protocol.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 3]

(2)　解析対象集団

安全性解析対象集団は, 用量調節期に移行し, 非盲検下で治験薬を投与された集団とし, 52 例であった. ITT 集団は, 無作為割付けされ, 無作為割付け後に少なくとも 1 回 SKAMP-DS 平均値が得られた集団とし, 50 例であった. ITT 集団から除外された 2 例は, 二重盲検クロスオーバー期 1 週目の途中で治験を中止し, 無作為割付け後の有効性の評価は得られなかった.

(3)　患者背景因子

安全性解析対象集団及び ITT 集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.2-4 に示す.

安全性解析対象集団では, 女児が 36.5% (19/52 例), 男児が 63.5% (33/52 例) であった. 白人及びアフリカ系アメリカ人はそれぞれ 55.8% (29/52 例) 及び 23.1% (12/52 例) であり, 残りの被験者は, ヒスパニック系が 15.4% (8/52 例), ハワイ先住民/太平洋諸島住民 (2 例) 及びその他 (1 例) が 5.8% (計 3/52 例) であった.

年齢の平均値 (標準偏差) は 9.1 歳 (1.7 歳) であった. 52 例のうち, 30 例 (57.7%) が 6～9 歳, 22 例 (42.3%) が 10～12 歳であった.

体重の範囲は 37.0～150.0 lb で, 平均値は 73.4 lb であった. 身長の範囲は 43.5～63.0 in で,

平均値は 53.0 in であった.

全ての被験者が ADHD 混合型と診断された. 前治療薬として, 52 例のうち 23 例 (44.2%) がアンフェタミンを, 14 例 (26.9%) がメチルフェニデートを投与されていた. ADHD の発症年齢の平均値 (標準偏差) は 5.8 歳 (2.3 歳) であった.

ウォッシュアウト後の CGI-S は「重度の疾患」が 17.3%,「やや重度の疾患」が 21.2%,「中等度の疾患」が 61.5%であった.

ITT 集団の患者背景因子は安全性解析対象集団と同様であった.

表 2.7.6.6.2-4 患者背景因子 (安全性解析対象集団及び ITT 集団)

Characteristic	Category/Parameter	Safety Population (N=52)	ITT Population (N=50)
Ethnicity/Race [n (%)]	Caucasian	29 (55.8)	27 (54.0)
	African American	12 (23.1)	12 (24.0)
	Hispanic	8 (15.4)	8 (16.0)
	Other (including Nat. Hawaiian)	3 (5.7)	3 (6.0)
Gender [n (%)]	Male	33 (63.5)	31 (62.0)
	Female	19 (36.5)	19 (38.0)
Height (in)	Mean	53.0	53.1
	SD	4.7	4.8
	Median	51.8	52.0
	Min-Max	43.5-63.0	43.5-63.0
Weight (lb)	Mean	73.4	73.7
	SD	24.9	25.3
	Median	65.5	65.5
	Min-Max	37.0-150.0	37.0-150.0
Age (years)	Mean	9.1	9.1
	SD	1.7	1.7
	Median	9.0	9.0
	Min-Max	6.0-12.0	6.0-12.0
ADHD Type [n (%)]	Combined	52 (100.0)	50 (100.0)
ADHD onset age (years)	Mean	5.8	5.8
	SD	2.3	2.3
	Median	5.0	5.0
	Min-Max	2.0-12.0	2.0-12.0
Years of Diagnosis	Mean	3.3	3.3
	SD	2.3	2.3
	Median	3.3	3.3
	Min-Max	0.0-8.3	0.0-8.3
Prior Rx for ADHD [n (%)]	Amphetamine (APM)	23 (44.2)	23 (46.0)
	Methylphenidate (MPH)	14 (26.9)	13 (26.0)
	Stimulants NOS	6 (11.5)	6 (12.0)
	Stimulants with Strattera	5 (9.6)	5 (10.0)
	Other therapy	1 (1.9)	1 (2.0)
	Not Listed	3 (5.8)	2 (4.0)
CGI Severity [n (%)]	Moderately ill	32 (61.5)	30 (60.0)
	Markedly ill	11 (21.2)	11 (22.0)
	Severely ill	9 (17.3)	9 (18.0)

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; CGI = clinical global impression; ITT = Intention-to-Treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 4]

(4)　有効性

用量調節期終了時の Adderall XR®の至適用量を表 2.7.6.6.2-5 に示す.

用量調節期に移行した 52 例のうち, 約半数 (48.1%, 25 例) で Adderall XR®の至適用量が 30 mg であった. また, 32.7% (17 例) が 20 mg, 19.2% (10 例) が 10 mg であった.

表 2.7.6.6.2-5　用量調節時の Adderall XR®の至適用量

	Subjects Titrated (N=52)	ITT Population (N=50)
Daily Adderall XR® Dose [n (%)]		
10 mg/day	10 (19.2)	8 (16.0)
20 mg/day	17 (32.7)	17 (34.0)
30 mg/day	25 (48.1)	25 (50.0)

ITT = Intention-to-Treat.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 5]

(A)　主要評価項目 (SKAMP-DS の二重盲検クロスオーバー期評価日の平均)

ITT 集団での評価日の SKAMP-DS (実施された全疑似授業の平均) の要約を表 2.7.6.6.2-6 に, SKAMP-DS の調整平均値を図 2.7.6.6.2-1 に示す.

評価日の SKAMP-DS の調整平均値は S-877489, Adderall XR®及びプラセボでそれぞれ 0.8, 0.8 及び 1.7 であり, プラセボよりも S-877489 及び Adderall XR®で ADHD 症状及び行動が改善した. また, ANOVA の結果, 評価日の SKAMP-DS 調整平均値は, プラセボよりも S-877489 及び Adderall XR®で統計学的に有意に低かった (いずれも $P < 0.0001$). S-877489 と Adderall XR®に明らかな差はなかった.

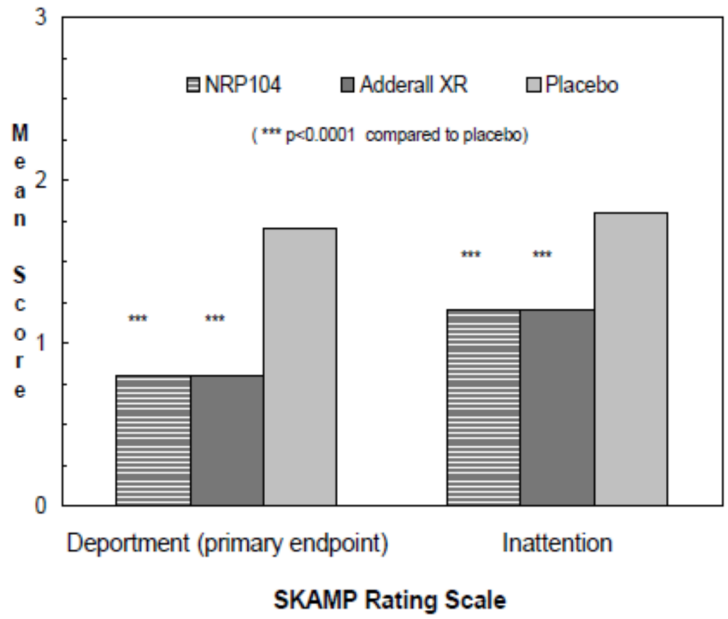
表 2.7.6.6.2-6　SKAMP-DS の要約 (ITT 集団)

Parameter	S-877489	Adderall XR®	Placebo
N (ITT=50)	50	50	50
Mean (SD)	0.8 (0.7)	0.8 (0.8)	1.7 (1.2)
LS Mean (SE)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	1.7 (0.1)
Difference in LS Mean (95% CI) of S-877489 vs. Placebo	-	-	-0.9 (-1.1, -0.7)****
Difference in LS Mean (95% CI) of Adderall XR® vs. Placebo	-	-	-0.9 (-1.1, -0.7)****
Difference in LS Mean (95% CI) of S-877489 vs. Adderall XR®	-	-0.1 (-0.3, 0.1)	-

* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001; **** P<0.0001 (2-way ANOVA with treatment and period effects).
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; ITT = Intention-to-Treat; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 6]

図 2.7.6.6.2-1　評価日の SKAMP-DS の調整平均値 (ITT 集団)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Figure 1]

(B)　副次評価項目

(a)　CGI-I スコア

ITT 集団での治験薬別の CGI-I を表 2.7.6.6.2-7 に示す.

CGI-I スコアの調整平均値は S-877489，Adderall XR®及びプラセボでそれぞれ 2.2，2.3 及び 4.2 であった．S-877489 及び Adderall XR®ではプラセボよりもベースラインから著しく改善した．また，ANOVA の結果，CGI-I スコアの調整平均値は，プラセボよりも S-877489 及び Adderall XR®で統計学的に有意に低かった (いずれも $P < 0.0001$).

治験責任医師により CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者は，プラセボの 18.0%に対して，S-877489 及び Adderall XR®でそれぞれ 74.0%及び 72.0%であった.

表 2.7.6.6.2-7　CGI-I (ITT 集団)

Parameter	S-877489	Adderall XR®	Placebo
N (ITT=50)	50	50	50
Mean (SD)	2.2 (1.3)	2.3 (1.1)	4.1 (1.5)
LS Mean (SE)	2.2 (0.2)	2.3 (0.2)	4.2 (0.2)
Difference in LS Mean (95% CI) of S-877489 vs. Placebo	-	-	-2.0 (-2.4, -1.5)****
Difference in LS Mean (95% CI) of Adderall XR® vs. Placebo	-	-	-1.8 (-2.3, -1.3)****
Difference in LS Mean (95% CI) of S-877489 vs. Adderall XR®	-	-0.1 (-0.6, 0.3)	-

Parameter	S-877489	Adderall XR®	Placebo
N (ITT=50)	50	50	50
No. of Subjects by CGI-I Score: [n (%)]			
1 - very much improved	16 (32)	8 (16)	1 (2)
2 - much improved	21 (42)	28 (56)	8 (16)
3 - minimally improved	5 (10)	6 (12)	4 (8)
4-7 (no change or worsening)	8 (16)	8 (16)	37 (74)

* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001; **** P<0.0001 (2-way ANOVA with treatment and period effects).
ANOVA = analysis of variance; CGI-I = clinical global impression of improvement; CI = confidence interval;
ITT = Intention-to-Treat; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table13]

(5)　薬物動態

d-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンの定常状態での薬物動態パラメータ（AUC_{0-12}，C_{max}，T_{max}）の要約を表 2.7.6.6.2-8 に，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 2.7.6.6.2-2 に示す.

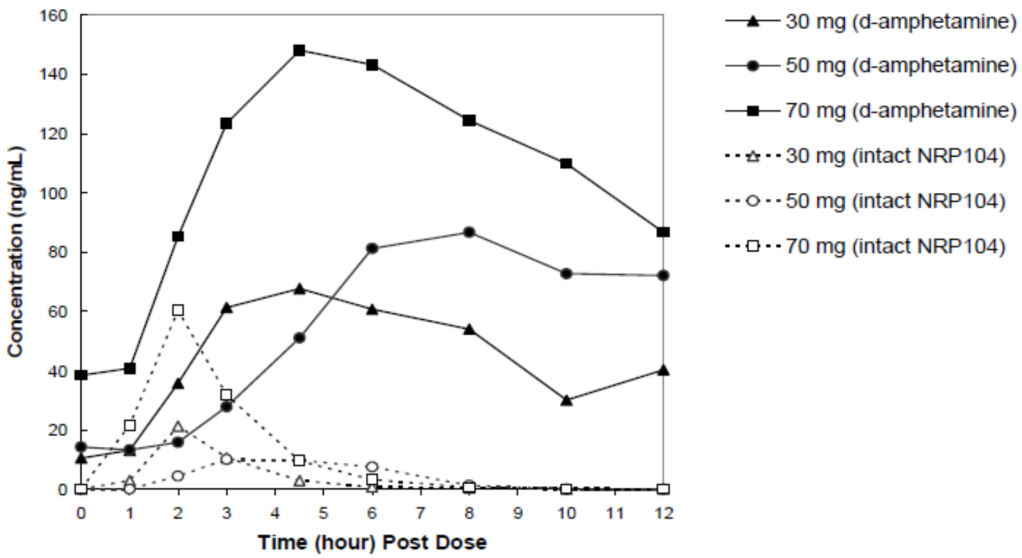
表 2.7.6.6.2-8　*d*-アンフェタミン，*l*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンの定常状態での薬物動態パラメータ（AUC_{0-12}，C_{max}，T_{max}）

Parameter/Treatment Dose		Measure	AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)[a]
d-amphetamine					
S-877489 30 mg	(n=3)	Mean	547.27	69.7	4.5
		SD	251.66	33.5	
S-877489 50 mg	(n=3)	Mean	680.85	88.6	8.0
		SD	235.23	36.2	
S-877489 70 mg	(n=8)	Mean	1325.65	154.6	4.5
		SD	285.83	31.4	
Adderall XR® 10 mg	(n=1)	Mean	580.23	56.5	2.0
		SD	-	-	
Adderall XR® 20 mg	(n=5)	Mean	626.09	79.0	6.0
		SD	328.46	37.6	
Adderall XR® 30 mg	(n=9)	Mean	1018.53	119.4	6.0
		SD	436.21	52.4	
l-amphetamine					
Adderall XR® 10 mg	(n=1)	Mean	191.22	18.2	2.0
		SD	-	-	
Adderall XR® 20 mg	(n=5)	Mean	208.46	25.0	6.0
		SD	118.04	12.2	
Adderall XR® 30 mg	(n=9)	Mean	348.69	39.8	6.0
		SD	147.85	17.0	
Intact S-877489					
S-877489 30 mg	(n=3)	Mean	42.24	21.2	2.0
		SD	18.60	16.0	
S-877489 50 mg	(n=3)	Mean	44.14	14.9	3.0
		SD	12.76	2.5	
S-877489 70 mg	(n=8)	Mean	141.44	70.1	2.0
		SD	55.52	60.4	

a　Median.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 16]

図 2.7.6.6.2-2　S-877489 投与時の定常状態での血漿中 *d*-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミン濃度-時間推移



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Figure 8]

(6)　安全性

(A)　投与期間の内訳

用量調節期の Adderall XR®の投与期間の内訳を表 2.7.6.6.2-9 に示す.

用量調節期に移行した被験者は 52 例であった．用量調節期に Adderall XR® 10 mg が 52 例全例に，20 mg が 46 例 (88.5%) に，30 mg が 27 例 (51.9%) に投与された．Adderall XR®の投与期間は，15～21 日間及び 22 日間以上がいずれも 26 例 (50.0%) であり，投与期間の平均値 (標準偏差) は 22.2 日間 (2.2 日間) であった.

二重盲検クロスオーバー期では，52 例のうち 50 例に S-877489 及び Adderall XR®が各 7 日間投与された．50 例のうち，二重盲検クロスオーバー期に投与された治験薬がコホート A (S-877489 30 mg，Adderall XR®10 mg 又はプラセボ) であった被験者は 8 例，コホート B (S-877489 50 mg，Adderall XR®20 mg 又はプラセボ) であった被験者は 17 例，コホート C (S-877489 70 mg，Adderall XR®30 mg 又はプラセボ) であった被験者は 25 例であった.

表 2.7.6.6.2-9　用量調節期の投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

Drug Exposure	Adderall XR® 10 mg	Adderall XR® 20 mg	Adderall XR® 30 mg	Any Adderall XR® Dose
Any Exposure	52	46	27	52
1-7 days	40	33	16	0
8-14 days	4	6	10	0
15-21 days	4	5	1	26
22+ days	4	2	0	26

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 18]

(B)　有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.6.2-10 に示す.

登録された被験者 52 例のうち 29 例 (55.8%) に 89 件の TEAE が報告された．発現時期別では，用量調節期で 24 例 (46.2%) 52 件，二重盲検クロスオーバー期で 19 例 (36.5%) 37 件に発現した．ほとんどの TEAE の重症度は軽度で，その他は中等度であり，高度の TEAE はなかった. 重篤な TEAE の発現はなかった. 二重盲検クロスオーバー期 1 週目に 1 例が TEAE (ウイルス性胃腸炎) により治験薬 (プラセボ) の投与を中止した．副作用 (治験責任医師が治験薬とおそらく関連あり又は関連あるかもしれないと判断した TEAE) は，用量調節期で 18 例 (34.6%) 36 件，二重盲検クロスオーバー期で 12 例 (23.1%) 23 件に発現した.

表 2.7.6.6.2-10　有害事象の発現状況 (登録された被験者)

AE Type	All Subjects (N=52) n (%)	Counts	Cohort A (N=10) n (%)	Counts	Cohort B (N=17) n (%)	Counts	Cohort C (N=25) n (%)	Counts
ADVERSE EVENTs - total	29 (55.8)	89	7 (70.0)	25	11 (64.7)	33	11 (44.0)	31
TEAEs reported in titration	24 (46.2)	52	7 (70.0)	16	10 (58.8)	26	7 (28.0)	10
TEAEs reported in double-blind	19 (36.5)	37	4 (40.0)	9	6 (35.3)	7	9 (36.0)	21
AEs Associated with Termination	1 (1.9)	1	1 (10.0)	1	0	0	0	0
TEAEs reported in double-blind	1 (1.9)	1	1 (10.0)	1	0	0	0	0
AEs Probably/Possibly Related	25 (48.1)	59	7 (70.0)	19	8 (47.1)	19	10 (40.0)	21
TEAEs reported in titration	18 (34.6)	36	7 (70.0)	14	6 (35.3)	16	5 (20.0)	6
TEAEs reported in double-blind	12 (23.1)	23	2 (20.0)	5	3 (17.6)	3	7 (28.0)	15

Cohort A = S-877489 30 mg, Adderall XR® 10 mg or placebo.
Cohort B = S-877489 50 mg, Adderall XR® 20 mg or placebo.
Cohort C = S-877489 70 mg, Adderall XR® 30 mg or placebo.
AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 19]

(C)　有害事象・副作用の一覧

用量調節期に 2%超で発現した TEAE を表 2.7.6.6.2-11 に示す.

用量調節期の発現率が高かった TEAE は，頭痛 (15.4%)，食欲減退 (13.5%) 及び不眠症 (9.6%) であった.

用量調節期に発現した副作用は, 11/52 例 (21.2%) 18 件が治験薬と関連あるかもしれない, 12/52 例 (23.1%) 18 件がおそらく関連ありと治験責任医師により判断された．おそらく関連ありと判断された TEAE のうち，発現率が高かった TEAE は，食欲減退 [5/52 例 (9.6%) 6 件] 及び不眠症 [4/52 例 (7.7%) 4 件] であった.

表 2.7.6.6.2-11　用量調節期に 2%超で発現した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term (MedDRA 7.1)	No. (%) of Subjects Reporting			
	Week 1 (N=52)	Week 2 (N=52)	Week 3+ (N=52)	Titration Period (N=52)
Any Events	12 (23.1)	15 (28.8)	6 (11.5)	24 (46.2)
頭痛	3 (5.8)	5 (9.6)	2 (3.8)	8 (15.4)
食欲減退	4 (7.7)	2 (3.8)	3 (5.8)	7 (13.5)
不眠症	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.8)	5 (9.6)
腹痛	1 (1.9)	2 (3.8)	0	3 (5.8)
上腹部痛	1 (1.9)	2 (3.8)	0	3 (5.8)
上気道感染	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (3.8)
感情不安定	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 4.1.2]

二重盲検クロスオーバー期に 2%超で発現した TEAE を表 2.7.6.6.2-12 に示す.

二重盲検クロスオーバー期で TEAE は, S-877489 投与時に 50 例中 8 例 (16.0%), Adderall XR® 投与時に 50 例中 9 例 (18.0%), プラセボ投与時に 52 例中 8 例 (15.4%) に発現した. 2%超で発現した TEAE は, S-877489 投与時に不眠症 (8.0%), 食欲減退 (6.0%) 及び食欲不振 (4.0%), Adderall XR®投与時に上腹部痛 (4.0%) 及び食欲減退 (4.0%), プラセボ投与時に嘔吐 (3.8%) であった. S-877489 又は Adderall XR®投与時に発現した事象はいずれもアンフェタミン製剤投与時に比較的よくみられる事象であった.

二重盲検クロスオーバー期に発現した副作用は, 6/52 例 (11.5%) 13 件がおそらく関連あり, 7/52 例 (13.5%) 10 件が関連あるかもしれないと治験責任医師により判断された. おそらく関連ありと判断された TEAE 13 件のうち, 4 件は不眠症 (S-877489 投与時に 4 例で発現), 3 件は食欲減退 (S-877489 投与時に 2 例, Adderall XR®投与時に 1 例で発現) であった.

表 2.7.6.6.2-12　二重盲検クロスオーバー期に 2%超で発現した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term (MedDRA 7.1)	No. (%) of Subjects Reporting			
	S-877489 (N=50)	Adderall XR® (N=50)	Placebo (N=52)	DB Period (N=52)
Any Events	8 (16.0)	9 (18.0)	8 (15.4)	19 (36.5)
食欲減退	3 (6.0)	2 (4.0)	0	5 (9.6)
不眠症	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	5 (9.6)
上腹部痛	0	2 (4.0)	1 (1.9)	3 (5.8)
嘔吐	0	1 (2.0)	2 (3.8)	3 (5.8)
食欲不振	2 (4.0)	0	0	2 (3.8)

DB = double-blind.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Table 4.1.4]

(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 TEAE の一覧を表 2.7.6.6.2-13 に示す.

二重盲検クロスオーバー期 1 週目に, 1 例がウイルス性胃腸炎を発現し, 治験薬 (プラセボ) の投与を中止した.

表 2.7.6.6.2-13 治験中止に至った TEAE 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 投与治験薬	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]	男/ 9/ 白人/ 28	ウイルス性胃腸炎 (VIRAL GASTROENTERITIS)	プラセボ	28/ 4	中等度/ 関連なし	中止/ 回復

a 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 +1.
b MedDRA 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 5.3.5.1-02 Section 12.3.2, Listing 8, Data 11.1]

(F) 臨床検査

治験終了時の臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) の平均値は, スクリーニング値と同程度であった. 治験終了時のベースラインからの変化量の平均値は小さく, ベースライン値の± 15%以内であった. シフトテーブル分析ではグルコースの変動が大きかったものの, いずれのパラメータでも正常から異常及び異常から正常への変動に明らかな傾向はなかった.

(G) バイタルサイン

二重盲検クロスオーバー期のバイタルサインでは, 治験薬投与 2.5～5 時間後の拡張期血圧が, プラセボ投与時よりも S-877489 投与時及び Adderall XR®投与時で有意に高かった (プラセボ投与時との差はそれぞれ約 5 mmHg 及び 3 mmHg). また, 投与 2.5 時間後の脈拍数が, プラセボ投与時よりも S-877489 投与時及び Adderall XR®投与時で有意に高かった (プラセボ投与時との差はそれぞれ約 7 bpm 及び 5 bpm). ベースラインからの変化量の範囲はいずれの投与時でも小さく, 明らかな傾向はなかった.

(H) 心電図

二重盲検クロスオーバー期の心電図では, 投与 5 及び 10.5 時間後の QT 間隔が, プラセボ投与時よりも S-877489 投与時及び Adderall XR®投与時で有意に延長した (プラセボ投与時との差はそれぞれ約 7～14 msec 及び 5～10 msec). また, 投与 2.5 及び 10.5 時間後の QTc (Fridericia) 間隔は, プラセボ投与時よりも S-877489 投与時及び Adderall XR®投与時で有意に延長した (プラセボ投与時との差はそれぞれ約 6～8 msec 及び 5 msec). ベースラインからの変化量の範囲はいずれの投与時でも小さく, 明らかな傾向はなかった.

(l) 診察

治験中に発現した診察での異常は，頭部・目・耳・鼻・喉頭 (2 例)，呼吸器 (1 例)，及び皮膚 (1 例) であった.

2.7.6.6.2.3 結論

評価日の全疑似授業での SKAMP-DS の平均は，薬剤間で統計学的に有意な差があり，プラセボよりも S-877489 及び Adderall XR®で有意に改善した．CGI は，プラセボよりも S-877489 及び Adderall XR®で有意に改善した.

Adderall XR®と同様に，S-877489 を 30～70 mg で投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された.

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

[添付資料 5.3.5.1-03]

2.7.6.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.6.3-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.301
実施国	米国 (40 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，固定用量
目的	主要目的 S-877489 (30，50 又は 70 mg を 1 日 1 回，朝投与) を 6 歳以上 12 歳以下の注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 患者に投与した時の有効性及び安全性を，プラセボと比較して評価する． 副次目的 • 有効性の評価を朝 (午前 10 時頃)，昼 (午後 2 時頃)，夕方 (午後 6 時頃) に実施し，S-877489 の治療反応持続期間を評価する． • 治験責任医師による ADHD 全般重症度及び改善度を評価する． • S-877489 の安全性及び忍容性をプラセボと比較する．
治験デザイン	本治験は，6 歳以上 12 歳以下の児童の ADHD 患者を対象とし，S-877489 を 30, 50 及び 70 mg で 4 週間投与した時の有効性及び安全性をプラセボと比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった．使用中の中枢刺激薬を 1 週間ウォッシュアウト (使用している場合) 後，登録基準に合致した患者は, 4 群 (S-877489 30 mg 群, 50 mg 群, 70 mg 群又はプラセボ群) のいずれかに 1:1:1:1 の比率で無作為に割付けられ, 1 日 1 回, 朝に実薬 (S-877489) 又はプラセボのいずれかを 4 週間投与された．50 及び 70 mg 群では，割付けられた用量を強制漸増で投与した．70 mg 群では，2 週間をかけて 70 mg まで投与量を漸増した (治療 1 週目に 30 mg，2 週目に 50 mg，3 及び 4 週目に 70 mg で投与)．50 mg 群では，1 週間で 50 mg まで投与量を漸増した (治療 1 週目に 30 mg，2～4 週目に 50 mg で投与)．30 mg 群又はプラセボ群では 4 週間の投与期間を通して割付けられた用量を投与した． 本治験は 1 週間のスクリーニング期，1 週間の使用中の中枢刺激薬のウォッシュアウト期，4 週間の二重盲検投与期の 3 期で構成され，約 6 週間にわたって実施された．Visit は，スクリーニング 1 回 (Visit 1 : スクリーニング)，二重盲検投与期への無作為割付け 1 回 (Visit 2 : ベースライン)，及び二重盲検投与の評価 4 回 (Visit 3，4，5 及び 6) の計 6 回予定された．スクリーニング Visit 後，適格と判断された患者は施設の治験担当者から電話で全ての適格性基準を満たしたこと，及び使用中の中枢刺激薬があれば，全ての服薬を中止するよう伝えられた．治験担当者からの電話連絡の際に，ウォッシュアウトが必要な場合には少なくとも 1 週間のウォッシュアウト期が確保できるようベースライン Visit (Visit 2) の日程を決定し，その後の Visit (Visit 3～6) はベースライン Visit から 7 日間隔 (± 2 日間) で予定した． 各 Visit (スクリーニングを含む) では ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) を用いて治験責任医師により評価された. ベースライン Visit (Visit 2) で ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上と評価された被験者は二重盲検投与期への移行に適格と判断され，4 群のいずれかに無作為に割付けられた．割付けられた被験者は，ベースライン Visit の最後に，対応する割付番号に対して用意された，被験者ごとに包装された薬剤キットから，盲検治験薬を処方された．

主な選択基準	1. 同意取得時に 6 歳以上 12 歳以下の男女の児童 2. 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 と診断された者 3. ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン (ウォッシュアウト後) が 28 以上の者 4. 血圧が年齢，性別及び身長に対し 95 パーセンタイル以内の者
主な除外基準	1. 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 が禁忌となるもしくは有効性/安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations) がある者 2. 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現病歴もしくは家族歴がある者 3. 体重が 55 lb (25 kg) 未満の者 4. 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 5. スクリーニング Visit の QTc 間隔が 440 msec 超の者 6. 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 7. 高血圧の者 8. 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 9. 甲状腺機能亢進症と診断された者
目標症例数	無作為割付け例数として 256 例 (30 mg 群 64 例，50 mg 群 64 例，70 mg 群 64 例，プラセボ群 64 例)
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル プラセボ
投与方法	プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回，朝に 4 週間投与した. 30 mg 群：30 mg を 1 日 1 回，朝に 4 週間投与した. 50 mg 群：治療 1 週目に 30 mg，2～4 週目に 50 mg を 1 日 1 回，朝に投与した. 70 mg 群：治療 1 週目に 30 mg，2 週目に 50 mg，3 及び 4 週目に 70 mg を 1 日 1 回，朝に投与した.
投与期間	4 週間
評価項目	有効性： 主要評価項目 • ADHD RS-IV 副次評価項目 • Conners 評価スケール親用 (CPRS-R) (朝，昼，夕方に評価し，治療反応持続期間を評価した．CPRS-R のサブスケールである CPRS-R ADHD スコアを主要な有効性の副次評価項目とした．) • 臨床全般重症度 (CGI-S) (ベースライン Visit のみ) • 臨床全般改善度 (CGI-I) (Visit 3～6) 安全性： 治験薬投与下の有害事象 (TEAE)，バイタルサイン，臨床検査値，心電図，診察，体重及び身長
解析方法	有効性の主要評価項目は，Intention-to-Treat (ITT) 集団を対象とし，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を，二元配置共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した．最終評価時点は，評価可能な ADHD RS-IV 合計スコアが得られた治験薬投与後の最終週とした．ANCOVA モデルには，投与群及び実施医療機関を効果，対応するベースラインスコアを共変量として含めた．実施医療機関の効果は，潜在的な実施医療機関間の治療差をコントロールするためのブロック要因として用いた．ITT 集団が 8 例未満の実施医療機関は，事前に規定した実施医療機関のプール計画に基づきプールした．帰無

	仮説は，用量の異なる本剤群及びプラセボ群の 4 群間に差はないとし，対立仮説は，4 群間の差はゼロではないとした．ANCOVA における帰無仮説を棄却する第一種過誤は α = 0.05 と設定した．ANCOVA モデルの結果に基づき，Dunnett 検定での平均値の多重比較 (全体の family-wise error rate を 0.05 としてコントロール) により，ADHD RS-IV 合計スコアの変化量を本剤群 3 群とプラセボ群間とで比較した． 有効性の副次評価項目は，治療反応持続期間を評価するため，最終評価時点の CPRS-R ADHD スコアについて朝 (午前 10 時)，昼 (午後 2 時)，夕方 (午後 6 時) それぞれの反応を，主要評価項目と同じ ANCOVA モデルを用いて解析し，さらに Dunnett 検定により各用量の本剤群とプラセボ群間とで比較した．また，Dunnett 検定で有意水準 0.05 に基づき，同用量の S-877489 で主要評価項目に有意差が認められることを条件とする閉検定手順を用いて，治療反応持続期間を各用量の本剤群とプラセボ間で比較した．主要評価項目で投与された用量に有意差が認められた場合，CPRS-R ADHD スコアの評価時点である朝，昼，夕方の順に閉検定手順を進めた．Dunnett 検定の P 値が 0.05 未満であった最終時点までを治療反応持続期間とした． 最終評価時点の CGI-I は，投与群及び実施医療機関を効果とした二元配置分散分析 (ANOVA) モデルを用いて解析し，さらに「改善」と「改善なし」を実施医療機関で調節した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて評価した． 安全性評価項目 (TEAE，バイタルサイン，心電図，臨床検査値，体重及び身長) は，投与群間の差を比較した．バイタルサイン及び心電図では，事前に規定したカットオフ値に基づき，外れ値分析を行った． 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．
治験期間	2004 年 10 月～2005 年 3 月

実施スケジュールを表 2.7.6.6.3-2 に示す．

表 2.7.6.6.3-2　実施スケジュール

Assessments	Screening	Washout	Baseline	Double-Blind Phase			
Visit Number	1	Phone Contact	2	3	4	5	6 (Final Visit)
Study Day	NA	0	7± 2	14± 2	21± 2	28± 2	35± 2
Consent and Assent	X						
Psychiatric Evaluation[a]	X						
Inclusion/Exclusion	X		X				
Medical History	X						
Demographics	X						
Urine Pregnancy Test[b]	X		X				X
Urine Drug Screen	X						
Physical Examination (weight/height)	X						X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Tests[c]	X						X
ECG (12-lead)	X[d]		X	X	X	X	X
Enrolment		**X**					
ADHD-RS	X		X	X	X	X	X
CGI			X	X	X	X	X
CPRS[e]			X	X	X	X	X
Randomization			**X**				
Drug Distribution			X	X	X	X	
Drug Acct. & Compliance				X	X	X	X
AEs			X	X	X	X	X
Concomitant Medications			X	X	X	X	X
End of Study							**X**

a　Psychiatric Evaluation at Screening includes K-SADS-PL V1.0 (1996) and a semi-structured interview based on DSM-IV criteria.
b　For female of child-bearing potential.
c　Clinical Laboratory Tests included hematology, chemistry, and urinalysis.
d　A minimum of three ECGs tracings taken at least 10 minutes apart should be collected across the Screening visit to ensure appropriate current intervals were established.
e　Parent or caregiver to complete on the last day at approximately 10:00 am, 2:00 pm and 6:00 pm prior to the study visit.
ADHD-RS = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; AE = adverse event; CGI = clinical global impression; CPRS = Conners' Parent Rating Scale; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; ECG = electrocardiogram; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview.

2.7.6.6.3.2 試験成績

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

(1)　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.3-3 に示す．

本治験の登録例は 297 例 (中枢刺激薬をウォッシュアウトした被験者又はウォッシュアウトを必要とせずに無作為割付けされた被験者のいずれか) であり，このうち 7 例が無作為割付け前又は治験薬投与前に治験を中止し，290 例が割付けられた治験薬を二重盲検下で投与された．治験薬を投与された被験者のうち，60 例が治験を中止し，230 例が治験を完了した．

治験薬を投与された被験者は，プラセボ群，30 mg 群，50 mg 群及び 70 mg 群でそれぞれ 72

例，71 例，74 例及び 73 例であり，このうち治験を完了した被験者はそれぞれ 54 例 (75.0%)，56 例 (78.9%)，60 例 (81.1%) 及び 60 例 (82.2%) であった．

無作為割付けされなかった被験者 7 例の中止理由は，追跡不能が 5 例，同意撤回が 1 例，選択/除外基準不適格が 1 例であった．無作為割付け後に治験を中止した 60 例の中止理由は，有害事象が 21 例，効果不十分が 14 例，追跡不能が 11 例，同意撤回が 5 例，治験実施計画書逸脱が 3 例，治験責任医師の判断が 2 例，その他が 4 例であった．

表 2.7.6.6.3-3　患者の内訳

	Total	TPR[a]	Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
Enrolled	297	7	-	-	-	-
Randomized	290	0	72	71	74	73
Completed	230	0	54	56	60	60
Discontinued	67	7	18	15	14	13
Primary reason for discontinuation, n (%)[b]						
Adverse event (s)	21 (7.1)	0	1 (1.4)	6 (8.5)	4 (5.4)	10 (13.7)
Lack of efficacy	14 (4.7)	0	12 (16.7)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
Protocol violation	3 (1.0)	0	1 (1.4)	0	2 (2.7)	0
Lost to follow-up	16 (5.4)	5 (71.4)	1 (1.4)	4 (5.6)	4 (5.4)	2 (2.7)
Withdrew consent	6 (2.0)	1 (14.3)	2 (2.8)	2 (2.8)	1 (1.4)	0
Physician decision[c]	2 (0.7)	0	0	0	2 (2.7)	0
Ineligible for randomization	1 (0.3)	1 (14.3)	-	-	-	-
Other	4 (1.3)	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0
Analysis Populations						
Efficacy - ITT	285	-	72	69	71	73
Efficacy - PP	202	-	48	48	51	55
Safety population	297	7	72	71	74	73
Randomized population	290	-	72	71	74	73

a　Terminated prior to receiving randomized treatment.
b　Percentage of the number of enrolled or randomized subjects in each defined population or group.
c　Physician decision to discontinue the subject was based on his/her evaluation of the severity of the AE or for non-compliance and was noted on the appropriate case report form.
AE = adverse event; ITT = Intention-to-Treat; PP = Per Protocol.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 2]

(2)　解析対象集団

安全性解析対象集団 (中枢刺激薬をウォッシュアウトした被験者又はウォッシュアウトを必要とせずに無作為割付けされた被験者) は 297 例, 無作為割付けされた被験者は 290 例であり, このうち ADHD RS-IV スコアのベースライン及び無作為割付け後に少なくとも 1 回評価可能な ADHD RS-IV スコアが得られた 285 例を ITT 集団とした (表 2.7.6.6.3-3)．治験薬を投与されたものの, ITT 集団から除外された 5 例は, 無作為割付け後に ADHD RS-IV スコアが得られなかった.

(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 2.7.6.6.3-4 に示す.

背景因子及び基礎疾患の重症度に投与群間で有意差は認められなかった (P > 0.05).

被験者の多くは男児 (各投与群で 62.2%～74.6%) で，約半数は白人 (45.9%～59.7%) であった．年齢，体重及び身長の平均値は投与群間で同程度であった．登録時の年齢は，各投与群の48.6%～65.8%で6～9歳であった. 多くの被験者 (90%超) は混合型の ADHD と診断され, ADHD の疾患タイプの分布に投与群間で差は認められなかった. ADHD の発症年齢は約 7 歳であった. ADHD の前治療として，各投与群の 2.7%～9.9%がアンフェタミンを，11.0%～19.7%がメチルフェニデートを使用していた．各投与群の 59.2%～69.9%の被験者で ADHD の前治療は症例報告書に記載されておらず，これらの被験者は登録前に ADHD の治療を受けていなかったと考えられた．ベースラインでは，99%を超える被験者で ADHD の症状 (CGI-S) が「中等度の疾患」又はそれよりも不良であった.

ITT 集団の患者背景は無作為割付けされた被験者と同様であり，背景因子及び基礎疾患の重症度に投与群間で有意差は認められなかった ($P > 0.05$).

表 2.7.6.6.3-4 患者背景因子 (無作為割付けされた被験者)

		Treatment Group			
Characteristics		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
Number of subjects		72	71	74	73
Sex:	n (%)				
Male		50 (69.4)	53 (74.6)	46 (62.2)	52 (71.2)
Female		22 (30.6)	18 (25.4)	28 (37.8)	21 (28.8)
Ethnicity/Race:	n (%)				
Caucasian		43 (59.7)	37 (52.1)	34 (45.9)	41 (56.2)
Black		16 (22.2)	18 (25.4)	19 (25.7)	17 (23.3)
Hispanic		9 (12.5)	10 (14.1)	17 (23.0)	12 (16.4)
Asian		1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
Native Hawaiian/PI		1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native American		0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other		2 (2.8)	3 (4.2)	4 (5.4)	2 (2.7)
Age (year)	Mean ± SD	9.4 ± 1.7	9.0 ± 1.9	8.9 ± 1.8	8.7 ± 1.8
Age Group (year):	n (%)				
06-09		35 (48.6)	44 (62.0)	47 (63.5)	48 (65.8)
10-12		37 (51.4)	27 (38.0)	27 (36.5)	25 (34.2)
Height (in)	Mean ± SD	55.0 ± 3.9	54.3 ± 4.7	53.8 ± 4.1	53.7 ± 4.1
Weight (lb)	Mean ± SD	82.6 ± 22.8	80.9 ± 27.2	80.7 ± 25.4	79.0 ± 23.7
Diagnosis:	n (%)				
Combined		69 (95.8)	67 (94.4)	71 (95.9)	71 (97.3)
Hyperactive		3 (4.2)	4 (5.6)	3 (4.1)	2 (2.7)
ADHD onset Age (year)	Mean ± SD	7.6 ± 2.2	6.9 ± 2.2	7.0 ± 2.3	7.0 ± 2.2
Duration of Disease (year)	Mean ± SD	1.8 ± 2.4	2.1 ± 2.5	2.0 ± 2.3	1.8 ± 2.5
Prior Therapy for ADHD:	n (%)				
Amphetamine		6 (8.3)	7 (9.9)	7 (9.5)	2 (2.7)
Methylphenidate		12 (16.7)	14 (19.7)	13 (17.6)	8 (11.0)
Stimulants		2 (2.8)	3 (4.2)	3 (4.1)	5 (6.8)
Strattera		1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.7)
Stimulant/Strattera		4 (5.6)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.1)
Other therapy		1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.7)
Not listed		46 (63.9)	42 (59.2)	48 (64.9)	51 (69.9)

Characteristics		Treatment Group			
		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
CGI Severity at baseline	n (%)				
Mildly - 3		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Moderately - 4		27 (37.5)	26 (36.6)	25 (33.8)	25 (34.2)
Markedly - 5		33 (45.8)	36 (50.7)	36 (48.6)	32 (43.8)
Severely - 6		11 (15.3)	9 (12.7)	9 (12.2)	16 (21.9)
Extremely - 7		1 (1.4)	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; CGI = clinical global impression; PI = Pacific Islander; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 3]

(4)　有効性

(A)　有効性の主要評価項目

(a)　ADHD RS-IV 合計スコア

最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.3-5 に，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアを図 2.7.6.6.3-1 に示す.

ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値に投与群間で有意差は認められなかった (ANOVA：P = 0.0917). プラセボ群を含む全ての投与群で最終評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアにベースラインから減少 (改善) がみられた. 最終評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群で−6.2 であったが，本剤群ではプラセボ群と比較して 3.5〜4.3 倍 (変化量は 30 mg 群：−21.8，50 mg 群：−23.4，70 mg 群：−26.7) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した.

最終評価時点での二元配置 ANCOVA の結果, 4 群間で有意差が認められた (P < 0.0001). また，Dunnett 検定の結果，各用量の本剤群の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した (全ての本剤群で P < 0.0001). プラセボ群との差 (調整平均値) は, 30 mg 群で−15.58, 50 mg 群で−17.21, 70 mg 群で−20.49 であり，S-877489 の用量間でスコアの改善に明らかな線形の用量反応性が示された.

表 2.7.6.6.3-5　ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
Baseline:	N	72	69	71	73
Total score	Mean (SD)	42.4 (7.13)	43.2 (6.68)	43.3 (6.74)	45.1 (6.82)
Endpoint:	N	72	69	71	73
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-6.2 (1.56)	-21.8 (1.60)	-23.4 (1.56)	-26.7 (1.54)
Comparison:	LS Mean	0	-15.58	-17.21	-20.49
Placebo-adjusted	(95% CI)[a]		(-20.78, -10.38)	(-22.33, -12.08)	(-25.63, -15.36)
difference	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

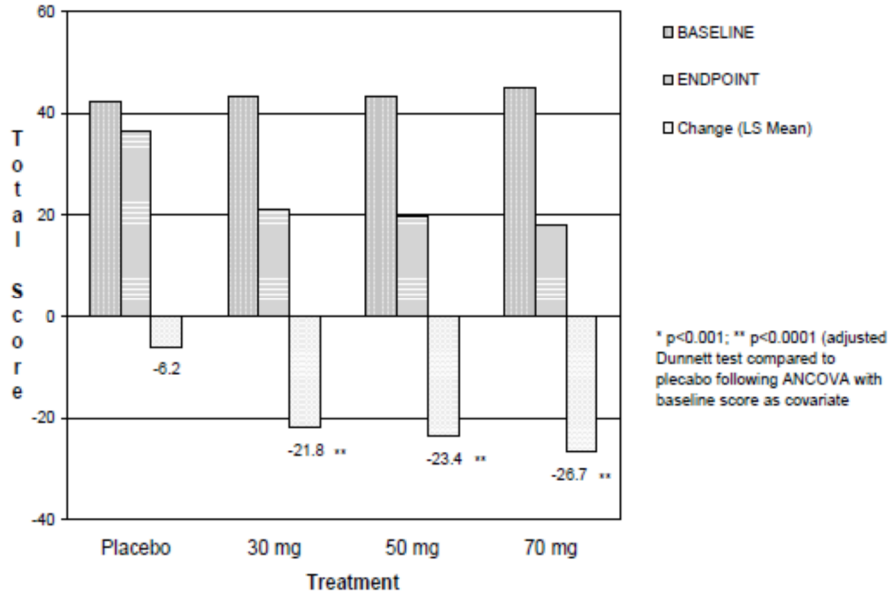
*　Treatment effect: P<0.0001 (2-way ANCOVA).

a　Dunnett's test was used for the construction of CIs and P values.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 5]

図 2.7.6.6.3-1　最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコア (ITT 集団)



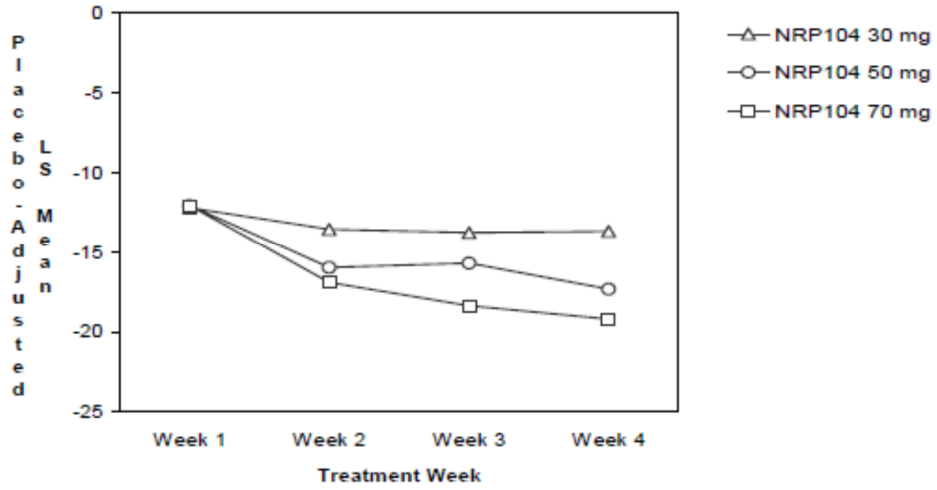
ANCOVA = analysis of covariance; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Figure 1]

週単位の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，4 群間で有意差が認められた (P < 0.0001)．Dunnett 検定の結果，各用量の本剤群のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して，全ての週で統計学的に有意に大きく (全ての本剤群で P < 0.0001)，より改善した．

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (調整平均値) から，S-877489 の用量間でスコアの改善に線形の用量反応性が示された (図 2.7.6.6.3-2)．

図 2.7.6.6.3-2　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差の推移 (調整平均値) (ITT 集団)



LS = least square; NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Figure 3]

(b) ADHD RS-IV サブスケールスコア (不注意サブスケールスコア及び多動性サブスケールスコア)

ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性サブスケールスコアのベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.3-6 に示す.

不注意サブスケールスコアのベースライン値に投与群間で有意差は認められなかった (ANOVA：P = 0.7337) が，多動性サブスケールスコアのベースライン値にわずかであるが有意差が認められ (ANOVA：P = 0.0431)，70 mg 群で最も高かった．Dunnett 検定の結果，不注意サブスケールスコア及び多動性サブスケールスコアのいずれでも，最終評価時点での各用量の本剤群のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して有意に大きく (全ての本剤群でいずれのサブスケールスコアでも P < 0.0001)，より改善した．最終評価時点の不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群で−2.9 であったが，本剤群ではプラセボ群と比較して 3.8～4.6 倍 (変化量は 30 mg 群：−11.0，50 mg 群：−11.6，70 mg 群：−13.2) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した．また，多動性サブスケールスコアの変化量は，プラセボ群で−3.4 であったが，本剤群ではプラセボ群と比較して 3.2～3.9 倍 (変化量は 30 mg 群：−10.9，50 mg 群：−11.8，70 mg 群：−13.4) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した.

表 2.7.6.6.3-6　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性サブスケールスコアのベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
Inattention Sub-Scale:					
Baseline score	N	72	69	71	73
	Mean (SD)	22.7 (3.48)	22.7 (3.54)	22.5 (3.60)	23.2 (3.63)
Endpoint:	N	72	69	71	73
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-2.9 (0.80)	-11.0 (0.82)	-11.6 (0.80)	-13.2 (0.79)
Comparison:	LS Mean	0	-8.09	-8.77	-10.34
Placebo-adjusted	(95% CI)[a]		(-10.76, -5.41)	(-11.40, -6.14)	(-12.95, -7.72)
difference	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001
Hyperactivity Sub-Scale:					
Baseline score	N	72	69	71	73
	Mean (SD)	19.7 (5.53)	20.5 (4.48)	20.8 (4.49)	21.9 (4.89)
Endpoint:	N	72	69	71	73
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-3.4 (0.83)	-10.9 (0.85)	-11.8 (0.83)	-13.4 (0.82)
Comparison:	LS Mean	0	-7.43	-8.32	-9.94
Placebo-adjusted	(95% CI)[a]		(-10.19, -4.67)	(-11.04, -5.59)	(-12.67, -7.21)
difference	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

* Treatment effect: P<0.0001 (2-way ANCOVA).

a Dunnett's test was used for the construction of CIs and P values.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 7]

(B)　有効性の副次評価項目

(a)　CPRS-R ADHD スコア

CPRS-R ADHD スコアの各評価時点のベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.3-7 に示す.

Dunnett 検定の結果, 最終評価時点での CPRS-R ADHD スコアのベースラインからの変化量は, 朝 (午前 10 時), 昼 (午後 2 時) 及び夕方 (午後 6 時) のいずれの時点でも, プラセボ群と比較して全ての本剤群で統計学的に有意に大きく (P < 0.0001), より改善した.

主要評価項目の Dunnett 検定の P 値で各用量の本剤群とプラセボ群間に有意差があることを条件とした閉検定手順に基づく CPRS-R ADHD スコアの結果から, S-877489 の治療効果は, 朝から少なくとも午後 6 時まで持続し, いずれの用量でも治療効果は 1 日を通して持続することが示された.

表 2.7.6.6.3-7　CPRS-R ADHD スコアの各評価時点のベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
In the Morning (10 am):					
Baseline score	N	72	69	69	71
	Mean (SD)	25.7 (7.70)	25.0 (7.92)	25.3 (8.02)	27.5 (7.47)
Endpoint:	N	72	67	68	70
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-2.6 (1.07)	-11.2 (1.13)	-13.8 (1.10)	-15.0 (1.08)
Comparison:	LS Mean	0	-8.55	-11.18	-12.36
Placebo-adjusted	(95% CI)[a]		(-12.16, -4.94)	(-14.73, -7.63)	(-15.91, -8.81)
difference	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001
In the Afternoon (2 pm):					
Baseline score	N	72	69	68	72
	Mean (SD)	25.6 (7.32)	25.6 (7.76)	25.7 (8.41)	28.2 (6.56)
Endpoint:	N	72	67	66	71
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-2.3 (1.10)	-11.1 (1.16)	-14.7 (1.15)	-15.2 (1.11)
Comparison:	LS Mean	0	-8.84	-12.46	-12.90
Placebo-adjusted	(95% CI)[a]		(-12.55, -5.13)	(-16.15, -8.77)	(-16.55, -9.25)
difference	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001
In the Evening (6 pm):					
Baseline score	N	72	69	70	70
	Mean (SD)	25.7 (8.03)	25.9 (8.13)	25.5 (9.02)	28.3 (6.81)
Endpoint:	N	72	67	69	69
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-1.8 (1.07)	-10.7 (1.13)	-13.0 (1.10)	-14.6 (1.10)
Comparison:	LS Mean	0	-8.90	-11.17	-12.79
Placebo-adjusted	(95% CI)[a]		(-12.52, -5.28)	(-14.73, -7.61)	(-16.38, -9.20)
difference	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

*　Treatment effect: P<0.0001 (2-way ANCOVA).

a　Dunnett's test was used for the construction of CIs and P values.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 9]

(b)　CGI

ベースライン時の CGI-S 及び最終評価時点での CGI-I を表 2.7.6.6.3-8 に示す.

ベースライン Visit の CGI-S に投与群間で有意差は認められなかった (ANOVA：P = 0.6739)．二元配置 ANOVA の結果，最終評価時点での CGI-I は，4 群間で有意差が認められた (P < 0.0001)．Dunnett 検定の結果，各用量の本剤群の CGI-I スコアはプラセボ群と比較して低く，その差は統計学的に有意であった (全ての本剤群で P < 0.0001)．プラセボ群との差 (調整平均値) は，30 mg 群で−1.43，50 mg 群で−1.55，70 mg 群で−1.78 であった．

治験責任医師により CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定された被験者は，30 mg 群で 69.6%，50 mg 群で 70.4%，70 mg 群で 76.7%に対し，プラセボ群で 18.1%であった．改善した被験者の割合の各用量の本剤群とプラセボ群の差は，全ての本剤群で統計学的に有意であった (CMH：P < 0.0001)．

表 2.7.6.6.3-8　ベースライン時の CGI-S 及び最終評価時点での CGI-I (ITT 集団)

		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
Baseline:	N	72	69	71	73
CGI Severity	Mean (SD)	4.8 (0.74)	4.8 (0.67)	4.9 (0.82)	4.9 (0.74)
Endpoint:	N	72	69	71	73
CGI Improvement	LS Mean (SE)*	3.7 (0.14)	2.3 (0.14)	2.1 (0.14)	1.9 (0.14)
Comparison:	LS Mean	0	-1.43	-1.55	-1.78
Placebo-adjusted	(95% CI)[a]		(-1.89, -0.97)	(-2.00, -1.10)	(-2.23, -1.33)
difference	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001
Endpoint:	n (%)	13 (18.1)	48 (69.6)	50 (70.4)	56 (76.7)
CGI-I Improved[b]	P-value[c]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

*　Treatment effect: P<0.0001 (2-way ANOVA).
a　Dunnett's test was used for the construction of CIs and P values.
b　Improved category includes 'very much improved' and 'much improved'; and the remaining were not improved.
c　CMH test adjusting site (pooled) for each of the active treatment groups vs. placebo.
ANOVA = analysis of variance; CGI = clinical global impression; CGI-I = clinical global impression of improvement; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 2.2.13，Table 2.2.14]

(C)　有効性のその他の評価

(a)　用量反応性

最終評価時点の ADHD RS-IV 合計スコア及び CPRS-R ADHD の 1 日平均スコアのベースラインからの変化量について，割付けた投与群及び ANCOVA モデルを用いて用量反応性を検討した結果を表 2.7.6.6.3-9 に示す．

70 mg 群では，30 mg 群並びに 30 及び 50 mg 群併合と比較して，ADHD RS-IV 合計スコア及び CPRS-R ADHD の 1 日平均スコアの変化量はいずれも統計学的に有意に大きく (P < 0.05)，より改善した．また，50 及び 70 mg 群併合では，30 mg 群と比較して，CPRS-R ADHD の 1 日平均スコアの変化量は統計学的に有意に大きく (P < 0.05)，ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は有意差はなかったものの大きく (P = 0.0885)，より改善した．以上より，S-877489 の用量間で数値的及び統計学的に線形の用量反応性が示され，高用量ほど高い有効性が示された．

表 2.7.6.6.3-9 投与群間の用量反応性 (ITT 集団)

Endpoint	Pre-defined Simultaneous Comparisons	Difference (95% CI) in LS Mean	P-value[a]
ADHD-RS: Change from baseline	Highest (70 mg) vs. Lowest (30 mg) doses	-4.91 (-9.23, -0.60)	<0.05
	Highest (70 mg) vs. Low (30/50 mg combined) doses	-4.10 (-7.80, -0.40)	<0.05
	High (70/50 mg combined) vs. Lowest (30 mg) doses	-3.27 (-7.03, +0.50)	0.0885
	Highest (70 mg) vs. Medium (50 mg) doses	-3.29 (-7.55, +0.98)	0.1303
	Medium (50 mg) vs. Lowest (30 mg) doses	-1.63 (-5.96, +2.71)	0.4614
Average of CPRS-R ADHD Index: Change from baseline	Highest (70 mg) vs. Lowest (30 mg) doses	-4.13 (-7.03, -1.24)	<0.05
	Highest (70 mg) vs. Low (30/50 mg combined) doses	-2.78 (-5.27, -0.30)	<0.05
	High (70/50 mg combined) vs. Lowest (30 mg) doses	-3.42 (-5.94, -0.90)	<0.05
	Highest (70 mg) vs. Medium (50 mg) doses	-1.43 (-4.29, +1.43)	0.3266
	Medium (50 mg) vs. Lowest (30 mg) doses	-2.71 (-5.60, +0.19)	0.0669

a Based on t-test with SAS ESTIMATE statements of a 2-way ANCOVA model.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CPRS-R = Conners' Parent Rating Scale Revised Short Version; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 11]

最終評価時点の ADHD RS-IV 合計スコア及び CPRS-R ADHD の 1 日平均スコアのベースラインからの変化量について，体重で調整した投与量の 3 分類 (LOW：0.9 mg/kg 以下，MEDIUM：1.0～1.9 mg/kg，HIGH：2.0 mg/kg 以上) 及び ANCOVA モデルを用いて用量反応性を検討した結果を表 2.7.6.6.3-10 に示す.

HIGH グループでは，LOW グループ並びに LOW 及び MEDIUM 併合グループと比較して，ADHD RS-IV 合計スコア及び CPRS-R ADHD の 1 日平均スコアの変化量はいずれも統計学的に有意に大きく ($P < 0.05$), より改善した. HIGH 及び MEDIUM 併合グループでは, LOW グループと比較して，CPRS-R ADHD の 1 日平均スコアの変化量は統計学的に有意に大きく ($P < 0.05$)，ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は有意差はなかったものの大きく ($P = 0.0925$), より改善した. また, HIGH グループで, MEDIUM グループと比較して, ADHD RS-IV 合計スコアの変化量が統計学的に有意に大きく ($P < 0.05$), より改善した. 以上より，投与群での用量反応性の結果と一致して，体重で調整した S-877489 の投与量間で数値的及び統計学的に線形の用量反応性が示され，高用量 (mg/kg) ほど高い有効性が示された.

表 2.7.6.6.3-10　体重で調整した投与量での用量反応性 (ITT 集団)

Endpoint	Pre-defined Simultaneous Comparisons	Difference (95% CI) in LS Mean	P-value[a]
ADHD-RS: Change from baseline	HIGH vs. LOW mg/kg doses	-5.86 (-10.90, -0.81)	<0.05
	HIGH vs. LOW/MEDIUM combined mg/kg doses	-5.17 (-9.34, -1.00)	<0.05
	HIGH/MEDIUM combined vs. LOW mg/kg doses	-3.61 (-7.83, +0.60)	0.0925
	HIGH vs. MEDIUM mg/kg doses	-4.48 (-8.85, -0.12)	<0.05
	MEDIUM vs. LOW mg/kg doses	-1.37 (-5.80, +3.05)	0.5422
Average of CPRS-R ADHD Index: Change from baseline	HIGH vs. LOW mg/kg doses	-4.36 (-7.71, -1.01)	<0.05
	HIGH vs. LOW/MEDIUM combined mg/kg doses	-3.22 (-5.99, -0.46)	<0.05
	HIGH/MEDIUM combined vs. LOW mg/kg doses	-3.32 (-6.13, -0.51)	<0.05
	HIGH vs. MEDIUM mg/kg doses	-2.09 (-5.00, +0.83)	0.1595
	MEDIUM vs. LOW mg/kg doses	-2.27 (-5.24, +0.69)	0.1322

a　Based on t-test with SAS ESTIMATE statements of a 2-way ANCOVA model.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CPRS-R = Conners' Parent Rating Scale Revised Short Version; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 12]

(b)　性別の ADHD RS-IV 合計スコア

ITT 集団での ADHD RS-IV 合計スコアについて性別による部分集団解析結果を表 2.7.6.6.3-11 に示す．男児では，ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値に投与群間で有意差は認められなかった (ANOVA：P = 0.4755) が，女児ではわずかであるが有意差が認められ (ANOVA：P = 0.0451)，70 mg 群で最も合計スコアが高かった．男児及び女児のいずれもプラセボ群を含む全ての投与群で，最終評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアにベースラインからの減少 (改善) がみられた．男児では，プラセボ群で ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は−5.9 であったが，本剤群ではプラセボ群の 4.0～4.7 倍 (変化量は 30 mg 群：−23.8，50 mg 群：−24.8，70 mg 群：−27.6) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した．女児では，プラセボ群で ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は−8.1 であったが，本剤群ではプラセボ群の 2.3～3.1 倍 (変化量は 30 mg 群：−19.0，50 mg 群：−18.8，70 mg 群：−24.8) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した．女児の例数はいずれの投与群でも少なかったため，解析結果に影響を及ぼした可能性があるものの，これらの結果は ITT 集団での結果と一致した．

表 2.7.6.6.3-11　性別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
Boys (N=197):					
Baseline score	N	50	51	44	52
	Mean (SD)	43.6 (7.27)	43.8 (6.64)	43.3 (6.50)	45.2 (6.78)
Endpoint:	N	50	51	44	52
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-5.9 (1.88)	-23.8 (1.88)	-24.8 (2.01)	-27.6 (1.81)
Comparison:	LS Mean	0	-17.90	-18.89	-21.67
Placebo-adjusted difference	(95% CI)[a]		(-24.06, -11.75)	(-25.20, -12.58)	(-27.77, -15.57)
	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001
Girls (N=88):					
Baseline score	N	22	18	27	21
	Mean (SD)	39.7 (6.11)	41.3 (6.64)	43.2 (7.23)	44.8 (7.10)
Endpoint:	N	22	18	27	21
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-8.1 (3.14)	-19.0 (3.33)	-18.8 (2.88)	-24.8 (3.27)
Comparison:	LS Mean	0	-10.85	-10.68	-16.67
Placebo-adjusted difference	(95% CI)[a]		(-21.85, 0.14)	(-20.73, -0.64)	(-28.50, -4.84)
	P-value[a]		0.0537	0.0345	0.0035

*　Treatment effect: P<0.05 (2-way ANCOVA).

a　Dunnett's test was used for the construction of CIs and P values.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 15]

(c)　年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコア

ITT 集団での ADHD RS-IV 合計スコアについて年齢区分別 (6～9 歳，10～12 歳) の部分集団解析結果を表 2.7.6.6.3-12 に示す．いずれの年齢区分でも ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値に投与群間で有意差は認められなかった (ANOVA：6～9 歳で P = 0.1204，10～12 歳で P = 0.1704)．いずれの年齢区分でもプラセボ群を含む全ての投与群で最終評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアにベースラインからの減少 (改善) がみられた．6～9 歳ではプラセボ群で ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は−6.8 であったが，本剤群ではプラセボ群の 3.3～4.3 倍 (変化量は 30 mg 群：−22.4，50 mg 群：−23.5，70 mg 群：−29.0) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した．10～12 歳では，プラセボ群で ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は−4.5 であったが，本剤群ではプラセボ群の 4.8～5.8 倍 (変化量は 30 mg 群：−21.4，50 mg 群：−24.8，70 mg 群：−26.0) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した．これらの結果は ITT 集団での結果と一致した．

表 2.7.6.6.3-12　年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
6-9 years old subjects (N=172):					
Baseline score	N	35	43	46	48
	Mean (SD)	42.1 (7.48)	43.6 (6.34)	44.5 (5.97)	45.5 (6.90)
Endpoint:	N	35	43	46	48
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-6.8 (2.40)	-22.4 (2.11)	-23.5 (2.06)	-29.0 (2.01)
Comparison:	LS Mean	0	-15.56	-16.68	-22.15
Placebo-adjusted difference	(95% CI)[a]		(-22.99, -8.13)	(-24.03, -9.34)	(-29.60, -14.71)
	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001
10-12 years old subjects (N=113):					
Baseline score	N	37	26	25	25
	Mean (SD)	42.7 (6.87)	42.5 (7.29)	40.9 (7.52)	44.2 (6.74)
Endpoint:	N	37	26	25	25
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-4.5 (2.18)	-21.4 (2.75)	-24.8 (2.82)	-26.0 (2.74)
Comparison:	LS Mean	0	-16.83	-20.29	-21.45
Placebo-adjusted difference	(95% CI)[a]		(-25.18, -8.48)	(-28.91, -11.67)	(-29.90, -13.00)
	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

*　Treatment effect: P<0.0001 (2-way ANCOVA).

a　Dunnett's test was used for the construction of CIs and P values.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 16]

(d)　人種別の ADHD RS-IV 合計スコア

ITT 集団での ADHD RS-IV 合計スコアについて人種別 (白人，非白人) の部分集団解析結果を表 2.7.6.6.3-13 に示す．いずれの人種でも ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値に投与群間で有意差は認められなかった (ANOVA：白人で P = 0.2577，非白人で P = 0.2453)．いずれの人種でもプラセボ群を含む全ての投与群で最終評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアにベースラインからの減少 (改善) がみられた．白人では，プラセボ群で ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は−4.0 であったが，本剤群ではプラセボ群の 6.0～6.7 倍 (変化量は 30 mg 群：−23.8，50 mg 群：−26.1，70 mg 群：−26.9) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した．非白人では，プラセボ群で ADHD RS-IV 合計スコアの変化量は−10.1 であったが，本剤群ではプラセボ群の 1.8～2.5 倍 (変化量は 30 mg 群：−18.5，50 mg 群：−20.2，70 mg 群：−25.1) の改善がみられ，70 mg 群で最も改善した．非白人ではプラセボ群での改善効果が白人と比較して大きかったため，非白人での S-877489 による改善効果が数値上，白人と比較してわずかに小さく示されたが，これらの結果は ITT 集団での結果と一致した．

表 2.7.6.6.3-13　人種別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値及び最終評価時点でのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

		Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg
Caucasian subjects (N=152):					
Baseline score	N	43	35	33	41
	Mean (SD)	43.0 (7.07)	42.7 (6.82)	43.2 (7.04)	45.2 (6.79)
Endpoint:	N	43	35	33	41
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-4.0 (1.98)	-23.8 (2.32)	-26.1 (2.27)	-26.9 (2.01)
Comparison:	LS Mean	0	-19.79	-22.08	-22.88
Placebo-adjusted difference	(95% CI)[a]		(-27.03, -12.55)	(-29.15, -15.12)	(-29.52, -16.24)
	P-value[a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001
Non-Caucasian subjects (N=133):					
Baseline score	N	29	34	38	32
	Mean (SD)	41.6 (7.27)	43.7 (6.59)	43.3 (6.56)	44.9 (6.98)
Endpoint:	N	29	34	38	32
Change from baseline	LS Mean (SE)*	-10.1 (2.81)	-18.5 (2.51)	-20.2 (2.43)	-25.1 (2.67)
Comparison:	LS Mean	0	-8.41	-10.09	-15.01
Placebo-adjusted difference	(95% CI)[a]		(-17.48, 0.67)	(-18.61, -1.58)	(-23.67, -6.35)
	P-value[a]		0.0754	0.0158	0.0002

*　Treatment effect: P<0.01 (2-way ANCOVA).

a　Dunnett's test was used for the construction of CIs and P values.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 17]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験薬の投与期間の内訳を投与群ごとに表 2.7.6.6.3-14 に示す.

全体では，多くの被験者が 4 週間以上治験薬を投与された．4 週間以上治験薬を投与された被験者の割合は，本剤群の 81.7%～84.9%に対し，プラセボ群は 77.8%であり，これは，プラセボ群で効果不十分のために治験を中止した被験者の割合が高かったことと一致した．治験薬の曝露は投与群間で同様であり，曝露日数の平均値は 25～26 日であった．性別では，治験薬を 4 週間以上投与された男児は 82.0%～88.5%であったのに対し，女児は 68.2%～78.6%であった.

S-877489 実投与量に対する被験者の曝露量は，218 例に 30 mg が合計 2832 日間，137 例に 50 mg が合計 1792 日間，65 例に 70 mg が合計 897 日間であった.

表 2.7.6.6.3-14　投与期間の内訳 (無作為割付けされた被験者)

	Placebo (N=72)	S-877489 30 mg (N=71)	S-877489 50 mg (N=74)	S-877489 70 mg (N=73)
Length of exposure [n (%)]				
1 week	3 (4.2)	4 (5.6)	4 (5.4)	3 (4.1)
2 weeks	7 (9.7)	3 (4.2)	6 (8.1)	4 (5.5)
3 weeks	6 (8.3)	6 (8.5)	3 (4.1)	4 (5.5)
4+ weeks	56 (77.8)	58 (81.7)	61 (82.4)	62 (84.9)
Average of exposure (days)				
Mean (SD)	24.9 (6.6)	25.0 (7.4)	25.0 (8.0)	26.0 (6.5)

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 3.1.1]

(B)　有害事象の要約

本治験で発現した有害事象の発現状況を表 2.7.6.6.3-15 に示す.

本治験では, 有害事象が 297 例中 203 例 (68.4%) に 579 件発現し, このうち 20 例 (6.7%) 27 件は無作為割付け前に発現した有害事象, 196 例 (66.0%) 552 件は TEAE であった. 各投与群の TEAE の発現頻度は, プラセボ群が 72 例中 34 例 (47.2%) 66 件, 30 mg 群が 71 例中 51 例 (71.8%) 151 件, 50 mg 群が 74 例中 50 例 (67.6%) 133 件, 70 mg 群が 73 例中 61 例 (83.6%) 202 件であった. 副作用 (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おそらく関連ありと判断された TEAE) は 168 例 (56.6%) に 422 件報告された. 高度の TEAE は 11 例 (3.7%) に 14 件報告された. 治験中止に至った TEAE は 21 例 (7.1%) に 30 件報告され, その内訳はプラセボ群が 1 例 (1.4%) 1 件, 30 mg 群が 6 例 (8.5%) 7 件, 50 mg 群が 4 例 (5.4%) 7 件, 70 mg 群が 10 例 (13.7%) 15 件であった. 本治験では重篤な有害事象はなかった.

表 2.7.6.6.3-15　有害事象の発現状況 (登録された被験者)

Type of Adverse Events	TPR (N=7)		Placebo (N=72)		S-877489 30 mg (N=71)		S-877489 50 mg (N=74)		S-877489 70 mg (N=73)		Total (N=297)	
	n (%)	AE #	n (%)	AE #	n (%)	AE #	n (%)	AE #	n (%)	AE #	n (%)	AE #
ADVERSE EVENTs - total	3 (42.9)	6	35 (48.6)	69	51 (71.8)	155	52 (70.3)	138	62 (84.9)	211	203 (68.4)	579
AEs Prior to Treatment	3 (42.9)	6	1 (1.4)	3	3 (4.2)	4	5 (6.8)	5	8 (11.0)	9	20 (6.7)	27
TEAEs Reported in Double-Blind	0	0	34 (47.2)	66	51 (71.8)	151	50 (67.6)	133	61 (83.6)	202	196 (66.0)	552
AEs Associated with Termination	0	0	1 (1.4)	1	6 (8.5)	7	4 (5.4)	7	10 (13.7)	15	21 (7.1)	30
TEAEs Reported in Double-Blind	0	0	1 (1.4)	1	6 (8.5)	7	4 (5.4)	7	10 (13.7)	15	21 (7.1)	30
AEs Probably/ Possibly Related	0	0	19 (26.4)	30	48 (67.6)	120	44 (59.5)	99	57 (78.1)	174	168 (56.6)	423
AEs Prior to Treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1	1 (0.3)	1
TEAEs Reported in Double-Blind	0	0	19 (26.4)	30	48 (67.6)	120	44 (59.5)	99	57 (78.1)	173	168 (56.6)	422
AEs Severe	0	0	0	0	3 (4.2)	3	4 (5.4)	5	4 (5.5)	6	11 (3.7)	14
TEAEs Reported in Double-Blind	0	0	0	0	3 (4.2)	3	4 (5.4)	5	4 (5.5)	6	11 (3.7)	14

AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPR = Terminated Prior to Randomization and Treatment.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 4.1.1]

(C)　有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与群で 5%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.3-16 に示す.

S-877489 群 (30, 50 及び 70 mg 群併合) で発現頻度が高かった TEAE は, 食欲減退 (S-877489 群 39.0%, プラセボ群 4.2%, 以降同順), 不眠症 (18.8%, 2.8%), 上腹部痛 (11.9%, 5.6%), 頭痛 (11.9%, 9.7%), 易刺激性 (9.6%, 0%), 体重減少 (9.2%, 1.4%), 嘔吐 (8.7%, 4.2%) 及び悪心 (6.0%, 2.8%) であった. これらの事象は全てアンフェタミン製剤の典型的な副作用

であった.

各用量の本剤群の TEAE の発現率は, 30 mg 群が 71.8%, 50 mg 群が 67.6%, 70 mg 群が 83.6%であった．このうち 50%の TEAE が S-877489 による治療 1 週目に発現し，本剤群の被験者全例に S-877489 30 mg が投与されていた．治療 2 週目以降，30 及び 50 mg 群と比較して 70 mg 群で，食欲減退，不眠症，体重減少及び頭痛の発現頻度が高かったものの，これらの TEAE の発現頻度に S-877489 30～70 mg の用量で明らかな用量反応性はなかった．本治験で無作為割付けした被験者の 60%超が，登録前に中枢刺激薬を服薬していなかったことが，治療 1 週目の有害事象の発現頻度が高かった原因のひとつと考えられた.

副作用の発現率はプラセボ群で 26.4%であったのに対し, 本剤群で 59.5%～78.1%であった. S-877489 群で発現頻度の高かった，治験薬とおそらく関連ありと判断された TEAE は，食欲減退 (26.6%)，不眠症 (12.8%)，体重減少 (7.3%) 及び易刺激性 (5.5%) であった.

表 2.7.6.6.3-16　いずれかの投与群で 5%超に発現した TEAE (無作為割付けされた被験者)

Preferred Term (MedDRA 7.1)	No. (%) of Subjects Reporting				
	S-877489 30 mg (N=71)	S-877489 50 mg (N=74)	S-877489 70 mg (N=73)	S-877489 Doses (N=218)	Placebo (N=72)
Any Events	51 (71.8)	50 (67.6)	61 (83.6)	162 (74.3)	34 (47.2)
食欲減退	26 (36.6)	23 (31.1)	36 (49.3)	85 (39.0)	3 (4.2)
不眠症	11 (15.5)	12 (16.2)	18 (24.7)	41 (18.8)	2 (2.8)
上腹部痛	10 (14.1)	5 (6.8)	11 (15.1)	26 (11.9)	4 (5.6)
頭痛	7 (9.9)	7 (9.5)	12 (16.4)	26 (11.9)	7 (9.7)
易刺激性	8 (11.3)	6 (8.1)	7 (9.6)	21 (9.6)	0 (0.0)
体重減少	4 (5.6)	2 (2.7)	14 (19.2)	20 (9.2)	1 (1.4)
嘔吐	5 (7.0)	4 (5.4)	10 (13.7)	19 (8.7)	3 (4.2)
悪心	3 (4.2)	2 (2.7)	8 (11.0)	13 (6.0)	2 (2.8)
浮動性めまい	5 (7.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	11 (5.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	4 (5.6)	3 (4.1)	4 (5.5)	11 (5.0)	4 (5.6)
口内乾燥	2 (2.8)	2 (2.7)	6 (8.2)	10 (4.6)	0 (0.0)
初期不眠症	3 (4.2)	2 (2.7)	4 (5.5)	9 (4.1)	0 (0.0)
咳嗽	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	4 (5.6)
鼻閉	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	4 (5.6)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 4.1.4]

(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 TEAE を表 2.7.6.6.3-17 に，一覧を表 2.7.6.6.3-18 に示す.

治験中止に至った TEAE は 21 例に発現し, プラセボ群で 1 例 (1.4%), 30 mg 群で 6 例 (8.5%), 50 mg 群で 4 例 (5.4%), 70 mg 群で 10 例 (13.7%) であった．発現頻度の高かった治験中止に至った TEAE は，器官別大分類で，精神障害 (S-877489 群 6 例，プラセボ群 0 例，以降同順)，神経系障害 (5 例，0 例) 及び胃腸障害 (4 例，0 例) であった.

表 2.7.6.6.3-17　治験中止に至った TEAE (無作為割付けされた被験者)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA 7.1)	S-877489 30 mg (N=71)		S-877489 50 mg (N=74)		S-877489 70 mg (N=73)		Placebo (N=72)		Active Doses (N=218)	
	n (%)	AE #	n (%)	AE #	n (%)	AE #	n (%)	AE #	n (%)	AE #
Any Events	6 (8.5)	7	4 (5.4)	7	10 (13.7)	15	1 (1.4)	1	20 (9.2)	29
心臓障害	0	0	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1	0	0	2 (0.9)	2
心室肥大	0	0	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1	0	0	2 (0.9)	2
胃腸障害	1 (1.4)	1	0	0	3 (4.1)	3	0	0	4 (1.8)	4
上腹部痛	1 (1.4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1
口内乾燥	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
嘔吐	0	0	0	0	2 (2.7)	2	0	0	2 (0.9)	2
全身障害および投与局所様態	1 (1.4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1
胸痛	1 (1.4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (1.4)	1	1 (0.5)	1
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.4)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
臨床検査	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
体重減少	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
代謝および栄養障害	1 (1.4)	1	0	0	1 (1.4)	1	0	0	2 (0.9)	2
食欲減退	1 (1.4)	1	0	0	1 (1.4)	1	0	0	2 (0.9)	2
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
頚部痛	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
神経系障害	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1	3 (4.1)	3	0	0	5 (2.3)	5
浮動性めまい	1 (1.4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
精神運動亢進	0	0	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1	0	0	2 (0.9)	2
傾眠	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
精神障害	3 (4.2)	3	2 (2.7)	3	1 (1.4)	2	0	0	6 (2.8)	8
異常行動	0	0	1 (1.4)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
怒り	1 (1.4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1
感情の平板化	1 (1.4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1
不眠症	1 (1.4)	1	0	0	1 (1.4)	1	0	0	2 (0.9)	2
言葉もれ	0	0	1 (1.4)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
チック	0	0	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1	0	0	2 (0.9)	2
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.4)	1	2 (2.7)	2	0	0	3 (1.4)	3
そう痒症	0	0	1 (1.4)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
発疹	0	0	0	0	2 (2.7)	2	0	0	2 (0.9)	2
血管障害	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1
高血圧	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.5)	1

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 4.4.1]

表 2.7.6.6.3-18　治験中止に至った TEAE の一覧

投与群	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
プラセボ	[redacted]	女/ 9/ ヒスパニック系/ 17	インフルエンザ (INFLUENZA)	-	16/ 7	軽度/ 関連なし	中止/ 回復

投与群	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
S-877489 30 mg	[redacted]	男/7/その他/5	胸痛 (CHEST PAIN)	30	5/0	高度/関連あるかもしれない	中止/回復
	[redacted]	男/7/白人/22	感情の平板化 (FLAT AFFECT)	30	16/6	中等度/おそらく関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/8/ヒスパニック系/13	不眠症 (INSOMNIA)	30	3/11	中等度/おそらく関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/8/アジア人/2	上腹部痛 (STOMACH PAIN)	30	2/-	高度/おそらく関連あり	中止/未回復
			浮動性めまい (DIZZINESS)	30	2/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復
	[redacted]	女/11/白人/16	食欲減退 (REDUCED APPETITE)	30	9/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復
	[redacted]	男/12/その他/5	怒り (ANGER)	30	5/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復
S-877489 50 mg	[redacted]	女/6/ヒスパニック系/2	精神運動亢進 (HYPER)	30	2/1	中等度/おそらく関連あり	中止/回復
			言葉もれ (NON-STOP TALKING)	30	2/1	中等度/おそらく関連あり	中止/回復
			異常行動 (PULLING ON FINGERS)	30	2/1	中等度/おそらく関連あり	中止/回復
			そう痒症 (ITCHY HEAD)	30	2/1	中等度/おそらく関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/11/白人/10	チック (FACIAL TIC OF EYE BLINKING)	50	9/2	軽度/関連あるかもしれない	中止/回復
	[redacted]	女/8/アフリカ系アメリカ人/16	心室肥大 (LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY)	50	8/10	高度/関連あるかもしれない	中止/回復
	[redacted]	女/8/白人/9	ウイルス性上気道感染 (VIRAL RESPIRATORY INFECTION)	50	9/-	高度/関連なし	中止/未回復

投与群	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
S-877489 70 mg	[redacted]	女/9/白人/2	口内乾燥 (DRY MOUTH)	30	2/1	高度/おそらく関連あり	中止/回復
			精神運動亢進 (INCREASED HYPERACTIVITY)	30	2/1	中等度/おそらく関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/6/白人/8	嘔吐 (EMESIS)	30	2/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復
	[redacted]	男/7/白人/23	体重減少 (WEIGHT LOSS)	50	8/-	高度/おそらく関連あり	中止/未回復
	[redacted]	男/8/白人/10	嗜眠 (LETHARGY)	50	9/2	高度/おそらく関連あり	中止/回復
			食欲減退 (DECREASED APPETITE)	50	9/2	高度/おそらく関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/8/白人/13	発疹 (FACIAL RASH)	30	6/-	軽度/おそらく関連あり	中止/未回復
			不眠症 (INSOMNIA)	30	4/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復
			チック (ABNORMAL [TICS] MOVEMENTS)	50	9/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復
			頚部痛 (NECK PAIN)	50	9/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復
	[redacted]	女/8/アフリカ系アメリカ人/15	心室肥大 (LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY)	50	8/-	軽度/関連あるかもしれない	中止/未回復
	[redacted]	女/9/ヒスパニック系/21	高血圧 (HYPERTENSION)	70	21/6	軽度/関連あるかもしれない	中止/回復
	[redacted]	女/11/アフリカ系アメリカ人/18	嘔吐 (EMESIS)	70	18/0	中等度/関連あるかもしれない	中止/回復
	[redacted]	女/9/白人/8	傾眠 (DROWSINESS)	30	2/-	中等度/おそらく関連あり	中止/未回復

投与群	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]	男/ 11/ 白人/ 11	発疹 (RASH)	50	11/ -	中等度/ 関連あるかもしれない	中止/ 軽快

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 5.3.5.1-03 Section 12.3.5，Listing 6，Data 11.1]

(F) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査の多くのパラメータで，治験終了時のベースラインからの変化量の平均値は小さく，ベースライン値の± 15%以内であった．また，多くのパラメータで検査値が基準値範囲外であった被験者数に投与群間で差はみられなかった．

臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) に臨床的に問題となる変化はなく，変化に注目すべき傾向は認められなかった．

(G) 診察

新たな/悪化した身体的異常は，プラセボ群，30 及び 50 mg 群と比較して，70 mg 群で多く報告され，治験中止理由が有害事象であった被験者の割合が 70 mg 群で最も高かったことと一致した．

(H) バイタルサイン

ANCOVA の結果，脈拍数では，最終評価時点でのベースラインからの変化量に投与群間で有意差が認められた (P = 0.0224)．脈拍数はプラセボ群と比較して全ての本剤群で増加し，増加量のプラセボ群との差は 70 mg 群で約 4〜5 bpm と，最も大きかった．二重盲検投与期の週単位間で有意差は認められなかった．収縮期血圧，拡張期血圧及び体温では，最終評価時点及び週単位のベースラインからの変化量に有意差は認められなかった．

バイタルサインの外れ値分析の結果に，臨床的に重要な傾向は認められなかった．

(I) 体重及び身長

ANCOVA の結果，体重では，最終評価時点でのベースラインからの変化量に投与群間で有意差が認められた (P < 0.0001)．体重は，プラセボ群 (ベースラインからの変化量の平均値：1.0 lb) と比較して全ての本剤群で用量に対して線形に減少し，ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は 70 mg 群で約 3.5 lb と最も大きく，体重の減少率はベースライン値の 3% であった．

身長では，最終評価時点でのベースラインからの変化量に投与群間で有意差は認められなかった．

(J) 心電図

測定値が基準値範囲外となった被験者の心電図に，臨床的に重要な所見はなかった．

ANCOVA の結果，心拍数では最終評価時点でのベースラインからの変化量に投与群間で有意差が認められ (P = 0.0455)，バイタルサインの結果と一致した．プラセボ群と比較して，全ての本剤群で増加が認められ，増加量のプラセボ群との差は 70 mg 群で約 4～5 bpm と，最も大きかった．

QT 間隔及び QTc 間隔 (QTcF 及び QTcB) に投与群間で有意差は認められなかった．

2.7.6.6.3.3 結論

児童の ADHD に対する S-877489 30～70 mg の治療は，有効であることが示唆された．S-877489 の効果は治療 1 週目で得られた．また，用量反応性が示され，70 mg で最も高い有効性を示した．S-877489 を 30～70 mg の用量範囲で朝に投与した時，治療反応は日中を通して持続し，最終評価時点である午後 6 時まで持続した．S-877489 30～70 mg を投与した時，ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり，死亡例及び重篤な有害事象はなかった．発現頻度の高かった TEAE は，アンフェタミン製剤投与時によく認められる事象と一致しており，S-877489 30～70 mg の安全性及び忍容性が示された．

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

[添付資料 5.3.5.1-04]

2.7.6.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.6.4-1 試験方法の概要

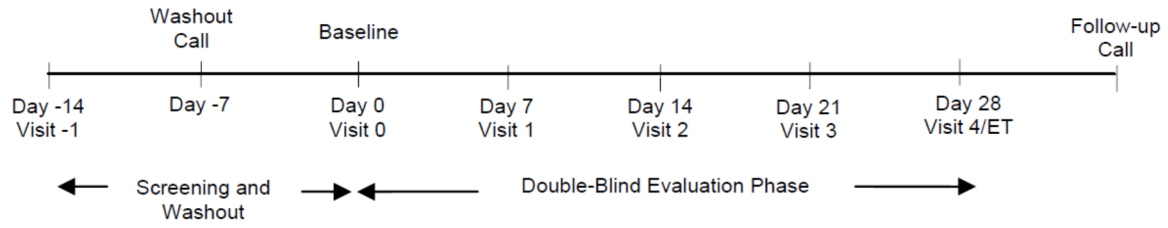
項目	内容
Protocol No.	SPD489-305
実施国	米国 (45 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，固定用量 (強制漸増)
目的	主要目的 中等度以上の症候性注意欠陥・多動性障害 (ADHD) [ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) が 28 以上] と診断された 13 歳以上 17 歳以下の青少年に，S-877489 (30，50 及び 70 mg) を 1 日 1 回朝に 4 週間投与した時の有効性を，プラセボと比較して評価する． 有効性の主要評価項目は，医師による ADHD RS-IV の評価とする． 主要な副次目的 臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて，S-877489 の有効性をプラセボと比較して評価する． その他の副次目的 • Youth Quality of Life Instrument – Research Version (YQOL-R) を用いて，S-877489 投与後の生活の質 (QOL) に対する改善度を，プラセボと比較して評価する． • 治験薬投与下の有害事象 (TEAE)，血圧，脈拍数，心電図，臨床検査値及び診察所見に基づき，S-877489 の安全性及び忍容性を評価する．
治験デザイン	本治験では，青少年 (13 歳以上 17 歳以下) の ADHD 患者を S-877489 (30，50 又は 70 mg) 又はプラセボのいずれかに無作為に割付け，4 週間投与し，有効性及び安全性を評価した. 適格性基準を満たした被験者を, S-877489 の各用量群 (30，50 又は 70 mg 群) 又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付け，3 週間の二重盲検段階的強制漸増期，その後 1 週間の用量維持期を実施した． 本治験は，スクリーニング及びウォッシュアウト期，ベースライン期，4 週間の二重盲検期 (プラセボ又は S-877489 の評価)，並びに安全性評価のための事後観察期の 4 期で構成された． 本治験終了時に，二重盲検期を 3 週間以上完了し，適格性基準を満たした被験者は，任意で非盲検の継続投与試験 (SPD489-306) へ移行できることとした．
主な選択基準	• 同意取得時に，13 歳以上 17 歳以下の青少年 • 詳細な精神学的評価に基づき，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で ADHD と診断された者 • ベースライン Visit の ADHD RS-IV スコアが 28 以上の者 • 年齢に応じた知能レベルがあると治験責任医師が判断した者 • スクリーニング Visit 及びベースライン Visit の血圧が年齢，性別及び身長に対し 95 パーセンタイル以内である者
主な除外基準	• コントロールされた (併用制限薬を要する) 又はコントロール不良な，問題となる症状を有する精神疾患を合併している者 • 行為障害 (反抗挑戦性障害を除く) 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

<table>
<tr><td></td><td>はその既往歴がある者
• スクリーニング Visit に米国疾病管理予防センターの年齢別・性別 Body Mass Index (BMI) 基準チャートで低体重 (BMI が 5 パーセンタイル未満) である者
• スクリーニング Visit に米国疾病管理予防センターの年齢別・性別 BMI 基準チャートで肥満 (BMI が 97 パーセンタイル超) である者
• 慢性もしくは急性の合併症 (高度のアレルギー性鼻炎又は抗生物質の投与を必要とする感染症等), 障害又は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その他の状態を有する者
• 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
• 中枢刺激薬の交感神経刺激作用を増強するような症候性心血管疾患又は進行性動脈硬化症のある者
• 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者
• スクリーニング Visit 又はベースライン Visit に，臨床的に問題となる心電図所見又は臨床検査値異常がある者
• 甲状腺機能異常の現病歴がある者
• アンフェタミンによる適切な治療 (用量及び期間) を 1 回以上受けても反応を示さなかった者
• 過去 6 ヵ月以内に，DSM-IV-TR 基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた者
• スクリーニング Visit に尿中薬物検査が陽性の者 (使用中の中枢刺激薬は除く)
• 緑内障の者
• 中枢神経系に作用する又は機能に影響を及ぼす他の薬剤を使用中である者
• 現行の ADHD 治療薬でのコントロールが良好であり，忍容性が許容できる者</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>無作為割付け例として 300 例 (各群 75 例)</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
プラセボ</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>無作為割付けされた被験者は, ベースラインの評価後, 午前 7 時頃 (± 2 時間) に治験薬の服薬を開始した．被験者は，二重盲検期の間，毎朝起床時 [午前 7 時頃 (± 2 時間)] に，1 カプセルを服薬した．被験者は服薬時間に± 2 時間以上のずれが生じないよう，指導を受けた．漸減は不可とした．
S-877489 群の被験者全例が，30 mg の用量で投与を開始した．30 mg 群の被験者は，治験終了まで 30 mg を投与された．50 mg 群は 1 週間かけて 50 mg まで増量し，70 mg 群は 2 週間かけて 70 mg まで増量した．
<table>
<tr><th>Treatment Group</th><th>Week 1
(Visit 0-1)</th><th>Week 2
(Visit 1-2)</th><th>Week 3
(Visit 2-3)</th><th>Week 4
(Visit 3-4)</th></tr>
<tr><td>S-877489 30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td>S-877489 50 mg</td><td>30 mg</td><td>50 mg</td><td>50 mg</td><td>50 mg</td></tr>
<tr><td>S-877489 70 mg</td><td>30 mg</td><td>50 mg</td><td>70 mg</td><td>70 mg</td></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>Placebo</td><td>Placebo</td><td>Placebo</td><td>Placebo</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>4 週間 (段階的強制漸増期 3 週間，用量維持期 1 週間)</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
• ADHD RS-IV
• 臨床全般重症度 (CGI-S) 及び CGI-I
安全性：</td></tr>
</table>

	• 既往歴 • 診察 • バイタルサイン • 臨床検査 (血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査) • 有害事象 • 12 誘導心電図 その他： • YQOL-R
解析方法	主な解析対象集団： • 安全性解析対象集団：治験期間中に，少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者とした． • 最大の解析対象集団 (FAS)：治験期間中に少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者のうち，評価可能なベースライン値，及び少なくとも 1 回ベースライン後の主要評価項目 (ADHD RS-IV 合計スコア) の評価が得られた被験者とした． 統計解析： 主解析として，ADHD RS-IV 合計スコアについて，最終評価時及び各 Visit でのベースラインからの平均変化量を要約した．共分散分析 (ANCOVA) により S-877489 の各用量群 (30，50 及び 70 mg 群) をプラセボ群と比較した．ADHD RS-IV スコアの変化量について，S-877489 の 3 用量群とプラセボ群の多重性比較の検定には，Dunnett 法を用いた．ANCOVA モデルには，投与群を固定効果，投与群ごとのベースライン値を共変量として含めた． 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 11.1 を用いてコード化した．
治験期間	2008 年 10 月～2009 年 4 月

治験デザインを図 2.7.6.6.4-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.4-2 に示す．

図 2.7.6.6.4-1　治験デザイン



ET = early termination.

表 2.7.6.6.4-2 実施スケジュール

	Screening[a]	Washout Call	Baseline	Double-blind evaluation				Safety Follow-up Call[b]
Visit[c]	**–1**	**No Visit**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4/ET**	**V5**
Assessment Day	**–14**	**–7**	**0**	**7**	**14**	**21**	**28**	**35**
Informed Consent	✓							
Psychiatric Evaluation (utilizing the K-SADS-PL)	✓							
Inclusion/Exclusion Criteria	✓	✓ (review)	✓ (review)					
Demographics	✓							
Randomization			✓					
Medical and Medication History[d]	✓							
Physical Examination	✓		✓[e]				✓	
Vital Signs[f]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	
Height[g] and Calculate BMI	✓						✓	
Weight	✓		✓	✓	✓	✓	✓	
Clinical Laboratory Test[h]	✓						✓	
12-lead ECG	✓		✓[i]	✓	✓	✓	✓	
Serum Pregnancy Test[j]	✓						✓	
Urine Pregnancy Test[j]			✓					
Urine Drug Screen	✓						✓	
ADHD-RS-IV[k]			✓	✓	✓	✓	✓	
CGI-S			✓					
CGI-I[k]				✓	✓	✓	✓	
YQOL-R			✓				✓	
IVRS/IWRS Call	✓		✓	✓	✓	✓	✓	
Study Drug Distributed			✓	✓	✓	✓		
Study Drug Returned				✓	✓	✓	✓	
Compliance Assessed				✓	✓	✓	✓	
Concomitant Medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Adverse Events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

a Screening procedures could be done over more than 1 visit, if necessary.
b Completed for all subjects who complete the study or who discontinue and choose not to enroll in the extension study, SPD489-306, or who discontinue the study and were not eligible for SPD489-306. The site personnel initiated a follow-up telephone call 7-9 days after a subject's last dose of study drug to collect information on any ongoing or new AEs, serious adverse events (SAEs), and concomitant medications.
c Visit windows were ± 2 days for the double-blind evaluation period and + 2 days for the Safety Follow-up.
d Medication history included a lifetime history of pharmacologic therapies for ADHD.
e An abbreviated physical examination was done if the Baseline visit was within 2 weeks of the screening exam. A full physical examination was required if the Baseline visit was more than 2 weeks from the screening exam.
f Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.
g Height was measured without shoes.
h Clinical laboratory tests included hematology, chemistry, and urinalysis.
i Three ECGs were recorded with approximately 10 minutes between each ECG for the Baseline evaluation.
j For all female subjects.
k Scales were to be completed by same rater whenever possible.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; AE = adverse event; BMI = body mass index; CGI-I = clinical global impression of improvement; CGI-S = clinical global impression of severity; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; YQOL-R = Youth Quality of Life Instrument-Research Version.