2.7.6.6.4.2 試験成績

本項では，本治験で検討された有効性の評価項目のうち，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 2.7.6.6.4-3 に示す．

本治験では，314 例が登録され，無作為割付けされた．このうち，310 例が治験薬を投与され，未投与例は 4 例であった．無作為割付けされた 314 例のうち，治験中止例は 49 例 (15.6%)，完了例は 265 例 (84.4%) であった．中止理由の内訳は，有害事象が 11 例，効果不十分が 10 例，治験実施計画書/服薬不遵守が 7 例，追跡不能が 6 例，同意撤回が 4 例，その他が 11 例であった．

表 2.7.6.6.4-3　患者の内訳 (全登録例)

	Placebo	S-877489 Assigned Treatment			S-877489	Overall
		30 mg	50 mg	70 mg	All Doses	
Enrolled	N=79	N=78	N=79	N=78	N=235	N=314
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	79 (100.0)	78 (100.0)	79 (100.0)	78 (100.0)	235 (100.0)	314 (100.0)
Safety population	77 (97.5)	78 (100.0)	77 (97.5)	78 (100.0)	233 (99.1)	310 (98.7)
Full analysis set	77 (97.5)	78 (100.0)	76 (96.2)	78 (100.0)	232 (98.7)	309 (98.4)
Study completers	69 (87.3)	63 (80.8)	66 (83.5)	67 (85.9)	196 (83.4)	265 (84.4)
Per-protocol population	64 (81.0)	56 (71.8)	60 (75.9)	57 (73.1)	173 (73.6)	237 (75.5)
Early termination	10 (12.7)	15 (19.2)	13 (16.5)	11 (14.1)	39 (16.6)	49 (15.6)
Reason for discontinuation:						
Adverse event(s)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	4 (5.1)	10 (4.3)	11 (3.5)
Protocol non-adherence /subject non-compliance	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.5)	0	4 (1.7)	7 (2.2)
Refused further participation in the study	0	0	2 (2.5)	2 (2.6)	4 (1.7)	4 (1.3)
Lost to follow-up	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	5 (2.1)	6 (1.9)
Lack of Efficacy	4 (5.1)	4 (5.1)	2 (2.5)	0	6 (2.6)	10 (3.2)
Other	1 (1.3)	5 (6.4)	3 (3.8)	2 (2.6)	10 (4.3)	11 (3.5)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 6]

(2) 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬が投与された 310 例を安全性解析対象集団とした．安全性解析対象集団のうち，ベースライン後の ADHD RS-IV の評価が得られなかった 1 例を除いた 309 例を FAS とした (表 2.7.6.6.4-3)．

(3) 患者背景因子

安全性解析対象集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.4-4 に示す．

平均年齢 (標準偏差) は 14.6 歳 (1.31 歳) であり，13～14 歳が 163 例 (52.6%)，15～17 歳が 147 例 (47.4%) であった．平均体重 (標準偏差) は 63.68 kg (13.282 kg) であった．大部分は男児 (70.3%) で，白人 (79.0%) であった．ベースライン Visit の ADHD RS-IV 合計スコアの平均

値 (標準偏差) は 37.8 (6.88) であった.

ADHD サブタイプは, 半数以上が混合型であり [S-877489 群 (30, 50 及び 70 mg 群併合) 63.9%, プラセボ群 70.1%], 残りは, 2 例 (S-877489 50 mg 群 1 例及び 70 mg 群 1 例) を除き全て不注意優勢型であった.

表 2.7.6.6.4-4 患者背景因子 (安全性解析対象集団)

		Placebo	S-877489 Assigned Treatment			S-877489	Overall
			30 mg	50 mg	70 mg	All Doses	
		N=77	N=78	N=77	N=78	N=233	N=310
Age (years)	Mean (SD)	14.5 (1.25)	14.6 (1.39)	14.7 (1.29)	14.4 (1.30)	14.6 (1.33)	14.6 (1.31)
	Median	14.0	14.0	15.0	14.0	14.0	14.0
	Min, Max	13, 17	13, 17	13, 17	13, 17	13, 17	13, 17
Age Group							
13-14 years	n (%)	41 (53.2)	42 (53.8)	36 (46.8)	44 (56.4)	122 (52.4)	163 (52.6)
15-17 years	n (%)	36 (46.8)	36 (46.2)	41 (53.2)	34 (43.6)	111 (47.6)	147 (47.4)
Gender							
Male	n (%)	53 (68.8)	59 (75.6)	62 (80.5)	44 (56.4)	165 (70.8)	218 (70.3)
Female	n (%)	24 (31.2)	19 (24.4)	15 (19.5)	34 (43.6)	68 (29.2)	92 (29.7)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	n (%)	13 (16.9)	10 (12.8)	12 (15.6)	11 (14.1)	33 (14.2)	46 (14.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	64 (83.1)	68 (87.2)	65 (84.4)	67 (85.9)	200 (85.8)	264 (85.2)
Race							
White	n (%)	66 (85.7)	54 (69.2)	63 (81.8)	62 (79.5)	179 (76.8)	245 (79.0)
Black or African American	n (%)	9 (11.7)	12 (15.4)	12 (15.6)	13 (16.7)	37 (15.9)	46 (14.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Asian	n (%)	0	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Other	n (%)	2 (2.6)	9 (11.5)	2 (2.6)	3 (3.8)	14 (6.0)	16 (5.2)
Height (in)	Mean	65.65	66.16	66.61	65.40	66.05	65.95
	(SD)	(3.981)	(3.853)	(3.706)	(3.324)	(3.653)	(3.735)
	Median	65.00	66.00	67.00	65.50	66.00	65.75
	Min, Max	54.8, 73.0	56.3, 75.0	58.0, 76.0	58.5, 72.5	56.3, 76.0	54.8, 76.0
Height (cm)	Mean	166.75	168.04	169.20	166.12	167.78	167.52
	(SD)	(10.111)	(9.788)	(9.414)	(8.442)	(9.279)	(9.486)
	Median	165.10	167.64	170.18	166.37	167.64	167.01
	Min, Max	139.1, 185.4	143.0, 190.5	147.3, 193.0	148.6, 184.2	143.0, 193.0	139.1, 193.0
Weight (lb)	Mean	137.53	145.32	143.40	135.31	141.34	140.39
	(SD)	(29.426)	(33.523)	(30.118)	(22.339)	(29.235)	(29.281)
	Median	134.00	144.25	139.00	136.00	139.00	138.25
	Min, Max	79.6, 221.0	86.0, 240.0	81.2, 221.0	86.0, 191.0	81.2, 240.0	79.6, 240.0
Weight (kg)	Mean	62.38	65.92	65.04	61.38	64.11	63.68
	(SD)	(13.347)	(15.206)	(13.661)	(10.133)	(13.261)	(13.282)
	Median	60.78	65.43	63.05	61.69	63.05	62.71
	Min, Max	36.1, 100.2	39.0, 108.9	36.8, 100.2	39.0, 86.6	36.8, 108.9	36.1, 108.9
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean	22.28	23.13	22.52	22.20	22.62	22.53
	(SD)	(3.632)	(3.959)	(3.162)	(3.105)	(3.439)	(3.485)
	Median	21.88	22.34	22.20	21.92	22.17	22.09
	Min, Max	16.3, 31.4	16.4, 33.1	16.1, 32.3	16.9, 30.8	16.1, 33.1	16.1, 33.1

		Placebo	S-877489 Assigned Treatment			S-877489 All Doses	Overall
			30 mg	50 mg	70 mg		
		N=77	N=78	N=77	N=78	N=233	N=310
ADHD Subtype							
Predominantly inattentive	n (%)	23 (29.9)	21 (26.9)	32 (41.6)	29 (37.2)	82 (35.2)	-
Predominantly hyperactive-impulsive	n (%)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)	-
Combined	n (%)	54 (70.1)	57 (73.1)	44 (57.1)	48 (61.5)	149 (63.9)	-
ADHD RS-IV Total Score	Mean (SD)	38.5 (7.11)	38.3 (6.71)	37.4 (6.37)	37.0 (7.30)	37.6 (6.80)	37.8 (6.88)
Score at Baseline	Median	39.0	38.0	37.0	36.0	37.0	37.0
	Min, Max	28, 54	28, 53	28, 54	28, 53	28, 54	28, 54
Baseline CGI Severity Rating							
Mildly ill	n (%)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.9)	2 (0.6)
Moderately ill	n (%)	42 (54.5)	40 (51.3)	42 (54.5)	44 (56.4)	126 (54.1)	168 (54.2)
Markedly ill	n (%)	32 (41.6)	36 (46.2)	29 (37.7)	30 (38.5)	95 (40.8)	127 (41.0)
Severely ill	n (%)	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (6.5)	4 (5.1)	10 (4.3)	12 (3.9)
Among the most extremely ill subjects	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (0.3)

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 7]

(4)　有効性

(A)　主要評価項目 (ADHD RS-IV)

(a)　主要評価指標 (ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量)

各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.4-5 に，平均 ADHD RS-IV 合計スコアを図 2.7.6.6.4-2 に示す (主解析).

ADHD RS-IV 合計スコアは，Visit 1～4 まで一貫して減少し，ベースラインからの平均変化量は，全ての Visit でプラセボ群より S-877489 の各用量群で大きかった.

各 Visit 及び最終評価時の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，S-877489 のいずれの用量群 (30，50 及び 70 mg 群) でもプラセボ群との差は統計学的に有意であり，プラセボ群より ADHD 症状の改善が示された.

表 2.7.6.6.4-5　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	Baseline		Adjusted Change from Baseline						
	n	Mean (SD)	n	LS Mean (SE)	Difference in LS Means	95% CI	Effect Size	95% CI	P-value[a]
Endpoint									
Placebo	77	38.5 (7.11)	76	-12.8 (1.25)	-				
S-877489 30 mg	78	38.3 (6.71)	76	-18.3 (1.25)	-5.5	(-9.7, -1.3)	-0.5	(-0.8, -0.2)	0.0056
S-877489 50 mg	76	37.3 (6.33)	72	-21.1 (1.28)	-8.3	(-12.5, -4.1)	-0.8	(-1.1, -0.4)	<0.0001
S-877489 70 mg	78	37.0 (7.30)	75	-20.7 (1.25)	-7.9	(-12.1, -3.8)	-0.7	(-1.1, -0.4)	<0.0001
Visit 1									
Placebo	77	38.5 (7.11)	76	-6.6 (1.00)	-				
S-877489 30 mg	78	38.3 (6.71)	76	-12.2 (1.00)	-5.6	(-9.0, -2.3)	-0.6	(-1.0, -0.3)	0.0003
S-877489 50 mg	76	37.3 (6.33)	72	-12.7 (1.03)	-6.1	(-9.5, -2.7)	-0.7	(-1.0, -0.4)	<0.0001
S-877489 70 mg	78	37.0 (7.30)	75	-12.3 (1.01)	-5.7	(-9.1, -2.4)	-0.7	(-1.0, -0.3)	0.0002

	Baseline		Adjusted Change from Baseline						P-value[a]
	n	Mean (SD)	n	LS Mean (SE)	Difference in LS Means	95% CI	Effect Size	95% CI	
Visit 2									
Placebo	77	38.5 (7.11)	75	-10.6 (1.13)	-				
S-877489 30 mg	78	38.3 (6.71)	73	-15.5 (1.15)	-4.9	(-8.7, -1.1)	-0.5	(-0.8, -0.2)	0.0076
S-877489 50 mg	76	37.3 (6.33)	71	-18.6 (1.16)	-8.0	(-11.9, -4.2)	-0.8	(-1.2, -0.5)	<0.0001
S-877489 70 mg	78	37.0 (7.30)	71	-18.3 (1.16)	-7.8	(-11.6, -3.9)	-0.8	(-1.1, -0.5)	<0.0001
Visit 3									
Placebo	77	38.5 (7.11)	75	-12.0 (1.17)	-				
S-877489 30 mg	78	38.3 (6.71)	69	-17.7 (1.22)	-5.7	(-9.7, -1.7)	-0.6	(-0.9, -0.2)	0.0025
S-877489 50 mg	76	37.3 (6.33)	70	-19.9 (1.21)	-7.9	(-11.9, -3.9)	-0.8	(-1.1, -0.4)	<0.0001
S-877489 70 mg	78	37.0 (7.30)	70	-21.5 (1.21)	-9.6	(-13.5, -5.6)	-0.9	(-1.3, -0.6)	<0.0001
Visit 4									
Placebo	77	38.5 (7.11)	67	-13.7 (1.27)	-				
S-877489 30 mg	78	38.3 (6.71)	62	-20.2 (1.32)	-6.4	(-10.7, -2.1)	-0.6	(-1.0, -0.3)	0.0016
S-877489 50 mg	76	37.3 (6.33)	65	-21.1 (1.29)	-7.4	(-11.6, -3.1)	-0.7	(-1.1, -0.4)	0.0002
S-877489 70 mg	78	37.0 (7.30)	65	-21.2 (1.29)	-7.4	(-11.7, -3.1)	-0.7	(-1.1, -0.4)	0.0002

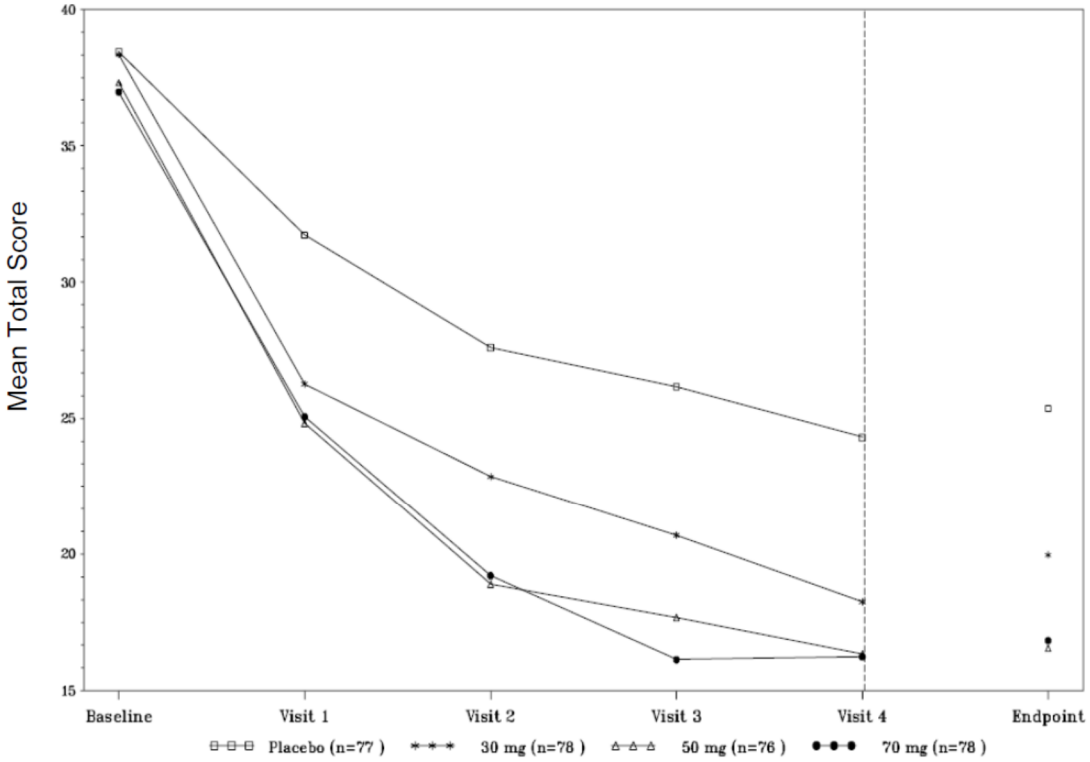
a　P-value from Dunnett's test compares active doses to Placebo.

Note: Endpoint is the last post-randomization treatment week for which a valid ADHD RS-IV total score is obtained.
Adjusted Effect size is calculated as LS mean difference/square root of mean square error and 95% CI of the effect size is based on the normal distribution of the estimators of effect size. A negative difference in LS Mean (Active − Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 14]

図 2.7.6.6.4-2　各 Visit の平均 ADHD RS-IV 合計スコア (FAS)



[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Figure 3]

(b)　ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

各 Visit の ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.4-6 に示す.

ADHD RS-IV 合計スコアと同様に，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値は Visit 1～4 まで一貫して減少し，ベースラインからの変化量は，全ての Visit でプラセボ群より S-877489 の各用量群で大きかった.

各 Visit 及び最終評価時の ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量について，S-877489 のいずれの用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であり，プラセボ群より ADHD 症状の改善が示された．主解析の結果と同様に，いずれの用量群でも最終評価時及び各 Visit で有効性が示された.

表 2.7.6.6.4-6　ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	Baseline		Adjusted Change from Baseline						
	n	Mean (SD)	n	LS Mean (SE)	Difference in LS Means	95% CI	Effect Size	95% CI	P-value[a]
Endpoint									
Placebo	77	15.7 (6.39)	76	-5.3 (0.61)	-				
S-877489 30 mg	78	15.8 (5.73)	76	-7.9 (0.61)	-2.5	(-4.6, -0.5)	-0.5	(-0.8, -0.2)	0.0099
S-877489 50 mg	76	14.6 (5.67)	72	-8.6 (0.63)	-3.3	(-5.3, -1.2)	-0.6	(-0.9, -0.3)	0.0007
S-877489 70 mg	78	15.1 (6.36)	75	-8.6 (0.61)	-3.3	(-5.3, -1.2)	-0.6	(-0.9, -0.3)	0.0005
Visit 1									
Placebo	77	15.7 (6.39)	76	-2.4 (0.50)	-				
S-877489 30 mg	78	15.8 (5.73)	76	-5.0 (0.50)	-2.6	(-4.3, -0.9)	-0.6	(-0.9, -0.3)	0.0007
S-877489 50 mg	76	14.6 (5.67)	72	-5.0 (0.51)	-2.6	(-4.3, -1.0)	-0.6	(-0.9, -0.3)	0.0007
S-877489 70 mg	78	15.1 (6.36)	75	-4.7 (0.50)	-2.3	(-4.0, -0.7)	-0.5	(-0.9, -0.2)	0.0031
Visit 2									
Placebo	77	15.7 (6.39)	75	-4.5 (0.57)	-				
S-877489 30 mg	78	15.8 (5.73)	73	-6.7 (0.58)	-2.1	(-4.1, -0.2)	-0.4	(-0.8, -0.1)	0.0240
S-877489 50 mg	76	14.6 (5.67)	71	-7.3 (0.59)	-2.7	(-4.7, -0.8)	-0.6	(-0.9, -0.2)	0.0026
S-877489 70 mg	78	15.1 (6.36)	71	-8.1 (0.59)	-3.5	(-5.5, -1.6)	-0.7	(-1.0, -0.4)	<0.0001
Visit 3									
Placebo	77	15.7 (6.39)	75	-4.8 (0.57)	-				
S-877489 30 mg	78	15.8 (5.73)	69	-7.9 (0.59)	-3.1	(-5.0, -1.1)	-0.6	(-1.0, -0.3)	0.0006
S-877489 50 mg	76	14.6 (5.67)	70	-7.9 (0.59)	-3.1	(-5.0, -1.1)	-0.6	(-1.0, -0.3)	0.0007
S-877489 70 mg	78	15.1 (6.36)	70	-8.7 (0.59)	-3.9	(-5.8, -2.0)	-0.8	(-1.1, -0.5)	<0.0001
Visit 4									
Placebo	77	15.7 (6.39)	67	-5.7 (0.62)	-				
S-877489 30 mg	78	15.8 (5.73)	62	-8.6 (0.65)	-2.9	(-5.1, -0.8)	-0.6	(-0.9, -0.2)	0.0034
S-877489 50 mg	76	14.6 (5.67)	65	-8.6 (0.63)	-3.0	(-5.1, -0.9)	-0.6	(-0.9, -0.2)	0.0027
S-877489 70 mg	78	15.1 (6.36)	65	-8.9 (0.63)	-3.2	(-5.3, -1.1)	-0.6	(-1.0, -0.3)	0.0010

a　P-value from Dunnett's test compares active doses to Placebo.

Note: Endpoint is the last post-randomization treatment week for which a valid ADHD RS-IV total score is obtained.
Adjusted Effect size is calculated as LS mean difference/square root of mean square error and 95% CI of the effect size is based on the normal distribution of the estimators of effect size. A negative difference in LS Mean (Active − Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 17]

(c) ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア

各 Visit の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.4-7 に示す.

ADHD RS-IV 合計スコア及び ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアと同様に, ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値は Visit 1～4 まで一貫して減少し, ベースラインからの変化量は, 全ての Visit でプラセボ群より S-877489 の各用量群で大きかった.

各 Visit 及び最終評価時の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量について，S-877489 のいずれの用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であり，プラセボ群より ADHD 症状の改善が示された．主解析の結果と同様に，いずれの用量群でも最終評価時及び各 Visit で有効性が示された.

表 2.7.6.6.4-7　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	Baseline		Adjusted Change from Baseline						
	n	Mean (SD)	n	LS Mean (SE)	Difference in LS Means	95% CI	Effect Size	95% CI	P-value[a]
Endpoint									
Placebo	77	22.8 (3.01)	76	-7.4 (0.73)	-				
S-877489 30 mg	78	22.5 (3.48)	76	-10.4 (0.73)	-3.0	(-5.4, -0.6)	-0.5	(-0.8, -0.1)	0.0109
S-877489 50 mg	76	22.7 (3.19)	72	-12.4 (0.75)	-5.0	(-7.5, -2.6)	-0.8	(-1.1, -0.5)	<0.0001
S-877489 70 mg	78	21.9 (3.44)	75	-12.2 (0.74)	-4.8	(-7.2, -2.3)	-0.8	(-1.1, -0.4)	<0.0001
Visit 1									
Placebo	77	22.8 (3.01)	76	-4.1 (0.65)	-				
S-877489 30 mg	78	22.5 (3.48)	76	-7.1 (0.64)	-3.0	(-5.2, -0.9)	-0.5	(-0.9, -0.2)	0.0029
S-877489 50 mg	76	22.7 (3.19)	72	-7.7 (0.66)	-3.6	(-5.8, -1.4)	-0.6	(-1.0, -0.3)	0.0004
S-877489 70 mg	78	21.9 (3.44)	75	-7.7 (0.65)	-3.6	(-5.8, -1.5)	-0.6	(-1.0, -0.3)	0.0003
Visit 2									
Placebo	77	22.8 (3.01)	75	-6.0 (0.69)	-				
S-877489 30 mg	78	22.5 (3.48)	73	-8.7 (0.70)	-2.7	(-5.0, -0.4)	-0.5	(-0.8, -0.1)	0.0158
S-877489 50 mg	76	22.7 (3.19)	71	-11.3 (0.71)	-5.3	(-7.6, -3.0)	-0.9	(-1.2, -0.6)	<0.0001
S-877489 70 mg	78	21.9 (3.44)	71	-10.3 (0.71)	-4.3	(-6.7, -2.0)	-0.7	(-1.1, -0.4)	<0.0001
Visit 3									
Placebo	77	22.8 (3.01)	75	-7.1 (0.72)	-				
S-877489 30 mg	78	22.5 (3.48)	69	-9.8 (0.75)	-2.6	(-5.1, -0.2)	-0.4	(-0.8, -0.1)	0.0307
S-877489 50 mg	76	22.7 (3.19)	70	-12.0 (0.74)	-4.9	(-7.3, -2.4)	-0.8	(-1.1, -0.4)	<0.0001
S-877489 70 mg	78	21.9 (3.44)	70	-12.9 (0.74)	-5.8	(-8.2, -3.3)	-0.9	(-1.3, -0.6)	<0.0001
Visit 4									
Placebo	77	22.8 (3.01)	67	-8.1 (0.76)	-				
S-877489 30 mg	78	22.5 (3.48)	62	-11.5 (0.79)	-3.5	(-6.1, -0.9)	-0.6	(-0.9, -0.2)	0.0046
S-877489 50 mg	76	22.7 (3.19)	65	-12.4 (0.77)	-4.4	(-6.9, -1.8)	-0.7	(-1.1, -0.4)	0.0002
S-877489 70 mg	78	21.9 (3.44)	65	-12.3 (0.77)	-4.3	(-6.8, -1.7)	-0.7	(-1.0, -0.3)	0.0003

a　P-value from Dunnett's test compares active doses to Placebo.

Note: Endpoint is the last post-randomization treatment week for which a valid ADHD RS-IV total score is obtained.
Adjusted Effect size is calculated as LS mean difference/square root of mean square error and 95% CI of the effect size is based on the normal distribution of the estimators of effect size. A negative difference in LS Mean (Active − Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 19]

(d)　年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコア

各 Visit の年齢区分別 (13～14 歳, 15～17 歳) の ADHD RS-IV 合計スコアを表 2.7.6.6.4-8 に示す.

有効性の主解析結果と同様に，いずれの年齢区分でも ADHD RS-IV 合計スコアは Visit 1～4 まで一貫して減少し，ベースラインからの変化量は，年齢区分に関わらず，全ての Visit でプラセボ群より S-877489 の各用量群で大きかった.

表 2.7.6.6.4-8　年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコア (FAS)

Visit		13-14 years old		15-17 years old	
		Placebo	S-877489 All Doses	Placebo	S-877489 All Doses
		N=41	N=121	N=36	N=111
Baseline	n	41	121	36	111
	Mean (SD)	39.1 (7.41)	37.7 (6.92)	37.8 (6.79)	37.3 (6.68)
	Min, Max	28, 54	28, 54	28, 50	28, 53
	95% CI	36.7, 41.4	36.5, 39.0	35.5, 40.0	36.1, 38.6
Visit 1	n	41	118	35	105
	Mean (SD)	32.7 (11.76)	25.7 (10.69)	30.6 (8.60)	25.0 (10.48)
	Min, Max	8, 54	3, 49	13, 47	0, 50
	95% CI	28.9, 36.4	23.8, 27.7	27.7, 33.6	23.0, 27.0
	Mean (SD) change	-6.4 (7.47)	-12.2 (8.88)	-6.9 (6.73)	-12.6 (9.64)
Visit 2	n	41	115	34	100
	Mean (SD)	28.6 (13.52)	21.4 (10.38)	26.4 (10.17)	19.2 (10.70)
	Min, Max	0, 54	1, 48	8, 46	0, 50
	95% CI	24.3, 32.8	19.5, 23.3	22.9, 30.0	17.0, 21.3
	Mean (SD) change	-10.5 (9.41)	-16.6 (9.96)	-10.9 (9.91)	-18.3 (10.40)
Visit 3	n	41	111	34	98
	Mean (SD)	27.1 (12.24)	18.9 (11.03)	25.0 (11.20)	17.4 (10.33)
	Min, Max	0, 54	0, 54	4, 49	2, 50
	95% CI	23.3, 31.0	16.8, 20.9	21.1, 28.9	15.3, 19.4
	Mean (SD) change	-11.9 (9.39)	-19.2 (10.98)	-12.4 (9.40)	-20.2 (10.96)
Visit 4	n	40	104	27	88
	Mean (SD)	25.7 (13.81)	17.6 (10.93)	22.3 (10.48)	16.2 (9.79)
	Min, Max	1, 54	0, 50	6, 47	1, 50
	95% CI	21.3, 30.1	15.5, 19.7	18.2, 26.4	14.1, 18.2
	Mean (SD) change	-13.6 (11.39)	-20.4 (11.37)	-14.4 (10.18)	-21.2 (10.07)
Endpoint	n	41	118	35	105
	Mean (SD)	25.6 (13.65)	18.5 (11.77)	25.1 (11.63)	17.0 (10.32)
	Min, Max	1, 54	0, 54	6, 49	1, 50
	95% CI	21.3, 29.9	16.4, 20.7	21.1, 29.1	15.1, 19.0
	Mean (SD) change	-13.5 (11.27)	-19.4 (11.92)	-12.3 (10.12)	-20.5 (10.90)

Note: Endpoint is defined as the last post-randomization treatment week for which a valid ADHD RS-IV total score is obtained.

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 20]

(e)　性別の ADHD RS-IV 合計スコア

各 Visit の性別の ADHD RS-IV 合計スコアについて，部分集団解析を実施した.

有効性の主解析結果と同様に，男児及び女児のいずれでも ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は Visit 1～4 まで一貫して減少し，ベースラインからの変化量は，全ての Visit でプラセボ群より S-877489 の各用量群で大きかった．

最終評価時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，男児では，プラセボ群で−12.3 (10.37)，S-877489 群で−20.5 (11.84) であり，女児ではプラセボ群で−14.4 (11.48)，S-877489 群で−18.5 (10.37) であった．

(f)　人種別の ADHD RS-IV 合計スコア

各 Visit の人種別の ADHD RS-IV 合計スコアについて，部分集団解析を実施した．

有効性の主解析結果と同様に，白人及び非白人のいずれでも ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は Visit 1～4 まで一貫して減少し，ベースラインからの変化量は，全ての Visit でプラセボ群より S-877489 の各用量群で大きかった．

最終評価時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，白人では，プラセボ群で−12.9 (10.57), S-877489 群で−19.9 (11.49) であり, 非白人では, プラセボ群で−13.2 (11.98), S-877489 群で−20.0 (11.38) であった．

(B)　副次評価項目

(a)　CGI-S

FAS における，ベースライン Visit の CGI-S カテゴリ別被験者数を表 2.7.6.6.4-9 に示す．

ベースライン Visit に 1 例が「最も重度な疾患」であり，プラセボ群に割付けられ，治験を完了した．当該被験者の CGI-I は，Visit 1～4 で変化がみられなかった．「重度の疾患」は 11 例，「軽度の疾患」は 2 例であった．その他の被験者は，全て「中等度の疾患」又は「やや重度の疾患」であった．

ベースライン Visit の CGI-S スコアの平均値 (標準偏差) は，プラセボ群で 4.5 (0.62)，S-877489 30 mg 群で 4.5 (0.55)，50 mg 群で 4.5 (0.62)，70 mg 群で 4.5 (0.60) であった．

表 2.7.6.6.4-9　ベースライン Visit の CGI-S カテゴリ別被験者数 (FAS)

	Placebo	S-877489 Assigned Treatment			S-877489
		30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
	N=77	N=78	N=76	N=78	N=232
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
Mildly ill	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.9)
Moderately ill	42 (54.5)	40 (51.3)	42 (55.3)	44 (56.4)	126 (54.3)
Markedly ill	32 (41.6)	36 (46.2)	29 (38.2)	30 (38.5)	95 (40.9)
Severely ill	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (5.3)	4 (5.1)	9 (3.9)
Among the most extremely ill subjects	1 (1.3)	0	0	0	0

Note: All subjects were assessed.

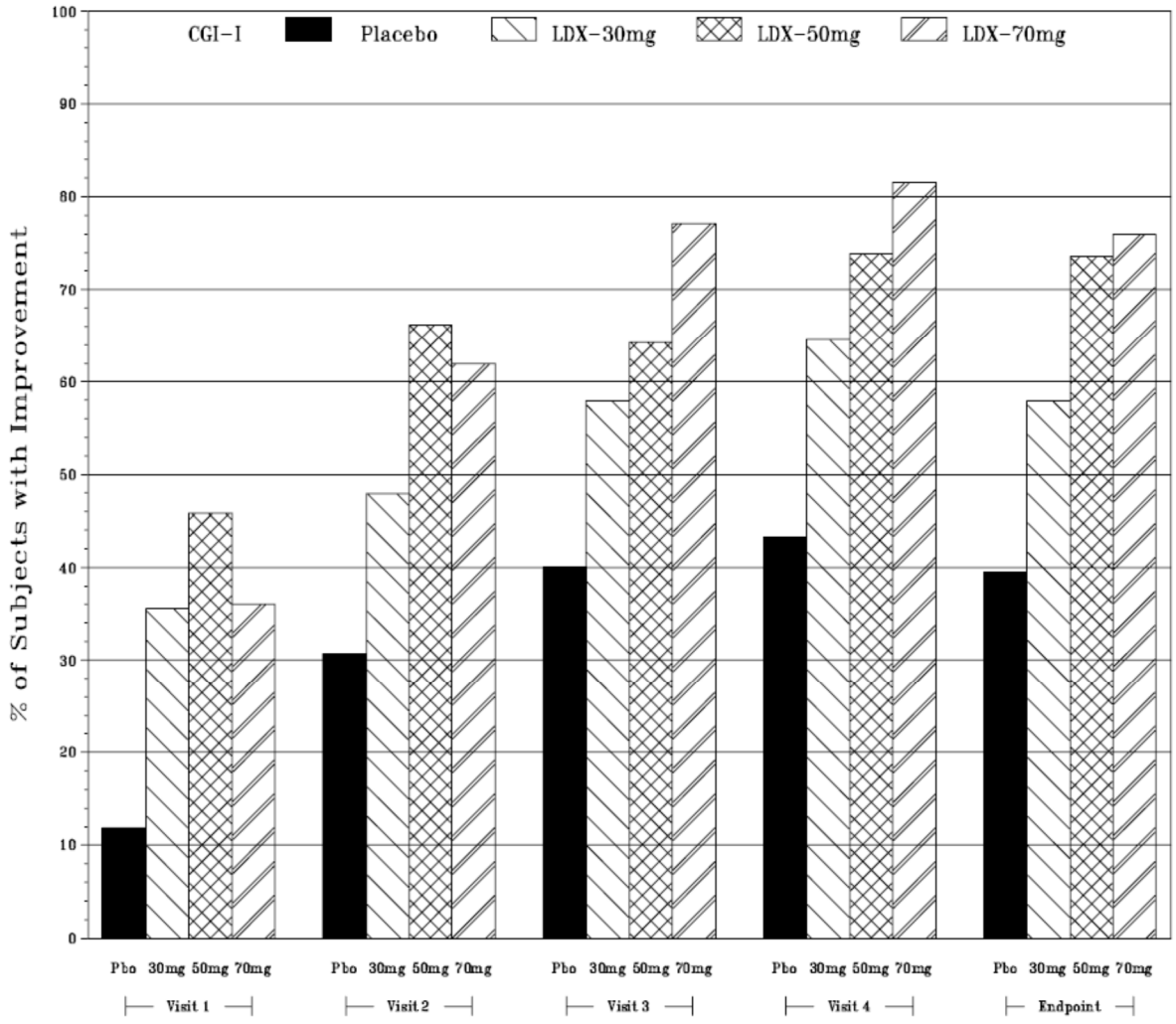
[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 21]

(b)　CGI-I

FAS における，各 Visit の CGI-I 改善率を図 2.7.6.6.4-3 に，CGI-I 改善率及び解析結果を表 2.7.6.6.4-10 に示す.

改善 (「著明改善」又は「中等度改善」) と判定された被験者の割合 (改善率) は，プラセボを含む各投与群で Visit 1～4 まで概ね増加した．最終評価時の改善率は，プラセボ群の 39.5%に対し，30 mg 群で 57.9%，50 mg 群で 73.6%，70 mg 群で 76.0%であった．S-877489 のいずれの用量群でも全ての Visit で，プラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した ($P < 0.05$).

図 2.7.6.6.4-3　各 Visit の CGI-I 改善率 (FAS)



CGI-I = clinical global impression of improvement; LDX = S-877489; Pbo = placebo.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Figure 5]

表 2.7.6.6.4-10 各 Visit の CGI-I 改善率及び解析結果 (FAS)

	Placebo	S-877489 Assigned Treatment			S-877489
		30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
	N=77	N=78	N=76	N=78	N=232
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visit 1					
Improved	9 (11.8)	27 (35.5)	33 (45.8)	27 (36.0)	87 (39.0)
Not Improved	67 (88.2)	49 (64.5)	39 (54.2)	48 (64.0)	136 (61.0)
P-value	-	0.0006	<0.0001	0.0005	<0.0001
Visit 2					
Improved	23 (30.7)	35 (47.9)	47 (66.2)	44 (62.0)	126 (58.6)
Not Improved	52 (69.3)	38 (52.1)	24 (33.8)	27 (38.0)	89 (41.4)
P-value	-	0.0319	<0.0001	0.0002	<0.0001
Visit 3					
Improved	30 (40.0)	40 (58.0)	45 (64.3)	54 (77.1)	139 (66.5)
Not Improved	45 (60.0)	29 (42.0)	25 (35.7)	16 (22.9)	70 (33.5)
P-value	-	0.0317	0.0036	<0.0001	<0.0001
Visit 4					
Improved	29 (43.3)	40 (64.5)	48 (73.8)	53 (81.5)	141 (73.4)
Not Improved	38 (56.7)	22 (35.5)	17 (26.2)	12 (18.5)	51 (26.6)
P-value	-	0.0161	0.0004	<0.0001	<0.0001
Endpoint					
Improved	30 (39.5)	44 (57.9)	53 (73.6)	57 (76.0)	154 (69.1)
Not Improved	46 (60.5)	32 (42.1)	19 (26.4)	18 (24.0)	69 (30.9)
P-value	-	0.0235	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Very much improved	10 (13.2)	25 (32.9)	25 (34.7)	27 (36.0)	77 (34.5)
Much improved	20 (26.3)	19 (25.0)	28 (38.9)	30 (40.0)	77 (34.5)
Minimally improved	16 (21.1)	19 (25.0)	15 (20.8)	11 (14.7)	45 (20.2)
No change	30 (39.5)	10 (13.2)	4 (5.6)	7 (9.3)	21 (9.4)
Minimally worse	0	2 (2.6)	0	0	2 (0.9)
Much worse	0	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
Very much worse	0	0	0	0	0
P-value	-	0.0039	<0.0001	<0.0001	<0.0001

All subjects were assessed.
Endpoint was the last post-randomization treatment week for which a valid CGI-I assessment is obtained.
“Improved” included CGI-I categories 'very much improved' and 'much improved.' “Not Improved” included all other categories.
P-value was based on Cochran-Mantel-Haenszel test of difference in row mean scores comparing the active doses to placebo.
Percentages were based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.
CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 22]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

治験薬の投与期間の内訳を投与群ごとに表 2.7.6.6.4-11 に示す.

投与期間の平均値 (標準偏差) は，S-877489 群で 25.8 日 (6.40 日)，プラセボ群で 27.1 日 (4.20 日) であった．全ての投与群の半数以上の被験者で投与期間は 22～28 日であった.

表 2.7.6.6.4-11　投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

		Placebo	S-877489 Assigned Treatment			S-877489
			30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
		N=77	N=78	N=77	N=78	N=233
Number of Subjects		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Length of Exposure (Days)	Mean (SD)	27.1 (4.20)	25.8 (6.29)	25.6 (6.74)	26.0 (6.23)	25.8 (6.40)
Category (Days)						
1-7	n (%)	2 (2.6)	3 (3.8)	4 (5.2)	4 (5.1)	11 (4.7)
8-14	n (%)	0	4 (5.1)	3 (3.9)	2 (2.6)	9 (3.9)
15-21	n (%)	2 (2.6)	7 (9.0)	2 (2.6)	3 (3.8)	12 (5.2)
22-28	n (%)	53 (68.8)	47 (60.3)	53 (68.8)	52 (66.7)	152 (65.2)
>28	n (%)	20 (26.0)	17 (21.8)	15 (19.5)	17 (21.8)	49 (21.0)

Length of exposure at a visit = last dose date − first dose date + 1 at the visit. Length of exposure of a subject to a dose is calculated as the sum over all visits of the lengths of exposure to the dose.
Percentages are based on the number of subjects in safety population in each group.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 24]

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.4-12 に示す.

プラセボ群の 77 例中 45 例 (58.4%) 及び S-877489 群の 233 例中 160 例 (68.7%) に TEAE が報告された．本治験では，死亡例及び重篤な TEAE はみられず，多くの TEAE は軽度又は中等度であった.

治験中止又は投与中止に至った TEAE を発現した被験者は 11 例であった．なお，このうち S-877489 50 mg 群の 1 例 (患者 ID [redacted]) は，治験の中止理由が「有害事象」であったが，治験薬の処置が「なし」であったため，表 2.7.6.6.4-12 では投与中止に至った TEAE の発現例数に含まれていない.

表 2.7.6.6.4-12　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Placebo	S-877489 Assigned Treatment			S-877489
		30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
	N=77	N=78	N=77	N=78	N=233
Number of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total TEAEs	45 (58.4)	51 (65.4)	53 (68.8)	56 (71.8)	160 (68.7)
Severe TEAEs	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.7)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Related TEAEs	21 (27.3)	42 (53.8)	41 (53.2)	45 (57.7)	128 (54.9)
TEAEs leading to discontinuation[a]	1 (1.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	5 (6.4)	9 (3.9)
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0

a　Subject 033-009, randomized to the S-877489 50 mg group, is not included here. Although the reason for study termination was “adverse event”, the effect on dosing was listed as “none”. See CSR narrative Section 14.3.3.2.
Subject 039-006 was randomized to 50 mg but was dispensed Placebo instead of 30 mg at baseline.
The following 5 subjects were counted among the subjects with AEs leading to discontinuation but not among subjects who discontinued due to AEs because the reason for study termination was not adverse event: 025-003 (S-877489 30 mg), 016-004, 043-003 (S-877489 50 mg), and 021-002, 045-010 (S-877489 70 mg).
Percentages are based on the number of subjects in the safety population in each treatment group.
AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 25]

(C)　有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.4-13 に示す.

プラセボ群で 5%超に発現した TEAE は頭痛 (13.0%), 上気道感染 (7.8%) 及び嘔吐 (5.2%) であった.

S-877489 群で 5%超に発現した TEAE は食欲減退 (33.9%), 頭痛 (14.6%), 不眠症 (11.2%), 体重減少 (9.4%) 及び易刺激性 (6.9%) であり, アンフェタミン投与時の一般的な有害事象プロファイルと一致していた.

S-877489 群に発現した TEAE の多くが, 副作用と判断された. S-877489 のいずれかの用量群で 5%以上に発現した副作用は, 食欲減退, 浮動性めまい, 口内乾燥, 疲労, 頭痛, 不眠症, 易刺激性, 悪心及び体重減少であった.

表 2.7.6.6.4-13　いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	Placebo		S-877489 Assigned Treatment						S-877489	
			30 mg		50 mg		70 mg		All Doses	
System Organ Class	N=77		N=78		N=77		N=78		N=233	
/Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害										
リンパ節症	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害										
動悸	1	(1.3)	2	(2.6)	1	(1.3)	2	(2.6)	5	(2.1)
胃腸障害										
上腹部痛	3	(3.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(0.9)
下痢	2	(2.6)	1	(1.3)	2	(2.6)	3	(3.8)	6	(2.6)
口内乾燥	1	(1.3)	0	(0.0)	6	(7.8)	4	(5.1)	10	(4.3)
悪心	2	(2.6)	1	(1.3)	3	(3.9)	5	(6.4)	9	(3.9)
胃不快感	2	(2.6)	1	(1.3)	2	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.3)
歯痛	1	(1.3)	3	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.3)	4	(1.7)
嘔吐	4	(5.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.6)	3	(1.3)
全身障害および投与局所様態										
疲労	2	(2.6)	4	(5.1)	2	(2.6)	4	(5.1)	10	(4.3)
易刺激性	3	(3.9)	6	(7.7)	2	(2.6)	8	(10.3)	16	(6.9)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	2	(0.9)
感染症および寄生虫症										
鼻咽頭炎	1	(1.3)	2	(2.6)	4	(5.2)	1	(1.3)	7	(3.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(0.9)
副鼻腔炎	3	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道感染	6	(7.8)	2	(2.6)	4	(5.2)	4	(5.1)	10	(4.3)
臨床検査										
心電図異常	1	(1.3)	2	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.3)
体重減少	0	(0.0)	3	(3.8)	7	(9.1)	12	(15.4)	22	(9.4)
代謝および栄養障害										
食欲不振	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.6)	1	(1.3)	4	(1.7)
食欲減退	2	(2.6)	29	(37.2)	21	(27.3)	29	(37.2)	79	(33.9)
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)	3	(1.3)
筋肉痛	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害										
浮動性めまい	3	(3.9)	1	(1.3)	4	(5.2)	5	(6.4)	10	(4.3)

System Organ Class /Preferred Term	Placebo N=77		S-877489 Assigned Treatment 30 mg N=78		50 mg N=77		70 mg N=78		S-877489 All Doses N=233	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頭痛	10	(13.0)	9	(11.5)	13	(16.9)	12	(15.4)	34	(14.6)
傾眠	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.4)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	2	(2.6)	4	(1.7)
精神障害										
感情不安定	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	3	(1.3)
初期不眠症	0	(0.0)	3	(3.8)	1	(1.3)	2	(2.6)	6	(2.6)
不眠症	3	(3.9)	7	(9.0)	8	(10.4)	11	(14.1)	26	(11.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
呼吸困難	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.6)	3	(1.3)
鼻出血	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)
鼻閉	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	5	(6.4)	6	(2.6)
血管障害										
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.6)	3	(1.3)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population in each treatment group.
Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
Treatment-Emergent Adverse Events are defined as adverse events which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 27, Table 3.2.4.2]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった.

(E)　重要な有害事象 (治験中止に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE)

治験中止に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.6.4-14 に示す.

治験中止に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE は 11 例 (プラセボ群 1 例，S-877489 群 10 例) に発現した．その内訳は，プラセボ群では易刺激性及び激越 (各 1 例，同一症例)，S-877489 群では，易刺激性 (3 例)，心電図異常 (2 例)，食欲減退 (2 例)，不眠症 (2 例)，爪咬癖，自傷性皮膚症，妊娠，呼吸困難，気分動揺及び攻撃性 (各 1 例) [このうち，食欲減退 (1 例) 及び易刺激性 (1 例)，爪咬癖及び自傷性皮膚症，易刺激性 (1 例) 及び気分動揺，食欲減退 (1 例) 及び不眠症 (1 例) はそれぞれ同一症例] であった. このうち, S-877489 群の 1 例 (患者 ID [redacted]) は，攻撃性を発現後に治験薬の投与を中止し，治験中止理由は「有害事象」であったが，治験薬の処置は「なし」と報告された．また，別の S-877489 群の 1 例 (患者 ID [redacted]) は，食欲減退及び不眠症を発現し，治験薬の処置は「中止」であったが，治験中止理由は「同意撤回」であった．さらに，別の S-877489 群の 2 例は，投与中止に至った TEAE (患者 ID [redacted] の易刺激性，患者 ID [redacted] の妊娠) を発現したが，これらの事象は治験中止に至った TEAE として報告されなかった.

表 2.7.6.6.4-14　治験中止に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE の一覧

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 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]	男/ 15/ 白人/ 5	易刺激性 (Irritability)	-	5/ 4	高度/ 関連あり	中止/ 回復
			激越 (Agitation)	-	5/ 4	高度/ 関連あり	中止/ 回復
S-877489	[redacted]	男/ 15/ 白人/ 11	心電図異常 (QTcB change greater than 60, ECG abnormal clinically significant)	30	5/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
	[redacted]	男/ 15/ 白人/ 1	食欲減退 (Decreased appetite)	30	1/ 0	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			易刺激性 (Irritability)[e]	30	1/ 0	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 14/ 白人/ 14	爪咬癖 (Nail biting)	50	11/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			自傷性皮膚症 (Compulsive picking at face)	50	11/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 22	不眠症 (Insomnia)	50	14/ 10	高度/ 関連あり	中止/ 回復
			妊娠 (Pregnancy)[e]	50	22/ -	軽度/ 関連なし	中止/ 未回復
	[redacted]	男/ 17/ 白人/ 22	呼吸困難 (Shortness of breath)	70	16/ 15	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 13/ 黒人/ 3	易刺激性 (Severe irritability)	30	3/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
			気分動揺 (Labile mood)	30	3/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 13	心電図異常 (Abnormal ECG)	30	6/ 7	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 16/ 黒人/ 9	攻撃性 (Aggression)	30	9/ 0	中等度/ 関連あり	なし[f]/ 回復
	[redacted]	女/ 13/ 白人/ 21	易刺激性 (Irritability)	70	15/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
	[redacted][g]	男/ 17/ 白人/ 5	食欲減退 (Decreased appetite)	30	1/ 5	高度/ 関連あり	中止/ 回復
			不眠症 (Insomnia)	30	1/ 4	高度/ 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.

e 投与中止に至った TEAE だが，治験中止に至った TEAE として報告されなかった．
f S-877489 50 mg 群の患者 ID [redacted] は，当該事象発現日に治験薬を投与された後，治験薬の投与を中止した．治験中止理由は「有害事象」であったが，治験薬の処置は「なし」と報告された．
g 患者 ID [redacted] の治験中止理由は「同意撤回」であった．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04 Table 33，Section 14.3.3.2]

(F) 臨床検査

血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査値の平均値 (標準偏差) について，ベースラインと最終評価時，及び S-877489 群とプラセボ群との間に注目すべき差はなかった．いずれの臨床検査パラメータでも，ベースラインから最終評価時まで，臨床的に問題となるような臨床検査値異常がみられた被験者はいなかった．

(G) バイタルサイン・体重

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の変化量の平均値は概ね小さく，先行の S-877489 臨床試験で観察された変化及び中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致していた．

体重のベースラインからの平均変化量は小さく，アンフェタミン投与時の既知の作用と一致していた．

(H) 心電図

心電図に，臨床的に意味のある傾向はみられなかった．

(I) 診察

治験薬投与開始後に，臨床的に問題となるような診察所見はなかった．

2.7.6.6.4.3 結論

- ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量による有効性の主解析では，プラセボ投与と比較して，S-877489 (30，50 及び 70 mg) 投与で有効性が示された．
- ADHD RS-IV 合計スコア, 多動性-衝動性サブスケールスコア及び不注意サブスケールスコアによる評価で，S-877489 投与は最終評価時及び全ての Visit でベースラインと比較して ADHD 症状の改善を示した．
- 最終評価時及び全ての Visit の CGI-I による評価で，S-877489 (30，50 及び 70 mg) を投与された被験者は，プラセボを投与された被験者よりも改善した．
- S-877489 投与による有効性に年齢，性別及び人種の影響はなかった．
- 13 歳以上 17 歳以下の青少年 ADHD 患者に対する S-877489 の 1 日 1 回投与は，概ね安全性に問題はなく，忍容性は良好であった．

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

[添付資料 5.3.5.1-05]

2.7.6.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.6.5-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-311
実施国	米国 (7 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量調節，2 群 2 期クロスオーバー，疑似授業試験
目的	主要目的 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，疑似授業下で，Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale Deportment Scale (SKAMP-DS) を用いて S-877489 の治療効果発現時間をプラセボと比較して評価する． 主要な副次目的 疑似授業下で，SKAMP-DS を治験薬投与前，投与 1.5，2.5，5.0，7.5，10.0，12.0 及び 13.0 時間後に測定し，S-877489 の治療効果持続期間をプラセボと比較して評価する． その他の副次目的 • 年齢に応じた数学テストによる Permanent Product Measure of Performance (PERMP) を用いて，S-877489 の有効性及び治療効果発現時間をプラセボと比較して評価する． • SKAMP サブスケールスコア及び合計スコアを用いて，S-877489 の有効性及び治療効果発現時間をプラセボと比較して評価する． • 医師により評価された ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) を用いて，S-877489 の有効性を評価する． • 医師により評価された臨床全般改善度 (CGI-I) 及び臨床全般重症度 (CGI-S) を用いて，S-877489 による ADHD の重症度及び改善の全般的印象を評価する． • Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) を用いて，S-877489 に対する患者及び親の満足度を評価する． • 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度，血圧及び脈拍数の測定，心電図並びに診察所見に基づき S-877489 の安全性を評価する．
治験デザイン	本治験は，ADHD と診断された 6～12 歳の児童を対象とし，S-877489 (30，50 及び 70 mg) の治療効果発現時間，治療効果持続時間，忍容性及び安全性を評価する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー，非盲検での用量調節期を含む，疑似授業試験であった． 本治験は，以下の 4 期で構成された． (1) スクリーニング (Visit −1) 及びウォッシュアウト期 ウォッシュアウトの約 3 週間前に被験者の適格性を確認した．ウォッシュアウト期間は 1 週間とし (必要に応じて)，スクリーニング Visit に被験者が使用していた治療薬の半減期に応じた期間とした． (2) 非盲検用量調節期 (Visit 0～4)

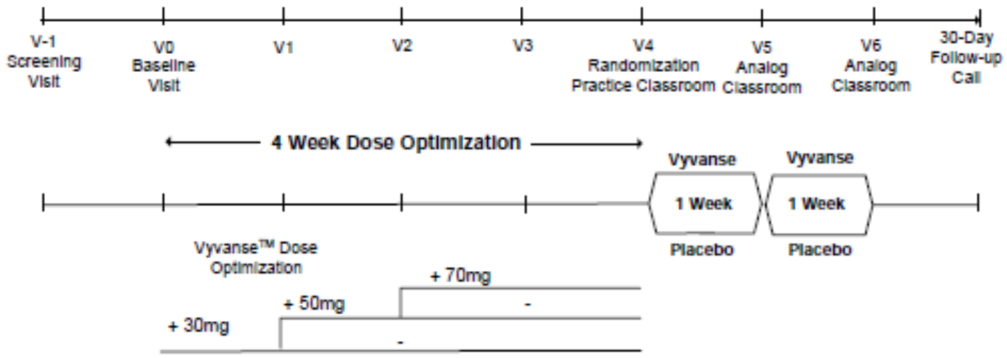
	適格性基準を満たした被験者をベースライン Visit (Visit 0) に登録し，段階的用量調節期の間，週 1 回来院させた．用量調節期は，有害事象，ADHD RS-IV 及び CGI-I スコアの治験責任医師による評価，並びに臨床的判断に基づく，S-877489 の至適用量 (30，50 又は 70 mg) の決定を目的とした． 被験者は，毎朝起床時 (午前 7:00 頃) に S-877489 1 カプセルを服薬するよう指導された．登録後，S-877489 30 mg で投与を開始し，約 7 日後 (± 2 日) に忍容性及び有効性を評価した．治験責任医師は，被験者の反応を「忍容できない反応」,「効果不十分な反応」又は「許容可能な反応」のいずれか判断し，「許容可能な反応」が得られるまで (至適用量が得られるまで) 治験薬の用量を調節した．「許容可能」な用量で約 7 日間 (± 2 日) 投与後に，忍容性が良好であり，かつ，当該被験者の症状がさらに改善する可能性があると医師が判断した場合は，1 段階の増量を可とした．忍容性が許容できないと医師が判断した場合は，忍容性及び有効性を最適化するため，増量前の用量への減量を用量調節期に 1 回のみ可とした．減量した用量で忍容性が良好であり，ADHD 症状のコントロールが維持されている場合 (ADHD RS-VI スコアの減少率が 30%以上及び CGI-I スコアが 1 又は 2) は，用量調節期終了時 (Visit 4) まで減量した用量で投与した．用量の調節は Visit 3 まで可能とし，Visit 3 に処方された用量をクロスオーバー期での用量 (至適用量) とした．Visit 4 までに至適用量 (許容可能な反応) に達しなかった被験者は，治験を中止した．至適用量決定後，用量調節期終了時まで用量を維持した．S-877489 に不耐であった被験者は治験を中止した． 用量調節期の最終日である Visit 4 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 5 及び 6 に実施する手順に慣れさせるための練習を実施した．Visit 4 の最後に被験者を無作為に割付け，クロスオーバー期の治験薬を処方した． (3) クロスオーバー期 (疑似授業 1 及び 2) (Visit 5 及び 6) 用量調節期を完了し，S-877489 の至適用量が得られた被験者は，至適用量の S-877489→プラセボ，プラセボ→至適用量の S-877489 のいずれかの投与順序に無作為に割付けられた．クロスオーバー期は 2 週間とし，各週の週末に管理された環境下である疑似授業で，有効性及び安全性の評価を実施した．疑似授業の継続時間は約 14.5 時間とした． 治験終了時 (Visit 6) /中止時評価は，6 週間の投与完了例及び Visit 6 実施前の治験中止例の全ての被験者で実施した．
主な選択基準	• 同意取得時に 6 歳以上 12 歳以下の男児及び女児 • 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準により 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 (診断コード：314.01) 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
主な除外基準	• 現在，コントロールされた (併用制限薬を要する者) 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 の基準で物質の乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた者 • スクリーニング Visit で尿中薬物検査が陽性の者 (使用中の中枢刺激薬を除く)

目標症例数	登録例として 128 例
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル S-877489 プラセボカプセル
投与方法	非盲検の用量調節期に，S-877489 の規定用量のうち最小用量 (30 mg) で投与を開始した．規定用量で 7 日間 (± 2 日) 投与後に忍容性及び有効性を評価し，現行の用量及び全般的な反応に基づき，1 段階高い規定用量に増量可とした．さらに，必要に応じて，増量前の用量に 1 回だけ減量可とした．至適用量決定後，用量調節期終了時 (Visit 4) まで用量を維持した．用量調節期終了後，適格性基準を満たした被験者を至適用量の S-877489→プラセボ，プラセボ→至適用量の S-877489 のいずれかの投与順序に割付けた．用量調節期及びクロスオーバー期のいずれでも，被験者は毎朝起床時 (午前 7:00 頃) に服薬するよう指導された．
投与期間	用量調節期 (非盲検) 4 週間，クロスオーバー期 2 週間
評価項目	有効性： 主要評価項目 • SKAMP-DS による治療効果発現時間 主要な副次評価項目 • SKAMP-DS による治療効果持続期間 その他の副次評価項目 • SKAMP 合計スコア，注意スコア及び作業の質スコアによる治療効果発現時間及び治療効果持続時間 • PERMP スコア (挑戦した数学の問題数及び正答した数学の問題数) による治療効果発現時間及び治療効果持続時間 • ADHD RS-IV 合計スコア，不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコア • CGI-S スコア及び CGI-I スコア 安全性： 有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，体重及び診察 その他： MSQ
解析方法	有効性： SKAMP スコアは，Visit 4 並びに Visit 5 及び 6 の各時点 (投与 0.5 時間前，並びに投与 1.5, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.0 及び 13.0 時間後) に評価した. Intention-to-Treat (ITT) 集団及び Per Protocol (PP) 集団を対象として，Visit 5 及び 6 のスコアについて，S-877489 とプラセボとの薬剤間の差を，投与順序，投与期及び薬剤を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析し，各治験薬の調整平均値及びその 95%信頼区間を算出した．治療効果発現時間は，Visit 5 及び 6 のスコアについて, 薬剤間で統計学的に有意差が認められた最初の評価時点とその直前の評価時点の中間時点とした．効果の終了時間は，薬剤間で有意差が認められた後，初めて有意差が認められなかった時点とした． PERMP スコアは SKAMP スコアと同様に解析した． ADHD RS-IV 合計スコア，不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアは，ITT 集団を対象とし，Visit 6 までの各評価時点のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．薬剤間の差について，SKAMP スコアと同様に解析した． ITT 集団を対象として，ベースライン Visit の CGI-S スコア及びベースライン後の各評価時点の CGI-I スコアの要約統計量及びカテゴリ別の要約統計量を示した．薬剤間の差は McNemar 検定を用いて解析した． 安全性： 有害事象は, ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 10.0 を用いてコード化した．

	TEAE は，用量調節期では安全性解析対象集団を対象とし，クロスオーバー期では無作為割付けされた被験者を対象とし，治験薬別に要約した． 心電図及び診察の結果は，安全性解析対象集団を対象とし，全ての被験者及び至適用量別に要約した．各評価時点のバイタルサインの実測値及びスクリーニング Visit からの変化量は，安全性解析対象集団を対象とし，治験薬別及び至適用量別に要約した．
治験期間	2007 年 6 月～2007 年 12 月

治験デザインを図 2.7.6.6.5-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.5-2 に示す．

図 2.7.6.6.5-1　治験デザイン



V = Visit; Vyvanse™ = S-877489.

表 2.7.6.6.5-2 実施スケジュール

	Screening	Wash-out Call	Baseline	Treatment Phase						30-day Follow-up Call*
				Dose Optimization				Analog Classroom		
Visit*	–1	No Visit	0	1	2	3	4/PC†	5	6/ET	No Visit
Assessment Day	–28	–7	0	7	14	21	28	35	42	
Informed Consent/Assent	✓									
Psychiatric Evaluation‡	✓									
KBIT (Intelligent Quotient [IQ] Test)	✓									
Inclusion/Exclusion Criteria	✓	✓ (review)	✓ (review)							
Demographics	✓									
Randomization							✓			
Medical and Medication History	✓									
PE	✓								✓	
Vital Signs§	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Height (calibrated stadiometer)#	✓								✓	
Weight (calibrated scale)	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Clinical Laboratory Test**	✓									
12-lead ECG	✓		✓††						✓	
Serum Pregnancy Test‡‡	✓									
Urine Pregnancy Test‡‡			✓						✓	
Urine Drug Test	✓									
Investigator Dose Assessment				✓	✓	✓	✓			
ADHD-RS-IV§§			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CGI-S			✓							
CGI-I§§				✓	✓	✓	✓	✓	✓	
SKAMP§§							✓	✓	✓	
PERMP	✓ (pretest)						✓	✓	✓	
MSQ							✓			
Shire Clinical Supplies Contact							✓	✓		
Study Drug Distributed			✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Study Drug Returned				✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance				✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Concomitant Medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Adverse Events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

* Visit windows were ± 2 days; 30-day follow-up call window was ± 5 days.

† A half-day practice analog classroom was conducted at Visit 4 if subject was randomized.

‡ Psychiatric evaluation at the Screening Visit included the K-SADS-PL Screen Interview (and other modules if necessary) and an interview based on DSM-IV-TR™ criteria.

§ Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.

Height measured without shoes.

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

†† Three ECGs were recorded approximately 10 minutes apart for the Baseline evaluation.

‡‡ For females of childbearing potential (FOCP).

§§ Scales completed by same rater whenever possible.

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CGI-I = clinical global impression of improvement;

CGI-S = clinical global impression of severity; DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; KBIT = Kaufman Brief Intelligence Test; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; MSQ = Medication Satisfaction Questionnaire; PE = physical examination; PERMP = Permanent Product Measure of Performance (math test); SKAMP = Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale.

2.7.6.6.5.2 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 2.7.6.6.5-3 に示す．

129 例が本治験に登録され，非盲検の用量調節期に移行した．登録例全例に少なくとも 1 回治験薬が投与された．129 例中 117 例 (90.7%) が二重盲検のクロスオーバー期に無作為に割付けられた．治験中止例は 18 例 (14.0%) であり，このうち 12 例が無作為割付け前に用量調節期で治験を中止した (中止理由：有害事象 8 例，同意撤回 3 例，治験実施計画書逸脱 1 例)．12 例はいずれも S-877489 30 mg 投与時に治験を中止した．6 例が無作為割付け後にクロスオーバー期で治験を中止し (追跡不能 2 例，同意撤回 2 例，治験実施計画書逸脱 1 例，有害事象 1 例)，このうち 2 例 (50 及び 70 mg 投与時，各 1 例) が S-877489 投与時に，4 例がプラセボ投与時に中止した．中止理由が有害事象であった 1 例は，クロスオーバー期の初日に用量調節期に発現した事象により治験を中止した．

表 2.7.6.6.5-3　患者の内訳

	S-877489 Optimal Dose			S-877489
	30 mg (N=58) n (%)	50 mg (N=50) n (%)	70 mg (N=21) n (%)	All Doses (N=129) n (%)
Subject Category/Dataset				
Safety Population[a]	58 (100.0)	50 (100.0)	21 (100.0)	129 (100.0)
Randomized Population[b]	46 (79.3)	50 (100.0)	21 (100.0)	117 (90.7)
Placebo/S-877489 Sequence	24	26	9	59
S-877489/Placebo Sequence	22	24	12	58
ITT Population[c]	46 (79.3)	47 (94.0)	20 (95.2)	113 (87.6)
PP Population[d]	44 (75.9)	46 (92.0)	20 (95.2)	110 (85.3)
Completed Study	44 (75.9)	47 (94.0)	20 (95.2)	111 (86.0)
Did not Complete Study	14 (24.1)	3 (6.0)	1 (4.8)	18 (14.0)
Reason for Discontinuation[e]				
AE	8 (13.8)	1 (2.0)	0	9 (7.0)
Protocol Violation	1 (1.7)	1 (2.0)	0	2 (1.6)
Consent Withdrawn	3 (5.2)	1 (2.0)	1 (4.8)	5 (3.9)
Lost to Follow-up	2 (3.4)	0	0	2 (1.6)
Lack of Efficacy	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

a The safety population is defined as all subjects who entered the Dose-Optimization phase of the study and received at least one dose of open-label treatment.

b The randomized population is defined as all subjects who are randomized and received at least one dose of study

medication during the Cross-Over phase of the study.
c The ITT population is defined as all subjects randomized and who had at least one SKAMP deportment score available after randomization.
d The PP population is defined as all subjects in the ITT population who completed the study and were deemed to be protocol-compliant for statistical purposes (Subjects 202-036, 205-006, 205-040 were in the ITT population but not the PP population).
e Four subjects discontinued while on placebo. Subjects 202-036 and 205-040 were lost to follow-up. Subject 207-005 withdrew consent. Subject 206-001 had an AE of gastritis, resulting in subject missing practice day.
AE = adverse event; ITT = Intention-to-Treat; PP = Per Protocol; SKAMP = Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 9]

(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，非盲検の治験薬 (S-877489) を少なくとも 1 回投与された被験者集団とし，129 例であった．無作為割付けされた被験者は 117 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 SKAMP-DS が少なくとも 1 回評価された被験者集団とし，113 例であった．

(3) 患者背景因子

安全性解析対象集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.5-4 に示す．

被験者の平均年齢 (標準偏差) は 10.1 歳 (1.5 歳)，平均体重 (標準偏差) は 72.8 lb (17.3 lb) であり，その多くが男児 (76.0%) で白人 (70.5%) であった．ADHD のサブタイプは全ての被験者で混合型であり，ベースライン Visit の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は 42.4 (7.1) であった．

表 2.7.6.6.5-4 患者背景因子 (安全性解析対象集団)

		S-877489 Optimal Dose			
		30 mg (N=58)	50 mg (N=50)	70 mg (N=21)	All Doses (N=129)
Age (years)[a]	n	58	50	21	129
	Mean (SD)	9.8 (1.5)	10.2 (1.3)	10.4 (1.9)	10.1 (1.5)
	Median	10.0	10.5	11.0	10.0
	Min, Max	6, 13	7, 12	7, 13	6, 13
Gender					
Male	n (%)	44 (75.9)	37 (74.0)	17 (81.0)	98 (76.0)
Female	n (%)	14 (24.1)	13 (26.0)	4 (19.0)	31 (24.0)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	n (%)	9 (15.5)	11 (22.0)	6 (28.6)	26 (20.2)
Not Hispanic or Latino	n (%)	49 (84.5)	39 (78.0)	15 (71.4)	103 (79.8)
Race					
White	n (%)	38 (65.5)	37 (74.0)	16 (76.2)	91 (70.5)
Black or African American	n (%)	11 (19.0)	4 (8.0)	2 (9.5)	17 (13.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)
Asian	n (%)	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	n (%)	2 (3.4)	0	0	2 (1.6)
Other	n (%)	7 (12.1)	8 (16.0)	3 (14.3)	18 (14.0)

		S-877489 Optimal Dose			
		30 mg (N=58)	50 mg (N=50)	70 mg (N=21)	All Doses (N=129)
Weight (lb)	n	58	50	21	129
	Mean (SD)	71.1 (15.7)	74.8 (18.3)	72.8 (19.4)	72.8 (17.3)
	Median	68.0	71.3	70.0	69.0
	Min, Max	50.0, 119.0	52.5, 148.0	51.0, 130.0	50.0, 148.0
Height (in)	n	58	50	21	129
	Mean (SD)	53.9 (3.6)	55.0 (3.4)	55.0 (4.5)	54.5 (3.7)
	Median	53.1	55.0	55.5	54.5
	Min, Max	48.0, 62.5	49.0, 66.5	47.0, 61.7	47.0, 66.5
Body Mass Index	n	58	50	21	129
	Mean (SD)	17.0 (2.1)	17.2 (2.6)	16.7 (2.4)	17.0 (2.3)
	Median	16.5	16.2	16.5	16.5
	Min, Max	14.3, 23.0	14.2, 23.5	13.0, 24.6	13.0, 24.6
ADHD Subtype					
Predominately Inattentive	n (%)	0	0	0	0
Predominately Hyperactive-Impulsive	n (%)	0	0	0	0
Combined Subtype	n (%)	58 (100.0)	50 (100.0)	21 (100.0)	129 (100.0)
ADHD RS-IV	n	58	50	21	129
Total Score at Baseline	Mean (SD)	40.5 (6.7)	43.4 (7.5)	45.7 (5.7)	42.4 (7.1)
	Median	41.0	44.5	46.0	43.0
	Min, Max	28, 52	29, 54	31, 54	28, 54

a All subjects were within the pre-specified age range of 6-12 years. For this table, age was rounded resulting in a maximum of 13 years for some dose strengths.

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 5.3.5.1-05 Table 10]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (SKAMP-DS)

クロスオーバー期の SKAMP-DS を表 2.7.6.6.5-5 に示す.

クロスオーバー期の SKAMP-DS の調整平均値は, いずれの評価時点でもプラセボ投与時よりも S-877489 投与時で低く，改善がみられた．プラセボ投与時と S-877489 投与時の調整平均値の差は, 初回評価時点 (投与 1.5 時間後) から投与 13 時間後まで統計学的に有意であり, さらに，評価日の平均値でも有意であった ($P < 0.0001$).

表 2.7.6.6.5-5　クロスオーバー期 (Visit 5/6) の SKAMP-DS (ITT 集団)

Time (hours)	Mean (SD)	
	S-877489	Placebo
Pre-dose[a]	0.88 (0.97)	0.71 (0.87)

Time (hours)	Raw Mean (SE)		Raw Effect Size (SE)	LS Mean (SE)		LS Effect Size (SE)	Difference in LS Means	95% CI	P Value
	S-877489	Placebo		S-877489	Placebo				
Post-dose									
1.5	0.70 (0.09)	1.14 (0.09)	-0.47 (0.14)	0.70 (0.09)	1.14 (0.09)	-0.68 (0.14)	-0.45	-0.62, -0.28	<.0001
2.5	0.45 (0.06)	1.42 (0.11)	-1.05 (0.15)	0.45 (0.09)	1.42 (0.09)	-1.41 (0.16)	-0.97	-1.15, -0.79	<.0001
5	0.44 (0.07)	1.60 (0.12)	-1.15 (0.15)	0.44 (0.10)	1.60 (0.10)	-1.44 (0.16)	-1.16	-1.37, -0.95	<.0001
7.5	0.55 (0.08)	1.56 (0.10)	-1.03 (0.15)	0.54 (0.09)	1.56 (0.09)	-1.41 (0.16)	-1.02	-1.21, -0.83	<.0001
10	0.60 (0.07)	1.43 (0.10)	-0.89 (0.15)	0.60 (0.09)	1.43 (0.09)	-1.12 (0.15)	-0.83	-1.02, -0.63	<.0001
12	0.90 (0.10)	1.41 (0.10)	-0.48 (0.14)	0.90 (0.10)	1.41 (0.10)	-0.78 (0.14)	-0.51	-0.68, -0.34	<.0001
13	1.06 (0.11)	1.31 (0.10)	-0.24 (0.13)	1.05 (0.10)	1.31 (0.10)	-0.38 (0.14)	-0.26	-0.43, -0.08	0.0046
Mean[b] Score	0.67 (0.07)	1.41 (0.09)	-0.90 (0.15)	0.67 (0.08)	1.41 (0.08)	-1.73 (0.18)	-0.74	-0.85, -0.63	<.0001

a　-0.5 hours

b　Mean score over the treatment day.

Note: Analyses are performed by using a linear mixed model with sequence, phase, and treatment as fixed effects and subject-within-sequence as a random effect. Effect sizes and differences in LS means are shown as (S-877489 − Placebo).

CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 15，Table 2.1.3]

(B)　副次評価項目

(a)　ADHD RS-IV

用量調節期 (Visit 1～4) の ADHD RS-IV 合計スコア，不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアをそれぞれ表 2.7.6.6.5-6，表 2.7.6.6.5-7 及び表 2.7.6.6.5-8 に示す．

ADHD RS-IV 合計スコア，不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量は，いずれも全ての用量で Visit 1 から Visit 4 にかけて一貫して大きく減少し続け，ADHD 症状の改善が示された．

表 2.7.6.6.5-6　用量調節期の ADHD RS-IV 合計スコア (ITT 集団)

		S-877489 All Doses		
Baseline	N	113		
	Mean (SD)	42.7 (7.2)		
	Median	44.0		
	Min, Max	28, 54		
		S-877489 Actual Dose		
		30 mg	50 mg	70 mg
Visit 1	N	113		
	Mean (SD)	23.1 (12.6)		
	Median	22.0	NA	NA
	Min, Max	1, 54		
	Mean (SD) Change from Baseline	-19.7 (11.7)		

		S-877489 Actual Dose		
		30 mg	50 mg	70 mg
Visit 2	N	65	48	
	Mean (SD)	17.2 (9.4)	19.5 (9.9)	
	Median	15.0	20.0	NA
	Min, Max	1, 42	0, 45	
	Mean (SD) Change from Baseline	-24.6 (10.7)	-24.6 (11.8)	
Visit 3	N	50	47	16
	Mean (SD)	13.7 (6.4)	15.0 (8.6)	18.2 (5.0)
	Median	13.0	14.0	18.0
	Min, Max	1, 31	1, 32	3, 23
	Mean (SD) Change from Baseline	-27.2 (9.4)	-28.9 (10.9)	-26.8 (7.5)
Visit 4	N	46	47	20
	Mean (SD)	13.2 (6.2)	12.9 (7.3)	18.1 (5.1)
	Median	13.5	12.0	19.0
	Min, Max	0, 25	0, 28	3, 24
	Mean (SD) Change from Baseline	-27.2 (8.9)	-30.7 (10.1)	-27.6 (7.1)

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 23]

表 2.7.6.6.5-7 用量調節期の ADHD 不注意サブスケールスコア (ITT 集団)

		S-877489 All Doses		
Baseline	N	113		
	Mean (SD)	21.2 (4.1)		
	Median	21.0		
	Min, Max	12, 27		
		S-877489 Actual Dose		
		30 mg	50 mg	70 mg
Visit 1	N	113		
	Mean (SD)	11.8 (6.3)		
	Median	11.0	NA	NA
	Min, Max	0, 27		
	Mean (SD) Change from Baseline	-9.4 (5.9)		
Visit 2	N	65	48	
	Mean (SD)	8.9 (5.0)	9.8 (5.3)	
	Median	8.0	10.0	NA
	Min, Max	0, 22	0, 24	
	Mean (SD) Change from Baseline	-12.0 (5.5)	-11.7 (6.3)	
Visit 3	N	50	47	16
	Mean (SD)	7.3 (4.2)	7.7 (4.9)	8.9 (3.4)
	Median	8.0	7.0	8.5
	Min, Max	0, 21	0, 18	1, 14
	Mean (SD) Change from Baseline	-12.9 (5.8)	-14.2 (5.6)	-13.0 (5.7)
Visit 4	N	46	47	20
	Mean (SD)	6.9 (3.7)	6.7 (4.3)	9.2 (3.3)
	Median	6.5	6.0	9.5
	Min, Max	0, 17	0, 18	1, 15
	Mean (SD) Change from Baseline	-13.1 (5.1)	-15.0 (5.1)	-13.3 (5.2)

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 24]

表 2.7.6.6.5-8　用量調節期の ADHD 多動性-衝動性サブスケールスコア (ITT 集団)

		S-877489 All Doses		
Baseline	N	113		
	Mean (SD)	21.5 (4.2)		
	Median	22.0		
	Min, Max	11, 27		
		S-877489 Actual Dose		
		30 mg	50 mg	70 mg
Visit 1	N	113		
	Mean (SD)	11.3 (6.9)		
	Median	10.0	NA	NA
	Min, Max	1, 27		
	Mean (SD) Change from Baseline	-10.2 (6.6)		
Visit 2	N	65	48	
	Mean (SD)	8.2 (5.3)	9.6 (5.1)	
	Median	7.0	9.0	NA
	Min, Max	0, 24	0, 21	
	Mean (SD) Change from Baseline	-12.6 (6.1)	-12.9 (6.3)	
Visit 3	N	50	47	16
	Mean (SD)	6.3 (3.1)	7.3 (4.4)	9.3 (2.9)
	Median	6.0	7.0	10.0
	Min, Max	1, 13	1, 16	2, 14
	Mean (SD) Change from Baseline	-14.3 (4.8)	-14.7 (6.2)	-13.8 (3.2)
Visit 4	N	46	47	20
	Mean (SD)	6.4 (4.0)	6.2 (4.2)	8.9 (3.0)
	Median	6.0	6.0	9.0
	Min, Max	0, 16	0, 15	2, 14
	Mean (SD) Change from Baseline	-14.1 (5.1)	-15.7 (6.0)	-14.3 (3.5)

Max = maximum; Min = minimum; NA = Not applicable; SD = standard deviation.　[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 25]

クロスオーバー期の ADHD RS-IV 合計スコア，不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアの変化量を表 2.7.6.6.5-9 に示す.

ADHD RS-IV 合計スコア及びいずれのサブスケールスコアでも，ベースラインからの平均変化量はプラセボ投与時よりも S-877489 投与時で大きく減少し，S-877489 投与時とプラセボ投与時で統計学的に有意な差が認められた (P < 0.0001).

表 2.7.6.6.5-9　クロスオーバー期の ADHD RS-IV 合計スコア，不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアの変化量 (ITT 集団)

Variable	Raw Mean (SE)		Raw Effect Size (SE)	LS Mean (SE)		LS Effect Size (SE)	Diff. in LS Means	95% CI	P Value
	S-877489	Placebo		S-877489	Placebo				
Total Score	-25.78 (1.22)	-8.65 (1.20)	-1.33 (0.16)	-25.75 (1.20)	-8.66 (1.20)	-1.36 (0.16)	-17.1	-20.41, -13.78	<.0001
Inattention Score	-12.47 (0.65)	-4.12 (0.61)	-1.24 (0.16)	-12.45 (0.62)	-4.12 (0.62)	-1.35 (0.16)	-8.33	-9.96, -6.71	<.0001
Hyperactivity /Impulsivity Score	-13.31 (0.64)	-4.53 (0.65)	-1.28 (0.16)	-13.30 (0.64)	-4.54 (0.64)	-1.31 (0.16)	-8.76	-10.52, -7.00	<.0001

Note: Analyses are performed by using a linear mixed model with sequence, period, and treatment as fixed effects and subject-Within-sequence as a random effect. Effect sizes and differences in LS means are shown as (S-877489 − Placebo).
CI = confidence interval; Diff = difference; LS = least square; SE = standard error.　[出典 : 添付資料 5.3.5.1-05 Table 26]

(b)　CGI-S

ベースライン Visit の CGI-S の要約を表 2.7.6.6.5-10 に示す.

ベースライン Visit に「重度の疾患」であった被験者は 22.1%であり，その他の被験者は「中等度の疾患」又は「やや重度の疾患」であった．ベースライン Visit の CGI-S スコアの平均値 (標準偏差) は，4.9 (0.7) であった.

表 2.7.6.6.5-10　ベースライン Visit の CGI-S の要約 (ITT 集団)

	S-877489 Optimal Dose			S-877849
	30 mg (N=46) n (%)	50 mg (N=47) n (%)	70 mg (N=20) n (%)	All Doses (N=113) n (%)
Baseline: Categorical				
Normal, not at all Ill	0	0	0	0
Bordering Mentally Ill	0	0	0	0
Mildly Ill	0	0	0	0
Moderately Ill	17 (37.0)	13 (27.7)	4 (20.0)	34 (30.1)
Markedly Ill	20 (43.5)	23 (48.9)	11 (55.0)	54 (47.8)
Severely Ill	9 (19.6)	11 (23.4)	5 (25.0)	25 (22.1)
Among the Most Extremely Ill Subjects	0	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 27]

(c)　CGI-I

用量調節期 (Visit 1～4) の CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.5-11 に示す.

用量調節期の最終評価時 (Visit 4) には，全ての被験者が改善 (「著明改善」又は「中等度改善」) した.

表 2.7.6.6.5-11　用量調節期の CGI-I 改善率 (ITT 集団)

		S-877489 Actual Dose			S-877489
		30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
Visit 1	N	113			113
Improved[a]	n (%)	79 (69.9)	NA	NA	79 (69.9)
Not Improved[b]	n (%)	34 (30.1)			34 (30.1)
Visit 2	N	65	48		113
Improved[a]	n (%)	55 (84.6)	42 (87.5)	NA	97 (85.8)
Not Improved[b]	n (%)	10 (15.4)	6 (12.5)		16 (14.2)
Visit 3	N	50	47	16	113
Improved[a]	n (%)	49 (98.0)	43 (91.5)	15 (93.8)	107 (94.7)
Not Improved[b]	n (%)	1 (2.0)	4 (8.5)	1 (6.3)	6 (5.3)
Visit 4	N	46	47	20	113
Improved[a]	n (%)	46 (100.0)	47 (100.0)	20 (100.0)	113 (100.0)
Not Improved[b]	n (%)	0	0	0	0

a　"Improved" includes the categories "very much improved" and "much improved".

b　"Not improved" includes all other categories ("Minimally Improved, No Change, Minimally Worse, Much Worse, Very Much Worse"), including "Not Assessed".

NA = Not applicable.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 28]

クロスオーバー期の CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.5-12 に示す.

ITT 集団の大部分の被験者 (71.7%, 81/113 例) が S-877489 投与時に改善し, プラセボ投与時に改善しなかった. S-877489 投与時に改善が認められず, プラセボ投与時に改善した被験者は 10 例 (8.8%) のみであった. S-877489 投与とプラセボ投与の間で統計学的に有意な差が認められた (P < 0.0001).

表 2.7.6.6.5-12　クロスオーバー期の CGI-I 改善率 (ITT 集団)

		Placebo		
		Improved	Not Improved	Total
S-877489	Improved	12 (10.6%)	81 (71.7%)	93 (82.3%)
	Not Improved	10 (8.8%)	10 (8.8%)	20 (17.7%)
	Total	22 (19.5%)	91 (80.5%)	113 (100.0%)
McNemar's Test[a]				P<0.0001

a McNemar's Test is a test of the agreement of the subjects' responses to S-877489 and Placebo. If the subjects' responses agree for Placebo and S-877489, then the off-diagonal values will be approximately equal. If S-877489 is different from Placebo, then the value for the off-diagonal S-877489 Improved/Placebo Not Improved will be larger than the value for the off-diagonal Placebo Improved/S-877489 Not Improved.

Note: Improved score is a CGI-I value of 1 or 2.

Note: Not Improved score is a CGI-I value of 3, 4, 5, 6, or 7.

CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 29]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

用量調節期の投与期間の内訳を表 2.7.6.6.5-13 に示す.

ほとんどの被験者 (129 例中 117 例) が用量調節期を完了し, 4 週間の S-877489 投与を受けた. 投与期間の平均値 (標準偏差) は 3.9 週間 (0.8 週間) であった.

表 2.7.6.6.5-13　用量調節期の投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	S-877489 Actual Dose			S-877489 All Doses
	30 mg N=129	50 mg N=74	70 mg N=23	N=129
Length of Exposure	Number of subjects exposed, n (%)			
≤1 week	36 (27.9)	16 (21.6)	4 (17.4)	6 (4.7)
>1 week to ≤2 weeks	33 (25.6)	22 (29.7)	11 (47.8)	1 (0.8)
>2 weeks to ≤3 weeks	10 (7.8)	25 (33.8)	8 (34.8)	2 (1.6)
>3 weeks to ≤4 weeks	22 (17.1)	11 (14.9)	0	44 (34.1)
>4 weeks	28 (21.7)	0	0	76 (58.9)
Average exposure (weeks)				
Mean (SD)	2.4 (1.4)	2.1 (0.9)	1.7 (0.5)	3.9 (0.8)

Note: Length of exposure in weeks is calculated as (Last Dose Date − First Dose Date + 1) / 7.

Percentages are based on the number of subjects who received each dose at any point.

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 32]

クロスオーバー期では, 117 例が S-877489→プラセボ又はプラセボ→S-877489 の投与順序

のいずれかに無作為に割付けられた．S-877489 のみを投与された被験者は 2 例，プラセボのみを投与された被験者は 2 例であった．投与期間の平均値 (標準偏差) は，S-877489 を投与された 115 例で 1.0 週間 (0.1 週間), プラセボを投与された 115 例で 1.0 週間 (0.0 週間) であった．

(B)　有害事象の要約

用量調節期及びクロスオーバー期の TEAE の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.6.5-14 及び表 2.7.6.6.5-15 に示す．

TEAE は，用量調節期に 129 例中 110 例 (85.3%) ，クロスオーバー期の S-877489 投与時に 115 例中 38 例 (33.0%), プラセボ投与時に 115 例中 22 例 (19.1%) で報告された．いずれの投与期でも多くの 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．

死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった．いずれの投与期でも多くの TEAE が軽度又は中等度であった．

用量調節期では投与中止に至った TEAE が 8 例に報告された [1 例が無作為割付け後に有害事象 (胃炎) により治験を中止したものの，治験薬の処置が休薬と報告されたため，投与中止に至った TEAE として集計されなかった].

表 2.7.6.6.5-14　用量調節期の TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	S-877489 Actual Dose			S-877489
	30 mg n (%)	50 mg n (%)	70 mg n (%)	All Doses n (%)
Number of Subjects[a]	129	74	23	129
TEAEs	90 (69.8)	38 (51.4)	14 (60.9)	110 (85.3)
Related TEAEs	84 (65.1)	28 (37.8)	11 (47.8)	100 (77.5)
Severe TEAEs[b]	3 (2.3)	2 (2.7)	0	5 (3.9)
Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of dosing	8 (6.2)	0	0	8 (6.2)
TEAEs leading to death	0	0	0	0

a　Percentages are based on the number of subjects who received each dose at any point during the Dose-Optimization phase.

b　If intensity is missing for an event, the event will be categorized as severe for this summary.

Note: Subject 203-001, 8 year old white Hispanic male, had an unrelated AE of "FOOT INJURY" with an unknown start date. This AE was considered pre-treatment.

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 33]

表 2.7.6.6.5-15 クロスオーバー期の TEAE の発現状況 (無作為割付けされた被験者)

	Placebo	S-877489 Actual Dose			S-877489
		30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects[a]	115	46	48	21	115
TEAEs	22 (19.1)	11 (23.9)	22 (45.8)	5 (23.8)	38 (33.0)
Related TEAEs	8 (7.0)	7 (15.2)	11 (22.9)	2 (9.5)	20 (17.4)
Severe TEAEs[b]	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.9)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of dosing[c]	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0

a Percentages are based on the number of subjects who received each dose at any point during the Cross-Over phase.
b If intensity is missing for an event, the event will be categorized as severe for this summary.
c Subject 206-001 was discontinued from the study as a result of the AE of gastritis; however the effect on dosing was reported as “interrupted” so the subject does not appear in this table. The subject had been randomized and was assigned to placebo when the event was reported.
Note: The randomized population is defined as all subjects who are randomized and received at least one dose of study medication during the cross-over phase of the study. Subject 206-009 received placebo for 3 days in error instead of S-877489 50 mg. All of this subject’s exposure is counted under S-877489 for this table; however the subject had no AEs while exposed to placebo.
AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 34]

(C) 有害事象・副作用の一覧

用量調節期で 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.6.5-16 に示す.

用量調節期に 10%以上で発現した TEAE は，食欲減退 (47.3%)，不眠症 (27.1%)，頭痛 (17.1%), 易刺激性 (16.3%), 上腹部痛 (15.5%) 及び感情不安定 (10.1%) であった. 副作用は，129 例中 100 例 (77.5%) で報告された．10%以上で発現した副作用は，食欲減退 (47.3%)，不眠症 (25.6%)，易刺激性 (16.3%)，上腹部痛 (15.5%)，頭痛 (14.0%) 及び感情不安定 (10.1%) であった.

表 2.7.6.6.5-16 用量調節期で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	S-877489 Actual Dose			S-877489
	30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
	N=129	N=74	N=23	N=129
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	90 (69.8)	38 (51.4)	14 (60.9)	110 (85.3)
胃腸障害	32 (24.8)	9 (12.2)	8 (34.8)	45 (34.9)
上腹部痛	15 (11.6)	3 (4.1)	5 (21.7)	20 (15.5)
悪心	8 (6.2)	1 (1.4)	2 (8.7)	11 (8.5)
嘔吐	9 (7.0)	1 (1.4)	2 (8.7)	12 (9.3)
全身障害および投与局所様態	19 (14.7)	6 (8.1)	1 (4.3)	25 (19.4)
易刺激性	16 (12.4)	4 (5.4)	1 (4.3)	21 (16.3)
代謝および栄養障害	58 (45.0)	8 (10.8)	2 (8.7)	67 (51.9)
食欲不振	6 (4.7)	0	1 (4.3)	7 (5.4)
食欲減退	52 (40.3)	8 (10.8)	1 (4.3)	61 (47.3)
神経系障害	21 (16.3)	10 (13.5)	3 (13.0)	30 (23.3)
頭痛	15 (11.6)	7 (9.5)	2 (8.7)	22 (17.1)

	S-877489 Actual Dose			S-877489
	30 mg N=129 n (%)	50 mg N=74 n (%)	70 mg N=23 n (%)	All Doses N=129 n (%)
精神障害	43 (33.3)	4 (18.9)	3 (13.0)	55 (42.6)
感情不安定	10 (7.8)	3 (4.1)	0	13 (10.1)
不眠症	29 (22.5)	7 (9.5)	0	35 (27.1)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received each dose at any point during the Dose-Optimization phase.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 35]

クロスオーバー期のいずれかの投与時に 5%以上で発現した TEAE を表 2.7.6.6.5-17 に示す.

クロスオーバー期に 5%以上で発現した TEAE は, S-877489 投与時では食欲減退 (6.1%) 及び頭痛 (5.2%) であり，プラセボ投与時ではいずれの事象も 5%未満であった．副作用は，S-877489 投与時に 115 例中 20 例 (17.4%)，プラセボ投与時に 115 例中 8 例 (7.0%) で報告された．S-877489 投与時に 2 例 (1.7%) 以上で報告された副作用は，食欲減退 (6.1%)，不眠症 (3.5%)，頭痛 (3.5%) 及び上腹部痛 (1.7%) であった．プラセボ投与時ではいずれの事象も 1 例であった.

表 2.7.6.6.5-17　クロスオーバー期のいずれかの投与時に 5%以上に発現した TEAE (無作為割付けされた被験者)

	Placebo	S-877489 Actual Dose			S-877489
		30 mg	50 mg	70 mg	All Doses
	N=115 n (%)	N=46 n (%)	N=48 n (%)	N=21 n (%)	N=115 n (%)
Any TEAEs	22 (19.1)	11 (23.9)	22 (45.8)	5 (23.8)	38 (33.0)
代謝および栄養障害	1 (0.9)	3 (6.5)	4 (8.3)	0	7 (6.1)
食欲減退	1 (0.9)	3 (6.5)	4 (8.3)	0	7 (6.1)
神経系障害	2 (1.7)	1 (2.2)	3 (6.3)	2 (9.5)	6 (5.2)
頭痛	2 (1.7)	1 (2.2)	3 (6.3)	2 (9.5)	6 (5.2)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received each dose at any point during the Cross-Over phase.
TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 36]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった.

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.6.5-18 に示す.

本治験では 9 例が有害事象により治験を中止した.

投与中止に至った TEAE は 8 例に発現した．さらに，1 例 (患者 ID [redacted]，男児/12 歳/人種：その他) が胃炎のため来院日に来院せず，当該事象により治験を中止した．当該事象の治験薬の処置は中止ではなく休薬と報告されたため，投与中止に至った TEAE として集計

されなかった．当該事象発現時の S-877489 の投与量は 50 mg，重症度は中等度で，治験薬との関連なしと判断され，翌日回復した．

自殺念慮が 1 例 (患者 ID [redacted]) に 1 件報告された．当該被験者は，11 歳の白人の男児で，Adderall®及び Adderall XR®以外の前治療薬及び併用薬の使用はなかった．S-877489 30 mg 服薬開始 3 日目に当該事象を発現し，同日回復した．当該事象の重症度は軽度で，治験薬との関連ありと判断され，非重篤であった．当該被験者は，事象発現日の翌日 (服薬開始 4 日目) に最後の治験薬 (S-877489 30 mg) を服薬し，同日治験を中止した．当該被験者で自殺念慮以外に報告された TEAE は，軽度の食欲減退，上腹部痛及び頭痛，並びに中等度の易刺激性であり，いずれも治験薬との関連ありと判断され，処置を要することなく回復した．治験中止時のバイタルサイン測定及び診察で臨床的に問題となる異常はなかった．治験中止後，当該被験者は ADHD 症状に対してアトモキセチン (STRATTERA) の服薬を開始し，事後観察時に新たな有害事象は報告されなかった．

表 2.7.6.6.5-18 投与中止に至った有害事象の一覧

患者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 2	四肢損傷 (FOOT INJURY)[e]	-	不明/ -	不明/ 関連なし	中止/ 不明
		遅発性ジスキネジー (LIP SMACKING)	30	1/ -	不明/ 関連あり	中止/ 不明
		健忘 (MEMORY LOSS)	30	1/ 1	不明/ 関連あり	中止/ 回復
		睡眠障害 (SLEEP DISRUPTION)	30	1/ -	不明/ 関連あり	中止/ 不明
		嘔吐 (VOMITING)	30	1/ 0	不明/ 関連あり	中止/ 回復
		精神運動亢進 (INCREASED HYPERACTIVITY)	30	2/ -	不明/ 関連あり	中止/ 不明
		食欲不振 (LOSS OF APPETITE)	30	2/ -	不明/ 関連あり	中止/ 不明
[redacted]	男/ 9/ 黒人/ 21	不眠症 (INSOMNIA)	30	1/ 22	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		食欲不振 (LOSS OF APPETITE)	30	1/ 22	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		涙ぐむ (EMOTIONALITY [TEARFULNESS])	30	3/ 20	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		体重減少 (WEIGHT LOSS)	30	9/ 12	軽度/ 関連あり	中止/ 回復

患者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	女/ 6/ 白人/ 3	不眠症 (INSOMNIA)	30	1/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		易刺激性 (IRRITABILITY)	30	1/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		悪心 (NAUSEA)	30	1/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		嘔吐 (VOMITING)	30	1/ 0	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		下痢 (DIARRHEA)	30	2/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		精神運動亢進 (INCREASED HYPERACTIVITY)	30	2/ 0	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 10/ その他/ 9	食欲減退 (DECREASED APPETITE)	30	5/ 9	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		疲労 (FATIGUE)	30	5/ 9	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		不眠症 (PROBLEMS SLEEPING)	30	5/ 9	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 12/ その他/ 20	易刺激性 (IRRITABILITY)	30	15/ 8	高度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 4	自殺念慮 (SUICIDAL THOUGHTS)	30	3/ 0	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 5	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	30	1/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		疲労 (FATIGUE)	30	1/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		悪心 (NAUSEA)	30	1/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 10/ 白人 6	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	30	1/ 6	中等度/ 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 10.0 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 発現日.
e　TEAE 集計期間外に発現した事象.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05 Table 3.3.3，Section 10.3.5]

(F)　臨床検査

本治験ではスクリーニング Visit にのみ臨床検査を実施し，臨床検査値は要約しなかった.

(G)　バイタルサイン

用量調節期では，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数でわずかな上昇が認められ，これは，

中枢刺激薬の既知の作用と一致した.

クロスオーバー期では，S-877489 投与時及びプラセボ投与時のいずれでも，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値にわずかな上昇が認められた.

治験中，臨床的に重要と考えられる基準に該当したバイタルサインの異常は，収縮期血圧 (120 mmHg 超) で 9 例，拡張期血圧 (80 mmHg 超) で 9 例に認められたが，いずれの被験者でも最終評価時点では基準の範囲外となった.

1 例で用量調節期のバイタルサインの所見が TEAE (血圧上昇) と報告された．発現時の S-877489 の投与量は 50 mg，重症度は軽度で，治験薬との関連ありと判断されたが，処置を要することなく回復した.

(H) 心電図

心電図の結果は，先行の S-877489 の臨床試験と一致しており，心電図パラメータに臨床的に問題となる傾向は認められなかった.

臨床的に重要と考えられる基準に該当した心電図異常は 16 例で認められたが，心拍数が 130 bpm 以上，QT，QTcF 又は QTcB の実測値が 480 msec 以上又はベースラインからの変化量が 60 msec 超であった被験者はいなかった.

1 例で中止時検査の心電図所見が臨床的に重要と治験責任医師に判断され，TEAE (心電図 QT 補正間隔延長) として報告された. 発現時の S-877489 の投与量は 30 mg, 重症度は軽度で，治験薬との関連ありと判断されたが，処置を要することなく回復した．その後の心電図所見は正常と判断された.

(I) 体重

治験中, 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は 17 例であった. クロスオーバー期 (Visit 5 及び 6) の S-877489 投与時に 7%以上減少した被験者は 13 例であった．治験中止/終了時 (Visit 6) に 7%以上減少した被験者は 8 例であり，このうち 2 例はプラセボの投与を受けていた.

治験中，5 例で TEAE として体重減少が報告された．発現時の S-877489 の投与量は 0 mg が 1 例，30 mg が 3 例，50 mg が 1 例であり，治験薬の処置は減量及び中止が各 1 例，その他はなしであった．いずれも重症度は軽度又は中等度であり，治験薬との関連ありと判断された.

(J) 診察

臨床的に問題となるような診察所見はなかった.

2.7.6.6.5.3 結論

- 疑似授業下で SKAMP-DS を測定した結果，S-877489 の有効性は初回評価時点 (投与 1.5 時間後) から最終評価時点 (投与 13.0 時間後) まで持続した.
- ADHD RS-IV を測定した結果，プラセボよりも S-877489 で有効性が確認された.

- CGI-I スコアは，4 週間の用量調節期終了時に全ての被験者で改善し，クロスオーバー期において, S-877489 投与時に改善し, プラセボ投与時に改善しなかった被験者の割合は 71.7%であった.
- ADHD と診断された 6～12 歳の児童に対する S-877489 の 1 日 1 回の投与は, 安全で忍容性は良好であった.

2.7.6.6.6 海外アトモキセチン対照試験 (SPD489-317)

[添付資料 5.3.5.1-06]

2.7.6.6.6.1 試験方法

表 2.7.6.6.6-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-317
実施国	米国 (28 施設), ドイツ (6 施設), スペイン (6 施設), ハンガリー (4 施設), カナダ (3 施設), ベルギー (1 施設), イタリア (1 施設), ポーランド (1 施設), スウェーデン (1 施設), 計 51 施設
種類	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 並行群間, 実薬対照, 用量調節
目的	主要目的 メチルフェニデートによる治療が効果不十分と治験責任医師が判断した患者に対し, S-877489 を投与した時の効果発現までの時間を, アトモキセチン (STRATTERA) と比較する. 効果不十分とは, 残存症状がある場合, 症状制御の期間が不十分である, 又はバラつきがある場合, メチルフェニデートの代替治療が有用と考えられると治験責任医師が判断した場合等とするが, これら以外の症例も登録可能とする. 有効性の主要評価項目は, 臨床全般改善度 (CGI-I) を用いた評価による効果発現までの時間とする. 副次目的 1. レスポンダーの割合 (CGI-I で評価) 及び注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 評価スケール (ADHD RS-IV) の改善等の有効性の副次評価項目について, S-877489 の有効性をアトモキセチンと比較して評価する. 2. ADHD 中核症状の変化と機能的転帰の変化を, Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (WFIRS-P) を用いて評価する. 3. 健康状態の嗜好性に対する S-877489 投与の影響を, Health Utilities Index – Mark 2 (HUI-2) を用いてアトモキセチンと比較して評価する. 4. 治験薬投与下の有害事象 (TEAE), 血圧及び脈拍数, 心電図並びに診察所見に基づき, S-877489 の安全性を評価する. 5. Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C), コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 及び Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale – Clinician (UKU-SERS-Clin) に基づき, 被験者の安全性を調査する.
治験デザイン	ADHD と診断され, メチルフェニデートによる現行治療又は前治療が効果不十分である等の登録基準を全て満たす 6 歳以上 17 歳以下の小児を, 本治験に適格とした. Day −7 の電話によるウォッシュアウト確認を含むスクリーニング期 (Day −14〜−3) の後, ベースライン Visit (Week 0) で被験者を S-877489 群又はアトモキセチン群に 1 : 1 の比率で無作為に割付け, 9 週間の二重盲検期 (4 週間の用量調節期及び 5 週間の用量維持期) を開始した. 治療期間中を通して安全性及び有効性を評価した. 治験薬最終投与約 7〜9 日後に, 安全性の事後観察 Visit のため被験者を来院させた. 治験期間は計 12 週間以内であった. なお, 中間解析を計画していたが, 実施しなかった. 計画時には, 有効性の主要評価項目 [効果発現までの時間 (日)] に対する中間解析を 2 回まで予定していた. これらの解析は, 有効性の結果を適時提供できるよう計画したものであり, 科学的な意図はなかった. しかし, これらの必要性を満たす最終的な試験データが得られたため, 中間解析は不要となったと Shire 社は判断した. 計画していた

	中間解析は有効性評価を目的としたもので,安全性評価を目的としたものではなかったため，中間解析を実施しないことによる安全性に関するリスクは生じなかった.
主な選択基準	同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下の男児又は女児で,精神疾患の診断･統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準を満たし,詳細な精神学的評価に基づき ADHD と診断された者で,メチルフェニデートによる前治療又は現行治療が効果不十分な者，かつ，ベースライン Visit で ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上の者.
主な除外基準	• 2 種類以上のメチルフェニデート (RITALIN IR と EQUASYM IR，MEDIKINET IR と CONCERTA，RITALIN LA と CONCERTA 等) による治療を受けた者 注) 短期 (4 週間以内等) での増量のために即放性メチルフェニデートを服薬し，適切な反応を示した者は除外しなかった. • メチルフェニデートによる 2 コース以上の前治療が治療無効であったと治験責任医師が判断した者．治療無効には，症状の悪化又は変化なし/わずかな症状改善を含めた. • 以前に STRATTERA 又はアンフェタミンを投与された者 • 1 種類以上のメチルフェニデートによる治療に対し，忍容できない副作用を発現した者 • 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 • β2 作動薬を全身投与 (経口又は静脈内投与) 中である又は喘息治療の標準的な用量を超えて吸入 β2 作動薬を使用中である者 • 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 • 自殺のリスクがあると治験責任医師が判断する，自殺企図の既往歴がある，又は積極的な自殺念慮があるもしくはその既往歴がある者. 散発的で消極的な自殺念慮がある者は,治験責任医師の評価に基づき必ずしも除外する必要はないとした. • 緑内障の者 • 体重が 22.7 kg (50 lb) 未満の者 • スクリーニング Visit (Visit −1) に米国疾病管理予防センター (CDC) の年齢別・性別 Body Mass Index (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 • スクリーニング Visit (Visit −1) に尿中薬物検査が陽性の者 (使用中の ADHD 治療薬は除く) • スクリーニング Visit (Visit −1) に甲状腺機能異常がある者 • スクリーニング Visit (Visit −1) 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 • シトクロム P450 (CYP) 2D6 の poor metabolizer である者 • ペニシリンに対するアレルギーがある者 • 過去 6 ヵ月以内に，DSM-IV-TR の基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた者 • 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，慢性チック障害もしくはチック障害の現病歴がある,又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者．チックの既往歴があり，治験責任医師が除外すべきと判断した者. • 症候性心血管疾患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 • 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者

<table>
<tr><td></td><td>

肝疾患の既往歴がある者又は肝疾患を示す臨床検査値を示した者
中枢神経系に作用する，問題となる起立性低血圧を引き起こすことが知られてい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 262 例 (S-877489 群 131 例，アトモキセチン群 131 例)</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
STRATTERA 10，18，25，40 及び 60 mg カプセル</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，9 週間の二重盲検期 (用量調節期 4 週間及び用量維持期 5 週間) の間，毎朝起床時 [午前 7 時頃 (± 2 時間)] に 1 日 1 回，割付けられた数のカプセルを服薬した (下表参照).
<table>
<tr><th>Baseline Weight</th><th>Weeks 0 to 1</th><th>Weeks 1 to 2</th><th>Weeks 2 to 3</th><th>Weeks 3 to 4</th><th>Weeks 4 to 9</th></tr>
<tr><td>22.7-29.9 kg</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>30.0-44.5 kg</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>44.6-64.5 kg</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>64.6-69.9 kg[a]</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>≥70 kg[a]</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr>
</table>
a To maintain the blind, all subjects weighing >64.5 kg were to take 2 capsules daily from Weeks 1 through 9. For subjects randomized to S-877489, this included 1 S-877489 capsule + 1 placebo capsule. For subjects randomized to atomoxetine who were up-titrated to 80 mg, this included 2 × 40 mg capsules. For subjects randomized to atomoxetine who were up-titrated to 100 mg, this included 1 × 40 mg capsule + 1 × 60 mg capsule.

二重盲検期の最初の 4 週間 (用量調節期) には，TEAE 及び臨床状態に基づき，治験責任医師は被験者の反応を「忍容できない反応」,「効果不十分な反応」又は「許容可能な反応」のいずれか判断し，「許容可能な反応」が得られるまで (至適用量が得られるまで)，治験薬の用量を調節した．
忍容性及び有効性を最適化するために必要な場合，増量前の用量への減量を，4 週間の用量調節期に 1 回のみ可とした．1 回減量した被験者の場合，治験期間を通して増量不可とした．
用量の変更が可能な最終 Visit を Visit 3 とした．至適用量決定後，二重盲検期を通してその用量を維持した．
各投与群の開始用量及び用量調節期での増量方法は以下のとおりとした．
S-877489 群：
全例で開始用量を 30 mg とし，最初の 1 週間投与した．20 mg ずつ増量することとし，増量が必要な場合には，2 週目の開始時点で 50 mg に増量し，さらに増量が必要な場合には，3 週目の開始時点で 70 mg に増量した．
アトモキセチン群：
下表のとおり，被験者の体重別に規定した．

ベースライン Visit (Visit 0) の体重が 70 kg 未満の被験者では，体重当たりの用量 (mg/kg) を基準とした．開始用量を 0.5 mg/kg とし，最初の 1 週間投与した．2 週目の開始時点で，最終目標用量である約 1.2 mg/kg に増量したが，1.4 mg/kg を超えない用量とした．
ベースライン Visit (Visit 0) の体重が 70 kg 以上の被験者では，開始用量を 40 mg とし，最初の 1 週間投与した．2 週目の開始時点で 80 mg に増量し，さらに増量が必要な場合には，3 週目の開始時点で 100 mg に増量した．

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Baseline Weight[a]</td><td>Target Dose=0.5 mg/kg
First Dose:</td><td colspan="2">Target Dose=1.2 mg/kg
(Not to Exceed 1.4 mg/kg)
Up-titration Dose:</td></tr>
<tr><td>22.7 to 29.9 kg</td><td>10 mg</td><td colspan="2">25 mg</td></tr>
<tr><td>30.0 to 44.5 kg</td><td>18 mg</td><td colspan="2">40 mg</td></tr>
<tr><td>44.6 to 64.5 kg</td><td>25 mg</td><td colspan="2">60 mg</td></tr>
<tr><td>64.6 to 69.9 kg</td><td>40 mg</td><td colspan="2">80 mg</td></tr>
<tr><td>Baseline Weight[b]</td><td>First Dose:</td><td>First Up-titration Dose:</td><td>Second Up-titration Dose:</td></tr>
<tr><td>≥70 kg</td><td>40 mg</td><td>80 mg</td><td>100 mg</td></tr>
</table>
a Permitted daily doses of atomoxetine for subjects weighing <70 kg were 10, 18, 25, 40, 60, and 80 mg/day, depending on the subject's body weight at the Baseline Visit (Visit 0).
b Permitted daily doses of atomoxetine for subjects weighing ≥70 kg were 40, 80, and 100 mg/day.
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>9 週間 (用量調節期 4 週間，用量維持期 5 週間)</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：CGI-I 及び臨床全般重症度 (CGI-S)，並びに ADHD RS-IV 合計スコア，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及び ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア
機能評価：WFIRS-P
生活の質 (QOL) ：HUI-2
安全性：TEAE，バイタルサイン (脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧)，体重及び心電図，BPRS-C (精神病理学的特性)，C-SSRS (自殺傾向) 及び UKU-SERS-Clin (副作用の評価)</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>概論：
全ての結果の解析には SAS® Version 9.1.3 以上を用いた．特記しない限り，投与群 (S-877489 全用量，アトモキセチン全用量) 別に要約統計量を算出した．
TEAE, バイタルサイン及び心電図は, 実際の投与量 (S-877489 30, 50 及び 70 mg, アトモキセチン 10，18，25，40，60，80 及び 100 mg) 別に要約した．
カテゴリ変数は観測数及び割合を用いて要約した．連続変数は，記述統計量 (例数，平均値，標準偏差，平均値の標準誤差，中央値，最小値及び最大値) を用いて要約した．

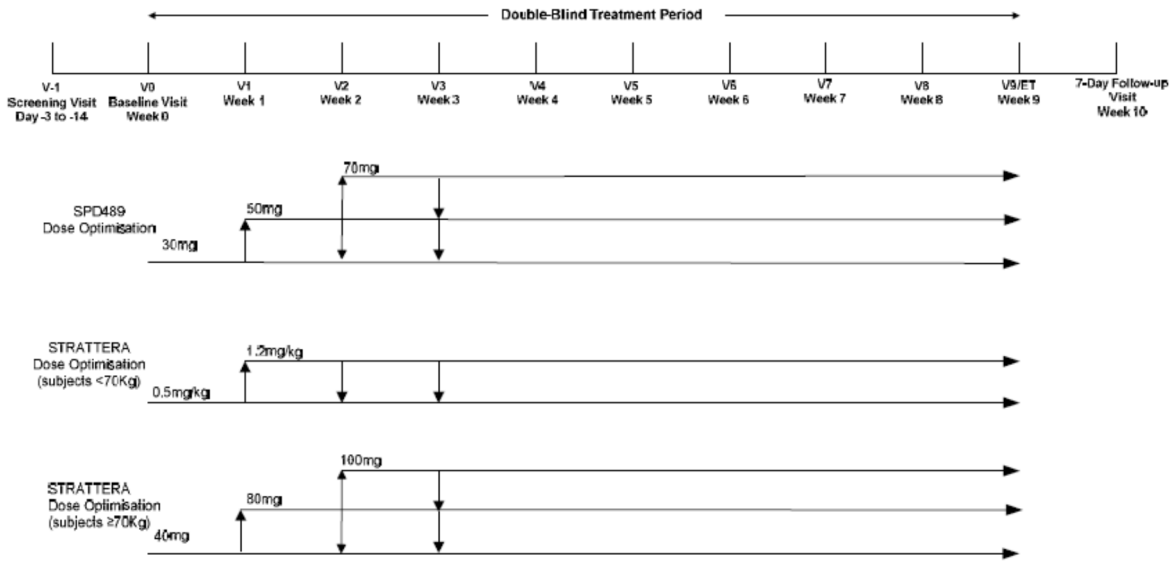
有効性：
有効性，機能評価項目及び QOL の解析は，最大の解析対象集団 (FAS) で実施した．FAS は，無作為割付けされ治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者と定義した．
有効性の主要評価項目は，効果発現までの時間 (日) とした．効果発現は，個々の被験者について各二重盲検 Visit (Visit 1～9/早期中止時) で評価し，CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) と定義した．有効性の主解析は，全無作為割付け例での効果発現までの時間について，Peto-Peto-Prentice 法による Wilcoxon 検定を実施した．投与群間の主要な比較は，両側有意水準 0.05 で実施した．効果発現までの時間及び Kaplan-Meier 推定値について，要約統計量 (25 パーセンタイル値, 中央値, 75 パーセンタイル値及びこれらの 95%信頼区間) を投与群別に示した．
その他の有効性及び QOL の解析は，参考と判断し，適用できる場合には，両側有意水準 0.05 で検定した．参考解析では多重性の補正は実施しなかった．

安全性：
全ての安全性の解析は, 無作為割付けされ治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者から成る安全性解析対象集団で実施した．
有害事象は, ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 14.1 を用いてコード化した．</td></tr>
</table>

	TEAE は，治験薬の初回投与から投与中止後 3 日以内に発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した．TEAE の発現例数及び発現率を，器官別大分類，基本語及び投与群別に要約した．なお，新たに発現した発作，失神及び意識消失は重篤な有害事象として報告することとした． バイタルサイン及び体重のベースライン Visit (Day 0) からの変化量の経時推移を，投与群別に要約した．心電図のスクリーニング Visit (Day −1) からの変化量の経時推移を，投与群別に要約し，臨床的に重要と考えられる基準に該当した値に基づき評価した．臨床検査結果は，被験者ごとに示した． BPRS-C 合計スコアのベースライン Visit (Day 0) からの変化量は，投与群別に経時推移を要約した．C-SSRS 及び UKU-SERS-Clin の結果は，各項目に回答した例数及びその割合を要約した．
治験期間	2010 年 6 月～2012 年 7 月

治験デザインを図 2.7.6.6.6-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.6-2 に示す．

図 2.7.6.6.6-1 治験デザイン



ET = early termination; SPD489 = S-877489; V = Visit.

表 2.7.6.6.6-2 実施スケジュール

	Screening	Washout Phone Call	Baseline	Double-blind Evaluation									Safety Follow-Up
Visit[a]	-1		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9/ET	10
Assessment Day	-14 to -3	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63/Any	70
Informed Consent	✓												
Psychiatric Evaluation (K-SADS-PL)	✓												
Inclusion/Exclusion Criteria	✓	✓ (review)	✓ (review)										
Demographics	✓												
Randomization			✓										
Medical and Medication history	✓												
Physical Examination	✓		✓									✓	✓
Vital Signs[b]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height[c]	✓												
Calculate BMI	✓												
Weight	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical Laboratory Tests	✓												
12-lead ECG	✓[d]						✓						
Serum Pregnancy Test[e]	✓												
Urine Pregnancy Test[e]			✓										✓
Urine Drug Screen	✓												
Investigator Dose Assessment				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ADHD-RS-IV[f]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CGI-S[f]			✓				✓					✓	
CGI-I[f]				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
BPRS-C[f]			✓				✓					✓	
C-SSRS[g]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
HUI-2[f]			✓				✓					✓	
UKU-SERS-Clin[f,h]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WFIRS-P[f]			✓									✓	
Suitability of Subject to Remain in Study			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
IW/VRS	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Investigational Product Distributed			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Investigational Product Returned				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance Assessed				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Concomitant Medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓[i]
Adverse Events Assessment	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓[i]

a Visit windows were ± 2 days throughout the double-blind evaluation period. Visit window for the Safety Follow-up Visit was + 2 days.

b Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.

c Height was measured without shoes.

d Three ECGs were recorded at the Screening Visit, with approximately 10 minutes between each ECG measurement.

e For FOCPs.

f For a given subject and a given scale, the rater (parent/LAR or investigator/site designee) was to remain consistent throughout the study.

g The C-SSRS "Baseline" version was completed at the Screening Visit and the C-SSRS "Since Last Visit" version was completed at all subsequent visits.

h Questions 4.7-4.10 and 4.13-4.16 were not assessed for subjects aged 6-12 or 13-17 years. Questions 4.11 and 4.12 were not be assessed for subjects aged 6-12 years, but should be assessed for subjects aged 13-17 years unless deemed inappropriate by the investigator.

i To be completed for all subjects. For subjects who did not return to the site for the Safety Follow-up Visit, the site personnel initiated a follow-up telephone call 9-12 days after the subject's last dose of investigational product to collect information on any ongoing or new AEs, SAEs, and concomitant medications. Appropriate follow-up continued until all safety concerns, in the investigator's opinion, were resolved.

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; AE = adverse event; BMI = body mass index; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CGI-I = clinical global impression of improvement; CGI-S = clinical global impression of severity; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FOCP = female of childbearing potential; HUI-2 = Health Utilities Index-Mark 2; IW/VRS = Interactive Web/Voice Response System; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; LAR = legally authorized representative; SAE = serious adverse event; UKU-SERS-Clin = Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale-Clinician; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent.

2.7.6.6.6.2 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 2.7.6.6.6-3 に示す．

登録され，無作為割付けされた 267 例のうち，少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者は 262 例であり，残りの 5 例は未投与例でいずれも S-877489 群であった．未投与例 5 例のうち，3 例は追跡不能，2 例は被験者の申し出により，治験薬投与前に治験を中止した．

無作為割付けされた 267 例のうち, Visit 10 までの治験完了例は, 半数以上の 200 例 (74.9%) であった. S-877489 群の 1 例は Visit 9 まで完了したが, Visit 10 に来院せず, 電話にも応答しなかったため治験完了例には該当しないと判断された．その他の 66 例 (24.7%) は治験中止例であった. 投与群別では, S-877489 群及びアトモキセチン群の治験完了例の割合は同程度であった (それぞれ 74.4%及び 75.4%).

全体で最も多かった中止理由は, 有害事象が 18 例 (6.7%) であった. 投与群別では, S-877489 群では有害事象及び被験者の申し出が各 8 例 (6.0%) で最も多く，アトモキセチン群では効果不十分が 13 例 (9.7%) で最も多く，次いで有害事象が 10 例 (7.5%) であった．

表 2.7.6.6.6-3　患者の内訳 (全登録例)

	S-877489 (N=133) n (%)	Atomoxetine (N=134) n (%)	Total (N=267) n (%)
Subjects Who Were:			
Randomized	133 (100.0)	134 (100.0)	267 (100.0)
Safety Population[a]	128 (96.2)	134 (100.0)	262 (98.1)
Full Analysis Set[b,c]	127 (95.5)	135 (100.0)	262 (98.1)
Study Completers[d]	99 (74.4)	101 (75.4)	200 (74.9)
Early Termination	33 (24.8)	33 (24.6)	66 (24.7)
Completed Visits 0-9[e]	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Reason for Discontinuation:			
Adverse Event	8 (6.0)	10 (7.5)	18 (6.7)
Withdrawal by Subject	8 (6.0)	4 (3.0)	12 (4.5)
Protocol Violation	7 (5.3)	2 (1.5)	9 (3.4)
Lost to Follow-up	5 (3.8)	1 (0.7)	6 (2.2)
Lack of Efficacy	2 (1.5)	13 (9.7)	15 (5.6)
Other	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)

a The Safety Population includes all subjects who were randomized and who received at least 1 dose of investigational product.

b The Full Analysis Set includes all subjects who were randomized and who received at least 1 dose of investigational product.

c Subject 278-0006 was randomized to receive atomoxetine but actually received S-877489. Based on the intention-to-treat principle, this subject is included in the atomoxetine arm for the efficacy analysis. For the safety analysis, this subject is included in the S-877489 arm.

d A subject was defined as a study completer if Visit 0 through Visit 10 were completed, with Visit 10 being a clinic visit or a telephone call.

e One subject (166-0001) completed the study through Visit 9 but did not have a Visit 10 clinic visit or telephone call.

Because this subject is not considered a study completer, the number of study completers plus the number of early terminations does not equal the number randomized.
Note: Percentages are based on the number of randomized subjects in each treatment group.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 7]

(2) 解析対象集団

無作為割付けされ，治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者 262 例のうち，1 例 (患者 ID：[redacted]，12 歳白人男児) はアトモキセチン群に割付けられたが，実際には S-877489 が投与された．有効性解析では，Intention-to-treat の原則に基づき，当該被験者をアトモキセチン群とした．安全性解析では，当該被験者を S-877489 群とした．

したがって，無作為割付けされた 267 例のうち，FAS に採用された被験者は 262 例 (S-877489 群 127 例，アトモキセチン群 135 例) であり，安全性解析対象集団に採用された被験者は 262 例 (S-877489 群 128 例，アトモキセチン群 134 例) であった (表 2.7.6.6.6-3)．未投与例 5 例が FAS 及び安全性解析対象集団から除外され，その全例が S-877489 群に無作為割付けされた被験者であった．

(3) 患者背景因子

患者背景因子を表 2.7.6.6.6-4 に示す．

全体として，ベースライン Visit の年齢，年齢区分，性別，民族，人種，身長，体重，BMI，ADHD 初回診断後の年数，ADHD サブタイプ，ADHD RS-IV 合計スコア及びサブスケールスコア，CGI-S 並びに WFIRS-P 全体スコアに，投与群間の偏りは認められなかった．

安全性解析対象集団の全体の平均年齢 (標準偏差) は 10.6 歳 (2.93 歳) であった．被験者の多くは 6～12 歳 (74.0%) で，白人 (88.9%) で，男児 (75.2%) であった．平均身長 (標準偏差) は 144.99 cm (16.566 cm)，平均体重 (標準偏差) は 40.51 kg (15.523 kg)，平均 BMI (標準偏差) は 18.55 (3.400) であった．多くの被験者 (79.8%) の ADHD サブタイプは混合型 (不注意型及び多動性-衝動性の両方) であった．

ベースライン Visit の各スコアの平均値 (標準偏差) は，ADHD RS-IV 合計スコア 42.2 (6.43)，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア 19.7 (5.23)，不注意サブスケールスコア 22.5 (3.17)，CGI-S スコア 5.0 (0.77)，WFIRS-P 全体スコア 0.93 (0.494) であった．

表 2.7.6.6.6-4 患者背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristic		S-877489 (N=128)	Atomoxetine (N=134)	Total (N=262)
Age (years)				
Mean (SD)		10.9 (3.01)	10.4 (2.84)	10.6 (2.93)
Median		10.0	10.0	10.0
Min, Max		6, 17	6, 17	6, 17
Age Group				
6-12 years	n (%)	94 (73.4)	100 (74.6)	194 (74.0)
13-17 years	n (%)	34 (26.6)	34 (25.4)	68 (26.0)
Sex				
Male	n (%)	94 (73.4)	103 (76.9)	197 (75.2)
Female	n (%)	34 (26.6)	31 (23.1)	65 (24.8)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	n (%)	103 (80.5)	110 (82.1)	213 (81.3)
Hispanic or Latino	n (%)	25 (19.5)	24 (17.9)	49 (18.7)
Race				
White	n (%)	116 (90.6)	117 (87.3)	233 (88.9)
Black or African American	n (%)	9 (7.0)	11 (8.2)	20 (7.6)
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Asian	n (%)	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Other	n (%)	1 (0.8)	4 (3.0)	5 (1.9)
Height (cm)				
Mean (SD)		145.91 (17.446)	144.12 (15.696)	144.99 (16.566)
Median		142.00	143.25	142.00
Min, Max		113.3, 187.4	114.0, 177.8	113.3, 187.4
Weight (kg)				
Mean (SD)		41.95 (16.521)	39.14 (14.436)	40.51 (15.523)
Median		37.25	35.65	36.39
Min, Max		22.9, 88.0	22.7, 88.0	22.7, 88.0
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)		18.92 (3.551)	18.21 (3.224)	18.55 (3.400)
Median		17.78	17.51	17.56
Min, Max		13.4, 31.3	12.7, 28.3	12.7, 31.3
Time Since ADHD Diagnosis (years)				
Mean (SD)		2.81 (2.746)	2.11 (1.936)	2.45 (2.388)
Median		1.94	1.57	1.74
Min, Max		0.0, 12.9	0.0, 8.2	0.0, 12.9
ADHD Subtype				
Combined	n (%)	104 (81.3)	105 (78.4)	209 (79.8)
Predominantly Inattentive	n (%)	22 (17.2)	22 (16.4)	44 (16.8)
Predominantly Hyperactive-Impulsive	n (%)	2 (1.6)	7 (5.2)	9 (3.4)
ADHD RS-IV Total Score				
Mean (SD)		42.6 (6.14)	41.9 (6.70)	42.2 (6.43)
Median		42.0	42.0	42.0
Min, Max		28, 54	28, 53	28, 54
ADHD RS-IV Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score				
Mean (SD)		20.0 (4.68)	19.4 (5.71)	19.7 (5.23)
Median		20.0	20.0	20.0
Min, Max		6, 27	2, 27	2, 27
ADHD RS-IV Inattention Subscale Score				
Mean (SD)		22.6 (3.23)	22.5 (3.12)	22.5 (3.17)
Median		23.0	23.0	23.0
Min, Max		13, 27	11, 27	11, 27

Characteristic	S-877489 (N=128)	Atomoxetine (N=134)	Total (N=262)
CGI Severity Rating			
Mean (SD)	5.0 (0.80)	5.0 (0.73)	5.0 (0.77)
Median	5.0	5.0	5.0
Min, Max	3, 7	4, 7	3, 7
WFIRS-P Overall Score			
Mean (SD)	0.95 (0.474)	0.91 (0.514)	0.93 (0.494)
Median	0.89	0.83	0.87
Min, Max	0.0, 2.2	0.1, 2.6	0.0, 2.6

Note: The entire Safety Population was assessed for each of the parameters presented in this table (ie, 128 S-877489 subjects, 134 atomoxetine subjects, 262 total subjects).
Note: The ADHD RS-IV rating scale consists of 18 items, with each item scored on a scale of 0 (no symptoms) to 3 (severe symptoms); the highest possible total score is 54, which represents the most severe symptomatology. The ADHD RS-IV subscales each consist of 9 items, with the highest possible score being 27 for each subscale, which represents the most severe symptomatology.
Note: The CGI-S is a 7-point scale and ranges from 1 (normal, not at all ill) to 7 (among the most extremely ill).
Note: The WFIRS-P has 50 items, with each item scored using a scale ranging from a more favorable response of 0 (never or not at all) to the least favorable response of 3 (very often or very much).
Note: Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BMI = body mass index; CGI = clinical global impression; CGI-S = clinical global impression of severity; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 8]

(4) 有効性

(A) 主要評価項目

S-877489 及びアトモキセチンの効果発現 [CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善)] までの時間の比較を表 2.7.6.6.6-5 に，各投与群の効果発現までの時間を図 2.7.6.6.6-2 に示す.

効果発現までの時間の中央値は, アトモキセチン群 (21.0 日) より S-877489 群 (12.0 日) で短く，投与群間差は統計学的に有意であった (P = 0.001).

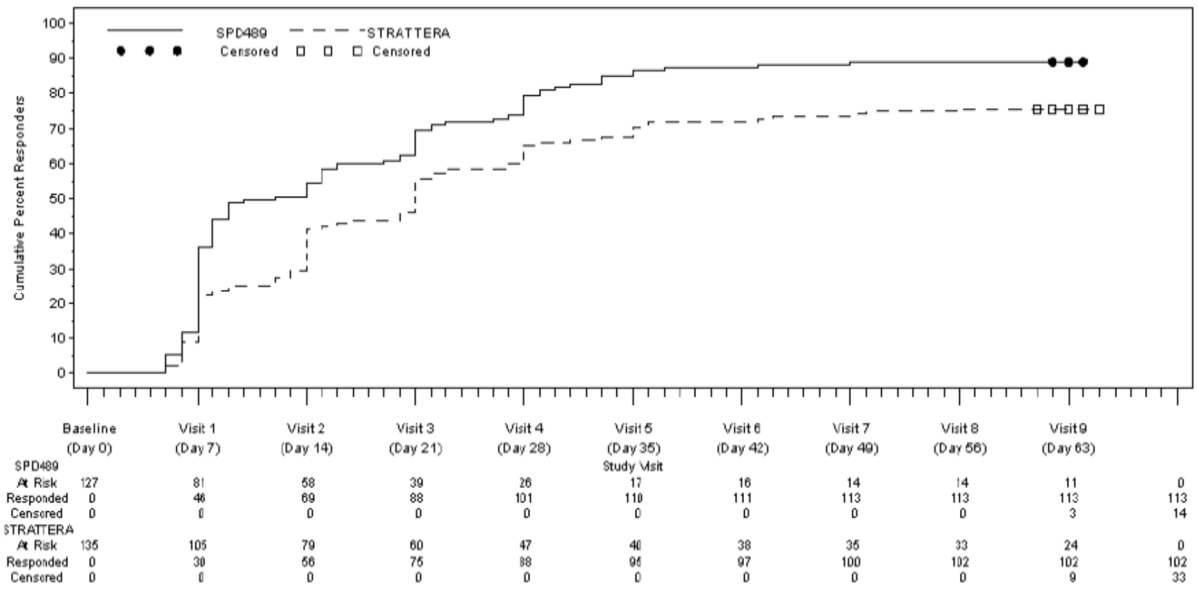
表 2.7.6.6.6-5 S-877489 及びアトモキセチンの効果発現までの時間の比較 (FAS)

Kaplan-Meier Estimates	S-877489 (N=127)	Atomoxetine (N=135)
n	127	135
Total Responders	113	102
Total Censored	14	33
Median Time to First Response (days)[a]	12.0	21.0
(95% Confidence Interval)	(8.0, 16.0)	(15.0, 23.0)
Treatment Difference from Atomoxetine	P=0.001[b]	-

a Response was defined as a CGI-I value of 1 (very much improved) or 2 (much improved) recorded post-baseline.
b The P-value was based on Peto-Peto-Prentice Wilcoxon test, stratified by country group.
Note: The time to first response was defined as the date of response minus the date of first dose + 1 for subjects who responded. Subjects who did not respond and completed the study had their data censored at their Visit 9 date and subjects who were prematurely discontinued from the study without responding had their data censored at 64 days.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 13]

図 2.7.6.6.6-2　各投与群の効果発現までの時間 (FAS)



Note: Response was defined as CGI-I value of 1 (very much improved) or 2 (much improved) recorded post-baseline. Time to first response = date of response − date of first dose + 1, for subjects who responded. Subjects who did not respond and who completed the study were censored at their Visit 9 date. Subjects who prematurely discontinued the study without responding were censored at 64 days.
SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Figure 3]

年齢区分別では，6～12 歳の年齢区分を対象とした場合の効果発現までの時間 (中央値) は，S-877489 群 (93 例) で 9.0 日，アトモキセチン群 (101 例) で 21.0 日であり，投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001)．一方，13～17 歳の年齢区分を対象とした場合の効果発現までの時間 (中央値) は，S-877489 群 (34 例) で 15.0 日，アトモキセチン群 (34 例) で 17.5 日と同程度であり，投与群間に有意差は認められなかった (P = 0.935)．

性別では，男児を対象とした場合の効果発現までの時間 (中央値) は，S-877489 群 (93 例) で 9.0 日，アトモキセチン群 (104 例) で 21.0 日であり，投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001)．一方，女児を対象とした場合の効果発現までの時間 (中央値) は，S-877489 群 (34 例) 及びアトモキセチン群 (31 例) 共に 21.0 日 (P = 0.642) であった．

(B)　副次評価項目

(a)　CGI-I

CGI-I の要約及び解析結果を表 2.7.6.6.6-6 に，各評価時点での投与群別の CGI-I 改善率を図 2.7.6.6.6-3 に示す．

CGI-I における改善とは，ベースライン後のいずれかの Visit で判定が 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) であることとした．ベースライン後の各二重盲検 Visit で改善と判定された被験者の割合 (改善率) は，一貫して，アトモキセチン群よりも S-877489 群で高く，投与群間差は統計学的に有意であった．改善率は，いずれの投与群でも Visit 1～4 まで経時的に増加し，その後 Visit 5～9 ではほとんど変化しなかった．Visit 9 での改善率は，S-877489

群及びアトモキセチン群でそれぞれ 81.7%及び 63.6%であった (P = 0.001).

表 2.7.6.6.6-6 CGI-I の要約及び解析結果 (FAS)

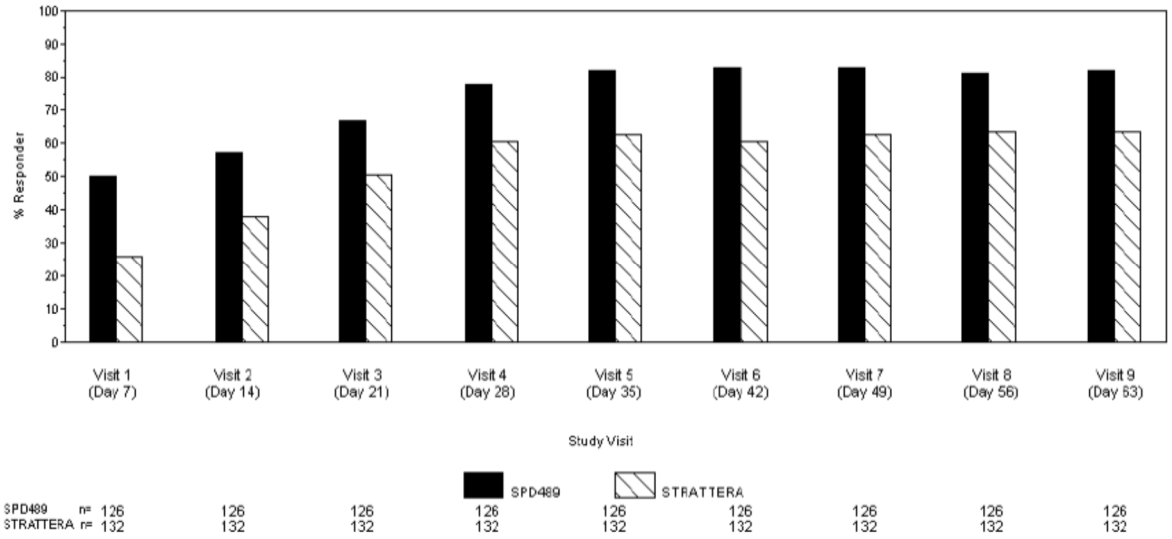
Visit Dichotomized CGI-I Result[a]		S-877489 (N=127)	Atomoxetine (N=135)
Visit 1 (Day 7)			
Responder[b]	n (%)	63 (50.0)	34 (25.8)
Non-responder	n (%)	63 (50.0)	98 (74.2)
95% CI for % responder		41.3, 58.7	18.3, 33.2
P-value[c]		<0.001	-
Visit 2 (Day 14)			
Responder[b]	n (%)	72 (57.1)	50 (37.9)
Non-responder	n (%)	54 (42.9)	82 (62.1)
95% CI for % responder		48.5, 65.8	29.6, 46.2
P-value[c]		0.002	-
Visit 3 (Day 21)			
Responder[b]	n (%)	84 (66.7)	67 (50.8)
Non-responder	n (%)	42 (33.3)	65 (49.2)
95% CI for % responder		58.4, 74.9	42.2, 59.3
P-value[c]		0.008	-
Visit 4 (Day 28)			
Responder[b]	n (%)	98 (77.8)	80 (60.6)
Non-responder	n (%)	28 (22.2)	52 (39.4)
95% CI for % responder		70.5, 85.0	52.3, 68.9
P-value[c]		0.002	-
Visit 5 (Day 35)			
Responder[b]	n (%)	103 (81.7)	83 (62.9)
Non-responder	n (%)	23 (18.3)	49 (37.1)
95% CI for % responder		75.0, 88.5	54.6, 71.1
P-value[c]		<0.001	-
Visit 6 (Day 42)			
Responder[b]	n (%)	104 (82.5)	80 (60.6)
Non-responder	n (%)	22 (17.5)	52 (39.4)
95% CI for % responder		75.9, 89.2	52.3, 68.9
P-value[c]		<0.001	-
Visit 7 (Day 49)			
Responder[b]	n (%)	104 (82.5)	83 (62.9)
Non-responder	n (%)	22 (17.5)	49 (37.1)
95% CI for % responder		75.9, 89.2	54.6, 71.1
P-value[c]		<0.001	-
Visit 8 (Day 56)			
Responder[b]	n (%)	102 (81.0)	84 (63.6)
Non-responder	n (%)	24 (19.0)	48 (36.4)
95% CI for % responder		74.1, 87.8	55.4, 71.8
P-value[c]		0.002	-
Visit 9 (Day 63)			
Responder[b]	n (%)	103 (81.7)	84 (63.6)
Non-responder	n (%)	23 (18.3)	48 (36.4)
95% CI for % responder		75.0, 88.5	55.4, 71.8
P-value[c]		0.001	-

a The numbers of subjects evaluated for CGI-I were 126 for the S-877489 group and 132 for the atomoxetine group. Percentages are based on the 'n' at that visit in each treatment group.

b Response was defined as CGI-I value of 1 (very much improved) or 2 (much improved) recorded post-baseline. Non-response includes all other categories.

c　P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by country group.
Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.
Note: Not assessed is treated as a missing value in the LOCF analysis.
CGI-I = clinical global impression of improvement; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 14]

図 2.7.6.6.6-3　各評価時点での CGI-I 改善率 (FAS)



Note: Response was defined as CGI-I value of 1 (very much improved) or 2 (much improved) recorded post-baseline.
Note: The differences between treatment groups were statistically significant, in favor of S-877489, at each post-baseline visit. The P-values for each visit were: P<0.001 (Visit 1), P=0.002 (Visit 2), P=0.008 (Visit 3), P=0.002 (Visit 4), P<0.001 (Visits 5, 6, 7), P=0.002 (Visit 8), and P=0.001 (Visit 9).
CGI-I = clinical global impression of improvement; SPD489 = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Figure 4]

年齢区分別及び性別で CGI-I を解析した結果, 6～12 歳の年齢区分及び男児を対象とした改善率は，ベースライン後の全ての二重盲検 Visit で，アトモキセチン群よりも S-877489 群で統計学的に有意に高かった. S-877489 群及びアトモキセチン群の Visit 9 での改善率は，6～12 歳の年齢区分でそれぞれ 83.9%及び 61.2% (P < 0.001)，男児ではそれぞれ 89.2%及び 59.8% (P < 0.001) であった.

一方，13～17 歳の年齢区分及び女児を対象とした改善率については，ベースライン後の全ての二重盲検 Visit で，有意差は認められなかった．S-877489 群及びアトモキセチン群の Visit 9 での改善率は，13～17 歳の年齢区分でそれぞれ 75.8%及び 70.6% (P = 0.673)，女児でそれぞれ 60.6%及び 76.7% (P = 0.205) であった.

(b)　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.6-7 に，評価時点別及び投与群別の解析結果を表 2.7.6.6.6-8 に，各評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアを図 2.7.6.6.6-4 に示す.

いずれの投与群でも，ベースライン後の全ての二重盲検 Visit で，ADHD RS-IV 合計スコ

アにはベースラインからの減少 (改善) がみられ, その改善の程度はアトモキセチン群より S-877489 群で一貫して大きかった．S-877489 群とアトモキセチン群のベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，ベースライン後の全ての二重盲検 Visit で統計学的に有意であった．Visit 9 でのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，S-877489 群及びアトモキセチン群でそれぞれ−26.1 及び−19.7 であった (P < 0.001).

表 2.7.6.6.6-7 ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

Visit	S-877489 (N=127)		Atomoxetine (N=135)	
	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)				
n	127	-	135	-
Mean (SD)	42.6 (6.17)		41.9 (6.68)	
Min, Max	28, 54		28, 53	
Visit 1 (Day 7)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	28.2 (13.45)	-14.4 (13.24)	33.5 (11.71)	-8.4 (9.92)
Min, Max	1, 54	-44, 8	1, 54	-43, 7
Visit 2 (Day 14)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	24.4 (12.81)	-18.2 (12.67)	29.3 (12.55)	-12.5 (11.26)
Min, Max	0, 53	-53, 3	0, 54	-45, 5
Visit 3 (Day 21)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	21.3 (11.74)	-21.3 (11.80)	26.4 (12.99)	-15.4 (12.26)
Min, Max	0, 48	-53, 4	0, 54	-47, 8
Visit 4 (Day 28)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	19.4 (11.14)	-23.2 (10.98)	24.5 (13.05)	-17.4 (12.34)
Min, Max	0, 48	-53, 2	0, 54	-47, 8
Visit 5 (Day 35)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	18.2 (10.93)	-24.4 (11.06)	23.7 (13.20)	-18.2 (12.20)
Min, Max	0, 48	-53, 2	0, 54	-48, 8
Visit 6 (Day 42)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	17.7 (10.95)	-24.9 (11.28)	23.5 (12.97)	-18.4 (12.39)
Min, Max	0, 48	-53, 2	0, 54	-47, 8
Visit 7 (Day 49)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	16.9 (10.92)	-25.7 (11.33)	23.0 (12.70)	-18.9 (12.23)
Min, Max	0, 48	-53, 2	0, 54	-47, 8
Visit 8 (Day 56)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	16.7 (10.89)	-25.8 (11.60)	22.7 (13.14)	-19.2 (12.85)
Min, Max	0, 48	-53, 2	0, 54	-50, 8
Visit 9 (Day 63)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	16.3 (11.16)	-26.3 (11.94)	22.5 (13.21)	-19.4 (12.82)
Min, Max	0, 48	-53, 2	0, 54	-50, 8

Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.

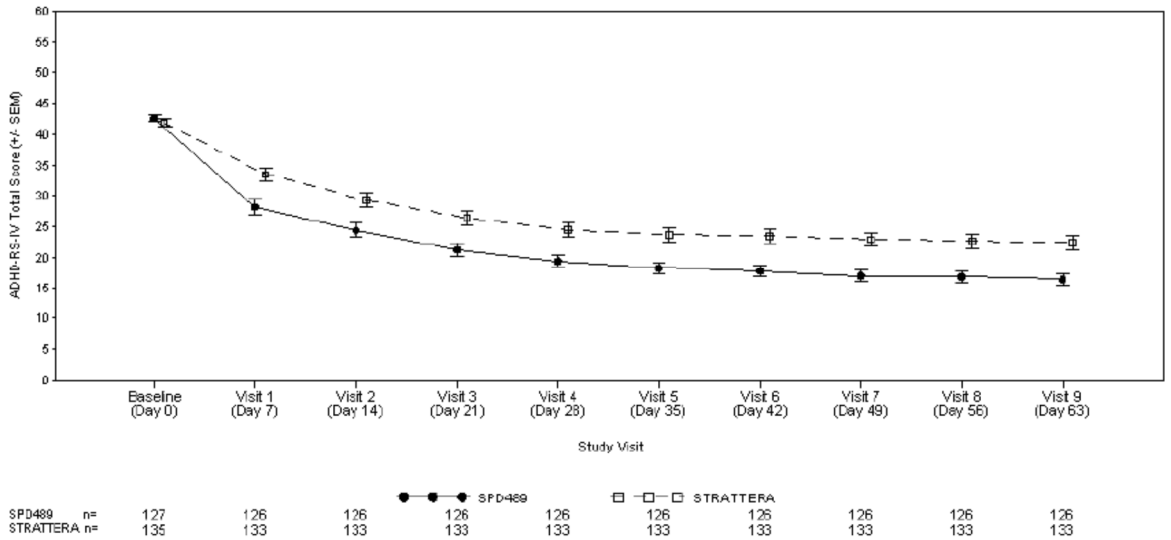
Note: A decrease from baseline indicates an improvement in symptoms.
LOCF = last observation carried forward; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 16]

表 2.7.6.6.6-8 ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果 (FAS)

S-877489 vs Atomoxetine	Least Square Mean[a]		Difference in LS Mean (S-877489 − Atomoxetine)	Effect Size[a]	
Visit	S-877489	Atomoxetine	(95% CI)	(95% CI)	P-value[a]
Visit 1 (Day 7)	-15.0	-9.2	-5.8 (-8.6, -3.1)	0.52 (0.27, 0.76)	<0.001
Visit 2 (Day 14)	-18.4	-13.0	-5.4 (-8.2, -2.6)	0.47 (0.22, 0.72)	<0.001
Visit 3 (Day 21)	-20.9	-15.3	-5.6 (-8.4, -2.8)	0.49 (0.24, 0.74)	<0.001
Visit 4 (Day 28)	-23.2	-17.7	-5.5 (-8.3, -2.8)	0.49 (0.25, 0.74)	<0.001
Visit 5 (Day 35)	-24.0	-18.1	-6.0 (-8.7, -3.2)	0.54 (0.29, 0.78)	<0.001
Visit 6 (Day 42)	-24.8	-18.7	-6.2 (-8.9, -3.4)	0.55 (0.30, 0.80)	<0.001
Visit 7 (Day 49)	-25.4	-19.0	-6.4 (-9.2, -3.7)	0.58 (0.33, 0.83)	<0.001
Visit 8 (Day 56)	-25.7	-19.5	-6.2 (-9.1, -3.4)	0.54 (0.30, 0.79)	<0.001
Visit 9 (Day 63)	-26.1	-19.7	-6.5 (-9.3, -3.6)	0.56 (0.31, 0.80)	<0.001

a Least square mean, effect size, and P-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline, including treatment group and country group as fixed effects, and baseline value as a covariate.
Note: A negative difference in LS Mean (S-877489 − Atomoxetine) indicates a positive effect of S-877489 over STRATTERA.
Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least square.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 17]

図 2.7.6.6.6-4 各評価時点での ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準誤差) (FAS)



Note: Error bars extend 1 standard error of the mean above and below the mean.
ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SEM = standard error of the mean; SPD489 = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Figure 5]

年齢区分別では，6～12 歳の年齢区分を対象とした各評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアには，一貫して，アトモキセチン群よりも S-877489 群で数値上大きなベースラインからの改善がみられた．Visit 9 でのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489

群で−27.5 (11.58)，アトモキセチン群で−19.4 (13.15) であった．

13～17 歳の年齢区分を対象とした場合には，6～12 歳の年齢区分を対象とした場合にみられたような，評価時点を通して一貫した投与群間の差はみられなかった．Visit 9 でのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群で−22.9 (12.49)，アトモキセチン群で−19.5 (12.02) であった．

(c) ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.6-9 に，評価時点別及び投与群別の解析結果を表 2.7.6.6.6-10 に，各評価時点での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアを図 2.7.6.6.6-5 に示す．

ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値は，ベースライン Visit には投与群間で同程度であったが，ベースライン後の各二重盲検 Visit では，いずれの投与群でもベースラインから減少 (改善) し，その改善の程度はアトモキセチン群より S-877489 群で一貫して大きかった．S-877489 群とアトモキセチン群の ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，ベースライン後の全ての二重盲検 Visit で統計学的に有意であった．Visit 9 でのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，S-877489 群及びアトモキセチン群でそれぞれ−12.4 及び−9.2 であった (P < 0.001)．

表 2.7.6.6.6-9　ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

Visit	S-877489 (N=127)		Atomoxetine (N=135)	
	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)				
n	127	-	135	-
Mean (SD)	20.0 (4.70)		19.3 (5.69)	
Min, Max	6, 27		2, 27	
Visit 1 (Day 7)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	13.0 (7.09)	-7.1 (7.15)	15.3 (7.16)	-4.1 (5.22)
Min, Max	1, 27	-23, 9	0, 27	-21, 8
Visit 2 (Day 14)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	11.1 (6.59)	-8.9 (6.89)	13.5 (7.34)	-5.9 (5.94)
Min, Max	0, 26	-27, 4	0, 27	-22, 5
Visit 3 (Day 21)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	9.7 (5.95)	-10.4 (6.54)	12.2 (7.31)	-7.2 (6.25)
Min, Max	0, 22	-27, 5	0, 27	-22, 5
Visit 4 (Day 28)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	9.0 (5.94)	-11.0 (6.20)	11.3 (7.25)	-8.1 (6.39)
Min, Max	0, 23	-27, 1	0, 27	-22, 5

Visit	S-877489 (N=127)		Atomoxetine (N=135)	
	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Visit 5 (Day 35)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	8.4 (5.54)	-11.7 (6.11)	10.9 (7.33)	-8.4 (6.39)
Min, Max	0, 22	-27, 3	0, 27	-24, 5
Visit 6 (Day 42)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	8.3 (5.77)	-11.7 (6.14)	10.5 (7.32)	-8.8 (6.48)
Min, Max	0, 22	-27, 2	0, 27	-23, 5
Visit 7 (Day 49)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	7.9 (5.72)	-12.1 (6.18)	10.3 (7.18)	-9.1 (6.51)
Min, Max	0, 22	-27, 2	0, 27	-22, 5
Visit 8 (Day 56)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	7.6 (5.55)	-12.4 (6.28)	10.3 (7.39)	-9.1 (6.77)
Min, Max	0, 22	-27, 2	0, 27	-23, 5
Visit 9 (Day 63)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	7.4 (5.80)	-12.6 (6.55)	10.2 (7.46)	-9.2 (6.61)
Min, Max	0, 22	-27, 2	0, 27	-23, 5

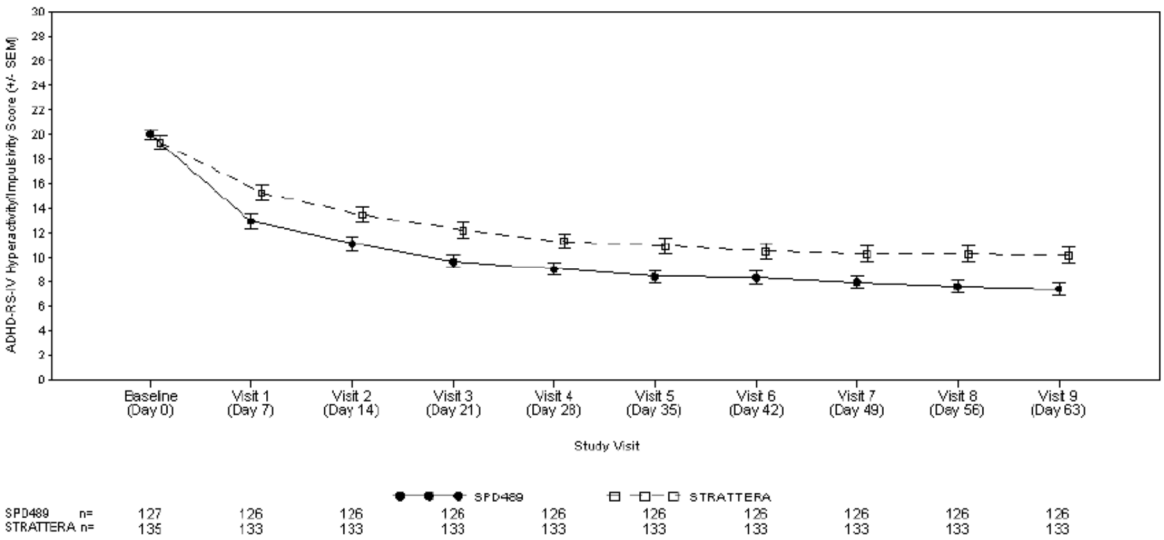
Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.
Note: A decrease from baseline indicates an improvement in symptoms.
LOCF = last observation carried forward; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 18]

表 2.7.6.6.6-10 ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量の解析結果 (FAS)

S-877489 vs Atomoxetine Visit	Least Square Mean[a]		Difference in LS Mean (S-877489 − Atomoxetine) (95% CI)	Effect Size[a] (95% CI)	P-value[a]
	S-877489	Atomoxetine			
Visit 1 (Day 7)	-7.5	-4.6	-2.8 (-4.3, -1.4)	0.48 (0.23, 0.73)	<0.001
Visit 2 (Day 14)	-8.9	-6.1	-2.8 (-4.3, -1.3)	0.47 (0.22, 0.71)	<0.001
Visit 3 (Day 21)	-10.1	-7.1	-2.9 (-4.3, -1.5)	0.50 (0.26, 0.75)	<0.001
Visit 4 (Day 28)	-10.9	-8.2	-2.7 (-4.1, -1.3)	0.47 (0.22, 0.71)	<0.001
Visit 5 (Day 35)	-11.3	-8.3	-3.0 (-4.4, -1.5)	0.52 (0.27, 0.76)	<0.001
Visit 6 (Day 42)	-11.5	-8.9	-2.6 (-4.0, -1.2)	0.45 (0.21, 0.70)	<0.001
Visit 7 (Day 49)	-11.8	-9.1	-2.7 (-4.1, -1.3)	0.47 (0.22, 0.72)	<0.001
Visit 8 (Day 56)	-12.1	-9.1	-3.0 (-4.5, -1.6)	0.52 (0.27, 0.76)	<0.001
Visit 9 (Day 63)	-12.4	-9.2	-3.2 (-4.6, -1.7)	0.53 (0.28, 0.78)	<0.001

a Least square mean, effect size, and P-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline, including treatment group and country group as fixed effects, and baseline value as a covariate.
Note: A negative difference in LS Mean (S-877489 − Atomoxetine) indicates a positive effect of S-877489 over Atomoxetine.
Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least square.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 19]

図 2.7.6.6.6-5　各評価時点での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア (平均値 ± 標準誤差) (FAS)



Note: Error bars extend 1 standard error of the mean above and below the mean.
ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SEM = standard error of the mean;
SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Figure 6]

(d)　ADHD RS-IV 不注意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ベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.6-11 に，評価時点別及び投与群別の解析結果を表 2.7.6.6.6-12 に，各評価時点での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアを図 2.7.6.6.6-6 に示す.

ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値は，ベースライン Visit には投与群間で同程度であったが，ベースライン後の各二重盲検 Visit では，いずれの投与群でもベースラインから減少 (改善) し，その改善の程度はアトモキセチン群より S-877489 群で一貫して大きかった．S-877489 群とアトモキセチン群の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は, ベースライン後の全ての二重盲検 Visit で統計学的に有意であった. Visit 9 でのベースラインからの変化量 (調整平均値) は, S-877489 群及びアトモキセチン群でそれぞれ−13.8 及び−10.5 であった (P < 0.001).

表 2.7.6.6.6-11 ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

Visit	S-877489 (N=127)		Atomoxetine (N=135)	
	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)				
n	127	-	135	-
Mean (SD)	22.6 (3.24)		22.5 (3.11)	
Min, Max	13, 27		11, 27	
Visit 1 (Day 7)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	15.3 (7.26)	-7.3 (6.62)	18.2 (5.74)	-4.3 (5.47)
Min, Max	0, 27	-24, 7	1, 27	-24, 5
Visit 2 (Day 14)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	13.3 (7.17)	-9.2 (6.66)	15.8 (6.28)	-6.7 (6.20)
Min, Max	0, 27	-26, 6	0, 27	-25, 3
Visit 3 (Day 21)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	11.6 (6.56)	-10.9 (6.07)	14.3 (6.76)	-8.3 (6.99)
Min, Max	0, 26	-26, 2	0, 27	-26, 6
Visit 4 (Day 28)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	10.4 (6.07)	-12.1 (5.76)	13.2 (6.83)	-9.3 (7.04)
Min, Max	0, 26	-27, 2	0, 27	-27, 4
Visit 5 (Day 35)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	9.9 (6.25)	-12.7 (5.90)	12.8 (6.89)	-9.7 (7.01)
Min, Max	0, 26	-27, 2	0, 27	-26, 4
Visit 6 (Day 42)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	9.4 (6.20)	-13.2 (6.10)	13.0 (6.80)	-9.6 (6.97)
Min, Max	0, 26	-27, 2	0, 27	-27, 4
Visit 7 (Day 49)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	9.0 (6.19)	-13.6 (6.13)	12.7 (6.63)	-9.8 (6.89)
Min, Max	0, 26	-27, 2	0, 27	-27, 4
Visit 8 (Day 56)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	9.2 (6.22)	-13.4 (6.20)	12.4 (6.83)	-10.1 (7.21)
Min, Max	0, 26	-27, 2	0, 27	-27, 4
Visit 9 (Day 63)				
n	126	126	133	133
Mean (SD)	8.9 (6.28)	-13.6 (6.29)	12.3 (6.86)	-10.2 (7.25)
Min, Max	0, 26	-27, 2	0, 27	-27, 4

Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.

Note: A decrease from baseline indicates an improvement in symptoms.

LOCF = last observation carried forward; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 20]

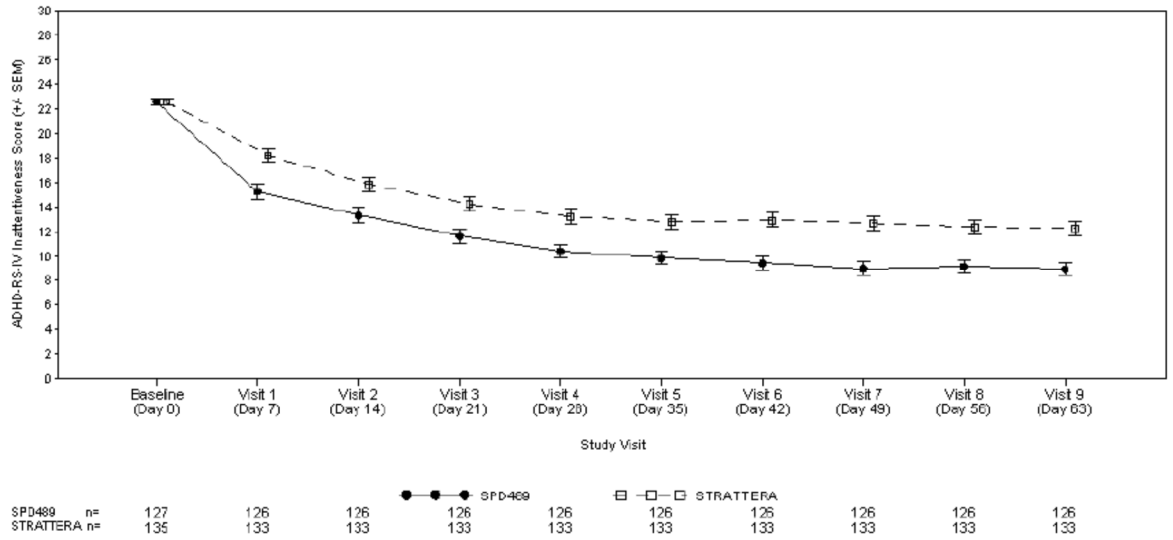
表 2.7.6.6.6-12　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量の解析結果 (FAS)

S-877489 vs Atomoxetine Visit	Least Square Mean[a]		Difference in LS Mean (S-877489 − Atomoxetine) (95% CI)	Effect Size[a] (95% CI)	P-value[a]
	S-877489	Atomoxetine			
Visit 1 (Day 7)	-7.5	-4.5	-3.0 (-4.4, -1.5)	0.50 (0.26, 0.75)	<0.001
Visit 2 (Day 14)	-9.5	-6.9	-2.5 (-4.1, -1.0)	0.41 (0.16, 0.66)	0.001
Visit 3 (Day 21)	-10.8	-8.2	-2.6 (-4.2, -1.1)	0.43 (0.18, 0.67)	<0.001
Visit 4 (Day 28)	-12.4	-9.5	-2.8 (-4.3, -1.4)	0.47 (0.22, 0.71)	<0.001
Visit 5 (Day 35)	-12.8	-9.8	-3.0 (-4.5, -1.5)	0.48 (0.23, 0.73)	<0.001
Visit 6 (Day 42)	-13.4	-9.8	-3.6 (-5.1, -2.1)	0.58 (0.33, 0.83)	<0.001
Visit 7 (Day 49)	-13.7	-10.0	-3.7 (-5.2, -2.2)	0.61 (0.36, 0.86)	<0.001
Visit 8 (Day 56)	-13.6	-10.4	-3.2 (-4.8, -1.7)	0.52 (0.27, 0.76)	<0.001
Visit 9 (Day 63)	-13.8	-10.5	-3.4 (-4.9, -1.8)	0.53 (0.28, 0.78)	<0.001

a　Least square mean, effect size, and P-value were based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline, including treatment group and country group as fixed effects, and baseline value as a covariate.
Note: A negative difference in LS Mean (S-877489 − Atomoxetine) indicates a positive effect of S-877489 over Atomoxetine.
Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 21]

図 2.7.6.6.6-6　各評価時点での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア (平均値 ± 標準誤差) (FAS)



Note: Error bars extend 1 standard error of the mean above and below the mean.
ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SEM = standard error of the mean;
SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Figure 7]

(e)　CGI-S

投与群別の CGI-S の要約及び解析結果を表 2.7.6.6.6-13 に示す.

CGI-S レスポンダーは，CGI-S のカテゴリがベースラインから軽症方向へ 1 以上シフトした被験者と定義した.

ベースライン Visit (Visit 0) では，いずれの投与群でも多くの被験者が「中等度の疾患」，「やや重度の疾患」又は「重度の疾患」であった．CGI-S レスポンダーの割合は，ベースライン後の 2 つの評価時点 (Visit 4 及び Visit 9) のいずれでも，S-877489 群でアトモキセチン群より統計学的に有意に高く，Visit 4 でそれぞれ 92.3%及び 81.3% (P = 0.012)，Visit 9 でそれぞれ 92.3%及び 79.7% (P = 0.005) であった．

年齢区分別の部分集団解析の結果，ベースライン Visit にはいずれの年齢区分でも多くの被験者が「中等度の疾患」，「やや重度の疾患」又は「重度の疾患」であった．6～12 歳の年齢区分を対象とした CGI-S レスポンダーの割合は，Visit 4 及び Visit 9 のいずれの評価時点でも，S-877489 群でアトモキセチン群より統計学的に有意に高く，Visit 4 でそれぞれ 94.4%及び 77.4% (P < 0.001)，Visit 9 でそれぞれ 92.1%及び 78.5% (P = 0.009) であった．一方，13～17 歳の年齢区分を対象とした CGI-S レスポンダーの割合の投与群間差は，Visit 4 及び Visit 9 のいずれの評価時点でも統計学的に有意ではなかった．

表 2.7.6.6.6-13 CGI-S の要約及び解析結果 (FAS)

Visit CGI-S Category CGI-S Response[a]		S-877489 (N=127)	Atomoxetine (N=135)
Baseline (Day 0)			
n		127	135
Normal, not at all ill	n (%)	0	0
Borderline mentally ill	n (%)	0	0
Mildly ill	n (%)	1 (0.8)	0
Moderately ill	n (%)	30 (23.6)	35 (25.9)
Markedly ill	n (%)	67 (52.8)	69 (51.1)
Severely ill	n (%)	23 (18.1)	29 (21.5)
Among the most extremely ill	n (%)	6 (4.7)	2 (1.5)
Visit 4 (Day 28)			
n		117	123
Normal, not at all ill	n (%)	17 (14.5)	13 (10.6)
Borderline mentally ill	n (%)	31 (26.5)	31 (25.2)
Mildly ill	n (%)	33 (28.2)	36 (29.3)
Moderately ill	n (%)	25 (21.4)	20 (16.3)
Markedly ill	n (%)	8 (6.8)	16 (13.0)
Severely ill	n (%)	3 (2.6)	7 (5.7)
Among the most extremely ill	n (%)	0	0
Responder[a]	n (%)	108 (92.3)	100 (81.3)
Non-responder	n (%)	9 (7.7)	23 (18.7)
95% CI for % responder		87.5, 97.1	74.4, 88.2
P-value[b]		0.012	-

Visit CGI-S Category CGI-S Response[a]		S-877489 (N=127)	Atomoxetine (N=135)
Visit 9 (Day 63)			
n		117	123
Normal, not at all ill	n (%)	27 (23.1)	22 (17.9)
Borderline mentally ill	n (%)	44 (37.6)	35 (28.5)
Mildly ill	n (%)	26 (22.2)	27 (22.0)
Moderately ill	n (%)	9 (7.7)	19 (15.4)
Markedly ill	n (%)	8 (6.8)	13 (10.6)
Severely ill	n (%)	3 (2.6)	6 (4.9)
Among the most extremely ill	n (%)	0	1 (0.8)
Responder[a]	n (%)	108 (92.3)	98 (79.7)
Non-responder	n (%)	9 (7.7)	25 (20.3)
95% CI for % responder		87.5, 97.1	72.6, 86.8
P-value[b]		0.005	-

a Response is defined as a decrease of at least 1 category from baseline. Non-response is all other changes.
b P-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by country group.
Note: Visit 9 LOCF is equivalent to Observed Values Endpoint.
Note: Percentages are based on the 'n' at that visit in each treatment group.
Note: Not Assessed is treated as being a missing value in LOCF analysis.
CGI-S = clinical global impressions of severity; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 23]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.6.6-14 に示す.

投与期間の平均値 (標準偏差) は投与群間で同程度であり, S-877489 群で 7.72 週 (2.639 週), アトモキセチン群で 7.86 週 (2.278 週) であった. S-877489 群及びアトモキセチン群のいずれも, 半数以上の被験者で投与期間が 57～63 日 (それぞれ 55.5%及び 59.0%) 又は 63 日超 (それぞれ 22.7%及び 16.4%) であった.

S-877489 群及びアトモキセチン群の平均 1 日投与量 (標準偏差) は, 用量調節期でそれぞれ 42.62 mg (10.214 mg) 及び 32.88 mg (16.124 mg), 用量維持期でそれぞれ 52.50 mg (16.176 mg) 及び 40.23 mg (20.048 mg) であった.

表 2.7.6.6.6-14　投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

		S-877489 (N=128)	Atomoxetine (N=134)
Length of Exposure (Weeks)			
n		128	134
Mean (SD)		7.72 (2.639)	7.86 (2.278)
Min, Max		0.3, 11.3	0.9, 10.4
Length of Exposure Category (Days)		128	134
1-7	n (%)	3 (2.3)	2 (1.5)
8-14	n (%)	7 (5.5)	4 (3.0)
15-21	n (%)	7 (5.5)	2 (1.5)
22-28	n (%)	4 (3.1)	9 (6.7)
29-35	n (%)	4 (3.1)	4 (3.0)
36-42	n (%)	2 (1.6)	7 (5.2)
43-49	n (%)	1 (0.8)	3 (2.2)
50-56	n (%)	0	2 (1.5)
57-63	n (%)	71 (55.5)	79 (59.0)
>63	n (%)	29 (22.7)	22 (16.4)
Total Days Exposed			
Number of Days		6920	7369

Note: Length of exposure = (last dose date) − (first dose date) + 1; in weeks = (last dose date − first dose date + 1) / 7.
Note: Total number of days exposed is the total number of days over all subjects.
Note: Total number of years exposed is the total number of years over all subjects (total number of days exposed / 365.25).
Note: Percentages are based on the number of subjects in Safety Population in each group.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 26]

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.6-15 に示す.

安全性解析対象集団 262 例のうち，各投与群の被験者の半数以上で TEAE が発現した (S-877489 群 71.9%，アトモキセチン群 70.9%). 副作用 (治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した TEAE)，高度の TEAE 又は投与中止に至った TEAE の発現率は，投与群間で同程度であった.

死亡例及び重篤な TEAE はなかった.

表 2.7.6.6.6-15　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	S-877489 (N=128)		Atomoxetine (N=134)	
TEAEs:	n (%)	m	n (%)	m
Total	92 (71.9)	357	95 (70.9)	349
Related	73 (57.0)	250	78 (58.2)	200
Severe	7 (5.5)	11	4 (3.0)	10
Leading to Discontinuation[a]	8 (6.3)	8	10 (7.5)	12
Serious	0	0	0	0
Resulting in Death	0	0	0	0

a　TEAEs that led to discontinuation of investigational product.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each treatment group.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 27]

(C) 有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.6-16 に示す.

S-877489 群 128 例のうち, 5%超に発現した TEAE は, 発現率が高い順に, 食欲減退 (25.8%), 体重減少 (21.9%), 頭痛 (13.3%), 悪心 (12.5%), 不眠症 (11.7%), 疲労 (9.4%) 並びに便秘, 口内乾燥, 易刺激性及び鼻咽頭炎 (各 6.3%) であった.

アトモキセチン群 134 例のうち, 5%超に発現した TEAE は, 発現率が高い順に, 頭痛 (16.4%), 悪心 (15.7%), 傾眠 (11.9%), 食欲減退及び疲労 (各 10.4%), 嘔吐 (9.7%), 上腹部痛 (7.5%), 下痢及び体重減少 (各 6.7%) 並びに腹痛, 不眠症, 鼻咽頭炎, 鎮静及び上気道感染 (各 6.0%) であった.

いずれの投与群でも TEAE の半数以上は, 軽度又は中等度であった. 高度の TEAE は 11 例に発現した (S-877489 群 7 例, アトモキセチン群 4 例). S-877489 群に発現した耳垢栓塞 1 件を除き, 高度の TEAE は全て副作用と判断された. 継続中と報告された耳垢栓塞 1 件を除き, 高度の TEAE は全て回復した.

副作用の発現率は, S-877489 群とアトモキセチン群間で同程度であった (それぞれ 57.0% 及び 58.2%). 10%超に発現した副作用は, S-877489 群で食欲減退 (25.8%), 体重減少 (21.1%), 悪心 (12.5%) 及び不眠症 (11.7%), アトモキセチン群で悪心 (11.9%) 及び傾眠 (11.2%) であった.

精神障害に関連した TEAE (器官別大分類が「精神障害」である TEAE) の発現率は, S-877489 群 (33.6%) でアトモキセチン群 (16.4%) より高かった. 最も高頻度に発現した精神障害に関連した TEAE は, いずれの投与群でも不眠症であった (S-877489 群 11.7%, アトモキセチン群 6.0%, 以降同順). いずれかの投与群で 2%超に発現した精神障害に関連した TEAE は, 無関心 (3.9%, 1.5%), 気分変化 (3.1%, 0%), 初期不眠症 (2.3%, 0%), 感情不安定 (2.3%, 2.2%), 不安 (2.3%, 0%), うつ病 (2.3%, 1.5%), 落ち着きのなさ (2.3%, 1.5%) 及び緊張 (1.6%, 2.2%) であった.

発作, 失神, 意識消失, 心電図 QT 延長, 血圧上昇, 心拍数増加, 自殺念慮, 自殺行為又は精神病は, 本治験期間中にいずれの投与群でも認められなかった.

Shire 社の医師によるレビューにより, 注目すべきと判断された TEAE (基本語) は 10 例 (S-877489 群 8 例, アトモキセチン群 2 例) に認められ, その内訳は過眠症 4 例, 攻撃性 3 例, チアノーゼ 1 例, 片耳難聴 1 例, 眼部腫脹 1 例及び末梢循環不良 1 例であった [このうち, 攻撃性 (1 例) 及びチアノーゼは同一症例].

表 2.7.6.6.6-16 いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 (N=128) n (%)	m	Atomoxetine (N=134) n (%)	m
心臓障害				
動悸	1 (0.8)	1	4 (3.0)	4
耳および迷路障害				
耳痛	1 (0.8)	1	3 (2.2)	3
胃腸障害				
悪心	16 (12.5)	16	21 (15.7)	27
便秘	8 (6.3)	9	2 (1.5)	2
口内乾燥	8 (6.3)	8	4 (3.0)	4
嘔吐	6 (4.7)	6	13 (9.7)	17
唾液欠乏	5 (3.9)	5	0	0
腹部不快感	3 (2.3)	3	3 (2.2)	5
腹痛	3 (2.3)	3	8 (6.0)	10
上腹部痛	3 (2.3)	3	10 (7.5)	12
下痢	2 (1.6)	3	9 (6.7)	11
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	12 (9.4)	14	14 (10.4)	16
易刺激性	8 (6.3)	8	3 (2.2)	3
発熱	0	0	4 (3.0)	4
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	8 (6.3)	9	8 (6.0)	9
胃腸炎	4 (3.1)	4	3 (2.2)	4
ウイルス性胃腸炎	4 (3.1)	4	1 (0.7)	1
上気道感染	3 (2.3)	3	8 (6.0)	8
ウイルス感染	3 (2.3)	3	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
擦過傷	3 (2.3)	3	2 (1.5)	2
臨床検査				
体重減少	28 (21.9)	30	9 (6.7)	9
体重増加	2 (1.6)	2	4 (3.0)	4
代謝および栄養障害				
食欲減退	33 (25.8)	36	14 (10.4)	14
神経系障害				
頭痛	17 (13.3)	25	22 (16.4)	29
浮動性めまい	6 (4.7)	7	2 (1.5)	2
鎮静	5 (3.9)	5	8 (6.0)	9
傾眠	4 (3.1)	4	16 (11.9)	23
緊張性頭痛	4 (3.1)	5	2 (1.5)	2
体位性めまい	3 (2.3)	3	5 (3.7)	5
過眠症	3 (2.3)	3	1 (0.7)	1
記憶障害	1 (0.8)	1	3 (2.2)	3
精神障害				
不眠症	15 (11.7)	16	8 (6.0)	8
無関心	5 (3.9)	6	2 (1.5)	2
気分変化	4 (3.1)	4	0	0
感情不安定	3 (2.3)	3	3 (2.2)	3
不安	3 (2.3)	3	0	0
うつ病	3 (2.3)	3	2 (1.5)	2
初期不眠症	3 (2.3)	3	0	0
落ち着きのなさ	3 (2.3)	4	2 (1.5)	2
緊張	2 (1.6)	3	3 (2.2)	3

System Organ Class Preferred Term	S-877489 (N=128) n (%)	m	Atomoxetine (N=134) n (%)	m
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭痛	1 (0.8)	1	3 (2.2)	3
咳嗽	0	0	5 (3.7)	5
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1 (0.8)	1	3 (2.2)	4

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each treatment group.
Note: TEAEs are ordered within each system organ class based on decreasing frequency within the S-877489 group.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 28]

(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 TEAE を表 2.7.6.6.6-17 に，一覧を表 2.7.6.6.6-18 に示す.

安全性解析対象集団 262 例のうち 18 例 (6.9%) [S-877489 群 8 例 (6.3%)，アトモキセチン群 10 例 (7.5%)] に 20 件の投与中止に至った TEAE が発現した．投与中止に至った TEAE のうち，重篤と判断された事象はなかった.

投与中止に至った TEAE は，S-877489 群では，悪心，易刺激性，擦過傷，体重減少，傾眠，激越，無関心及びチックが各 1 例であった．アトモキセチン群では，易刺激性及び頭痛が各 2 例，上腹部痛，心窩部不快感，悪心，疲労，倦怠感，インフルエンザ，鎮静及び傾眠が各 1 例であった [このうち，鎮静及びインフルエンザ，頭痛 (1 例) 及び易刺激性 (1 例) はそれぞれ同一症例].

表 2.7.6.6.6-17　投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 (N=128) n (%)	m	Atomoxetine (N=134) n (%)	m
Any TEAEs Leading to Discontinuation of Investigational Product	8 (6.3)	8	10 (7.5)	12
胃腸障害	1 (0.8)	1	3 (2.2)	3
悪心	1 (0.8)	1	1 (0.7)	1
上腹部痛	0		1 (0.7)	1
心窩部不快感	0		1 (0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1	4 (3.0)	4
易刺激性	1 (0.8)	1	2 (1.5)	2
疲労	0		1 (0.7)	1
倦怠感	0		1 (0.7)	1
感染症および寄生虫症	0		1 (0.7)	1
インフルエンザ	0		1 (0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1	0	
擦過傷	1 (0.8)	1	0	
臨床検査	1 (0.8)	1	0	
体重減少	1 (0.8)	1	0	

System Organ Class Preferred Term	S-877489 (N=128) n (%)	m	Atomoxetine (N=134) n (%)	m
神経系障害	1 (0.8)	1	4 (3.0)	4
傾眠	1 (0.8)	1	1 (0.7)	1
頭痛	0		2 (1.5)	2
鎮静	0		1 (0.7)	1
精神障害	3 (2.3)	3	0	
激越	1 (0.8)	1	0	
無関心	1 (0.8)	1	0	
チック	1 (0.8)	1	0	

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 14.1.
Note: Treatment-emergent AEs are defined as AEs which start or worsen during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.
Note: TEAEs are ordered within each System Organ Class based on decreasing frequency within the S-877489 group.
AE = adverse event; m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Table 36]

表 2.7.6.6.6-18 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/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の 処置/ 転帰
S-877489	[redacted]	女/ 15/ 白人/ 21	擦過傷 (Abrasions)	50	16 12	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 12/ 白人/ 21	無関心 (Emotional Indifference)	70	21 9	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 8/ 白人/ 21	体重減少 (Weight Loss)	70	22 12	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 8/ 白人/ 29	悪心 (Nausea)	50	24 -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
	[redacted]	男/ 17/ 白人/ 19	易刺激性 (Irritability)	70	14 7	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 7/ 白人/ 26	激越 (Agitation)	30	21 9	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 14/ 白人/ 2	傾眠 (Excessive Daytime Somnolence)	30	1 2	中等度/ 関連あり	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[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の 処置/ 転帰
	[redacted]	男/ 8/ 白人/ 12	チック (Tics)	30	1 13	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
Atomoxetine	[redacted]	男/ 11/ 白人/ 8	悪心 (Nausea)	18	8 0	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 9/ 白人/ 26	疲労 (Tiredness)	40	22 5	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 7/ 白人/ 6	傾眠 (Extreme Sleepiness)	10	1 6	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 11/ アジア人/ 27	頭痛 (Headache)	25	19 9	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 14/ 白人/ 18	鎮静 (Daytime Sedation)	60	17 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			インフルエンザ (Flu Symptoms)	60	17 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 10/ 白人/ 50	心窩部不快感 (Intermittent Transient Epigastric Discomfort)	40	30 23	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 11/ 白人/ 36	易刺激性 (Irritability)	40	29 14	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 12/ 黒人/ 15	上腹部痛 (Stomachache)	40	14 7	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 9/ 白人/ 14	頭痛 (Headache)	18	2 20	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			易刺激性 (Irritability)	18	12 9	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 10/ その他/ 27	倦怠感 (Malaise)	18	23 6	軽度/ 関連あり	中止/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 14.1 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 5.3.5.1-06 Table 37，Table 4.4.4]

(F) 臨床検査

臨床検査値は，スクリーニング Visit (Visit −1) でのみ測定した.

(G) バイタルサイン

全体として，S-877489 投与により脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値が増加したが，臨床的に意味のある変化ではなく，中枢刺激薬投与時の既知の作用とも一致する．同様に，アトモキセチン投与により脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値が増加したが，アトモキセチンの安全性プロファイルと一致していた.

- 脈拍数 : 最終評価時点での座位脈拍数のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群及びアトモキセチン群でそれぞれ 3.6 bpm (10.49 bpm) 及び 3.7 bpm (10.75 bpm) であり，増加がみられた.
- 収縮期血圧 : 最終評価時点での座位収縮期血圧のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群及びアトモキセチン群でそれぞれ 0.7 mmHg (9.08 mmHg) 及び 0.6 mmHg (7.69 mmHg) であり，上昇がみられた.
- 拡張期血圧 : 最終評価時点での座位拡張期血圧のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群及びアトモキセチン群でそれぞれ 0.1 mmHg (8.33 mmHg) 及び 1.3 mmHg (8.24 mmHg) であり，上昇がみられた.

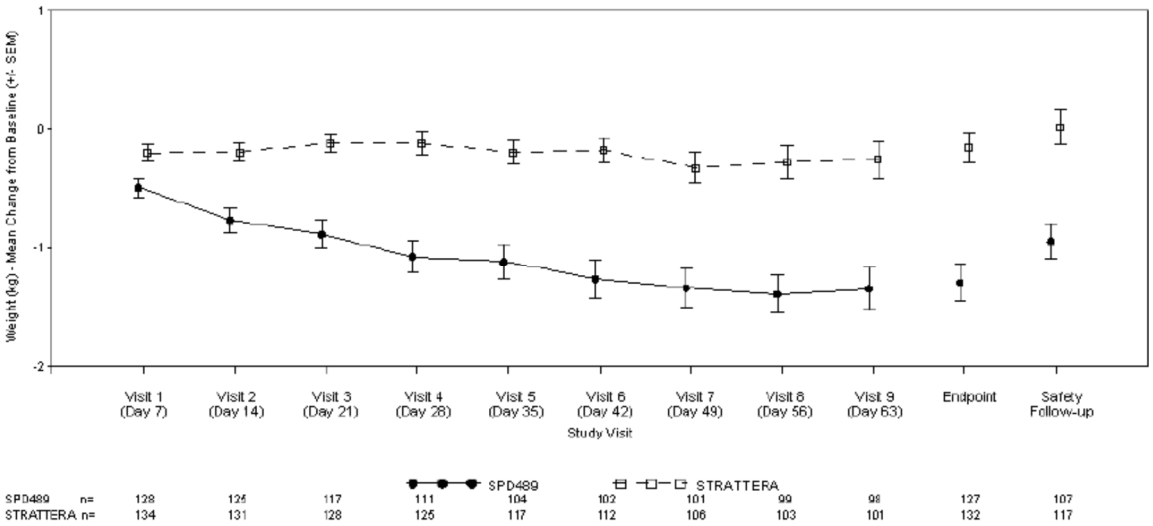
バイタルサインに関連した TEAE (MedDRA 基本語が「心拍数増加」,「血圧上昇」,「収縮期血圧上昇」及び「拡張期血圧上昇」) は，心拍数増加が 2 例に各 1 件発現した．血圧上昇の TEAE を発現した被験者はいなかった.

(H) 体重

体重のベースラインからの変化量の平均値の経時推移を図 2.7.6.6.6-7 に示す.

全体として，S-877489 投与により平均体重に中等度の減少がみられた．これは，中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致する．最終評価時点での体重のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群及びアトモキセチン群でそれぞれ−1.30 kg (1.806 kg) 及び −0.15 kg (1.434 kg) であり，体重の減少がみられた.

図 2.7.6.6.6-7 体重のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) (安全性解析対象集団)



Note: Endpoint is the last on-treatment, post-baseline visit of the dose-optimization or dose-maintenance period (Visits 1-9) with a valid body weight measurement.
Note: Error bars extend 1 standard error of the mean above and below the mean.
SEM = standard error of the mean; SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06 Figure 15]

体重に関連した TEAE (MedDRA 基本語が「体重減少」) は 37 例に発現し，その内訳は S-877489 群 28 例及びアトモキセチン群 9 例であった. S-877489 群では, 体重に関連した TEAE の多くで発現時用量が 30 mg であった．いずれの投与群でも，体重に関連した TEAE の多くは軽度で，副作用と判断され，回復が報告された事象であった．体重に関連した高度の TEAE 又は重篤な TEAE はなかった.

(l) BMI

BMI を CDC Percentile Growth Charts に基づく 5 つのカテゴリ (低体重：BMI が 5 パーセンタイル値未満，普通体重 (低め) : BMI が 5 パーセンタイル値以上 25 パーセンタイル値未満，普通体重 (高め) : BMI が 25 パーセンタイル値以上 85 パーセンタイル値未満，過体重の恐れあり：BMI が 85 パーセンタイル値以上 95 パーセンタイル値未満，過体重：BMI が 95 パーセンタイル値以上) に分類し，カテゴリ間のシフトにより評価した.

全体として，投与群に関わらず，ベースライン Visit の BMI カテゴリが普通体重 (低め) 又は普通体重 (高め) であった被験者の半数以上が，全ての二重盲検 Visit (Visit 1～9) 及び最終評価時点で，別のカテゴリにはシフトしなかった．ベースライン Visit のカテゴリが普通体重 (低め) であり，最終評価時点で低体重のカテゴリへシフトした被験者は，5 例 (S-877489 群 4 例，アトモキセチン群 1 例) であった．この 5 例の年齢区分は，6～12 歳が 1 例 (S-877489 群 1 例)，13～17 歳が 4 例 (S-877489 群 3 例，アトモキセチン群 1 例) であった．5 例全例が治験を完了した. 5 例のうち 2 例 (S-877489 群 1 例, アトモキセチン群 1 例) に体重減少の TEAE が各 1 件報告されたが，いずれも軽度であった．S-877489 群に発現した体重減少 1 件は副作用と判断され，治療薬を必要とせずに回復した．アトモキセチン群に発現した体重減少 1 件

は，治験薬との関連なしと判断され，転帰は未回復であった．

(J) 心電図

本治験期間中，心電図に臨床的に意味のある傾向は認められなかった．いずれの投与群でも，QT 間隔又は QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者は，全ての評価時点で認められなかった．また，いずれの投与群でも QT 間隔又は QTcF 間隔がスクリーニング Visit から 60 msec 超変動した被験者は認められなかった．

いずれの投与群でも，心電図に関連した TEAE の報告はなかった．

(K) 診察

診察は，スクリーニング Visit (Visit −1)，ベースライン Visit (Visit 0)，並びに Visit 9/早期中止時及び Visit 10 に実施したが，一覧表には示さなかった．

(L) BPRS-C

Visit 4，Visit 9 及び最終評価時点での BPRS-C 合計スコアのベースラインからの平均変化量には，アトモキセチン群よりも S-877489 群で数値上大きな減少がみられ，S-877489 群で改善の程度が大きかったことが示された．

(M) C-SSRS

全体として，治験薬投与期間中に，自殺念慮 (「死んでしまいたいという願望」，「積極的な自殺念慮―具体性なし」又は「積極的な自殺念慮」等) 又は自殺行動 (「自殺企図」，「中断された自殺企図」，「中断した自殺企図」，「予備行動」又は「自殺行動」もしくは「自殺既遂」等) についての項目が「はい」に該当した被験者は，いずれの投与群でもいなかった．

(N) UKU-SERS-Clin

UKU-SERS-Clin で評価される副作用はそれぞれ，0 (なし又は疑わしい) ～3 (最も好ましくない) の 4 段階で評価した．全体として，いずれの投与群でも被験者の半数以上で，UKU-SERS-Clin で検討された副作用の評価は「なし又は疑わしい」であった．

UKU-SERS-Clin に基づく S-877489 の副作用プロファイルは，治験中に報告された有害事象を解析して得られたプロファイルと一致していた．S-877489 群の 10%超の被験者で 1 以上と評価された副作用は，体重減少，不眠症，疲労，落ち着きのなさ，悪心/嘔吐，傾眠，口内乾燥及び頭痛であり，S-877489 の既知の副作用と一致している．

2.7.6.6.6.3 結論

- CGI-I に基づく効果発現までの時間 (中央値) が短かった点で，S-877489 はアトモキセチンと比較して有効性が高かった．
- ADHD RS-IV 合計スコア，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値を評価した結果，

ADHD に関連する特徴的な症状を改善させ，その改善状態を全ての二重盲検 Visit を通して持続させた点で，S-877489 はアトモキセチンと比較して有効性が高かった．

- Visit 1～9 の各評価時点でより高い CGI-I 改善率を示し，Visit 4～9 にかけてより高い CGI-I 持続改善率を示した点で，S-877489 はアトモキセチンと比較して有効性が高かった．
- 各評価時点 (Visit 4 及び Visit 9) での CGI-S に基づく症状の重症度をベースラインから改善させた点で，S-877489 はアトモキセチンと比較して有効性が高かった．
- Visit 4 及び Visit 9 でより高い CGI-S レスポンダーの割合を示した点で，S-877489 はアトモキセチンと比較して有効性が高かった．
- S-877489 を 1 日 1 回，9 週間まで投与した時，概ね安全で忍容性は良好であった．
- 本治験の安全性の結果は，S-877489 の既知の安全性プロファイルと一致している．

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

[添付資料 5.3.5.1-07]

2.7.6.6.7.1 試験方法

表 2.7.6.6.7-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-325
実施国	ドイツ (13 施設)，スペイン (7 施設)，英国 (5 施設)，スウェーデン (4 施設)，ハンガリー (4 施設)，フランス (4 施設)，ポーランド (4 施設)，イタリア (3 施設)，ベルギー (3 施設)，オランダ (1 施設)，計 48 施設
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ及び実薬対照，用量調節
目的	主要目的 S-877489 30，50 又は 70 mg を 1 日 1 回朝に，7 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． 本治験は，中等度の症候性注意欠陥・多動性障害 (ADHD) と診断された 6 歳以上 17 歳以下の小児を対象とする．有効性の主要評価項目は，医師により評価された ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) 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 1. S-877489 の治療反応持続期間を，朝 (午前 10 時頃)，昼 (午後 2 時頃) 及び夕方 (午後 6 時頃) に実施した Conners 評価スケール親用 (CPRS-R) を用いてプラセボと比較して評価する． 2. 健康状態の嗜好性及び生活の質 (QOL) に対する S-877489 投与の影響を，Health Utilities Index – Mark 2 (HUI-2) 及び Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form (CHIP-CE:PRF) を用いてプラセボと比較して評価する． 3. ADHD の中核症状の変化と機能的転帰の変化の関連性を，Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (WFIRS-P) を用い，S-877489 を投与された被験者とプラセボを投与された被験者を比較して評価する． 4. S-877489 の安全性を，治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度，血圧，脈拍数，心電図，臨床検査値及び診察所見に基づき評価する． 5. Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C) 及びコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) に基づき，被験者の安全性を調査する． 6. メチルフェニデート (CONCERTA) の安全性及び有効性をプラセボと比較して評価する．
治験デザイン	ADHD と診断された 6 歳以上 17 歳以下の小児を, S-877489 群, メチルフェニデート群及びプラセボ群に 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付け，7 週間投与した時の安全性及び有効性を評価した． 本治験は，スクリーニング及びウォッシュアウト期 (42 日以内)，7 週間の二重盲検期 (最大 4 週間の用量調節期の後に 3 週間以上の用量維持期で構成) 並びに 1 週間のウォッシュアウト及び事後観察期の 3 期で構成され，治験期間は計 14 週間であった．
主な選択基準	同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下の男児又は女児で, 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準を満たし, 詳細な精神学的評価に基づき ADHD

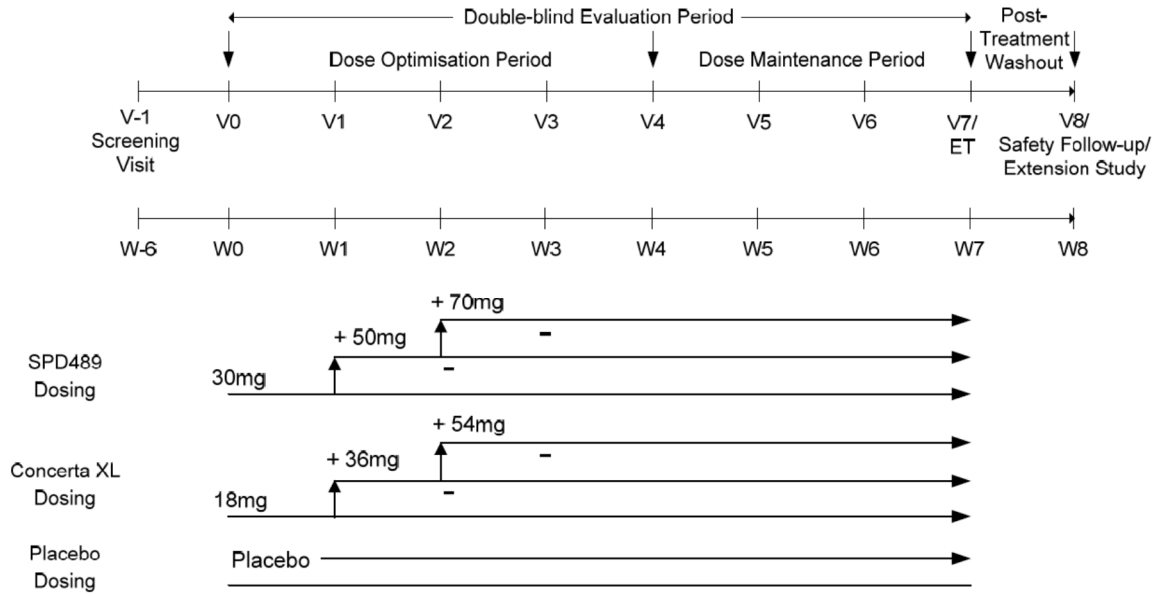
	と診断された者，かつ，ベースライン Visit の ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上の者
主な除外基準	1. CONCERTA による適切な治療 (用量及び期間) を受けても十分に反応を示さなかったと治験責任医師が判断した者 2. コントロールされた (併用制限薬を要する) 又はコントロール不良な，問題となる症状を有する精神疾患を合併している者 3. 行為障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある者 4. 慢性もしくは急性の合併症 (高度のアレルギー性鼻炎又は抗生物質の投与を必要とする感染症等)，障害又は本治験の安全性評価に影響を及ぼすもしくは被験者のリスクを増加させるその他の状態を有する者 5. 自殺のリスクがある，自殺企図の既往歴がある，又は積極的な自殺念慮があるもしくはその既往歴がある者 6. 緑内障の者 7. 体重が 22.7 kg (50 lb) 未満の者 8. 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) 基準チャートで肥満 (BMI が 97 パーセンタイル超) である者 9. スクリーニング Visit に尿中薬物検査が陽性の者 (使用中の ADHD 治療薬は除く) 10. スクリーニング Visit に甲状腺機能異常がある者 11. 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 12. 過去 6 ヵ月以内に，DSM-IV-TR の基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた者 13. 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，慢性チック障害もしくはチック障害の現病歴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．チックの既往歴があり，治験責任医師が除外すべきと判断した者． 14. 症候性心血管疾患，進行性動脈硬化症，心臓の器質的異常，心筋症，重篤な心調律異常，冠動脈疾患又は中枢刺激薬の交感神経刺激作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある者 15. 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 16. 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 17. 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 18. 高度の消化管狭窄 (病理的又は医原的) がある者
目標症例数	登録例数として 333 例 (S-877489 群 111 例, プラセボ群 111 例, メチルフェニデート群 111 例)
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル プラセボ CONCERTA 18，36 及び 54 mg 錠 (盲検性を維持するため，治験薬は全てオーバーカプセル化した．)
投与方法	ベースライン Visit (Day 0) に，適格と判断された被験者を 7 週間の二重盲検期 (用量調節期最大 4 週間及び用量維持期 3 週間以上) の S-877489，メチルフェニデート又はプラセボ 1 日 1 回朝投与に無作為に割付けた． 被験者は，7 週間の二重盲検期を通して毎朝起床時 (午前 7 時頃) に 1 カプセルを服薬することとした．カプセル (S-877489, メチルフェニデート, プラセボ) はそのまま服薬し，粉砕，噛砕き又は分割しないこととした． 二重盲検期の最初の 4 週間 (用量調節期) では，TEAE 及び臨床状態に基づき，治験責任医師は，被験者の反応を「忍容できない反応」,「効果不十分な反応」又は「許容可能な反応」のいずれか判断し,「許容可能な反応」が得られるまで [至適用量 (S-877489 : 30，50 又は 70 mg，メチルフェニデート : 18，36 又は 54 mg)

	が得られるまで] 治験薬の用量を漸増した．「許容可能」な用量での忍容性が良好であり，かつ，当該被験者の症状がさらに改善する可能性があると医師が判断した場合には，1 段階の増量を可とした．至適用量決定後，治験期間を通して用量を維持した．忍容性が許容できない場合には，忍容性及び有効性を最適化するため，増量前の用量への減量を用量調節期に 1 回のみ可とした．その後忍容性が良好となった場合は，その用量で治験期間中維持した．1 回減量した被験者の場合，治験期間を通して再増量不可とした．用量調節は Visit 3 (Day 21) まで可能とした．治験薬に不耐であった被験者は治験を中止した．Visit 4 (Day 28) から治療期終了時まで用量を維持することとした．なお，Visit 4 以前に「許容可能な反応」に達した被験者では，用量維持期が長かった．
投与期間	7 週間 (用量調節期最大 4 週間，用量維持期 3 週間以上)
評価項目	有効性： ADHD RS-IV (合計スコア，多動性-衝動性サブスケールスコア，不注意サブスケールスコア)，CGI-I 及び臨床全般重症度 (CGI-S) 並びに CPRS-R QOL： CHIP-CE:PRF，WFIRS-P 及び HUI-2 安全性： TEAE，臨床検査，バイタルサイン (体重を含む)，心電図，BPRS-C (精神病理学的特性) 及び C-SSRS (自殺傾向)
解析方法	概論： 全ての結果は SAS® Version 9.1.3 以上を用いて解析することとした．特記しない限り，投与群 (S-877489，メチルフェニデート，プラセボ) 別に要約統計量を算出した．カテゴリ変数は観測数及び割合を用いて要約した．連続変数は，記述統計量 (例数，平均値，標準偏差，平均値の標準誤差，中央値，最小値及び最大値) を用いて要約した． 有効性： 有効性の解析は，最大の解析対象集団 (FAS) で実施した．FAS は当初，治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者と定義していた．しかし，実施医療機関のうち 1 施設 (ドイツ) で重大な GCP 違反が判明したため，当該実施医療機関に登録された 15 例を除く集団を FAS と再定義した． 有効性の主要評価指標は，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とした．最終評価時点及び各評価時点でのベースラインからの変化量の平均値を要約し，共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて S-877489 群，メチルフェニデート群及びプラセボ群間で比較した．主要な投与群間の比較は，S-877489 群とプラセボ群の比較とし，有意水準 0.05 で評価した．ANCOVA モデルは，投与群 (関心のある効果)，年齢区分 (6～12 歳又は 13～17 歳) 及び実施国を固定効果，対応するベースラインスコアを共変量とした． 安全性： 全ての安全性の解析は，治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者から成る安全性解析対象集団で実施した． 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．TEAE は，治験薬の初回投与後から投与中止後 3 日以内に新たに発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した．TEAE の発現例数及び発現率を，器官別大分類，基本語及び投与群別に要約した．なお，新たに発現した発作，失神及び意識消失は重篤な有害事象として報告することとした． 臨床検査の定性解析では，ベースライン及び最終評価時点間の変動についてシフトテーブルを用いて示した．バイタルサイン及び心電図では，ベースラインからの経時変化を投与群別に要約した．また，臨床検査，バイタルサイン及び心電図

	の結果を，臨床的に重要と考えられる基準に該当した値に基づき評価した．診察結果は被験者ごとに示した． BPRS-C 合計スコアでは，ベースラインからの変化量の経時推移を投与群別に要約した．C-SSRS では，各質問に「はい」又は「いいえ」と答えた例数及びその割合を要約した．
治験期間	2008 年 11 月～2011 年 3 月

治験デザインを図 2.7.6.6.7-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.7-2 に示す．

図 2.7.6.6.7-1 治験デザイン



ET = early termination; SPD489 = S-877489; V = Visit; W = Week.

表 2.7.6.6.7-2　実施スケジュール

	Screening	Washout Call	Baseline	Double-blind evaluation							Safety Follow-up[b]
Visit[a]	–1	No Visit	0	1	2	3	4	5	6	7/ET	V8
Assessment Day	–42	–28	0	7	14	21	28	35	42	49	56
Informed Consent/Assent	✓										
Psychiatric Evaluation (utilizing the K-SADS-PL)	✓										
Inclusion/Exclusion Criteria	✓	✓ (review)	✓ (review)								
Demographics	✓										
Randomization			✓								
Medical and Medication History[c]	✓										
Physical Examination	✓		✓[d]							✓	✓
Vital Signs[e]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height[f] and Calculate BMI	✓										
Weight	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical Laboratory Test[g]	✓		✓[d]							✓	
12-lead ECG	✓		✓[h]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Serum Pregnancy Test[i]	✓									✓	
Urine Pregnancy Test[i]			✓				✓				✓
Urine Drug Screen	✓									✓	
Investigator Dose Assessment				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
ADHD-RS-IV[j]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CGI-S			✓							✓	✓
CGI-I[j]				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CPRS-R[j]	✓[k]	(reminder)	✓			✓[k]	✓		✓[k]	✓	
BPRS-C[l]			✓				✓			✓	
C-SSRS[m,n]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Suitability of Subject to Remain in Study				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
IVRS Call	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CHIP-CE:PRF[j]			✓				✓			✓	
HUI-2[j]			✓				✓			✓	
WFIRS-P[j]			✓				✓			✓	
Investigational product Distributed			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Investigational product Returned				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance Assessed				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Concomitant Medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓[o]
Adverse Events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓[o]

a　Visit windows are ± 2 days throughout the Double-blind Evaluation Period. Visit window for Safety Follow-up Visit is + 2 days.

b All subjects underwent a 1-week washout after Visit 7/ET. Following the 1-week washout, subjects returned to the site for a follow-up visit (Visit 8). Visit 8 served as the safety follow-up for all subjects.
c Medication history included a lifetime history of therapies for ADHD.
d An abbreviated physical examination and clinical laboratory tests were required if more than 30 days elapsed since Screening. The results were to be reviewed by the Investigator prior to randomization.
e Includes oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.
f Height was to be measured without shoes.
g Clinical laboratory tests included hematology, chemistry, and urinalysis.
h Three ECGs were recorded with approximately 10 minutes between each ECG for the Baseline evaluation.
i For females of childbearing potential (FOCP).
j Scales were to be completed by same rater whenever possible.
k Scale provided to parent/legally authorized representative (LAR) with instructions to complete on the last weekend day prior to the study visit at approximately 10:00 AM, 2:00 PM and 6:00 PM.
l BPRS-C completed only for new subjects.
m C-SSRS “Baseline” version completed at Baseline for new subjects. C-SSRS “Since Last Visit” version completed for all subsequent visits.
n C-SSRS “Already Enrolled Subjects” version completed at next scheduled visit for ongoing subjects. C-SSRS “Since Last Visit” version completed for all subsequent visits.
o To be completed for all subjects. For subjects who refused to return to the site for a follow-up visit, the site personnel initiated a follow-up telephone call 7-9 days after a subject’s last dose of investigational product to collect information on any ongoing or new AEs, serious adverse events (SAEs), and concomitant medications. Appropriate follow-up was to continue until all safety concerns, in the Investigator’s opinion, were resolved.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; AE = adverse event; BMI = body mass index; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CGI-I = clinical global impression of improvement; CGI-S = clinical global impression of severity; CHIP-CE:PRF = Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form; CPRS-R = Conners’ Parent Rating Scale Revised Short Version; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; HUI-2 = Health Utilities Index-Mark 2; IVRS = interactive voice response system; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent.

2.7.6.6.7.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，安全性以外の評価項目は，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 2.7.6.6.7-3 に示す．

登録及び無作為割付けされた 336 例のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者は 332 例，未投与例は 4 例であった．

無作為割付けされた 336 例のうち，196 例 (58.3%) が治験を完了し，139 例 (41.4%) が早期中止した．投与群別では，S-877489 群及びメチルフェニデート群の半数以上が治験を完了し，治験完了例の割合は S-877489 群 (70.8%) でメチルフェニデート群 (66.1%) よりも高かった．プラセボ群では，半数以上 (61.3%) が早期中止した．

被験者全体で最も多かった中止理由は，効果不十分 (25.9%) であった．効果不十分は全ての投与群で最も多い中止理由であり，その被験者の割合は，プラセボ群で 48.6%と最も高く，メチルフェニデート群では 19.6%，S-877489 群では 9.7%と最も低かった．

なお，早期中止した 139 例に加え，プラセボ群の別の 1 例が早期中止していたが，データロック時に症例報告書の end of study ページがなかったため，集計に含まれなかった (そのため，表

2.7.6.6.7-3 に示した, プラセボ群及び被験者全体の治験完了例と中止例の合計は無作為割付けされた例数にならない).

表 2.7.6.6.7-3 患者の内訳 (全登録例)

	S-877489 (N=113) n (%)	Placebo (N=111) n (%)	Methylphenidate (N=112) n (%)	Total (N=336) n (%)
Subjects who were:				
Randomized	113 (100.0)	111 (100.0)	112 (100.0)	336 (100.0)
Safety Population	111 (98.2)	110 (99.1)	111 (99.1)	332 (98.8)[a]
Full Analysis Set	104 (92.0)	106 (95.5)	107 (95.5)	317 (94.3)[b]
Study Completers[c,d]	80 (70.8)	42 (37.8)[e]	74 (66.1)	196 (58.3)
Early Termination[d]	33 (29.2)	68 (61.3)	38 (33.9)	139 (41.4)
Reason for Discontinuation:				
Adverse Event(s)	5 (4.4)	4 (3.6)	2 (1.8)	11 (3.3)
Protocol Non-adherence/Subject Non-compliance	3 (2.7)	2 (1.8)	3 (2.7)	8 (2.4)
Refused further participation in the study	4 (3.5)	4 (3.6)	5 (4.5)	13 (3.9)
Lost to Follow-up	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
Lack of Efficacy	11 (9.7)	54 (48.6)	22 (19.6)	87 (25.9)
Other	10 (8.8)	4 (3.6)	5 (4.5)	19 (5.7)

a Four randomized subjects (Subjects 23-002 and 31-001 in the S-877489 group; Subject 20-002 in the placebo group; Subject 16-001 in the methylphenidate group) did not receive investigational product and were therefore excluded from the Safety Population.

b 19 randomized subjects were excluded from the FAS. These include 4 subjects who were not dosed (see Footnote a) and 15 subjects from Site 24 (see CSR Section 8).

c Defined as completing Visits 0 through 8.

d The categories of Study Completers and Early Termination include subjects enrolled at Site 24.

e Because Subject 10-002 (in the placebo group) had an incomplete end of study page, this subject's completion status could not be determined at time of database lock. Therefore, the number of completers + the number of early terminators is 1 less than the number randomized to placebo. However, subsequent to database lock it was determined that this subject was discontinued after the parent refused further participation in the study.

Note: The Safety Population is defined as all subjects who received at least 1 dose of investigational product during this study.

Note: The Full Analysis Set includes all subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product. Subjects enrolled at Site 24 were excluded from the Full Analysis Set.

Note: Of the 336 subjects who were randomized, 3 subjects (Subjects 08-004 and 20-006 in the methylphenidate group and Subject 16-003 in the S-877489 group) attempted to take investigational product but were unable to swallow the capsules. Because these subjects attempted to take investigational product, they have a first dose date (even though the number of capsules taken was 0) and are therefore included in the Safety Population and the Full Analysis Set.

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

FAS = Full Analysis Set.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 3]

(2) 解析対象集団

無作為割付けされた 336 例のうち, 317 例が FAS に含まれ, 19 例は FAS から除外された. FAS から除外された 19 例のうち，4 例は未投与例，15 例は重大な GCP 違反が判明した実施医療機関の登録例であった．未投与例 4 例のうち，2 例は S-877489 群，1 例はプラセボ群，1 例はメチルフェニデート群の被験者であった.

安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者とし，重大な GCP

違反が判明した実施医療機関の登録例 15 例を含めた 332 例であった.

(3) 患者背景因子

安全性解析対象集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.7-4 に示す.

全体として，年齢，人種，民族，体重，身長及び BMI に被験者間の偏りは認められなかった.

被験者全体の平均年齢 (標準偏差) は 10.9 歳 (2.77 歳) で，半数以上 (71.1%) の被験者が 6～12 歳であり，28.9%が 13～17 歳であった．被験者の多くは男児 (80.7%) で白人 (97.0%) であった．平均体重 (標準偏差) は 43.44 kg (15.455 kg)，平均身長 (標準偏差) は 148.19 cm (16.457 cm)，平均 BMI (標準偏差) は 19.14 (3.392) であった．これらの背景因子は各投与群でも同様であった.

被験者全体 (81.0%) 及び投与群別のいずれでも，多くの被験者で ADHD サブタイプは混合型であった (S-877489 群 77.5%，プラセボ群 79.1%，メチルフェニデート群 86.4%)．被験者全体の 16.0%が不注意優勢型 (S-877489 群 20.7%，プラセボ群 14.5%，メチルフェニデート群 12.7%)，3.0%が多動性-衝動性優勢型 (S-877489 群 1.8%，プラセボ群 6.4%，メチルフェニデート群 0.9%) であった.

ベースライン Visit (Day 0) の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，被験者全体で 40.9 (7.09)，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアは 22.1 (3.55)，多動性-衝動性サブスケールスコアは 18.8 (5.62) であり，いずれのスコアも投与群間で平均値は同程度であった.

ADHD 初回診断後の年数の中央値 (最小値，最大値) は，被験者全体で 0.97 年 (0.0 年，10.9 年) であり，投与群間で同程度であった.

ベースライン Visit (Day 0) の CGI-S スコアの平均値 (標準偏差) は被験者全体で 5.0 (0.82) であり，投与群間で同程度であった.

ベースライン Visit (Day 0) の CPRS-R 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，被験者全体で 51.6 (16.69) であり，投与群間で同程度であった.

表 2.7.6.6.7-4　患者背景因子 (安全性解析対象集団)

		S-877489 (N=111)	Placebo (N=110)	Methylphenidate (N=111)	Total (N=332)
Age (years)	Mean (SD)	10.9 (2.87)	11.0 (2.82)	10.9 (2.63)	10.9 (2.77)
	Median	11.0	11.0	11.0	11.0
	Min, Max	6, 17	6, 17	6, 16	6, 17
Age Group					
6-12 years	n (%)	77 (69.4)	79 (71.8)	80 (72.1)	236 (71.1)
13-17 years	n (%)	34 (30.6)	31 (28.2)	31 (27.9)	96 (28.9)
Sex					
Male	n (%)	87 (78.4)	91 (82.7)	90 (81.1)	268 (80.7)
Female	n (%)	24 (21.6)	19 (17.3)	21 (18.9)	64 (19.3)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	n (%)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.8)	4 (1.2)
Not Hispanic or Latino	n (%)	109 (98.2)	110 (100.0)	109 (98.2)	328 (98.8)
Race					
White	n (%)	107 (96.4)	108 (98.2)	107 (96.4)	322 (97.0)
Black or African American	n (%)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)

		S-877489 (N=111)	Placebo (N=110)	Methylphenidate (N=111)	Total (N=332)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0
Asian	n (%)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0	0
Other	n (%)	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (3.6)	8 (2.4)
Height (cm)	Mean	148.74	147.97	147.86	148.19
	(SD)	(17.372)	(15.392)	(16.673)	(16.457)
	Median	148.00	146.25	146.50	146.55
	Min, Max	118.0, 184.0	115.0, 180.0	118.1, 192.0	115.0, 192.0
Weight (kg)	Mean	44.56	42.64	43.12	43.44
	(SD)	(17.379)	(13.905)	(14.938)	(15.455)
	Median	42.70	40.00	38.30	39.95
	Min, Max	22.7, 92.0	22.7, 79.0	22.7, 87.2	22.7, 92.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	19.33 (3.703)	18.97 (3.313)	19.10 (3.158)	19.14 (3.392)
	Median	18.55	18.01	18.62	18.40
	Min, Max	13.9, 29.7	13.9, 27.3	14.3, 29.8	13.9, 29.8
Baseline ADHD RS-IV Total Score[a]	Mean (SD)	41.0 (7.30)	41.2 (7.24)	40.4 (6.75)	40.9 (7.09)
	Median	41.0	42.0	40.0	41.0
	Min, Max	28, 54	28, 54	28, 54	28, 54
Baseline ADHD RS-IV Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score[a]	Mean (SD)	18.5 (6.21)	19.3 (5.13)	18.5 (5.48)	18.8 (5.62)
	Median	20.0	20.0	19.0	20.0
	Min, Max	1, 27	8, 27	1, 27	1, 27
Baseline ADHD RS-IV Inattention Subscale Score[a]	Mean (SD)	22.6 (3.41)	21.9 (3.72)	21.9 (3.49)	22.1 (3.55)
	Median	23.0	22.0	22.0	23.0
	Min, Max	13, 27	10, 27	14, 27	10, 27
Baseline CGI Severity Rating[a]	Mean (SD)	5.0 (0.80)	4.9 (0.83)	5.0 (0.82)	5.0 (0.82)
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0
	Min, Max	4, 7	3, 7	3, 7	3, 7
Baseline CPRS-R Total Score[b]	Mean (SD)	51.0 (16.36)	53.2 (15.71)	50.5 (17.94)	51.6 (16.69)
	Median	51.0	54.0	52.3	52.8
	Min, Max	5, 80	10, 80	3, 79	3, 80
ADHD Subtype[c]					
Predominantly Inattentive	n (%)	23 (20.7)	16 (14.5)	14 (12.7)	53 (16.0)
Predominantly Hyperactive-Impulsive	n (%)	2 (1.8)	7 (6.4)	1 (0.9)	10 (3.0)
Combined	n (%)	86 (77.5)	87 (79.1)	95 (86.4)	268 (81.0)
Time Since ADHD Diagnosis (years)[c]	Mean (SD)	2.44 (2.854)	2.15 (2.613)	2.16 (2.484)	2.25 (2.651)
	Median	1.29	0.90	0.76	0.97
	Min, Max	0.0, 10.9	0.0, 10.2	0.0, 9.0	0.0, 10.9

a The following 5 subjects had no Baseline ADHD RS-IV Total Score, ADHD RS-IV Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score, ADHD RS-IV Inattention Subscale Score, and CGI Severity Rating: Subjects 06-002, 16-003, and 24-010 in the S-877489 group; Subject 05-006 in the placebo group; and Subject 65-008 in the Methylphenidate group.

b The following 13 subjects had no Baseline CPRS-R Total Score: Subjects 16-003, 24-010, 42-002, 42-003, and 49-005 in the S-877489 group; Subjects 01-003, 12-013, 19-011, and 26-003 in the placebo group; and Subjects 12-015, 12-018, 19-016, and 39-003 in the Methylphenidate group.

c One subject in the Methylphenidate group (Subject 64-001) was not evaluated for ADHD subtype or for time since ADHD diagnosis.

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

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BMI = body mass index; CGI = clinical global impression; CPRS-R = Conners' Parent Rating Scale Revised Short Version; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 4]

(4)　有効性

(A)　主要評価項目 (ADHD RS-IV)

(a)　主要評価指標 (ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量)

ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.7-5 に，各評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアを図 2.7.6.6.7-2 に示す (主解析).

ベースライン Visit の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は投与群間で同程度であった.

最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，全ての投与群でベースラインから減少 (改善) した．ベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) はプラセボ群，S-877489 群及びメチルフェニデート群でそれぞれ −6.3 ± 10.02，−24.7 ± 10.15 及び −18.9 ± 12.92 であり，改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で大きかった.

二重盲検期の全ての評価時点 (Visit 1～7，Day 7～49) でも同様に，ADHD RS-IV 合計スコアの平均値はいずれの投与群でもベースラインから改善し，その改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で大きかった.

表 2.7.6.6.7-5　ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

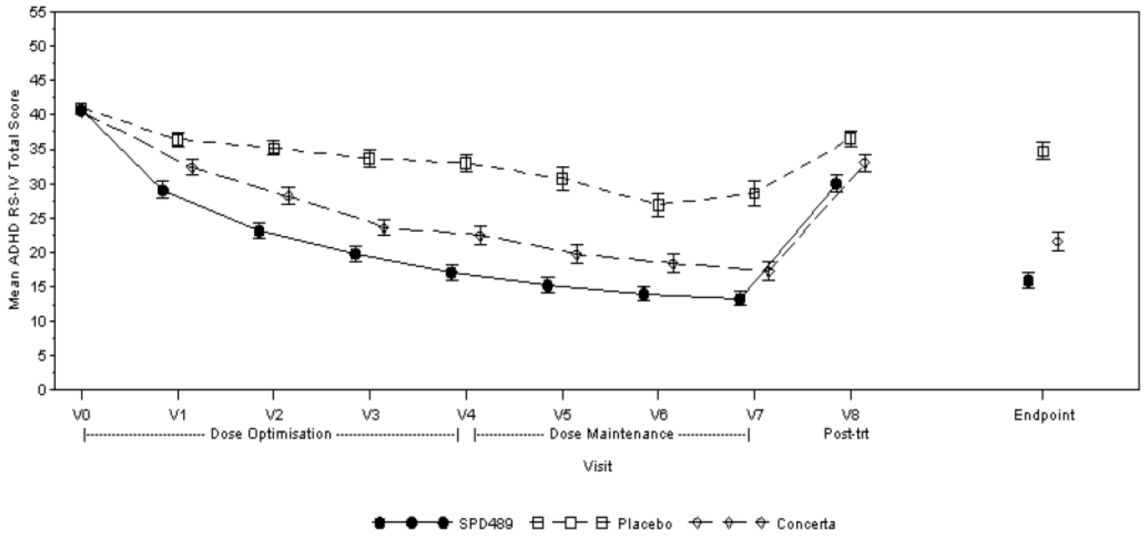
	S-877489 (N=104)		Placebo (N=106)		Methylphenidate (N=107)	
Visit	Actual value	Change from Baseline	Actual value	Change from Baseline	Actual value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)						
n	102	-	105	-	106	-
Mean	40.7		41.0		40.5	
SD	7.31		7.14		6.72	
Min, Max	28, 54		28, 54		28, 54	
95% CI	39.3, 42.2		39.6, 42.4		39.2, 41.8	
Visit 1 (Day 7)						
n	104	102	106	105	107	106
Mean	29.1	-11.6	36.4	-4.6	32.4	-8.2
SD	12.42	11.33	10.25	8.38	10.99	10.00
Min, Max	3, 51	-43, 9	6, 53	-36, 13	2, 53	-39, 12
95% CI	26.7, 31.5	-13.8, -9.4	34.5, 38.4	-6.2, -2.9	30.3, 34.5	-10.1, -6.3
Visit 2 (Day 14)						
n	97	96	101	101	103	102
Mean	23.2	-17.7	35.2	-5.9	28.3	-12.3
SD	11.20	10.72	10.49	9.13	12.08	11.31
Min, Max	4, 53	-43, 5	7, 54	-42, 13	1, 54	-45, 9
95% CI	20.9, 25.4	-19.8, -15.5	33.1, 37.2	-7.7, -4.1	25.9, 30.6	-14.5, -10.1
Visit 3 (Day 21)						
n	96	95	94	94	98	97
Mean	19.9	-20.8	33.7	-7.2	23.7	-16.7
SD	10.94	10.60	12.09	9.77	11.50	12.20
Min, Max	0, 53	-48, 4	2, 54	-34, 13	0, 54	-47, 4
95% CI	17.6, 22.1	-22.9, -18.6	31.2, 36.2	-9.2, -5.2	21.4, 26.0	-19.2, -14.3

	S-877489 (N=104)		Placebo (N=106)		Methylphenidate (N=107)	
Visit	Actual value	Change from Baseline	Actual value	Change from Baseline	Actual value	Change from Baseline
Visit 4 (Day 28)						
n	91	90	87	87	99	98
Mean	17.2	-23.2	33.0	-7.9	22.5	-17.8
SD	10.00	9.28	11.79	9.86	12.67	12.76
Min, Max	1, 53	-43, 3	3, 54	-35, 15	0, 54	-46, 7
95% CI	15.1, 19.2	-25.2, -21.3	30.4, 35.5	-10.0, -5.8	20.0, 25.1	-20.4, -15.3
Visit 5 (Day 35)						
n	85	84	62	62	88	87
Mean	15.3	-25.1	30.8	-10.1	19.8	-20.7
SD	10.10	9.99	13.13	11.02	12.36	12.62
Min, Max	0, 47	-46, 0	4, 54	-36, 6	0, 50	-49, 5
95% CI	13.1, 17.5	-27.2, -22.9	27.4, 34.1	-12.9, -7.3	17.2, 22.4	-23.4, -18.0
Visit 6 (Day 42)						
n	78	77	44	44	81	80
Mean	14.1	-26.0	27.0	-12.6	18.5	-22.1
SD	8.57	8.76	11.47	10.63	12.29	12.73
Min, Max	0, 34	-46, -7	4, 51	-34, 10	0, 47	-47, 6
95% CI	12.1, 16.0	-28.0, -24.0	23.5, 30.4	-15.8, -9.4	15.7, 21.2	-25.0, -19.3
Visit 7 (Day 49)						
n	77	76	43	43	73	72
Mean	13.4	-26.7	28.7	-12.0	17.3	-22.9
SD	8.93	9.76	12.12	10.95	11.44	11.74
Min, Max	0, 36	-49, -6	6, 51	-32, 7	0, 47	-50, 6
95% CI	11.3, 15.4	-28.9, -24.5	24.9, 32.4	-15.3, -8.6	14.7, 20.0	-25.7, -20.1
Endpoint						
n	100	98	104	104	104	103
Mean	16.0	-24.7	34.8	-6.3	21.7	-18.9
SD	10.44	10.15	11.89	10.02	13.30	12.92
Min, Max	0, 45	-46, 0	6, 54	-33, 14	0, 49	-50, 6
95% CI	13.9, 18.1	-26.7, -22.6	32.4, 37.1	-8.3, -4.4	19.1, 24.3	-21.4, -16.4
Visit 8						
n	92	91	91	91	94	93
Mean	30.1	-10.1	36.6	-4.3	33.0	-8.1
SD	11.72	9.42	10.84	8.63	12.44	11.62
Min, Max	6, 53	-44, 11	1, 54	-32, 14	2, 54	-45, 16
95% CI	27.6, 32.5	-12.0, -8.1	34.3, 38.8	-6.1, -2.5	30.5, 35.6	-10.4, -5.7

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 9]

図 2.7.6.6.7-2　各評価時点での ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準誤差) (FAS)



Note: Error bars extend one standard error of the mean above and below the mean.
Endpoint is the last on-treatment, post-Baseline visit of the Dose Optimisation or Dose Maintenance Period (Visits 1-7) with a non-missing assessment.
Post-trt = Post-treatment and reflects the 1-week interval between Visit 7 and Visit 8. Visit 7 was the last day of treatment and the interval between Visits 7 and 8 is defined as the post-treatment washout period.
A decrease from Baseline in the ADHD RS-IV Total Score indicates an improvement in ADHD symptomology.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SPD489 = S-877489; V = Visit.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Figure 3]

ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.6.7-6 に示す.

最終評価時点のベースラインからの変化量 (調整平均値) のプラセボ群との投与群間差は，S-877489 群で−18.6，メチルフェニデート群で−13.0 であり，いずれの投与群間差も統計学的に有意であった (いずれも P＜0.001). 効果サイズ (実薬群とプラセボ群の調整平均値の投与群間差を平均二乗誤差で除して算出) は，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった (S-877489 群：1.804，メチルフェニデート群：1.263). 二重盲検期の全ての評価時点でも同様に，S-877489 群及びメチルフェニデート群とプラセボ群とのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は, いずれも統計学的に有意であり, 効果サイズは，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

表 2.7.6.6.7-6　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果 (FAS)

Analysis	Visit	Comparison	LS Mean S-877489	LS Mean Placebo	LS Mean Methylphenidate	Difference in LS Mean Active – Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
ANCOVA[a]	Visit 1 (Day 7)	S-877489 vs Placebo	-11.2	-4.0	-7.9	-7.2 (-9.8, -4.5)	0.741	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-3.9 (-6.5, -1.3)	0.404	0.004
	Visit 2 (Day 14)	S-877489 vs Placebo	-17.2	-5.3	-11.9	-11.9 (-14.7, -9.0)	1.181	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-6.6 (-9.4, -3.8)	0.657	<0.001
	Visit 3 (Day 21)	S-877489 vs Placebo	-20.5	-7.1	-16.7	-13.4 (-16.2, -10.5)	1.345	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-9.6 (-12.4, -6.7)	0.962	<0.001
	Visit 4 (Day 28)	S-877489 vs Placebo	-22.5	-7.5	-17.4	-15.1 (-17.9, -12.2)	1.557	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-10.0 (-12.8, -7.1)	1.030	<0.001
	Visit 5 (Day 35)	S-877489 vs Placebo	-24.4	-9.3	-19.6	-15.1 (-18.6, -11.6)	1.439	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-10.3 (-13.7, -6.8)	0.979	<0.001
	Visit 6 (Day 42)	S-877489 vs Placebo	-26.1	-12.2	-21.3	-13.9 (-17.6, -10.1)	1.403	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-9.1 (-12.8, -5.4)	0.921	<0.001
	Visit 7 (Day 49)	S-877489 vs Placebo	-26.5	-11.3	-21.9	-15.3 (-19.1, -11.5)	1.544	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-10.7 (-14.5, -6.9)	1.080	<0.001
	Endpoint	S-877489 vs Placebo	-24.3	-5.7	-18.7	-18.6 (-21.5, -15.7)	1.804	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-13.0 (-15.9, -10.2)	1.263	<0.001
	Visit 8 (Day 56)	S-877489 vs Placebo	-9.8	-4.0	-7.7	-5.8 (-8.6, -3.0)	0.609	<0.001
		Methylphenidate vs Placebo				-3.7 (-6.5, -0.9)	0.387	0.009

a　LS Mean, Effect Size and P-Value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from Baseline, including treatment, country, and age groups as fixed effects and Baseline value as a covariate.
A negative difference in LS Mean (Active − Placebo) indicates a positive effect of the active treatment over the placebo.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 10]

治験完了例と中止例で層別した場合も，層別しない場合の結果と同様であった．

副次解析として，last observation carried forward (LOCF) を適用した時の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，主解析の結果と同様であった．二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で，S-877489 群及びメチルフェニデート群とプラセボ群とのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，いずれも統計学的に有意であった．効果サイズは，二重盲検期の全ての評価時点でメチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった．

(b)　年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコア

年齢区分別 (6～12 歳及び 13～17 歳) の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.7-7 に示す．

いずれの年齢区分でも，ベースライン Visit の ADHD RS-IV 合計スコアは投与群間で同程度であった．

いずれの年齢区分でも，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，全ての投与群でベースラインから減少 (改善) し，その改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で大きかった．最終評価時点での S-877489 群及びメチルフェニデート群とプラセボ群とのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，い

ずれの年齢区分でも統計学的に有意であった (6～12 歳:それぞれ P < 0.001 及び P < 0.001, 13～17 歳：それぞれ P < 0.001 及び P = 0.001).

二重盲検期の全ての評価時点で ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，いずれの投与群でもベースラインから減少 (改善) した．また，ベースラインからの改善の程度は，6～12 歳の年齢区分では，全ての評価時点でプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きく，13～17 歳の年齢区分では，プラセボ群及びメチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

S-877489 群のベースラインからの改善の程度を年齢区分間で比較した時，二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で，6～12 歳の年齢区分よりも 13～17 歳の年齢区分で数値が大きかった．一方，メチルフェニデート群では，二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で，13～17 歳の年齢区分よりも 6～12 歳の年齢区分で数値が大きかった.

表 2.7.6.6.7-7 年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	6-12 Years			13-17 Years		
Visit	S-877489 (N=74)	Placebo (N=76)	Methylphenidate (N=79)	S-877489 (N=30)	Placebo (N=30)	Methylphenidate (N=28)
Baseline (Day 0)						
n	72	75	78	30	30	28
Mean	40.9	41.5	41.2	40.4	39.7	38.5
SD	7.70	7.33	6.62	6.40	6.58	6.72
Min, Max	28, 54	28, 54	28, 54	28, 53	29, 50	28, 51
Visit 1 (Day 7)						
n	72	75	78	30	30	28
Mean Change	-11.5	-4.1	-8.9	-11.9	-5.7	-6.3
SD	11.31	8.08	10.12	11.57	9.13	9.58
Min, Max	-43, 8	-25, 13	-39, 12	-38, 9	-36, 7	-37, 9
Visit 2 (Day 14)						
n	67	71	75	29	30	27
Mean Change	-16.9	-5.8	-13.8	-19.3	-6.1	-8.1
SD	11.39	9.53	11.60	8.92	8.24	9.44
Min, Max	-43, 5	-42, 13	-45, 2	-40, -1	-28, 5	-31, 9
Visit 3 (Day 21)						
n	66	67	70	29	27	27
Mean Change	-19.5	-7.0	-18.5	-23.6	-7.8	-12.2
SD	10.91	9.95	12.69	9.43	9.47	9.61
Min, Max	-43, 4	-34, 13	-47, 4	-48, -5	-33, 6	-30, 4
Visit 4 (Day 28)						
n	62	61	71	28	26	27
Mean Change	-22.4	-7.7	-19.4	-25.0	-8.1	-13.7
SD	9.55	9.86	13.15	8.52	10.05	10.83
Min, Max	-43, 3	-35, 15	-46, 7	-43, -9	-32, 7	-38, 5
Visit 5 (Day 35)						
n	56	41	61	28	21	26
Mean Change	-23.9	-10.4	-22.6	-27.4	-9.6	-16.2
SD	10.60	11.23	12.22	8.33	10.84	12.67
Min, Max	-46, 0	-36, 6	-49, 1	-46, -13	-31, 6	-37, 5

	6-12 Years			13-17 Years		
Visit	S-877489 (N=74)	Placebo (N=76)	Methylphenidate (N=79)	S-877489 (N=30)	Placebo (N=30)	Methylphenidate (N=28)
Visit 6 (Day 42)						
n	51	30	57	26	14	23
Mean Change	-25.8	-12.2	-23.8	-26.5	-13.4	-18.1
SD	9.39	11.09	12.74	7.53	9.92	12.01
Min, Max	-46, -7	-34, 10	-47, 4	-43, -10	-31, 6	-35, 6
Visit 7 (Day 49)						
n	50	30	51	26	13	21
Mean Change	-25.9	-11.5	-25.7	-28.3	-13.1	-16.0
SD	10.21	10.88	10.93	8.81	11.48	10.95
Min, Max	-46, -6	-32, 4	-50, -4	-49, -11	-29, 7	-35, 6
Endpoint						
n	69	74	75	29	30	28
Mean Change	-23.5	-6.1	-20.6	-27.5	-6.9	-14.3
SD	10.76	10.10	13.25	8.01	9.95	10.89
Min, Max	-46, 0	-33, 14	-50, 4	-45, -11	-29, 7	-35, 6
Visit 8						
n	64	63	69	27	28	24
Mean Change	-9.8	-3.8	-7.8	-10.7	-5.6	-8.7
SD	7.79	8.31	12.05	12.62	9.34	10.50
Min, Max	-30, 11	-27, 14	-45, 16	-44, 5	-32, 7	-34, 7

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 11]

(c) 性別の ADHD RS-IV 合計スコア

性別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.7-8 に示す.

男児及び女児のいずれでもベースライン Visit の ADHD RS-IV 合計スコアは投与群間で同程度であった.

男児及び女児のいずれでも，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，全ての投与群でベースラインから減少 (改善) し，その改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で大きかった. 最終評価時点での S-877489 群及びメチルフェニデート群とプラセボ群とのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，男児及び女児のいずれでも統計学的に有意であった (男児：それぞれ $P < 0.001$ 及び $P < 0.001$，女児：それぞれ $P < 0.001$ 及び $P = 0.004$).

性別に関わらず, 二重盲検期の全ての評価時点で, ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，いずれの投与群でもベースラインから改善し，その改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きく，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

表 2.7.6.6.7-8 性別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	Males			Females		
Visit	S-877489 (N=81)	Placebo (N=88)	Methylphenidate (N=86)	S-877489 (N=23)	Placebo (N=18)	Methylphenidate (N=21)
Baseline (Day 0)						
n	79	87	85	23	18	21
Mean	41.3	41.1	40.7	38.7	40.6	39.6
SD	7.31	7.48	6.97	7.09	5.37	5.70
Min, Max	28, 54	28, 54	28, 54	28, 51	31, 51	29, 49
Visit 1 (Day 7)						
n	79	87	85	23	18	21
Mean Change	-12.4	-5.1	-8.6	-8.9	-1.9	-6.4
SD	11.75	8.83	10.25	9.49	5.14	8.88
Min, Max	-43, 9	-36, 13	-39, 12	-29, 5	-12, 7	-34, 5
Visit 2 (Day 14)						
n	74	85	82	22	16	20
Mean Change	-17.8	-6.5	-12.2	-17.1	-2.6	-12.7
SD	10.53	9.60	10.62	11.57	5.03	14.13
Min, Max	-40, 5	-42, 13	-45, 9	-43, 5	-13, 3	-43, 2
Visit 3 (Day 21)						
n	73	78	79	22	16	18
Mean Change	-20.4	-7.7	-16.9	-22.0	-4.7	-15.9
SD	10.39	9.81	11.81	11.44	9.51	14.10
Min, Max	-48, 4	-34, 13	-46, 4	-45, 2	-29, 10	-47, 4
Visit 4 (Day 28)						
n	68	71	80	22	16	18
Mean Change	-23.0	-8.5	-18.2	-24.0	-4.9	-16.2
SD	9.15	10.36	12.41	9.83	6.76	14.50
Min, Max	-43, 3	-35, 15	-46, 7	-43, -9	-17, 4	-44, 5
Visit 5 (Day 35)						
n	62	51	70	22	11	17
Mean Change	-25.4	-10.7	-21.1	-24.1	-7.5	-18.9
SD	10.09	10.87	11.68	9.87	11.84	16.25
Min, Max	-46, -2	-36, 6	-49, 4	-42, 0	-34, 5	-47, 5
Visit 6 (Day 42)						
n	57	37	63	20	7	17
Mean Change	-26.4	-13.2	-23.5	-25.0	-9.3	-16.9
SD	8.47	10.38	11.06	9.71	12.18	17.01
Min, Max	-46, -8	-34, 10	-47, 0	-43, -7	-27, 6	-47, 6
Visit 7 (Day 49)						
n	56	36	58	20	7	14
Mean Change	-27.2	-12.6	-23.6	-25.4	-8.6	-20.1
SD	9.56	10.83	10.89	10.43	11.79	14.90
Min, Max	-49, -6	-32, 4	-50, 0	-45, -9	-24, 7	-46, 6
Endpoint						
n	76	87	83	22	17	20
Mean Change	-24.7	-6.5	-19.4	-24.5	-5.5	-17.0
SD	10.17	10.31	12.16	10.34	8.56	15.90
Min, Max	-46, 0	-33, 14	-50, 1	-45, -9	-24, 7	-47, 6
Visit 8						
n	68	76	75	23	15	18
Mean Change	-9.7	-4.6	-9.1	-11.3	-3.1	-3.9
SD	9.09	9.19	11.39	10.44	4.93	11.97
Min, Max	-44, 11	-32, 14	-45, 11	-34, 5	-13, 7	-27, 16

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation. [出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 12]

(d) 人種別の ADHD RS-IV 合計スコア

FAS 317 例のうち，白人は 309 例，非白人は 8 例と非白人が少なかったため，白人の結果についてのみ示す.

白人では，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，全ての投与群でベースラインから減少 (改善) した．ベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は，プラセボ群，S-877489 群及びメチルフェニデート群でそれぞれ−6.3 ± 10.06，−24.8 ± 10.12 及び−19.0 ± 12.96 であり，改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きく，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった．また，二重盲検期の全ての評価時点で，ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，いずれの投与群でもベースラインから改善し，その改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きかった.

(e) 実施国別の ADHD RS-IV 合計スコア

本治験の被験者は 10 ヵ国で登録されたが，オランダの登録例は 1 例と少なかったため，オランダの結果は以下に示していない.

S-877489 群及びメチルフェニデート群では，2 例以上が登録された 9 ヵ国全てで，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアの平均値はベースラインから減少 (改善) した．プラセボ群では，最終評価時点で ADHD RS-IV 合計スコアの平均値がベースラインからわずかに増加したハンガリーを除き，9 ヵ国中 8 ヵ国でベースラインから改善した.

全ての投与群で最終評価時点にベースラインからの改善がみられた 8 ヵ国では，ベースラインからの改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きかった．また，8 ヵ国中 6 ヵ国 (ベルギー，フランス，ドイツ，英国，イタリア及びスウェーデン) で，ベースラインからの改善の程度はメチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きく，2 ヵ国 (ポーランド及びスペイン) で，S-877489 群よりもメチルフェニデート群で数値が大きかった．なお，最終評価時点のプラセボ群でベースラインからのわずかな増加がみられたハンガリーでは，最終評価時点のベースラインからの改善の程度はメチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

(B) 副次評価項目

(a) ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.7-9 に示す.

ベースライン Visit の ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値は，投与群間で同程度であった.

ADHD RS-IV 合計スコアと同様に，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値は，いずれの投与群でも二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点でベースラインから減少 (改善) し，その改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きく，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

表 2.7.6.6.7-9 ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Visit	S-877489 (N=104)	Placebo (N=106)	Methylphenidate (N=107)
Baseline (Day 0)			
n	102	105	106
Mean	18.3	19.2	18.7
SD	6.27	5.10	5.48
Min, Max	1, 27	8, 27	1, 27
Visit 1 (Day 7)			
n	102	105	106
Mean Change	-5.1	-2.0	-3.7
SD	5.89	4.94	5.32
Min, Max	-21, 9	-17, 10	-23, 8
Visit 2 (Day 14)			
n	96	101	102
Mean Change	-8.0	-2.8	-5.7
SD	5.87	4.98	6.19
Min, Max	-21, 5	-20, 7	-26, 7
Visit 3 (Day 21)			
n	95	94	97
Mean Change	-9.4	-3.4	-8.2
SD	5.61	5.11	6.77
Min, Max	-26, 3	-20, 8	-26, 7
Visit 4 (Day 28)			
n	90	87	98
Mean Change	-10.6	-3.8	-8.5
SD	5.23	5.40	6.93
Min, Max	-24, 3	-20, 8	-26, 6
Visit 5 (Day 35)			
n	84	62	87
Mean Change	-11.1	-5.0	-9.9
SD	5.64	6.22	6.92
Min, Max	-24, 3	-23, 6	-26, 5
Visit 6 (Day 42)			
n	77	44	80
Mean Change	-11.6	-6.2	-10.8
SD	5.47	6.02	6.80
Min, Max	-24, -1	-22, 5	-26, 4
Visit 7 (Day 49)			
n	76	43	72
Mean Change	-11.9	-5.8	-10.7
SD	5.48	6.16	6.44
Min, Max	-25, -1	-18, 6	-26, 2
Endpoint			
n	98	104	103
Mean Change	-11.2	-3.0	-8.7
SD	5.48	5.66	6.93
Min, Max	-25, -1	-18, 6	-26, 4
Visit 8			
n	91	91	93
Mean Change	-4.0	-2.3	-3.9
SD	5.05	5.29	6.65
Min, Max	-22, 7	-17, 6	-21, 11

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation. [出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 13]

S-877489 群及びメチルフェニデート群とプラセボ群とのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で統計学的に有意であった (それぞれ $P < 0.001$ 及び $P \leq 0.006$). 効果サイズは，全ての評価時点でメチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

(b) ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア

ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.7-10 に示す.

ベースライン Visit の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値は, 投与群間で同程度であった.

ADHD RS-IV 合計スコアと同様に，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値はいずれの投与群でも二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点でベースラインから減少 (改善) し，その改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きく，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

表 2.7.6.6.7-10　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Visit	S-877489 (N=104)	Placebo (N=106)	Methylphenidate (N=107)
Baseline (Day 0)			
n	102	105	106
Mean	22.4	21.8	21.8
SD	3.41	3.72	3.50
Min, Max	13, 27	10, 27	14, 27
Visit 1 (Day 7)			
n	101	105	106
Mean Change	-6.6	-2.6	-4.5
SD	6.39	4.40	5.74
Min, Max	-22, 9	-19, 6	-20, 5
Visit 2 (Day 14)			
n	96	101	102
Mean Change	-9.6	-3.1	-6.6
SD	6.18	5.08	6.12
Min, Max	-24, 6	-22, 6	-23, 4
Visit 3 (Day 21)			
n	95	94	97
Mean Change	-11.4	-3.8	-8.5
SD	6.25	5.47	6.78
Min, Max	-26, 3	-22, 8	-23, 4
Visit 4 (Day 28)			
n	90	87	98
Mean Change	-12.6	-4.0	-9.4
SD	5.66	5.67	6.67
Min, Max	-26, 1	-20, 8	-25, 5
Visit 5 (Day 35)			
n	84	62	86
Mean Change	-14.0	-5.2	-10.6
SD	6.24	5.75	6.60
Min, Max	-25, 0	-19, 5	-25, 2

Visit	S-877489 (N=104)	Placebo (N=106)	Methylphenidate (N=107)
Visit 6 (Day 42)			
n	77	44	78
Mean Change	-14.4	-6.5	-11.1
SD	5.40	5.61	6.93
Min, Max	-26, -3	-18, 5	-25, 4
Visit 7 (Day 49)			
n	76	43	72
Mean Change	-14.8	-6.2	-12.2
SD	6.15	5.72	6.40
Min, Max	-26, 0	-18, 2	-26, 4
Endpoint			
n	98	104	103
Mean Change	-13.5	-3.4	-10.3
SD	6.27	5.31	7.02
Min, Max	-25, 1	-18, 8	-26, 4
Visit 8			
n	91	91	92
Mean Change	-6.1	-2.1	-4.0
SD	5.62	4.71	5.96
Min, Max	-24, 5	-16, 8	-24, 6

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 14]

S-877489 群及びメチルフェニデート群とプラセボ群とのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で統計学的に有意であった (それぞれ $P < 0.001$ 及び $P \leq 0.008$). 効果サイズは，全ての評価時点でメチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

(c) CGI-S

CGI-S の要約及び解析結果を表 2.7.6.6.7-11 に示す.

ベースライン Visit で最も高頻度であった CGI-S カテゴリは，いずれの投与群でも「やや重度の疾患」であり，その割合は投与群間で同程度であった (S-877489 群 44.1%，プラセボ群 46.7%，メチルフェニデート群 52.8%，以降同順). 次いで頻度が高かったカテゴリは，「中等度の疾患」 (28.4%，28.6%，24.5%) 及び「重度の疾患」 (24.5%，19.0%，16.0%) であった.「軽度の疾患」 (0%，2.9%，0.9%) 及び「最も重度な疾患」 (2.9%，2.9%，5.7%) であった被験者の割合は低く,「正常」又は「精神疾患の境界線上」であった被験者はいなかった.

Visit 7 (Day 49) 及び最終評価時点の CGI-S カテゴリ分布は，S-877489 群とプラセボ群間及びメチルフェニデート群とプラセボ群間で統計学的に有意な差が認められた (それぞれ $P < 0.001$ 及び $P < 0.001$). Visit 7 (Day 49) 及び最終評価時点で「正常」,「精神疾患の境界線上」又は「軽度の疾患」であった被験者の割合はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で高く,「中等度の疾患」,「やや重度の疾患」,「重度の疾患」又は「最も重度な疾患」であった被験者の割合は，S-877489 群及びメチルフェニデート群よりもプラセ

ボ群で高かった.

表 2.7.6.6.7-11 CGI-S の要約及び解析結果 (FAS)

Visit CGI-S Category		S-877489 (N=104)	Placebo (N=106)	Methylphenidate (N=107)	P-value[a] S-877489 vs Placebo	P-value[a] Methylphenidate vs Placebo
Baseline (Day 0)						
n		102	105	106		
Normal, not at all ill	n (%)	0	0	0		
Borderline mentally ill	n (%)	0	0	0		
Mildly ill	n (%)	0	3 (2.9)	1 (0.9)		
Moderately ill	n (%)	29 (28.4)	30 (28.6)	26 (24.5)		
Markedly ill	n (%)	45 (44.1)	49 (46.7)	56 (52.8)		
Severely ill	n (%)	25 (24.5)	20 (19.0)	17 (16.0)		
Among the most extremely ill	n (%)	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (5.7)		
Visit 7 (Day 49)					<0.001	<0.001
n		77	42	72		
Normal, not at all ill	n (%)	21 (27.3)	2 (4.8)	12 (16.7)		
Borderline mentally ill	n (%)	21 (27.3)	7 (16.7)	25 (34.7)		
Mildly ill	n (%)	19 (24.7)	7 (16.7)	14 (19.4)		
Moderately ill	n (%)	14 (18.2)	11 (26.2)	16 (22.2)		
Markedly ill	n (%)	1 (1.3)	14 (33.3)	4 (5.6)		
Severely ill	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (1.4)		
Among the most extremely ill	n (%)	0	0	0		
Endpoint					<0.001	<0.001
n		90	90	86		
Normal, not at all ill	n (%)	21 (23.3)	2 (2.2)	11 (12.8)		
Borderline mentally ill	n (%)	24 (26.7)	7 (7.8)	28 (32.6)		
Mildly ill	n (%)	21 (23.3)	7 (7.8)	14 (16.3)		
Moderately ill	n (%)	15 (16.7)	25 (27.8)	21 (24.4)		
Markedly ill	n (%)	6 (6.7)	32 (35.6)	9 (10.5)		
Severely ill	n (%)	3 (3.3)	14 (15.6)	2 (2.3)		
Among the most extremely ill	n (%)	0	3 (3.3)	1 (1.2)		
Visit 8					0.053	0.169
n		92	90	93		
Normal, not at all ill	n (%)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)		
Borderline mentally ill	n (%)	3 (3.3)	4 (4.4)	7 (7.5)		
Mildly ill	n (%)	16 (17.4)	3 (3.3)	10 (10.8)		
Moderately ill	n (%)	29 (31.5)	30 (33.3)	29 (31.2)		
Markedly ill	n (%)	29 (31.5)	34 (37.8)	29 (31.2)		
Severely ill	n (%)	11 (12.0)	16 (17.8)	14 (15.1)		
Among the most extremely ill	n (%)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)		

a P-value is based on Cochran Mantel Haenszel test controlling for country and age group.
Note: Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.
CGI-S = clinical global impression of severity.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 15]

ベースライン Visit 及び最終評価時点での CGI-S のシフトテーブルを表 2.7.6.6.7-12 に示す.

ベースライン Visit 及び最終評価時点の CGI-S が評価された S-877489 群 89 例のうち，多くの被験者 (81 例) で最終評価時点での CGI-S の重症度カテゴリがベースラインから軽症

方向にシフト (改善) し，7 例では変化がなく，1 例で悪化した.

ベースライン Visit 及び最終評価時点での CGI-S が評価されたメチルフェニデート群 85 例のうち，多くの被験者 (70 例) が最終評価時点でベースラインから改善し，15 例では変化がなく，悪化した被験者はいなかった.

ベースライン Visit 及び最終評価時点での CGI-S が評価されたプラセボ群 90 例のうち，半数以上の被験者 (50 例) が最終評価時点でベースラインから変化がなく，30 例が改善し，10 例が悪化した.

表 2.7.6.6.7-12 CGI-S のシフトテーブル (FAS)

		Endpoint[a]								
Treatment Group	Baseline	NA	Normal, not at all ill	Borderline mentally ill	Mildly ill	Moderately ill	Markedly ill	Severely ill	Among the most extremely ill subjects	Total
S-877489 (N=104)	NA	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)
	Normal, not at all ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Borderline mentally ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Mildly ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Moderately ill	2 (1.9%)	5 (4.8%)	8 (7.7%)	10 (9.6%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	29 (27.9%)
	Markedly ill	8 (7.7%)	9 (8.7%)	11 (10.6%)	8 (7.7%)	8 (7.7%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	45 (43.3%)
	Severely ill	2 (1.9%)	7 (6.7%)	5 (4.8%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	25 (24.0%)
	Among the most extremely ill subjects	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)
	Total	14 (13.5%)	21 (20.2%)	24 (23.1%)	21 (20.2%)	15 (14.4%)	6 (5.8%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	104 (100.0%)
Placebo (N=106)	NA	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	Normal, not at all ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Borderline mentally ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Mildly ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)
	Moderately ill	6 (5.7%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	14 (13.2%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	30 (28.3%)
	Markedly ill	6 (5.7%)	1 (0.9%)	5 (4.7%)	3 (2.8%)	8 (7.5%)	24 (22.6%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	49 (46.2%)
	Severely ill	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	10 (9.4%)	2 (1.9%)	20 (18.9%)
	Among the most extremely ill subjects	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)

		Endpoint[a]								
Treatment Group	Baseline	NA	Normal, not at all ill	Borderline mentally ill	Mildly ill	Moderately ill	Markedly ill	Severely ill	Among the most extremely ill subjects	Total
	Total	16 (15.1%)	2 (1.9%)	7 (6.6%)	7 (6.6%)	25 (23.6%)	32 (30.2%)	14 (13.2%)	3 (2.8%)	106 (100.0%)
Methylphenidate (N=107)	NA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	Normal, not at all ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Borderline mentally ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Mildly ill	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	Moderately ill	7 (6.5%)	2 (1.9%)	7 (6.5%)	6 (5.6%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	26 (24.3%)
	Markedly ill	7 (6.5%)	8 (7.5%)	14 (13.1%)	4 (3.7%)	15 (14.0%)	8 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	56 (52.3%)
	Severely ill	4 (3.7%)	1 (0.9%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	17 (15.9%)
	Among the most extremely ill subjects	3 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	6 (5.6%)
	Total	21 (19.6%)	11 (10.3%)	28 (26.2%)	14 (13.1%)	21 (19.6%)	9 (8.4%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	107 (100.0%)

a Endpoint is the last on-treatment, post-Baseline visit of the Dose Optimisation or Dose Maintenance Period (Visits 1-7) with a nonmissing CGI-S assessment.

The NA row and column include subjects who do not have either a Baseline or an Endpoint value.

CGI-S = clinical global impression of severity.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 2.2.1.2]

(d) CGI-I

各評価時点での CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.7-13 及び図 2.7.6.6.7-3 に示す.

改善度が「著明改善」及び「中等度改善」を改善，「軽度改善」，「不変」，「やや悪化」，「悪化」及び「重篤に悪化」を改善なしとした.

最終評価時点の CGI-I 改善率は，S-877489 群，プラセボ群及びメチルフェニデート群でそれぞれ 78.0%，14.4%及び 60.6%であった．S-877489 群では二重盲検期の全ての評価時点 (Visit 1～7) 及び最終評価時点で，プラセボ群よりも統計学的に有意に高く (P＜0.001)，メチルフェニデート群では Visit 2～7 及び最終評価時点でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった (P＜0.001)．年齢区分別 (6～12 歳，13～17 歳) 及び性別 (男児，女児) で層別した場合も層別しない場合と同様の結果であり，CGI-I 改善率は，二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で，プラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で高かった.

表 2.7.6.6.7-13 CGI-I 改善率 (FAS)

Visit	CGI-I		S-877489 (N=104)	Placebo (N=106)	Methylphenidate (N=107)
Visit 1 (Day 7)	n		104	106	107
	Improvement[a]	n (%)	40 (38.5)	12 (11.3)	18 (16.8)
	No Improvement	n (%)	64 (61.5)	94 (88.7)	89 (83.2)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		27.1 (16.0, 38.3)		5.5 (-3.8, 14.8)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		0.242
Visit 2 (Day 14)	n		97	101	104
	Improvement[a]	n (%)	49 (50.5)	12 (11.9)	43 (41.3)
	No Improvement	n (%)	48 (49.5)	89 (88.1)	61 (58.7)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		38.6 (26.9, 50.4)		29.5 (18.1, 40.8)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		<0.001
Visit 3 (Day 21)	n		95	94	98
	Improvement[a]	n (%)	65 (68.4)	20 (21.3)	53 (54.1)
	No Improvement	n (%)	30 (31.6)	74 (78.7)	45 (45.9)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		47.1 (34.7, 59.6)		32.8 (19.9, 45.7)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		<0.001
Visit 4 (Day 28)	n		91	87	99
	Improvement[a]	n (%)	74 (81.3)	18 (20.7)	63 (63.6)
	No Improvement	n (%)	17 (18.7)	69 (79.3)	36 (36.4)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		60.6 (48.9, 72.3)		42.9 (30.2, 55.7)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		<0.001
Visit 5 (Day 35)	n		85	62	88
	Improvement[a]	n (%)	70 (82.4)	17 (27.4)	61 (69.3)
	No Improvement	n (%)	15 (17.6)	45 (72.6)	27 (30.7)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		54.9 (41.2, 68.7)		41.9 (27.2, 56.6)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		<0.001
Visit 6 (Day 42)	n		78	43	81
	Improvement[a]	n (%)	72 (92.3)	14 (32.6)	63 (77.8)
	No Improvement	n (%)	6 (7.7)	29 (67.4)	18 (22.2)
	Difference in Improvement vs Placebo (95%CI)		59.7 (44.5, 75.0)		45.2 (28.5, 61.9)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		<0.001
Visit 7 (Day 49)	n		77	42	72
	Improvement[a]	n (%)	68 (88.3)	14 (33.3)	56 (77.8)
	No Improvement	n (%)	9 (11.7)	28 (66.7)	16 (22.2)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		55.0 (39.0, 70.9)		44.4 (27.3, 61.6)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		<0.001
Endpoint	n		100	104	104
	Improvement[a]	n (%)	78 (78.0)	15 (14.4)	63 (60.6)
	No Improvement	n (%)	22 (22.0)	89 (85.6)	41 (39.4)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		63.6 (53.0, 74.1)		46.2 (34.6, 57.7)
	Comparison to Placebo P-value[b]		<0.001		<0.001

Visit	CGI-I		S-877489 (N=104)	Placebo (N=106)	Methylphenidate (N=107)
Visit 8	n		90	87	92
	Improvement[a]	n (%)	16 (17.8)	5 (5.7)	22 (23.9)
	No Improvement	n (%)	74 (82.2)	82 (94.3)	70 (76.1)
	Difference in Improvement vs Placebo (95% CI)		12.0 (2.7, 21.3)		18.2 (8.2, 28.2)
	Comparison to Placebo P-value[b]		0.003		<0.001

a Improvement includes CGI-I categories “very much improved” and “much improved”. No Improvement includes all other categories.

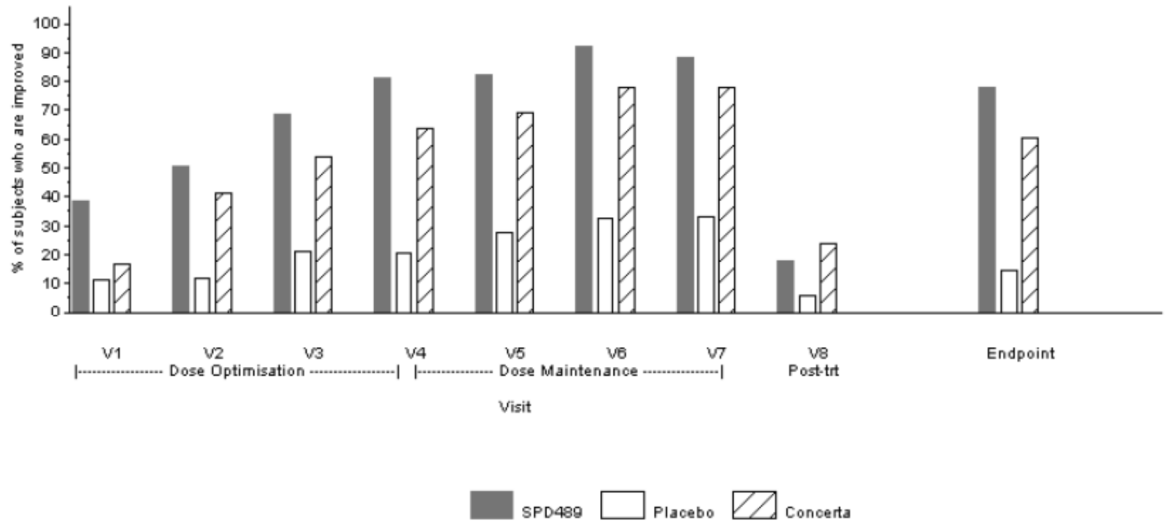
b P-value is based on Cochran Mantel Haenszel test controlling for country and age group.

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

CGI-I = clinical global impression of improvement; CI = confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 16]

図 2.7.6.6.7-3 各評価時点での CGI-I 改善率 (FAS)



Improved includes CGI-I categories 'very much improved' and 'much improved'.
Endpoint is the last on-treatment, post-Baseline visit of the Dose Optimisation or Dose Maintenance Period (Visits 1-7) with a non-missing assessment.

Post-trt = Post-treatment and reflects the 1-week interval between Visit 7 and Visit 8. Visit 7 was the last day of treatment and the interval between Visits 7 and 8 is defined as the post-treatment washout period.

CGI-I = clinical global impression of improvement; SPD489 = S-877489; V= Visit.

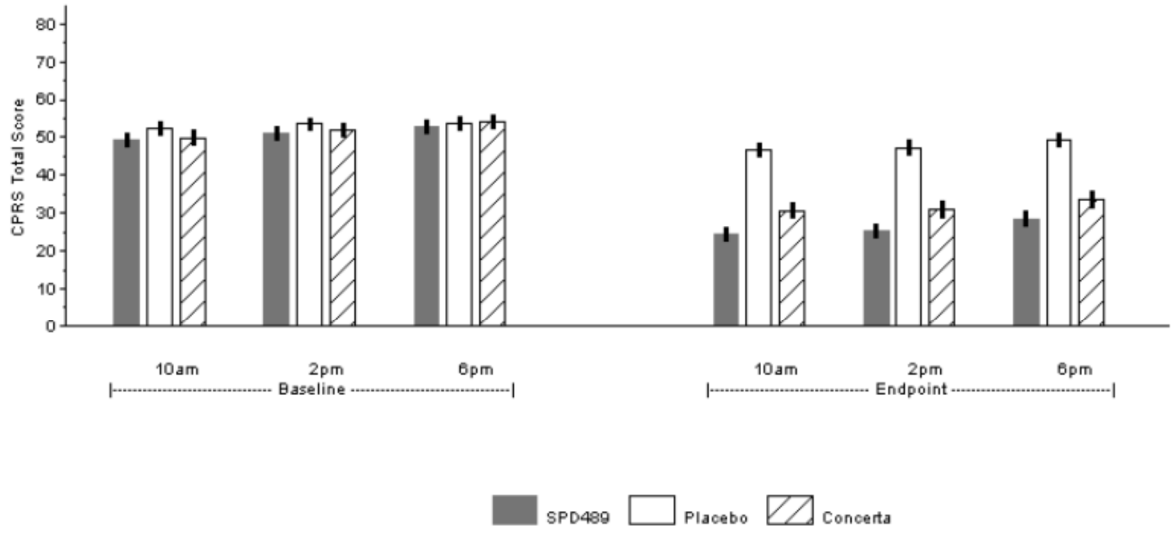
[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Figure 7]

(e) CPRS-R

ベースライン Visit 及び最終評価時点での CPRS-R 合計スコアを図 2.7.6.6.7-4 に示す.

CPRS-R 合計スコアの平均値は，ベースライン Visit のいずれの評価時間 (午前 10 時，午後 2 時，午後 6 時) でも投与群間で同程度であった．また，最終評価時点の全ての評価時間でプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で小さく，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が小さかった.

図 2.7.6.6.7-4　ベースライン及び最終評価時点での CPRS-R 合計スコア (平均値 ± 標準誤差)
(FAS)



Endpoint is the last on-treatment, post-Baseline visit of the Dose Optimisation or Dose Maintenance Period (Visits 1-7) with a valid CPRS Score.
Note: Error bars extend one standard error of the mean above and below the mean.
CPRS = Conners' Parent Rating Scale; SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Figure 9]

CPRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.7-14 に示す.

CPRS-R 合計スコアの平均値は，いずれの投与群でも，二重盲検期の全ての評価時点でベースラインから減少 (改善) し, 各評価時点のベースラインからの改善の程度はプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きく，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった.

また，S-877489 群とプラセボ群間の差は，S-877489 群とメチルフェニデート群間の差よりも数値が大きかった.

表 2.7.6.6.7-14　CPRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

	S-877489 (N=104)		Placebo (N=106)		Methylphenidate (N=107)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline (Day 0)						
n	100		102		103	
Mean	50.9		53.0		51.4	
SD	16.40		15.70		17.48	
Min, Max	5, 80		10, 80		3, 79	
Visit 4 (Day 28)						
n	86	85	76	73	90	87
Mean	26.3	-24.3	44.8	-8.0	32.0	-18.6
SD	16.46	17.41	17.74	16.05	18.12	20.59
Min, Max	0, 78	-60, 4	4, 81	-44, 33	0, 79	-66, 30

	S-877489 (N=104)		Placebo (N=106)		Methylphenidate (N=107)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Visit 7 (Day 49)						
n	76	75	42	40	71	69
Mean	22.4	-27.2	40.9	-10.9	27.7	-23.7
SD	15.47	17.47	18.14	13.36	17.41	19.76
Min, Max	0, 67	-68, 9	5, 78	-42, 11	0, 81	-63, 32
Endpoint						
n	99	96	104	100	103	99
Mean	26.2	-24.9	47.8	-5.0	31.7	-19.1
SD	18.38	17.76	18.08	13.33	19.54	20.48
Min, Max	0, 76	-71, 9	5, 81	-42, 33	0, 81	-63, 32

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 20]

ベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，S-877489 群とプラセボ群間では二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で，メチルフェニデート群とプラセボ群間では Visit 2～7 (Day 14～49) 及び最終評価時点で統計学的に有意であった (それぞれ $P < 0.001$，$P \leq 0.011$)．効果サイズは，全ての評価時点で，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった．

全ての投与群の CPRS-R 合計スコアの平均値は，全ての評価時点のいずれの評価時間でもベースラインから改善し，その改善の程度は，プラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で数値が大きかった．また，ベースラインからの改善の程度は，Visit 5 の午前 10 時の評価では S-877489 群よりもメチルフェニデート群で数値が大きかったが，その他の評価時点ではメチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった．

S-877489 群とプラセボ群のベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，Visit 1 の午前 10 時の評価では有意ではなかった ($P = 0.062$) が，午後 2 時及び午後 6 時の評価では有意であり ($P < 0.001$)，その後の二重盲検期の評価時点 (Visit 2～7) 及び最終評価時点の全ての評価時間で有意であった．メチルフェニデート群とプラセボ群の投与群間差は Visit 1 の全ての評価時間で有意ではなかったが，Visit 2 以降の二重盲検期の評価時点及び最終評価時点の全ての評価時間で有意であった ($P \leq 0.020$)．

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.6.7-15 に示す．

投与期間の平均値 (標準偏差) は，被験者全体で 5.75 週 (1.862 週) であった．投与群別の投与期間は，S-877489 群 111 例及びメチルフェニデート群 111 例のうち半数以上の被験者で，43～49 日 (それぞれ 54.1%及び 46.8%) 又は 50～56 日 (それぞれ 19.8%及び 22.5%)，プラセボ群 110 例のうち半数以上の被験者で，22～28 日 (20 例，18.2%)，29～35 日 (24 例，21.8%) 又は 43～49 日 (32 例，29.1%) であった．

年齢区分別 (6～12 歳，13～17 歳) で層別した場合の投与期間も同様の結果であった.

表 2.7.6.6.7-15 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

		S-877489 (N=111)	Placebo (N=110)	Methylphenidate (N=111)	Total (N=332)
Length of Exposure (Weeks)					
n		111	110	111	332
Mean		6.05	5.07	6.13	5.75
SD		1.872	1.843	1.694	1.862
Min, Max		0.1, 7.9	0.6, 8.3	0.1, 8.6	0.1, 8.6
Length of Exposure Category (Days)		111	110	111	332
1-7	n (%)	5 (4.5)	3 (2.7)	3 (2.7)	11 (3.3)
8-14	n (%)	4 (3.6)	8 (7.3)	3 (2.7)	15 (4.5)
15-21	n (%)	3 (2.7)	4 (3.6)	2 (1.8)	9 (2.7)
22-28	n (%)	6 (5.4)	20 (18.2)	7 (6.3)	33 (9.9)
29-35	n (%)	8 (7.2)	24 (21.8)	10 (9.0)	42 (12.7)
36-42	n (%)	3 (2.7)	10 (9.1)	8 (7.2)	21 (6.3)
43-49	n (%)	60 (54.1)	32 (29.1)	52 (46.8)	144 (43.4)
50-56	n (%)	22 (19.8)	8 (7.3)	25 (22.5)	55 (16.6)
57-63	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.6)
>63	n (%)	0	0	0	0
Total Days Exposed					
Number of Days		4697	3904	4765	13366
Total Years Exposed					
Number of Years		12.9	10.7	13.0	36.6

Note: Length of Exposure = last dose date − first dose date + 1.
Note: Total number of days exposed is the total number of days over all subjects.
Note: Total number of years exposed is the total number of years over all subjects.
Note: Percentages are based on the number of subjects in Safety Population in each group.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 29]

S-877489 群及びメチルフェニデート群の治験完了例 154 例 (それぞれ 80 例及び 74 例) のうち，半数以上の被験者が至適用量で 5 週間以上投与された.

S-877489 群の治験完了例の用量維持期間は，至適用量が 30 mg の被験者では，5 週間が 1 例，6 週間が 0 例，7 週間が 15 例，50 mg の被験者では，5 週間が 11 例，6 週間が 13 例，7 週間が 0 例，70 mg の被験者では，5 週間が 25 例，6 及び 7 週間が 0 例であった.

メチルフェニデート群の治験完了例の用量維持期間は，至適用量が 18 mg の被験者では，5 週間が 3 例，6 週間が 0 例，7 週間が 7 例，36 mg の被験者では，5 週間が 4 例，6 週間が 8 例，7 週間が 0 例，54 mg の被験者では，5 週間が 36 例，6 及び 7 週間が 0 例であった.

(B) 有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.7-16 に示す.

安全性解析対象集団 332 例のうち，各投与群の半数以上の被験者で治験期間中に TEAE が発現した (S-877489 群 72.1%, プラセボ群 57.3%, メチルフェニデート群 64.9%). 重篤な TEAE の発現率は投与群間で同程度であった (S-877489 群 2.7%，プラセボ群 2.7%，メチルフェニ

デート群 1.8%). 副作用 (治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した TEAE) の発現率は, プラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で高かった (S-877489 群 47.7%, プラセボ群 21.8%, メチルフェニデート群 44.1%). 投与中止に至った TEAE の発現率は, いずれの投与群でも 5.0%未満であった. 半数以上の TEAE は軽度又は中等度であった. 死亡例はいずれの投与群でも認められなかった.

表 2.7.6.6.7-16　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	S-877489 (N=111)		Placebo (N=110)		Methylphenidate (N=111)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Total TEAEs	80 (72.1)	294	63 (57.3)	158	72 (64.9)	239
Severe TEAEs	7 (6.3)	13	3 (2.7)	6	2 (1.8)	2
Serious TEAEs	3 (2.7)	3	3 (2.7)	3	2 (1.8)	2
Related TEAEs	53 (47.7)	162	24 (21.8)	44	49 (44.1)	107
TEAEs Leading to Discontinuation of Investigational Product	5 (4.5)	9	4 (3.6)	7	2 (1.8)	3
TEAEs Resulting in Death	0	0	0	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each treatment group.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 30]

(C)　有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.7-17 に示す.

S-877489 群で 5.0%超に発現した TEAE は, 食欲減退 (25.2%), 頭痛 (14.4%), 不眠症 (14.4%), 体重減少 (13.5%), 悪心 (10.8%), 食欲不振 (10.8%), 上腹部痛 (7.2%), 鼻咽頭炎 (7.2%), 腹痛 (5.4%) 及び睡眠障害 (5.4%) であった. これらの TEAE はアンフェタミン使用時によく認められる有害事象プロファイルを概ね反映していた.

プラセボ群で 5.0%超に発現した TEAE は, 頭痛 (20.0%), 鼻咽頭炎 (7.3%), 腹痛 (5.5%) 及び上腹部痛 (5.5%) であった.

メチルフェニデート群で 5.0%超に発現した TEAE は, 頭痛 (19.8%), 食欲減退 (15.3%), 鼻咽頭炎 (12.6%), 上腹部痛 (8.1%), 不眠症 (8.1%), 悪心 (7.2%), 咳嗽 (7.2%), 初期不眠症 (6.3%) 及び食欲不振 (5.4%) であった.

副作用の発現率は, S-877489 群及びメチルフェニデート群で同程度であり (それぞれ 47.7%及び 44.1%), プラセボ群 (21.8%) よりも高かった.

10.0%超に発現した副作用は, S-877489 群で食欲減退 (25.2%), 体重減少 (12.6%) 及び不眠症 (10.8%), メチルフェニデート群で食欲減退 (15.3%) であり, S-877489 群及びメチルフェニデート群のいずれでも, 最も発現率の高かった副作用は食欲減退であった. プラセボ群で 10%超に発現した副作用はなく, 最も発現率の高かった副作用は頭痛 (7.3%) であった.

精神障害に関連する TEAE の発現率は, S-877489 群及びメチルフェニデート群で同程度であり (それぞれ 25.2%及び 23.4%), プラセボ群では 11.8%であった. 精神障害に関連する TEAE のうち, 不眠症及び睡眠障害の発現率は S-877489 群でメチルフェニデート群及びプラセボ群

よりも高く [不眠症で S-877489 群 14.4%，メチルフェニデート群 8.1%，プラセボ群 0% (以降同順)，睡眠障害で 5.4%，1.8%，0.9%]，攻撃性は S-877489 群及びメチルフェニデート群でプラセボ群よりも高く (3.6%，2.7%，0.9%)，初期不眠症はメチルフェニデート群で S-877489 群及びプラセボ群よりも高く (2.7%, 6.3%, 0.9%), チックはいずれの投与群でも同程度 (1.8%, 2.7%，1.8%) であった.

自殺念慮，自殺行動又は精神病に関連した TEAE は，治験期間中に認められなかった.

表 2.7.6.6.7-17　いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 (N=111) n (%)	m	Placebo (N=110) n (%)	m	Methylphenidate (N=111) n (%)	m
胃腸障害						
腹痛	6 (5.4)	6	6 (5.5)	10	4 (3.6)	4
上腹部痛	8 (7.2)	15	6 (5.5)	9	9 (8.1)	10
下痢	5 (4.5)	8	3 (2.7)	3	2 (1.8)	2
悪心	12 (10.8)	14	3 (2.7)	4	8 (7.2)	8
嘔吐	4 (3.6)	5	1 (0.9)	1	4 (3.6)	4
全身障害および投与局所様態						
疲労	5 (4.5)	5	3 (2.7)	3	1 (0.9)	1
易刺激性	4 (3.6)	6	0	0	4 (3.6)	5
発熱	3 (2.7)	3	0	0	5 (4.5)	5
感染症および寄生虫症						
胃腸炎	4 (3.6)	4	1 (0.9)	1	3 (2.7)	3
インフルエンザ	0	0	0	0	3 (2.7)	3
鼻咽頭炎	8 (7.2)	9	8 (7.3)	9	14 (12.6)	14
上気道感染	3 (2.7)	3	2 (1.8)	2	1 (0.9)	1
傷害、中毒および処置合併症						
関節捻挫	0	0	1 (0.9)	1	4 (3.6)	4
誤薬投与	4 (3.6)	4	1 (0.9)	1	2 (1.8)	2
臨床検査						
心電図ＱＴ延長	3 (2.7)	7	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1
体重減少	15 (13.5)	15	0	0	5 (4.5)	5
代謝および栄養障害						
食欲不振	12 (10.8)	13	2 (1.8)	2	6 (5.4)	8
食欲減退	28 (25.2)	31	3 (2.7)	3	17 (15.3)	21
神経系障害						
浮動性めまい	4 (3.6)	4	1 (0.9)	1	2 (1.8)	2
頭痛	16 (14.4)	21	22 (20.0)	27	22 (19.8)	30
片頭痛	3 (2.7)	4	0	0	1 (0.9)	1
精神障害						
攻撃性	4 (3.6)	4	1 (0.9)	1	3 (2.7)	3
初期不眠症	3 (2.7)	3	1 (0.9)	1	7 (6.3)	7
不眠症	16 (14.4)	16	0	0	9 (8.1)	9
睡眠障害	6 (5.4)	6	1 (0.9)	1	2 (1.8)	2
チック	2 (1.8)	2	2 (1.8)	2	3 (2.7)	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (2.7)	3	0	0	8 (7.2)	8
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	1 (0.9)	1	3 (2.7)	4	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population in each treatment group.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event.　[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 31]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった.

その他の重篤な TEAE を表 2.7.6.6.7-18 に，重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6.7-19 に示す.

重篤な TEAE は 8 例 [S-877489 群 3 例 (2.7%)，プラセボ群 3 例 (2.7%)，メチルフェニデート群 2 例 (1.8%)] に各 1 件発現し，メチルフェニデート群に発現した過量投与 1 件は副作用であった.

新たに発現した意識消失，失神又は発作は治験依頼者により重要な事象と位置づけられ，重篤な有害事象として報告された．失神が 2 件 (S-877489 群 1 例，メチルフェニデート群 1 例) ，意識消失が 1 件 (プラセボ群 1 例) 報告され，発作は報告されなかった．意識消失 1 件及び失神 2 件はいずれも治験薬と関連なしと判断された.

重篤な TEAE は全て回復し，投与中止に至った重篤な TEAE はなかった.

表 2.7.6.6.7-18　重篤な TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 (N=111) n (%)	m	Placebo (N=110) n (%)	m	Methylphenidate (N=111) n (%)	m
Any Serious Adverse Events	3 (2.7)	3	3 (2.7)	3	2 (1.8)	2
胃腸障害	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
虫垂炎	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1
鎖骨骨折	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
過量投与	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
神経系障害	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)	1
意識消失	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
失神	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
血管障害	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
血腫	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population in each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 3.2.3]

表 2.7.6.6.7-19 重篤な TEAE 発現症例の一覧

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の 処置/ 転帰
S-877489	[redacted]	女/ 11/ 白人/ 49	失神 (SYNCOPE)	50	42/ 0	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			体重減少 (WEIGHT LOSS)	30	6/ -	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復
			頭痛 (HEAD ACHE)	50	10/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			片頭痛 (MIGRAINE HEAD ACHE)	50	36/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			排尿異常 (URINATION IN BED DURING SLEEP)	50	48/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
	[redacted]	女/ 12/ 白人/ 49	胃食道逆流性疾患 (GASTROOESOPHAGEALER REFLUX)	30	1/ 3	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			便秘 (OBSTIPATION)[e]	-	-7/ 3	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			気管炎 (LARYNGO-TRACHEITIS)[e]	-	-4/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			気管支炎 (BRONCHITIS)[e]	-	0/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			ヘリコバクター感染 (HELICOBACTER PYLORI INFECTION)	30	8/ 13	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			胃腸炎 (GASTRO ENTERITIS)	30	17/ 13	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
	[redacted]	男/ 8/ 白人/ 49	虫垂炎 (APPENDICITIS)	30	1/ 21	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の 処置/ 転帰
プラセボ	[redacted]	男/ 16/ 白人/ 8	意識消失 (LOSS OF CONSCIOUSNESS)	-	8/ 0	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
			頭痛 (HEADACHE)[e]	-	0/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			激越 (AGITATION)	-	1/ -	高度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
			不安 (ANXIETY)	-	1/ -	高度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
			疲労 (FATIGUE)	-	1/ -	高度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
			神経過敏 (NERVOUSNESS)	-	1/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
			多汗症 (EXCESSIVE SWEATING)	-	8/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			血圧上昇 (INCREASED BLOOD PRESSURE)	-	8/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			動悸 (PALPITATION)	-	8/ 0	高度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			振戦 (SHAKING)	-	8/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			頻脈 (TACHYCARDIA)	-	8/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
	[redacted]	男/ 10/ 白人/ 27	血腫 (UNDERBELLY HAEMATOMA)	-	5/ 1	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			発熱 (FEVER OF UNKNOWN ORIGIN)[e]	-	-1/ 4	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			下痢 (DIARRHEA)	-	1/ 2	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
	[redacted]	男/ 12/ 白人/ 49	鎖骨骨折 (FRACTURE CLAVICLE RIGHT)	-	14/ 7	高度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の 処置/ 転帰
メチルフェニデート	[redacted]	男/ 11/ 白人/ 52	過量投与 (OVERDOSE)	54	32/ 0	軽度/ 重篤/ 関連あり	なし/ 回復
			腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	18	6/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
			初期不眠症 (INSOMNIA EARLY)	54	32/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
	[redacted]	女/ 15/ 白人/ 49	失神 (FAINTED)	54	40/ 0	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			浮動性めまい (DIZZIENESS)	54	28/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			頭痛 (HEADACHE)	54	40/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	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 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 集計期間外に発現した事象.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 39，Section 14.3.3，Listing 5]

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.6.7-20 に，一覧を表 2.7.6.6.7-21 に示す.

投与中止に至った TEAE は，11 例に 19 件発現した (S-877489 群 5 例，プラセボ群 4 例，メチルフェニデート群 2 例). 投与群別では，S-877489 群で，嘔吐及び食欲不振 (各 2 例)，並びに食欲減退，狭心症，頻脈，体重減少及び不眠症 (各 1 例) [このうち，食欲減退及び体重減少，食欲不振 (1 件)，狭心症，頻脈及び不眠症はそれぞれ同一症例]，プラセボ群で，上腹部痛，頭痛，激越，衝動行為，落ち着きのなさ，チック及び蕁麻疹 (各 1 例) [このうち，上腹部痛, 頭痛及び落ち着きのなさ, 激越及び衝動行為はそれぞれ同一症例], メチルフェニデート群で，食欲減退，易刺激性及び不眠症 (各 1 例) [このうち，食欲減退及び易刺激性は同一症例] であった.

19 件の投与中止に至った TEAE のうち 17 件が副作用であり，14 件が回復した.

表 2.7.6.6.7-20 投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 (N=111) n (%)	m	Placebo (N=110) n (%)	m	Methylphenidate (N=111) n (%)	m
Any TEAEs Leading to Discontinuation of Study Medication	5 (4.5)	9	4 (3.6)	7	2 (1.8)	3
心臓障害	1 (0.9)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
狭心症	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
頻脈	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃腸障害	2 (1.8)	2	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
上腹部痛	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
嘔吐	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
易刺激性	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
臨床検査	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
体重減少	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	3 (2.7)	3	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
食欲不振	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
食欲減退	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
神経系障害	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
頭痛	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
精神障害	1 (0.9)	1	3 (2.7)	4	1 (0.9)	1
激越	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
衝動行為	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
不眠症	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
チック	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0
蕁麻疹	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population in each treatment group.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
Note: Summary includes Treatment-Emergent Adverse Events where the action taken is discontinuation of study medication.
Note: Treatment-Emergent Adverse Events are defined as adverse events which start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 3.2.4]

表 2.7.6.6.7-21 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/ 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	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 20	食欲不振 (LOSS OF APPETITE)	50	9/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
	[redacted]	男/ 11/ 白人/ 30	食欲減退 (LACK OF APPETITE)	30	7/ 45	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			体重減少 (WEIGHT DECREASE)	30	7/ 45	中等度/ 関連あり	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
	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 4	食欲不振 (LOST OF APPETITE)	30	1/ 5	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			不眠症 (SLEEPLESSNESS)	30	1/ 6	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			頻脈 (TACHYCARDIA)	30	1/ 4	高度/ 関連あり	中止/ 回復
			狭心症 (PRECARDIAC PAIN)	30	2/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 9/ 白人/ 13	嘔吐 (VOMITUS)	30	13/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 8/ 白人/ 1	嘔吐 (VOMITING)	30	1/ 1	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
プラセボ	[redacted]	男/ 12/ 白人/ 4	落ち着きのなさ (RESTLESSNESS)	-	1/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			上腹部痛 (BELLYACHE)	-	2/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			頭痛 (HEADACHE)	-	2/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 12/ 白人/ 32	チック (TIC DISORDER EYE TWINKLING)	-	19/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
	[redacted]	男/ 11/ 白人/ 9	激越 (AGITATION IMPULSIVITY)	-	9/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 不明
			衝動行為 (AGITATION IMPULSIVITY)	-	9/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 不明
	[redacted]	男/ 9/ 白人/ 12	蕁麻疹 (URTICARIA)	-	11/ 1	中等度[e]/ 関連あり	中止/ 回復
メチルフェニデート	[redacted]	男/ 7/ 白人/ 27	易刺激性 (IRRITABILITY)	36	18/ 10	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			食欲減退 (LACK OF APPETITE)	18	24/ 5	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 7/ 白人/ 42	不眠症 (SLEEP DIFFICULTIES)	36	35/ 7	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.
e　重症度が中等度から軽度に変更になった後，有害事象発現 7 日目に回復した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07 Table 40，Table 3.3.4，Section 14.3.3]

(F) 臨床検査

臨床検査値には，いずれの投与群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった．

3 例で臨床検査値の所見が有害事象として報告された．その内訳は，血中甲状腺刺激ホルモン増加が 1 例 (S-877489 群)，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例 (S-877489 群 1 例及びメチルフェニデート群 1 例) であった．

3 例のうち，2 例に発現したアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は治験薬投与前に発現した事象であり, TEAE ではなく, 他の 1 例に発現した血中甲状腺刺激ホルモン増加は TEAE であった．

血中甲状腺刺激ホルモン増加を発現した S-877489 群の 1 例では，Visit 7 (Day 49) の遊離チロキシン濃度が 1.63 ng/dL (正常範囲 0.8～1.9 ng/dL) であった．このデータの他に遊離チロキシン濃度の測定データは得られなかった．

臨床検査に関連した有害事象は，いずれも非重篤であった．

(G) バイタルサイン

全体として，S-877489 及びメチルフェニデート投与により脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値がやや増加した．この結果は，中枢刺激薬の既知の作用と一致する．

二重盲検期中 (Visit 1～7，Day 7～49) のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) の範囲は，以下のとおりであった．

- 脈拍数：
  S-877489 群　2.3 bpm (8.35 bpm) ～6.7 bpm (11.58 bpm),
  プラセボ群　−1.0 bpm (10.97 bpm) ～1.9 bpm (10.98 bpm),
  メチルフェニデート群0.1 bpm (10.28 bpm) ～4.5 bpm (12.20 bpm).
- 収縮期血圧：
  S-877489 群　0.2 mmHg (10.15 mmHg) ～1.6 mmHg (10.52 mmHg),
  プラセボ群　−0.7 mmHg (9.31 mmHg) ～3.1 mmHg (10.06 mmHg),
  メチルフェニデート群−0.7 mmHg (9.66 mmHg) ～1.9 mmHg (8.81 mmHg).
- 拡張期血圧：
  S-877489 群　−0.7 mmHg (9.91 mmHg) ～0.8 mmHg (8.73 mmHg),
  プラセボ群　0.0 mmHg (8.92 mmHg) ～3.1 mmHg (9.62 mmHg),
  メチルフェニデート群0.8 mmHg (9.74 mmHg) ～2.5 mmHg (9.78 mmHg).

治験期間中に臨床的に重要と考えられる心拍数の増加 (100 bpm 以上) が 55 例に認められ，3 例で TEAE として報告された．また，臨床的に重要と考えられる血圧上昇 (収縮期血圧：6～12 歳は 120 mmHg 超，13～17 歳は 140 mmHg 超，拡張期血圧：6～12 歳は 80 mmHg 超，13～17 歳は 90 mmHg 超) は認められたが，いずれも TEAE として報告されなかった．

バイタルサインに関連した TEAE (MedDRA 基本語が「血圧上昇」,「収縮期血圧上昇」,「拡張期血圧上昇」又は「心拍数増加」) は，本治験期間中で 5 例 (S-877489 群 2 例，プラセボ

群 1 例，メチルフェニデート群 1 例) に発現した．その内訳は，心拍数増加が 3 例，血圧上昇及び収縮期血圧上昇が各 1 例であった．5 例中 3 例 (S-877489 群 2 例，メチルフェニデート群 1 例) に発現したバイタルサインに関連した TEAE は副作用であった．バイタルサインに関連した TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．1 例に発現した心拍数増加を除き，バイタルサインに関連した TEAE は全て回復した．

(H) 体重

ベースライン Visit の平均体重は，投与群間で同程度であった．S-877489 群及びメチルフェニデート群の平均体重は，二重盲検期中 (Visit 1～7，Day 7～49) 及び最終評価時点でベースラインから一貫して減少し，平均減少量はメチルフェニデート群よりも S-877489 群で大きかった. プラセボ群では平均体重がベースラインから増加したが, その増加量はわずかであった.

二重盲検期中のベースラインからの体重の平均減少量 (標準偏差) は，S-877489 群で −0.63 kg (0.841 kg) ～−2.35 kg (2.084 kg)，メチルフェニデート群では−0.25 kg (0.716 kg) ～−1.36 kg (1.552 kg) であった.

最終評価時点では，臨床的に重要と考えられる体重減少 (ベースラインから 7%以上減少) が 47 例 (S-877489 群 35 例，メチルフェニデート群 12 例) に認められた．この 47 例の BMI カテゴリ [低体重 : BMI が 5 パーセンタイル値未満，普通体重 (低め) : BMI が 5 パーセンタイル値以上 25 パーセンタイル値未満，普通体重 (高め) : BMI が 25 パーセンタイル値以上 85 パーセンタイル値未満，過体重の恐れあり : BMI が 85 パーセンタイル値以上 95 パーセンタイル値未満，過体重 : BMI が 95 パーセンタイル値以上] を評価したところ，3 例 (S-877489 群 2 例，メチルフェニデート群 1 例) が普通体重 (低め) から低体重へシフトした．その他に BMI カテゴリが低体重であった被験者はいなかった.

ベースライン Visit に BMI カテゴリが普通体重 (低め) 又は普通体重 (高め) であった被験者の半数以上は，投与群又は年齢区分に関わらず，二重盲検期のいずれの評価時点でも BMI カテゴリに変化はなかった.

(I) 心電図

全体として，いずれの投与群でも心電図に臨床的に問題となる傾向は認められなかった.

いずれの投与群でも半数以上の被験者で，ベースライン Visit 及び最終評価時点の心電図所見が「正常」又は「臨床的に問題ない」と判断されたが，プラセボ群の 1 例でベースライン Visit 及び最終評価時点の心電図所見が「臨床的に問題である」と判断された．また，S-877489 群の 2 例で心電図所見がベースライン Visit の「正常」又は「臨床的に問題ない」から，最終評価時に「臨床的に問題である」にシフトした. いずれの被験者でも心電図異常が確認され, TEAE として報告された.

二重盲検期に QT 間隔が 450 msec 以上 480 msec 未満であった被験者はプラセボ群で 1 例であり，S-877489 群及びメチルフェニデート群ではいなかった．QTcF 間隔が 450 msec 以上 480 msec 未満であった被験者はメチルフェニデート群で 1 例であり，S-877489 群及びプラセ

ボ群ではいなかった．QTcB 間隔が 450 msec 以上 480 msec 未満であった被験者は，被験者全体で 10 例 (S-877489 群 5 例，プラセボ群 1 例，メチルフェニデート群 4 例) であった．いずれの投与群でも，QT 間隔，QTcF 間隔又は QTcB 間隔が 480 msec 以上であった被験者はいなかった．

心電図に関連した TEAE (「ECG」又は「心電図」で検索) は，S-877489 群で 3 例に 7 件，プラセボ群及びメチルフェニデート群で各 1 例に各 1 件報告された．このうち，副作用は，S-877489 群の 1 例に発現した心電図 QT 延長の 2 件であった．心電図に関連した TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．心電図に関連した TEAE を発現した 5 例のうち，QT 間隔が 450 msec 超，QTcF 間隔が 450 msec 超又は QTcB 間隔が 470 msec 超であった被験者はいなかった．5 例中 3 例で QTcB 間隔が 450 msec 超であった (S-877489 群，メチルフェニデート群及びプラセボ群各 1 例).

心電図に関連した TEAE を発現した S-877489 群の 3 例のうち，2 例の心電図異常が臨床的に重要と考えられる基準に該当した．1 例は Visit 3 (Day 21，実測値 443 msec) 及び Visit 7 (Day 49，実測値 442 msec) にベースラインからの QTcB 間隔の変化量が 30 msec 以上 60 msec 未満であった．他の 1 例は Visit 3 (Day 21，実測値 112 bpm 及び 454 msec) ，Visit 5 (Day 35，実測値 110 bpm 及び 455 msec) 及び Visit 6 (Day 42，実測値 112 bpm 及び 462 msec) に心拍数及び QTcB 間隔の絶対値が臨床的に重要と考えられた．

(J) 診察

診察所見に臨床的に問題となるような変化は認められなかった．

(K) BPRS-C

ベースライン Visit の BPRS-C 合計スコアは投与群間で同程度であった．Visit 4，Visit 7 及び最終評価時点の BPRS-C 合計スコアの平均値は，いずれの評価時点でも全ての投与群でベースラインから減少 (改善) した．ベースラインからの改善の程度は，Visit 4 及び最終評価時ではプラセボ群よりも S-877489 群及びメチルフェニデート群で大きく，Visit 7 では投与群間で同程度であった．

項目 6 (自殺念慮) では，メチルフェニデート群の 1 例がベースライン Visit にスコア 2 (軽度), Visit 4 にスコア 1 (ごく軽度) であった. その他の被験者はいずれもスコア 0 (症状なし) であった．

また，項目 9 (幻覚) では，全ての被験者でスコア 0 (症状なし) であった．

(L) C-SSRS

全体として, 二重盲検期中に C-SSRS のいずれかの項目で「はい」と答えた被験者は 2 例 (いずれも S-877489 群) であったが，自殺企図，中断された自殺企図及び中断した自殺企図の項目で「はい」と答えた被験者はいなかった．また，自殺念慮又は自殺思考が TEAE として報告された被験者はいなかった．

2.7.6.6.7.3 結論

- 有効性の主解析として，二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を測定した結果，S-877489 はプラセボよりも ADHD 関連症状の改善に有効であった．
- 二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア及び ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量を測定した結果，S-877489 はプラセボよりも ADHD 関連症状の改善に有効であった．
- CGI-I に基づく ADHD 症状の重症度の改善率は，二重盲検期の全ての評価時点及び最終評価時点で，プラセボ群よりも S-877489 群で高かった．
- 全般的に，年齢，性別又は実施国に関わらず，S-877489 はプラセボよりも有効性が維持された．
- ADHD 症状の評価項目では，全ての評価時点で一貫して，S-877489 のメチルフェニデートに対する数値上の優越性が認められた．
- 6 歳以上 17 歳以下の ADHD 患者に対する S-877489 の 1 日 1 回投与は，概ね安全で忍容性は良好であった．
- 本治験の安全性の結果は，S-877489 の既知の安全性プロファイルと一致する．

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

[添付資料 5.3.5.1-08]

2.7.6.6.8.1 試験方法

表 2.7.6.6.8-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-326
実施国	ドイツ (12 施設), スウェーデン (4 施設), ハンガリー (4 施設), ポーランド (4 施設), 米国 (4 施設), 英国 (4 施設), フランス (3 施設), イタリア (3 施設) 及びベルギー (3 施設), 計 41 施設
種類	多施設共同, プラセボ対照, 二重盲検, 無作為化治療中止
目的	主要目的 中等度の症候性注意欠陥・多動性障害 (ADHD) と診断された 6 歳以上 17 歳以下の小児を対象に, S-877489 の有効性の長期持続性を, ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) 及び臨床全般重症度 (CGI-S) に基づく複合評価項目を用いて, 無作為化治療中止デザインでプラセボと比較する. 対象となる小児に対し, 6 週間の二重盲検無作為化治療中止期 (S-877489 又はプラセボ) へ移行する前に, S-877489 30, 50 又は 70 mg を 6 ヵ月間以上投与する. 副次目的 1. 医師により評価された ADHD RS-IV 及び臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて, 非盲検用量維持期の S-877489 の有効性等の, 有効性の副次評価項目を評価する. 2. 健康状態の嗜好性, 生活の質 (QOL), 及び ADHD 中核症状の変化と機能的転帰の変化の関連性に対する S-877489 投与の影響を, それぞれ Health Utilities Index – Mark 2 (HUI-2), Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form (CHIP-CE:PRF) 及び Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (WFIRS-P) を用いて評価する. 3. S-877489 長期投与時の安全性を, 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度, 血圧, 脈拍数, 心電図, 臨床検査値及び診察所見に基づき評価する. 4. Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C) 及びコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) に基づき, 被験者の安全性を調査する.
治験デザイン	本治験は, 中等度の症候性 ADHD と診断された小児に対する S-877489 の有効性及び安全性の長期持続性を評価する, 多施設共同試験であった. 被験者の適格性を確認する対象は, SPD489-325 試験 (以下, 先行試験) で二重盲検下, 治験薬を 4 週間以上投与され, Visit 4 の評価を終了し, 治験薬投与後 1 週間のウォッシュアウトを完了した欧州の小児 (先行試験の同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下) とした. また, 有効性の主要評価項目の評価に必要な症例数を確保するため, 米国の小児 (6 歳以上 17 歳以下) も新たに本治験に登録した. 本治験は以下の 4 期で構成された (米国の被験者のみ事前に 1～6 週間のスクリーニング及びウォッシュアウト期を実施した) : • 非盲検用量調節期 (4 週間) : 適格と判断された被験者に対し, S-877489 の投与を 30 mg から開始し, 1 週間に 20 mg ずつ至適用量に達するまで漸増を可とした (最大用量 70 mg). また, 20 mg ずつの漸減を可とした (最小用量 30 mg). • 非盲検用量維持期 (20 週間以上) : S-877489 の至適用量決定後, S-877489 の 1 日 1 回朝投与を 20 週間以上継続した. • 非盲検用量固定期 (2 週間) : S-877489 の 1 日 1 回朝投与を 2 週間継続した.

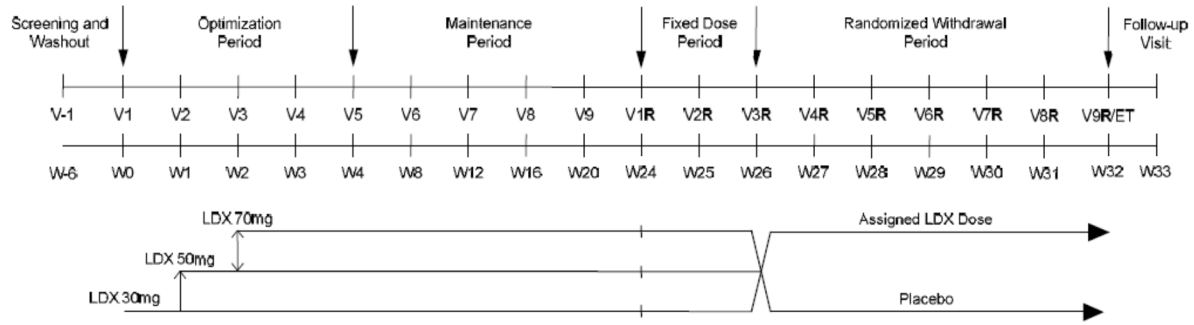
	用量調節が必要となった場合, 忍容性が許容できない場合又は ADHD RS-IV 合計スコアが 22 超もしくは CGI-S スコアが 3 以上となった場合には，速やかに治験を中止することとした. • 二重盲検無作為化治療中止期 (6 週間) : 用量固定期を完了した被験者は，二重盲検無作為化治療中止期に移行した．用量固定期の用量で S-877489 投与を継続する群 (以下，S-877489 群) 又はプラセボ投与に切替える群 (以下，プラセボ群) のいずれかに 1 : 1 の比率で被験者を無作為に割付け，6 週間投与を継続した．二重盲検無作為化治療中止期のいずれかの Visit で以下に示す再発基準に該当した被験者は，速やかに治験を中止することとした. 1. ADHD RS-IV 合計スコアが無作為割付け時 (Visit 3R) と比較して 50% 以上増加し，かつ, 2. CGI-S スコアが Visit 3R と比較して 2 ポイント以上増加
主な選択基準	• 同意取得時 (欧州の被験者では先行試験の同意取得時) に 6 歳以上 17 歳以下の男児又は女児 • 先行試験の登録基準を全て満たし, 二重盲検下で治験薬を 4 週間以上投与され，Visit 4 の評価を終了し，治験薬投与後 1 週間のウォッシュアウトを完了した，S-877489 の投与不可能となるような，臨床的に問題となる有害事象が発現していない者 (欧州の被験者のみ) • 既往歴, 診察所見又は臨床検査値に臨床的に問題となる又は関連のある異常がなく，医学的な評価を満たす者 • 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 • 本治験の Visit 1 での尿妊娠検査が陰性である女児で，治験実施計画書で規定した適切な避妊要件を遵守することに同意する者 上記に加え, 米国の被験者では, 以下の基準を満たす者を新たに本治験に登録した. • 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準を満たし，詳細な精神学的評価に基づき ADHD と診断された者 • Visit 1 での ADHD RS-IV スコアが 28 以上の者 • 年齢に応じた知能レベルを有すると治験責任医師が判断した者 • カプセル剤を嚥下できる者
主な除外基準	• CONCERTA 又はアンフェタミンによる適切な治療 (用量及び期間) を 2 回以上受けても反応を示さなかった者 (米国の被験者) • コントロールされた (併用制限薬を要する) もしくはコントロール不良な問題となる症状，又は S-877489 が禁忌となるもしくは有効性及び安全性評価に影響を及ぼす他の徴候 (other symptomatic manifestations) のある精神疾患を合併していると診察した医師が判断した者 • 行為障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある者 • 慢性もしくは急性の合併症, 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 • 自殺のリスクがある，自殺企図の既往歴がある，又は積極的な自殺念慮があるもしくはその既往歴がある者 • 妊娠中又は授乳中である女児 • 緑内障の者 • 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 (米国の被験者) • アンフェタミンに対するアレルギー, 過敏症又は不耐性が書面で確認される者 (米国の被験者) • 過去 6 ヵ月以内に，DSM-IV-TR の基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた者 • 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，慢性チック障害もしくはチック障害の現病歴がある, 又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある

	者．チックの既往歴があり，治験責任医師が除外すべきと判断した者． • 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 • 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 • 他の治療薬 (併用禁止薬) を服薬している者 • 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等の中枢神経系に作用するもしくは影響を及ぼす薬剤又はモノアミンオキシダーゼ阻害剤等の他の薬剤を使用中である者 (治験薬投与前 14 日以内)．一定用量の吸入気管支拡張剤を使用中の者は除外しなかった． • 治験薬に含まれる賦形剤に対するアレルギー，過敏症又は不耐性が書面で確認される者 • スクリーニング Visit の体重が 22.7 kg (50 lb) 未満の者 (米国の被験者) • 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) 基準チャートで肥満 (BMI が 97 パーセンタイル超) である者 (米国の被験者) • スクリーニング Visit に尿中薬物検査が陽性の者 (使用中の ADHD 治療薬は除く) (米国の被験者) • スクリーニング Visit に，甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及びチロキシン (T4) の異常で定義される，甲状腺機能異常がある者．一定用量の甲状腺治療薬で 3 ヵ月以上治療中である場合は除外しなかった (米国の被験者)． • スクリーニング Visit 又は Visit 1 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 (米国の被験者) • 以前に市販の S-877489 を服薬していた，又は S-877489 の臨床試験に参加していた者 • スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬を服薬した又は臨床試験に参加した者 (米国の被験者)
目標症例数	無作為割付け例として 104 例 (S-877489 群 52 例，プラセボ群 52 例)
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル プラセボ
投与方法	Visit 1 (Day 0) で，適格と判断された被験者は，S-877489 を 1 日 1 回，朝投与する非盲検期 (4 週間の用量調節期，20 週間以上の用量維持期及び 2 週間の用量固定期) に登録され，Visit 1 (Day 0) の評価後の朝から投与を開始することとした．被験者は，治験薬投与期間を通して毎朝起床時 (午前 7 時頃) に 1 カプセルを服薬することとした．カプセルはそのまま服薬し，粉砕，噛砕き又は分割しないこととした． <u>非盲検期</u> 用量調節期： 適格と判断された被験者全例は 30 mg で投与を開始した．4 週間の非盲検用量調節期の各 Visit では，医師は，TEAE 及び臨床的な判断に基づき，被験者の反応を「忍容できない反応」，「効果不十分な反応」又は「許容可能な反応」のいずれか判断し，「許容可能な反応」が得られるまで (至適用量が得られるまで)，S-877489 の用量を調節した．増量する場合，1 週間に 20 mg ずつ漸増 (最大用量 70 mg まで) を可とした．「許容可能」な用量での忍容性が良好であり，かつ，当該被験者の症状がさらに改善する可能性があると医師が判断した場合には，漸増を可とした．必要な場合には，忍容性及び有効性を最適化する目的で，忍容性が良好となるまで，20 mg ずつ漸減 (最小用量 30 mg まで) を可とした． 至適用量決定後，S-877489 の投与期間を通してその用量を維持した． 用量維持期： 至適用量決定後，S-877489 の 1 日 1 回，朝投与を 20 週間以上継続した．TEAE

	並びに治験責任医師による有効性及び忍容性の臨床的な判断に基づき, 治験責任医師が S-877489 の用量をさらに調節してもよいこととした. 用量固定期： S-877489 の 1 日 1 回，朝投与を 2 週間継続した．用量固定期では用量調節を不可とした. 用量調節が必要となった場合, 忍容性が許容できない場合又は ADHD RS-IV 合計スコアが 22 超もしくは CGI-S スコアが 3 以上となった場合には，被験者は速やかに治験を中止した. 二重盲検無作為化治療中止期 用量固定期を完了した被験者を，Visit 3R で S-877489 群 (用量固定期の用量で S-877489 投与を継続) 又はプラセボ群 (プラセボ投与に切替え) に 1 : 1 の比率で無作為に割付け，6 週間投与を継続することとした．再度，毎朝起床時の午前 7 時頃に 1 カプセルを服薬するよう被験者に指導した.
投与期間	32 週間以上 (非盲検用量調節期 4 週間，非盲検用量維持期 20 週間以上，非盲検用量固定期 2 週間，二重盲検無作為化治療中止期 6 週間)
評価項目	有効性： • ADHD RS-IV 及び Clinical Global Impressions (CGI) 健康関連 QOL： • HUI-2，CHIP-CE:PRF 及び WFIRS-P 安全性： • BPRS-C 及び C-SSRS • 既往歴及び前治療薬 • 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
解析方法	以下の解析対象集団を，統計解析計画書で定義した. • 登録集団：Visit 1 で治験薬を処方された全ての被験者とした. • 非盲検安全性解析対象集団:治験期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者とした. • 無作為化安全性解析対象集団 : 無作為割付けされ，二重盲検無作為化治療中止期に治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者とした. • 非盲検最大の解析対象集団 (非盲検 FAS) : 治験期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者とした. 実施医療機関のうち 1 施設 (Site 24) に登録された被験者は非盲検 FAS から除外した. • 無作為化 FAS : 無作為割付けされ，二重盲検無作為化治療中止期に治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者とした. 実施医療機関のうち 1 施設 (Site 24) に登録された被験者は無作為化 FAS から除外した. カテゴリ変数は，観測数及び割合を用いて要約し，連続変数は記述統計量を用いて要約した. ベースラインは，先行試験からの移行被験者では先行試験のベースライン (Visit 0) とし，本治験に新たに登録された被験者 (米国のみ) では本治験の Visit 1 と定義した. 非盲検期の最終評価時点は，Visit 1 以降 Visit 3R まで (又は Visit 9 では継続していたが用量固定期に移行しなかった被験者では Visit 17 まで) の投与中の最終の測定可能時点とした. 二重盲検無作為化治療中止期のベースラインは Visit 3R とし，最終評価時点は Visit 3R 以降の投与中の評価可能な測定値が得られた最終 Visit とした. 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	2009 年 1 月～2011 年 10 月

治験デザインを図 2.7.6.6.8-1 に，先行試験からの移行被験者の実施スケジュールを表 2.7.6.6.8-2 に，本治験に新たに登録された被験者の実施スケジュールを表 2.7.6.6.8-3 に示す．また，先行試験からの移行被験者が非盲検用量維持期を 24 週間以上実施した場合 (改訂前の治験実施計画書の規定による) の非盲検用量維持期の実施スケジュールを表 2.7.6.6.8-4 に示す．

図 2.7.6.6.8-1 治験デザイン



Screening and washout were exclusively for US subjects who were directly enrolled into the study.
ET = early termination; LDX = S-877489; V = Visit; W = Week.

表 2.7.6.6.8-2　実施スケジュール (先行試験からの移行被験者) (欧州の実施医療機関)

	Optimization Period					Maintenance Period				Fixed Dose Period			Randomized Withdrawal Period						Safety Follow-up Visit
Visit[a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1R[m]	2R	3R	4R	5R	6R	7R	8R	9R/ET	Safety[q]
Assessment Week	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**
Assessment Day	**0**	**7**	**14**	**21**	**28**	**56**	**84**	**112**	**140**	**168**	**175**	**182**	**189**	**196**	**203**	**210**	**217**	**224**	**231**
Informed Consent/Assent	✓																		
Inclusion/Exclusion Criteria	✓																		
Demographics	✓[b]																		
Medical and Medication History	✓[b]																		
Physical Examination	✓[c]																	✓	✓
Vital Signs[d]	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height[e]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Weight	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical Laboratory Test[f]	✓c								✓			✓						✓	
12-lead ECG[g]	✓[c]						✓					✓						✓	
Serum Pregnancy Test[h]																		✓	
Urine Pregnancy Test[h]	✓[c]						✓					✓							✓
Urine Drug Screen	✓[c]											✓						✓	
Investigator Dose Assessment		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
Investigator Dose Adjustment (if required)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Randomization												✓							
ADHD-RS-IV[i]	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CGI-S[i]	✓[c]									✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	
CGI-I[i]		✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]	✓[l]										
BPRS-C[i,n]	✓[c]				✓							✓						✓	
C-SSRS[i,o,p]	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Suitability of Subject to Remain in Study		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CHIP-CE:PRF[i]	✓					✓						✓						✓	
HUI-2[i]	✓					✓						✓						✓	
WFIRS-P[i]	✓					✓						✓						✓	
IVRS Call	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Study Drug Distributed	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Study Drug Returned		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance Assessed		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Concomitant Medications	✓[c,k]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Prior Adverse Events	✓[j]																		
Adverse Events	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

a Weekly visit windows are ± 2 days (Optimization Period, Fixed Dose Period, and Randomized Withdrawal Period). Monthly visit windows were ± 5 days (Maintenance Period). Safety Follow-up Visit window is + 2 days.

b Data were pulled programmatically from the antecedent study's (SPD489-325) database.

c Procedures that were completed as part of Visit 8 from the antecedent study (SPD489-325). Clinical laboratory test, urine drug screen, and BPRS-C will be completed as part of Visit 7 from the antecedent study (SPD489-325).

d Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.

e Height was measured without shoes.

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

g ECG results were compared to baseline ECG results from the antecedent study (SPD489-325).

h For females of childbearing potential (FOCP).

i Scales were completed by same rater whenever possible.

j Ongoing adverse events from the antecedent study (SPD489-325) were captured as medical history in this study.

k Medications recorded as ongoing at the end of the antecedent study (SPD489-325) were captured as prior medications in this study.

l For the CGI-I, the Investigator assessed improvement relative to the baseline (Visit 0 of study SPD489-325) symptoms. The CGI-S was performed from Visits 1R to 9R to rate the severity of a subject's condition. Subjects were discontinued from the study if the CGI-S score at any visit from Visit 4R to Visit 9R resulted in a ≥2 point increase from the CGI-S score at Visit 3R.

m All subjects who completed at least 24 weeks of open-label S-877489 treatment (Optimization Period and Maintenance Period, inclusive) entered the Fixed Dose Period if the study had received regulatory and ethics committee approval, subjects had consented to study participation, and if blinded clinical supplies were available. Subjects could continue to perform Maintenance Period visits until these conditions were satisfied.

n BPRS-C completed for all subjects only if completed at baseline of the antecedent study (SPD489-325).

o C-SSRS "Already Enrolled Subjects" version completed at the next scheduled visit for all subjects who had not previously completed a C-SSRS. C-SSRS "Since Last Visit" version completed for all subsequent visits.

p C-SSRS "Since Last Visit" version completed at the next scheduled visit for all subjects who had previously completed a C-SSRS, and for all subsequent visits.

q If a subject refused to return to the site for a Follow-up Visit the site initiated a follow-up telephone call 7-9 days after a subject's last dose of investigational product.

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CGI-I = clinical global impression of improvement; CGI-S = clinical global impression of severity; CHIP-CE:PRF = Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; HUI-2 = Health Utilities Index-Mark 2; IVRS = Interactive Voice Response System; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent.

表 2.7.6.6.8-3 実施スケジュール (本治験に新たに登録された被験者) (米国の実施医療機関)

	Screening	Washout Call	Optimization Period					Maintenance Period				Fixed Dose Period			Randomized Withdrawal Period						Safety Follow-up Visit[m]
Visit[a]	-1	No Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1R	2R	3R	4R	5R	6R	7R	8R	9R/ET	Safety
Assessment Week	**-6**	**-4**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**
Assessment Day	**-42**	**-28**	**0**	**7**	**14**	**21**	**28**	**56**	**84**	**112**	**140**	**168**	**175**	**182**	**189**	**196**	**203**	**210**	**217**	**224**	**231**
Informed Consent/Assent	✓																				
K-SADS-PL	✓																				
Inclusion/Exclusion Criteria	✓	✓[b]	✓[b]																		
Demographics	✓																				
Medical and Medication History[c]	✓																				
Physical Examination	✓		✓[d]																	✓	✓
Vital Signs[e]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height[f]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Weight	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical Laboratory Test[g]	✓		✓[d]								✓			✓						✓	
12-lead ECG	✓		✓[h]						✓					✓						✓	
Serum Pregnancy Test[i]	✓																			✓	
Urine Pregnancy Test[i]			✓						✓					✓							✓
Urine Drug Screen	✓													✓						✓	
Investigator Dose Assessment				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
Investigator Dose Adjustment (if required)				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Randomization														✓							
ADHD-RS-IV[j]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CGI-S[j]			✓k									✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	
CGI-I[j]				✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	✓k	✓k										
BPRS-C[j]			✓				✓							✓						✓	
C-SSRS[j,l]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Suitability of Subject to Remain in Study				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CHIP-CE:PRF[j]			✓					✓						✓						✓	
HUI-2[j]			✓					✓						✓						✓	
WFIRS-P[j]			✓					✓						✓						✓	
IVRS Call	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Study Drug Distributed			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Study Drug Returned				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance Assessed				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

Concomitant Medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Adverse Events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

a Weekly visit windows were ± 2 days (Optimization Period, Fixed Dose Period, and Randomized Withdrawal Period). Monthly visit windows were ± 5 days (Maintenance Period). Safety Follow-up Visit window was + 2 days.
b Inclusion/exclusion criteria were reviewed at Washout and Visit 1.
c Medication history included a lifetime history of therapies for ADHD.
d Abbreviated physical examination and clinical laboratory tests were required if more than 30 days had elapsed since Screening. The results were reviewed by the Investigator prior to receiving S-877489 treatment.
e Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.
f Height was measured without shoes.
g Clinical laboratory tests included hematology, chemistry, and urinalysis.
h Three ECGs were recorded with approximately 10 minutes between each ECG for the Visit 1 evaluation.
i For females of childbearing potential (FOCP).
j Scales were completed by same rater whenever possible.
k For the CGI-I, the Investigator assessed improvement relative to Visit 1 symptoms. The CGI-S was performed at Visit 1 and from Visits 1R to 9R to rate the severity of a subject's condition. Subjects were discontinued from the study if the CGI-S score at any visit from Visit 4R to Visit 9R resulted in a ≥2 point increase from the CGI-S score at Visit 3R.
l C-SSRS "Baseline" version completed at Visit 1. C-SSRS "Since Last Visit" version completed for all subsequent visits.
m If a subject refused to return to the site for a Follow-up Visit the site initiated a follow-up telephone call 7-9 days after a subject's last dose of investigational product.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CGI-I = clinical global impression of improvement; CGI-S = clinical global impression of severity; CHIP-CE:PRF = Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; HUI-2 = Health Utilities Index-Mark 2; IVRS = Interactive Voice Response System; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent.

表 2.7.6.6.8-4 非盲検用量維持期を 24 週間以上実施した場合 (改訂前の治験実施計画書の規定による) の非盲検用量維持期の実施スケジュール (欧州の実施医療機関)

	Maintenance Period							
Visit[a,b]	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**
Assessment Week	**24**	**28**	**32**	**36**	**40**	**44**	**48**	**52**
Assessment Day	**168**	**196**	**224**	**252**	**280**	**308**	**336**	**364**
Vital Signs[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height[d]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Weight	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical Laboratory Test[e]								✓
12-lead ECG[f]	✓			✓				✓
Urine Pregnancy Test[g]	✓			✓				✓
Urine Drug Screen								✓
Investigator Dose Assessment	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Investigator Dose Adjustment[h]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ADHD-RS-IV[i]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CGI-I[i]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BPRS-C[i,j]								✓
C-SSRS[i,k,l]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Suitability of Subject to Remain in Study	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CHIP-CE:PRF[i]	✓			✓				✓
HUI-2[i]	✓			✓				✓
WFIRS-P[i]	✓			✓				✓
IVRS Call	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Study Drug Distributed	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Study Drug Returned	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Compliance Assessed	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Concomitant Medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Adverse Events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

a Monthly visit windows were ± 5 days.
b Unscheduled visits/assessments were performed >52 weeks of open-label S-877489 treatment; subjects otherwise

completed the ET Visit procedures.
c Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.
d Height was measured without shoes.
e Clinical laboratory tests included hematology, chemistry, and urinalysis.
f ECG results were compared to baseline ECG results from the antecedent study (SPD489-325).
g For females of childbearing potential (FOCP).
h To be completed if unscheduled visits/assessments were performed >52 weeks of open-label S-877489 treatment.
i Scales were completed by same rater whenever possible.
j BPRS-C completed for all subjects only if completed at baseline of the antecedent study (SPD489-325).
k C-SSRS "Already Enrolled Subjects" version completed at the next scheduled visit for all subjects who had not previously completed a C-SSRS. C-SSRS "Since Last Visit" version completed for all subsequent visits.
l C-SSRS "Since Last Visit" version completed at the next scheduled visit for all subjects who had previously completed a C-SSRS and for all subsequent visits.

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CGI-I = clinical global impression of improvement; CHIP-CE:PRF = Child Health and Illness Profile, Child Edition: Parent Report Form; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; HUI-2 = Health Utilities Index-Mark 2; IVRS = Interactive Voice Response System; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent.

2.7.6.6.8.2 試験成績

本項では，本治験で検討された評価項目のうち，安全性以外の評価項目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

(A) 非盲検期

非盲検期の患者の内訳を表 2.7.6.6.8-5 に示す．

本治験に登録された 276 例のうち，先行試験からの移行被験者 (欧州) は 236 例，本治験に新たに登録された被験者 (米国) は 40 例であった．276 例全例が非盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与された．

非盲検期に治験薬を投与された 276 例のうち，110 例 (39.9%) が非盲検期を中止した．非盲検期を中止した被験者の投与期別の内訳は，用量調節期が 27 例，用量維持期が 53 例及び用量固定期が 30 例であった．最も多かった中止理由は，有害事象が 44 例 (15.9%) であり，次いで同意撤回が 22 例 (8.0%)，効果不十分が 21 例 (7.6%) であった．なお，この 110 例に加え，もう 1 例が非盲検期を中止していたが，症例報告書の end of study ページがなかったため，集計に含まれなかった (そのため，表 2.7.6.6.8-5 に示した，非盲検期を中止した被験者と完了した被験者の合計は 276 例にならない)．

また，非盲検期に治験薬を投与された 276 例のうち，7 例 (2.5%) (英国の被験者 6 例，ベルギーの被験者 1 例) は，当初の治験実施計画書に規定していた治験デザインどおり (非盲検用量固定期及び二重盲検無作為化治療中止期を治験に加えた治験実施計画書の改訂が実施医療機関で承認される前) に治験を完了し，無作為割付けされなかった．その他に，非盲検期を完了したが無作為割付けされなかった被験者は 1 例 (0.4%) であった．

非盲検期に治験薬を投与された 276 例のうち，157 例 (56.9%) が非盲検期を完了して二重盲検無作為化治療中止期に移行し，78 例が S-877489 群に，79 例がプラセボ群に割付けられた．

表 2.7.6.6.8-5 非盲検期の患者の内訳 (登録例)

	Treatment Group in Antecedent Study (SPD489-325)			SPD489-325 Rollover	Directly Enrolled	Total
	S-877489 (N=78) n (%)	Placebo (N=75) n (%)	CONCERTA (N=83) n (%)	(N=236) n (%)	(N=40) n (%)	(N=276) n (%)
Enrolled	78 (100.0)	75 (100.0)	83 (100.0)	236 (100.0)	40 (100.0)	276 (100.0)
Open-label Safety Population[a]	78 (100.0)	75 (100.0)	83 (100.0)	236 (100.0)	40 (100.0)	276 (100.0)
Open-label Full Analysis Set[b]	71 (91.0)	72 (96.0)	79 (95.2)	222 (94.1)	40 (100.0)	262 (94.9)
Early Termination from Open-label Period	30 (38.5)	26 (34.7)	35 (42.2)	91 (38.6)	19 (47.5)	110[c] (39.9)
Completed Open-label Periods but not Randomized[d]	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Completed Original Protocol Design	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (3.6)	7 (3.0)	0	7 (2.5)
Entered Randomized Withdrawal Period	44 (56.4)	47 (62.7)	45 (54.2)	136 (57.6)	21 (52.5)	157 (56.9)
Randomized to Placebo	16 (20.5)	27 (36.0)	25 (30.1)	68 (28.8)	11 (27.5)	79 (28.6)
Randomized to S-877489	28 (35.9)	20 (26.7)	20 (24.1)	68 (28.8)	10 (25.0)	78 (28.3)
Randomized Safety Population[e]	44 (56.4)	47 (62.7)	45 (54.2)	136 (57.6)	21 (52.5)	157 (56.9)
Randomized Full Analysis Set[f]	42 (53.8)	46 (61.3)	44 (53.0)	132 (55.9)	21 (52.5)	153 (55.4)
Subjects Who Discontinued Open-label Period Due to:						
Adverse Event(s)	10 (12.8)	13 (17.3)	16 (19.3)	39 (16.5)	5 (12.5)	44[c] (15.9)
Protocol Non-adherence/Subject Non-compliance	1 (1.3)	3 (4.0)	2 (2.4)	6 (2.5)	1 (2.5)	7 (2.5)
Refused Further Participation in the Study	11 (14.1)	3 (4.0)	6 (7.2)	20 (8.5)	2 (5.0)	22 (8.0)
Lost to Follow-up	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.2)	4 (1.7)	7 (17.5)	11 (4.0)
Lack of Efficacy	6 (7.7)	3 (4.0)	9 (10.8)	18 (7.6)	3 (7.5)	21 (7.6)
Other	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.2)	4 (1.7)	1 (2.5)	5 (1.8)

Includes subjects at Site 24.

a Open-label Safety Population includes all subjects who received 1 dose of any investigational product during the study.

b Open-label Full Analysis Set includes all subjects who received 1 dose of any investigational product during the study (excluding Site 24).

c Subject 32-006 has an AE leading to discontinuation which started in the Open-label Period but ended in the Randomized-Withdrawal Period, and hence is not included as withdrawing due to an AE in this table, but is included in CSR Section 14, Table 3.2.1.8.

d Subject 24-010 has no end of study page, and this subject is the 1 subject in the Completed Open-label Periods but is not Randomized row, as the subject attended Visit 3R but was not randomized.

e Randomized Safety Population includes all subjects who received 1 dose of any investigational product during the Randomized Withdrawal phase.

f Randomized Full Analysis Set includes all subjects who received 1 dose of any investigational product during the Randomized Withdrawal phase (excluding Site 24).

Subjects enrolled includes all subjects who were dispensed investigational product at the Baseline Visit (Visit 1).
Percentages are based on the number of enrolled subjects in each treatment group.
Although Subject 24-003 withdrew during the Open-label Period, the subject had a missing end of study page, so the number of completers plus number of early terminators is 1 less than the number randomized in the placebo group.
AE = adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 6]

(B) 二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期の患者の内訳を表 2.7.6.6.8-6 に示す.

無作為割付けされた 157 例全例が，二重盲検無作為化治療中止期に治験薬を少なくとも 1 回投与された.

二重盲検無作為化治療中止期に治験薬を投与された 157 例のうち，二重盲検無作為化治療中止期を完了した被験者は 76 例 (48.4%) であり，中止した被験者は 81 例 (51.6%) [S-877489 群 78 例中 18 例 (23.1%) 及びプラセボ群 79 例中 63 例 (79.7%)] であった. 中止理由別では，再発基準に該当が最も多く, S-877489 群 8 例 (10.3%) 及びプラセボ群 35 例 (44.3%) であり，次いで効果不十分が S-877489 群 5 例 (6.4%) 及びプラセボ群 18 例 (22.8%) であった.

二重盲検無作為化治療中止期を中止した被験者で，医師の判断による中止理由が再発基準に該当であった 43 例のうち 2 例，及び効果不十分であった 23 例のうち 4 例は，有効性の評価項目である治療無効の基準 [二重盲検無作為化治療中止期のいずれかの Visit で，ADHD RS-IV 合計スコアが Visit 3R (二重盲検無作為化治療中止期のベースライン) から 50%増加 (悪化) かつ CGI-S スコアが Visit 3R から 2 ポイント以上増加 (悪化)] に該当していなかった.

有害事象により二重盲検無作為化治療中止期を中止した被験者は，各投与群 1 例であった.

表 2.7.6.6.8-6 二重盲検無作為化治療中止期の患者の内訳 (無作為割付けされた被験者)

	Randomized Treatment Group		
	S-877489 (N=78) n (%)	Placebo (N=79) n (%)	Total (N=157) n (%)
Subjects Who Were			
Randomized Safety Population[a]	78 (100.0)	79 (100.0)	157 (100.0)
Randomized Full Analysis Set[b]	76 (97.4)	77 (97.5)	153 (97.5)
Early Termination from Randomized Withdrawal Period	18 (23.1)	63 (79.7)	81 (51.6)
Completed Randomized Withdrawal Period to Visit 9R	60 (76.9)	16 (20.3)	76 (48.4)
Subjects Who Discontinued Randomized Withdrawal Period Due to:			
Met Relapse Criteria[c]	8 (10.3)	35 (44.3)	43 (27.4)
Adverse Event(s)	1[d] (1.3)	1 (1.3)	2[d] (1.3)
Protocol Non-adherence/Subject Non-compliance	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)
Refused Further Participation in the Study	1 (1.3)	7 (8.9)	8 (5.1)
Lost to Follow-up	0	0	0
Lack of Efficacy	5 (6.4)	18 (22.8)	23 (14.6)
Other	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)

Includes subjects at Site 24.

a Randomized Safety Population includes all subjects who received 1 dose of any investigational product during the Randomized Withdrawal Phase.

b Randomized Full Analysis Set includes all subjects who received 1 dose of any investigational product during the Randomized Withdrawal Phase (excluding Site 24).

c Relapse criteria was the category captured on the end of study form, and is based on the judgment of the investigator.

d Subject 32-006 had an AE leading to discontinuation which started in the Open-label Period but ended in the Randomized Withdrawal Period, and hence is included as withdrawing due to an AE in this table, but is not included in CSR Section 14, Table 3.2.2.6.

Percentages are based on the number of randomized subjects in each treatment group.

AE = adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 7]

二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit を完了した被験者の割合を表 2.7.6.6.8-7 に示す.

Visit 5R を完了した被験者は，S-877489 群で 75 例 (96.2%) であったのに対し，プラセボ群では 51 例 (64.6%) であった．プラセボ群では，治験継続中の被験者数は二重盲検無作為化

治療中止期の間に持続的に顕著に減少した．Visit 9R まで治験を完了した被験者は，S-877489 群で 60 例 (76.9%) であったのに対し，プラセボ群では 16 例 (20.3%) であった．なお，Visit 8R を完了した被験者のうち 2 例 (各投与群 1 例) が Visit 8R 完了後に治験を中止し，これら 2 例の中止 Visit を Visit 9R として扱った．したがって，これら 2 例は「Visit 9R で治験継続中の被験者」 (表 2.7.6.6.8-7 の最終行) には含まれるが，「Visit 9R まで治験を完了した被験者」(表 2.7.6.6.8-7 の第 1 行) には含まれない．

表 2.7.6.6.8-7　二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit を完了した被験者の割合 (無作為化安全性解析対象集団)

	Randomized Treatment Group		
	S-877489 (N=78) n (%)	Placebo (N=79) n (%)	Total (N=157) n (%)
Completed Study to Visit 9R	60 (76.9)	16 (20.3)	76 (48.4)
Early Termination	18 (23.1)	63 (79.7)	81 (51.6)
Subjects Remaining in Study			
Visit 4R	78 (100.0)	79 (100.0)	157 (100.0)
Visit 5R	75 (96.2)	51 (64.6)	126 (80.3)
Visit 6R	70 (89.7)	35 (44.3)	105 (66.9)
Visit 7R	65 (83.3)	26 (32.9)	91 (58.0)
Visit 8R	61 (78.2)	17 (21.5)	78 (49.7)
Visit 9R	61 (78.2)	17 (21.5)	78 (49.7)

Includes subjects at Site 24.
Percentages are based on the number of randomized subjects in each treatment group.
Note: Subjects 19-012 and 94-005 attended Visit 8R and then early terminated, they did not complete the study and hence do not appear in the first row. Their Early Termination Visit has been reassigned as Visit 9R, hence these subjects appear as remaining in the study at Visit 9R.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 9]

(2)　解析対象集団

非盲検安全性解析対象集団及び無作為化安全性解析対象集団は，それぞれ 276 例及び 157 例であった (表 2.7.6.6.8-5，表 2.7.6.6.8-6).

有効性の解析対象集団である非盲検 FAS 及び無作為化 FAS は当初，治験期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者と定義していた．しかし，ドイツの実施医療機関 (Site 24) で重大な GCP 違反が判明したため，当該施設に登録された 14 例を非盲検 FAS 及び無作為化 FAS から除外することが決定した．したがって，非盲検 FAS は 262 例，無作為化 FAS は 153 例であった．

(3)　患者背景因子

(A)　非盲検安全性解析対象集団

非盲検安全性解析対象集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.8-8 に示す．

平均年齢 (標準偏差) は 10.9 歳 (2.82 歳) で，ほとんどが白人 (93.1%) であった．男児の割合 (76.8%) は女児の割合よりも大きかった．ベースラインの平均体重 (標準偏差) は

44.32 kg (15.943 kg) であった．ベースラインの背景因子には，登録グループ間で臨床的に問題となる差はなかった．非盲検 FAS でも患者背景のプロファイルは同様であった．

ベースラインの平均値 (標準偏差) は，ADHD RS-IV 合計スコア 40.7 (6.86)，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア 18.8 (5.46)，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア 21.9 (3.53)，CGI-S スコア 4.9 (0.80) であった．

非盲検安全性解析対象集団 276 例の全例が ADHD と診断されていた．276 例のうち，不注意優勢型は 46 例 (16.7%)，多動性-衝動性優勢型は 7 例 (2.5%)，混合型は 223 例 (80.8%) であった．非盲検 FAS でもベースラインの疾患特性は同様であった．

表 2.7.6.6.8-8　患者背景因子 (非盲検安全性解析対象集団)

	Treatment Group in Antecedent Study (SPD489-325)			SPD489-325	Directly	
	S-877489 (N=78)	Placebo (N=75)	CONCERTA (N=83)	Rollover (N=236)	Enrolled (N=40)	Total (N=276)
Sex [n (%)]						
Male	58 (74.4)	60 (80.0)	68 (81.9)	186 (78.8)	26 (65.0)	212 (76.8)
Female	20 (25.6)	15 (20.0)	15 (18.1)	50 (21.2)	14 (35.0)	64 (23.2)
Ethnicity [n (%)]						
Hispanic/Latino	1 (1.3)	0	1 (1.2)	2 (0.8)	13 (32.5)	15 (5.4)
Not Hispanic/Latino	77 (98.7)	75 (100.0)	82 (98.8)	234 (99.2)	27 (67.5)	261 (94.6)
Race [n (%)]						
White	75 (96.2)	73 (97.3)	79 (95.2)	227 (96.2)	30 (75.0)	257 (93.1)
Black/African American	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)	9 (22.5)	10 (3.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
Asian	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Other	1 (1.3)	2 (2.7)	4 (4.8)	7 (3.0)	1 (2.5)	8 (2.9)
Age (years)						
Mean (SD)	11.2 (2.90)	11.1 (2.93)	10.9 (2.57)	11.1 (2.79)	10.2 (2.90)	10.9 (2.82)
Median	11.0	11.0	11.0	11.0	10.0	11.0
Min, Max	6, 17	6, 17	6, 16	6, 17	6, 16	6, 17
Age group [n (%)]						
6-12 years	50 (64.1)	52 (69.3)	60 (72.3)	162 (68.6)	29 (72.5)	191 (69.2)
13-17 years	28 (35.9)	23 (30.7)	23 (27.7)	74 (31.4)	11 (27.5)	85 (30.8)
Height (cm)						
Mean	150.85	148.75	148.41	149.32	143.88	148.53
(SD)	(17.784)	(16.496)	(16.570)	(16.920)	(15.129)	(16.757)
Median	152.50	148.00	146.60	148.35	142.24	147.75
Min, Max	119.0, 184.0	115.0, 180.0	118.1, 192.0	115.0, 192.0	115.6, 165.6	115.0, 192.0
Weight (kg)						
Mean	46.57	43.97	44.02	44.85	41.19	44.32
(SD)	(18.779)	(15.008)	(15.131)	(16.366)	(12.907)	(15.943)
Median	45.10	40.90	38.90	43.00	37.06	41.85
Min, Max	23.0, 92.0	22.8, 79.0	22.8, 87.2	22.8, 92.0	23.8, 69.2	22.8, 92.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	19.56 (3.943)	19.30 (3.499)	19.35 (3.237)	19.40 (3.552)	19.38 (2.900)	19.40 (3.461)
Median	18.62	18.52	18.63	18.59	18.50	18.56
Min, Max	13.9, 29.7	14.1, 27.3	14.3, 29.8	13.9, 29.8	14.8, 26.9	13.9, 29.8

	Treatment Group in Antecedent Study (SPD489-325)			SPD489-325 Rollover	Directly Enrolled	Total
	S-877489 (N=78)	Placebo (N=75)	CONCERTA (N=83)	(N=236)	(N=40)	(N=276)
Baseline ADHD RS-IV Total Score						
n	77	75	82	234	40	274
Mean (SD)	40.6 (6.94)	40.5 (7.42)	40.2 (6.51)	40.4 (6.93)	42.5 (6.29)	40.7 (6.86)
Median	41.0	41.0	40.5	41.0	43.5	41.0
Min, Max	28, 54	28, 52	28, 54	28, 54	28, 53	28, 54
Baseline ADHD RS-IV Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score						
n	77	75	82	234	40	274
Mean (SD)	18.2 (5.87)	18.9 (5.50)	18.5 (5.33)	18.5 (5.55)	20.7 (4.53)	18.8 (5.46)
Median	19.0	20.0	19.0	19.0	21.0	20.0
Min, Max	4, 27	8, 27	1, 27	1, 27	9, 27	1, 27
Baseline ADHD RS-IV Inattention Subscale Score						
n	77	75	82	234	40	274
Mean (SD)	22.4 (3.31)	21.6 (3.76)	21.6 (3.51)	21.9 (3.54)	21.8 (3.55)	21.9 (3.53)
Median	23.0	22.0	21.5	22.0	23.0	22.0
Min, Max	13, 27	10, 27	15, 27	10, 27	14, 27	10, 27
Baseline CGI Severity Rating						
n	77	75	82	234	40	274
Mean (SD)	5.1 (0.78)	4.9 (0.85)	5.0 (0.82)	5.0 (0.82)	4.7 (0.64)	4.9 (0.80)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	4, 7	3, 7	3, 7	3, 7	4, 6	3, 7
ADHD Subtype [n (%)]						
n	78	75	83	236	40	276
Predominantly Inattentive	17 (21.8)	15 (20.0)	10 (12.0)	42 (17.8)	4 (10.0)	46 (16.7)
Predominantly Hyperactive/Impulsive	1 (1.3)	4 (5.3)	1 (1.2)	6 (2.5)	1 (2.5)	7 (2.5)
Combined	60 (76.9)	56 (74.7)	72 (86.7)	188 (79.7)	35 (87.5)	223 (80.8)
Time Since ADHD Diagnosis (years)						
n	78	75	83	236	40	276
Mean (SD)	2.49 (2.822)	2.20 (2.758)	2.26 (2.525)	2.32 (2.692)	2.08 (2.727)	2.28 (2.693)
Median	1.62	0.84	0.92	1.02	0.12	0.98
Min, Max	0.0, 10.9	0.0, 10.2	0.0, 9.0	0.0, 10.9	0.0, 9.4	0.0, 10.9

Includes subjects at Site 24.
Age is age at start of antecedent study (SPD489-325), or at time of informed consent into Study SPD489-326 for directly enrolled subjects.
Measurements are from the Screening Visit of the antecedent study (SPD489-325), or last assessment before first dose of investigational product for directly enrolled subjects.
Baseline measurements are from the Screening Visit of the antecedent study (SPD489-325), or last assessment before first dose of investigational product for directly enrolled subjects.
Time from diagnosis calculated to time of informed consent in the antecedent study (SPD489-325), or Study SPD489-326 for directly enrolled subjects.
Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BMI = body mass index; CGI = clinical global impression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 10, Table 12]

(B) 無作為化安全性解析対象集団

無作為化安全性解析対象集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.8-9 に示す.

平均年齢 (標準偏差) は 11.1 歳 (2.60 歳) で，ほとんどが白人 (94.9%) であった．男児の割合 (78.3%) は女児の割合よりも大きかった．ベースラインの平均体重 (標準偏差) は

45.88 kg (16.656 kg) であった．ベースラインの背景因子には，投与群間で臨床的に問題となる差はなかった．無作為化 FAS でも患者背景のプロファイルは同様であった．

ベースラインの平均値 (標準偏差) は，ADHD RS-IV 合計スコア 41.0 (6.90)，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア 19.0 (5.21)，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア 22.1 (3.45)，CGI-S スコア 5.1 (0.77) であった．

無作為化安全性解析対象集団 157 例のうち，不注意優勢型は 27 例 (17.2%)，多動性-衝動性優勢型は 1 例 (0.6%)，混合型は 129 例 (82.2%) であった．無作為化 FAS でもベースラインの疾患特性は同様であった．

表 2.7.6.6.8-9 患者背景因子 (無作為化安全性解析対象集団)

	Randomized Treatment Group		
	S-877489 (N=78)	Placebo (N=79)	Total (N=157)
Sex [n (%)]			
Male	61 (78.2)	62 (78.5)	123 (78.3)
Female	17 (21.8)	17 (21.5)	34 (21.7)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic/Latino	5 (6.4)	4 (5.1)	9 (5.7)
Not Hispanic/Latino	73 (93.6)	75 (94.9)	148 (94.3)
Race [n (%)]			
White	74 (94.9)	75 (94.9)	149 (94.9)
Black/African American	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Asian	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Other	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.2)
Age (years)			
Mean (SD)	11.0 (2.63)	11.3 (2.58)	11.1 (2.60)
Median	11.0	12.0	11.0
Min, Max	6, 17	6, 17	6, 17
Age group [n (%)]			
6-12 years	55 (70.5)	50 (63.3)	105 (66.9)
13-17 years	23 (29.5)	29 (36.7)	52 (33.1)
Height (cm)			
Mean (SD)	149.30 (16.212)	149.93 (17.070)	149.62 (16.599)
Median	147.75	150.10	149.00
Min, Max	119.0, 192.0	118.4, 181.0	118.4, 192.0
Weight (kg)			
Mean (SD)	44.72 (16.199)	47.02 (17.122)	45.88 (16.656)
Median	41.00	47.63	44.80
Min, Max	22.8, 86.5	23.5, 92.0	22.8, 92.0
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	19.44 (3.760)	20.17 (3.645)	19.80 (3.709)
Median	18.56	19.66	19.11
Min, Max	13.9, 29.8	14.2, 29.0	13.9, 29.8
Baseline ADHD RS-IV Total Score			
n	77	79	156
Mean (SD)	41.9 (6.77)	40.2 (6.96)	41.0 (6.90)
Median	43.0	40.0	42.0
Min, Max	28, 54	28, 52	28, 54

	Randomized Treatment Group		
	S-877489 (N=78)	Placebo (N=79)	Total (N=157)
Baseline ADHD RS-IV Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score			
n	77	79	156
Mean (SD)	19.6 (5.45)	18.4 (4.93)	19.0 (5.21)
Median	20.0	18.0	19.0
Min, Max	7, 27	8, 27	7, 27
Baseline ADHD RS-IV Inattention Subscale Score			
n	77	79	156
Mean (SD)	22.3 (3.30)	21.8 (3.58)	22.1 (3.45)
Median	23.0	23.0	23.0
Min, Max	13, 27	14, 27	13, 27
Baseline CGI Severity Rating			
n	77	79	156
Mean (SD)	5.1 (0.81)	5.0 (0.72)	5.1 (0.77)
Median	5.0	5.0	5.0
Min, Max	3, 7	4, 7	3, 7
ADHD Subtype [n (%)]			
n	78	79	157
Predominantly Inattentive	16 (20.5)	11 (13.9)	27 (17.2)
Predominantly Hyperactive/Impulsive	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Combined	61 (78.2)	68 (86.1)	129 (82.2)
Time Since ADHD Diagnosis (years)			
n	78	79	157
Mean (SD)	2.87 (2.870)	2.46 (2.803)	2.67 (2.835)
Median	2.30	1.04	1.63
Min, Max	0.0, 9.4	0.0, 10.2	0.0, 10.2

Includes subjects at Site 24.
Age is age at start of antecedent study (SPD489-325), or at time of informed consent into Study SPD489-326 for directly enrolled subjects.
Measurements are from the Screening Visit of the antecedent study (SPD489-325), or last assessment before first dose of investigational product for directly enrolled subjects.
Baseline measurements are from the Screening Visit of the antecedent study (SPD489-325), or last assessment before first dose of investigational product for directly enrolled subjects.
Time from diagnosis calculated to time of informed consent in the antecedent study (SPD489-325), or Study SPD489-326 for directly enrolled subjects.
Percentages are based on the number of subjects with data in each treatment group and total.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BMI = body mass index; CGI = clinical global impression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 11，Table 13]

(4) 有効性

(A) 主要な有効性の結果 (治療無効)

主要な有効性の結果を，二重盲検無作為化治療中止期に無作為化 FAS で認められた治療無効の割合に基づいて示す．治療無効は，二重盲検無作為化治療中止期のいずれかの Visit で，ADHD RS-IV 合計スコアが Visit 3R (二重盲検無作為化治療中止期のベースライン) から 50%増加 (悪化) かつ CGI-S スコアが Visit 3R から 2 ポイント以上増加 (悪化) と定義した．

(a) 治療無効の割合

有効性の主要評価項目「最終評価時点での治療無効の割合」の解析では，二重盲検無作

為化治療中止期を中止し，かつ，中止 Visit での有効性データがない被験者を治療無効として扱った．

無作為化 FAS における，最終評価時点での治療無効を表 2.7.6.6.8-10 に示す．

二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点で，治療無効の割合は，S-877489 群 12/76 例 (15.8%) に対し，プラセボ群 52/77 例 (67.5%) であり，投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001)．

表 2.7.6.6.8-10　最終評価時点での治療無効 (無作為化 FAS)

Treatment Failure		S-877489 (N=76)	Placebo (N=77)	P-value[a]
No	n (%)	64 (84.2)	25 (32.5)	<0.001
Yes	n (%)	12 (15.8)	52 (67.5)	-

Excludes subjects at Site 24.

a　P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic stratified by country comparing the 2 treatment groups.

Endpoint is the last on-treatment post-Baseline Visit (Visit 3R) of the Randomized Withdrawal Period (Visits 4R-9R) with a non-missing assessment. Subjects without an Endpoint value are classed as Treatment Failures.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 22]

二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での治療無効を表 2.7.6.6.8-11 に，各 Visit 及び最終評価時点での治療無効の割合を図 2.7.6.6.8-2 に示す．

治験実施計画書に規定した再発基準 (治療無効の定義に相当) に該当した被験者の多くで，ADHD 症状が悪化したのは，無作為割付け後 2 週間以内 (Visit 5R まで) であった．再発基準に該当した被験者のうち，Visit 4R (無作為割付け後 1 週間) 又は Visit 5R (無作為割付け後 2 週間) に再発基準に該当した被験者は，S-877489 群 6/12 例及びプラセボ群 39/52 例であった．

表 2.7.6.6.8-11　二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での治療無効 (無作為化 FAS)

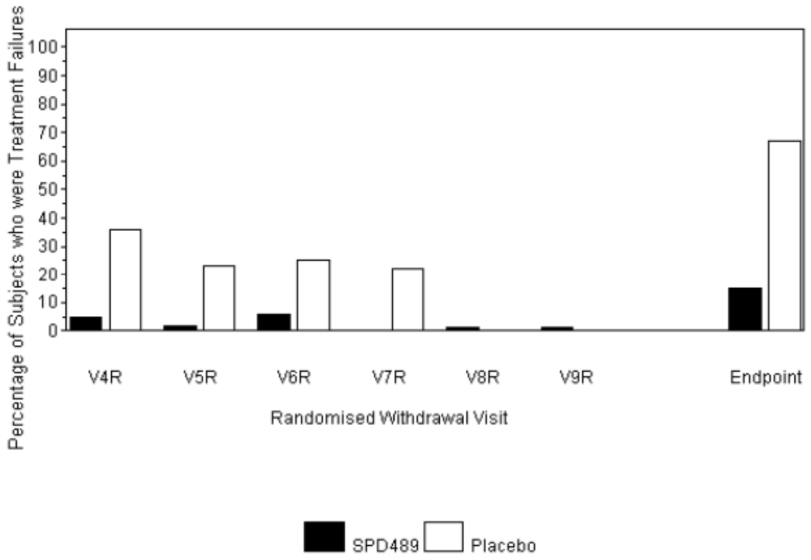
Visit		S-877489 (N=76)	Placebo (N=77)
Visit 4R (Week 27)			
No	n (%)	71 (94.7)	49 (63.6)
Yes	n (%)	4 (5.3)	28 (36.4)
Visit 5R (Week 28)			
No	n (%)	67 (97.1)	35 (76.1)
Yes	n (%)	2 (2.9)	11 (23.9)
Visit 6R (Week 29)			
No	n (%)	61 (93.8)	24 (75.0)
Yes	n (%)	4 (6.2)	8 (25.0)
Visit 7R (Week 30)			
No	n (%)	61 (100.0)	17 (77.3)
Yes	n (%)	0	5 (22.7)
Visit 8R (Week 31)			
No	n (%)	58 (98.3)	17 (100.0)
Yes	n (%)	1 (1.7)	0

Visit 9R (Week 32)			
No	n (%)	51 (98.1)	16 (100.0)
Yes	n (%)	1 (1.9)	0

Excludes subjects at Site 24.
Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 23]

図 2.7.6.6.8-2　二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit 及び最終評価時点での治療無効の割合 (無作為化 FAS)



Excludes subjects at Site 24.
Endpoint is the last on-treatment post-Baseline Visit (Visit 3R) of the Randomized Withdrawal Period (Visits 4R-9R) with a non-missing assessment. Subjects without an Endpoint are classed as Treatment Failures.
Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.
SPD489 = S-877489; V = Visit.

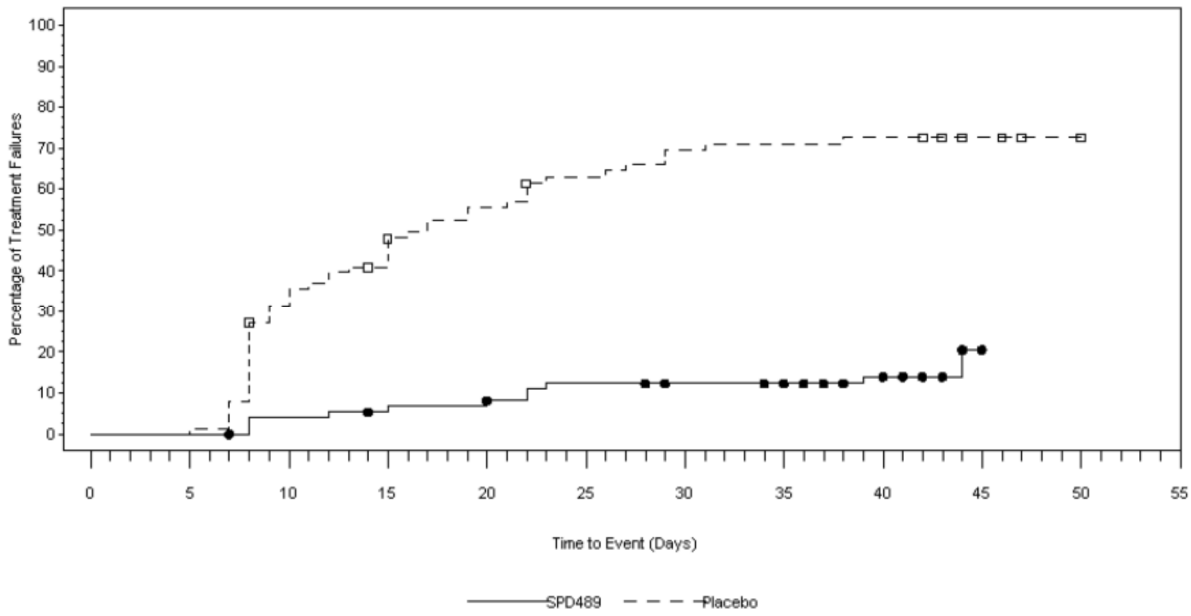
[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Figure 3]

(b)　治療無効までの期間

治療無効までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6.8-3 に示す.

治療無効までの期間の中央値 [95%信頼区間] は，S-877489 群では算出できず，プラセボ群では 17.0 日 [12.0 日，22.0 日] であった．治療無効までの期間の投与群間差は，統計学的に有意であった (P < 0.001).

図 2.7.6.6.8-3　治療無効までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (無作為化 FAS)



Excludes subjects at Site 24.
The symbols represent censored observations.
SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Figure 4]

(c)　年齢区分別の治療無効の割合

二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での年齢区分別の治療無効を表 2.7.6.6.8-12 に示す.

年齢区分に関わらず，最終評価時点では，プラセボ群で半数以上が治療無効の基準に該当したのに対し, S-877489 群では半数以上が治療無効の基準には該当しなかった. プロファイルは，年齢区分間で同様であった.

無作為化 FAS の 6～12 歳の年齢区分 103 例のうち，最終評価時点で治療無効の基準に該当した被験者は，S-877489 群では 10/53 例 (18.9%), プラセボ群では 34/50 例 (68.0%) であり，投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001).

無作為化 FAS の 13～17 歳の年齢区分 50 例のうち，最終評価時点で治療無効の基準に該当した被験者は, S-877489 群では 2/23 例 (8.7%), プラセボ群では 18/27 例 (66.7%) であり，投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001).

表 2.7.6.6.8-12　二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での年齢区分別の治療無効 (無作為化 FAS)

		6-12 Years		13-17 Years	
Visit		S-877489 (N=53)	Placebo (N=50)	S-877489 (N=23)	Placebo (N=27)
Endpoint[a]					
No	n (%)[c]	43 (81.1)	16 (32.0)	21 (91.3)	9 (33.3)
Yes	n (%)[c]	10 (18.9)	34 (68.0)	2 (8.7)	18 (66.7)
P-value[b]		<0.001	-	<0.001	-
Visit 4R (Week 27)					
No	n (%)[c]	49 (94.2)	32 (64.0)	22 (95.7)	17 (63.0)
Yes	n (%)[c]	3 (5.8)	18 (36.0)	1 (4.3)	10 (37.0)
Visit 5R (Week 28)					
No	n (%)[c]	47 (97.9)	23 (74.2)	20 (95.2)	12 (80.0)
Yes	n (%)[c]	1 (2.1)	8 (25.8)	1 (4.8)	3 (20.0)
Visit 6R (Week 29)					
No	n (%)[c]	42 (91.3)	17 (77.3)	19 (100.0)	7 (70.0)
Yes	n (%)[c]	4 (8.7)	5 (22.7)	0	3 (30.0)
Visit 7R (Week 30)					
No	n (%)[c]	41 (100.0)	12 (80.0)	20 (100.0)	5 (71.4)
Yes	n (%)[c]	0	3 (20.0)	0	2 (28.6)
Visit 8R (Week 31)					
No	n (%)[c]	39 (97.5)	12 (100.0)	19 (100.0)	5 (100.0)
Yes	n (%)[c]	1 (2.5)	0	0	0
Visit 9R (Week 32)					
No	n (%)[c]	33 (97.1)	11 (100.0)	18 (100.0)	5 (100.0)
Yes	n (%)[c]	1 (2.9)	0	0	0

Excludes subjects at Site 24.

a Endpoint is the last on-treatment post-Baseline Visit (Visit 3R) of the Randomised Withdrawal Period (Visits 4R-9R) with a non-missing assessment. Subjects without an Endpoint value are classed as Treatment Failures.

b P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic stratified by country comparing the 2 treatment groups.

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 24]

(d)　性別の治療無効の割合

二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での性別の治療無効を表 2.7.6.6.8-13 に示す.

最終評価時点では，プラセボ群で半数以上が治療無効の基準に該当したのに対し，S-877489 群では半数以上が治療無効の基準に該当しなかった．プロファイルは性別で同様であった.

無作為化 FAS の男児 119 例のうち, 最終評価時点で治療無効の基準に該当した被験者は, S-877489 群で 10/59 例 (16.9%), プラセボ群で 42/60 例 (70.0%) であり, 投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001).

無作為化 FAS の女児 34 例のうち, 最終評価時点で治療無効の基準に該当した被験者は, S-877489 群で 2/17 例 (11.8%), プラセボ群で 10/17 例 (58.8%) であり, 投与群間差は統計学的に有意であった (P = 0.007).

表 2.7.6.6.8-13　二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での性別の治療無効 (無作為化 FAS)

		Males		Females	
Visit		S-877489 (N=59)	Placebo (N=60)	S-877489 (N=17)	Placebo (N=17)
Endpoint[a]					
No	n (%)[c]	49 (83.1)	18 (30.0)	15 (88.2)	7 (41.2)
Yes	n (%)[c]	10 (16.9)	42 (70.0)	2 (11.8)	10 (58.8)
P-value[b]		<0.001	-	0.007	-
Visit 4R (Week 27)					
No	n (%)[c]	55 (93.2)	38 (63.3)	16 (100.0)	11 (64.7)
Yes	n (%)[c]	4 (6.8)	22 (36.7)	0	6 (35.3)
Visit 5R (Week 28)					
No	n (%)[c]	51 (96.2)	26 (74.3)	16 (100.0)	9 (81.8)
Yes	n (%)[c]	2 (3.8)	9 (25.7)	0	2 (18.2)
Visit 6R (Week 29)					
No	n (%)[c]	46 (93.9)	17 (70.8)	15 (93.8)	7 (87.5)
Yes	n (%)[c]	3 (6.1)	7 (29.2)	1 (6.3)	1 (12.5)
Visit 7R (Week 30)					
No	n (%)[c]	46 (100.0)	11 (73.3)	15 (100.0)	6 (85.7)
Yes	n (%)[c]	0	4 (26.7)	0	1 (14.3)
Visit 8R (Week 31)					
No	n (%)[c]	45 (100.0)	11 (100.0)	13 (92.9)	6 (100.0)
Yes	n (%)[c]	0	0	1 (7.1)	0
Visit 9R (Week 32)					
No	n (%)[c]	39 (97.5)	10 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)
Yes	n (%)[c]	1 (2.5)	0	0	0

Excludes subjects at Site 24.

a Endpoint is the last on-treatment post-Baseline Visit (Visit 3R) of the Randomised Withdrawal Period (Visits 4R-9R) with a non-missing assessment. Subjects without an Endpoint value are classed as Treatment Failures.

b P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic stratified by country comparing the 2 treatment groups.

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 25]

(e)　人種別の治療無効の割合

二重盲検無作為化治療中止期に移行した被験者のうち，94.9%が白人であった (表 2.7.6.6.8-9)．白人の部分集団を対象とした結果と FAS 全体を対象とした結果との間に，意味のある明らかな違いはなかった．非白人の部分集団は極めて小さく，非白人と FAS 全体との間，又は非白人と白人との人種別部分集団間で意味のある明らかな違いはなかった．

(f)　地域別の治療無効の割合

本治験の被験者が登録された 9 ヵ国のうち，8 ヵ国 (ベルギー，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ポーランド，スウェーデン及び米国) で治療無効が認められた．これら 8 ヵ国の実施国別の最終評価時点の治療無効の割合は，一貫して，プラセボ群よりも S-877489 群で低かった．Visit 4R～7R のいずれかの Visit で認められた治療無効の場合，その割合は実施国に関わらず S-877489 群よりもプラセボ群で高かった．

9 ヵ国中 1 ヵ国 (英国) では，最終評価時点又は二重盲検無作為化治療中止期のいずれの Visit でも治療無効が認められなかったが，英国で二重盲検無作為化治療中止期に登録され

た被験者は 2 例のみ (S-877489 群 1 例，プラセボ群 1 例) と少なかった．

治療無効の割合は，欧州と米国で同程度であった．

無作為化 FAS の，欧州の実施医療機関で登録された被験者 132 例のうち，最終評価時点で治療無効の基準に該当した被験者は，S-877489 群で 10/66 例 (15.2%)，プラセボ群で 45/66 例 (68.2%) であり，投与群間差は統計学的に有意であった (P < 0.001)．

無作為化 FAS の，米国の実施医療機関で登録された被験者 21 例のうち，最終評価時点で治療無効の基準に該当した被験者は，S-877489 群で 2/10 例 (20.0%)，プラセボ群で 7/11 例 (63.6%) であり，投与群間差は統計学的に有意であった (P = 0.049)．ただし，米国で本治験に新たに登録された被験者は 40 例のみ，さらにこのうち二重盲検無作為化治療中止期の解析対象となった被験者は 21 例のみと少なかった．

(B) 副次的な有効性の結果

(a) ADHD RS-IV 合計スコア (非盲検期)

非盲検期の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.8-14 に，非盲検期の各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアを図 2.7.6.6.8-4 に示す．

ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，登録グループ間で同程度であり，先行試験からの移行被験者全体及び本治験に新たに登録された被験者でそれぞれ 40.2 (6.88) 及び 42.5 (6.29) であった．

Visit 5 での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの減少 (改善) の程度は，登録グループ間で同程度であった．平均変化量 (標準偏差) は，先行試験からの移行被験者全体及び本治験に新たに登録された被験者でそれぞれ−25.6 (10.55) 及び−25.0 (13.05) であった．

Visit 1R でも同様に，ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの改善の程度は，登録グループ間で同程度であった．平均変化量 (標準偏差) は，先行試験からの移行被験者全体及び本治験に新たに登録された被験者でそれぞれ−28.4 (10.11) 及び−30.2 (13.55) であった．

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改善の程度は，先行試験からの移行被験者 (先行試験での投与群別及び被験者全体) 及び本治験に新たに登録された被験者のいずれの場合も，統計学的に有意であった (P < 0.001)．平均変化量 (標準偏差) は，先行試験からの移行被験者全体及び新たに登録された被験者でそれぞれ −26.5 (11.05) 及び−27.2 (13.29) であった．

非盲検期の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，last observation carried forward (LOCF) を適用した場合も，同様の結果であった．

表 2.7.6.6.8-14 ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (非盲検 FAS)

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325)						SPD489-325 Rollover					
	S-877489 (N=71)		Placebo (N=72)		CONCERTA (N=79)		Subjects (N=222)		Directly Enrolled (N=40)		Total (N=262)	
Visit Statistic	Observed Value	Change From Baseline	Observed Value	Change From Baseline	Observed Value	Change From Baseline	Observed Value	Change From Baseline	Observed Value	Change From Baseline	Observed Value	Change From Baseline
Baseline[a]												
n	71	-	72	-	78	-	221	-	40	-	261	-
Mean	40.1	-	40.3	-	40.3	-	40.2	-	42.5	-	40.6	-
SD	6.88	-	7.39	-	6.47	-	6.88	-	6.29	-	6.83	-
Visit 1 (Week 0) - Beginning of Dose Optimization												
n	71	71	71	71	77	76	219	218	40	-	259	-
Mean	31.9	-8.2	36.7	-3.8	34.0	-6.5	34.2	-6.2	42.5	-	35.5	-
SD	10.41	8.11	9.85	7.57	11.31	10.40	10.70	8.97	6.29	-	10.57	-
Visit 5 (Week 4) - End of Dose Optimization/Beginning of Dose Maintenance												
n	68	68	68	68	69	68	205	204	37	37	242	241
Mean	14.3	-25.7	14.9	-25.6	14.8	-25.6	14.6	-25.6	17.5	-25.0	15.1	-25.5
SD	9.08	9.43	8.89	11.20	10.29	11.08	9.40	10.55	11.68	13.05	9.81	10.94
Visit 1R (Week 24) - End of Dose Maintenance/Beginning of Fixed Dose												
n	53	53	49	49	53	52	155	154	26	26	181	180
Mean	11.8	-28.0	12.3	-28.5	11.5	-28.8	11.8	-28.4	12.8	-30.2	12.0	-28.7
SD	7.78	10.55	7.27	10.76	7.09	9.16	7.35	10.11	10.84	13.55	7.91	10.65
Endpoint[b]												
n	71	71	71	71	77	76	219	218	39	39	258	257
Mean	13.2	-26.9	14.4	-26.0	13.7	-26.6	13.8	-26.5	15.2	-27.2	14.0	-26.6
SD	9.72	10.55	10.13	11.14	11.09	11.53	10.31	11.05	11.65	13.29	10.51	11.39
P-value[c]	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
Endpoint[b] (Change from Visit 1)												
n	71	71	71	70	77	75	219	216	39	39	258	255
Mean	13.2	-18.7	14.4	-22.2	13.7	-20.6	13.8	-20.5	15.2	-27.2	14.0	-21.5
SD	9.72	12.72	10.13	11.23	11.09	11.30	10.31	11.80	11.65	13.29	10.51	12.25
P-value[c]	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001

Excludes subjects at Site 24.

a Baseline is Baseline Visit from the antecedent study (Visit 0) or Visit 1 of Study SPD489-326 for directly enrolled subjects.

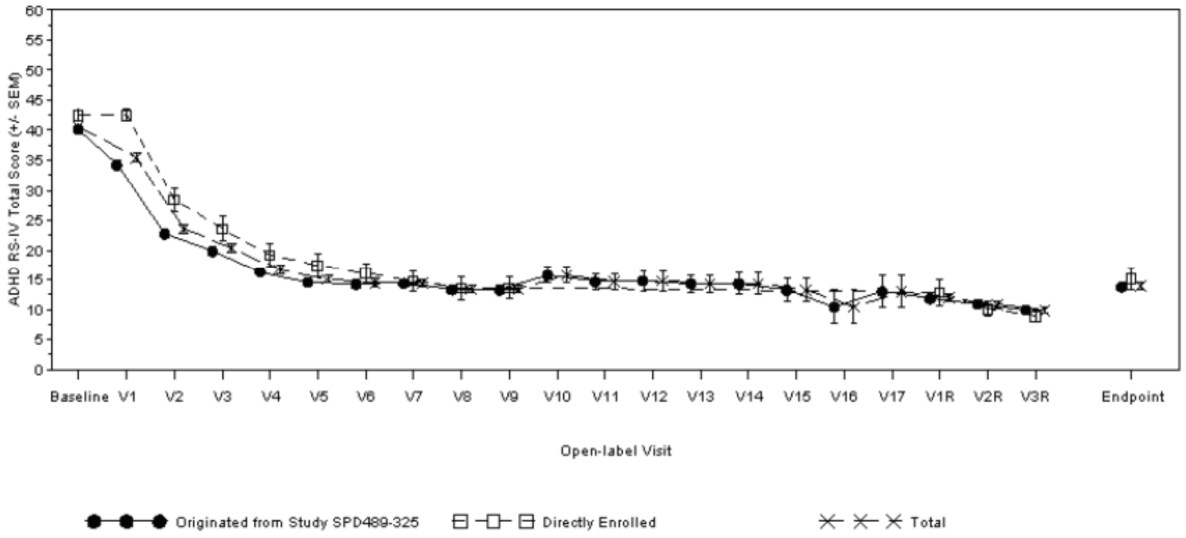
b Endpoint is the last valid ADHD RS-IV Total Score obtained while on investigational product after Visit 1 up to and including Visit 3R; or up to and including Visit 17 for subjects who continued past Visit 9 but did not enter the Fixed Dose Period.

c From a 1-sample (2-sided) t-test.

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 26]

図 2.7.6.6.8-4 非盲検期の各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準誤差) (非盲検 FAS)



Excludes subjects at Site 24.
Baseline is Baseline Visit from the antecedent study (SPD489-325) or Visit 1 of SPD489-326 for directly enrolled subjects.
Endpoint is the last valid ADHD RS-IV Total Score obtained while on investigational product, after Visit 1, up to and including Visit 3R (or up to and including Visit 17 for subjects who continued past Visit 9 but did not enter the Fixed Dose Period).
Visit >9 is for subjects who are maintained in the study under protocol version 1 until version 2 of the protocol was implemented.
Error bars extend 1 standard error of the mean above and below the mean.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SEM = standard error of the mean; V = Visit.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Figure 5]

(b) ADHD RS-IV 合計スコア (二重盲検無作為化治療中止期)

二重盲検無作為化治療中止期の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.8-15 に，二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアを図 2.7.6.6.8-5 に示す．

二重盲検無作為化治療中止期のベースライン (Visit 3R) の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，S-877489 群及びプラセボ群の両投与群で同程度であった．

S-877489 群では，ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，二重盲検無作為化治療中止期のベースラインから最終評価時までに 10.2 (5.92) から 12.2 (8.34) へと推移した．その間の平均変化量は 1.9 で，ADHD 症状の安定を示す値であった．一方，プラセボ群では，9.5 (6.45) から 24.2 (11.36) へと推移した．その間の平均変化量は 14.5 で，ADHD 症状の悪化を示す値であった．

表 2.7.6.6.8-15 二重盲検無作為化治療中止期の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (無作為化 FAS)

		S-877489 (N=76)		Placebo (N=77)	
Visit	Statistic	Observed Value	Change From Baseline	Observed Value	Change From Baseline
Baseline	n	74	NA	77	NA
(Visit 3R, Week 26)	Mean	10.2	NA	9.5	NA
	SD	5.92	NA	6.45	NA
	95% CI for mean	8.8, 11.5	NA	8.1, 11.0	NA
Visit 4R	n	75	74	77	77
(Week 27)	Mean	11.3	1.0	19.1	9.6
	SD	7.37	4.93	11.49	10.93
	95% CI for mean	9.6, 13.0	-0.1, 2.2	16.5, 21.8	7.1, 12.1
Visit 5R	n	76	74	77	77
(Week 28)	Mean	11.6	1.4	21.7	12.2
	SD	8.08	6.44	11.83	11.28
	95% CI for mean	9.8, 13.5	-0.1, 2.9	19.1, 24.4	9.7, 14.8
Visit 6R	n	76	74	77	77
(Week 29)	Mean	11.9	1.7	23.1	13.6
	SD	8.27	6.88	11.54	10.60
	95% CI for mean	10.0, 13.8	0.1, 3.3	20.5, 25.8	11.2, 16.0
Visit 7R	n	76	74	77	77
(Week 30)	Mean	11.9	1.7	24.4	14.9
	SD	8.62	7.03	11.26	10.18
	95% CI for mean	9.9, 13.8	0.1, 3.3	21.8, 26.9	12.5, 17.2
Visit 8R	n	76	74	77	77
(Week 31)	Mean	11.9	1.7	24.5	14.9
	SD	8.50	7.07	11.23	10.10
	95% CI for mean	10.0, 13.9	0.1, 3.3	21.9, 27.0	12.7, 17.2
Visit 9R	n	76	74	77	77
(Week 32)	Mean	12.3	2.1	24.6	15.0
	SD	8.52	7.06	11.33	10.06
	95% CI for mean	10.3, 14.2	0.5, 3.7	22.0, 27.1	12.8, 17.3
Endpoint[a]	n	75	73	73	73
	Mean	12.2	1.9	24.2	14.5
	SD	8.34	6.97	11.36	9.95
	95% CI for mean	10.3, 14.1	0.3, 3.5	21.5, 26.8	12.2, 16.8

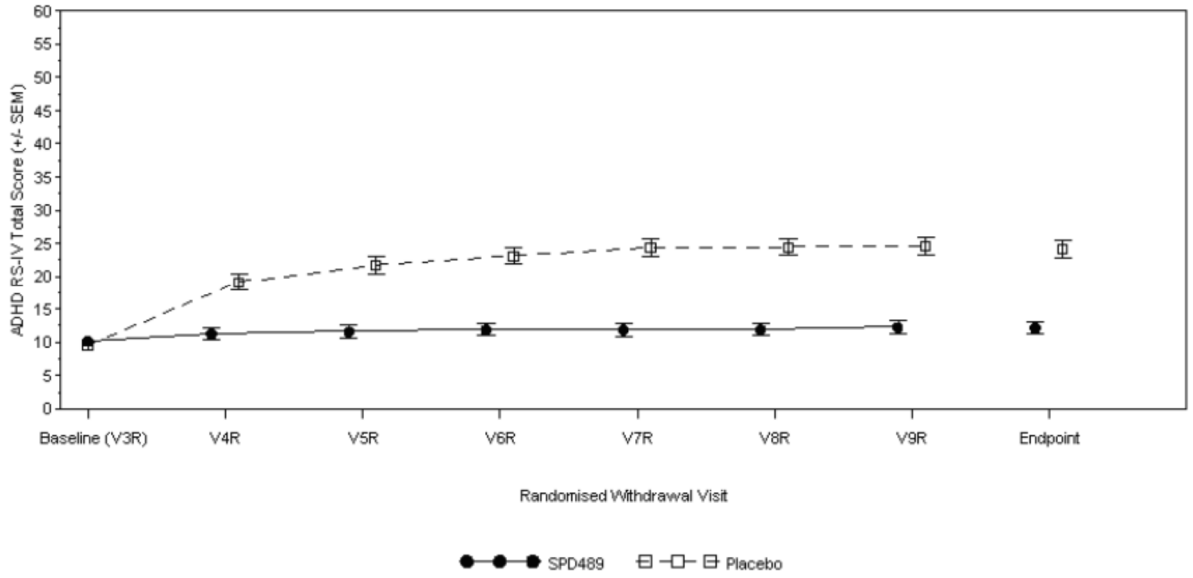
Excludes subjects at Site 24.

a Endpoint is the last post-Baseline Visit of the Randomized Withdrawal Period with a valid on-treatment ADHD RS-IV Total Score.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CI = confidence interval; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 33]

図 2.7.6.6.8-5　二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準誤差) (無作為化 FAS)



Excludes subjects at Site 24.
Endpoint is the last on-treatment post-Baseline Visit of the Randomized Withdrawal Period with a valid ADHD RS-IV Total Score.
Error bars extend 1 standard error of the mean above and below the mean.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SEM = standard error of the mean; SPD489 = S-877489; V = Visit.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Figure 7]

二重盲検無作為化治療中止期の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.8-16 に示す.

最終評価時点でのベースライン (Visit 3R) からの変化量 (調整平均値) の投与群間差 (S-877489 群 − プラセボ群) は−12.6 で，統計学的に有意であった (P＜0.001). 効果サイズ (S-877489 群とプラセボ群の調整平均値の投与群間差を平均二乗誤差で除して算出) は 1.493 であった.

同様に，二重盲検無作為化治療中止期のベースライン後の全ての Visit (Visit 4R～9R) でも，ベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は統計学的に有意であり (P＜0.001)，効果サイズは Visit 8R で最も大きく，1.553 であった.

表 2.7.6.6.8-16　二重盲検無作為化治療中止期の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果 (無作為化 FAS)

Visit	LS Mean[a] S-877489	LS Mean[a] Placebo	Difference[b] in LS Mean Active − Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
Endpoint[c]	1.2	13.8	-12.6 (-15.4, -9.8)	1.493	<0.001
Visit 4R (Week 27)	0.9	9.5	-8.6 (-11.3, -5.8)	1.014	<0.001
Visit 5R (Week 28)	1.3	12.0	-10.6 (-13.6, -7.7)	1.162	<0.001
Visit 6R (Week 29)	1.3	13.2	-11.9 (-14.8, -9.0)	1.344	<0.001
Visit 7R (Week 30)	1.2	14.4	-13.2 (-15.9, -10.4)	1.528	<0.001
Visit 8R (Week 31)	1.2	14.4	-13.2 (-16.0, -10.5)	1.553	<0.001
Visit 9R (Week 32)	1.5	14.5	-13.0 (-15.7, -10.2)	1.518	<0.001

Excludes subjects at Site 24.

a LS Mean, effect size and P-value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline, including treatment group, country and age groups as fixed effects and the BaselineVisit 3R value as a covariate.

b A negative difference in LS Mean (Active − Placebo) indicates an improvement of the active treatment group compared to placebo.

c Endpoint is the last post-Baseline Visit of the Randomized Withdrawal Period with a valid on-treatment ADHD RS-IV Total Score.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 34]

背景因子別の二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.6.8-17 に示す.

背景因子 (年齢，性別，人種) に関わらず，全体的な ADHD 症状の程度は，S-877489 群では二重盲検無作為化治療中止期のベースライン (Visit 3R) から最終評価時点までベースライン時と同程度のまま変化しなかったのに対して，プラセボ群では ADHD 症状の悪化が認められた.

年齢区分別及び性別の最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，投与群に関わらず増加を示し，その増加の程度は，年齢区分別及び性別のいずれでもプラセボ群よりも S-877489 群で小さく，S-877489 群では症状の安定を，プラセボ群では悪化を示した. 非白人の被験者は各投与群 4 例のみであったため, 人種別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について意味のある結論を導くことはできなかった.

投与群に関わらず，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平均変化量は，6～12 歳の年齢区分よりも 13～17 歳の年齢区分で小さく，男児よりも女児で小さかった.

表 2.7.6.6.8-17 背景因子別の二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (無作為化 FAS)

		S-877489 (N=76)		Placebo (N=77)	
Demographic Variable	Endpoint[a] Statistic	Observed Value	Change From Baseline	Observed Value	Change From Baseline
Age:					
6-12 Years	n	53	51	48	48
	Mean	12.2	2.3	24.0	15.1
	SD	9.38	7.23	11.59	9.94
	95% CI for mean	9.6, 14.8	0.3, 4.3	20.6, 27.4	12.2, 18.0
13-17 Years	n	22	22	25	25
	Mean	12.2	0.9	24.4	13.4
	SD	5.24	6.36	11.15	10.08
	95% CI for mean	9.9, 14.5	-1.9, 3.7	19.8, 29.0	9.2, 17.5
Sex:					
Male	n	58	57	56	56
	Mean	12.1	2.2	24.4	15.1
	SD	8.86	7.66	11.72	10.25
	95% CI for mean	9.8, 14.4	0.2, 4.3	21.3, 27.6	12.4, 17.9
Female	n	17	16	17	17
	Mean	12.4	0.6	23.2	12.5
	SD	6.52	3.46	10.38	8.90
	95% CI for mean	9.1, 15.8	-1.2, 2.5	17.9, 28.6	8.0, 17.1
Race:					
Whites	n	71	69	69	69
	Mean	12.5	2.0	24.6	14.9
	SD	8.42	7.12	11.26	9.82
	95% CI for mean	10.5, 14.4	0.3, 3.7	21.9, 27.3	12.6, 17.3
Non-whites	n	4	4	4	4
	Mean	7.5	-0.3	16.0	7.3
	SD	5.80	3.30	11.58	10.87
	95% CI for mean	-1.7, 16.7	-5.5, 5.0	-2.4, 34.4	-10.1, 24.6

Excludes subjects at Site 24.

a Endpoint is the last post-Baseline Visit of the Randomized Withdrawal Period with a valid on-treatment ADHD RS-IV Total Score.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CI = confidence interval; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 35]

地域別の二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.6.8-18 に示す.

地域別の最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，地域 (欧州又は米国) に関わらず，プラセボ群よりも S-877489 群で小さく，S-877489 群では症状の安定を，プラセボ群では悪化を示した.

表 2.7.6.6.8-18　地域別の二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (無作為化 FAS)

Geographic Region	Endpoint[a] Statistic	S-877489 (N=76) Observed Value	S-877489 (N=76) Change From Baseline	Placebo (N=77) Observed Value	Placebo (N=77) Change From Baseline
EU	n	65	63	62	62
	Mean	11.8	1.3	23.9	14.1
	SD	7.97	6.34	11.23	9.61
	95% CI for mean	9.8, 13.8	-0.3, 2.9	21.0, 26.7	11.6, 16.5
US	n	10	10	11	11
	Mean	14.6	5.4	25.6	17.0
	SD	10.64	9.80	12.53	11.88
	95% CI for mean	7.0, 22.2	-1.6, 12.4	17.2, 34.1	9.0, 25.0

Excludes subjects at Site 24.
a Endpoint is the last post-Baseline Visit of the Randomized Withdrawal Period (Visits 4R-9R) with a valid on-treatment ADHD RS-IV Total Score.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CI = confidence interval; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 36]

欧州の実施医療機関での，二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.6.8-19 に示す．

最終評価時点でのベースライン (Visit 3R) からの変化量 (調整平均値) の投与群間差 (S-877489 群 − プラセボ群) は，−12.7 で統計学的に有意であった (P < 0.001)．効果サイズは 1.588 であった．

同様に，ベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は，二重盲検無作為化治療中止期のベースライン後の全ての Visit (Visit 4R～9R) で統計学的に有意であり (P < 0.001)，効果サイズは Visit 8R で最も大きく，1.648 であった．

表 2.7.6.6.8-19　欧州の実施医療機関での二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果 (無作為化 FAS)

Visit	LS Mean[a] S-877489	LS Mean[a] Placebo	Difference[b] in LS Mean Active − Placebo (95% CI)	Effect Size	P-Value
Endpoint[c]	0.5	13.2	-12.7 (-15.6, -9.9)	1.588	<0.001
Visit 4R (Week 27)	0.3	8.7	-8.4 (-11.2, -5.5)	1.033	<0.001
Visit 5R (Week 28)	0.7	11.0	-10.3 (-13.4, -7.2)	1.158	<0.001
Visit 6R (Week 29)	0.6	12.7	-12.1 (-15.0, -9.1)	1.425	<0.001
Visit 7R (Week 30)	0.6	13.9	-13.4 (-16.2, -10.5)	1.625	<0.001
Visit 8R (Week 31)	0.5	13.9	-13.5 (-16.3, -10.6)	1.648	<0.001
Visit 9R (Week 32)	0.8	14.0	-13.2 (-16.0, -10.4)	1.619	<0.001

Excludes subjects at Site 24.
a LS Mean, effect size and P-value are based on type III sum of squares from an ANCOVA model for the change from baseline, including treatment group, country and age groups as fixed effects and the BaselineVisit 3R value as a covariate.
b A negative difference in LS Mean (Active − Placebo) indicates an improvement in the active treatment group compared to placebo.
c Endpoint is the last post-Baseline Visit of the Randomized Withdrawal Period with a valid on-treatment ADHD RS-IV Total Score.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least square.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 37]

(c) ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア (非盲検期)

非盲検期の最終評価時点での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，被験者全体で−12.5 (6.32) であり，統計学的に有意な減少が認められた (P < 0.001)．LOCF を適用した結果も同様であり，被験者全体の平均変化量 (標準偏差) は−12.5 (6.32) であった (P < 0.001).

(d) ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア (二重盲検無作為化治療中止期)

二重盲検無作為化治療中止期のベースライン (Visit 3R) の ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値は，両投与群で同程度であった.

最終評価時点での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群 0.6 (3.94)，プラセボ群 7.2 (5.74) であり，両投与群でベースラインからの増加を示したが，その増加の程度はプラセボ群よりも S-877489 群で小さかった．同様に，二重盲検無作為化治療中止期のベースライン後の全ての Visit (Visit 4R～9R) でも，両投与群の平均変化量はベースラインからの増加を示し，その増加の程度は，一貫して，プラセボ群よりも S-877489 群で小さかった.

二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差 (S-877489 群 − プラセボ群) は−6.5 で，統計学的に有意であった (P < 0.001)．効果サイズは 1.350 であった．二重盲検無作為化治療中止期のベースライン後の全ての Visit (Visit 4R～9R) でも，ベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は統計学的に有意であり (P < 0.001), 効果サイズは Visit 7R で最も大きく，1.421 であった.

(e) ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア (非盲検期)

非盲検期の最終評価時点での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，被験者全体で−14.1 (6.40) であり，統計学的に有意な減少が認められた (P < 0.001)．LOCF を適用した結果も同様であり，被験者全体の平均変化量 (標準偏差) は−14.1 (6.40) であった (P < 0.001).

(f) ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア (二重盲検無作為化治療中止期)

二重盲検無作為化治療中止期のベースライン (Visit 3R) の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値は，両投与群で同程度であった.

最終評価時点での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群で 1.3 (4.25)，プラセボ群で 7.3 (5.48) であり，両投与群でベースラインからの増加を示したが，その増加の程度はプラセボ群よりも S-877489 群で小さかった．同様に，二重盲検無作為化治療中止期のベースライン後の全ての Visit (Visit 4R～9R) でも, 両投与群の平均変化量はベースラインからの増加を示し, その増加の程度は，一貫して，プラセボ群よりも S-877489 群で小さかった.

二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコ

アのベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差 (S-877489 群 − プラセボ群) は−6.0 で，統計学的に有意であった (P＜0.001)．効果サイズは 1.253 であった．二重盲検無作為化治療中止期のベースライン後の全ての Visit (Visit 4R～9R) でも，ベースラインからの変化量 (調整平均値) の投与群間差は統計学的に有意であり (P＜0.001), 効果サイズは Visit 8R で最も大きく，1.320 であった．

(g) CGI-S (非盲検期)

非盲検 FAS での CGI-S を表 2.7.6.6.8-20 に示す．

非盲検期のベースラインでは，先行試験からの移行被験者及び本治験に新たに登録された被験者のいずれも，多くの被験者が「中等度の疾患」又は「やや重度の疾患」であった．Visit 1R では，先行試験からの移行被験者 (先行試験での投与群別及び被験者全体) 及び本治験に新たに登録された被験者の多くが，「正常」又は「精神疾患の境界線上」のカテゴリであった．Visit 3R 及び最終評価時点でも同様の結果であった．

表 2.7.6.6.8-20　CGI-S (非盲検 FAS)

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325)			SPD489-325 Rollover Subjects (N=222)	Directly Enrolled (N=40)	Total (N=262)
Visit	S-877489 (N=71) n (%)[a]	Placebo (N=72) n (%)[a]	CONCERTA (N=79) n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]
Baseline[b]						
n	71	72	78	221	40	261
Normal, not at all ill	0	0	0	0	0	0
Borderline mentally ill	0	0	0	0	0	0
Mildly ill	0	3 (4.2)	1 (1.3)	4 (1.8)	0	4 (1.5)
Moderately ill	17 (23.9)	20 (27.8)	19 (24.4)	56 (25.3)	15 (37.5)	71 (27.2)
Markedly ill	34 (47.9)	33 (45.8)	43 (55.1)	110 (49.8)	21 (52.5)	131 (50.2)
Severely ill	18 (25.4)	14 (19.4)	10 (12.8)	42 (19.0)	4 (10.0)	46 (17.6)
Among the most extremely ill	2 (2.8)	2 (2.8)	5 (6.4)	9 (4.1)	0	9 (3.4)
Visit 1 (Week 0) - Beginning of Dose Optimization						
n	71	70	76	217	40	257
Normal, not at all ill	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (0.9)	0	2 (0.8)
Borderline mentally ill	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.6)	4 (1.8)	0	4 (1.6)
Mildly ill	10 (14.1)	3 (4.3)	7 (9.2)	20 (9.2)	0	20 (7.8)
Moderately ill	23 (32.4)	22 (31.4)	28 (36.8)	73 (33.6)	15 (37.5)	88 (34.2)
Markedly ill	25 (35.2)	28 (40.0)	26 (34.2)	79 (36.4)	21 (52.5)	100 (38.9)
Severely ill	9 (12.7)	14 (20.0)	11 (14.5)	34 (15.7)	4 (10.0)	38 (14.8)
Among the most extremely ill	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.6)	5 (2.3)	0	5 (1.9)
Visit 1R (Week 24) - End of Dose Maintenance/Beginning of Fixed Dose						
n	53	48	53	154	26	180
Normal, not at all ill	21 (39.6)	16 (33.3)	17 (32.1)	54 (35.1)	14 (53.8)	68 (37.8)
Borderline mentally ill	26 (49.1)	31 (64.6)	33 (62.3)	90 (58.4)	8 (30.8)	98 (54.4)
Mildly ill	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)	1 (3.8)	2 (1.1)
Moderately ill	3 (5.7)	0	2 (3.8)	5 (3.2)	3 (11.5)	8 (4.4)
Markedly ill	2 (3.8)	1 (2.1)	1 (1.9)	4 (2.6)	0	4 (2.2)
Severely ill	0	0	0	0	0	0
Among the most extremely ill	0	0	0	0	0	0

Visit	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325) S-877489 (N=71) n (%)[a]	Placebo (N=72) n (%)[a]	CONCERTA (N=79) n (%)[a]	SPD489-325 Rollover Subjects (N=222) n (%)[a]	Directly Enrolled (N=40) n (%)[a]	Total (N=262) n (%)[a]
Visit 3R (Week 26) - End of Fixed Dose/Beginning of Randomized Withdrawal						
n	41	46	43	130	21	151
Normal, not at all ill	19 (46.3)	19 (41.3)	21 (48.8)	59 (45.4)	14 (66.7)	73 (48.3)
Borderline mentally ill	22 (53.7)	27 (58.7)	22 (51.2)	71 (54.6)	7 (33.3)	78 (51.7)
Mildly ill	0	0	0	0	0	0
Moderately ill	0	0	0	0	0	0
Markedly ill	0	0	0	0	0	0
Severely ill	0	0	0	0	0	0
Among the most extremely ill	0	0	0	0	0	0
Endpoint[c]						
n	57	53	59	169	29	198
Normal, not at all ill	21 (36.8)	20 (37.7)	21 (35.6)	62 (36.7)	17 (58.6)	79 (39.9)
Borderline mentally ill	27 (47.4)	28 (52.8)	30 (50.8)	85 (50.3)	7 (24.1)	92 (46.5)
Mildly ill	2 (3.5)	0	0	2 (1.2)	1 (3.4)	3 (1.5)
Moderately ill	4 (7.0)	3 (5.7)	3 (5.1)	10 (5.9)	3 (10.3)	13 (6.6)
Markedly ill	2 (3.5)	2 (3.8)	4 (6.8)	8 (4.7)	1 (3.4)	9 (4.5)
Severely ill	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Among the most extremely ill	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

Excludes subjects at Site 24.

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

b Baseline is Baseline Visit from the antecedent study (Visit 0) or Visit 1 of Study SPD489-326 for directly enrolled subjects.

c Endpoint is the last valid CGI-S Total Score obtained while on investigational product, after Visit 1, up to and including Visit 3R.

CGI-S = clinical global impression of severity.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 28]

(h) CGI-S (二重盲検無作為化治療中止期)

無作為化 FAS を対象に，LOCF を適用した場合の CGI-S を表 2.7.6.6.8-21 に示す.

二重盲検無作為化治療中止期のベースライン (Visit 3R) では，S-877489 群及びプラセボ群のいずれも，多くの被験者が「正常」又は「精神疾患の境界線上」であった．ベースライン後の全ての Visit (Visit 4R～9R) 及び最終評価時点では，CGI-S カテゴリの分布に，統計学的に有意な投与群間差が認められた ($P < 0.001$)．S-877489 群では多くの被験者が Visit を通して「正常」又は「精神疾患の境界線上」を維持したのに対し，プラセボ群では全体的な悪化がみられた.

表 2.7.6.6.8-21 CGI-S (LOCF，無作為化 FAS)

Visit	CGI-S	S-877489 (N=76) n (%)[b]	Placebo (N=77) n (%)[b]	P-Value[a]
Baseline	n	74	77	0.726
(Visit 3R/Week 26)	Normal, not all ill	37 (50.0)	36 (46.8)	
	Borderline mentally ill	37 (50.0)	41 (53.2)	
	Mildly ill	0	0	
	Moderately ill	0	0	
	Markedly ill	0	0	
	Severely ill	0	0	
	Among the most extremely ill	0	0	
Visit 4R	n	75	77	<0.001
(Week 27)	Normal, not all ill	35 (46.7)	14 (18.2)	
	Borderline mentally ill	36 (48.0)	25 (32.5)	
	Mildly ill	1 (1.3)	15 (19.5)	
	Moderately ill	2 (2.7)	15 (19.5)	
	Markedly ill	1 (1.3)	3 (3.9)	
	Severely ill	0	5 (6.5)	
	Among the most extremely ill	0	0	
Visit 5R	n	76	77	<0.001
(Week 28)	Normal, not all ill	33 (43.4)	11 (14.3)	
	Borderline mentally ill	35 (46.1)	20 (26.0)	
	Mildly ill	3 (3.9)	9 (11.7)	
	Moderately ill	4 (5.3)	24 (31.2)	
	Markedly ill	1 (1.3)	8 (10.4)	
	Severely ill	0	5 (6.5)	
	Among the most extremely ill	0	0	
Visit 6R	n	76	77	<0.001
(Week 29)	Normal, not all ill	33 (43.4)	8 (10.4)	
	Borderline mentally ill	30 (39.5)	17 (22.1)	
	Mildly ill	6 (7.9)	8 (10.4)	
	Moderately ill	6 (7.9)	30 (39.0)	
	Markedly ill	1 (1.3)	9 (11.7)	
	Severely ill	0	5 (6.5)	
	Among the most extremely ill	0	0	
Visit 7R	n	76	77	<0.001
(Week 30)	Normal, not all ill	29 (38.2)	6 (7.8)	
	Borderline mentally ill	32 (42.1)	14 (18.2)	
	Mildly ill	8 (10.5)	9 (11.7)	
	Moderately ill	6 (7.9)	31 (40.3)	
	Markedly ill	1 (1.3)	12 (15.6)	
	Severely ill	0	5 (6.5)	
	Among the most extremely ill	0	0	
Visit 8R	n	76	77	<0.001
(Week 31)	Normal, not all ill	31 (40.8)	6 (7.8)	
	Borderline mentally ill	30 (39.5)	14 (18.2)	
	Mildly ill	8 (10.5)	9 (11.7)	
	Moderately ill	6 (7.9)	31 (40.3)	
	Markedly ill	1 (1.3)	12 (15.6)	
	Severely ill	0	5 (6.5)	
	Among the most extremely ill	0	0	

Visit	CGI-S	S-877489 (N=76) n (%)[b]	Placebo (N=77) n (%)[b]	P-Value[a]
Visit 9R (Week 32)	n	76	77	<0.001
	Normal, not all ill	29 (38.2)	6 (7.8)	
	Borderline mentally ill	31 (40.8)	13 (16.9)	
	Mildly ill	7 (9.2)	10 (13.0)	
	Moderately ill	8 (10.5)	31 (40.3)	
	Markedly ill	1 (1.3)	12 (15.6)	
	Severely ill	0	5 (6.5)	
	Among the most extremely ill	0	0	
Endpoint[c]	n	75	73	<0.001
	Normal, not all ill	30 (40.0)	6 (8.2)	
	Borderline mentally ill	31 (41.3)	14 (19.2)	
	Mildly ill	6 (8.0)	8 (11.0)	
	Moderately ill	8 (10.7)	29 (39.7)	
	Markedly ill	0	11 (15.1)	
	Severely ill	0	5 (6.8)	
	Among the most extremely ill	0	0	

Excludes subjects at Site 24.

a P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel statistic stratified by country comparing the 2 treatment groups.

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

c Endpoint is the last post-Baseline Visit of the Randomized Withdrawal Period (Visits 4R-9R) with a valid on-treatment CGI-S assessment.

CGI-S = clinical global impression of severity.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 38]

(i) CGI-I (非盲検期)

非盲検 FAS での CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.8-22 に，非盲検期の各 Visit (Visit 2～17) での CGI-I 改善率を図 2.7.6.6.8-6 に示す.

改善度が「著明改善」及び「中等度改善」を改善，「軽度改善」，「不変」，「やや悪化」，「悪化」及び「重篤に悪化」を改善なしとした.

Visit 2 での改善率は，全ての登録グループでほぼ同程度であり，被験者全体では 48.2% (124/257 例) であった.

Visit 5 での改善率は，全ての登録グループで同様に高く，被験者全体では 82.8% (197/238 例) であった．Visit 9 及び最終評価時点でも同様の結果であり，被験者全体の改善率はそれぞれ 85.6% (167/195 例) 及び 79.8% (205/257 例) であった.

LOCF を適用した場合の CGI-I カテゴリの分布も，非盲検期を通して同様であった.

表 2.7.6.6.8-22 CGI-I 改善率 (非盲検 FAS)

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325)			SPD489-325 Rollover	Directly	
	S-877489 (N=71)	Placebo (N=72)	CONCERTA (N=79)	Subjects (N=222)	Enrolled (N=40)	Total (N=262)
Visit	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]
Visit 2 (Week 1)						
n	71	70	77	218	39	257
Improvement[b]	35 (49.3)	33 (47.1)	41 (53.2)	109 (50.0)	15 (38.5)	124 (48.2)
No Improvement	36 (50.7)	37 (52.9)	36 (46.8)	109 (50.0)	24 (61.5)	133 (51.8)
Visit 5 (Week 4) - End of Dose Optimization/Beginning of Dose Maintenance						
n	66	67	68	201	37	238
Improvement[b]	56 (84.8)	52 (77.6)	59 (86.8)	167 (83.1)	30 (81.1)	197 (82.8)
No Improvement	10 (15.2)	15 (22.4)	9 (13.2)	34 (16.9)	7 (18.9)	41 (17.2)
Visit 9 (Week 20)						
n	57	53	59	169	26	195
Improvement[b]	50 (87.7)	44 (83.0)	50 (84.7)	144 (85.2)	23 (88.5)	167 (85.6)
No Improvement	7 (12.3)	9 (17.0)	9 (15.3)	25 (14.8)	3 (11.5)	28 (14.4)
Endpoint[c]						
n	71	70	77	218	39	257
Improvement[b]	59 (83.1)	53 (75.7)	62 (80.5)	174 (79.8)	31 (79.5)	205 (79.8)
No Improvement	12 (16.9)	17 (24.3)	15 (19.5)	44 (20.2)	8 (20.5)	52 (20.2)

Excludes subjects at Site 24.

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

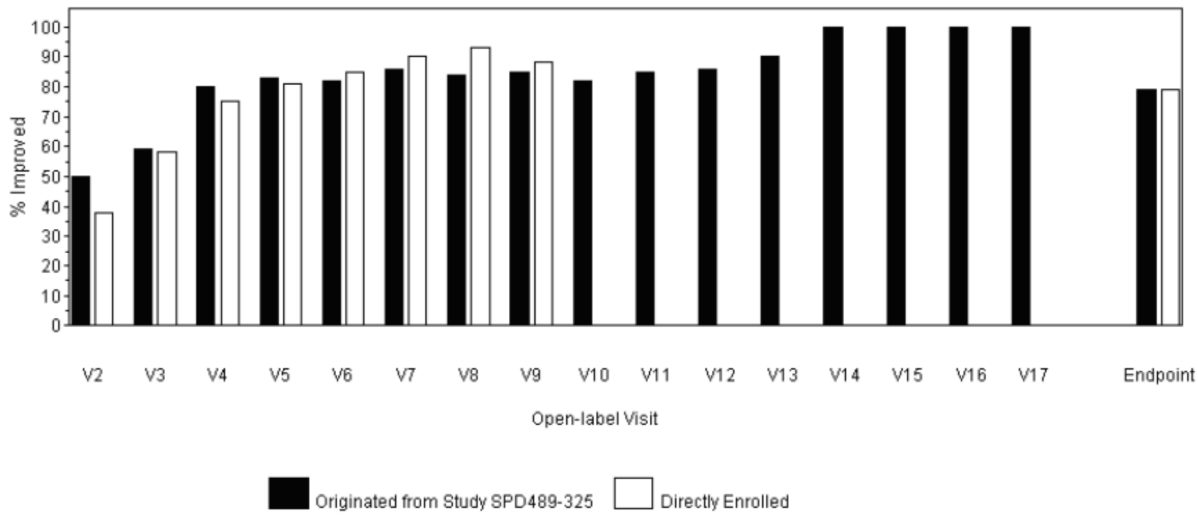
b Improvement includes CGI-categories of very much improved and much improved. No Improvement includes all other categories.

c Endpoint is the last valid CGI-I obtained while on investigational product after Visit 1 up to and including Visit 3R (or Visit 17 for subjects who continued past Visit 9 but did not enter the Fixed Dose Period).

CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 29]

図 2.7.6.6.8-6 非盲検期の各 Visit での CGI-I 改善率 (非盲検 FAS)



Excludes subjects at Site 24.

Endpoint is the last valid CGI-I obtained while on investigational product, after Visit 1 up to and including Visit 3R (or Visit 17 for subjects who continued past Visit 9 but did not enter the Fixed Dose Period).

Improvement includes CGI-I categories very much improved and much improved. No Improvement includes all other

categories.
Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group.
Visit >9 is for subjects who were maintained in the study under protocol version 1 until version 2 (which specified the addition of the Fixed Dose and Randomized Withdrawal Periods) of the protocol was implemented.
CGI-I = clinical global impression of improvement; V = Visit.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Figure 6]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

(a) 非盲検期

非盲検期の投与期間の内訳を表 2.7.6.6.8-23 に示す.

非盲検期に S-877489 が投与された期間の平均値 (標準偏差) は 23.4 週 (11.78 週) であり, 高用量ほど長期間投与されていた. 用量別の投与期間の平均値 (標準偏差) は, S-877489 30 mg が 6.6 週 (10.02 週), 50 mg が 11.4 週 (12.50 週), 70 mg が 15.5 週 (11.92 週) であった.

表 2.7.6.6.8-23 非盲検期の投与期間の内訳 (非盲検安全性解析対象集団)

	Statistic	S-877489 30 mg (N=276)	S-877489 50 mg (N=226)	S-877489 70 mg (N=133)	All (N=276)
Length of Exposure (Weeks)	Mean (SD)	6.6 (10.02)	11.4 (12.50)	15.5 (11.92)	23.4 (11.78)
	Median	1.3	5.3	16.9	25.9
	Min, Max	<1, 52	<1, 53	<1, 50	<1, 54
Total Days Exposed	# of Days	12665	18040	14432	45137
Total Years Exposed	# of Years	34.7	49.4	39.5	123.6

Includes subjects at Site 24.
Length of Exposure = last dose date − first dose date + 1.
Total number of days exposed is the total number of days over all subjects.
Total number of years exposed is the total number of years over all subjects.
Percentages were based on the number of subjects in Open-label Safety Population in each group.
The Open-label Period was originally planned to have a duration of 52 weeks.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 46]

用量調節を許容した 30, 50 及び 70 mg の全ての用量が非盲検期に使用されており, 非盲検安全性解析対象集団 276 例の最終用量別の被験者割合は, 30 mg が 17.4%, 50 mg が 34.1%, 70 mg が 48.6%であった. このうち, 年齢区分が 6～12 歳の被験者では, 最終用量 30 mg が 20.9%, 50 mg が 38.7%, 70 mg が 40.3%であり, 13～17 歳の被験者では, 最終用量 30 mg が 9.4%, 50 mg が 23.5%, 70 mg が 67.1%であった.

非盲検期の累積投与日数を表 2.7.6.6.8-24 に示す.

非盲検安全性解析対象集団 276 例のうち, 非盲検期に治験薬を 169 日間以上投与された被験者は 183 例 (66.3%) であった. Day 169 以降の Visit を実施した被験者数は減少しているが, その原因は, 当初に非盲検期の長さを 52 週間と規定していた治験実施計画書を改訂したためであった.

表 2.7.6.6.8-24 非盲検期の累積投与日数 (非盲検安全性解析対象集団)

Cumulative Length of Exposure Category (Completed Days)	All (N=276) n (%)
At least 1 day	276 (100.0)
At least 29 days	249 (90.2)
At least 57 days	231 (83.7)
At least 85 days	222 (80.4)
At least 113 days	207 (75.0)
At least 141 days	198 (71.7)
At least 169 days	183 (66.3)
At least 197 days	46 (16.7)
At least 225 days	36 (13.0)
At least 253 days	32 (11.6)
At least 281 days	23 (8.3)
At least 309 days	16 (5.8)
At least 337 days	12 (4.3)
At least 365 days	3 (1.1)

Includes subjects at Site 24.
Length of Exposure = last dose date − first dose date + 1.
Percentages were based on the number of subjects in Open-label Safety Population in each group.
The Open-label Period was originally planned to have a duration of 52 weeks.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 47]

非盲検期の各 Visit での投与例数を表 2.7.6.6.8-25 に示す.

各 Visit での S-877489 の用量別の被験者割合は，Visit 4 (Day 21) 以降はほとんど変化が認められなかった．Visit 4 (Day 21) では，30 mg が 23.3%，50 mg が 39.1%，70 mg が 37.5%の被験者に投与されており，ほぼこの割合が Visit 9 (Day 140) まで維持された．なお，Visit 10 (Day 168) 以降の用量維持期の各 Visit は，治験デザインを変更した治験実施計画書の改訂が承認されるまで実施された追加的な Visit であり，この期間のデータが得られた被験者は 44 例のみであった．用量固定期の Visit 1R では，30 mg が 24.7%，50 mg が 40.7%，70 mg が 34.6%の被験者に投与されていた.

表 2.7.6.6.8-25 非盲検期の各 Visit での投与例数 (非盲検安全性解析対象集団)

Visit	N	S-877489 30 mg n (%)	S-877489 50 mg n (%)	S-877489 70 mg n (%)	All Active n (%)
Optimization Period					
Visit 1 (Day 0)	275	275 (100.0)	0	0	275 (100.0)
Visit 2 (Day 7)	270	110 (40.7)	160 (59.3)	0	270 (100.0)
Visit 3 (Day 14)	265	75 (28.3)	107 (40.4)	83 (31.3)	265 (100.0)
Visit 4 (Day 21)	253	59 (23.3)	99 (39.1)	95 (37.5)	253 (100.0)
Visit 5 (Day 28)	247	59 (23.9)	97 (39.3)	91 (36.8)	247 (100.0)
Maintenance Period					
Visit 6 (Day 56)	234	60 (25.6)	91 (38.9)	83 (35.5)	234 (100.0)
Visit 7 (Day 84)	215	56 (26.0)	85 (39.5)	74 (34.4)	215 (100.0)
Visit 8 (Day 112)	210	56 (26.7)	77 (36.7)	77 (36.7)	210 (100.0)
Visit 9 (Day 140)	199	50 (25.1)	82 (41.2)	67 (33.7)	199 (100.0)
Visit 10 (Day 168)	44	7 (15.9)	23 (52.3)	14 (31.8)	44 (100.0)
Visit 11 (Day 196)	38	8 (21.1)	20 (52.6)	10 (26.3)	38 (100.0)

Visit 12 (Day 224)	32	5 (15.6)	18 (56.3)	9 (28.1)	32 (100.0)
Visit 13 (Day 252)	25	3 (12.0)	13 (52.0)	9 (36.0)	25 (100.0)
Visit 14 (Day 280)	18	3 (16.7)	8 (44.4)	7 (38.9)	18 (100.0)
Visit 15 (Day 308)	13	2 (15.4)	6 (46.2)	5 (38.5)	13 (100.0)
Visit 16 (Day 336)	9	2 (22.2)	5 (55.6)	2 (22.2)	9 (100.0)
Fixed Dose Period					
Visit 1R	162	40 (24.7)	66 (40.7)	56 (34.6)	162 (100.0)
Visit 2R	157	40 (25.5)	62 (39.5)	55 (35.0)	157 (100.0)
Unscheduled	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	11 (100.0)

Includes subjects at Site 24.
N is the numbers of subjects in the Open-label Safety Population with available dosing information at that visit.
Percentages are based on N.
Subjects were assigned to take the dose from the dispensing visit until the next visit.
Visits >9 were for subjects who were maintained in the study under protocol Version 1.0 until Version 2.0 of the protocol was implemented.
Note: Subject 44-001 was not dispensed any investigational product at Visit 1 so there are only 275 subjects with dosing information at Visit 1 but 276 subjects in the Safety Population.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 49]

(b) 二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期の投与期間の内訳を表 2.7.6.6.8-26 に示す.

二重盲検無作為化治療中止期に治験薬が投与された期間の平均値 (標準偏差) は，S-877489 群でプラセボ群よりもかなり長く，S-877489 群では 5.2 週 (1.59 週)，範囲は 1～7 週間であったのに対し，プラセボ群では 2.8 週 (2.06 週)，範囲は 1 週間未満～8 週間であった．この結果は，プラセボ群では二重盲検無作為化治療中止期を通して，再発基準に該当又は効果不十分により二重盲検無作為化治療中止期を中止した被験者の割合が高かったことと一致している (表 2.7.6.6.8-6).

表 2.7.6.6.8-26 二重盲検無作為化治療中止期の投与期間の内訳 (無作為化安全性解析対象集団)

	Statistic	S-877489 (N=78)	Placebo (N=79)
Length of Exposure (Weeks)	Mean (SD)	5.2 (1.59)	2.8 (2.06)
	Median	5.9	2.0
	Min, Max	1, 7	<1, 8
Length of Exposure Category (Completed Days)			
At least 1 day	n (%)	78 (100.0)	79 (100.0)
At least 8 days	n (%)	74 (94.9)	56 (70.9)
At least 15 days	n (%)	71 (91.0)	38 (48.1)
At least 22 days	n (%)	65 (83.3)	26 (32.9)
At least 29 days	n (%)	62 (79.5)	19 (24.1)
At least 36 days	n (%)	62 (79.5)	18 (22.8)
At least 43 days	n (%)	16 (20.5)	9 (11.4)
Total Days Exposed	# of Days	2832	1556
Total Years Exposed	# of Years	7.8	4.3

Includes subjects at Site 24.
Length of Exposure = last dose date − first dose date + 1.
Total number of days exposed is the total number of days over all subjects.
Total number of years exposed is the total number of years over all subjects.
Percentages were based on the number of subjects in Randomized Safety Population in each group.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 48]

二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での投与例数を表 2.7.6.6.8-27 に示す.

Visit 3R (二重盲検無作為化治療中止期の Day 0) では, 1 : 1 の割付け比率に従って被験者の約半数が S-877489 を，残りの約半数がプラセボを投与された．各 Visit で治験薬を投与された被験者に占めるプラセボを投与された被験者の割合は，二重盲検無作為化治療中止期に顕著に減少し, S-877489 群 : プラセボ群の治験薬を投与された被験者の比率は, Visit 4R (Day 7) で 60.0% : 40.0%，Visit 6R (Day 21) で 73.3% : 26.7%，Visit 8R (Day 35) で 77.9% : 22.1%であった.

表 2.7.6.6.8-27　二重盲検無作為化治療中止期の各 Visit での投与例数 (無作為化安全性解析対象集団)

Visit	N	S-877489 n (%)	Placebo n (%)
Visit 3R (Day 0)	155	76 (49.0)	79 (51.0)
Visit 4R (Day 7)	125	75 (60.0)	50 (40.0)
Visit 5R (Day 14)	103	69 (67.0)	34 (33.0)
Visit 6R (Day 21)	86	63 (73.3)	23 (26.7)
Visit 7R (Day 28)	79	62 (78.5)	17 (21.5)
Visit 8R (Day 35)	77	60 (77.9)	17 (22.1)
Visit 9R (Day 42)	0	0	0
Unscheduled[a]	1	1 (100.0)	0

Includes subjects at Site 24.
a　Unscheduled visits/assessments could be performed >52 weeks of open-label S-877489 treatment.
N is the numbers of subjects in the Randomized Safety Population with available dosing information at that visit.
Percentages are based on N.
Note: Subjects 31-015 and 32-001 were not dispensed any investigational product at Visit 3R so there are only 155 subjects with dosing information at Visit 3R but 157 subjects in the Randomized Safety Population.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 50]

二重盲検無作為化治療中止期には，S-877489 の用量変更を不可とした．二重盲検無作為化治療中止期に，S-877489 群では，30 mg が 24.4% (19/78 例)，50 mg が 34.6% (27/78 例)，70 mg が 41.0% (32/78 例) の被験者に投与されていた.

(B)　有害事象の要約

(a)　非盲検期

非盲検期の TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.8-28 に示す.

非盲検安全性解析対象集団 276 例のうち，半数以上の被験者 (227 例，82.2%) に TEAE が発現した．重篤な TEAE は 12 例 (4.3%) に発現し，投与中止に至った TEAE は 45 例 (16.3%) に発現した．副作用 (治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した TEAE) は 179 例 (64.9%) に発現した．半数以上の TEAE は軽度又は中等度であり，高度の TEAE は 25 例 (9.1%) に発現した．死亡に至った TEAE は発現しなかった.

非盲検期の全体的な有害事象プロファイルについて，年齢区分 (6～12 歳及び 13～17 歳) 間で臨床的に問題となる差はみられなかった.

表 2.7.6.6.8-28 非盲検期の TEAE の発現状況 (非盲検安全性解析対象集団)

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325)						SPD489-325 Rollover					
	S-87789 (N=78)		Placebo (N=75)		CONCERTA (N=83)		Subjects (N=236)		Directly Enrolled (N=40)		Total (N=276)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Total TEAEs	63 (80.8)	277	64 (85.3)	331	63 (75.9)	343	190 (80.5)	951	37 (92.5)	152	227 (82.2)	1103
Severe TEAEs	7 (9.0)	10	8 (10.7)	10	7 (8.4)	9	22 (9.3)	29	3 (7.5)	3	25 (9.1)	32
Serious TEAEs	5 (6.4)	5	4 (5.3)	4	3 (3.6)	4	12 (5.1)	13	0	0	12 (4.3)	13
Related TEAEs[a]	44 (56.4)	104	53 (70.7)	165	50 (60.2)	144	147 (62.3)	413	32 (80.0)	78	179 (64.9)	491
TEAEs Leading to Discontinuation	10 (12.8)	16	14 (18.7)	28	16 (19.3)	28	40 (16.9)	72	5 (12.5)	5	45 (16.3)	77
TEAEs Resulting in Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Includes subjects at Site 24.

a Relationship of the TEAE to investigational product as assessed by the Investigator.

Percentages are based on the number of subjects in the Open-label Safety Population in each group.

Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.

Treatment-emergent AEs are defined as AEs which started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment was stopped.

Treatment-emergent AEs that improve may have had a second event included in the total numbers of events that was not classified as a TEAE.

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 51]

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期の TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.8-29 に示す.

TEAE の発現率は，S-877489 群よりもプラセボ群で低く，それぞれ 39.7% (31 例) 及び 25.3% (20 例) であった．これは，二重盲検無作為化治療中止期を中止した被験者の割合がプラセボ群で高かったためと考えられた．Visit 9R までの治験完了例の割合は，S-877489 群で 76.9%であったのに対し，プラセボ群では 20.3%であった．投与期間の平均値は，S-877489 群でプラセボ群の約 2 倍であった (それぞれ 5.2 週及び 2.8 週) [2.7.6.6.8.2 (5) (A) (b) 参照].

副作用は，S-877489 群の 10 例 (12.8%) 及びプラセボ群の 4 例 (5.1%) に発現した．二重盲検無作為化治療中止期では，死亡例はなく，重篤な TEAE 又は高度の TEAE は発現しなかった．投与中止に至った TEAE は，プラセボ群の 1 例に発現した．なお，S-877489 群の 1 例 (患者 ID [redacted]) は，非盲検期に発現し，二重盲検無作為化治療中止期に消失した有害事象により投与中止に至ったことから，有害事象により二重盲検無作為化治療中止期を中止した被験者として集計したが (表 2.7.6.6.8-6)，投与中止に至った TEAE の発現例数としては，二重盲検無作為化治療中止期では集計せず，非盲検期でのみ集計した (表 2.7.6.6.8-28 及び表 2.7.6.6.8-36).

二重盲検無作為化治療中止期の全体的な有害事象プロファイルについて，年齢区分別 (6～12 歳及び 13～17 歳) 間で臨床的に問題となる差はみられなかった.

表 2.7.6.6.8-29　二重盲検無作為化治療中止期の TEAE の発現状況 (無作為化安全性解析対象集団)

	Randomized Treatment Group			
	S-877489 (N=78)		Placebo (N=79)	
	n (%)	m	n (%)	m
Total TEAEs	31 (39.7)	63	20 (25.3)	34
Severe TEAEs	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0
Related TEAEs[a]	10 (12.8)	10	4 (5.1)	6
TEAEs Leading to Discontinuation	0	0	1 (1.3)	2
TEAEs Resulting in Death	0	0	0	0

Includes subjects at Site 24.
a　Relationship of the TEAE to investigational product as assessed by the Investigator.
Percentages are based on the number of subjects in the Randomized Safety Population in each treatment group.
Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
Treatment-emergent AEs are defined as AEs which started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of randomized investigational product and the third day (inclusive) after their treatment had stopped.
TEAEs that improve may have had a second event included in the total numbers of events that was not classified as a TEAE.
AE = adverse event; m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 52]

(C) 有害事象・副作用の一覧

(a) 非盲検期

非盲検期に全体で 2%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.8-30 に示す.

5%超に発現した TEAE は，食欲減退 (27.5%)，頭痛 (21.0%)，体重減少 (16.7%)，鼻咽頭炎 (15.6%), 食欲不振 (14.9%), 不眠症 (14.1%), 嘔吐 (11.6%), 悪心 (9.8%), 上腹部痛 (8.3%), 腹痛及び初期不眠症 (各 7.2%)，咳嗽 (6.9%)，疲労及び発熱 (各 6.5%)，口腔咽頭痛 (5.4%) 並びに上気道感染 (5.1%) であった．非盲検期の有害事象プロファイルは，長期投与試験でよくみられる季節性障害及びアンフェタミン投与時の既知の作用と一致していた.

副作用の発現率は，64.9%であった．10%超に発現した副作用は，食欲減退 (26.8%)，体重減少 (15.9%)，食欲不振 (14.5%) 及び不眠症 (12.7%) であった.

器官別大分類が精神障害の TEAE の発現率は，39.1%であった．5%超に発現した器官別大分類が精神障害の TEAE は，不眠症 (14.1%) 及び初期不眠症 (7.2%) であった．これらの事象の半数以上は軽度又は中等度であった.

器官別大分類が精神障害の重篤な有害事象は，5 例 (1.8%) に発現した．その内訳は，異常行動 1 例，攻撃性 2 例，怒り 1 例及び反抗挑戦性障害 1 例であった．器官別大分類が精神障害の投与中止に至った TEAE は，29 例 (10.5%) に発現した．2%超に発現した器官別大分類が精神障害の投与中止に至った TEAE は，不眠症 (2.9%) であった.

器官別大分類が心臓障害の TEAE の発現率は，1.8%であった．1%超に発現した器官別大分類が心臓障害の TEAE は，動悸 (1.1%) であった．器官別大分類が心臓障害の TEAE は，全て軽度又は中等度であった.

器官別大分類が心臓障害の重篤な有害事象はなかった．器官別大分類が心臓障害の投与中止に至った TEAE は，2 例 (0.7%) に発現した．その内訳は，動悸 1 例及び上室性頻脈 1 例であった.

その他に，1 例が軽度の胸痛を発現して投与中止に至った．当該被験者の心電図は，全ての時点で治験責任医師により正常と判断された.

本治験では，新たに発現した発作，失神又は意識消失は，治験依頼者により医学的に重要な事象に該当すると判断されたことから，これらの事象を重篤な有害事象として報告することとした．重篤な失神は 2 例 (0.7%) に発現し，いずれも投与中止に至った事象であった.

表 2.7.6.6.8-30 非盲検期に全体で 2%超に発現した TEAE (非盲検安全性解析対象集団)

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325)						SPD489-325 Rollover					
	S-877489 (N=78)		Placebo (N=75)		CONCERTA (N=83)		Subjects (N=236)		Directly Enrolled (N=40)		Total (N=276)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAEs	63 (80.8)	277	64 (85.3)	331	63 (75.9)	343	190 (80.5)	951	37 (92.5)	152	227 (82.2)	1103
食欲減退	21 (26.9)	22	24 (32.0)	32	16 (19.3)	21	61 (25.8)	75	15 (37.5)	16	76 (27.5)	91
頭痛	19 (24.4)	27	18 (24.0)	27	16 (19.3)	19	53 (22.5)	73	5 (12.5)	7	58 (21.0)	80
体重減少	12 (15.4)	15	12 (16.0)	14	8 (9.6)	10	32 (13.6)	39	14 (35.0)	21	46 (16.7)	60
鼻咽頭炎	11 (14.1)	17	15 (20.0)	22	17 (20.5)	25	43 (18.2)	64	0	0	43 (15.6)	64
食欲不振	6 (7.7)	6	15 (20.0)	16	16 (19.3)	22	37 (15.7)	44	4 (10.0)	4	41 (14.9)	48
不眠症	10 (12.8)	12	12 (16.0)	14	10 (12.0)	11	32 (13.6)	37	7 (17.5)	7	39 (14.1)	44
嘔吐	6 (7.7)	6	9 (12.0)	12	13 (15.7)	19	28 (11.9)	37	4 (10.0)	6	32 (11.6)	43
悪心	11 (14.1)	15	4 (5.3)	7	8 (9.6)	9	23 (9.7)	31	4 (10.0)	5	27 (9.8)	36
上腹部痛	4 (5.1)	4	8 (10.7)	10	7 (8.4)	7	19 (8.1)	21	4 (10.0)	4	23 (8.3)	25
腹痛	9 (11.5)	9	8 (10.7)	12	2 (2.4)	2	19 (8.1)	23	1 (2.5)	2	20 (7.2)	25
初期不眠症	9 (11.5)	11	4 (5.3)	4	6 (7.2)	6	19 (8.1)	21	1 (2.5)	1	20 (7.2)	22
咳嗽	7 (9.0)	8	3 (4.0)	6	8 (9.6)	10	18 (7.6)	24	1 (2.5)	1	19 (6.9)	25
疲労	5 (6.4)	5	10 (13.3)	14	3 (3.6)	3	18 (7.6)	22	0	0	18 (6.5)	22
発熱	7 (9.0)	8	2 (2.7)	3	7 (8.4)	12	16 (6.8)	23	2 (5.0)	2	18 (6.5)	25
口腔咽頭痛	8 (10.3)	10	4 (5.3)	5	3 (3.6)	3	15 (6.4)	18	0	0	15 (5.4)	18
上気道感染	2 (2.6)	2	0	0	2 (2.4)	2	4 (1.7)	4	10 (25.0)	17	14 (5.1)	21
易刺激性	4 (5.1)	6	2 (2.7)	2	4 (4.8)	6	10 (4.2)	14	3 (7.5)	3	13 (4.7)	17
下痢	5 (6.4)	5	4 (5.3)	4	3 (3.6)	3	12 (5.1)	12	0	0	12 (4.3)	12
抑うつ気分	0	0	4 (5.3)	4	5 (6.0)	10	9 (3.8)	14	2 (5.0)	2	11 (4.0)	16
不安	2 (2.6)	2	2 (2.7)	2	2 (2.4)	2	6 (2.5)	6	3 (7.5)	3	9 (3.3)	9
胃腸炎	0	0	2 (2.7)	2	7 (8.4)	9	9 (3.8)	11	0	0	9 (3.3)	11
浮動性めまい	4 (5.1)	4	1 (1.3)	1	2 (2.4)	2	7 (3.0)	7	1 (2.5)	1	8 (2.9)	8
チック	1 (1.3)	2	4 (5.3)	5	2 (2.4)	3	7 (3.0)	10	1 (2.5)	1	8 (2.9)	11
攻撃性	1 (1.3)	1	4 (5.3)	4	2 (2.4)	2	7 (3.0)	7	0	0	7 (2.5)	7
副鼻腔炎	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	2 (2.4)	2	4 (1.7)	4	3 (7.5)	3	7 (2.5)	7
耳痛	2 (2.6)	2	0	0	2 (2.4)	2	4 (1.7)	4	2 (5.0)	2	6 (2.2)	6
扁桃炎	0	0	5 (6.7)	5	1 (1.2)	1	6 (2.5)	6	0	0	6 (2.2)	6

Includes subjects at Site 24.

Percentages are based on the number of subjects in the Open-label Safety Population of each treatment group.

Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.

Treatment-emergent AEs are defined as AEs which started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.
Preferred terms are presented in descending order of total frequency.
AE = adverse event; m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 53]

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期にいずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.8-31 に示す.

いずれかの投与群で 5%超に発現した TEAE は，鼻咽頭炎 (S-877489 群 9.0%，プラセボ群 3.8%)，頭痛 (S-877489 群 7.7%，プラセボ群 6.3%)，上腹部痛 (S-877489 群 5.1%，プラセボ群 2.5%) 及び口腔咽頭痛 (S-877489 群 3.8%，プラセボ群 5.1%) であった．なお，二重盲検無作為化治療中止期では，治療無効の基準に該当した被験者は治験を中止したため，治験薬が投与された期間の平均値はプラセボ群で S-877489 群の約半分であった [2.7.6.6.8.2 (5) (A) (b) 参照]．非盲検期と同様に，二重盲検無作為化治療中止期の有害事象プロファイルは長期投与試験でよくみられる季節性障害及びアンフェタミン投与時の既知の作用と一致していた.

10%超に発現した副作用は，S-877489 群及びプラセボ群のいずれでもなかった.

器官別大分類が精神障害の TEAE は，いずれの投与群でも 4 例 (5.1%) に発現した．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した器官別大分類が精神障害の TEAE は，攻撃性 (S-877489 群で 2 例, 2.6%) 及び注意欠陥多動性障害 (プラセボ群で 2 例, 2.5%) であった.

器官別大分類が精神障害の重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 例 (注意欠陥多動性障害) に発現した．器官別大分類が精神障害の投与中止に至った TEAE は，プラセボ群の 1 例に 2 件発現した (落ち着きのなさ及び注意欠陥多動性障害).

器官別大分類が心臓障害の TEAE は，S-877489 群の 1 例に頻脈が発現した．当該事象は重症度が軽度であり，翌日に回復し，被験者は治験を継続した．器官別大分類が心臓障害の重篤な有害事象又は投与中止に至った TEAE はなかった.

表 2.7.6.6.8-31　二重盲検無作為化治療中止期にいずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE (無作為化安全性解析対象集団)

	S-877489 (N=78)		Placebo (N=79)	
	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAEs	31 (39.7)	63	20 (25.3)	34
鼻咽頭炎	7 (9.0)	7	3 (3.8)	3
頭痛	6 (7.7)	6	5 (6.3)	7
上腹部痛	4 (5.1)	4	2 (2.5)	2
口腔咽頭痛	3 (3.8)	3	4 (5.1)	4
食欲減退	3 (3.8)	3	0	0
嘔吐	2 (2.6)	2	1 (1.3)	1
体重減少	2 (2.6)	2	1 (1.3)	1
腹痛	2 (2.6)	2	0	0
偶発的過量投与	2 (2.6)	2	0	0
攻撃性	2 (2.6)	2	0	0
咳嗽	2 (2.6)	2	0	0
悪心	2 (2.6)	2	0	0
鼻炎	2 (2.6)	2	0	0
胃腸炎	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2
注意欠陥多動性障害	0	0	2 (2.5)	2

Includes subjects at Site 24.

Percentages are based on the number of subjects in the Randomized Safety Population in each treatment group.
Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
Treatment-emergent AEs are defined as AEs which started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of randomized investigational product and the third day (inclusive) after their treatment was stopped.
Preferred terms are presented in descending order of frequency for active treatment.
AE = adverse event; m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 54]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

(a)　非盲検期

非盲検期に，死亡例は認められなかった．

非盲検期に発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.6.8-32 に，重篤な有害事象発現症例の一覧を表 2.7.6.6.8-33 に示す．

非盲検期では，重篤な有害事象は 12 例 (4.3%) に 14 件発現し，そのうち 13 件が重篤な TEAE であった．

全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，失神及び攻撃性 (各 2 例) であった．

ドイツの実施医療機関 (Site 24) の被験者 1 例に，重篤な有害事象として治療非遵守が発現した．当該施設が重大な GCP 違反のために治験から除外された時点で，当該事象の重篤性は判断されておらず，それ以上の情報は入手できなかった．保守的なアプローチが適用され，当該事象は重篤な有害事象として報告された．

表 2.7.6.6.8-32　非盲検期の重篤な有害事象 (非盲検安全性解析対象集団)

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325)						SPD489-325 Rollover		Directly Enrolled		Total	
System Organ Class	S-877489 (N=78)		Placebo (N=75)		CONCERTA (N=83)		(N=236)		(N=40)		(N=276)	
Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any Serious Adverse Events	5 (6.4)	5	4 (5.3)	4	3 (3.6)	5	12 (5.1)	14	0 (0.0)	0	12 (4.3)	14
胃腸障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	1 (1.2)	1	2 (0.8)	2	0 (0.0)	0	2 (0.7)	2
腹痛	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
嘔吐	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	2 (0.8)	2	0 (0.0)	0	2 (0.7)	2
蜂巣炎	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
胃感染	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
創傷	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
脱水	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
神経系障害	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	2 (0.8)	2	0 (0.0)	0	2 (0.7)	2
失神	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	2 (0.8)	2	0 (0.0)	0	2 (0.7)	2
精神障害	2 (2.6)	2	1 (1.3)	1	2 (2.4)	2	5 (2.1)	5	0 (0.0)	0	5 (1.8)	5
異常行動	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
攻撃性	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	2 (0.8)	2	0 (0.0)	0	2 (0.7)	2
怒り	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
反抗挑戦性障害	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-325) S-877489 (N=78) n (%)	m	Placebo (N=75) n (%)	m	CONCERTA (N=83) n (%)	m	SPD489-325 Rollover (N=236) n (%)	m	Directly Enrolled (N=40) n (%)	m	Total (N=276) n (%)	m
社会環境	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
治療非遵守	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1

Percentages are based on the number of subjects in the Open-label Safety Population in each treatment group.
Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 3.2.1.7]

表 2.7.6.6.8-33 重篤な有害事象発現症例の一覧 (非盲検期)

先行試験での投与群	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/重篤度/因果関係	治験薬の処置/転帰
S-877489	[redacted]	男/15/白人/173	胃感染 (Gastric infection)	50	119/1	中等度/重篤/関連なし	休薬/回復
			悪心 (Nausea)	30	4/2	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			食欲減退 (Decreased appetite)	30	53/128	中等度/非重篤/関連あり	なし/回復
			口内乾燥 (Dry mouth)	30	53/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			悪心 (Nausea)	30	79/102	中等度/非重篤/関連なし	休薬/回復
			嘔吐 (Vomiting)	30	79/0	軽度/非重篤/関連なし	休薬/回復
			頭痛 (Headache)	50	102/0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			頭痛 (Headache)	50	107/0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			下痢 (Diarrhea)	50	108/67	中等度/非重篤/関連あり	中止/回復
			胃炎 (Gastritis)	50	108/2	中等度/非重篤/関連なし	休薬/回復
	[redacted]	女/11/白人/108	失神 (Syncope)	50	108/0	軽度/重篤/関連なし	中止/回復
			体重減少 (Weight loss)	50	16/-	中等度/非重篤/関連あり	なし/未回復

先行試験での投与群	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/重篤度/因果関係	治験薬の処置/転帰
			頭痛 (Head ache)	50	55/ -	軽度/非重篤/関連なし	なし/未回復
			浮動性めまい[e]	50	58/ 0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			冷感[e]	50	58/ 0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			悪心[e]	50	58/ 0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			蒼白[e]	50	58/ 0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			失神寸前の状態[e]	50	58/ 0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			初期不眠症 (Initial insomnia)	50	76/ -	中等度/非重篤/関連なし	なし/未回復
	[redacted]	男/13/白人/335	反抗挑戦性障害 (Worsening of preexisting oppositional defiant disorder)	50	47/ 5	高度/重篤/関連なし	なし/回復
			口腔咽頭痛 (Pharingodinia)	50	20/ 0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			易刺激性 (Irritability)	70	22/ 8	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			食欲減退 (Lack of appetite)	70	22/ 272	軽度/非重篤/関連あり	減量/回復
			強迫性障害 (Obsessive symptoms)	70	22/ 8	軽度/非重篤/関連あり	減量/回復
			鼻咽頭炎 (Rhinopharingitis-pharingodinia)	70	22/ 23	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			口腔咽頭痛 (Rhinopharingitis-pharingodinia)	70	22/ 23	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			食物アレルギー (Swelling of superior lip by food allergy)	50	212/ 0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			口唇腫脹 (Swelling of superior lip by food allergy)	50	212/ 0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			無力症 (Headache with astenia)	50	215/ 0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復

先行試験での投与群	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/重篤度/因果関係	治験薬の処置/転帰
			頭痛 (Headache with astenia)	50	215/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			頭痛 (Headache)	50	218/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			口腔咽頭痛 (Sore throat)	50	245/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			浮動性めまい (Dizziness)	50	274/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			歯痛 (Tooth ache)	50	281/0	軽度/非重篤/関連なし	休薬/回復
			頭痛 (Mild headache)[f]	-	330/1	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
	[redacted]	男性/16/白人/173	創傷 (Lacerated-contused wound of nasal pyramid and chin, forearms wound)	70	99/3	中等度/重篤/関連なし	休薬/回復
			食欲減退 (Lack of appetite)	30	1/72	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			初期不眠症 (Early insomnia)	50	12/162	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			食欲減退 (Lack of appetite)	70	94/80	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			処置による疼痛 (Post operative pain)	70	101/0	中等度/非重篤/関連なし	休薬/回復
	[redacted]	男/10/白人/168	攻撃性 (Agression)	30	153/16	軽度/重篤/関連なし	なし/回復
			初期不眠症 (Sleep disturbances-problem with falling asleep)	30	1/1	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			食欲減退[g]	50	29/26	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			疲労[g]	50	29/26	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			初期不眠症[g]	50	29/26	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復

先行試験での投与群	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/重篤度/因果関係	治験薬の処置/転帰
			易刺激性[g]	50	29/26	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			気管支炎 (Bronchitis)	30	137/5	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			上気道感染 (Upper track infection)	30	153/16	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
プラセボ	[redacted]	男/10/白人/334	蜂巣炎 (Orbital Phlegmone)	30	11/10	高度/重篤/関連なし	なし/回復
			リンパ節症 (Schwelling of left inguinal lymph node)	30	167/28	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			下気道感染 (Infection of the lower respiratory system)	30	257/29	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
	[redacted]	男/17/その他/250	治療非遵守 (Drug non compliance)	30	9/275	不明/重篤/関連なし	なし/回復
	[redacted]	男/9/白人/112	腹痛 (Abdominal pain)	30	71/55	中等度/重篤/関連なし	中止/回復
			腹痛 (Abdominal pain)	30	1/9	中等度/非重篤/関連あり	なし/回復
			頭痛 (Headache)	30	1/1	中等度/非重篤/関連あり	なし/回復
			不眠症 (Insomnia)	30	1/19	中等度/非重篤/関連あり	なし/回復
			悪心 (Nausea)	30	1/9	中等度/非重篤/関連あり	なし/回復
			腹痛 (Abdominal pain)	50	20/2	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			浮動性めまい (Dizzyness)	50	20/2	軽度/非重篤/関連あり	減量/回復
			頭痛 (Headache)	50	20/26	中等度/非重篤/関連あり	なし/回復
			悪心 (Nausea)	50	20/2	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			腹痛 (Abdominal pain)	30	25/21	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復

先行試験での投与群	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/重篤度/因果関係	治験薬の処置/転帰
			悪心 (Nausea)	30	25/2	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			嘔吐 (Vomiting)	30	25/0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			頭痛 (Headache)	30	71/-	中等度/非重篤/関連なし	なし/未回復
			悪心 (Nausea)	30	71/-	中等度/非重篤/関連なし	なし/未回復
	[redacted]	男/7/白人/134	怒り (Anger outburst after teacher's provocation)	30	128/0	中等度/重篤/関連なし	なし/回復
CONCERTA	[redacted]	男/11/白人/224	嘔吐 (Vomiting)	50	144/0	高度/重篤/関連なし	なし/回復
			激越 (Agitation)	70	15/8	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			嘔吐 (Vomiting)	50	26/1	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			胃腸炎 (Gastroenteritis)	50	76/2	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			胃腸炎 (Gastroenteritis)	50	133/0	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			嘔吐 (Recurrent vomiting)	50	151/52	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			胃腸炎 (Gastroenteritis)	50	162/3	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
	[redacted]	女/15/白人/19	異常行動 (Explosive behaviour)	70	19/1	高度/重篤/関連なし	中止/回復
			失神 (Fainting)	70	21/0	中等度/重篤/関連なし	なし/回復
			片頭痛 (Migran attack)	50	10/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
	[redacted]	男/9/白人/175	脱水 (Dehydration)	70	54/2	高度/重篤/関連なし	休薬/回復
			攻撃性 (Aggression)[h]	-	182/14	高度/重篤/関連なし	なし/回復

先行試験での投与群	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/重篤度/因果関係	治験薬の処置/転帰
			ウイルス性上気道感染 (Upper respiratory tract-viral infection)	70	26/6	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			体重減少 (Lost weight)	70	141/35	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復

a　治験薬投与終了日 － 本治験の治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 11.1 基本語.
c　発現日 － 本治験の治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 － 発現日.
e　報告事象名：Dizzy, faint, nausea and feeling of coldness in body while taking shower before taking study drug. Pale. Rested on sofa recovered after 10 minutes. Did not lose consciousness.
f　二重盲検無作為化治療中止期でプラセボ投与時に発現した事象.
g　報告事象名：Sleep disturbances-problem with falling asleep, lower appetite, irritability, fatigability.
h　TEAE 集計期間外に発現した重篤な有害事象.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 3.3.5, Section 14.3.3, Listing 5]

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期に，死亡例は認められなかった.

二重盲検無作為化治療中止期に発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.6.8-34 に，重篤な有害事象発現症例の一覧を表 2.7.6.6.8-35 に示す.

重篤な有害事象は，S-877489 群では発現せず，プラセボ群では治験薬の最終投与 5 日後に注意欠陥多動性障害が 1 例 (1.3%) に発現した.

表 2.7.6.6.8-34　二重盲検無作為化治療中止期の重篤な有害事象 (無作為化安全性解析対象集団)

	Randomised Treatment Group			
	S-877489 (N=78)		Placebo (N=79)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
Any Serious Adverse Events	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
精神障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
注意欠陥多動性障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1

Percentages are based on the number of subjects in the Randomised Safety Population in each treatment group.
Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 3.2.2.5]

表 2.7.6.6.8-35　重篤な有害事象発現症例の一覧 (二重盲検無作為化治療中止期)

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
プラセボ	[redacted]	男/ 7/ 白人/ 192	注意欠陥多動性障害 (Worsening of ADHD symptoms)[e]	-	197/ 13	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 本治験の治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 11.1 基本語.
c　発現日 − 本治験の治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 発現日.
e　TEAE 集計期間外に発現した重篤な有害事象.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 3.3.5, Section 14.3.3, Listing 5]

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

(a)　非盲検期

非盲検期に発現し投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.6.8-36 に，投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外) を表 2.7.6.6.8-37 に示す.

投与中止に至った TEAE は, 45 例 (16.3%) に発現した. 高頻度に発現した投与中止に至った TEAE は，不眠症 (2.9%)，攻撃性 (1.8%)，食欲減退，頭痛及び抑うつ気分 (各 1.4%) であった.

投与中止に至った TEAE の半数以上は，軽度又は中等度であった．投与中止に至った高度の TEAE は，5 例に発現した [不眠症が 1 例，食欲不振，無力症，頭痛及び不眠症が 1 例 (同一症例), 注意欠陥多動性障害が 1 例, 攻撃性, 激越及び易刺激性が 1 例 (同一症例), 異常行動が 1 例]．1 例に発現した異常行動を除き，投与中止に至った TEAE は全て副作用と判断された.

投与中止に至った重篤な有害事象は，3 例に発現した (軽度の失神が 1 例，中等度の腹痛が 1 例及び高度の異常行動が 1 例)．いずれの事象も回復し，治験薬と関連なしと判断された.

表 2.7.6.6.8-36　非盲検期の投与中止に至った TEAE (非盲検安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Total (N=276) n (%)
Any TEAEs Leading to Discontinuation	45 (16.3)
心臓障害	2 (0.7)
動悸	1 (0.4)
上室性頻脈	1 (0.4)
胃腸障害	5 (1.8)
腹痛	2 (0.7)
上腹部痛	2 (0.7)
下痢	1 (0.4)
悪心	1 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	Total (N=276) n (%)
嘔吐	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	7 (2.5)
無力症	1 (0.4)
胸痛	1 (0.4)
疲労	1 (0.4)
易刺激性	1 (0.4)
リバウンド効果	1 (0.4)
不活発	2 (0.7)
臨床検査	1 (0.4)
体重減少	1 (0.4)
代謝および栄養障害	7 (2.5)
食欲不振	3 (1.1)
食欲減退	4 (1.4)
神経系障害	8 (2.9)
浮動性めまい	2 (0.7)
頭痛	4 (1.4)
嗜眠	1 (0.4)
失神	1 (0.4)
振戦	2 (0.7)
精神障害	29 (10.5)
異常行動	2 (0.7)
感情不安定	1 (0.4)
攻撃性	5 (1.8)
激越	2 (0.7)
怒り	1 (0.4)
不安	2 (0.7)
注意欠陥多動性障害	1 (0.4)
活動性低下	2 (0.7)
依存性人格障害	2 (0.7)
抑うつ気分	4 (1.4)
うつ病	2 (0.7)
自傷性皮膚症	1 (0.4)
不眠症	8 (2.9)
強迫性障害	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)
自殺念慮	1 (0.4)
チック	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.1)
多汗症	2 (0.7)
そう痒症	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)

Includes subjects at Site 24.
Percentages are based on the number of subjects in the Open-label Safety Population in each treatment group.
Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
Treatment-emergent AEs were defined as AEs which started or worsened during the period between the day of a subject's first dose of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment was stopped.
Note: Subject 32-006 had an AE leading to discontinuation which started in the Open-label Period but ended in the Randomized-withdrawal Period, and hence is included in this table, but is not included as withdrawing due to an AE in CSR Section 14, Table 1.2.1 and Table 3.2.1.8.
AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 61]

表 2.7.6.6.8-37　投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外) (非盲検期)

先行試験での投与群	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	[redacted]	男/12/白人/169	上室性頻脈 (Supraventricular tachycardia)	70	166/6	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/6/白人/128	不眠症 (Extreme insomnia)	30	3/137	高度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/15/白人/173	下痢 (Diarrhea)	50	108/67	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/9/白人/61	食欲減退 (Lack of appetite)	30	不明/-	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/9/白人/19	食欲不振 (Headache, sleep difficulties, loss of energy, loss of apetite)	50	8/11	高度/関連あり	中止/回復
			無力症 (Headache, sleep difficulties, loss of energy, loss of apetite)	50	8/11	高度/関連あり	中止/回復
			頭痛 (Headache, sleep difficulties, loss of energy, loss of apetite)	50	8/11	高度/関連あり	中止/回復
			不眠症 (Headache, sleep defficulties, loss of energy, loss of apetite)	50	8/11	高度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/10/白人/140	不安 (Anxiety)	70	138/12	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/13/白人/14	動悸 (Heart palpitation)	30	4/12	中等度/関連あり	中止/回復
			振戦 (Tremble)	30	4/12	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/9/白人/26	不眠症 (Insomnia)	50	13/14	中等度/関連あり	中止/回復
			食欲減退 (Low appatite)	50	13/14	中等度/関連あり	中止/回復
			チック (Tic)	50	13/14	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/7/白人/22	注意欠陥多動性障害 (Worsening of ADHD symptoms)	30	7/16	高度/関連あり	中止/回復

先行試験での投与群	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]	男/11/白人/110	疲労 (Fatigue)	50	107/-	中等度/関連あり	中止/不明
	[redacted]	男/12/白人/95	自殺念慮 (Suicidal ideation)	70	88/8	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/10/白人/19	不眠症 (Sleep difficulties)	50	7/25	軽度/関連あり	中止/回復
			攻撃性 (Increased aggression)	30	18/14	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/7/白人/151	不眠症 (Sleep difficulties)	50	142/12	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/12/白人/343	異常行動 (Additional behaviour difficulties)	70	327/91	中等度/関連なし	中止/回復
	[redacted]	女/8/白人/87	チック (Tic disorder)	70	28/-	中等度/関連あり	中止/未回復
	[redacted]	女/12/白人/207	食欲不振 (Loss of apetite)	50	18/189	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/7/白人/44	活動性低下 (Sluggish, hypo-active, more passive both at home and at school)	70	36/15	中等度/関連あり	中止/回復
			依存性人格障害 (Sluggish, hypo-active, more passive both at home and at school)	70	36/15	中等度/関連あり	中止/回復
			不活発 (Sluggish, hypo-active, more passive both at home and at school)	70	36/15	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/15/白人/27	活動性低下 (Hypo-active)	50	21/8	中等度/関連あり	中止/回復
			依存性人格障害 (More passive at home)	50	21/8	中等度/関連あり	中止/回復
			不活発 (Sluggish)	50	21/8	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/11/白人/174	食欲減退 (Decreased appetite)	50	167/7	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/7/	腹痛 (Abdominal pain)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復

先行試験での投与群	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
		白人/6	激越 (Agitation)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
			攻撃性 (Bad temper)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
			食欲減退 (Decreased appetite)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
			感情不安定 (Emotional lability)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
			多汗症 (Excessive sweating)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
			頭痛 (Headache)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
			そう痒症 (Partial puritus)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
			睡眠障害 (Sleep problems)	30	1/7	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/17/白人/34	攻撃性 (Loss of weight, aggressivity)	70	26/-	中等度/関連あり	中止/不明
			体重減少 (Loss of weight, aggressivity)	70	26/-	中等度/関連あり	中止/不明
	[redacted]	男/7/白人/1	蕁麻疹 (Urticaria)	30	1/0	軽度/関連あり	中止/回復
CONCERTA	[redacted]	女/12/白人/14	頭痛 (Headache)	30	8/10	中等度/関連あり	中止/回復
			振戦 (Tremulous hands)	30	8/10	中等度/関連あり	中止/回復
			上腹部痛 (Stomache pain)	30	9/9	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/13/白人/19	胸痛 (Chest pain of unknown origin)	30	15/6	軽度/関連あり	中止/回復
			浮動性めまい (Dizziness)	30	15/6	中等度/関連あり	中止/回復
			頭痛 (Headache)	30	15/6	中等度/関連あり	中止/回復
			多汗症 (Sweating)	30	15/6	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/11/その他/4	悪心 (Nausea)	30	1/3	中等度/関連あり	中止/回復
			嘔吐 (Vomiting)	30	1/0	中等度/関連あり	中止/回復
			呼吸困難 (Difficulty breathing)	30	2/0	軽度/関連あり	中止/回復
			浮動性めまい (Dizziness)	30	4/0	軽度/関連あり	中止/回復
			上腹部痛 (Stomachache)	30	4/0	軽度/関連あり	中止/回復

先行試験での投与群	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/10/その他/150	抑うつ気分 (Low mood)	30	117/37	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/13/白人/13	不眠症 (Insomnia)	30	11/-	中等度/関連あり	中止/未回復
	[redacted]	男/10/白人/308	不眠症 (Sleep difficulties)	50	285/24	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/7/白人/56	攻撃性 (Exacerbation of temper tantrum)	30	49/15	軽度/関連あり	中止/回復
			不眠症 (Sleep difficulties)	30	49/15	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/7/白人/23	リバウンド効果 (Rebound)	30	7/19	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/7/白人/114	うつ病 (Depressive episode)	50	114/7	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/11/白人/1	不安 (Anxiety)	30	1/0	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/11/白人/11	攻撃性 (Aggressiveness)	50	9/21	高度/関連あり	中止/回復
			激越 (Excitement)	50	9/21	高度/関連あり	中止/回復
			易刺激性 (Irritability)	50	9/21	高度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/10/白人/87	抑うつ気分 (Sadness)	50	87/8	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/13/白人/42	うつ病 (Depressed)	70	33/11	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/13/白人/167	食欲不振 (Loss of appetite)	70	142/26	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/8/白人/27	抑うつ気分 (Depressive mood)	70	21/-	中等度/関連あり	中止/不明

先行試験での投与群	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
本治験に新たに登録された被験者	[redacted]	男/7/白人/55	強迫性障害 (Obsessive compulsive symptoms)	70	49/12	中等度/関連なし	中止/回復
	[redacted]	女/9/白人/89	自傷性皮膚症 (Dermatillomania)	30	35/-	軽度/関連なし	中止/未回復
	[redacted]	女/15/白人/69	抑うつ気分 (Depressed mood)	50	29/49	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/8/白人/154	嗜眠 (Lethargy)	50	127/29	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	女/13/白人/3	怒り (Anger)	30	1/3	軽度/関連あり	中止/回復

a　治験薬投与終了日 − 本治験の治験薬投与開始日 + 1.
b　MedDRA Version 11.1 基本語.
c　発現日 − 本治験の治験薬投与開始日 + 1.
d　転帰確認日 − 発現日.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 3.3.4，Section 14.3.3]

(b)　二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期に発現し投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.6.8-38 に，投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.6.8-39 に示す.

投与中止に至った TEAE は，S-877489 群では発現せず，プラセボ群では 1 例に 2 件 (落ち着きのなさ及び注意欠陥多動性障害) 発現した．いずれの事象も中等度で非重篤であり，転帰は回復で，副作用と判断された.

表 2.7.6.6.8-38 二重盲検無作為化治療中止期の投与中止に至った TEAE (無作為化安全性解析対象集団)

	Randomised Treatment Group			
	S-877489		Placebo	
System Organ Class	(N=78)		(N=79)	
Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAEs Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0	1 (1.3)	2
精神障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	2
注意欠陥多動性障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1

Percentages are based on the number of subjects in the Randomised Safety Population in each treatment group.
Adverse events were coded using MedDRA Version 11.1.
Treatment-Emergent Adverse Events are defined as adverse events which start or worsen during the period between the day of a subject's first dose of randomised investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.
Note: Subject 32-006 has an AE leading to discontinuation which started in the Open-label period but ended in the Randomised-Withdrawal period, and hence is not included in this table, but is included as withdrawing due to an AE in CSR Table 1.2.2.
AE = adverse event; m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 3.2.2.6]

表 2.7.6.6.8-39 投与中止に至った TEAE の一覧 (二重盲検無作為化治療中止期)

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]	男/ 12/ 白人/ 196	注意欠陥多動性障害 (Restlessness, increase ADHD behavior)	-	191/ 7	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			落ち着きのなさ (Restlessness, increase ADHD behavior)	-	191/ 7	中等度/ 関連あり	中止/ 回復

a 治験薬投与終了日 − 本治験の治験薬投与開始日 + 1.
b MedDRA Version 11.1 基本語.
c 発現日 − 本治験の治験薬投与開始日 + 1.
d 転帰確認日 − 発現日.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08 Table 3.3.4，Section 14.3.3]

(F) 臨床検査

臨床検査値の平均値の変動は全体的に中程度で，推移に臨床的に注目すべき傾向はみられなかった.

本治験では，臨床検査値に関連した有害事象は 3 例に発現した (軽度の低血糖症が 1 例，高度の高カリウム血症が 1 例及び軽度の高血糖が 1 例)．いずれの事象も回復し，治験薬と関連なしと判断された.

その他の被験者では，非盲検期又は二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点で，臨床的に重要と考えられる基準に該当する臨床検査値に関連した TEAE はみられなかった.

(G) バイタルサイン

非盲検期では，脈拍数の平均値は Visit 5 (Day 28) でベースラインから中程度増加し，その他の時点ではほとんど変化がみられなかった．収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値も，非盲検期間中にベースラインから中程度増加した．これらの変化は，中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致していた．二重盲検無作為化治療中止期では，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，最終評価時点でベースラインから中程度増加した．その他のバイタルサイン (呼吸数，体温) では，非盲検期及び二重盲検無作為化治療中止期のいずれでも，臨床的に重要な変化はみられなかった．

バイタルサインに関連した TEAE のうち，最も高頻度に発現した事象は発熱であり，非盲検期で 18 例 (6.5%) にみられた. 二重盲検無作為化治療中止期では, 発熱の発現頻度は低かった (各投与群 1 例)．バイタルサインに関連した重篤な有害事象はなかった．

軽度の上室性頻脈のために治験を中止した被験者が 1 例みられたが，1 週間以内に回復した．当該事象発現時に投与されていた治験薬は，S-877489 70 mg であった．当該事象は副作用と判断された．

(H) 心電図

心電図に臨床的に意味のある傾向はみられなかった．治験終了時に QT 間隔，QTcF 間隔又は QTcB 間隔が 480 msec 以上であった被験者はいなかった．心拍数の平均値に増加がみられたが，アンフェタミン投与時に発現が予測されたものであり，中程度で臨床的には問題ないと判断された．

心電図に関連した TEAE は，心拍数減少が 1 例に，心拍数増加が 2 例に発現した．

(I) 体重

非盲検期及び二重盲検無作為化治療中止期のいずれでも，平均体重はベースラインから中程度低下し，アンフェタミン投与時の既知の作用と一致していた．

非盲検期では, 最終評価時点での体重のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は, −2.24 kg (3.866 kg) であった．

非盲検期では，体重に関連した TEAE は，体重減少が 46 例 (16.7%) に発現した．これらのうち，重篤な有害事象はなかった．1 例 (0.4%) は，体重減少及び攻撃性を発現し非盲検期に治験を中止した．当該被験者の治験中止時の体重は 64 kg で Visit 1 より 3.5 kg 減少しており (減少率は 5%)，臨床的に重要と考えられる体重減少 (ベースラインから 7%以上減少) には該当しなかった．高度の体重減少は，1 例に発現し，副作用と判断された．

BMI カテゴリ [低体重 : BMI が 5 パーセンタイル値未満，普通体重 (低め) : BMI が 5 パーセンタイル値以上 25 パーセンタイル値未満，普通体重 (高め) : BMI が 25 パーセンタイル値以上 85 パーセンタイル値未満，過体重の恐れあり : BMI が 85 パーセンタイル値以上 95 パーセンタイル値未満，過体重 : BMI が 95 パーセンタイル値以上] について，最終評価時点に低体重であった被験者は 32 例であった．このうち 5 例は，非盲検期のベースライン時にも低体重であり，治験期間中に変動しなかった．残り 27 例は，ベースライン後に低体重のカテゴリ

にシフトした被験者であり，普通体重 (低め) からのシフトが 17 例，普通体重 (高め) からのシフトが 10 例であった.

二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点では，ベースラインからの体重の変化量の平均値 (標準偏差) は, プラセボ群で−1.35 kg (3.870 kg), S-877489 群で−2.06 kg (4.434 kg) であった.

二重盲検無作為化治療中止期では，体重に関連した TEAE は，体重減少が S-877489 群で 2 例 (2.6%) 及びプラセボ群で 1 例 (1.3%) に発現した．これらのうち，重篤な有害事象はなかった. 体重減少により二重盲検無作為化治療中止期に治験を中止した被験者はいなかった.

BMI カテゴリについて，最終評価時点に低体重であった被験者は，S-877489 群 10 例及びプラセボ群 4 例であった. このうち, S-877489 群の 3 例はベースライン時にも低体重であり，治験期間中に変動しなかった．S-877489 群の 3 例及びプラセボ群の 4 例は，普通体重 (低め) から低体重へシフトした．S-877489 群の残り 4 例は，普通体重 (高め) から低体重へシフトした.

(J) 成長

非盲検期では，体重，身長及び BMI の Z スコアの平均値は中程度減少し，中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致していた.

プラセボ群では，二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での体重，身長及び BMI の Z スコアの平均値はいずれも 0.0 であり，ベースライン値をわずかに下回っていた．S-877489 群では，二重盲検無作為化治療中止期の最終評価時点での体重及び BMI の Z スコアの平均値 (標準偏差) は, 体重が−0.1 kg (1.08 kg), BMI が−0.4 (1.13) であり, いずれも負の値であった. 全体として，体重及び BMI の平均値の変動は，中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致していた.

(K) 診察

診察所見に臨床的に注目すべきものはなかった.

(L) BPRS-C

(a) 非盲検期

BPRS-C 合計スコアは，Visit 5 (Day 28) までに大きく減少し，非盲検期の最終評価時点まで維持された.

項目 6 (自殺念慮) がスコア 4 (やや高度) 以上の被験者はいなかった. 項目 9 (幻覚) では，非盲検期の最終評価時点にスコア 4 となった被験者が 1 例認められたが，有害事象としては報告されなかった.

(b) 二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期の開始時点では，S-877489 群で，BPRS-C 合計スコアの平均値が約 6 まで低下しており，治験期間中変動しなかった．プラセボ群では，わずかな変

動がみられた.

二重盲検無作為化治療中止期では, 項目 6 (自殺念慮) 又は項目 9 (幻覚) がスコア 4 (やや高度) 以上の被験者はいなかった.

(M) C-SSRS

(a) 非盲検期

非盲検期では，自殺念慮に関する項目が「はい」に該当した被験者は 2 例であり，該当した項目はいずれも「死んでしまいたいという願望」であった．このうち 1 例は，有害事象として中等度の自殺企図が報告され，治験薬の投与中止に至り，中止 Visit での C-SSRS で「死んでしまいたいという願望」が「はい」に該当した．当該事象は副作用と判断され，転帰は回復であった．別の 1 例は，Visit 3 (Day 14) での C-SSRS で「死んでしまいたいという願望」が「はい」に該当したが，C-SSRS の結果に関連した有害事象は報告されず，治験中止にも至らなかった.

非盲検期では，自殺行動に関する項目の「自殺企図」が「はい」に該当した被験者はいなかった.

(b) 二重盲検無作為化治療中止期

二重盲検無作為化治療中止期では，C-SSRS の自殺念慮又は自殺行動に関する項目が「はい」に該当した被験者はいなかった.

2.7.6.6.8.3 結論

- S-877489 を少なくとも 26 週間投与された小児では，無作為割付け後にプラセボ投与に切替えた場合と比較して S-877489 投与を継続することにより，有効性が持続した.
- 治験実施計画書に規定した再発基準に該当した被験者の多くで，ADHD 症状が悪化したのは無作為割付け後 2 週間以内であった.
- 本治験での S-877489 継続投与時の TEAE プロファイルは，他の臨床試験でこれまでに確立された S-877489 の安全性プロファイルと一致しており, 臨床的に問題となる新たな TEAE 又は予測できない TEAE は発現しなかった.
- S-877489 の治療中止により，問題となる安全性シグナルは検出されなかった.

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

[添付資料 5.3.5.1-09]

2.7.6.6.9.1 試験方法

表 2.7.6.6.9-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-405
実施国	米国 (70 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，実薬及びプラセボ対照，用量調節
目的	主要目的 13 歳以上 17 歳以下の青少年の注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 患者を対象に，S-877489 の有効性を，メチルフェニデート (CONCERTA) と比較して評価する．有効性の主要測定項目は，医師による ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) の合計スコアとする． 主要な副次目的 臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて，S-877489 の有効性をメチルフェニデートと比較して評価する． その他の副次目的 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度，血圧及び脈拍数に基づき，S-877489 及びメチルフェニデートの安全性及び忍容性を評価する．
治験デザイン	本治験は，13 歳以上 17 歳以下の青少年の ADHD 患者を対象に，治験薬を 1 日 1 回，8 週間投与した時の安全性及び有効性を評価する，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間，実薬 (メチルフェニデート) 及びプラセボ対照，用量調節試験であった． 本治験は，4 週間以内のスクリーニング及びウォッシュアウト期，8 週間の二重盲検期 (5 週間の用量調節期及び 3 週間の用量維持期) 及び 1 週間の事後観察期で構成された． スクリーニング及びウォッシュアウト期に，被験者の適格性を確認し，各実施医療機関による指導に従って，ウォッシュアウトが必要な全ての薬剤の投与を中止した．ベースライン Visit (Visit 0) で，適格性基準を全て満たした被験者を，S-877489 群，メチルフェニデート群又はプラセボ群に 2：2：1 の比率で無作為に割付け，二重盲検評価期を開始した． 5 週間の用量調節期では，各週の Visit での増量を可とした．忍容性及び有効性を最適化するために必要な場合，増量前の用量への減量を可とした．至適用量決定後，残りの二重盲検評価期 (すなわち，用量維持期) を通してその用量を維持した．Visit 4 以降に治験薬に不耐となった被験者は，治験を中止した． 治験薬の最終投与 7 日後 (+2 日) に電話による事後観察を実施し，持続中又は新たに発現した有害事象，重篤な有害事象及び併用薬の使用状況の変更について調査した．
主な選択基準	同意取得時に 13 歳以上 17 歳以下の男児又は女児で，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準により ADHD と診断され，ベースライン Visit での ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上の者．年齢に応じた知能レベルを有し，体重が 79.5 lb 以上で，ADHD の現行治療に何らかの不満がある者．
主な除外基準	コントロールされた (本治験の併用禁止薬を要する) もしく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 [問題となる comorbid Axis II disorder，問題となる Axis I disorder (心的外傷後ストレス障害，精神病，双極性疾患，広汎性

<table>
<tr><td></td><td>発達障害，高度の強迫性障害，うつ病又は不安障害等)，又は診察した医師の意見として，S-877489 もしくは CONCERTA が禁忌となる，あるいは有効性もしくは安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations)] を合併している者，又は行為障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある者は除外した.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>無作為割付け例として 456 例 (S-877489 群 182 例，メチルフェニデート群 182 例，プラセボ群 92 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
CONCERTA 18，36 及び 54 mg 錠
(盲検性を維持するため，治験薬は全てオーバーカプセル化した．)</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>ベースライン評価 (Visit 0) 後の午前 7 時頃に投与開始した．被験者は，8 週間の二重盲検評価期の間，1 日 2 カプセルの治験薬を服薬するよう指導を受けた．カプセルはそのまま経口で服薬し，粉砕，噛砕き又は分割しないこととした．
開始用量は，S-877489 は 30 mg，メチルフェニデートは 18 mg とした．用量調節期には，TEAE 及び臨床状態に基づき，治験責任医師が被験者の反応を「忍容できない反応」，「効果不十分な反応」又は「許容可能な反応」のいずれか判断し，「許容可能な反応」が得られるまで (至適用量が得られるまで)，治験薬の用量を調節した．
忍容性及び有効性を最適化するために必要な場合，増量前の用量への減量を，用量調節期に 1 回のみ可とした．1 回減量した被験者の場合，治験期間を通して用量の変更を不可とした．
用量の変更が可能な最終 Visit を Visit 4 とした．至適用量 (S-877489：30，50 又は 70 mg，メチルフェニデート：18，36，54 又は 72 mg) 決定後，二重盲検評価期の最終時点 (Visit 8/中止 Visit) までその用量を維持した．
二重盲検評価期の各週での治験薬の投与量 (投与される治験薬カプセルの組合せ) を下表に示す.

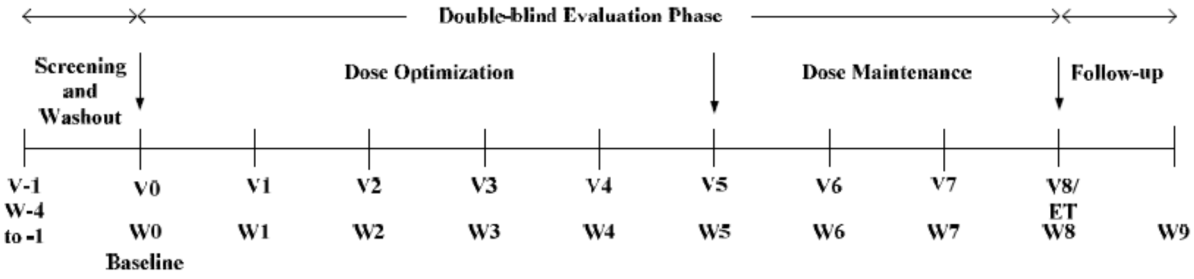
<table>
<tr><td></td><td>Week 1
(Visit 0-1)</td><td>Week 2
(Visit 1-2)</td><td>Week 3
(Visit 2-3)</td><td>Week 4
(Visit 3-4)</td><td>Week 5
(Visit 4-5)</td><td>Week 6
(Visit 5-6)</td><td>Week 7
(Visit 6-7)</td><td>Week 8
(Visit 7-8)</td></tr>
<tr><td colspan="9">Treatment Group</td></tr>
<tr><td colspan="9">S-877489 Group</td></tr>
<tr><td>S-877489:</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td></tr>
<tr><td></td><td>30 mg</td><td>30 mg
or
50 mg</td><td>30 mg
or
50 mg
or
70 mg</td><td>30 mg
or
50 mg
or
70 mg</td><td>30 mg
or
50 mg
or
70 mg</td><td>30 mg
or
50 mg
or
70 mg</td><td>30 mg
or
50 mg
or
70 mg</td><td>30 mg
or
50 mg
or
70 mg</td></tr>
<tr><td>Placebo:</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td></tr>
<tr><td colspan="9">methylphenidate Group</td></tr>
<tr><td>CONCERTA:</td><td>1 capsule
18 mg</td><td>1 capsule
18 mg
or
36 mg</td><td>1 capsule
18 mg
or
36 mg
or
54 mg</td><td>1 capsule
18 mg
or
36 mg
or
54 mg
or
2 capsules
36 mg</td><td>1 capsule
18 mg
or
36 mg
or
54 mg
or
2 capsules
36 mg</td><td>1 capsule
18 mg
or
36 mg
or
54 mg
or
2 capsules
36 mg</td><td>1 capsule
18 mg
or
36 mg
or
54 mg
or
2 capsules
36 mg</td><td>1 capsule
18 mg
or
36 mg
or
54 mg
or
2 capsules
36 mg</td></tr>
<tr><td>Placebo:</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule</td><td>1 capsule
or
0 capsules</td><td>1 capsule
or
0 capsules</td><td>1 capsule
or
0 capsules</td><td>1 capsule
or
0 capsules</td><td>1 capsule
or
0 capsules</td></tr>
<tr><td colspan="9">Placebo Group</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Placebo: 2 capsules 2 capsules 2 capsules 2 capsules 2 capsules 2 capsules 2 capsules 2 capsules Note: S-877489 and methylphenidate were supplied as over encapsulated capsules (S-877489) or tablets (methylphenidate). Placebo was also over encapsulated to match S-877489 and methylphenidate. Note: Dose strengths of S-877489 were 30, 50, and 70 mg and dose strengths of methylphenidate were 18, 36, and 54 mg. methylphenidate subjects able to tolerate the highest dose level (72 mg) received 2 capsules of 36 mg. Note: Regardless of visit and treatment group, all subjects received 2 over encapsulated capsules of investigational product. For methylphenidate subjects who received 2 capsules of 36 mg, no placebo capsule was given.
投与期間	8 週間 (用量調節期 5 週間，用量維持期 3 週間)
評価項目	有効性：ADHD RS-IV，CGI-I 及び臨床全般重症度 (CGI-S) 安全性：TEAE，バイタルサイン (収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温)，体重及びコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)
解析方法	概論： 投与群 (S-877489，メチルフェニデート，プラセボ) 別に要約統計量を示した．連続値の評価項目は，記述統計量 (例数，平均値，中央値，標準偏差，最小値及び最大値) を用いて要約した．カテゴリ又は計数値の評価項目では，各カテゴリの例数及びその割合を用いて要約した． 統計解析は，両側仮説検定を有意水準 0.05 で実施した．信頼区間は両側 95%信頼区間とした．安全性解析には安全性解析対象集団 (無作為割付けされ，少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者と定義) を用いた．有効性解析には最大の解析対象集団 (FAS，安全性解析対象集団のうち，ベースライン後の ADHD RS-IV が少なくとも 1 回評価された全ての被験者と定義) を用いた． 有効性の主要評価項目： 本治験の主要評価項目は，Visit 8 (Week 8) での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量とした．ベースラインは，治験薬初回投与前直近 (通常は Visit 0) の ADHD RS-IV 合計スコアと定義した． 有効性の主解析には FAS を用いて，Visit 1 (Week 1) から Visit 8 (Week 8) までの全ての Visit での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，投与群，Visit，投与群と Visit の相互作用を因子として，ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインを共変量として，ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインと Visit の相互作用を調整した，線形の mixed-effects model for repeated measures (MMRM) を用いた．欠測値は補完しなかった． 主要な投与群間の比較は，Visit 8 (Week 8) での S-877489 群とメチルフェニデート群間の比較とした． 感度分析を実施し，主解析結果の頑健性を評価した． 有効性の主要な副次評価項目： 有効性の主要な副次評価項目は，Visit 8 (Week 8) での CGI-I 改善率とした．CGI-I の改善は，CGI-I カテゴリが「著明改善」又は「中等度改善」と評価された場合とし，その他のカテゴリと評価された場合は全て改善なしとした．Visit 8 が欠測であった場合には，欠測スコアをベースライン後の直近の値で補完した． S-877489 群とメチルフェニデート群の改善率を，ベースライン Visit での CGI-S スコアで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した． 多重性の調整： 主要仮説及び主要な副次仮説を同時に検定する際の試験全体の過誤率を 0.05 とするため，固定順序法を適用した．この検定法では，まず有効性の主要評価項目についての帰無仮説を検定し，次いで有効性の主要な副次評価項目について検定

	した．有意水準はそれぞれ 0.05 とした．主要評価項目の帰無仮説が有意水準 0.05 で棄却された場合にのみ，有効性の主要な副次評価項目について検定した．多重性の調整は S-877489 群とメチルフェニデート群間の比較でのみ行い，実薬とプラセボ間の比較では行わなかった． 安全性： 有害事象は，ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 15.0 を用いてコード化した．TEAE は，治験薬の初回投与後から投与終了又は中止後 3 日以内に新たに発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した．TEAE の発現例数及び発現率を，器官別大分類，基本語及び投与群別に要約した．TEAE，重篤な有害事象，副作用 (治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した有害事象) 及び投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現率を要約した．また，重症度別 TEAE を要約した． 収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体重及び Body Mass Index (BMI) は，投与群別及び Visit 別に記述統計量を用いて観測値及びベースラインからの変化量を要約した．臨床的に重要と考えられる基準に該当するバイタルサイン値を示した例数及びその割合を，投与群別に示した．各 Visit 時及び投与中の最終 Visit 時の体重及び BMI を，パーセンタイル値及び Z スコアに変換し，カテゴリ別に要約した．パーセンタイル値及び Z スコアは米国疾病管理予防センター (CDC) による成長曲線を用いて分類した．ベースライン後に脈拍数の異常値を示した例数及びその割合を，投与群別に示した．脈拍数の異常値は，脈拍数が 1 パーセンタイル未満又は 99 パーセンタイル超である場合と定義した．ベースライン後の血圧が年齢，性別及び身長に対し 95 パーセンタイル超の値を示した例数及びその割合を，投与群別及び性別に示した． C-SSRS での肯定回答数を，投与群別及び Visit 別に要約した．自殺企図数，中断された自殺企図数及び中断した自殺企図数の合計を Visit 別に要約した．
治験期間	2012 年 4 月～2014 年 1 月

治験デザインを図 2.7.6.6.9-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.9-2 に示す．

図 2.7.6.6.9-1 治験デザイン



ET = early termination; V = Visit; W = Week.

表 2.7.6.6.9-2 実施スケジュール

Phase	Screening and Washout			Double-blind Evaluation								Follow-up
Period	Screening	Washout	Baseline	Dose Optimization					Dose Maintenance			Follow-up
Visit	-1	Telephone Call[a]	0	1	2	3	4	5	6	7	8/ET[b]	Telephone Call
Assessment Week	-4	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Assessment Day	-28	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56/ ANY	63
Informed consent	✔											
Psychiatric evaluation (K-SADS-PL)	✔											
Inclusion/exclusion criteria	✔	✔[c]	✔[c]									
Demographics	✔											
Randomization			✔									
Medical and medication history[d]	✔											
Physical examination	✔		✔[e]								✔	
Vital signs[f]	✔		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Height[g] and calculate body mass index	✔											
Weight[g]	✔		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Clinical laboratory tests[h]	✔		✔[e]									
Serum pregnancy test[i]	✔											
Urine pregnancy test[i]			✔								✔	
Urine drug screen	✔		✔[e]									
Biobanking sample collection[j]			✔									
12-lead electrocardiogram[k]	✔		✔[e]									
ADHD-RS-IV[l]			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Clinical Global Impressions – Severity of Illness[l]			✔					✔			✔	
Clinical Global Impressions – Global Improvement[l]				✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
C-SSRS – Baseline[l]	✔											
C-SSRS – Since Last Visit[l]			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Suitability to remain in study			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔		
Access to interactive voice/web response system	✔		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Investigational product distributed			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔		
Investigational product returned				✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Compliance assessed				✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Adverse events	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔[m]
Concomitant medications	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔[m]

a The washout telephone call occurred when appropriate for each subject depending on their specific washout requirements. Visit window was ± 2 days during the dose-optimization and dose-maintenance periods. Follow-up telephone call window was + 2 days.

b Subjects who discontinued should have had all Visit 8/ET assessments performed.

c Inclusion/exclusion criteria were to be reviewed at the washout telephone call and at the baseline visit (Visit 0).

d Medication history included a lifetime history of pharmacologic therapies for ADHD.

e An abbreviated physical examination, 12-lead ECG, urine drug screen, and all clinical laboratory tests (except serum pregnancy test) must have been repeated and results reviewed prior to the baseline visit (Visit 0), if more than 30 days had elapsed since the safety measurements at the Screening Visit (Visit −1) were collected.

f Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate. Measurements of sitting systolic and diastolic blood pressure and pulse were to be performed at each visit to the site. Measurements of oral or tympanic temperature and sitting respiratory rate were to be performed at the Screening Visit (Visit −1) only. Blood pressure, pulse, and respiratory rate were determined after subjects had remained seated for a minimum of 5 minutes.

g Height and weight were to be measured without shoes.

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

i For all female subjects.

j Optional blood draw for subjects who agreed to a blood sample for biobanking. Participation required signature of a separate informed consent and assent and did not impact subject eligibility for the main study.

k Electrocardiogram measurements were to be determined after subjects had remained seated for a minimum of 5 minutes.

l Scales were to be completed by the same rater, whenever possible.

m Follow-up on safety assessments including any ongoing AEs/SAEs and changes in concomitant medications [7 (+ 2 days) after last dose of investigational product]. Adverse events/SAEs that occurred up to the time of the follow-up telephone call were to be recorded. Appropriate follow-up was to continue until all safety concerns, in the investigator's opinion, were resolved or returned to baseline.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; AE = adverse event; C-SSRS = columbia suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination;

K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; SAE = serious adverse event.

2.7.6.6.9.2 試験成績

本項では，本治験で検討された有効性の評価項目のうち，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 2.7.6.6.9-3 に示す.

登録され，無作為割付けされた被験者は 464 例であり，93 例がプラセボ群，186 例が S-877489 群，185 例がメチルフェニデート群に無作為割付けされた. 無作為割付けされた 464 例のうち，少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者は 459 例 (プラセボ群 91 例，S-877489 群 184 例，メチルフェニデート群 184 例) であり，5 例は未投与例であった. 未投与で治験を中止した理由は，プラセボ群 2 例及びメチルフェニデート群 1 例が追跡不能，S-877489 群 2 例が被験者の申し出であった.

少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者 459 例のうち，380 例 (82.8%) が治験を完了し，79 例 (17.2%) が治験を中止した. 5%超に報告された中止理由は，S-877489 群では有害事象 (7.6%)，プラセボ群では効果不十分 (8.8%) 及び被験者の申し出 (6.6%) であった. メチルフェニデート群では 5%超に報告された中止理由はなかった.

表 2.7.6.6.9-3 患者の内訳 (スクリーニングされた被験者)

	Placebo n (%)	S-877489 n (%)	Methylphenidate n (%)	Total n (%)
Screened Set				628
Randomized Set[a]	93	186	185	464
Safety Set[b]	91 (97.8)	184 (98.9)	184 (99.5)	459 (98.9)
Full Analysis Set[c]	89 (97.8)	179 (97.3)	184 (100.0)	452 (98.5)
Completer Set[d]	68 (74.7)	155 (84.2)	157 (85.3)	380 (82.8)
Did Not Complete Study	23 (25.3)	29 (15.8)	27 (14.7)	79 (17.2)
Primary Reason for Discontinuation				
Adverse event	3 (3.3)	14 (7.6)	3 (1.6)	20 (4.4)
Lost to follow-up	4 (4.4)	6 (3.3)	5 (2.7)	15 (3.3)
Withdrawal by subject	6 (6.6)	4 (2.2)	5 (2.7)	15 (3.3)
Protocol violation	0	4 (2.2)	4 (2.2)	8 (1.7)
Lack of efficacy	8 (8.8)	1 (0.5)	4 (2.2)	13 (2.8)
Other reasons	2 (2.2)	0	6 (3.3)	8 (1.7)

a The Randomized Set consists of all subjects in the Screened Set for whom a randomization number was generated.
b The Safety Set consists of all subjects in the Randomized Set who took at least 1 dose of investigational product.
c The Full Analysis Set consists of all subjects in the Safety Set who had at least 1 post-baseline measurement of the ADHD RS-IV.
d The Completer Set consists of all subjects in the Full Analysis Set who completed the final scheduled primary assessment.

Note: Percentages for the Safety Set are based on all Randomized Subjects in each treatment group and the Total. Other percentages are based on the Safety Set for each treatment group and the Total.
Note: Primary reasons for withdrawal are presented by decreasing frequency based on the S-877489 group.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV. [出典 : 添付資料 5.3.5.1-09 Table 7]

(2) 解析対象集団

無作為割付けされた 464 例のうち，未投与例 5 例を除く 459 例を安全性解析対象集団とした (プラセボ群 91 例，S-877489 群 184 例，メチルフェニデート群 184 例). 安全性解析対象集団 459 例のうち，ベースライン後の ADHD RS-IV 合計スコアのデータが得られなかった 7 例を除く 452 例 (98.5%) を FAS とした (プラセボ群 89 例，S-877489 群 179 例，メチルフェニデート群 184 例) (表 2.7.6.6.9-3 参照).

(3) 患者背景因子

安全性解析対象集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.9-4 に示す.

安全性解析対象集団では，患者背景因子 (年齢，性別，民族，人種，体重，身長及び BMI 等) に投与群間で偏りは認められなかった．FAS でも同様の結果であった.

安全性解析対象集団全体の平均年齢 (標準偏差) は，14.7 歳 (1.37 歳) であった．被験者の半数以上は男児 (66.4%) で白人 (75.2%) であった．平均体重 (標準偏差) は 61.84 kg (13.335 kg)，平均身長 (標準偏差) は 167.04 cm (9.850 cm)，平均 BMI (標準偏差) は 22.00 (3.521) であった.

各 ADHD サブタイプの被験者の割合を投与群間で比較すると，不注意優勢型は S-877489 群の 49.5%が最も高かったのに対してメチルフェニデート群の 33.7%が最も低く，混合型は S-877489 群の 50.0%が最も低かったのに対してメチルフェニデート群の 64.1%が最も高かった．多動性-衝動性優勢型の被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった.

ベースライン時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は 37.4 (6.36) であった．また，ベースライン時の CGI-S は，被験者の多くが「中等度の疾患」(57.3%) 又は「やや重度の疾患」(39.2%) であり，「正常」，「精神疾患の境界線上」又は「最も重度な疾患」は認められなかった.

表 2.7.6.6.9-4　患者背景因子 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N=91)	S-877489 (N=184)	Methylphenidate (N=184)	Total (N=459)
Demographic Parameter				
Age (years)[a]				
n	91	184	184	459
Mean (SD)	14.8 (1.43)	14.7 (1.38)	14.7 (1.32)	14.7 (1.37)
Median	14.0	15.0	15.0	15.0
Min, Max	13, 17	13, 17	13, 17	13, 17
Sex [n (%)]				
Male	61 (67.0)	122 (66.3)	122 (66.3)	305 (66.4)
Female	30 (33.0)	62 (33.7)	62 (33.7)	154 (33.6)
Ethnicity [n (%)]				
Hispanic or Latino	16 (17.6)	32 (17.4)	45 (24.5)	93 (20.3)
Not Hispanic or Latino	75 (82.4)	152 (82.6)	139 (75.5)	366 (79.7)
Race [n (%)]				
White	67 (73.6)	142 (77.2)	136 (73.9)	345 (75.2)
Non-White	24 (26.4)	42 (22.8)	48 (26.1)	114 (24.8)
Weight (kg)				
n	91	184	184	459
Mean (SD)	61.05 (13.325)	61.69 (13.579)	62.38 (13.142)	61.84 (13.335)

	Placebo (N=91)	S-877489 (N=184)	Methylphenidate (N=184)	Total (N=459)
Median	61.00	59.60	60.80	60.80
Min, Max	37.2, 95.3	37.2, 108.9	36.3, 97.5	36.3, 108.9
Height (cm)				
n	91	184	184	459
Mean (SD)	165.52 (9.423)	167.80 (10.080)	167.03 (9.789)	167.04 (9.850)
Median	163.80	167.35	166.40	166.40
Min, Max	140.3, 188.0	144.8, 196.9	137.8, 191.1	137.8, 196.9
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	91	184	184	459
Mean (SD)	22.13 (3.688)	21.74 (3.457)	22.20 (3.504)	22.00 (3.521)
Median	22.24	20.94	21.96	21.61
Min, Max	15.9, 32.1	15.5, 32.7	15.8, 33.8	15.5, 33.8
Other Baseline Characteristics				
ADHD Subtype [n (%)]				
Predominantly Inattentive	41 (45.1)	91 (49.5)	62 (33.7)	194 (42.3)
Predominantly Hyperactive/Impulsive	0	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (1.1)
Combined Subtype	50 (54.9)	92 (50.0)	118 (64.1)	260 (56.6)
ADHD RS-IV Total Score				
n	91	184	184	459
Mean (SD)	38.3 (6.89)	36.6 (6.34)	37.8 (6.06)	37.4 (6.36)
Median	37.0	36.0	37.0	37.0
Min, Max	28, 54	28, 53	28, 53	28, 54
CGI-S Category [n (%)][b]				
Mildly Ill	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Moderately Ill	48 (52.7)	112 (60.9)	103 (56.0)	263 (57.3)
Markedly Ill	36 (39.6)	69 (37.5)	75 (40.8)	180 (39.2)
Severely Ill	7 (7.7)	2 (1.1)	6 (3.3)	15 (3.3)

a Age was calculated as the difference between date of birth and date of informed consent.

b No subject was categorized as normal, not at all ill, as borderline mentally ill, or as extremely ill at baseline.

Note: With the exception of weight, values for the parameters presented in this table were taken from the screening visit; the value for weight was taken from the baseline visit.

Note: ADHD RS-IV Total Score and CGI-S were taken at the baseline visit.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CGI-S = clinical global impression of severity; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 8, Table 9]

(4) 有効性

(A) 主要測定項目 (ADHD RS-IV)

(a) 主要評価項目 [Visit 8 (Week 8) での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量]

Visit 8 (Week 8) での ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.9-5 に示す.

ベースライン時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準誤差) は，投与群間で同程度であった.

Visit 8 (Week 8) での ADHD RS-IV 合計スコアの調整平均値 (標準誤差) は，プラセボ群 24.0 (1.19)，S-877489 群 11.8 (0.82) 及びメチルフェニデート群 13.8 (0.80) であった．Visit 8 でのベースラインからの変化量について，投与群間の比較別に以下に要約する.

- S-877489 群 vs メチルフェニデート群：いずれの投与群でもベースラインからの減

少 (改善) が認められ，変化量の調整平均値 (標準誤差) は，メチルフェニデート群 [−23.5 (0.80)] よりも S-877489 群 [−25.6 (0.82)] で数値が大きかった．変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (S-877489 群 − メチルフェニデート群) は，−2.1 (1.15) [95%信頼区間：−4.3，0.2] であり，S-877489 群でより改善したが，統計学的に有意ではなく (P = 0.0717)，効果サイズは−0.20 であり，Cohen の基準により「小」と評価された．

- 実薬群 vs プラセボ群：変化量の調整平均値 (標準誤差) から，S-877489 群 [−25.6 (0.82)] 及びメチルフェニデート群 [−23.5 (0.80)] のいずれの投与群でも，プラセボ群 [−13.4 (1.19)] よりも統計学的に有意に大きな改善が認められた (P < 0.0001)．変化量の調整平均値 (標準誤差) のプラセボ群との投与群間差 (実薬群 − プラセボ群) は，S-877489 群では−12.2 (1.45) [95%信頼区間：−15.1，−9.4]，メチルフェニデート群では−10.1 (1.43) [95%信頼区間：−13.0，−7.3] であった．このように実薬群とプラセボ群との投与群間差での統計学的有意性の意義は，効果サイズが大きいこと (S-877489 群とプラセボ群間で−1.16，メチルフェニデート群とプラセボ群間で−0.97) によって裏付けられた．実薬群とプラセボ群間 (S-877489 群とプラセボ群間及びメチルフェニデート群とプラセボ群間) の違いが統計学的に有意な差として示されたことから，本治験の分析感度は立証された．

表 2.7.6.6.9-5 Visit 8 (Week 8) での ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

	Placebo (N=89)		S-877489 (N=179)		Methylphenidate (N=184)	
Visit	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline						
n	89	-	179	-	184	-
Mean (SE)	38.2 (0.73)	-	36.6 (0.48)	-	37.8 (0.45)	-
SD	6.91	-	6.36	-	6.06	-
Median	37.0	-	36.0	-	37.0	-
Min, Max	28, 54	-	28, 53	-	28, 53	-
Visit 8 (Week 8)						
n	67	67	139	139	152	152
Based on MMRM:[a]						
LS Mean (SE)	24.0 (1.19)	-13.4 (1.19)	11.8 (0.82)	-25.6 (0.82)	13.8 (0.80)	-23.5 (0.80)
S-877489 vs Methylphenidate						
Difference in LS Mean (SE)	-	-	-	-2.1 (1.15)	-	-
95% CI of the Difference in LS Mean	-	-	-	-4.3, 0.2	-	-
P-value	-	-	-	0.0717	-	-
Effect Size[b]	-	-	-	-0.20	-	-
Active vs Placebo						
Difference in LS Mean (SE)	-	-	-	-12.2 (1.45)	-	-10.1 (1.43)
95% CI of the Difference in LS Mean	-	-	-	-15.1, -9.4	-	-13.0, -7.3
P-value	-	-	-	<0.0001	-	<0.0001
Effect Size[b]	-	-	-	-1.16	-	-0.97

a The LS mean, the difference in LS mean, the 95% CI of the difference in LS mean, and the P-value are from a mixed

effects model for repeated measures that includes treatment group, nominal visit, interaction of the treatment group with the visit as factors, baseline ADHD RS-IV Total Score as a covariate, and an adjustment for the interaction of the baseline ADHD RS-IV Total Score with the visit. The model is based on a REML method of estimation and utilizes an unstructured covariance type.

b The effect size is the difference in LS mean divided by the estimated standard deviation from the unstructured covariance matrix.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; CI = confidence interval; LS = least square; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; REML = restricted maximum likelihood; SD = standard deviation; SE = standard error.

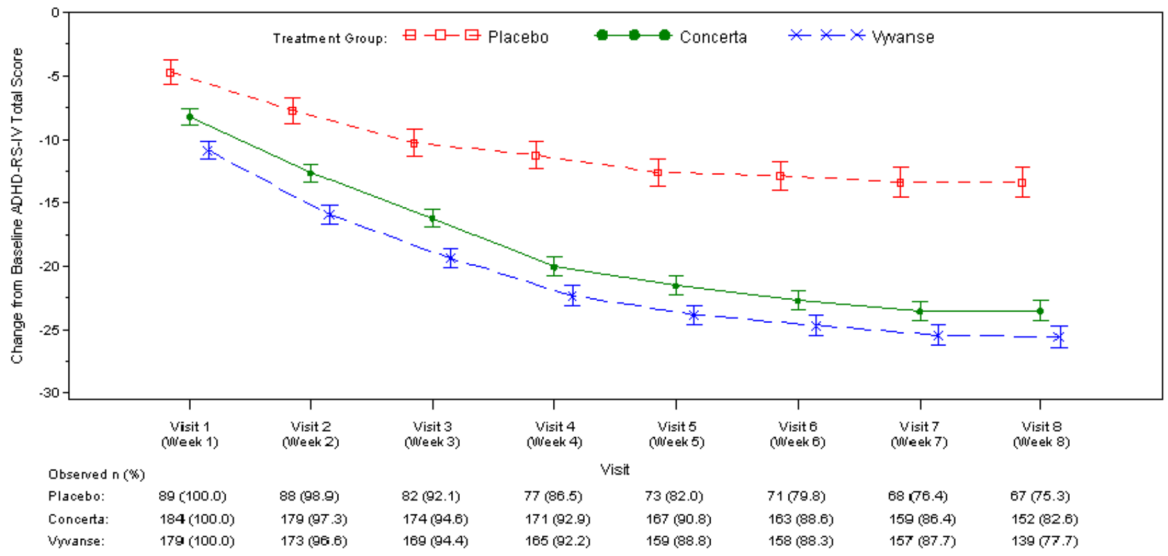
[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 17]

(b) Visit 1～8 での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

各 Visit での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値を図 2.7.6.6.9-2 に示す．各 Visit でのベースラインからの変化量について，投与群間の比較別に以下に要約する．

- S-877489 群 vs メチルフェニデート群：いずれの投与群でもベースラインからの減少 (改善) が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (S-877489 群 − メチルフェニデート群) の範囲は，−1.9 (1.12) [95%信頼区間：−4.1，0.3] (Visit 7) ～−3.3 (1.03) [95%信頼区間：−5.3，−1.3] (Visit 2) であった．
- S-877489 群 vs プラセボ群：いずれの投与群でもベースラインから改善が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，プラセボ群よりも S-877489 群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (S-877489 群 − プラセボ群) の範囲は，−6.1 (1.15) [95%信頼区間：−8.4，−3.9] (Visit 1) ～−12.2 (1.45) [95%信頼区間：−15.1，−9.4] (Visit 8) であった．
- メチルフェニデート群 vs プラセボ群：いずれの投与群でもベースラインから改善が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，プラセボ群よりもメチルフェニデート群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (メチルフェニデート群 − プラセボ群) の範囲は，−3.5 (1.14) [95%信頼区間：−5.7，−1.3] (Visit 1) ～−10.2 (1.40) [95%信頼区間：−12.9，−7.4] (Visit 7) であった．

図 2.7.6.6.9-2　各 Visit での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値 (± 標準誤差) (FAS)



ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; Concerta = Methylphenidate; Vyvanse = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Figure 3]

(c)　ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

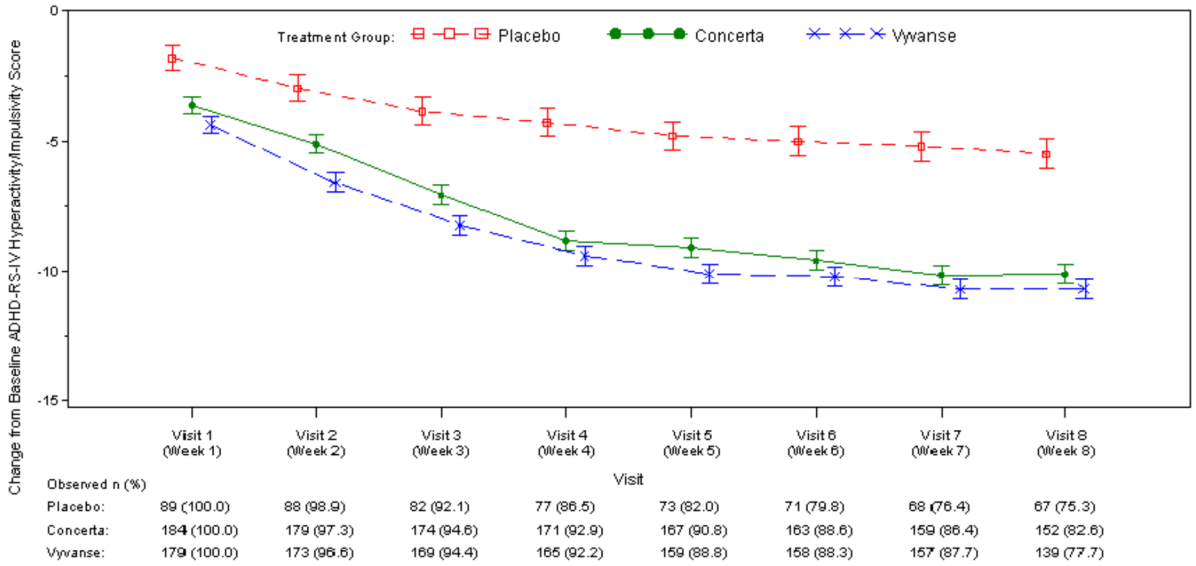
ベースライン時の ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 (標準誤差) は，投与群間で同程度であった．

各 Visit での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値を図 2.7.6.6.9-3 に示す．各 Visit でのベースラインからの変化量について，投与群間の比較別に以下に要約する．

- S-877489 群 vs メチルフェニデート群：いずれの投与群でもベースラインからの減少 (改善) が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (S-877489 群 − メチルフェニデート群) の範囲は，−0.6 (0.55) [95%信頼区間：−1.7，0.5] (Visit 8，未調整 P = 0.2805) 〜−1.5 (0.51) [95%信頼区間：−2.5，−0.5] (Visit 2) であった．
- S-877489 群 vs プラセボ群：いずれの投与群でもベースラインから改善が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，プラセボ群よりも S-877489 群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (S-877489 群 − プラセボ群) の範囲は，−2.6 (0.57) [95%信頼区間：−3.7，−1.5] (Visit 1) 〜−5.5 (0.68) [95%信頼区間：−6.8，−4.2] (Visit 7) であり，Visit 8 では−5.2 (0.69) [95%信頼区間：−6.6，−3.9] (未調整 P < 0.0001) であった．
- メチルフェニデート群 vs プラセボ群：いずれの投与群でもベースラインから改善が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，プラセボ群よりもメチルフェニデート群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与

群間差 (メチルフェニデート群 − プラセボ群) の範囲は，−1.8 (0.56) [95%信頼区間：−2.9，−0.7] (Visit 1) ～−4.9 (0.67) [95%信頼区間：−6.3，−3.6] (Visit 7) であり，Visit 8 では−4.6 (0.69) [95%信頼区間：−6.0，−3.3] (未調整 P < 0.0001) であった．

図 2.7.6.6.9-3　各 Visit での ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値 (± 標準誤差) (FAS)



ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; Concerta = Methylphenidate; Vyvanse = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Figure 4]

(d)　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア

ベースライン時の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値 (標準誤差) は，投与群間で同程度であった．

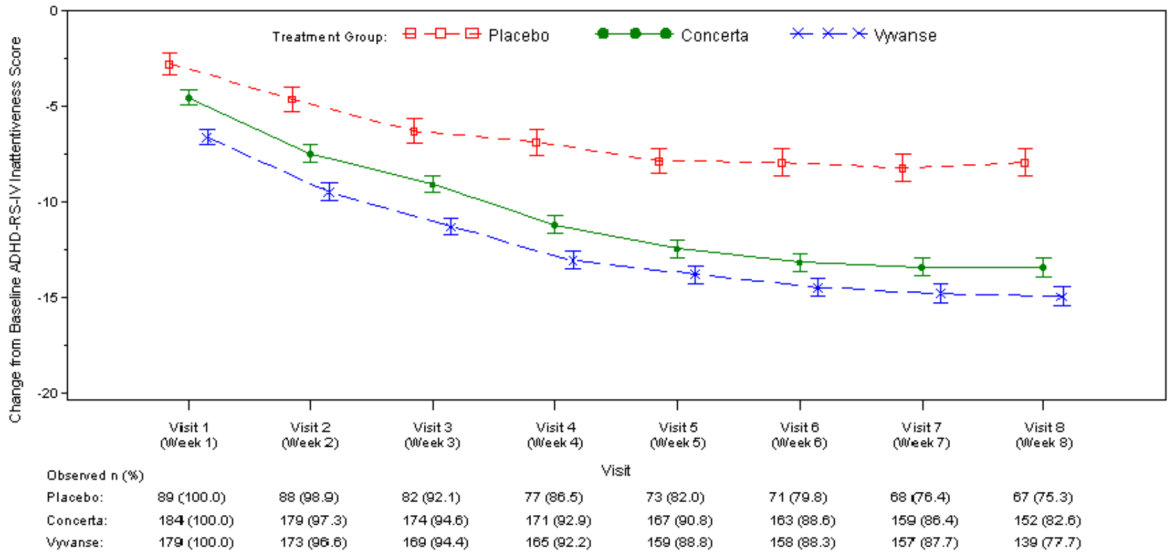
各 Visit での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値を図 2.7.6.6.9-4 に示す．各 Visit でのベースラインからの変化量について，投与群間の比較別に以下に要約する．

- S-877489 群 vs メチルフェニデート群：いずれの投与群でもベースラインからの減少 (改善) が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，メチルフェニデート群よりも S-877489 群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (S-877489 群 − メチルフェニデート群) の範囲は，−1.3 (0.67) [95%信頼区間：−2.6，−0.0] (Visit 6) ～−2.2 (0.61) [95%信頼区間：−3.4，−1.0] (Visit 3) であり，Visit 8 では−1.5 (0.70) [95%信頼区間：−2.9，−0.1] (未調整 P = 0.0299) であった．
- S-877489 群 vs プラセボ群：いずれの投与群でもベースラインから改善が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，プラセボ群よりも S-877489 群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (S-877489 群 − プラセボ群) の範囲は，−3.8 (0.69) [95%信頼区間：−5.2，−2.5] (Visit 1) ～−7.0 (0.87)

[95%信頼区間：−8.7，−5.3] (Visit 8，未調整 P＜0.0001) であった．

- メチルフェニデート群 vs プラセボ群：いずれの投与群でもベースラインから改善が認められ，平均変化量は，Visit を通して一貫して，プラセボ群よりもメチルフェニデート群で数値が大きかった．各 Visit での変化量の調整平均値 (標準誤差) の投与群間差 (メチルフェニデート群 − プラセボ群) の範囲は，−1.8 (0.68) [95%信頼区間：−3.1，−0.4] (Visit 1) ～−5.5 (0.87) [95%信頼区間：−7.2，−3.8] (Visit 8，未調整 P＜0.0001) であった．

図 2.7.6.6.9-4　各 Visit での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量の調整平均値 (± 標準誤差) (FAS)



ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; Concerta = Methylphenidate; Vyvanse = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Figure 5]

(e)　性別の ADHD RS-IV 合計スコア

女児 149 例では，ベースライン時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準誤差) は，プラセボ群 39.1 (1.29)，S-877489 群 35.8 (0.89) 及びメチルフェニデート群 37.7 (0.70) であり，投与群間で同程度であった．Visit 8 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は，実薬群間では同程度で，S-877489 群−25.1 (1.54) 及びメチルフェニデート群−26.3 (1.42) であり，実薬群でプラセボ群−15.4 (2.64) よりも大きかった．

男児 303 例では，ベースライン時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準誤差) は，プラセボ群 37.7 (0.89)，S-877489 群 37.0 (0.56) 及びメチルフェニデート群 37.8 (0.57) であり，投与群間で同程度であった．Visit 8 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は，実薬群間では同程度で，S-877489 群−25.9 (1.19) 及びメチルフェニデート群−22.3 (1.10) であり，実薬群でプラセボ群−14.9 (1.75) よりも大きかった．

(f)　人種別の ADHD RS-IV 合計スコア

白人 340 例では，ベースライン時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準誤差) は，プラセボ群 38.2 (0.89)，S-877489 群 36.7 (0.55) 及びメチルフェニデート群 37.6 (0.52) であり，投与群間で同程度であった．Visit 8 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は，実薬群間では同程度で，S-877489 群−25.8 (1.09) 及びメチルフェニデート群−23.8 (1.05) であり，実薬群でプラセボ群−13.8 (1.65) よりも大きかった．

非白人 112 例では，ベースライン時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準誤差) は，プラセボ群 38.1 (1.28)，S-877489 群 36.1 (0.94) 及びメチルフェニデート群 38.2 (0.89) であり，投与群間で同程度であった．Visit 8 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は，実薬群間では同程度で，S-877489 群−24.8 (1.88) 及びメチルフェニデート群−23.4 (1.58) であり，実薬群でプラセボ群−19.3 (2.89) よりも大きかった．

(B)　副次評価項目

(a)　CGI-I

Visit 8 (Week 8) での CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.9-6 に示す．

Week 8 での last observation carried forward (LOCF) 解析に基づく CGI-I 改善率は，実薬群間では同程度で，S-877489 群 83.1%及びメチルフェニデート群 81.0%であり，実薬群でプラセボ群 34.8%よりも高かった．

CGI-I 改善率の投与群間差は，S-877489 群とメチルフェニデート群間では統計学的に有意ではなかったが (未調整 P = 0.6165)，S-877489 群とプラセボ群間 (P < 0.0001) 及びメチルフェニデート群とプラセボ群間 (P < 0.0001) では統計学的に有意であった．

表 2.7.6.6.9-6　Visit 8 (Week 8) (LOCF) での CGI-I 改善率 (FAS)

	Placebo (N=89) n (%)	S-877489 (N=179) n (%)	Methylphenidate (N=184) n (%)
Visit 8 (Week 8)			
Subjects analyzed (m)	89	178	184
Improved[a]	31 (34.8)	148 (83.1)	149 (81.0)
Not improved[b]	58 (65.2)	30 (16.9)	35 (19.0)
S-877489 vs methylphenidate[c]	-	0.6165	-
Active treatment vs Placebo[c]	-	<0.0001	<0.0001

Note: N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects scored in category; m = the number analyzed; (%) = percentage of subjects [(n / m)*100].

a The 'Improved' category includes responses of 'Very much improved' and 'Much improved'.

b The 'Not improved' category includes responses of 'Minimally improved', 'No change', 'Minimally worse', 'Much worse' and 'Very Much Worse'.

c From a CMH test stratified by baseline CGI-S.

CGI-S = clinical global impression of severity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

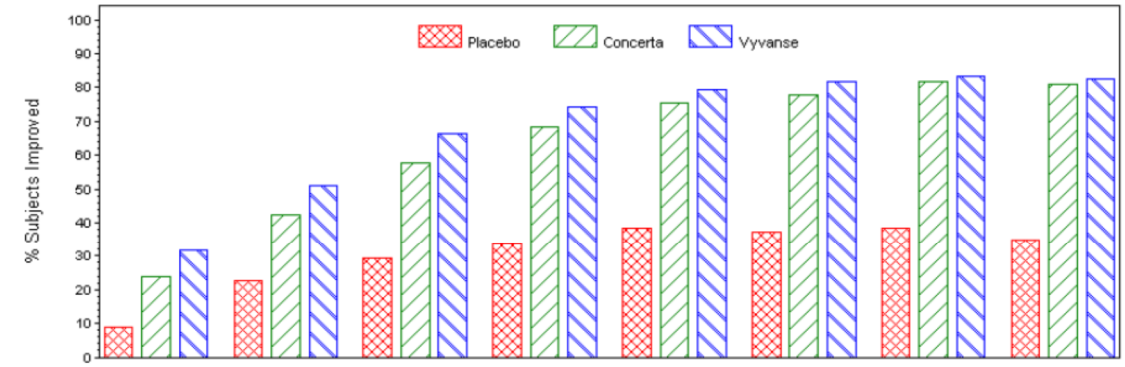
[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 3.2.1]

各 Visit の投与群別の CGI-I 改善率を図 2.7.6.6.9-5 に示す．

CGI-I 改善率は，全ての Visit で実薬群間では同程度であり，Visit を通して一貫して実薬

群でプラセボ群よりも高かった.

図 2.7.6.6.9-5　各 Visit の CGI-I 改善率 (LOCF，FAS)



Observed n (%)	Visit 1 (Week 1)	Visit 2 (Week 2)	Visit 3 (Week 3)	Visit 4 (Week 4)	Visit 5 (Week 5)	Visit 6 (Week 6)	Visit 7 (Week 7)	Visit 8 (Week 8)
Placebo:	89 (100.0)	88 (98.9)	82 (92.1)	77 (86.5)	73 (82.0)	71 (79.8)	68 (76.4)	67 (75.3)
Concerta:	184 (100.0)	179 (97.3)	174 (94.6)	171 (92.9)	166 (90.2)	163 (88.6)	159 (86.4)	152 (82.6)
Vyvanse:	178 (99.4)	173 (96.6)	169 (94.4)	165 (92.2)	159 (88.8)	158 (88.3)	157 (87.7)	139 (77.7)

Note: The histogram shows percentages with missing CGI-I values imputed using LOCF. The Observed n (%) values only summarize subjects with non-missing CGI-I values at each visit.
CGI-I = clinical global impression of improvement; Concerta = Methylphenidate; LOCF = last observation carried forward; Vyvanse = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Figure 6]

性別，人種，ベースライン時の ADHD RS-IV 合計スコア及びベースライン時の BMI で層別して CGI-I 改善率を比較した．いずれの部分集団でも，Visit 8 での改善率は実薬群間では同程度で，実薬群でプラセボ群よりも高かった.

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.6.9-7 に示す.

投与期間は全ての投与群で同程度であった.

投与期間の平均値 (標準偏差) は，プラセボ群で 48.1 日 (15.15 日)，S-877489 群で 50.5 日 (14.17 日)，メチルフェニデート群で 51.8 日 (11.59 日) であった．これはいずれの投与群でも被験者の半数以上が 8 週間の二重盲検評価期を完了したことを反映している (表 2.7.6.6.9-3).

表 2.7.6.6.9-7 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	Statistic	Placebo (N=91)	S-877489 (N=184)	Methylphenidate (N=184)
Duration of exposure category (days)				
	Mean (SD)	48.1 (15.15)	50.5 (14.17)	51.8 (11.59)
	Median	56.0	56.0	56.0
	Min, Max	7, 61	3, 63	7, 67
Total days of exposure[a]				
1-14 days	n (%)	6 (6.6)	11 (6.0)	7 (3.8)
15-28 days	n (%)	10 (11.0)	10 (5.4)	7 (3.8)
29-42 days	n (%)	5 (5.5)	5 (2.7)	11 (6.0)
43-56 days	n (%)	53 (58.2)	112 (60.9)	117 (63.6)
>56 days	n (%)	17 (18.7)	46 (25.0)	42 (22.8)
Total exposure person time (days)[b]		4374	9289	9538

a Days of exposure = sum of days of dosing for each visit within the relevant phase.
b Total exposure person-time = sum of days of exposure across all subjects.
Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table19]

用量調節期終了時点 (Visit 5) 及び用量維持期終了時点 (Visit 8) の実薬群での用量の要約を表 2.7.6.6.9-8 に示す．安全性解析対象集団の各投与群 184 例のうち，S-877489 群の 52.2%及びメチルフェニデート群の 46.2%の至適用量は，許容される最大用量 (S-877489 70 mg 及びメチルフェニデート 72 mg) であった．

表 2.7.6.6.9-8 二重盲検評価期の用量 (安全性解析対象集団－実薬群のみ)

S-877489 (N=184)		Methylphenidate (N=184)	
Dose (mg)	n (%)	Dose (mg)	n (%)
Visit 5 (Week 5) - end of Dose-optimization Phase			
30	15 (8.2)	18	10 (5.4)
50	50 (27.2)	36	34 (18.5)
70	96 (52.2)	54	41 (22.3)
-	-	72	85 (46.2)
Total	161 (87.5)	Total	170 (92.4)
Visit 8 (Week 8) - end of Dose-maintenance Phase			
30	13 (7.1)	18	10 (5.4)
50	47 (25.5)	36	31 (16.8)
70	94 (51.1)	54	38 (20.7)
-	-	72	76 (41.3)
Total	154 (83.7)	Total	155 (84.2)

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 20]

最終用量別の最大用量の要約を表 2.7.6.6.9-9 に示す．色つきのセルは，最大用量から減量した被験者を示す．

用量調節期に減量した被験者は S-877489 群及びメチルフェニデート群共にわずかであった．S-877489 群では，13 例が減量した (50 mg から 30 mg への減量が 5 例，70 mg から 50 mg への減量が 8 例)．メチルフェニデート群では，15 例が減量した (36 mg から 18 mg への減量が

4 例，54 mg から 36 mg への減量が 5 例，72 mg から 54 mg への減量が 6 例).

表 2.7.6.6.9-9 最終用量別の最大用量 (安全性解析対象集団－実薬群のみ)

	S-877489 (N=184)			
Final Dose	30 mg n (%)	50 mg n (%)	70 mg n (%)	Total n (%)
Maximum Dose[a]				
30 mg	23 (12.5)	0	0	23 (12.5)
50 mg	5 (2.7)	46 (25.0)	0	51 (27.7)
70 mg	0	8 (4.3)	100 (54.3)	108 (58.7)
Total	28 (15.2)	54 (29.3)	100 (54.3)	182 (98.9)

	Methylphenidate (N=184)				
Final Dose	18 mg n (%)	36 mg n (%)	54 mg n (%)	72 mg n (%)	Total n (%)
Maximum Dose[a]					
18 mg	10 (5.4)	0	0	0	10 (5.4)
36 mg	4 (2.2)	36 (19.6)	0	0	40 (21.7)
54 mg	0	5 (2.7)	36 (19.6)	0	41 (22.3)
72 mg	0	0	6 (3.3)	87 (47.3)	93 (50.5)
Total	14 (7.6)	41 (22.3)	42 (22.8)	87 (47.3)	184 (100.0)

a Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group.
Note: Shaded cells contain counts of subjects who had a final dose that was lower than the maximum dose.
[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 21]

(B) 有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.9-10 に示す.

全ての投与群で，被験者の半数以上に TEAE が発現した．TEAE の発現率は，プラセボ群 (63.7%) よりも実薬群 (S-877489 群 83.2%，メチルフェニデート群 82.1%) で高かった．副作用の発現率も，プラセボ群 (30.8%) よりも実薬群 (S-877489 群 73.9%，メチルフェニデート群 66.3%) で高かった．TEAE の重症度は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった．高度の TEAE は，プラセボ群で 2 例 (2.2%)，S-877489 群で 10 例 (5.4%)，メチルフェニデート群で 7 例 (3.8%) に発現した.

死亡例はいずれの投与群でも認められなかった. 重篤な TEAE は 2 例に発現した (S-877489 群で自殺念慮 1 例，メチルフェニデート群で腎嚢胞 1 例)．投与中止に至った TEAE は，プラセボ群で 3 例 (3.3%), S-877489 群で 14 例 (7.6%) 及びメチルフェニデート群で 3 例 (1.6%) に発現した.

表 2.7.6.6.9-10 TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

Category	Placebo (N=91) n (%)	m	S-877489 (N=184) n (%)	m	Methylphenidate (N=184) n (%)	m
Any TEAEs	58 (63.7)	129	153 (83.2)	542	151 (82.1)	477
Serious TEAEs	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
Severe TEAEs	2 (2.2)	3	10 (5.4)	10	7 (3.8)	10
Fatal AEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs related to investigational product	28 (30.8)	61	136 (73.9)	398	122 (66.3)	314
TEAEs leading to dose discontinuation	3 (3.3)	3	14 (7.6)	18	3 (1.6)	4

Note: Percentages are based on subjects in the Safety Set for each treatment group. n = Number of subjects experiencing the event, m = Number of events.

Note: For the number of subjects, subjects were counted once per category. Event counts are the number of times the event occurred; a subject can be counted multiple times.

Note: An AE that occurs during the double-blind evaluation phase is considered a TEAE if it has a start date on or after the first dose of double-blind investigational product or if it has a start date before the date of the first dose of double-blind investigational product, but increases in severity on or after the date of the first dose of double-blind investigational product. An AE that occurs after the date of the last dose of double-blind investigational product more than 3 days is not counted as a TEAE.

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 22]

(C) 有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与群で 5.0%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.6.9-11 に示す.

- S-877489 群で 5.0%超に発現した TEAE は，食欲減退 (53.3%)，体重減少及び易刺激性 (各 20.1%)，頭痛 (15.2%)，不眠症 (8.7%)，初期不眠症及び口内乾燥 (各 8.2%)，悪心 (7.6%)，上腹部痛及び浮動性めまい (各 6.5%)，鼻咽頭炎 (6.0%) 並びに傾眠及び疲労 (各 5.4%) であった．食欲減退，体重減少及び易刺激性の発現率は，S-877489 群で他の投与群よりも高かった.
- メチルフェニデート群で 5.0%超に発現した TEAE は, 食欲減退 (41.8%), 頭痛 (15.2%), 体重減少 (13.0%)，不眠症及び悪心 (各 8.2%)，易刺激性 (7.6%)，鼻咽頭炎 (7.1%)，初期不眠症 (6.5%)，口内乾燥及び心拍数増加 (各 6.0%) 並びに上腹部痛 (5.4%) であった.
- プラセボ群で 5.0%超に発現した TEAE は，易刺激性 (9.9%)，上気道感染 (8.8%) 並びに頭痛及び食欲減退 (各 7.7%) であった.

S-877489 群に発現した鼻咽頭炎を除き，高頻度に発現した TEAE は既知の副作用と一致した.

副作用の発現率は, プラセボ群 (30.8%) よりも S-877489 群 (73.9%) 及びメチルフェニデート群 (66.3%) で高かった.

各投与群で 10%超に発現した副作用を以下に示す.

- S-877489 群：食欲減退 (52.2%)，体重減少 (20.1%) 及び易刺激性 (18.5%)
- メチルフェニデート群：食欲減退 (40.8%)，体重減少 (13.0%) 及び頭痛 (10.3%)
- プラセボ群では，10%超に発現した副作用はなかった.

表 2.7.6.6.9-11　いずれかの投与群で 5.0%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N=91) n (%)	m	S-877489 (N=184) n (%)	m	Methylphenidate (N=184) n (%)	m
食欲減退	7 (7.7)	8	98 (53.3)	118	77 (41.8)	85
体重減少	1 (1.1)	1	37 (20.1)	43	24 (13.0)	26
易刺激性	9 (9.9)	9	37 (20.1)	41	14 (7.6)	17
頭痛	7 (7.7)	8	28 (15.2)	38	28 (15.2)	35
不眠症	0	0	16 (8.7)	17	15 (8.2)	15
初期不眠症	2 (2.2)	2	15 (8.2)	17	12 (6.5)	16
口内乾燥	1 (1.1)	1	15 (8.2)	17	11 (6.0)	11
悪心	4 (4.4)	4	14 (7.6)	14	15 (8.2)	17
上腹部痛	4 (4.4)	6	12 (6.5)	12	10 (5.4)	13
浮動性めまい	1 (1.1)	1	12 (6.5)	13	8 (4.3)	9
鼻咽頭炎	1 (1.1)	1	11 (6.0)	12	13 (7.1)	13
傾眠	4 (4.4)	5	10 (5.4)	10	6 (3.3)	6
疲労	3 (3.3)	3	10 (5.4)	10	5 (2.7)	5
上気道感染	8 (8.8)	9	9 (4.9)	9	6 (3.3)	6
心拍数増加	0	0	8 (4.3)	8	11 (6.0)	12

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. n = Number of subjects experiencing the event, m = Number of events.
Note: For the number of subjects, subjects were counted once per category. Event counts are the number of times the event occurred; a subject can be counted multiple times.
Note: Adverse events were classified into preferred term using Version 15.0 of MedDRA.
Note: Subjects were counted once per preferred term.　[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 23]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった.

その他の重篤な TEAE を表 2.7.6.6.9-12 に，重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6.9-13 に示す.

重篤な TEAE は，2 例に発現した．その内訳は，S-877489 群で中等度の自殺念慮が 1 例，メチルフェニデート群で高度の腎嚢胞が 1 例であり，いずれも治験薬と関連なしと判断された.

表 2.7.6.6.9-12　重篤な TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class / Preferred Term	Placebo (N=91) n	(%)	m	S-877489 (N=184) n	(%)	m	Methylphenidate (N=184) n	(%)	m
Any Serious TEAEs	0	-	0	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
精神障害	0	-	0	1	(0.5)	1	0	-	0
自殺念慮	0	-	0	1	(0.5)	1	0	-	0
腎および尿路障害	0	-	0	0	-	0	1	(0.5)	1
腎嚢胞	0	-	0	0	-	0	1	(0.5)	1

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. n = Number of subjects experiencing the event, m = Number of events.
Note: For the number of subjects, subjects were counted once per category. Event counts are the number of times the event occurred; a subject can be counted multiple times.
Note: Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 15.0 of MedDRA. Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TEAE = treatment-emergent adverse event.　[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 4.4.1]

表 2.7.6.6.9-13　重篤な TEAE 発現症例の一覧

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
S-877489	[redacted]	男/ 16/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 25	自殺念慮 (Suicidal ideation)	70	23/ 2	中等度/ 重篤/ 関連なし	中止/ 回復
			鼻咽頭炎 (Common cold)[e]	-	-15/ 30	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
メチルフェニデート	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 54	腎嚢胞 (Kidney cysts with acute abdominal pain [Hospitalization])	72	57/ -	高度/ 重篤/ 関連なし	該当なし/ 未回復
			食中毒 (Food poisoning)	18	5/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
			腹部不快感 (GI discomfort)	72	48/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復
			月経困難症 (Dysmenorrhea)	72	49/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復
			腎嚢胞 (Bilateral kidney cysts [Not hospitalized])	72	49/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
			便秘 (Constipation)	72	54/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 15.0 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 発現日.
e　TEAE 集計期間外に発現した事象.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 27，Section 15.1，Listing 7.1]

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.6.9-14 に，投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外) を表 2.7.6.6.9-15 に示す.

投与中止に至った TEAE は，S-877489 群で 14 例 (7.6%)，メチルフェニデート群で 3 例 (1.6%)，プラセボ群で 3 例 (3.3%) に発現した.

S-877489 群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は，食欲減退が 3 例 (1.6%) 並びに自殺念慮及び易刺激性が各 2 例 (1.1%) であった.

メチルフェニデート群及びプラセボ群では，2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE はなかった.

表 2.7.6.6.9-14 投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=91) n (%) m	S-877489 (N=184) n (%) m	Methylphenidate (N=184) n (%) m
Any TEAEs leading to dose withdrawal	3 (3.3) 3	14 (7.6) 18	3 (1.6) 4
精神障害	1 (1.1) 1	7 (3.8) 8	2 (1.1) 2
自殺念慮	0	2 (1.1) 2	0
うつ病	1 (1.1) 1	1 (0.5) 1	0
不安	0	1 (0.5) 1	0
不快気分	0	1 (0.5) 1	0
爪咬癖	0	1 (0.5) 1	0
常同症	0	1 (0.5) 1	0
チック	0	1 (0.5) 1	0
衝動行為	0	0	1 (0.5) 1
不眠症	0	0	1 (0.5) 1
代謝および栄養障害	0	3 (1.6) 3	0
食欲減退	0	3 (1.6) 3	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1) 1	2 (1.1) 2	0
易刺激性	1 (1.1) 1	2 (1.1) 2	0
臨床検査	0	2 (1.1) 2	0
血圧上昇	0	1 (0.5) 1	0
体重減少	0	1 (0.5) 1	0
神経系障害	0	2 (1.1) 2	0
浮動性めまい	0	1 (0.5) 1	0
頭痛	0	1 (0.5) 1	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.5) 1	0
脳振盪	0	1 (0.5) 1	0
胃腸障害	1 (1.1) 1	0	1 (0.5) 2
悪心	0	0	1 (0.5) 1
嘔吐	0	0	1 (0.5) 1
胃炎	1 (1.1) 1	0	0

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. n = Number of subjects experiencing the event, m = Number of events.

Note: For the number of subjects, subjects were counted once per category. Event counts are the number of times the event occurred; a subject can be counted multiple times.

Note: Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 15.0 of MedDRA. Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 28]

表 2.7.6.6.9-15 投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外)

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	[redacted]	男/ 16/ 白人/ 28	不快気分 (Dysphoria)	30	19/ 10	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 4	易刺激性 (Irritability)	30	1/ 5	中等度/ 関連あり	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
	[redacted]	男/ 16/ 白人/ 51	チック (Tic)	70	50/ 3	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 13/ 白人/ 5	食欲減退 (Decreased appetite)	30	1/ 7	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 13/ 白人/ 30	頭痛 (Headache)	30	10/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 未回復
			常同症 (Stereotypy [Picking])	50	25/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 未回復
			体重減少 (Weight loss)	50	25/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 未回復
	[redacted]	男/ 16/ 白人/ 49	易刺激性 (Irratiability)	30	28/ 23	中等度/ 関連なし	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 17/ 白人/ 7	食欲減退 (Decreased appetite)	30	1/ 8	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			うつ病 (Depression)	30	1/ 8	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 33	血圧上昇 (Elevated blood pressure)	30	27/ 7	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 16/ 白人/ 14	不安 (Anxiety)	30	6/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
			爪咬癖 (Biting finger nails)	30	6/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
	[redacted]	男/ 14/ 白人/ 15	浮動性めまい (Lightheadedness)	30	1/ 16	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 31	食欲減退 (Decreased appetite)	30	2/ 35	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 15	自殺念慮 (Suicidal thought)	50	11/ 2	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 16/ 白人/ 31	脳振盪 (Concussion)	30	9/ 32	中等度/ 関連なし	中止/ 回復
メチルフェニデート	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 30	悪心 (Nausea)	72	30/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			嘔吐 (Vomiting)	72	30/ 1	軽度/ 関連あり	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
	[redacted]	女/ 14 白人/ 42	不眠症 (Insomnia)	72	34/ 10	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 14/ アジア人/ 35	衝動行為 (Increased impulsive behavior)	54	30/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 未回復
プラセボ	[redacted]	男/ 16/ 白人/ 25	易刺激性 (Irritability)	-	22/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 15/ 混血/ 43	胃炎 (Gastritis)	-	43/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 14	うつ病 (Depression)	-	8/ 16	軽度/ 関連あり	中止/ 回復

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Section 15.2，Listing 7.2]

(F)　臨床検査・心電図

臨床検査及び 12 誘導心電図の測定は, スクリーニング Visit (Visit −1) のみ実施し, スクリーニング Visit から 30 日超が経過した場合はベースライン Visit (Visit 0) に再測定を実施し，測定結果は要約しなかった.

(G)　バイタルサイン

Visit 8 (Week 8) での脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量を以下に示す.

- 脈拍数：ベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群で 4.7 bpm (11.61 bpm)，メチルフェニデート群で 5.7 bpm (10.63 bpm) であり，増加がみられた．プラセボ群では 0.0 bpm (9.37 bpm) であり，ベースラインからの変化はみられなかった.
- 収縮期血圧：ベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群で 2.8 mmHg (9.06 mmHg)，メチルフェニデート群で 0.8 mmHg (9.96 mmHg) であり，上昇がみられた．プラセボ群では−1.0 mmHg (8.93 mmHg) であり，低下がみられた.
- 拡張期血圧：ベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，S-877489 群で 3.0 mmHg (8.58 mmHg)，メチルフェニデート群で 2.6 mmHg (8.81 mmHg) であり，実薬群間で同

程度の上昇がみられた．プラセボ群では−0.7 mmHg (8.36 mmHg) であり，低下がみられた．

バイタルサインに関連した TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.9-16 に示す．

実薬群で最も高頻度に発現したバイタルサインに関連した TEAE は，心拍数増加 (S-877489 群 4.3%，メチルフェニデート群 6.0%) であった．その他のバイタルサインに関連した TEAE は，発現例数が 2 例以下であった．S-877489 群の 1 例が血圧上昇 (患者 ID [redacted]，Visit 4 の血圧が 134/86 mmHg) により治験を中止した (表 2.7.6.6.9-15)．当該事象は中等度で，転帰は回復であった．その他にバイタルサインに関連した TEAE により治験中止に至った被験者はいなかった．

表 2.7.6.6.9-16　バイタルサインに関連した TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N=91) n (%) m	S-877489 (N=184) n (%) m	Methylphenidate (N=184) n (%) m
血圧上昇	0	1 (0.5) 1	0
起立血圧	0	0	1 (0.5) 1
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.5) 1
心拍数減少	1 (1.1) 1	0	2 (1.1) 2
心拍数増加	0	8 (4.3) 8	11 (6.0) 12

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. n = Number of subjects experiencing the event, m = Number of events.

Note: For the number of subjects, subjects were counted once per category. Event counts are the number of times the event occurred; a subject can be counted multiple times.

Note: Adverse events were classified into preferred term using Version 15.0 of MedDRA. Subjects were counted once per preferred term.

[出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 31]

(H)　体重及び BMI

Visit 8 (Week 8) での体重及び BMI のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，体重が S-877489 群で−2.16 kg (2.375 kg)，メチルフェニデート群で−1.32 kg (2.132 kg)，BMI が S-877489 群で−0.77 (0.873)，メチルフェニデート群で−0.46 (0.743) であり，実薬群間で同程度の減少がみられた．プラセボ群では，体重が 1.21 kg (1.871 kg)，BMI が 0.46 (0.716) であった．Visit 8 (Week 8) での体重及び BMI の Z スコアは，両実薬群及びプラセボ群のいずれも正の値であり，平均体重及び平均 BMI は依然として同じ年齢及び性別の標準集団の平均値を超えていることが示された．BMI カテゴリ (5 パーセンタイル値未満，5 パーセンタイル値以上 95 パーセンタイル値未満，95 パーセンタイル値以上) が，ベースライン時及び Visit 8 (Week 8) の両方で 5 パーセンタイル値以上 95 パーセンタイル値未満であった被験者の割合は，全ての投与群で 85%超であった．BMI カテゴリがベースライン時の 5 パーセンタイル値以上 95 パーセンタイル値未満から Visit 8 (Week 8) に 5 パーセンタイル値未満へシフトした被験者は，S-877489 群で 5 例 (3.6%) 及びメチルフェニデート群で 3 例 (2.0%) であり，プラセボ群ではいなかった．

臨床的に重要と考えられる基準に該当した体重について，以下に示す.

- ベースラインから 7%以上体重が減少した被験者は，S-877489 群で 34 例 (19.0%)，メチルフェニデート群で 24 例 (13.0%) であり，プラセボ群ではいなかった.
- ベースラインから 7%以上体重が増加した被験者は，S-877489 群で 1 例 (0.6%)，メチルフェニデート群で 4 例 (2.2%)，プラセボ群で 7 例 (7.9%) であった.

臨床的に重要と考えられる基準に該当した BMI について，以下に示す.

- BMI が年齢及び性別に対し 5 パーセンタイル値未満であった被験者は，S-877489 群で 7 例 (3.9%)，メチルフェニデート群で 5 例 (2.7%)，プラセボ群で 2 例 (2.2%) であった.
- BMI が年齢及び性別に対し 95 パーセンタイル値超であった被験者は，S-877489 群で 16 例 (8.9%)，メチルフェニデート群で 19 例 (10.3%)，プラセボ群で 10 例 (11.2%) であった.

体重に関連した TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.9-17 に示す.

全体で，体重減少が 62 例に発現し，異常体重減少が 2 例に発現した.

- S-877489 群では, 体重減少が 37 例 (20.1%), 異常体重減少が 2 例 (1.1%) に発現した. これらの事象は重篤な TEAE 又は高度の TEAE ではなかった. 1 例が体重減少により治験を中止した (表 2.7.6.6.9-15).
- メチルフェニデート群では，体重減少が 24 例 (13.0%) に発現した. これらの事象は重篤な TEAE 又は高度の TEAE ではなかった. 体重減少により治験を中止した被験者はいなかった.
- プラセボ群では，体重減少が 1 例 (1.1%) に発現した. 当該被験者は投与中止に至らなかった.

体重増加は，メチルフェニデート群の 1 例 (0.5%) 及びプラセボ群の 3 例 (3.3%) に発現した.

表 2.7.6.6.9-17 体重に関連した TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N=91) n (%) m	S-877489 (N=184) n (%) m	Methylphenidate (N=184) n (%) m
体重減少	1 (1.1) 1	37 (20.1) 43	24 (13.0) 26
体重増加	3 (3.3) 3	0	1 (0.5) 1
異常体重減少	0	2 (1.1) 2	0

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. n = Number of subjects experiencing the event, m = Number of events.

Note: For the number of subjects, subjects were counted once per category. Event counts are the number of times the event occurred; a subject can be counted multiple times.

Note: Adverse events were classified into preferred term using Version 15.0 of MedDRA. Subjects were counted once per preferred term. [出典：添付資料 5.3.5.1-09 Table 36]

(I) C-SSRS

二重盲検評価期及び事後観察期の C-SSRS について，自殺行動に関する項目が「はい」に該当した被験者は，いずれの投与群でもみられず，自殺行動は報告されなかった．自殺念慮に関する項目が「はい」に該当した被験者は，実薬群では少なかったものの認められ，プラセボ群では認められなかった．実薬群で 2 例以上が「はい」に該当した自殺念慮に関する項目は，「死んでしまいたいという願望」 (S-877489 群 2 例) であった．

2.7.6.6.9.3 結論

- 有効性の主解析として，主要評価項目とした Visit 8 (Week 8) での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を S-877489 群とメチルフェニデート群間で比較した結果，統計学的に有意な差は認められず，S-877489 又はメチルフェニデートのいずれか一方の優越性は認められなかった (P = 0.0717).
- 主要な副次評価項目とした Visit 8 (Week 8) での CGI-I 改善率は，S-877489 群 83.1%及びメチルフェニデート群 81.0%であり，実薬群間で同程度であった．
- S-877489 及びメチルフェニデートはいずれも，13 歳以上 17 歳以下の青少年に対し 1 日 1 回，8 週間投与した時の忍容性は概ね良好であった．S-877489 群及びメチルフェニデート群で発現した TEAE の種類は，それぞれの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた．血圧及び脈拍数のベースラインからの増加量は，実薬群間で同程度であった．

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

[添付資料 5.3.5.1-10]

2.7.6.6.10.1 試験方法

表 2.7.6.6.10-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-406
実施国	米国，カナダ及び欧州，計 77 施設
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，実薬及びプラセボ対照，固定用量(強制漸増)
目的	主要目的 13 歳以上 17 歳以下の青少年の注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 患者を対象に，S-877489 70 mg の有効性を，メチルフェニデート (CONCERTA) 72 mg と比較して評価する．有効性の主要測定項目は，医師による ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) の合計スコアとした． 主要な副次目的 臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて，S-877489 70 mg の有効性をメチルフェニデート 72 mg と比較して評価する． その他の副次目的 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度，血圧及び脈拍数に基づき，S-877489 70 mg 及びメチルフェニデート 72 mg の安全性及び忍容性を評価する．
治験デザイン	本治験は，13 歳以上 17 歳以下の青少年の ADHD 患者を対象に，S-877489 を 1 日 1 回，6 週間投与した時の安全性及び有効性を評価する，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間，実薬 (メチルフェニデート) 及びプラセボ対照，強制用量漸増試験であった．本治験は，4 週間以内のスクリーニング及びウォッシュアウト期，6 週間の二重盲検期 (4 週間の強制漸増期及び 2 週間の用量維持期) 及び 1 週間の事後観察期で構成された． スクリーニング及びウォッシュアウト期に，被験者の適格性を確認し，各実施医療機関による指導に従って，ウォッシュアウトが必要な全ての薬剤の投与を中止した．ベースライン Visit (Visit 0) で，適格性基準を全て満たした被験者を，S-877489 群，メチルフェニデート群又はプラセボ群に 2：2：1 の比率で無作為に割付け，二重盲検評価期を開始した． 4 週間の強制用量漸増期の開始時に，S-877489 群は 30 mg で投与を開始し，メチルフェニデート群は 18 mg で投与を開始した．各週の Visit で強制漸増し，最終用量は S-877489 群で 70 mg，メチルフェニデート群で 72 mg とした．減量は不可とした．忍容性が許容できない被験者は，治験を中止した．治験薬最終投与 7 日後 (+ 2 日) に電話による事後観察を実施し，持続中又は新たに発現した有害事象，重篤な有害事象及び併用薬の使用状況の変更について調査した．
主な選択基準	同意取得時に 13 歳以上 17 歳以下の男児又は女児で，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準により ADHD と診断され，ベースライン Visit (Visit 0) での ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上の者．年齢に応じた知能レベルを有し，体重が 79.5 lb 以上で，ADHD の現行治療に何らかの不満がある者．
主な除外基準	コントロールされた (本治験の併用禁止薬を要する) もしく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 [問題となる comorbid Axis II disorder，問題となる Axis I disorder (心的外傷後ストレス障害，精神病，双極性疾患，広汎性発達障害，高度の強迫性障害，うつ病又は不安障害等)，又は診察した医師の意

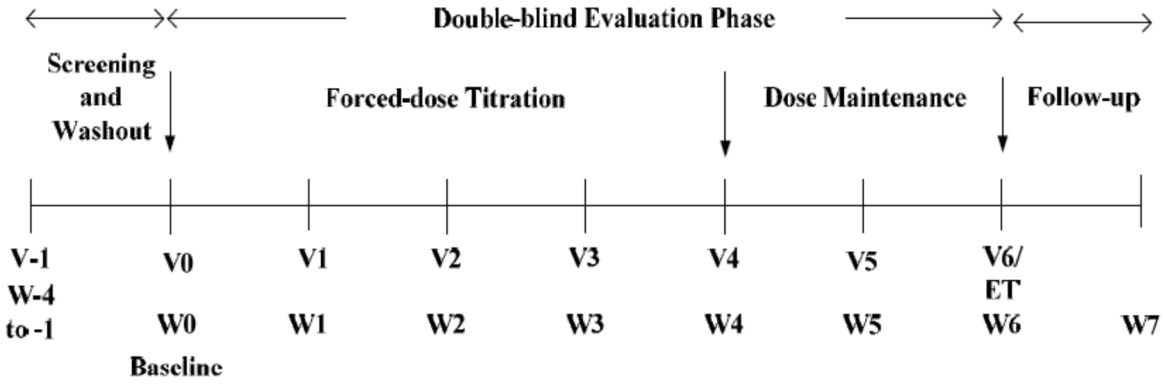
<table>
<tr><td></td><td>見として，S-877489 もしくは CONCERTA が禁忌となる，あるいは有効性もしくは安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations)] を合併している者，又は行為障害 (反抗挑戦性障害を除く) がある者は除外した．</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>無作為割付け例として 542 例 (S-877489 群 217 例，メチルフェニデート群 217 例，プラセボ群 108 例)</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>S-877489 30，40，50 及び 70 mg カプセル
プラセボ
CONCERTA 18，36 及び 54 mg 錠
(盲検性を維持するため，治験薬は全てオーバーカプセル化した．)</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>ベースライン Visit (Visit 0) 後の午前 7 時頃に投与開始した．被験者は，二重盲検評価期の間，1 日 2 カプセルの治験薬を服薬するよう指導を受けた．カプセルはそのまま経口で服薬し，粉砕，噛砕き又は分割しないこととした．
強制用量漸増期では，S-877489 群の被験者は 30 mg で投与開始し，各週に 40，50 mg，目標用量の 70 mg まで段階的に漸増した．メチルフェニデート群の被験者は 18 mg で投与開始し，各週に 36，54 mg，目標用量の 72 mg まで段階的に漸増した．
最大用量 (S-877489 群 70 mg，メチルフェニデート群 72 mg) が忍容できる被験者は，用量維持期の 2 週間，その用量を維持した．
忍容性が許容できない場合はいつでも治験を中止できることとしたが，減量は不可とした．
二重盲検評価期の各週での治験薬の用量 (投与される治験薬カプセルの組合せ) を下表に示す．
<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><th>Week 5 (Visit 4-5)</th><th>Week 6 (Visit 5-6)</th></tr>
<tr><td>S-877489 Group</td><td>1 × 30 mg
+
1 × placebo</td><td>1 × 40 mg
+
1 × placebo</td><td>1 × 50 mg
+
1 × placebo</td><td>1 × 70 mg
+
1 × placebo</td><td>1 × 70 mg
+
1 × placebo</td><td>1 × 70 mg
+
1 × placebo</td></tr>
<tr><td>methylphenidate Group</td><td>1 × 18 mg
+
1 × placebo</td><td>1 × 36 mg
+
1 × placebo</td><td>1 × 54 mg
+
1× placebo</td><td>1 × 36 mg
+
1 × 36 mg</td><td>1 × 36 mg
+
1 × 36 mg</td><td>1 × 36 mg
+
1 × 36 mg</td></tr>
<tr><td>Placebo Group</td><td>2 × placebo</td><td>2 × placebo</td><td>2 × placebo</td><td>2 × placebo</td><td>2 × placebo</td><td>2 × placebo</td></tr>
</table>
Note: S-877489 and methylphenidate were supplied as over encapsulated capsules (S-877489) or tablets (methylphenidate). Placebo was also over encapsulated to match S-877489 and methylphenidate.
Note: Dose strengths of S-877489 were 30, 50, and 70 mg and dose strengths of methylphenidate were 18, 36, and 54 mg. methylphenidate 72 mg was provided as 2 capsules of 36 mg.
Note: Regardless of visit and treatment group, all subjects received 2 over encapsulated capsules of investigational product. For methylphenidate subjects who received 2 capsules of 36 mg, no placebo capsule was given.</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>6 週間 (強制用量漸増期 4 週間，用量維持期 2 週間)</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：ADHD RS-IV，CGI-I 及び臨床全般重症度 (CGI-S)
安全性：TEAE，バイタルサイン (収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温)，体重及びコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>概論：
投与群 (S-877489，メチルフェニデート，プラセボ) 別に要約統計量を示した．
連続値の評価項目は，記述統計量 (例数，平均値，中央値，標準偏差，最小値及び最大値) を用いて要約した．カテゴリ又は計数値の評価項目では，各カテゴリの例数及びその割合を用いて要約した．
統計解析は，両側仮説検定を有意水準 0.05 で実施した．信頼区間は両側 95%信</td></tr>
</table>

	頼区間とした．安全性解析には安全性解析対象集団 (無作為割付けされ，少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者と定義) を用いた．有効性解析には最大の解析対象集団 (FAS，安全性解析対象集団のうち，ベースライン後の ADHD RS-IV が少なくとも 1 回評価された全ての被験者と定義) を用いた． 有効性の主要評価項目： 本治験の主要評価項目は，Visit 6 (Week 6) での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量とした．ベースラインは，治験薬初回投与前直近 (通常は Visit 0) の ADHD RS-IV 合計スコアと定義した． 有効性の主解析には FAS を用いて，Visit 1 (Week 1) から Visit 6 (Week 6) までの全ての Visit での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，投与群，Visit，投与群と Visit の相互作用を因子として，ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインを共変量として, ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインと Visit の相互作用を調整した，線形の mixed-effects model for repeated measures (MMRM) を用いた．欠測値は補完しなかった． 主要な投与群間の比較は，Visit 6 (Week 6) での S-877489 群とメチルフェニデート群間の比較とした． 感度分析を実施し，主解析結果の頑健性を評価した． 有効性の主要な副次評価項目： 有効性の主要な副次評価項目は, Visit 6 (Week 6) での CGI-I 改善率とした. CGI-I の改善は，CGI-I カテゴリが「著明改善」又は「中等度改善」と評価された場合とし，その他のカテゴリと評価された場合は全て改善なしとした．Visit 6 が欠測であった場合には，欠測スコアをベースライン後の直近の値で補完した． S-877489 群とメチルフェニデート群の改善率を，ベースライン Visit での CGI-S スコアで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した． 多重性の調整： 主要仮説及び主要な副次仮説を同時に検定する際の試験全体の過誤率を 0.05 とするため，固定順序法を適用した．この検定法では，まず有効性の主要評価項目についての帰無仮説を検定し, 次いで有効性の主要な副次評価項目について検定した. 有意水準はそれぞれ 0.05 とした. 主要評価項目の帰無仮説が有意水準 0.05 で棄却された場合のみ，有効性の主要な副次評価項目について検定した．多重性の調整は S-877489 群とメチルフェニデート群間の比較でのみ行い，実薬とプラセボ間の比較は，主解析の結果に関わらず，アッセイ感度の有意性を検出する目的で実施した． 安全性： 有害事象は, ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 15.0 を用いてコード化した. TEAE は，二重盲検評価期の治験薬投与開始後から最終投与後 3 日以内に新たに発現した有害事象又は治験薬投与前に発現した有害事象でこの期間に悪化した事象とした．TEAE の発現例数及び発現率を投与群別，器官別大分類別，基本語別，重症度別，因果関係別に要約した． バイタルサイン [収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体重及び Body Mass Index (BMI)] は，投与群別に記述統計量及びベースラインからの変化量を示した．各 Visit 及び治験薬投与中の最終評価時の体重及び BMI はパーセンタイル値に変換し，Z スコアを算出した．パーセンタイル値及び Z スコアは米国疾病管理予防センター (CDC) による成長曲線を用いて分類した．臨床的に重要と考えられる基準に該当するバイタルサイン値を示した例数及びその割合を投与群別に示した．脈拍数の異常値を示した例数を投与群別に示した．さらに，血圧が米国保健福祉

	省の基準 (2012) で 95 パーセンタイル値超となった被験者を特定した． C-SSRS での肯定回答数を，投与群別及び Visit 別に要約した．自殺企図数，中断された自殺企図数及び中断した自殺企図数の合計を Visit 別に要約した．
治験期間	2012 年 4 月～2014 年 5 月

治験デザインを図 2.7.6.6.10-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.10-2 に示す．

図 2.7.6.6.10-1　治験デザイン



Note: Starting at 30 mg/day, S-877489 doses were titrated once weekly to 40 mg/day, then to 50 mg/day, and ending at a final dose of 70 mg/day. Starting at 18 mg/day, methylphenidate doses were titrated once weekly to 36 mg/day, then to 54 mg/day, and ending at a final dose of 72 mg/day. Subjects were maintained at the highest dose level (70 mg/day for S-877489 subjects and 72 mg/day for methylphenidate subjects) for the 2-week dose-maintenance period.
ET = early termination; V = Visit; W = week.

表 2.7.6.6.10-2　実施スケジュール

Phase	Screening and Washout			Double-blind Evaluation						Follow-up
Period	Screening	Washout	Baseline	Forced-dose Titration				Dose Maintenance		Follow-up
Visit[a]	-1	Telephone Call	0	1	2	3	4	5	6/ET[b]	Telephone Call
Assessment Week	-4	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Assessment Day	-28	-7	0	7	14	21	28	35	42/ ANY	49
Informed consent	✓									
Psychiatric evaluation (K-SADS-PL)	✓									
Inclusion/exclusion criteria	✓	✓[c]	✓[c]							
Demographics	✓									
Randomization			✓							
Medical and medication history[d]	✓									
Physical examination	✓		✓[e]						✓	
Vital signs[f]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Height[g] and calculate body mass index	✓									
Weight[g]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Clinical laboratory tests[h]	✓		✓[e]							
Serum pregnancy test[i]	✓									
Urine pregnancy test[i]			✓						✓	
Biobanking sample collection[j]			✓							
Urine drug screen	✓		✓[e]							
12-lead electrocardiogram[k]	✓		✓[e]							
ADHD-RS-IV[l]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Clinical Global Impressions – Severity of Illness[l]			✓						✓	
Clinical Global Impressions – Global Improvement[l]				✓	✓	✓	✓	✓	✓	
C-SSRS – Baseline[l]	✓									
C-SSRS – Since Last Visit[l]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Access Interactive Voice/Web Response System	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Suitability to remain in study			✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Investigational product distributed			✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Investigational product returned				✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance assessed				✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Adverse events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓[m]
Concomitant medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓[m]

a The Washout Telephone Call to occur when appropriate for each subject depending on their specific washout requirements. Visit window was ± 2 days during the double-blind evaluation phase. Follow-up Telephone Call window was + 2 days.

b Subjects who discontinued early to have all Visit 6/ET assessments performed.

c Inclusion/exclusion criteria to be reviewed at the washout call and at the baseline visit (Visit 0).

d Medication history to include a lifetime history of pharmacologic therapies for ADHD.

e An abbreviated physical examination, 12-lead ECG, urine drug screen, and all clinical laboratory tests (except serum pregnancy test) to be repeated and results reviewed prior to the baseline visit (Visit 0), if more than 30 days had elapsed since the safety measurements at the screening visit (Visit −1) were collected.

f Included oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate. Measurements of sitting systolic and diastolic blood pressure and pulse to be performed at each visit to the site. Measurements of oral or tympanic temperature and sitting respiratory rate to be performed at the screening visit (Visit −1) only. Blood pressure, pulse, and respiratory rate to be determined after subjects had remained seated for a minimum of 5 minutes.

g Height and weight to be measured without shoes.

h Clinical laboratory tests to include hematology, chemistry, endocrinology, and urinalysis.

i For all female subjects.

j Optional blood draw for subjects who agreed to a blood sample for biobanking. Participation required signature of a separate informed consent and assent and did not impact subject eligibility for the main study.

k Electrocardiogram measurements to be determined after subjects had remained seated for a minimum of 5 minutes.

l Scales to be completed by same rater, whenever possible.

m Follow-up on safety assessments including any ongoing adverse events/serious adverse events and changes in concomitant medications (7 + 2 days after last dose of investigational product). Adverse events/serious adverse events occurring up to the time of the Follow-up Telephone Call to be recorded. Appropriate follow-up was to continue until all safety concerns, in the investigator's opinion, were resolved, or return to baseline.