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

2.7.6.6.10.2 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 2.7.6.6.10-3 に示す.

登録され, 無作為割付けされた被験者は 549 例であり, 110 例がプラセボ群, 219 例が S-877489 群，220 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 549 例のうち，少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者は 547 例 (プラセボ群 110 例，S-877489 群 218 例，メチルフェニデート群 219 例) であり，2 例は未投与例であった. 未投与で治験を中止した理由は, メチルフェニデート群 1 例が被験者の申し出, S-877489 群 1 例が治験実施計画書逸脱であった.

安全性解析対象集団 547 例のうち，464 例 (84.8%) が治験を完了し，83 例 (15.2%) が治験を中止した. 投与群別の中止割合は，プラセボ群で 11.8%，S-877489 群で 17.0%，メチルフェニデート群で 15.1%であり，プラセボ群よりも実薬群で高かった. 5%超に報告された主な中止理由は, S-877489 群及びメチルフェニデート群では有害事象 (それぞれ 6.9%及び 6.4%) であった. プラセボ群で 5%超に報告された中止理由はなかった.

表 2.7.6.6.10-3 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	-	-	-	778
Randomized Set[a]	110	219	220	549
Safety Set[b]	110 (100.0)	218 (99.5)	219 (99.5)	547 (99.6)
Full Analysis Set[c]	106 (96.4)	210 (96.3)	216 (98.6)	532 (97.3)
Completer Set[d]	97 (88.2)	181 (83.0)	186 (84.9)	464 (84.8)
Did Not Complete Study	13 (11.8)	37 (17.0)	33 (15.1)	83 (15.2)
Primary Reason for Discontinuation				
Adverse event	1 (0.9)	15 (6.9)	14 (6.4)	30 (5.5)
Withdrawal by subject	1 (0.9)	9 (4.1)	6 (2.7)	16 (2.9)
Lost to follow-up	1 (0.9)	3 (1.4)	6 (2.7)	10 (1.8)
Protocol violation	3 (2.7)	3 (1.4)	3 (1.4)	9 (1.6)
Lack of efficacy	4 (3.6)	3 (1.4)	1 (0.5)	8 (1.5)
Other Reasons	3 (2.7)	4 (1.8)	3 (1.4)	10 (1.8)

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 5.3.5.1-10 Table 7]

(2) 解析対象集団

無作為割付けされた 549 例のうち，未投与例 2 例を除く 547 例を安全性解析対象集団とした (プラセボ群 110 例，S-877489 群 218 例，メチルフェニデート群 219 例)．安全性解析対象集団 547 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 15 例を除く 532 例 (97.3%) を FAS とした (プラセボ群 106 例，S-877489 群 210 例，メチルフェニデート群 216 例) (表 2.7.6.6.10-3 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 2.7.6.6.10-4 に示す．

安全性解析対象集団では，患者背景因子 (年齢，性別，地域，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 (1.40 歳) であった．被験者の半数以上は男児 (66.0%) で白人 (73.3%) であり，米国 (89.8%) で登録された被験者であった．平均体重 (標準偏差) は 61.95 kg (13.157 kg)，平均身長 (標準偏差) は 166.66 cm (9.314 cm)，平均 BMI (標準偏差) は 22.17 (3.734) であった．

安全性解析対象集団では，ベースライン特性 (ADHD サブタイプ，ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコア，ベースラインの CGI-S) 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．

ADHD サブタイプは，混合型が 65.4%，不注意優勢型が 33.1%であった．多動性-衝動性優勢型は 1.5%であった．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 36.9 (6.34) 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」(49.0%) 又は「やや重度の疾患」(43.3%) であり，「正常」又は「最も重度な疾患」はみられなかった．

表 2.7.6.6.10-4 患者背景因子 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N=110)	S-877489 (N=218)	Methylphenidate (N=219)	Total (N=547)
Demographic Parameter				
Age (years)[a]				
n	110	218	219	547
Mean (SD)	14.7 (1.37)	14.6 (1.38)	14.7 (1.42)	14.7 (1.40)
Median	15.0	14.0	15.0	15.0
Min, Max	13, 17	13, 17	13, 17	13, 17
Sex [n (%)]				
Male	76 (69.1)	135 (61.9)	150 (68.5)	361 (66.0)
Female	34 (30.9)	83 (38.1)	69 (31.5)	186 (34.0)

	Placebo (N=110)	S-877489 (N=218)	Methylphenidate (N=219)	Total (N=547)
Region [n (%)]				
US	99 (90.0)	197 (90.4)	195 (89.0)	491 (89.8)
Canada	5 (4.5)	9 (4.1)	11 (5.0)	25 (4.6)
Europe	6 (5.5)	12 (5.5)	13 (5.9)	31 (5.7)
Ethnicity [n (%)]				
Hispanic or Latino	20 (18.2)	45 (20.6)	36 (16.4)	101 (18.5)
Not Hispanic or Latino	90 (81.8)	173 (79.4)	183 (83.6)	446 (81.5)
Race [n (%)]				
White	78 (70.9)	168 (77.1)	155 (70.8)	401 (73.3)
Non-White	32 (29.1)	50 (22.9)	64 (29.2)	146 (26.7)
Weight (kg)				
n	110	218	219	547
Mean (SD)	60.28 (12.450)	61.64 (12.571)	63.10 (13.998)	61.95 (13.157)
Median	59.65	60.90	62.50	61.20
Min, Max	36.7, 92.1	36.3, 99.8	36.3, 104.8	36.3, 104.8
Height (cm)				
n	110	218	219	547
Mean (SD)	165.82 (10.174)	166.60 (8.330)	167.13 (9.791)	166.66 (9.314)
Median	167.00	165.40	167.60	167.00
Min, Max	132.1, 190.5	146.3, 188.0	132.1, 190.5	132.1, 190.5
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	110	218	219	547
Mean (SD)	21.89 (4.277)	22.07 (3.465)	22.41 (3.703)	22.17 (3.734)
Median	21.22	21.66	21.87	21.67
Min, Max	15.7, 48.6	15.4, 31.5	15.6, 32.4	15.4, 48.6
Other Baseline Characteristics				
ADHD Subtype [n (%)]				
Predominantly Inattentive	40 (36.4)	70 (32.1)	71 (32.4)	181 (33.1)
Predominantly Hyperactive/Impulsive	2 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	8 (1.5)
Combined Subtype	68 (61.8)	146 (67.0)	144 (65.8)	358 (65.4)
ADHD RS-IV Total Score				
n	110	218	219	547
Mean (SD)	36.1 (5.91)	37.2 (6.46)	36.9 (6.42)	36.9 (6.34)
Median	35.0	36.0	36.0	36.0
Min, Max	28, 52	27, 54	23, 53	23, 54
CGI-S Category [n (%)][b]				
Borderline mentally ill	1 (0.9)	0	0	1 (0.2)
Mildly ill	2 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	7 (1.3)
Moderately ill	60 (54.5)	93 (42.7)	115 (52.5)	268 (49.0)
Markedly ill	41 (37.3)	106 (48.6)	90 (41.1)	237 (43.3)
Severely ill	6 (5.5)	15 (6.9)	13 (5.9)	34 (6.2)

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, 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 impressions of severity; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; US = United States.

[出典：添付資料 5.3.5.1-10 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 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]

Visit 6 (Week 6) 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 2.7.6.6.10-5 に示す.

Visit 6 (Week 6) 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 19.9 (1.03)，S-877489 群 11.4 (0.74) 及びメチルフェニデート群 14.7 (0.73) であった．Visit 6 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 [−22.1 (0.73)] よりも S-877489 群 [−25.4 (0.74)] 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，−3.4 (1.04) [95%信頼区間：−5.4，−1.3] であり，S-877489 群で統計学的に有意に改善した (P = 0.0013)．効果サイズは−0.33 であった．
- 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 [−25.4 (0.74)] 及びメチルフェニデート群 [−22.1 (0.73)] のいずれの投与群でも，プラセボ群 [−17.0 (1.03)] 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−8.5 (1.27) [95%信頼区間：−11.0，−6.0]，メチルフェニデート群では−5.1 (1.27) [95%信頼区間：−7.6，−2.6] であった．効果サイズは S-877489 群とプラセボ群で−0.82，メチルフェニデート群とプラセボ群で−0.50 であった．

表 2.7.6.6.10-5 Visit 6 (Week 6) 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=106)		S-877489 (N=210)		Methylphenidate (N=216)	
Visit	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline						
n	106	-	210	-	216	-
Mean (SE)	36.1 (0.58)	-	37.3 (0.44)	-	37.0 (0.44)	-
SD	5.99	-	6.44	-	6.40	-
Median	35.0	-	36.0	-	36.0	-
Min, Max	28, 52	-	28, 54	-	23, 53	-
Visit 6 (Week 6)						
n	93	93	175	175	181	181
Based on MMRM[a]						
LS Mean (SEM)	19.9 (1.03)	-17.0 (1.03)	11.4 (0.74)	-25.4 (0.74)	14.7 (0.73)	-22.1 (0.73)
S-877489 vs methylphenidate						
Difference in LS Mean (SE)	-	-	-	-3.4 (1.04)	-	-
95% CI of the Difference in LS Mean	-	-	-	-5.4, -1.3	-	-
P-value	-	-	-	0.0013	-	-
Effect Size[b]	-	-	-	-0.33	-	-
Active vs Placebo						
Difference in LS Mean (SE)	-	-	-	-8.5 (1.27)	-	-5.1 (1.27)
95% CI of the Difference in LS Mean	-	-	-	-11.0, -6.0	-	-7.6, -2.6
P-value	-	-	-	<0.0001	-	<0.0001
Effect Size[b]	-	-	-	-0.82	-	-0.50

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, 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 an 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; SEM = standard error of the mean.

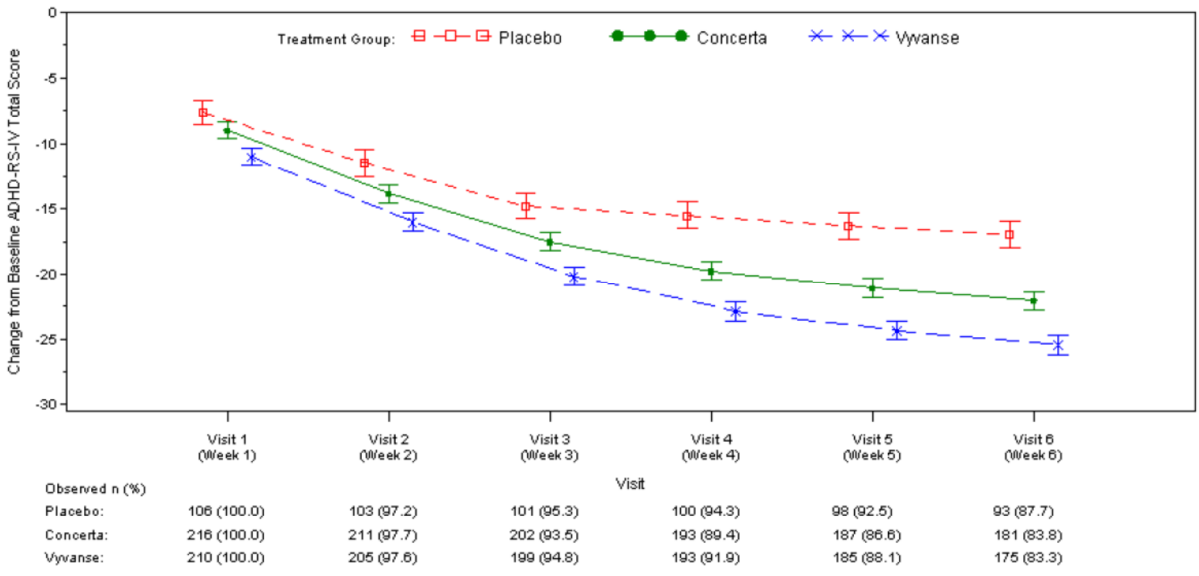
[出典：添付資料 5.3.5.1-10 Table 17]

(b)　Visit 1～6 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 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 2.7.6.6.10-2 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，−2.0 (0.90) [95%信頼区間：−3.8，−0.3] (Visit 1) ～−3.4 (1.04) [95%信頼区間：−5.4，−1.3] (Visit 6，P = 0.0013) 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，−3.4 (1.11) [95%信頼区間：−5.6，−1.2] (Visit 1) ～−8.5 (1.27) [95%信頼区間：−11.0，−6.0] (Visit 6，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，−1.4 (1.10) [95%信頼区間：−3.5，0.8] (Visit 1) ～−5.1 (1.27) [95%信頼区間：−7.6，−2.6] (Visit 6，P < 0.0001) であった．

図 2.7.6.6.10-2　各 Visit 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 5.3.5.1-10 Figure 3]

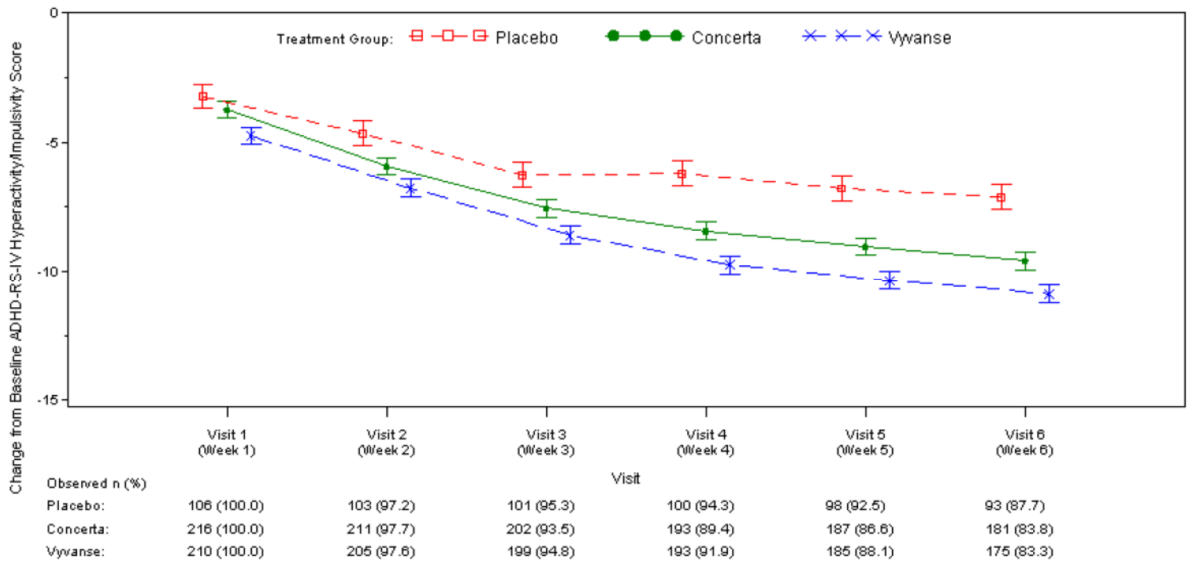
(c) ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

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 2.7.6.6.10-3 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，−0.8 (0.48) [95%信頼区間：−1.8，0.1] (Visit 2) ～−1.3 (0.49) [95%信頼区間：−2.2，−0.3] (Visit 6，未調整 P = 0.0081) 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，−1.5 (0.56) [95%信頼区間：−2.6，−0.4] (Visit 1) ～−3.8 (0.59) [95%信頼区間：−4.9，−2.6] (Visit 6，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，−0.5 (0.56) [95%信頼区間：−1.6，0.6] (Visit 1) ～−2.5 (0.59) [95%信頼区間：−3.6，−1.3] (Visit 6，未調整 P < 0.0001) であった.

図 2.7.6.6.10-3　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 5.3.5.1-10 Figure 4]

(d)　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア

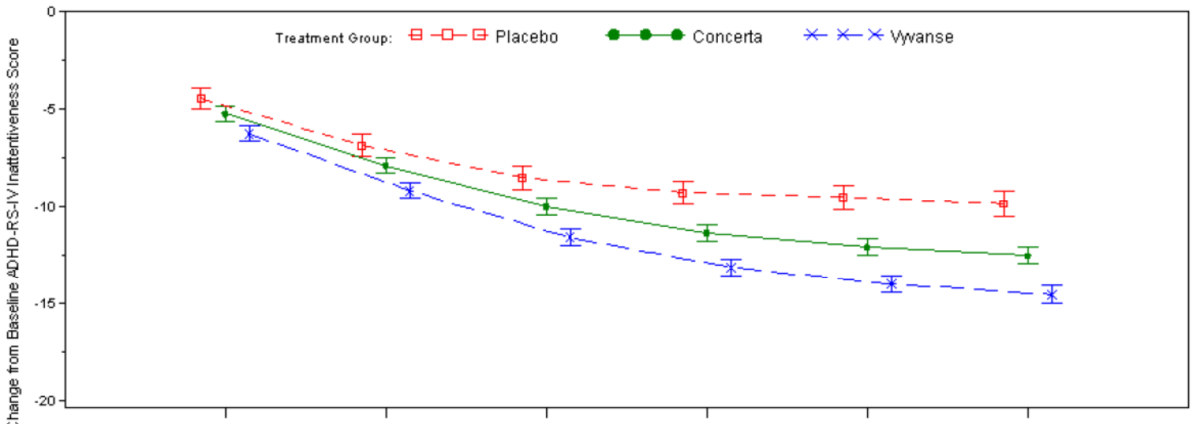
ベースライン時の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの平均値 (標準誤差) は，投与群間で同程度であった．

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 2.7.6.6.10-4 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，−1.0 (0.53) [95%信頼区間：−2.1，0.0] (Visit 1) 〜−2.0 (0.63) [95%信頼区間：−3.3，−0.8] (Visit 6，未調整 P = 0.0013) 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，−1.8 (0.65) [95%信頼区間：−3.1，−0.5] (Visit 1) 〜−4.7 (0.76) [95%信頼区間：−6.2，−3.2] (Visit 6，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，−0.8 (0.65) [95%信頼区

間：−2.1，0.5] (Visit 1) ～−2.7 (0.76) [95%信頼区間：−4.2，−1.2] (Visit 6，未調整 P = 0.0005) であった．

図 2.7.6.6.10-4　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)



Observed n (%)						
Placebo:	106 (100.0)	103 (97.2)	101 (95.3)	100 (94.3)	98 (92.5)	93 (87.7)
Concerta:	216 (100.0)	211 (97.7)	202 (93.5)	193 (89.4)	187 (86.6)	181 (83.8)
Vyvanse:	210 (100.0)	205 (97.6)	199 (94.8)	193 (91.9)	185 (88.1)	175 (83.3)

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; Concerta = Methylphenidate; Vyvanse = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.1-10 Figure 5]

(e)　性別の ADHD RS-IV 合計スコア

女児 178 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 36.6 (1.07)，S-877489 群 36.7 (0.63) 及びメチルフェニデート群 37.8 (0.78) であり，投与群間で同程度であった．Visit 6 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は，プラセボ群−20.0 (2.48)，S-877489 群−25.3 (1.08) 及びメチルフェニデート群−21.6 (1.53) であった．

男児 354 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 35.9 (0.70)，S-877489 群 37.7 (0.60) 及びメチルフェニデート群 36.7 (0.52) であり，投与群間で同程度であった．Visit 6 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は，プラセボ群−15.1 (1.53)，S-877489 群−25.7 (1.01) 及びメチルフェニデート群−22.7 (0.95) であった．

(f)　人種別の ADHD RS-IV 合計スコア

白人 393 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 36.1 (0.66)，S-877489 群 37.4 (0.51) 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 6 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は，プラセボ群−17.5 (1.51)，S-877489 群−25.7 (0.86) 及びメチルフェニデート群−23.6 (0.95) であった．

非白人 139 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 36.0 (1.24), S-877489 群 37.1 (0.94) 及びメチルフェニデート群 35.5 (0.77) であり, 投与群間で同程度であった. Visit 6 でのベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は, プラセボ群−13.7 (2.62), S-877489 群−25.2 (1.50) 及びメチルフェニデート群−19.2 (1.46) であった.

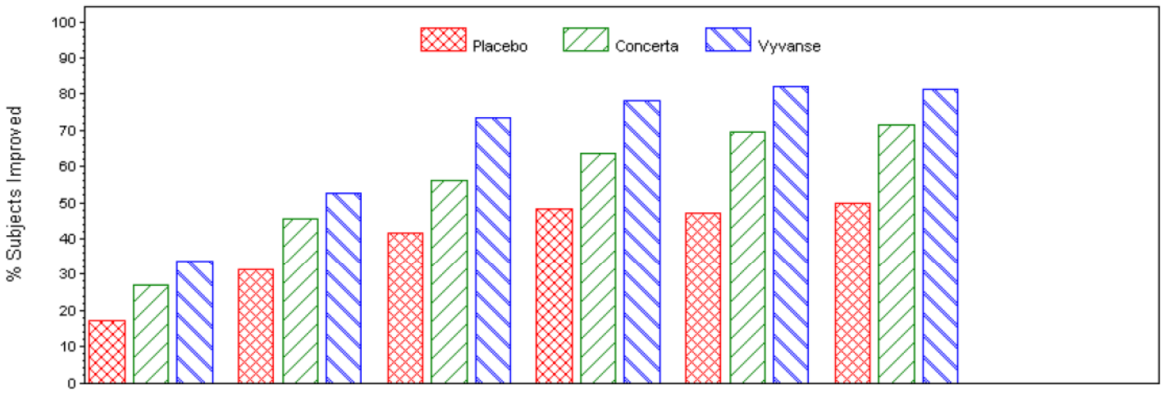
(B) 副次評価項目

(a) CGI-I 改善率

主要な副次評価項目を, Visit 6 (Week 6) の CGI-I 改善率とした. 各 Visit の CGI-I 改善率を, 投与群別に図 2.7.6.6.10-5 に示す.

Week 6 での last observation carried forward (LOCF) 解析に基づく CGI-I 改善率は, プラセボ群 50.0%, S-877489 群 81.4%及びメチルフェニデート群 71.3%であった. 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 (P = 0.0188), 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 = 0.0002) でいずれも統計学的に有意であり, S-877489 群はメチルフェニデート群よりも改善率が高かった.

図 2.7.6.6.10-5 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)
Placebo:	106 (100.0)	103 (97.2)	101 (95.3)	100 (94.3)	98 (92.5)	93 (87.7)
Concerta:	216 (100.0)	211 (97.7)	202 (93.5)	193 (89.4)	187 (86.6)	181 (83.8)
Vyvanse:	210 (100.0)	205 (97.6)	199 (94.8)	194 (92.4)	185 (88.1)	175 (83.3)

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; Vyvanse = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.1-10 Figure 6]

女児 178 例では, Visit 6 の CGI-I 改善率はプラセボ群 56.3%, S-877489 群 81.3%及びメチルフェニデート群 72.7%であった. 男児 354 例では, Visit 6 の CGI-I 改善率はプラセボ群 47.3%, S-877489 群 81.5%及びメチルフェニデート群 70.7%であった.

白人 393 例では, Visit 6 の CGI-I 改善率はプラセボ群 54.5%, S-877489 群 82.8%及びメチルフェニデート群 73.2%であった. 非白人 139 例では, Visit 6 の CGI-I 改善率はプラセボ群

37.9%，S-877489 群 76.6%及びメチルフェニデート群 66.7%であった．

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.6.10-6 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 39.2 日 (9.78 日)，S-877489 群で 38.5 日 (9.99 日)，メチルフェニデート群で 38.8 日 (8.89 日) であった．これはいずれの投与群でも被験者の多く (84.8%) が 6 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 2.7.6.6.10-3)．

表 2.7.6.6.10-6 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

	Statistic	Placebo (N=110)	S-877489 (N=218)	Methylphenidate (N=219)
Duration of exposure category (days)				
	Mean (SD)	39.2 (9.78)	38.5 (9.99)	38.8 (8.89)
	Median	42.0	42.0	42.0
	Min, Max	1, 48	1, 50	2, 48
Total days of exposure[a]				
1-14 days	n (%)	7 (6.4)	16 (7.3)	9 (4.1)
15-28 days	n (%)	3 (2.7)	11 (5.0)	18 (8.2)
29-42 days	n (%)	67 (60.9)	131 (60.1)	138 (63.0)
≥43 days	n (%)	33 (30.0)	60 (27.5)	54 (24.7)
Total exposure person time (days)[b]		4307	8396	8496

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 5.3.5.1-10 Table 18]

(B) 有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.10-7 に示す．

TEAE の発現率は，プラセボ群 (44.5%) よりも実薬群 (S-877489 群 66.5%，メチルフェニデート群 58.9%) で高かった．副作用 (治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した有害事象) の発現率も，プラセボ群 (28.2%) よりも実薬群 (S-877489 群 53.7%，メチルフェニデート群 44.7%) で高かった．高度の TEAE は，プラセボ群で 1 例 (0.9%)，S-877489 群で 3 例 (1.4%)，メチルフェニデート群で 6 例 (2.7%) 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 3 例に発現した (プラセボ群で精神病性障害 1 例，S-877489 群で自殺念慮 1 例，メチルフェニデート群で虫垂炎 1 例)．投与中止に至った TEAE は，プラセボ群で 1 例 (0.9%)，S-877489 群で 16 例 (7.3%) 及びメチルフェニデート群で 15 例 (6.8%) に発現した．

表 2.7.6.6.10-7 TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N=110)		S-877489 (N=218)		Methylphenidate (N=219)	
Category	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAEs	49 (44.5)	91	145 (66.5)	433	129 (58.9)	351
Serious TEAEs	1 (0.9)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
Severe TEAEs	1 (0.9)	1	3 (1.4)	3	6 (2.7)	7
Fatal AEs	0	-	0	-	0	-
TEAEs related to investigational product	31 (28.2)	49	117 (53.7)	290	98 (44.7)	226
TEAEs leading to dose discontinuation	1 (0.9)	1	16 (7.3)	20	15 (6.8)	24

Note: Percentages are based on subjects in the Safety Set for each treatment group. m = Number of events, n = Number of subjects experiencing the event.

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 5.3.5.1-10 Table 19]

(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 2.7.6.6.10-8 に示す.

- プラセボ群で 5.0%以上に発現した TEAE は，食欲減退 (10.0%)，頭痛 (8.2%) 及び易刺激性 (6.4%) であった.
- S-877489 群で 5.0%以上に発現した TEAE は，食欲減退 (31.7%)，頭痛 (15.1%)，体重減少 (10.6%)，不眠症 (7.8%)，口内乾燥 (7.3%)，浮動性めまい (5.5%)，易刺激性，悪心及び上腹部痛 (各 5.0%) であった．これらの TEAE は，S-877489 を ADHD 治療に用いた時の既知の有害事象プロファイルを反映していた.
- メチルフェニデート群で 5.0%以上に発現した TEAE は，食欲減退 (23.3%)，頭痛 (16.0%)，不眠症 (7.8%)，易刺激性 (6.8%)，体重減少，浮動性めまい及び悪心 (各 5.0%) であった.

各投与群で 10.0%超に発現した副作用を以下に示す.

- プラセボ群では，10.0%超に発現した副作用はなかった.
- S-877489 群：食欲減退 (31.7%)
- メチルフェニデート群：食欲減退 (22.8%) 及び頭痛 (11.0%)

表 2.7.6.6.10-8　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)

	Placebo (N=110)		S-877489 (N=218)		Methylphenidate (N=219)	
Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
食欲減退	11 (10.0)	11	69 (31.7)	74	51 (23.3)	52
頭痛	9 (8.2)	13	33 (15.1)	46	35 (16.0)	40
体重減少	0	-	23 (10.6)	23	11 (5.0)	11
不眠症	3 (2.7)	3	17 (7.8)	17	17 (7.8)	20
口内乾燥	1 (0.9)	1	16 (7.3)	18	7 (3.2)	7
浮動性めまい	0	-	12 (5.5)	13	11 (5.0)	11
易刺激性	7 (6.4)	7	11 (5.0)	11	15 (6.8)	16
悪心	3 (2.7)	3	11 (5.0)	12	11 (5.0)	11
上腹部痛	2 (1.8)	2	11 (5.0)	11	8 (3.7)	8

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. m = Number of events, n = Number of subjects experiencing the event.
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 5.3.5.1-10 Table 20]

(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 2.7.6.6.10-9 に，重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6.10-10 に示す.

重篤な TEAE は，547 例中 3 例に発現した．その内訳は，プラセボ群で高度の精神病性障害が 1 例，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中等度の虫垂炎が 1 例であった．プラセボ群の 1 例で発現した精神病性障害のみが副作用と判断された.

表 2.7.6.6.10-9　重篤な TEAE (安全性解析対象集団)

	Placebo (N=110)		S-877489 (N=218)		Methylphenidate (N=219)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any Serious TEAEs	1 (0.9)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
精神障害	1 (0.9)	1	1 (0.5)	1	0	0
自殺念慮	0	0	1 (0.5)	1	0	0
精神病性障害	1 (0.9)	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.5)	1
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. m = Number of events, n = Number of subjects experiencing the event.
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 5.3.5.1-10 Table 4.4.1]

表 2.7.6.6.10-10　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/ 13/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 35	自殺念慮 (Suicidal ideation)	70	36/ 1	中等度/ 重篤/ 関連なし	中止/ 回復
メチルフェニデート	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 15	虫垂炎 (Appendicitis)	36	15/ 0	中等度/ 重篤/ 関連なし	中止/ 回復
			口内乾燥 (Dry mouth)	18	1/ 12	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
			肋軟骨炎 (Costochondritis)	18	6/ 3	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
			咽頭炎 (Pharyngitis)	18	6/ 3	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
			結膜炎 (Conjunctivitis bilaterally)	36	10/ 4	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
プラセボ	[redacted]	男/ 15/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 3	精神病性障害 (Psychotic episode)	-	3/ 1	高度/ 重篤/ 関連あり	中止/ 回復
			発熱 (Fever)[e]	-	-13/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
			不眠症 (Worsening of insomnia)	-	1/ 3	中等度/ 非重篤/ 関連あり	適用なし/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 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 5.3.5.1-10 Section 15.1，Table 24，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 2.7.6.6.10-11 に，投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外) を表 2.7.6.6.10-12 に示す.

投与中止に至った TEAE は，プラセボ群で 1 例 (0.9%)，S-877489 群で 16 例 (7.3%)，メチルフェニデート群で 15 例 (6.8%) に発現した.

プラセボ群で発現した投与中止に至った TEAE は，1 例に発現した精神病性障害であり，当該事象は重篤な TEAE であった.

S-877489 群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は，自殺念慮，動悸及び浮動性めまいが各 2 例 (0.9%) であった.

メチルフェニデート群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は，不眠症，頭痛，易刺激性，悪心，嘔吐及び食欲減退が各 2 例 (0.9%) であった.

表 2.7.6.6.10-11 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=110) n (%) m	S-877489 (N=218) n (%) m	Methylphenidate (N=219) n (%) m
Any TEAEs leading to dose withdrawal	1 (0.9) 1	16 (7.3) 20	15 (6.8) 24
精神障害	1 (0.9) 1	4 (1.8) 5	5 (2.3) 5
自殺念慮	0	2 (0.9) 2	0
不安	0	1 (0.5) 1	0
気分変化	0	1 (0.5) 1	0
悪夢	0	1 (0.5) 1	0
不眠症	0	0	2 (0.9) 2
注意欠陥多動性障害	0	0	1 (0.5) 1
うつ病	0	0	1 (0.5) 1
精神活動過多	0	0	1 (0.5) 1
精神病性障害	1 (0.9) 1	0	0
神経系障害	0	4 (1.8) 4	3 (1.4) 4
浮動性めまい	0	2 (0.9) 2	1 (0.5) 1
頭痛	0	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2
健忘障害	0	1 (0.5) 1	0
傾眠	0	0	1 (0.5) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.9) 2	2 (0.9) 3
易刺激性	0	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2
異常感	0	1 (0.5) 1	0
疲労	0	0	1 (0.5) 1
臨床検査	0	2 (0.9) 2	1 (0.5) 1
心拍数増加	0	1 (0.5) 1	0
体重減少	0	1 (0.5) 1	0
血圧上昇	0	0	1 (0.5) 1
心臓障害	0	2 (0.9) 3	0
動悸	0	2 (0.9) 2	0
狭心症	0	1 (0.5) 1	0
胃腸障害	0	1 (0.5) 1	4 (1.8) 6
上腹部痛	0	1 (0.5) 1	0
悪心	0	0	2 (0.9) 2
嘔吐	0	0	2 (0.9) 2
腹痛	0	0	1 (0.5) 1
下痢	0	0	1 (0.5) 1
代謝および栄養障害	0	1 (0.5) 1	3 (1.4) 3
食欲減退	0	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2
脱水	0	0	1 (0.5) 1
眼障害	0	1 (0.5) 1	1 (0.5) 1
視力障害	0	1 (0.5) 1	0
瞬目過多	0	0	1 (0.5) 1
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.5) 1	0
ざ瘡	0	1 (0.5) 1	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.5) 1
虫垂炎	0	0	1 (0.5) 1

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. m = Number of events, n = Number of subjects experiencing the event.

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 5.3.5.1-10 Table 25]

表 2.7.6.6.10-12 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]	女/ 14/ 白人/ 44	食欲減退 (Appetite suppression)	70	35/ 9	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 6	頭痛 (Headaches)	30	1/ 6	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 14/ 白人/ 4	狭心症 (Left chest pain cardiac)	30	1/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			動悸 (Heart palpitations)	30	1/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 14	気分変化 (Worsening mood)	40	11/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
			ざ瘡 (Worsening of acne)	40	11/ 6	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			悪夢 (Vivid nightmares)	40	13/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 13/ 白人/ 1	浮動性めまい (Dizziness)	30	1/ 0	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 17/ その他/ 22	易刺激性 (Irritability)	40	8/ 17	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 25	自殺念慮 (Suicidal ideation)	50	14/ 0	軽度/ 関連なし	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 15/ 白人/ 22	視力障害 (Visual distortion seeing spots)	50	22/ 0	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 15/ 白人/ 30	心拍数増加 (Elevated heart rate)	70	24/ 7	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 13/ 白人/ 27	不安 (Anxiety attacks)	70	24/ 3	高度/ 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/ 17/ 白人/ 28	上腹部痛 (Stomach cramps)	70	27/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 33	異常感 (Increase in emotions 'Just felt weird')	70	29/ 8	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 14/ 白人/ 35	体重減少 (Weight loss)	40	14/ 26	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 7	健忘障害 (Transient amnestic episode)	30	4/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 17/ 白人/ 25	浮動性めまい (Dizziness)	50	17/ 8	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			動悸 (Heart palpitation)	70	22/ 3	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
メチルフェニデート	[redacted]	男/ 15/ 白人/ 15	悪心 (Nausea)	18	2/ 13	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 16/ 白人/ 22	嘔吐 (Vomiting)	54	22/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 不明
			疲労 (Fatigue)	54	22/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 不明
			易刺激性 (Irritability)	54	22/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 不明
	[redacted]	男/ 15/ 白人/ 18	うつ病 (Depression)	54	16/ 4	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 15/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 23	不眠症 (Insomnia)	36	9/ 11	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			食欲減退 (Decreased appetite)	36	9/ 15	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			頭痛 (Headache)	36	9/ 15	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			浮動性めまい (Dizziness)	54	18/ 6	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 15/ 白人/ 3	腹痛 (Abdominal pain)	18	1/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			悪心 (Nausea)	18	1/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			嘔吐 (Vomiting)	18	1/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 16	傾眠 (Fatigue "Groggy")	18	5/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
	[redacted]	男/ 15/ 白人/ 10	精神活動過多 (Racing thoughts)	36	10/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 後遺症を伴う 回復
	[redacted]	女/ 14/ 白人/ 19	食欲減退 (Decreased appetite)	36	8/ 16	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
			易刺激性 (Irritability)	36	8/ 17	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/ 31	下痢 (Diarrhea due to IP drug interaction)	72	30/ 2	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
			脱水 (Dehydration)	72	30/ 2	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 17/ 白人/ 4	注意欠陥多動性障害 (Exacerbation of ADHD)	18	1/ 5	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 白人/ 17	瞬目過多 (Increased blinking)	36	8/ 10	軽度/ 関連なし	中止/ 回復
	[redacted]	男/ 13/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 15	頭痛 (Cephalgia)	36	6/ 10	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 17/ 白人/ 35	血圧上昇 (Increase in blood pressure)	72	35/ 7	高度/ 関連あり	中止/ 回復
	[redacted]	女/ 15/ 白人/ 22	不眠症 (Insomnia)	36	14/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 軽快

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 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 5.3.5.1-10 Section 15.2，Listing 7.1]

(F)　臨床検査

臨床検査の測定は，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) に再測定を実施した．臨床検査結果は要約しなかった．

(G)　バイタルサイン

Visit 6 (Week 6) での血圧及び脈拍数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，プラセボ群で 2.4 bpm

(10.81 bpm)，S-877489 群で 6.7 bpm (12.46 bpm)，メチルフェニデート群で 8.2 bpm (12.70 bpm)であり，増加がみられた．

- 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 1.5 mmHg (9.56 mmHg)，メチルフェニデート群で 2.4 mmHg (9.97 mmHg) であり，上昇がみられた．プラセボ群では−1.0 mmHg (9.88 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 3.4 mmHg (8.15 mmHg)，メチルフェニデート群で 3.5 mmHg (8.59 mmHg) であり，上昇がみられた．プラセボ群では−0.1 mmHg (8.10 mmHg) であり，低下がみられた．

臨床的に重要と考えられる基準に該当したバイタルサインについて，以下に示す．

- 脈拍数：本治験期間中のいずれかの評価時点で 110 bpm 以上であり，かつベースラインから 15 bpm 超増加した被験者は，プラセボ群で 1 例 (0.9%)，S-877489 群で 8 例 (3.8%) 及びメチルフェニデート群で 15 例 (6.9%) であった．
- 血圧：収縮期血圧について，本治験期間中のいずれかの評価時点で 135 mmHg 以上であり，かつベースラインから 10 mmHg 超上昇した被験者は，S-877489 群で 3 例 (1.4%)，メチルフェニデート群で 12 例 (5.6%) であった．拡張期血圧について，本治験期間中のいずれかの評価時点で 85 mmHg 以上であり，かつベースラインから 10 mmHg 超上昇した被験者は，プラセボ群で 2 例 (1.9%)，S-877489 群で 14 例 (6.7%) 及びメチルフェニデート群で 13 例 (6.0%) であった．

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) に関連した TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.10-13 に示す．バイタルサインに関連した TEAE は，治験依頼者の医師によるレビューを経て決定した．

バイタルサインに関連した TEAE のうち，実薬群で最も高頻度に発現した事象は心拍数増加 (S-877489 群 3.7%，メチルフェニデート群 1.8%) であった．その他のバイタルサインに関連した TEAE は，いずれの投与群でも発現例数が 2 例以下であった．

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 2 例であった．S-877489 群の 1 例は心拍数増加 (患者 ID [redacted]，中止時 Visit の血圧 120/76 mmHg，脈拍数 120 bpm) により治験を中止した．当該事象は中等度で，転帰は回復であった．メチルフェニデート群の 1 例は血圧上昇 (患者 ID [redacted]，中止時 Visit の血圧 142/95 mmHg，脈拍数 106 bpm) により治験を中止した．当該事象は高度で，転帰は回復であった．

表 2.7.6.6.10-13 バイタルサインに関連した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N=110) n (%) m	S-877489 (N=218) n (%) m	Methylphenidate (N=219) n (%) m
血圧低下	0	1 (0.5) 1	0
血圧上昇	0	0	2 (0.9) 2
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.5) 1
心拍数減少	2 (1.8) 2	0	1 (0.5) 2
心拍数増加	1 (0.9) 1	8 (3.7) 9	4 (1.8) 5

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. m = Number of events, n = Number of subjects experiencing the event.

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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-10 Table 28]

(H) 体重及び BMI

Visit 6 (Week 6) の体重のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，プラセボ群で 1.01 kg (1.737 kg)，S-877489 群で−1.88 kg (2.147 kg)，メチルフェニデート群で−1.10 kg (2.351 kg) であった．BMI のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は，プラセボ群で 0.36 (0.636)， S-877489 群で−0.68 (0.768)，メチルフェニデート群で−0.41 (0.817) であった．Visit 6 (Week 6) 又は治療中の最終 Visit 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 6 (Week 6) 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 80%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治療中の最終 Visit 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 9 例 (4.3%) 及びメチルフェニデート群で 3 例 (1.4%) 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 24 例 (11.4%)，メチルフェニデート群で 14 例 (6.5%) であり，プラセボ群ではいなかった．このうち S-877489 群の 1 例は，体重減少により治験を中止した．
- ベースラインから 7%以上体重が増加した被験者は，プラセボ群で 4 例 (3.8%)，S-877489 群で 1 例 (0.5%)，メチルフェニデート群で 4 例 (1.9%) 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，プラセボ群で 3 例 (2.8%)，S-877489 群で 10 例 (4.8%)，メチルフェニデート群で 6 例 (2.8%) 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，プラセボ群で

13 例 (12.3%)，S-877489 群で 16 例 (7.6%)，メチルフェニデート群で 27 例 (12.5%) であった．

体重に関連した TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.10-14 に示す．

体重減少は，34 例に発現した．

- S-877489 群 218 例では，体重減少が 23 例 (10.6%) 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 2.7.6.6.10-12)．
- メチルフェニデート群 219 例では，体重減少が 11 例 (5.0%) 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 110 例では，体重減少を発現した被験者はいなかった．

体重増加は，プラセボ群の 1 例 (0.9%) 及びメチルフェニデート群の 1 例 (0.5%) に発現した．

表 2.7.6.6.10-14 体重に関連した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N=110) n (%) m	S-877489 (N=218) n (%) m	Methylphenidate (N=219) n (%) m
体重減少	0	23 (10.6) 23	11 (5.0) 11
体重増加	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1

Note: Percentages are based on all subjects in the Safety Set for each treatment group. m = Number of events, n = Number of subjects experiencing the event.

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.

[出典：添付資料 5.3.5.1-10 Table 33]

(I) 心電図

12 誘導心電図の測定は，スクリーニング Visit (Visit −1) に実施し，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) に再測定を実施した．その他に，治験期間中，治験責任医師の判断により心電図を測定した．12 誘導心電図の結果は要約しなかった．

(J) C-SSRS

二重盲検評価期のいずれかの時点で C-SSRS の自殺行動に関する項目が「はい」に該当した被験者を表 2.7.6.6.10-15 に示す．

二重盲検評価期の C-SSRS について，自殺行動は報告されなかった．自殺の意図を伴わない自傷行為の項目が「はい」に該当した被験者は，S-877489 群の 1 例 (患者 ID [redacted]) であった．

表 2.7.6.6.10-15　C-SSRS：自殺行動に関する項目が「はい」に該当した被験者 (安全性解析対象集団)

	Placebo (N=110) n (%)	S-877489 (N=218) n (%)	Methylphenidate (N=219) n (%)
Number of subjects	106	209	216
Suicidal Behavior			
Actual attempt	0	0	0
Interrupted attempt	0	0	0
Aborted attempt	0	0	0
Preparatory acts or behavior	0	0	0
Suicidal behavior present	0	0	0
Completed suicide	0	0	0
Non-suicidal self-injurious behavior	0	1 (0.5)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-10 Table 34]

二重盲検評価期のいずれかの時点で C-SSRS の自殺念慮に関する項目が「はい」に該当した被験者を表 2.7.6.6.10-16 に示す.

自殺念慮に関する項目が「はい」に該当した被験者は，いずれの投与群でも少なかったものの認められた.「積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり (計画性はなし)，実行する意思なし」の項目が「はい」に該当した被験者は，2 例 [S-877489 群 1 例 (患者 ID [redacted])，プラセボ群 1 例 (患者 ID [redacted])] であった．このうち，S-877489 群の 1 例に，治験中止に至った TEAE として自殺念慮が報告された. 自殺念慮の TEAE が発現した被験者は 4 例 (S-877489 群 3 例及びプラセボ群 1 例) であったが，いずれの被験者でも具体的な計画又は実行する意思はなかった.

表 2.7.6.6.10-16　C-SSRS：自殺念慮に関する項目が「はい」に該当した被験者 (安全性解析対象集団)

		Placebo (N=110)	S-877489 (N=218)	Methylphenidate (N=219)
Wish to be dead	n (%)	1 (0.9)	4 (1.9)	1 (0.5)
Non-specific active suicidal thoughts	n (%)	1 (0.9)	2 (1.0)	0
Active suicidal ideation with any method	n (%)	1 (0.9)	1 (0.5)	0
Active suicidal ideation with some intent to act	n (%)	0	0	0
Active suicidal ideation with specific plan and intent	n (%)	0	0	0

Note: Percentages are based on all subjects with an assessment for any suicidal ideation questions in the Safety Set.

[出典：添付資料 5.3.5.1-10 Table 35]

2.7.6.6.10.3 結論

- ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性の主要評価) 及び CGI-I 改善率 (有効性の副次評価) を最大用量の S-877489 又はメチルフェニデートを投与した被験者で比較した結果，S-877489 はメチルフェニデートと比較して優越性が認められた.
  - 有効性の主要評価項目とした投与 6 週間後の ADHD RS-IV 合計スコアの改善の程度 (調整平均値) は，S-877489 群でメチルフェニデート群よりも 3.4 大きく，S-877489

のメチルフェニデートに対する優越性が統計学的に示された (P = 0.0013).

- 主要な副次評価項目とした投与 6 週間後の CGI-I 改善率は，S-877489 群 81.4%，メチルフェニデート群 71.3%であり，S-877489 群でメチルフェニデート群よりも有意に高かった (P = 0.0188).

• 13 歳以上 17 歳以下の青少年に対し S-877489 及びメチルフェニデートを 1 日 1 回，6 週間投与した時，忍容性はいずれも概ね良好であった．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．

2.7.6.6.11 国内探索試験 (A3221)

[添付資料 5.3.5.2-01]

2.7.6.6.11.1 試験方法

表 2.7.6.6.11-1　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>Protocol No.</td><td>[redacted]A3221</td></tr>
<tr><td>実施国</td><td>日本 (11 施設)</td></tr>
<tr><td>種類</td><td>多施設共同，非盲検，非対照，用量調節</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>小児注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 患者を対象に，S-877489 の安全性，有効性及び薬物動態を検討する．
【主要目的】
小児 ADHD 患者における S-877489 の安全性及び忍容性を検討する．
【副次目的】
• 小児 ADHD 患者における S-877489 の有効性を確認する．
• 小児 ADHD 患者における S-877489 及び d-アンフェタミンの薬物動態を確認する．</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>6 歳以上 18 歳未満の日本人の小児 ADHD 患者を対象に，多施設共同の非盲検非対照試験で，S-877489 の安全性，有効性及び薬物動態を検討した．試験期間は，1～4 週間のスクリーニング期，4 週間の治療期，1 週間の事後観察期の 3 期 (計 6～9 週間) で構成した．同意及びアセント取得後，スクリーニング期 (Visit 1 及び Visit 2) では患者の適格性を確認し，治療期では S-877489 の投与を 30 mg から開始した．その後は 30～70 mg の用量範囲で，増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量して，1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した．
治験実施計画書に規定した評価時に，ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV)，Conners 3，臨床全般改善度 (CGI-I)，臨床全般重症度 (CGI-S)，parent's global assessment (PGA)，子どもの日常生活チェックリスト (QCD) を用いて有効性を評価した．また，治験実施計画書に規定した評価時に，診察，体重，血圧及び脈拍数の測定，心電図検査，臨床検査，コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 及び依存性調査票の結果から，有害事象の有無を確認し安全性を評価した．さらに，治療期開始 4 週後又は中止時に，S-877489 及び d-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した．</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>下記の全ての基準を満たす患者を選択した．
<table>
<tr><th>選択基準</th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1)　同意取得時に，6 歳以上 18 歳未満の男女外来患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>2)　自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者．なお，6 歳以上 13 歳未満の患者の場合，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．13 歳以上の患者の場合には，本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>3)　精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) による ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者
• 314.01 注意欠陥/多動性障害，混合型
• 314.00 注意欠陥/多動性障害，不注意優勢型
• 314.01 注意欠陥/多動性障害，多動性-衝動性優勢型</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>4)　Visit 2 の ADHD RS-IV 合計評点が 28 点以上である患者</td><td></td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>5)　年齢に応じた知能レベルを有する患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>6)　カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者</td><td>○</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>
下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した.
<table>
<tr><th>除外基準</th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1)　重篤な*肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の合併症を有する患者
* 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号) のグレード 3 参考</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>2)　統合失調症，双極性障害や広汎性発達障害等の精神疾患を有する患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>3)　パーソナリティ障害 (人格障害)，精神遅滞がある患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>4)　行為 (素行) 障害の患者．ただし，反抗挑戦性障害の患者は除く.</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>5)　痙攣 (熱性痙攣を除く) 又はチック障害 (トウレット障害を含む) の既往がある患者，あるいはトウレット障害の家族歴がある患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>6)　体重が 15 kg 未満の患者，又は高度やせ*と治験責任 (分担) 医師が判断した患者
* 「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」の高度やせ判定基準参考</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>7)　高度肥満*と治験責任 (分担) 医師が判断した患者
* 「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」の高度肥満判定基準参考</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>8)　QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>9)　高血圧症*の患者
* 「高血圧治療ガイドライン 2009 小児の高血圧 健診用基準」参考</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>10)　緑内障の患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>11)　甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及びチロキシン (T4) の異常を示す甲状腺機能異常のある患者．ただし，一定用量の甲状腺機能異常に対する治療薬により 90 日以上の治療を受けている患者は除く.</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>12)　医学的処置や追加検査を要するような心電図又は臨床検査値の異常がある患者．ただし，一過性の異常と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は除く.</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>13)　アンフェタミンに対して，アレルギーの既往，過敏症又は不耐性を有する患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>14)　血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者．ただし，ADHD の治療目的で投与された場合は除く.</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>15)　以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者
• 自殺企図の既往がある患者
• 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者
• C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問が「はい」に該当し，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>16)　Visit 2 までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者, あるいは Visit 1 から Visit 2 までの間に併用禁止薬/併用禁止療法及び併用制限薬/併用制限療法の規定を逸脱した患者</td><td></td><td>○</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容		
	17) 過去 6 ヵ月以内に, DSM-IV-TR で規定された物質乱用又は物質依存が疑われた患者	○	
	18) 尿中薬物検査で陽性の患者．ただし，検出された薬物が ADHD の治療目的で投与された場合は除く．	○	
	19) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者，あるいは授乳中の女性患者，並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者	○	
	20) Visit 1 の来院前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者	○	
	21) 過去に S-877489 が投与された患者	○	
	22) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加により不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者	○	
目標症例数	目標症例数：30 例		
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル		
投与方法	S-877489 は，1 日 1 回，朝に 1 カプセル経口投与した．S-877489 の用量は，30 mg から開始し，30～70 mg の用量範囲で，以下に示す増量･減量規定に従って，20 mg ずつ増量又は減量した． [増量・減量規定] • 被験者の安全性について特に問題がないと治験責任 (分担) 医師が判断した場合，現在の投与量から 20 mg 増量する．増量が困難と判断した場合は，現在の投与量を継続することも可とする． • ただし，以下の血圧又は脈拍数の基準に該当した場合は，現在の投与量から 20 mg 減量する． －血圧が高血圧の基準を上回る場合 －脈拍数が 15 歳未満では 160 回/分以上，15 歳以上では 110 回/分以上の場合 • 30 mg 投与時に，被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，投与を中止する． • 50 mg 又は 70 mg 投与時に，被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，現在の投与量から 20 mg 減量する．		
投与期間	4 週間		
評価項目	【有効性評価項目】 • ADHD RS-IV • Conners 3 • CGI-I • CGI-S • PGA • QCD 【安全性評価項目】 • 有害事象・副作用の有無及び発現頻度 • 臨床検査値 • 体重，血圧，脈拍数，心電図 • 依存性調査票 (治療期用 D-2-A，事後観察期用 D-2-B) 【薬物動態評価項目】 • S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度		
解析方法	1. 有効性 最大の解析対象集団 [modified intent-to-treat (m-ITT)] を主たる解析対象集団とし，ADHD RS-IV のみ，副次的に治験実施計画書適合集団 (PPS) でも解析した．		

項目	内容
	(1) ADHD RS-IV，Conners 3，QCD ADHD RS-IV スコア (合計スコア，不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア)，Conners 3 の DSM-IV-TR の症状スケールのスコア (ADHD 不注意スコア，ADHD 多動性-衝動性スコア，素行障害スコア，反抗挑戦性障害スコア，及び ADHD 不注意スコアと ADHD 多動性-衝動性スコアの合計スコア)，QCD 合計評点及び各々のベースラインからの変化量の要約統計量を，評価時点ごとに，投与量別及び解析対象集団全例で算出した．また，ベースラインからの変化量の 95%信頼区間を算出した．各被験者の最終評価時 (中止時含む) でも，各評価時点と同様の解析を行った．ADHD RS-IV 合計スコアの変化量では，対応のある t 検定を行った． (2) CGI-I，PGA 評価時点ごとに，投与量別及び解析対象集団全例に対して，各カテゴリの例数及び割合を算出した．また，評価時点ごとに，改善例数，改善率及び改善率の 95%信頼区間を求めた．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．各被験者の最終評価時 (中止時含む) でも，各評価時点と同様の解析を行った． (3) CGI-S 評価時点ごとに，投与量別及び解析対象集団全例に対して，各カテゴリの例数及び割合を算出した．各被験者の最終評価時 (中止時含む) でも，各評価時点と同様の解析を行った．また，ベースラインと最終評価時に対するシフトテーブルを作成した． 2. 安全性 (1) 有害事象 症例報告書で報告される有害事象のうち，治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象 [treatment-emergent adverse event (TEAE)] とし，安全性の解析に用いた．TEAE の発現例数，発現件数，発現率及び発現率の 95%信頼区間を，安全性解析対象集団の全例，発現時投与量別 (30，50，70 mg) に要約した．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．TEAE の要約と同様に，死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，高度の TEAE，投与中止に至った TEAE 及び治験薬との関連ありと判断された TEAE (副作用) の発現例数，発現件数及び発現率を算出した． 個々の TEAE 及び副作用 [器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別] の発現例数，発現件数及び発現率を，安全性解析対象集団の全例，発現時投与量別に要約した [ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 16.1]．さらに，重症度別，治験薬の処置別，転帰別及び発現時期別に要約した． (2) 臨床検査値，体重，バイタルサイン，心電図 登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量の要約統計量を算出した．臨床検査値のベースラインは Visit 1 の観測値，体重，バイタルサイン及び心電図のベースラインは Visit 2 の観測値とした．心電図の QTc は，QTcB 及び QTcF を用いた．臨床検査値では 3 カテゴリ (基準値より高値，基準値範囲内，基準値より低値)，心電図所見では 2 カテゴリ (正常，異常) 別の例数及び割合を算出した． (3) 依存性調査 登録後に予定された測定時点ごとに，依存性調査票の各項目におけるカテゴリ別の例数及び割合を算出した． 3. 薬物動態 S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度データを直前投与からの経過時間に対してグラフ化し，薬物動態を確認した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.6.11-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.11-2 に示す.

図 2.7.6.6.11-1　治験デザイン

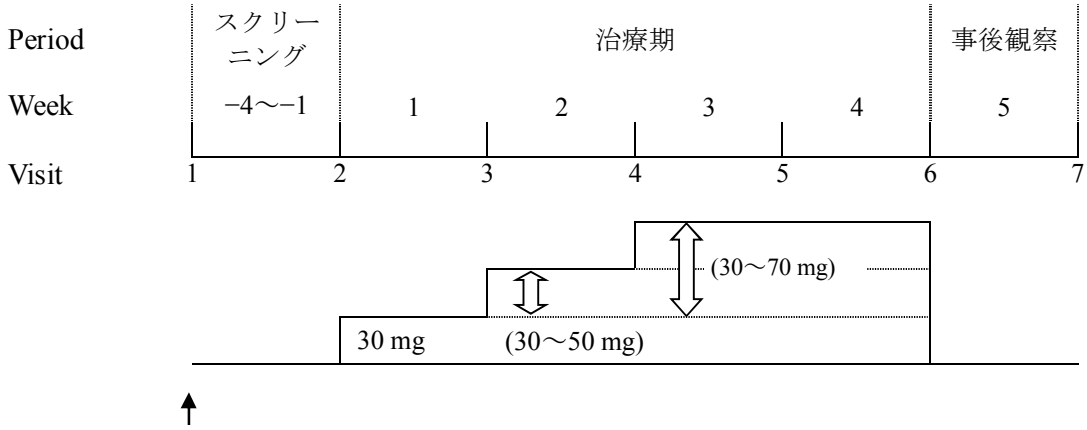


表 2.7.6.6.11-2　実施スケジュール

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

a　Visit 1 ではベースライン評価，Visit 2 以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.
b　可能な限り午前中に実施.
c　初潮後の女性患者のみ実施.
d　適時実施.
ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール，CGI-I = 臨床全般改善度，CGI-S = 臨床全般重症度，C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，PGA = parent's global assessment，QCD = 子どもの日常生活チェックリスト.

2.7.6.6.11.2 試験成績

(1) 患者の内訳

治療期最終時 (投与完了時又は中止時) の投与量別の患者の内訳を表 2.7.6.6.11-3 に示す.

スクリーニング期登録例は 40 例であり，そのうち 33 例が治療期に移行した．治療期移行例のうち 3 例が有害事象のため中止し，30 例が治験を完了した.

完了例の治療期最終時の投与量は，30 mg が 3 例，50 mg が 9 例，70 mg が 18 例であった．有害事象のため中止した 3 例の治療期最終時の投与量はいずれも 30 mg であった.

表 2.7.6.6.11-3　患者の内訳

	S-877489 30 mg N=6[a] n (%)	S-877489 50 mg N=9[a] n (%)	S-877489 70 mg N=18[a] n (%)	All patients N=33 n (%)
完了例	3 (50.0)	9 (100.0)	18 (100.0)	30 (90.9)
未完了例	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)
中止理由				
有害事象発現	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)

a　投与完了又は中止時の投与量.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 10-1]

(2) 解析対象集団

(A) 有効性解析対象集団

治療期移行例 (本登録例) は 33 例であった．m-ITT は，全ての被験者から，重大な GCP 不遵守例 (文書同意が未取得の症例，治験審査委員会の審議がなされなかった施設，又は契約が締結されていない施設の症例等)，未投与例及び未観測例 (ベースラインと治験薬投与開始から Visit 6 までの間で ADHD RS-IV が全く評価されていない症例) を除いた集団とし，治療期移行例 33 例から 1 例 (未観測例) を除いた 32 例であった．PPS は，m-ITT に含まれ，治験実施計画書の適格基準に合致しないか，又は除外基準に該当した被験者，処置違反例及び Visit 6 までに本治験から脱落した被験者 (経過観察不充足例) を除いた全ての被験者からなる集団とし，m-ITT から 3 例 (処置違反例 1 例，経過観察不充足例 2 例) を除いた 29 例であった.

(B) 安全性解析対象集団

治験薬が投与された 33 例全例を安全性解析対象集団とした.

(3) 患者背景因子

m-ITT 32 例の患者背景を表 2.7.6.6.11-4 に示す.

性別は男性が 30 例 (93.8%) であった．年齢の平均値 (範囲) は 10.0 歳 (6～15 歳) であり，23 例 (71.9%) が 6 歳以上 13 歳未満であった. 体重の平均値 (範囲) は 37.25 kg (18.3～100.6 kg) であった．ADHD の病型は，混合型が 19 例 (59.4%)，不注意優勢型が 12 例 (37.5%) であり，多動性-衝動性優勢型は 1 例 (3.1%) であった．ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインの平均値 (範囲) は 37.8 (28～54) であった.

表 2.7.6.6.11-4 患者背景 (m-ITT)

		S-877489 N=32 n (%)
性別	男	30 (93.8)
	女	2 (6.3)
年齢 (歳)	平均値	10.0
	標準偏差	2.8
	最小値	6
	中央値	10.0
	最大値	15
	6 歳以上 13 歳未満	23 (71.9)
	13 歳以上 18 歳未満	9 (28.1)
身長 (cm)	平均値	138.66
	標準偏差	17.26
	最小値	116.1
	中央値	137.15
	最大値	179.7
体重 (kg)	平均値	37.25
	標準偏差	17.87
	最小値	18.3
	中央値	31.40
	最大値	100.6
	15 kg 以上 25 kg 未満	10 (31.3)
	25 kg 以上 35 kg 未満	8 (25.0)
	35 kg 以上 45 kg 未満	4 (12.5)
	45 kg 以上 55 kg 未満	6 (18.8)
	55 kg 以上 65 kg 未満	2 (6.3)
	65 kg 以上	2 (6.3)
人種	アジア人	32 (100.0)
民族	ヒスパニック系及びラテン系でない	32 (100.0)
ADHD の病型	混合型	19 (59.4)
	不注意優勢型	12 (37.5)
	多動性-衝動性優勢型	1 (3.1)
既往歴の有無	有	6 (18.8)
	無	26 (81.3)
合併症の有無	有	21 (65.6)
	無	11 (34.4)
前治療薬の有無	有	11 (34.4)
	無	21 (65.6)
前治療法の有無	有	8 (25.0)
	無	24 (75.0)
ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン	平均値	37.8
	標準偏差	7.0
	最小値	28
	中央値	37.0
	最大値	54

ADHD = 注意欠陥・多動性障害，ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 11-2]

(4) 有効性

(A) ADHD RS-IV

各評価時点の ADHD RS-IV の合計スコア及びサブスケールスコアを表 2.7.6.6.11-5 に，ADHD RS-IV 合計スコアの推移を図 2.7.6.6.11-2 に示す.

ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は経時的に減少し, 治療期開始 1 週後 (Week 1) 以降のいずれの評価時点でもベースラインと比較して有意差が認められた (P < 0.0001，対応のある t 検定). m-ITT 全例での ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は，ベースラインの 37.8 から最終評価時には 12.5 に減少し, 変化量の平均値は−25.2 (P < 0.0001, 対応のある t 検定) であった. また，いずれのサブスケールスコアも減少し，最終評価時の不注意サブスケールスコアの変化量の平均値は−14.0 (ベースライン 21.8), 多動性-衝動性サブスケールスコアの変化量の平均値は−11.2 (ベースライン 15.9) であった．PPS でも，m-ITT と同様の結果であった.

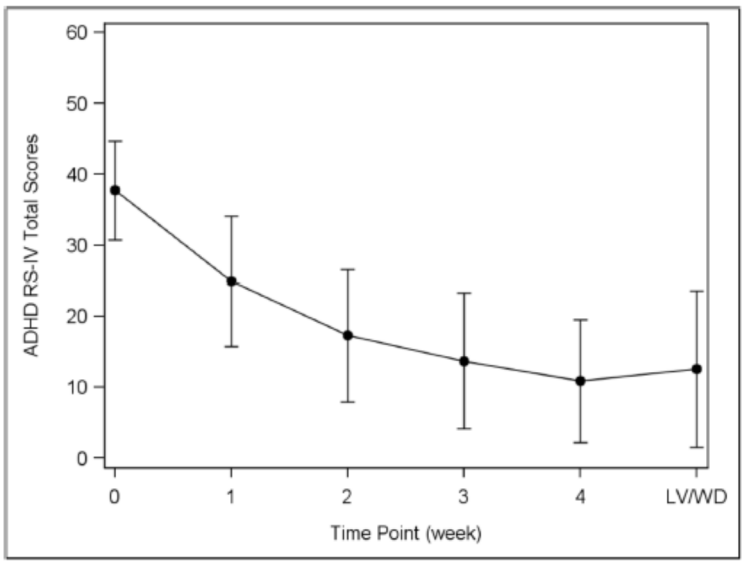
表 2.7.6.6.11-5　ADHD RS-IV の合計スコア及びサブスケールスコア (m-ITT)

	例数	ADHD RS-IV スコア (平均値 ± 標準偏差)			P 値 [a]
		ベースライン	各評価時のスコア	変化量	
合計スコア					
Week 1	31	37.4 ± 6.8	24.9 ± 9.2	-12.5 ± 7.8	<.0001
Week 2	30	37.2 ± 6.8	17.3 ± 9.3	-20.0 ± 8.7	<.0001
Week 3	30	37.2 ± 6.8	13.7 ± 9.6	-23.5 ± 8.5	<.0001
Week 4	30	37.2 ± 6.8	10.9 ± 8.6	-26.4 ± 8.2	<.0001
最終評価時	32	37.8 ± 7.0	12.5 ± 11.0	-25.2 ± 9.4	<.0001
サブスケールスコア (最終評価時)					
不注意サブスケールスコア	32	21.8 ± 3.8	7.8 ± 6.0	-14.0 ± 6.1	
多動性-衝動性サブスケールスコア	32	15.9 ± 6.2	4.7 ± 5.7	-11.2 ± 5.6	

a　対応のある t 検定.
ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 11-4]

図 2.7.6.6.11-2　ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準偏差) の推移 (m-ITT)



ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール，LV/WD = 最終評価時 (中止時を含む).

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Figure 11-2]

(B)　Conners 3

各評価時点の投与量別の Conners 3 のサブスケール (不注意，多動性-衝動性，素行障害，反抗挑戦性障害，不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計) スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.11-6 に示す.

Conners 3 のサブスケールのいずれのスコアも減少し，m-ITT 全例での最終評価時の変化量の平均値は，不注意サブスケールスコアでは−10.0 (ベースライン 21.6)，多動性-衝動性サブスケールスコアでは−10.0 (ベースライン 18.3), 素行障害サブスケールスコアでは−3.4 (ベースライン 5.6)，反抗挑戦性障害サブスケールスコアでは−3.6 (ベースライン 9.2)，不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコアでは−20.0 (ベースライン 39.9) であった.

表 2.7.6.6.11-6　Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

サブスケール	評価時点		S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	S-877489 All Doses
不注意	Week 3	例数	2	8	20	30
		平均値	-7.0	-10.5	-9.7	-9.7
		標準偏差	9.9	8.5	4.4	5.8
		最小値	-14	-21	-17	-21
		中央値	-7.0	-7.0	-10.5	-9.5
		最大値	0	-1	-2	0
		95%信頼区間	(-95.9, 81.9)	(-17.6, -3.4)	(-11.8, -7.6)	(-11.9, -7.6)
	Week 4	例数	3	9	18	30
		平均値	-8.3	-10.4	-10.8	-10.5
		標準偏差	4.0	5.9	3.7	4.4
		最小値	-12	-21	-17	-21
		中央値	-9.0	-8.0	-11.5	-9.0
		最大値	-4	-4	-6	-4
		95%信頼区間	(-18.4, 1.7)	(-14.9, -5.9)	(-12.7, -9.0)	(-12.1, -8.8)
	最終評価時	例数	---	---	---	32
		平均値	---	---	---	-10.0
		標準偏差	---	---	---	4.7
		最小値	---	---	---	-21
		中央値	---	---	---	-9.0
		最大値	---	---	---	0
		95%信頼区間	---	---	---	(-11.7, -8.3)
多動性-衝動性	Week 3	例数	2	8	20	30
		平均値	-10.5	-9.6	-8.7	-9.0
		標準偏差	0.7	4.7	6.3	5.7
		最小値	-11	-18	-21	-21
		中央値	-10.5	-8.5	-8.5	-9.5
		最大値	-10	-4	3	3
		95%信頼区間	(-16.9, -4.1)	(-13.5, -5.7)	(-11.6, -5.7)	(-11.1, -6.9)
	Week 4	例数	3	9	18	30
		平均値	-9.3	-11.1	-10.2	-10.4
		標準偏差	7.2	5.0	7.4	6.6
		最小値	-14	-17	-21	-21
		中央値	-13.0	-12.0	-11.5	-12.0
		最大値	-1	-4	6	6
		95%信頼区間	(-27.3, 8.6)	(-15.0, -7.3)	(-13.9, -6.5)	(-12.9, -7.9)

サブスケール	評価時点		S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	S-877489 All Doses
	最終評価時	例数	---	---	---	32
		平均値	---	---	---	-10.0
		標準偏差	---	---	---	6.6
		最小値	---	---	---	-21
		中央値	---	---	---	-11.5
		最大値	---	---	---	6
		95%信頼区間	---	---	---	(-12.4, -7.6)
素行障害	Week 3	例数	2	8	20	30
		平均値	-6.0	-2.3	-3.1	-3.1
		標準偏差	0.0	2.7	3.7	3.4
		最小値	-6	-7	-15	-15
		中央値	-6.0	-1.0	-2.0	-2.0
		最大値	-6	0	1	1
		95%信頼区間	(-6.0, -6.0)	(-4.5, 0.0)	(-4.8, -1.4)	(-4.3, -1.8)
	Week 4	例数	3	9	18	30
		平均値	-7.7	-3.1	-3.6	-3.8
		標準偏差	1.2	2.8	4.1	3.7
		最小値	-9	-8	-17	-17
		中央値	-7.0	-3.0	-2.5	-3.5
		最大値	-7	0	0	0
		95%信頼区間	(-10.5, -4.8)	(-5.3, -0.9)	(-5.6, -1.5)	(-5.2, -2.4)
	最終評価時	例数	---	---	---	32
		平均値	---	---	---	-3.4
		標準偏差	---	---	---	4.0
		最小値	---	---	---	-17
		中央値	---	---	---	-3.0
		最大値	---	---	---	5
		95%信頼区間	---	---	---	(-4.9, -2.0)
反抗挑戦性障害	Week 3	例数	2	8	20	30
		平均値	-4.0	-4.6	-2.8	-3.3
		標準偏差	0.0	3.4	3.2	3.2
		最小値	-4	-11	-12	-12
		中央値	-4.0	-4.0	-2.5	-3.0
		最大値	-4	-1	2	2
		95%信頼区間	(-4.0, -4.0)	(-7.5, -1.8)	(-4.3, -1.2)	(-4.5, -2.1)
	Week 4	例数	3	9	18	30
		平均値	-7.0	-4.8	-3.3	-4.1
		標準偏差	3.0	1.9	3.2	3.0
		最小値	-10	-7	-12	-12
		中央値	-7.0	-5.0	-3.5	-4.5
		最大値	-4	-1	1	1
		95%信頼区間	(-14.5, 0.5)	(-6.3, -3.3)	(-4.9, -1.8)	(-5.3, -3.0)
	最終評価時	例数	---	---	---	32
		平均値	---	---	---	-3.6
		標準偏差	---	---	---	3.8
		最小値	---	---	---	-12
		中央値	---	---	---	-4.0
		最大値	---	---	---	9
		95%信頼区間	---	---	---	(-5.0, -2.2)
不注意と多動性-衝動性の合計	Week 3	例数	2	8	20	30
		平均値	-17.5	-20.1	-18.4	-18.8
		標準偏差	9.2	9.3	7.8	8.0
		最小値	-24	-36	-29	-36
		中央値	-17.5	-20.5	-19.5	-19.5
		最大値	-11	-9	-4	-4
		95%信頼区間	(-100.1, 65.1)	(-27.9, -12.3)	(-22.0, -14.7)	(-21.8, -15.8)

サブスケール	評価時点		S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	S-877489 All Doses
	Week 4	例数	3	9	18	30
		平均値	-17.7	-21.6	-21.1	-20.9
		標準偏差	8.0	6.2	8.8	7.9
		最小値	-26	-34	-34	-34
		中央値	-17.0	-21.0	-21.5	-21.0
		最大値	-10	-13	-5	-5
		95%信頼区間	(-37.6, 2.3)	(-26.3, -16.8)	(-25.4, -16.7)	(-23.8, -17.9)
	最終評価時	例数	---	---	---	32
		平均値	---	---	---	-20.0
		標準偏差	---	---	---	8.6
		最小値	---	---	---	-34
		中央値	---	---	---	-21.0
		最大値	---	---	---	0
		95%信頼区間	---	---	---	(-23.1, -16.9)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.2.2.2.1]

(C)　CGI-I 改善率

各評価時点の投与量別の CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.11-7 に示す.

各評価時点の投与量別の CGI-I の改善率は経時的に上昇し，m-ITT 全例での最終評価時の改善率は 87.5% (28/32 例) であった.

表 2.7.6.6.11-7　CGI-I 改善率 (m-ITT)

評価時点		S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	全例
Week 1	改善率 [a]	41.9 (13/31)	---	---	41.9 (13/31)
	95%信頼区間 [b]	(24.5, 60.9)	---	---	(24.5, 60.9)
Week 2	改善率 [a]	60.0 (3/5)	80.0 (20/25)	---	76.7 (23/30)
	95%信頼区間 [b]	(14.7, 94.7)	(59.3, 93.2)	---	(57.7, 90.1)
Week 3	改善率 [a]	0.0 (0/2)	87.5 (7/8)	90.0 (18/20)	83.3 (25/30)
	95%信頼区間 [b]	(0.0, 84.2)	(47.3, 99.7)	(68.3, 98.8)	(65.3, 94.4)
Week 4	改善率 [a]	100.0 (3/3)	77.8 (7/9)	94.4 (17/18)	90.0 (27/30)
	95%信頼区間 [b]	(29.2, 100.0)	(40.0, 97.2)	(72.7, 99.9)	(73.5, 97.9)
最終評価時	改善率 [a]	---	---	---	87.5 (28/32)
	95%信頼区間 [b]	---	---	---	(71.0, 96.5)

改善率：% (例数)，95%信頼区間：%

a　「著明改善」又は「中等度改善」を改善と定義する.

b　Clopper-Pearson 法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 11-5]

(D)　CGI-S

ベースライン及び最終観察時の CGI-S のシフトテーブルを表 2.7.6.6.11-8 に示す.

CGI-S は経時的に軽症方向にシフトした.「ほとんど異常なし」及び「軽度の疾患」は，いずれもベースラインの 0 例から最終評価時には 9 例 (28.1%) に増加し,「重度の疾患」はベースラインの 13 例 (40.6%) から最終評価時には 1 例 (3.1%) に減少した. また，m-ITT 32 例のうち 28 例では, ベースラインに比べて最終評価時の CGI-S が 1 段階以上改善し (4 段階改善: 3 例，3 段階改善：7 例，2 段階改善：11 例，1 段階改善：7 例)，4 例では変化はなかった. 最終評価時にベースラインより悪化した症例はなかった.

表 2.7.6.6.11-8　CGI-S のシフトテーブル (m-ITT)

ベースライン / 最終評価時	正常	ほとんど異常なし	軽度の疾患	中等度の疾患	やや重度の疾患	重度の疾患	最も重度な疾患	合計 [a]
正常	---	---	---	---	---	---	---	0 (0.0)
ほとんど異常なし	---	---	---	2	4	3	---	9 (28.1)
軽度の疾患	---	---	---	1	5	3	---	9 (28.1)
中等度の疾患	---	---	---	3	2	4	---	9 (28.1)
やや重度の疾患	---	---	---	---	---	3	---	3 (9.4)
重度の疾患	---	---	---	---	---	---	1	1 (3.1)
最も重度な疾患	---	---	---	---	---	---	1	1 (3.1)
合計 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (18.8)	11 (34.4)	13 (40.6)	2 (6.3)	32 (100.0)

a　例数 (%)
網掛け：ベースラインからの変化なし.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 11-6]

(E)　PGA 改善率

各評価時点の投与量別の PGA 改善率を表 2.7.6.6.11-9 に示す.

PGA の改善率は経時的に上昇し, m-ITT 全例での最終評価時の改善率は 84.4% (27/32 例) であった.

表 2.7.6.6.11-9　PGA 改善率 (m-ITT)

評価時点		S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	全例
Week 1	改善率 [a]	38.7 (12/31)	---	---	38.7 (12/31)
	95%信頼区間 [b]	(21.8, 57.8)	---	---	(21.8, 57.8)
Week 2	改善率 [a]	60.0 (3/5)	60.0 (15/25)	---	60.0 (18/30)
	95%信頼区間 [b]	(14.7, 94.7)	(38.7, 78.9)	---	(40.6, 77.3)
Week 3	改善率 [a]	0.0 (0/2)	75.0 (6/8)	95.0 (19/20)	83.3 (25/30)
	95%信頼区間 [b]	(0.0, 84.2)	(34.9, 96.8)	(75.1, 99.9)	(65.3, 94.4)
Week 4	改善率 [a]	66.7 (2/3)	77.8 (7/9)	100.0 (18/18)	90.0 (27/30)
	95%信頼区間 [b]	(9.4, 99.2)	(40.0, 97.2)	(81.5, 100.0)	(73.5, 97.9)
最終評価時	改善率 [a]	---	---	---	84.4 (27/32)
	95%信頼区間 [b]	---	---	---	(67.2, 94.7)

改善率：% (例数), 95%信頼区間：%
a　「著明改善」又は「中等度改善」を改善と定義する.
b　Clopper-Pearson 法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 11-7]

(F)　QCD

各評価時点の投与量別の QCD 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.11-10 に示す.

QCD 合計スコアの平均値は経時的に増加した. m-ITT 全例での QCD 合計スコアの平均値は, ベースラインの 25.6 から最終評価時には 35.2 に増加し, 変化量の平均値は 9.6 であった.

表 2.7.6.6.11-10　QCD 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

評価時点		S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	S-877489 All Doses
Week 1	例数	31	---	---	31
	平均値	5.3	---	---	5.3
	標準偏差	5.6	---	---	5.6
	最小値	-10	---	---	-10
	中央値	6.0	---	---	6.0
	最大値	15	---	---	15
	95%信頼区間	(3.2, 7.3)	---	---	(3.2, 7.3)
Week 2	例数	5	25	---	30
	平均値	5.6	9.8	---	9.1
	標準偏差	10.9	5.5	---	6.6
	最小値	-2	-4	---	-4
	中央値	0.0	10.0	---	9.5
	最大値	24	18	---	24
	95%信頼区間	(-7.9, 19.1)	(7.5, 12.0)	---	(6.6, 11.5)
Week 3	例数	2	8	20	30
	平均値	6.5	10.4	10.6	10.2
	標準偏差	6.4	10.4	6.5	7.5
	最小値	2	-5	-1	-5
	中央値	6.5	12.5	10.0	10.0
	最大値	11	26	22	26
	95%信頼区間	(-50.7, 63.7)	(1.7, 19.0)	(7.5, 13.6)	(7.4, 13.0)
Week 4	例数	3	9	18	30
	平均値	4.7	9.6	11.7	10.4
	標準偏差	4.5	10.4	5.9	7.5
	最小値	0	-5	-2	-5
	中央値	5.0	9.0	11.0	10.0
	最大値	9	29	20	29
	95%信頼区間	(-6.5, 15.9)	(1.6, 17.5)	(8.8, 14.7)	(7.6, 13.2)
最終評価時	例数	---	---	---	32
	平均値	---	---	---	9.6
	標準偏差	---	---	---	7.9
	最小値	---	---	---	-5
	中央値	---	---	---	10.0
	最大値	---	---	---	29
	95%信頼区間	---	---	---	(6.7, 12.4)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 14.2.6.2.1]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

投与パターン別症例数を表 2.7.6.6.11-11 に示す.

投与中止例は 3 例, 投与完了例は 30 例であった. 投与中止例は, いずれも開始用量の 30 mg から増量することなく中止した．投与中止例 3 例の投与期間は，それぞれ 1，4 及び 14 日間であった．投与完了例 30 例のうち，1 例は 30 mg を継続投与し，7 例は 50 mg まで，21 例は 70 mg まで増量した. 50 mg まで増量した 7 例のうち, 6 例は 50 mg を継続投与し, 1 例は 30 mg に減量した．70 mg まで増量した 21 例のうち，18 例は 70 mg を継続投与し，3 例は 50 mg に減量した．なお，1 例 (被験者 ID：[redacted]) は，朝 50 mg を服薬後に来院し，有害事象のため来院翌日から 30 mg に減量するよう指示されたが，被験者が誤って来院日の夜にも 30 mg を服薬したため，この日の 1 日投与量が 80 mg と過量服薬になった．なお，本被験者の過量

服薬時に特筆すべき変化は報告されていない.

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6.11-12 に示す.

投与期間の平均値 (範囲) は 26.0 日 (1～31 日) であった. 最終評価時の投与量は, 30 mg が 6 例, 50 mg が 9 例, 70 mg が 18 例であり, 治療期中の最大 1 日投与量は, 30 mg が 4 例, 50 mg が 7 例, 70 mg が 21 例, 70 mg 超が 1 例であった.

表 2.7.6.6.11-11　投与パターン別症例数 (安全性解析対象集団)

投与の中止/完了	最大 1 日投与量 (mg)	投与量推移 (mg)	症例数 (例)
中止例	30	30[a]	3
完了例	30	30	1
	50	30→50	6
		30→50→30	1
		小計	7
	70	30→50→70	18
		30→50→70→50	3
		小計	21
	70 超	30→50→80[b]→30	1
	完了例合計		30

a　3 例の投与期間は 1, 4 及び 14 日間.

b　朝 50 mg を服薬後に来院し, 有害事象のため来院翌日から 30 mg に減量するよう指示されたが, 被験者が誤って来院日の夜にも 30 mg を服薬.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 12-1]

表 2.7.6.6.11-12　治験薬の曝露状況 (安全性解析対象集団)

		S-877489 N=33
治験薬の服薬期間 (日)	平均値	26.0
	標準偏差	6.6
	最小値	1
	中央値	28.0
	最大値	31
最終評価時投与量 [n (%)]	30 mg	6 (18.2)
	50 mg	9 (27.3)
	70 mg	18 (54.5)
最大 1 日投与量 [n (%)]	30 mg	4 (12.1)
	50 mg	7 (21.2)
	70 mg	21 (63.6)
	70 mg 超	1 (3.0)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 12-2]

(B)　有害事象の要約

発現時投与量別 TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.11-13 に示す.

TEAE は 33 例中 28 例 (84.8%) に 133 件発現した. TEAE の 133 件中 114 件と多くが副作用と判断された. 死亡例はなく, 重篤な TEAE 及び高度の TEAE も発現しなかった. 治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例 (9.1%) に 3 件発現した. 治験薬の減量を要した TEAE は 5 例 (15.2%) に 10 件発現した.

表 2.7.6.6.11-13　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	S-877489 30 mg N=33[a]	S-877489 50 mg N=29[a]	S-877489 70 mg N=21[a]	全例 N=33
TEAE				
発現例数	27	16	15	28
(発現件数)	(76)	(25)	(32)	(133)
発現率 (%)	81.8	55.2	71.4	84.8
95%信頼区間 (%)[b]	(64.5, 93.0)	(35.7, 73.6)	(47.8, 88.7)	(68.1, 94.9)
死亡				
発現例数	0	0	0	0
(発現件数)	(0)	(0)	(0)	(0)
発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
95%信頼区間 (%)[b]	(0.0, 10.6)	(0.0, 11.9)	(0.0, 16.1)	(0.0, 10.6)
重篤な TEAE				
発現例数	0	0	0	0
(発現件数)	(0)	(0)	(0)	(0)
発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
95%信頼区間 (%)[b]	(0.0, 10.6)	(0.0, 11.9)	(0.0, 16.1)	(0.0, 10.6)
高度の TEAE				
発現例数	0	0	0	0
(発現件数)	(0)	(0)	(0)	(0)
発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
95%信頼区間 (%)[b]	(0.0, 10.6)	(0.0, 11.9)	(0.0, 16.1)	(0.0, 10.6)
治験薬の投与中止に至った TEAE				
発現例数	3	0	0	3
(発現件数)	(3)	(0)	(0)	(3)
発現率 (%)	9.1	0.0	0.0	9.1
95%信頼区間 (%)[b]	(1.9, 24.3)	(0.0, 11.9)	(0.0, 16.1)	(1.9, 24.3)
副作用				
発現例数	26	15	12	27
(発現件数)	(71)	(18)	(25)	(114)
発現率 (%)	78.8	51.7	57.1	81.8
95%信頼区間 (%)[b]	(61.1, 91.0)	(32.5, 70.6)	(34.0, 78.2)	(64.5, 93.0)

a　当該投与量を少なくとも 1 回は投与された症例数.
b　Clopper-Pearson 法.
TEAE = 治験薬投与下の有害事象.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 12-3]

(C)　有害事象・副作用の一覧

発現時投与量別 TEAE の発現頻度を表 2.7.6.6.11-14 に示す.

TEAE は 33 例中 28 例 (84.8%) に 133 件発現した．発現時投与量別では，30 mg 投与時には 33 例中 27 例 (81.8%) に 76 件，50 mg 投与時には 29 例中 16 例 (55.2%) に 25 件，70 mg 投与時には 21 例中 15 例 (71.4%) に 32 件発現し，高用量投与時に発現例数や発現件数が顕著に増加することはなかった.

主な TEAE [4 例以上 (10%以上) 発現] は，食欲減退 (26 例, 78.8%), 頭痛 (11 例, 33.3%), 悪心 (11 例, 33.3%), 体重減少 (9 例, 27.3%), 不眠症 (6 例, 18.2%), 初期不眠症 (5 例, 15.2%), 嘔吐 (6 例，18.2%)，腹痛 (5 例，15.2%)，鼻咽頭炎 (5 例，15.2%) 及び下痢 (4 例，12.1%) であった．発現した TEAE は軽度又は中等度であり，高度の TEAE はなかった．また，多くの TEAE は軽度であり，中等度の TEAE は，食欲減退 4 例，悪心及び頭痛が各 3 例，嘔吐，腹痛，易刺激性，鼻咽頭炎，体重減少，体位性めまい，初期不眠症及び湿疹が各 1 例であった.

TEAE は，治療期開始後 1 週以内では 33 例中 27 例 (81.8%)，1 週超 2 週以内では 31 例中 13 例 (41.9%)，2 週超 3 週以内では 30 例中 13 例 (43.3%)，3 週超 4 週以内では 30 例中 7 例 (23.3%) に発現した. TEAE は, 治療期開始後 1 週以内に最も多く発現し, その後は減少した.

副作用は 33 例中 27 例 (81.8%) に 114 件発現した．発現時投与量別では，30 mg 投与時には 33 例中 26 例 (78.8%) に 71 件，50 mg 投与時には 29 例中 15 例 (51.7%) に 18 件，70 mg 投与時には 21 例中 12 例 (57.1%) に 25 件発現し，高用量投与時に発現例数や発現件数が顕著に増加することはなかった. 主な副作用 [4 例以上 (10%以上) 発現] は, 前述の主な TEAE から鼻咽頭炎と下痢を除く，食欲減退，頭痛，悪心，体重減少，不眠症，初期不眠症，嘔吐及び腹痛であった.

表 2.7.6.6.11-14　発現時投与量別 TEAE の発現頻度 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC) - 基本語 (PT)	S-877489 30 mg N=33[a] n (%)	S-877489 50 mg N=29[a] n (%)	S-877489 70 mg N=21[a] n (%)	全例 N=33 n (%)
全体	27 (81.8)	16 (55.2)	15 (71.4)	28 (84.8)
心臓障害	1 (3.0)	0	1 (4.8)	2 (6.1)
- 頻脈	1 (3.0)	0	1 (4.8)	2 (6.1)
耳および迷路障害	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
- 乗物酔い	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
眼障害	0	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 結膜出血	0	0	1 (4.8)	1 (3.0)
胃腸障害	12 (36.4)	4 (13.8)	6 (28.6)	20 (60.6)
- 悪心	6 (18.2)	2 (6.9)	3 (14.3)	11 (33.3)
- 嘔吐	4 (12.1)	1 (3.4)	2 (9.5)	6 (18.2)
- 腹痛	2 (6.1)	1 (3.4)	2 (9.5)	5 (15.2)
- 下痢	3 (9.1)	0	1 (4.8)	4 (12.1)
- 腹部不快感	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
- 口腔内不快感	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.1)	0	2 (9.5)	6 (18.2)
- 倦怠感	1 (3.0)	0	2 (9.5)	3 (9.1)
- 易刺激性	2 (6.1)	0	0	2 (6.1)
- 熱感	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
- 口渇	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	1 (3.0)	3 (10.3)	2 (9.5)	5 (15.2)
- 鼻咽頭炎	1 (3.0)	3 (10.3)	2 (9.5)	5 (15.2)
臨床検査	4 (12.1)	5 (17.2)	4 (19.0)	12 (36.4)
- 体重減少	3 (9.1)	4 (13.8)	2 (9.5)	9 (27.3)
- 血中ビリルビン増加	0	0	2 (9.5)	2 (6.1)
- 血圧上昇	1 (3.0)	0	1 (4.8)	2 (6.1)
- リンパ球数減少	0	1 (3.4)	0	1 (3.0)
- 好中球数増加	0	1 (3.4)	0	1 (3.0)
代謝および栄養障害	22 (66.7)	4 (13.8)	3 (14.3)	26 (78.8)
- 食欲減退	22 (66.7)	4 (13.8)	3 (14.3)	26 (78.8)
神経系障害	10 (30.3)	0	5 (23.8)	13 (39.4)
- 頭痛	7 (21.2)	0	5 (23.8)	11 (33.3)
- 体位性めまい	1 (3.0)	0	1 (4.8)	2 (6.1)
- 傾眠	2 (6.1)	0	0	2 (6.1)
- 浮動性めまい	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
精神障害	10 (30.3)	5 (17.2)	1 (4.8)	16 (48.5)
- 不眠症	6 (18.2)	0	0	6 (18.2)
- 初期不眠症	2 (6.1)	3 (10.3)	0	5 (15.2)
- 激越	0	1 (3.4)	1 (4.8)	2 (6.1)

器官別大分類 (SOC) - 基本語 (PT)	S-877489 30 mg N=33[a] n (%)	S-877489 50 mg N=29[a] n (%)	S-877489 70 mg N=21[a] n (%)	全例 N=33 n (%)
- 爪咬癖	1 (3.0)	1 (3.4)	0	2 (6.1)
- 怒り	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
- 感情不安定	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
腎および尿路障害	1 (3.0)	1 (3.4)	0	2 (6.1)
- 頻尿	1 (3.0)	1 (3.4)	0	2 (6.1)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 性器腫脹	0	0	1 (4.8)	1 (3.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 喉頭不快感	0	0	1 (4.8)	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	3 (9.1)
- 湿疹	1 (3.0)	0	1 (4.8)	2 (6.1)
- そう痒症	0	1 (3.4)	0	1 (3.0)
- 発疹	0	1 (3.4)	0	1 (3.0)

a　当該投与量を少なくとも 1 回投与された症例数.

[出典：5.3.5.2-01 Table 12-4]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な TEAE はなかった.

(E)　重要な有害事象

(a)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.6.11-15 に示す.

治験薬の投与中止に至った TEAE は，33 例中 3 例 (9.1%) に 3 件発現し，軽度の腹痛，中等度の易刺激性及び中等度の悪心が各 1 件であった．いずれも，開始用量である 30 mg の投与 1 又は 3 日目に発現し，投与中止後に回復した．なお，腹痛に対しては，投与中止以外の処置としてビフィズス菌製剤及びブチルスコポラミン臭化物製剤が投与された．治験薬の投与中止に至った TEAE は全て治験薬との関連ありと判断された．治験薬の投与中止に至った TEAE 発現例の年齢は 6 又は 7 歳で，体重は 21.4～24.4 kg であった.

表 2.7.6.6.11-15　投与中止に至った TEAE の一覧

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 7/ アジア人/ 24.2/ 1	腹痛 (腹痛)	30	1/ 10	軽度/ 関連あり	中止/ あり[e]/ 回復
[redacted]	男/ 7/ アジア人/ 24.4/ 14	易刺激性 (易刺激性)	30	3/ 12	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 6/ アジア人/ 21.4/ 4	悪心 (嘔気)	30	1/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 16.1 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　ビフィズス菌製剤及びブチルスコポラミン臭化物製剤.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 12-8]

(b)　治験薬の減量を要した有害事象

治験薬の減量を要した TEAE の一覧を表 2.7.6.6.11-16 に示す.

治験薬の減量を要した TEAE は，33 例中 5 例 (15.2%) に 10 件発現し，頭痛が 3 件，悪心，嘔吐，腹痛，下痢，食欲減退，体位性めまい及び初期不眠症が各 1 件であった．これらのうち，頭痛 3 件，悪心，嘔吐，腹痛，下痢及び体位性めまいの各 1 件は 70 mg 投与時に発現し，食欲減退及び初期不眠症の各 1 件は 50 mg 投与時に発現した．治験実施計画書の増量・減量規定に従って発現時投与量から 20 mg 減量した後に，いずれの TEAE も回復した．なお，頭痛 1 件では，減量以外の処置としてアセトアミノフェン細粒及びイブプロフェン錠が投与された．治験薬の減量を要した TEAE は全て治験薬との関連ありと判断された. 治験薬の減量を要した TEAE 発現例の年齢は 6～14 歳で, 体重は 23.4～51.6 kg であった.

表 2.7.6.6.11-16　治験薬の減量を要した TEAE の一覧

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[c]/ 持続期間 (日)[d]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 13/ アジア人/ 46/ 28	下痢 (下痢)	70	17/ 11	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		嘔吐 (嘔吐)	70	17/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		頭痛 (頭痛)	70	17/ 11	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 14/ アジア人/ 46/ 28	食欲減退 (食欲不振)	50	9/ 6	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
[redacted]	女/ 13/ アジア人/ 51.6/ 28	腹痛 (腹痛)	70	13/ 9	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		悪心 (悪心)	70	13/ 9	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		体位性めまい (めまい)	70	13/ 9	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		頭痛 (頭痛)	70	13/ 9	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 6/ アジア人/ 23.4/ 31	頭痛 (頭痛の悪化)	70	19/ 6	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ あり[e]/ 回復
[redacted]	男/ 8/ アジア人/ 25.9/ 29	初期不眠症 (睡眠障害)	50	8/ 14	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 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 16.1 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　アセトアミノフェン細粒及びイブプロフェン錠.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01 Table 12-9]

(F)　臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査では，ALP の平均値が 93.1 減少したが，治療期開始後に低値異常を示した被験者はなく，基準範囲内の変動であった．その他の検査項目の平均値

に大きな変動はなかった．尿検査では，治療期開始後，尿糖及びウロビリノーゲンは全例が正常であった．尿蛋白では 3 例，尿潜血では 2 例が悪化したが，いずれも「±」への変動であり，TEAE と判断された異常はなかった．

血中ビリルビン増加 2 例，リンパ球数減少及び好中球数増加の各 1 例が TEAE と判断された (表 2.7.6.6.11-14)．いずれも軽度であり，治験薬との関連ありと判断された．

(G) 血圧，脈拍数及び体重

最終測定時のベースラインからの変化量の平均値 (範囲) は，収縮期血圧では 4.2 mmHg (−26～24 mmHg)，拡張期血圧では 8.3 mmHg (−17～35 mmHg)，脈拍数では 10.1 回/分 (−22～62 回/分)，体重では−1.41 kg (−4.8～0.3 kg) であった．頻脈 2 例，血圧上昇 2 例，体重減少 9 例が TEAE とされ (表 2.7.6.6.11-14)，頻脈の 1 例以外は治験薬との関連ありと判断された．本治験で発現した頻脈及び血圧上昇はいずれも軽度，体重減少は軽度又は中等度で，いずれの事象も処置することなく回復したか又は持続中に本剤の継続長期投与試験に移行した．

(H) 心電図

最終測定時のベースラインからの変化量の平均値 (範囲) は，心拍数では 7.18 回/分 (−15.7～34.0 回/分), QTcB では 7.84 msec (−19.0～51.0 msec), QTcF では 1.78 msec (−39.0～33.0 msec) であった．

各被験者の心電図検査値では，ベースラインは全例が正常であった．治験期間中に QTcB が 450 msec を超えた被験者は 4 例であったが，QT 間隔，QTcF が 450 msec を超えた被験者はなかった．QT 間隔，QTcB 又は QTcF の変化量が 30 msec を超えた被験者は 7 例であったが，60 msec を超えた被験者はなかった．治験開始後に 1 例で異常所見 (ST 低下) がみられたが，TEAE とは判断されなかった．

(I) 薬剤に対する依存性

依存性調査 (D-2-A 及び D-2-B) のいくつかの質問に対して 4 段階 (非常に, かなり, 少し, いいえ) の「いいえ」以外を回答した被験者があったものの，症例検討会で，これらの調査内容と有害事象や有効性に関する情報等とを合わせて，対象症例の依存性を 1 例ずつ検討した結果，依存性形成を疑わせるものではないと考えられた．以上より，本剤の 4 週間投与では依存性を示す明らかな徴候はないと判断した．

2.7.6.6.11.3 結論

TEAE は 84.8%に 133 件発現したが，その多くが軽度で，継続長期投与試験に移行し転帰未判定のものを除き全て回復した．重篤な TEAE はなく，治験薬の投与中止に至った又は減量を要した TEAE は S-877489 の既知の副作用であり，日本人の小児 ADHD 患者に S-877489 30～70 mg を 4 週間投与した本治験では，新たな安全性上の問題はないと判断した．

ADHD RS-IV，Conners 3，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD の各有効性評価項目で，ADHD の症状及び重症度の軽減，並びに社会機能の改善が認められた．

以上の安全性及び有効性の結果から，本剤は日本人の小児 ADHD 患者に対して，有用な治療薬となることが期待される．

2.7.6.6.12 国内継続長期試験 (A3222)

[添付資料 5.3.5.2-02]

2.7.6.6.12.1 試験方法

表 2.7.6.6.12-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	[redacted]A3222
実施国	日本 (11 施設)
種類	多施設共同，非盲検，非対照，用量調節
目的	小児注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 患者を対象に，S-877489 の長期投与時の安全性，有効性及び薬物動態を評価する． 【主要目的】 小児 ADHD 患者における S-877489 の長期投与時の安全性を評価する． 【副次目的】 • 小児 ADHD 患者における S-877489 の長期投与時の有効性を評価する． • 小児 ADHD 患者における S-877489 及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を確認する．
治験デザイン	S-877489 の小児 ADHD 患者を対象とした国内探索試験 (A3221)(以下, 先行試験) で S-877489 の 4 週間の投与を完了した患者を対象に，多施設共同の非盲検非対照試験で，S-877489 の長期投与時の安全性，有効性及び薬物動態を検討した．試験期間は，53 週間の治療期，1 週間の事後観察期の 2 期 (計 54 週間) で構成した．先行試験の事後観察期終了時までに同意及びアセントを取得した．先行試験の事後観察期終了後，本治験の治療期では，Visit 1 で被験者の適格性を確認し，S-877489 の投与を 30 mg から開始し，その後は 30～70 mg の用量範囲で，増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量して，1 日 1 回朝に 53 週間経口投与した． 治験実施計画書に規定した評価時に，ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV)，Conners 3，臨床全般改善度 (CGI-I)，臨床全般重症度 (CGI-S)，parent's global assessment (PGA)，子どもの日常生活チェックリスト (QCD) を用いて有効性を評価した．また，治験実施計画書に規定した評価時に，診察，体重，身長，血圧及び脈拍数の測定，心電図検査，臨床検査，コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 及び依存性調査票の結果から，有害事象の有無を確認し安全性を評価した．さらに，治療期開始 13 週，25 週，37 週，53 週後又は中止時に，S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した．
選択基準	下記全ての選択基準を満たす者を対象とした． 1) 先行試験を完了した患者 2) 先行試験から継続して S-877489 の投与を希望している患者 3) 自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者．なお，6 歳以上 13 歳未満の患者の場合，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．13 歳以上の患者の場合には，本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する者は除外した． 1) 重篤な肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の合併症を有する患者 2) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 – 自殺企図の既往がある患者 – 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者

項目	内容
	– C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問が「はい」に該当し，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった患者 3) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者，あるいは授乳中の女性患者，並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者 4) その他，治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者
目標症例数	目標症例数：最大 30 例
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
投与方法	S-877489 を 1 日 1 回，朝に 1 カプセル経口投与した．S-877489 の用量は，30 mg から開始し，30～70 mg の用量範囲で，以下に示す増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量した． [増量・減量規定] • CGI-I が軽度改善以下*であり，被験者の安全性について特に問題がないと治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，現在の投与量から 20 mg 増量する． • CGI-I が中等度改善以上**であり，被験者の安全性について特に問題がないと治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，現在の投与量から 20 mg 増量することも可とする． • 血圧又は脈拍数が以下の基準に該当した場合は，その時点の投与量から 20 mg 減量する． －血圧が高血圧の基準を上回る場合 －脈拍数が 15 歳未満では 160 回/分以上，15 歳以上では 110 回/分以上の場合 • 30 mg 投与時に，被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，投与を中止する． • 50 mg 又は 70 mg 投与時に，被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，現在の投与量から 20 mg 減量する． * 軽度改善，不変，やや悪化，悪化又は重篤に悪化 ** 著明改善又は中等度改善
投与期間	53 週間
評価項目	【有効性評価項目】 • ADHD RS-IV • Conners 3 • CGI-I • CGI-S • PGA • QCD 【安全性評価項目】 • 有害事象・副作用の有無及び発現頻度 • 臨床検査値 • 体重，身長 • 血圧・脈拍数 • 心電図 • 依存性調査票 (治療期用 D-2-A，事後観察期用 D-2-B) 【薬物動態評価項目】 • S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度
解析方法	有効性 (1) ADHD RS-IV，Conners 3，QCD ADHD RS-IV スコア (合計スコア，不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア)，Conners 3 スコア (反抗挑戦性障害サブスケール

項目	内容
	スコア，不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア，素行障害サブスケールスコア，不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコア)，QCD 合計スコア及び各スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を，評価時点ごとに，解析対象集団全例で算出した．また，ベースラインからの変化量の 95%信頼区間を，t 分布に基づき算出した．これらは各評価時点で観測された全ての値を対象とした．各被験者の最終評価時 (中止時含む，規定外検査及びベースラインは含まない) でも，各評価時点と同様の解析を行った． (2) CGI-I，PGA 評価時点ごとに，解析対象集団全例に対して，各カテゴリの例数及び割合を算出した．また，評価時点ごとに，改善例数，改善率及び改善率の 95%信頼区間を求めた．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．各被験者の最終評価時 (中止時含む，規定外検査及びベースラインは含まない) でも，各評価時点と同様の解析を行った． (3) CGI-S 評価時点ごとに，解析対象集団全例に対して，各カテゴリの例数及び割合を算出した．また，ベースラインと最終評価時 (中止時含む，規定外検査及びベースラインは含まない) での各カテゴリの頻度をシフトテーブルの形式で要約した． 安全性 (1) 有害事象 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 17.1 を用いてコード化した． 症例報告書で報告される有害事象のうち，Visit 1 以降に発現した有害事象及び先行試験で発現し Visit 1 時点でも継続している事象を治験薬投与下の有害事象 (TEAE) とし，安全性の解析に用いた．TEAE の発現例数，発現率，発現件数及び発現率の 95%信頼区間を，安全性解析対象集団の全例，発現時投与量別 (30, 50, 70 mg) に算出した．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた． TEAE の要約と同様に，死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，高度の TEAE，投与中止に至った TEAE 及び治験薬との関連ありと判断された TEAE (副作用) の発現例数，発現率，発現件数及び発現率の 95%信頼区間を算出した．器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別の個々の TEAE 及び副作用の発現例数及び発現率を，安全性解析対象集団の全例，発現時投与量別に算出した．さらに，重症度別，治験薬の処置別，転帰別及び発現時期別に要約した． (2) 臨床検査値，体重，身長，血圧・脈拍数，心電図 登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量の要約統計量を算出した．ベースラインは Visit 1 の観測値とした．心電図の QTc は，QTcB 及び QTcF を用いた． 臨床検査値では 3 カテゴリ (基準値より高値，基準値範囲内，基準値より低値)，心電図所見では 2 カテゴリ (正常，異常) 別の例数及び割合を算出した． (3) 依存性調査 登録後に予定された測定時点ごとに，依存性調査票の各項目におけるカテゴリ別の例数及び割合を算出した． 薬物動態 S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度データを直前投与からの経過時間に対してグラフ化し，薬物動態を確認した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.6.12-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.12-2 に示す.

図 2.7.6.6.12-1　治験デザイン

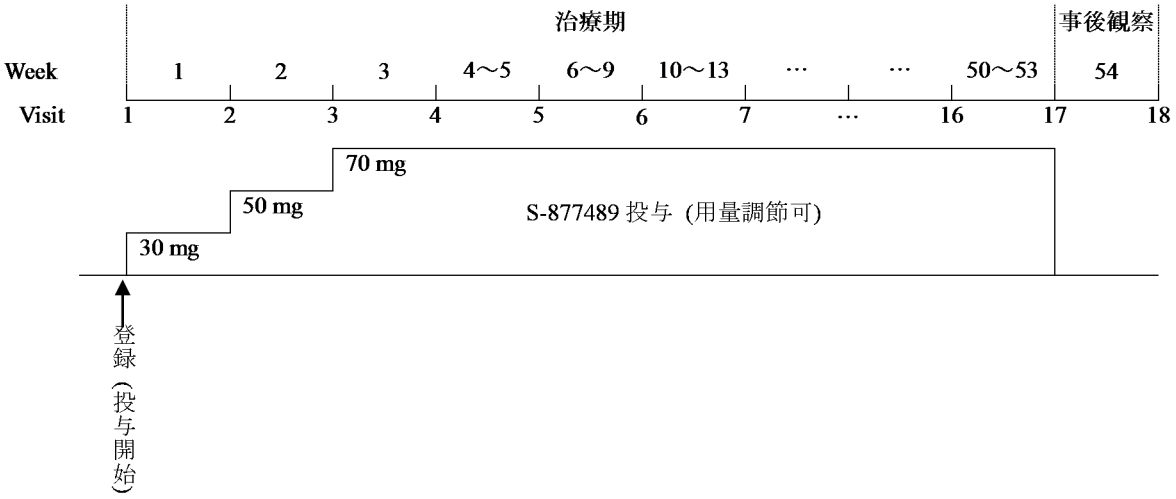


表 2.7.6.6.12-2　実施スケジュール

	治療期																		事後観察
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	中	18
Week	0	1	2	3	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53	止	54
同意/アセント取得	X[b]																		
身長	X																X	X	
体重	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血圧・脈拍数	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X[d]	X	
心電図	X[c]						X			X[d]			X				X[d]	X	
臨床検査	X[c]						X			X			X				X	X	
妊娠検査	X[e]	X[f]																	
有害事象	X																	X	X
適格性確認・登録	X																		
治験薬処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ADHD RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Conners 3	X						X			X			X				X	X	
CGI-I		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PGA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
QCD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
依存性調査表 D-2-A					X		X			X			X				X	X	
依存性調査表 D-2-B																			X
血漿中薬物濃度測定							X			X			X				X	X	

a　Visit 1 ではベースライン評価，Visit 2 以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.
b　先行試験 (A3221) の Visit 7 までに実施.
c　先行試験 (A3221) の Visit 6 時点の値を使用することも可とする.
d　可能な限り午前中に実施する.　e 初潮後の女性患者のみ実施.　f 適時実施.
ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール，CGI-I = 臨床全般改善度，CGI-S = 臨床全般重症度，
C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，PGA = parent's global assessment，QCD = 子どもの日常生活チェックリスト.

2.7.6.6.12.2 試験成績

(1) 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.12-3 に示す.

治験に組み入れられた症例数 (登録例) は 30 例であり，全例が治験薬を投与された．このうち 22 例 (73.3%) が治験を完了し，8 例 (26.7%) が中止した.

中止理由の内訳は，有害事象発現が 4 例，被験者又は代諾者による同意撤回が 2 例，効果不十分及び代諾者の長期入院による来院困難が各 1 例であった.

表 2.7.6.6.12-3　患者の内訳

		全例 N=30 n (%)
完了例		22 (73.3)
中止例		8 (26.7)
中止理由	有害事象発現	4 (13.3)
	同意撤回	2 (6.7)
	効果不十分	1 (3.3)
	その他 [a]	1 (3.3)

a　代諾者の長期入院のため，規定の来院・検査が難しくなったため.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 10-1]

(2) 解析対象集団

(A) 有効性解析対象集団

最大の解析対象集団 [modified intent-to-treat (m-ITT)] を有効性の解析対象集団とした．m-ITT は，全ての被験者から，重大な GCP 不遵守例 (文書同意が未取得の症例，治験審査委員会の審議がなされなかった施設，又は契約が締結されていない施設の症例等)，未投与例及び未観測例 (ベースラインと治験薬投与開始から Visit 17 までの間で ADHD RS-IV が全く評価されていない症例) を除いた集団とした.

m-ITT は，登録された 30 例全例であり，除外された症例はなかった.

(B) 安全性解析対象集団

治験薬が投与された 30 例全例を安全性解析対象集団とした.

(3) 患者背景因子

安全性解析対象集団 30 例の患者背景 (先行試験開始時) を表 2.7.6.6.12-4 に示す.

年齢の平均値 (範囲) は 10.3 歳 (6～15 歳) であり，21 例 (70.0%) が 6 歳以上 13 歳未満であった．体重の平均値 (範囲) は 38.21 kg (18.3～100.6 kg) であった．ADHD の病型は，混合型が 17 例 (56.7%)，不注意優勢型が 12 例 (40.0%) であり，多動性-衝動性優勢型は 1 例 (3.3%) であった．ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインの平均値 (範囲) は 37.2 (28～54) であった.

表 2.7.6.6.12-4　背景因子 (先行試験開始時) (安全性解析対象集団)

		全例 N=30 n (%)
性別	男	28 (93.3)
	女	2 (6.7)
年齢 (歳)	平均値	10.3
	標準偏差	2.8
	最小値	6
	中央値	10.0
	最大値	15
	6 歳以上 13 歳未満	21 (70.0)
	13 歳以上 18 歳未満	9 (30.0)
身長 (cm)	平均値	139.66
	標準偏差	17.29
	最小値	116.1
	中央値	137.90
	最大値	179.7
体重 (kg)	平均値	38.21
	標準偏差	18.06
	最小値	18.3
	中央値	33.60
	最大値	100.6
	15 kg 以上 25 kg 未満	8 (26.7)
	25 kg 以上 35 kg 未満	8 (26.7)
	35 kg 以上 45 kg 未満	4 (13.3)
	45 kg 以上 55 kg 未満	6 (20.0)
	55 kg 以上 65 kg 未満	2 (6.7)
	65 kg 以上	2 (6.7)
ADHD の病型	混合型	17 (56.7)
	不注意優勢型	12 (40.0)
	多動性-衝動性優勢型	1 (3.3)
既往歴の有無	有	5 (16.7)
	無	25 (83.3)
合併症の有無	有	21 (70.0)
	無	9 (30.0)
前治療薬の有無	有	10 (33.3)
	無	20 (66.7)
前治療法の有無	有	8 (26.7)
	無	22 (73.3)
ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン	平均値	37.2
	標準偏差	6.8
	最小値	28
	中央値	36.5
	最大値	54

ADHD = 注意欠陥・多動性障害，ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11-1]

(4)　有効性

(A)　ADHD RS-IV スコア

評価時点ごとの ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.12-5 に，ADHD RS-IV 合計スコアの推移を図 2.7.6.6.12-2 に，最終評価時の各 ADHD RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.12-6 に，それぞれ示す.

ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量は，最終評価時及び本試験の投与開始後 1 週 (Week 1) から 53 週 (Week 53) までの全ての評価時点で 95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，有意に減少 (改善) したと考えられた．治療期開始 3 週後 (Week 3) まで経時的に減少 (改善) した後，改善が持続し，最終評価時の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は 13.3 (ベースライン 27.6), 変化量の平均値は−14.3 であった．

また，ADHD RS-IV の不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコアのいずれのサブスケールスコアでも，合計スコアと同様に，最終評価時及び本試験の投与開始後 1 週 (Week 1) から 53 週 (Week 53) までの全ての評価時点で，ベースラインからの有意な減少 (改善) がみられた．最終評価時の不注意サブスケールスコアの変化量の平均値は−8.1 (ベースライン 16.6), 多動性-衝動性サブスケールスコアの変化量の平均値は−6.2 (ベースライン 11.0) であった．

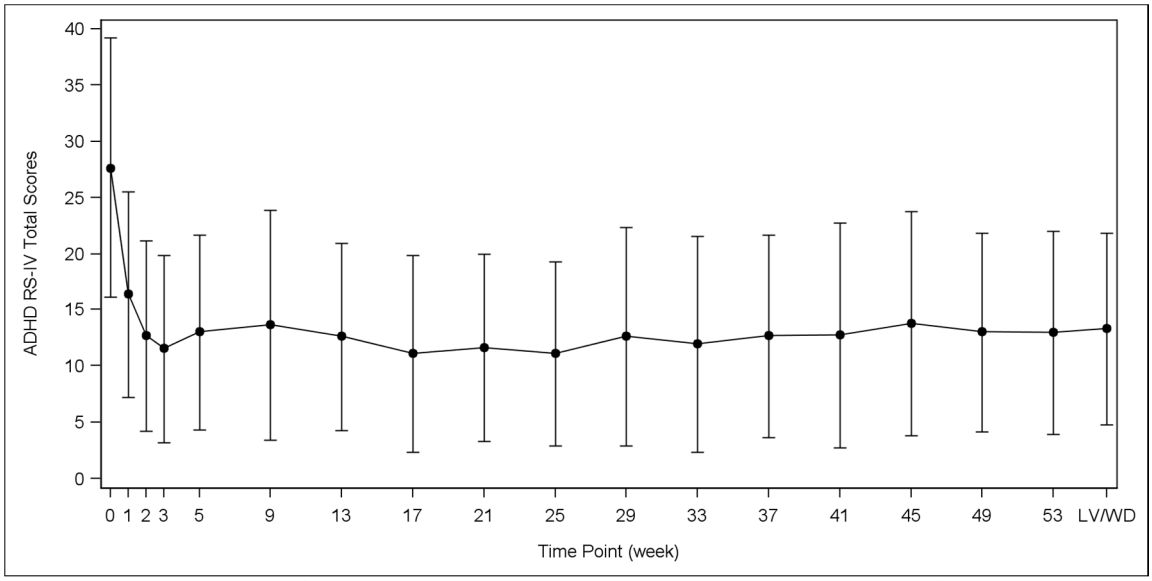
表 2.7.6.6.12-5　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

評価時点	例数	ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準偏差)		変化量の 95%信頼区間 [a]
		測定値	ベースラインからの変化量	
ベースライン	30	27.6 ± 11.6	-	-
Week 1	30	16.3 ± 9.2	-11.3 ± 7.8	(-14.2, -8.4)
Week 2	30	12.7 ± 8.5	-15.0 ± 10.1	(-18.8, -11.2)
Week 3	30	11.5 ± 8.3	-16.1 ± 10.4	(-20.0, -12.2)
Week 5	29	13.0 ± 8.7	-15.0 ± 11.4	(-19.4, -10.7)
Week 9	27	13.6 ± 10.2	-14.6 ± 11.0	(-19.0, -10.3)
Week 13	28	12.6 ± 8.4	-15.9 ± 10.3	(-19.9, -12.0)
Week 17	25	11.1 ± 8.8	-17.6 ± 11.5	(-22.4, -12.8)
Week 21	27	11.6 ± 8.3	-16.9 ± 10.9	(-21.3, -12.6)
Week 25	25	11.1 ± 8.2	-17.4 ± 11.6	(-22.2, -12.7)
Week 29	26	12.6 ± 9.7	-16.2 ± 10.8	(-20.6, -11.8)
Week 33	24	12.0 ± 9.6	-17.0 ± 11.3	(-21.8, -12.2)
Week 37	23	12.7 ± 9.0	-16.5 ± 12.1	(-21.7, -11.2)
Week 41	22	12.7 ± 10.0	-16.6 ± 12.1	(-22.0, -11.3)
Week 45	22	13.8 ± 10.0	-15.6 ± 13.0	(-21.3, -9.8)
Week 49	22	13.0 ± 8.9	-16.4 ± 11.9	(-21.6, -11.1)
Week 53	22	13.0 ± 9.1	-16.4 ± 12.8	(-22.1, -10.7)
最終評価時	30	13.3 ± 8.5	-14.3 ± 12.0	(-18.8, -9.9)

a　t 分布に基づく信頼区間.
ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11-4]

図 2.7.6.6.12-2　ADHD RS-IV 合計スコアの推移 (平均値 ± 標準偏差) (m-ITT)



ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール，LV/WD = 最終評価時 (中止時を含む).

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Figure 11-1]

表 2.7.6.6.12-6　最終評価時の ADHD RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

サブスケール	例数	ADHD RS-IV サブスケールスコア (平均値 ± 標準偏差)			変化量の 95%信頼区間 [a]
		ベースライン	最終評価時	変化量	
不注意	30	16.6 ± 6.6	8.5 ± 5.1	-8.1 ± 6.7	(-10.6, -5.6)
多動性-衝動性	30	11.0 ± 7.2	4.8 ± 5.0	-6.2 ± 6.6	(-8.7, -3.8)

a　t 分布に基づく信頼区間.

ADHD RS-IV = 注意欠陥・多動性障害評価スケール.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11-5]

(B)　Conners 3

最終評価時の Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.12-7 に示す.

Conners 3 サブスケールのいずれのスコアも減少 (改善) し，最終評価時の変化量の平均値は，不注意サブスケールスコアでは−3.9 (ベースライン 15.5)，多動性-衝動性サブスケールスコアでは−3.8 (ベースライン 12.2)，素行障害サブスケールスコアでは−0.7 (ベースライン 3.3)，反抗挑戦性障害サブスケールスコアでは−0.8 (ベースライン 6.8)，不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコアでは−7.7 (ベースライン 27.7) であった．不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア，及びこれらの合計スコアでは，95%信頼区間の上限が 0 を下回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースライン (継続投与試験開始時) からの有意な改善がみられた.

表 2.7.6.6.12-7　最終評価時の Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

サブスケール	例数	Conners 3 サブスケールスコア (平均値 ± 標準偏差)			変化量の 95%信頼区間 [a]
		ベースライン	最終評価時	変化量	
不注意	30	15.5 ± 7.6	11.6 ± 6.8	-3.9 ± 6.8	(-6.4, -1.3)
多動性-衝動性	30	12.2 ± 8.1	8.4 ± 6.8	-3.8 ± 6.2	(-6.2, -1.5)
素行障害	30	3.3 ± 3.9	2.6 ± 3.4	-0.7 ± 2.5	(-1.6, 0.2)
反抗挑戦性障害	30	6.8 ± 6.2	6.0 ± 5.3	-0.8 ± 3.1	(-2.0, 0.3)
不注意と多動性-衝動性の合計	30	27.7 ± 14.0	20.0 ± 12.2	-7.7 ± 11.7	(-12.1, -3.3)

a　t 分布に基づく信頼区間.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11-6]

(C)　CGI-I

最終評価時の CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.12-8 に示す.

最終評価時の CGI-I 改善率は 66.7% (20/30 例) であった.

表 2.7.6.6.12-8　最終評価時の CGI-I 改善率 (m-ITT)

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	合計	CGI-I 改善率 [a]	改善率 (%) の 95%信頼区間 [b]
6 (20.0)	14 (46.7)	8 (26.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	30 (100.0)	66.7 (20/30)	(47.2, 82.7)

各カテゴリ及び合計：例数 (%)，CGI-I 改善率：% (例数)

a　「著明改善」又は「中等度改善」を改善と定義する.

b　Clopper-Pearson 法.

CGI-I = 臨床全般改善度.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11-7]

(D)　CGI-S

ベースライン及び最終評価時の CGI-S のシフトテーブルを表 2.7.6.6.12-9 に示す.

CGI-S はベースラインから最終評価時に軽度方向にシフトした. 30 例のうち 18 例では, ベースラインに比べて最終評価時の CGI-S が 1 段階以上改善し (4 段階改善：2 例，3 段階改善：3 例，2 段階改善：6 例，1 段階改善：7 例)，12 例では変化はなかった．最終評価時にベースラインより悪化した症例はなかった.

表 2.7.6.6.12-9　CGI-S のシフトテーブル (m-ITT)

ベースライン / 最終評価時	正常	ほとんど異常なし	軽度の疾患	中等度の疾患	やや重度の疾患	重度の疾患	最も重度な疾患	合計 [a]
正常	---	---	1	---	---	---	---	1 (3.3)
ほとんど異常なし	---	---	---	1	---	2	---	3 (10.0)
軽度の疾患	---	---	4	4	1	2	---	11 (36.7)
中等度の疾患	---	---	---	5	2	3	1	11 (36.7)
やや重度の疾患	---	---	---	---	3	1	---	4 (13.3)
重度の疾患	---	---	---	---	---	---	---	0 (0.0)
最も重度な疾患	---	---	---	---	---	---	---	0 (0.0)
合計 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.7)	10 (33.3)	6 (20.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	30 (100.0)

a　例数 (%)

網掛け：ベースラインからの変化なし.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11-8]

(E)　PGA

最終評価時の PGA 改善率を表 2.7.6.6.12-10 に示す.

最終評価時の PGA 改善率は 63.3% (19/30 例) であった.

表 2.7.6.6.12-10　最終評価時の PGA 改善率 (m-ITT)

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	合計	PGA 改善率 [a]	改善率 (%) の 95%信頼区間 [b]
8 (26.7)	11 (36.7)	8 (26.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	30 (100.0)	63.3 (19/30)	(43.9, 80.1)

各カテゴリ及び合計：例数 (%)，PGA 改善率：% (例数)

a　「著明改善」又は「中等度改善」を改善と定義する.

b　Clopper-Pearson 法.

PGA = parent's global assessment.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11-9]

(F)　QCD

評価時点ごとの QCD 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.12-11 に示す.

QCD 合計スコアは, 最終評価時及び本試験の投与開始後 1 週 (Week 1) から 53 週 (Week 53) までの全ての評価時点で，95%信頼区間の下限が 0 を上回っていることから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインからの有意な増加 (改善) がみられ，最終評価時の QCD 合計スコアの平均値は，34.9 (ベースライン 28.2)，変化量の平均値は 6.7 であった.

表 2.7.6.6.12-11　QCD 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

評価時点	QCD 合計スコア変化量						
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間 [a]
Week 1	30	5.0	8.6	-9	5.0	40	(1.7, 8.2)
Week 2	30	7.4	9.1	-3	5.5	40	(4.0, 10.8)
Week 3	30	7.7	11.1	-8	5.0	48	(3.6, 11.9)
Week 5	29	7.0	11.1	-4	4.0	44	(2.7, 11.2)
Week 9	27	6.4	11.4	-8	4.0	46	(1.9, 10.9)
Week 13	28	7.6	11.4	-6	6.5	45	(3.2, 12.1)
Week 17	25	7.7	12.4	-14	4.0	46	(2.5, 12.8)
Week 21	27	6.6	13.0	-11	4.0	49	(1.5, 11.7)
Week 25	25	6.2	12.4	-16	3.0	48	(1.0, 11.3)
Week 29	26	5.1	12.1	-16	3.0	44	(0.2, 10.0)
Week 33	24	7.6	11.2	-8	4.5	44	(2.9, 12.4)
Week 37	23	6.5	12.9	-7	1.0	48	(0.9, 12.1)
Week 41	22	6.8	12.6	-6	1.0	45	(1.3, 12.4)
Week 45	22	6.6	13.3	-10	2.5	46	(0.7, 12.5)
Week 49	22	7.9	14.1	-10	2.5	50	(1.6, 14.1)
Week 53	22	7.5	13.5	-9	2.0	48	(1.5, 13.5)
最終評価時	30	6.7	12.6	-9	2.0	48	(2.0, 11.4)

a　t 分布に基づく信頼区間.

QCD = 子どもの日常生活チェックリスト.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.6.2]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6.12-12 に示す.

投与期間の平均値 (範囲) は 318.0 日 (36～378 日) であり, 25 週間を超えて S-877489 が投与された症例は, 30 例中 26 例 (86.7%) であった.

最終評価時の投与量は, 30 mg が 9 例 (30.0%), 50 mg が 10 例 (33.3%), 70 mg が 11 例 (36.7%) であり, 治療期中の最大 1 日投与量は, 30 mg が 4 例 (13.3%), 50 mg が 8 例 (26.7%), 70 mg が 18 例 (60.0%) であった.

表 2.7.6.6.12-12　治験薬の曝露状況 (安全性解析対象集団)

		全例 N=30 n (%)
治験薬の服薬期間 (日)	平均値	318.0
	標準偏差	101.6
	最小値	36
	中央値	370.5
	最大値	378
治験薬の服薬期間	12 週以下	2 (6.7)
	12 週超 25 週以下	2 (6.7)
	25 週超 50 週以下	4 (13.3)
	50 週超	22 (73.3)
最終評価時投与量 (mg)	30	9 (30.0)
	50	10 (33.3)
	70	11 (36.7)
最大 1 日投与量 (mg)	30	4 (13.3)
	50	8 (26.7)
	70	18 (60.0)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12-1]

(B)　有害事象の要約

TEAE 及び副作用の発現状況を表 2.7.6.6.12-13 に示す.

死亡例はなく, 重篤な TEAE は, 70 mg 投与時に発現した 1 例 (虫垂炎) のみであった.

TEAE は, 30 例全例 (100.0%) に 192 件発現した. 発現時投与量別では, 30 mg 投与時には 30 例中 19 例 (63.3%) に 45 件, 50 mg 投与時には 26 例中 19 例 (73.1%) に 62 件, 70 mg 投与時には 18 例中 16 例 (88.9%) に 57 件発現し, 投与量の増加に伴い発現頻度も増加した.

発現した TEAE は軽度又は中等度であり, 高度の TEAE はなかった.

治験薬の投与中止に至った TEAE は, 30 例中 4 例 (13.3%) に 4 件発現した.

副作用は 30 例中 26 例 (86.7%) に 92 件発現した. 発現時投与量別では, 30 mg 投与時には 30 例中 17 例 (56.7%) に 24 件, 50 mg 投与時には 26 例中 13 例 (50.0%) に 25 件, 70 mg 投与時には 18 例中 11 例 (61.1%) に 23 件発現し, 高用量投与時に発現例数や発現件数が顕著に増加することはなかった.

表 2.7.6.6.12-13　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	30 mg N=30[a]	50 mg N=26[a]	70 mg N=18[a]	先行試験から継続 N=30	全例 N=30
TEAE					
- 発現例数	19	19	16	18	30
- (発現件数)	(45)	(62)	(57)	(28)	(192)
- 発現率 (%)	63.3	73.1	88.9	60.0	100.0
- 95%信頼区間 (%)[b]	(43.9, 80.1)	(52.2, 88.4)	(65.3, 98.6)	(40.6, 77.3)	(88.4, 100.0)
死亡					
- 発現例数	0	0	0	0	0
- (発現件数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- 発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95%信頼区間 (%)[b]	(0.0, 11.6)	(0.0, 13.2)	(0.0, 18.5)	(0.0, 11.6)	(0.0, 11.6)
重篤な TEAE					
- 発現例数	0	0	1	0	1
- (発現件数)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)
- 発現率 (%)	0.0	0.0	5.6	0.0	3.3
- 95%信頼区間 (%)[b]	(0.0, 11.6)	(0.0, 13.2)	(0.1, 27.3)	(0.0, 11.6)	(0.1, 17.2)
高度の TEAE					
- 発現例数	0	0	0	0	0
- (発現件数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- 発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95%信頼区間 (%)[b]	(0.0, 11.6)	(0.0, 13.2)	(0.0, 18.5)	(0.0, 11.6)	(0.0, 11.6)
治験薬の投与中止に至った TEAE					
- 発現例数	2	1	0	1	4
- (発現件数)	(2)	(1)	(0)	(1)	(4)
- 発現率 (%)	6.7	3.8	0.0	3.3	13.3
- 95%信頼区間 (%)[b]	(0.8, 22.1)	(0.1, 19.6)	(0.0, 18.5)	(0.1, 17.2)	(3.8, 30.7)
副作用					
- 発現例数	17	13	11	15	26
- (発現件数)	(24)	(25)	(23)	(20)	(92)
- 発現率 (%)	56.7	50.0	61.1	50.0	86.7
- 95%信頼区間 (%)[b]	(37.4, 74.5)	(29.9, 70.1)	(35.7, 82.7)	(31.3, 68.7)	(69.3, 96.2)

a　当該投与量を少なくとも 1 回は投与された症例数.
b　Clopper-Pearson 法.
TEAE = 治験薬投与下の有害事象.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12-2]

(C)　有害事象・副作用の一覧

TEAE の発現頻度を表 2.7.6.6.12-14 に示す.

主な TEAE [3 例以上 (10%以上) 発現] は, 食欲減退 (20 例, 66.7%), 鼻咽頭炎 (13 例, 43.3%), 体重減少 (11 例, 36.7%), 頭痛及び湿疹 (各 8 例, 26.7%), インフルエンザ (7 例, 23.3%), 腹痛及び嘔吐 (各 5 例, 16.7%), 下痢, 体位性めまい及び初期不眠症 (各 4 例, 13.3%), 悪心, 不眠症, 爪咬癖及びアレルギー性鼻炎 (各 3 例, 10.0%) であった. SOC 別では, 感染症および寄生虫症が最も多く, 次いで, 代謝および栄養障害が多かった.

主な副作用 [3 例以上 (10%以上) 発現] は, 食欲減退 (20 例, 66.7%), 体重減少 (11 例, 36.7%), 頭痛 (6 例, 20.0%), 腹痛, 体位性めまい及び初期不眠症 (各 4 例, 13.3%), 不眠症及び爪咬癖 (各 3 例, 10.0%) であった. 全体で 2 例 (6.7%) に発現した副作用は, 下痢, 悪心, 疲労, 倦怠感, 尿中蛋白陽性及び易刺激性であった.

多くの TEAE は軽度であり，中等度の TEAE は，食欲減退及び頭痛が各 2 例，嘔吐，虫垂炎，靭帯捻挫，創傷，靭帯損傷，体重減少，痙攣，初期不眠症及び睡眠時驚愕が各 1 例であった．

TEAE は，本治験開始後 9 週以内では 30 例中 24 例 (80.0%)，9 週超 17 週以内では 28 例中 20 例 (71.4%)，17 週超 25 週以内では 28 例中 8 例 (28.6%)，25 週超 33 週以内では 26 例中 12 例 (46.2%)，33 週超 41 週以内では 24 例中 10 例 (41.7%)，41 週超 49 週以内では 22 例中 7 例 (31.8%)，49 週超は 22 例中 5 例 (22.7%) に発現した．多くの TEAE は投与 17 週以内に発現し，長期投与に伴う発現率の増加はなかった．

表 2.7.6.6.12-14　TEAE の発現頻度 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 - 基本語	30 mg N=30[a] n (%)	50 mg N=26[a] n (%)	70 mg N=18[a] n (%)	先行試験から継続 N=30 n (%)	全例 N=30 n (%)
全体	19 (63.3)	19 (73.1)	16 (88.9)	18 (60.0)	30 (100.0)
心臓障害	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 頻脈	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
眼障害	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
- 結膜出血	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
胃腸障害	3 (10.0)	7 (26.9)	5 (27.8)	1 (3.3)	13 (43.3)
- 腹痛	1 (3.3)	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (3.3)	5 (16.7)
- 嘔吐	0	3 (11.5)	2 (11.1)	0	5 (16.7)
- 下痢	0	1 (3.8)	3 (16.7)	0	4 (13.3)
- 悪心	2 (6.7)	0	2 (11.1)	0	3 (10.0)
- 上腹部痛	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 急性腹症	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 便秘	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 腸炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 口内炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)	4 (15.4)	1 (5.6)	1 (3.3)	5 (16.7)
- 疲労	0	2 (7.7)	0	0	2 (6.7)
- 倦怠感	0	1 (3.8)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
- 異常感	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 熱感	1 (3.3)	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 腫脹	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	8 (26.7)	10 (38.5)	7 (38.9)	3 (10.0)	22 (73.3)
- 鼻咽頭炎	3 (10.0)	5 (19.2)	5 (27.8)	3 (10.0)	13 (43.3)
- インフルエンザ	1 (3.3)	4 (15.4)	2 (11.1)	0	7 (23.3)
- 胃腸炎	0	2 (7.7)	0	0	2 (6.7)
- 虫垂炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 結膜炎	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- 歯肉炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 帯状疱疹	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- ムンプス	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- 外耳炎	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 爪囲炎	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 副鼻腔炎	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- 上気道感染	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- ウイルス性上気道感染	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- レンサ球菌感染	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)

器官別大分類 - 基本語	30 mg N=30[a] n (%)	50 mg N=26[a] n (%)	70 mg N=18[a] n (%)	先行試験から継続 N=30 n (%)	全例 N=30 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (15.4)	1 (5.6)	0	5 (16.7)
- 靭帯捻挫	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	2 (6.7)
- 節足動物刺傷	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 創傷	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 靭帯損傷	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 処置後便秘	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
臨床検査	2 (6.7)	4 (15.4)	3 (16.7)	9 (30.0)	15 (50.0)
- 体重減少	2 (6.7)	2 (7.7)	2 (11.1)	5 (16.7)	11 (36.7)
- 血中ビリルビン増加	0	1 (3.8)	0	2 (6.7)	2 (6.7)
- リンパ球数減少	0	0	1 (5.6)	1 (3.3)	2 (6.7)
- 好中球数増加	0	0	1 (5.6)	1 (3.3)	2 (6.7)
- 尿中蛋白陽性	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	2 (6.7)
- 血圧上昇	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
- 単球数増加	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 好中球数減少	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
代謝および栄養障害	14 (46.7)	2 (7.7)	3 (16.7)	3 (10.0)	20 (66.7)
- 食欲減退	14 (46.7)	2 (7.7)	3 (16.7)	3 (10.0)	20 (66.7)
神経系障害	4 (13.3)	5 (19.2)	6 (33.3)	2 (6.7)	14 (46.7)
- 頭痛	2 (6.7)	3 (11.5)	3 (16.7)	0	8 (26.7)
- 体位性めまい	0	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (3.3)	4 (13.3)
- 概日リズム睡眠障害	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 痙攣	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- 浮動性めまい	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
- 坐骨神経痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 鎮静	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 振戦	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 無表情	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
精神障害	2 (6.7)	5 (19.2)	3 (16.7)	6 (20.0)	13 (43.3)
- 初期不眠症	0	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (3.3)	4 (13.3)
- 不眠症	1 (3.3)	1 (3.8)	0	1 (3.3)	3 (10.0)
- 爪咬癖	0	0	1 (5.6)	2 (6.7)	3 (10.0)
- 易刺激性	0	1 (3.8)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
- 怒り	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
- 睡眠障害	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- 睡眠時驚愕	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- チック	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 感情不安定	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
腎および尿路障害	1 (3.3)	1 (3.8)	0	0	2 (6.7)
- 頻尿	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- 尿失禁	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3)	1 (3.8)	4 (22.2)	0	6 (20.0)
- アレルギー性鼻炎	0	0	3 (16.7)	0	3 (10.0)
- 喘息	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
- 鼻出血	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 上気道の炎症	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)
- 口腔咽頭痛	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (10.0)	4 (15.4)	4 (22.2)	1 (3.3)	10 (33.3)
- 湿疹	3 (10.0)	3 (11.5)	3 (16.7)	1 (3.3)	8 (26.7)
- 皮膚乾燥	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- そう痒症	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.3)
- 皮膚びらん	0	0	1 (5.6)	0	1 (3.3)

a　当該投与量を少なくとも 1 回投与された症例数.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12-3]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中の死亡例はなかった.

その他の重篤な TEAE の詳細を表 2.7.6.6.12-15 に示す.

重篤な TEAE は，1 例に発現した中等度の虫垂炎のみであった. 本症例は手術後に回復し，治験を継続した. また，治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

表 2.7.6.6.12-15　重篤な TEAE 発現例の詳細 (9PA105)

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]/ 人種/ 体重 (kg)[a]/ 投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 (日)[d]/ 持続期間 (日)[e]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 7/ アジア人/ 20.5/ 371	虫垂炎 (急性虫垂炎)	70	110/ 8	中等度/ 重篤/ 関連なし	変更せず/ あり[f]/ 回復
		食欲減退 (食欲不振)	30	1/ 90	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		食欲減退 (食欲不振)	70	92/ 55	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		疲労 (易疲労感)	50	8/ 83	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		湿疹 (湿疹)	30	24/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	変更せず/ あり/ 回復
		爪囲炎 (ひょう疽)	30	24/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	変更せず/ あり/ 回復
		処置後便秘 (術後便秘)	50	130/ 31	軽度/ 非重篤/ 関連なし	変更せず/ あり/ 回復
		鼻咽頭炎 (感冒)	70	359/ 12	軽度/ 非重篤/ 関連なし	変更せず/ あり/ 回復
[病歴][a] 停留こう丸						
[併用薬・併用療法][e] フシジンレオ軟膏，アルメタ軟膏，アンヒバ坐剤，小児用グリセリン浣腸						
[経過][h] 1 日目　治験薬投与開始. 93 日目　S-877489 カプセル 70 mg/日に増量. 111 日目　約 1 週間前頃より軽度食欲低下があり，また，2～3 日前より便秘がちであった. 夕方より腹痛・37 度台の発熱あり経過観察していたが，腹痛増強し当院救急部受診した. 112 日目　診察諸検査の結果，急性虫垂炎と診断され緊急手術となった. 全身麻酔下虫垂切除術施行後，入院となった. 術後経過良好. 経口水分摂取開始後も経過良好. 113 日目　術後経過良好. 昼食より小児術後食 (重湯) 開始後も経過良好. 母親によると，多弁・多動症状が目立ってきているようであるとのことであった. 手術に伴い，治験薬投与開始 112 日目より治験薬は中止中. 本治験担当医により，治験実施計画書に沿って診察を実施した. 術前より，食欲不振等の副作用症状がみられていたことを考慮し治験薬は						

	50 mg/日に減量し，消化器外科主治医の内服許可もあり翌日より再開予定とした．入院での管理が困難なことと母親も自宅での療養を強く希望し退院となった．
114 日目	S-877489 カプセル 50 mg/日内服再開．
119 日目	自宅療養中は，術後創痛と微熱があったものの消化器症状はなく経過していた． 消化器外科主治医診察により，術後経過良好にて終診となった．
[コメント] 術前の CT 造影検査上，腹部骨盤内右側に石灰化が認められ，糞石による虫垂炎と判断された．本治験薬の作用機序より組織の石灰化をもたらすことは考えにくいため，治験薬と虫垂炎との因果関係はない (担当医師)． 偶発症と考えられ，本治験薬との reasonable possibility はない (治験依頼者)．	

a　先行試験開始時．
b　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1．
c　MedDRA Version 17.1 基本語．
d　発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1．
e　転帰確認日 − 発現日．
f　発現日から 2 日間アセトアミノフェンを直腸内投与，発現日翌日に全身麻酔下虫垂切除術．
g　本治験開始から重篤な有害事象発現までに併用した併用薬及び併用療法．
h　治験薬投与開始日を 1 日としたときの経過日数．

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12-7，Table 12-11，Listing 16.2.7.1j]

(E)　重要な有害事象

(a)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.6.12-16 に示す．

治験薬の投与中止に至った TEAE は，30 例中 4 例 (13.3%) に 4 件 (軽度の食欲減退，軽度の体重減少，中等度の初期不眠症及び中等度の痙攣が各 1 件) 発現した．このうち，食欲減退，体重減少及び初期不眠症は，治験薬との関連ありと判断された．治験薬の投与中止に至った TEAE はいずれも中止後，回復又は軽快した．

表 2.7.6.6.12-16　投与中止に至った TEAE の一覧

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]/ 人種/ 体重 (kg)[a]/ 投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 (日)[d]/ 持続期間 (日)[e]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 6/ アジア人/ 20.7/ 41	食欲減退 (食欲低下)	30	5/ 44	軽度/ 非重篤/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 14/ アジア人/ 66.9/ 252	初期不眠症 (入眠障害)	30	-30/ 288	中等度/ 非重篤/ 関連あり	中止/ あり[f]/ 軽快
[redacted]	男/ 11/ アジア人/ 43.7/ 36	痙攣 (けいれん)	30	36/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	中止/ なし/ 回復

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]/ 人種/ 体重 (kg)[a]/ 投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[d]/ 持続期間 (日)[e]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 12/ アジア人/ 47.4/ 231	体重減少 (体重減少)	50	18/ 312	軽度/ 非重篤/ 関連あり	中止/ なし/ 回復

a　先行試験開始時の年齢及び体重.
b　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 +1.
c　MedDRA Version 17.1 基本語.
d　発現日 − 治験薬投与開始日 +1 (先行試験から継続している事象はマイナス表記).
e　転帰確認日 − 発現日.
f　メコバラミンを頓用で使用.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12-8，Listing 16.2.7.1j]

(b)　治験薬の減量を要した有害事象

治験薬の減量を要した TEAE の一覧を表 2.7.6.6.12-17 に示す.

治験薬の減量を要した TEAE は 30 例中 14 例 (46.7%) に 22 件発現した．体重減少が 5 件，食欲減退が 4 件，頭痛が 2 件，嘔吐，下痢，疲労，倦怠感，鎮静，振戦，初期不眠症，不眠症，睡眠時驚愕，チック及び感情不安定が各 1 件であり，頭痛 1 件，睡眠時驚愕 1 件を除き，治験薬の減量を要した TEAE は全て治験薬との関連ありと判断された.

睡眠時驚愕 1 件を除き，治験薬の減量を要した TEAE は，減量又は投与終了後に回復又は軽快した.

表 2.7.6.6.12-17　治験薬の減量を要した TEAE の一覧

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]/ 人種/ 体重 (kg)[a]/ 投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[d]/ 持続期間 (日)[e]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 13/ アジア人/ 46.0/ 378	下痢 (下痢)	70	15/ 8	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		嘔吐 (嘔吐)	70	15/ 8	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		頭痛 (頭痛)	70	15/ 8	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ あり[f]/ 回復
[redacted]	男/ 9/ アジア人/ 26.5/ 372	不眠症 (不眠の悪化)	30	-35/ 261	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
		食欲減退 (食欲不振)	30	1/ 111	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復

被験者ID	性別/年齢 (歳)[a]/人種/体重 (kg)[a]/投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 (日)[d]/持続期間 (日)[e]	重症度/重篤度/因果関係	治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰
[redacted]	男/7/アジア人/20.5/371	食欲減退 (食欲不振)	30	1/90	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
		疲労 (易疲労感)	50	8/83	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
		食欲減退 (食欲不振)	70	92/55	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
[redacted]	男/6/アジア人/20.4/374	感情不安定 (情緒不安定)	50	18/214	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
		倦怠感 (倦怠感)	50	181/51	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
		鎮静 (過鎮静)	50	181/51	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
[redacted]	男/10/アジア人/24.4/367	振戦 (手先のふるえ)	70	25/10	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
[redacted]	男/7/アジア人/18.3/378	体重減少 (体重減少)	70	-15/399	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
[redacted]	女/13/アジア人/52.6/364	体重減少 (体重減少)	50	-22/399	中等度/非重篤/関連あり	減量/なし/軽快
[redacted]	女/13/アジア人/51.6/378	体重減少 (体重減少)	50	-11/395	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
[redacted]	男/6/アジア人/23.4/371	頭痛 (頭痛の悪化)	50	96/108	軽度/非重篤/関連なし	減量/あり[g]/回復
[redacted]	男/14/アジア人/43.3/231	食欲減退 (食欲減退)	30	4/241	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復
		体重減少 (体重減少)	50	11/220	軽度/非重篤/関連あり	減量/なし/回復

被験者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]/ 人種/ 体重 (kg)[a]/ 投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時用量 (mg)	発現日 (日)[d]/ 持続期間 (日)[e]	重症度/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 13/ アジア人/ 62.6/ 371	体重減少 (体重減少)	70	35/ 343	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 軽快
[redacted]	男/ 9/ アジア人/ 30.0/ 378	睡眠時驚愕 (夜驚症)	50	159/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	減量/ なし/ 未回復
[redacted]	男/ 10/ アジア人/ 50.2/ 364	初期不眠症 (入眠困難)	70	36/ 349	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 8/ アジア人/ 25.9/ 377	チック (チック)	70	321/ 63	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ なし/ 回復

a　先行試験開始時の年齢及び体重.
b　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
c　MedDRA Version 17.1 基本語.
d　発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1 (先行試験から継続している事象はマイナス表記).
e　転帰確認日 − 発現日.
f　ロキソプロフェンナトリウムを発現日から 6 日間投与.
g　アセトアミノフェンを発現 8 日後から頓用で使用.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12-9，Listing 16.2.7.1j]

(F)　臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査のいずれの検査項目の平均値にも大きな変動はなかった．治療期開始後，尿糖では全例が「−」，ウロビリノゲンでは全例が「±」と正常であった．治療期終了時，尿蛋白では 3 例が「±」，2 例が「++」，尿潜血では 1 例が「±」，1 例が「+」であり，これら以外は「−」であった．

血中ビリルビン増加，リンパ球数減少，好中球数増加及び尿中蛋白陽性の各 2 例，単球数増加及び好中球数減少の各 1 例が TEAE とされた．いずれも軽度であり，治験薬の投与継続中又は投与終了後に回復した. 重篤な異常, 治験薬の投与中止又は減量に至った異常はなかった.

(G)　血圧及び脈拍数

最終測定時のベースラインからの変化量の平均値 (範囲) は，収縮期血圧では 3.9 mmHg (−21～40 mmHg)，拡張期血圧では 3.2 mmHg (−11～23 mmHg)，脈拍数では 4.6 回/分 (−30～42 回/分) であった.

1 例 (被験者 ID : [redacted]) に発現した軽度の頻脈及び軽度の血圧上昇が TEAE とされ，いずれも治験薬との関連ありと判断された．血圧上昇は先行試験で発現し，本治験期間中，回復しなかった. 頻脈は投与 14 日目の 50 mg 投与時に発現 (発現時の脈拍 109 回/分) し, 70 mg に増量した後の投与 313 日目に回復した.

(H) 体重及び身長

最終測定時のベースラインからの変化量の平均値 (範囲) は，体重では−0.89 kg (−10.8～4.2 kg)，身長では 3.51 cm (−1.1～9.2 cm) であった.

体重減少 11 例が TEAE とされ，全て治験薬との関連ありと判断された．このうち 5 例は先行試験で発現していた．本治験開始後に発現した体重減少は 6 例で，全て軽度であった．11 例のうち，1 例は治験薬の投与中止に至り，5 例は減量を要し，5 例は中止や減量をせず継続した．また，2 例は投与終了時に，9 例は投与終了又は中止後に，回復又は軽快した.

(I) 心電図

最終測定時のベースラインからの変化量の平均値 (範囲) は，心拍数では 0.0 回/分 (−31～35 回/分)，QTcB では−6.3 msec (−54～45 msec)，QTcF では−5.9 msec (−35～20 msec) であり，治験期間を通して，心電図の異常所見が認められた被験者はなかった.

ベースラインより悪化し，治療期開始後に QTcB が 450 msec を超えた被験者は 1 例 (被験者 ID : [redacted]) のみであった．QT 間隔，QTcF が 450 msec を超えた被験者はなかった．QT 間隔, QTcB 又は QTcF の変化量が 30 msec を超えた被験者は 5 例 (被験者 ID: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]) であり，QT 間隔の変化量が 60 msec を超えた被験者が 2 例 (被験者 ID : [redacted], [redacted]) であったが，QTcB 及び QTcF の変化量が 60 msec を超えた被験者はなかった.

(J) 薬剤に対する依存性

依存性調査 (D-2-A 又は D-2-B) のいくつかの質問に対して 4 段階 (非常に, かなり, 少し, いいえ) の「いいえ」以外を回答した被験者があったものの，独立安全性評価委員会で，これらの調査内容と有害事象や有効性に関する情報等とを合わせて，対象症例の依存性を 1 例ずつ検討した結果，依存形成を疑う被験者はないと判断された．なお，1 例 (被験者 ID : [redacted]) で，頭痛が離脱症状に該当する可能性があると考えられたが，治験継続や被験者の安全性に問題はないと判断された.

以上より，本剤の長期投与時でも依存性を示す明らかな徴候は認められなかった.

2.7.6.6.12.3 結論

TEAE の発現率は 100%と高かったが，その多くは軽度で，ほとんどが回復又は軽快した．治験薬の投与中止に至った又は減量を要した副作用は，S-877489 の既知の副作用であった．さらに，長期投与に伴う発現率の増加や新規有害事象の発現はみられなかったことから，日本人の小児 ADHD 患者に S-877489 30～70 mg を 53 週間投与した時の安全性に大きな問題はないと考

えられた.

ADHD RS-IV，Conners 3，CGI-I，CGI-S，PGA，QCD の各有効性評価項目で，ベースラインからの改善がみられ，ADHD 症状及び重症度，並びに社会機能の改善が長期にわたって持続したと考えられたことから，S-877489 30～70 mg の投与は，小児 ADHD 患者に対し長期間有効であることが示唆された.

以上の安全性及び有効性の評価結果から，日本人の小児 ADHD 患者に対する S-877489 30～70 mg の長期投与時の有用性が期待される.

2.7.6.6.13 国内長期試験 (A3231)

[添付資料 5.3.5.2-03，5.3.5.2-08]

2.7.6.6.13.1 試験方法

表 2.7.6.6.13-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	[redacted]A3231
実施国	日本 (39 施設)
種類	多施設共同，非盲検，非対照，用量調節
目的	小児注意欠如・多動症 (ADHD) 患者を対象に，S-877489 長期投与時の安全性，有効性，及び薬物動態を評価する． 【主要目的】 小児 ADHD 患者における，S-877489 長期投与時の安全性を評価する． 【副次目的】 • 小児 ADHD 患者における S-877489 長期投与時の有効性を評価する． • 小児 ADHD 患者における S-877489 及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を確認する． • 小児 ADHD 患者における S-877489 の製剤切り替え治療期前後の有効性を比較する．また，切り替え後の安全性について確認する．
治験デザイン	本治験は，先行の S-877489 の小児 ADHD 患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3223)(以下，先行試験) の投与を完了し，継続投与を希望した患者 (以下，継続患者) 及び新規登録された小児 ADHD 患者 (以下，新規患者) を対象とし，最長 57 週間の治療期 (4 週間の製剤切り替え治療期を含む) 及び 1 週間の後観察期の 2 期 (計 58 週間) で構成した．同意及びアセント取得後，適格性が確認された被験者を本治験に登録した (Visit 1)．治療期では，30 mg から投与を開始し，その後は，30～70 mg の用量範囲で，増量・減量規定に従って用量調節しながら，1 日 1 回朝に 53 週間経口投与した (Visit 1～17)．ただし，治験実施計画書第 4 版改訂後，Visit 17 時点で，50 mg 又は 70 mg を投与されており，かつ Visit 15 以降で用量の増減をしていない被験者は，切り替え治療期に移行して，下記のとおり製剤の切り替えを行い，さらに 1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した (Visit 17～17-add)． • 50 mg カプセル：20 mg カプセル及び 30 mg カプセルへの切り替え • 70 mg カプセル：20 mg カプセル × 2 及び 30 mg カプセルへの切り替え 治験実施計画書に規定した評価時に，ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV)，Conners 3 (保護者用)，臨床全般改善度 (CGI-I)，臨床全般重症度 (CGI-S)，Parent's global assessment (PGA)，子どもの日常生活チェックリスト (QCD) を用いて有効性を評価した．また，治験実施計画書に規定した評価時に，診察，身長，体重，血圧及び脈拍数の測定，心電図検査，臨床検査，コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 並びに依存性調査票の結果から，有害事象の有無を確認し安全性を評価した．さらに，治験実施計画書に規定した評価時に S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度を確認した．

<table>
<tr><td>選択基準</td><td>
下記の全ての基準を満たす患者を選択した.

[新規患者]
<table>
<tr><th>選択基準</th></tr>
<tr><td>1) 同意取得時に，6 歳以上 18 歳未満の男女外来患者</td></tr>
<tr><td>2) 自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者. なお，6 歳以上 13 歳未満の患者の場合，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．13 歳以上の患者の場合には，本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する.</td></tr>
<tr><td>3) 精神疾患の診断･統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) の診断基準による主診断*が ADHD であり，ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者
• 314.01 混合して存在
• 314.00 不注意優勢に存在
• 314.01 多動・衝動優勢に存在
* 外来の状況で複数の診断が下された時，通院医療を受ける主な要因となる疾患</td></tr>
<tr><td>4) Visit 1 (登録) の CGI-S が中等度の疾患以上*である患者
* 中等度の疾患，やや重度の疾患，重度の疾患，最も重度な疾患</td></tr>
<tr><td>5) 年齢に応じた知能レベルを有する患者</td></tr>
<tr><td>6) カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者</td></tr>
<tr><td>7) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である患者．甲状腺機能異常に対する治療薬を使用し TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である場合は，用量を Visit 1 (登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者.</td></tr>
</table>
[継続患者]
<table>
<tr><th>選択基準</th></tr>
<tr><td>8) S-877489 の小児 ADHD 患者を対象とした国内プラセボ対照試験を完了*した患者
* 先行試験の Visit 7 までの投与及び観察が終了</td></tr>
<tr><td>9) 先行試験から継続して S-877489 の投与を希望している患者</td></tr>
<tr><td>10) 自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者. なお，6 歳以上 13 歳未満の患者の場合，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．13 歳以上の患者の場合には，本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>
下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した.

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

断した患者 *「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」判定基準参考
7) 高度肥満*と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 *「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」判定基準参考
8) QTc (Fridericia 補正) が 430 msec 超の患者
9) 高血圧症*の患者 *「高血圧治療ガイドライン 2014」の小児の高血圧の基準参考
10) 心電図又は臨床検査値異常に対して医学的処置が施行されている患者，あるいは心電図又は臨床検査値異常に対して追加検査又は医学的処置が必要な患者．ただし，一過性又はアレルギー性疾患の異常と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は除く．
11) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者
12) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 • 自殺企図の既往がある患者 • 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 • C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る．
13) Visit 1 (登録) までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者
14) 過去 6 ヵ月以内に，物質使用障害群が疑われた患者* * DSM-5 で規定された物質使用障害 (アルコール/大麻/幻覚薬/吸入剤/オピオイド/鎮静薬，睡眠薬又は抗不安薬/精神刺激薬)
15) 尿中薬物検査で陽性の患者
16) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者，あるいは授乳中の女性患者，並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者
17) Visit 1 (登録) までの 30 日間に他の治験薬が投与された患者
18) Visit 1 (登録) から Visit 18 までの間に海外への渡航を予定している患者
19) 過去に S-877489，lisdexamfetamine dimesylate，又はアンフェタミンが投与された患者
20) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加により不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者，治験薬の有効性又は安全性の評価が不適当な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者

[継続患者]

除外基準
21) 重篤な*肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の疾患を Visit 1 時点で有している患者 *「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号) のグレード 3 参考
22) 体重が 15 kg 未満の患者，又は高度やせ*と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 *「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」判定基準参考
23) 高度肥満*と治験責任 (分担) 医師が判断した患者 *「児童・生徒の健康診断マニュアル (改訂版)」判定基準参考
24) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 • 自殺企図の既往がある患者

	• 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 • C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1 から 5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る．
	25) 先行試験の Visit 7 終了後から本治験の Visit 1 までに併用禁止薬を使用した患者
	26) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者，あるいは授乳中の女性患者，並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者
	27) Visit 1 から Visit 18 までの間に海外への渡航を予定している患者
	28) その他，治験完遂が困難な患者，治験参加により不利益を被る可能性がある患者，又は治験期間中の安全性確保が困難な患者，治験薬の有効性又は安全性の評価が不適当な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者
目標症例数	目標症例数：170 例 ただし，1 年間投与例が国内継続長期試験 (A3222) の完了例と合わせて 100 例を確保できると判断した時点で本治験の登録を終了した．
治験薬	S-877489 20，30，50 及び 70 mg カプセル
投与方法	Visit 1～17 では，S-877489 を 1 日 1 回，朝に 1 カプセル (30，50 又は 70 mg カプセル) を経口投与した．Visit 17 時点で，50 又は 70 mg を投与されており，かつ Visit 15 及び Visit 16 と同じ用量であった (Visit 16 及び Visit 17 で用量の増減をしていない) 被験者は，切り替え治療期に移行して，以下のカプセル数を 1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した (Visit 17～17-add). 【切り替え治療期におけるカプセル数】 • 50 mg：2 カプセル (20 mg カプセル及び 30 mg カプセル) • 70 mg：3 カプセル (20 mg カプセル × 2 及び 30 mg カプセル) S-877489 の用量は，30 mg から開始し，30～70 mg の用量範囲で，以下に示す増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量した．ただし，切り替え治療期での投与量の増減は不可とした． [増量・減量規定] • 臨床全般改善度 (CGI-I) が軽度改善以下*であり，被験者の安全性について特に問題がなく，増量可能と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，現在の投与量から 20 mg 増量する． • CGI-I が中等度改善以上**であり，被験者の安全性について特に問題がなく，増量可能と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，現在の投与量から 20 mg 増量することも可とする． • 血圧又は脈拍数が以下の基準に該当した場合は，その時点の投与量から 20 mg 減量する． －血圧が高血圧の基準に該当する場合 －脈拍数が 15 歳未満では 160 回/分以上，15 歳以上では 110 回/分以上の場合 • 30 mg 投与時に，被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，投与を中止する． • 50～70 mg 投与時に，被験者の安全性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，現在の投与量から 20 mg 減量する．ただし，30 mg 未満には減量しない． • 切り替え治療期における投与量の増減は不可とする． * 軽度改善，不変，やや悪化，悪化又は重篤に悪化

	** 著明改善又は中等度改善
投与期間	53 週間又は 57 週間* * 切り替え治療期 4 週間を含む
評価項目	【有効性評価項目】 • ADHD RS-IV • Conners 3 • CGI-I • CGI-S • PGA • QCD 【安全性評価項目】 • 有害事象・副作用の有無及び発現頻度 • 臨床検査値 • 体重，身長 • 血圧・脈拍数 • 心電図 • 依存性調査 (治療期用 D-2-A，後観察期用 D-2-B) 【薬物動態評価項目】 • S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度
解析方法	有効性 解析対象集団は modified intention-to-treat (m-ITT) とした. (1) ADHD RS-IV m-ITT に対して, ADHD RS-IV 合計スコア及びサブスケールスコアの観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を，評価時点ごとに，m-ITT 全例，継続患者の先行試験での各投与群及び新規患者別に算出した．また，観測値及びベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間を算出した．これらは各評価時点で観測された全ての値を対象とした. 各被験者の最終評価時 (中止時含む) についても同様に解析した．また，m-ITT に対して，性別 (男性，女性) 及び年齢区分別 (13 歳未満，13 歳以上) でも同様に解析した．さらに，m-ITT に対して，ADHD RS-IV 合計スコアの観測値及びベースラインからの変化量の推移図を作成した. 切り替え治療期に移行した被験者を対象として, Visit 17 と Visit 17-add 間の ADHD RS-IV 合計スコア及びサブスケールスコアに対する差, 及び差の 95%信頼区間を求めた．また，切り替え治療期に移行した各被験者に対して，ADHD RS-IV 合計スコアの推移図を作成した. (2) Conners 3 Conners 3 の各サブスケールのスコアの観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を，評価時点ごとに，m-ITT 全例に対して算出した．また，観測値及びベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間を算出した．これらは各評価時点で観測された全ての値を対象とした．各被験者の最終評価時 (中止時含む) についても同様に解析した. 切り替え治療期に移行した被験者を対象として, Visit 17 と Visit 17-add 間の Conners 3 のサブスケールのスコアに対する差，及び差の 95%信頼区間を求めた. (3) CGI-I CGI-I 改善率は,「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の m-ITT に占める割合と定義した. 評価時点ごとに，m-ITT に対して，各カテゴリの例数及び割合を算出した．また，評価時点ごとに，改善例数と改善率，及び改善率の 95%信頼区間を求めた．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．各被験者の最終評価時 (中止時含む) についても同様に解析した.

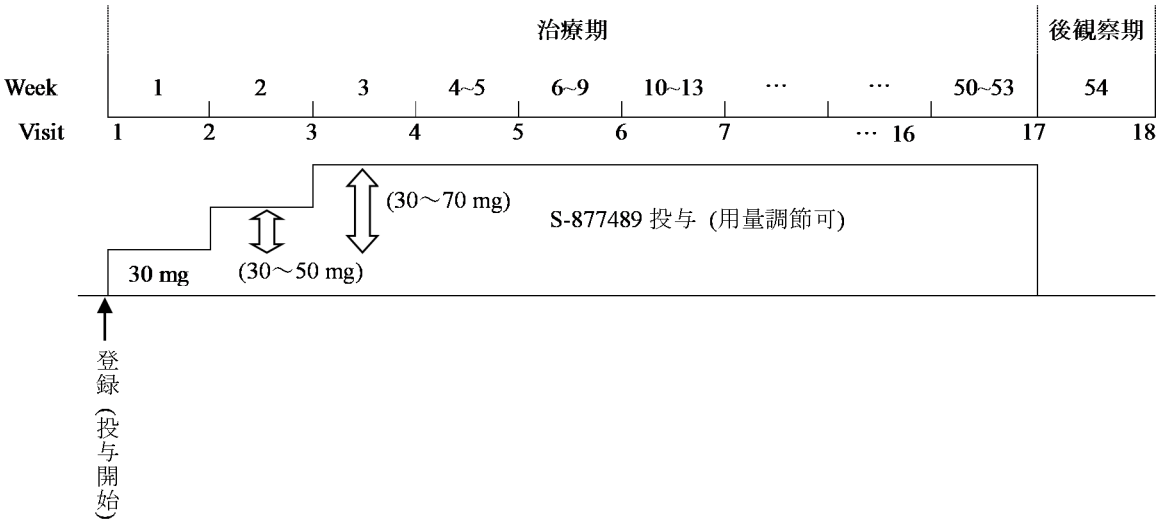
	切り替え治療期に移行した被験者を対象として，Visit 17 と Visit 17-add における改善の有無について推移の構成率を求めた. また, Visit 17 と Visit 17-add で改善の有無に変化がなかった症例の割合 (一致率)，及びその 95%信頼区間を算出した. (4) CGI-S m-ITT に対して，評価時点ごとに，各カテゴリの例数及び割合を算出した. 同様に，最終評価時 (中止時含む) の各カテゴリの例数及び割合を算出した．さらに，ベースラインと最終評価時 (中止時含む) のシフトテーブルを示した. (5) PGA PGA 改善率は,「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の m-ITT に占める割合と定義した. m-ITT に対して，評価時点ごとに，各カテゴリの例数及び割合を算出した. また，評価時点ごとに，改善例数と改善率，及び改善率の 95%信頼区間を求めた．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．各被験者の最終評価時 (中止時含む) についても同様に解析した. 切り替え治療期に移行した被験者を対象として，Visit 17 と Visit 17-add における改善の有無について推移の構成率を求めた. また, Visit 17 と Visit 17-add で改善の有無に変化がなかった症例の割合 (一致率)，及びその 95%信頼区間を算出した. (6) QCD QCD 合計スコアの観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を，評価時点ごとに，m-ITT に対してサブカテゴリ別に算出した．また，観測値及びベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間を算出した．これらは各評価時点で観測された全ての値を対象とした. 各被験者の最終評価時 (中止時含む) についても同様に解析した. 切り替え治療期に移行した被験者を対象として，Visit 17 と Visit 17-add 間の QCD 合計スコアの差，及び差の 95%信頼区間を求めた. 安全性 (1) 有害事象 有害事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 17.1 による器官別大分類 (SOC) と基本語 (PT) で分類した. 治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を，治験薬投与下の有害事象 (TEAE) とし，症例報告書で報告される有害事象のうち，TEAE を安全性の解析に用いた．先行試験で発現した有害事象で，本治験の初回投与以降にも継続している有害事象も TEAE に含めた. TEAE の発現例数，発現率及びその 95%信頼区間を，安全性解析対象集団全例，発現時用量，及び継続患者の先行試験での投与群別に要約した．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．TEAE の要約と同様に，死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，高度の TEAE，投与中止に至った TEAE，及び治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE (副作用) の発現例数及び発現率について，同様に要約した．報告された TEAE の件数も合わせて示した. SOC と PT による TEAE 又は副作用の要約について，発現例数と発現率を，安全性解析対象集団全例，発現時用量，及び継続患者の先行試験での投与群別に示した．さらに，重症度，転帰，治験薬の処置，及び発現時期別に要約した. 安全性解析対象集団全例に対して，食欲不振の各程度 (0～10 の 11 点尺度) の例数及びその割合を，評価時点ごとに，新規患者及び継続患者別に算出した．また，布団に入ってから眠るまでの平均時間について，各段階 (5 段階) の例数及びその割合を，評価時点ごとに，新規患者及び継続患者別に算出し

	た． 製剤切り替え例に対して，Visit 17 の切り替え以降に発現した TEAE 及び副作用に関して，安全性解析対象集団全例及び発現時用量 (50 mg，70 mg 及び切り替え治療期での全ての用量) 別に，SOC 及び PT による集計を行った．発現した全ての有害事象を一覧表に示した． (2) 臨床検査値，身長，体重，血圧，脈拍数，及び心電図 安全性解析対象集団に対して，登録後に予定された測定時点の観測値とベースラインからの変化量について，臨床検査値，身長，体重，血圧，脈拍数，及び心電図所見の要約統計量を求めた．ベースラインは本治験の開始時 (Visit 1 時点) の観測値とした．心電図では QTc は，QTcB 及び QTcF を用いた．心電図，血圧，及び脈拍数のベースラインは Visit 1 時点の複数回の測定値の平均値を用いた． (3) 依存性調査 安全性解析対象集団に対して，依存性調査票 [D-2-A (治療期の各評価時点) 及び D-2-B (後観察期)] の各項目におけるカテゴリ別の例数及び割合を算出した．D-2-A では，最終評価時 (中止時含む) でも同様に解析した． 薬物動態 S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度データを直近の投与からの経過時間に対してグラフ化し，薬物動態を確認した． また，切り替え治療期に移行した被験者での，製剤切り替え前後 (Visit 17 及び Visit 17-add) における服薬 1 時間後の S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度を確認した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

治験デザインを図 2.7.6.6.13-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.13-2 に示す．

図 2.7.6.6.13-1　治験デザイン

【切り替え治療期に移行しない場合】



【切り替え治療期に移行する場合】

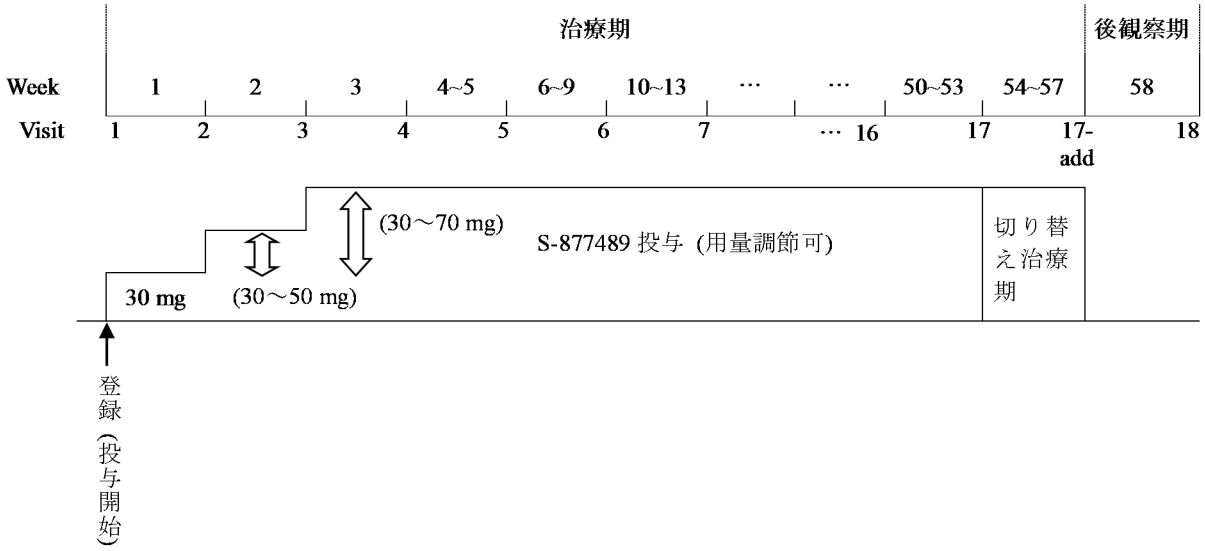


表 2.7.6.6.13-2　実施スケジュール

＜新規患者の実施スケジュール＞

	治療期																		後観察期
Visit	1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	中	18
Week	0		1	2	3	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53	止[g]	54
同意/アセント取得	X[b]																			
被験者背景・病歴確認		X																		
診察		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長		X																X	X	
体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血圧・脈拍数		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X[d]	X	
心電図		X						X			X[d]			X				X[d]	X	
臨床検査	X[c]							X			X			X				X	X	
甲状腺機能検査	X[c]																			
尿中薬物検査		X																		
妊娠検査[e]		X	X[f]																	
有害事象，併用治療		X																		X
適格性確認・登録		X																		
治験薬処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ADHD RS-IV		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Conners 3		X						X			X			X				X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PGA			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
QCD		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
依存性調査票 D-2-A						X		X			X			X				X	X	
依存性調査票 D-2-B																				X
血漿中薬物濃度測定								X			X			X				X	X	

a　Visit 1 ではベースライン評価，Visit 2 以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.

b　登録の 28 日前から登録までの間に実施.

c　同意取得後，登録の 28 日前から登録までの間に実施し，検査結果を確認した後に登録.

d 可能な限り午前中に実施.
e 初潮後の女性患者のみ実施.
f 適宜実施.
g 可能な限り治療期中止時の評価を実施し，後観察期に移行.

＜継続患者の実施スケジュール＞

	治療期																	後観察期
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	中	18
Week	0	1	2	3	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53	止[g]	54
同意/アセント取得	X[b]																		
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X																X	X	
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X[d]	X	
心電図	X						X			X[d]			X				X[d]	X	
臨床検査	X[c]						X			X			X				X	X	
妊娠検査[e]	X	X[f]																	
有害事象，併用治療	X																		X
適格性確認・登録	X																		
治験薬処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ADHD RS-IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Conners 3	X						X			X			X				X	X	
CGI-I		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PGA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
QCD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
依存性調査票 D-2-A					X		X			X			X				X	X	
依存性調査票 D-2-B																			X
血漿中薬物濃度測定							X			X			X				X	X	

a Visit 1 ではベースライン評価，Visit 2 以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.
b 先行試験の Visit 7 まで，かつ本治験登録の 28 日前から登録までの間に実施.
c 先行試験の Visit 6 時点の値を使用することも可.
d 可能な限り午前中に実施.
e 初潮後の女性患者のみ実施.
f 適宜実施.
g 可能な限り治療期中止時の評価を実施し，後観察期に移行.

＜Visit 17 以降の切り替え治療期に移行する患者の実施スケジュール*＞

	治療期				後観察期
Visit	Visit 17 まで	17	17-add	中止 [c]	18
Week		53	57		58
同意/アセント取得	X				
診察		X	X	X	X
身長		X	X	X	
体重		X	X	X	
C-SSRS[a]		X	X	X	
血圧・脈拍数		X[d]	X[d]	X[d]	
心電図		X[d]	X[d]	X[d]	
臨床検査		X[g]	X	X	
妊娠検査 [b]	X[e]				
有害事象，併用治療		X	X	X	X
適格性確認・登録					
治験薬処方		X[f]			
ADHD RS-IV		X	X	X	
Conners 3		X	X	X	
CGI-I		X	X	X	
CGI-S		X	X	X	
PGA		X	X	X	
QCD		X	X	X	
依存性調査票 D-2-A		X	X	X	
依存性調査票 D-2-B					X
血漿中薬物濃度測定		X[h]	X[i]	X[i]	

a　前回の評価以来の C-SSRS を使用.
b　初潮後の女性患者のみ実施.
c　可能な限り治療期中止時の評価を実施し，後観察期に移行.
d　可能な限り午前中に実施.
e　適宜実施.
f　製剤を切り替えて Visit 16 と同じ用量を処方.
g　可能な限り実施.
h　可能な限り実施．実施時間は可能であれば製剤切り替え前の治験薬を朝に服薬した 1 時間後とした.
i　Visit 17 で服薬した 1 時間後での採血を実施した場合，可能な限り製剤切り替え後の治験薬を，朝に服薬した 1 時間後に実施．なお，服薬 1 時間後に実施できない場合でも，実施は必須とした.
* 治験実施計画書第 4 版の改訂以降に，切り替え治療期に参加可能となる患者が対象.
ADHD RS-IV = 注意欠如・多動症評価スケール，CGI-I = 臨床全般改善度，CGI-S = 臨床全般重症度，C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，PGA = parent's global assessment，QCD = 子どもの日常生活チェックリスト.

2.7.6.6.13.2 試験成績

(1)　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.13-3 に示す.

本治験に登録された被験者 (登録例) は，継続患者 69 例及び新規患者 63 例の計 132 例であり，全例が治験薬を投与された.

登録例 132 例のうち，104 例 (78.8%) が完了例，28 例 (21.2%) が中止例であった．中止理由の内訳は，有害事象が 12 例，被験者又は代諾者による治験中止の申し入れが 7 例，効果不十分が 4 例，その他が 5 例であった．中止例のうち，継続患者は 16 例，新規患者は 12 例であり，

継続患者と新規患者の間で中止理由の内訳は同様であった.

表 2.7.6.6.13-3　患者の内訳

	Continuing Patients (Dose of A3223[a])				New Patients[b]	All Patients
	S-877489 30 mg N=18 n (%)	S-877489 50 mg N=16 n (%)	S-877489 70 mg N=16 n (%)	Placebo N=19 n (%)	N=63 n (%)	N=132 n (%)
Completed	12 (66.7)	14 (87.5)	14 (87.5)	13 (68.4)	51 (81.0)	104 (78.8)
Withdrawn	6 (33.3)	2 (12.5)	2 (12.5)	6 (31.6)	12 (19.0)	28 (21.2)
Reason for withdrawal						
Ineligible	0	0	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject or representative	2 (11.1)	0	0	1 (5.3)	4 (6.3)	7 (5.3)
Adverse event	3 (16.7)	0	2 (12.5)	2 (10.5)	5 (7.9)	12 (9.1)
Lack of efficacy	0	1 (6.3)	0	1 (5.3)	2 (3.2)	4 (3.0)
Other	1 (5.6)	1 (6.3)	0	2 (10.5)	1 (1.6)	5 (3.8)

a　A previous study for pediatric ADHD patients (A3223).
b　Newly enrolled pediatric ADHD patient for this study.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 10-1]

(2)　解析対象集団

(A)　有効性の解析対象集団

治験実施計画書の規定どおり，m-ITT を有効性の解析対象集団とした．m-ITT は，全ての被験者から，重大な GCP 不遵守例，未投与例及び未観測例を除いた集団とした.

m-ITT は，登録例 132 例全例であり，除外された症例はなかった.

(B)　安全性解析対象集団

治験薬が投与された 132 例全例を安全性解析対象集団とした.

(C)　薬物動態濃度集団

薬物動態濃度集団は 131 例であった.

(3)　患者背景因子

m-ITT 132 例の患者背景を表 2.7.6.6.13-4 に示す.

性別は，女性 (15.9%) より男性 (84.1%) の割合が高く，男性の割合は，継続患者の先行試験での各投与群 (81.3%～87.5%) と新規患者 (84.1%) で同程度であった.

年齢の平均値 (範囲) は，10.5 歳 (6～17 歳) であった．13 歳以上 (27.3%) より 13 歳未満 (72.7%) の割合が高かったが，13 歳未満の割合は，新規患者 (65.1%) と比較して継続患者 (75.0%～84.2%) でより高かった.

ADHD の病型は，被験者全体では，混合型 (58.3%) が不注意優勢型 (38.6%) より割合が高かったが，継続患者の先行試験での 30 mg 群及び新規患者では，混合型と不注意優勢型がほぼ

同程度 (30 mg 群：50.0%対 50.0%，新規患者：50.8%対 46.0%) であった．多動性-衝動性優勢型は,継続患者の先行試験でのプラセボ群の2例及び新規患者の2例の計4例 (被験者全体の3.0%) のみであった．

ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインの平均値 (範囲) は 34.7 (16～54) であった．スコア 40 以上 (26.5%) より 40 未満 (73.5%) の割合が高く，40 未満の割合は，継続患者 (56.3%～68.8%) と比較して新規患者 (84.1%) でより高かった．

表 2.7.6.6.13-4 患者背景因子 (m-ITT)

		Dose of A3223[a]				New Patients[b]	All Patients
		S-877489 30 mg N=18 n (%)	S-877489 50 mg N=16 n (%)	S-877489 70 mg N=16 n (%)	Placebo N=19 n (%)	N=63 n (%)	N=132 n (%)
Sex	Male	15 (83.3)	13 (81.3)	14 (87.5)	16 (84.2)	53 (84.1)	111 (84.1)
	Female	3 (16.7)	3 (18.8)	2 (12.5)	3 (15.8)	10 (15.9)	21 (15.9)
Age (years)	<13	14 (77.8)	13 (81.3)	12 (75.0)	16 (84.2)	41 (65.1)	96 (72.7)
	>=13	4 (22.2)	3 (18.8)	4 (25.0)	3 (15.8)	22 (34.9)	36 (27.3)
	n	18	16	16	19	63	132
	Mean	10.1	9.7	9.9	9.9	11.1	10.5
	SD	3.2	2.4	2.8	2.7	3.0	2.9
	Min	6	6	6	6	6	6
	Median	9.5	9.5	9.0	10.0	11.0	10.0
	Max	17	14	15	15	17	17
Height (cm)	n	18	16	16	19	63	132
	Mean	139.57	133.78	138.03	138.24	144.82	141.00
	SD	17.83	13.30	15.07	15.47	17.64	16.84
	Min	111.1	108.2	114.6	118.0	114.9	108.2
	Median	137.75	133.40	136.60	132.80	146.50	138.85
	Max	174.0	158.2	169.5	168.8	176.0	176.0
Weight (kg)	>=15 to <25	4 (22.2)	4 (25.0)	3 (18.8)	5 (26.3)	12 (19.0)	28 (21.2)
	>=25 to <35	3 (16.7)	8 (50.0)	8 (50.0)	7 (36.8)	13 (20.6)	39 (29.5)
	>=35 to <45	6 (33.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (10.5)	16 (25.4)	27 (20.5)
	>=45 to <55	3 (16.7)	2 (12.5)	4 (25.0)	4 (21.1)	8 (12.7)	21 (15.9)
	>=55 to <65	1 (5.6)	0	0	1 (5.3)	10 (15.9)	12 (9.1)
	>=65	1 (5.6)	0	0	0	4 (6.3)	5 (3.8)
	n	18	16	16	19	63	132
	Mean	39.04	31.86	34.34	34.86	41.07	37.96
	SD	16.21	9.45	10.86	12.26	15.40	14.25
	Min	18.2	19.6	19.4	20.8	19.9	18.2
	Median	39.90	29.60	31.90	30.60	39.60	34.85
	Max	83.6	52.1	53.0	60.0	81.4	83.6
Race	Asian	18 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	19 (100.0)	63 (100.0)	132 (100.0)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	18 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	19 (100.0)	63 (100.0)	132 (100.0)
ADHD subtype	Combined subtype	9 (50.0)	12 (75.0)	10 (62.5)	14 (73.7)	32 (50.8)	77 (58.3)
	Predominately inattentive	9 (50.0)	4 (25.0)	6 (37.5)	3 (15.8)	29 (46.0)	51 (38.6)
	Predominately hyperactive-impulsive	0	0	0	2 (10.5)	2 (3.2)	4 (3.0)
Previous disease	Yes	1 (5.6)	4 (25.0)	1 (6.3)	8 (42.1)	21 (33.3)	35 (26.5)
	No	17 (94.4)	12 (75.0)	15 (93.8)	11 (57.9)	42 (66.7)	97 (73.5)

		Dose of A3223[a]				New Patients[b]	All Patients
		S-877489 30 mg N=18 n (%)	S-877489 50 mg N=16 n (%)	S-877489 70 mg N=16 n (%)	Placebo N=19 n (%)	N=63 n (%)	N=132 n (%)
Concurrent disease	Yes	14 (77.8)	12 (75.0)	13 (81.3)	14 (73.7)	48 (76.2)	101 (76.5)
	No	4 (22.2)	4 (25.0)	3 (18.8)	5 (26.3)	15 (23.8)	31 (23.5)
Prior drug	Yes	6 (33.3)	5 (31.3)	5 (31.3)	6 (31.6)	28 (44.4)	50 (37.9)
	No	12 (66.7)	11 (68.8)	11 (68.8)	13 (68.4)	35 (55.6)	82 (62.1)
Prior therapy	Yes	4 (22.2)	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (15.8)	10 (15.9)	23 (17.4)
	No	14 (77.8)	13 (81.3)	13 (81.3)	16 (84.2)	53 (84.1)	109 (82.6)
Concomitant drug (A3231)	Yes	16 (88.9)	14 (87.5)	13 (81.3)	18 (94.7)	58 (92.1)	119 (90.2)
	No	2 (11.1)	2 (12.5)	3 (18.8)	1 (5.3)	5 (7.9)	13 (9.8)
Concomitant therapy (A3231)	Yes	5 (27.8)	3 (18.8)	4 (25.0)	6 (31.6)	17 (27.0)	35 (26.5)
	No	13 (72.2)	13 (81.3)	12 (75.0)	13 (68.4)	46 (73.0)	97 (73.5)
ADHD RS-IV total score	<40	12 (66.7)	11 (68.8)	9 (56.3)	12 (63.2)	53 (84.1)	97 (73.5)
	>=40	6 (33.3)	5 (31.3)	7 (43.8)	7 (36.8)	10 (15.9)	35 (26.5)
	n	18	16	16	19	63	132
	Mean	37.7	36.9	38.5	37.9	31.3	34.7
	SD	6.8	6.3	7.8	7.4	8.0	8.1
	Min	30	28	28	28	16	16
	Median	36.5	35.5	35.5	36.0	30.0	34.0
	Max	53	48	54	50	54	54

a A previous study for pediatric ADHD patients (A3223).
b Newly enrolled pediatric ADHD patients for this study.
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 5.3.5.2-08 Table 11-1]

(4) 有効性

(A) ADHD RS-IV

(a) ADHD RS-IV 合計スコア

m-ITT における被験者全体での評価時点ごとの ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.13-5 に，ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.6.13-2 に示す．

被験者全体での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は，Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回っていたことから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．被験者全体での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は，最終評価時では−17.93 [−19.75，−16.11] であった．

また，被験者全体の場合と同様に，継続患者の先行試験での各投与群及び新規患者のいずれの場合も，ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は，Week 1 から Week 53 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回った．

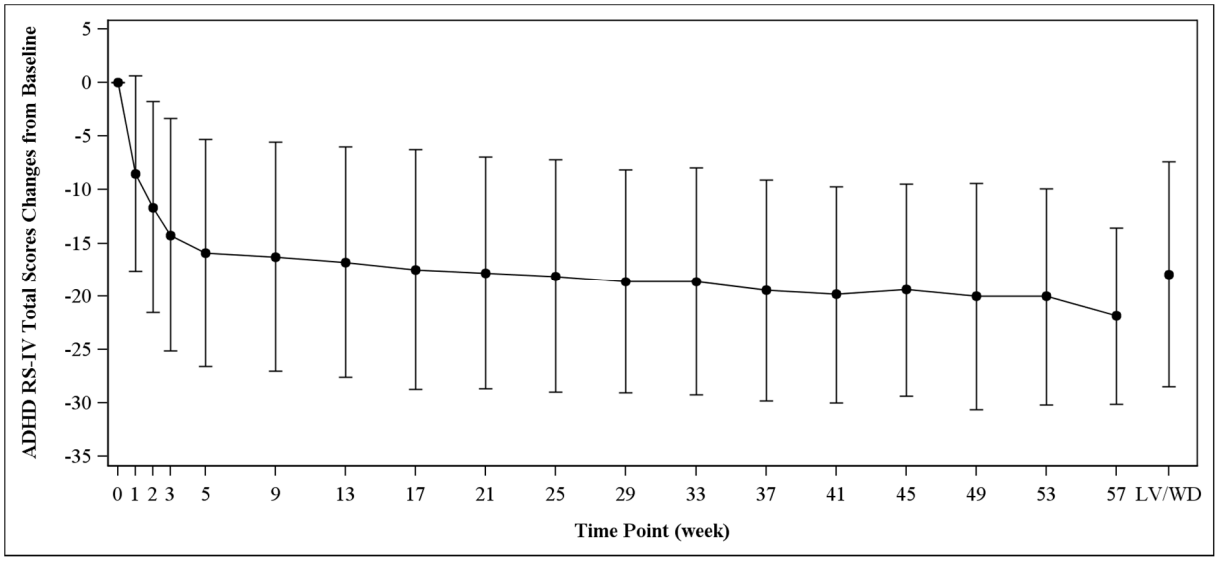
表 2.7.6.6.13-5　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

ADHD RS-IV	Time Point (Week)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline 95% Confidence Interval[a]
Total Score	Baseline	132	31.26 (9.67)	-	-
	1	132	22.76 (10.45)	-8.50 (9.13)	(-10.07, -6.93)
	2	131	19.63 (10.27)	-11.66 (9.87)	(-13.36, -9.95)
	3	129	17.17 (10.79)	-14.26 (10.89)	(-16.15, -12.36)
	5	126	15.40 (10.22)	-15.94 (10.65)	(-17.81, -14.06)
	9	123	15.10 (10.07)	-16.29 (10.76)	(-18.21, -14.37)
	13	121	14.48 (10.00)	-16.79 (10.82)	(-18.74, -14.85)
	17	118	13.76 (9.79)	-17.49 (11.26)	(-19.54, -15.44)
	21	114	13.64 (10.23)	-17.80 (10.85)	(-19.81, -15.78)
	25	113	13.45 (10.06)	-18.11 (10.89)	(-20.14, -16.08)
	29	113	12.80 (9.92)	-18.60 (10.44)	(-20.55, -16.66)
	33	112	12.86 (10.20)	-18.60 (10.66)	(-20.59, -16.60)
	37	107	12.40 (10.05)	-19.47 (10.35)	(-21.45, -17.48)
	41	106	12.07 (9.32)	-19.84 (10.14)	(-21.79, -17.89)
	45	106	12.25 (9.46)	-19.41 (9.94)	(-21.32, -17.49)
	49	106	11.86 (9.96)	-20.01 (10.62)	(-22.06, -17.96)
	53	104	11.76 (9.36)	-20.05 (10.15)	(-22.02, -18.07)
	57	14	12.36 (9.25)	-21.86 (8.26)	(-26.63, -17.09)
	Last observation	132	13.33 (9.75)	-17.93 (10.56)	(-19.75, -16.11)

a　Confidence intervals are based on t-distribution.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-3]

図 2.7.6.6.13-2　ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (m-ITT)



Note: The data of Week 57 is collected for only the patients who shift to the switching formulation period.
Note: LV/WD means the last time point (including visit of discontinuation).
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV.　[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-2]

製剤の切り替え治療期に移行した患者での Visit 14 (Week 41) 以降の評価時点ごとの ADHD RS-IV 合計スコアを表 2.7.6.6.13-6 に示した．また，患者ごとの ADHD RS-IV 合計スコアの推

移を図 2.7.6.6.13-3 に示した.

Visit 14 (Week 41) 以降の ADHD RS-IV 合計スコアの平均値に大きな差はなく，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間の ADHD RS-IV 合計スコアの差 (平均値) は，50 mg で −1.00，70 mg で 0.25，全体で−0.64 であり，それらの 95%信頼区間はいずれも 0 を含んでいた.

また，個々の被験者の ADHD RS-IV 合計スコアの推移でも，被験者によってバラツキはみられるものの，Visit 14 (Week 41)～Visit 17 (Week 53) と Visit 17 (Week 53)～Visit 17-add (Week 57) の間で推移に大きな差はみられなかった.

表 2.7.6.6.13-6　製剤の切り替え治療期に移行した患者での Visit 14 (Week 41) 以降の評価時点ごとの ADHD RS-IV 合計スコア (m-ITT)

		Switching Formulation Patients [a]		
Time Point	Statistic	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	Total
		N=10	N=4	N=14
Visit 14 (Week 41)	N	10	4	14
	Mean	12.90	8.50	11.64
	SD	10.19	6.35	9.25
Visit 15 (Week 45)	N	10	4	14
	Mean	13.70	8.50	12.21
	SD	9.63	5.51	8.78
Visit 16 (Week 49)	N	10	4	14
	Mean	12.80	8.50	11.57
	SD	10.08	6.24	9.13
Visit 17 (Week 53)	N	10	4	14
	Mean	13.40	7.50	11.71
	SD	10.21	5.69	9.34
Visit 17-add (Week 57)	N	10	4	14
	Mean	14.40	7.25	12.36
	SD	9.75	6.08	9.25
	Mean of difference (Visit 17 - Visit 17-add)	-1.00	0.25	-0.64
	- 95% Confidence interval [b]	(-2.69, 0.69)	(-0.55, 1.05)	(-1.83, 0.55)

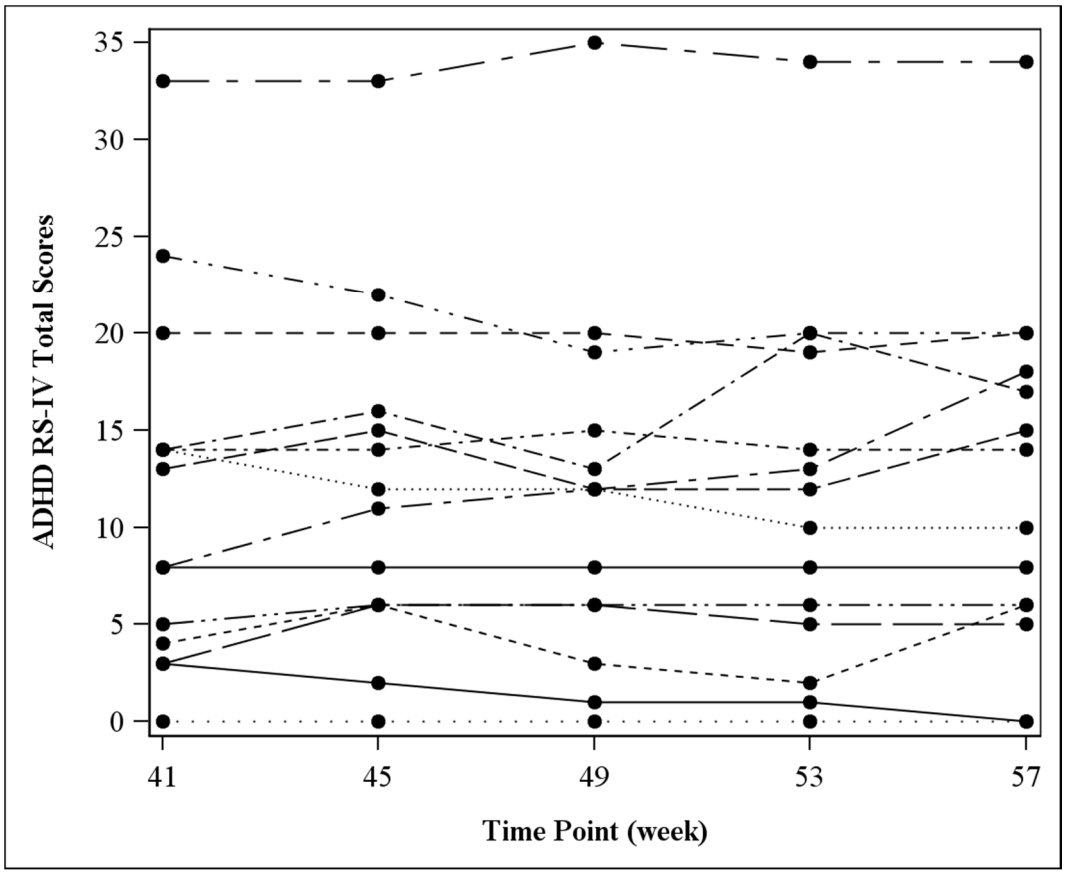
a　The patients who shift to the switching formulation period.

b　Confidence intervals are calculated for the difference (Visit 17 − Visit 17-add). They are based on t-distribution.

Note: 'S-877489 50 mg (70 mg)' means the dose in the switching formulation period.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-4]

図 2.7.6.6.13-3　製剤の切り替え治療期に移行した患者ごとの ADHD RS-IV 合計スコアの推移 (m-ITT)



Note: The data of the patients who shift to the switching formulation period is used for this plot.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-3]

(b)　ADHD RS-IV サブスケールスコア

m-ITT における被験者全体での評価時点ごとの ADHD RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.13-7 に示す.

被験者全体での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間はいずれも，Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回っていたことから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．被験者全体での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は，最終評価時では −10.33 [−11.46, −9.20] 及び−7.60 [−8.61, −6.59] であった.

また，被験者全体の場合と同様に，継続患者の先行試験での各投与群及び新規患者のいずれの場合も，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は，Week 1 から Week 53 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回った.

表 2.7.6.6.13-7 ADHD RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

			Observed Value	Change from Baseline	
ADHD RS-IV	Time Point (Week)	n	Mean (Standard Deviation)	Mean (Standard Deviation)	95% Confidence Interval[a]
Inattention	Baseline	132	19.42 (4.80)	-	-
Score	1	132	14.38 (6.01)	-5.04 (5.35)	(-5.96, -4.12)
	2	131	12.65 (6.15)	-6.78 (5.60)	(-7.75, -5.81)
	3	129	11.11 (6.73)	-8.37 (6.61)	(-9.52, -7.22)
	5	126	10.05 (6.50)	-9.46 (6.58)	(-10.62, -8.30)
	9	123	9.98 (6.29)	-9.50 (6.75)	(-10.70, -8.29)
	13	121	9.61 (6.33)	-9.88 (6.63)	(-11.07, -8.68)
	17	118	9.31 (6.01)	-10.12 (6.65)	(-11.33, -8.91)
	21	114	9.11 (6.14)	-10.39 (6.53)	(-11.60, -9.17)
	25	113	9.15 (6.17)	-10.42 (6.61)	(-11.65, -9.18)
	29	113	8.70 (6.16)	-10.81 (6.55)	(-12.04, -9.59)
	33	112	8.68 (6.09)	-10.82 (6.63)	(-12.06, -9.58)
	37	107	8.32 (6.03)	-11.37 (6.40)	(-12.60, -10.15)
	41	106	8.07 (5.66)	-11.56 (6.37)	(-12.78, -10.33)
	45	106	8.30 (5.88)	-11.25 (6.37)	(-12.47, -10.02)
	49	106	8.08 (5.91)	-11.50 (6.55)	(-12.76, -10.24)
	53	104	7.94 (5.63)	-11.57 (6.48)	(-12.83, -10.31)
	57	14	8.29 (5.25)	-12.86 (6.22)	(-16.45, -9.26)
	Last observation	132	9.08 (5.88)	-10.33 (6.56)	(-11.46, -9.20)
Hyperactivity-	Baseline	132	11.84 (6.81)	-	-
impulsivity	1	132	8.38 (5.89)	-3.46 (4.60)	(-4.25, -2.67)
Score	2	131	6.98 (5.50)	-4.88 (5.32)	(-5.80, -3.96)
	3	129	6.06 (5.41)	-5.88 (5.50)	(-6.84, -4.93)
	5	126	5.36 (5.09)	-6.48 (5.56)	(-7.46, -5.50)
	9	123	5.11 (4.97)	-6.80 (5.47)	(-7.77, -5.82)
	13	121	4.87 (4.94)	-6.92 (5.56)	(-7.92, -5.92)
	17	118	4.46 (4.80)	-7.37 (6.08)	(-8.48, -6.26)
	21	114	4.53 (4.99)	-7.41 (5.99)	(-8.52, -6.30)
	25	113	4.30 (4.73)	-7.69 (5.97)	(-8.80, -6.58)
	29	113	4.10 (4.62)	-7.79 (5.65)	(-8.84, -6.73)
	33	112	4.18 (5.00)	-7.78 (5.82)	(-8.87, -6.69)
	37	107	4.08 (4.76)	-8.09 (5.80)	(-9.21, -6.98)
	41	106	4.00 (4.37)	-8.28 (5.68)	(-9.38, -7.19)
	45	106	3.94 (4.47)	-8.16 (5.55)	(-9.23, -7.09)
	49	106	3.78 (4.71)	-8.51 (6.03)	(-9.67, -7.35)
	53	104	3.82 (4.54)	-8.48 (5.84)	(-9.62, -7.34)
	57	14	4.07 (4.38)	-9.00 (5.90)	(-12.40, -5.60)
	Last observation	132	4.24 (4.80)	-7.60 (5.88)	(-8.61, -6.59)

a Confidence intervals are based on t-distribution.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-5]

製剤の切り替え治療期に移行した患者の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び多動性-衝動性サブスケールスコアでは，Visit 14 (Week 41) 以降のスコアに大きな差はなく，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間の ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアの差 (平均値) は，50 mg で−0.70，70 mg で−0.25，全体で−0.57，ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの差 (平均値) は，50 mg で−0.30，70 mg で 0.50，全体で−0.07 であり，それらの差の 95%信頼区間はいずれも 0 を含んでいた.

(B)　Conners 3

m-ITTにおける被験者全体での評価時点ごとのConners 3サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.13-8 に示す.

被験者全体でのConners 3の各サブスケールスコア (ADHD不注意, ADHD多動性-衝動性, 素行障害，及び反抗挑戦性障害の各サブスケールスコア，並びに ADHD 不注意と多動性-衝動性サブスケールの合計スコア) のベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は, Week 13，25，37，53，及び 57 の各評価時点並びに最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回っていたことから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．被験者全体でのConners 3 の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は，最終評価時では，それぞれ−6.19 [−7.47, −4.90]，−7.36 [−8.75, −5.96]，−1.38 [−2.08, −0.68]，−2.59 [−3.55, −1.63]，−13.55 [−15.91, −11.18] であった.

表 2.7.6.6.13-8　Conners 3 サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

			Observed Value	Change from Baseline	
Conners 3	Time Point (Week)	n	Mean (Standard Deviation)	Mean (Standard Deviation)	95% Confidence Interval[a]
ADHD Inattentive Score	Baseline	132	19.14 (6.84)		
	13	122	13.36 (6.17)	-5.92 (6.75)	(-7.13, -4.71)
	25	113	12.96 (6.27)	-6.41 (6.60)	(-7.64, -5.18)
	37	107	12.81 (6.61)	-6.72 (7.08)	(-8.08, -5.36)
	53	104	12.54 (6.41)	-6.84 (7.32)	(-8.26, -5.41)
	57	14	10.86 (6.02)	-7.50 (9.82)	(-13.17, -1.83)
	Last observation	132	12.95 (6.45)	-6.19 (7.46)	(-7.47, -4.90)
ADHD Hyperactive -Impulsive Score	Baseline	132	15.00 (8.56)		
	13	122	8.93 (6.61)	-6.26 (6.81)	(-7.48, -5.04)
	25	113	8.47 (6.52)	-6.96 (7.36)	(-8.34, -5.59)
	37	107	8.21 (6.79)	-7.63 (7.32)	(-9.03, -6.22)
	53	104	7.29 (6.40)	-8.64 (7.83)	(-10.17, -7.12)
	57	14	5.93 (5.94)	-6.21 (8.96)	(-11.39, -1.04)
	Last observation	132	7.64 (6.46)	-7.36 (8.11)	(-8.75, -5.96)
Conduct Disorder Score	Baseline	132	4.55 (4.16)		
	13	122	3.29 (3.51)	-1.29 (3.21)	(-1.86, -0.71)
	25	113	2.94 (3.67)	-1.65 (3.49)	(-2.30, -1.00)
	37	107	2.86 (3.36)	-1.83 (3.55)	(-2.51, -1.15)
	53	104	2.88 (3.78)	-1.88 (3.79)	(-2.61, -1.14)
	57	14	2.79 (4.56)	-2.71 (4.39)	(-5.25, -0.18)
	Last observation	132	3.17 (3.91)	-1.38 (4.06)	(-2.08, -0.68)
Oppositional Defiant Disorder Score	Baseline	132	9.43 (5.95)	-	-
	13	122	7.57 (5.26)	-1.97 (4.63)	(-2.80, -1.14)
	25	113	7.36 (5.28)	-2.22 (5.21)	(-3.19, -1.25)
	37	107	6.78 (5.23)	-2.69 (4.64)	(-3.58, -1.80)
	53	104	6.42 (5.46)	-2.96 (5.34)	(-4.00, -1.92)
	57	14	6.36 (4.33)	-4.00 (5.11)	(-6.95, -1.05)
	Last observation	132	6.84 (5.80)	-2.59 (5.58)	(-3.55, -1.63)
Inattention plus Hyperactivity -impulsivity Score	Baseline	132	34.14 (13.28)		
	13	122	22.29 (11.34)	-12.18 (11.99)	(-14.33, -10.03)
	25	113	21.43 (11.59)	-13.37 (12.42)	(-15.69, -11.06)
	37	107	21.02 (12.00)	-14.35 (12.88)	(-16.81, -11.88)

Conners 3	Time Point (Week)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline 95% Confidence Interval[a]
	53	104	19.83 (11.57)	-15.48 (13.28)	(-18.06, -12.90)
	57	14	16.79 (11.44)	-13.71 (17.23)	(-23.66, -3.77)
	Last observation	132	20.60 (11.66)	-13.55 (13.75)	(-15.91, -11.18)

a Confidence intervals are based on t-distribution.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-7]

製剤の切り替え治療期に移行した患者の Conners 3 の各サブスケールスコアでは，Visit 13 (Week 37) 以降のスコアに大きな差はなく，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間の Conners 3 の各サブスケールスコアの差 (平均値) の 95%信頼区間は, 50 mg 及び 70 mg 共に 0 を含んでいた.

(C) CGI-I

m-ITT における被験者全体での評価時点ごとの CGI-I の改善率 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の m-ITT に占める割合) を表 2.7.6.6.13-9 に示す.

CGI-I 改善率は，Week 1 から Week 5 にかけて徐々に上昇した後，概ね安定して Week 5 から Week 29 には 75%前後，Week 33 から Week 53 には 83%前後を推移し，Week 57 は 100%であった．最終評価時の CGI-I 改善率 [95%信頼区間] は，78.0% [70.0%, 84.8%] であった.

表 2.7.6.6.13-9 CGI-I 改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	n	Percentage of patients with improvement[a] (Number of patients with improvement / n)	95% Confidence interval (%)[b]
1	132	36.4% (48/132)	(28.2, 45.2)
2	131	51.1% (67/131)	(42.3, 60.0)
3	129	64.3% (83/129)	(55.4, 72.6)
5	126	76.2% (96/126)	(67.8, 83.3)
9	123	74.0% (91/123)	(65.3, 81.5)
13	121	75.2% (91/121)	(66.5, 82.6)
17	118	73.7% (87/118)	(64.8, 81.4)
21	114	75.4% (86/114)	(66.5, 83.0)
25	113	73.5% (83/113)	(64.3, 81.3)
29	113	76.1% (86/113)	(67.2, 83.6)
33	112	80.4% (90/112)	(71.8, 87.3)
37	107	83.2% (89/107)	(74.7, 89.7)
41	106	83.0% (88/106)	(74.5, 89.6)
45	106	83.0% (88/106)	(74.5, 89.6)
49	106	83.0% (88/106)	(74.5, 89.6)
53	104	86.5% (90/104)	(78.4, 92.4)
57	14	100.0% (14/14)	(76.8, 100.0)
Last observation	132	78.0% (103/132)	(70.0, 84.8)

n = total number of subjects observed at each time point.
a Improvement is defined as CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).
b The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.
CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-9]

製剤の切り替え治療期に移行した患者での CGI-I 改善率では，Visit 14 (Week 41) 以降に大きな差はなく，50 mg 及び 70 mg 共に，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) の CGI-I 改善率は 100%であり，一致していた．

(D)　CGI-S

m-ITT における被験者全体でのベースライン及び最終評価時の CGI-S のシフトテーブルを表 2.7.6.6.13-10 に示す．

ベースラインと比較して最終評価時に CGI-S が悪化した被験者は 1 例 (1 段階悪化:1 例) のみであった．CGI-S が不変であった被験者は 23 例，改善した被験者は 108 例 (4 段階改善：11 例，3 段階改善：29 例，2 段階改善：30 例，1 段階改善：38 例) であった．

表 2.7.6.6.13-10　CGI-S のシフトテーブル (m-ITT)

Time Point		Baseline							
		Normal, not at all ill	Borderline mentally ill	Mildly ill	Moderately ill	Markedly ill	Severely ill	Among the most extremely ill patients	Total n (%)
Last observation	Normal, not at all ill	0	1	0	4	5	0	0	10 (7.6)
	Borderline mentally ill	0	0	4	10	9	4	0	27 (20.5)
	Mildly ill	0	0	3	23	12	14	2	54 (40.9)
	Moderately ill	0	0	1	13	7	8	2	31 (23.5)
	Markedly ill	0	0	0	0	4	3	0	7 (5.3)
	Severely ill	0	0	0	0	0	3	0	3 (2.3)
	Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total n (%)	0	1 (0.8)	8 (6.1)	50 (37.9)	37 (28.0)	32 (24.2)	4 (3.0)	132 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-11]

(E)　PGA

m-ITT における被験者全体での評価時点ごとの PGA 改善率 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の m-ITT に占める割合) を表 2.7.6.6.13-11 に示す．

PGA 改善率は，Week 1 から Week 5 にかけて徐々に上昇した後，概ね安定して Week 5 から Week 25 には 70%前後，Week 29 から Week 57 には 80%前後を推移した．最終評価時の PGA 改善率 [95%信頼区間] は，76.5% [68.4%, 83.5%] であった．

表 2.7.6.6.13-11　PGA 改善率 (m-ITT)

Time Point (Week)	n	Percentage of patients with improvement[a] (Number of patients with improvement / n)	95% Confidence interval (%)[b]
1	132	34.8% (46/132)	(26.8, 43.6)
2	131	50.4% (66/131)	(41.5, 59.2)
3	129	60.5% (78/129)	(51.5, 69.0)
5	126	73.8% (93/126)	(65.2, 81.2)
9	123	70.7% (87/123)	(61.9, 78.6)
13	121	69.4% (84/121)	(60.4, 77.5)
17	118	69.5% (82/118)	(60.3, 77.6)
21	114	72.8% (83/114)	(63.7, 80.7)
25	113	71.7% (81/113)	(62.4, 79.8)
29	113	75.2% (85/113)	(66.2, 82.9)
33	112	77.7% (87/112)	(68.8, 85.0)
37	107	78.5% (84/107)	(69.5, 85.9)
41	106	81.1% (86/106)	(72.4, 88.1)
45	106	82.1% (87/106)	(73.4, 88.8)
49	105	81.9% (86/105)	(73.2, 88.7)
53	104	86.5% (90/104)	(78.4, 92.4)
57	14	85.7% (12/14)	(57.2, 98.2)
Last observation	132	76.5% (101/132)	(68.4, 83.5)

n = total number of subjects observed at each time point.
a　Improvement is defined as PGA score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).
b　The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.
PGA = parent's global assessment.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-12]

製剤の切り替え治療期に移行した患者の PGA 改善率は，Visit 14 (Week 41) 以降に大きな差はなかった．Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間では，50 mg の 1 例で改善 (中等度改善) から非改善 (軽度改善) に変化したが，残りの 13 例は，PGA 改善/非改善の変化はなかった．

(F)　QCD

m-ITT における被験者全体での Week 53 及び最終評価時の QCD 合計スコアについて，QCD のサブカテゴリ (Time zone evaluation カテゴリの「早朝/登校前」，「学校」，「放課後」，「夕方」及び「夜」並びに Overall evaluation カテゴリの「全体の行動」) 別に，ベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.13-12 に示す．

QCD のサブカテゴリ別に，「早朝/登校前」，「学校」，「夕方」及び「全体の行動」の各合計スコアは Week 1 以降，「放課後」の合計スコアは Week 2 以降，「夜」の合計スコアは Week 3 以降に，ベースラインと比較して有意に増加 (改善) したと考えられた．最終評価時の被験者全体での QCD のサブカテゴリ別合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は，「早朝/登校前」が 1.07 [0.56, 1.58]，「学校」が 0.49 [0.16, 0.82]，「放課後」が 0.73 [0.40, 1.05]，「夕方」が 1.96 [1.43, 2.50]，「夜」が 0.60 [0.24，0.96] 及び「全体の行動」が 0.92 [0.61, 1.22] であった．

表 2.7.6.6.13-12　QCD のサブカテゴリ別合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

QCD Total Score Category Sub Category	Time Point (Week)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline 95% Confidence interval[a]
Time zone evaluation					
Early morning/ before going to school	Baseline	132	5.25 (2.89)		
	53	104	6.72 (3.10)	1.38 (3.07)	(0.79, 1.98)
	Last observation	132	6.32 (3.17)	1.07 (2.97)	(0.56, 1.58)
School	Baseline	132	5.83 (1.91)		
	53	104	6.64 (1.89)	0.70 (1.75)	(0.36, 1.04)
	Last observation	132	6.33 (2.04)	0.49 (1.90)	(0.16, 0.82)
After school	Baseline	132	5.37 (2.15)		
	53	104	6.43 (2.14)	0.93 (1.90)	(0.56, 1.30)
	Last observation	132	6.10 (2.18)	0.73 (1.89)	(0.40, 1.05)
Early-evening	Baseline	132	5.54 (2.71)		
	53	104	8.00 (2.71)	2.41 (3.06)	(1.82, 3.01)
	Last observation	132	7.50 (2.91)	1.96 (3.10)	(1.43, 2.50)
Night	Baseline	132	5.88 (2.27)		
	53	104	6.79 (2.01)	0.82 (2.28)	(0.37, 1.26)
	Last observation	132	6.48 (2.18)	0.60 (2.10)	(0.24, 0.96)
Overall evaluation					
Overall activity	Baseline	132	2.66 (1.62)		
	53	104	3.84 (1.45)	1.14 (1.70)	(0.81, 1.48)
	Last observation	132	3.58 (1.59)	0.92 (1.76)	(0.61, 1.22)

a　Confidence intervals are based on t-distribution.
QCD = 子どもの日常生活チェックリスト.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-14]

製剤の切り替え治療期に移行した患者の QCD のサブカテゴリ別合計スコアは, 例数が少ないためスコアにバラツキがみられるものの，50 mg 及び全体の「夕方」を除き，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間の QCD のサブカテゴリ別合計スコアの差 (平均値) の 95%信頼区間はいずれも 0 を含んでいた．50 mg の「夕方」については，Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間のスコアの差 (平均値) は 0.60 であり，他のサブカテゴリのスコアの差と同程度であった．また，Visit 14 (Week 41)～Visit 17 (Week 53) 間の変動 (スコアの平均値：7.60～8.10) と Visit 17 (Week 53)～Visit 17-add (Week 57) 間の変動 (7.10～7.70) にも大きな差はなかった.

(G)　部分集団の検討

(a)　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

m-ITT における被験者全体での年齢区分別 (13 歳未満，13 歳以上) の評価時点ごとの ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.13-13 に示す.

ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は，13 歳未満及び 13 歳以上のいずれの集団でも，Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回っていたことから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．13 歳未満及び 13 歳以上の各

集団の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は，最終評価時 (それぞれ 96 例及び 36 例) では−18.98 [−21.17, −16.79] 及び−15.14 [−18.34, −11.93] であった.

表 2.7.6.6.13-13 年齢区分別 (13 歳未満，13 歳以上) の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

Time Point (Week)		<13 years	>=13 years	All Patients
1	n	96	36	132
	Mean	-9.06	-7.00	-8.50
	SD	9.41	8.29	9.13
	95% Confidence interval[a]	(-10.97, -7.16)	(-9.81, -4.19)	(-10.07, -6.93)
2	n	95	36	131
	Mean	-12.46	-9.53	-11.66
	SD	10.13	8.92	9.87
	95% Confidence interval[a]	(-14.53, -10.40)	(-12.55, -6.51)	(-13.36, -9.95)
3	n	93	36	129
	Mean	-15.57	-10.86	-14.26
	SD	11.00	9.96	10.89
	95% Confidence interval[a]	(-17.83, -13.31)	(-14.23, -7.49)	(-16.15, -12.36)
5	n	90	36	126
	Mean	-17.21	-12.75	-15.94
	SD	10.77	9.78	10.65
	95% Confidence interval[a]	(-19.47, -14.95)	(-16.06, -9.44)	(-17.81, -14.06)
9	n	90	33	123
	Mean	-17.66	-12.58	-16.29
	SD	10.83	9.80	10.76
	95% Confidence interval[a]	(-19.92, -15.39)	(-16.05, -9.10)	(-18.21, -14.37)
13	n	89	32	121
	Mean	-18.44	-12.22	-16.79
	SD	10.93	9.20	10.82
	95% Confidence interval[a]	(-20.74, -16.14)	(-15.53, -8.90)	(-18.74, -14.85)
17	n	88	30	118
	Mean	-18.88	-13.43	-17.49
	SD	11.35	10.10	11.26
	95% Confidence interval[a]	(-21.28, -16.47)	(-17.20, -9.66)	(-19.54, -15.44)
21	n	86	28	114
	Mean	-18.69	-15.07	-17.80
	SD	11.09	9.78	10.85
	95% Confidence interval[a]	(-21.06, -16.31)	(-18.86, -11.28)	(-19.81, -15.78)
25	n	85	28	113
	Mean	-19.33	-14.39	-18.11
	SD	11.20	9.12	10.89
	95% Confidence interval[a]	(-21.74, -16.91)	(-17.93, -10.86)	(-20.14, -16.08)
29	n	85	28	113
	Mean	-19.51	-15.86	-18.60
	SD	10.59	9.60	10.44
	95% Confidence interval[a]	(-21.79, -17.22)	(-19.58, -12.13)	(-20.55, -16.66)
33	n	84	28	112
	Mean	-19.37	-16.29	-18.60
	SD	10.99	9.38	10.66
	95% Confidence interval[a]	(-21.75, -16.98)	(-19.92, -12.65)	(-20.59, -16.60)

Time Point (Week)		<13 years	>=13 years	All Patients
37	n	81	26	107
	Mean	-20.32	-16.81	-19.47
	SD	10.44	9.79	10.35
	95% Confidence interval[a]	(-22.63, -18.01)	(-20.76, -12.85)	(-21.45, -17.48)
41	n	81	25	106
	Mean	-20.54	-17.56	-19.84
	SD	10.46	8.83	10.14
	95% Confidence interval[a]	(-22.86, -18.23)	(-21.21, -13.91)	(-21.79, -17.89)
45	n	81	25	106
	Mean	-19.98	-17.56	-19.41
	SD	10.16	9.15	9.94
	95% Confidence interval[a]	(-22.22, -17.73)	(-21.34, -13.78)	(-21.32, -17.49)
49	n	81	25	106
	Mean	-20.69	-17.80	-20.01
	SD	10.96	9.32	10.62
	95% Confidence interval[a]	(-23.11, -18.27)	(-21.65, -13.95)	(-22.06, -17.96)
53	n	79	25	104
	Mean	-20.65	-18.16	-20.05
	SD	10.39	9.32	10.15
	95% Confidence interval[a]	(-22.97, -18.32)	(-22.01, -14.31)	(-22.02, -18.07)
57	n	11	3	14
	Mean	-21.82	-22.00	-21.86
	SD	9.39	1.73	8.26
	95% Confidence interval[a]	(-28.13, -15.51)	(-26.30, -17.70)	(-26.63, -17.09)
Last observation	n	96	36	132
	Mean	-18.98	-15.14	-17.93
	SD	10.80	9.47	10.56
	95% Confidence interval[a]	(-21.17, -16.79)	(-18.34, -11.93)	(-19.75, -16.11)

a　Confidence intervals are based on t-distribution.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 14.2.1.2.2]

(b)　性別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

m-ITT における被験者全体での性別の評価時点ごとの ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.13-14 に示す.

性別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は, 男性では Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時の全ての評価時点で, 女性では Week 1 から Week 53 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回っていたことから, 両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 57 の女性のベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は−18.50 [−75.68, 38.68] であり，例数が 2 例と少なかったため 95%信頼区間は 0 を含んでいたが，平均値は他の評価時点と大きな差はなかった．男性及び女性の各集団の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は，最終評価時 (それぞれ 111 例及び 21 例) では−18.41 [−20.48, −16.34] 及び−15.38 [−18.80, −11.96] であった.

表 2.7.6.6.13-14 性別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (m-ITT)

Time Point (Week)		Male	Female	All Patients
1	n	111	21	132
	Mean	-8.68	-7.52	-8.50
	SD	9.34	8.06	9.13
	95% Confidence interval[a]	(-10.44, -6.93)	(-11.19, -3.85)	(-10.07, -6.93)
2	n	110	21	131
	Mean	-12.01	-9.81	-11.66
	SD	10.20	7.87	9.87
	95% Confidence interval[a]	(-13.94, -10.08)	(-13.39, -6.23)	(-13.36, -9.95)
3	n	108	21	129
	Mean	-14.64	-12.29	-14.26
	SD	11.21	9.01	10.89
	95% Confidence interval[a]	(-16.78, -12.50)	(-16.39, -8.19)	(-16.15, -12.36)
5	n	107	19	126
	Mean	-16.40	-13.32	-15.94
	SD	10.87	9.17	10.65
	95% Confidence interval[a]	(-18.49, -14.32)	(-17.73, -8.90)	(-17.81, -14.06)
9	n	104	19	123
	Mean	-16.98	-12.53	-16.29
	SD	10.94	9.12	10.76
	95% Confidence interval[a]	(-19.11, -14.85)	(-16.92, -8.13)	(-18.21, -14.37)
13	n	103	18	121
	Mean	-17.46	-13.00	-16.79
	SD	11.18	7.65	10.82
	95% Confidence interval[a]	(-19.64, -15.27)	(-16.80, -9.20)	(-18.74, -14.85)
17	n	100	18	118
	Mean	-18.31	-12.94	-17.49
	SD	11.61	7.88	11.26
	95% Confidence interval[a]	(-20.61, -16.01)	(-16.86, -9.03)	(-19.54, -15.44)
21	n	99	15	114
	Mean	-18.15	-15.47	-17.80
	SD	11.32	6.86	10.85
	95% Confidence interval[a]	(-20.41, -15.89)	(-19.27, -11.67)	(-19.81, -15.78)
25	n	98	15	113
	Mean	-18.60	-14.87	-18.11
	SD	11.29	7.30	10.89
	95% Confidence interval[a]	(-20.87, -16.34)	(-18.91, -10.82)	(-20.14, -16.08)
29	n	98	15	113
	Mean	-18.97	-16.20	-18.60
	SD	10.83	7.12	10.44
	95% Confidence interval[a]	(-21.14, -16.80)	(-20.14, -12.26)	(-20.55, -16.66)
33	n	98	14	112
	Mean	-18.89	-16.57	-18.60
	SD	11.04	7.43	10.66
	95% Confidence interval[a]	(-21.10, -16.67)	(-20.86, -12.28)	(-20.59, -16.60)
37	n	94	13	107
	Mean	-19.80	-17.08	-19.47
	SD	10.73	6.90	10.35
	95% Confidence interval[a]	(-22.00, -17.60)	(-21.25, -12.91)	(-21.45, -17.48)
41	n	92	14	106
	Mean	-20.36	-16.43	-19.84
	SD	10.51	6.57	10.14
	95% Confidence interval[a]	(-22.53, -18.18)	(-20.22, -12.63)	(-21.79, -17.89)

Time Point (Week)		Male	Female	All Patients
45	n	92	14	106
	Mean	-19.91	-16.07	-19.41
	SD	10.22	7.29	9.94
	95% Confidence interval[a]	(-22.03, -17.80)	(-20.28, -11.86)	(-21.32, -17.49)
49	n	92	14	106
	Mean	-20.57	-16.36	-20.01
	SD	11.02	6.70	10.62
	95% Confidence interval[a]	(-22.85, -18.28)	(-20.22, -12.49)	(-22.06, -17.96)
53	n	90	14	104
	Mean	-20.59	-16.57	-20.05
	SD	10.52	6.60	10.15
	95% Confidence interval[a]	(-22.79, -18.39)	(-20.38, -12.76)	(-22.02, -18.07)
57	n	12	2	14
	Mean	-22.42	-18.50	-21.86
	SD	8.64	6.36	8.26
	95% Confidence interval[a]	(-27.91, -16.93)	(-75.68, 38.68)	(-26.63, -17.09)
Last observation	n	111	21	132
	Mean	-18.41	-15.38	-17.93
	SD	11.00	7.51	10.56
	95% Confidence interval[a]	(-20.48, -16.34)	(-18.80, -11.96)	(-19.75, -16.11)

a Confidence intervals are based on t-distribution.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 14.2.1.2.3]

(c) 年齢区分別の ADHD RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量

m-ITT における被験者全体での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は, ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアの 13 歳以上の Week 57 を除き，13 歳未満及び 13 歳以上のいずれの集団でも，Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回っていたことから，両側有意水準 0.05 のもと，ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 57 の 13 歳以上の例数は 3 例と少なく，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 (平均値) の 95%信頼区間は 0 を含んでいたが，変化量 (平均値) は他の評価時点と大きな差はなかった.

(d) 性別の ADHD RS-IV サブスケールスコアのベースラインからの変化量

m-ITT における被験者全体での ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は，男性では Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時の全ての評価時点で，女性では Week 1 から Week 53 まで及び最終評価時の全ての評価時点で上限が 0 を下回っていたことから, 両側有意水準 0.05 のもと, ベースラインと比較して有意にスコアが減少 (改善) したと考えられた．Week 57 の女性の例数は 2 例と少なく，ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア及び ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間は 0 を含んでいたが，変化量 (平均値) は他の評価時点と大き

な差はなかった.

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6.13-15 に示す.

安全性解析対象集団 132 例全体の投与期間の平均値 (範囲) は 324.0 日 (3～406 日) であり, 投与期間が 52 週間以上の被験者は 104 例 (78.8%) であった.

治験薬の最終用量は, 30 mg が 29 例 (22.0%), 50 mg が 50 例 (37.9%), 70 mg が 53 例 (40.2%) であった. 最大用量は, 30 mg が 10 例 (7.6%), 50 mg が 44 例 (33.3%), 70 mg が 76 例 (57.6%) であり, 残り 2 例 (1.5%) (患者 ID [redacted] 及び [redacted]) の最大用量はその他 (いずれも 140 mg) であった. 最も服薬日数の長かった用量は, 30 mg が 34 例 (25.8%), 50 mg が 53 例 (40.2%), 70 mg が 45 例 (34.1%) であった.

表 2.7.6.6.13-15　治験薬の曝露状況 (安全性解析対象集団)

		All Patients N=132 n (%)
Duration of study treatment (days)	n	132
	Mean	324.0
	SD	108.6
	Min	3
	Median	371.0
	Max	406
Duration of study treatment (weeks)	<12	10 (7.6)
	>=12 to <26	9 (6.8)
	>=26 to <52	9 (6.8)
	>=52	104 (78.8)
Final dose	30 mg	29 (22.0)
	50 mg	50 (37.9)
	70 mg	53 (40.2)
Maximum dose	30 mg	10 (7.6)
	50 mg	44 (33.3)
	70 mg	76 (57.6)
	Other[b]	2 (1.5)
Maximum term dose[a]	30 mg	34 (25.8)
	50 mg	53 (40.2)
	70 mg	45 (34.1)

a Maximum term dose is decided based on the most frequently taken dose. If there are more than one maximum term doses, the maximum term dose for higher dose is selected.

b If there are the patients whose final dose, maximum dose or maximum term dose is not '30 mg', '50 mg' or '70 mg' (except 0 mg) and they take the study drug at least once, they will be categorized as 'Other'.

If the date of final dose is missing for some patient, the data cut date is used as the date of final dose.

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 12-1]

(B) 有害事象の要約

TEAE 及び副作用の発現状況を表 2.7.6.6.13-16 に示す.

TEAE は，全体で 132 例中 130 例 (98.5%) に 676 件発現した．発現時用量別では，30 mg 投与時で 132 例中 87 例 (65.9%) に 234 件, 50 mg 投与時で 122 例中 84 例 (68.9%) に 221 件, 70 mg 投与時で 78 例中 66 例 (84.6%) に 200 件発現し, 用量の増加に伴い発現率が増加した．先行試験で発現し本治験の初回投与以降にも継続していた TEAE (先行試験での投与群別) は，S-877489 群で 50 例中 11 例 (22.0%) に 14 件, プラセボ群で 19 例中 5 例 (26.3%) に 7 件であった．

死亡例，重篤な TEAE 及び高度の TEAE の発現はなかった．

治験薬の投与中止に至った TEAE は，全体で 132 例中 12 例 (9.1%) に 18 件発現し，全てが副作用と判断された．発現時用量別の内訳は，30 mg 投与時で 132 例中 10 例 (7.6%) に 15 件，50 mg 投与時で 122 例中 1 例 (0.8%) に 2 件，70 mg 投与時で 78 例中 1 例 (1.3%) に 1 件であった．先行試験で発現し本治験で治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった．

副作用は，全体で 132 例中 116 例 (87.9%) に 343 件発現した．発現時用量別では，30 mg 投与時で 132 例中 78 例 (59.1%) に 157 件, 50 mg 投与時で 122 例中 63 例 (51.6%) に 110 件, 70 mg 投与時で 78 例中 42 例 (53.8%) に 68 件発現し, 用量増加に伴い発現率が増加することはなかった．先行試験で発現し本治験の初回投与以降にも継続していた副作用 (先行試験での投与群別) は，S-877489 群で 50 例中 6 例 (12.0%) に 8 件であり，プラセボ群 19 例では認められなかった．

表 2.7.6.6.13-16　TEAE 及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Ongoing from A3223[a]		Dose at Onset of A3231			All Doses
	S-877489	Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	
	N=50[b]	N=19	N=132	N=122	N=78	N=132
Treatment-emergent adverse events (TEAE)						
- Number of patients	11	5	87	84	66	130
- (Number of events)	(14)	(7)	(234)	(221)	(200)	(676)
- Percentage of patients (%)	22.0	26.3	65.9	68.9	84.6	98.5
- 95% Confidence interval (%)[c]	(11.5, 36.0)	(9.1, 51.2)	(57.2, 73.9)	(59.8, 76.9)	(74.7, 91.8)	(94.6, 99.8)
Deaths						
- Number of patients	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)[c]	(0.0, 7.1)	(0.0, 17.6)	(0.0, 2.8)	(0.0, 3.0)	(0.0, 4.6)	(0.0, 2.8)
Serious TEAEs						
- Number of patients	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)[c]	(0.0, 7.1)	(0.0, 17.6)	(0.0, 2.8)	(0.0, 3.0)	(0.0, 4.6)	(0.0, 2.8)
Severe TEAEs						
- Number of patients	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)[c]	(0.0, 7.1)	(0.0, 17.6)	(0.0, 2.8)	(0.0, 3.0)	(0.0, 4.6)	(0.0, 2.8)

	Ongoing from A3223[a]		Dose at Onset of A3231			All Doses
	S-877489	Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	
	N=50[b]	N=19	N=132	N=122	N=78	N=132
TEAEs leading to withdrawal of study drug						
- Number of patients	0	0	10	1	1	12
- (Number of events)	(0)	(0)	(15)	(2)	(1)	(18)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	7.6	0.8	1.3	9.1
- 95% Confidence interval (%)[c]	(0.0, 7.1)	(0.0, 17.6)	(3.7, 13.5)	(0.0, 4.5)	(0.0, 6.9)	(4.8, 15.3)
Treatment-related adverse events (TRAE)						
- Number of patients	6	0	78	63	42	116
- (Number of events)	(8)	(0)	(157)	(110)	(68)	(343)
- Percentage of patients (%)	12.0	0.0	59.1	51.6	53.8	87.9
- 95% Confidence interval (%) [c]	(4.5, 24.3)	(0.0, 17.6)	(50.2, 67.6)	(42.4, 60.8)	(42.2, 65.2)	(81.1, 92.9)

a A previous study for pediatric ADHD patients (A3223).
b N for S-877489 means the number of patients who received S-877489 in the A3223 study.
c The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.
Note: This table is summarized based on the information of the dose at onset.
Note: N for column of 'Dose at Onset of A3231' means the number of subject that takes the dose (30 mg, 50 mg, 70 mg) at least one time. N for column of 'All Doses' means the number of subject for safety population.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 12-2]

(C) 有害事象・副作用の一覧

TEAE の PT 別発現率を表 2.7.6.6.13-17 に示す.

全体 (132 例) で PT 別の発現率が 5%以上の TEAE は，食欲減退 (73.5%，97 例)，初期不眠症 (39.4%, 52 例), 鼻咽頭炎 (37.9%, 50 例), 体重減少 (22.0%, 29 例), インフルエンザ (14.4%, 19 例)，頭痛 (12.9%，17 例)，腹痛 (8.3%，11 例)，胃腸炎及び下痢 (各 7.6%，10 例)，便秘及び挫傷 (各 6.8%，9 例)，口内炎 (6.1%，8 例)，頻脈及び悪心 (各 5.3%，7 例) であった．このうち，鼻咽頭炎，インフルエンザ，挫傷及び胃腸炎は，全て治験薬との因果関係が否定された．発現率が最も高かった食欲減退は全ての事象が副作用と判断された．発現率が次に高かった初期不眠症は，2 例を除く 50 例が副作用と判断された.

高度の TEAE はなく，中等度の TEAE は 132 例中 21 例 (15.9%)，軽度の TEAE は 109 例 (82.6%) に発現した．中等度の TEAE は，食欲減退が 10 例，初期不眠症が 3 例，インフルエンザ及び不眠症が各 2 例，扁桃炎，水痘，鉄欠乏性貧血，リンパ節症，頭痛，傾眠，耳鳴，起立性低血圧，悪心，嘔吐，月経過多，倦怠感，発熱，足骨折及び手骨折が各 1 例であった.

発現時期別の TEAE の発現率は，治療期では，本治験での治験薬投与開始後 9 週以内が 90.2%と最も高く，その後は低下した．発現率が最も高かった食欲減退，次に高かった初期不眠症でも，全体の TEAE と同様の傾向が認められた.

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

食欲減退及び初期不眠症の重症度は，本治験の新規患者及び先行試験からの継続患者のいずれでも，評価時点の経過とともに悪化する傾向はみられなかった.

また，投薬過誤が 14 例に 17 件，誤用が 8 例に 9 件，過量投与が 2 例に 2 件報告されたが，

いずれの被験者でも安全性に問題は認められず，誤用が報告された 2 例 (被験者判断による未服薬及び保護者判断による未服薬が各 1 例) 以外は治験を継続した．なお，過量投与が報告された 2 例は，いずれも被験者の服薬間違いにより 140 mg を服薬した．

表 2.7.6.6.13-17　TEAE の PT 別発現率 (安全性解析対象集団)

	Ongoing from A3223[a]		Dose at Onset of A3231			All Doses
	S-877489	Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	
System Organ Class - Preferred Term	N=50[b] n (%)	N=19 n (%)	N=132 n (%)	N=122 n (%)	N=78 n (%)	N=132 n (%)
全体	11 (22.0)	5 (26.3)	87 (65.9)	84 (68.9)	66 (84.6)	130 (98.5)
感染症および寄生虫症	2 (4.0)	2 (10.5)	25 (18.9)	42 (34.4)	33 (42.3)	81 (61.4)
- 鼻咽頭炎	1 (2.0)	1 (5.3)	17 (12.9)	22 (18.0)	16 (20.5)	50 (37.9)
- インフルエンザ	0	0	2 (1.5)	8 (6.6)	9 (11.5)	19 (14.4)
- 胃腸炎	0	0	1 (0.8)	6 (4.9)	4 (5.1)	10 (7.6)
- 咽頭炎	0	0	1 (0.8)	4 (3.3)	1 (1.3)	6 (4.5)
- 上気道感染	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (2.6)	5 (3.8)
- ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (2.6)	4 (3.0)
- 気管支炎	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (2.3)
- 麦粒腫	0	1 (5.3)	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)
- マイコプラズマ性肺炎	1 (2.0)	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	3 (2.3)
- ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (1.5)
- 手足口病	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	2 (1.5)
- 外耳炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.5)
- 中耳炎	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (1.5)
- 扁桃炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	2 (1.5)
- 水痘	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
- レンサ球菌感染	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	2 (1.5)
- 気管支肺炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 結膜炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 蓄膿	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- せつ	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- ヘルパンギーナ	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 膿痂疹	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 急性中耳炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 鼻炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- ウイルス性腸炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 細菌性膣炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.8)	0	2 (2.6)	3 (2.3)
- 貧血	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- リンパ節症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
免疫系障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.3)	3 (2.3)
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.3)	3 (2.3)
代謝および栄養障害	1 (2.0)	1 (5.3)	64 (48.5)	33 (27.0)	21 (26.9)	97 (73.5)
- 食欲減退	1 (2.0)	0	64 (48.5)	33 (27.0)	21 (26.9)	97 (73.5)

	Ongoing from A3223[a]		Dose at Onset of A3231			All Doses
	S-877489	Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	
System Organ Class - Preferred Term	N=50[b] n (%)	N=19 n (%)	N=132 n (%)	N=122 n (%)	N=78 n (%)	N=132 n (%)
- 食欲亢進	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (0.8)
精神障害	1 (2.0)	0	41 (31.1)	24 (19.7)	14 (17.9)	68 (51.5)
- 初期不眠症	0	0	33 (25.0)	14 (11.5)	8 (10.3)	52 (39.4)
- 不眠症	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0	5 (3.8)
- 易刺激性	1 (2.0)	0	2 (1.5)	0	1 (1.3)	4 (3.0)
- チック	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (2.3)
- 抜毛癖	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (2.3)
- 不安	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
- 注意力維持の変化	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
- 中期不眠症	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	2 (1.5)
- 睡眠時驚愕	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
- 爪咬癖	0	0	0	2 (1.6)	0	2 (1.5)
- 不快気分	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 気分動揺	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 強迫性障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 睡眠障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 夢遊症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 自殺念慮	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 抑うつ症状	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 感情不安定	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 異常行動	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 自閉症スペクトラム障害	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
神経系障害	1 (2.0)	0	12 (9.1)	10 (8.2)	6 (7.7)	25 (18.9)
- 頭痛	1 (2.0)	0	9 (6.8)	6 (4.9)	2 (2.6)	17 (12.9)
- 浮動性めまい	0	0	2 (1.5)	2 (1.6)	0	4 (3.0)
- 概日リズム睡眠障害	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (1.5)
- 傾眠	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
- 知覚過敏	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 鎮静	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 振戦	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 肋間神経痛	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
眼障害	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (5.1)	7 (5.3)
- アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.8)	0	3 (3.8)	4 (3.0)
- 眼瞼炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 霰粒腫	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 瞬目過多	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.5)
- 耳鳴	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 突発難聴	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
心臓障害	0	0	5 (3.8)	2 (1.6)	4 (5.1)	9 (6.8)
- 頻脈	0	0	3 (2.3)	2 (1.6)	4 (5.1)	7 (5.3)
- 動悸	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)
血管障害	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.6)	4 (3.0)
- 起立性低血圧	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	2 (1.5)
- 高血圧	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 内出血	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	6 (4.5)	7 (5.7)	6 (7.7)	17 (12.9)
- 上気道の炎症	0	0	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.6)	5 (3.8)
- 咳嗽	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.3)	3 (2.3)
- アレルギー性鼻炎	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (2.3)
- 鼻出血	0	0	0	2 (1.6)	0	2 (1.5)
- 鼻漏	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)

	Ongoing from A3223[a]		Dose at Onset of A3231			All Doses
	S-877489	Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	
System Organ Class - Preferred Term	N=50[b] n (%)	N=19 n (%)	N=132 n (%)	N=122 n (%)	N=78 n (%)	N=132 n (%)
- 喘息	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- アレルギー性咳嗽	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 肺痛	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
胃腸障害	2 (4.0)	2 (10.5)	14 (10.6)	26 (21.3)	9 (11.5)	44 (33.3)
- 腹痛	2 (4.0)	0	6 (4.5)	2 (1.6)	3 (3.8)	11 (8.3)
- 下痢	0	0	2 (1.5)	5 (4.1)	4 (5.1)	10 (7.6)
- 便秘	1 (2.0)	0	1 (0.8)	5 (4.1)	2 (2.6)	9 (6.8)
- 口内炎	0	1 (5.3)	2 (1.5)	5 (4.1)	0	8 (6.1)
- 悪心	0	0	3 (2.3)	4 (3.3)	0	7 (5.3)
- 嘔吐	0	0	3 (2.3)	3 (2.5)	0	6 (4.5)
- 齲歯	0	1 (5.3)	0	0	2 (2.6)	3 (2.3)
- 上腹部痛	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 裂肛	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 胃炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 痔核	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 軟便	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.3)	4 (3.0)	4 (3.3)	3 (3.8)	11 (8.3)
- 蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	2 (1.5)
- ざ瘡	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 水疱	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 接触性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 湿疹	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 過角化	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (0.8)
- 痒疹	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- そう痒症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 発疹	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.8)	2 (2.6)	3 (2.3)
- 筋肉痛	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 骨端症	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 腱鞘炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 遺尿	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.5)
- 月経過多	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 不規則月経	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 陰部そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	7 (5.3)	3 (2.5)	4 (5.1)	12 (9.1)
- 倦怠感	0	0	3 (2.3)	0	1 (1.3)	4 (3.0)
- 発熱	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.3)	4 (3.0)
- 口渇	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.6)	4 (3.0)
- 胸痛	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 疲労	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
臨床検査	2 (4.0)	0	12 (9.1)	19 (15.6)	10 (12.8)	41 (31.1)
- 体重減少	1 (2.0)	0	7 (5.3)	15 (12.3)	6 (7.7)	29 (22.0)
- 心拍数増加	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.3)	5 (3.8)

	Ongoing from A3223[a]		Dose at Onset of A3231			All Doses
	S-877489	Placebo	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	
System Organ Class - Preferred Term	N=50[b] n (%)	N=19 n (%)	N=132 n (%)	N=122 n (%)	N=78 n (%)	N=132 n (%)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0	1 (0.8)	0	2 (2.6)	4 (3.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0	0	0	2 (2.6)	3 (2.3)
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	3 (2.5)	0	3 (2.3)
- 血圧上昇	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.5)
- 心電図 QT 延長	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	2 (1.5)
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 血圧低下	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)	1 (5.3)	4 (3.0)	12 (9.8)	17 (21.8)	33 (25.0)
- 挫傷	0	1 (5.3)	1 (0.8)	4 (3.3)	3 (3.8)	9 (6.8)
- 凍瘡	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (3.8)	5 (3.8)
- 擦過傷	1 (2.0)	0	0	2 (1.6)	1 (1.3)	4 (3.0)
- 熱中症	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.3)	4 (3.0)
- 節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.8)	2 (2.6)	3 (2.3)
- 足骨折	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (2.3)
- 靭帯捻挫	0	0	0	0	3 (3.8)	3 (2.3)
- 創傷	0	0	0	1 (0.8)	2 (2.6)	3 (2.3)
- 足関節部骨折	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (1.5)
- 節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
- 手骨折	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.8)
- 損傷	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 関節脱臼	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 裂傷	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
- 靭帯損傷	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 歯牙破折	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 骨亀裂	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
- 靭帯断裂	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)

a A previous study for pediatric ADHD patients (A3223).
b N for S-877489 means the number of patients who received S-877489 in the A3223 study.
Note: This table is summarized based on the information of the dose at onset.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 14.3.1.3.1.1j]

(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 の発現はなかった.

(E) 重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)

投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.6.13-18 に示す.

治験薬の投与中止に至った TEAE は，全体で 132 例中 12 例 (9.1%) に 18 件 (食欲減退が 6 件，体重減少及び初期不眠症が各 2 件，血圧低下，心電図 QT 延長，心拍数増加，嘔吐，傾眠，悪心，不眠症及び概日リズム睡眠障害が各 1 件) 発現し，全てが副作用と判断された. いずれも軽度又は中等度で，転帰は回復であった．また，中等度の食欲減退 2 件及び中等度の不眠症 1 件以外は, 治験薬以外の処置を要することなく回復した. 発現時用量別の内訳は,

30 mg 投与時に 10 例 15 件，50 mg 投与時に 1 例 2 件，70 mg 投与時に 1 例 1 件であった.

表 2.7.6.6.13-18 投与中止に至った TEAE の一覧

患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]/ 人種/ 体重 (kg)[a]/ 投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[d]/ 持続期間 (日)[e]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 9/ アジア人/ 36.9/ 91	血圧低下 (血圧低下)	30	91/ 7	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 6/ アジア人/ 18.9/ 172	心電図 QT 延長 (QT 延長)	30	172/ 7	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
		心拍数増加 (脈拍数増加)	30	172/ 7	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted] *	男/ 7/ アジア人/ 27.0/ 3	嘔吐 (嘔吐)	30	1/ 4	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 9/ アジア人/ 43.6/ 236	食欲減退 (食欲減退)	50	7/ 230	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
		体重減少 (体重減少)	50	68/ 177	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted] *	男/ 12/ アジア人/ 57.1/ 28	傾眠 (傾眠)	30	18/ 33	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted] *	女/ 16/ アジア人/ 61.1/ 54	食欲減退 (食欲不振)	30	41/ 14	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
		初期不眠症 (入眠障害)	30	41/ 14	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 6/ アジア人/ 23.9/ 10	食欲減退 (食欲不振)	30	1/ 12	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
		悪心 (嘔気)	30	1/ 12	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 14/ アジア人/ 47.5/ 61	食欲減退 (食欲低下)	30	2/ 61	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復

患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]/ 人種/ 体重 (kg)[a]/ 投与期間 (日)[b]	有害事象名[c] (報告事象名)	発現時 用量 (mg)	発現日 (日)[d]/ 持続期間 (日)[e]	重症度/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted] *	男/ 9/ アジア人/ 38.5/ 224	初期不眠症 (入眠障害)	30	115/ 110	中等度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
		食欲減退 (食欲不振)	30	176/ 49	中等度/ 関連あり	中止/ あり/ 回復
[redacted] *	男/ 12/ アジア人/ 35.9/ 121	不眠症 (不眠の悪化)	30	1/ 127	中等度/ 関連あり	中止/ あり/ 回復
[redacted]	女/ 8/ アジア人/ 23.6/ 63	食欲減退 (食欲不振)	30	1/ 63	中等度/ 関連あり	中止/ あり/ 回復
		体重減少 (体重減少)	30	7/ 69	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復
[redacted]	男/ 15/ アジア人/ 52.2/ 105	概日リズム睡眠障害 (睡眠覚醒リズム障害)	70	32/ 119	軽度/ 関連あり	中止/ なし/ 回復

a　新規患者は本治験開始時，継続患者は先行試験開始時の年齢及び体重.
b　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
c　MedDRA Version 17.1 基本語.
d　発現日 − 本治験での治験薬投与開始日 ＋1.
e　転帰確認日 − 発現日.
注 A3231 試験からの新規患者の患者 ID の後ろに「*」を付加した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 12-6，Listing 16.2.7.4j]

(F)　治験薬の減量を要した有害事象

治験薬の減量を要した TEAE は，食欲減退が 32 例 (24.2%)，初期不眠症及び体重減少が各 8 例 (6.1%), 頻脈が 5 例 (3.8%), 頭痛が 3 例 (2.3%), 易刺激性, チック, 抜毛癖が各 2 例 (1.5%), 不眠症，注意力維持の変化，気分動揺，浮動性めまい，傾眠，鎮静，耳鳴，高血圧，下痢，便秘，悪心，口渇，心拍数増加，血圧上昇が各 1 例 (0.8%) であり，全てが副作用と判断された.

(G)　臨床検査

臨床検査値は，いずれの検査項目の平均値にも治験期間を通して大きな変動はなかった. TEAE と判断された臨床検査値異常は，132 例中 8 例に発現し，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 4 例 (3.0%)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 例 (2.3%)，尿中蛋白陽性が 3 例 (2.3%)，血中ビリルビン増加が 1 例 (0.8%)，血中クレアチニン増加が 1 例 (0.8%)，血中乳酸脱水素酵素増加が 1 例 (0.8%) であった．全て軽度であり，治験薬の中止又は減量を要することなく回復した．治験薬との因果関係は，尿中蛋白陽性の 2 例，アラニン

アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例は「関連なし」であったが，これら以外の TEAE は全て「関連あり」と判定された．

(H) 血圧及び脈拍数

被験者全体の最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は，収縮期血圧では 1.58 mmHg の上昇，拡張期血圧では 3.72 mmHg の上昇がみられ，脈拍数では 8.95 回/分の増加がみられた．最終用量が 30 mg，50 mg，及び 70 mg の被験者集団の最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値について，いずれの用量でも収縮期血圧の上昇の程度は小さく，最終用量が高いほど収縮期血圧が上昇する傾向はみられなかったが，拡張期血圧では最終用量が高いほど拡張期血圧の上昇は大きかった．脈拍数では最終用量が高いほど脈拍数が増加する傾向はみられなかった．

血圧に関連する TEAE として，起立性低血圧 2 例 (1.5%)，血圧上昇 2 例 (1.5%)，高血圧 1 例 (0.8%) 及び血圧低下 1 例 (0.8%) が認められ，脈拍数に関連する TEAE として，頻脈 7 例 (5.3%)，心拍数増加 5 例 (3.8%) 及び動悸 3 例 (2.3%) が認められた．これらの血圧及び脈拍数に関連する TEAE は，全て副作用と判断されたが，重症度は起立性低血圧の 1 例が中等度であった以外，全て軽度であった．血圧低下及び心拍数増加の各 1 例が治験薬の投与中止に至ったが，治験薬以外の処置を要することなく回復した．

(I) 体重及び身長

体重について，被験者全体の最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は−0.72 kg であり減少がみられたが，最終用量が高いほど体重が減少する傾向はみられなかった．身長について，被験者全体の最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は 3.43 cm であり，増加がみられた．最終用量が高いほど身長の増加は大きかった．

TEAE と判断された体重の異常は 29 例 (22.0%) に認められ，いずれも体重減少であり，全て副作用と判断された．重症度はいずれも軽度であり，2 例が治験薬の投与中止に至ったが，治験薬以外の処置を要することなく回復した．身長に関連する TEAE は認められなかった．

(J) 心電図

心電図の正異判定の結果，ベースラインでは 132 例の全例 (100.0%) が正常であり，最終評価時では 130 例 (98.5%) が正常，2 例 (1.5%) が異常と判定された．異常所見はいずれも QT 延長であり，2 例とも TEAE (心電図 QT 延長) と判断された．最終評価時に異常と判定された被験者の最終用量は，30 mg 及び 70 mg が各 1 例であった．心拍数は，いずれの評価時点でもベースラインよりも増加し，被験者全体の最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は 6.22 回/分であった．RR 間隔は，いずれの評価時点でもベースラインよりも短縮し，被験者全体の最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は−55.56 msec であった．PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB，及び QTcF は，いずれの評価時点でもベースラインから大きな変化はみられず，被験者全体の最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は，それぞれ−2.48 msec，0.77 msec，−13.61 msec，−0.07 msec，及び−5.06 msec であった．い

ずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えた被験者は 9 例であり，うち 1 例が治験薬の投与中止に至ったが，いずれの評価時点でも 500 msec を超えた被験者はみられなかった．

TEAE と判断された 2 例の心電図 QT 延長のうち，1 例は副作用と判断され，治験薬の投与中止に至った. いずれも重症度は軽度であり, 治験薬以外の処置を要することなく回復した.

(K) 薬剤に対する依存性

依存性調査 (D-2-A 及び D-2-B) のいくつかの質問に対して 4 段階 (非常に, かなり, 少し, いいえ) の「いいえ」以外を回答した被験者がいたものの，独立安全性評価委員会で，これらの調査内容と有害事象や有効性に関する情報等とを合わせて，対象症例の依存性を 1 例ずつ検討した結果，検討した症例データからは薬物依存形成の疑いは認められず，S-877489 の小児 ADHD 患者を対象とした長期投与試験を継続することに問題はないと判断された．

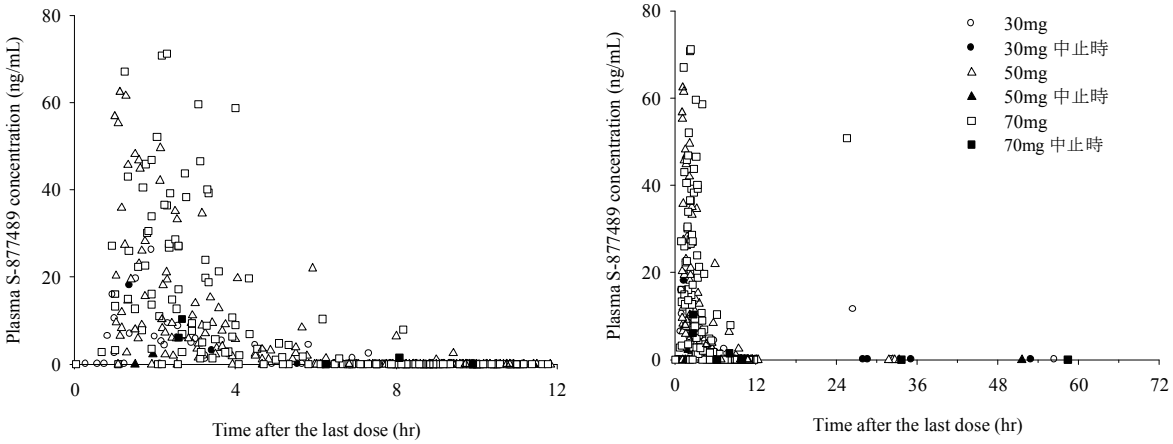
以上より，本剤の最長 57 週間の投与では依存性を示す明らかな徴候はないと判断した．

(6) 薬物動態

採血直前の投与から採血までの経過時間に対する S-877489 血漿中濃度を図 2.7.6.6.13-4 に，*d*-アンフェタミン血漿中濃度を図 2.7.6.6.13-5 に示した．*d*-アンフェタミン血漿中濃度は，用量に依存して増大する傾向が認められた．

切り替え治療期に移行した被験者 14 例 (50 mg: 10 例，70 mg: 4 例) のうち，Visit 17 (Week 53) での薬物動態用採血の同意が取得できた被験者 9 例 (50 mg: 6 例，70 mg: 3 例) における，製剤切り替え前後 [Visit 17 (Week 53) 及び Visit 17-add (Week 57)] の S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度を表 2.7.6.6.13-19 に示した．製剤切り替え前後の Visit 17 と Visit 17-add の服薬 1 時間±5 分後に採血ができた被験者は 1 例のみであったことから，濃度の要約統計量による比較はできなかった．また，用量ごとに，製剤切り替え後の血漿中濃度のシンボルを変えて，S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.6.6.13-6 及び図 2.7.6.6.13-7 に示した．製剤切り替え前後それぞれにおいて S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度のばらつきが大きく，切り替え後の血漿中濃度データが限られているため詳細な比較はできないものの, 20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせ投与と, 50 mg カプセル及び 70 mg カプセル投与における S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度に明確な差は認められなかった.

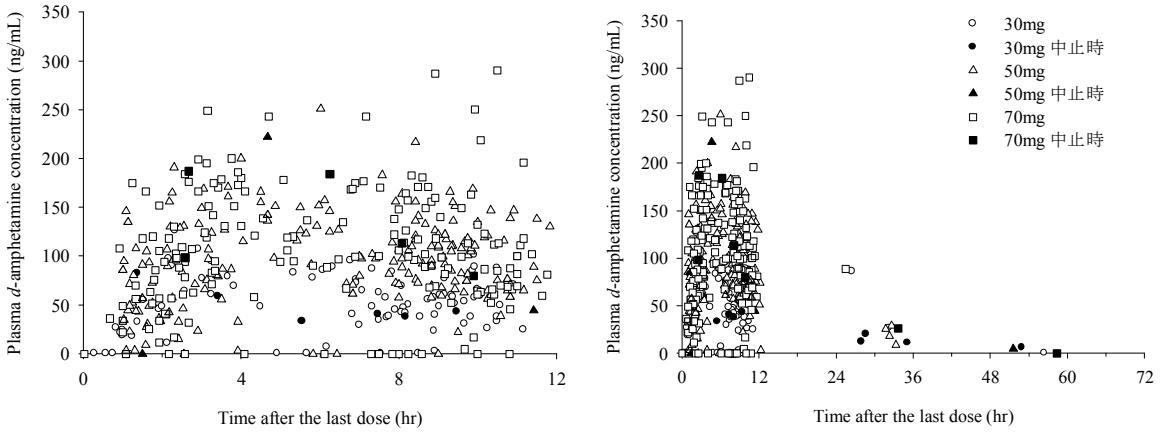
図 2.7.6.6.13-4　S-877489 血漿中濃度



左図：0～12 時間．右図：0～72 時間．
定量下限未満 (< 1.00 ng/mL) であった投与後 72 時間以降の 5 点及び規定外服薬 (140 mg 服薬) の 1 点については，プロットせず．

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-4]

図 2.7.6.6.13-5　*d*-アンフェタミン血漿中濃度



左図：0～12 時間．右図：0～72 時間．
定量下限未満 (< 2.00 ng/mL) であった投与後 72 時間以降の 5 点及び規定外服薬 (140 mg 服薬) の 1 点については，プロットせず．

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-5]

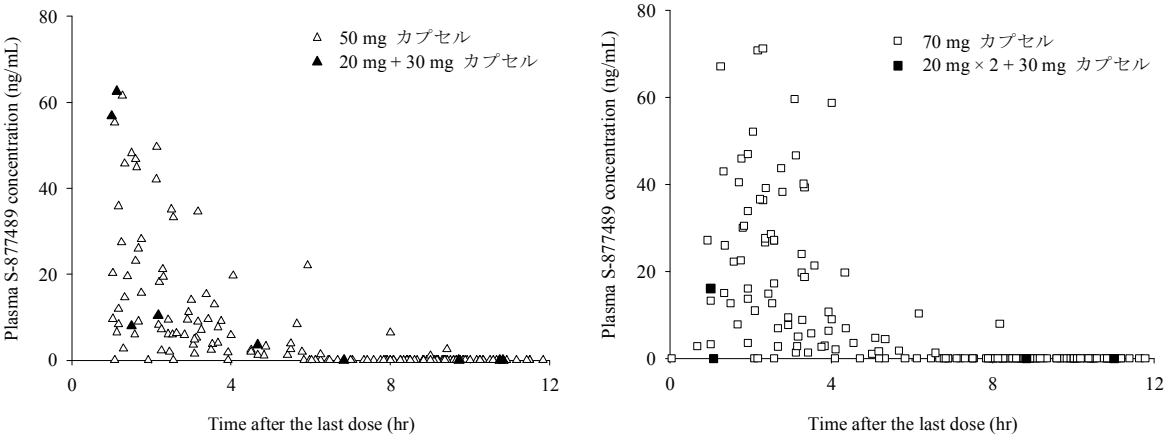
表 2.7.6.6.13-19　切り替え治療期前後での S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度

被験者識別コード	投与量 (mg)	Visit 17			Visit 17-add		
		採血直前投与からの経過時間 (hr)	S-877489 血漿中濃度 (ng/mL)	*d*-アンフェタミン血漿中濃度 (ng/mL)	採血直前投与からの経過時間 (hr)	S-877489 血漿中濃度 (ng/mL)	*d*-アンフェタミン血漿中濃度 (ng/mL)
1SB109	50	10.83	<1.00	70.9	10.75	<1.00	76.5
1TA204	50	1.03	20.3	94.8	1.13	62.5	135
1TF151	50	9.42	<1.00	73.8	6.83	<1.00	61.2
1TH106	50	2.45	1.95	129	9.72	<1.00	74.3
1UD213	50	10.58	<1.00	38.8	10.83	<1.00	58.3
1XA154	50	1.03	9.60	34.9	1.50	7.93	56.9
1SB113	70	11.17	<1.00	118	11.00	<1.00	100
1VG153 [a]	70	1.00	3.27	48.8	1.00	16.1	33.6
1XA156	70	0.03	<1.00	<2.00	1.08	<1.00	<2.00

a　Visit 17 及び Visit 17-add の両方で服薬後 1 時間±5 分後に採血ができた被験者

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-16]

図 2.7.6.6.13-6　S-877489 50 mg 及び 70 mg 投与時の S-877489 血漿中濃度

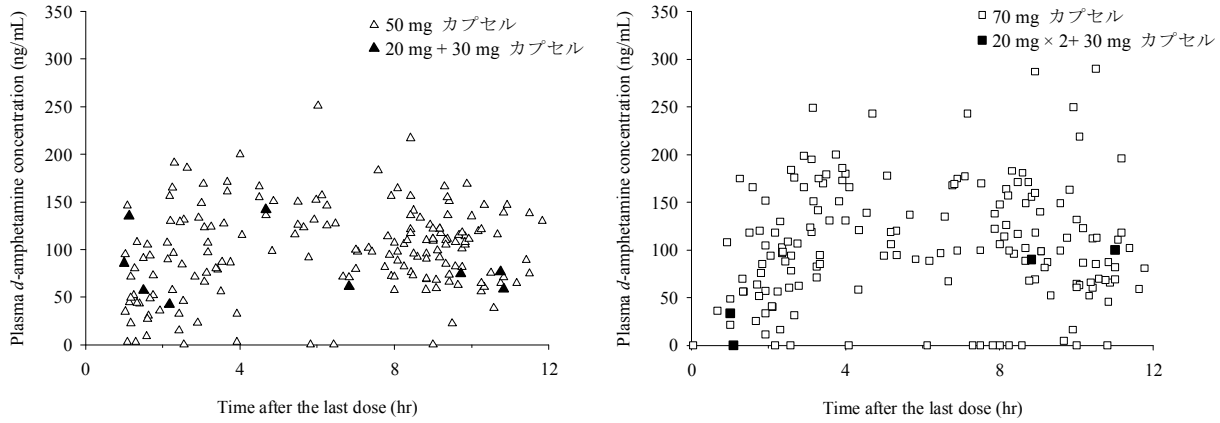


左：50 mg.　右：70 mg.

製剤切り替え後のポイントは全て投与後 12 時間以内の採血であったため, 投与後 12 時間までのプロットとした. 中止時についてはプロットせず.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-6]

図 2.7.6.6.13-7　S-877489 50 mg 及び 70 mg 投与時の *d*-アンフェタミン血漿中濃度



左：50 mg．右：70 mg.
製剤切り替え後のポイントは全て投与後 12 時間以内の採血であったため, 投与後 12 時間までのプロットとした．中止時についてはプロットせず.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-7]

2.7.6.6.13.3 結論

安全性及び有効性の評価結果から，小児 ADHD 患者に対して S-877489 30～70 mg を最長 57 週間投与した時，安全性に大きな問題はなく，ADHD の症状及び重症度の軽減，並びに社会機能の改善が，長期にわたって持続したと考えられた.

なお, 切り替え治療期に移行した被験者 14 例での製剤の切り替え前後の有効性に差はみられず，切り替え後の安全性にも問題はなかったことから，20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせは 50 mg カプセル及び 70 mg カプセルと，有効性及び安全性に差がないと考えられた．また，20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせ投与と，50 mg カプセル及び 70 mg カプセル投与における S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度に明確な差は認められなかった.

2.7.6.6.14 海外長期試験 (NRP104.302)

[添付資料 5.3.5.2-04]

2.7.6.6.14.1 試験方法

表 2.7.6.6.14-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.302
実施国	米国 (38 施設)
種類	多施設共同，非盲検，非対照，用量調節
目的	主要目的 6 歳以上 12 歳以下の注意欠陥･多動性障害 (ADHD) 児童を対象に, S-877489 (30, 50 又は 70 mg を 1 日 1 回，朝投与) 長期投与時の安全性及び忍容性を評価する. 副次目的 • ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) スコアのベースラインからの変化量を投与期間を通して比較し，ADHD の症状に対する S-877489 の長期投与時の有効性を評価する. • 医師により評価された ADHD 全般重症度及び改善度を用いて，S-877489 の長期投与時の改善度を評価する.
治験デザイン	本治験は, 6 歳以上 12 歳以下の ADHD 患者を対象に, 3 用量 (30, 50 及び 70 mg) の S-877489 の安全性を最長 1 年間評価する，多施設共同，非盲検，用量調節試験であった. 新規に登録された患者，又は先行試験 [海外第 2 相プラセボ対照試験 (NRP104.201) 及び海外第 3 相プラセボ対照試験 (NRP104.301)] に参加した者のいずれかを，本治験に適格とした. 本治験は，最大 1 週間のスクリーニング期，1 週間のウォッシュアウト期，4 週間の用量調節期，最長 11 ヵ月の用量維持期の 4 期で構成された. スクリーニング Visit 後，適格と判断された患者は，施設の治験担当者から電話で全ての適格性基準を満たしたこと，及び使用中の中枢刺激薬があれば，全ての服薬を中止するように伝えられ，本電話連絡の時点から使用中の中枢刺激薬のウォッシュアウトを開始した. 治験担当者からの電話連絡の際に，ウォッシュアウトが必要な場合には, 週 1 回の用量調節 Visit (Visit 2～5) の開始前に, 7 日間 (± 2 日) のウォッシュアウト期が確保できるようベースライン Visit (Visit 1) の日程を決定した. 週 1 回の用量調節 Visit はベースライン Visit から 7 日間隔 (± 2 日間) で予定した. ウォッシュアウト後，ベースライン Visit (Visit 1) に，ベースライン手順の実施及び治験薬投与のために，被験者を来院させた. 全ての被験者に対し，治療 1 週目に S-877489 30 mg の投与を開始した. その後 4 回の週 1 回 Visit (Visit 2，3，4 及び 5) に，治験責任医師の判断により，有効性及び忍容性を最適化するために，S-877489 の用量を各週 20 mg ずつ増量又は減量した. 本治験では，最大用量は 70 mg とし，投与継続のための最小用量は 30 mg とした. 4 週間の用量調節期の終了時 (Visit 5) に, 最長 11 ヵ月の用量維持期に移行した. 用量維持期には，Visit 6 から開始する月 1 回 Visit を予定した. 月 1 回 Visit は，1 ヵ月間隔 (± 7 日間) を予定した. 本治験の予定最終 Visit は，治療 12 ヵ月目の Visit 16 とした. 用量維持期間中，有効性及び忍容性に関する至適用量を維持するために，治験責任医師が適切と判断した場合は，いずれの Visit でも用量の増量又は減量 (20 mg ずつ) を可とした. 不耐性のために S-877489 の最小用量である 30 mg を維持できない被験者は治験を中止した. ADHD RS-IV 及び Clinical Global Impression (CGI) は，各 Visit (Visit 1～16) に治

	験責任医師が評価した. 有害事象はベースライン Visit 以降，各 Visit に記録した．バイタルサインはスクリーニング Visit 以降, 各 Visit に測定した. 体重及び身長はスクリーニング Visit, ベースライン Visit，及びその後は毎月測定した．心電図はスクリーニング Visit, ベースライン Visit，及びその後は 3 ヵ月ごとに評価した.
主な選択基準	• 本治験のスクリーニング時，又は先行試験のスクリーニング時のいずれかに，6 歳以上 12 歳以下の男女の児童 • 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で混合型，多動性-衝動性優勢型，又は不注意優勢型の ADHD と診断された者
主な除外基準	• 精神障害 (精神病性障害, 双極性疾患, 広汎性発達障害, 高度の強迫性障害, 高度のうつ病又は高度の不安障害) の合併症又は診察した医師の意見として，S-877489 が禁忌となるもしくは有効性/安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations) がある者 • 痙攣 (熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の家族歴がある者 • 体重が 55 lb (25 kg) 未満の者 • 著しい過体重又は肥満であると治験責任医師が判断した者 • スクリーニング Visit の QTc 間隔が 440 msec 超の者 • 特定の心臓症状又は家族歴があり, 本治験から除外すべきと治験責任医師が判断した者 • 高血圧の者 • アンフェタミンに対するアレルギー又は不耐性が書面で確認される者 • 甲状腺機能異常がある者
目標症例数	登録例数として約 200 例，12 ヵ月間曝露例数として約 100 例
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
投与方法	S-877489 を 1 日 1 回，朝に 1 カプセル経口投与した. S-877489 の投与は 30 mg から開始した．4 週間の用量調節期に，治験責任医師による有効性及び忍容性の判断に基づき，用量を各週 20 mg ずつ増量又は減量した．その後の用量維持期には，治験責任医師による有効性及び忍容性の判断に基づき，月 1 回 Visit に 20 mg ずつの増量又は減量を可とした．本治験では，最大用量は 70 mg，最小用量は 30 mg とした.
投与期間	最長 1 年間 (用量調節期 4 週間，用量維持期最長 11 ヵ月)
評価項目	有効性： 主要評価項目 • ADHD RS-IV 副次評価項目 • 臨床全般重症度 (CGI-S) • 臨床全般改善度 (CGI-I) 安全性： 有害事象，臨床検査値，診察，身長，体重，バイタルサイン，心電図
解析方法	有効性の主解析： 有効性の主解析は，Intention-to-Treat (ITT) 集団を対象に，最終評価時点での ADHD RS-IV スコアのベースラインからの変化量について，対応のある t 検定を用いて実施した．ITT 集団は，治験薬を投与された全ての被験者のうち，有効性の主要評価項目 (ADHD RS-IV 合計スコア) についてベースライン値，及び少なくとも 1 回ベースライン後の値が得られた被験者とした．最終評価時点は，評価可能な ADHD RS-IV スコアが得られたベースライン後の最終 Visit とした．ベースライン値は，本治験又は先行試験のベースライン Visit 直近に得られた値と定義した．なお，先行試験に参加した被験者では，本治験のベースライン Visit で ADHD RS-IV の評価を実施しなかった.

	投与期間を通して ADHD RS-IV のスコアのベースラインからの変化量を評価するため，ITT 集団を対象に，ベースライン後の各 Visit での変化量について対応のある t 検定を実施した． 有効性の副次解析： ベースライン，最終評価時，及びベースライン後の各 Visit での CGI の記述統計量を要約した．最終評価時及びベースライン後の各 Visit での CGI-I は，「改善」と「改善なし」の 2 つのカテゴリに分けて示した．CGI-S のベースライン値は，本治験又は先行試験のベースライン Visit 直近に得られた値と定義した．なお，先行試験に参加した被験者では，本治験のベースライン Visit で CGI-S の評価を実施しなかった． 安全性の解析： 安全性の解析は，治験薬を投与された集団を対象に実施した．安全性評価項目は治験薬投与下の有害事象 (TEAE)，バイタルサイン，心電図，臨床検査値，体重及び身長等とした．バイタルサイン及び心電図では，事前に規定したカットオフ値に基づき，外れ値分析を行った．成長に対する投与の影響は，体重及び身長の Z スコア [2000 年の米国疾病管理予防センター (CDC) による成長曲線に基づく] を用いて解析した． バイタルサイン，心電図，臨床検査値，体重及び身長のベースライン値は，スクリーニング Visit 及びベースライン Visit の直近の評価可能な測定値と定義した．なお，先行試験から移行した被験者では，先行試験の最終 Visit で得られた測定値を本治験のスクリーニング Visit の測定値として用いた． 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 7.1 を用いてコード化した．
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

実施スケジュールを表 2.7.6.6.14-2 に示す．

表 2.7.6.6.14-2 実施スケジュール

Screening, Washout, and Weekly Dose Titration Visits							
Assessments	Screening	Washout	Baseline	Weekly Dose Titration Period			
Visit Number	-1	Phone Contact	01	02	03	04	05
Study Day (± 2)	NA	-7	0	7	14	21	28
Consent and Assent	X						
Psychiatric Evaluation [a]	X						
Inclusion/Exclusion	X		X				
Medical History	X						
Demographics	X						
Urine Pregnancy Test [b*]	X		X				
Urine Drug Screen	X [f]						
Physical Examination	X						
Weight and Height	X		X				X
Vital Signs and Temp	X		X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Tests [c]	X						
ECG (12 lead)	X [d]		X				
Enrolment		X					
ADHD-RS			X	X	X	X	X
CGI			X	X	X	X	X
Drug Distribution			X	X	X	X	X
Drug Acct. & Compliance				X	X	X	X
AEs			X	X	X	X	X
Concomitant Medications			X	X	X	X	X
End of Study							

a Psychiatric Eval at Screening includes K-SADS-PL V1.0 and a semi-structured interview based on DSM-IV-TR criteria.
b For FOCP. * If subjects experiences menarche after screening visit then urine pregnancy test will be administered.
c Clinical Laboratory Tests will include hematology, chemistry, and urinalysis.
d A minimum of three ECGs tracings taken at least 10 minutes apart should be collected across the Screening visit to ensure appropriate current intervals are established.
f Should Not be performed for those subjects who had participated in a previous S-877489 study and received his/her last treatment dose within 7 days of this screening visit.

ADHD-RS = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; AE = adverse event; CGI = clinical global impression; DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; ECG = electrocardiogram; FOCP = females of childbearing potential; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview.

Monthly Maintenance Visits											
Assessments	Monthly Maintenance Visits										
Visit Number	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16/ET
Study Month (± 7)	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Consent and Assent											
Psychiatric Evaluation [a]											
Inclusion/Exclusion											
Medical History											
Demographics											
Urine Pregnancy Test (FOCP)					X						X
Urine Drug Screen											
Physical Examination					X						X
Weight and Height	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs and Temp	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Tests [b]					X						X
ECG (12 lead)		X			X			X			X
Enrolment											
ADHD-RS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Drug Distribution	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Drug Acct. & Compliance	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
End of Study											X

a Psychiatric Evaluation at Screening includes K-SADS-PL V1.0 and a semi-structured interview based on DSM-IV-TR criteria.

b Clinical Laboratory Tests will include hematology, chemistry, and urinalysis.

ET = Early Termination visit; all procedures indicated under this visit should be performed for those who discontinues from the study.

ADHD-RS = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale; AE = adverse event; CGI = clinical global impression; DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; ECG = electrocardiogram; FOCP = females of childbearing potential; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview.

2.7.6.6.14.2 試験成績

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

(1) 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.14-3 に示す．

本治験の登録例は 274 例であり，このうち 273 例が先行試験に参加した被験者，1 例が新規登録された被験者であった．

登録例 274 例のうち，272 例が本治験で治験薬を投与され，2 例が治験薬投与前に治験を中止した．治験薬を投与された 272 例のうち，147 例 (54.0%) が治験を完了し，125 例 (46.0%) が

中止した.

治験薬投与後に治験を中止した 125 例の中止理由は，有害事象が 25 例 (治験薬を投与された集団の 9.2%)，効果不十分が 11 例 (4.0%)，治験実施計画書逸脱が 3 例 (1.1%)，追跡不能が 37 例 (13.6%), 同意撤回が 41 例 (15.1%), 治験責任医師の判断が 5 例 (1.8%), 治験依頼者の判断，不適格 (カプセルを嚥下できない) 及びその他が各 1 例 (0.4%) であった.

表 2.7.6.6.14-3　患者の内訳

	Total	TPT[a]	Subjects Treated		
			All Subjects	Preceding Rx Active[b]	Preceding Rx None[c]
Enrolled	274	2	272	197	75
Completed	147	NA	147	111	36
Discontinued	127	2	125	86	39
Primary reason for discontinuation, n (%)					
Adverse event(s)	25 (9.1)	0	25 (9.2)	13 (6.6)	12 (16.0)
Lack of efficacy	11 (4.0)	NA	11 (4.0)	8 (4.1)	3 (4.0)
Protocol violation	3 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.7)
Lost to follow-up	38 (13.9)	1 (50)	37 (13.6)	31 (15.7)	6 (8.0)
Withdrew consent	42 (15.3)	1 (50)	41 (15.1)	26 (13.2)	15 (20.0)
Physician decision	5 (1.8)	0	5 (1.8)	5 (2.5)	0
Sponsor decision	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Not Eligible	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (1.3)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Analysis Populations					
Safety population	274	2	272	197	75
Efficacy - ITT	270	NA	270	195	75
Efficacy - PP	139	NA	139	104	35

a　Terminated prior to receiving treatment.
b　Subjects with active preceding treatment.
c　Subjects without active preceding treatment.
ITT = Intention-to-Treat; NA = Not applicable; PP = Per Protocol.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 2]

(2)　解析対象集団

安全性解析対象集団は 274 例であった (表 2.7.6.6.14-3). 治験薬を投与された集団は 272 例であり，このうち先行試験で実薬を投与された被験者は 197 例，先行試験で実薬を投与されていない被験者 (先行試験でプラセボを投与された被験者又は先行試験に参加していない被験者) は 75 例であった. ITT 集団は, ADHD RS-IV スコアのベースライン値, 及び少なくとも 1 回ベースライン後の評価可能な ADHD RS-IV スコアが得られた 270 例とした.

(3)　患者背景因子

治験薬を投与された集団の患者背景因子を表 2.7.6.6.14-4 に示す.

被験者の多くは男児 (69.5%) で，約半数は白人 (52.6%) であった．登録時の年齢区分は，6～9 歳が 54.4%であった．登録時の平均年齢，平均体重及び平均身長は，それぞれ 9.2 歳，78.2 lb 及び 54.2 in であった.

多くの被験者 (96.3%) は混合型の ADHD と診断された．ADHD の発症年齢の平均値は 6.9 歳であった．ADHD の前治療 (S-877489 の臨床試験に参加する前) は，アンフェタミンが 8.8%，メチルフェニデートが 9.6%であった．73.2%の被験者で ADHD の前治療は症例報告書に記載されていなかった．ベースラインでは，ほぼ全ての被験者で ADHD の症状 (CGI-S) が「中等度の疾患」又はそれよりも不良であった．

治験薬を投与された集団の 272 例のうち，235 例は NRP104.301 試験に参加していた被験者，36 例は NRP104.201 試験に参加していた被験者，1 例は過去に S-877489 を投与されていない被験者であった．94.9%の被験者が，先行試験の最終 Visit の 7 日以内に本治験に移行して治験薬を投与された．

背景因子及び基礎疾患の重症度は，先行試験で実薬を投与された被験者と投与されていない被験者との間で同様であった．

表 2.7.6.6.14-4　患者背景因子 (治験薬を投与された集団)

Characteristics		S-877489 Treatment		
		All Subjects	Preceding Rx Active[d]	Preceding Rx None[e]
Number of subjects		272	197	75
Sex[a]	n (%)			
Male		189 (69.5)	141 (71.6)	48 (64.0)
Female		83 (30.5)	56 (28.4)	27 (36.0)
Race[a]	n (%)			
Caucasian		143 (52.6)	102 (51.8)	41 (54.7)
Black		70 (25.7)	51 (25.9)	19 (25.3)
Hispanic		46 (16.9)	35 (17.8)	11 (14.7)
Asian		3 (1.1)	2 (1.0)	1 (1.3)
Native Hawaiian/PI		2 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.3)
Native American		2 (0.7)	2 (1.0)	0
Other		6 (2.2)	4 (2.0)	2 (2.7)
Age (year)[a]	mean (SD)	9.2 (1.8)	9.0 (1.8)	9.5 (1.6)
Age Group (year)[a]	n (%)			
06-09		148 (54.4)	117 (59.4)	31 (41.3)
10-12		121 (44.5)	77 (39.1)	44 (58.7)
13		3 (1.1)	3 (1.5)	0
Height (in)[c]	mean (SD)	54.2 (4.2)	54.0 (4.3)	54.9 (4.0)
Weight (lb)[c]	mean (SD)	78.2 (23.1)	77.1 (23.2)	81.1 (22.7)
Diagnosis[a]	n (%)			
Combined		262 (96.3)	190 (96.4)	72 (96.0)
Hyperactive		10 (3.7)	7 (3.6)	3 (4.0)
ADHD onset Age (year)[a]	mean (SD)	6.9 (2.3)	6.7 (2.3)	7.3 (2.3)
Duration of Disease (year)[a]	mean (SD)	2.3 (2.5)	2.3 (2.4)	2.2 (2.6)
Prior Therapy[a]	n (%)			
Amphetamine		24 (8.8)	16 (8.1)	8 (10.7)
Methylphenidate		26 (9.6)	19 (9.6)	7 (9.3)
Stimulants		14 (5.1)	12 (6.1)	2 (2.7)
Strattera		2 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.3)
Stimulant/Strattera		5 (1.8)	3 (1.5)	2 (2.7)
Other therapy		2 (0.7)	2 (1.0)	0
Not listed		199 (73.2)	144 (73.1)	55 (73.3)

Characteristics		S-877489 Treatment		
		All Subjects	Preceding Rx Active[d]	Preceding Rx None[e]
CGI Severity at baseline[b]	n (%)			
Borderline - 2		1 (0.4)	1 (0.5)	0
Mildly - 3		0	0	0
Moderately - 4		110 (40.4)	79 (40.1)	31 (41.3)
Markedly - 5		112 (41.2)	79 (40.1)	33 (44.0)
Severely - 6		47 (17.3)	36 (18.3)	11 (14.7)
Extremely - 7		2 (0.7)	2 (1.0)	0
Preceding Study Involvement	n (%)			
NRP104.201		36 (13.2)	22 (11.2)	14 (18.7)
NRP104.301		235 (86.4)	175 (88.8)	60 (80.0)
None		1 (0.4)	0	1 (1.3)
Interval Between Preceding and Current Studies	n (%)			
<=7 Days		258 (94.9)	187 (94.9)	71 (94.7)
>7 Days		13 (4.8)	10 (5.1)	3 (4.0)
Not Applicable		1 (0.4)	0	1 (1.3)

a Values recorded at screening visit (−1), which may be the same as the exit visit of the previous study for those who rolled over.
b For those who rolled over from a previous study, the baseline visit of the previous study was used if they had no baseline measure taken in the present study.
c The last valid value of measurements taken at the screening visit (Visit −1) and the baseline visit (Visit 1). The screening visit may be the same as the exit visit of the previous study for those who rolled over.
d Subjects with active preceding treatment.
e Subjects without active preceding treatment.
ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; CGI = clinical global impression; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 3]

(4) 有効性

(A) 有効性の主要評価項目

(a) ADHD RS-IV 合計スコア

ITT 集団全体及び実薬投与有無別の ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値，並びに最終評価時点及びベースライン後の各 Visit でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.14-5 に，平均 ADHD RS-IV 合計スコアを図 2.7.6.6.14-1 に示す.

ITT 集団全体での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，最終評価時点で−27.2 であり，ベースラインから 60%を超える (ベースラインのスコアの平均値：43.3, 最終評価時点のスコアの平均値：16.1) 有意な減少 (改善) がみられた (P < 0.0001). ベースライン後の各評価時点では，投与期間を通してベースラインからの有意な変化がみられ (P < 0.0001)，ベースラインからの減少 (改善) は治療 4 週目以降に横ばい状態を示した．先行試験で実薬を投与された被験者及び投与されていない被験者でも，ベースラインからの変化のパターンはそれぞれ ITT 集団全体と同様であった.

表 2.7.6.6.14-5 最終評価時点及びベースライン後の各 Visit での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

Time point	n	ADHD RS-IV Total Score Mean ± SD	Change from Baseline Mean ± SD	P-value (paired t-test)
A) Entire ITT population				
Baseline Measurement[a]	270	43.3 ± 7.7	-	-
Endpoint	270	16.1 ± 12.0	-27.2 ± 13.0	<.0001
Post-baseline visit:				
Week 1	270	25.4 ± 13.1	-17.9 ± 12.9	<.0001
Week 2	263	20.3 ± 12.8	-23.1 ± 12.9	<.0001
Week 3	259	17.9 ± 11.7	-25.6 ± 12.5	<.0001
Week 4	251	15.3 ± 10.4	-28.2 ± 11.9	<.0001
Month 2	243	15.5 ± 11.3	-27.9 ± 12.3	<.0001
Month 3	222	14.9 ± 10.7	-28.3 ± 12.4	<.0001
Month 4	204	14.2 ± 9.1	-29.0 ± 11.0	<.0001
Month 5	193	14.0 ± 10.3	-29.2 ± 12.4	<.0001
Month 6	190	14.4 ± 10.6	-28.9 ± 12.1	<.0001
Month 7	172	13.6 ± 10.3	-29.7 ± 12.4	<.0001
Month 8	165	13.7 ± 9.8	-29.7 ± 12.1	<.0001
Month 9	158	12.6 ± 9.1	-31.2 ± 11.3	<.0001
Month 10	156	13.5 ± 10.2	-30.4 ± 11.5	<.0001
Month 11	150	12.4 ± 9.0	-31.3 ± 11.0	<.0001
Month 12	146	11.9 ± 8.9	-31.8 ± 11.3	<.0001
B) Subjects with active preceding treatment				
Baseline Measurement[a]	195	43.8 ± 7.9	-	-
Endpoint	195	15.8 ± 12.1	-28.0 ± 13.4	<.0001
Post-baseline visit:				
Week 1	195	24.9 ± 13.4	-18.9 ± 13.5	<.0001
Week 2	191	19.9 ± 13.3	-24.0 ± 13.5	<.0001
Week 3	189	16.8 ± 11.6	-27.1 ± 12.9	<.0001
Week 4	183	15.0 ± 10.7	-28.9 ± 12.6	<.0001
Month 2	178	15.3 ± 11.8	-28.4 ± 13.0	<.0001
Month 3	167	14.9 ± 11.3	-28.6 ± 13.1	<.0001
Month 4	152	14.1 ± 9.5	-29.3 ± 11.5	<.0001
Month 5	144	13.9 ± 10.6	-29.7 ± 13.0	<.0001
Month 6	141	14.8 ± 10.8	-28.8 ± 12.8	<.0001
Month 7	128	14.2 ± 10.7	-29.4 ± 12.9	<.0001
Month 8	123	14.1 ± 10.1	-29.6 ± 12.9	<.0001
Month 9	117	12.5 ± 9.1	-31.8 ± 11.8	<.0001
Month 10	116	13.6 ± 10.4	-30.6 ± 12.1	<.0001
Month 11	113	12.2 ± 8.7	-32.0 ± 11.3	<.0001
Month 12	111	11.7 ± 8.8	-32.3 ± 12.0	<.0001
C) Subjects without active preceding treatment				
Baseline Measurement[a]	75	42.2 ± 7.1	-	-
Endpoint	75	17.1 ± 12.0	-25.1 ± 11.7	<.0001
Post-baseline visit:				
Week 1	75	26.9 ± 12.4	-15.3 ± 11.0	<.0001
Week 2	72	21.5 ± 11.5	-20.7 ± 10.8	<.0001
Week 3	70	20.8 ± 11.5	-21.5 ± 10.3	<.0001
Week 4	68	16.0 ± 9.7	-26.4 ± 9.7	<.0001
Month 2	65	16.1 ± 10.0	-26.4 ± 10.2	<.0001
Month 3	55	15.1 ± 8.9	-27.4 ± 10.0	<.0001
Month 4	52	14.5 ± 8.1	-27.9 ± 9.5	<.0001
Month 5	49	14.5 ± 9.2	-27.8 ± 10.3	<.0001
Month 6	49	13.3 ± 9.9	-29.2 ± 9.9	<.0001

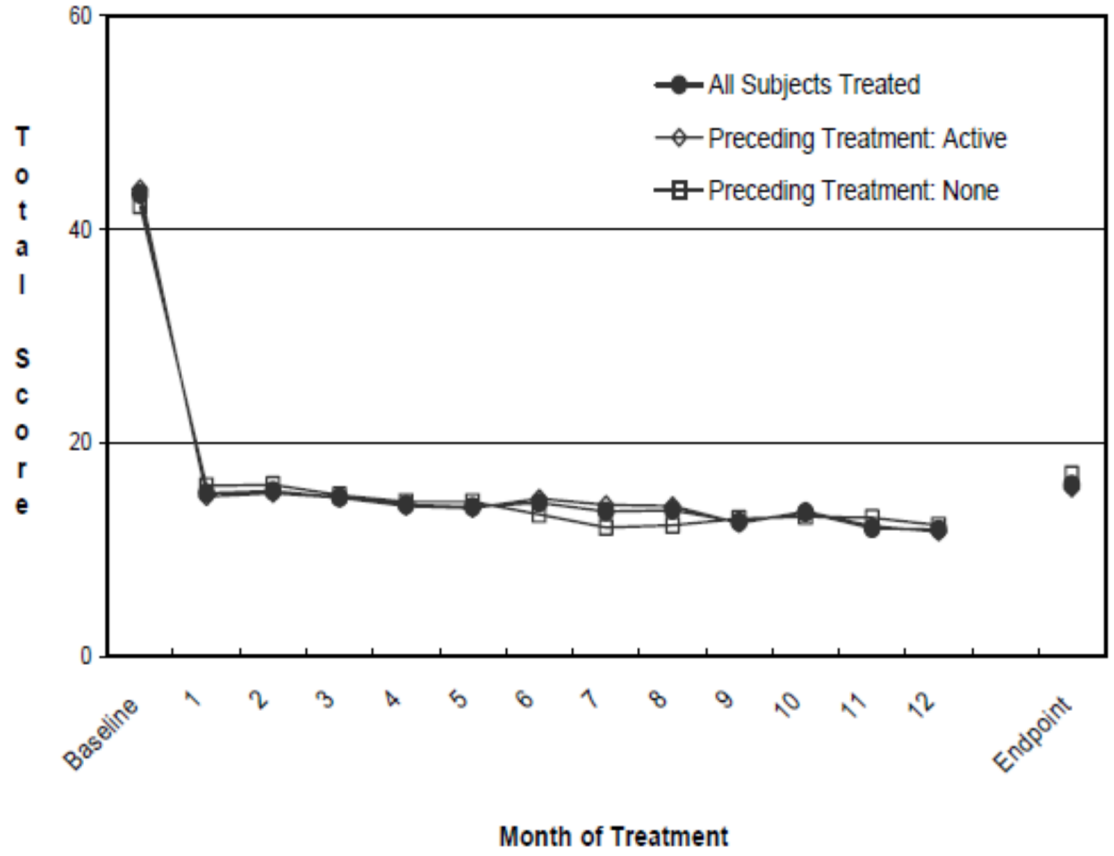
Time point	n	ADHD RS-IV Total Score Mean ± SD	Change from Baseline Mean ± SD	P-value (paired t-test)
Month 7	44	12.1 ± 9.1	-30.5 ± 10.9	<.0001
Month 8	42	12.3 ± 9.0	-29.9 ± 9.6	<.0001
Month 9	41	12.9 ± 9.1	-29.5 ± 9.3	<.0001
Month 10	40	13.1 ± 9.7	-29.5 ± 9.5	<.0001
Month 11	37	13.0 ± 9.8	-29.4 ± 10.0	<.0001
Month 12	35	12.3 ± 9.2	-30.2 ± 9.0	<.0001

a Baseline assessment was the ADHD RS-IV score obtained at the baseline visit of the previous study for those subjects who rolled over if they had no baseline measure taken in the present study.

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 5]

図 2.7.6.6.14-1 各 Visit での平均 ADHD RS-IV 合計スコア (ITT 集団)



Preceding Treatment: Active = Subjects with active preceding treatment.
Preceding Treatment: None = Subjects without active preceding treatment.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Figure 1.1]

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

ADHD RS-IV サブスケールスコア (不注意サブスケールスコア及び多動性サブスケールスコア) の結果は，ADHD RS-IV 合計スコアの結果と一致した.

(B)　有効性の副次評価項目

(a)　CGI

ITT 集団の最終評価時点及びベースライン後の各 Visit で CGI-I が改善と判定された被験者数を表 2.7.6.6.14-6 に，CGI-I 改善率の推移を図 2.7.6.6.14-2 に示す.

ITT 集団全体では，最終評価時点の CGI-I が治験責任医師により改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と判定された被験者は 81.1%であった．実薬を投与された被験者及び投与されたことがない被験者でも，ITT 集団全体と同様の結果がみられた.

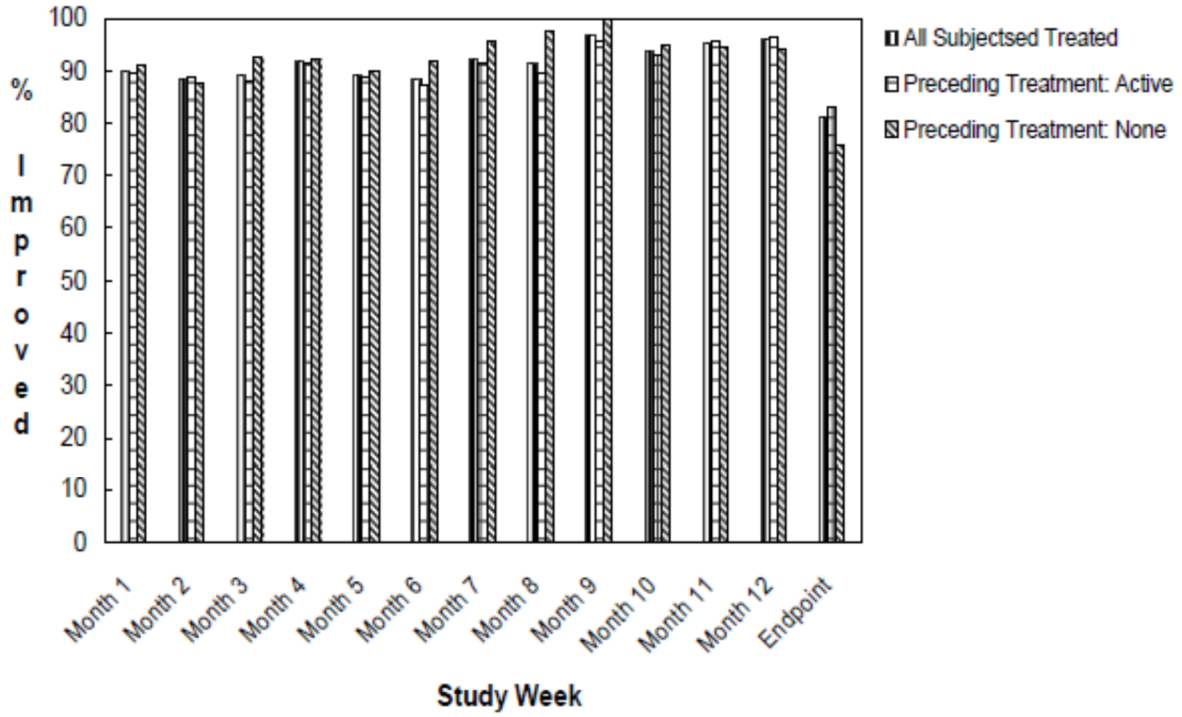
表 2.7.6.6.14-6　CGI-I が改善と判定された被験者数 (%) (ITT 集団)

Population	S-877489 Treatment		
	All ITT Subjects	Preceding Rx Active[a]	Preceding Rx None[b]
Endpoint	219 (81.1)	163 (83.1)	57 (76.0)
By Post-Baseline Visit over the year-long treatment:			
Week 1	139 (51.5)	102 (52.3)	37 (49.3)
Week 2	199 (75.7)	145 (75.9)	54 (75.0)
Week 3	219 (84.6)	162 (85.7)	57 (81.4)
Week 4	226 (90.0)	164 (89.6)	62 (91.2)
Month 2	215 (88.5)	158 (88.8)	57 (87.7)
Month 3	197 (89.1)	146 (88.0)	51 (92.7)
Month 4	187 (91.7)	139 (91.4)	48 (92.3)
Month 5	172 (89.1)	128 (88.9)	44 (89.8)
Month 6	168 (88.4)	123 (87.2)	45 (91.8)
Month 7	158 (92.4)	116 (91.3)	42 (95.5)
Month 8	151 (91.5)	110 (89.4)	41 (97.6)
Month 9	153 (96.8)	112 (95.7)	41 (100.0)
Month 10	146 (93.6)	108 (93.1)	38 (95.0)
Month 11	143 (95.3)	108 (95.6)	35 (94.6)
Month 12	139 (95.9)	106 (96.4)	33 (94.3)

a　Subjects with active preceding treatment.
b　Subjects without active preceding treatment.
ITT = Intention-to-Treat.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 6]

図 2.7.6.6.14-2　CGI-I 改善率の推移 (ITT 集団)



Preceding Treatment: Active = Subjects with active preceding treatment.
Preceding Treatment: None = Subjects without active preceding treatment.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Figure 2.1]

(C)　有効性のその他の評価

(a)　性別，年齢区分別及び人種別の ADHD RS-IV 合計スコア

ITT 集団での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量について，性別，年齢区分別 (6～9 歳，10 歳以上) 及び人種別 (白人，非白人) による部分集団解析を実施した．これらの結果は，ITT 集団での結果と概ね一致した．

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

治験薬を投与された集団の治験薬の投与期間の内訳を実用量別に表 2.7.6.6.14-7 に示す．

本治験では，S-877489 の投与期間が約 3 ヵ月以上 (曝露期間が 9 週間以上と定義) の被験者は 242 例，約 6 ヵ月以上 (曝露期間が 21 週間以上と定義) の被験者は 201 例，12 ヵ月以上 (曝露期間が 49 週間以上と定義) の被験者は 146 例であった．曝露日数の平均値は 259.0 日であり，総曝露量は 193.0 人年であった．

本治験で最も処方頻度が高かった用量は 50 mg であり，総曝露量は 30 mg が 53.5 人年，50 mg が 75.5 人年，70 mg が 64.0 人年であった．

表 2.7.6.6.14-7 投与期間の内訳 (治験薬を投与された集団)

	S-877489 30 mg (N=272)	S-877489 50 mg (N=225)	S-877489 70 mg (N=133)	S-877489 Any Dose (N=272)[a]
Length of exposure [n (%)]				
1 to 4 weeks	168 (61.8)	79 (35.1)	22 (16.5)	17 (6.3)
5 to 8 weeks	19 (7.0)	29 (12.9)	17 (12.8)	13 (4.8)
9 to 12 weeks	18 (6.6)	15 (6.7)	13 (9.8)	19 (7.0)
13 to 16 weeks	16 (5.9)	8 (3.6)	4 (3.0)	19 (7.0)
17 to 20 weeks	6 (2.2)	11 (4.9)	5 (3.8)	3 (1.1)
21 to 24 weeks	1 (0.4)	10 (4.4)	4 (3.0)	9 (3.3)
25 to 36 weeks	14 (5.1)	28 (12.4)	21 (15.8)	29 (10.7)
37 to 48 weeks	6 (2.2)	27 (12.0)	21 (15.8)	17 (6.3)
49+ weeks	24 (8.8)	18 (8.0)	26 (19.5)	146 (53.7)
Average of exposure (days)				
Mean (SD)	71.8 (111.0)	122.4 (122.6)	175.7 (130.9)	259.0 (133.6)

a Subjects who took more than one daily dose were counted only once.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 3.1.2]

(B) 有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.6.14-8 に示す.

治験薬投与前に治験を中止した 2 例では有害事象は認められなかった. 治験薬を投与された 272 例では, 有害事象 (治験薬投与前に発現した有害事象及び TEAE の合計) は 213 例 (78.3%) に 993 件発現した. このうち, 治験薬投与前に発現した有害事象は 3 例 (1.1%) に 6 件, TEAE は 213 例 (78.3%) に 987 件発現した. 先行試験での実薬投与有無別では, TEAE は, 先行試験で実薬を投与された被験者で 197 例中 155 例 (78.7%) に 667 件発現し, 先行試験で実薬を投与されていない被験者で 75 例中 58 例 (77.3%) に 320 件発現した. 副作用 (治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された TEAE) は 272 例中 174 例 (64.0%) に 519 件発現した. 高度の TEAE は 272 例中 18 例 (6.6%) に 25 件発現した. 治験中止に至った TEAE は 272 例中 25 例 (9.2%) に 30 件発現した. 重篤な TEAE は 272 例中 4 例 (1.5%) に 5 件発現した.

表 2.7.6.6.14-8 有害事象の発現状況 (全登録例)

	TPT		Preceding Treatment Active[a]		Preceding Treatment None[b]		Subjects Treated	
	(N=2)		(N=197)		(N=75)		(N=272)	
Type of Adverse Events	n (%)	AE Counts	n (%)	AE Counts	n (%)	AE Counts	n (%)	AE Counts
ADVERSE EVENTs - total	0	0	155 (78.7)	672	58 (77.3)	321	213 (78.3)	993
AEs Prior to Treatment	0	0	2 (1.0)	5	1 (1.3)	1	3 (1.1)	6
TEAEs Reported Post Baseline	0	0	155 (78.7)	667	58 (77.3)	320	213 (78.3)	987
AEs Associated with Termination	0	0	13 (6.6)	14	12 (16.0)	16	25 (9.2)	30
TEAEs Reported Post Baseline	0	0	13 (6.6)	14	12 (16.0)	16	25 (9.2)	30
AEs Probably/Possibly Related	0	0	120 (60.9)	330	54 (72.0)	189	174 (64.0)	519
TEAEs Reported Post Baseline	0	0	120 (60.9)	330	54 (72.0)	189	174 (64.0)	519
AEs Serious	0	0	3 (1.5)	3	1 (1.3)	2	4 (1.5)	5
TEAEs Reported Post Baseline	0	0	3 (1.5)	3	1 (1.3)	2	4 (1.5)	5
AEs Severe	0	0	13 (6.6)	17	5 (6.7)	8	18 (6.6)	25
TEAEs Reported Post Baseline	0	0	13 (6.6)	17	5 (6.7)	8	18 (6.6)	25

a Subjects with active preceding treatment.
b Subjects without active preceding treatment.
AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPT = Terminated Prior to Treatment.
[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 4.1.1]

(C) 有害事象・副作用の一覧

治験薬を投与された集団の被験者全体で 5%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.14-9 に示す.

治験薬を投与された集団 (272 例) の被験者全体で 5%超に発現した TEAE は，食欲減退 (33.1%)，頭痛 (17.6%)，体重減少 (17.6%)，不眠症 (17.3%)，上腹部痛 (10.7%)，上気道感染 (10.7%)，易刺激性 (10.3%)，鼻咽頭炎 (9.6%)，嘔吐 (8.5%)，咳嗽 (7.0%) 及びインフルエンザ (5.9%) であった.

用量反応性について, 実用量別の TEAE の発現率 (投与量に対する曝露期間補正なし) は, 30 mg が 42.3%，50 mg が 63.1%，70 mg が 66.9%であった．不眠症の発現率は，70 mg 投与時 (17.3%) に低用量投与時 (30 mg4.0%，50 mg8.9%) よりも高い傾向がみられた.

TEAE (987 件) の重症度は, 95%超が軽度又は中等度であった. 高度の TEAE は 18 例 (6.6%) に 25 件発現した.

半数以上の TEAE (987 件中 514 件) は，治験薬投与開始後の 8 週間以内に発現した．治験薬投与開始後の 8 週間 (治療 1～8 週目) では, 発現率が 5%超の TEAE は, 食欲減退 (23.2%), 不眠症 (12.5%)，頭痛 (11.8%)，体重減少 (9.6%)，上腹部痛 (8.5%)，易刺激性 (7.4%)，上気道感染 (6.6%)，咳嗽 (5.5%) 及び鼻咽頭炎 (5.5%) であった．その後の 8 週間 (治療 9～16 週目) では, 発現率が 5%超の TEAE は体重減少 (7.0%) 及び食欲減退 (5.8%) のみであった．治験薬投与開始後 4 ヵ月以降では，TEAE の発現頻度は低く，横ばい状態であった.

TEAE の半数以上が副作用であった．治験薬とおそらく関連ありと判断された TEAE のうち，発現頻度の高かった事象は，食欲減退 [52 例 (19.1%) 62 件]，体重減少 [29 例 (10.7%) 33 件] 及び不眠症 [26 例 (9.6%) 36 件] であった.

表 2.7.6.6.14-9　被験者全体で 5%超に発現した TEAE (治験薬を投与された集団)

Preferred Term (MedDRA 7.1)	No. (%) of Subjects Reporting			
	30 mg (N=272)	50 mg (N=225)	70 mg (N=133)	Subjects Treated (N=272)[a]
Any Events	115 (42.3)	142 (63.1)	89 (66.9)	213 (78.3)
食欲減退	27 (9.9)	50 (22.2)	22 (16.5)	90 (33.1)
頭痛	20 (7.4)	24 (10.7)	10 (7.5)	48 (17.6)
体重減少	14 (5.1)	25 (11.1)	13 (9.8)	48 (17.6)
不眠症	11 (4.0)	20 (8.9)	23 (17.3)	47 (17.3)
上腹部痛	13 (4.8)	10 (4.4)	7 (5.3)	29 (10.7)
上気道感染	10 (3.7)	13 (5.8)	8 (6.0)	29 (10.7)
易刺激性	5 (1.8)	16 (7.1)	7 (5.3)	28 (10.3)
鼻咽頭炎	14 (5.1)	9 (4.0)	5 (3.8)	26 (9.6)
嘔吐	7 (2.6)	9 (4.0)	8 (6.0)	23 (8.5)
咳嗽	10 (3.7)	8 (3.6)	3 (2.3)	19 (7.0)
インフルエンザ	6 (2.2)	7 (3.1)	3 (2.3)	16 (5.9)

a　Subjects who took more than one daily dose were counted only once.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 4.1.5]

(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.

重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6.14-10 に示す.

重篤な TEAE は 272 例中 4 例 (1.5%) に 5 件発現し，その内訳は脾臓損傷，脱水，躁病，激越及び胃腸炎が各 1 件であった (躁病及び激越は同一症例). このうち，脾臓損傷，躁病及び胃腸炎は 70 mg 投与時に発現し，脱水は 50 mg 投与時に発現した．躁病を発現した被験者は, 躁病により治験中止に至り, 治験中止後の事後観察期間中に激越を発現した. 重篤な TEAE は，いずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された.

表 2.7.6.6.14-10　重篤な TEAE 発現症例の一覧

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 不明	鼻咽頭炎 (Common cold)	50	13/ 9	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		耳痛 (L earache)	50	22/ 3	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		鼻咽頭炎 (Common cold)	50	51/ 8	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		挫傷 (Contusions to chest)	70	134/ 7	中等度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		挫傷 (Contusions to L shoulder)	70	134/ 7	中等度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
		脾臓損傷 (Lacerated spleen)	70	134/ 7	高度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		瘢痕痛 (Pain around scar)	70	156/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 不明
		ウイルス性胃腸炎 (Stomach virus)	70	177/ 2	軽度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
[redacted]	女/ 8/ ヒスパニック/ 継続	喘息 (Asthma)	70	21/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咳嗽 (Cough)	70	33/ 13	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		喘鳴音 (Wheezing)	70	33/ 14	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		骨痛 (Bone ache)	70	52/ 25	軽度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	減量/ 回復
		体重減少 (Weight loss)	70	56/ 113	軽度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	なし/ 回復
		悪心 (Nausea)	70	70/ 3	軽度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	減量/ 回復
		皮膚病変 (Left arm lesion [Skin])	70	82/ 92	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咽喉頭疼痛 (Sore throat)	70	82/ 2	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Decreased appetite)	50	113/ -	軽度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	なし/ 未回復
		脱水 (Acute dehydration)	50	135/ 2	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		胃腸炎 (Acute gastroenteritis)	50	135/ 2	中等度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		易刺激性 (Irritability)	50	140/ 148	軽度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	減量/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
		体重減少 (Weight loss)	50	140/ 29	軽度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	減量/ 回復
		体重減少 (Weight loss)	50	259/ 93	中等度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	なし/ 回復
		インフルエンザ (Flu symptoms)	50	296/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咳嗽 (Cough)	50	299/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		気管支炎 (Bronchitis)	50	358/ 18	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 182	食欲減退 (Decreased appetite)	50	10/ 19	中等度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	なし/ 回復
		上腹部痛 (Stomach aches)	50	10/ 1	中等度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		易刺激性 (Increased irritability)	50	15/ 7	中等度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		歯ぎしり (Grinding teeth)	70	21/ 8	中等度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	70	21/ 8	中等度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		そう痒症 (Itchy skin)	70	21/ 49	中等度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		幻視 (Visual hallucination)	70	23/ 6	中等度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	減量/ 回復
		食欲減退 (Decreased appetite)	50	80/ 39	中等度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
		そう痒症 (Scalp itching)	50	80/ 60	軽度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	50	146/ 39	中等度/ 非重篤/ おそらく 関連あり	なし/ 回復
		自殺念慮 (Suicidal ideation)	70	181/ 1	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		躁病 (Manic episode)	70	182/ 10	中等度/ 重篤/ 関連なし	中止/ 回復
		食欲亢進 (Increased appetite)	70	187/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		傾眠 (Somnolence)	70	187/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		筋固縮 (Muscular rigidity)	70	195/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		激越 (Manic agitation)	70	206/ 8	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	女/ 10/ 白人/ 継続	咳嗽 (Cough)	30	3/ 6	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		体重減少 (Weight loss)	50	28/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 未回復
		中耳炎 (Otitis media)	50	87/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		ウイルス性胃腸炎 (Stomach virus)	50	124/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Decreased appetite)	70	202/ 30	軽度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		気分動揺 (Increased mood swing)	70	202/ 30	軽度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 回復
		涙ぐむ (Increased tearfulness)	70	202/ 39	軽度/ 非重篤/ 関連あるかも しれない	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
		脱水 (Dehydration)	70	251/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		胃腸炎 (Gastroenteritis)	70	251/ 1	高度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 7.1 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 発現日.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Section 12.3.5，Listing 7，Listing 15，Data 11.1]

(E)　重要な有害事象 (治験中止に至った有害事象)

治験中止に至った TEAE を表 2.7.6.6.14-11 に，治験中止に至った TEAE (重篤な有害事象以外) の一覧を表 2.7.6.6.14-12 に示す.

治験中止に至った TEAE は 272 例中 25 例 (9.2%) に発現し，実用量別の発現頻度は，30 mg が 272 例中 10 例 (3.7%), 50 mg が 225 例中 9 例 (4.0%), 70 mg が 133 例中 6 例 (4.5%) であった.

2 例以上に発現した治験中止に至った TEAE は，食欲減退/食欲不振 (計 4 例)，易刺激性 (3 例), 攻撃性 (3 例), 不安 (2 例), 不眠症/初期不眠症 (計 2 例) 及び体重減少 (2 例) であった.

器官別大分類では，発現頻度の高かった治験中止に至った TEAE は，精神障害 (15 例) 及び代謝および栄養障害 (4 例) であった.

表 2.7.6.6.14-11　治験中止に至った TEAE (治験薬を投与された集団)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA 7.1)	S-877489 30 mg (N=272) n (%)	 AE Counts	S-877489 50 mg (N=225) n (%)	 AE Counts	S-877489 70 mg (N=133) n (%)	 AE Counts	Any Dose (N=272) n (%)	 AE Counts
Any TEAEs Associated with Discontinuation	10 (3.7)	14	9 (4.0)	9	6 (4.5)	7	25 (9.2)	30
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
眼障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
散瞳	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
胃腸障害	2 (0.7)	2	0	0	0	0	2 (0.7)	2
上腹部痛	1 (0.4)	1	0	0	0	0	1 (0.4)	1
悪心	1 (0.4)	1	0	0	0	0	1 (0.4)	1
臨床検査	0	0	2 (0.9)	2	0	0	2 (0.7)	2
体重減少	0	0	2 (0.9)	2	0	0	2 (0.7)	2
代謝および栄養障害	4 (1.5)	4	0	0	0	0	4 (1.5)	4
食欲不振	1 (0.4)	1	0	0	0	0	1 (0.4)	1
食欲減退	3 (1.1)	3	0	0	0	0	3 (1.1)	3
神経系障害	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1	0	0	2 (0.7)	2
注意力障害	1 (0.4)	1	0	0	0	0	1 (0.4)	1
頭痛	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1

System Organ Class Preferred Term (MedDRA 7.1)	S-877489 30 mg (N=272) n (%)	 AE Counts	S-877489 50 mg (N=225) n (%)	 AE Counts	S-877489 70 mg (N=133) n (%)	 AE Counts	Any Dose (N=272) n (%)	 AE Counts
精神障害	5 (1.8)	7	6 (2.7)	6	4 (3.0)	4	15 (5.5)	17
異常行動	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
感情不安定	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1
攻撃性	2 (0.7)	2	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.1)	3
不安	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.8)	1	2 (0.7)	2
初期不眠症	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1
不眠症	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1
易刺激性	2 (0.7)	2	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.1)	3
躁病	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
気分動揺	1 (0.4)	1	0	0	0	0	1 (0.4)	1
強迫性障害	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
睡眠障害	1 (0.4)	1	0	0	0	0	1 (0.4)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
そう痒症	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Table 4.3.1]

表 2.7.6.6.14-12　治験中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外)

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/ 10/ 白人/ 29	易刺激性 (Irritability)	30	1/ 31	軽度/ 関連あるかも しれない	中止/ 回復
[redacted]	女/ 10/ 白人/ 179	感情不安定 (Emotional lability)	50	150/ 32	軽度/ 関連あるかも しれない	中止/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 23	好中球減少症 (Worsening of neutropenia)	70	22/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 17	食欲不振 (Anorexia)	30	1/ 23	軽度/ 関連あるかも しれない	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 44	そう痒症 (Pruritis)	70	30/ 17	中等度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 6/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 61	食欲減退 (Decreased appetite)	30	57/ 70	高度/ おそらく 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]	男/ 11/ 白人/ 161	体重減少 (Weight loss)	50	57/ -	軽度/ おそらく 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 10/ 白人/ 64	攻撃性 (Violent behavior)	30	38/ 30	中等度/ 関連あるかも しれない	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 102	散瞳 (Mydriasis)	70	76/ 24	中等度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
		不安 (Anxiety)	70	76/ 24	中等度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 8/ 白人/ 57	不眠症 (Insomnia)	50	9/ 51	軽度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 13/ アジア人/ 85	初期不眠症 (Initial insomnia)	50	9/ 83	中等度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 159	易刺激性 (Irritability)	50	131/ 57	中等度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 黒人，アフリカ 系アメリカ人/ 54	悪心 (Intermittent nausea)	30	15/ -	軽度/ 関連あるかも しれない	中止/ 不明
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 10	上腹部痛 (Stomach ache)	30	3/ 14	中等度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 11/ ヒスパニック/ 87	体重減少 (Weight loss)	50	59/ -	中等度/ おそらく 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 7/ 白人/ 45	強迫性障害 (Compulsive behavior)	50	37/ 11	高度/ おそらく 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 7/ ヒスパニック/ 86	異常行動 (Temporal outbursts)	70	68/ -	高度/ 関連あるかも しれない	中止/ 不明

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/ 白人/ 58	不安 (Anxiety)	30	不明/ -	高度/ 関連あるかもしれない	中止/ 未回復
		気分動揺 (Increased mood swings)	30	不明/ -	高度/ 関連あるかもしれない	中止/ 不明
		易刺激性 (Irritability)	30	12/ -	中等度/ 関連あるかもしれない	中止/ 不明
[redacted]	男/ 7/ 白人/ 33	パニック発作 (Panic attack)	70	33/ 0	高度/ おそらく関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 11/ 白人/ 130	攻撃性 (Increased aggressiveness)	30	127/ -	中等度/ おそらく関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	女/ 6/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 21	食欲減退 (Appetite loss)	30	2/ 20	中等度/ おそらく関連あり	中止/ 回復
		睡眠障害 (Sleep disturbance)	30	2/ 20	中等度/ おそらく関連あり	中止/ 回復
		注意力障害 (Overly focused)	30	2/ 20	中等度/ おそらく関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 169	攻撃性 (Physical aggression)	50	164/ 172	中等度/ 関連あるかもしれない	中止/ 回復
[redacted]	女/ 12/ 白人/ 86	頭痛 (Headache)	50	87/ 1	高度/ 関連あるかもしれない	中止/ 回復
[redacted]	男/ 6/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 59	食欲減退 (Decreased appetite)	30	3/ 61	軽度/ 関連あるかもしれない	中止/ 回復

a　治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
b　MedDRA Version 7.1 基本語.
c　発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 発現日.

[出典：添付資料 5.3.5.2-04 Listing 5，Section 12.3.5，Data11.1]

(F)　臨床検査

臨床検査値は, 血液学的検査の好塩基球を除く全てのパラメータで, 最終評価時点でのベースラインからの変化量の平均値は小さく，ベースライン値の± 15%以内であった.

臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) に臨床的に問題となる変化はなく,

変化に明確な傾向は認められなかった.

(G) バイタルサイン

最終評価時点及びベースライン後の各 Visit でのバイタルサイン (脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧) のベースラインからの変化量の平均値は，脈拍数が 0.3～3.5 bpm，収縮期血圧が−1.8～1.0 mmHg，拡張期血圧が−1.0～0.7 mmHg と小さく，臨床的に意味のある変化ではなかった.

バイタルサインの外れ値分析の結果に，明確な傾向は認められなかった.

(H) 体重及び身長

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は，実測体重では 0.6 lb と増加がみられたが，体重 Z スコアでは−0.40 と減少がみられた. 体重 Z スコア減少の大部分は，治験薬投与開始後の 6 ヵ月間に発現した. 体重パーセンタイル値の平均値は，治験薬投与開始後の 6 ヵ月間に 66 パーセンタイルから 50 パーセンタイルへ減少し (16 パーセンタイル減少), その後の 6 ヵ月間に 50 パーセンタイルから 46 パーセンタイルへさらに減少した (4 パーセンタイル減少).

最終評価時点での身長のベースラインからの変化量の平均値は，実測身長では 1.5 in と増加がみられたが，身長 Z スコアでは−0.08 と減少がみられた. 身長パーセンタイル値の平均値は，治験薬投与開始後の 6 及び 12 ヵ月間に，58 パーセンタイルからそれぞれ 55 及び 54 パーセンタイルへわずかに減少した (それぞれ 3 及び 4 パーセンタイル減少).

(I) 心電図

最終評価時点及びベースライン後の各 Visit での心電図パラメータ (心拍数及び QT/QTc 間隔) のベースラインからの変化量の平均値は，心拍数が 1.8～5.2 bpm，QT 間隔が−4.7～−1.8 msec，QTcF 間隔が−0.4～2.2 msec，QTcB 間隔が 1.1～6.4 msec と小さく，臨床的に意味のある変化ではなかった.

治験責任医師より，臨床的に問題となる心電図の異常所見は報告されなかった.

本治験では, QT/QTc 間隔が 500 msec 以上となった被験者はいなかった. QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 以上となった被験者は，QT 間隔では 2 例 (治療 3 ヵ月目及び 12 ヵ月目に各 1 例), QTcB 間隔では 2 例 (いずれも治療 9 ヵ月目) であり, QTcF 間隔ではいなかった.

(J) 診察

診察の異常所見は，被験者 22 例に 25 件みられた. これら 22 例のうち，18 例が治験を完了し，2 例が有害事象のため治験を中止し，1 例が追跡不能，1 例が効果不十分のため治験を中止した. これらの異常所見は有害事象として収集された.

2.7.6.6.14.3 結論

6 歳以上 12 歳以下の児童の ADHD に対して S-877489 30，50 及び 70 mg の 3 用量を 1 年間長期投与した時，有効性が持続することが示された．安全性では，S-877489 30，50 及び 70 mg の 3 用量で発現した有害事象の多くは，軽度又は中等度であり，アンフェタミン製剤に典型的なものであった．S-877489 30～70 mg は安全で忍容性は良好であると考えられた．

2.7.6.6.15 海外継続長期試験 (SPD489-306)

[添付資料 5.3.5.2-05]

2.7.6.6.15.1 試験方法

表 2.7.6.6.15-1 試験方法の概要

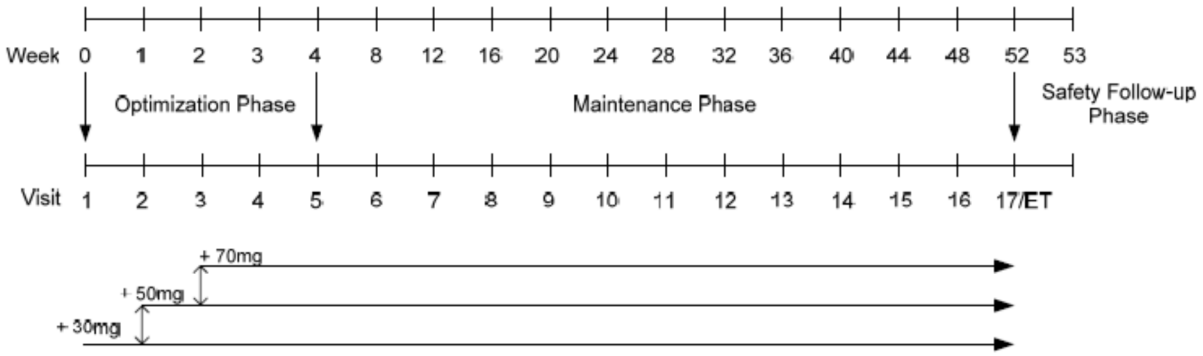
項目	内容
Protocol No.	SPD489-306
実施国	米国 (45 施設)
種類	多施設共同，非盲検，非対照，用量調節
目的	主要目的 中等度以上の症候性注意欠陥・多動性障害 (ADHD) と診断され [SPD489-305 試験 (以下，先行試験) のベースラインでの ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) 合計スコアが 28 以上], 先行試験の同意取得時に 13 歳以上 17 歳以下であった青少年に，S-877489 (30，50 及び 70 mg) を 1 日 1 回朝，長期投与した時の安全性を評価する. 主要な副次目的 医師による ADHD RS-IV 評価を用いて，S-877489 の長期投与時の有効性を評価する. その他の副次目的 • 臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて, S-877489 の長期投与時の有効性を評価する. • Youth Quality of Life Instrument – Research Version (YQOL-R) を用いて，S-877489 投与後の生活の質に対する改善度を評価する. その他の安全性の目的 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，青少年 (13 歳以上 17 歳以下) の ADHD 患者を対象に S-877489 (30，50 及び 70 mg) を 1 日 1 回朝，1 年間投与した時の安全性及び有効性を評価した多施設共同, 非盲検, 継続試験であった. 本治験では, 先行試験期間中に S-877489 又はプラセボを 3 週間以上投与されて Visit 3 (Week 3) の評価を完了し, 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被験者を適格と判断した. 本治験は，用量調節期，用量維持期及び安全性評価のための事後観察期の 3 期で構成された. 本治験の Visit 1 は先行試験の Visit 4/早期中止 Visit と同日とし，先行試験の Visit 4/早期中止 Visit 及び本治験の Visit 1 の手順を実施した.
主な選択基準	• 先行試験の同意取得時に，13 歳以上 17 歳以下の男児及び女児 • 先行試験の登録基準を全て満たし，先行試験の二重盲検期の治験薬を 3 週間以上投与されて Visit 3 の評価を完了し，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 • 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 • 既往歴又は診察所見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
主な除外基準	• 服薬不遵守，重篤な有害事象又は治験中止に至った有害事象を理由に先行試験を中止した者

	• 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 • 自殺のリスクがある，自殺企図の既往歴がある，又は自殺念慮があるもしくはその既往歴がある者 • 本治験の登録 Visit (Visit 1) に米国疾病管理予防センターの年齢別・性別 Body Mass Index (BMI) 基準チャートで低体重 (BMI が 5 パーセンタイル未満) である者 • 慢性もしくは急性の合併症又は安全性評価に影響を及ぼす，被験者のリスクを増加させるもしくは治験実施計画書の遵守を困難にする可能性のある医学的に不安定な状態を有する者 • 痙攣 (小児熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者 • 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，重篤な心調律異常もしくは冠動脈疾患の既往歴，又は中枢刺激薬の交感神経刺激作用を増強するようなその他の重篤な心臓の問題がある者 • 心突然死又は心室性不整脈の家族歴がある者 • 先行試験の Visit 4/早期中止 Visit に，臨床的に問題となる心電図所見があると治験責任医師が判断した者 • 過去 6 ヵ月以内に精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) 基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた者 • 緑内障の者 • 鎮静性抗ヒスタミン剤及び交感神経刺激作用のある鬱血除去剤等の中枢神経系に作用するもしくはその機能に影響を及ぼす他の薬剤又はモノアミンオキシダーゼ阻害剤を使用中である者．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． • 妊娠中又は授乳中である女児
目標症例数	先行試験からの移行例として 240 例
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
投与方法	治験期間中，被験者は，1 日 1 カプセルを午前 7 時頃に服薬するよう指導を受けた．親又は法的代理人は，毎朝治験薬を服薬させることとした． 4 週間の用量調節期では，治験責任医師は治験薬投与下の有害事象 (TEAE) 並びに有効性及び忍容性の臨床的判断に基づき，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 (S-877489 の至適用量が得られるまで) S-877489 の用量を漸増することとした．30 mg で投与を開始し，必要な場合には至適用量に達するまで 1 週間に 20 mg ずつ漸増した (最大用量 70 mg)．漸減は 20 mg ずつとし，最小用量は 30 mg とした．30 mg 超を投与中に「忍容できない反応」がみられた場合には，増量前の用量に減量した．投与中の用量の忍容性が良好であり，診察した医師の意見として，さらに症状の改善が期待できる場合 (効果不十分な反応)，増量を可とした．S-877489 の至適用量決定後，1 日 1 回朝投与を 48 週間継続した (用量維持期)．用量維持期を通して，治験責任医師による TEAE 並びに有効性及び忍容性の臨床的判断に基づき，さらなる用量調節を可とした． S-877489 カプセルの服薬は空腹時及び食後のいずれも可とした．
投与期間	52 週間 (用量調節期 4 週間，用量維持期 48 週間)
評価項目	安全性： • 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 • C-SSRS 有効性： • ADHD RS-IV • CGI-I 生活の質： • YQOL-R
解析方法	主要な解析対象集団 - 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団は, 本治験期間中に少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者とした. 最大の解析対象集団 (FAS) は，本治験期間中に少なくとも 1 回治験薬を投与され，評価可能な有効性の主要な評価項目 (ADHD RS-IV 合計スコア) の評価が登録後に少なくとも 1 回得られた全ての被験者とした. カテゴリ変数は観測数及びその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. ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン値は，治験薬投与開始前である，先行試験のベースライン Visit (Visit 0) に評価したスコアと定義した．安全性の評価項目のベースライン値は，先行試験のベースライン値を用いた. 有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 11.1 を用いてコード化した.
治験期間	2008 年 11 月～2010 年 4 月

治験デザインを図 2.7.6.6.15-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.15-2 に示す.

図 2.7.6.6.15-1　治験デザイン



ET = early termination.

表 2.7.6.6.15-2 実施スケジュール

	Optimization Phase					Maintenance Phase												Safety Follow-up Phase
Visit[a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17/ET	No Visit
Assessment Week	0	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	53
Assessment Day	0	7	14	21	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	371
Informed Consent	✓																	
Inclusion/Exclusion Criteria	✓																	
Demographics	✓[b]																	
Medical and Medication History	✓[b]																	
Physical Examination	✓[c]																✓	
Vital Signs[d]	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Height[e] and calculate BMI[f]	✓[c]				✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓	
Weight	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Clinical Laboratory Test[g,h]	✓[c]								✓								✓	
12-lead ECG[h,i]	✓[c]						✓			✓			✓				✓	
Serum Pregnancy Test[h,j]	✓[c]																✓	
Urine Pregnancy Test[j]	✓				✓		✓			✓			✓					
Urine Drug Screen[h]	✓[c]																✓	
Investigator Dose Assessment		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ADHD-RS-IV[k]	✓[c]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CGI-S	✓[b]																	
CGI-I[k]		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
YQOL-R	✓[c]										✓						✓	
C-SSRS[k,n]										✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Suitability of Subject to Remain in Study[o]										✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Investigational Product Distributed	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Investigational Product Returned		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance Assessed		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Concomitant Medications	✓[l]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Prior Adverse Events	✓[m]																	
Adverse Events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

a Weekly visit windows are ± 2 days, monthly visit windows are ± 5 days, Safety follow-up call window is + 2 days.
b Data will be pulled programmatically from the antecedent study's database.
c Procedures that will be completed as part of Visit 4/ET from the antecedent study (SPD489-305).
d Includes oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse, and respiratory rate.
e Height to be measured without shoes.
f BMI to be calculated by the site at V4/ET of the antecedent study (SPD489-305) to determine eligibility for this study. For all other assessments BMI will be calculated programmatically.
g Clinical laboratory tests will include hematology, biochemistry, and urinalysis.
h The clinical laboratory, ECG (following central reader assessment), serum pregnancy, and urine drug screen test results from Visit 4/ET of the antecedent study (SPD489-305) will need to be reviewed upon receipt for confirmation of continued participation.
i ECG results will be compared to baseline ECG results from the antecedent study (SPD489-305).
j For all females.
k Scales to be completed by same rater whenever possible.
l Medications recorded as ongoing at the end of the antecedent study (SPD489-305), will be listed as prior medications in this study.
m Ongoing adverse events from the antecedent study (SPD489-305) will be captured as medical history in this study.
n C-SSRS "Already Enrolled Subjects" version completed at Visit 10 or the next scheduled study visit for all subjects. C-SSRS "Since Last Visit" version completed at all subsequent visits.
o Suitability of Subject to Remain in Study to be completed at Visit 10 or the next scheduled study visit and all subsequent visits for all subjects.

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BMI = body mass index; 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; YQOL-R = Youth Quality of life instrument-Research Version.

2.7.6.6.15.2 試験成績

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

(1) 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.15-3 に示す.

先行試験で少なくとも 1 回治験薬を投与された 310 例のうち，269 例 (86.8%) が本治験に移行した．本治験に移行した 269 例のうち，265 例 (98.5%) が本治験で治験薬を投与され，4 例が未投与例であった. 治験中止例は未投与例 4 例を含む 113 例 (42.0%), 完了例は 156 例 (58.0%) であった．中止理由の内訳は，同意撤回が 31 例，追跡不能が 25 例，有害事象が 18 例，治験実施計画書/服薬不遵守が 16 例，効果不十分が 5 例，その他が 18 例であった.

表 2.7.6.6.15-3 患者の内訳 (登録された被験者)

	Treatment Group in Antecedent Study (SPD489-305)		Overall
Enrolled	Placebo N=71 n (%)	S-877489 N=198 n (%)	N=269 n (%)
Safety Population[a]	70 (98.6)	195 (98.5)	265 (98.5)
Full Analysis Set[b]	70 (98.6)	195 (98.5)	265 (98.5)
Study Completers	37 (52.1)	119 (60.1)	156 (58.0)
Early Termination	34 (47.9)	79 (39.9)	113 (42.0)
Reason for Discontinuation:			
Adverse Event(s)	7 (9.9)	11 (5.6)	18 (6.7)
Protocol Non-adherence/Subject Non-compliance	4 (5.6)	12 (6.1)	16 (5.9)
Refused Further Participation in the Study	10 (14.1)	21 (10.6)	31 (11.5)
Lost to Follow-up	7 (9.9)	18 (9.1)	25 (9.3)
Lack of Efficacy	2 (2.8)	3 (1.5)	5 (1.9)
Other	4 (5.6)	14 (7.1)	18 (6.7)

a Safety Population is defined as all subjects who take at least 1 dose of investigational product during the study.

b Full Analysis Set is defined as all subjects who took at least 1 dose of investigational product during this study and have a valid baseline and at least 1 valid post-Visit 1 follow-up assessment of the primary outcome measure (ADHD RS-IV total score). Enrolled subjects include all subjects who were dispensed investigational product at Visit 1.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; N = number of enrolled subjects; n = number of subjects; (%) = percentage of subjects [(n / N)*100].

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 2]

各 Visit の完了例数を表 2.7.6.6.15-4 に示す.

本治験で治験薬を投与された 265 例のうち，各 Visit で治験を継続していた被験者は，Visit 7 (Week 12) で 233 例 (87.9%)，Visit 10 (Week 24) で 198 例 (74.7%)，Visit 13 (Week 36) で 180 例 (67.9%)，Visit 17 (Week 52) で 160 例 (60.4%) であった.

Visit 17 (Week 52) で治験を継続していた 160 例のうち，治験を中止した被験者は 4 例であった (中止理由は有害事象が 1 例，治験実施計画書/服薬不遵守が 1 例，追跡不能が 1 例，その他が 1 例).

表 2.7.6.6.15-4　各 Visit の完了例数 (安全性解析対象集団)

Visit	S-877489-All dose N=265 n (%)
Study Completers	156 (58.9)
Early Termination	109 (41.1)
Subjects Remaining in Study at:	
Visit 1 (Week 0)	265 (100.0)
Visit 2 (Week 1)	265 (100.0)
Visit 3 (Week 2)	258 (97.4)
Visit 4 (Week 3)	256 (96.6)
Visit 5 (Week 4)	254 (95.8)
Visit 6 (Week 8)	249 (94.0)
Visit 7 (Week 12)	233 (87.9)
Visit 8 (Week 16)	220 (83.0)
Visit 9 (Week 20)	210 (79.2)
Visit 10 (Week 24)	198 (74.7)
Visit 11 (Week 28)	190 (71.7)
Visit 12 (Week 32)	181 (68.3)
Visit 13 (Week 36)	180 (67.9)
Visit 14 (Week 40)	174 (65.7)
Visit 15 (Week 44)	167 (63.0)
Visit 16 (Week 48)	164 (61.9)
Visit 17 (Week 52)	160 (60.4)

N = number of subjects in each group; n = number of subjects; (%) = percentage of subjects [(n / N)*100].

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 3]

(2)　解析対象集団

先行試験からの移行被験者 269 例のうち，安全性解析対象集団には，本治験期間中に少なくとも 1 回治験薬を投与された 265 例 (98.5%) が採用され，未投与例 4 例が除外された．FAS には，本治験期間中に少なくとも 1 回治験薬を投与され，登録後に評価可能な ADHD RS-IV 合計スコアが少なくとも 1 回得られた 265 例 (98.5%) が採用され，未投与例 4 例が除外された (表 2.7.6.6.15-3).

(3)　患者背景因子

先行試験開始時の患者背景因子を表 2.7.6.6.15-5 に示す.

平均年齢 (標準偏差) は 14.5 歳 (1.30 歳) であり，年齢区分は 13～14 歳が 54.3%，15～17 歳が 45.7%であった．平均体重 (標準偏差) は 63.7 kg (13.25 kg) であった．被験者の大部分は男児 (70.6%) で，白人 (79.6%) であった.

ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，38.0 (7.00) であった.

表 2.7.6.6.15-5 先行試験開始時の患者背景因子 (安全性解析対象集団)

		Treatment Group in Antecedent Study (SPD489-305)		
		Placebo N=70	S-877489 N=195	Overall N=265
Age (years)	Mean (SD)	14.4 (1.23)	14.6 (1.32)	14.5 (1.30)
	Median	14.0	14.0	14.0
	Min, Max	13,17	13,17	13,17
Age Group				
13-14 years	n (%)	40 (57.1)	104 (53.3)	144 (54.3)
15-17 years	n (%)	30 (42.9)	91 (46.7)	121 (45.7)
Sex				
Male	n (%)	47 (67.1)	140 (71.8)	187 (70.6)
Female	n (%)	23 (32.9)	55 (28.2)	78 (29.4)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	10 (14.3)	26 (13.3)	36 (13.6)
Not Hispanic or Latino	n (%)	60 (85.7)	169 (86.7)	229 (86.4)
Race				
White	n (%)	59 (84.3)	152 (77.9)	211 (79.6)
Black or African American	n (%)	9 (12.9)	28 (14.4)	37 (14.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Asian	n (%)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	2 (2.9)	13 (6.7)	15 (5.7)
Height (in)	Mean (SD)	65.3 (3.94)	66.0 (3.56)	65.8 (3.67)
	Median	64.8	66.0	65.5
	Min, Max	55, 73	56, 75	55, 75
Height (cm)	Mean (SD)	165.9 (10.00)	167.7 (9.03)	167.2 (9.31)
	Median	164.5	167.6	166.4
	Min, Max	139, 185	143, 191	139, 191
Weight (lb)	Mean (SD)	136.7 (30.26)	141.7 (28.81)	140.4 (29.22)
	Median	132.4	140.0	138.0
	Min, Max	80, 221	81, 240	80, 240
Weight (kg)	Mean (SD)	62.0 (13.73)	64.3 (13.07)	63.7 (13.25)
	Median	60.1	63.5	62.6
	Min, Max	36, 100	37, 109	36, 109
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SD)	22.4 (3.75)	22.7 (3.32)	22.6 (3.43)
	Median	21.9	22.3	22.2
	Min, Max	16, 31	16, 32	16, 32
Baseline ADHD RS-IV	Mean (SD)	38.6 (7.16)	37.8 (6.95)	38.0 (7.00)
Total Score	Median	39.0	37.0	38.0
	Min, Max	28, 54	28, 54	28, 54
Baseline ADHD RS-IV	Mean (SD)	15.7 (6.39)	15.3 (6.12)	15.4 (6.19)
Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score	Median	15.0	15.0	15.0
	Min, Max	2, 27	1, 27	1, 27
Baseline ADHD RS-IV	Mean (SD)	22.9 (3.06)	22.5 (3.45)	22.6 (3.35)
Inattention Subscale Score	Median	23.0	23.0	23.0
	Min, Max	12, 27	11, 27	11, 27

Demographic information is carried over from Study SPD489-305. Baseline information is carried over from Study SPD489-305.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects; SD = standard deviation; (%) = percentage of subjects [(n / N)*100].

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 4]

(4) 有効性

(A) 主要な副次評価項目

(a) ADHD RS-IV 合計スコア

各 Visit での ADHD RS-IV 合計スコアの先行試験での投与群別のベースライン (先行試験開始時) からの変化量を表 2.7.6.6.15-6 に，平均変化量の推移を図 2.7.6.6.15-2 に示す.

本治験に移行した被験者は，先行試験 (強制漸増試験) で S-877489 の各用量 (30，50 又は 70 mg) 又はプラセボに割付けられていた．本治験への登録にあたり，全ての被験者が S-877489 を至適用量まで漸増した.

Visit 1 (Week 0) での ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの減少 (改善) は，先行試験の S-877489 群 (先行試験の 30，50 又は 70 mg 群併合) でプラセボ群よりも大きく，平均変化量 (標準偏差) は先行試験の S-877489 群で−20.3 (11.36)，プラセボ群で−13.6 (10.77) であったが，Visit 2 (Week 1) では，先行試験の S-877489 群で−17.9 (10.56)，プラセボ群で−17.9 (11.01) とほぼ同程度であった．その後，S-877489 の至適用量までの漸増に伴い，ADHD RS-IV 合計スコアは，用量調節期 (Visit 1～4) を通してベースラインから減少 (改善) し続けた.

用量維持期では，治験を継続した被験者で，ベースラインからの ADHD 症状の改善が Visit 17 (Week 52) まで持続した．ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの減少 (改善) は，最終評価時点及び Visit 2 (Week 1) 以降の全ての評価時点で統計学的に有意であった ($P < 0.001$).

表 2.7.6.6.15-6 ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン (先行試験開始時) からの変化量 (FAS)

		Treatment Group From Antecedent Study (SPD489-305)				Overall N=265	
		Placebo N=70		S-877489 N=195			
Visit		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline[a]	n	70	-	195	-	265	-
	Mean (SD)	38.6 (7.16)	-	37.8 (6.95)	-	38.0 (7.00)	-
	SE	0.86	-	0.50	-	0.43	-
	Median	39.0	-	37.0	-	38.0	-
	Min, Max	28, 54	-	28, 54	-	28, 54	-
	95% CI	36.9, 40.3	-	36.8, 38.8	-	37.2, 38.9	-
Enrollment[b]	n	70	70	195	195	265	265
Visit	Mean (SD)	25.0 (12.86)	-13.6 (10.77)	17.6 (10.91)	-20.3 (11.36)	19.5 (11.89)	-18.5 (11.57)
	SE	1.54	1.29	0.78	0.81	0.73	0.71
Visit 1	Median	22.5	-13.5	15.0	-20.0	18.0	-18.0
(Week 0)	Min, Max	1, 54	-43, 5	0, 54	-48, 17	0, 54	-48, 17
	95% CI	21.9, 28.1	-16.2, -11.0	16.0, 19.1	-21.9, -18.6	18.1, 21.0	-19.9, -17.1
Endpoint[c]	n	70	70	195	195	265	265
	Mean (SD)	12.5 (10.54)	-26.1 (10.34)	11.5 (8.67)	-26.3 (9.56)	11.8 (9.19)	-26.2 (9.75)
	SE	1.26	1.24	0.62	0.68	0.56	0.60
	Median	10.0	-26.0	10.0	-27.0	10.0	-27.0
	Min, Max	0, 54	-51, 0	0, 39	-53, -3	0, 54	-53, 0
	95% CI	10.0, 15.0	-28.6, -23.6	10.3, 12.8	-27.6, -24.9	10.7, 12.9	-27.4, -25.1
	P-value	-	-	-	-	-	<0.001
Visit 5	n	65	65	185	185	250	250
(Week 4)	Mean (SD)	11.3 (7.06)	-27.0 (8.99)	11.7 (8.57)	-26.1 (9.73)	11.6 (8.19)	-26.4 (9.53)
	SE	0.88	1.11	0.63	0.72	0.52	0.60
	Median	11.0	-27.0	10.0	-26.0	10.0	-26.0
	Min, Max	0, 27	-51, -7	0, 40	-48, 9	0, 40	-51, 9
	95% CI	9.6, 13.1	-29.2, -24.7	10.4, 12.9	-27.6, -24.7	10.5, 12.6	-27.5, -25.2
	P-value	-	-	-	-	-	<0.001
Visit 7	n	55	55	167	167	222	222
(Week 12)	Mean (SD)	11.0 (7.08)	-26.9 (9.59)	10.2 (6.77)	-27.3 (8.80)	10.4 (6.84)	-27.2 (8.98)
	SE	0.95	1.29	0.52	0.68	0.46	0.60
	Median	11.0	-27.0	9.0	-27.0	9.0	-27.0

		Treatment Group From Antecedent Study (SPD489-305)				Overall N=265	
		Placebo N=70		S-877489 N=195			
Visit		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
	Min, Max	0, 32	-53, -5	0, 32	-46, -4	0, 32	-53, -4
	95% CI	9.1, 12.9	-29.5, -24.3	9.2, 11.2	-28.7, -26.0	9.5, 11.3	-28.4, -26.0
	P-value	-	-	-	-	-	<0.001
Visit 10	n	46	46	146	146	192	192
(Week 24)	Mean (SD)	10.4 (6.38)	-27.4 (8.86)	9.5 (6.34)	-27.7 (8.50)	9.7 (6.34)	-27.6 (8.56)
	SE	0.94	1.31	0.52	0.70	0.46	0.62
	Median	9.0	-26.0	8.0	-27.0	9.0	-27.0
	Min, Max	0, 26	-52, -10	0, 30	-52, -5	0, 30	-52, -5
	95% CI	8.5, 12.3	-30.0, -24.8	8.5, 10.5	-29.1, -26.3	8.8, 10.6	-28.8, -26.4
	P-value	-	-	-	-	-	<0.001
Visit 13	n	42	42	133	133	175	175
(Week 36)	Mean (SD)	9.2 (6.54)	-28.7 (8.64)	9.3 (6.78)	-27.9 (8.47)	9.3 (6.70)	-28.1 (8.50)
	SE	1.01	1.33	0.59	0.73	0.51	0.64
	Median	8.5	-29.5	8.0	-27.0	8.0	-28.0
	Min, Max	0, 26	-52, -10	0, 31	-53, -2	0, 31	-53, -2
	95% CI	7.2, 11.2	-31.4, -26.0	8.1, 10.5	-29.4, -26.5	8.3, 10.3	-29.4, -26.9
	P-value	-	-	-	-	-	<0.001
Visit 17	n	37	37	119	119	156	156
(Week 52)	Mean (SD)	9.1 (6.40)	-29.2 (8.75)	8.9 (6.60)	-28.4 (8.48)	8.9 (6.53)	-28.6 (8.53)
	SE	1.05	1.44	0.60	0.78	0.52	0.68
	Median	7.0	-29.0	7.0	-28.0	7.0	-28.0
	Min, Max	0, 22	-51, -8	0, 28	-53, -7	0, 28	-53, -7
	95% CI	6.9, 11.2	-32.1, -26.2	7.7, 10.1	-29.9, -26.8	7.9, 9.9	-29.9, -27.2
	P-value	-	-	-	-	-	<0.001

a Baseline is defined as the baseline from the antecedent study (SPD489-305).

b The Enrollment visit (Visit 1) consists of procedures performed at Visit 4/ET of the antecedent study (SPD489-305) and Visit 1 of this study.

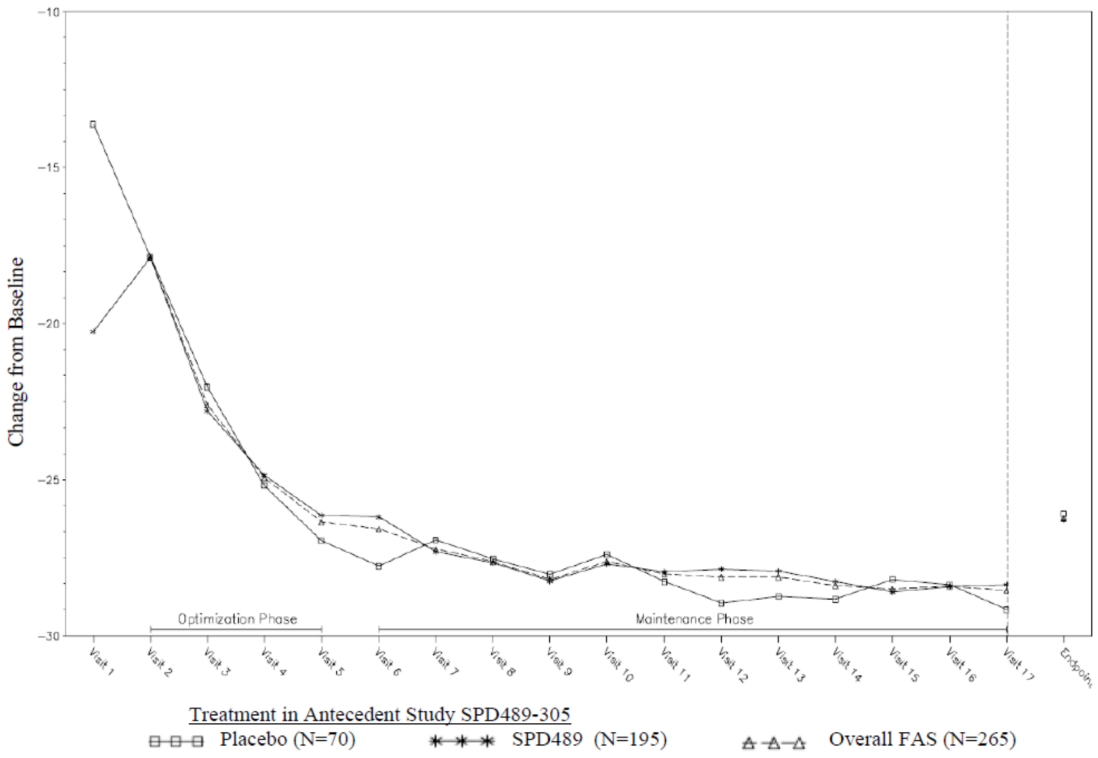
c Endpoint is the last valid value obtained after the Enrollment visit (Visit 1).

Note: P-value is calculated based on a two-sided one-sample t-test.

CI = confidence Interval; ET = early termination; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects; SD = standard deviation; SE = standard error; (%) = percentage of subjects [(n / N)*100].

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 7]

図 2.7.6.6.15-2 各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン (先行試験開始時) からの平均変化量 (FAS)



Note: Visit 1 from antecedent study (SPD489-305).
FAS = Full Analysis Set; SPD489 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Figure 3]

(b) 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は，ADHD RS-IV 合計スコアの結果と一致して，用量維持期に治験を継続していた被験者では，ADHD 症状のベースラインからの改善が Visit 17 (Week 52) まで持続した. ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの減少 (改善) は，最終評価時点及び Visit 2 (Week 1) 以降の全ての Visit で統計学的に有意であった ($P < 0.001$).

(c) 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は，ADHD RS-IV 合計スコアの結果と一致して，用量維持期に治験を継続していた被験者では，ADHD 症状のベースラインからの改善が Visit 17 (Week 52) まで持続した．ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコアのベースラインからの減少 (改善) は，最終評価時点及び Visit 2 (Week 1) 以降の全ての Visit で統計学的に有意であった ($P < 0.001$).

(d) 年齢区分別の ADHD RS-IV スコア

FAS の 265 例の年齢区分は，13～14 歳が 144 例，15～17 歳が 121 例であった．各 Visit

の ADHD RS-IV スコア (合計スコア及び各サブスケールスコア) について，年齢区分による部分集団解析を実施した. 年齢区分別 (13～14 歳, 15～17 歳) の最終評価時点での ADHD RS-IV スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.15-7 に示す.

年齢区分別の ADHD RS-IV スコアの部分集団解析の結果は，13～14 歳及び 15～17 歳のいずれの年齢区分でも FAS 全体の結果と概ね一致していた．また，統計学的検定は実施しなかったが，年齢区分間で結果は同様であり，S-877489 投与に伴う重要な年齢の影響はみられなかった.

表 2.7.6.6.15-7　年齢区分別の最終評価時点での ADHD RS-IV スコアのベースライン (先行試験開始時) からの変化量 (FAS)

	13-14 year olds			15-17 year olds		
	Baseline	Endpoint		Baseline	Endpoint	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) Change from Baseline	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) Change from Baseline
Total score	38.4 (7.14)	12.0 (9.27)	-26.4 (9.74)	37.6 (6.84)	11.5 (9.12)	-26.1 (9.81)
Hyperactivity/Impulsivity subscale score	15.6 (6.20)	4.2 (4.65)	-11.4 (5.88)	15.2 (6.19)	4.4 (4.64)	-10.8 (5.92)
Inattention subscale score	22.8 (3.37)	7.8 (5.87)	-15.0 (6.22)	22.5 (3.33)	7.1 (5.55)	-15.3 (5.87)

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 8]

(e)　性別の ADHD RS-IV スコア

FAS の 265 例の性別は，男児が 187 例，女児が 78 例であった．各 Visit の ADHD RS-IV スコア (合計スコア及び各サブスケールスコア) について, 性別による部分集団解析を実施した．性別の最終評価時点での ADHD RS-IV スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.15-8 に示す.

性別の ADHD RS-IV スコアの部分集団解析の結果は, 男児及び女児のいずれでも FAS 全体の結果と概ね一致していた．また，男児と女児の間で結果は同様であり，S-877489 投与に伴う重要な性別の影響はみられなかった.

表 2.7.6.6.15-8　性別の最終評価時点での ADHD RS-IV スコアのベースライン (先行試験開始時) からの変化量 (FAS)

	Males			Females		
	Baseline	Endpoint		Baseline	Endpoint	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) Change from Baseline	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) Change from Baseline
Total score	37.9 (7.03)	11.7 (9.21)	-26.2 (10.23)	38.3 (6.97)	12.0 (9.19)	-26.3 (8.54)
Hyperactivity/Impulsivity subscale score	15.1 (6.22)	4.1 (4.71)	-11.0 (6.13)	16.0 (6.10)	4.7 (4.47)	-11.3 (5.31)
Inattention subscale score	22.8 (3.38)	7.6 (5.67)	-15.2 (6.12)	22.3 (3.27)	7.3 (5.90)	-15.0 (5.92)

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 9]

(f)　人種別の ADHD RS-IV スコア

FAS の 265 例の人種は，白人が 211 例，非白人が 54 例であった．各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアについて，人種による部分集団解析を実施した．

白人では，ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) はベースラインで 37.5 (7.03)，最終評価時点で 11.5 (9.11) であり，最終評価時点でのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は−26.0 (9.57) であった．非白人では，ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) はベースラインで 40.1 (6.56)，最終評価時点で 12.7 (9.53) であり，最終評価時点でのベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は−27.3 (10.46) であった．

人種別の ADHD RS-IV 合計スコアの部分集団解析の結果は，白人及び非白人のいずれでも FAS 全体の結果と概ね一致していた．また，白人と非白人の間で結果は同様であり，S-877489 投与に伴う重要な人種の影響はみられなかった．

(B)　その他の副次評価項目

(a)　CGI-I

各 Visit の CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.15-9 に，最終評価時点での CGI-I 改善率を図 2.7.6.6.15-3 に示す．

最終評価時点の CGI-I 改善率 [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] は 87.2%であり，先行試験のプラセボ群及び S-877489 群のいずれでも 85%超であった．Visit 5 (Week 4) 以降では，CGI-I 改善率は 90%以上であった．

各 Visit の CGI-I 改善率について，年齢区分別 (13～14 歳，15～17 歳) 及び性別による部分集団解析を実施した結果，S-877489 投与に伴う重要な年齢区分及び性別の影響はみられなかった．また，いずれの部分集団の結果も，FAS 全体の結果と概ね一致していた．

表 2.7.6.6.15-9　CGI-I 改善率 (FAS)

		Treatment Group From Antecedent Study (SPD489-305)		
Visit		Placebo N=70	S-877489 N=195	Overall N=265
Endpoint[a]	n	70	195	265
Very Much Improved	n (%)	41 (58.6)	118 (60.5)	159 (60.0)
Much Improved	n (%)	19 (27.1)	53 (27.2)	72 (27.2)
Minimally Improved	n (%)	5 (7.1)	15 (7.7)	20 (7.5)
No Change	n (%)	5 (7.1)	8 (4.1)	13 (4.9)
Minimally Worse	n (%)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Much Worse	n (%)	0	0	0
Very Much Worse	n (%)	0	0	0
Improvement[b]	n (%)	60 (85.7)	171 (87.7)	231 (87.2)
No Improvement	n (%)	10 (14.3)	24 (12.3)	34 (12.8)
Visit 5 (Week 4)	n	65	185	250
Very Much Improved	n (%)	35 (53.8)	102 (55.1)	137 (54.8)
Much Improved	n (%)	26 (40.0)	65 (35.1)	91 (36.4)
Minimally Improved	n (%)	4 (6.2)	10 (5.4)	14 (5.6)
No Change	n (%)	0	6 (3.2)	6 (2.4)
Minimally Worse	n (%)	0	2 (1.1)	2 (0.8)

Visit		Treatment Group From Antecedent Study (SPD489-305)		
		Placebo N=70	S-877489 N=195	Overall N=265
Much Worse	n (%)	0	0	0
Very Much Worse	n (%)	0	0	0
Improvement[b]	n (%)	61 (93.8)	167 (90.3)	228 (91.2)
No Improvement	n (%)	4 (6.2)	18 (9.7)	22 (8.8)
Visit 7 (Week 12)	n	55	167	222
Very Much Improved	n (%)	36 (65.5)	112 (67.1)	148 (66.7)
Much Improved	n (%)	17 (30.9)	50 (29.9)	67 (30.2)
Minimally Improved	n (%)	2 (3.6)	4 (2.4)	6 (2.7)
No Change	n (%)	0	1 (0.6)	1 (0.5)
Minimally Worse	n (%)	0	0	0
Much Worse	n (%)	0	0	0
Very Much Worse	n (%)	0	0	0
Improvement[b]	n (%)	53 (96.4)	162 (97.0)	215 (96.8)
No Improvement	n (%)	2 (3.6)	5 (3.0)	7 (3.2)
Visit 10 (Week 24)	n	46	146	192
Very Much Improved	n (%)	33 (71.7)	110 (75.3)	143 (74.5)
Much Improved	n (%)	13 (28.3)	32 (21.9)	45 (23.4)
Minimally Improved	n (%)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
No Change	n (%)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Minimally Worse	n (%)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Much Worse	n (%)	0	0	0
Very Much Worse	n (%)	0	0	0
Improvement[b]	n (%)	46 (100.0)	142 (97.3)	188 (97.9)
No Improvement	n (%)	0	4 (2.7)	4 (2.1)
Visit 13 (Week 36)	n	42	133	175
Very Much Improved	n (%)	33 (78.6)	96 (72.2)	129 (73.7)
Much Improved	n (%)	9 (21.4)	32 (24.1)	41 (23.4)
Minimally Improved	n (%)	0	3 (2.3)	3 (1.7)
No Change	n (%)	0	2 (1.5)	2 (1.1)
Minimally Worse	n (%)	0	0	0
Much Worse	n (%)	0	0	0
Very Much Worse	n (%)	0	0	0
Improvement[b]	n (%)	42 (100.0)	128 (96.2)	170 (97.1)
No Improvement	n (%)	0	5 (3.8)	5 (2.9)
Visit 17 (Week 52)	n	37	119	156
Very Much Improved	n (%)	30 (81.1)	88 (73.9)	118 (75.6)
Much Improved	n (%)	6 (16.2)	29 (24.4)	35 (22.4)
Minimally Improved	n (%)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
No Change	n (%)	1 (2.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Minimally Worse	n (%)	0	0	0
Much Worse	n (%)	0	0	0
Very Much Worse	n (%)	0	0	0
Improvement[b]	n (%)	36 (97.3)	117 (98.3)	153 (98.1)
No Improvement	n (%)	1 (2.7)	2 (1.7)	3 (1.9)

a Endpoint is the last valid value obtained after the Enrollment visit (Visit 1).

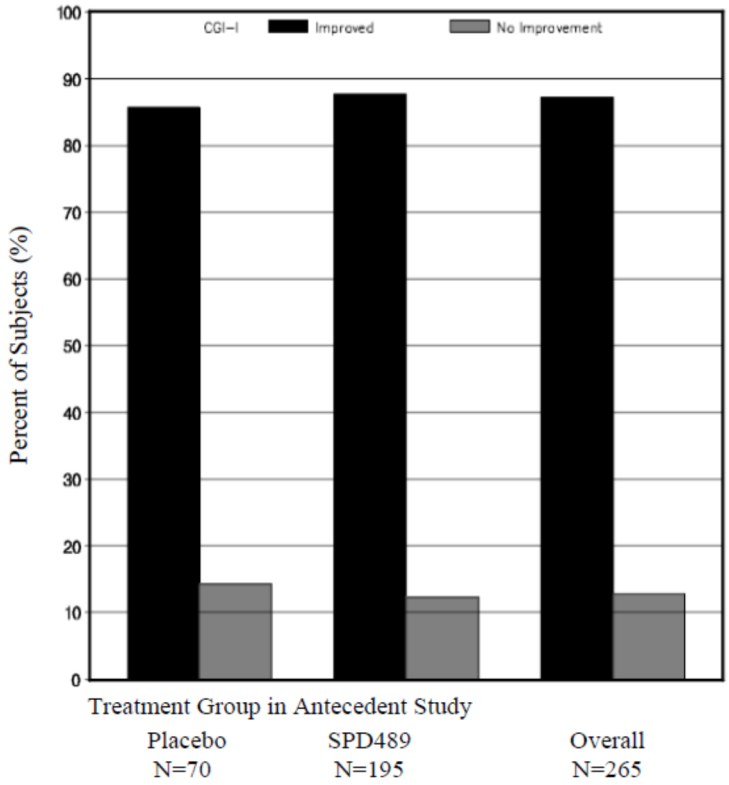
b Improvement includes CGI-I categories 'very much improved' and 'much improved.' No Improvement includes all other categories.

Note: Percentages are based on the number of subjects with data at that visit in each treatment group. There were no subjects who were not assessed at any visit.

CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 10]

図 2.7.6.6.15-3　最終評価時点での CGI-I 改善率 (FAS)



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

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Figure 4]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.6.15-10 に示す.

投与期間の平均値 (標準偏差) は，273.1 日 (131.14 日) であった．投与期間が 181 日以上であった被験者は 189 例 (71.3%)，360 日超であった被験者は 149 例 (56.2%) であった.

表 2.7.6.6.15-10 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

		Treatment Group in Antecedent Study (SPD489-305)		
		Placebo N=70	S-877489 N=195	Overall N=265
Length of Exposure (days)	Mean (SD)	251.2 (141.74)	280.9 (126.58)	273.1 (131.14)
	Median	359.0	364.0	363.0
	Min, Max	5, 374	2, 399	2, 399
Category (Days)				
1-7	n (%)	70 (100.0)	195 (100.0)	265 (100.0)
8-14	n (%)	67 (95.7)	191 (97.9)	258 (97.4)
15-21	n (%)	67 (95.7)	191 (97.9)	258 (97.4)
22-28	n (%)	65 (92.9)	188 (96.4)	253 (95.5)
29-90	n (%)	63 (90.0)	185 (94.9)	248 (93.6)
91-180	n (%)	54 (77.1)	166 (85.1)	220 (83.0)
181-270	n (%)	45 (64.3)	144 (73.8)	189 (71.3)
271-360	n (%)	41 (58.6)	132 (67.7)	173 (65.3)
>360	n (%)	35 (50.0)	114 (58.5)	149 (56.2)
Total Days Exposed	Number of Days	17581	54782	72363
Total Years Exposed	Number of Years	48.2	150.1	198.3

Note: 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 was calculated as the sum over all visits of the lengths of exposure to the dose.
Note: Total number of days exposed was the total number of days over all subjects.
Note: Total number of years exposed was the total number of years over all subjects.
Note: Percentages were based on the number of subjects in Safety Population in each group.
Subject 040-003 was lost to follow-up, all dispensed investigational product was assumed to be taken.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 13]

用量別の投与期間の平均値 (標準偏差) は，30 mg で 54.5 日 (106.67 日)，50 mg で 126.0 日 (139.48 日)，70 mg で 187.1 日 (137.18 日) であった.

各 Visit の用量別の例数を表 2.7.6.6.15-11 に示す.

各用量を投与された被験者の割合は，用量維持期で Visit を通して一定であり，30 mg が約 20%，50 mg が約 40%，70 mg が約 40%であった.

表 2.7.6.6.15-11 各 Visit の用量別の例数 (安全性解析対象集団)

		Treatment Group From Antecedent Study (SPD489-305)		
		Placebo n (%)	S-877489 n (%)	Overall n (%)
Visit 2 (Week 1)	30 mg	70 (100.0)	195 (100.0)	265 (100.0)
	50 mg	0	0	0
	70 mg	0	0	0
	Total	70	195	265
Visit 5 (Week 4)	30 mg	14 (21.5)	34 (18.1)	48 (19.0)
	50 mg	25 (38.5)	76 (40.4)	101 (39.9)
	70 mg	26 (40.0)	78 (41.5)	104 (41.1)
	Total	65	188	253

		Treatment Group From Antecedent Study (SPD489-305)		
		Placebo n (%)	S-877489 n (%)	Overall n (%)
Visit 7 (Week 12)	30 mg	14 (25.0)	23 (13.3)	37 (16.2)
	50 mg	17 (30.4)	74 (42.8)	91 (39.7)
	70 mg	25 (44.6)	76 (43.9)	101 (44.1)
	Total	56	173	229
Visit 10 (Week 24)	30 mg	12 (25.5)	19 (12.8)	31 (15.8)
	50 mg	16 (34.0)	72 (48.3)	88 (44.9)
	70 mg	19 (40.4)	58 (38.9)	77 (39.3)
	Total	47	149	196
Visit 13 (Week 36)	30 mg	14 (32.6)	20 (14.6)	34 (18.9)
	50 mg	10 (23.3)	65 (47.4)	75 (41.7)
	70 mg	19 (44.2)	52 (38.0)	71 (39.4)
	Total	43	137	180
Visit 17 (Week 52)	30 mg	13 (35.1)	20 (16.5)	33 (20.9)
	50 mg	7 (18.9)	54 (44.6)	61 (38.6)
	70 mg	17 (45.9)	47 (38.8)	64 (40.5)
	Total	37	121	158

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 14]

最終用量別の最大用量を表 2.7.6.6.15-12 に示す.

安全性解析対象集団 265 例では, S-877489 の最終用量別の被験者数は, 30 mg が 55 例, 50 mg が 101 例，70 mg が 109 例であった.

治験期間中の最大用量が 70 mg の被験者は 150 例であった. これらの被験者の最終用量は, 70 mg が 109 例，50 mg に漸減が 34 例，30 mg に漸減が 7 例であった．最大用量が 50 mg の被験者は 87 例で，このうち 20 例が 30 mg に漸減した.

表 2.7.6.6.15-12　最終用量別の最大用量 (安全性解析対象集団)

	Final Dose		
	S-877489 30 mg N=55	S-877489 50 mg N=101	S-877489 70 mg N=109
Maximum dose	n	n	n
30 mg	28	0	0
50 mg	20	67	0
70 mg	7	34	109

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 15]

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.15-13 に示す.

安全性解析対象集団 265 例のうち，TEAE は 230 例 (86.8%) に発現した．TEAE の重症度は主に軽度から中等度であった．治験期間中に，死亡例は認められなかった．重篤な TEAE は，10 例に 15 件発現し，失神に関連した事象の 3 件を除いて，全て治験薬と関連なしと判断された. 重篤な TEAE は全て回復した. 投与中止に至った TEAE は 15 例に 19 件発現した.

登録 Visit での妊娠検査が陽性であった被験者は 1 例であり，当該被験者は治験から除外さ

れた．その他に 3 例が治験期間中に妊娠した．

表 2.7.6.6.15-13　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Treatment Group in Antecedent Study (SPD489-305)					
	Placebo N=70		S-877489 N=195		Overall N=265	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Total TEAEs	61 (87.1)	326	169 (86.7)	656	230 (86.8)	982
Age 13-14 years old	35 (87.5)	213	95 (91.3)	370	130 (90.3)	583
Age 15-17 years old	26 (86.7)	113	74 (81.3)	286	100 (82.6)	399
Severe TEAEs	3 (4.3)	3	10 (5.1)	15	13 (4.9)	18
Age 13-14 years old	0	0	8 (7.7)	13	8 (5.6)	13
Age 15-17 years old	3 (10.0)	3	2 (2.2)	2	5 (4.1)	5
Serious TEAEs	3 (4.3)	4	7 (3.6)	11	10 (3.8)	15
Age 13-14 years old	1 (2.5)	2	3 (2.9)	7	4 (2.8)	9
Age 15-17 years old	2 (6.7)	2	4 (4.4)	4	6 (5.0)	6
Related TEAEs	47 (67.1)	147	122 (62.6)	263	169 (63.8)	410
Age 13-14 years old	27 (67.5)	87	72 (69.2)	153	99 (68.8)	240
Age 15-17 years old	20 (66.7)	60	50 (54.9)	110	70 (57.9)	170
TEAEs leading to discontinuation	5 (7.1)	8	10 (5.1)	11	15 (5.7)	19
Age 13-14 years old	2 (5.0)	5	9 (8.7)	10	11 (7.6)	15
Age 15-17 years old	3 (10.0)	3	1 (1.1)	1	4 (3.3)	4
TEAEs leading to death	0	0	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: Related AEs were those AEs considered to be related to investigational product by the Investigator.
Note: Treatment-emergent AEs were defined as adverse events which started or worsened during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment was stopped.
Note: On-going adverse events from Study SPD489-305 were reported in Medical History.
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 5.3.5.2-05 Table 16]

(C)　有害事象・副作用の一覧

全体の 2%超に発現した TEAE を表 2.7.6.6.15-14 に示す．

高頻度に発現した TEAE は，アンフェタミン投与時の既知の作用と一致しており，また，長期投与試験でよくみられる呼吸器疾患であった．

5%以上に発現した TEAE は，上気道感染 (21.9%)，食欲減退 (21.1%)，頭痛 (20.8%)，体重減少 (16.2%)，易刺激性 (12.5%)，不眠症 (12.1%)，鼻咽頭炎 (7.2%)，インフルエンザ (6.8%)，並びに浮動性めまい及び口内乾燥 (各 5.3%) であった．

副作用 (治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した TEAE) は，265 例中 169 例 (63.8%) に発現した．5%以上に発現した副作用は，食欲減退 (20.4%)，体重減少 (15.5%)，易刺激性 (12.5%)，不眠症 (11.7%)，頭痛 (9.4%) 及び口内乾燥 (5.3%) であった．

精神疾患に関連した有害事象について，自殺念慮に関連した事象，精神病及び躁病に関連した事象，うつ病に関連した事象及び攻撃性/暴力行為に関連した事象に分類して評価した．

自殺念慮に関連した事象として，自殺念慮が 1 例に発現した．当該事象は非重篤で，副作

用であり，治験薬の投与中止に至った TEAE であった．当該被験者は，同日に高度の激越も発現した．

精神病及び躁病に関連した事象として，妄想症，幻視，抑うつ気分及び不眠症が 1 例 (同一症例) に発現した．これらの事象はいずれも非重篤で，副作用であり，治験薬の投与中止に至った TEAE であった．

うつ病に関連した事象は，8 例に 11 件発現し，その内訳は，抑うつ気分が 5 例 8 件，うつ病が 3 例 3 件であった．これらの事象はいずれも非重篤であった．4 例 4 件 (抑うつ気分 3 例 3 件，うつ病 1 例 1 件) がうつ病に関連した事象により治験薬の投与中止に至り，1 例 1 件がうつ病により治験薬の減量に至った．投与中止に至ったうつ病に関連した事象 4 件のうち, 抑うつ気分 1 件は治験薬と関連なしと判断され, それ以外の 3 件は副作用と判断された．治験薬の減量に至った軽度のうつ病 (1 例) は副作用と判断されたが，回復し，当該被験者は治験を完了した．

攻撃性/暴力行為に関連した事象として，攻撃性が 4 例に発現した．重篤な攻撃性は 2 例に発現し，このうち 1 例は攻撃性により治験薬の投与中止に至った．また，非重篤な攻撃性を発現した 2 例のうち 1 例も，攻撃性により治験薬の投与中止に至った．攻撃性の重症度は，非重篤かつ治験薬の投与中止に至った 1 例が高度であり, その他は軽度又は中等度であった．重篤な 2 例は治験薬と関連なしと判断され，非重篤な 2 例は副作用と判断された．

心血管に関連した TEAE では，2%超に発現した事象はなかった．失神に関連した事象は，失神が 3 例，血管迷走神経性失神が 1 例，失神寸前の状態が 1 例に認められた．このうち，失神の 3 例及び血管迷走神経性失神の 1 例は，重篤な TEAE であった．失神寸前の状態の 1 例は非重篤で，中等度であり，同日回復した．失神に関連した事象により，投与中止に至った被験者はいなかった．また，狭心症が 1 例に発現した．当該事象は非重篤で，副作用と判断され，投与中止に至った TEAE ではなかった．

偶発的過量投与が 1 例に発現した．当該被験者は 1 日に 50 mg カプセルを 2 カプセル服薬し，投与量が 100 mg となった．本事象に関連した有害事象はなく，当該被験者は治験を完了した．別の 1 例 (患者 ID [redacted]) が，薬剤誤用 (複数回の服薬もれ) を発現した．本事象は投与中止に至った TEAE であった．

表 2.7.6.6.15-14　全体の 2%超に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-305)					
	Placebo		S-877489		Overall	
System Organ Class	N=70		N=195		N=265	
Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any Adverse Events	61 (87.1)	326	169 (86.7)	656	230 (86.8)	982
胃腸障害						
上腹部痛	3 (4.3)	3	5 (2.6)	5	8 (3.0)	8
下痢	2 (2.9)	2	4 (2.1)	5	6 (2.3)	7
口内乾燥	6 (8.6)	6	8 (4.1)	9	14 (5.3)	15
悪心	5 (7.1)	5	7 (3.6)	7	12 (4.5)	12
歯痛	0	0	10 (5.1)	10	10 (3.8)	10
嘔吐	3 (4.3)	3	4 (2.1)	4	7 (2.6)	7

	Treatment Group from Antecedent Study (SPD489-305)					
	Placebo		S-877489		Overall	
System Organ Class	N=70		N=195		N=265	
Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
全身障害および投与局所様態						
疲労	3 (4.3)	3	3 (1.5)	3	6 (2.3)	6
易刺激性	7 (10.0)	7	26 (13.3)	29	33 (12.5)	36
発熱	4 (5.7)	4	6 (3.1)	6	10 (3.8)	10
免疫系障害						
季節性アレルギー	3 (4.3)	3	8 (4.1)	8	11 (4.2)	11
感染症および寄生虫症						
気管支炎	1 (1.4)	1	8 (4.1)	8	9 (3.4)	9
胃腸炎	4 (5.7)	4	5 (2.6)	5	9 (3.4)	9
ウイルス性胃腸炎	1 (1.4)	1	5 (2.6)	5	6 (2.3)	6
インフルエンザ	6 (8.6)	6	12 (6.2)	12	18 (6.8)	18
鼻咽頭炎	5 (7.1)	7	14 (7.2)	19	19 (7.2)	26
咽頭炎	3 (4.3)	3	4 (2.1)	4	7 (2.6)	7
レンサ球菌性咽頭炎	2 (2.9)	2	4 (2.1)	4	6 (2.3)	6
副鼻腔炎	4 (5.7)	4	9 (4.6)	9	13 (4.9)	13
上気道感染	21 (30.0)	26	37 (19.0)	48	58 (21.9)	74
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0	0	9 (4.6)	9	9 (3.4)	9
関節捻挫	3 (4.3)	3	6 (3.1)	6	9 (3.4)	9
臨床検査						
心拍数増加	1 (1.4)	1	5 (2.6)	5	6 (2.3)	6
体重減少	15 (21.4)	17	28 (14.4)	29	43 (16.2)	46
代謝および栄養障害						
食欲減退	26 (37.1)	33	30 (15.4)	38	56 (21.1)	71
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	2 (2.9)	2	5 (2.6)	5	7 (2.6)	7
神経系障害						
浮動性めまい	6 (8.6)	7	8 (4.1)	9	14 (5.3)	16
頭痛	20 (28.6)	30	35 (17.9)	51	55 (20.8)	81
精神障害						
初期不眠症	0	0	6 (3.1)	9	6 (2.3)	9
不眠症	11 (15.7)	13	21 (10.8)	30	32 (12.1)	43
気分動揺	0	0	6 (3.1)	6	6 (2.3)	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 (2.9)	2	7 (3.6)	8	9 (3.4)	10
鼻閉	2 (2.9)	4	7 (3.6)	9	9 (3.4)	13
口腔咽頭痛	3 (4.3)	4	5 (2.6)	5	8 (3.0)	9
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	2 (2.9)	2	4 (2.1)	4	6 (2.3)	6

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 date of investigational product and the third day (inclusive) after their treatment is stopped.
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: On-going adverse events from Study SPD489-305 should be reported in Medical History. The events that occurred after the last dose of Study SPD489-305 and during Study SPD489-306 will be reported here.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 17]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった.

重篤な TEAE を表 2.7.6.6.15-15 に，重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6.15-16 に示す．

重篤な TEAE は，安全性解析対象集団 265 例のうち 10 例 (3.8%) に 15 件発現した．

本治験では，失神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．失神に関連した重篤な TEAE は，失神が 3 例に 4 件，血管迷走神経性失神が 1 例に 1 件発現した．このうち，失神 2 例 (各 1 件) は，軽度で，治験薬と関連なしと判断された．別の失神 1 例 (2 件) 及び血管迷走神経性失神 1 例は，中等度で，副作用と判断された．失神に関連した重篤な TEAE は，いずれも治療薬又はその他の治療を必要とせずに回復し，投与中止に至った事象はなかった．2 件の失神の副作用を発現した 1 例は，S-877489 の用量を 50 mg から 30 mg に減量した．

重篤な副作用は，前述の失神に関連した事象 (失神 1 例 2 件，血管迷走神経性失神 1 例) 以外には認められなかった．

2 例以上の被験者に発現した重篤な TEAE は，失神に関連した事象以外では，攻撃性 (2 例) のみであった．攻撃性は 2 例に各 1 件発現し，いずれも中等度であり，いずれの事象も回復した．このうち 1 例は，投与中止に至った．

重篤な TEAE のうち，重症度が高度の事象は 4 例に発現し，その内訳は，子宮外妊娠が 1 例，肺炎が 1 例，関節捻挫，骨盤骨折，外傷性肝損傷及び手首関節骨折が 1 例，陰嚢水腫及び精巣捻転が 1 例であった．いずれの事象も回復し，子宮外妊娠を発現した被験者 1 例が投与中止に至った．

表 2.7.6.6.15-15　重篤な TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Overall N=265 n (%)	m
Any Serious Adverse Events	10 (3.8)	15
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	1
陰嚢水腫	1 (0.4)	1
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1
肺炎	1 (0.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	4
関節捻挫	1 (0.4)	1
骨盤骨折	1 (0.4)	1
外傷性肝損傷	1 (0.4)	1
手首関節骨折	1 (0.4)	1
神経系障害	4 (1.5)	5
失神	3 (1.1)	4
血管迷走神経性失神	1 (0.4)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	1
子宮外妊娠	1 (0.4)	1
精神障害	2 (0.8)	2
攻撃性	2 (0.8)	2
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1
精巣捻転	1 (0.4)	1

m = number of events; n = number of subjects experiencing the event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 3.2.6]

表 2.7.6.6.15-16　重篤な TEAE 発現症例の一覧

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
プラセボ	[redacted]	女/16/白人/362	子宮外妊娠 (Tubal pregnancy)	70	343/21	高度/重篤/関連なし	中止/回復
			悪心 (Nausea)	50	8/9	軽度/非重篤/関連あり	減量/回復
			食欲減退 (Decreased appetite)	50	8/9	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			食欲減退 (Decreased appetite)	50	24/338	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			浮動性めまい (Dizziness)	30	1/7	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			頭痛 (Headache)	30	1/7	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			傾眠 (Daytime drowsiness)	30	1/7	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			不眠症 (Insomnia)	70	46/111	軽度/非重篤/関連あり	なし/重症度変更
			不眠症 (Worsening of insomnia)	70	157/-	中等度/非重篤/関連なし	減量/未回復
			悪夢 (Nightmares)	70	46/33	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
	[redacted]	男/16/黒人，アフリカ系アメリカ人/364	肺炎 (Pneumonia)	30	351/3	高度/重篤/関連なし	なし/回復
	[redacted]	男/13/白人/371	胃腸炎 (Gastroenteritis)	30	17/6	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			レンサ球菌性咽頭炎 (Strep throat)	50	139/10	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			失神 (Syncopal episode)	50	219/0	中等度/重篤/関連あり	減量/回復
			失神 (Syncopal episode)	50	256/0	中等度/重篤/関連あり	減量/回復
			振戦 (Fine tremor)	50	42/30	軽度/非重篤/関連あり	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
			不眠症 (Insomnia)	50	139/ -	中等度/非重篤/関連あり	なし/未回復
S-877489 30 mg	[redacted]	男/14/黒人，アフリカ系アメリカ人/365	便秘 (Constipation)	70	353/5	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			上気道感染 (Upper respiratory infection)	70	305/7	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			手骨折 (Fractured right hand)	30	6/36	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			関節捻挫 (Sprained left ankle)	70	353/34	高度/重篤/関連なし	なし/回復
			骨盤骨折 (Fractured left pelvis)	70	353/34	高度/重篤/関連なし	なし/回復
			外傷性肝損傷 (Lacerated liver)	70	353/5	高度/重篤/関連なし	なし/回復
			手首関節骨折 (Broken left wrist)	70	353/34	高度/重篤/関連なし	なし/回復
S-877489 50 mg	[redacted]	男/17/黒人，アフリカ系アメリカ人/371	挫傷 (Contusion)	70	126/14	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			攻撃性 (Extreme temper outburst)	70	301/2	中等度/重篤/関連なし	なし/回復
S-877489 70 mg	[redacted]	女/15/白人/364	上腹部痛 (Stomach ache)	70	224/2	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			副鼻腔炎 (Sinusitis)	70	49/12	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			節足動物咬傷 (Inflammation left lower quadrant secondary to tick bite)	70	51/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			頭痛 (Headache)	70	224/2	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			失神 (Syncope)	70	72/0	軽度/重篤/関連なし	なし/回復
			皮膚の炎症 (Inflammation left lower quadrant secondary to tick bite)	70	51/0	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
	[redacted]	女/17/白人/367	悪心 (Nausea)	30	333/2	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			易刺激性 (Irritability)[e]	-	-1/11	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			易刺激性 (Irritability)	50	204/61	中等度/非重篤/関連あり	減量/回復
			季節性アレルギー (Seasonal allergies)	50	185/26	中等度/非重篤/関連なし	なし/回復
			胃腸炎 (Gastroenteritis)	30	31/1	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			伝染性単核症 (Mononucleosis)	30	246/90	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			水痘 (Chicken pox [Varicella])	30	233/7	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			失神 (Syncope episode)	30	334/0	軽度/重篤/関連なし	なし/回復
			不眠症 (Insomnia)	50	189/-	軽度/非重篤/関連あり	なし/未回復
			不眠症 (Insomnia)	50	129/21	軽度/非重篤/関連あり	なし/回復
			咳嗽 (Cough)	30	277/4	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
	[redacted]	女/14/白人/42	攻撃性 (Aggression)	70	42/3	中等度/重篤/関連なし	中止/回復
	[redacted]	女/15/白人/28	頭痛 (Headache)	50	10/0	中等度/非重篤/関連あり	なし/回復
			血管迷走神経性失神 (Vasovagal syncopal episode)	70	21/0	中等度/重篤/関連あり	なし/回復
			月経困難症 (Menstral cramps)	70	27/0	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			月経困難症 (Menstral cramps)	50	10/0	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
	[redacted]	男/13/白人/364	陰嚢水腫 (Left testicular torsion causing bilateral hydrocele)	50	197/0	高度/重篤/関連なし	休薬/回復
			結膜炎 (Conjuctivitis both eyes)	50	315/4	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			上気道感染 (Upper respiratory infection)	50	275/23	軽度/非重篤/関連なし	なし/回復
			精巣捻転 (Left testicular torsion causing bilateral hydrocele)	50	197/0	高度/重篤/関連なし	休薬/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事象.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 22, Listing 5.1, Section 14.3.3]

(E)　重要な有害事象 (投与中止に至った TEAE)

投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.6.15-17 に，投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外) を表 2.7.6.6.15-18 に示す.

投与中止に至った TEAE は，15 例に発現した．そのうち，14 例は治験を中止した．残りの 1 例は，TEAE (薬剤誤用) により治験薬の投与中止に至ったが，治験の中止理由は「その他」と記録された.

高頻度に発現した投与中止に至った TEAE は，抑うつ気分及び不眠症が各 3 例 (1.1%) 並びに攻撃性が 2 例 (0.8%) であった．高度の投与中止に至った TEAE は 2 例 (子宮外妊娠 1 例及び攻撃性 1 例) に発現した．その他の投与中止に至った TEAE は，1 例に発現した自殺念慮を含め，全て軽度又は中等度であった.

なお，投与中止に至った TEAE を発現した 15 例以外に，2 例が治験薬投与開始前に発現した有害事象 (心電図 QT 延長 1 例及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例) により治験薬の投与中止に至り，治験を中止した．さらに別の 2 例では，1 例が TEAE (上腹部痛) により治験を中止し，もう 1 例が先行試験で発現した有害事象 (心電図異常) により治験を中止したが，いずれの被験者も，有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者としては記録されなかった.

表 2.7.6.6.15-17　投与中止に至った TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Overall N=265 n (%)	m
Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Investigational Product Discontinuation	15 (5.7)	19
胃腸障害	1 (0.4)	1
腹痛	1 (0.4)	1
全身障害および投与局所様態	1 (0.4)	1
易刺激性	1 (0.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1
薬剤誤用	1 (0.4)	1
臨床検査	2 (0.8)	2
血圧上昇	1 (0.4)	1
体重減少	1 (0.4)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	1
子宮外妊娠[a]	1 (0.4)	1
精神障害	10 (3.8)	13
攻撃性[a]	2 (0.8)	2
抑うつ気分	3 (1.1)	3
うつ病	1 (0.4)	1
幻視	1 (0.4)	1
不眠症	3 (1.1)	3
妄想症	1 (0.4)	1
自殺念慮	1 (0.4)	1
チック	1 (0.4)	1

a　The ectopic pregnancy (Subject 003-001) and 1 of the episodes of aggression (Subject 032- 006) were SAEs.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; SAE = serious adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-05 Table 3.2.7]

表 2.7.6.6.15-18　投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外)

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]	女/15/白人/61	不眠症 (Insomnia)	50	23/41	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/14/白人/266	抑うつ気分 (Depressed mood)	70	251/19	軽度/関連あり	中止/回復
			幻視 (Visual hallucinations)	70	265/5	軽度/関連あり	中止/回復
			不眠症 (Insomnia)	70	264/6	軽度/関連あり	中止/回復
			妄想症 (Paranoia)	70	265/5	軽度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/16/白人/87	腹痛 (Abdominal pain)	50	86/12	中等度/関連なし	中止/回復
	[redacted]	男/14/	体重減少 (Weight loss)	70	22/97	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
		白人/108					
S-877489 30 mg	[redacted]	男/14/白人/123	易刺激性 (Increased irritability)	50	92/32	中等度/関連あり	中止/回復
			抑うつ気分 (Depressed mood)	50	8/116	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/14/その他/5	不眠症 (Worsening insomnia)	30	1/9	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/14/白人/206	抑うつ気分 (Depressed mood)	70	55/-	軽度/関連なし	中止/未回復
S-877489 50 mg	[redacted]	男/14/白人/16	攻撃性 (Aggressive behavior)	50	14/-	高度/関連あり	中止/未回復
	[redacted]	男/13/白人/83	薬剤誤用 (Study drug misuse)	50	57/26	軽度/関連なし	中止/回復
	[redacted]	男/16/白人/39	血圧上昇 (Increased blood pressure)	70	24/18	中等度/関連あり	中止/回復
	[redacted]	男/13/白人/2	自殺念慮 (Suicidal ideation)	30	1/1	中等度/関連あり	中止/回復
S-877489 70 mg	[redacted]	男/13/白人/38	チック (Tics)	30	37/-	軽度/関連あり	中止/不明
	[redacted]	男/13/白人/29	うつ病 (Depressive disorder NOS)	70	22/29	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 5.3.5.2-05 Table 24，Listing 5.5.1]

(F)　臨床検査

臨床検査値の経時推移に臨床的に意味のある傾向はみられなかった.

臨床検査に関連した TEAE は，1 例に発現した軽度の血中甲状腺刺激ホルモン減少であった．当該被験者の遊離チロキシン (T4) 値は正常であった．当該事象は治験薬と関連なしと判断された．その他に，治験薬投与開始前に発現した有害事象として，アラニン・アミノト

ランスフェラーゼ増加が 1 例に認められた．当該被験者は，最終評価時点で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ及び γ-グルタミルトランスフェラーゼが臨床的に重要と考えられる基準に該当し，当該事象により治験薬の投与中止に至り，治験を中止した．

治験薬投与後に妊娠検査が陽性となった被験者は 3 例であった．そのうち 1 例は双生児を妊娠し，双生児の一方が子宮外妊娠であったため，入院して摘出され，重篤な TEAE として報告された．その後は単胎で妊娠を継続し，正産期に帝王切開により出産した．新生児は健康であった．別の 1 例は，正産期に出産し，新生児は健康であった．残りの 1 例は，妊娠転帰が不明であった．その他に，1 例が登録時に妊娠検査陽性であり，当該被験者は本治験から除外され，治験薬を投与されなかった．

(G) バイタルサイン・体重

(a) バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は中程度増加し，中枢刺激薬投与時にみられる作用と一致していた．

血圧上昇又は脈拍数増加に関連した TEAE は 10 例に発現し，その内訳は，心拍数増加が 5 例，血圧上昇が 2 例，血圧上昇及び心拍数増加が 1 例，収縮期血圧上昇が 1 例，拡張期血圧上昇が 1 例であった．いずれも，転帰は回復であり，重症度は軽度又は中等度であった．1 例が血圧上昇により治験薬の投与中止に至り，治験を中止した．また，心拍数増加を発現した 1 例は, 同意撤回により Visit 14 (Week 40) に治験を中止した. その他の 8 例は，治験を完了した．

(b) 成長

最終評価時点での平均体重のベースラインからの変動は，中枢刺激薬投与時の既知の作用と概ね一致していた. 最終評価時点の身長, 体重及び BMI の Z スコアの平均値は小さく，正の値であり，すなわち，被験者の身長，体重及び BMI の平均値は，同じ年齢及び性別の標準集団の平均値よりわずかに高かった．BMI のカテゴリがベースラインで普通体重であり，最終評価時点で低体重となった被験者の割合は，1.9%とわずかであった．

体重減少の TEAE は，43 例 (16.2%) に発現した．体重減少の TEAE により，1 例が治験薬の投与中止に至り，5 例が治験薬の減量に至った．高度の体重減少は，治験薬の減量に至った 5 例中 1 例に認められ，その他の体重減少はいずれも軽度又は中等度であった．

(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．最終評価時点での心拍数のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は 5.2 bpm (12.24 bpm) であり，増加がみられたが，この心拍数の増加は中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致していた．

最終評価時点の心電図所見が臨床的に重要と考えられる基準に該当した被験者について，心拍数が 100 bpm 以上であった被験者の割合は，4.7%であった．QT 間隔，QTcB 間隔又は

QTcF 間隔が 480 msec 以上であった被験者はいなかった. QTcB 間隔又は QTcF 間隔が 450 msec 以上であった被験者は 4 例であった.

心拍数増加又は心電図 QT 延長の TEAE を発現した被験者は，9 例 (心拍数増加 6 例，心電図 QT 延長 3 例) であった．心電図 QT 延長を発現した 3 例のうち，1 例は中等度，2 例は軽度であり，いずれも回復し，治験薬の投与は中止されなかった.

(I) 診察

半数以上の被験者で，先行試験のスクリーニング Visit 及び本治験の最終評価時点での診察所見は正常であった．臨床的に注目すべき診察所見はなかった.

(J) C-SSRS

C-SSRS の評価は，治験実施計画書第 2 版で追加されたことから，当該時点で治験を継続していた 52 例を対象に，Visit 10 (Week 24) 以降の Visit で実施された.

治験期間中に新たに発現した自殺念慮又は自殺行動はみられなかった.

C-SSRS のいずれかの項目が「はい」に該当した被験者は，2 例であった．いずれの被験者も，Visit 16 (Week 48) に項目 1 の「死んでしまいたいと思ったり，眠ったまま目が覚めなければいいと思ったことがありますか？」の質問が「はい」に該当したが，いずれの自殺念慮も先行試験の登録前に発現したものであった．これら 2 例では，治験期間中に自殺念慮の TEAE は報告されず，いずれの被験者も，Visit 17 (Week 52) まで治験を継続した.

2.7.6.6.15.3 結論

- 本治験の結果，小児 (6 歳以上 12 歳以下)，青少年 (13 歳以上 17 歳以下) 及び成人 (18 歳以上 55 歳以下) を対象としてこれまでに確立された S-877489 のベネフィットリスクプロファイルに変更はなかった.
- 本治験の安全性の結果は, 小児及び成人を対象とした先行試験で得られた S-877489 の安全性プロファイルと一致していた.
- S-877489 の安全性プロファイルは, ADHD の治療に使用される長期作用型の中枢刺激薬と一致していた.
- 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及び不注意サブスケールスコアを評価した結果，S-877489 投与により，最終評価時点及び各 Visit での ADHD の症状は，ベースラインと比較して改善した.
- 最終評価時点での CGI-I 改善率は 87.2%であり，S-877489 投与により，全般的な改善が認められた.
- ADHD RS-IV 又は CGI-I のいずれでも，S-877489 の有効性に対する年齢区分及び性別の影響はみられなかった.

2.7.6.6.16 海外オープンラベル試験 (SPD489-310)

[添付資料 5.3.5.2-06]

2.7.6.6.16.1 試験方法

表 2.7.6.6.16-1 試験方法の概要

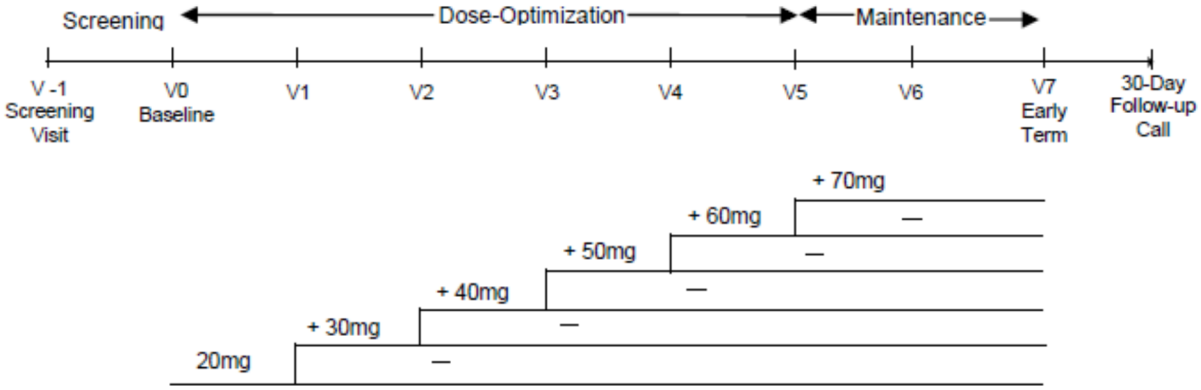
項目	内容
Protocol No.	SPD489-310
実施国	米国 (43 施設)
種類	多施設共同，非盲検，非対照，用量調節
目的	主要目的 6 歳以上 12 歳以下の児童の注意欠陥・多動性障害 (ADHD) と診断された患者を対象に，S-877489 を至適用量 (20～70 mg) で投与した時の有効性及び忍容性を評価する． 主要な副次目的 ベースラインから Day 7，14，21，28，35 及び 42 までの ADHD 評価スケール (ADHD RS-IV) スコアの変化量を測定し，S-877489 の有効性を評価する． その他の副次目的 • 性別による有効性，安全性及び忍容性の違いを評価する． • S-877489 の安全性及び忍容性を，治験薬投与下の有害事象 (TEAE)，心電図，診察所見及びバイタルサインに基づき評価する． • ADHD 全般重症度及び改善度を，臨床全般重症度 (CGI-S)，臨床全般改善度 (CGI-I) 並びに Parent's Global Assessment (PGA) を用いて評価する． • 感情表現に対する S-877489 の影響を，Expression and Emotion Scale for Children (EESC) を用いて評価する． • 実行機能に対する S-877489 の影響を，実行機能に関する行動評価尺度 (BRIEF) を用いて評価する． • S-877489 に対する患者及び親の満足度を，Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) を用いて評価する．
治験デザイン	本治験は，6 歳以上 12 歳以下の児童の ADHD 患者を対象とし，S-877489 20～70 mg を投与した時の有効性及び忍容性を評価する，非盲検，多施設共同，用量調節試験であった． 本治験は，スクリーニング及びウォッシュアウト期，非盲検用量調節及び用量維持期，並びに 30 日間の安全性の事後観察の 3 期で構成された．被験者は約 8～9 週間の治験期間中に最大 9 回来院した． (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 1 週間前に被験者のスクリーニングを実施した．ウォッシュアウト期間 (必要な場合) は 1 週間とし，スクリーニング Visit に患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) 用量調節及び用量維持期 (Visit 1～7)： 登録基準を満たした患者をベースライン Visit (Visit 0) で登録し，S-877489 20 mg を 1 週間分処方して，ベースライン Visit の翌朝から服薬を開始するよう指導した．用量調節期の間，被験者を週 1 回来院させ，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き，S-877489 を至適用量 (20，30，40，50，60 又は 70 mg) へ漸増した．漸増は Visit 5 まで可とし，その後 2 週間は用量維持期とした．減量は，治験期間中 1 回のみ可とした．1 回減量した被験者の場合，再増量は不可とした．S-877489 に不耐であった被験

	者は，治験を中止した. 治験終了時/中止時 Visit (Visit 7) は，7 週間の投与完了例及び Visit 7 実施前の治験中止例の全ての被験者で実施した. (3) 電話による事後観察 (30 日間) : 治験薬最終投与 30 日後 (± 5 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を確認した．事後観察は，安全性の懸念が全て消失したと治験責任医師が判断するまで継続した. 電話による事後観察を完了しなかった被験者は，追跡不能として扱った.
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 • 詳細な精神学的評価に基づき，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の基準で ADHD と診断された者 • ベースライン Visit の ADHD RS-IV 合計スコアが 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 • スクリーニング Visit 又はベースライン Visit の血圧が，年齢，性別及び身長に対し 95 パーセンタイル以内である者
主な除外基準	スクリーニング Visit 又はベースライン Visit (再評価した場合) に, 以下の基準のいずれかに該当した者は治験から除外した. • 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 • 行為障害がある者 • アンフェタミンによる適切な治療 (用量及び期間) を 1 回以上受けても反応を示さなかった者 • 過去 6 ヵ月以内に DSM-IV-TR 基準で物質乱用又は依存 (ニコチンを除く) を疑われた者 • スクリーニング Visit に尿中薬物検査が陽性の者 (使用中の ADHD 治療薬は除く) • 体重が 50 lb (22.7 kg) 未満の者 • 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 (年齢に対する BMI が 98 パーセンタイル超) である者 • 痙攣 (熱性痙攣を除く) の既往歴がある，チック障害がある，又はトゥレット障害の現病歴もしくは家族歴がある者 • 甲状腺機能異常の既往歴がある者 • スクリーニング Visit 又はベースライン Visit に，臨床的に問題となる心電図所見又は臨床検査値異常がある者 • 心臓の器質的異常の既往歴がある又は心機能に影響するようなその他の状態を有する者 • 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 • 中枢神経系に作用する又は機能に影響を及ぼす他の薬剤を使用中である者 • 現行の ADHD 治療薬でのコントロールが良好であり，忍容性が許容できる者
目標症例数	登録例として約 300 例
治験薬	S-877489 20，30，40，50，60 及び 70 mg カプセル
投与方法	治験期間中，適格と判断された被験者は S-877489 の規定用量のうち最小用量 (20 mg) で投与を開始した. 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 (30，40，50，60 又は 70 mg) に増量可とした．現行の用量の継続も可とした. さらに，必要に応じて，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治験期間を通して 1 回のみ可とした．1 回減量した被験者の場合，再増量は不可とした．S-877489 に不耐であった被験者は治験を中止した．至適用量決

	定後，残りの治験期間 (Visit 7 まで) は用量を維持し，Visit 5 後は増量を不可とした． 毎朝起床時の午前 7 時頃に S-877489 1 カプセルを経口で服薬するよう，被験者に指導した．治験期間中，被験者の親又は法的代理人が S-877489 を投与できることとした．
投与期間	7 週間
評価項目	有効性： • 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不注意サブスケールスコア • CGI-S 及び CGI-I • PGA 安全性： • 有害事象 • バイタルサイン • 12 誘導心電図 • 体重及び身長 • 診察 その他： • EESC • BRIEF • MSQ
解析方法	安全性解析対象集団は，登録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した．Intent-to-Treat (ITT) 集団は，安全性解析対象集団のうち登録後に ADHD RS-IV の評価が少なくとも 1 回得られた全ての被験者とした． 要約統計量は全被験者及び性別に示した．解析は全被験者を対象に実施し，性別での再解析は実施しなかった．カテゴリ変数は被験者数及びその割合を用いて要約した．連続変数は，記述統計量を用いて要約した． 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．
治験期間	2007 年 6 月～2008 年 1 月

治験デザインを図 2.7.6.6.16-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.16-2 に示す．

図 2.7.6.6.16-1　治験デザイン



V = Visit.

表 2.7.6.6.16-2　実施スケジュール

Table 1: Schedule of Assessments

Visit[a]	Screening	Washout Call	Baseline	Treatment Phase							Follow-up Call
	–1	No Visit	0	1	2	3	4	5	6	7/ET	No Visit
Assessment Day	**–7 to –14[b]**	**–7**	**0**	**7**	**14**	**21**	**28**	**35**	**42**	**49**	**30 days post dose**
Informed Consent/Assent	✔										
Inclusion/Exclusion Criteria	✔	✔ (Review)	✔ (Review)								
Psychiatric Evaluation[c]	✔										
Demographics	✔										
Medical and Medication History	✔										
Physical Examination	✔									✔	
Vital signs[d]	✔		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Height (calibrated stadiometer)[e]	✔									✔	
Weight (calibrated scale)	✔		✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Clinical Laboratory Test[f]	✔										
Urine Drug Test	✔										
ECG	✔		✔[g]							✔	
Serum Pregnancy Test[h]	✔										
Urine Pregnancy Test[h]			✔							✔	
CGI-S[i]			✔								
CGI-I[i]				✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
ADHD-RS-IV[i]			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
PGA[i]	(Instructions provided)		(Collect notes)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
EESC[i]			✔							✔	
BRIEF[i]			✔							✔	
MSQ										✔	
Investigator Dose Assessment				✔	✔	✔	✔	✔	✔		
Study Drug Distributed			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔		
Study Drug Returned				✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Compliance				✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	
Adverse events	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Concomitant medication	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

a A visit window of ± 2 days was to be permitted for visits 1-7. The follow-up call was to be performed within ± 5 days.
b If all Screening results were available, visit window to Baseline was allowed to be shortened if wash-out was not required.
c Psychiatric evaluation at the Screening Visit was to include the K-SADS-PL Screen Interview (and other modules if necessary) and an interview based on DSM-IV-TR™ criteria.
d Was to include oral or tympanic temperature, pulse, sitting blood pressure and respiratory rate.
e Height was to be measured without shoes.
f Clinical laboratory tests were to include hematology, chemistry, and urinalysis.
g Three ECGs were to be recorded approximately 10 minutes apart for the Baseline evaluation.
h For Females of Child-bearing Potential (FOCP).
i Scales were to be completed by same rater whenever possible.

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BRIEF = behavior rating inventory of executive function; 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; EESC = expression and emotion scale for children; ET = early termination; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; MSQ = Medication Satisfaction Questionnaire; PGA = parent's global assessment.

2.7.6.6.16.2 試験成績

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

(1) 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6.16-3 に示す.

本治験には 318 例が登録され，そのうち治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者は 317 例 (99.7%) であった．登録された 318 例のうち，治験を完了した被験者は 278 例 (87.4%)，治験を中止した被験者は 40 例 (12.6%) であった．中止理由の内訳は，追跡不能が 17 例 (5.3%)，有害事象が 13 例 (4.1%)，治験実施計画書逸脱が 3 例 (0.9%)，効果不十分が 2 例 (0.6%)，同意撤回が 1 例 (0.3%) 及びその他が 4 例 (1.3%) であった.

表 2.7.6.6.16-3　患者の内訳 (全登録例)

Characteristics and Populations	Male Subjects (N=225)	Female Subjects (N=93)	All Subjects (N=318)
Subject Category/Dataset, n (%)			
Safety population[a]	224 (99.6)	93 (100)	317 (99.7)
Intent-to-treat population[b]	223 (99.1)	93 (100)	316 (99.4)
Per-protocol population[c]	187 (83.1)	77 (82.8)	264 (83.0)
Completed	198 (88.0)	80 (86.0)	278 (87.4)
Discontinued	27 (12.0)	13 (14.0)	40 (12.6)
Primary reason for discontinuation, n (%)			
Adverse event	10 (4.4)[d]	3 (3.2)	13 (4.1)
Protocol violation	2 (0.9)[e]	1 (1.1)	3 (0.9)
Consent withdrawn	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Lost to follow-up	11 (4.9)	6 (6.5)	17 (5.3)
Lack of efficacy	2 (0.9)	0	2 (0.6)
Other	1 (0.4)	3 (3.2)	4 (1.3)

a The safety population is defined as all subjects who enrolled and received at least one dose of study medication.
b The ITT population is defined as all subjects in the safety population who had at least one ADHD RS-IV assessment.
c 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.
d One of these subjects (104-010) had AEs of stomach upset and vomiting after 2 days on study medication and discontinued, and is not included in the ITT population.
e One of these subjects (129-002) discontinued after being dispensed study medication at Baseline and is not included in the safety population.

ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; AE = adverse event; ITT = Intent-to-Treat; PP = Per Protocol.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 5]

(2) 解析対象集団

登録された 318 例のうち，1 例 (患者 ID [redacted]) は，ベースライン時に治験薬を処方された後，治験薬投与前に治験を中止した．当該被験者についてこれ以上の情報はなく，中止理由は治験実施計画書逸脱と判断された．また，別の 1 例 (患者 ID [redacted]) は，有害事象 (胃不快感及び嘔吐) により治験薬投与 2 日後に治験を中止し，ベースライン後の ADHD RS-IV の評価は得られなかった．したがって，安全性解析対象集団には，治験薬を少なくとも 1 回投与された 317 例 (99.7%) が採用され，1 例 (患者 ID [redacted]) が除外された (表 2.7.6.6.16-3)．ITT 集団には 316 例 (99.4%) が採用され，登録後に評価可能な ADHD RS-IV 合計スコアが得られなかった 2 例 (患者 ID [redacted] 及び [redacted]) が除外された.

(3) 患者背景因子

患者背景因子を表 2.7.6.6.16-4 に示す.

安全性解析対象集団 317 例の平均年齢 (標準偏差) は 9.1 歳 (1.9 歳), 平均体重 (標準偏差) は 77.6 lb (22.3 lb) であった. 被験者の大半は男児 (70.7%) で, 白人 (70.7%) であった. ベースライン時の ADHD サブタイプはほとんどの被験者で混合型 (81.7%) であり, ADHD RS-IV 合計スコアの平均値 (標準偏差) は 41.2 (6.9) であった.

表 2.7.6.6.16-4　患者背景因子 (安全性解析対象集団)

		Male Subjects (N=224)	Female Subjects (N=93)	All Subjects (N=317)
Age (years)[a]	Mean (SD)	9.2 (1.8)	8.8 (2.0)	9.1 (1.9)
	Median	9.0	8.0	9.0
	Min, Max	6, 12	6, 12	6, 12
Gender				
Male	n (%)			224 (70.7)
Female	n (%)			93 (29.3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	44 (19.6)	11 (11.8)	55 (17.4)
Not Hispanic or Latino	n (%)	180 (80.4)	82 (88.2)	262 (82.6)
Race				
White	n (%)	161 (71.9)	63 (67.7)	224 (70.7)
Black or African American	n (%)	40 (17.9)	23 (24.7)	63 (19.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.3)
Asian	n (%)	5 (2.2)	1 (1.1)	6 (1.9)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	18 (8.0)	5 (5.4)	23 (7.3)
Weight (lb)[b]	Mean (SD)	77.2 (20.9)	78.7 (25.5)	77.6 (22.3)
	Median	72.5	71	72
	Min, Max	50.0, 147.0	50.0, 150.0	50.0, 150.0
Height (in)[b]	Mean (SD)	54.3 (4.6)	53.6 (5.1)	54.1 (4.8)
	Median	53.5	52.5	53
	Min, Max	45.0, 66.0	43.0, 67.0	43.0, 67.0
Body Mass Index	Mean (SD)	18.1 (2.7)	18.8 (3.3)	18.3 (2.9)
	Median	17.4	18.3	17.6
	Min, Max	13.0, 29.7	13.2, 30.7	13.0, 30.7
ADHD Subtype				
Predominately Inattentive	n (%)	35 (15.6)	19 (20.4)	54 (17.0)
Predominately Hyperactive-Impulsive	n (%)	3 (1.3)	1 (1.1)	4 (1.3)
Combined Subtype	n (%)	186 (83.0)	73 (78.5)	259 (81.7)
ADHD RS-IV Total Score at Baseline	Mean (SD)	41.2 (7.1)	41.2 (6.7)	41.2 (6.9)
	Median	42.0	42.0	42.0
	Min, Max	28, 54	28, 54	28, 54

a Age is calculated based on the date of informed consent.

b Screening values of weight and height are summarized.

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 5.3.5.2-06 Table 6]

(4)　有効性

(A)　主要評価項目及び主要な副次評価項目

(a)　ADHD RS-IV 合計スコア

本治験の主要評価項目は，6 歳以上 12 歳以下の児童の ADHD 患者に S-877489 の至適用量 (20～70 mg) を投与した時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変化量とした．主要な副次評価項目は，Day 7，14，21，28，35 及び 42 (それぞれ Visit 1～6) 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．

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 2.7.6.6.16-5 に，ADHD RS-IV 合計スコアの推移を図 2.7.6.6.16-2 に示す．

ITT 集団の全例で，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアはベースラインから有意に減少 (改善) し (P < 0.0001)，変化量の平均値 (標準誤差) は−28.6 (0.61) であった．ベースライン後の各 Visit では，有意な改善が Visit 1 から Visit 7 まで持続して認められた (P < 0.0001)．

表 2.7.6.6.16-5　各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	Number of Subjects	Mean (SE) Change from Baseline	95% Confidence Interval	P-Value[a]
Visit 1	316	-11.3 (0.62)	-12.5, -10.1	<0.0001
Visit 2	308	-17.8 (0.63)	-19.1, -16.6	<0.0001
Visit 3	304	-21.7 (0.61)	-22.9, -20.5	<0.0001
Visit 4	301	-25.4 (0.61)	-26.6, -24.2	<0.0001
Visit 5	299	-27.0 (0.60)	-28.2, -25.8	<0.0001
Visit 6	294	-28.9 (0.60)	-30.1, -27.7	<0.0001
Visit 7	290	-29.8 (0.58)	-30.9, -28.6	<0.0001
Endpoint[b]	316	-28.6 (0.61)	-29.8, -27.4	<0.0001

a　P-value by one-sample t-test.

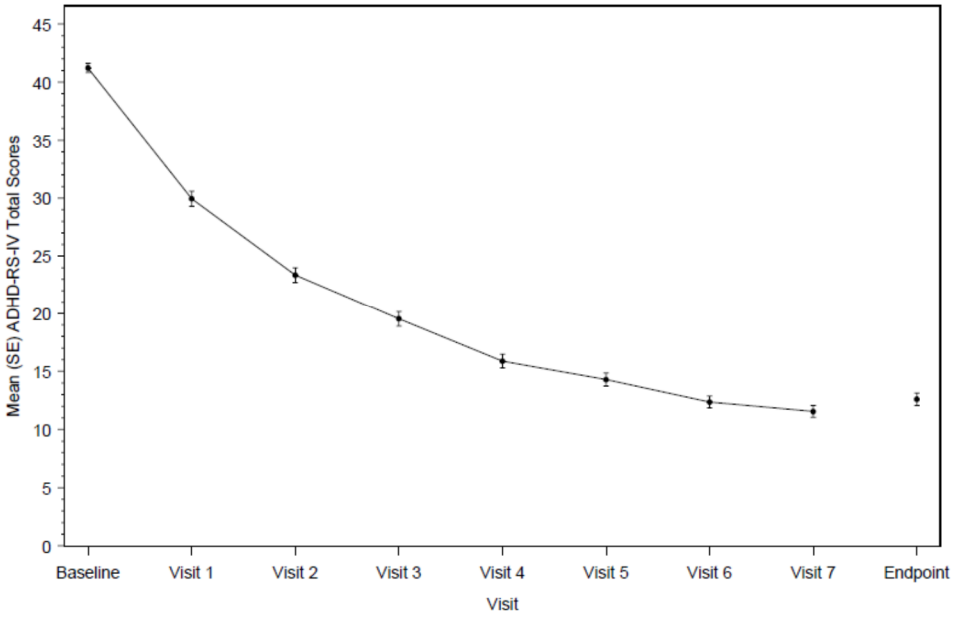
b　Endpoint was the last valid ADHD RS-IV total score obtained after Baseline.

Note: Mean (SD) ADHD RS-IV total score at Baseline was 41.2 (7.0).

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 10]

図 2.7.6.6.16-2　各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準誤差) (ITT 集団)



ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Figure 3]

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

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 2.7.6.6.16-6 に，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 2.7.6.6.16-7 に示す.

ADHD RS-IV サブスケールスコアの結果は，ADHD RS-IV 合計スコアの結果と一致していた.

表 2.7.6.6.16-6　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 (ITT 集団)

	Number of Subjects	Mean (SE) Change from Baseline	95% Confidence Interval	P-Value[a]
Visit 1	316	-6.0 (0.33)	-6.7, -5.4	<0.0001
Visit 2	308	-9.6 (0.35)	-10.3, -8.9	<0.0001
Visit 3	304	-11.4 (0.36)	-12.1, -10.7	<0.0001
Visit 4	301	-13.2 (0.34)	-13.9, -12.5	<0.0001
Visit 5	299	-14.2 (0.34)	-14.9, -13.5	<0.0001
Visit 6	294	-15.2 (0.34)	-15.8, -14.5	<0.0001
Visit 7	290	-15.8 (0.34)	-16.4, -15.1	<0.0001
Endpoint[b]	316	-15.2 (0.35)	-15.9, -14.5	<0.0001

a　P-value by one-sample t-test.

b　Endpoint was the last valid ADHD RS-IV total score obtained after Baseline.

Note: Mean (SD) ADHD RS-IV Inattention score at Baseline was 22.1 (3.5).

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 12]

表 2.7.6.6.16-7　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 (ITT 集団)

	Number of Subjects	Mean (SE) Change from Baseline	95% Confidence Interval	P-Value[a]
Visit 1	316	-5.2 (0.33)	-5.9, -4.6	<0.0001
Visit 2	308	-8.2 (0.36)	-8.9, -7.5	<0.0001
Visit 3	304	-10.3 (0.35)	-11.0, -9.6	<0.0001
Visit 4	301	-12.2 (0.36)	-12.9, -11.5	<0.0001
Visit 5	299	-12.8 (0.35)	-13.5, -12.1	<0.0001
Visit 6	294	-13.8 (0.36)	-14.5, -13.1	<0.0001
Visit 7	290	-14.0 (0.35)	-14.7, -13.3	<0.0001
Endpoint[b]	316	-13.4 (0.36)	-14.1, -12.7	<0.0001

a　P-value by one-sample t-test.
b　Endpoint was the last valid ADHD RS-IV total score obtained after Baseline.
Note: Mean (SD) ADHD RS-IV Hyperactivity-Impulsivity score at Baseline was 19.2 (5.8).
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SD = standard deviation; SE = standard error.
[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 13]

(B)　その他の副次評価項目

(a)　CGI-S

ベースライン Visit の CGI-S を表 2.7.6.6.16-8 に示す.

ベースライン Visit に「重度の疾患」又は「最も重度な疾患」であった被験者は，約 11%であった．多くの被験者は「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，男児及び女児のいずれも，4.7 (0.7) であった.

表 2.7.6.6.16-8　ベースライン Visit の CGI-S (ITT 集団)

		Male Subjects (N=223)	Female Subjects (N=93)	All Subjects (N=316)
Baseline: Categorical				
Moderately Ill	n (%)	92 (41.3)	40 (43.0)	132 (41.8)
Markedly Ill	n (%)	103 (46.2)	46 (49.5)	149 (47.2)
Severely Ill	n (%)	25 (11.2)	6 (6.5)	31 (9.8)
Among the Most Extremely Ill Subjects	n (%)	3 (1.3)	1 (1.1)	4 (1.3)
Baseline: Continuous	Mean (SD)	4.7 (0.7)	4.7 (0.7)	4.7 (0.7)
	Median	5.0	5.0	5.0
	Min, Max	4, 7	4, 7	4, 7

Percentages in each column are based on the number of subjects for whom data were available at Baseline.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 14]

(b)　CGI-I

各 Visit の CGI-I 改善率を表 2.7.6.6.16-9 に示す.

最終評価時点では，S-877489 投与により多くの被験者 (89.9%) が改善 (改善度が「中等度改善」又は「著明改善」) した.

表 2.7.6.6.16-9 各 Visit の CGI-I 改善率 (ITT 集団)

		Final S-877489 Dose						All Doses
		20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg	
Visit 1	N	315	1	0	0	0	0	316
Improved[a]	n (%)	96 (30.5)	1 (100)[d]	NA	NA	NA	NA	97 (30.7)
Not Improved[b]	n (%)	219 (69.5)	0	NA	NA	NA	NA	219 (69.3)
Visit 2	N	60	248	0	0	0	0	308
Improved[a]	n (%)	43 (71.7)	128 (51.6)	NA	NA	NA	NA	171 (55.5)
Not Improved[b]	n (%)	17 (28.3)	120 (48.4)	NA	NA	NA	NA	137 (44.5)
Visit 3	N	34	114	157	0	0	0	305
Improved[a]	n (%)	27 (79.4)	88 (77.2)	99 (63.1)	NA	NA	NA	214 (70.2)
Not Improved[b]	n (%)	7 (20.6)	26 (22.8)	57[e] (36.3)	NA	NA	NA	91 (29.8)
Visit 4	N	22	88	91	100	0	0	301
Improved[a]	n (%)	22 (100)	78 (88.6)	76 (83.5)	72 (72.0)	NA	NA	248 (82.4)
Not Improved[b]	n (%)	0	10 (11.4)	15 (16.5)	28 (28.0)	NA	NA	53 (17.6)
Visit 5	N	25	72	70	73	59	0	299
Improved[a]	n (%)	22 (88.0)	67 (93.1)	64 (91.4)	63 (86.3)	40 (67.8)	NA	256 (85.6)
Not Improved[b]	n (%)	3 (12.0)	5 (6.9)	6 (8.6)	10 (13.7)	19 (32.2)	NA	43 (14.4)
Visit 6	N	22	62	60	69	45	36	294
Improved[a]	n (%)	21 (95.5)	62 (100)	56 (93.3)	66 (95.7)	40 (88.9)	25 (69.4)	270 (91.8)
Not Improved[b]	n (%)	1 (4.5)	0	4 (6.7)	3 (4.3)	5 (11.1)	11 (30.6)	24 (8.2)
Visit 7	N	22	63	58	69	46	32	290
Improved[a]	n (%)	21 (95.5)	61 (96.8)	56 (96.6)	69 (100)	40 (87.0)	25 (78.1)	272 (93.8)
Not Improved[b]	n (%)	1 (4.5)	2 (3.2)	2 (3.4)	0	6 (13.0)	7 (21.9)	18 (6.2)
Endpoint[c]	N	34	71	61	70	47	33	316
Improved[a]	n (%)	24 (70.6)	67 (94.4)	58 (95.1)	70 (100)	40 (85.1)	25 (75.8)	284 (89.9)
Not Improved[b]	n (%)	10 (29.4)	4 (5.6)	3 (4.9)	0	7 (14.9)	8 (24.2)	32 (10.1)

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").

c Endpoint was the last valid CGI-I score obtained after Baseline.

d Subject 106-002 received S-877489 30 mg at Baseline instead of 20 mg because of a site error.

e One subject (112-001) was not assessed for CGI-I.

Note: Percentages in each column are based on the number of subjects for whom data were available at each visit.

CGI-I = clinical global impression of improvement; NA = Not applicable.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 15]

(c) PGA

各 Visit の PGA 改善率を表 2.7.6.6.16-10 に示す.

最終評価時点では, S-877489 投与により 85.0%の被験者が改善 (改善度が「中等度改善」又は「著明改善」) した. 改善率は, Visit 1 以降の各 Visit でベースラインから経時的に上昇しており, 被験者の疾患の重症度が改善したと親が判断していることが示された.

表 2.7.6.6.16-10 各 Visit の PGA 改善率 (ITT 集団)

		All Subjects*
Visit 1	N	314 [316]
Improved[a]	n (%)	92 (29.3)
Not Improved[b]	n (%)	222 (70.7)
Visit 2	N	307 [308]
Improved[a]	n (%)	153 (49.8)
Not Improved[b]	n (%)	154 (50.2)
Visit 3	N	304 [304]
Improved[a]	n (%)	193 (63.5)
Not Improved[b]	n (%)	111 (36.5)
Visit 4	N	301 [301]
Improved[a]	n (%)	220 (73.1)
Not Improved[b]	n (%)	81 (26.9)
Visit 5	N	296 [299]
Improved[a]	n (%)	218 (73.6)
Not Improved[b]	n (%)	78 (26.4)
Visit 6	N	293 [294]
Improved[a]	n (%)	232 (79.2)
Not Improved[b]	n (%)	61 (20.8)
Visit 7	N	290 [290]
Improved[a]	n (%)	251 (86.6)
Not Improved[b]	n (%)	39 (13.4)
Endpoint[c]	N	314
Improved[a]	n (%)	267 (85.0)
Not Improved[b]	n (%)	47 (15.0)

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").

c Endpoint was the last valid PGA score obtained after Baseline.

*Note: Percentages in each column are based on the number of subjects for whom PGA data are available at each visit. Total number of subjects who had each visit is shown in brackets.

PGA = parent's global assessment.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 16]

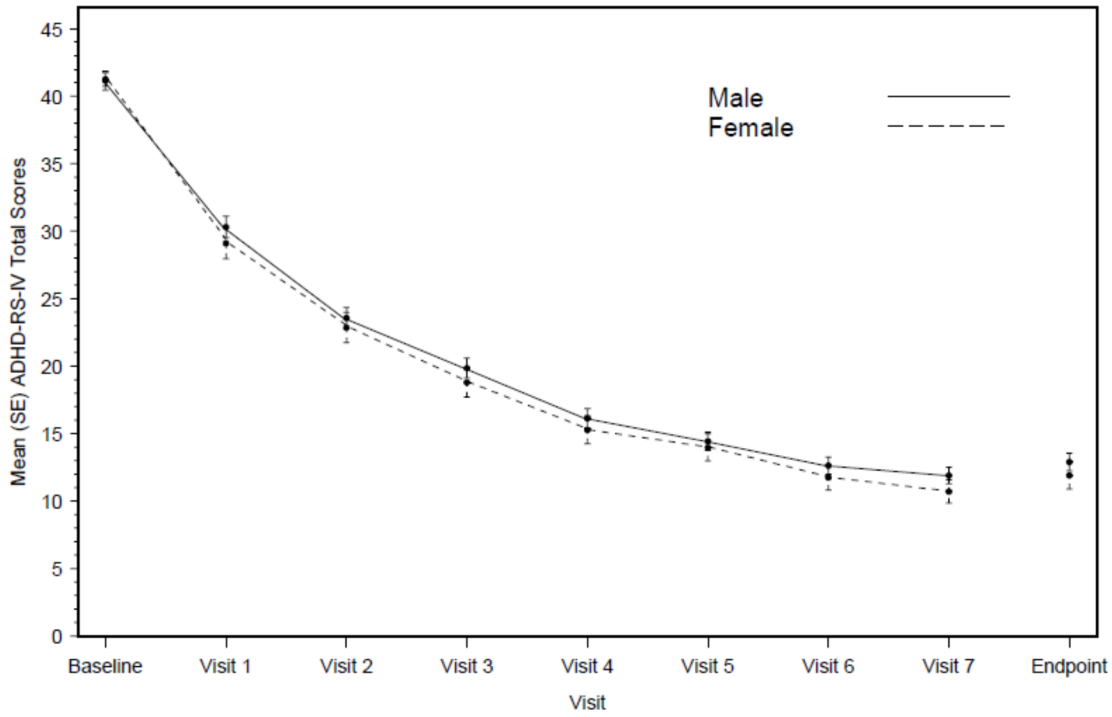
(C) 部分集団解析－性別

性別の各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアの推移を図 2.7.6.6.16-3 に示す.

ADHD RS-IV 合計スコアの平均値の推移は, 男児と女児で概ね同様であった.

主要評価項目を性別で部分集団解析した結果は, ITT 集団全体の解析結果と一致していた.

図 2.7.6.6.16-3　性別の各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコア (平均値 ± 標準誤差) (ITT 集団)



ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Figure 4]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.6.16-11 に示す.

投与期間の平均値 (標準偏差) は 6.69 週 (1.30 週) であった. ほとんどの被験者 (92.1%) で投与期間が 6 週間超であり，これは治験を完了した被験者の割合が高かったことと一致していた.

表 2.7.6.6.16-11 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

		Actual S-877489 Dose						All Dosing Levels
		20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg	
Dispensed at least 1 dose	N	316	293	226	160	89	37	317
Length of exposure (weeks)[a]	Mean (SD)	1.60 (1.45)	2.23 (1.72)	1.92 (1.28)	1.94 (1.13)	1.68 (0.85)	1.85 (0.49)	6.69 (1.30)
	Median	1	1.14	1.14	1.57	1.29	2	7
	Min, Max	0.1 , 7.7	0.7 , 6.9	0.4 , 5.3	0.1 , 4.3	0.1 , 3.1	0.7 , 2.6	0.1 , 8.3
Length of exposure category (weeks), n (%)								
≤1		193 (61.1)	130 (44.4)	100 (44.2)	64 (40.0)	41 (46.1)	6 (16.2)	8 (2.5)
>1 to ≤2		76 (24.1)	64 (21.8)	63 (27.9)	39 (24.4)	20 (22.5)	21 (56.8)	4 (1.3)
>2 to ≤3		18 (5.7)	22 (7.5)	24 (10.6)	28 (17.5)	24 (27.0)	10 (27.0)	2 (0.6)
>3 to ≤4		9 (2.8)	27 (9.2)	19 (8.4)	26 (16.3)	4 (4.5)	0	3 (0.9)
>4 to ≤5		3 (0.9)	18 (6.1)	19 (8.4)	3 (1.9)	0	0	3 (0.9)
>5 to ≤6		2 (0.6)	24 (8.2)	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.6)
>6 to ≤7		10 (3.2)	8 (2.7)	0	0	0	0	206 (65.0)
>7		5 (1.6)	0	0	0	0	0	86 (27.1)
Total years of exposure, (number of years)[b]		9.7	12.5	8.3	6.0	2.9	1.3	40.6

a Length of exposure in weeks is calculated as (Last Dose Date – First Dose Date + 1) / 7.

b Total years of exposure is the total number of days of exposure for all subjects divided by 365.25.

Note: N for 20 mg is smaller than N for all dosing levels because one subject (106-002) started at 30 mg at Baseline due to site dosing error.

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 20]

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.16-12 に示す.

安全性解析対象集団 317 例のうち，多くの被験者 (269 例，84.9%) で TEAE が発現した．副作用 (治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないもしくはおそらく関連ありと判断された TEAE，又は因果関係が判断されなかった TEAE) は，243 例 (76.7%) に発現した．TEAE の重症度は，軽度が 135 例 (42.6%)，中等度が 127 例 (40.1%) であった．高度の TEAE は，7 例 (2.2%) に 9 件発現し，全て副作用と判断された．TEAE の発現率が最も高かったのは，開始用量である 20 mg 投与時 (54.4%) であり，中枢刺激薬の投与開始時と一致していた．

本治験期間中に死亡例はなかった．重篤な TEAE は 2 例 (0.6%) に発現した．投与中止に至った TEAE は，12 例 (3.8%) に発現した．その他に 1 例 (患者 ID [redacted]) が，治験薬投与開始前に発現した有害事象 (第一度房室ブロック) により治験薬の投与を中止した．本治験期間中に妊娠した被験者はいなかった．

表 2.7.6.6.16-12　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Number (%)[a] of subjects						
	S-877489 Dose at Onset of Event						All Dosing Levels (N=317)
	20 mg (N=316)	30 mg (N=293)	40 mg (N=226)	50 mg (N=160)	60 mg (N=89)	70 mg (N=37)	
Total TEAEs	172 (54.4)	131 (44.7)	94 (41.6)	64 (40.0)	34 (38.2)	9 (24.3)	269 (84.9)
Related TEAEs[b]	153 (48.4)	107 (36.5)	68 (30.1)	50 (31.3)	24 (27.0)	6 (16.2)	243 (76.7)
Severe TEAEs	4 (1.3)	0	1 (0.4)	0	2 (2.2)	0	7 (2.2)
Serious TEAEs	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)
TEAEs leading to discontinuation	8 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	2 (2.2)	0	12 (3.8)
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0

a　Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population who received this dose.
b　An AE was considered related if it is recorded as possibly or probably related or if the relationship was missing.
AE = adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 21]

(C)　有害事象・副作用の一覧

全体で 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.6.16-13 に示す.

全体で 10%以上に発現した TEAE は，食欲減退 (43.2%)，体重減少 (17.0%)，不眠症及び易刺激性 (各 16.1%)，頭痛 (13.9%)，上腹部痛 (13.2%) 並びに初期不眠症 (11.4%) であった．これらの TEAE は概ね，開始用量である 20 mg 投与時に発現率が最も高く，中枢刺激薬の投与開始時と一致していた．

全体で 10%以上に発現した副作用は，食欲減退 (42.6%)，体重減少 (16.4%)，易刺激性 (15.8%)，不眠症 (15.1%)，初期不眠症 (11.4%) 及び上腹部痛 (11.0%) であった．

その他の重要な TEAE として，1 例に中等度の幻視が発現し，副作用と判断された．当該事象は翌日に治療を要することなく回復した．

失神を発現した被験者は 2 例であった．1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した中等度の失神は，

重篤で副作用と判断されたが，治験薬の処置を要することなく治験を完了した．別の 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した軽度の失神は，非重篤で副作用と判断され，アセトアミノフェン 325 mg の投与により同日に回復した．

性別の TEAE 発現率は，男児及び女児で同程度であった．投与中止に至った TEAE の発現率は，女児 (2.2%) よりも男児 (4.5%) で高かったが，いずれも低値であった．

表 2.7.6.6.16-13　全体で 5%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	Number (%)[a] of subjects						
	S-877489 Dose at Onset of Event						All Dosing
System Organ Class Preferred Term	20 mg (N=316)	30 mg (N=293)	40 mg (N=226)	50 mg (N=160)	60 mg (N=89)	70 mg (N=37)	Levels (N=317)
Any TEAEs	172 (54.4)	131 (44.7)	94 (41.6)	64 (40.0)	34 (38.2)	9 (24.3)	269 (84.9)
胃腸障害							
上腹部痛	22 (7.0)	13 (4.4)	6 (2.7)	4 (2.5)	1 (1.1)	1 (2.7)	42 (13.2)
悪心	9 (2.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (2.5)	1 (1.1)	0	17 (5.4)
嘔吐	3 (0.9)	3 (1.0)	3 (1.3)	4 (2.5)	5 (5.6)	0	17 (5.4)
全身障害および投与局所様態							
易刺激性	17 (5.4)	13 (4.4)	13 (5.8)	7 (4.4)	4 (4.5)	1 (2.7)	51 (16.1)
臨床検査							
体重減少	23 (7.3)	15 (5.1)	3 (1.3)	10 (6.3)	4 (4.5)	1 (2.7)	54 (17.0)
代謝および栄養障害							
食欲減退	78 (24.7)	36 (12.3)	18 (8.0)	13 (8.1)	6 (6.7)	0	137 (43.2)
神経系障害							
頭痛	23 (7.3)	14 (4.8)	8 (3.5)	5 (3.1)	1 (1.1)	0	44 (13.9)
精神障害							
感情不安定	8 (2.5)	7 (2.4)	4 (1.8)	3 (1.9)	2 (2.2)	0	23 (7.3)
初期不眠症	16 (5.1)	10 (3.4)	9 (4.0)	4 (2.5)	1 (1.1)	0	36 (11.4)
不眠症	18 (5.7)	7 (2.4)	11 (4.9)	10 (6.3)	7 (7.9)	1 (2.7)	51 (16.1)

a　Percentages are based on the number of subjects who received each dose at any point during the study.
Subjects could report more than one AE.
TEAEs that started in the 3-day window after the last date of treatment with study medication were assigned a dose at onset equal to the last dose strength received.
Any AEs reported as starting more than 3 days after V7/ET were not considered TEAEs.
AE = adverse event; ET = early termination; TEAE = treatment-emergent adverse event; V = Visit.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 22]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．

重篤な TEAE を表 2.7.6.6.16-14 に，重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6.16-15 に示す．

本治験期間中，重篤な TEAE は 2 例に 2 件認められた．失神が 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現し，副作用と判断されたが，治験薬の処置を要することなく回復し，当該被験者は治験を完了した．別の 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した洞停止は，治験薬との関連なしと判断され，転帰は未回復であった．

表 2.7.6.6.16-14 重篤な TEAE (安全性解析対象集団)

	Number (%)[a] of subjects						
	Dose at Onset of Event						All Dosing Levels
System Organ Class Preferred Term	20 mg (N=316)	30 mg (N=293)	40 mg (N=226)	50 mg (N=160)	60 mg (N=89)	70 mg (N=37)	(N=317)
Subjects who had any serious treatment-emergent adverse events	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
洞停止	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 3.2.6.3]

表 2.7.6.6.16-15 重篤な TEAE 発現症例の一覧

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	女/ 12/ 白人/ 48	失神 (Worsened-intermitten/pre-existing syncope)	60	45/ 1	中等度/ 重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		体重減少 (Weight loss [5 LBS])	20	7/ 41	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		食欲減退 (Decreased appetite)	30	8/ 41	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		関節痛 (Right knee ache)	30	19/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		四肢痛 (Sore arms)	40	28/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		感情不安定 (Emotionally labile)	60	44/ 5	高度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		霧視 (Blurred vision)	60	47/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		体重増加 (Weight gain [5 LBS])	60	49/ 24	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不安 (Anxiety)[e]	-	69/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		中期不眠症 (Middle insomnia)[e]	-	69/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 7/ 白人/ 35	洞停止 (Sinus pauses)	30	27/ -	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		歯ぎしり (Teeth grinding)	30	11/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復
		食欲減退 (Decreased appetite)	30	22/ 16	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		食欲減退 (Decreased appetite)[e]	-	39/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	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 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 5.3.5.2-06 Section 10.3.4，Table 27，Listing 3.2]

(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を表 2.7.6.6.16-16 に，投与中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.6.6.16-17 に示す.

投与中止に至った有害事象は 317 例中 13 例 (4.1%) に 16 件発現した. そのうち 1 例 (患者 ID [redacted]) は，治験薬投与開始前に発現した第一度房室ブロックにより投与中止に至った. その他の 12 例に発現した 15 件は，TEAE であった. 投与中止に至った TEAE の 15 件中 14 件は，副作用と判断された.

表 2.7.6.6.16-16　投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

	Number (%) of subjects		
System Organ Class Preferred Term	Male Subjects (N=224)	Female Subjects (N=93)	All Subjects (N=317)
Subjects who had any adverse events leading to discontinuation	10 (4.5)	3 (3.2)	13 (4.1)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.3)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
易刺激性	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
臨床検査	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of subjects Male Subjects (N=224)	 Female Subjects (N=93)	 All Subjects (N=317)
精神障害	5 (2.2)	1 (1.1)	6 (1.9)
感情不安定	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
攻撃性	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
初期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
チック	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Table 3.2.7]

表 2.7.6.6.16-17　投与中止に至った TEAE の一覧

患者 ID	性別/ 年齢 (歳)/ 人種/ 投与期間 (日)[a]	有害事象名[b] (報告事象名)	発現時用量 (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/ 9/ 白人/ 34	攻撃性 (Temper outburst)	20	2/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 7/ その他/ 2	胃不快感 (Stomach upset)	20	1/ 3	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		嘔吐 (Vomiting)	20	1/ 2	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 7/ その他/ 1	易刺激性 (Irritability)	20	1/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 8/ その他/ 6	感情不安定 (Emotional lability)	20	2/ 8	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 12/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 5	血圧上昇 (Elevated blood pressure)	20	5/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 不明
[redacted]	男/ 10/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 9	感情不安定 (Emotional lability)	20	1/ 9	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 21	易刺激性 (Irritability)	30	14/ 8	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 10/ 白人/ 13	初期不眠症 (Initial insomnia)	20	1/ 13	中等度/ 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]	男/ 10/ 白人/ 43	胸部不快感 (Chest tightness)	60	30/ 26	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		心電図 QT 補正間隔延長 ([Mod] Abnormal ECGs [QTc prolongation of 460])	60	35/ 21	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 6/ その他/ 42	チック (Organic tics)	60	38/ 9	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 38	攻撃性 (Aggression)	40	16/ 26	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		易刺激性 (Increase irritability)	40	16/ 26	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 7/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 1	発疹 (Rash)	20	1/ 4	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.

[出典：添付資料 5.3.5.2-06 Section 10.3.4，Table 28，Table 3.3.3]

(F)　臨床検査

臨床検査値は，スクリーニング Visit でのみ測定した.

(G)　バイタルサイン

収縮期血圧の Visit 7 での平均変化量 (標準偏差，以降同様) は，0.9 mmHg (10.1 mmHg) であり，わずかに上昇した．平均変化量の最大値は，Visit 6 でみられた 1.0 mmHg (9.9 mmHg) であった. 拡張期血圧の平均変化量の最大値は, Visit 7 でみられた 1.8 mmHg (9.3 mmHg) であった．脈拍数の平均変化量の最大値は，Visit 7 でみられた 3.5 bpm (12.7 bpm) であり，わずかに増加した．収縮期血圧，拡張期血圧又は脈拍数に臨床的に注目すべき傾向は認められなかった．呼吸数の平均値にも，注目すべき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バイタルサインの異常は，収縮期血圧 (120 mmHg 超) で 317 例中 48 例 (15.1%)，拡張期血圧 (80 mmHg 超) で 20 例 (6.3%) に認められた．このうち，最終評価時点で実測値が臨床的に重要と考えられる基準に該当した被験者は，収縮期血圧で 16 例 (5.0%)，拡張期血圧で 7 例 (2.2%) であった．脈拍数が臨床的に重要と考えられる基準に該当した被験者はいなかった.

血圧及び脈拍数に関連した TEAE は, 6 例に 8 件発現した (収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇が 1 例，収縮期血圧上昇及び心拍数増加が 1 例，血圧上昇が 2 例，拡張期血圧低下が 2 例)．これらのうちほとんどの被験者で，拡張期血圧及び脈拍数の変化量はわずかであり，最

大変化量は拡張期血圧の 4 mmHg であった．また，1 例 (患者 ID [redacted]) が血圧に関連した TEAE (血圧上昇) により治験を中止した．これらの被験者のバイタルサインに，用量と関連した明らかなパターンは認められなかった．

(H) 体重・BMI

体重の平均値 (標準偏差, 以降同様) は, ベースライン Visit に 78.6 lb (22.5 lb) であり, Visit 7 では 74.8 lb (21.6 lb) であった．ベースラインからの平均変化量は−3.4 lb (4.0 lb) であり，約 4%減少した．また，体重の減少は，男児及び女児で概ね一致していた．

Visit 7 の体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は, Visit 7 に体重が測定された 290 例中 81 例 (27.9%) であった．この 81 例のうち，BMI カテゴリが普通体重，過体重の恐れあり又は過体重から低体重のカテゴリへシフトした被験者は，4 例のみであった．

治験期間中に体重減少の TEAE が発現した被験者は，317 例中 54 例 (17.0%) であった．このうち，2 例を除く全例が副作用と判断され，高度の体重減少は 2 例に発現した．また，食欲減退の TEAE を発現した被験者は，137 例 (43.2%) であった．このうち，2 例を除く全例が副作用と判断された．高度の食欲減退は認められなかった．体重減少又は食欲減退により治験を中止した被験者はいなかった．

(I) 心電図

S-877489 の投与後，心拍数は増加し，QRS 間隔は延長した．QTcF 間隔及び PR 間隔は短縮した．全ての平均変化量は小さく，臨床的に意味のあるものはなかった．心拍数の増加がみられたこと及び QTcF 間隔に臨床的に意味のある影響がなかったことは，先行試験の結果と一致していた．

1 つ以上のカテゴリで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，25 例に認められた．心拍数が 130 bpm 以上であった被験者は 1 例，QTcF 間隔の変化量が 30 msec 以上であった被験者は 4 例であった．QTcB 間隔の変化量が 60 msec 以上であった被験者は 1 例であった．QTcF 間隔，QTcB 間隔又は QT 間隔の実測値が 480 msec 以上であった被験者はいなかった．

中央判定により，Visit 7/中止時の心電図が問題となる異常と判定された被験者は，15 例であった．そのうち 5 例は，治験責任医師により臨床的に問題があると判断され，TEAE として報告された (心電図 QT 補正間隔延長 3 例，頻脈 1 例，心電図異常 1 例)．これらの TEAE (5 件) の重症度は，4 件が軽度，1 件 (心電図異常) が中等度であった．心電図 QT 補正間隔延長の TEAE を発現した 3 例では，QTcB 間隔の延長が認められたが，QTcF 間隔は全例で 450 msec 以下であった．TEAE として報告された 5 件のうち，心電図 QT 補正間隔延長 1 件は，治験薬との関連なしと判断され，治験終了時では未回復であった．残りの 4 件はいずれも副作用と判断され，心電図 QT 補正間隔延長 2 件及び心電図異常 1 件は治験終了時では回復し，頻脈 1 件は未回復であった．

(J) 診察

スクリーニング Visit 及び治験終了時 (Visit 7) に診察を実施した. 臨床的に注目すべき診察所見は認められなかった.

2.7.6.6.16.3 結論

- ADHD RS-IV を評価した結果，S-877489 の有効性が確認された.
- ITT 集団では，最終評価時点での ADHD RS-IV 合計スコアは，S-877489 投与によりベースラインから有意に改善した.
- ADHD RS-IV 合計スコアは, S-877489 を投与開始した Week 1 にベースラインから有意に改善し，この改善は 7 週間の投与期間を通して持続した.
- 有効性の主要評価項目を性別で部分集団解析した結果は，ITT 集団全体の結果と一致していた.
- 最終評価時点の CGI-I 改善率は，89.9%であった.
- 最終評価時点の PGA 改善率は，85.0%であった.
- 6 歳以上 12 歳以下の児童の ADHD 患者に S-877489 を 1 日 1 回投与した時の忍容性は良好であった.

2.7.6.6.17 海外長期試験 (SPD489-404)

[添付資料 5.3.5.2-07]

2.7.6.6.17.1 試験方法

表 2.7.6.6.17-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	SPD489-404
実施国	ベルギー，ドイツ，ハンガリー，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，スペイン，スウェーデン及び英国，計 35 施設
種類	多施設共同，非盲検，非対照，用量調節
目的	主要目的 本治験又は先行試験である SPD489-317 試験，SPD489-325 試験もしくは SPD489-326 試験 (以降，先行試験) の同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下であり，中等度から高度の症候性注意欠陥・多動性障害 (ADHD) と診断された小児を対象として，S-877489 (30，50 又は 70 mg) を 1 日 1 回朝投与した時の長期安全性を評価する. 安全性は，治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現頻度，バイタルサイン及び心電図測定に基づき評価する. 成長度, 性成熟度及び神経認知機能に対する影響を評価し，精神病及び自殺傾向を含む精神疾患に関連した有害事象を調査する. 副次目的 1. 医師による ADHD 評価スケール (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を用いて，S-877489 の長期有効性を評価する. 2. 臨床全般重症度 (CGI-S) 及び臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて，S-877489 の長期有効性を評価する.
治験デザイン	本治験は, 中等度から高度の症候性 ADHD と診断された小児を対象に, S-877489 (30，50 又は 70 mg) を 1 日 1 回，朝に 104 週間 (2 年間) 投与した時の S-877489 の安全性の長期持続性を評価する, 多施設共同, 非盲検, 用量調節試験であった. ADHD と診断された小児 (本治験又は先行試験の同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下) を登録し, S-877489 を最長 104 週間投与した時の長期安全性及び有効性を評価した. 本治験は，スクリーニング/ウォッシュアウト期，104 週間の投与期 (4 週間の用量調節期及び 100 週間の用量維持期) 及び安全性の事後観察 (治験薬最終投与後 28～30 日) で構成された. 被験者は，109～114 週間の治験期間に，最大 16 回来院することとした. 被験者をスクリーニングし, 治験参加の適格性を判断した. 適格性基準を満たした被験者は, 必要に応じて治療薬をウォッシュアウトすることとした. スクリーニング及びウォッシュアウト期間は，治験実施計画書で 3～42 日間と規定した. ベースライン (Visit 0) の ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上であり，適格と判断され，初めて S-877489 を投与される被験者 (先行試験に参加していない被験者) を，S-877489 の投与期に登録した. 先行試験に参加していた被験者で，先行試験終了時から本治験登録時までの期間が 7 日超である場合には, ベースライン (Visit 0) の ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上である場合にのみ S-877489 の継続投与に登録することとした. この基準は，先行試験終了時から本治験登録時までの期間が 7 日以内である被験者には適用しなかった. 4 週間の用量調節期では，7 日 (± 3 日) ごとに来院を予定し，安全性及び忍容性を評価した. TEAE 及び臨床的な判断に基づき，治験責任医師は被験者の反応を

	3 段階 (「忍容できない反応」,「効果不十分な反応」及び「許容可能な反応」) のうちいずれか判断し，S-877489 の至適用量 (30，50 又は 70 mg) が得られるまで用量調節を可とした．全ての被験者は 30 mg から投与を開始し，週 1 回，20 mg ずつ至適用量に達するまで (最大用量 70 mg) 漸増した．漸減は 20 mg ずつ可とし，最小用量は 30 mg とした． S-877489 の至適用量決定後，被験者はその後の 100 週間，S-877489 の 1 日 1 回，朝投与を継続した．用量維持期には，治験責任医師による TEAE 並びに有効性及び忍容性の臨床的な判断に基づき，さらなる用量調節を可とした． 治験薬最終投与 4 週後 (+2 日)，被験者は事後観察 Visit (Visit 14) のために来院した．Visit 14 では，全ての被験者で安全性の事後観察を実施した．
選択基準	先行試験に参加していた被験者： • 先行試験の同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下であった男児又は女児 • SPD489-317 試験に参加していた被験者で，9 週間の投与を完了し，治験薬投与後 1 週間の安全性の事後観察を完了した者 先行試験に参加していない被験者： • 同意取得時に 6 歳以上 17 歳以下である男児又は女児 • 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 全ての被験者： • ベースライン (Visit 0) の ADHD RS-IV 合計スコアが 28 以上の者 • 妊娠の可能性がある女児で, スクリーニング時 (Visit −1) の血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査及びベースライン (Visit 0) の尿妊娠検査が陰性で, 授乳中でなく, 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 • 親又は法的代理人が文書同意した者．可能ならば, 被験者からの文書によるアセント (被験者が治験の特性, ICH の GCP ガイドライン E6 及び関連規制に従った要求事項及び制限事項を理解していることを示す) を取得すること． • 毎朝の治験薬服薬の監督を含め, 治験実施計画書に規定した全ての評価及び要件を遵守する意思及び能力が被験者及び親/法的代理人にある者．特に, 親/法的代理人は治験期間中, 起床時 (午前 7 時頃) に治験薬を服薬させることが可能であること． • 6 歳以上 17 歳以下の被験者では，スクリーニング時 (Visit −1) 及びベースライン (Visit 0) の血圧が年齢, 性別及び身長に対し 95 パーセンタイル以内である者．18 歳以上の被験者では，スクリーニング時 (Visit −1) 及びベースライン (Visit 0) の収縮期血圧が 139 mmHg 以下で，拡張期血圧が 89 mmHg 以下である者． • 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
除外基準	先行試験に参加していた被験者： • SPD489-325 試験又は SPD489-326 試験を中止した被験者のうち，中止理由が治験実施計画書/服薬不遵守であった者，又は重篤な副作用もしくは治験中止に至った有害事象を発現した者 • 先行試験で臨床的に問題となる有害事象が発現した被験者で, 治験責任医師の意見としてこれ以上の S-877489 投与は不可能と判断された者 全ての被験者： • 現行の ADHD 治療薬での症状コントロールが良好であり，忍容性が許容できる者 • スクリーニング時 (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)

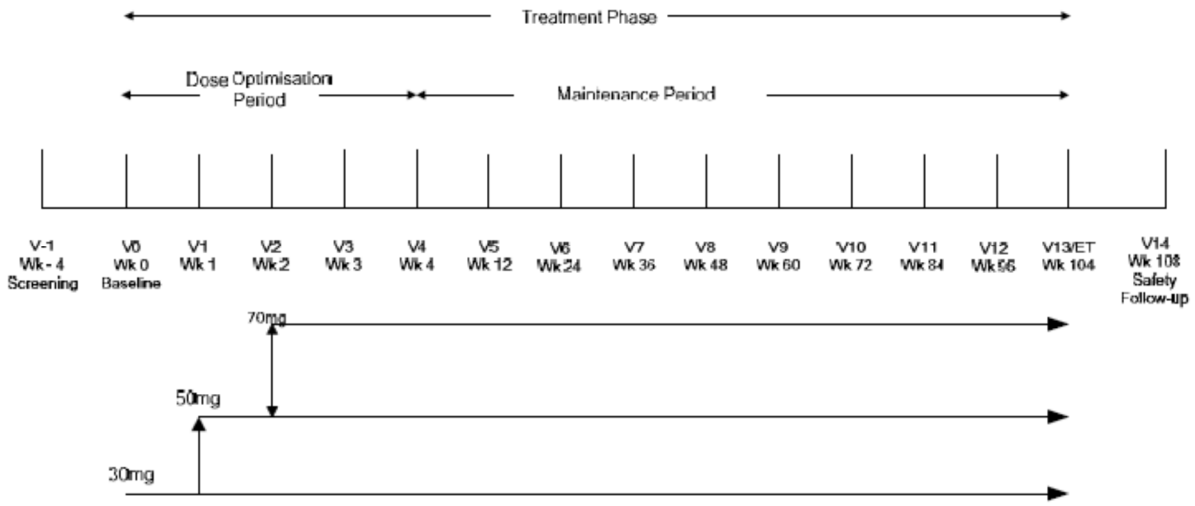
	• コントロールされた (併用制限薬を要する) 又はコントロール不良の，問題となる症状を有する精神疾患 [高度の comorbid Axis II disorder もしくは高度の Axis I disorder (心的外傷後ストレス障害，精神病，双極性疾患，広汎性発達障害，高度の強迫性障害，高度のうつ病又は高度の不安障害等) 又は興奮状態，著しい不安もしくは緊張等，診察した医師の意見として，S-877489 が禁忌となるあるいは有効性もしくは安全性を適切に評価できない他の徴候 (other symptomatic manifestations)] を合併している者．精神疾患の合併症の診断は，Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview (K-SADS-PL)，及び初期の問診の結果から根拠がある場合にはその他のモジュールを使用して実施した．行動療法への参加は可とした． • スクリーニング (Visit −1) 前 30 日以内に他の治験薬を服薬した又は先行試験以外の臨床試験に参加した者 • スクリーニング時 (Visit −1) に，体重が 22.7 kg (50 lb) 未満又は世界保健機構 (WHO) の年齢別・性別 Body Mass Index (BMI) 基準チャートで低体重 (BMI が 3 パーセンタイル未満) である者 • スクリーニング時 (Visit −1) に，WHO の年齢別・性別 BMI 基準チャートで肥満 (BMI が 97 パーセンタイル超) である者 • 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 (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．同様に，治験責任医師の意見として，治験の完了を妨げる又は治験実施計画書の遵守が困難となるような問題となる疾患もしくは不安定な医学的状態等，被験者にとって最善ではないその他の状態であると判断された者は除外した．軽度で安定している喘息の者は除外しなかった． • 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 • スクリーニング時 (Visit −1) に，甲状腺刺激ホルモン及びチロキシン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 ヵ月間以上治療中である場合は除外しなかった． • スクリーニング時 (Visit −1) 又はベースライン (Visit 0) に臨床的に問題となる心電図異常がある者 • スクリーニング時 (Visit −1) 又は再測定した場合にはベースライン (Visit 0) に臨床的に問題となる臨床検査値異常がある者 • S-877489 に含まれるいずれかの成分もしくは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 • 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． • 症候性心血管疾患もしくは脳血管疾患，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

	• 中枢神経系に作用する又はその機能に影響を及ぼす治療薬を要する医学的状態 (ADHD を除く) である者. 一定用量の抗コリン剤又はテオフィリン気管支拡張剤を使用中の者は除外しなかった.
目標症例数	登録例として約 300 例
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
投与方法	適格と判断された被験者は，Visit 0 に S-877489 30 mg を処方され，その後，至適用量 (30，50 又は 70 mg) に達するまで，週 1 回，20 mg ずつ漸増 (最大用量 70 mg)，又は 20 mg ずつ漸減 (最小用量 30 mg) した. Visit 0 の手順実施後の朝から投与を開始した. 被験者は，治験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. 投与開始後 4 週間の用量調節期では，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)，S-877489 の用量を調節した. 「許容可能」な用量での忍容性が良好であり，さらに症状が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. 忍容性が許容できない場合には，1 段階低い用量 (増量前の用量) への減量を可とした. その後忍容性が良好となった場合は，その用量を治験期間中維持した. 用量調節は，用量調節期には可とし，用量維持期には必要に応じて可とした.
投与期間	104 週間 (用量調節期 4 週間，用量維持期 100 週間)
評価項目	有効性： • ADHD RS-IV • Clinical Global Impressions (CGI) 安全性： • 既往歴及び前治療薬 • 診察 • 12 誘導心電図 • Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) • Tanner 分類 • Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C) • コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) • 有害事象 • 臨床検査 (血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査) • バイタルサイン
解析方法	安全性解析対象集団は，本治験で S-877489 を少なくとも 1 回投与された全ての被験者とした. 最大の解析対象集団 (FAS) は，本治験で S-877489 を少なくとも 1 回投与された被験者のうち，ベースライン後の投与期に有効性評価項目の評価が少なくとも 1 つ得られた全ての被験者とした. カテゴリ変数は観測数及びその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. 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. TEAE を含む全ての有害事象は，その発現例数及び発現率を器官別大分類及び基本語別に要約した. 投与前に発現した有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，高度の有害事象及び副作用 (治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した TEAE) について，同様に要約した. 重症度別有害事象及び治験薬との因果関係別有害事象並びに投与中止に至った有害事象は，器官別大分類別及び基本語別にそれぞれ要約した. 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.

	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及びこれらのベースライン (Visit 0) からの変化量について，各 Visit の欠測値を補完しない値 [observed cases (OC)] 及び last observation carried forward (LOCF) を適用した値の要約統計量を示した. CGI-S 及び CGI-I について，各 Visit の OC 及び LOCF を適用した値を用いて例数及びその割合を要約した.
治験期間	2011 年 7 月～2014 年 9 月

治験デザインを図 2.7.6.6.17-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.6.17-2 に示す.

図 2.7.6.6.17-1　治験デザイン



ET = early termination; V = visit; Wk = week.

表 2.7.6.6.17-2 実施スケジュール

	Screening	Washout	Baseline	Treatment Phase													Safety Follow-up
				Dose Optimization Period				Maintenance Period									
Visit	-1	Phone Call	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13/ET	14
Assessment Week	−6 to −1		0	1	2	3	4	12	24	36	48	60	72	84	96	104	108
Assessment Day [a]	−3 to −42		0	7	14	21	28	84	168	252	336	420	504	588	672	728	756
Informed consent/assent	✓																
Psychiatric evaluation (K-SADS-PL)	✓ [b]																
Inclusion/exclusion criteria	✓	✓ (review)	✓ (review)														
Demographics	✓																
Medical and medication history	✓																
Physical examination	✓		✓ [c]													✓	
Vital signs [d]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height [e]	✓		✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Calculate BMI [f]	✓																
Weight [e]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Serum pregnancy test	✓																
Urine pregnancy test [g]			✓													✓	
Clinical laboratory test [h]	✓		✓ [c]														
Urine drug screen	✓																
12-lead ECG	✓		✓ [i]				✓				✓					✓	✓
Investigator dose assessment				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ADHD-RS-IV [j]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CGI-S [j]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CGI-I [j]				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CANTAB [k]			✓				✓		✓		✓		✓			✓	✓
BPRS-C [j]			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
C-SSRS [j]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tanner Staging (self-report)			✓					✓		✓		✓		✓		✓	
Suitability to remain in Study				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
IVRS/IWRS	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
SPD489 distributed			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
SPD489 returned				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Compliance assessed				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Concomitant medications	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Adverse events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

a Visit windows are ± 3 days throughout the Dose Optimization Period. The visit windows are ± 7 days throughout the Maintenance Period. The visit window for the follow-up visit is + 2 days. During the Dose Optimization and Maintenance Periods, all visits should be scheduled with reference to the date of the baseline visit (Visit 0).

b The K-SADS-Lifetime module will not be required if a subject was enrolled in a previous S-877489 study and < 2 months has elapsed since the subject's last study visit.

c Abbreviated physical examination and clinical laboratory tests are required if more than 30 days elapsed since date Informed Consent obtained. The results must be reviewed by the investigator prior to enrolment.

d Includes oral or tympanic temperature, sitting blood pressure, pulse and respiratory rate after 5 minutes of rest.

e Height and weight to be measured without shoes.

f BMI will be calculated by the site (for determination of eligibility) and programmatically by the sponsor, or sponsor's designee (for inclusion in the study sponsor database).

g For females of child-bearing potential. Urine pregnancy tests can be scheduled or conducted on "as needed" based on the judgment of the investigator.

h Clinical laboratory tests include haematology, biochemistry, and urinalysis.

i Three ECGs will be recorded with approximately 10 minutes between each ECG for the baseline (Visit 0) evaluation.

j Scales to be completed by the same rater whenever possible.

k CANTAB includes Delayed Matching to Sample, Stop Signal Task, Spatial Working Memory, and 5-Choice Reaction Time.

ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; BMI = body mass index; BPRS-C = brief psychiatric

rating scale for children; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CGI-I = clinical global impressions of improvement; CGI-S = clinical global impressions of severity; C-SSRS = columbia-suicide severity rating scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; K-SADS-PL = Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School age Children-Present and Lifetime-Diagnostic Interview; SPD489 = S-877489.

2.7.6.6.17.2 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 2.7.6.6.17-3 に示す.

本治験に登録された 314 例のうち，先行試験からの移行被験者は 124 例 (39.5%)，本治験に直接登録された被験者は 190 例 (60.5%) であった.

登録された 314 例のうち，191 例 (60.8%) が治験を完了した．治験を中止した被験者は 123 例 (39.2%) であった．5%超の被験者で報告された中止理由は，被験者の申し出 (13.1%)，有害事象 (12.4%) 及びその他 (9.2%，被験者の希望，引っ越し等) であった．本治験では，治験責任医師の意見として効果不十分であった場合，有害事象「薬効欠如」として報告することとしていたが, 主な治験中止理由が効果不十分であった 5 例 (患者 ID [redacted] [redacted] [redacted], [redacted] 及び [redacted]) では，TEAE 又は治験実施計画書逸脱として報告されなかった.

表 2.7.6.6.17-3　患者の内訳 (全登録例)

	S-877489 Total (N=314) n (%)
Screened subjects	348
Enrolled subjects[a]	314
Safety Population[b]	314 (100)
Full Analysis Set[c]	299 (95.2)
Completed study	191 (60.8)
Did not complete the study	123 (39.2)
Primary reason for withdrawal:	
Adverse event	39 (12.4)
Protocol deviation	4 (1.3)
Withdrawal by subject	41 (13.1)
Lost to follow-up	5 (1.6)
Lack of efficacy[d]	5 (1.6)
Other	29 (9.2)

Note: Percentages are based on the Enrolled Population.

a The Enrolled Population includes all subjects who were dispensed S-877489 at baseline (Visit 0).

b The Safety Population includes all subjects who took at least 1 dose of S-877489 during the study.

c The Full Analysis Set includes subjects who took at least 1 dose of S-877489 and who had at least 1 on-treatment post-baseline efficacy assessment for any efficacy variable.

d Lack of efficacy (in the opinion of the investigator) was to be reported as an AE in this study. Five subjects were discontinued from the study due to lack of efficacy, but this was not reported as a TEAE for these subjects.

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 3]

(2) 解析対象集団

登録された 314 例の全例が安全性解析対象集団に採用された.

SPD503-315 試験にて実施医療機関 049 (オランダ) に重大な GCP 違反が判明したため，実施医療機関 049 の SPD503-315 試験及び本治験の登録例は, 治験依頼者の判断により全例が治験を中止し，FAS から除外された．したがって，登録された 314 例のうち，ベースライン後の有効性データが得られなかった 1 例及び実施医療機関 049 の登録例 14 例が FAS から除外され，299 例 (95.2%) が FAS に採用された.

(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 2.7.6.6.17-4 に示す.

平均年齢 (標準偏差) は 11.4 歳 (2.88 歳) であり，6～12 歳の被験者は 64.3%，13～17 歳の被験者は35.7%であった. 平均体重 (標準偏差) は46.13 kg (16.434 kg) であり, 多くが男児 (79.6%) で白人 (98.7%) であった．BMI カテゴリは，ほとんどの被験者で普通体重 (66.2%) 又は過体重 (26.4%) であった．肥満は 5.4%，低体重は 1.9%であった.

表 2.7.6.6.17-4　患者背景因子 (安全性解析対象集団)

Characteristic[a]	Statistic	S-877489 Total (N=314)
Age (years)[b]	n	314
	Mean (SD)	11.4 (2.88)
	Median	11.0
	Min, Max	6, 19
Age category		
6-12 years	n (%)	202 (64.3)
13-17 years	n (%)	112 (35.7)
Sex		
Male	n (%)	250 (79.6)
Female	n (%)	64 (20.4)
Race		
White	n (%)	310 (98.7)
Black/African American	n (%)	2 (0.6)
Other	n (%)	2 (0.6)
Weight (kg)	n	314
	Mean (SD)	46.13 (16.434)
	Median	43.30
	Min, Max	23.0, 99.5
Height (cm)	n	314
	Mean (SD)	152.29 (16.633)
	Median	151.00
	Min, Max	113.5, 189.4
Body mass index (kg/m^2)[c]	n	314
	Mean (SD)	19.22 (3.389)
	Median	18.70
	Min, Max	13.0, 29.8
Body mass index category[d]		
Underweight	n (%)	6 (1.9)
Normal	n (%)	208 (66.2)
Overweight	n (%)	83 (26.4)

Characteristic[a]	Statistic	S-877489 Total (N=314)
Obese	n (%)	17 (5.4)
Baseline CGI-S Rating		
Normal, not at all ill	n (%)	0
Borderline mentally ill	n (%)	0
Mildly ill	n (%)	1 (0.3)
Moderately ill	n (%)	69 (22.0)
Markedly ill	n (%)	152 (48.4)
Severely ill	n (%)	81 (25.8)
Among the most extremely ill subjects	n (%)	11 (3.5)
Not assessed	n (%)	0
Baseline ADHD RS-IV		
Total Score	n	314
	Mean (SD)	41.1 (7.03)
	Median	42.0
	Min, Max	17, 54
Inattention Subscale Score	n	314
	Mean (SD)	22.1 (3.52)
	Median	23.0
	Min, Max	11, 27
Hyperactivity/Impulsivity Subscale Score	n	314
	Mean (SD)	19.0 (5.86)
	Median	20.0
	Min, Max	2, 27

a The baseline value for a characteristic is the value from the visit time point as specified in the SAP.
b Age is calculated as the difference between date of birth and date of informed consent in the antecedent study, truncated to years. In the case of partial dates of birth, age from the IVRS was used. Four subjects with age >17 years are included in the 13-17 years group.
c Body Mass Index was calculated as [weight (kg) / height $(m)^2$] at screening.
d Centers for Disease Control Body Mass Index categories for children and adolescents.
ADHD RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale-IV; CGI-S = clinical global impression of severity; IVRS = Interactive Voice Response System; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 4, Table 5]

(4) 有効性

(A) ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量

FAS における，ベースライン及び各被験者の投与期中の最終評価時点 [last on-treatment assessment (LOTA) 時] 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 2.7.6.6.17-5 に，各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.6.17-2 に示す.

LOTA 時の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は−25.8 (95%信頼区間：−27.0, −24.5) であり，ADHD 症状の改善を示した.

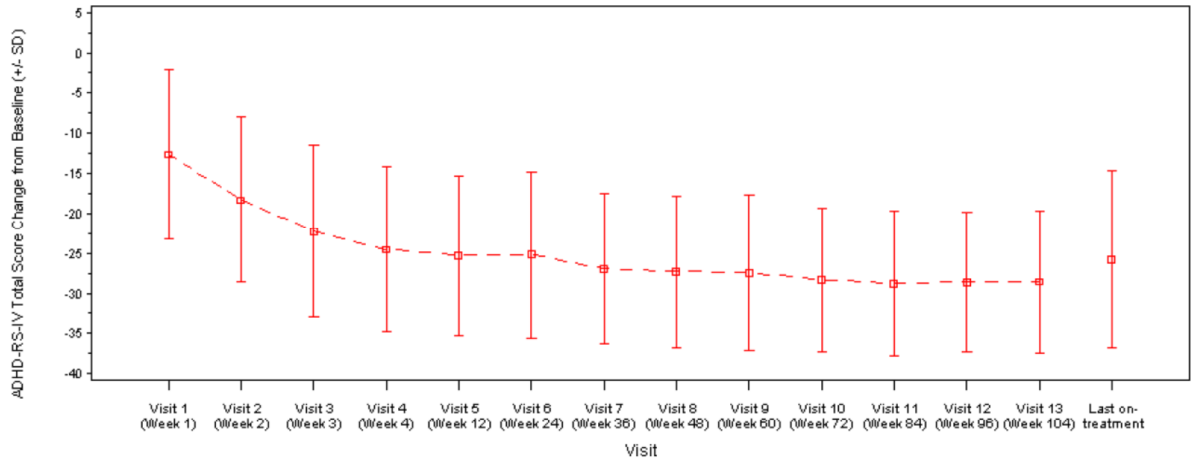
表 2.7.6.6.17-5　ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (OC，FAS)

		S-877489 Total (N=299)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline
Baseline	n	299	-
	Mean (SD)	41.2 (7.01)	-
	Median	42.0	-
	Min, Max	17, 54	-
LOTA	n	299	299
	Mean (SD)	15.4 (10.80)	-25.8 (11.10)
	Median	13.0	-27.0
	Min, Max	0, 51	-52, 6
	95% CI	-	(-27.0, -24.5)
	P-value	-	<0.001

Note: P-value is calculated using a 2-sided 1-sample t-test for analyzing the change from baseline to LOTA.
CI = confidence interval; LOTA = last on-treatment assessment; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 9]

図 2.7.6.6.17-2　各 Visit の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (± 標準偏差) (OC，FAS)



Note: Error bars extend 1 standard deviation of the mean above and below the mean.
ADHD-RS-IV = attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Figure 3]

ADHD RS-IV 合計スコアのベースライン (対象例数 299 例) からの減少 (改善) は，Week 1 (296 例) からみられ，その後 4 週間は改善し続け，その改善は Week 104 (192 例) まで持続した．

(B)　部分集団別の ADHD RS-IV 合計スコア

年齢区分別のベースライン及び LOTA 時の ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.17-6 に示す．

本治験に登録された被験者のうち，6～12 歳は 64.3%，13～17 歳は 35.7%であり (表

2.7.6.6.17-4)，FAS ではそれぞれ 63.2% (189/299 例)，36.8% (110/299 例) であった．

年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコアの解析結果は，FAS 全体の解析結果と一致していた．LOTA 時の 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 歳の児童で−26.3 (95%信頼区間：−27.9，−24.6)，13～17 歳の青少年で−24.9 (95%信頼区間：−26.9，−23.0) であり，いずれの年齢区分でも ADHD 症状の改善を示した．S-877489 投与により，顕著な年齢の影響は認められず，年齢区分間の結果は同様であった．

表 2.7.6.6.17-6　年齢区分別の ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (OC, FAS)

		S-877489 Total (N=299) Age Group (Years)			
		6-12 (N=189)		13-17 (N=110)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline	n	189	-	110	-
	Mean (SD)	43.1 (6.82)	-	38.0 (6.13)	-
	Median	44.0	-	37.5	-
	Min, Max	17, 54	-	28, 53	-
LOTA	n	189	189	110	110
	Mean (SD)	16.8 (10.94)	-26.3 (11.55)	13.1 (10.18)	-24.9 (10.27)
	Median	16.0	-27.0	10.5	-27.0
	Min, Max	0, 51	-52, 4	0, 51	-46, 6
	95% CI	-	(-27.9, -24.6)	-	(-26.9, -23.0)
	P-value	-	<0.001	-	<0.001

Note: P-value is calculated using a 2-sided 1-sample t-test for analyzing the change from baseline to LOTA.
CI = confidence interval; LOTA = last on-treatment assessment; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 10]

性別のベースライン及び LOTA 時の ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.17-7 に示す．

本治験に登録された被験者のうち，男児は 79.6%，女児は 20.4%であり (表 2.7.6.6.17-4)，FAS ではそれぞれ 79.3% (237/299 例)，20.7% (62/299 例) であった．

男児及び女児の ADHD RS-IV 合計スコアの解析結果は，いずれも FAS 全体の解析結果と一致していた．LOTA 時の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，男児で−26.5 (95%信頼区間：−27.9，−25.0)，女児で−23.0 (95%信頼区間：−25.6，−20.5) であり，いずれも ADHD 症状の改善を示した．S-877489 投与により，顕著な性別の影響は認められず，男児と女児の結果は同様であった．

表 2.7.6.6.17-7　性別の ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (OC，FAS)

		S-877489 Total (N=299) Sex			
		Males (N=237)		Females (N=62)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline	n	237	-	62	-
	Mean (SD)	41.6 (7.10)	-	39.7 (6.51)	-
	Median	42.0	-	41.5	-
	Min, Max	17, 54	-	28, 50	-
LOTA	n	237	237	62	62
	Mean (SD)	15.1 (10.90)	-26.5 (11.27)	16.6 (10.43)	-23.0 (10.04)
	Median	13.0	-27.0	15.5	-23.0
	Min, Max	0, 51	-52, 6	0, 47	-42, 0
	95% CI	-	(-27.9, -25.0)	-	(-25.6, -20.5)
	P-value	-	<0.001	-	<0.001

Note: P-value is calculated using a 2-sided 1-sample t-test for analyzing the change from baseline to LOTA.
CI = confidence interval; LOTA = last on-treatment assessment; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 11]

本治験の被験者は 10 ヵ国の 35 施設で登録され，そのうち 299 例が FAS に採用された (ベルギー13 例，ドイツ 52 例，ハンガリー63 例，イタリア 17 例，ポーランド 8 例，ルーマニア 11 例，スペイン 82 例，スウェーデン 43 例及び英国 10 例)．オランダの実施医療機関 049 の登録例 14 例は，FAS から除外された．

実施国別の LOTA 時の ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.17-8 に示す．

実施国別の ADHD RS-IV 合計スコアの解析結果は，いずれも FAS 全体の解析結果 [全体の平均変化量 (標準偏差) : −25.8 (11.10)] と概ね一致していた．S-877489 投与による，顕著な実施国の影響は認められなかった．

表 2.7.6.6.17-8　実施国別の LOTA 時の ADHD RS-IV 合計スコア及びベースラインからの変化量 (OC，FAS)

	S-877489 Total N=299	
	Actual Value	Change from Baseline
Country	Mean (SD)	Mean (SD)
Belgium (N=13)	13.9 (8.77)	-27.2 (9.19)
Germany (N=52)	15.6 (12.89)	-26.6 (13.03)
Spain (N=82)	17.3 (11.03)	-23.8 (11.21)
United Kingdom (N=10)	17.4 (13.68)	-24.3 (13.43)
Hungary (N=63)	10.6 (6.28)	-32.3 (7.03)
Italy (N=17)	19.0 (12.01)	-20.2 (12.92)
Poland (N=8)	21.6 (11.64)	-19.1 (10.30)
Romania (N=11)	26.0 (8.53)	-20.4 (11.32)
Sweden (N=43)	13.4 (9.33)	-23.8 (8.49)

SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 12]

(C)　ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールスコア

ベースライン及びLOTA時の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 2.7.6.6.17-9 に示す.

LOTA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は，−12.6 (95%信頼区間：−13.4，−11.9) であった.

ADHD RS-IV 多動性-衝動性サブスケールのベースラインからの減少 (改善) は，Week 1 からみられ，Week 104 まで持続した.

表 2.7.6.6.17-9　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 (OC，FAS)

		S-877489 Total (N=299)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline
Baseline	n	299	-
	Mean (SD)	19.0 (5.89)	-
	Median	20.0	-
	Min, Max	2, 27	-
LOTA	n	299	299
	Mean (SD)	6.4 (5.85)	-12.6 (6.58)
	Median	5.0	-13.0
	Min, Max	0, 26	-27, 6
	95% CI	-	(-13.4, -11.9)
	P-value	-	<0.001

Note: P-value is calculated using a 2-sided 1-sample t-test for analyzing the change from baseline to LOTA.
CI = confidence interval; LOTA = last on-treatment assessment; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 13]

(D)　ADHD RS-IV 不注意サブスケールスコア

ベースライン及びLOTA時の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 2.7.6.6.17-10 に示す.

LOTA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は，−13.1 (95%信頼区間：−13.8，−12.4) であった.

ADHD RS-IV 不注意サブスケールのベースラインからの減少 (改善) は，Week 1 からみられ，Week 104 まで持続した.

表 2.7.6.6.17-10 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 (OC, FAS)

		S-877489 Total (N=299)	
Visit	Statistic	Actual Value	Change from Baseline
Baseline	n	299	-
	Mean (SD)	22.1 (3.46)	-
	Median	23.0	-
	Min, Max	13, 27	-
LOTA	n	299	299
	Mean (SD)	9.0 (5.99)	-13.1 (6.22)
	Median	8.0	-14.0
	Min, Max	0, 27	-27, 5
	95% CI	-	(-13.8, -12.4)
	P-value	-	<0.001

Note: P-value is calculated using a 2-sided 1-sample t-test for analyzing the change from baseline to LOTA.
CI = confidence interval; LOTA = last on-treatment assessment; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 14]

(E) CGI-I 改善率

LOTA 時の CGI-I カテゴリ及び改善率を表 2.7.6.6.17-11 に示す.

LOTA 時では, S-877489 を投与された被験者の多く (77.9%) で CGI-I が改善 (改善度が「中等度改善」又は「著明改善」) と判定された.

表 2.7.6.6.17-11 LOTA 時の CGI-I カテゴリ及び改善率 (OC, FAS)

CGI-I	Statistic	S-877489 (N=299)
Very much improved	n (%)	141 (47.2)
Much improved	n (%)	92 (30.8)
Minimally improved	n (%)	28 (9.4)
No change	n (%)	20 (6.7)
Minimally worse	n (%)	13 (4.3)
Much worse	n (%)	5 (1.7)
Very much worse	n (%)	0
Not assessed	n (%)	0
Improved	n (%)	233 (77.9)
Not improved	n (%)	66 (22.1)

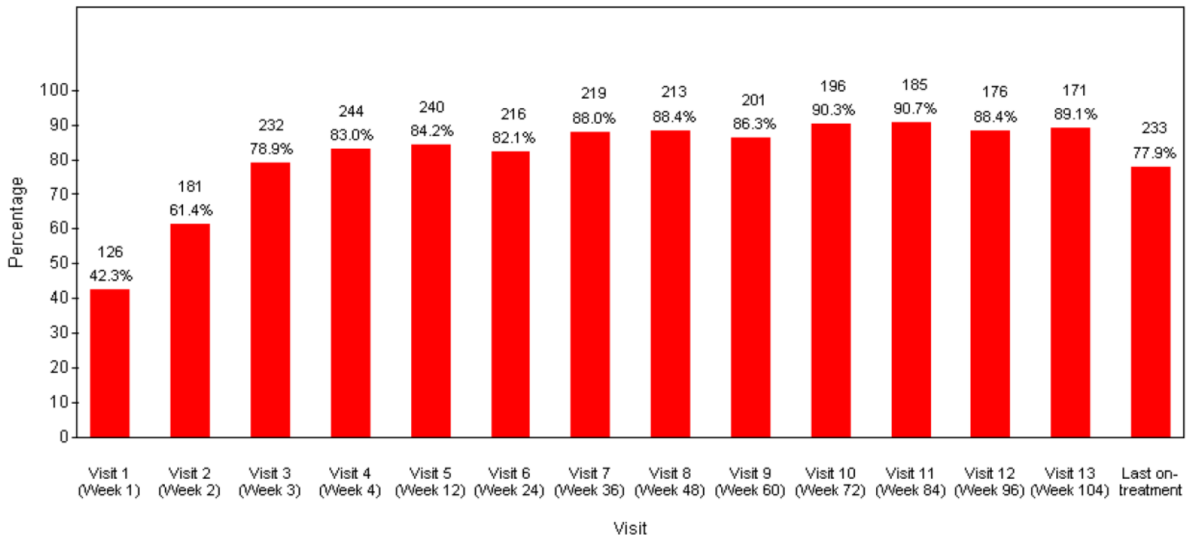
Note: Improved includes CGI-I categories “very much improved” and “much improved.” Not improved includes all other categories.
CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 15]

各 Visit の CGI-I 改善率を図 2.7.6.6.17-3 に示す.

Visit 1 (Week 1) の CGI-I 改善率は 42.3%であり, Visit 13 (Week 104) まで改善が持続した. Week 4 以降の改善率は 80%超であった.

図 2.7.6.6.17-3　各 Visit の CGI-I 改善率 (OC，FAS)



Note: Improved includes “very much improved” and “much improved.” Not improved includes all other categories.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set with data at that visit. The number above the percent is the number of subjects “improved” at the visit.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Figure 4]

LOCF を用いた結果は OC を用いた結果と同様であったが，Visit 3 (Week 3) 以降の CGI-I 改善率は 80%前後であり，わずかに低かった.

(F)　部分集団別の CGI-I

年齢区分別の LOTA 時の CGI-I カテゴリ及び改善率を表 2.7.6.6.17-12 に示す.

6～12 歳，13～17 歳のいずれの年齢区分でも，FAS 全体の解析結果と概ね一致していた. S-877489 投与により，顕著な年齢の影響は認められず，いずれの年齢区分でも改善率は同程度であった.

表 2.7.6.6.17-12　年齢区分別の LOTA 時の CGI-I カテゴリ及び改善率 (OC，FAS)

		S-877489 Total (N=299)	
		6-12 Years	13-17 Years
CGI-I	Statistic	(N=189)	(N=110)
Very much improved	n (%)	83 (43.9)	58 (52.7)
Much improved	n (%)	66 (34.9)	26 (23.6)
Minimally improved	n (%)	17 (9.0)	11 (10.0)
No change	n (%)	10 (5.3)	10 (9.1)
Minimally worse	n (%)	8 (4.2)	5 (4.5)
Much worse	n (%)	5 (2.6)	0
Very much worse	n (%)	0	0
Not assessed	n (%)	0	0
Improved	n (%)	149 (78.8)	84 (76.4)
Not improved	n (%)	40 (21.2)	26 (23.6)

Note: Improved includes “very much improved” and “much improved.” Not improved includes all other categories.
CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 16]

性別の LOTA 時の CGI-I カテゴリ及び改善率を表 2.7.6.6.17-13 に示す.

男児及び女児のいずれも, FAS 全体の解析結果と概ね一致していた. S-877489 投与により, 顕著な性別の影響は認められず, 男児と女児で改善率は同程度であった.

表 2.7.6.6.17-13 性別の LOTA 時の CGI-I カテゴリ及び改善率 (OC, FAS)

		S-877489 Total (N=299)	
		Males	Females
CGI-I	Statistic	(N=237)	(N=62)
Very much improved	n (%)	116 (48.9)	25 (40.3)
Much improved	n (%)	72 (30.4)	20 (32.3)
Minimally improved	n (%)	19 (8.0)	9 (14.5)
No change	n (%)	16 (6.8)	4 (6.5)
Minimally worse	n (%)	12 (5.1)	1 (1.6)
Much worse	n (%)	2 (0.8)	3 (4.8)
Very much worse	n (%)	0	0
Not assessed	n (%)	0	0
Improved	n (%)	188 (79.3)	45 (72.6)
Not improved	n (%)	49 (20.7)	17 (27.4)

Note: Improved includes "very much improved" and "much improved." Not improved includes all other categories.
CGI-I = clinical global impression of improvement.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 17]

(G) CGI-S

ベースライン及び LOTA 時の CGI-S カテゴリを表 2.7.6.6.17-14 に示す.

ベースラインで CGI-S カテゴリが「正常」又は「精神疾患の境界線上」と判定された被験者はいなかった. LOTA 時には, 多くの被験者が「正常」 (24.4%) 又は「精神疾患の境界線上」 (32.4%) と判定され, CGI-S のパターンは全体的に軽症方向へシフトした.

表 2.7.6.6.17-14 ベースライン及び LOTA 時の CGI-S カテゴリ (OC, FAS)

CGI-S	Statistic	S-877489 Total (N=299)
Baseline		
n		299
Normal, not at all ill	n (%)	0
Borderline mentally ill	n (%)	0
Mildly ill	n (%)	1 (0.3)
Moderately ill	n (%)	65 (21.7)
Markedly ill	n (%)	147 (49.2)
Severely ill	n (%)	75 (25.1)
Among the most extremely ill subjects	n (%)	11 (3.7)
Not assessed	n (%)	0
Last on-treatment assessment		
n		299
Normal, not at all ill	n (%)	73 (24.4)
Borderline mentally ill	n (%)	97 (32.4)
Mildly ill	n (%)	67 (22.4)

CGI-S	Statistic	S-877489 Total (N=299)
Moderately ill	n (%)	39 (13.0)
Markedly ill	n (%)	17 (5.7)
Severely ill	n (%)	4 (1.3)
Among the most extremely ill subjects	n (%)	2 (0.7)
Not assessed	n (%)	0

CGI-S = clinical global impression of severity.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 19]

(5) 安全性

(A) 投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.6.17-15 に示す.

安全性解析対象集団全体の投与期間の平均値 (標準偏差) は，555.3 日 (253.50 日) であった．本治験の投与期間別の被験者数は，6 ヵ月以上が 260 例 (82.8%)，12 ヵ月以上が 238 例 (75.8%)，18 ヵ月以上が 206 例 (65.6%) 及び 24 ヵ月以上が 96 例 (30.6%) であった．S-877489 用量別の投与期間の平均値 (標準偏差) は，30 mg が 152.1 日 (252.53 日)，50 mg が 332.6 日 (304.01 日) 及び 70 mg が 388.2 日 (275.68 日) であった.

表 2.7.6.6.17-15 投与期間の内訳 (安全性解析対象集団)

		S-877489			
	Statistic	30 mg (N=313)	50 mg (N=285)	70 mg (N=168)	Total (N=314)
Length of Exposure (days)	Mean (SD)	152.1 (252.53)	332.6 (304.01)	388.2 (275.68)	555.3 (253.50)
	Median	12.0	249.0	406.5	726.0
	Min, Max	2, 743	2, 770	1, 747	2, 777
≥3 months	n (%)	-	-	-	284 (90.4)
≥6 months	n (%)	-	-	-	260 (82.8)
≥9 months	n (%)	-	-	-	247 (78.7)
≥12 months	n (%)	-	-	-	238 (75.8)
≥15 months	n (%)	-	-	-	220 (70.1)
≥18 months	n (%)	-	-	-	206 (65.6)
≥21 months	n (%)	-	-	-	200 (63.7)
≥24 months	n (%)	-	-	-	96 (30.6)
Total Days Exposed	Number of days	-	-	-	174358
Total Years Exposed	Number of years	-	-	-	477.4

Note: As subjects may take more than 1 dose during the treatment phase, length of exposure for each dose was calculated as: Length of Exposure for Each Dose = last dose date of a specific dose during the treatment phase − first dose date of that same dose during the treatment phase + 1. Length of Total Exposure = last dose date during the treatment phase − first dose date during the treatment phase + 1. The days subjects did not take investigational product were excluded from the calculation of exposure. The length of exposure for each of the 314 subjects was summed to obtain the total number of days/years of exposure in the study.

Note: Each of the successive 3 month exposure periods includes an additional 91.3125 days.

Note: Percentages are based on the number of subjects who received each dose in the Safety Population.

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects who received each dose in the Safety Population; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 20]

Visit 1～13 (Week 1～104) の用量別の被験者数の内訳を表 2.7.6.6.17-16 に示す.

用量維持期 [Visit 5～13 (Week 12～104)] で投与されていた用量は，被験者数が多い順に，50 mg，70 mg 及び 30 mg であった.

表 2.7.6.6.17-16　用量別の被験者数の内訳 (安全性解析対象集団)

	S-877489			
	30 mg (N=313) n (%)	50 mg (N=285) n (%)	70 mg (N=168) n (%)	Total (N=314) n (%)
Visit 1 (Week 1)	313 (100)	0	0	313 (99.7)
Visit 2 (Week 2)	127 (40.6)	183 (64.2)	0	310 (98.7)
Visit 3 (Week 3)	80 (25.6)	136 (47.7)	93 (55.4)	309 (98.4)
Visit 4 (Week 4)	62 (19.8)	135 (47.4)	111 (66.1)	308 (98.1)
Visit 5 (Week 12)	63 (20.1)	140 (49.1)	118 (70.2)	304 (96.8)
Visit 6 (Week 24)	61 (19.5)	133 (46.7)	109 (64.9)	289 (92.0)
Visit 7 (Week 36)	53 (16.9)	123 (43.2)	101 (60.1)	260 (82.8)
Visit 8 (Week 48)	48 (15.3)	114 (40.0)	103 (61.3)	249 (79.3)
Visit 9 (Week 60)	48 (15.3)	111 (38.9)	89 (53.0)	241 (76.8)
Visit 10 (Week 72)	48 (15.3)	107 (37.5)	80 (47.6)	225 (71.7)
Visit 11 (Week 84)	41 (13.1)	100 (35.1)	68 (40.5)	204 (65.0)
Visit 12 (Week 96)	40 (12.8)	96 (33.7)	71 (42.3)	200 (63.7)
Visit 13 (Week 104)	33 (10.5)	92 (32.3)	70 (41.7)	193 (61.5)

Note: n is the number of subjects in the Safety Population with available dosing information at that visit and percentages are based on the number of subjects who received each dose in the Safety Population (N). Subjects were assigned to take the dose from the dispensing visit until the next visit. If the dose changed between visits then all doses received were summarized under the dispensing visit.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 21]

S-877489 の 1 日投与量，総投与量，最終用量及び最大用量を表 2.7.6.6.17-17 に示す.

安全性解析対象集団 314 例の S-877489 最終用量別の被験者数は，30 mg が 68 例，50 mg が 137 例，70 mg が 109 例であった. 最大用量別の被験者数は，30 mg が 28 例，50 mg が 119 例，70 mg が 167 例であった.

平均 1 日投与量 (標準偏差，以降同様) は 51.08 mg (14.352 mg)，平均総投与量は 28405.2 mg (15223.84 mg)，平均最終用量は 52.6 mg (14.81 mg)，平均最大用量は 58.9 mg (13.06 mg) であった.

表 2.7.6.6.17-17　1 日投与量，総投与量，最終用量及び最大用量 (安全性解析対象集団)

		Optimization Period (N=314)	Maintenance Period (N=304)	S-877489 Total (N=314)
Average daily dose (mg)	n	314	304	314
	Mean (SD)	43.41 (9.231)	52.56 (17.131)	51.08 (14.352)
	Min, Max	24.0, 62.5	17.0, 221.7	18.1, 145.2
Total dose (mg)	n	314	304	314
	Mean (SD)	1216.1 (309.98)	28083.5 (14509.56)	28405.2 (15223.84)
	Min, Max	60, 2140	210, 55930	60, 57450

		Optimization Period (N=314)	Maintenance Period (N=304)	S-877489 Total (N=314)
Final dose (mg)	n	314	304	314
	Mean (SD)	52.8 (14.82)	53.0 (14.76)	52.6 (14.81)
	Min, Max	30, 70	30, 70	30, 70
Maximum dose (mg)	n	314	304	314
	Mean (SD)	54.0 (14.40)	58.1 (13.46)	58.9 (13.06)
	Min, Max	30, 70	30, 70	30, 70

Note: Maximum dose = the highest dose level achieved.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 22]

(B)　有害事象の要約

TEAE の発現状況を表 2.7.6.6.17-18 に示す.

安全性解析対象集団 314 例のうち，ほとんどの被験者 (282 例，89.8%) が治験期間中に TEAE を発現した．TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度で，高度の TEAE を発現した被験者は 37 例 (11.8%) であった.

死亡例はなかった．重篤な TEAE は，28 例 (8.9%) に 36 件発現した．投与中止に至った TEAE は，39 例 (12.4%) に発現した.

副作用は，多くの被験者 (232 例，73.9%) で発現した.

表 2.7.6.6.17-18　TEAE の発現状況 (安全性解析対象集団)

	S-877489 Total (N=314)	
Category	n (%)	m
Any TEAEs	282 (89.8)	1803
Severe TEAEs	37 (11.8)	52
Serious TEAEs	28 (8.9)	36
TEAEs related to investigational product[a]	232 (73.9)	785
TEAEs leading to dose discontinuation[b]	39 (12.4)	59
TEAEs resulting in death	0	0

Note: Percentages are based on subjects in the Safety Population. Subjects were counted once per category.
Note: TEAEs are defined as adverse events that started or worsened during the period between the day of a subject's first date of investigational product and the third day (inclusive) after the treatment was stopped.
a As determined by the investigator.
b Lack of efficacy (in the opinion of the investigator) was to be reported as an AE in this study. Five additional subjects were discontinued from the study due to lack of efficacy, but this was not reported as a TEAE for these subjects.
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 5.3.5.2-07 Table 23]

(C)　有害事象・副作用の一覧

5.0%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.6.17-19 に示す.

5.0%以上に発現した TEAE は，発現率が高い順に，食欲減退 (54.1%)，鼻咽頭炎 (23.2%)，頭痛 (21.7%)，体重減少 (20.1%)，不眠症 (19.1%)，初期不眠症 (12.1%)，易刺激性 (11.5%)，発熱 (10.2%)，悪心 (9.9%)，腹痛 (9.6%)，上腹部痛 (8.9%)，嘔吐 (8.6%)，咳嗽 (7.0%)，抑うつ気分 (6.1%)，胃腸炎，口腔咽頭痛及びチック (各 5.7%) 並びに咽頭炎 (5.1%) であった.

5.0%以上に発現した TEAE は，アンフェタミン投与時の既知の作用又は長期投与試験でよく認められる介入疾患 (呼吸器疾患等) であった．

10.0%超に発現した副作用は，食欲減退 (49.4%)，体重減少 (18.2%) 及び不眠症 (13.1%) であった．

表 2.7.6.6.17-19　5.0%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団)

	S-877489 Total (N=314)	
Preferred Term	n (%)	m
食欲減退	170 (54.1)	214
鼻咽頭炎	73 (23.2)	129
頭痛	68 (21.7)	139
体重減少	63 (20.1)	68
不眠症	60 (19.1)	75
初期不眠症	38 (12.1)	46
易刺激性	36 (11.5)	39
発熱	32 (10.2)	41
悪心	31 (9.9)	41
腹痛	30 (9.6)	38
上腹部痛	28 (8.9)	34
嘔吐	27 (8.6)	33
咳嗽	22 (7.0)	25
抑うつ気分	19 (6.1)	20
胃腸炎	18 (5.7)	21
口腔咽頭痛	18 (5.7)	24
チック	18 (5.7)	25
咽頭炎	16 (5.1)	18

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population experiencing the event. Subjects were counted once per preferred term.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 24]

精神疾患に関連した TEAE

精神疾患に関連した TEAE として，精神病及び躁病に関連した事象 (1 例)，自殺に関連した事象 (3 例)，攻撃性に関連した事象 (17 例) が発現し，その他の事象は認められなかった．

精神病及び躁病に関連した事象は，軽度の躁病が 1 例に発現し，副作用と判断され，治験薬の処置を要することなく回復した．

自殺に関連した事象は，自殺念慮が 2 例，自殺企図が 1 例に発現した．1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した自殺念慮は非重篤で，軽度であり，回復した．当該事象は治験薬との関連なしと判断された．別の 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した自殺念慮は，重篤で軽度であり，治験薬との関連なしと判断された．当該事象は，治験薬の処置及び治療を要することなく回復した．1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した自殺企図は重篤で，高度であり，投与中止に至った TEAE であった．当該事象は治療を要することなく回復し，治験薬との関連なしと判断された．

攻撃性は S-877489 投与時の既知の副作用である．攻撃性に関連した TEAE を表

2.7.6.6.17-20 に示す.

攻撃性に関連した TEAE を発現した被験者は 17 例で，その内訳は攻撃性が 14 例 15 件，怒りが 2 例 2 件及び敵意が 1 例 1 件であった.

攻撃性，怒り及び敵意は全て非重篤であった．攻撃性を発現した 2 例 [軽度 1 例 (患者 ID [redacted]) 及び中等度 1 例 (患者 ID [redacted])] は治験を中止した.

高度の TEAE は, 2 例 [攻撃性 1 例 (患者 ID [redacted]) 及び敵意 1 例 (患者 ID [redacted])] に発現し，いずれの TEAE も治験薬との関連なしと判断された.

攻撃性 15 件のうち 8 件は副作用と判断され, 残りの 7 件は治験薬との関連なしと判断された．怒り 2 件及び敵意 1 件は，治験薬との関連なしと判断された.

3 例 (患者 ID [redacted] [redacted] 及び [redacted]) に発現した攻撃性は, 転帰が未回復であった．別の 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した攻撃性の転帰は，高度の食欲減退により治験を中止した時点で軽快であった．その他の攻撃性は全て回復した.

治験薬投与開始前 (Day −9) に攻撃性が 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現し，軽度で治験薬との関連なしと判断され，回復した．この他に攻撃性に関連した事象を治験薬投与開始前に発現した又はその既往歴がある被験者はいなかった.

表 2.7.6.6.17-20　攻撃性に関連した TEAE (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Maximum severity	S-877489 Total (N=314) n (%)
攻撃性	Mild	6 (1.9)
	Moderate	7 (2.2)
	Severe	1 (0.3)
怒り	Mild	1 (0.3)
	Moderate	1 (0.3)
	Severe	0
敵意	Mild	0
	Moderate	0
	Severe	1 (0.3)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population experiencing the event. Subjects were counted once per preferred term.
n = number of subjects experiencing the event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 30]

不眠症に関連した TEAE

不眠症は S-877489 投与時の既知の副作用である．不眠症に関連した TEAE (MedDRA 基本語が「不眠症」,「初期不眠症」,「中期不眠症」又は「早朝覚醒型不眠症」) は，安全性解析対象集団 314 例のうち 98 例 (31.2%) に 124 件発現した．初回発現日の平均値 (標準偏差) は 84.3 日 (148.00 日) で，範囲は 1～729 日であった．持続期間の平均値 (標準偏差) は 149.4 日 (215.44 日) で，範囲は 1～739 日であった．不眠症に関連した TEAE 124 件のうち，大半は軽度又は中等度であり，高度の TEAE は 2 件 (1.6%) であった．治験薬の処置は，用量変更なしが多く (81.5%)，減量が 14.5%，増量が 0.8%，投与中止が 3.2%であった．4 例が不眠

症により治験中止に至った．不眠症の多くは回復し，治験終了時に継続していた事象は 17 件 (13.7%) であった．

体重減少に関連した TEAE

体重減少は S-877489 投与時の既知の副作用である．体重減少の TEAE は，安全性解析対象集団 314 例のうち 63 例 (20.1%) に 68 件発現した．初回発現日の平均値 (標準偏差) は 99.3 日 (131.27 日) で，範囲は 1～677 日であった．持続期間の平均値 (標準偏差) は 263.1 日 (205.55 日) で，範囲は 26～724 日であった．体重減少の TEAE 68 件のうち，大半は軽度又は中等度であり，高度の TEAE は 2 件 (2.9%) であった．治験薬の処置は，用量変更なしが多く (79.4%)，減量が 17.6%，投与中止が 2.9%であった．2 例が体重減少により治験中止に至った．体重減少の多くは回復し，治験終了時に継続していた事象は 12 件 (17.6%) であった．体重減少を発現した被験者の多く (48/63 例，76.2%) が食欲減退も発現した．

食欲減退に関連した TEAE

食欲減退は S-877489 投与時の既知の副作用である．食欲減退の TEAE は，安全性解析対象集団 314 例のうち 170 例 (54.1%) に 214 件発現した．初回発現日の平均値 (標準偏差) は 56.9 日 (112.98 日) で，範囲は 1～653 日であった．持続期間の平均値 (標準偏差) は 283.6 日 (273.80 日) で，範囲は 1～749 日であった．食欲減退の TEAE 214 件のうち，大半は軽度又は中等度であり，高度の TEAE は 4 件 (1.9%) であった．治験薬の処置は，用量変更なしが多く (80.4%)，減量が 14.0%，増量が 0.9%，休薬が 0.9%，投与中止が 3.3%であった．7 例が食欲減退により治験中止に至った．食欲減退の多くは回復し，治験終了時に継続していた事象は 52 件 (24.3%) であった．食欲減退を発現した被験者 170 例のうち，48 例 (28.2%) が体重減少も発現した．

頭痛に関連した TEAE

頭痛は S-877489 投与時の既知の副作用である．頭痛の TEAE は，安全性解析対象集団 314 例のうち 68 例 (21.7%) に 139 件発現した．初回発現日の平均値 (標準偏差) は 142.4 日 (220.93 日) で，範囲は 1～718 日であった．持続期間の平均値 (標準偏差) は 24.2 日 (95.47 日) で，範囲は 1～729 日であった．頭痛の TEAE 139 件のうち，大半は軽度又は中等度であり，高度の TEAE は 2 件 (1.4%) であった．治験薬の処置は，用量変更なしが多く (97.8%)，減量が 0.7%，休薬が 0.7%，投与中止が 0.7%であった．1 例が頭痛により治験中止に至った．頭痛の多くは回復し，治験終了時に継続していた事象は 1 件 (0.7%) であった．

(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 2.7.6.6.17-21 に，重篤な TEAE 発現症例の一覧を表 2.7.6.6.17-22 に示す．

重篤な TEAE は，28 例に 36 件発現した．治験依頼者は失神を重篤な有害事象として報告するよう求めており，安全性解析対象集団 314 例のうち 6 例 (1.9%) に報告された．2 例 (患

者 ID [redacted] 及び [redacted]) に発現した失神は，軽度で治験薬との関連なしと判断された．別の 2 例 (患者 ID [redacted] 及び [redacted]) に発現した失神は，中等度で治験薬との関連なしと判断された．1 例 (患者 ID [redacted]) に発現した失神は，中等度で副作用と判断された．患者 ID [redacted] は 2 件の失神を発現し，いずれの事象も副作用と判断された．重症度は中等度が 1 件，高度が 1 件で，高度の失神は休薬に至った．失神は全て治療薬を要することなく回復し，用量調節又は投与中止に至った被験者はいなかった．

その他に 2 例以上に発現した重篤な TEAE は，虫垂炎 3 例 (1.0%) 及び腎盂腎炎 2 例 (0.6%) のみであった．

表 2.7.6.6.17-21 重篤な TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 Total (N=314) n (%)	m
Any serious TEAEs	28 (8.9)	36
血液およびリンパ系障害		
リンパ節炎	1 (0.3)	1
心臓障害		
不整脈[a]	1 (0.3)	1
胃腸障害		
腹痛	1 (0.3)	1
齲歯	1 (0.3)	1
細菌叢異常症	1 (0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		
状態悪化	1 (0.3)	1
発熱	1 (0.3)	1
感染症および寄生虫症		
虫垂炎	3 (1.0)	3
腎盂腎炎	2 (0.6)	2
蜂巣炎	1 (0.3)	1
感染性腹膜炎	1 (0.3)	1
大葉性肺炎	1 (0.3)	1
ムンプス	1 (0.3)	1
口腔ヘルペス	1 (0.3)	1
後腹膜膿瘍	1 (0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症		
術後激越	1 (0.3)	1
上腕骨骨折	1 (0.3)	1
処置後出血	1 (0.3)	1
硬膜下血腫	1 (0.3)	1
神経系障害		
片頭痛	1 (0.3)	1
失神	6 (1.9)	7
精神障害		
反抗挑戦性障害	1 (0.3)	1
パニック発作	1 (0.3)	1
自殺念慮	1 (0.3)	1
自殺企図[a]	1 (0.3)	1
生殖系および乳房障害		
精巣捻転	1 (0.3)	1

System Organ Class Preferred Term	S-877489 Total (N=314) n (%)	m
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
気胸	1 (0.3)	1

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population. Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

a The arrhythmia (Subject 047-0011) and the suicide attempt (Subject 049-0006) resulted in discontinuation of the subject from the study. The suicide attempt resulted in no medical event, no treatment was given, and the event was considered resolved on the same day.

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 28]

表 2.7.6.6.17-22　重篤な TEAE 発現症例の一覧

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 490	食欲減退 (Loss of appetite)	30	1/ 117	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復
		食欲減退 (Loss of appetite)	70	119/ -	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復
		初期不眠症 (Sleep onset insomnia)	50	11/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		発熱 (Fever)	70	108/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	70	108/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		常同症 (Stereotyped repetitive movements)	70	119/ 86	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		初期不眠症 (Difficulties to fall asleep)	70	222/ 87	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		精巣捻転 (Testis torsion)	70	355/ 2	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	女/ 15/ 白人/ 646	腹痛 (Abdominal pain)	50	9/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咽頭炎 (Pharyngitis)	70	19/ 8	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		腹痛 (Abdominal pain)	70	61/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	70	66/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
		ざ瘡 (Acne)	70	85/ 7	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		月経障害 (Menstruation disorder)	70	95/ 62	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Reduced appetite)	70	100/ -	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 軽快
		腹痛 (Abdominal pain)	70	116/ 199	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		悪心 (Nausea)	70	116/ 199	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		胃腸炎 (Gastroenteritis)	70	216/ 3	中等度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		嘔吐 (Vomiting)	70	234/ 12	中等度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	70	242/ 6	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		膀胱炎 (Bladder infection)	70	263/ 5	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		腱鞘炎 (Tendovaginitis)	70	328/ 18	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		腎盂腎炎 (Pyelonephritis)	70	337/ 18	高度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		咽頭炎 (Pharyngitis)	70	343/ 12	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		体重減少 (Reduced weight)	70	413/ 84	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		下腹部痛 (Lower abdominal pain)	70	557/ 1	高度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		浮動性めまい (Dizziness)	70	557/ 1	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		悪心 (Nausea)	70	557/ 1	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		下腹部痛 (Lower abdominal pain)	70	568/ 1	高度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		悪心	70	568/	中等度/	なし/

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
		(Nausea)		1	非重篤/ 関連なし	回復
		浮動性めまい (Dizziness)	70	568/ 1	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		視力低下 (Reduced visual acuity)	70	569/ 70	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	70	569/ 70	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		感覚鈍麻 (Hypoaesthesia)	70	569/ 91	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		適応障害 (Adjustment disorder)[e]	-	673/ 3	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 749	腱炎 (Achilles tendon inflammation)	70	210/ 17	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		歯の障害 (Orthodontic problem due to wisdom teeth leading to tooth extraction)	70	303/ 31	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		術後激越 (Agitated behavior after narcosis for planned tooth extraction)	70	334/ 1	高度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		呼気臭 (Halitosis)	70	383/ 369	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 608	失神 (Syncope)	50	87/ 0	中等度/ 重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		鼻咽頭炎 (Common cold)	50	164/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		失神 (Syncope)	50	195/ 0	高度/ 重篤/ 関連あり	休薬/ 回復
		状態悪化 (Oppositional defiant disorder exacerbation)	50	473/ 238	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		反抗挑戦性障害 (Oppositional defiant disorder exacerbation)	50	473/ 238	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		鼻出血 (Epistaxis)	50	525/ 56	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		鼻出血 (Epistaxis)[e]	-	626/ 11	軽度/ 非重篤/	適用なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
					関連なし	
[redacted]	男/ 15/ 白人/ 777	注意力維持の変化 (Iperfocusing)	70	18/ 4	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		多幸気分 (Euphoria)	70	18/ 4	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		食欲減退 (Lack of appetite)	70	18/ 676	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		失神 (Syncope)	70	19/ 0	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		擦過傷 (Superficial abrasion of the back)	70	19/ 10	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		注意力維持の変化 (Iperfocusing)	70	36/ 44	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		多幸気分 (Euphoria)	70	36/ 44	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
[redacted]	男/ 13/ 白人/ 730	食欲減退 (Lack of appetite)	50	65/ 15	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		発熱 (Pirexia)	70	329/ 5	軽度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		発熱 (Pirexia)	70	335/ 3	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 553	アトピー性皮膚炎 (Dyshidrosis for atopic skin)	70	21/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		発汗障害 (Dyshidrosis for atopic skin)	70	21/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		湿疹 (Facial eczema)	70	21/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		体重減少 (Weight loss)	70	120/ 41	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		浮動性めまい (Dizziness)	70	215/ 57	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		流涎過多 (Hyper-salivation)	70	215/ 57	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		疲労 (Tired)	70	245/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
		鼻咽頭炎 (Cold)	70	323/ 3	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		失神 (Syncope)	70	350/ 0	中等度/ 重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		浮動性めまい (Dizziness)	70	351/ 41	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		鼻咽頭炎 (Cold)	70	352/ 6	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		ベッカー母斑 (Becker nevus)	70	353/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 軽快
		鉄欠乏 (Iron deficiency)	70	353/ 30	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		浮動性めまい (Dizziness)	50	412/ 76	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		不安 (Anxiety)[e]	-	611/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 軽快
[redacted]	男/ 10/ 白人/ 709	頭痛 (Headache)	50	16/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Lack of appettit)	50	18/ 720	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	50	168/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		自殺念慮 (Suicidal ideation)	70	196/ -	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	70	247/ 2	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		気管支痙攣 (Bronchospasm)	70	440/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		気管支炎 (Acute bronchitis)	70	444/ 5	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		アレルギー性鼻炎 (Allergic rhinitis)	70	474/ 11	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		アレルギー性鼻炎 (Allergic rhinitis)	70	529/ 13	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		胃腸炎	70	564/	軽度/	なし/

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
		(Gatroenteritis)		1	非重篤/ 関連なし	回復
		扁桃炎 (Pultaceous tonsillitis)	70	675/ 2	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	女/ 9/ 白人/ 731	食欲減退 (Decressed appetite)	30	5/ 495	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	30	5/ 495	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		上腹部痛 (Stomachache)	30	9/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		口内乾燥 (Dryness of mouth)	30	14/ 10	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		発熱 (Fever)	50	45/ 10	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咳嗽 (Cough)	50	47/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		発熱 (Fever)	50	135/ 8	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咽頭炎 (Pharyngeal infection)	50	138/ 12	高度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		リンパ節炎 (Lymphodenitis)	50	141/ 9	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		齲歯 (Dental caries)	50	141/ 9	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		上腹部痛 (Stomachache)	50	276/ 308	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		口内乾燥 (Dryness of mouth)	50	276/ 308	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		食欲減退 (Decressed appetite)	50	556/ 28	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	50	556/ 28	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		口内乾燥 (Dryness of mouth)	30	656/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復

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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 735	頭痛 (Headache)	30	1/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	50	19/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		体重減少 (Weight loss)	50	20/ 316	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		頭部損傷 (Dizziness due to hit on the head)	70	63/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		浮動性めまい (Dizziness due to hit on the head)	70	63/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		情動鈍麻 (Blunted affect)	70	84/ 168	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		発熱 (Pyrexia)	50	94/ 2	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		口腔ヘルペス (Oral Herpes)	50	94/ 3	中等度/ 非重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		口腔内痛 (Oral pain)	50	94/ 8	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		口腔ヘルペス (Oral herpes)	50	98/ 4	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
[redacted]	男/ 13/ 白人/ 734	咳嗽 (Cough)	30	5/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	50	7/ 11	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		抑うつ気分 (Sadness)	50	15/ 12	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		上腹部痛 (Stomachache)	50	19/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	50	244/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		口腔咽頭痛 (Throat pain)	50	330/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		虫垂炎 (Acute appendicitis)	30	494/ 1	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 13/ 白人/ 726	抜歯 (Premolars removed)	30	1/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Apetite decrease)	30	2/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 軽快
		ウイルス感染 (Viral process)	70	72/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		疼痛 (Pain)	70	170/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		上腕骨骨折 (Humerus fracture)	70	191/ 4	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	70	194/ 282	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		血中成長ホルモン減少 (Growth delay due to growth hormone)	70	693/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		成長遅延 (Growth delay due to growth hormone)	70	693/ -	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 730	食欲減退 (Less Apetite)	30	1/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 未回復
		眼充血 (Red eye)	50	22/ 9	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咳嗽 (Cought)	70	176/ 2	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		鼻咽頭炎 (Cold)	70	244/ 4	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		腹痛 (Abdominal pain)	70	328/ 2	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		ざ瘡 (Acne)	70	613/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 軽快
		咳嗽 (Cough)	70	674/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 728	体重減少 (Weight decrease)	50	27/ 57	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		感染性腹膜炎 (Peritonitis)	70	552/ 14	高度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	女/ 16/ 白人/ 729	食欲減退 (Reduced appetite)	50	16/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 軽快
		悪心 (Nausea)	50	16/ 6	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		初期不眠症 (Initial insomnia)	50	68/ 238	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		失神 (Syncope)	50	216/ 0	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	男/ 15/ 白人/ 729	伝染性単核症 (Tonsillitis [Mononucleosis])	50	82/ 23	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		失神 (Syncope)	50	329/ 0	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		パニック発作 (Panic attack)	50	329/ 0	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		過換気 (Breathing difficulties [Hyperventilation])	50	329/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	女/ 12/ 白人/ 721	上腹部痛 (Stomach pain)	50	85/ 5	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Reduced appetite)	50	115/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 軽快
		扁桃炎 (Recurrent tonsillitis requiring tonsillectomy)	50	131/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		処置による疼痛 (Pain after tonsillectomy)	50	131/ 14	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		処置後出血 (Severe bleeding after tonsillectomy)	50	133/ 0	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		疲労 (Fatigue)	50	134/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 軽快
		体重減少 (Weight loss)	50	134/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 軽快
		易刺激性 (Irritability)	50	134/ 54	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		易刺激性 (Irritability)	50	189/ 59	軽度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
[redacted]	男/ 17/ 白人/ 127	第一度房室ブロック (Abnormal significant ECG. 1st degree AV block. without clinical singificancy)[e]	-	0/ 88	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
		食欲減退 (Loss of appetite)	30	1/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	増量/ 未回復
		精神的機能障害 (Mental impairment)	70	23/ 5	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		気胸 (Pneumothorax)	50	75/ 64	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		第一度房室ブロック (Abnormal significant ECG. 1st degree AV-block)[e]	-	141/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 未回復
		心拍数減少 (Decrease of heart rate investigations)[e]	-	141/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 未回復
		血圧上昇 (Elevation of blood pressure)[e]	-	141/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 112	蜂巣炎 (Cellulitis)	50	101/ 5	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		僧帽弁閉鎖不全症 (AMV cleft)	50	112/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		大葉性肺炎 (Lobar pneumonia)	50	112/ 9	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		低色素性貧血 (Hypochromic anemia)	50	112/ 28	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
		右脚ブロック (Minor RBBB)	50	112/ 28	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 728	不眠症 (Insomnia)	30	1/ 2	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		上腹部痛 (Stomach ache)	30	2/ 1	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	30	2/ 1	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	30	20/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不眠症	50	24/	中等度/	なし/

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
		(Insomnia)		17	非重篤/ 関連あり	回復
		食欲減退 (Appetite reduction)	50	24/ 650	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		頭痛 (Headache)	50	26/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		咳嗽 (Cough)	50	42/ 6	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		皮膚乾燥 (Dry facial skin)	50	63/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		中耳炎 (Bilateral otitis media)	50	108/ 7	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不眠症 (Insomnia)	50	155/ -	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 未回復
		ムンプス (Mumps)	50	345/ 29	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頭痛 (Headache)	50	416/ 83	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		上腹部痛 (Stomach ache)	30	729/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
		食欲減退 (Reduced appetite)	30	729/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
[redacted]	男/ 7/ 白人/ 729	食欲減退 (Decreased appetite)	50	25/ 73	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		初期不眠症 (Difficulties fall asleep)	50	25/ 73	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		自律神経失調 (Instability autonomic nervous system)	50	250/ -	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 未回復
		結膜炎 (Conjunctivitis acuta)	50	250/ 5	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		細菌叢異常症 (Intestini tenuis-concomitant bacterial)	50	250/ 5	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 719	片頭痛 (Migrain headache)	50	174/ 2	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		体重減少	50	252/	軽度/	なし/

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
		(Loss of weight)		498	非重篤/ 関連あり	回復
[redacted]	男/ 14/ 白人/ 443	硬膜下血腫 (Subdural haematoma)	70	441/ 2	軽度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不整脈 (Cardiac arrythmia)	70	443/ 4	高度/ 重篤/ 関連あり	中止/ 回復
		心筋症 (Cardiomyopathia)	70	443/ 4	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 254	悪心 (Nausea)	30	-/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		筋力低下 (Muscular weakness)	30	1/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		注意力障害 (Aggitated and emotional in situations where attention is required)	50	27/ -	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 軽快
		上腹部痛 (Stomach ache)	70	146/ 5	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		インフルエンザ (Flu)	70	146/ 5	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		嘔吐 (Vomit)	70	166/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		発熱 (Fever)	70	168/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		腎盂腎炎 (Complex phyelonephritis with hospitalisation)	70	173/ 11	高度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 黒人，アフリカ系アメリカ人/ 77	上腹部痛 (Stomach ache)	30	1/ 13	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		口内乾燥 (Dry mouth)	30	1/ 13	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		食欲減退 (Less appetite)	30	1/ 22	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		嘔吐 (Vomit)	30	3/ 0	中等度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		嘔吐 (Vomit after breakfast	50	8/ 0	軽度/ 非重篤/	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
		and medication intake)			関連あり	
		睡眠障害 (Sleeping problems)	50	14/ 14	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		鼻咽頭炎 (Cold)	70	15/ 8	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		呼吸困難 (Problems with breathing)	70	15/ 8	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		末梢冷感 (Cold hands and feet)	70	15/ 8	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		自殺企図 (Suicide attempt)	70	61/ 0	高度/ 重篤/ 関連なし	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 727	失神 (Syncope)	70	216/ 0	中等度/ 重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		裂傷 (Chin laceration)	70	216/ 9	中等度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Chage of study medication because loss of appetite)	70	282/ 144	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
		食欲減退 (Loss of appetite)	70	282/ 228	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		末梢性浮腫 (Swollen finger right hand)	30	426/ 28	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		食欲減退 (Change study medication because loss of appetite)	30	427/ 83	中等度/ 非重篤/ 関連あり	減量/ 回復
[redacted]	男/ 13/ 白人/ 163	頭痛 (Headache)[e]	-	-26/ 140	軽度/ 非重篤/ 関連なし	適用なし/ 回復
		食欲減退 (Loss of appetite)	50	8/ 21	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		易刺激性 (Irritability)	50	12/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		不眠症 (Sleep difficulties)	50	17/ 12	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		感情不安定 (Emotional lability)	50	22/ 99	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		嘔吐	50	114/	軽度/	なし/

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
		(Vomiting)		22	非重篤/ 関連なし	回復
		虫垂炎 (Appendicitis)	50	149/ 23	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
		後腹膜膿瘍 (Retoperitoneal abcess)	50	157/ 15	中等度/ 重篤/ 関連なし	休薬/ 回復
[redacted]	女/ 14/ 白人/ 386	浮動性めまい (Dizziness)	30	2/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		体重減少 (Weight loss)	30	7/ 7	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		食欲減退 (Loss of appetite)	30	7/ 380	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		呼気臭 (Halitosis)	50	8/ 1	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		腹痛 (Abdominal pain)	50	9/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		蒼白 (Pale skin)	50	21/ 63	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		感情の貧困 (Emotional flatness)	50	21/ 93	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		体重減少 (Weight loss)	50	21/ 203	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		浮動性めまい (Dizziness)	70	24/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		月経困難症 (Menstrual pain)	50	84/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		頚部痛 (Neck pain)	50	103/ 65	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		浮動性めまい (Dizzines)	50	168/ 140	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		嘔吐 (Vomit)	50	231/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		月経困難症 (Menstrual pain)	50	231/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		末梢冷感 (Cold extremities)	50	304/ 0	軽度/ 非重篤/	なし/ 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/ 重篤度/ 因果関係	治験薬の処置/ 転帰
					関連あり	
		嘔吐 (Vomit)	50	304/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		腹痛 (Abdominal pain)	50	310/ 0	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		動悸 (Palpitations)	50	310/ 2	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		血腫 (Legs hematoma)	50	357/ 56	軽度/ 非重篤/ 関連なし	なし/ 回復
		末梢冷感 (Cold extremities)	50	358/ 4	軽度/ 非重篤/ 関連あり	なし/ 回復
		虫垂炎 (Acute appendicitis)	50	385/ 1	高度/ 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 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.
e　TEAE 集計期間外に発現した事象.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Section 15，Table 4.4.2，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 2.7.6.6.17-23 に，投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外) を表 2.7.6.6.17-24 に示す.

投与中止に至った TEAE は, 安全性解析対象集団 314 例のうち 39 例 (12.4%) に発現した.

投与中止に至った TEAE のうち，高頻度に発現した事象は，食欲減退 (2.2%)，薬効欠如 (1.9%)，易刺激性及び抑うつ気分 (各 1.3%)，並びに不眠症及びチック (各 1.0%) であった.

投与中止に至った TEAE のうち，2 件は重篤で高度の TEAE であった (患者 ID [redacted] に発現した不整脈及び患者 ID [redacted] に発現した自殺企図). 自殺企図は，治療薬を要することなく発現日に回復した. その他の高度の TEAE は 12 件であり, その内訳は食欲減退 (2 例), 無感情，薬効欠如，頭痛，初期不眠症，不眠症，易刺激性，悪心，蒼白，精神運動亢進及び嘔吐 (各 1 例) であった．59 件の投与中止に至った TEAE のうち，攻撃性 (1 件)，精神運動亢進，自殺企図，頻脈 (1 件) 及び錯感覚の 5 件を除く全ての TEAE が副作用と判断された.

表 2.7.6.6.17-23 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 Total (N=314) n (%)	m
Any TEAEs leading to Discontinuation of Investigational Product	39 (12.4)	59
心臓障害		
不整脈 [a]	1 (0.3)	1
チアノーゼ	1 (0.3)	1
頻脈	2 (0.6)	2
眼障害		
瞬目過多	1 (0.3)	1
胃腸障害		
悪心	1 (0.3)	1
嘔吐	1 (0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		
薬効欠如 [b]	6 (1.9)	6
易刺激性	4 (1.3)	4
末梢性浮腫	1 (0.3)	1
臨床検査		
体重減少	2 (0.6)	2
代謝および栄養障害		
食欲減退	7 (2.2)	7
体重増加不良	1 (0.3)	1
筋骨格系および結合組織障害		
成長遅延	1 (0.3)	1
筋攣縮	1 (0.3)	1
神経系障害		
頭痛	1 (0.3)	1
錯感覚	1 (0.3)	1
精神運動亢進	1 (0.3)	1
精神障害		
攻撃性	2 (0.6)	2
無感情	2 (0.6)	2
抑うつ気分	4 (1.3)	4
情動障害	1 (0.3)	1
初期不眠症	1 (0.3)	1
不眠症	3 (1.0)	3
言葉もれ	1 (0.3)	1
気分動揺	1 (0.3)	1
強迫性障害	1 (0.3)	1
落ち着きのなさ	1 (0.3)	1
睡眠障害	1 (0.3)	1
自殺企図 [a]	1 (0.3)	1
チック	3 (1.0)	3
皮膚および皮下組織障害		
多汗症	1 (0.3)	1
血管障害		
高血圧	1 (0.3)	1
起立性低血圧	1 (0.3)	1
蒼白	1 (0.3)	1

a The arrhythmia (Subject 047-0011) and the suicide attempt (Subject 049-0006) were serious TEAEs.

b Lack of efficacy (in the opinion of the investigator), was to be reported as an AE in this study. Five additional subjects were discontinued from the study due to lack of efficacy, but this was not reported as a TEAE or as a protocol deviation for any of these subjects.

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

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 29]

表 2.7.6.6.17-24　投与中止に至った TEAE の一覧 (重篤な有害事象以外)

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/ 9/ 白人/ 217	高血圧 (Hypertension)	50	168/ 49	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 206	食欲減退 (Poor appetite)	30	179/ 27	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		不眠症 (Sleep difficulties)	50	180/ 26	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 8/ その他/ 2	攻撃性 (Aggression)	30	2/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		不眠症 (Spleep difficulties)	30	1/ 2	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		言葉もれ (Constant talking)	30	2/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		強迫性障害 (Compulsive drawing)	30	2/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		落ち着きのなさ (Constant moving)	30	2/ 1	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		多汗症 (Sweaty, hot over face)	30	1/ 2	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 581	起立性低血圧 (Postural hypotension)	30	557/ 18	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 512	薬効欠如 (Lack of efficacy)	30	512/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 351	体重減少 (Weight lost)	70	308/ 44	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 7/ 白人/ 10	薬効欠如 (Lack of efficacy)	50	10/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 336	食欲減退 (Loss of appetite)	50	301/ 37	高度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 11/ 白人/ 91	易刺激性 (Irritability)	70	75/ 18	高度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 7/ 白人/ 76	薬効欠如 (Lack of efficacy)	30	76/ -	軽度/ 関連あり	中止/ 未回復

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/ 9/ 白人/ 29	食欲減退 (Lack of appetite)	50	22/ 36	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		抑うつ気分 (Subdued mood)	50	29/ 28	中等度/ 関連あり	中止/ 軽快
		睡眠障害 (Sleep disturbance)	50	29/ 28	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
		チック (Motor tics)	50	29/ 29	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 14/ 白人/ 345	易刺激性 (Irritability)	70	310/ 36	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		抑うつ気分 (Low mood)	70	310/ 36	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 313	末梢性浮腫 (Index finger swelling)	50	313/ 1	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 15/ 白人/ 183	易刺激性 (Irritability)	30	174/ 9	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 14/ 白人/ 110	筋攣縮 (Twitching)	30	20/ 118	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 678	成長遅延 (Delayed physical growth)	30	7/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 軽快
[redacted]	女/ 15/ 白人/ 93	薬効欠如 (Lack of efficacy)	70	90/ -	高度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 13/ 白人/ 310	薬効欠如 (Lack of efficacy)	70	252/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 13/ 白人/ 441	薬効欠如 (Lack of efficacy)	30	420/ 49	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 499	頻脈 (Tachycardia)	50	490/ 42	軽度/ 関連なし	中止/ 回復
		食欲減退 (Lost appetite)	50	490/ 42	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
		錯感覚 (Lost sensitivity [Fingers and mouth])	50	490/ 42	軽度/ 関連なし	中止/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 87	食欲減退 (Reduced appetite)	50	32/ 57	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]	男/ 15/ 白人/ 322	食欲減退 (Reduced appetite)	30	284/ 37	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 15/ 白人/ 28	チアノーゼ (Acrocyanos)	50	16/ 13	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 88	抑うつ気分 (Low mood)	30	41/ 55	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 11/ 白人/ 3	不眠症 (Sleeping difficulty)	30	1/ 4	高度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 17/ 白人/ 475	抑うつ気分 (Low mood)	70	461/ 18	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	女/ 12/ 白人/ 27	食欲減退 (Decrease of appetite)	50	25/ -	高度/ 関連あり	中止/ 軽快
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 57	攻撃性 (Agressivness)	70	55/ -	中等度/ 関連なし	中止/ 未回復
		精神運動亢進 (Psychomotor agitation)	70	53/ -	高度/ 関連なし	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 107	瞬目過多 (Eyes blinking-palpebral tics)	30	104/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
		チック (Eyes blinking-palpebral tics)	30	104/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	女/ 7/ 白人/ 2	無感情 (Apathic)	30	1/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
		悪心 (Nausea)	30	1/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
		頭痛 (Headache)	30	1/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
		初期不眠症 (Difficulties faling asleep)	30	1/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
		蒼白 (Pale)	30	1/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
		嘔吐 (Vomiting)	30	1/ 1	高度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 12/ 白人/ 161	頻脈 (Tachycardia)	50	161/ 0	中等度/ 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/ 9/ 白人/ 112	無感情 (Moodswings and apathy)	30	73/ 40	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
		気分動揺 (Moodswings and apathy)	30	73/ 40	中等度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 238	チック (Tic)	50	176/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 6/ 白人/ 167	体重減少 (Weight loss)	30	23/ 190	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 8/ 白人/ 61	情動障害 (Increased emotion)	50	28/ 50	軽度/ 関連あり	中止/ 回復
[redacted]	男/ 9/ 白人/ 140	易刺激性 (Irritability)	30	1/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復
[redacted]	男/ 10/ 白人/ 672	体重増加不良 (Lack of weight gain)	30	84/ -	中等度/ 関連あり	中止/ 未回復

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 5.3.5.2-07 Section 15，Table 4.4.6]

(F)　臨床検査

臨床検査は，スクリーニング時 (Visit −1) 及びスクリーニング (又は同意取得日のいずれか早い方) から 30 日超が経過した場合のみベースライン時 (Visit 0) に再測定した.

(G)　バイタルサイン

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は概ね増加したが，臨床的に問題となるものはなく，中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致していた．ベースラインからの平均増加量が定常となった評価時点は，脈拍数で Week 36，収縮期血圧で Week 60，拡張期血圧で Week 24 であった.

臨床的に重要と考えられる基準に該当した脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧はほとんどの被験者で一過性 (治験薬投与後に 1 回のみ発現) であった. ただし, 拡張期血圧が 80 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 10 mmHg 超であった 6〜12 歳の児童 43 例では，27 例で外れ値が治験薬投与後の複数の評価時点でみられ，さらに，このうち 18 例では連続した評

価時点でみられた．しかし，これらの 18 例のうち，外れ値が TEAE として報告された被験者は 2 例のみであった．

バイタルサインに関連した TEAE を表 2.7.6.6.17-25 に示す．MedDRA 基本語で「心拍数増加」，「血圧上昇」，「収縮期血圧上昇」，「拡張期血圧上昇」，「頻脈」，「動悸」，「高血圧」，「低血圧」及び「起立性低血圧」であった事象を，バイタルサインに関連した TEAE とした．

安全性解析対象集団 314 例では，頻脈が 9 例 (2.9%)，動悸が 5 例 (1.6%) 及び心拍数増加が 2 例 (0.6%) に発現した．高血圧が 2 例 (0.6%) ，血圧上昇が 1 例 (0.3%) に発現し，起立性低血圧は 1 例 (0.3%) に発現した．重症度が中等度の事象は，頻脈 2 例，動悸 1 例，心拍数増加 1 例及び高血圧 2 例，高度の事象は頻脈 1 例であり，その他は軽度であった．

バイタルサインに関連した TEAE のうち，投与中止に至った事象は，頻脈 2 例，高血圧及び起立性低血圧が各 1 例であった．

表 2.7.6.6.17-25　バイタルサインに関連した TEAE (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	S-877489 Total (N=314) n (%)	m
心臓障害		
頻脈	9 (2.9)	12
動悸	5 (1.6)	6
臨床検査		
心拍数増加	2 (0.6)	2
血圧上昇	1 (0.3)	1
血管障害		
高血圧	2 (0.6)	2
起立性低血圧	1 (0.3)	1

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population. Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
m = number of events; n = number of subjects experiencing the event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 44]

(H)　体重・BMI

体重及び BMI について，投与開始後の初期にベースラインからのわずかな減少が認められたが，これは中枢刺激薬投与時の既知の作用と一致していた．体重及び BMI の Z スコアは，初めの 36 週間で低値にシフトし，その後は比較的一定であった．

体重の測定値が得られた 313 例のうち，体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は 112 例 (35.8%)，7%以上増加した被験者は 129 例 (41.2%) であった．

体重減少に関連した TEAE (MedDRA 基本語が「体重減少」) は 63 例 (20.1%) に 68 件発現した [2.7.6.6.17.2 (5) (C) 参照]．

各評価時点の被験者の年齢に基づく体重，BMI 又は身長のカテゴリ (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) がベースライン時に 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大半では，投与期中の各 Visit (Visit 1～13) 及び LOTA 時に他のカテゴリへのシフトは認められなかった．

(I) 心電図

心電図に臨床的に問題となる傾向は認められず，心電図に関連した TEAE はいずれの被験者でも報告されなかった．

(J) BPRS-C

BPRS-C 合計スコアの平均値 (標準偏差) は，ベースラインの 19.1 (11.14) から Visit 4 の 8.4 (7.52) まで持続的に減少 (改善) した．Visit 4 から Visit 13 までは，比較的一定であった．

項目 6 (自殺念慮) がやや高度，高度又は非常に高度であった被験者は 3 例であった．このうち，やや高度であった被験者は 2 例 [患者 ID [redacted] (Visit 5 及び 6) 及び患者 ID [redacted] (Visit 1)] であった．患者 ID [redacted] では，Visit 5 で C-SSRS の「死んでしまいたいという願望」及び「積極的な自殺念慮―具体性なし」が報告された．項目 6 (自殺念慮) が非常に高度であった 1 例 (患者 ID [redacted]) では，その後 TEAE として自殺企図が報告された．当該事象は重篤で高度の TEAE であり，治験中止に至った事象であったが，治験薬との関連なしと判断され，治療を要することなく回復した．当該被験者の C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動の項目は，自殺企図の TEAE 発現後では「はい」に該当したが，事象発現前では該当しなかった．

項目 9 (幻覚) がやや高度，高度又は非常に高度の被験者はいなかった．

(K) C-SSRS

投与期に C-SSRS で自殺念慮又は自殺行動の項目が「はい」に該当した被験者を表 2.7.6.6.17-26 に示す．

自殺念慮又は自殺行動の項目が「はい」に該当した被験者は，少なかったものの認められた．

投与期に自殺念慮の 1 つ以上の項目が「はい」に該当した被験者は 7 例であった．投与期に自殺行動の 1 つ以上の項目が「はい」に該当した被験者は 2 例であったが，そのうち 1 例で報告された自殺企図は誤りであった．投与期に自殺の意図を伴わない自傷行為の項目が「はい」に該当した被験者は 1 例であった．

表 2.7.6.6.17-26　C-SSRS : 投与期に自殺念慮又は自殺行動の項目が「はい」に該当した被験者 (安全性解析対象集団)

		S-877489 Total (N=313)
Suicidal ideation	n	7
Wish to be dead	n (%)	7 (2.2)
Non-specific active suicidal thoughts	n (%)	3 (1.0)
Active suicidal ideation with any method	n (%)	1 (0.3)
Active suicidal ideation with some intent to act	n (%)	0
Active suicidal ideation with specific plan and intent	n (%)	1 (0.3)
Suicidal behavior	n	2[a]
Actual attempt	n (%)	2 (0.6)[a]
Interrupted attempt	n (%)	1 (0.3)
Aborted attempt	n (%)	0
Preparatory acts or behavior	n (%)	0
Suicidal behavior present	n (%)	1 (0.3)
Completed suicide	n (%)	1 (0.3)[b]
Non-suicidal self-injurious behavior	n (%)	1 (0.3)

Note: Values show all on-treatment responses and percentages are based on the number of subjects with response (yes or no) for any questions 1 (Wish to be Dead) and 2 (Non-Specific Active Suicidal Thoughts) at that visit.

a A suicide attempt was erroneously reported for Subject 022-0003 (refer to CSR Appendix 16.2, Listing 7.1 and Listing 8.5.4).

b A completed suicide was erroneously reported for Subject 049-0006 (refer to CSR Appendix 16.2, Listing 7.1 and Listing 8.5.4).

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 54]

重篤な TEAE として自殺念慮が 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現し，当該事象は軽度で，治験薬との関連なしと判断された．当該事象発現後の C-SSRS で「死んでしまいたいという願望」が「はい」に該当した．当該被験者は C-SSRS で自殺企図を誤って報告されたが，TEAE としては報告されなかった．

また，重篤な TEAE として自殺企図が 1 例 (患者 ID [redacted]) に発現し，当該事象は高度で，治験薬との関連なしと判断された．当該事象は治療を要することなく回復した．事象発現前に C-SSRS で「はい」に該当した項目はなく，事象発現後の早期中止時 Visit では自殺念慮 (「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」,「積極的な自殺念慮―具体的な計画及び実行する意思あり」) 及び自殺行動 (「自殺企図」,「中断された自殺企図」,「自殺行動」,「自殺既遂」) が「はい」に該当したと報告されたが，このうち「自殺既遂」は誤りであった．

(L)　Tanner 分類

Tanner 分類の結果は，被験者の身体的/性的成熟度と概ね一致しており，女児及び男児のいずれも発達段階が進んだことを示した．S-877489 を最長 2 年間投与した時，身体的/性的成熟度に臨床的に問題となる傾向は認められなかった．

(M)　CANTAB

CANTAB の主要な評価項目のベースラインからの変化率を表 2.7.6.6.17-27 に示す．

CANTAB の結果，S-877489 を最長 2 年間投与した時，神経認知機能に問題となる徴候は認められなかった.

表 2.7.6.6.17-27 CANTAB の主要な評価項目のベースラインからの変化率 (安全性解析対象集団)

	Mean Percent Change from Baseline					
Cognitive Measure	Week 4	Week 24	Week 48	Week 72	Week 104	LOTA
DMS, Percent Correct	4.0	1.7	2.7	3.3	-1.6	-1.3
DMS, Median Reaction Time (msec)	-4.2	-6.6 ↑	-7.0 ↑	-12.6 ↑	-8.2 ↑	-6.5 ↑
SST, Reaction Time (msec)	-14.9 ↑	-18.9 ↑	-23.8 ↑	-26.9 ↑	-29.8 ↑	-25.7 ↑
SWM, Total Between Errors	-15.7 ↑	-22.8 ↑	-30.9 ↑	-35.0 ↑	-40.2 ↑	-32.6 ↑
RTI, Simple Median Reaction Time	-1.6	-1.5	-3.7	-2.1	-4.3	-2.6
RTI, 5-Choice Median Reaction Time	-2.1	-0.4	-2.6	-2.2	-5.0	-3.1

Note: ↑ : > 5% change from baseline in the direction of improvement.
Note: ↓ : > 5% change from baseline in the direction of deterioration.
DMS = Delayed Matching to Sample; LOTA = last on-treatment assessment; RTI = Reaction Time; SST = Stop Signal Task; SWM = Spatial Working Memory.

[出典：添付資料 5.3.5.2-07 Table 58]

2.7.6.6.17.3 結論

- 本治験に登録された 6 歳以上 17 歳以下の小児の ADHD 患者に対し，S-877489 を 1 日 1 回投与した時の忍容性は概ね良好であった.
- S-877489 を最長 2 年間投与した時の安全性プロファイルは，治験期間が 1 年間以内の先行試験でみられた S-877489 の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた. 先行試験で検討した安全性の評価項目 (TEAE，バイタルサイン，心電図，身長及び体重，BPRS-C 並びに C-SSRS) に新たな又は予測できない安全性の徴候は認められなかった.
- Tanner 分類及び CANTAB の結果から，S-877489 を最長 2 年間投与した時，身体的/性的成熟度及び神経認知機能評価に，臨床的に問題となる傾向は認められなかった.
- ADHD RS-IV，CGI-I 及び CGI-S による評価の結果から，S-877489 の投与により，投与期中の最終評価時点 (及び投与期中の各 Visit) の ADHD 症状はベースラインと比較して改善した.

2.7.6.7.1 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01)

[添付資料 5.3.5.4-01]

2.7.6.7.1.1 試験方法

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.A01
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，無作為化，単盲検，プラセボ及び実薬対照，用量漸増
目的	主要目的 • 中枢刺激薬乱用歴のある健康成人を対象に，S-877489 を単回経口投与した時の安全性及び忍容性を，即放性 *d*-アンフェタミン及びプラセボと比較して評価し，薬物嗜好性を予備的に推測する． 副次目的 • S-877489 のアンフェタミン様の乱用可能性を評価するための後続のクロスオーバー試験で用いる S-877489 の用量を決定する．
治験デザイン	本治験は，中枢刺激薬乱用歴のある成人を対象とした，無作為化，単一施設，単盲検，プラセボ及び実薬対照，用量漸増試験であり，スクリーニング期及び用量漸増評価期で構成された． 被験者は文書同意し，スクリーニング期で登録された．既往歴及び精神病歴，12 誘導心電図測定，臨床検査，尿妊娠検査，呼気検査，尿中薬物検査，尿検査並びにバイタルサイン測定を実施した．適格性基準を全て満たした被験者は，30 日以内に入院を予定し，治験期間を通して入院した．入院時に既往歴及び精神病歴を更新し，診察した．臨床検査，尿妊娠検査，呼気検査，尿中薬物検査，尿検査，12 誘導心電図測定並びにバイタルサイン測定を再度実施した．さらに，被験者のオピオイド依存性の有無を確認するためナロキソン (Narcan®) を投与した (ナロキソンチャレンジ)．オピオイドの身体依存があり，治験参加に不適格と判断された被験者を退院させ，必要に応じて治療を勧めた． 適格性基準を満たした被験者は，3 コホート (各コホート 4 例) から成る S-877489 用量漸増評価期に移行した．コホート 1 では，S-877489 30，50，70 及び 100 mg を 48 時間以上の間隔で単回投与し，S-877489 の安全性及び忍容性を評価した．S-877489 の 4 用量 (30，50，70 及び 100 mg) の作用の程度を判断する対照薬及びベースラインとして，*d*-アンフェタミン (*d*-アンフェタミン硫酸塩) 40 mg (実薬対照) 及びプラセボを，ランダムな順序で単回投与した．*d*-アンフェタミン 40 mg は，過去の同様の乱用可能性評価試験で安全かつ問題なく使用されている．S-877489 100 mg 中のアンフェタミン遊離塩基は，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 中のアンフェタミン遊離塩基とモル数では等量であるが，S-877489 からの *d*-アンフェタミンの放出速度が遅いため，薬力学的作用の発現は緩徐である可能性がある． 各投与日の投与前，投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後に，バイタルサイン測定並びに自覚効果及び行動影響を評価した．血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の解析のため，上記と同じ評価時点で 5 mL ずつ採血した．各用量の投与結果を，各投与日の終了時に治験責任医師が評価した．投与中の用量の安全性及び忍容性データの許容性に基づき，高用量への増量の可否を治験責任医師が判断した．事前に規定した評価時点での臨床評価及び有害事象の評価により，安全性及び忍容性を評価した．S-877489 の投与により治験を継続できない影響が認められた場合，次の用量を単盲検でプラセボに置き換え，S-877489 用

	量漸増評価期を終了した．コホート 1 の 4 例で，S-877489 100 mg 投与時に認められた自覚効果及び心血管系に及ぼす影響が，*d*-アンフェタミン 40 mg 投与時よりも小さい場合，コホート 2 の 4 例に，S-877489 50，70，100 及び 130 mg，プラセボ及び *d*-アンフェタミン 40 mg をランダムな順序で投与することとした．その他の治験実施条件は，全てコホート 1 と同様とした．コホート 2 の被験者で，S-877489 130 mg 投与時に認められた自覚効果及び心血管系に及ぼす影響が，*d*-アンフェタミン 40 mg 投与時よりも小さい場合，コホート 3 の 4 例に，S-877489 70，100，130 及び 150 mg，プラセボ及び *d*-アンフェタミン 40 mg をランダムな順序で投与することとした．コホート 2 の被験者で，S-877489 130 mg 投与時に認められた自覚効果及び心血管系に及ぼす影響が，*d*-アンフェタミン 40 mg 投与時よりも大きい又は同程度の場合，コホート 3 ではコホート 2 と同用量の S-877489，プラセボ及び *d*-アンフェタミン 40 mg をランダムな順序で投与することとした．その他の治験実施条件は，全てコホート 2 と同様とした．
主な選択基準	18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性で，既往歴に基づく健康状態が良好であり，全ての安全性のパラメータが臨床的に許容可能な，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の中枢刺激薬乱用に関する基準に合致する者．
主な除外基準	貧血を含む急性疾患もしくは慢性疾患がある者，又はてんかんもしくは痙攣の既往歴がある者は除外した．スクリーニング Visit 前 30 日以内に治験薬を投与された者，又は 60 日以内に全血もしくは血漿を供血した者は除外した．薬物又はアルコールの身体的依存がある者は除外した．妊娠中又は授乳中の女性は除外し，妊娠の可能性がある女性は適切な避妊法の使用に同意することとした．
目標症例数	無作為割付け例として 12 例 (各コホート 4 例)
治験薬	S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル *d*-アンフェタミン硫酸塩 10 mg カプセル プラセボカプセル (盲検性を維持するため，オーバーカプセル化した．)
投与方法	登録された日に基づき，被験者を以下の 3 コホートのうち 1 つに無作為に割付けた． • コホート 1 S-877489 30，50，70 及び 100 mg，*d*-アンフェタミン 40 mg，プラセボ • コホート 2 S-877489 50，70，100 及び 130 mg，*d*-アンフェタミン 40 mg，プラセボ • コホート 3 S-877489 70，100，130 及び 150 mg，*d*-アンフェタミン 40 mg，プラセボ 6 日間の各投与日に S-877489，*d*-アンフェタミン (実薬対照) 又はプラセボカプセルのいずれかを単回投与した．治験期間中，全例に S-877489 4 用量 (30～150 mg のうち 4 用量)，*d*-アンフェタミン 40 mg (10 mg × 4 カプセル) 及びプラセボをそれぞれ単回投与した．各投与日に被験者が投与される治験薬 (用量) は，被験者が無作為に割付けられたコホート及び投与順序に従った．盲検性を維持するために，被験者は各投与時に 4 カプセル (S-877489 最大 3 カプセル + プラセボ 1 カプセル以上，*d*-アンフェタミン 10 mg 4 カプセル，又はプラセボ 4 カプセル) を服薬した．S-877489 4 用量，*d*-アンフェタミン 40 mg 及びプラセボをランダムな順序で投与し，各被験者での S-877489 の 4 用量の投与順序は漸増となるようにした． 投与間隔は 48 時間以上とした．治験薬は全て，10 時間の絶食後に投与し，投与後 4 時間は絶食とした．カプセルはそのまま服薬した．

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Cohort (n=4)</th><th>Placebo</th><th>d-amphetamine</th><th colspan="6">S-877489</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Yes</td><td>40 mg</td><td>30 mg</td><td>50 mg</td><td>70 mg</td><td>100 mg</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Yes</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>50 mg</td><td>70 mg</td><td>100 mg</td><td>130 mg</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Yes</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>70 mg</td><td>100 mg</td><td>130 mg</td><td>150 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>6 日間 (各投与 1 日)</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬力学：
S-877489 の各用量とプラセボ及び d-アンフェタミン 40 mg の投与前及び投与後の規定時間間隔で測定した薬力学的パラメータを用いて, 薬力学的作用を比較した.
1. Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQS) 及び Drug Rating Questionnaire-Observer (DRQO) 評価による多幸感に関する Liking Score の最大変化量
2. DRQS 及び DRQO 評価による不快感に関する Disliking Score の最大変化量
3. 収縮期及び拡張期血圧の投与前からの最大変化量
4. 脈拍数の投与前からの最大増加量
5. 不快な自覚効果の自発報告
薬物動態：
d-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンの各血漿中濃度データについてノンコンパートメント解析法を用いて以下の薬物動態パラメータを算出した.
• 投与時から投与 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24})
• 最高血漿中薬物濃度 (C_{max})
• 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})
安全性：
有害事象，臨床検査，診察，バイタルサイン及び心電図</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>薬力学：
薬物嗜好性評価及び心血管系測定値等の薬力学的評価項目の経時推移をプロットした．各薬力学的評価項目は，薬力学解析対象集団を対象に，薬剤 (関心のある効果) を固定効果, 被験者をブロック因子とした分散分析 (ANOVA) モデルを用いて解析後，最小二乗平均値の推定値，標準誤差，及び最小二乗平均値の 95% 信頼区間を治験薬別に示した.
薬物動態：
d-アンフェタミン及びリスデキサンフェタミンについて, 各評価時点での血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ (AUC, C_{max} 及び T_{max}) を，被験者数，平均値，標準偏差, 中央値, 最大値及び最小値を用いて, 各コホートの用量別に要約した.
薬物動態/薬力学の関係：
血漿中 d-アンフェタミン濃度と Liking Score 間の薬物動態/薬力学の関係を，全てのコホートを通して解析し，Pearson の相関係数を算出した.
安全性：
有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 7.1 を用いてコード化した. 治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現率は，各コホートの投与条件別に示した. 各投与日の治験薬投与後の評価時点のバイタルサインについて，治験薬投与前からの変化量を対応のある t 検定を用いて解析した.</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

実施スケジュールを表 2.7.6.7.1-2 に示す.

表 2.7.6.7.1-2　実施スケジュール

Visit	Screening	Admission	Confinement Period [a]						Discharge
Day	-2 to -30	1	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14
Informed consent	X								
Inclusion/exclusion	X	X							
Physical examination		X							X
Medical history	X	X							
Substance abuse history	X								
Vital signs [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X							X
Labs (hematology, chemistry, UA)	X	X							X
Pregnancy test (urine)	X	X							X
Urine drug screen [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Breathalyzer	X	X							
Naloxone challenge		X							
Randomization [d]		X							
Blood collection for PK			X	X	X	X	X	X	
Drug Rating Questionnaire – Subject			X	X	X	X	X	X	
Drug Rating Questionnaire – Observer			X	X	X	X	X	X	
Treatment Enjoyment Assessment Questionnaire								X	
Administer study medication [e, f]			X[e]	X	X	X	X	X	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X

a　Details for frequency and type of assessments each dosing period during the confinement period are specified in CSR Table 1 Section B; Day Number is only approximate.
b　Blood pressure, pulse, respiration, and oral temperature.
c　Urine samples will be collected daily during the confinement period for potential random drug screens; of these, up to two samples may be sent for testing.
d　Randomization will occur only after all the other procedures at admission have been completed.
e　Dosing may be delayed up to 50 hours from admission.
f　Any dosing day during the confinement period will be scheduled 48 hours after the previous dosing time; however, at the discretion of the investigator an inter-dose interval may be extended up to 96 hours.
ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetics; UA = urinalysis.

2.7.6.7.1.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を投与時期別及び治験薬別にそれぞれ表 2.7.6.7.1-3 及び表 2.7.6.7.1-4 に示す.

12 例が本治験に登録され, 全例が無作為に割付けられ, 治験薬を少なくとも 1 回投与された.

12 例のうち，1 例が治験を中止し，11 例が治験を完了した．1 例 (被験者 ID [redacted]) は 2 回目の治験薬投与後 (*d*-アンフェタミン 40 mg) に「反応性高血圧」により治験を中止したが，治験責任医師は治験の中止理由は有害事象ではないと判断した.

表 2.7.6.7.1-3　被験者の内訳 (投与時期別)

Characteristics	Parameter/Group	Subjects Enrolled n (%)	Subjects Randomized n (%)	Treatment Day 02-03	04-05	06-07	08-09	10-11	12-13
Enrolled		12 (100.0)	12 (100.0)	12	12	11	11	11	11
Randomized		12 (100.0)	12 (100.0)	12	12	11	11	11	11
Status of Completion	Completed	11 (91.7)	11 (91.7)	12	11	11	11	11	11
	Discontinued	1 (8.3)	1 (8.3)	-	1	-	-	-	-
Trial Status Detail	Completed	11 (91.7)	11 (91.7)	12	11	11	11	11	11
	Other	1 (8.3)	1 (8.3)	-	1	-	-	-	-

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 1.4.1]

表 2.7.6.7.1-4　被験者の内訳 (治験薬別)

Characteristics	Parameter /Group	Subjects Randomized n (%)	S-877489 30 mg	50 mg	70 mg	100 mg	130 mg	150 mg	*d*-amphetamine 40 mg	Placebo
No. of Subjects Dosed		12 (100.0)	4	8	12	11	7	3	12	11
Status of Completion	Completed	11 (91.7)	4	8	12	11	7	3	11	11
	Discontinued	1 (8.3)	-	-	-	-	-	-	1	-
Trial Status Detail	Completed	11 (91.7)	4	8	12	11	7	3	11	11
	Other	1 (8.3)	-	-	-	-	-	-	1	-

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 1.4.2]

(2)　解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 12 例を安全性の評価に用いた.

治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者のうち，実薬対照の投与を完了し，S-877489 を少なくとも 2 回投与された被験者 11 例を薬力学解析対象集団とした.

(3)　被験者背景因子

被験者背景因子を表 2.7.6.7.1-5 に示す.

登録された全ての被験者 (無作為割付けされた被験者と一致) は男性であった. 12 例中 10 例がアフリカ系アメリカ人，1 例が白人，1 例がアジア系アメリカ人であった. 被験者の年齢は，29.0～52.0 歳，平均年齢 (標準偏差) は 43.0 歳 (5.9 歳) であった. 年齢区分別では 12 例中 1 例が 18～35 歳，11 例が 36～55 歳であった.

被験者の体重は 58.0～94.0 kg で，平均体重は 74.6 kg であった. 身長は 160.0～183.0 cm で，平均身長は 172.8 cm であった. 3 コホート間で被験者背景因子は同様であった.

表 2.7.6.7.1-5 被験者背景因子 (無作為割付けされた被験者)

Characteristics	Category/Parameter	Total (N=12)
Ethnicity/Race [n (%)]	Caucasian	1 (8.3)
	African American	10 (83.3)
	Asian American	1 (8.3)
Gender [n (%)]	Male	12 (100.0)
Height (cm)	Mean	172.8
	SD	6.7
	Median	174.0
	Min-Max	160.0-183.0
Weight (kg)	Mean	74.6
	SD	10.8
	Median	72.0
	Min-Max	58.0-94.0
Age (years)	Mean	43.0
	SD	5.9
	Median	44.0
	Min-Max	29.0-52.0
REALM Test Score	Mean	61.8
	SD	7.6
	Median	64.5
	Min-Max	43.0-66.0

Max = maximum; Min = minimum; REALM = Rapid Estimation of Adult Literacy in Medicine; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 3]

(4) 薬力学

(A) DRQS 及び DRQO

各 DRQ パラメータについて，ANOVA モデルに基づき，治験薬投与前から投与 6 時間後までの DRQ Score の最小二乗平均値 (標準誤差) を表 2.7.6.7.1-6 に示す.

DRQS Liking Score について，S-877489 30～150 mg 投与時では，*d*-アンフェタミン 40 mg 投与時よりも自覚効果が概ね小さいことが示唆された. 一方, DRQS Disliking Score について，S-877489 50～130 mg 投与時では，*d*-アンフェタミン 40 mg 投与時及びプラセボ投与時よりも自覚効果が大きいことが示された. S-877489 30～150 mg の用量範囲では，明らかな用量依存性はみられず，DRQS Liking Score と DRQO Liking Score 間の明らかな相関も認められなかった.

表 2.7.6.7.1-6 治験薬投与前から投与 6 時間後までの DRQ Score

Drug	Maximum Change		Time to Maximum Change	
	Least Square Mean	Standard Error	Least Square Mean	Standard Error
1) Do you like the drug effect you are feeling now? (Liking – Subject)				
Placebo	0.591	2.139	0.671	0.307
d-amphetamine 40 mg	7.833	2.006	1.292	0.254
S-877489 30 mg	0.171	3.725	0.490	0.565
S-877489 50 mg	5.539	2.563	0.888	0.431
S-877489 70 mg	7.167	2.006	2.058	0.387
S-877489 100 mg	5.227	2.139	1.431	0.330
S-877489 130 mg	7.831	2.759	1.729	0.430
S-877489 150 mg	1.730	4.330	1.760	0.565

Drug	Maximum Change		Time to Maximum Change	
	Least Square Mean	Standard Error	Least Square Mean	Standard Error
2) Does the subject like the drug? (Liking – Observer)				
Placebo	0.473	1.932	0.839	0.313
d-amphetamine 40 mg	6.417	1.813	1.375	0.259
S-877489 30 mg	-0.168	3.366	0.294	0.577
S-877489 50 mg	2.993	2.315	0.146	0.440
S-877489 70 mg	5.167	1.813	1.764	0.395
S-877489 100 mg	4.110	1.932	1.242	0.337
S-877489 130 mg	6.269	2.493	1.876	0.439
S-877489 150 mg	8.420	3.912	1.324	0.577
3) Do you dislike the drug effect you are feeling now? (Disliking – Subject)				
Placebo	4.515	2.142	0.559	0.209
d-amphetamine 40 mg	3.917	2.010	0.917	0.173
S-877489 30 mg	-0.731	3.731	0.855	0.385
S-877489 50 mg	6.328	2.567	1.326	0.293
S-877489 70 mg	8.750	2.010	1.268	0.263
S-877489 100 mg	7.333	2.142	1.341	0.225
S-877489 130 mg	8.227	2.763	1.294	0.293
S-877489 150 mg	0.682	4.337	0.592	0.385
4) Does the subject dislike the drug? (Disliking – Observer)				
Placebo	0.644	1.901	0.498	0.258
d-amphetamine 40 mg	0.250	1.783	0.542	0.214
S-877489 30 mg	-0.602	3.310	1.012	0.476
S-877489 50 mg	5.436	2.277	1.591	0.363
S-877489 70 mg	4.583	1.783	1.549	0.326
S-877489 100 mg	6.826	1.901	1.487	0.278
S-877489 130 mg	6.356	2.452	1.315	0.362
S-877489 150 mg	1.865	3.848	0.611	0.476

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 4]

(B)　心血管系測定値

収縮期血圧の推移

コホート 1 では，プラセボ投与直後にはほとんど変動がみられず，その後，日内変動による上昇がみられた．*d*-アンフェタミン 40 mg では投与直後に上昇し，投与 2～3 時間後にピークに達した．S-877489 の各用量では投与直後に *d*-アンフェタミン 40 mg よりも緩やかに上昇し，投与 3～4 時間後にピークに達した．収縮期血圧について，S-877489 の用量依存性は認められなかった．

コホート 2 では，プラセボ投与直後にはほとんど変動はみられず，その後，日内変動による上昇がみられた．*d*-アンフェタミン 40 mg では投与直後に上昇し，投与 2～3 時間後にピークに達した．S-877489 の各用量では投与直後に *d*-アンフェタミン 40 mg と同程度上昇し，投与 3～5 時間後にピークに達した．投与直後の収縮期血圧変動について，S-877489 の用量依存性は認められなかった．

コホート 3 では，プラセボで日内変動による上昇がみられた．*d*-アンフェタミン 40 mg では投与直後に上昇し，投与 2～3 時間後にピークに達した．S-877489 の各用量では投与直後に *d*-アンフェタミン 40 mg と同程度上昇し，投与 3～5 時間後にピークに達した．投与直後の収縮期血圧変動について，S-877489 の用量依存性は認められなかった．

拡張期血圧の推移

コホート 1 では，プラセボと比較して，*d*-アンフェタミン 40 mg では平均 25 mmHg の上昇がみられ，投与 2～4 時間後にピークに達した後，24 時間後まで持続した．S-877489 では平均 10～15 mmHg の上昇がみられ，*d*-アンフェタミン 40 mg よりも上昇の程度は小さく，持続せず，用量依存性もみられなかった．

コホート 2 では，プラセボと比較して，*d*-アンフェタミン 40 mg では平均 15 mmHg の上昇がみられ，投与 2～3 時間後にピークに達した．S-877489 でも *d*-アンフェタミン 40 mg と同程度の平均 10～15 mmHg の上昇がみられ，投与 3～4 時間後にピークに達した．拡張期血圧の上昇は持続せず，用量依存性もみられなかった．

コホート 3 では，プラセボと比較して，*d*-アンフェタミン 40 mg では平均約 20 mmHg の上昇がみられ，投与 1.5～2 時間後にピークに達した．S-877489 でも *d*-アンフェタミン 40 mg と同程度の上昇がみられ，投与 2～3 時間後にピークに達した．拡張期血圧の上昇は持続せず，用量依存性もみられなかった．

脈拍数の推移

コホート 1～3 のプラセボ投与直後にはほとんど変動はみられず，その後，日内変動による増加がみられた．*d*-アンフェタミン 40 mg では投与直後に減少し，その後，より大きな増加が認められた．S-877489 は *d*-アンフェタミン 40 mg と同様の変動を示したが，変動は小さく用量依存性は認められなかった．

(5)　薬物動態

(A)　*d*-アンフェタミン

投与薬剤別の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータについて，コホート 1 の結果を表 2.7.6.7.1-7 に，コホート 2 の結果を表 2.7.6.7.1-8 に，コホート 3 の結果を表 2.7.6.7.1-9 に示す．また，平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移について，コホート 1 の結果を図 2.7.6.7.1-1 に，コホート 2 の結果を図 2.7.6.7.1-2 に，コホート 3 の結果を図 2.7.6.7.1-3 に示す．

S-877489 単回投与時の *d*-アンフェタミンの AUC 及び C_{max} は，S-877489 30～130 mg の用量範囲で，用量依存性を示したが，コホート 3 の 130 mg と 150 mg との間で，AUC 及び C_{max} の増大は認められなかった．T_{max} の中央値は 2.99～4.49 時間で，S-877489 の用量間では概ね同程度であった．*d*-アンフェタミン 40 mg 投与時の T_{max} の中央値は 2.00 時間であった．これは，S-877489 からの *d*-アンフェタミンの放出速度が即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩よりも遅いことを示唆している．投与 4 時間後までの部分 AUC (AUC_{0-1}，AUC_{0-2}，AUC_{0-3}，AUC_{0-4}) の結果から，S-877489 由来の *d*-アンフェタミンの吸収速度は，単回投与後の数時間では *d*-アンフェタミン硫酸塩よりも顕著に遅かった．

表 2.7.6.7.1-7 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (コホート 1)

PK Parameters	S-877489 30 mg	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	S-877489 100 mg	*d*-amphetamine 40 mg	Placebo
AUC_{0-1} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	4
Mean	2.474	4.169	5.059	6.608	19.81	3.420
SD	4.526	3.420	3.999	0.2401	8.913	2.269
AUC_{0-2} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	4
Mean	17.32	25.31	29.71	39.55	107.3	6.518
SD	9.531	12.81	17.14	4.008	27.76	4.998
AUC_{0-3} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	4
Mean	44.41	63.35	79.94	108.0	208.3	9.576
SD	16.72	21.16	31.59	13.78	52.31	7.799
AUC_{0-4} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	4
Mean	72.96	108.3	140.1	186.3	303.8	12.54
SD	22.11	29.53	42.58	25.72	73.92	10.51
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	4
Mean	447.2	682.6	951.6	1143	1402	41.72
SD	81.59	173.2	171.6	253.2	327.4	48.96
C_{max} (ng/mL)						
N	4	4	4	4	4	4
Mean	31.1	48.3	65.3	81.9	109	4.09
SD	7.08	12.0	13.0	14.2	25.7	2.21
T_{max} (hr)						
N	4	4	4	4	4	4
Median	3.48	4.49	4.49	3.07	2.00	0.49
Min-Max	2.00-4.97	3.93-5.00	2.98-5.00	3.00-6.00	2.00-4.97	0.00-3.00

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

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-analytical Analysis Report, Pages 104, 105, 107, 110, 116, 119]

表 2.7.6.7.1-8 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (コホート 2)

PK Parameters	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	S-877489 100 mg	S-877489 130 mg	*d*-amphetamine 40 mg	Placebo
AUC_{0-1} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	3
Mean	1.471	4.808	6.265	10.10	15.05	6.514
SD	1.146	1.170	2.473	7.242	7.505	1.220
AUC_{0-2} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	3
Mean	16.61	38.65	30.55	52.82	81.45	12.63
SD	6.361	7.605	13.04	14.76	28.14	2.320
AUC_{0-3} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	3
Mean	44.30	90.29	86.91	135.8	164.1	18.33
SD	12.56	14.90	29.32	24.78	39.93	3.443
AUC_{0-4} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	3
Mean	76.94	143.5	165.3	232.3	245.5	23.73
SD	17.50	19.88	40.94	36.39	46.63	4.553

PK Parameters	S-877489 50 mg	S-877489 70 mg	S-877489 100 mg	S-877489 130 mg	*d*-amphetamine 40 mg	Placebo
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)						
N	4	4	4	4	4	3
Mean	512.1	762.5	1249	1511	1199	88.17
SD	93.84	72.55	241.8	168.3	108.0	23.74
C_{max} (ng/mL)						
N	4	4	4	4	4	4
Mean	34.1	57.2	85.0	102	87.5	5.24
SD	5.69	5.17	14.9	11.3	8.74	3.66
T_{max} (hr)						
N	4	4	4	4	4	3
Median	3.50	2.99	4.00	4.01	2.00	0.00
Min-Max	3.00-5.98	2.97-5.00	4.00-5.00	2.98-6.00	1.98-5.00	0.00-0.00

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

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-analytical Analysis Report, Pages 106, 108, 111, 113, 117, 120]

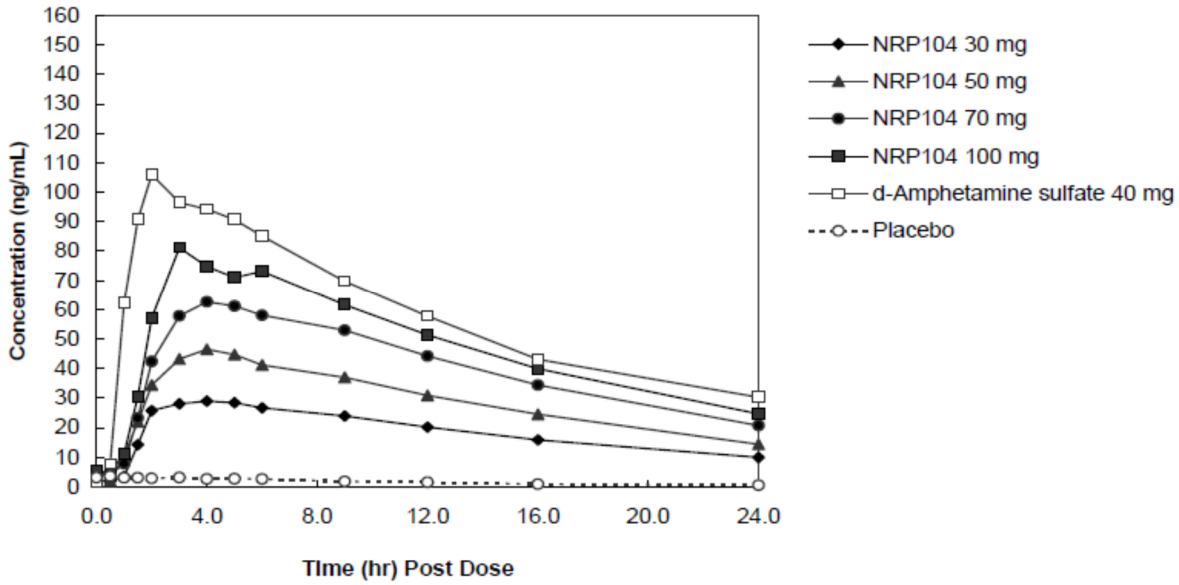
表 2.7.6.7.1-9 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (コホート 3)

PK Parameters	S-877489 70 mg	S-877489 100 mg	S-877489 130 mg	S-877489 150 mg	*d*-amphetamine 40 mg	Placebo
AUC_{0-1} (ng·hr/mL)						
N	4	3	3	3	4	3
Mean	3.038	7.676	15.85	11.58	22.71	8.718
SD	1.296	3.138	4.576	5.289	14.03	6.290
AUC_{0-2} (ng·hr/mL)						
N	4	3	3	3	4	3
Mean	40.55	40.07	78.34	66.39	115.1	16.85
SD	5.473	1.725	27.63	12.97	29.63	12.11
AUC_{0-3} (ng·hr/mL)						
N	4	3	3	3	4	3
Mean	105.8	117.0	193.1	176.1	217.8	24.52
SD	16.47	9.152	41.47	29.10	35.64	17.75
AUC_{0-4} (ng·hr/mL)						
N	4	3	3	3	4	3
Mean	172.2	213.1	323.7	304.8	312.1	32.05
SD	25.07	21.10	45.55	41.84	41.91	23.43
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)						
N	4	3	3	3	4	3
Mean	942.4	1384	1943	1872	1354	121.8
SD	94.12	144.3	125.5	213.3	243.2	109.4
C_{max} (ng/mL)						
N	4	3	3	3	4	3
Mean	68.7	104	136	138	111	9.13
SD	11.5	14.1	10.2	7.93	8.44	6.57
T_{max} (hr)						
N	4	3	3	3	4	3
Median	3.50	3.97	3.00	3.00	2.00	0.00
Min-Max	2.98-4.00	3.00-4.98	2.98-3.00	3.00-6.00	1.50-2.00	0.00-1.00

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

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-analytical Analysis Report, Pages 109, 112, 114, 115, 118, 121]

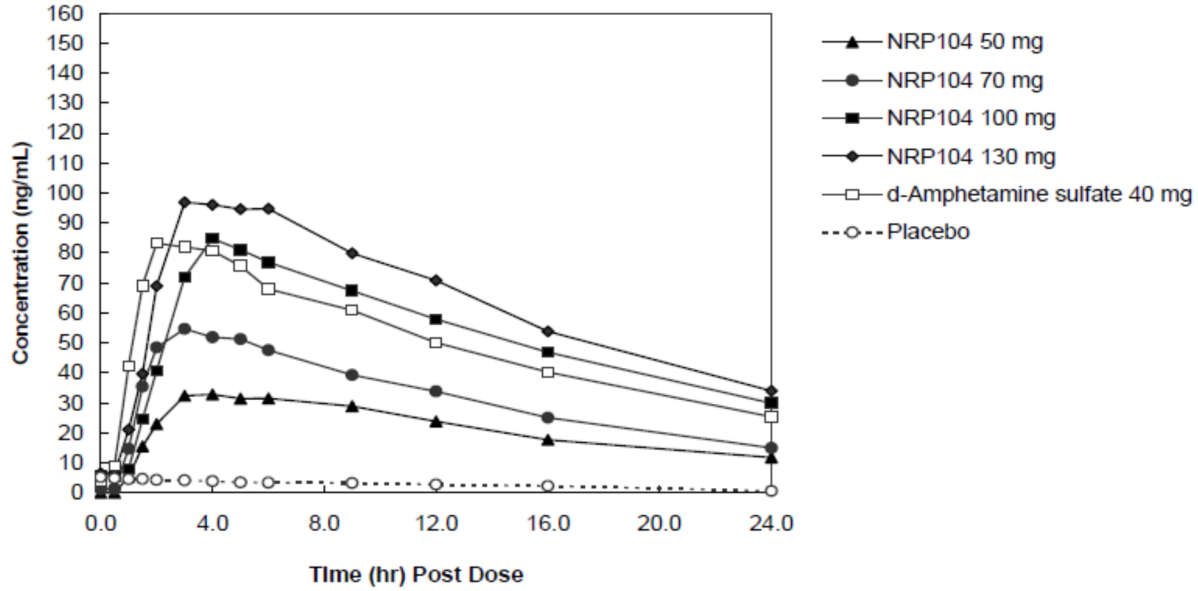
図 2.7.6.7.1-1 平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (コホート 1)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Figure 1]

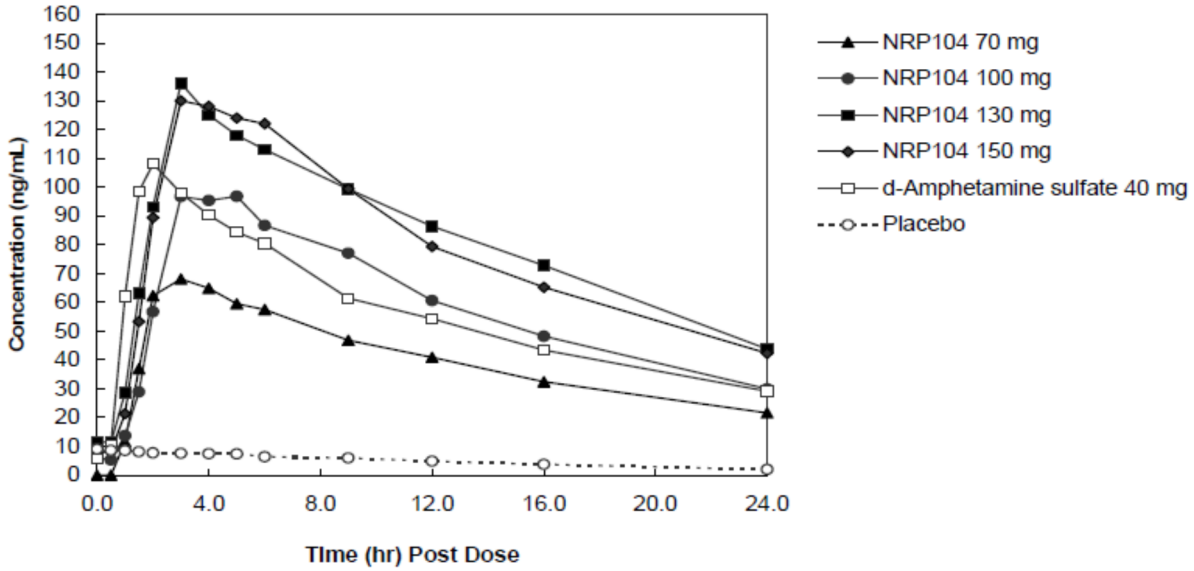
図 2.7.6.7.1-2 平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (コホート 2)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Figure 2]

図 2.7.6.7.1-3　平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (コホート 3)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Figure 3]

(B)　薬物動態/薬力学の関係

血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と薬力学的主要評価項目である Liking Score 間の関係を探索するため，各治験薬の投与前から投与 24 時間後の DRQS 及び DRQO Liking Score と血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の全コホートを通した平均値から，Pearson の相関係数を算出した．血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と Liking Score の相関係数を表 2.7.6.7.1-10 に示す.

d-アンフェタミン 40 mg 投与時では, DRQS 及び DRQO Liking Score と血漿中 *d*-アンフェタミン濃度間の Pearson の相関係数は有意に大きく (P < 0.01)，DRQS Liking Score で 0.813，DRQO Liking Score で 0.711 であった．一方，プラセボ投与時では，DRQS 及び DRQO Liking Score と血漿中 *d*-アンフェタミン濃度間の Pearson の相関係数は小さく，有意ではなかった．相関係数は，DRQS Liking Score で 0.231，DRQO Liking Score で 0.222 であった.

S-877489 30～150 mg 投与時では，DRQS 及び DRQO Liking Score と血漿中 *d*-アンフェタミン濃度間の Pearson の相関係数は，DRQS Liking Score で 0.472～0.624，DRQO Liking Score で 0.036～0.668 であった．S-877489 の用量内で比較した時，Pearson の相関係数は，150 mg 投与時 (DRQS Liking Score：0.529，DRQO Liking Score：0.036) で 130 mg 投与時 (DRQS Liking Score：0.624，DRQO Liking Score：0.668) よりも小さかった.

以上の結果から，血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と Liking Score 間の相関は，*d*-アンフェタミン 40 mg で S-877489 の各用量よりも明らかに強いことが示された.

表 2.7.6.7.1-10　血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と Liking Score の相関係数

Treatment	Statistics	Liking - Subject	Liking - Observer
S-877489 30 mg	Pearson r	0.573	0.345
	P value	0.041*	0.249
S-877489 50 mg	Pearson r	0.472	0.541
	P value	0.104	0.056
S-877489 70 mg	Pearson r	0.587	0.612
	P value	0.035*	0.026*
S-877489 100 mg	Pearson r	0.611	0.653
	P value	0.027*	0.015*
S-877489 130 mg	Pearson r	0.624	0.668
	P value	0.023*	0.013*
S-877489 150 mg	Pearson r	0.529	0.036
	P value	0.063	0.908
d-amphetamine 40 mg	Pearson r	0.813	0.711
	P value	0.001*	0.006*
Placebo	Pearson r	0.231	0.222
	P value	0.447	0.466

* P<0.05.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 8]

(6)　安全性

(A)　投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.7.1-11 に示す.

登録例 12 例全例が無作為に割付けられ，治験薬の投与を計 45 回受けた.

S-877489 の用量別では，4 例が 30 mg，8 例が 50 mg，12 例が 70 mg，11 例が 100 mg，7 例が 130 mg 及び 3 例が 150 mg の投与を受けた．また，12 例が *d*-アンフェタミン 40 mg を，11 例がプラセボの投与を受けた.

表 2.7.6.7.1-11　投与期間の内訳

Characteristics	Parameter/ Group	S-877489							*d*-amphetamine 40 mg	Placebo
		Any	30 mg	50 mg	70 mg	100 mg	130 mg	150 mg		
No. of Subjects Dosed	N	12	4	8	12	11	7	3	12	11
No. of Single Doses Received	Counts	45	4	8	12	11	7	3	12	11

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 3.1.1]

(B)　有害事象の要約

本治験では, 死亡例, 重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった. 治験期間全体で治験薬投与例 12 例中 8 例 (67%) に 24 件の有害事象が報告された. このうち TEAE は 22 件であった.

TEAE 22 件は全て軽度であり，高度の TEAE は発現しなかった．治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された TEAE は 10 件，おそらく関連ありと判断された TEAE は 3 件であった.

(C)　有害事象・副作用の一覧

いずれかの治験薬で 10%超に発現した TEAE を表 2.7.6.7.1-12 に示す.

投与回数で補正しない場合，S-877489 投与時に 12 例中 7 例 (58.3%)，*d*-アンフェタミン投与時に 12 例中 4 例 (33.3%)，プラセボ投与時に 11 例中 1 例 (9.1%) で TEAE が報告された．S-877489 の用量別では 50 mg で 8 例中 3 例 (37.5%), 70 mg で 12 例中 3 例 (25.0%) 及び 100 mg で 11 例中 4 例 (36.4%) であり，30，130 及び 150 mg 投与時に TEAE は発現しなかった.

S-877489 投与時に最も発現率の高かった TEAE は，頭痛 (50.0%) であった．*d*-アンフェタミン投与時に最も発現率の高かった TEAE は，静脈穿刺部位反応 (16.7%) であった.

治験薬とおそらく関連ありと判断された TEAE は, S-877489 投与時に 12 例中 1 例 (8.3%) に発現した頭痛 2 件及び *d*-アンフェタミン投与時に 12 例中 1 例 (8.3%) に発現した血圧上昇 1 件のみであった.

表 2.7.6.7.1-12　いずれかの治験薬で 10%超に発現した TEAE

Preferred Term (MedDRA 7.1)	No. (%) of Subjects Reporting		
	Placebo N=11	S-877489 N=12	*d*-amphetamine N=12
Any Events	1 (9.1)	7 (58.3)	4 (33.3)
頭痛	1 (9.1)	6 (50.0)	0 (0)
静脈穿刺部位疼痛	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)
静脈穿刺部位反応	0 (0)	2 (16.7)	2 (16.7)

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 4.2.1]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

(E)　重要な有害事象 (治験中止に至った有害事象)

治験中止に至った有害事象は認められなかった.

1 例 (被験者 ID [redacted]) は 2 回目の治験薬投与後 (*d*-アンフェタミン 40 mg) に「反応性高血圧」により治験を中止したが，治験責任医師は治験の中止理由は有害事象ではないと判断した.

(F)　臨床検査

有害事象として報告された治験薬投与後の臨床検査値異常はなく，退院時に臨床的に問題となるような臨床検査値の異常は認められなかった.

(G)　バイタルサイン

S-877489 を 30～100 mg の用量範囲で投与した時の血圧及び脈拍数への影響は, *d*-アンフェタミン 40 mg 投与時よりも小さく，S-877489 130～150 mg の用量範囲では *d*-アンフェタミン 40 mg 投与時と同程度であった．血圧及び脈拍数に対する S-877489 の最大効果到達時間は,

d-アンフェタミン 40 mg よりも約 1 時間遅かった.

(H) 診察

治験中に発現した心血管系の異常が，退院時に治験責任医師により 1 件認められた．この異常は,「血圧 150/90」と記載され，*d*-アンフェタミン 40 mg 投与後に「反応性高血圧」により治験を中止した被験者 (被験者 ID [redacted]) に認められた.

(I) 心電図

退院時に QT/QTc 間隔が 450 msec 超であった被験者はおらず，臨床的に問題となるような心電図異常は報告されなかった.

2.7.6.7.1.3 結論

S-877489 100 mg 中のアンフェタミン遊離塩基は，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 中のアンフェタミン遊離塩基とモル数では等量である. S-877489 は 30～150 mg の用量範囲で, *d*-アンフェタミン 40 mg と比較して自覚効果及び行動影響は同程度又は高く，多幸感が低く，不快感が高い傾向にあり，最大効果到達時間は遅かった．S-877489 の血圧上昇の程度は，*d*-アンフェタミンと同程度であったが，最大効果到達時間は遅かった．自覚効果又は心血管系に及ぼす影響のいずれも，S-877489 30～150 mg の用量範囲で明らかな用量依存性はみられなかった．S-877489 を単回投与した時，*d*-アンフェタミンの AUC 及び C_{max} は 30～130 mg の用量範囲で用量依存性を示したが，$AUC_{0\text{-}24}$ の増大は 130 mg と 150 mg との間で認められなかった．中枢刺激薬乱用者に対する S-877489 の 30～150 mg の用量範囲での投与は，安全性に問題はなく，忍容性は良好であった.